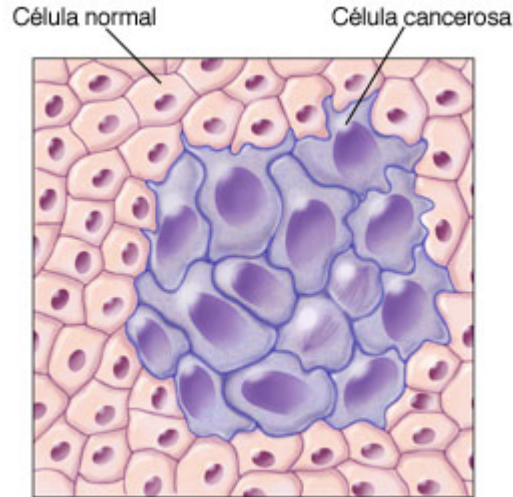


Cáncer hereditario: diagnóstico e implicaciones familiares

Vanesa Felipe Ponce
Laboratorio de Diagnóstico Molecular
Unidad de Genética Médica

El cáncer es una enfermedad genética



Engloba toda una serie de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que se dividen y crecen sin control en cualquier parte del cuerpo.



Incidencia del cáncer en España

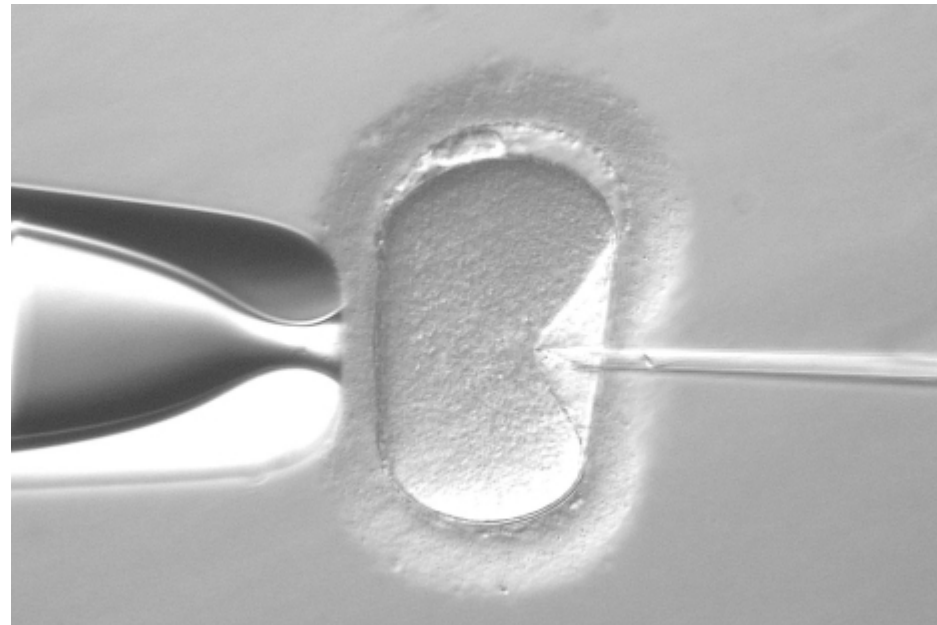
Según datos publicados por REDECAN, el número total de nuevos casos de cáncer en España en 2015 fue de 247.771 (148.827 en varones y 98.944 en mujeres)

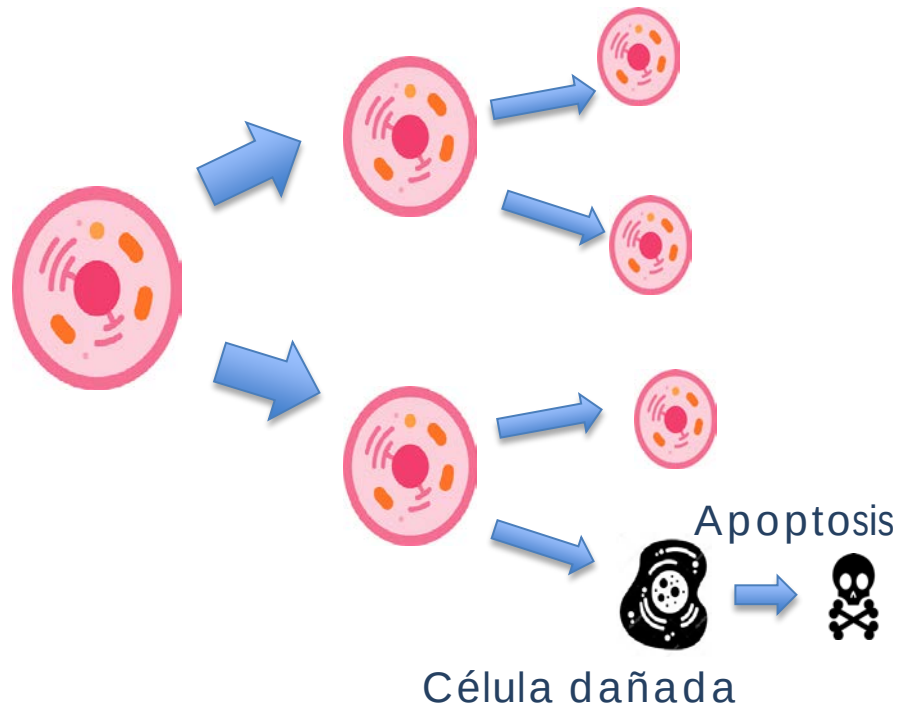
	Hombre	Mujer	Ambos sexos
1º	Próstata	Mama	Colorrectal
2º	Colorrectal	Colorrectal	Próstata
3º	Pulmón	Cuerpo uterino	Pulmón
4º	Vejiga	Pulmón	Mama
5º	Estómago	Vejiga	Vejiga

- **Introducción a la genética**
 - **Tipos de cáncer**
 - **Cáncer hereditario**
 - **Test genético**

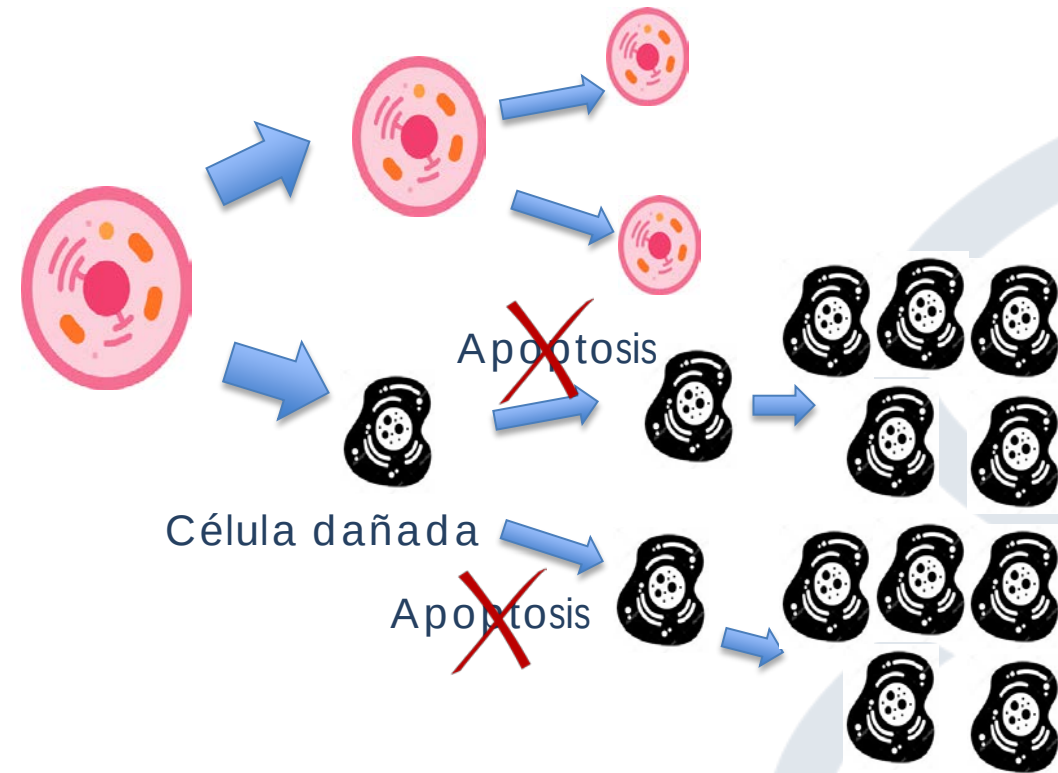
Nace una niña en España sin el gen BRCA1, el "más severo" ligado al cáncer de mama

La madre de la pequeña tuvo cáncer de mama, por lo que se le aplicó una técnica de reproducción asistida en la que se realiza una selección de embriones libres de esta mutación y posteriormente se transfieren al útero.





