

CÁNCER HEREDITARIO: LA CONFIANZA EN EL CONOCIMIENTO VENCE LAS DUDAS

Palabras clave: Cáncer hereditario, Genética, Cáncer.
Key words: Hereditary cancer, Genetics, Cancer.

Este artículo describe la asociación entre genómica y cáncer hereditario y permite comprender la serie de conceptos que ligán estos dos campos de la genética. Explica cuáles son los mecanismos subyacentes y cómo el conocimiento y el manejo de la información relacionada a las variantes genéticas detectadas es importante no sólo en la terapéutica de precisión, sino también en la prevención del desarrollo de este tipo de enfermedades en familiares sanos portadores y el alivio a no portadores que pasan a controles de rutina de la población general.

This article describes the association between genomics and hereditary cancer and provides an understanding of the series of concepts that link these two fields of the genetics. It explains what the underlying mechanisms are and how the knowledge and management of information related to the genetic variants detected is important not only in precision therapy, but also in the prevention of the development of this type of diseases in healthy relative carriers and the relief for the non-carriers who, with this information, will undergo routine population check-ups.

■ Leandro Gutiérrez¹, Fernanda S. Jalil¹ y Angela R. Solano^{1,2*}

¹ Laboratorio de Genotipificación y Cáncer Hereditario, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quiro" (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Instituto de Investigaciones Biomédicas, CONICET - Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

E-mail: (*) asolano@cemic.edu.ar.

■ INTRODUCCIÓN

El mundo actual es sin duda alguna deslumbrante y muy diferente del mundo de hace tan sólo 20 años, cuando el fenómeno de la internet era solamente un concepto abstracto que unos pocos conocían, y menos aún comprendían.

Indefectiblemente, la increíble cantidad de información que se produce día a día, y la capacidad de interconexión y comunicación hace que nada pase desapercibido, aunque algunas veces si distorsionado.

El lector se preguntará qué tiene que ver este pequeño párrafo sobre información e interconexión, con el cáncer o la genética; y es que el actual nivel de interconexión, así

como la masiva producción de información viene revolucionando todos los aspectos de la vida del ser humano, no sólo sus aspectos sociales y culturales, sino también los científicos, entre ellos la medicina y la genética.

Los médicos hacen un uso extensivo de la información personal del paciente (historia clínica, examen físico, signos vitales, historia familiar, análisis de laboratorio, etc.) para realizar un diagnóstico o para establecer el riesgo potencial de padecer una enfermedad y desarrollar mecanismos preventivos. En este caso, la revolución tecnológica que inició el proyecto del genoma humano abrió la posibilidad de que los bioquímicos tengan disponible información sobre los genes asocia-

dos a cada enfermedad, llevando el concepto de medicina de precisión a un nivel de práctica de rutina en muchísimos diagnósticos, y se espera en un futuro cercano a la gran mayoría en todas las ramas.

Así que lo invitamos a aprender y comprender conceptos de genética para entender la relación entre los genes y las enfermedades hereditarias. En nuestro caso, los cánceres hereditarios, y cómo el correcto manejo de la información resultado de los análisis genéticos ofrece orientación, no sólo para la toma de decisiones terapéuticas de precisión, sino también en aspectos preventivos. Además, el lector podrá apreciar los riesgos que conlleva el uso de ciertas plataformas de internet que ofrecen análisis genéticos

sin explicar la relevancia de discutir toda esa información bajo el marco del debido asesoramiento clínico-genético.

■ ¿QUÉ ES LA GENÉTICA?

...“La vida inteligente sobre un planeta alcanza su mayoría de edad cuando resuelve el problema de su propia existencia”...

Este es el primer párrafo del primer artículo del libro “El gen egoísta” de Richard Dawkins (Dawkins, 1993) y parece adecuada para comenzar a desglosar nuestra pregunta, ya que parte de esa respuesta radica en los genes.

La Genética es la ciencia que estudia y analiza los mecanismos de la herencia (Griffiths, 2009) es decir, estudia los genes, los encargados de transmitir la información genética de padres a hijos. En la actualidad, esta ciencia juega un papel preponderante en la medicina de precisión. Hoy, es posible gracias a las tecnologías disponibles, conocer todos los genes que componen nuestro material genético en pocos días, un aspecto totalmente increíble, ya que la primera secuenciación completa de ADN humano (Proyecto HUGO) tardó poco más de 10 años e incluyó el desarrollo de gran tecnología (Caruz Arcos, 2009), base de los pocos laboratorios proveedores de excelente tecnología como servicios terciarizados en el mundo (la terciarización es una transformación económica y social que consiste en un aumento de las actividades del sector terciario, que llega a ser el ámbito preponderante en la economía).

Muchos recordarán el proyecto del genoma humano de 1990, fue un proyecto internacional de investigación científica cuyo objetivo fundamental fue determinar la secuencia de los tres mil millones de

bases nucleotídicas que componen un genoma e identificar y cartografiar los que resultaron en algo más de 20.000 genes (antes del HUGO se estimaban 100.000 genes); publicó sus resultados en el año 2001, y fue concluido en el año 2003, dos años antes de lo programado con una versión final consenso del genoma humano ahorrando un 10% del presupuesto total de este proyecto (International Human Genome Sequencing Consortium, 2001; Venter C, 2001; Hood L, 2013).

La palabra “genoma” define a todo el acervo genético de un ser vivo. Es decir, todos los genes que poseen la información necesaria

para construir y llevar adelante cualquier aspecto funcional necesario de la vida de un ser humano. Esta información, está codificada en una molécula orgánica presente en todas las células del cuerpo y se llama ácido desoxirribonucleico o comúnmente ADN (Lewin B, 2008).

La información codificada en esta molécula se transmite de generación en generación y constituye un sistema universal entre todos los seres vivos del planeta. Como comentario al margen de lo tratado aquí, este aspecto es una de las evidencias que valida la teoría de un origen común de la vida en la Tierra (Mayr, 1982).

