

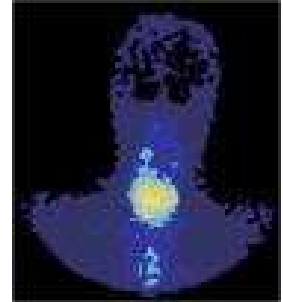
# BRAF V600E

**Descrizione Analisi:** Ricerca mutazione V600E del gene BRAF

## CARATTERISTICHE

Il gene **BRAF** codifica per un enzima, la serina/treonina chinasi regolata da RAS, che ha la funzione di mediare il *pathway* della crescita cellulare e della trasformazione maligna.

La più comune mutazione del gene BRAF è la mutazione **V600E** che consiste in una sostituzione di una Timina con una Adenina al nucleotide 1796 e conseguentemente sulla proteina ad una sostituzione al residuo 600 di una Valina con un Glutammato. Il trascritto di RNA derivante da questa variante genica ha la capacità di comportarsi da **oncogene** all'interno della cellula.



## BRAF<sup>V600E</sup> E I TUMORI PAPILLIFERI TIROIDEI

Per quanto riguarda la tiroide, la mutazione BRAF<sup>V600E</sup> non è stata mai rilevata nelle cellule di neoplasmi tiroidei benigni e, tra i vari tipi di tumori tiroidei, è specifica per quelli **papilliferi (PC)**. Inoltre, BRAF<sup>V600E</sup> è l'aberrazione genetica più comune tra i PTC adulti sporadici, con una frequenza variabile tra il 29% e il 69%<sup>(5)</sup>. È per tutti questi motivi che alla mutazione BRAF<sup>V600E</sup> viene attribuita una grossa potenzialità come **marcatore molecolare** per la diagnosi dei carcinomi papilliferi tiroidei.

Molti Autori riportano l'utilizzo della mutazione BRAF<sup>V600E</sup> come marcatore prognostico in grado di predire prognosi infauste, descrivendo inoltre una sua correlazione con la formazione di metastasi distali e con la presenza di avanzati stadi di tumori papilliferi tiroidei.

È importante ricercare la mutazione BRAF<sup>V600E</sup> anche perché cominciano ad essere utilizzati in *trial* clinici composti da inibitori di BRAF che si stanno rivelando utili per il trattamento dei tumori tiroidei positivi a BRAF. Inoltre, alcuni Autori stanno sperimentando sistemi di soppressione dell'mRNA di BRAF (*knockdown*), utilizzando piccole molecole di RNA duplex, che potrebbero avere potenzialità terapeutiche in tumori tiroidei positivi a BRAF.

## PERCHÉ UTILIZZARE I METODI MOLECOLARI

L'utilizzo dei metodi di Biologia Molecolare per la diagnosi di tumori tiroidei presenta i seguenti vantaggi rispetto ai metodi di diagnosi citologici:

- elevata **sensibilità**: per eseguire un'analisi molecolare sono sufficienti un numero limitato di cellule anche non perfettamente integre;
- possibilità di **distinguere** le poche cellule tumorali dall'elevato background di cellule benigne in cui sono immerse;
- maggiore **specificità** in quanto si riesce a fornire una diagnosi anche per quei campioni che hanno un aspetto citologico **indeterminato** in cui è difficile discriminare le lesioni benigne da quelle cancerose, fondamentale per la diagnosi preoperatoria;
- **diagnosi precoce**: l'evento di mutazione genetica può essere rilevato durante i primi stadi di sviluppo della malattia o addirittura prima ancora che questa si manifesti a livello clinico.

È per tutti questi motivi che tecniche molecolari, come l'analisi della mutazione V600E del gene BRAF, sono strumenti molto importanti a complemento di quelli citologici per una ottimale valutazione diagnostica e prognostica del nodulo tiroideo.

