



Hvað eru BRCA gen?

Málþing 11. júní 2013

Jórunn Erla Eyfjörð

Læknadeild Háskóla Íslands



BRCA = Breast Cancer
p.e. BRCA1 og BRCA2 gen

BRCA1 & BRCA2 gen

- Við erum öll með tvö eintök af báðum þessum merkilegu genum
 - Eitt erft frá föður, annað frá móður
- Þau ákvarða prótein sem gegna mikilvægum hlutverkum - og við getum ekki verið án
- Sum okkar hafa erft eitt gallað eintak af *BRCA1* eða *BRCA2* og eru í aukinni áhættu á að fá brjóstakrabbamein og fleiri krabbamein

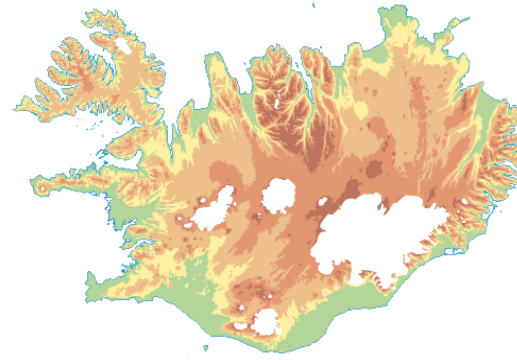
Brjóstakrabbamein og erfðir



Stökkbreytingar í *BRCA*-genum tengjast aukinni krabbameinsáhættu:

- *BRCA1* krabbamein í brjóstum og eggjastokkum
- *BRCA2* brjóstakrabbamein í konum & körlum, blöðruhálskirtils- og briskrabbamein
- Stór gen – ólíkar basaraðir
- Fjöldi *BRCA* stökkbreytinga greindur í heiminum sumar algengar, aðrar sjaldgæfar, margar fornar

BRCA breytingar á Íslandi



Tvær *BRCA* landnemabreytingar:

- *BRCA1 G5193A*, finnst í < 1% kvenna sem með brjóstakrabbamein á Íslandi
- *BRCA2 999del5*, finnst í 6-7% kvenna sem greinast hér með brjóstakrabbamein

BRCA1 genið er gert óvirkt með sviperfðabælingu, *epigenetic inactivation*, í amk ~10% brjóstaæxla

Hlutverk BRCA1 og BRCA2

- Bæði genin eru skilgreind sem DNA-viðgerðargen
- Afurð *BRCA1* gens gegnir mörgum hlutverkum í viðgerð, stjórn DNA eftirmyndunar og frumuhnings
- Afurð *BRCA2* hefur hlutverk við nákvæma viðgerð á tvíþátta DNA brotum, við DNA eftirmyndun og síðast en ekki síst, viðhald og vernd litningaenda, svokallaðra *telomera*

Of lítið af virku próteini.....

- Oftast er nóg að hafa eitt heilt eintak af þessum genum – og helming af eðlilegu próteinmagni
- en við ákveðnar aðstæður, eins og td í brjóstavef getur þetta valdið vanda
- þá virðist ekki nóg af viðkomandi próteini til að gera við skemmdir eða ganga frá litningaendum
- Einnig getur vöntun á BRCA próteinum aukið líkur á annars konar skemmdum á erfðaefninu

Brjóstakrabbamein og erfðir

- Löngu áður en þessi *BRCA* gen voru þekkt var ljóst að brjóstakrabbamein var mun algengara í sumum fjölskyldum en öðrum
- Leitað skýringa alþjóðlega og einnig hér
 - Hér á landi skipti vönduð Krabbameinsskrá KÍ og starf frumkvöðla þar miklu máli

Leit að genum sem tengdust aukinni áhættu á brjóstakrabbameini

- *Mary-Claire King* var fyrst að staðsettja slíkt gen, *BRCA1*, á litningi 17 með tengslaggreiningu árið 1990, eftir rannsóknir á fjölskyldum þar sem brjóst- og eggjastokkakrabbamein voru algeng
 - *BRCA1* genið var svo einangrað og staðsett á 17q21.31 árið 1994



Mary-Clair King var andmælandi hér við doktorsvörn Steinunnar Thorlacius 2000

Leit að BRCA2

- Strax ljóst eftir að *BRCA1* genið fannst að stökkbreytingar í því skýrðu aðeins hluta áhættu fjölskyldna
- Alþjóðlegri leit að brjóstakrabbamein áhættugenum var því haldið áfram, m.a. af *The Breast Cancer Linkage Consortium*
- Tveir hópar birtu svo nákvæma staðsetningu *BRCA2* gensins á litningi 13q13.1 um áramót 1995/1996