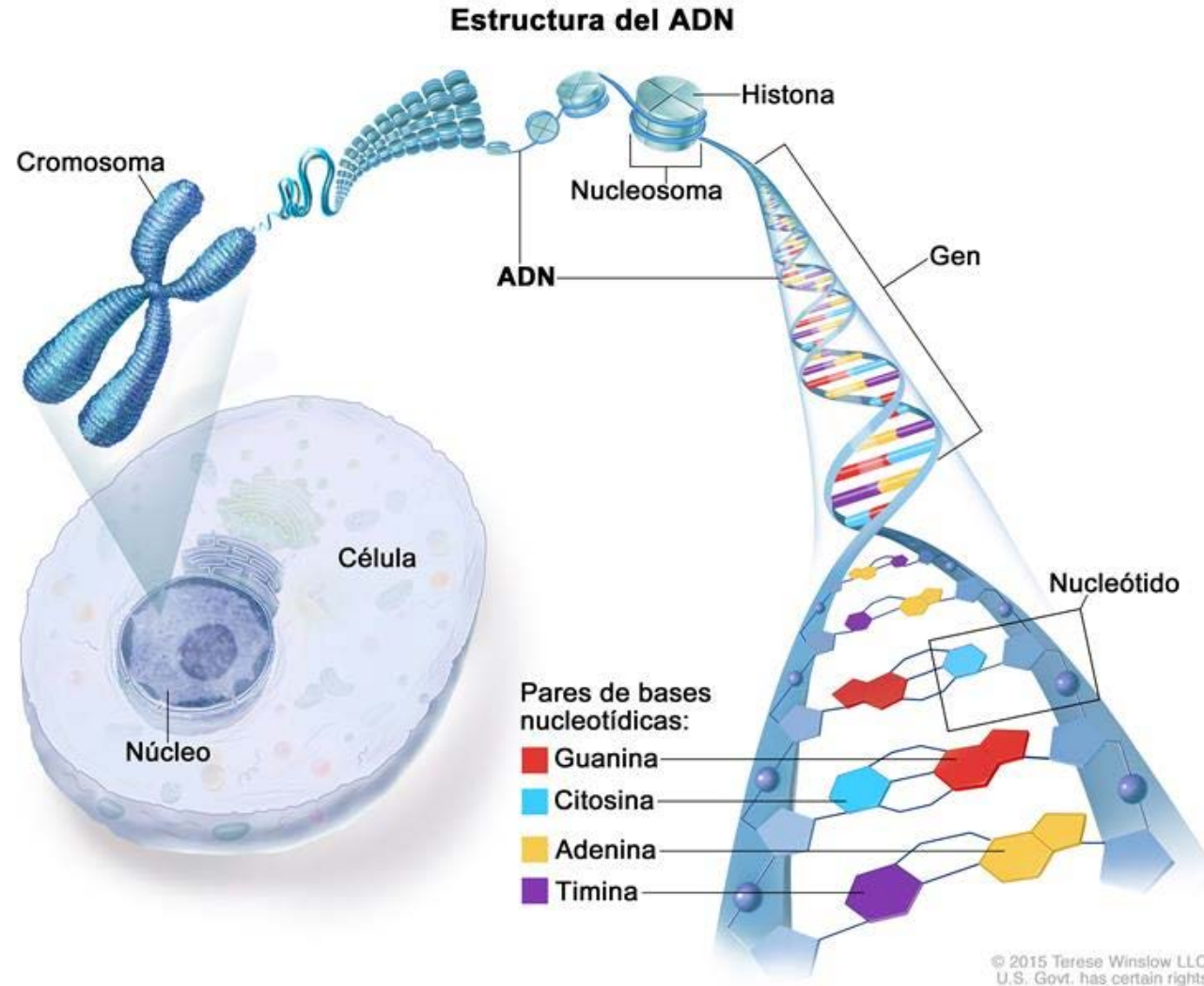
Ciclo celular normal



Ciclo celular alterado



¿Qué es el ADN?



GTACCTTGATTTCGTATTCTGAGAGGCTGCTGCTTAGCGGTAGCCCCCTTG
GTTTCCGTGGCAACGGAAAAAGCGCGGAATTACAGATAAAATTAACCTGC
GACTGCGCGCGTGAGCTCGCTGAGACTTCTGGACGGGGACAGGCTGT
GGGGTTTCTCAGATAACTGGGCCCTGCGCTCAGGAGGCCCTTACCCTCT
GCTCTGGGTAAAGtagtagagtagtccgggaaaggacagggggcccaagt
gatgctctggggtagtggcgtgggagagtgatttccgaagctgacagat
gggtattctttgacgggggtaggggcggaacctgagaggcgtgaaggcgt
tgtgaacctggggggggggcagtttgtaggtcgcgagggaagcgctga
ggatcaggaagggggactgagtgctcgtgggggaatcctcgtgatagga
actggaatatgccttgagggggacactatgtcttaaaaaacgtcggctgg
tcatgaggtcaggagttccagaccagcctgaccaacgtggtgaaactccg
tcttactaaaaatacaaaaattagccggcggtggtccgctccagctac
tcaggaggctgaggcaggagaatcgctagaacccgggaggcggagggttg
agtgagccgagatcgccattgcactccagcctgggagacagagcgaga
ctgtctcaaaaacaaaacaaaacaaaacaaaacaaaacacccgctggt
tgtatgagaggatgggacctgtggaagaagaggtgccaggaatatgtct
gggaaggaggagacaggattttgtgggaggagaacttaagaactgga
tccatttgccattgagaaagcgcaaggagggaagtagaggagcgtcagt
agtaacagatgctgccggcaggatgtgcttgaggaggatccagagatga
gagcaggctactgggaaaggttagggcggggaggccttgattggtgtg
gtttggtcgtgtgtgtgtttgtttatgcaagaaaaagaaaacaaccag
aaacattggagaaagctaaggctaccaccacctaccgggtcagtcactcc
tctgtagctttctcttcttggagaaggaaaagaccgaagggttgga
gcaatatgtgaaaaaattcagaatttatgtgtctaattacaaaagcaa
ctctagaatctttaaaaaaaaggacgtgtgcattatgtctttgtgtg
tattattctaaaaccttcaaatcttaatttactttatttttaaatgat
aaaaatgaagttgtcattttataaaccttttaaaaagatatatatatgt
ttttctaattgtgttaaagTTCATTGGAACAGAAAGAAATGGATTTATCTG
CTCTTCGCGTTGAAGAAGTACAAAATGTCATTAATGCTATGCAGAAAATC
TTAGAGTGTCCCATCTGgtaagtcagcacaagagtgatttaattgggat
tcctatgattatctctatgcaaatgaacagaattgaccttacatactag
ggaagaaaagacatgtctagtaagattaggctattgtaattgctgatttt

