

Anche i tumori possono essere ereditari

Roberta Villa

9 luglio 2013 - L'articolo con cui Angelina Jolie sul [New York Times](#) ha spiegato la sua decisione di sottoporsi a una mastectomia bilaterale a scopo preventivo ha suscitato, oltre che dibattito, anche un po' di confusione: avere altri casi di tumore in famiglia significa essere destinati ad ammalarsi? Esistono test genetici in grado di predire se si andrà incontro al cancro, e quale? «Il cancro è una malattia genetica perché provocata da mutazioni del Dna, e come tale può anche essere ereditaria» risponde Marco Foiani, direttore scientifico dell'Istituto Firc di oncologia molecolare (Ifom), di Milano. «Diversamente dall'emofilia o dalla fibrosi cistica, però, il gene (o i geni) mutati che si trasmettono di generazione in generazione non sono direttamente e sicuramente responsabili della malattia, ma ne favoriscono, in misura variabile e spesso molto significativa, l'insorgenza».

Per lo sviluppo del cancro, infatti, non basta di solito una sola mutazione. Occorre che nel Dna si accumulino una serie di danni successivi che alterano a diversi livelli i meccanismi di regolazione della crescita e di altri aspetti della vita della cellula. Queste alterazioni genetiche, nella maggior parte dei casi, possono essere acquisite negli anni, per effetto del tempo e per esposizione a vari fattori cancerogeni (il fumo, per esempio). Chi è portatore di un gene già mutato è però come se in qualche modo partisse già svantaggiato, perché alle sue cellule basterà molto meno per diventare maligne.

«Nel caso dell'attrice americana a essere mutato è il **gene Brca**» prosegue Foiani, «un oncosoppressore che in condizioni normali impedisce la trasformazione maligna delle cellule; quando è alterato – si chiama in questo caso Brca1 o Brca2 -- la sua funzione di "freno" viene meno, e le probabilità che insorga un tumore, anche in età giovanile, aumentano molto».

Circa il 50 per cento delle donne con una di queste mutazioni, nel corso della loro vita, andrà infatti incontro a un **tumore all'ovaio** e una percentuale superiore, che può arrivare al 90 per cento, svilupperà un **tumore al seno**, per cui in questi casi si consigliano controlli mammografici più frequenti, cominciando prima dei 40 anni. Inoltre la variante genetica può favorire anche la comparsa di melanoma e tumori dell'utero e del pancreas. Anche nell'uomo Brca1 facilita lo sviluppo di tumori mammari o della **prostata**, tanto che, negli stessi giorni in cui scoppiava il "caso Jolie", anche un manager inglese con la stessa mutazione ha fatto sapere di essersi sottoposto a prostatectomia. In questo caso, però, il rapporto tra gli effetti indesiderati e quelli vantaggiosi dell'intervento sembra ancora più discutibile che nel caso della mastectomia. Come sempre, è questo rapporto che deve guidare la scelta, una scelta che va condivisa tra medico e paziente, tenendo conto del livello di rischio individuale. Questo viene calcolato in base ai risultati del test genetico, ma anche alla frequenza e precocità dei casi di tumore in famiglia: non tutte le mutazioni ereditarie responsabili del 5-10 per cento dei casi di cancro sono infatti individuabili con l'esame. «Per questo è importante farsi guidare, nella scelta di sottoporsi al test, e nelle valutazioni successive, dal consiglio di un genetista» raccomanda il ricercatore milanese.

A far sospettare la **presenza di un'ereditarietà** sono diversi fattori:

- la presenza in famiglia di più casi di un tumore relativamente poco comune, come quello del rene;
- l'insorgenza della malattia in età più giovanile della media;
- lo sviluppo di più tumori diversi in diversi organi nella stessa persona;
- la formazione di tumori in entrambi gli organi quando questi sono simmetrici (per esempio entrambi i seni o le ovaie);

- più di un tumore infantile tra fratelli.

Alla famiglia dei tumori ereditari non appartengono solo quelli favoriti dalle varianti anomale di BRCA. La ricorrenza nelle famiglie del tumore al seno può dipendere da altri geni mutati, come **Tp53** e **Pten**, o altri per i quali non sono ancora disponibili test genetici.

Oltre a seno e ovaio, anche il **colon** può dare origine a forme ereditarie: nella poliposi adenomatosa familiare si formano centinaia di polipi, che, se non vengono asportati, prima o poi tendono a degenerare. La sindrome dipende da una variante patologica del **gene Apc**, le cui mutazioni si possono scoprire tramite un test genetico disponibile sul mercato. Poiché in presenza di questa mutazione lo sviluppo di un tumore del colon è quasi inevitabile, anche in questi casi viene contemplata l'opzione della chirurgia preventiva, con asportazione del colon all'inizio dell'età adulta. La comparsa del tumore al colon è invece più tardiva, ma comunque precedente ai 50 anni, nella **sindrome di Lynch**, una forma di tumore al colon ereditario non collegata alla presenza di un numero così elevato di polipi. Questa condizione può dipendere dalla mutazione di diversi geni (**Mlh1, Msh2, Msh6, Pms1, o Pms2**), individuabili all'analisi genetica, che codificano per enzimi addetti al riparo del Dna. Se sono difettosi, non è possibile riparare in maniera adeguata i normali danni che si verificano continuamente nel materiale genetico, i quali quindi finiscono con accumularsi nelle cellule. I portatori di queste mutazioni sono invitati a cominciare a sottoporsi allo screening per il tumore del colon con colonscopia in età giovanile, senza dimenticare tuttavia che in questi pazienti sono più frequenti anche altri tumori dell'apparato gastroenterico, del rene, degli ureteri o del cervello. Poiché questa condizione predispone anche al tumore dell'endometrio e alle ovaie, le donne possono valutare l'opportunità di sottoporsi a isterectomia (eventualmente con ovariectomia) quando ritengono di non desiderare altri figli.

Esistono infine altre forme di tumori ereditari che si manifestano fin dall'infanzia. Sono il **retinoblastoma**, che colpisce gli occhi ma che nella maggior parte dei casi deriva da una nuova mutazione del **gene Rb**, non ereditata dai genitori, e la sindrome di **Li-Fraumeni**, in cui a essere alterato è il gene che codifica per la **proteina p53**, uno dei più importanti oncosoppressori: mancando la sua attività protettiva, aumenta in questi bambini il rischio di sarcomi, leucemie e tumori cerebrali.

In questi casi, per ora, non c'è altro da fare che una stretta sorveglianza. «Ma contro i tumori provocati dalle mutazioni di Brca si stanno già sperimentando farmaci specifici, rivolti a questo difetto, detti Parp inibitori» conclude Foiani. «E la sempre migliore conoscenza delle basi genetiche e molecolari delle altre forme della malattia apre la strada allo sviluppo di nuove terapie mirate».