



EOSAL-CNV  
para  
BRCA2/CHEK2

Ref. EOS-BRCA2-24

Ref. EOS-BRCA2-96

## ¿POR QUÉ ANALIZAR LAS CNVs EN BRCA2 y CHEK2?

Mutaciones en heterocigosis en el gen BRCA2 (OMIM 612555) son la segunda causa de cáncer de mama hereditario (OMIM 600185). Mutaciones en este gen también pueden generar cáncer de ovario o cáncer de mama masculino y aumentar el riesgo de otros tipos de tumores.

La frecuencia de CNVs en BRCA2 responsables de cáncer de mama hereditario es elevada ya que hasta un 5% del total de pacientes y hasta el 11% de los pacientes que no presentan mutaciones puntuales en BRCA1 o BRCA2 son portadores de un CNV en BRCA2 (Ewald et al, 2016; Agata et al, 2005), aunque la proporción depende de la población estudiada (Agata et al. 2005, Woodward et al. 2005, Casilli et al. 2006, Stadler et al. 2010).

Por otro lado, pacientes con mutaciones afectando a los dos alelos de este gen presentan Anemia de Fanconi (OMIM 605724).

La tercera causa de cáncer de mama hereditario son mutaciones en el gen CHECK2 (OMIM 604373), presentando el 5% de los pacientes mutaciones en este gen (Walsh et al., 2006). Entre las mutaciones descritas sobresalen varias deleciones presentes en diferentes porcentajes, en función de la muestra analizada, que puede llegar a ser del 2,5% (Walsh et al. 2006; Leedom et al, 2016); Apostolou et al, 2017).

Al contrario que en los genes BRCA1 y BRCA2, las CNVs descritas en CHEK2 se localizan solamente en los exones 9 y 10 del mismo (Rouleau et al, 2012).

Dada la elevada proporción de este tipo de mutaciones en este gen, y la gran variabilidad de las mismas, es recomendable realizar el estudio de CNVs en BRCA2 y CHEK2 en los casos de pacientes con alto riesgo de cáncer de mama hereditario.

### ¿CÓMO SE PUEDEN ANALIZAR LAS CNVs?

Las CNVs que afectan a un gen no se detectan mediante secuenciación Sanger estándar y muchas veces tampoco por NGS. Muchas metodologías empleadas en la detección de CNVs requieren que las CNVs identificadas sean validadas con una segunda metodología independiente. **EOSAL-CNV** puede detectar estas alteraciones y, por tanto, complementa el análisis de secuencia de BRCA2 y CHEK2 y

mejora así el diagnóstico genético de los pacientes.

### ¿EN QUÉ CONSISTE EL ANÁLISIS DE CNVs EN BRCA2 y CHEK2 MEDIANTE EOSAL?

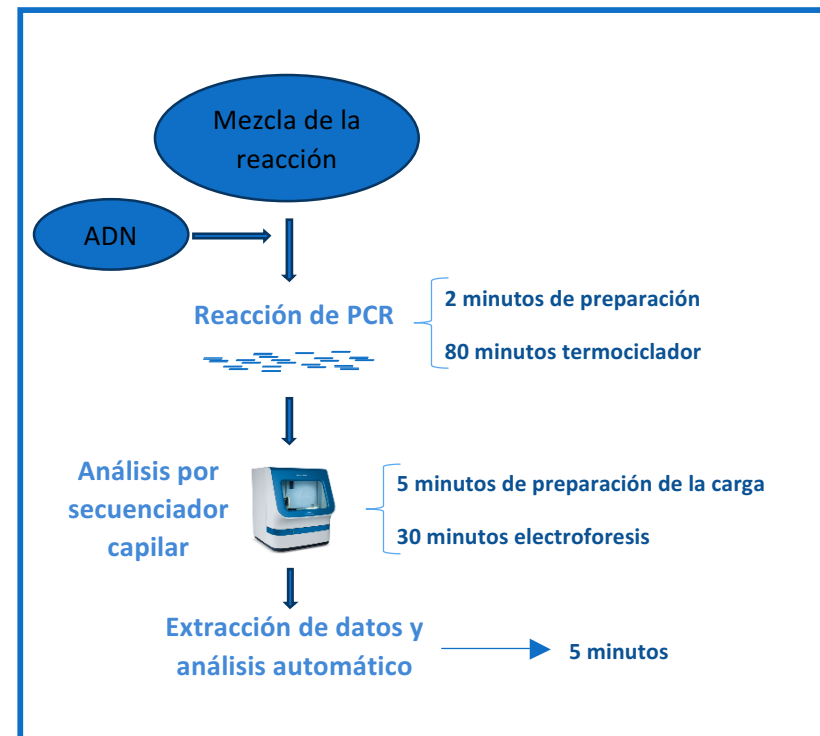
**EOSAL-CNV** es una tecnología muy sencilla desarrollada por Seqplexing, con la cual podemos detectar la presencia de CNVs en el gen BRCA2 y CHEK2 en **dos horas y media**, empleando solo **15 minutos** de trabajo manual.

