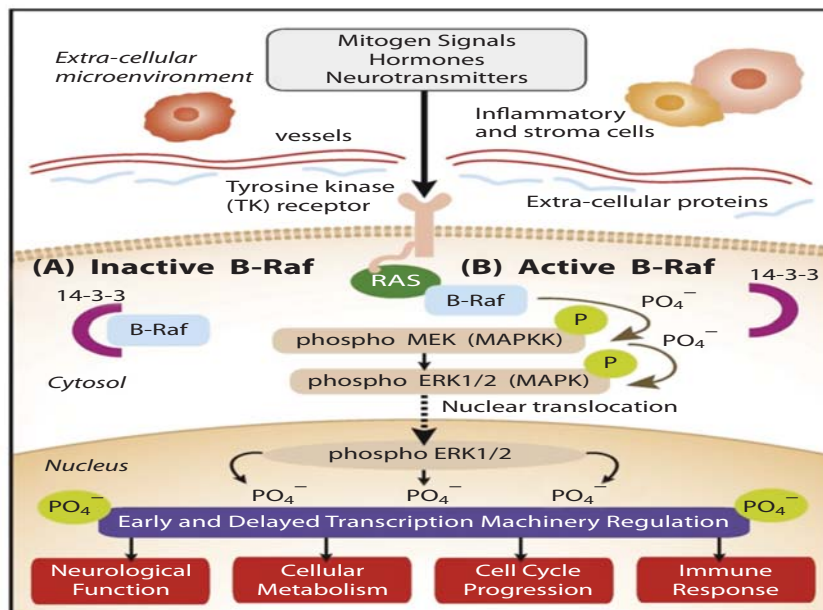


BRAF ΓΟΝΙΔΙΟ: ΒΑΣΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Καρκίνος του θυρεοειδούς και BRAF V600E μετάλλαξη

Το Θηλώδες Καρκίνωμα του θυρεοειδούς (PTC) είναι η πιο συχνή ενδοκρινική κακοήθεια, αντιπροσωπεύοντας το 85–90% όλων των καρκίνων του θυρεοειδούς. Γενετικές εναλλαγές όπως οι RET/PTC, RAS και B-τύπου Raf κινάσης (BRAF) μεταλλάξεις που αφορούν το σηματοδοτικό μονοπάτι των MAPK κινασών συχνά ανιχνεύονται σε PTC. Σε ποσοστά πάνω από το 90% των περιπτώσεων εντοπισμού μεταλλάξεων στο BRAF γονίδιο απαντάται η μεταστροφή T1799A, καταλήγοντας σε μια BRAF V600E μετάλλαξη. Η BRAFV600E είναι παρούσα στο ~50% των PTC και βρίσκεται επίσης σε επιθετικές ιστολογικές παραλλαγές του μικροθηλώδους PTC του θυρεοειδούς (~5%).

Η BRAF μετάλλαξη έχει δείχθει ότι εκφράζεται στα θυλακιώδη κύτταρα του θυρεοειδούς, ενώ η V600E γενετική μεταλλαγή της κινάσης, είναι η πιο συχνή γενετική αλλοίωση στα θηλώδη καρκινώματα του θυρεοειδούς. Τα τελευταία πέντε χρόνια, παρατηρείται ένα συνεχώς αυξανόμενο νούμερο εργασιών και δημοσιεύσεων σχετικά με τη παρουσία και εμπλοκή της BRAF V600E μετάλλαξης στον καρκίνο του θυρεοειδούς. Σε πολλές μορφές καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του θυρεοειδούς, η BRAF V600E φαίνεται να διαδραματίζει έναν κρίσιμο ρόλο στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την επιβίωση και κυτταρική αποδιαφοροποίηση. Το ανθρώπινο γονίδιο B-Raf, που εδράζεται στο 7q24 χρωμόσωμα, κωδικοποιεί μια κυτταροπλασματική κινάση σερίνης-θρεονίνης που ανήκει στην οικογένεια των Raf κινασών. Η BRAF σε σύγκριση με τις άλλες δύο λειτουργικές Raf κινάσες, την ARAF και CRAF στον άνθρωπο, έχει την υψηλότερη βασική δραστηριότητα κινάσης και είναι ο πιο ισχυρός ενεργοποιητής του σηματοδοτικού μονοπατιού των MAPK κινασών. Το μονοπάτι των MAPK κινασών είναι ένα ενδοκυττάριο μεταγωγικό μονοπάτι που είναι απαραίτητο για την διεκπεραίωση κυτταρικών διαδικασιών όπως η κυτταρική ανάπτυξη, ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση και η απόπτωση ως απόκριση σε εξωκυττάρια ερεθίσματα.



