Lo status del sistema di riparazione del DNA mediante HRR – deficitario o, al contrario, funzionante (deficient o proficient) – ha un riflesso terapeutico, in quanto influisce sulla sensibilità delle cellule tumorali agli inibitori di PARP.

FDA Approved PARPi Drugs and CDx Biomarkers

Breast Cancer		Olaparib (BRCA)
Ovarian Cancer		Olaparib (BRCA, HRD) Niraparib (HRD) Rucaparib (BRCA) Talazoparib (BRCA)
Prostate Cancer		Olaparib (HRR) Rucaparib (BRCA)
Pancreatic Cancer		Olaparib (BRCA)

Ames Group

Genetica medica
Anatomia patologica
Microbiologia
Patologia clinica

SEDE LEGALE E OPERATIVA **MILANO**
Via Mazzini n° 3/A Cernusco sul Naviglio,
20063 **Milano (MI)**

Orari:
Lunedì - Venerdì: 08:00 - 18:00
Sabato: 08:30 - 13:30

SEDE OPERATIVA **CASALNUOVO**
Via Padre Carmine Fico, n° 24,
80013 **Casalnuovo di Napoli (NA)**

Orari:
Lunedì - Venerdì: 07:00 - 19:00
Sabato: 07:00 - 18:00
Domenica: 08:00 - 12:00

SEDE OPERATIVA **AVELLINO**
Via Brigata n° 30,
83100 **Avellino (AV)**

Orari prelievi:
Lunedì - Venerdì: 07:30 - 11:30
Sabato: 07:30 - 11:00

Orari segreteria:
Lunedì - Venerdì: 07:30 - 12:30 / 16:00 - 18:30
Sabato: 07:30 - 11:00

SEDE OPERATIVA **FIRENZE**
Via Luca Landucci n° 1 Rosso, 50100 **Firenze (FI)**

Orari:
Lunedì - Venerdì: 07:00 - 18:00
Sabato: 07:00 - 12:00

SEDE LOGISTICA **TORINO**
Via Torino n° 57 Settimo Torinese,
10036 **Torino (TO)**

www.centroames.it

informazioni@centroames.it

HRD

HOMOLOGOUS RECOMBINATION DEFICIENCY

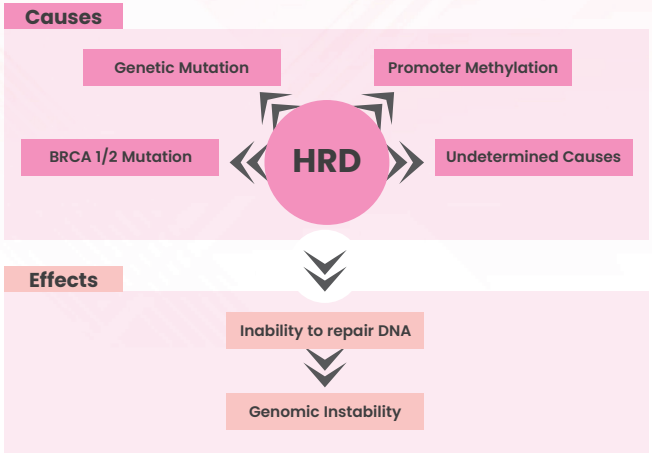
La riparazione del danno al DNA mediante il meccanismo della ricombinazione omologa (Homologous Recombination Repair, HRR) è un processo complesso che coinvolge molti geni, tra cui BRCA1/2.

Questi geni codificano per proteine che, simultaneamente, raggiungono il sito di rottura del DNA e concorrono alla riparazione del danno.

Nelle cellule in cui sono presenti mutazioni funzionali di BRCA1/2 si verifica un difetto dell'HRR chiamato HRD (Homologous Recombination Deficiency), ma anche mutazioni funzionali in altri geni coinvolti nel pathway dell'HRR possono portare ad HRD, e/o instabilità genomica.

Nella riparazione del DNA mediante HR entrano in gioco tanti fattori, e ciò rappresenta una complicazione notevole dal punto di vista diagnostico.

A tal proposito, recentemente è stato dimostrato che questa complessità rappresenta un'importante opportunità dal punto di vista terapeutico.

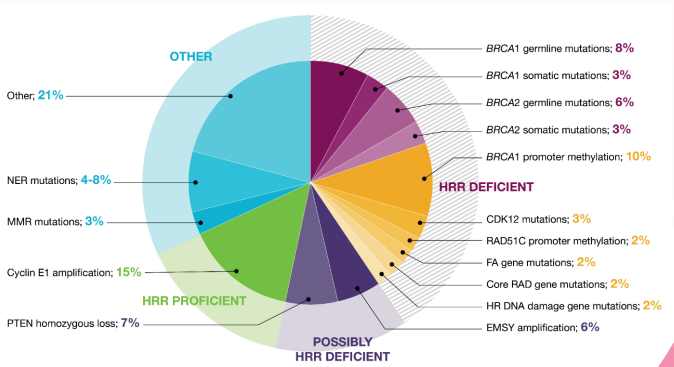


Circa il 50% dei tumori ovarici epiteliali mostrano un difetto della ricombinazione omologa (HRD), dovuta a mutazioni genetiche ed epigenetiche del pathway dei geni HR.

Conoscere lo stato dell'HRR delle cellule tumorali che si esplica nel HRD, significa offrire la possibilità ai pazienti HRD di usufruire di una nuova classe di farmaci, chiamati PARP-inibitori, che rappresentano un'alternativa più efficace alle terapie standard nei tumori.

I PARP-inibitori hanno come bersaglio una famiglia di proteine chiamate PARP [Poli-(ADP-ribosio)-polimerasi] coinvolte in diversi processi tra cui la riparazione del DNA e l'apoptosi (ovvero la morte cellulare programmata).

PARP e BRCA sono coinvolti nei processi di riparazione del DNA nelle cellule tumorali, pertanto disattivando la prima risposta di PARP nei pazienti BRCA-mutati, si induce un annullamento dei meccanismi di riparazione del DNA nelle cellule neoplastiche con la conseguente morte delle cellule malate.



Il centro AMES offre l'opportunità di valutare lo stato HRD mediante tecnologia AmoyDx CE-IVD.

In particolare verranno analizzate le mutazioni a carico dei geni BRCA 1-2 e verrà determinato il Genomic Scar Score (GSS) tramite l'esame di ~24.000 SNP a livello genomico (~1 SNP/100 kb).

AmoyDx HRD Status	BRCA1/2 Status	Genomic Scar Score
HRD + (Positive)	tBRCA +	GSS +
		GSS -
	tBRCA -	GSS +
HRD + (Negative)	tBRCA -	GSS -

MODALITÀ DI ESECUZIONE

Tipo di campione: FFPE

Library preparation mediante tecnologia AmoyDx CE-IVD

Sequenziamento NGS Illumina

Tempi di risposta: 15 - 20 giorni

HRD HOMOLOGOUS RECOMBINATION DEFICIENCY