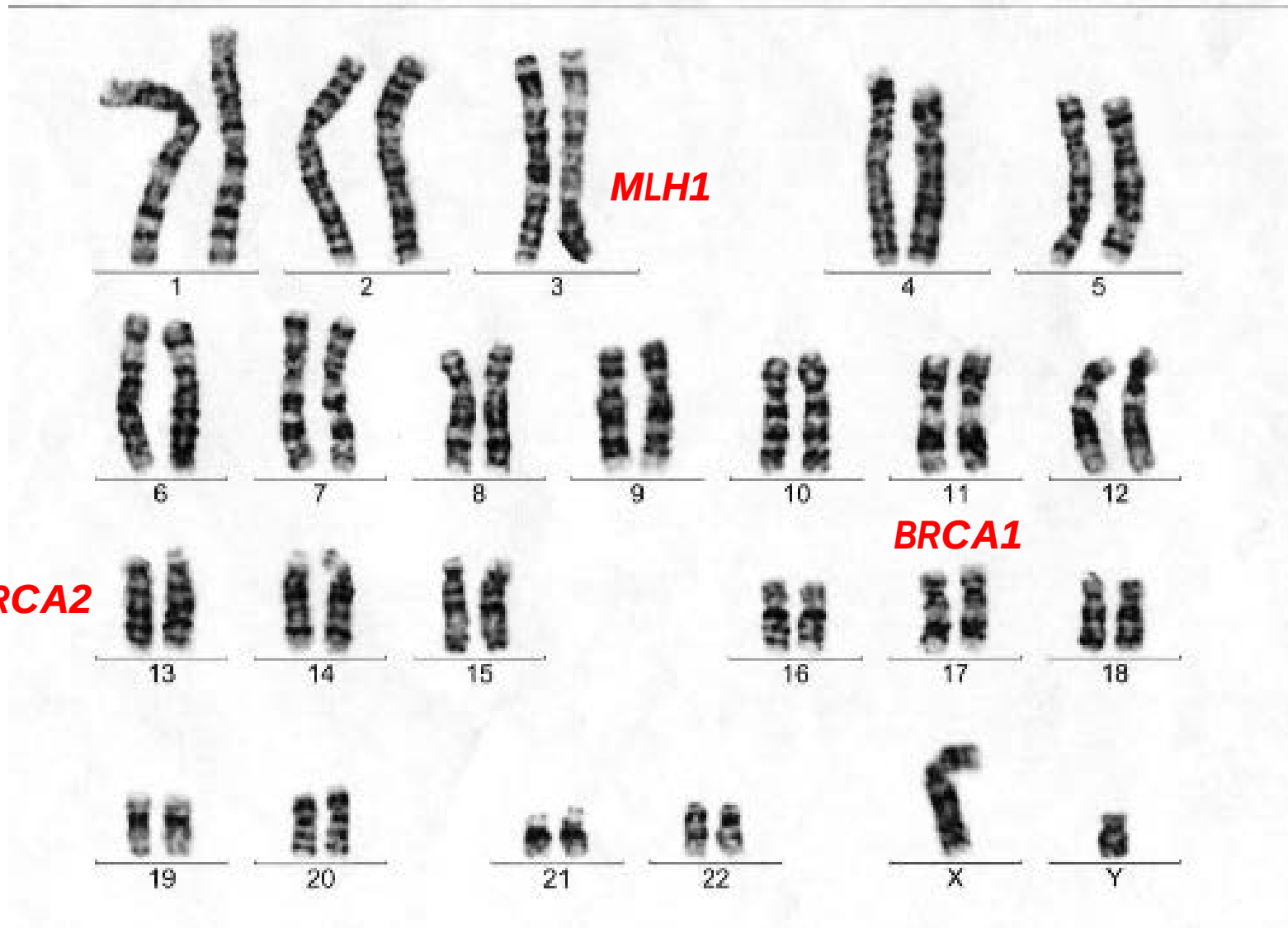
Cariotipo

MSH2
MSH6

MLH1

BRCA1

BRCA2



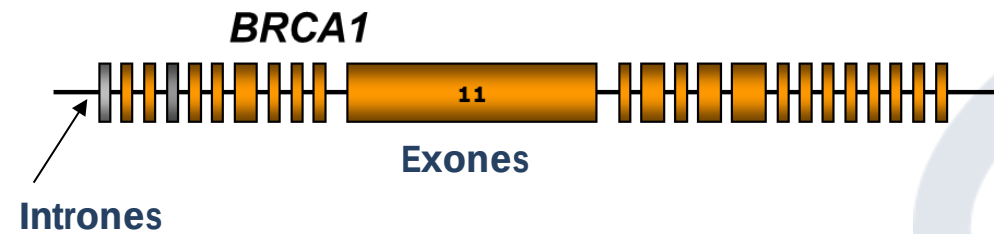
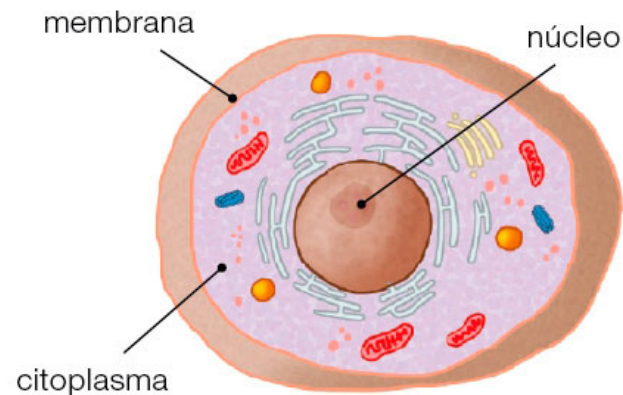
Flujo de información genética



ADN



PROTEÍNAS



Sustituciones

CAGTCAGTCAGTCAGT

CAGTACAGTCAGTCAGT

Uno más uno son dos

Uno más uno son vos



Deleciones

CAGTCAAGTCAGTCAGT

↓
CAGTCAGTCAGT

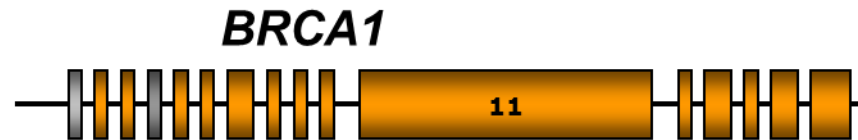
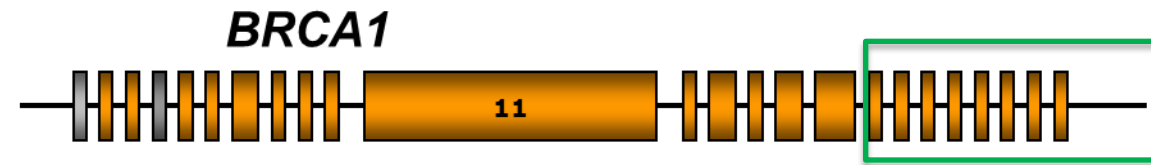
Inserciones

CAGTCAGTCAGTCAGT

CAGTCAGTCAGTAAATTCAGT



Grandes Deleciones



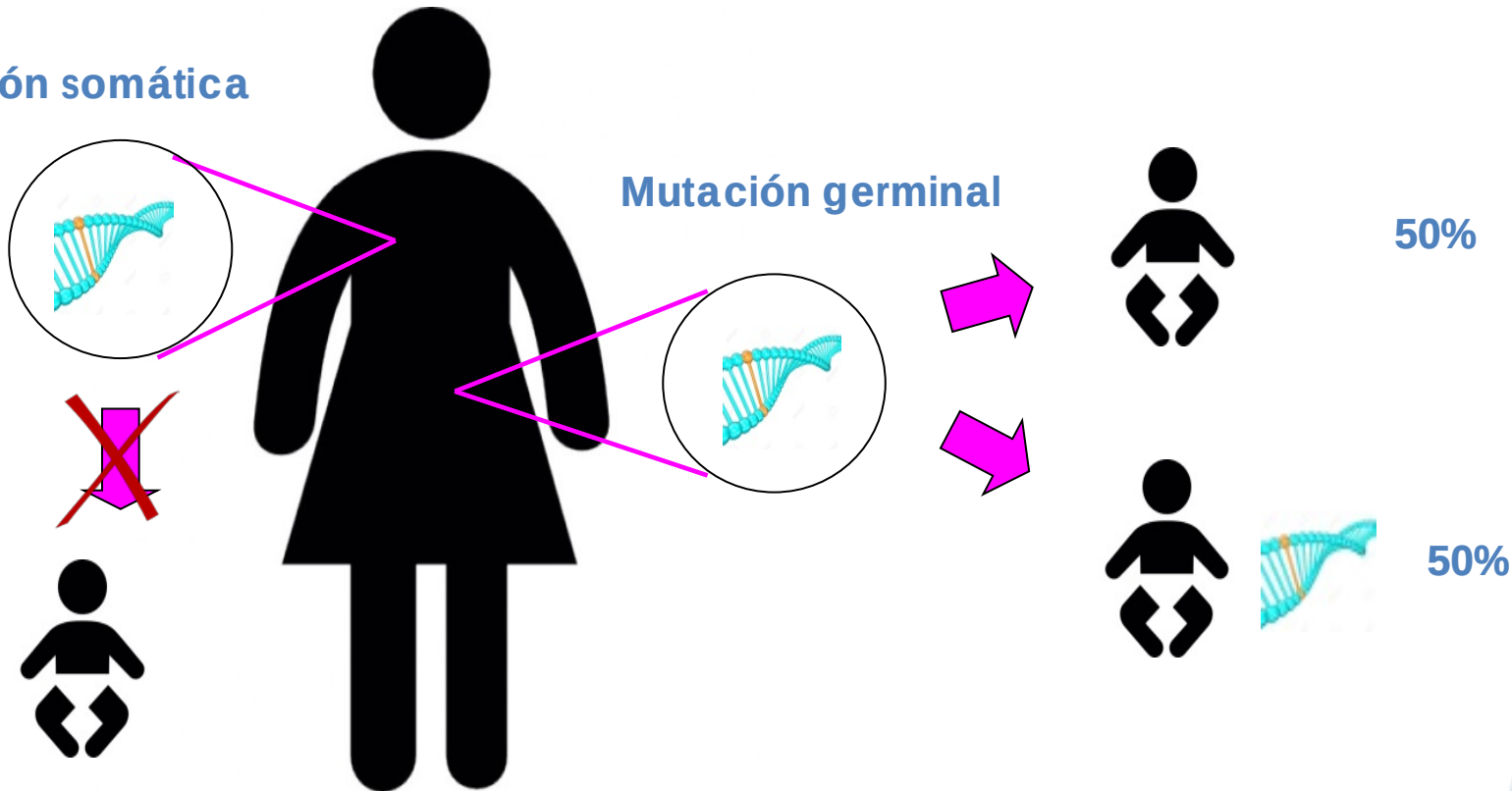
Mutaciones en línea germinal y somáticas

