Mejor Prevenir que curar.
Evaluación Genómica de Riesgo de desarrollar Cáncer

Equipo Bitgenia

Según la OMS, el cáncer es la segunda causa mundial de muerte tanto en hombres como mujeres. En Argentina, por ejemplo, el cáncer de mama afectaba alrededor de 20 mil mujeres anualmente, mientras que el cáncer colorrectal, el segundo más frecuente, a más de 6 mil mujeres y 7 mil hombres por año (OMS). Actualmente, se sabe que entre el 10 y el 15% de todos los cánceres gastrointestinales, de mama y/o de ovario se deben a causas genéticas bien definidas. Estas patologías son denominadas comúnmente síndromes de cáncer hereditario y ocurren por la presencia de mutaciones* en genes asociados al mantenimiento o reparación de la integridad del ADN, como el síndrome de Lynch (LS), el síndrome de Li-Fraumeni, o el síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario (HBOC, por sus siglas en inglés). (Samadder N.J., et al., 2019, I y II) La identificación de individuos con estas mutaciones, a través de un análisis genómico, es fundamental para una adecuada evaluación del riesgo de padecer cáncer, que fundamenta la frecuencia del chequeo, la supervisión y las intervenciones apropiadas para ayudar a prevenir el desarrollo de tumores malignos (Easton D. F., et al., 2015). **En Bitgenia ofrecemos diversos paneles (XXX) que permiten identificar con un alto grado de precisión la presencia de mutaciones responsables de éstos síndromes.**

Pero, ¿Quiénes deberían hacerse estos análisis?

Los análisis genómicos para determinar presencia de mutaciones responsables de síndromes de cáncer hereditario se recomiendan en aquellos individuos que presentan alto riesgo, lo que se evalúa principalmente en función de los antecedentes familiares. La aparición de tumores de mama (particularmente si es triple negativo), ovario, endometrio o colorrectal en edad temprana (<50 años de edad) en uno o más familiares, la acumulación de casos de cáncer en dos o tres generaciones sucesivas, la presencia de ciertos tipos de tumores raros como el cáncer uretral, el carcinoma sebáceo o el cáncer de mama en hombres, la presencia de más de un tipo de tumor en un familiar o en el mismo paciente, ascendencia Judío Ashkenazi, y por supuesto todos aquellos que tengan un familiar cercano que sea portador de una mutación asociada con los síndromes de cáncer hereditarios son los criterios que indican que el paciente debe realizarse los análisis genómicos. Para mayor detalle recomendamos revisar los criterios publicados por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de Estados Unidos. (Hall, M.J., et al., 2014, Samadder

N.J., et al., 2019, I y II, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) https://www.nccn.org/)

Genes asociados a Síndromes de Cáncer Hereditario.

Basados en la enorme capacidad de las tecnologías de secuenciación, actualmente existe una amplia variedad de paneles que van desde aquellos que sólo analizan BRCA1 y BRCA2, los principales genes asociados a riesgo de cáncer de mama descubiertos en la década del 90, hasta algunos con cerca de 100 genes que presentan diferentes grados de asociación con riesgo de cáncer hereditario. Las mutaciones germinales en BRCA1/2 poseen un patrón de herencia dominante con alta penetrancia. En mujeres, confieren un riesgo de entre 45-65% de desarrollar cáncer de mama y entre un 11-18% de desarrollar cáncer de ovario antes de los 70 años. En hombres el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de su vida puede ser de hasta el 6.8% para mutaciones de BRCA2. Estos dos genes son componentes esenciales del sistema de reparación del ADN por recombinación homóloga. Varios de los otros genes con una fuerte contribución al desarrollo de cáncer comprenden aquellos cuya función también se encuentra asociada al mantenimiento de la integridad y reparación del ADN, como ser PALB2, CHEK1, CHEK2, ATR, ATM, RPA1, NBN, RAD51C, RAD51D, RAD54 y BRIP1. De ellos PALB2 posee mayor contribución al riesgo de cáncer de mama. Los portadores de mutaciones en este gen presentan entre 3 a 9 veces más riesgo de desarrollar cáncer a lo largo de su vida que la población general. (Nielsen F.C., et al., 2016, Kobayashi H., et al., 2013)

Otro grupo de genes ampliamente estudiados, pero en relación al cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC) o síndrome de Lynch, comprende aquellos asociados al mecanismo de "Mismatch Repair" (MMR, por sus siglas en inglés), como ser MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 y PMS2. Algunos de los genes asociados a la Anemia de Fanconi como FANCD2, FANCA y FANCC también se encuentran relacionados a ciertos tipos de cáncer hereditario. (Nielsen F.C., et al., 2016, Kobayashi H., et al., 2013) Finalmente, otro grupo importante de genes asociado a cáncer hereditario son: TP53 (síndrome de Li-Fraumeni), CDH1 (síndrome de cáncer hereditario gástrico difuso), PTEN (síndrome de Cowden) o STK11 (Síndrome de Peutz-Jegher), en los cuales la presencia de mutaciones suele resultar en el desarrollo de múltiples tumores. (Nielsen F.C., et al., 2016, Kobayashi H., et al., 2013)

La importancia de la correcta interpretación y valoración de las variantes.