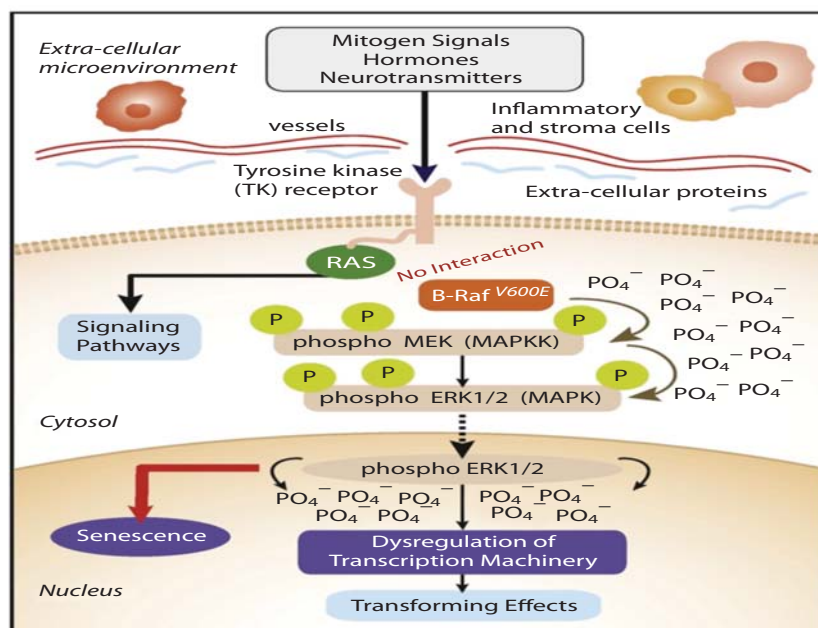
Έχει δειχθεί ότι η ενεργή BRAF ενεργοποιεί τις MAPKK κινάσες (MEK) και εν συνεχεία η MEK φωσφορυλιώνει τις MAPK (ERK), γεγονός που απαιτούνται κατά την διάρκεια της κυτταρικής απόκρισης σε διάφορους αυξητικούς παράγοντες.

Η μετάβαση σε ενεργή κατάσταση και της BRAF και των MAP κινασών έπονται της ενεργοποίησης, των ανοδικών σε αυτές μορίων, των Ras κινασών και των υποδοχών τυροσίνης κινάσης. Όλες μαζί οι πρωτεΐνες αυτές αποτελούν ένα μοριακό άξονα ζωτικής σημασίας για τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης, του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης. Η BRAF V600E, μια μεταλλαγμένη μορφή του ενζύμου, προκύπτει γενετικά από μια μεταστροφή T1799A που έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της Βαλίνης 600 από γλουταμικό οξύ. Η μετάλλαξη αυτή αποσταθεροποιεί την ανενεργή διαμόρφωση του ενζύμου προκαλώντας την σταθερή του ενεργοποίηση, που έχει ογκογενετικές συνέπειες.