Mutación somática

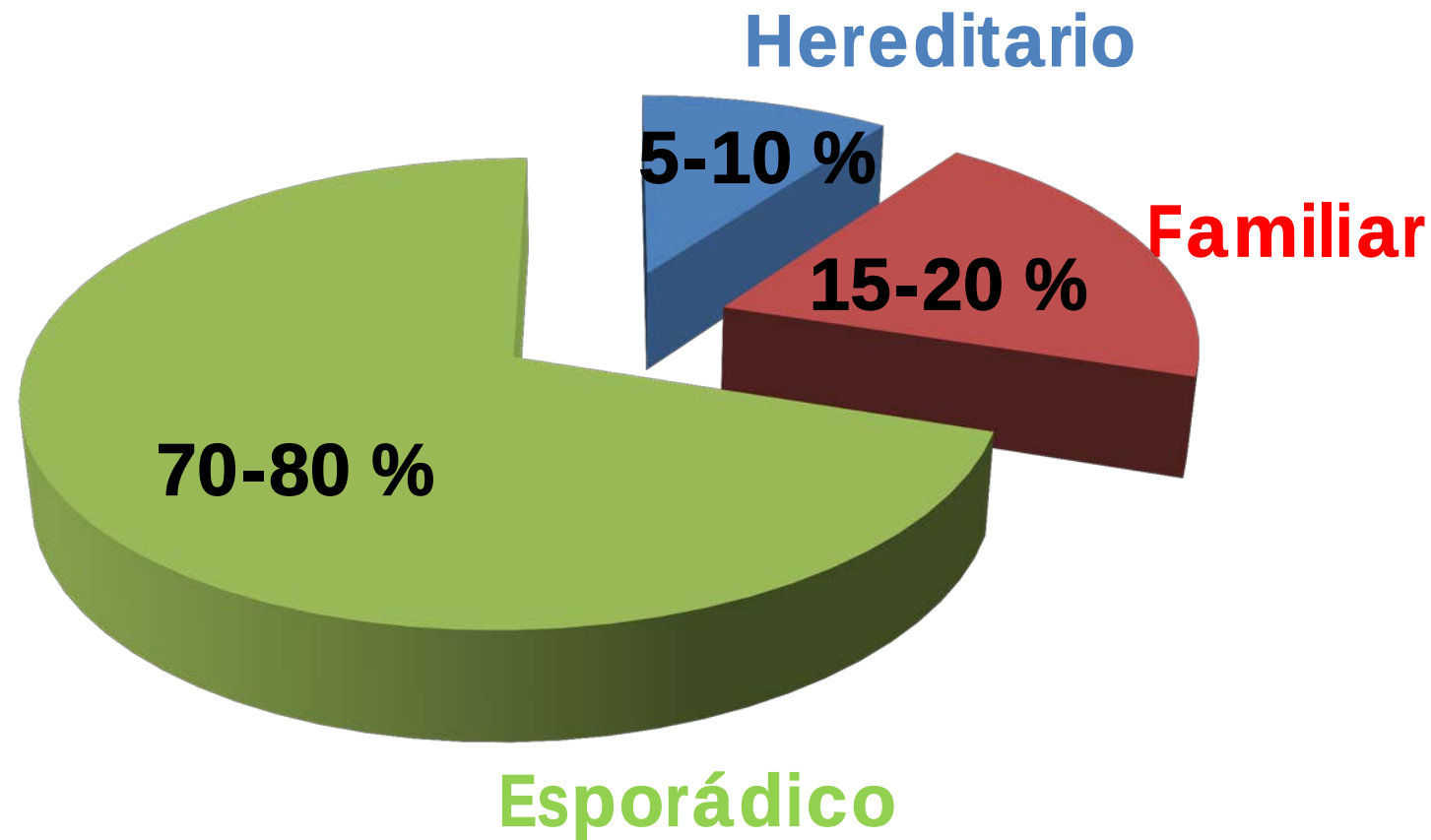
Mutación germinal

50%

50%

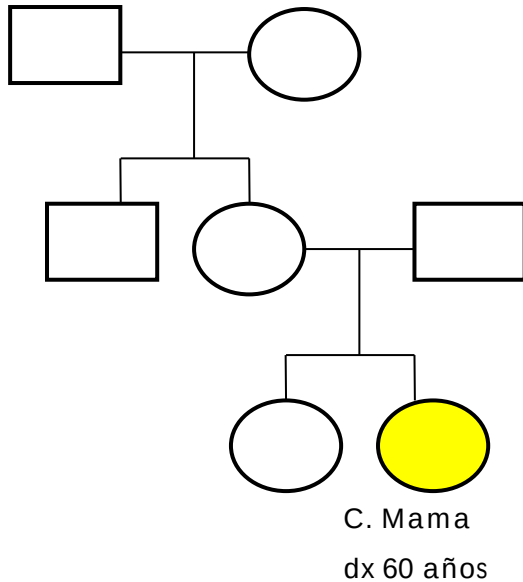


Cáncer como enfermedad genética:
“Todos los **cánceres** son **genéticos** , pero **no todos son hereditarios**”.



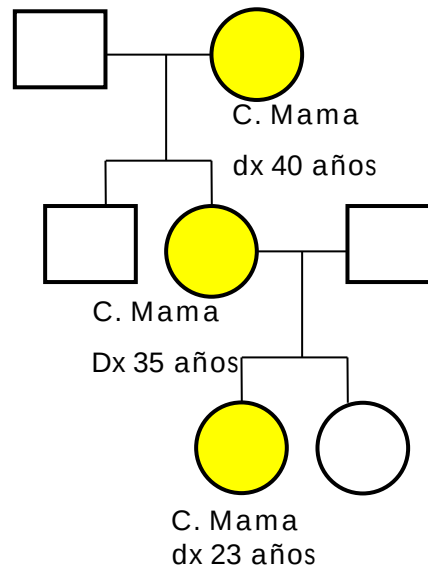
Etiología del cáncer

Cáncer esporádico



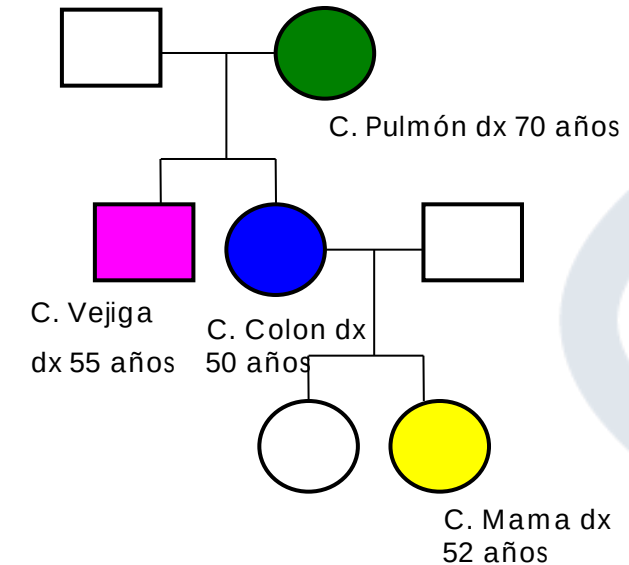
- Único caso en la familia
- Edad de aparición avanzada