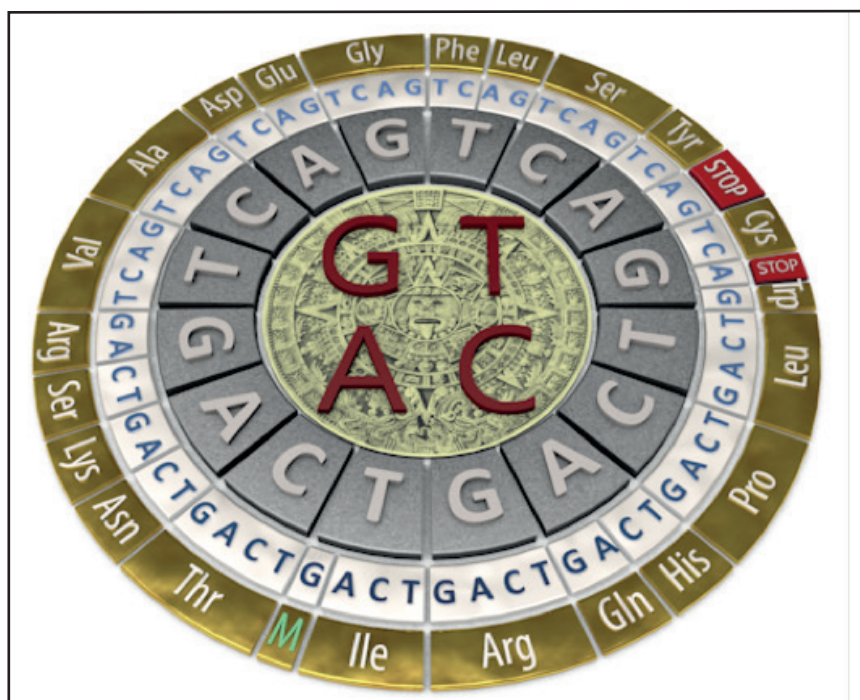


Figura 1: El código genético son las instrucciones que indican a la célula cómo hacer una proteína específica. Citosina (C), timina (T), guanina (G) y adenina (A) son las "letras" del código del ADN; representan los compuestos químicos que constituyen las bases de nucleótidos del ADN. El código para cada gen combina los cuatro nucleótidos de diferentes maneras para formar "palabras" de tres letras (codones) las cuales especifican qué aminoácidos se necesitan en cada paso de la síntesis de una proteína. En la representación esquemática del código genético, el círculo central representa la primera base nucleotídica del codón, el círculo siguiente la segunda base, el tercer círculo da las opciones posibles para la base de la tercera posición del codón, mientras el círculo más externo define el aminoácido codificado de la combinación de los círculos previos.

Sobre el ADN, se inscribe un código de información de tres mil millones de "letras", las famosas C, T, G, A (C de Citosina, T de Timina, G de Guanina y A de Adenosina). Estas "letras" corresponden a unas moléculas que forman parte estructural de la doble hélice de ADN, y es su secuencia lineal la que codifica la información (Cabrera, 2006). Para comprender mejor este concepto, imaginemos por un momento un alfabeto de tan solo cuatro letras, (nuestro alfabeto castellano tiene 27), y que con éstas sólo podemos escribir palabras de tres letras (AAA, ACG, ATT, GCT, etc.). Si se permutaran todas las combinaciones posibles, podría formar hasta 64 palabras diferentes. Cada una de estas palabras de tres letras que se llaman codones indican o codifican un aminoácido particular (los aminoácidos son las unidades estructurales de las proteínas), a esta relación de un codón-un aminoácido particular se lo conoce como código genético (**figura 1**). Por consiguiente, usando una secuencia particular de estos codones, se pueden escribir "párrafos" (genes), que, una vez traducidos por la maquinaria celular construye proteínas. Todas las funciones de la vida subyacen en la actividad de las proteínas y la información necesaria está contenida o codificada en la secuencia de ADN.

En resumen, podemos decir que los genes son las unidades básicas de información, que su forma física recae sobre las moléculas de ADN, y es el conjunto de ellos el componente del genoma de cada una de las células de todos los organismos vivos (Cabrera, 2006). Estos genes están incluidos en los cromosomas que están en pares, excepto los cromosomas sexuales: XX femenino y XY masculino. Cabe destacar que las células reproductivas, óvulo (X) y espermatozoide (X ó Y) tiene un solo cromosoma de cada par, se denomi-

nan haploides y así cuando se unen para formar el embrión devienen diploides porque tienen el bagaje completo de par de cromosomas. Los 3 mil millones de bases corresponden a las células haploides.

Si bien las variaciones en la secuencia de ADN son las responsables de toda la variedad de vida que observamos, especies diferentes, seres humanos, etc., es cierto también que son las que se relacionan al desarrollo de patologías, ya que estas variaciones pueden traducirse en proteínas con modificaciones que llevan adelante su función en forma anómala o bien no pueden realizarla.

Con esta breve descripción de lo que es un genoma y cómo el código genético codifica y transmite esta información entre los seres humanos, podemos establecer la relación que una enfermedad como el cáncer tiene con nuestros genes, pero más importante, de qué manera la información de nuestro genoma nos da hoy en día las herramientas para comprender los mecanismos subyacentes de esta enfermedad y cómo esta misma información puede contener la clave para el desarrollo de terapias dirigidas y de precisión, así como para la prevención de algunos tipos de cánceres.

■¿QUÉ ES EL CÁNCER?

El segundo concepto por definir es "cáncer" y plantea un desafío difícil. Bajo este nombre genérico, se engloban en realidad a un conjunto de patologías que tienen como punto común un crecimiento celular descontrolado, acompañado, en algunos casos, de una expansión a otros tejidos del cuerpo humano (proceso conocido como metástasis). Todo este proceso patológico es iniciado por un cambio deletéreo en la secuencia de ADN de una célula,

produciendo proteínas con una actividad nula o trunca, descontrolando el ciclo celular por aceleración de las etapas (proceso de crecimiento y división celular) alterando así el desarrollo tisular (Cabrera, 2006; National Cancer Institute, 2019).

Por consiguiente, podemos decir que el cáncer tiene sus bases en la genética, es decir, es causado por cambios en los genes que controlan la forma en que funcionan nuestras células, en particular los procesos de crecimiento y división (**figura 2**).

■¿CÓMO APARECE EL CÁNCER?

Los cánceres tienen su inicio con variantes genéticas patogénicas (mutaciones) en los genes. La célula inicial portadora de esta variante crece y se divide con mayor rapidez, sin control, formando una masa celular o tumor primario. Estas masas pueden invadir el tejido circundante a la célula inicial. Además, al crecer estos tumores, algunas células cancerosas pueden desprenderse y migrar a distintas zonas del cuerpo y formar nuevos tumores (metástasis) (National Cancer Institute, 2019).

Las variantes genéticas patogénicas son producidas como resultado del "insulto" al ADN por agentes de variada naturaleza y características (el insulto mejor conocido es el cigarrillo directamente asociado como causa del cáncer de pulmón), así como por errores espontáneos no reparados (por deficiencias varias) derivados de procesos celulares fisiológicos encargados de replicar el ADN durante la división celular. Del último párrafo se desprende que, independientemente del origen, todos los cánceres tienen su origen en modificaciones directas de la secuencia de ADN de una célula. Sin embargo, no todo cambio en los genes involucrados en los procesos de división celular en los tejidos del cuerpo es

