

### Fundamentos básicos de oncogenética

Curso Integral de Genética Médica en la Atención Primaria a la Salud - 27 de noviembre del 2020

Ponente: *Dra. Núñez-Martínez Paulina María*

Redactó: *Calleja-López Jesús René Tadeo*

En el cáncer, las células adquieren capacidades biológicas complementarias como lo son la señalización de proliferación sostenida, la evasión de supresores de crecimiento, inmortalidad replicativa, resistencia a la muerte celular, inducción de angiogénesis, activación de invasión y metástasis, entre otras; las cuales producen inestabilidad genómica y evasión de los mecanismos de control, permitiendo el desarrollo tumoral.

En general, la mayoría de los cánceres se generan por efecto de alteraciones genéticas a nivel somático, es decir, alteraciones adquiridas como mutaciones puntuales, alteraciones en el número de copias y modificaciones epigenéticas que se originan en una parte específica del cuerpo. Por otro lado, las mutaciones en línea germinal son hereditarias, se encuentran en la totalidad de las células del organismo e implican un mayor riesgo para desarrollar cáncer a futuro.

Existen dos grupos de genes principalmente involucrados en la carcinogénesis: los oncogenes, de los cuales se conocen más de 80, y los genes supresores de tumor, de los cuales se conocen más de 50 en la actualidad. También se han descrito un total de 16 genes que pueden tener ambas actividades. Estos dos grupos de genes codifican proteínas que intervienen en diversos procesos celulares que tienen que ver principalmente con los procesos de proliferación, apoptosis y crecimiento celular. En el caso de las células tumorales, estos genes adquieren modificaciones que alteran su expresión y llevan hacia el desarrollo del cáncer.

La teoría de Knudson, también llamada “teoría del doble golpe”, relaciona estas variantes patogénicas heredadas. Se denomina como primer golpe al que se produce en línea germinal y comprende una inactivación del primer alelo del gen en cuestión,

mientras que el segundo golpe es adquirido y comprende la inactivación del segundo alelo. Esta teoría se fundamenta en observaciones realizadas en pacientes con retinoblastoma hereditario.

La primera consulta de asesoramiento en oncogenética no es muy diferente a lo que se realiza en otros tipos de consulta. Se debe de iniciar con una historia clínica completa y exploración física exhaustiva. La elaboración de árbol genealógico de tres generaciones es una de las principales características del asesoramiento en oncogenética, ya que a partir de este se determinan los antecedentes en la familia del paciente, tipos de cáncer y edad al momento del diagnóstico. Usualmente se solicitan los reportes de patología o resúmenes clínicos obtenidos en el pasado. Se han realizado revisiones para saber qué tanto conocimiento tienen los familiares de los antecedentes de cáncer en la familia, estimándose que entre 60 y 70% tienen información sobre estos antecedentes y menos de la mitad recuerdan la edad exacta al momento del diagnóstico. El conocimiento de estos temas tiene importancia para determinar la clasificación y tipo de cáncer.

A partir de la consulta y la información obtenida se podrá clasificar el cáncer en los siguientes grupos:

- **Esporádico:** Representa del 70 al 80% de los casos. El mecanismo es multifactorial. Se considera que no es necesario obtener estudios genéticos adicionales ni seguimiento especializado por un genetista.
- **Familiar:** Representa el 20%. Se presenta con las siguientes características: dos o más individuos con cáncer en la familia, no se identifica un patrón de herencia mendeliano, la edad de presentación es la esperada para el riesgo de la población y tumores con etiolo-



gía ambiental francamente conocida. En estos casos, no es necesario realizar estudio molecular y el seguimiento es en base a los antecedentes que tenga el paciente.

- Hereditario: Representa del 5 al 10%. Existe un patrón de herencia mendeliano reconocible que la mayoría de las veces es autosómico dominante; la edad de presentación es temprana. En estos casos se puede ofrecer estudio molecular para confirmar la sospecha diagnóstica por el alto riesgo de desarrollar un segundo o tercer tumor primario.

Se deben de referir a un médico genetista los pacientes que tengan alguno de los siguientes:

- Diagnóstico de cáncer en edad temprana.
- Dos o más tumores primarios.
- Tumores bilaterales, multifocales o multicéntricos.
- Dos o más familiares con cáncer relacionado con un síndrome de cáncer hereditario.
- Tumores poco frecuentes.
- Grupos étnicos de mayor riesgo.
- Según el diagnóstico histológico.

Dentro de los ejemplos de síndromes de cáncer hereditario más significativos podemos encontrar los siguientes.

### Síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario

Se considera como el síndrome de cáncer hereditario más frecuente, alcanzando hasta el 90% de los casos en consulta. En el cáncer de mama, hasta un 10% de todos los casos son de origen hereditario, mientras que en el cáncer de ovario representa el 20%, alcanzando hasta un 30% en la población mexicana.

Este síndrome es causado principalmente por variantes patogénicas en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, los cuales se consideran genes importantes en la recombinación homóloga de la ruptura de doble cadena del DNA. En la población mexicana, princi-

palmente en el sureste del país, se ha observado una delección del exón 9-12 en el gen *BRCA1*, la cual se presenta en casi el 30% de los pacientes y se considera como una variante fundadora en esta población. El conocimiento de estas características en la población permite realizar estudios menos costosos en búsqueda de la posible variante patogénica causante.