Cáncer hereditario



- Múltiples casos del mismo tipo de cáncer
- Herencia vertical
- Multifocalidad y bilateralidad

Cáncer familiar



La presencia de varios miembros afectados con múltiples neoplasias en una familia y en diferentes generaciones

Genes de predisposición hereditaria al cáncer

BRCA1/BRCA2

APC

P53

VHL

PTCH

WT1

RB1

NF1

NF2

MEN1

P16/CDK14

MLH1/MSH2

MUTYH

ATM

RET

MET

WAS

Cáncer de mama y ovario hereditario

Poliposis Adenomatosa Familiar

Síndrome Li-Fraumeni

Von Hippel-Lindau

Síndrome de Gorlin

Síndrome de tumor de Wilms

Retinoblastoma

Neurofibromatosis tipo I

Neurofibromatosis tipo II

Neoplasia Endocrina Múltiple I

Melanoma hereditario

Cáncer colorrectal hereditario No polipósico

Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada

Ataxia Telangiectasia

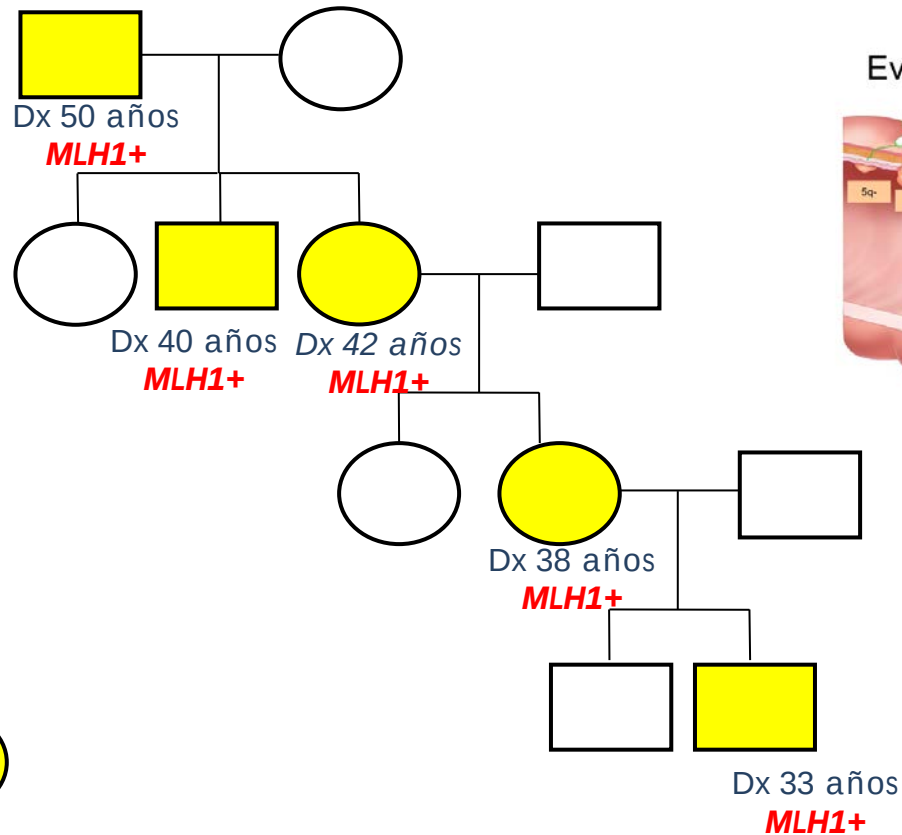
Neoplasia Endocrina Múltiple II

Síndrome de carcinoma papilar renal hereditario

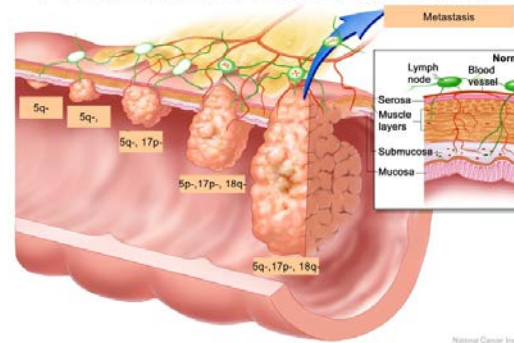
Síndrome de Wiskott-Aldrich



Modelo autosómico dominante



Evolución del cáncer de colon

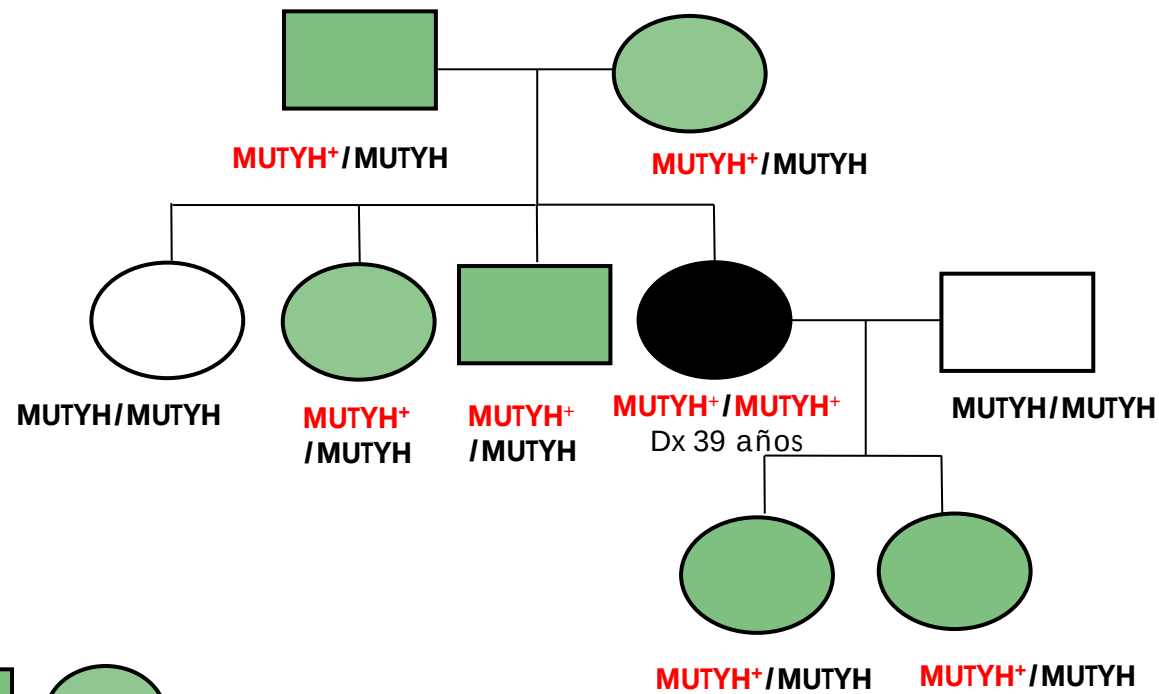


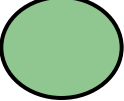
Síndrome de Lynch

- 5-10% de todos los casos de cáncer colorectal (Concentración de casos en la familia).
- Herencia autosómica dominante
- Presentación precoz (40-50 años)
- Múltiples generaciones afectadas
- 60-70% son tumores localizados en el colon proximal
- Asociado al desarrollo de otros cánceres extracolónicos (endometrio, estómago, intestino..)