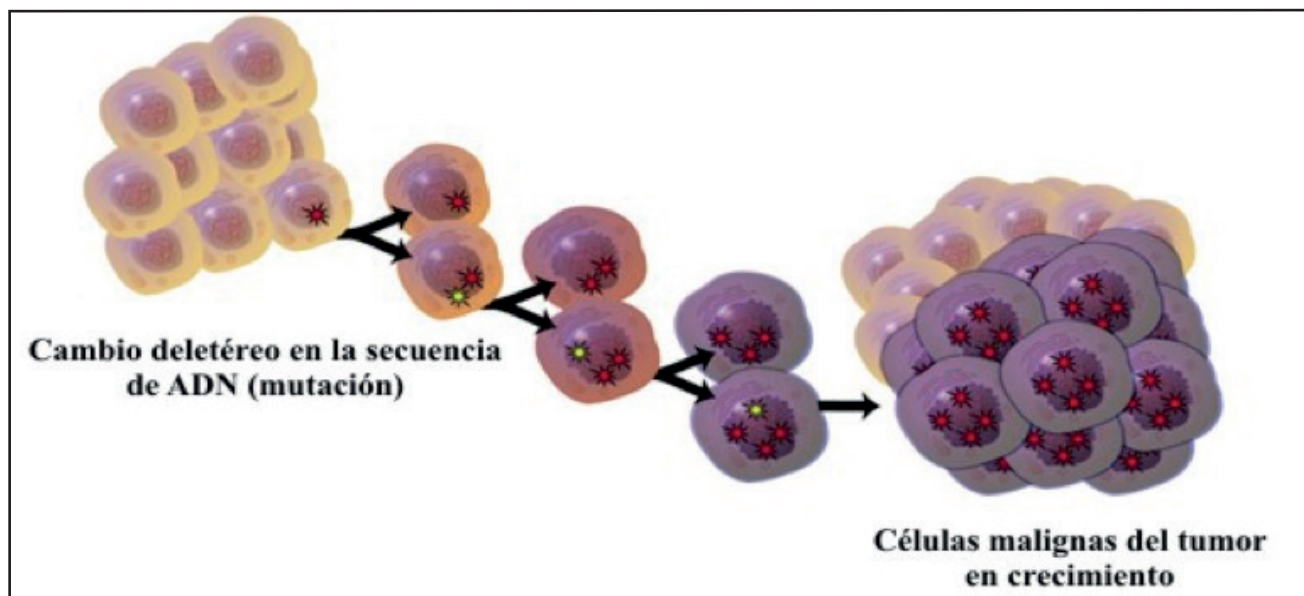


Figura 2: El cáncer se caracteriza por un crecimiento celular descontrolado. Empieza cuando una célula determinada sufre suficientes mutaciones genéticas como para provocar una ruptura de los procesos normales que mantienen a la división celular bajo control, sin poder frenar la división celular una y otra y otra vez de forma descontrolada, hasta formar un tumor. Las mutaciones pueden ser heredadas. Es decir, podrían estar ya presentes en el ADN de la madre o del padre o bien, pueden ser causadas por errores en la replicación del ADN, o sea esporádicas (no hereditarias) ya que la maquinaria de la célula responsable de la duplicación del material genético no siempre funciona perfectamente, o ser debidas a la exposición a ciertos agentes (mutágenos) como algunos productos químicos peligrosos o el insulto por el cigarrillo.

canceroso, pueden ser cambios benignos, evolutivos, que representa la variabilidad de los individuos y se conocen como polimorfismos (National Cancer Institute, 2019; National Human Genome Research Institute, 2020).

Ya describimos que puede haber distintas causas asociadas al origen del cáncer, siendo las genéticas las más contundentes en alterar el ADN y así desencadenar el proceso oncogénico. En este punto es importante remarcar que las variantes genéticas patogénicas son cruciales en el desarrollo del cáncer ya sean puntualmente en el tejido (cáncer esporádico) o heredadas (cáncer hereditario).

En la figura 3 se diagrama la relación del efecto oncogénico (fenotípico) de un gen (manifestación tumoral asociada al gen) y la frecuencia poblacional. Los genes nombrados son algunos de los candidatos más

comúnmente encontrados. Los genes de alta penetrancia y baja frecuencia poblacional detectados por secuenciación, son los de mayor gravedad por su alta manifestación oncogénica. En el otro extremo están los genes de baja penetrancia y alta frecuencia (identificados en estudios de asociación de análisis poblacionales) los cuales en general necesitan de asociaciones para que se inicie la enfermedad. En ambos grupos hay genes asociados al cáncer hereditario y genes asociados al cáncer esporádico (**figura 3**)

■¿QUÉ CLASES DE CÁNCERES EXISTEN?

El cáncer es una enfermedad multifactorial, con diferentes grados de complejidad dadas las múltiples circunstancias que pueden afectar su inicio y desarrollo (Cabrera, 2006, National Cancer Institute, 2019).

Normalmente, las células humanas crecen y se dividen para formar nuevas células a medida que el cuerpo las necesita. Cuando las células normales envejecen o se dañan, mueren y las células nuevas las reemplazan. En el cáncer, este proceso se descontrola, y a medida que avanza el proceso oncogénico las células acumulan variantes patogénicas que resultan más anormales, las células dañadas sobreviven cuando deberían morir, y células nuevas se forman cuando no son necesarias. Algunos cánceres forman tumores sólidos, los cuales son masas de tejido. Otros, pueden afectar células que están en suspensión como la sangre (leucemias) (National Cancer Institute, 2019). Si bien el cáncer puede comenzar en cualquier tejido del cuerpo humano, los tipos de cáncer reciben, en general, el nombre de los órganos o tejidos en donde se originan la célula (de mama, de páncreas, etc).