## DIAGNOSI MOLECOLARE



Il sistema di indagine molecolare della mutazione V600E del gene BRAF a partire da campioni tiroidei è il risultato di un progetto di sperimentazione svolto dal centro di ricerche biotecnologiche della Bioaesis in collaborazione con il **Prof. Guido Fadda dell'Istituto di Anatomia e Istologia Patologica – Policlinico A.Gemelli - dell'Università Cattolica del Sacro Cuore (Roma)**.

La caratterizzazione della mutazione genetica si basa sull'innovativa tecnica dell'**amplificazione del DNA in Tempo Reale** ed è in grado di rilevare minime quantità di cellule mutate presenti in un elevato background di cellule non mutate.

## CAMPIONI RACCOMANDATI

TIPOLOGIA	QUANTITÀ
Agoaspirati tiroidei	

## BIBLIOGRAFIA

(1) Fagin JA.

Challenging dogma in thyroid cancer molecular genetics-role of RET/PTC and BRAF in tumor initiation.

J Clin Endocrinol Metab. 2004 Sep;89(9):4264-6.

(2) Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JW, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR, Futreal PA.

Mutations of the BRAF gene in human cancer.

Nature. 2002 Jun 27;417(6892):949-54. Epub 2002 Jun 9.

(3) Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA.

High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma.

Cancer Res. 2003 Apr 1;63(7):1454-7.

(4) Puxeddu E, Moretti S, Elisei R, Romei C, Pascucci R, Martinelli M, Marino C, Avenia N, Rossi ED, Fadda G, Cavaliere A, Ribacchi R, Falorni A, Pontecorvi A, Pacini F, Pinchera A, Santeusano F.

BRAF(V599E) mutation is the leading genetic event in adult sporadic papillary thyroid carcinomas.

J Clin Endocrinol Metab. 2004 May;89(5):2414-20.

(5) Xing M, Tufano RP, Tufaro AP, Basaria S, Ewertz M, Rosenbaum E, Byrne PJ, Wang J, Sidransky D, Ladenson PW.

Detection of BRAF mutation on fine needle aspiration biopsy specimens: a new diagnostic tool for papillary thyroid cancer.

J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jun;89(6):2867-72.

(6) Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, Carson KA, Vasko V, Larin A, Tallini G, Tolaney S, Holt EH, Hui P, Umbricht CB, Basaria S, Ewertz M, Tufaro AP, Califano JA, Ringel MD, Zeiger MA, Sidransky D, Ladenson PW.

BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer.

J Clin Endocrinol Metab. 2005 Dec;90(12):6373-9. Epub

(7) Vasko V, Hu S, Wu G, Xing JC, Larin A, Savchenko V, Trink B, Xing M.

High prevalence and possible de novo formation of BRAF mutation in metastasized papillary thyroid cancer in lymph nodes.

J Clin Endocrinol Metab. 2005 Sep;90(9):5265-9. Epub 2005 Jul 5.

(8) Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, Chen C, Zhang X, Vincent P, McHugh M, Cao Y, Shujath J, Gawlak S, Eveleigh D, Rowley B, Liu L, Adnane L, Lynch M, Auclair D, Taylor I, Gedrich R, Voznesensky A, Riedl B, Post LE, Bollag G, Trail PA.

BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis.

Cancer Res. 2004 Oct 1;64(19):7099-109.

(9) Salvatore G, De Falco V, Salerno P, Nappi TC, Pepe S, Troncone G, Carlomagno F, Melillo RM, Wilhelm SM, Santoro M.

BRAF Is a Therapeutic Target in Aggressive Thyroid Carcinoma.

Clin Cancer Res. 2006 Mar 1;12(5):1623-9.

(10) Cohen Y, Rosenbaum E, Clark DP, Zeiger MA, Umbricht CB, Tufano RP, Sidransky D, Westra WH.

Mutational analysis of BRAF in fine needle aspiration biopsies of the thyroid: a potential application for the preoperative assessment of thyroid nodules.

Clin Cancer Res. 2004 Apr 15;10(8):2761-5.