

## Cáncer hereditario: genómica en la clínica oncológica

Ángela Solano<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bioquímica Especialista Certificada en Genética y Biología Molecular.

Profesional Principal, CONICET. IIMHNO, Laboratorio HRDC -Estudios Genéticos en Cáncer-Departamento de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Coordinadora del Laboratorio de Genotipificación y Cáncer Hereditario, CEMIC y del Área Genómica en Oncología del Laboratorio D-L, Hospital Alemán.

Profesora en:

Curso de Biología Molecular del Instituto Universitario Italiano de Rosario.

Cursos de Genética Clínica (pre y pos-grado), Facultad de Medicina, UBA.

Curso Superior de Especialista, Sociedad Argentina de Hematología, UBA.

Maestría en Biología Molecular Médica de la Universidad de Buenos Aires.

Seminarios de Química Biológica Patológica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.

Curso Superior de Bioquímica Endocrinológica, Universidad de Rosario.

En las últimas dos décadas el avance de la biología molecular ha sido enorme y la tecnología se desarrolló de modo tal que permitió incorporar en la práctica clínica oncológica los estudios genómicos que detectan alteraciones genéticas predictivas.<sup>1-6</sup>

La metodología que se utiliza es la secuenciación de ADN, la cual es esencial en un laboratorio de biología molecular y ya estamos en la etapa de la 2da generación de técnicas de secuenciación.<sup>7</sup> La mutación definitoria del diagnóstico genético y las variantes genéticas presentes en cada paciente son el resultado de analizar y conocer la secuencia completa del gen a estudiar. Existen técnicas que realizaban el análisis en forma incompleta (análisis de paneles frecuentes, métodos indirectos con enzimas de restricción, análisis de fragmentos, etc) que son absolutamente desaconsejable y peligrosas, por ello debe tenerse especial atención en la descripción del método aplicado en el análisis genómico del paciente.<sup>8</sup>

Los estudios genómicos que detectan una mutación somática son los que se aplican en el análisis de tumores, por ejemplo, para analizar el estado de la secuencia de un gen como Kras o zonas repetitivas del genoma como los microsatélites (ambos en cáncer de colon), o del gen de EGFR (en cáncer de pulmón), para personalizar la medicación en cada paciente.

Sin embargo, el impacto, más notable de los estudios genómicos es sin duda en el cáncer hereditario (CH).

El 5 al 10% del cáncer se estima que es hereditario. En el CH se hereda una alteración genética autosómica dominante que se manifiesta con una alta predisposición a desarrollar cáncer. Según de qué mutación se trate el riesgo de desarrollar una

neoplasia relacionada a esa mutación específica puede oscilar del 40 al 100%. Conocer la presencia de una mutación de la cual resulta dañada la proteína codificada (mutación deletérea) es importante para quien ya tiene cáncer y se diagnostica el carácter hereditario del mismo para tomar decisiones muy difíciles de aplicar sin la definición genética de la enfermedad.

La detección de los portadores de la mutación familiar es crucial para poder aplicar las medidas de detección precoz y/o prevención del cáncer en esas personas sanas, remarcando el valor del estudio en los familiares que resultan no portadores. Por ello el estudio de los genes relacionados al CH se ha convertido en una necesidad en la clínica oncológica.<sup>9</sup>

El estudio genético en CH analiza la presencia de la denominada “mutación germinal”, lo cual significa que está presente en el genoma de todas las células del organismo, incluidas las gametas. Por ello, en el proceso de fertilización cuando se forma la célula cigota con una gameta portadora de la mutación (sea la de origen materno o paterno) todas las células del nuevo ser tendrán esa alteración genética heterocigota. Por estar presente en todas las células el análisis de la mutación puede realizarse en cualquier tejido excepto en una neoplasia debido a que en el tumor están presentes mutaciones propias del tumor (mutaciones somáticas). Por razones prácticas el análisis genético para CH se realiza en sangre.

De lo anterior se deduce que en estas enfermedades en cada embarazo hay un riesgo del 50% de heredar un alelo mutado, lo cual significa en la práctica que la presencia de portadores de la mutación heterocigota puede ocurrir en cualquier proporción, a saber: desde ningún descendiente con la mutación o que todos la hereden, pues la probabilidad del 50%

es cada vez que se combinan las gametas en un nuevo embarazo. El cáncer como resultado de una mutación germinal se lo denomina CH.