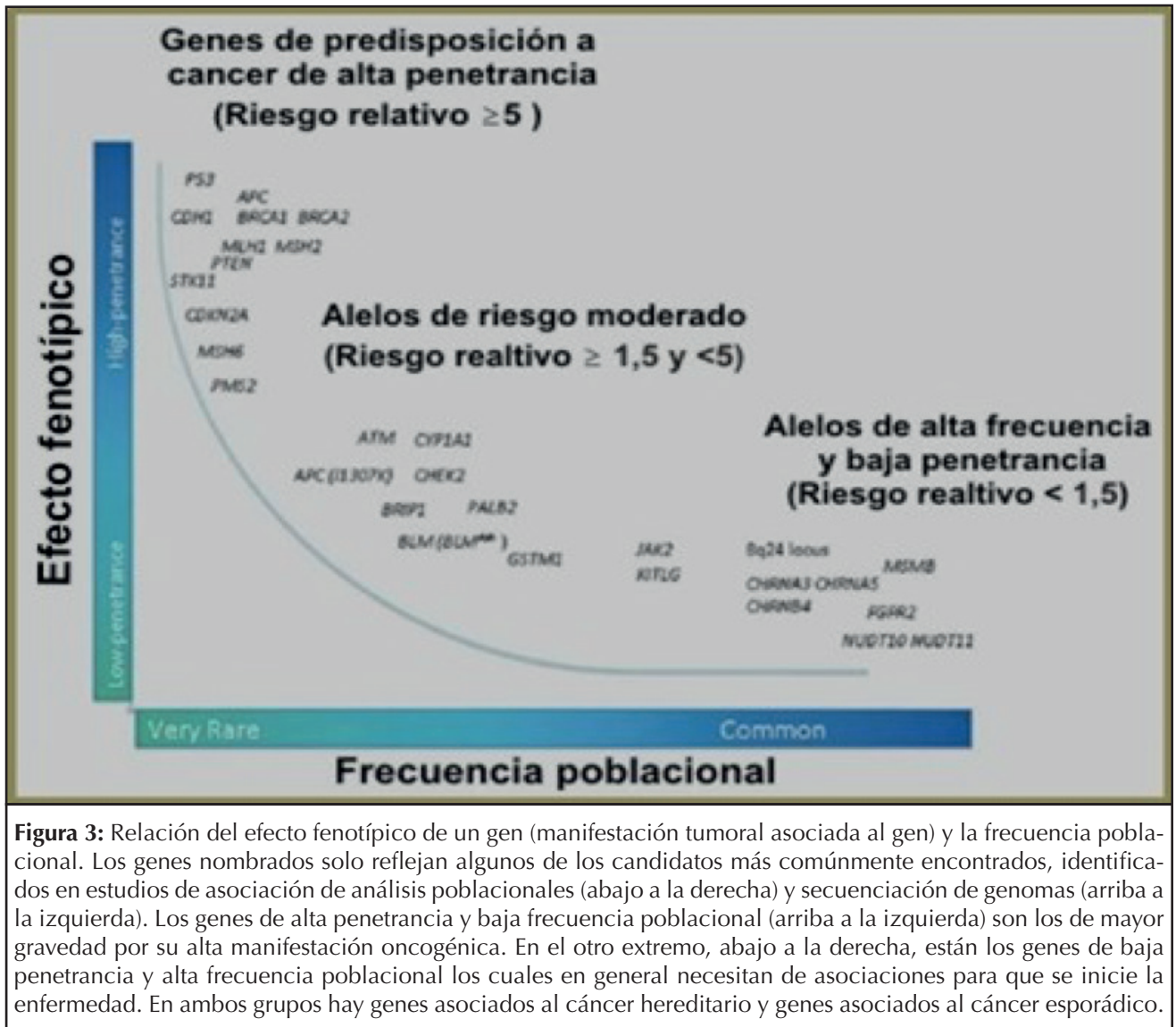


Figura 3: Relación del efecto fenotípico de un gen (manifestación tumoral asociada al gen) y la frecuencia poblacional. Los genes nombrados solo reflejan algunos de los candidatos más comúnmente encontrados, identificados en estudios de asociación de análisis poblacionales (abajo a la derecha) y secuenciación de genomas (arriba a la izquierda). Los genes de alta penetrancia y baja frecuencia poblacional (arriba a la izquierda) son los de mayor gravedad por su alta manifestación oncogénica. En el otro extremo, abajo a la derecha, están los genes de baja penetrancia y alta frecuencia poblacional los cuales en general necesitan de asociaciones para que se inicie la enfermedad. En ambos grupos hay genes asociados al cáncer hereditario y genes asociados al cáncer esporádico.

■¿SE PUEDE HEREDAR UN CÁNCER?

El cáncer es una enfermedad con base genética, aunque esto no quiere decir que se “hereda”, lo que se hereda es la alta predisposición para desarrollar un tumor, no el tumor en sí mismo. Las variaciones en nuestro genoma pueden ser heredadas de nuestros padres, a través de las células germinales (óvulos y espermatozoides), que contienen la mitad de los cromosomas (para que al unirse formen una célula con el número total de cromosomas, o sea un par de cada uno de ellos como fue mencionado). Ya que los cánceres tienen su

origen en este tipo de variaciones, lo que sí es posible heredar, es una predisposición genética al desarrollo de algunos tipos de cáncer. En este escenario, el conocimiento genético resulta esencial para anticipar esta predisposición a desarrollar cáncer y tomar medidas preventivas (Conxi, 2019).

Aproximadamente un 5-10% de todos los cánceres son de tipo hereditario. El individuo nace con una variante genómica que le predispone a una mayor susceptibilidad para desarrollar un determinado tumor. La mayoría de los cánceres tienen una forma hereditaria (en forma

constante se descubren nuevas formas hereditarias) y son bastante conocidos como el cáncer de mama o el cáncer de ovario (Roma, 2009, Conxi, 2019).

■¿CÓMO PUEDO SABER SI YO O ALGÚN MIEMBRO DE MI FAMILIA PUEDE DESARROLLAR UN CÁNCER COMO RESULTADO DE HEREDAR UNA VARIANTE PATOGENÉTICA?

Como mencionamos, los seres humanos tenemos una dotación diploide del genoma, lo que significa que todos los cromosomas están por pares (mas el par sexual XX para

las mujeres y XY para los varones). Es un proceso de división específico llamado meiosis en un conjunto particular de células (óvulos y espermatozoides) donde los pares de cromosomas se separan y estas células quedan con la mitad del número de cromosomas, y será durante la fecundación donde al fusionarse las células sexuales, se restituirá la cantidad diploide de material genético.

Cada cromosoma porta una copia de cada uno de los genes del genoma (por lo que cada gen se encuentra duplicado). Cada una de estas copias de un gen se conoce como alelo y es heredado de cada uno de los padres. Para explicar las relaciones entre los dos pares de cromosomas, existen los términos dominancia y recesividad. Cuando los alelos de un gen son heterocigotos, y sólo uno de los alelos es capaz de expresarse, ese alelo es dominante sobre el otro (**figura 4**). Cuando un único alelo es incapaz de expresarse decimos que ese alelo es recesivo (Griffiths, 2009) y para expresarse necesita de ambos alelos con variante patogénica (la misma variante: homocigota, o distinta variante: doble heterocigota, siempre en el mismo gen).

Una parte importante de la genética del cáncer hereditario es la identificación de estas variantes alélicas patogénicas, su relación con el cáncer y posibles acciones terapéuticas, así como también, la identificación de portadores de variantes en grupos familiares donde el riesgo de recurrencia aumenta y es necesario ofrecer un asesoramiento (Solano, 2017; National Comprehensive Cancer Network, 2020).

Es notable que los cánceres más frecuentes en la población humana (mama, ovario, colon, y próstata) son los que poseen un fuerte componente genético hereditario asocia-

do a un alto índice de antecedentes familiares. Es en este sentido que la genética constituye una herramienta fundamental para predecir y anticipar la aparición de este tipo de cánceres. En estos casos, se estudian los marcadores de riesgo genético, que son aquellas variantes que siguen un modelo de herencia autosómica dominante/recesivo y en los que el análisis genético determina su manejo clínico (Shimelis, 2018; Kurian, 2019; National Comprehensive Cancer Network, 2020).

■ CÁNCER DE MAMA Y OVARIO

Si bien nuestro laboratorio trabaja con una amplia gama de genes asociados a diversos cánceres, nos enfocaremos en el cáncer de mama y el cáncer de ovario como paradigmas de este tipo de enfermedades que son los más frecuentes. Nuestro laboratorio (el laboratorio de mayor experiencia en el país) lleva en la actualidad cerca de 4000 pacientes analizados desde el descubrimiento de los genes asociados a estas enfermedades.

Los genes que se asocian al cáncer de mama/ovario hereditario se descubrieron hace no demasiado: el *BRCA1* (17q21, MIM* 113705) en 1994 (Miki, 1994) y el *BRCA2* (13q14, MIM* 600185) en 1995 (Wooster, 1995), dando lugar al mayor avance en la prevención de ambos cánceres y sus tumores asociados. Los primeros años fueron difíciles, dedicados casi exclusivamente a la detección precoz, aunque con el tiempo, los avances fueron extraordinarios y hoy día no sólo hay prevención sino tratamientos de precisión que se asocian a variantes patogénicas en cualquiera de los dos genes.

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en la mujer. Si bien existe un riesgo base en la población

general (1 de cada 8 mujeres en la post-menopausia, cáncer esporádico) de desarrollar esta enfermedad, del total de casos, sólo el 5-10% se considera hereditario, y en el 25-50% de estos casos, este riesgo está asociado principalmente a variantes patogénicas en dos genes particulares, los genes *BRCA1* y *BRCA2*: el resto, o sea 50-75% es en la actualidad considerado genéticamente indeterminado (Roma, 2009; Kurian 2019).

Una característica importante de los casos de cáncer de mama hereditario es la presentación de una historia familiar con recurrencia de la enfermedad, una edad precoz de diagnóstico (<40 años) y la presencia de casos entre los hombres de la familia (Solano, 2017; National Comprehensive Cancer Network, 2020).