**EOS-BRCA2** permite la detección de CNVs que afecten a cualquiera de los exones del gen BRCA2 y a los exones 1 y 9 del gen CHEK2.

El kit **EOS-BRCA2** incluye 1 o 4 tubos de mezcla de reacción, dependiendo de si se trata del formato 24 o 96 muestras. Esta mezcla se distribuye en tubos de reacción de PCR a los que se le añade el ADN a analizar. Se colocan en un termociclador, donde se realizan los ciclos de PCR indicados en el protocolo. Al finalizar, los productos de la reacción se analizan directamente en un secuenciador capilar, sin necesidad de purificación entre un paso y otro. Por último, los resultados son analizados de forma sencilla y fiable mediante un programa desarrollado específicamente para ello. La siguiente figura muestra un esquema general de nuestro procedimiento.

Es importante decir que para que los resultados sean totalmente fiables, el kit EOS-BRCA2 cuenta con varios controles internos

que permiten la normalización de los resultados. Sin embargo, para una total normalización de los mismos es necesario analizar 3 muestras control de ADN obtenido con los mismos procedimientos que los ADN que se van a analizar, y que no van incluidos en



el kit, dados los diferentes métodos de extracción de ADN que puede emplear cada laboratorio.

**NOTAS:**

- El kit EOS-BRCA2 está disponible para el análisis de 24 o 96 muestras.
- Los transcritos de BRCA2 y CHEK2 utilizados para el diseño de este kit tienen como referencia NM\_00059 (BRCA2) y NM\_007194 (CHEK2)
- Puede consultar el protocolo del procedimiento en el Manual de EOSAL-CNV, al cual puede acceder a través de la web de Sequencing Multiplex: [www.seqplexing.com](http://www.seqplexing.com).

**Bibliografía:**

- Agata S, Dalla Palma M, Callegaro M, et al. Large genomic deletions inactivate the BRCA2 gene in breast cancer families. *J Med Genet.* 2005;42(10):e64.

- Apostolou P, Papatirou I. Current perspectives on CHEK2 mutations in breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2017;9:331-335.
- Ewald IP, Ribeiro PL, Palmero EI, et al. Genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2: A literature review. *Genet Mol Biol.* 2009;32(3):437-46.
- Judkins T, Rosenthal E, Arnell C, et al. Clinical significance of large rearrangements in BRCA1 and BRCA2. *Cancer.* 2012;118(21):5210-6.
- Leedom TP, LaDuca H, McFarland R, et al. Breast cancer risk is similar for CHEK2 founder and non-founder mutation carriers. *Cancer Genet.* 2016;209(9):403-407.
- Rouleau E, Jesson B, Briaux A, et al. Rare germline large rearrangements in the BRCA1/2 genes and eight candidate genes in 472 patients with breast cancer predisposition. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(3):1179-90.

## OTROS PRODUCTOS EOSAL-CNV

PRODUCTO	REFERENCIA
EOSAL-BRCA1	EOS-BRCA1-24 o 96
EOSAL-HPNCC	EOS-HPNCC-24 o 96
EOSAL-LDLR	EOS.LDLR-24 o 96
EOSAL-CUSTOM	EOS-CUSTOM