Cuando la mutación heredada transmite una predisposición al cáncer que llega al 100% (poliposis colónica, carcinoma medular de tiroides familiar) los estudios que detectan esta mutación se denominan “presintomáticos”. En cambio, cuando esta predisposición aun siendo alta no llega al 100% se denominan “estudios predisponentes” porque un porcentaje, aun teniendo la mutación deletérea, no desarrollarán enfermedad (por ejemplo, no desarrollan enfermedad del 20 al 30% de portadores de una mutación deletérea en cáncer de colon en síndrome de Lynch o cáncer de mama/ovario hereditario debido a BRCA 1-2) y este conocimiento afecta las decisiones clínicas. En este tipo de CH se presume que deberían haber uno o más genes involucrados en la enfermedad todavía no conocidos responsables de ese porcentaje.

De este modo, el CH es el resultado de la herencia y la transmisión a la descendencia, de una mutación en un gen que se manifiesta con una alta predisposición a un tipo de cáncer y/o a tumores asociados.

El tumor tendrá altas probabilidades de iniciarse en el/los órgano/s donde el gen mutado se expresa y codifica una proteína clave en la función de dicho tejido. Por ello la presencia de una mutación germinal en un gen relacionado a una alta predisposición a cáncer no se refiere a un solo tipo de tumor, sino que hay predisposición a que en los órganos en los cuales se expresa la proteína codificada en el gen se desarrolle un tumor. Este concepto es de gran importancia y de una aplicación inmediata en el diagnóstico del CH. Esto es debido a que el primer paso es definir cuál será el gen a analizar a través de un interrogatorio cuidadoso de los cánceres diagnosticados en una familia y la edad de aparición, en lo posible documentado con informe de patología de todos los casos. Los tumores relacionados al mismo gen refuerzan la selección del gen a analizar, lo cual es el primer paso para el diagnóstico genético exitoso. En efecto, el estudio de la primera persona en una familia (caso índice o *proband*) en la cual no se detecta mutación, puede ser resultado de una selección del gen incorrecto a analizar. En contraste, la ausencia de mutación cuando se analiza un familiar en el contexto de una familia con mutación familiar conocida es el resultado de no haber heredado la mutación, con todo lo que ello significa.

La importancia del conocimiento de la existencia de estas mutaciones responde al hecho de que la probabilidad de tener un cáncer en la población general varía según el tipo de neoplasia y puede llegar al 12% en el período de vida. Esta probabilidad asciende al 40-100% (de acuerdo a cuál sea el gen mutado) cuando el individuo es portador de una mutación en alguno de los genes que transmiten predisposición a desarrollar cáncer. La detección precoz es la clave para la cura del cáncer y por ello

el análisis del genoma en el gen que corresponda a la historia familiar de cáncer es un estudio crucial en estas familias azotadas por la enfermedad (1 a 7).

Existen ciertas evidencias que nos permiten advertir ante un determinado paciente la presencia de CH, por ejemplo: la existencia de dos o más miembros diagnosticados con tumores (sincrónicos y/o metacrónicos) relacionados a la mutación de un gen, edad temprana de aparición de cáncer, presencia de tumores múltiples o bilaterales; y evidencia de transmisión mendeliana. Por ello es indispensable un asesoramiento genético con un experto que reclute cuidadosamente todos estos datos.

El estudio genético se inicia por un paciente que presenta uno o más cánceres y esta primera persona se la denomina “caso índice” (en inglés: *proband*). El estudio del caso índice es el más complejo porque se debe analizar el gen completo en búsqueda de la mutación deletérea y/o polimorfismos. En los familiares subsiguientes sólo se analiza la presencia de la mutación familiar y por ello es muchísimo más sencillo.

La utilidad de estos estudios es tal que sería muy justo decir que el diagnóstico pre-sintomático de pacientes con historia familiar de cáncer puede considerarse la primera aplicación de la revolución genética en investigación en cáncer.

En 1996 la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO) clasificó los estudios genéticos para CH en tres grupos de acuerdo a su utilidad clínica y esto demuestra la importancia desde los primeros tiempos de la aplicación de estos estudios genéticos.<sup>10</sup>

Los análisis genéticos más frecuentes son para cáncer de colon, mama y tiroides, aunque también están disponibles para feocromocitoma, retinoblastoma, menina, tumores hipofisarios y otros tumores menos frecuentes.