Ο ογκογενετικός ρόλος της BRAFV600E στην ανάπτυξη των PTC καταγράφηκε σε BRAFV600E διαγονιδιακά ποντίκια και σε θυρεοειδικά κύτταρα αρουραίου που υπερέκφραζαν την BRAFV600E, υποδηλώνοντας ότι η BRAF V600E αποτελεί εκκινήτη της ογκογένεσης και απαιτείται για την εξέλιξη του όγκου σε PTC. Οι περισσότερες κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει συσχέτιση της BRAF V600E μετάλλαξης με επιθετικά κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά και υψηλά ποσοστά επανεμφάνισης του όγκου.

Στους καρκίνους του θυρεοειδούς, η μετάλλαξη V600E εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε επιθετικούς υποτύπους PTC, καθώς και σε άτομα με προχωρημένα στάδια της νόσου με εξω-θυρεοειδική (extra thyroidal extension) επέκταση και / ή μεταστάσεις λεμφαδένων. Η BRAF V600E θεωρείται δείκτης επιθετικής νόσου και σε περιπτώσεις PTC (N1cm) καθώς και μικρο-PTC ($\leq 1\text{cm}$), και έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον ότι σχετίζεται τόσο με την απώλεια πρόσληψης I^{131} και την επανεμφάνιση PTC.

Η μοριακή ανίχνευση της BRAF V600E επομένως αποτελεί ένα επιπλέον εργαλείο για την



επιλογή της σωστότερης αντιμετώπισης των ατόμων με όζους καλοήθεις ή κακοήθεις, αυξάνοντας την διαγνωστική ακρίβεια και ευαισθησία της FNA, αλλά και δίνοντας πληροφορίες για τον τύπο του καρκίνου και επομένως την πιο επιθετική αντιμετώπιση των ασθενών του μετά από θυρεοειδεκτομή. Ιδιαίτερη σημασία στην διάγνωση έχουν αποκτήσει οι μοριακοί δείκτες σε περιπτώσεις απροσδιόριστου ή ύποπτου αποτελέσματος στην κυτταρολογική εξέταση, το ποσοστό των οποίων κυμαίνεται σε 15–20% των όζων.

Η Αμερικανική Εταιρεία για τον Θυρεοειδή στις οδηγίες της (American Thyroid Association Guidelines 2009) αναφέρει ότι πρόσφατες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την ικανότητα των γενετικών δεικτών (π.χ. BRAF) να βελτιώσουν την διαγνωστική ακρίβεια σε περιπτώσεις ασθενών με κυτταρολογικά αδιευκρίνιστους θυρεοειδικούς όζους (FNA) και προτείνει τη διερεύνησή τους.

Μελάνωμα και BRAF V600E μετάλλαξη

Η BRAF V600E μετάλλαξη εκτός από τον καρκίνο του θυρεοειδούς παίζει σημαντικό ρόλο και σε άλλους τύπους καρκίνου, με μείζονος σημασίας το μελάνωμα, το οποίο, εκτός από τη διαγνωστική του σημασία, εμπλέκεται και στη σωστή επιλογή θεραπευτικής αγωγής.

Πιο συγκεκριμένα, ο αναστολέας Vemurafenib της BRAF που λαμβάνεται από το στόμα, έδειξε αξιοσημείωτη αύξηση της συνολικής επιβίωσης χωρίς εξέλιξη σε BRAF V600E μεταλλαγμένο μεταστατικό μελάνωμα, και πρόσφατα έλαβε έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων.

Το Vemurafenib είναι μια στοχευμένη θεραπεία, η οποία επιλεκτικά μπλοκάρει την BRAF. Αυτό το μόριο προκαλεί απόκριση σε περισσότερο από το 50% των ασθενών με μελάνωμα με BRAF V600E μεταλλαγμένη και όφελος από την άποψη της συνολικής επιβίωσης.