Dependiendo de qué variante patogénica de *BRCA1* y *BRCA2* se tenga, los riesgos para desarrollar el cáncer serán distintos. En el caso del cáncer de mama, variantes patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2* pueden significar riesgos de 65 a 85% y 43 a 45% respectivamente, que sobresalen sobre el 12% de la población general. En el cáncer de ovario, estas mismas variantes patogénicas representan riesgos de 39 a 46% y 15 a 27% respectivamente, quedando por encima del riesgo de 1.3 a 2% de la población general.

Para el seguimiento y vigilancia de los pacientes se utilizan guías como las de *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), en las cuales, dependiendo de la variante patogénica, se establece la manera de vigilar a estos pacientes. Existen también medidas preventivas como las cirugías reductoras de riesgo, entre las cuales destacan la mastectomía bilateral, que puede disminuir hasta 90% el riesgo de desarrollar cáncer de mamá, y la salpingo-ooforectomía bilateral.

### Síndrome de Lynch

También conocido como cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC), es un síndrome genético que predispone al desarrollo de cáncer colorrectal hereditario, del cual representa el 25%. Los pacientes que padecen este síndrome tienen un riesgo incrementado de hasta 82% de desarrollar cáncer de colon, junto con un riesgo alto de desarrollar un amplio espectro de otros cánceres, entre los cuales destacan el cáncer de endometrio, el gástrico y el de ovario.

Las variantes patogénicas en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*, los cuales están involucrados en el sistema de reparación de bases mal apa-



readas, son los causantes de este síndrome. En México, no es común que se realicen estudios moleculares para la confirmación del diagnóstico, en cambio se utiliza la inmunohistoquímica para valorar la presencia o ausencia de estas proteínas en la célula.

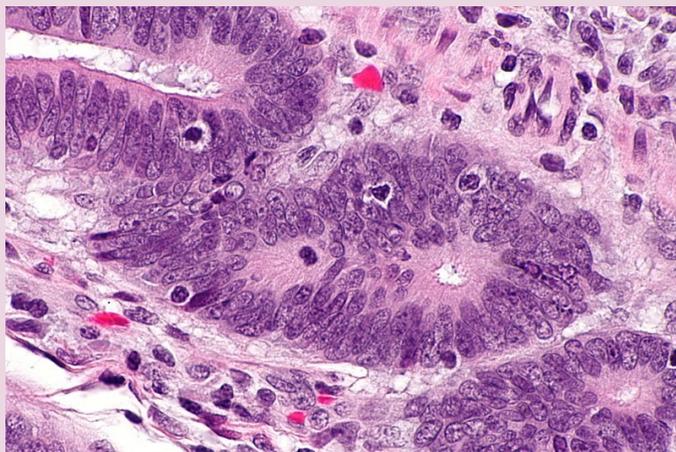


Figura 1. Micrografía que muestra linfocitos infiltrantes de tumores en carcinoma colorrectal. Los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) sugieren inestabilidad de microsatélites (MSI) y se pueden observar en el síndrome de Lynch (Autor: Nephron).

Para establecer una sospecha clínica de síndrome de Lynch se utilizan los criterios de Amsterdam II. Los criterios revisados de Bethesda son utilizados para valorar si el tumor del paciente amerita que se le realice la prueba de inestabilidad de microsatélites. Esta última prueba es utilizada para valorar si el paciente requiere una prueba molecular para confirmar el diagnóstico.

### Síndrome de Li-Fraumeni

Es un síndrome poco frecuente que fue descrito por primera vez en 1969 por Frederick Li-Fraumeni. Los tumores típicos que se presentan en este síndrome son el cáncer de mama, sarcomas, leucemia, tumores de sistema nervioso central (como astrocitomas y glioblastomas en adultos y en niños el carcinoma de plexo coroideo) y carcinoma adrenocortical (Figura 1). Entre los otros tipos de cáncer que se pueden presentar están los del sistema digestivo, pulmón, endometrio, ovario, células germinales gonadales, próstata, piel, neuroblastoma y tiroides.

Tabla 1. Riesgo de desarrollar tipo de cáncer según sexo en individuos de 70 años con síndrome de Li-Fraumeni (Autor: Phuong L Mai et al.).

#### Riesgo de cáncer en mujeres a los 70 años

54% cáncer de mama

15% sarcoma de tejidos blandos

6% tumores cerebrales

5% osteosarcoma

#### Riesgo de cáncer en varones a los 70 años

22% sarcoma de tejidos blancos

19% tumores cerebrales

11% osteosarcoma

Se caracteriza por tener una incidencia acumulada de 50% para desarrollar al menos un tumor a los 30 años, y se eleva a casi 100% para los 70 años. En la gran mayoría de los casos este síndrome es originado por variantes patogénicas en el gen *TP53* del cromosoma 17, en los cuales se ha observado que la mitad de los pacientes que tienen un tumor terminan desarrollando un segundo tumor primario en los siguientes 10 años a partir del primer diagnóstico, para el cual se utilizan los criterios de Chompret. También se han reportado variantes patogénicas en el gen *CHEK2*, que dan un síndrome similar al de Li-Fraumeni. De igual manera, existen guías de seguimientos ya establecidas para el manejo del paciente con este síndrome.

El conocimiento de los fundamentos de la genética del cáncer permite entender los diversos procesos involucrados en el desarrollo tumoral. En el caso del cáncer hereditario, existen múltiples síndromes que han sido caracterizados por el reconocimiento de los genes que se ven alterados y los tipos de tumores que se presentan en estos con mayor frecuencia. El entendimiento del desarrollo de estos síndromes ha tenido como beneficio el establecimiento de guías de seguimiento y manejo, además de medidas de prevención específicas.