En cáncer de colon no polipósico se analizan los genes codificantes de enzimas reparadoras de ADN (MSH2, MLH1, MSH6, entre los más frecuentes); en tanto que en la poliposis adenomatosa familiar y síndromes relacionados (Gardner y el síndrome de Turcot) se analiza el gen APC. El gen APC codifica una proteína crucial en el control de la proliferación del epitelio gastro intestinal actuando como gen supresor, y dado que esta proteína está relacionada con la inhibición del crecimiento celular se lo denomina “gen guardián del genoma del epitelio colónico”.<sup>1</sup>

En el cáncer medular de tiroides familiar/Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 se analiza el protooncogen RET que codifica un receptor transmembrana tirosinquinasa<sup>11</sup> cuyo ligando natural es una neurotrofina llamada GDNF (factor neurotrófico derivado de las células gliales).

En el cáncer de mama se analizan los genes BRCA 1 y 2 y algunos otros en casos muy específicos (por ejemplo, el gen p53 en el síndrome de Li-Fraumeni). En algunas circunstancias puede facilitarse el análisis genético ya que algunos factores aumentan la probabilidad de hallar mutaciones de BRCA, por

ejemplo: la presencia de casos de cáncer de ovario y el origen judío Ashkenazi.<sup>12</sup> Los genes BRCA 1 y 2 codifican proteínas relacionadas con la regulación del ciclo celular, reparación del ADN y la apoptosis; y el gen p53 es un gen supresor de tumor que se muta en casi todos los tumores, pero cuando la mutación es germinal se asocia al síndrome de Li-Fraumeni.

Son de gran importancia las conclusiones obtenidas de la aplicación clínica de los resultados de estos análisis. Por ejemplo, la publicación conjunta de varios investigadores que estudiaron un grupo de 483 mujeres con mutación en BRCA 1 ó BRCA2 ilustra los primeros 5<sup>13</sup> y 10 años<sup>14</sup> de seguimiento de pacientes portadoras sanas de una mutación deletérea que optaron o no por una medida preventiva de la aparición de cáncer. Los resultados son claramente favorables con ausencia de tumor en quienes optaron y cerca del 50% de cáncer en las que optaron por la negativa. Una derivación importante es la aplicación del estudio de BRCA1-2 en pacientes que desean hacer cirugía estética mamaria, en las cuales es imprescindible descartar si hay predisposición heredada a cáncer de mama. Una publicación reciente describe las implicancias de las mutaciones en BRCA en la elección de la terapia de pacientes con cáncer de mama.<sup>15</sup>

Cuando el informe describe una “mutación detectada”, este resultado se puede aplicar de inmediato al estudio de los familiares con riesgo de haber heredado la mutación. Aquí es importante resaltar que al estudiar un familiar en una familia con “mutación detectada”, el resultado puede ser obtener una secuencia normal en un familiar, o sea no se detecta la mutación familiar, esta persona no tiene la probabilidad elevada de manifestar cáncer, y sólo tendrá el riesgo de cáncer de la población general.

Cuando se solicita un análisis genético es útil tener claro que se hará con el resultado ya sea que se detecte o no la mutación deletérea. La firma del consentimiento de parte de la persona antes del estudio genético es un acto indispensable del análisis genético, el cual debe ser explicativo del estudio y seguir las reglas éticas descritas a nivel nacional e internacional.<sup>16</sup>

Por todo lo expresado, es muy importante tener presente que el asesoramiento clínico-genético-psicológico debe ofrecerse antes, durante y después del análisis genético para asegurar la mejor utilidad e interpretación del significado del mismo.