Las variantes genéticas en *BRCA1/2* se heredan siguiendo un patrón autosómico dominante (**figura 4**). Las variantes patogénicas detectadas en casos índice (primera persona con enfermedad analizada en una familia) en estos genes se las considera de alto riesgo y con alta penetrancia (o sea con manifestación de cáncer en alto porcentaje), no sólo de mama, sino también de ovario, y en el caso de los hombres, cáncer de mama y de próstata, entre los más frecuentes, aunque como se mencionó pueden haber otros tipos de tumores. Es bueno hacer notar en este punto que, si bien las variantes patogénicas en *BRCA1/2* tienen una fuerte relación con el desarrollo de cáncer de mama/ovario hereditario, estos no son los únicos genes cuyas variantes pueden vincularse a esta enfermedad, un ejemplo más de lo variadas y complejas que pueden ser las interacciones del genoma. Entre estos podemos mencionar genes como *TP53*, *PTEN*, *CHEK2*, *STK11* entre otros (Norquist, 2016;

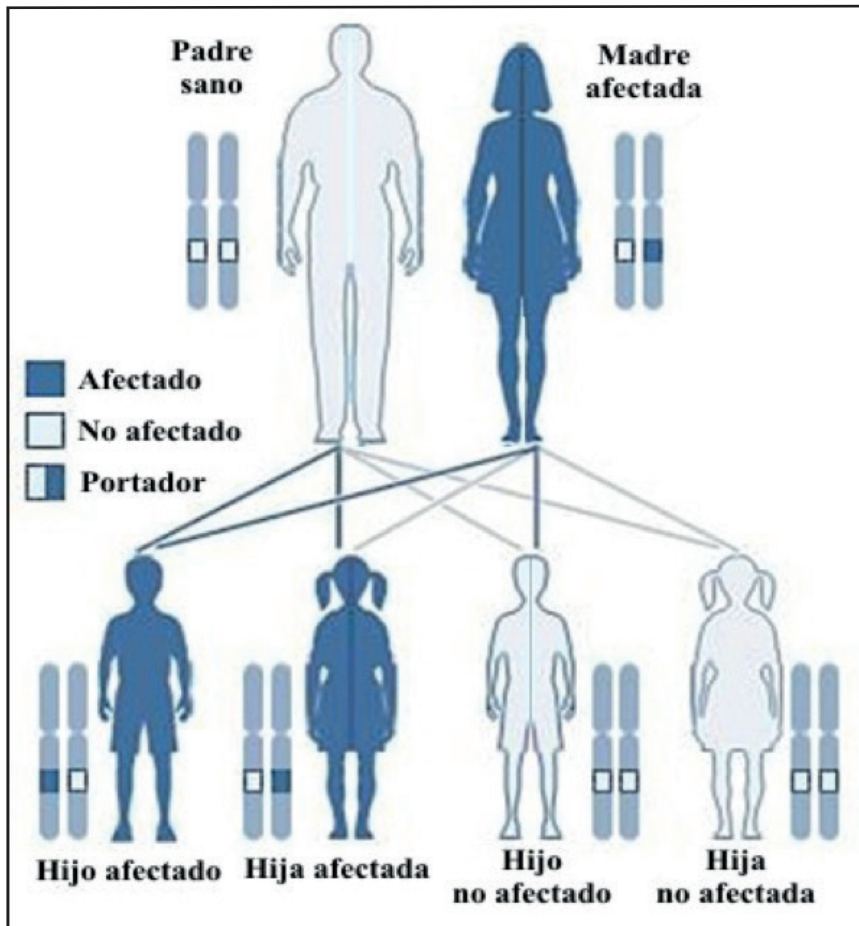


Figura 4: Representación esquemática de un patrón de herencia autosómico dominante. La presencia de una copia de un gen con una variante patogénica (mutación) es suficiente para causar la enfermedad. Si la madre o el padre tienen una variante patogénica, no solo serán afectados, sino que sus hijos tendrán una probabilidad del 50% de heredar esa variante. En el caso particular de hombres con variantes patogénicas en los genes *BRCA1/2* (variantes con alta relación al desarrollo de cáncer de mama y ovario en mujeres), el varón suele comportarse como un portador silencioso debido a la presencia de mamas rudimentarias y la ausencia de ovarios. Sin embargo, estas variantes han sido relacionadas en estos casos, a un alto riesgo de desarrollo de melanoma y próstata entre otros.

MLH1, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2* son la principal causa de esta enfermedad, y se caracteriza por un riesgo elevado a desarrollar principalmente cáncer de colon a una edad más temprana que la población general, o sea antes de los 50 años y otros tumores como de endometrio, ovario, etc (Chialina, 2006).

■¿SI TENGO UNA VARIANTE PATOGENICA EN LOS GENES ASOCIADOS A CÁNCER HEREDITARIO, VOY A TENER CÁNCER?

La respuesta es variable, hubo tantos progresos en pocos años que hoy pueden asociarse variantes genéticas con manifestaciones clínicas; variantes que no son igualmente penetrantes y se agregan a otras características modulantes genéticas particulares de cada individuo. En nuestro ADN existen variaciones de persona a persona que nada tienen que ver con enfermedades, sino que son el producto de procesos evolutivos y son los responsables de la gama de variedades en las personas. En los casos de variantes patogénicas donde la enfermedad se desarrolla, esta misma información tiene un valor significativo, ya que, en el paradigma actual de medicina de precisión, puede ayudar en la elección del tratamiento terapéutico más adecuado (Snyder, 2016).

■¿PUEDO PADECER OTROS CÁNCERES SI TENGO ALGUNA VARIANTE PATOGENICA?

Sí, todos los portadores (tanto mujeres como varones) de variantes patogénicas en *BRCA1/2* presentan además de un riesgo aumentado de cáncer de mama, una mayor predisposición al cáncer de ovario, melanoma, próstata, estómago y páncreas (Struewing, 2001; Thompson, 2002; Roma, 2009; Solano, 2017; Kurian 2019; Vallon-Christersson, 2019; Conxi, 2019).

Kurian, 2019; Solano et al., 2020, en preparación).

Así también variantes patogénicas en *BRCA1/2* han sido encontradas y asociadas a un riesgo aumentado de desarrollo de cánceres como el cáncer de próstata, melanoma y cáncer de páncreas (Roma, 2009; Kurian, 2019).

Como en el caso del cáncer de mama hereditario, podemos encon-

trar muchos ejemplos más donde la presencia de variantes patogénicas se asocia al riesgo aumentado de desarrollo de cánceres y, donde nuestro primer indicio es una historia familiar con recurrencia de la patología.

Otro ejemplo es el cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico o el Síndrome de Lynch, donde variantes patogénicas germinales que se detectan en los genes

■¿CÓMO PUEDO SABER SI TENGO ALGUNA VARIANTE QUE AUMENTE MI RIESGO DE PADECER CÁNCER DE MAMA?

Las indicaciones del NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) que redacta y actualiza las guías para la prevención, detección y reducción del riesgo de los distintos tipos de cáncer, son empleadas por los médicos para estar actualizados respecto de los requerimientos asociados a mujeres con cáncer de mama y/u ovario y/o antecedentes familiares de cánceres asociados; y a los hombres con cáncer de mama.