Καρκίνος της ωοθήκης και BRAF V600E μετάλλαξη

Μέχρι πριν κάποια χρόνια στη βιβλιογραφία υπήρχε αρνητική συσχέτιση της παρουσίας της BRAF V600E με τον καρκίνο των ωοθηκών. Πρόσφατη μελέτη ανέδειξε όμως τον εντοπισμό της εν λόγω μετάλλαξης σε υποομάδες του καρκίνου των ωοθηκών. Οι μελετητές εξέτασαν 142 επιθηλιακά ωοθηκικά καρκινώματα (epithelial ovarian tumors) (98 διθητικά καρκινώματα και 44 καρκινώματα δυνητικά χαμηλής κακοήθειας, LMP) και βρήκαν την BRAF V600E σε 13% των ορώδων LMP και 5% των διεισδυτικών ορώδων καρκινωμάτων, ενώ η νουκλεοτιδική αλλαγή δεν εντοπίστηκε σε μη ορώδεις επιθηλιακούς ωοθηκικούς καρκίνους. Παρότι η μοριακή ανίχνευση της μετάλλαξης BRAF V600E σε καρκινώματα της ωοθήκης δεν έχει ακόμα συμπεριληφθεί σε κατευθυντήριες οδηγίες, θεωρείται σημαντική για την επιλογή θεραπείας, δηλαδή χρήση ή όχι του Vemurafenib αναστολέα της BRAF καθώς επίσης και για την αύξηση της διαγνωστικής ευαισθησίας. Σε άλλες γενετικές μελέτες έχουν εντοπιστεί BRAF μεταλλάξεις —συμπεριλαμβανομένης της V600E— μέχρι και 30% σε ορώδεις όγκους με δυνητικά χαμηλή κακοήθεια και low-grade ορώδη καρκινώματα, ενώ είναι σπάνιες σε high-grade ορώδη καρκινώματα.

Άλλοι καρκίνοι και BRAF V600E μετάλλαξη

Πρόσφατα η BRAF V600E χρησιμοποιήθηκε ως μοριακός δείκτης σε χαμηλού βαθμού αιματολογική κακοήθεια Β λεμφοκυττάρων ανώμαλου σχήματος «τριχωτά κύτταρα» και άλλες νεοπλασίες των Β λεμφοκυττάρων. Η BRAF V600E μετάλλαξη σε συνδυασμό με κλινικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά αντιπροσωπεύει έναν αξιόπιστο μοριακό δείκτη για αυτές τις παθολογικές καταστάσεις.

Βιβλιογραφία

1. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1167–214. Erratum in: *Thyroid*. 2010 Aug;20(8):942. Hauger, Bryan R [corrected to Haugen, Bryan R]. *Thyroid*. 2010 Jun;20(6):674–5.
2. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIver B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, van Heerden JA, Goellner JR. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg*. 2002 Aug;26(8):879–85. Epub 2002 May 21.
3. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Kim EK, Moon HJ, Kim YL, Park SJ, Choi JR. BRAFV600E Mutation Testing in Fine Needle Aspirates of Thyroid Nodules: Potential Value of Real-Time PCR. *Ann Clin Lab Sci*. 2012 Summer;42(3):258–65.
4. Nucera C, Goldfarb M, Hodin R, Parangi S. Role of B-Raf(V600E) in differentiated thyroid cancer and preclinical validation of compounds against B-Raf(V600E). *Biochim Biophys Acta*. 2009 Apr;1795(2):152–61.
5. Preusser M, Capper D, Berghoff AS, Horvat R, Wrba F, Schindl M, Schoppmann SF, von Deimling A, Birner P. Expression of BRAF V600E Mutant Protein in Epithelial Ovarian Tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2012 Jul 19
6. Scheier B, Amaria R, Lewis K, Gonzalez R. Novel therapies in melanoma. *Immunotherapy*. 2011 Dec;3(12):1461–9.
7. Spagnolo F, Queirolo P. Upcoming strategies for the treatment of metastatic melanoma. *Arch Dermatol Res*. 2012 Apr;304(3):177–84. doi: 10.1007/s00403-012-1223-7. Epub 2012 Feb 17.
8. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev*. 2007 Dec;28(7):742–62. Epub 2007 Oct 16.