

LA FREQUENZA DI INATTIVAZIONE PREFERENZIALE DEL CROMOSOMA X IN DONNE PORTATRICI DI MUTAZIONI BRCA1 AUMENTA CON L'ETA'.

S Manoukian¹, S Tabano², FR. Grati^{3,4}, B Peissel¹, P Antonazzo⁴, V Pensotti^{1,5}, F Barbera^{1,5}, S Sirchia², P Radice^{1,5}, M. Miozzo²

¹ Oncologia Sperimentale, Istituto Nazionale Tumori, ² Genetica Medica, Università degli Studi di Milano, ³ Citogenetica e Biologia Molecolare, Lab. Toma, Busto Arsizio, ⁴ Clinica Ostetrica e Ginecologica II, IRCCS Fondazione Policlinico, ⁵ Fondazione FIRC di Oncologia Molecolare.

Premessa: Mutazioni costitutive nei geni BRCA1 e BRCA2 sono responsabili di una quota rilevante di famiglie con predisposizione ereditaria ai carcinomi della mammella e/o ovaio. Questi geni sono coinvolti nel mantenimento dell'integrità genomica attraverso il riconoscimento e la riparazione di lesioni al DNA, in cooperazione con un network di proteine. Inoltre, BRCA1 è coinvolto in un ulteriore meccanismo che riguarda esclusivamente le cellule femminili e che consiste nel processo di inattivazione del cromosoma X (XCI). Alcuni autori hanno ipotizzato una relazione tra stato di XCI preferenziale a livello costitutivo e suscettibilità allo sviluppo dei tumori della mammella e dell'ovaio. Tuttavia, i dati attualmente disponibili a riguardo risultano in parte contrastanti e solo un esiguo numero di donne con mutazioni predisponenti sono state esaminate (11 casi). Lo scopo della ricerca è di verificare se esiste una relazione tra stato preferenziale costitutivo di XCI e presenza di mutazioni germinali BRCA1 e/o BRCA2.

Materiali e Metodi: La casistica comprende: 226 donne BRCA1 +/-, 100 donne BRCA2 +/- e 177 donne senza storia familiare per tumori della mammella/ovaio. Dopo rilascio di un consenso informato, i DNA da sangue periferico sono stati analizzati per lo stato di XCI mediante test HUMARA e, nei casi non informativi, con il polimorfismo DXS6673E. I prodotti di PCR sono stati analizzati su sequenziatore automatico e quantificati. XCI preferenziale severa è stata definita per valori $\geq 90:10$. Sono state considerate 2 categorie a seconda dell'età (> o ≤ 55 anni), sulla base di dati che indicano la tendenza ad un incremento della frequenza di XCI preferenziale dopo i 50-60 anni.

Risultati: In tabella sono riportati i risultati relativi al gruppo di donne BRCA1 +/- vs i controlli. I risultati del gruppo di donne con mutazione germinale BRCA2 non indicano differenze significative rispetto ai controlli.

| | <55 anni | | >55 anni | | p |
|--------------------|----------|-------|----------|-------|-------|
| | n | % | N | % | |
| BRCA1 +/- carriers | 8/170 | 4.7 | 11/56 | 19.6% | .004* |
| Controlli | 10/81 | 12.3% | 16/96 | 16.7% | .50 |
| p | | .02* | | .64 | |

Conclusioni: Le donne BRCA1 +/- con età <55 anni presentano XCI preferenziale con una frequenza significativamente minore rispetto a quelle della popolazione di controllo. Con l'avanzare dell'età, la frequenza di XCI non-random subisce un incremento significativo soltanto nelle donne BRCA1 +/- . Sebbene il ruolo funzionale di BRCA1 nella determinazione dello stato di XCI non sia noto, i dati suggeriscono una relazione tra presenza di mutazione costitutiva e stabilità dello stato di XCI nel tempo. Al contrario, mutazioni a carico di BRCA2, sebbene valutate su un numero inferiore di casi, non sembrerebbero interferire con lo stato di XCI, rafforzando l'ipotesi che sia BRCA1 a partecipare al "commitment" e al mantenimento dello stato silenziato dell'X.