Es importante un asesoramiento oncológico genético, y en algunos casos, el estudio de secuenciación de genes asociados a cánceres hereditarios, que se efectúa más frecuentemente con el ADN extraído de los glóbulos blancos de sangre (Tejada Mínguez, 2019; National Comprehensive Cancer Network; Solano, 2017).-

Si bien la obtención de la muestra es fácil, el análisis *per se*, es más complejo y requiere algún tiempo. El ADN extraído es sometido a un proceso que amplifica las secuencias a ser analizadas y compara éstas contra una secuencia consenso de referencia (puede imaginarse esta secuencia como si se tratara del metro patrón en el museo de pesos y medidas en París), con un genoma humano patrón, que puede consultarse en diferentes bases de datos: National Center for Biotechnology Information (NCBI), Ensembl, pudiendo detectar qué letras varían respecto del patrón correspondiente. Posteriormente, con estudios de asociación y búsqueda en bases de datos científicas, se establece si las variantes detectadas en la secuencia son patogénicas (den Dunnen, 2016). Es indispensable en todos los reportes de estudios genéticos referir

la versión usada para la denominación de la variante informada ya que el avance de los conocimientos genéticos es vertiginoso y sigue reglas estrictas de nomenclatura que deben respetarse y actualizarse, por ello el número de la versión utilizada deviene fundamental para especificar de qué variante se trata.

Muchas veces los resultados no son tan claros y, como en cualquier sistema complejo, las excepciones a la regla aparecen con frecuencia. Este tipo de variantes se conocen como VUS (del inglés: *variants of unknown significance*), y son variantes cuyo significado es incierto, es decir, no podemos establecer una relación directa que la vincule a una enfermedad, como tampoco podemos descartar que no posea un efecto (Cardoso, 2018; Pineda 2019; Chern, 2019).

Es muy importante al momento de redacción del informe genético, que la información respecto de cuáles son variantes benignas, las VUS y las patogénicas encontradas sea muy claro y que sea interpretada por un profesional, ya que cuando tenemos la presencia de una variante patogénica, esta persona tiene altísima probabilidad de desarrollar cáncer de mama y ovario (Solano, 2017; Conxi, 2019). Además, tienen 50% de probabilidad de transferir esta variante a sus descendientes, con todo lo que ello significa.

En condiciones óptimas de trabajo el estudio tiene un 100% de especificidad. Es decir, si la variante patogénica existe en las secuencias del genoma analizadas no hay manera de no detectarla, pero siempre es necesario confirmarla por secuenciación de Sanger (esta reacción es una de las pocas, si no la única, que no necesita control de calidad, ya que se evidencian las bases compo-

nentes del fragmento analizado y se visualiza directamente la alteración genética; por ello se la conoce como estándar "oro"). Por consiguiente, cuando se detecta una variante patogénica en los genes *BRCA1/2*, ésta es determinante, ya sea que la persona sea sana o enferma, hombre o mujer, y la presencia de esta variante aumenta la probabilidad de padecer un cáncer. Además, la detección de una variante tiene gran relevancia, ya que los posteriores análisis en los familiares en búsqueda de la variante detectada posee dos consecuencias importantes, por un lado, los costos de los estudios genéticos en estos familiares se reducen significativamente, y segundo, el hecho de no encontrar la variante en estos familiares, da un 100% de certeza de que esta persona tiene el mismo riesgo de desarrollar algún cáncer asociado a *BRCA1/2* que la población general, y que sus hijos no heredarán esta variante patogénica. Es el resultado que se conoce como verdadero negativo.

Por otro lado, que sucede si en el caso índice no detectamos ninguna variante patogénica? Eso no significa que la persona tenga un resultado "normal", sobre todo en personas con cáncer a edad joven y con antecedentes familiares, sino que cae en un grupo de pacientes con una incertidumbre en el resultado que describimos como indeterminado genéticamente. La variante estaría en otra región del genoma no analizada por lo que la búsqueda debe continuar ampliando las regiones y genes analizados.

■¿CÓMO PUEDO PREVENIR PADECER UN CÁNCER HEREDITARIO?

Uno de los aspectos más relevantes de disponer tecnología de última generación para secuenciación e

identificación de variantes patogénicas asociadas a cáncer, es el efecto preventivo que ello implica. Son decisiones de acuerdo con la variante patogénica detectada, ya que los 25 años desde el descubrimiento de los genes *BRCA1* y *BRCA2* fueron determinantes en los avances para las decisiones clínicas a tomar, siempre en consenso con los pacientes y portadores sanos bajo un consejo clínico-genético con profesionales expertos (Roma 2009; Snyder, 2016; Conxi 2019).

Dado que las variantes patogénicas de los genes como *BRCA1/2* incrementan el riesgo de neoplasias de mama y ovario, el objetivo más claro de los controles periódicos es promover la detección precoz de las neoplasias en pacientes, en particular en personas portadoras de variantes patogénicas porque están expuestas a un mayor riesgo.

Cuando se realiza un estudio de secuenciación completa de genes en el caso índice (primera persona que se analiza, joven con enfermedad y antecedentes familiares) y se obtiene un resultado "negativo" o "secuencia normal" para variantes en *BRCA1/2*, es un resultado de gran incertidumbre; son cerca del 60% y se consideran resultados indeterminados genéticamente como mencionamos, y la búsqueda de la variante patogénica debe continuar. Por el contrario, un resultado positivo, con la identificación de una variante patogénica confirmada por Sanger como debe ser siempre, tiene un 100% de certidumbre, y habilita seguir con un asesoramiento genético no solo para la persona afectada, sino para todo el grupo familiar que lo desee para continuar con el estudio y analizar si es portador o no de la variante patogénica para discutir la estrategia futura.

■ CIRUGÍA REDUCTORA DE RIESGO, "EL EFECTO JOLIE"

La aplicación de la cirugía preventiva constituye la estrategia más efectiva de que disponemos en la actualidad para disminuir el riesgo de cáncer de mama y ovario, logrando una reducción de riesgo superior al 90% en las mujeres portadoras de variantes patogénicas de los genes *BRCA1/2*. Los expertos la ofrecen como una opción preventiva, en un marco fruto de una decisión madurada, reflexiva y bien informada (Roma, 2009; Conxi, 2019).

Una anécdota que refleja este punto sucedió hace algunos años con la famosa actriz Angelina Jolie. En 2014, la actriz decidió someterse a una cirugía preventiva de mamas, decisión tomada luego de que un análisis genético la identificara como portadora de una variante patogénica. Si bien la decisión fue de ámbito personal, el hecho de que la actriz hiciera pública su decisión, así como diversas declaraciones explicando los beneficios de la cirugía preventiva, han animado a muchas mujeres a imitar su actitud, dejando de lado los tabúes sociales y estéticos asociados a esta situación. Si bien es una decisión particular, siempre es ejecutada por profesionales expertos. El hecho de que una figura pública haya tomado una decisión de estas características ha sido positivo, animando a muchas mujeres en una situación de riesgo similar.

Es importante recalcar que, en la actualidad, las cirugías estéticas están mucho más al alcance del público general, con un impacto que puede ayudar a minimizar los efectos psicológicos que la cirugía preventiva tiene sobre la imagen corporal de una mujer.