Causado por mutaciones en los genes de reparación del ADN (MMR)

Modelo autosómico recesivo



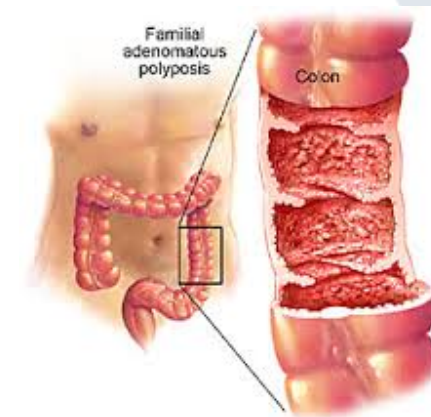
  Portadores sanos

 Afecta poliposis adenomatosa familiar recesiva

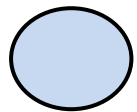
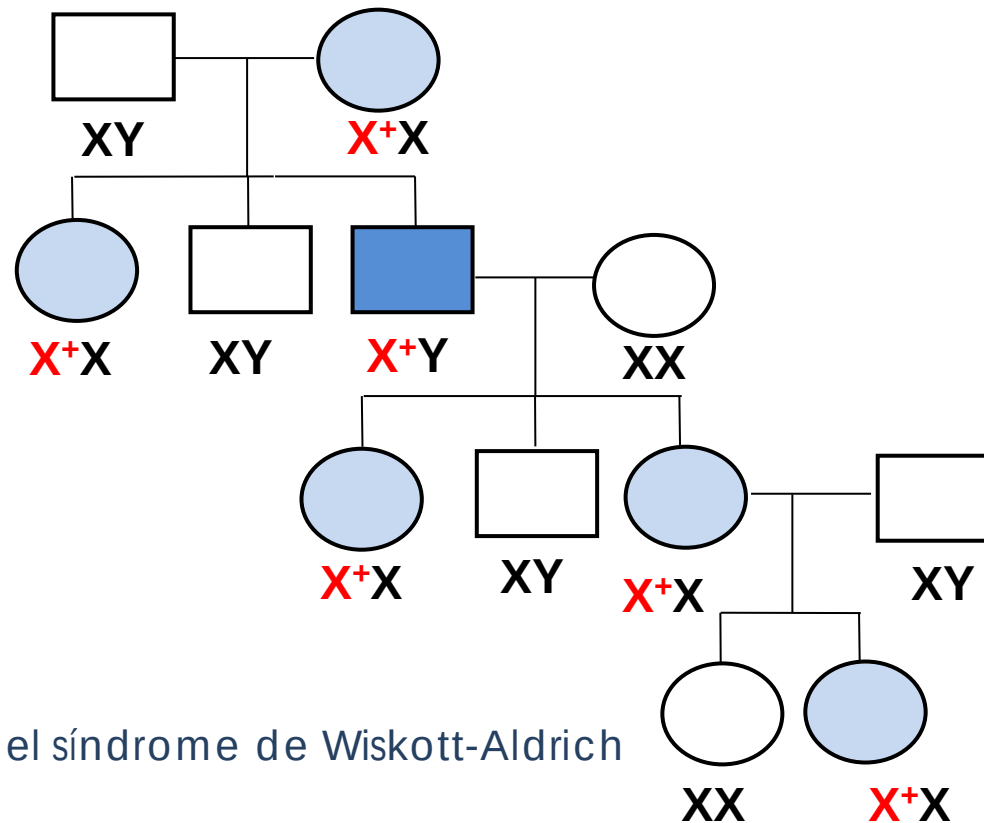
Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada

- Más de 15 pólipos adenomatosos colorrectales
- Mas de 5 pólipos adenomatosos colónicos con edad menor a 60 años e historia familiar de cáncer de colon

Debe cumplirse al menos un criterio



Ligado al X-recesivo



Portadora del síndrome de Wiskott-Aldrich



Afecto del síndrome de Wiskott-Aldrich

Síndrome de Wiskott-Aldrich

- Trombocitopenia y plaquetas pequeñas
- Eczema grave
- Linfocitos T con alteración en su funcionamiento
- Incidencia 1-10 en un millón

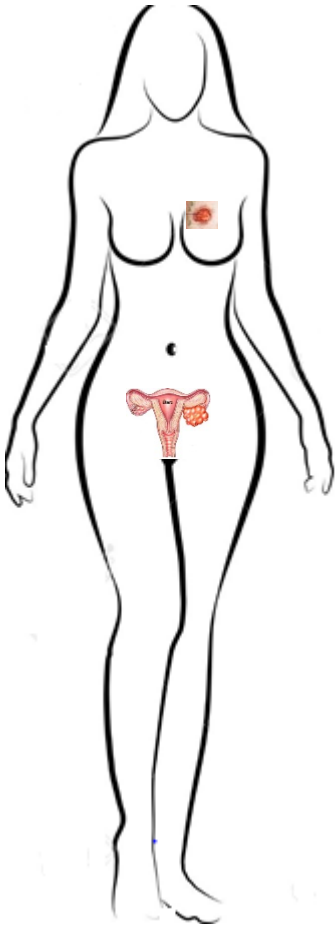


¿Qué implica ser portador de una mutación en un gen de predisposición al cáncer hereditario?

MUTACION ≠ CANCER

... tener una mutación significa, ... tener un **mayor riesgo** de desarrollar uno o varios tipos de cáncer ...

Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario



Cáncer de mama: Riesgo en población general: 12%

- § Mutaciones en el gen *BRCA1*: 46%-87%
- § Mutaciones en el gen *BRCA2*: 38%-84%

Segundo Cáncer de mama primario: Riesgo en población general: 2% en 5 años

- § Mutaciones en el gen *BRCA1*: 21,1% en 10 años, 83% a los 70 años
- § Mutaciones en el gen *BRCA2*: 10,8% en 10 años, 62% a los 70 años

Cáncer de ovario: Riesgo en población general: 1%-2%

- § Mutaciones en el gen *BRCA1*: 39%-63%
- § Mutaciones en el gen *BRCA2*: 16.5%-27%

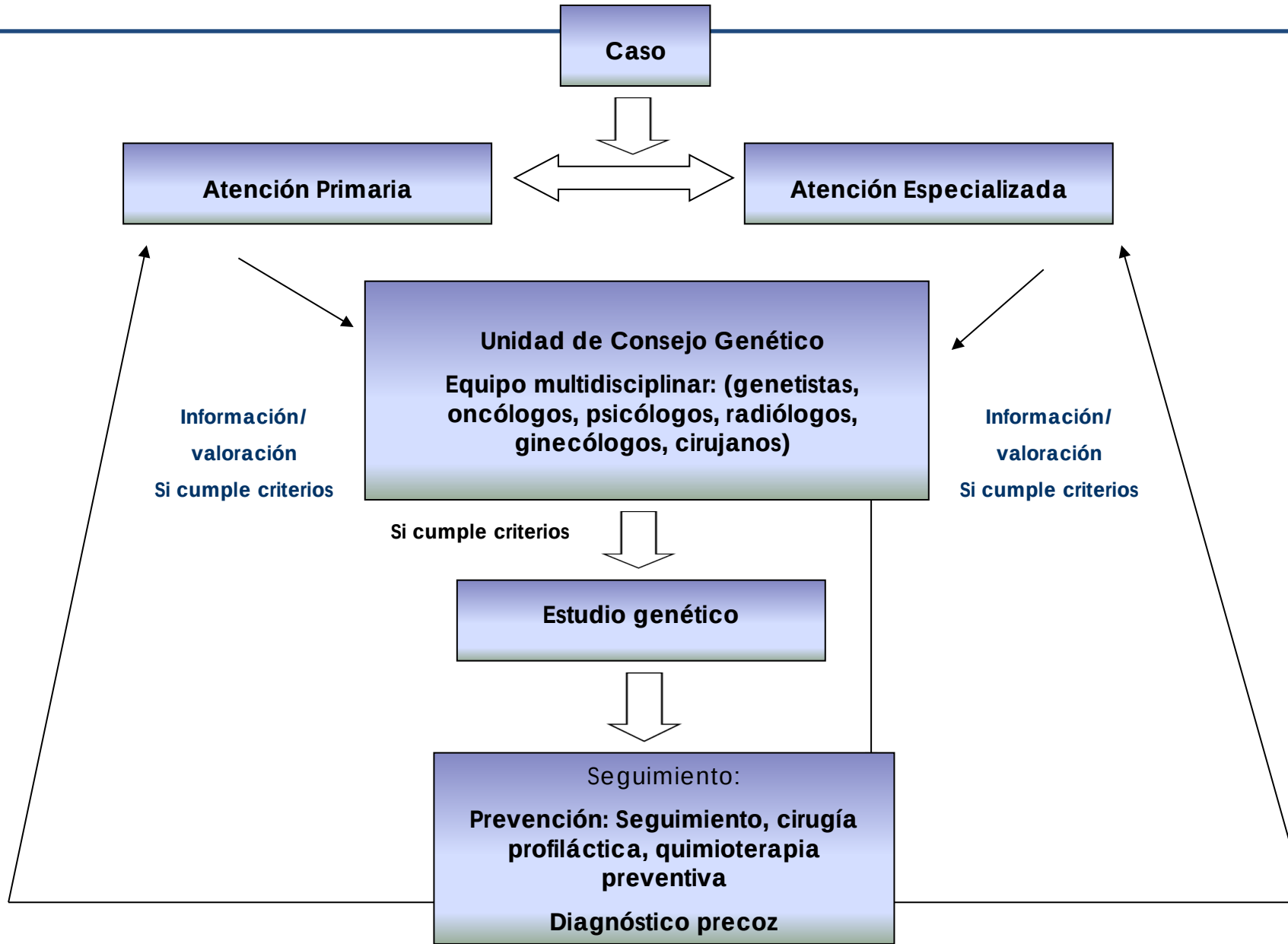
Cáncer de mama en varón: Riesgo en población general: 0.1%