BRCA2

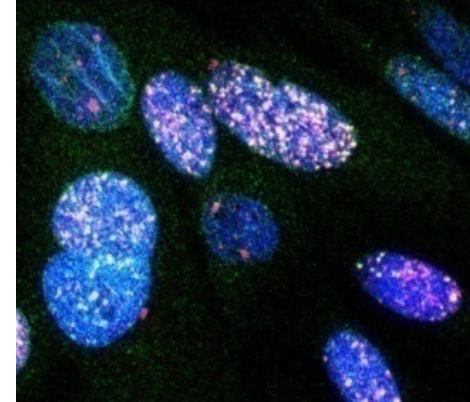
- Tókum ásamt Krabbameinsskrá virkan þátt í alþjóðlegri leit að *BRCA2*
- Vorum að rannsaka brjóstakrabbamein í körlum
- Birtum niðurstöður *BRCA2* tengslagreiningar í “karla” fjölskyldu í *The Lancet* 1995
- Fundum í framhaldi af staðsetningu gensins 5 basa úrfellingu, *BRCA2 999del5*, í sýni úr karli með brjóstakrabbamein, birt í *Nature Genetics* 1996

BRCA2 999del5

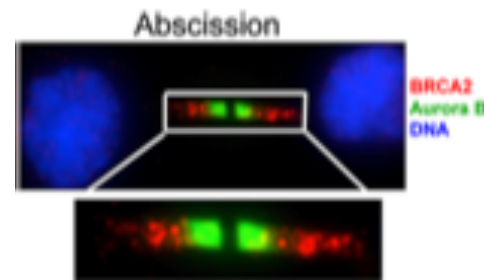
- Sama breyting í 16 af 21 fjölskyldum
- Víðtæk athugun sýndi að 6-7% kvenna með brjóstakrabbamein og ~ 40% karla sem greinst höfðu með brjóstakrabbamein voru arfberar
- Einnig aukin áhætta meðal arfbera á öðrum krabbameinum, svo sem í brisi og blöðruhálskirtli
- Gömul stökkbreyting með breytilega sýnd
- Höfum gert margvíslegar rannsóknir á hlutverki og áhrifum þessarar breytingar

Rannsóknir á hlutverkum BRCA2

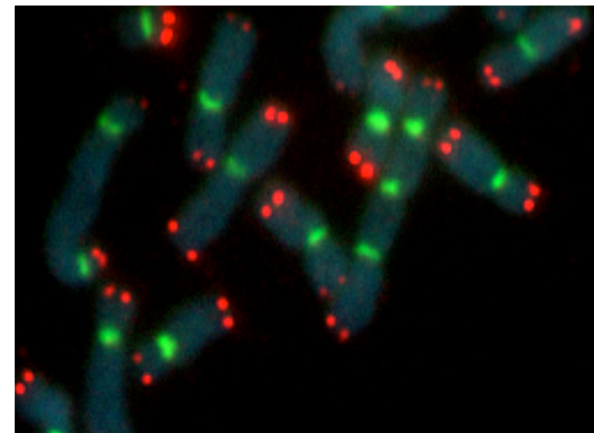
- DNA viðgerð á tvíþátta brotum og lyfjanæmi



- við frumuskiptingar



- við DNA eftirmyndun, vernd við vaxtarkvísl
- og viðhald litninga-enda, svokallaðra *telomera*



Mismunandi sýnd BRCA2

- Íslenskar *BRCA2* arfbera-fjölskyldur eru ólíkar þrátt fyrir að vera allar með sömu stökkbreytingu
- Brjóstakrabbamein í körlum í sumum fjölskyldum, blöðruhálskrabbamein í öðrum – briskrabbamein í enn öðrum
- Hvort og þá hvenær (á hvaða aldri) sjúkdómurinn kemur fram er líka misjafnt milli fjölskyldna
- Samkvæmt þessu geta aðrir þættir haft áhrif á sýnd/penetrance

Sameindagreining á æxlum

- Brjóstakrabbameinum almennt má skipta í 4-5 eða fleiri ólíka undirflokka
- Undirhópar eru misalvarlegir og horfur sjúklinga mismunandi
- Ólík meðferð líkleg til að henta ólíkum hópum
- Það kom á óvart að *999del5 BRCA2* brjóstæxli skiptast líka í ólíka undirhópa
 - sem þróast á ólíkan hátt
 - og tengjast ólíkum sjúkdómshorfum

Lengd litningaenda, telomeres

- Litningaóstöðugleiki og telomere-gallar eru áberandi í *BRCA2* brjóstaæxlum
- Kynslóða-áhrif sjást meðal *BRCA2* arfbera
 - Dætur greinast yngri en mæðurnar, þó leiðrétt sé fyrir stöðu sjúkdóms við greiningu
 - Eru líka með styttri litningaenda/*telomeres* í blóði en mæðurnar
- Lengd telomera er háð lífsstíl og umhverfisáhrifum
- Erum að m.a. að rannsaka þetta



Takk !