En el caso del cáncer de ovario asociado a variantes patogénicas

en *BRCA1/2*, la opción quirúrgica preventiva tiene un elevado valor protector en personas que no tuvieron cáncer, ya que es un cáncer asintomático en cerca del 98% de los casos. Por ello y en especial en mujeres con variantes patogénicas asociadas a cáncer de mama u ovario constituye una buena opción preventiva una vez que la mujer ha satisfecho sus deseos reproductivos.

La misma actriz Angelina Jolie, también se sometió a una cirugía de extirpación de ovarios y trompas de Falopio para reducir el riesgo al desarrollo de cáncer de ovario dada la variante patogénica de la que es portadora.

■ CARACTERÍSTICAS DE LOS ANÁLISIS GENÉTICOS Y EL MANEJO DE LA INFORMACIÓN

Finalmente, en esta sección, queremos dedicar unos párrafos a discutir y a transmitir al lector una idea sobre la problemática actual que el manejo de los datos genéticos genera.

El aspecto más importante sobre el que queremos llamar la atención es que absolutamente toda la información obtenida de los análisis genéticos requiere el análisis y la adecuada interpretación por profesionales calificados. En la mayoría de los casos, los datos obtenidos de secuenciación de genomas plantean interrogantes cuyas respuestas tendrán un profundo impacto sobre la vida de un paciente, ya sea sobre decisiones terapéuticas directas o sobre aquellas que afectarán a los familiares. Es indispensable que un especialista evalúe los resultados de este tipo de análisis.

Por qué recalamos este último punto? En la actualidad existen empresas que ofrecen, directo al consumidor, la realización de estudios

genéticos que proveen una serie de resultados inmediatos, sin interpretación profunda de esta información, y más aún, sin la necesaria confirmación por un laboratorio autorizado de las variantes genéticas reportadas. En casos recientes, incluyen en sus reportes, el análisis de variantes asociadas a cáncer. Esto nos da lugar a mencionar brevemente el panel askenazí de variantes en *BRCA* ya que son algunas de las variantes que adicionaron en los estudios directo al consumidor. Hay grupos étnicos que están poco o nada expuestos a intercambio genético con otras poblaciones ya que se casan entre sí y por ello las variantes genéticas están reiteradas y son muy conocidas. Así pueden diagramarse paneles de pocas variantes genéticas patogénicas que detectan la gran mayoría de los individuos portadores del grupo étnico. Las variantes en *BRCA1/2* para las personas de origen askenazi son sólo tres variantes (dos en *BRCA1* y una en *BRCA2*) con una frecuencia de 1 cada 40 personas; en tanto que para las personas no askenazi hay que secuenciar ambos genes completos porque se conocen más de seis mil variantes distintas y tienen una frecuencia de 1/300 a 1/800. En Argentina no hay panel de variantes posible porque la heterogeneidad es muy alta y las variantes reiteradas no cubren más del 4%. En nuestro laboratorio, con el mayor número de casos secuenciados en el país (cerca de 4000) podemos asegurar que no hay panel de variantes posible y por ello es que alertamos la falencia de analizar el “panel Hispánico” que con un nombre tan amplio es ofrecido en algunos servicios, así como en plataformas, donde confunde a pacientes y médicos, no nos representa genéticamente ya que no existe evidencia científica que valide variantes exclusivas para un “panel Hispánico”, como si es el caso de las variantes patogénicas de

BRCA1/2 encontradas en personas de origen askenazi (Solano, 2012; Solano, 2017).

Todos los cambios que se detectan al analizar un genoma surgen al comparar los resultados de la muestra con una secuencia de ADN de referencia. Las variaciones “benignas” encontradas en la población humana se conocen como polimorfismos y las variantes que han sido asociadas a procesos patológicos se conocen como las variantes patogénicas. Como mencionamos, también existen variaciones en el genoma cuya significancia no puede asociarse a ninguna de las situaciones anteriores y se las conoce como VUS por la denominación en inglés de variantes de significado incierto (Cardoso, 2018; Staaf, 2019; Pineda 2019; Chern, 2019).

La diferenciación entre la calificación clínica patogénica de una variante detectada en una persona requiere un análisis minucioso, no sólo una búsqueda en bases de datos internacionales que los científicos actualizan constantemente, sino también el estudio de cómo las variaciones en la secuencia del ADN son efectivamente traducidas en variaciones en las proteínas con un efecto deletéreo. Además, la identificación de nuevas variantes, requieren estudios donde ésta es analizada en un grupo grande de personas que padecen la patología, así como el análisis de su frecuencia poblacional y otras consideraciones hechas por expertos (Solano, 2017; Cardoso, 2018). Cabe destacar que hay profesionales llamados curadores de genes cuya actividad reside justamente en asegurar la clasificación clínica de las variantes por todos los métodos que existan. Participan directa o indirectamente de los avances en las validaciones experimentales del efecto de las variantes

genéticas sobre el tumor específico; es un trabajo intenso que sólo permite a un curador llevar adelante uno o unos pocos genes como tarea específica.

El análisis de una secuencia, así como la interpretación del hallazgo de una variante es un proceso técnico laborioso y complejo con la indefectible necesidad de ser realizada por profesionales expertos, no solo en la etapa de detección e investigación de las variantes genéticas, sino de la interpretación y la devolución que se realiza al paciente. La metodología brinda un cúmulo de información que el profesional experimentado puede interpretar para darle valor real al informe.

Para concluir, difundir las iniciativas globales son el fundamento para una actividad genético-clínica de primer nivel especialmente en el intercambio de datos: “sharing data”, que es clave para el desarrollo mundial de los avances en genética. Compartir no es el estándar, y es uno de los objetivos del Nodo Argentino del Proyecto Varioma Humano (<https://humanvariomeprojectargentina.org.ar/>), que tiene laboratorios depositantes de todo el país (Solano, 2019).

Desde el Nodo depositamos las variantes en la LOVD (Leiden Open Variation Database), y además tenemos nuestra página nacional (ar.lovd.org) para tener reunidos los depósitos de Argentina en un sitio web.

Esta generosidad es una satisfacción compartida por todos, y persigue el mejor interés clínico para los pacientes; además, es democratizar el conocimiento imprescindible para clasificar los tres mil millones de nucleótidos que componen nuestro genoma.

