

Airc Quando il seno eredita il rischio di sviluppare il tumore

Paolo Peterlongo, ricercatore dell'Istituto Firc di Milano: «L'identificazione di una specifica mutazione genetica in una persona, che avviene con un test, è un vantaggio perché consente un'analisi specifica, dunque più rapida»

PREVENZIONE

«Predire il rischio significa indicare la probabilità media di sviluppare la malattia, non che essa si manifesti»

■ Uno studio, pubblicato sul New England Journal of Medicine, ha analizzato la predisposizione ad ammalarsi di tumore al seno legata a mutazioni genetiche. Abbiamo intervistato Paolo Peterlongo dell'Istituto Firc di Oncologia molecolare di Milano, coordinatore del contributo italiano alla ricerca cofinanziata dall'Airc, Associazione italiana per la ricerca sul cancro.

La mutazione di alcuni geni aumenta la probabilità di sviluppare un tumore al seno. Ai noti BRCA1 e BRCA2 si è aggiunto il PALB2, oggetto di un recente studio in collaborazione con l'Università di Cambridge e cofinanziato dall'Associazione italiana per la ricerca. Qual è il ruolo di PALB2?

Il nome «PALB2», come per molti altri geni, è un acronimo che deriva dal ruolo della proteina prodotta dal gene: Partner And Localizer of BRCA2. La proteina PALB2, infatti, interagisce con la proteina BRCA2 formando un complesso che ha un ruolo fondamentale nel riparare i danni al DNA che si originano ogni giorno nelle nostre cellule. Una mutazione «deleteria» nel gene PALB2 (come succede anche nei geni BRCA1 e BRCA2) determina la produzione di una proteina difettosa (mutata) che non ripara, o ripara con efficienza minore, il DNA. Questo difetto molecolare determina una probabilità elevata di sviluppare il tumore al

seno.

Com'è possibile sapere se si ha la mutazione genetica e quale vantaggio ne deriva da questa informazione?

Le mutazioni nel gene PALB2 sono identificate mediante il sequenziamento della regione di DNA che costituisce il gene. Il DNA è estratto da cellule solitamente ottenute da un prelievo di sangue. Come nel caso di BRCA1 e BRCA2, il test può dare un risultato negativo: quando non vengono identificate mutazioni; positivo: quando vengono identificate mutazioni deleterie; o incerto: quando vengono identificate mutazioni per le quali non conosciamo al momento l'effetto sulla proteina. Lo studio, al quale abbiamo collaborato, ha raccolto i dati di 154 famiglie di diversi Paesi con mutazioni in PALB2. Analizzando la presenza di tumori in queste famiglie è stato stimato che il rischio di ammalarsi di tumore al seno, se si è portatori di una mutazione, è circa del 30% ma raddoppia nel caso due parenti di primo grado (genitori e fratelli) siano affetti dalla malattia. In buona sostanza, essere portatori di una mutazione in PALB2 determina un rischio di sviluppare la malattia che è simile a quello conferito dalle mutazioni in BRCA2.

Se PALB2 venisse aggiunto ai geni che vengono attualmente analizzati per la ricerca delle mutazioni associate a rischio, oggi ci sarebbero gli strumenti diagnostici per predire il rischio di ammalarsi in un

maggior numero di persone. Predire significa evitare che la malattia si sviluppi, oppure significa avere

la possibilità di aggredirla ai suoi esordi, aumentando le probabilità di guarigione?

La frequenza delle mutazioni in PALB2 è stata studiata in diverse popolazioni. Le stime nella popolazione italiana indicano che, se PALB2 venisse aggiunto ai geni attualmente analizzati (BRCA1 e BRCA2), la frazione di individui nei quali sarebbe possibile stimare il rischio di sviluppare tumore al seno incrementerebbe in ge-

nerale di circa il 2%. Predire un rischio significa indicare la probabilità media che un individuo ha di sviluppare la malattia; non significa, dunque, evitare che la malattia si manifesti. Essere portatori di una mutazione e ricevere una «diagnosi di rischio» consente di attuare programmi di prevenzione primaria o secondaria. La prevenzione

primaria consente di abbassare le probabilità che la malattia si sviluppi mediante trattamenti di farmacoprevenzione o tramite la chirurgia profilattica (mastectomia). La prevenzione secondaria consiste nell'attuare programmi di sorveglianza (monitoraggio) con l'obiettivo di identificare la malattia in fase iniziale con conseguente incremento delle possibilità di guarigione. La sorveglianza consiste nella visita senologica ed esami strumentali non invasivi quali la mammografia e l'ecografia da eseguire periodicamente. Al momento, soprattutto nelle donne più giovani, sono in corso studi clinici per valutare l'efficacia

della risonanza magnetica.

Per le donne che hanno una familiarità di malattia, quali sono gli strumenti attualmente disponibili per un costante monitoraggio? La predisposizione ereditaria è un «vantaggio» in termini diagnostici o rappresenta solo un rischio?

Il tumore al seno è una malattia piuttosto comune, dunque sono molte le donne con almeno un parente di pri-

mo grado affetto. Di solito con «familiarità» si intende avere almeno due parenti affetti. In tale caso è raccomandabile partecipare ai programmi di sorveglianza o rivolgersi ai servizi di Genetica medica per valutare la possibilità di effettuare il test per la ricerca di mutazioni. L'identificazione di una specifica mutazione in un individuo rappresenta un vantaggio in quanto consente un'analisi specifica, (dunque più veloce e meno costosa rispetto al sequenziamento dell'intero gene) sugli altri membri della famiglia.

Si parla spesso degli insufficienti finanziamenti della ricerca italiana da parte delle istituzioni pubbliche. Qual è il «peso» di realtà quali l'Associazione italiana per la ricerca sul cancro nel consentire il progresso della ricerca? E qual è lo stato di salute della ricerca italiana in ambito oncologico?

Sicuramente i fondi pubblici destinati alla ricerca in Italia sono scarsi e mediamente equivalgono a meno della metà di quanto viene investito dalla maggioranza dei paesi europei. Airc è senz'altro la realtà nazionale che più contribuisce alla ricerca oncologi-

ca in Italia finanziando progetti scientifici la cui validità è certificata da esperti internazionali e borse di studio per i ricercatori più meritevoli. Nel campo della suscettibilità genetica al cancro, ed in altri campi della ricerca

oncologica, la carenza di fondi però non è l'unico problema. Per eseguire studi che portino a risultati statisticamente rilevanti è assolutamente necessario analizzare grosse casistiche che sono ottenute solo mediante la collaborazione tra diversi centri nazio-

nali ed internazionali. Troppo spesso, però, queste collaborazioni sono ostacolate da una scarsa padronanza dell'inglese e di una modesta capacità organizzativa e collaborativa. Un maggiore sforzo da parte di Università,

Ospedali e Centri di Ricerca pubblici e privati in queste direzioni è necessario per potere raggiungere risultati rilevanti che consentano di comprendere ulteriormente i meccanismi alla base della predisposizione genetica al cancro.

Anna Della Moretta