- § Mutaciones en el gen *BRCA1*: 1-2%
- § Mutaciones en el gen *BRCA2*: >8,9%

Cáncer de próstata: Riesgo en población general: 6% 69 años

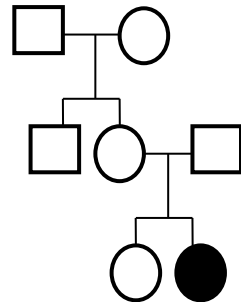
- § Mutaciones en el gen *BRCA1*: 8,6%
- § Mutaciones en el gen *BRCA2*: 15%

Consejo Genético



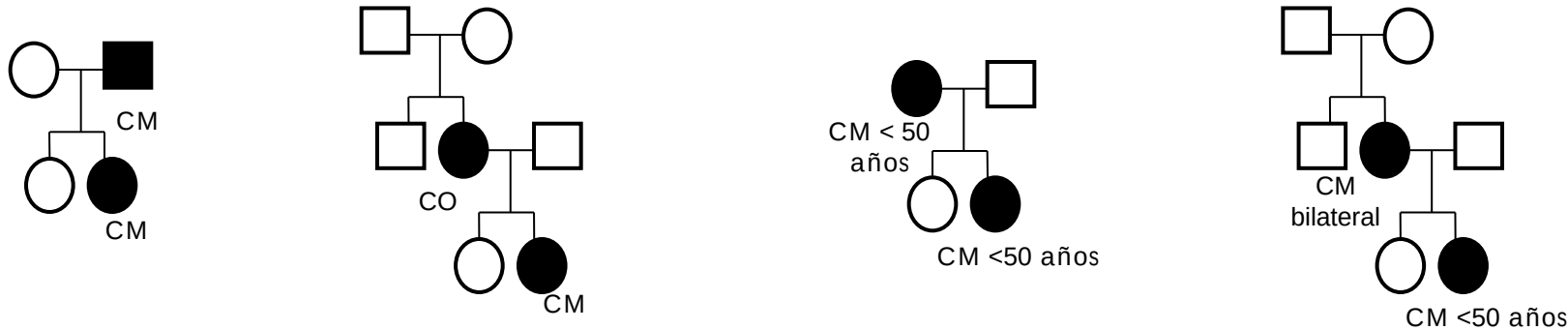
CMOH: criterios de selección de la SEOM

a) Independientemente de la historia familiar si:

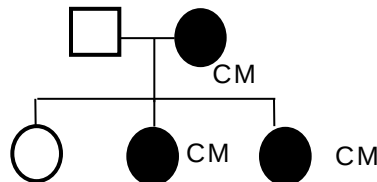


Paciente con CM y CO sincrónico o metacrónico
CM menor a 35 años
CM bilateral <40 años
CM triple negativo <50 años
CO epitelial no mucinoso de alto grado

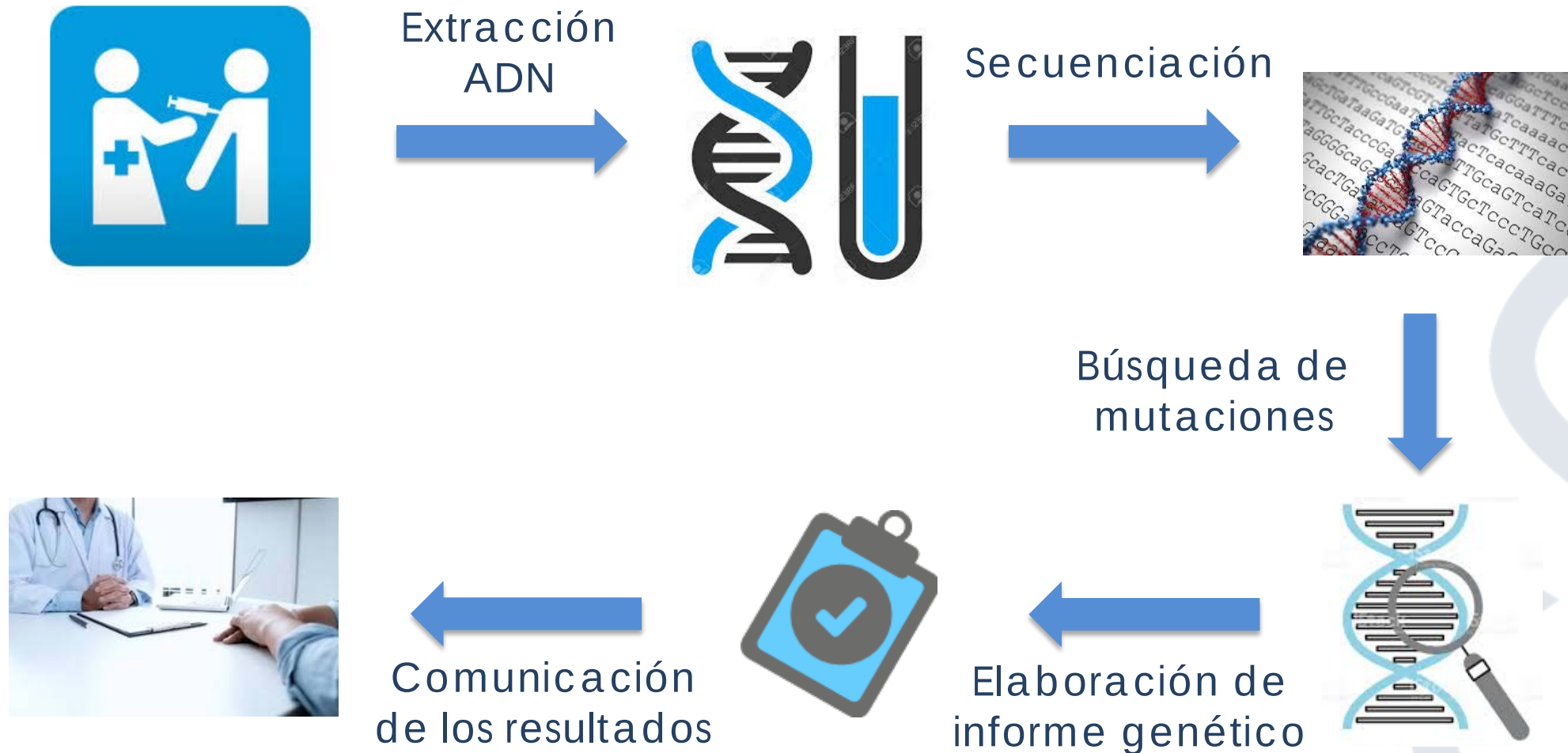
b) Familias con dos miembros afectados con CM y/o CO y al menos una de las siguientes características:



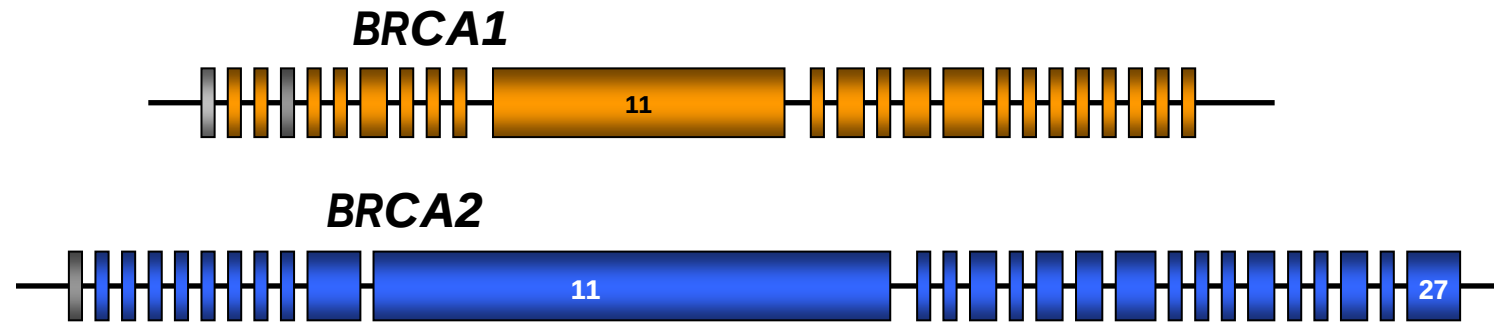
c) Familias con tres o más individuos con CM y/o CO en la misma rama de la familia