Una de las claves para arribar a un diagnóstico preciso y la consecuente evaluación de riesgo, reside en la capacidad de interpretar y valorar las variantes encontradas, ya que, por un lado, diferente tipo de cambio (missense, nonsense, intrónica etc) y distinta posición de la mutación en el gen (particularmente en BRCA1/2) confieren diferentes niveles de riesgo de desarrollar la patología. Por otro lado, es fundamental, sobre todo para los genes menos estudiados, poder

realizar una adecuada valoración de las variantes nuevas, muchas de las cuales son estrictamente clasificadas como de significado incierto (VUS, del inglés Variant of Uncertain Significance) de acuerdo a los criterios de la ACMG[1] . Las VUS son complejas de abordar debido a la falta de análisis funcionales in-vitro, para analizar cada variante novel. Sin embargo, existe un creciente desarrollo de modelos computacionales para su valoración que combinan diferentes niveles y categoría de evidencia. Uno de los más utilizados, es el del consorcio ENIGMA (Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles) (Samadder N.J., et al., 2019, I y II) que utiliza modelos probabilísticos multifactoriales, y que sirve como punto de partida para la revisión por expertos de VUS en BRCA1/2 para el NIH. Muchos laboratorios, también utilizan como referencia el Global Alliance for Genomics and Health BRCA Exchange database (http://brcaexchange.org/) que busca compaginar todas las variantes de éstos genes a nivel mundial. Sin embargo, es importante destacar que la interpretación final de una VUS debe ser realizada manualmente por profesionales con experiencia en este tipo de análisis y en estrecho contacto con el médico que atiende el caso.

Contribuciones del background genético general al riesgo de cáncer.

Si bien los análisis genómicos de riesgo de desarrollar cáncer se han focalizado en los genes asociados a "cáncer hereditario", en la última década ha habido un incremento significativo de nuestra capacidad de evaluar el riesgo debido a la presencia de un amplio número de polimorfismos distribuidos a lo largo del genoma. Los resultados derivados de los estudios de asociación genómica, combinados en los denominados "puntajes poligénicos" poseen hoy una capacidad de evaluar el riesgo de desarrollar diferentes tipos de enfermedades de alta prevalencia en el adulto, como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes tipo 2 y ciertos tipos cáncer. En particular, un estudio reciente muestra que es posible, con esta este tipo de análisis, identificar al 1.5% de la población que posee un riesgo superior a 3 veces de desarrollar cáncer de mama, respecto de la población general. En Bitgenia, nuestro B-test es capaz de evaluar la contribución al riesgo de desarrollo de cáncer de ovario, próstata y melanoma (entre otros) debido a nuestro background genético, pudiendo identificar individuos con un riesgo de padecerlo de hasta 9 veces mayor que la población general.

Del riesgo a la prevención

Una vez realizado el diagnóstico de la variante patogénica y/o realizada la evaluación de riesgo, el resultado le permitirá al oncólogo determinar la estrategia terapéutica preventiva

[1] https://www.bitgenia.com/health/wp-content/uploads/2018/12/Recomendaciones-Clasificaci%C3%B3n-Variantes.pdf
https://docs.google.com/document/d/1nR6GMpQPDwTsm7_DhA0zx9DgxMWgD_hHnzpbmjTv670/edit

correspondiente. La NCCN, por ejemplo, posee recomendaciones acerca del manejo de los casos que están asociados a algunos de los genes de alto riesgo de cáncer hereditario, que van desde el incremento en la frecuencia de los chequeos, la disminución en la edad a la que se aconseja comenzar los mismos, los cambios en el estilo de vida y alimentación, hasta la realización de cirugías preventivas (masectomias y/u ovariectomías), y/o la medicación preventiva. La evidencia emergente sugiere que, independientemente del tipo de cáncer, los pacientes responden de manera similar a las terapias seleccionadas sobre la base de la presencia de estas mutaciones. En este contexto, reconocer que poseen una variante que confiere un alto riesgo de desarrollar cáncer permite abordar estrategias preventivas y saber cuál es la mutación específica permite determinar cuál es la estrategia terapéutica conveniente a utilizar en cada caso, contribuyendo a una medicina personalizada y de precisión. (Thavaneswaran S., et al., 2019)

*) En este artículo utilizamos el término mutación de acuerdo a su aceptación histórica, o sea como sinónimo de variante patogénica.

Referencias:

- Easton D.F., et al., (2015) Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. N. Engl. J. Med. 372(23):2243-57
- ENIGMA Consortium **https://enigmaconsortium.org**
- Hall, M.J., et al., (2014) Gene panel testing for inherited cancer risk. J. Natl. Compr. Canc. Netw. 12(9):1339-46.
- Kobayashi H., et al., (2013) Hereditary breast and ovarian cancer susceptibility genes. Oncol. Rep. 30(3):1019-29
- Lindor, N.M., et al., (2012) A review of a multifactorial probability-based model for classification of BRCA1 and BRCA2 variants of uncertain significance. Hum. Mutat. 33(1):8-21
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) **https://www.nccn.org/**
- Nielsen F.C., et al., (2016) Hereditary breast and ovarian cancer: new genes in confined pathways. Nat. Rev. Cancer. 16(9):599-612.
- Samadder N.J., et al., (2019) Hereditary Cancer Syndromes-A Primer on Diagnosis and Management: Part 1: Breast-Ovarian Cancer Syndromes. Mayo Clin. Proc. 94(6):1084-1098
- Samadder N.J., et al., (2019) Hereditary Cancer Syndromes-A Primer on Diagnosis and Management, Part 2: Gastrointestinal Cancer Syndromes. Mayo Clin. Proc. 94(6):1099-1116
- Thavaneswaran S., et al., (2019) Therapeutic implications of germline genetic findings in cancer. Nat Rev Clin Oncol. 16(6):386-396