■ BIBLIOGRAFIA

- **Alamut Visual** (2020). SOPHiA GENETICS, version 2.15. Lausanne, Switzerland. <https://www.interactive-biosoftware.com/products/>.
- **Caruz Arcos AJ** (2009). Proyecto genoma humano. Editorial online de la Universidad de Jaén. http://www.ujaen.es/investiga/inmunoge/gmo/tema_genoma_humano.pdf
- **Cabrera LJ, Herraes A** (2006). Biología Molecular e Ingeniería Genética. Conceptos, Técnicas y Aplicaciones en Ciencias de la Salud. Editorial Elseiver.
- **Cardoso FC, Goncalves S, Mele P, et al** (2018). BRCA1 and BRCA2 mutations and clinical interpretation in 398 ovarian cancer patients: comparison with breast cancer variants in a similar population. *Hum Genomics*; 12: 1–8.
- **Chen S, Parmigiani G** (2007). Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*; 25(11):1329-33.
- **Chern JY, Lee SS, Frey MK, et al** (2019). The influence of BRCA variants of unknown significance on cancer risk management decision-making. *J Gynecol Oncol*; 30(4):e60.
- **Chialina SG, Fornes CC, Solano AR, et al.** (2006) 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*, 7:5.
- **Conxi L, Teulé, A** (2019). Cáncer Hereditario - Genes de Predisposición hereditaria y riesgo poligénico. Cáncer hereditario 3º Ed. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).
- **Dawkins R.** (1993) El gen egoísta 3º Ed. Oxford University Press.
- **den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, et al** (2016). . HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat*; 37(6):564-9.
- **Easton DF, Ford D, Bishop DT.** (1995). Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*; 56(1):265-71.
- **Griffiths AJ, Lewontin R; Carroll SB, et al** (2009). Genética 9º Ed. Editorial McGraw Hill.
- **Hood L, Rowen L** (2013). The Human Genome Project: big science transforms biology and medicine. *Genome Medicine*; 79(5).
- **International Human Genome Sequencing Consortium** (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409: 860-921.
- **King R, Stansfield WD, Mulligan PK** (2006). A dictionary of genetics. 7º Ed. Oxford University Press.
- **Kurian AW, MD, Ward KC, Howlander N, et al** (2019). Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology*, 37 (15): 1305-1315.
- **Lewin B.** (2008). Genes IX. Jones and Bartlett Publishers, Inc.
- **Mayr E.** (1982) The growth of biological thought: diversity, evolution and inheritance. Harvard University Press, Cambridge, Mass.
- **Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al** (1994) A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266(5182):66–71
- **Narod SA, Dube MP, Klijn J, et al** (2002). Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*; 94(23):1773-9.
- **National Cancer Institute (NIH)** (2019). Precision Medicine in Cancer Treatment. <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>.
- **National Human Genome Research Institute (NHGRI)** (2020). Talking Glossary of Genetic Terms/ Polymorphism. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Polymorphism>.
- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** (2020). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). https://www.nccn.org/global/?https://www.nccn.org/global/international_adaptions.aspx/spanish_translations&gclid=CjwKCAjw1ej5BRBhEiwA-fHyh1HqTyzoAzQD2AnupTjQI-BORxA511NtHx54C7UKKiiFA7tbpOjEA4DRoCseYQAvD_BwE.
- **National Library of Medicine U.S.** (2020). Digital collections. <https://collections.nlm.nih.gov/>

- **Norquist** MB, Harrell MI, Brady MF, et al (2016) Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol*; 2(4):482-90.
 - **Pineda** M, Capellá G (2019). Cáncer Hereditario - Criterios para la clasificación de las variantes genéticas según su significado clínico. *Cáncer hereditario* 3° Ed. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).
 - **Roma** AP, Barberá VM, Juan MB, et al (2009). Guía de Práctica clínica en Cáncer Hereditario 2°Ed. Generalitat. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.
 - **Shimelis** H, LaDuca H, Hu C, et al (2018). Triple-negative breast cancer risk genes identified by multigene hereditary cancer panel testing. *Journal Natl Cancer Inst* 110:855-862.
 - **Snyder** M (2016). *Genomics & Personalized Medicine. What everyone needs to know.* Oxford University Press.
 - **Solano** AR, Aceto GM, Delettieres D, et al (2012). BRCA1 And BRCA2 analysis of Argentinean breast/ovarian cancer patients selected for age and family history highlights a role for novel mutations of putative south-American origin. *Springerplus*; 1:20.
 - **Solano** AR, Cardoso FC, Romano V, et al. (2017). Spectrum of BRCA1/2 variants in 940 patients from Argentina including novel, deleterious and recurrent germline mutations: the impact in health care and clinical practice. *Oncotarget*; 8:60487-60495
 - **Solano** AR, Liria NC, Jalil FS, et al (2018). BRCA1 and BRCA2 Mutations Other Than the Founder Alleles Among Ashkenazi Jewish in the Population of Argentina. *Front Oncol*; 8:323.
 - **Solano** AR, Garrido M, Mele PG, et al (2019). The human varrome project country node of Argentina in the first two years of activity: past, present and future. *Journal of Basic and Applied Genetics*; (30)2: 1852-6233.
 - **Solano** A; Novelli G; Baghat S; et al (2019). Meeting report: the Human Genome Meeting (HGM) 2019 in Seoul, Korea. *Human Genomics*; 35(13) and *Eur J Hum Genet*; 28(1): 122-125.
 - **Solano** AR, Palmero EI, Delgado L, et al (2020). Sequencing technology status of BRCA1/2 testing in Latin American Countries. *NPJ Genom Med*; 2 (5):22.
 - **Solano** AR, Jalil FS, Gutierrez LG, Liria NC et al (2020) NGS multiple-gene panels in an Argentinian population-based cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. Re-evaluating a paradigm about the use of NGS and information. En preparación.
 - **Staaf** J, Glodzik D, Bosch A, et al (2019) Whole-genome sequencing of triple-negative breast cancers in a population-based clinical study *Nat Med*; (10):1526-1533.
 - **Stadler** ZK, Thom P, Robson ME (2010). Genome-Wide Association Studies of Cancer. *Journal of Clinical Oncology*; (28)27: 4255-4267.
 - **Struwing** JP, Hartge P, Wacholder S, et al. (2001). The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*; 336(20):1401-8.
 - **Tejada Mínguez** I, Beristain Mendizabal E, Martínez Bouzas C, et al (2019). *Cáncer Hereditario - Técnicas de Diagnóstico molecular en Oncología.*
 - **Thompson** D, Easton D. (2002) Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 11(4):329-36.
 - **Vallon-Christersson** J, Häkkinen J, Hegardt C, et al (2019). Cross comparison and prognostic assessment of breast cancer multi-gene signatures in a large population-based contemporary clinical series. *Sci Rep*; 9(1):12184
 - **Venter** C, Adams MD, Myers EW et al. (2001). The sequence of the human genome. *Science*; 291: 1304-1351.
 - **Wooster** R, Bignell G, Lancaster J, et al (1995) Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378(6559):789-792
- **GLOSARIO**
- **Ácido desoxirribonucleico (ADN):** Molécula que almacena y codifica la información genética.
 - **Alelo:** una de las posibles formas alternativas de la secuencia de un gen.
 - **Cromosoma:** en los núcleos celulares, estructura en forma de hilo visible durante los procesos de división celular, conformada por ADN/proteínas, que porta la información genética en una secuencia lineal.
 - **Dominante:** cuando un alelo manifiesta su fenotipo aún en heterocigosis.

- **Genética:** Ciencia que estudia los mecanismos y formas de la herencia en los seres vivos.
- **Genoma:** conjunto de todo el acervo de material genético presente en una célula u organismo.
- **Heterocigota:** Cada alelo de un gen en particular se hereda de cada progenitor. Si ambos alelos para ese gen en particular son diferentes en su secuencia, entonces el organismo es heterocigoto.
- **Homocigota:** Cada alelo de un gen en particular se hereda de cada progenitor. Si ambos alelos para ese gen en particular son iguales, entonces el organismo es homocigoto.
- **Variante genética patogénica (antes denominada Mutación patogénica):** proceso por el cual la estructura de un gen es modificada.
- **Recesivo:** en un organismo diploide, un gene que solo se manifiesta fenotípicamente en un estado homocigoto y que es enmascarado en presencia de un alelo dominante.
- **Variantes genéticas:** cambios en las bases del ADN que se manifiestan en el producto final, la proteína y de acuerdo con el efecto en ella pueden ser: benignas, inciertas o patogénicas.