## Bibliografía

- De Rosa M, Dourisboure RJ, Morelli G, Graziano A, Gutiérrez A, Thibodeau S, Halling K, Collia Ávila K, Duraturo F, Podestá EJ, Izzo P y Solano AR. First Genotype Characterization of Argentinian FAP Patients: Identification of 14 Novel APC Gene Mutations. *Human Mutation*, 24 :5, Mutation in Brief # 708, 2004.
- Belli S, Domenichini E, Podestá EJ, Charis Eng y Solano AR. Penetrance and clinical manifestations of non-hotspot germline RET mutation, C630R, in a family with medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 15:7, 668-671, 2005.
- Solano AR y Podestá EJ. Genética en cáncer de colon hereditario: adenopolioposis colónica familiar (FAP) in: *Cirugía Digestiva*, Dr. F. Galindo ed, Ed. Salvucci y Asociados, 2006, [www.salvucciediciones.com.ar/ema](http://www.salvucciediciones.com.ar/ema). Enciclopedia Medica Americana. *Cirugía Digestiva*, III:320, pg 1-12, 2007.
- Sergio G Chialina, Claudia C Fornes, Carolina Landi, Carlos D de la Vega Elena, Maria V Nicolorich, Ángela Solano y Edita A Soli. Microsatellite instability analysis in hereditary non-polyposis colon cancer using the Bethesda consensus panel of microsatellite markers in the absence of proband normal tissue. *BMC Medical Genetics* 2006, 7:5 (20 Jan 2006).
- Adrian F. Daly, Jean-François Vanbellinchen, Sok-Kean Khoo, Marie-Lise Jaffrain Rea, Alain Calender, y col, Ángela Solano, Bin Tean Teh, y Albert Beckers. Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein Gene Mutations in Familial Isolated Pituitary Adenomas: Analysis in 73 Families. *JCEM* 92(5):1891-6, 2007.
- Aceto GM, Solano AR, Neuman I, Veschi S, Morgano A, Malatesta S, Chacon RD, Pupareli C, Lombardi M, Battista P, Marchetti A, Mariani-Costantini R y Podestá EJ. High-risk human papilloma virus infection, tumor pathophenotypes, and BRCA1/2 and TP53 status in juvenile breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Aug;122(3):671-83.
- Metzker ML. Sequencing technologies — the next generation. *Nature Reviews-Genetics*, 2010, 11:31-46.
- Deleettieres D, Martínez A y Solano AR. Secuenciación del gen HFE en el diagnóstico de Hemocromatosis Hereditaria. 68vo Congreso Argentino de Bioquímica –Patologías Bioquímicas Asociadas al Metabolismo-Buenos Aires, Argentina. 18 al 20 de Mayo del 2009.
- Narod SA. BRCA mutations in the management of breast cancer: the state of the art. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2010, 7:702-707.
- ASCO Subcommittee on Genetic Testing for Cancer Susceptibility: Statement of the American Society of Clinical Oncology. Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 1996, 14:1730-1736.
- Takayashi M, Buma Y, Iwamoto T, Inaguma Y, Ikeda H H H. Cloning and expression of the ret protooncogen encoding tyrosine kinase with two potential transmembrane domains. *Oncogene* 1988; 3:571.
- FitzGerald MG, MacDonald DJ, Krainer M, y col. Germ-Line BRCA1 Mutations in Jewish and Non-Jewish Women with Early-Onset Breast Cancer. *New Engl J Med* 1996; 334:143-9.
- Weber Barbara y col. Bilateral Prophylactic Mastectomy Reduces Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: The PROSE Study Group. *JCO* 22:8, 2004.
- Susan M. Domchek, Tara M. Friebe, MPH; Christian F. Singer, MPH; D. Gareth Evans, Henry T. Lynch, Claudine Isaacs, Judy E. Garber, MPH; Susan L. Neuhausen, Ellen Matloff, MS; Rosalind Eeles, Gabriella Pichert, Laura Van t'veer, Nadine Tung, Jeffrey N. Weitzel, Fergus J. Couch, Wendy S. Rubinstein, Patricia A. Ganz, Mary B. Daly, Olufunmilayo I. Olopade, Gail Tomlinson, Joellen Schildkraut, Joanne L. Blum, Timothy R. Rebbeck,
- Association of Risk-Reducing Surgery in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers With Cancer Risk and Mortality. *JAMA*. 2010;304(9):967-975. doi:10.1001.
- Trainer AH, Lewis CR, Tucker K, Meiser B, Friedlander M y Ward RL. The role of BRCA mutation testing in determining breast cancer therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2010, 7:708-717.
- Sociedad Argentina de Investigación Clínica: [www.saic.org.ar](http://www.saic.org.ar), Comité de Ética, Sugerencias para Consentimiento de Estudios genéticos.