Test genético: diagnóstico y predictivo



Síndrome del cáncer de mama y ovario hereditario: *BRCA1/BRCA2*

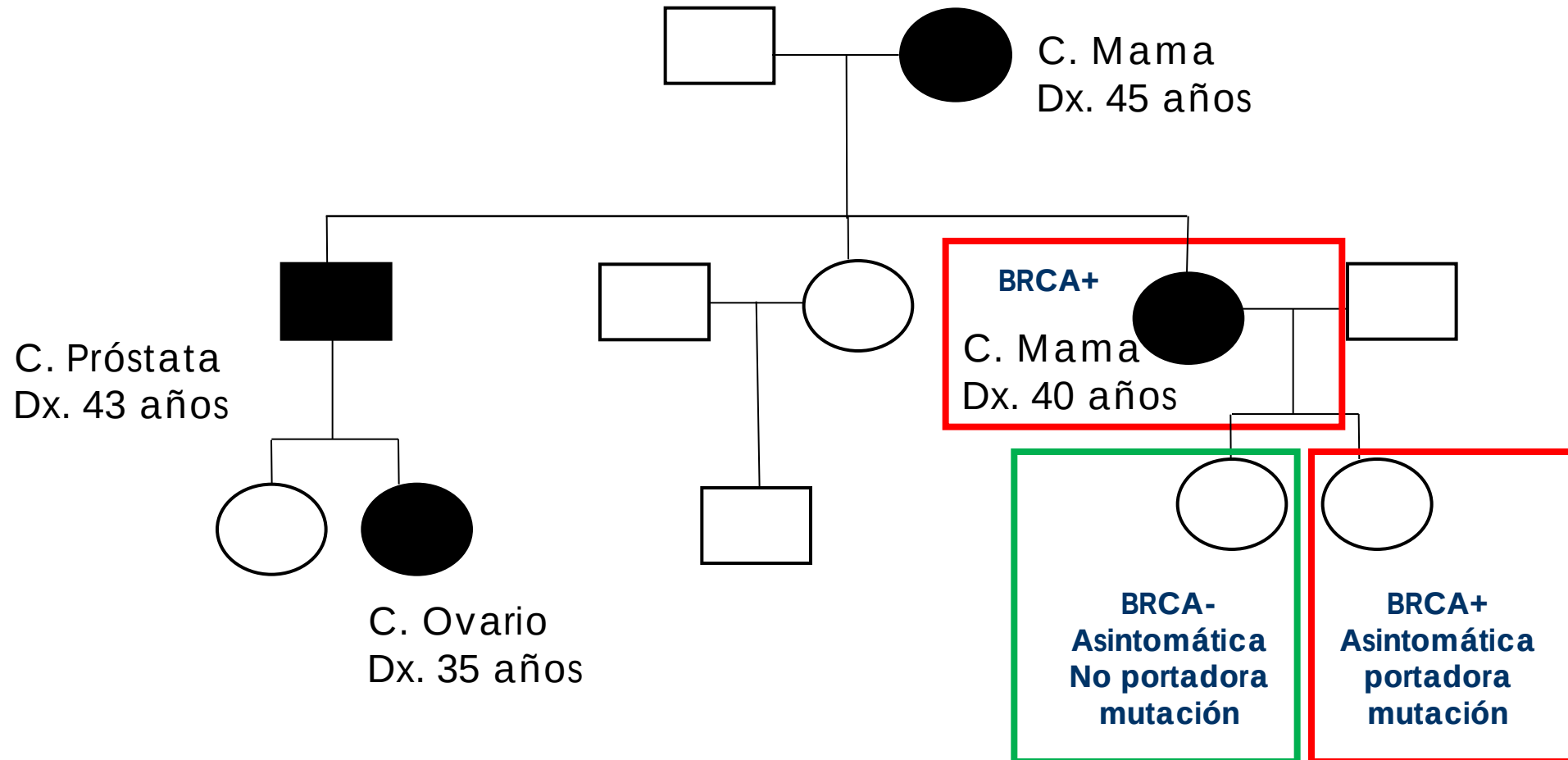


Características:

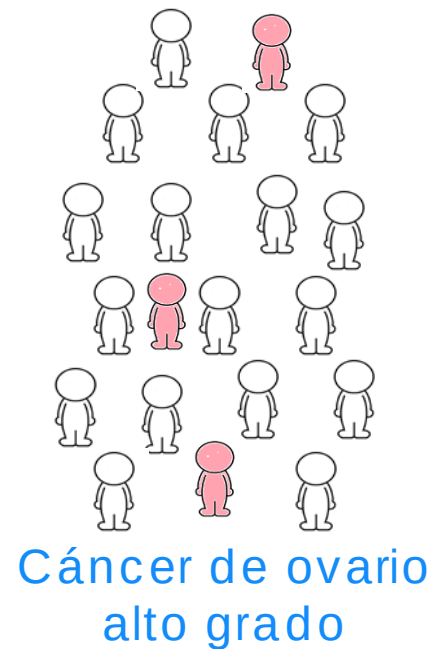
- § Genes muy grandes
- § Presentan todo el espectro de mutaciones
- § Análisis laborioso
- § Terapias dirigidas: Inhibidores del PARP: en tumores de ovario de alto grado con mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*.

¿Qué es el diagnóstico genético?

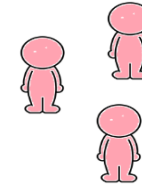
¿A quién beneficia?



La genética en el tratamiento. Olaparib



Test genético

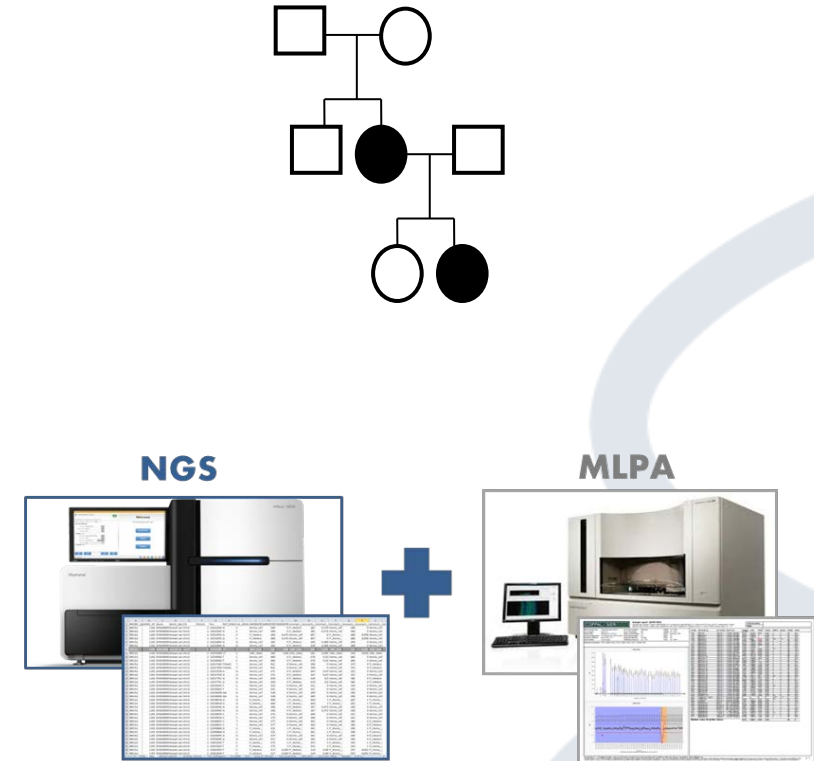
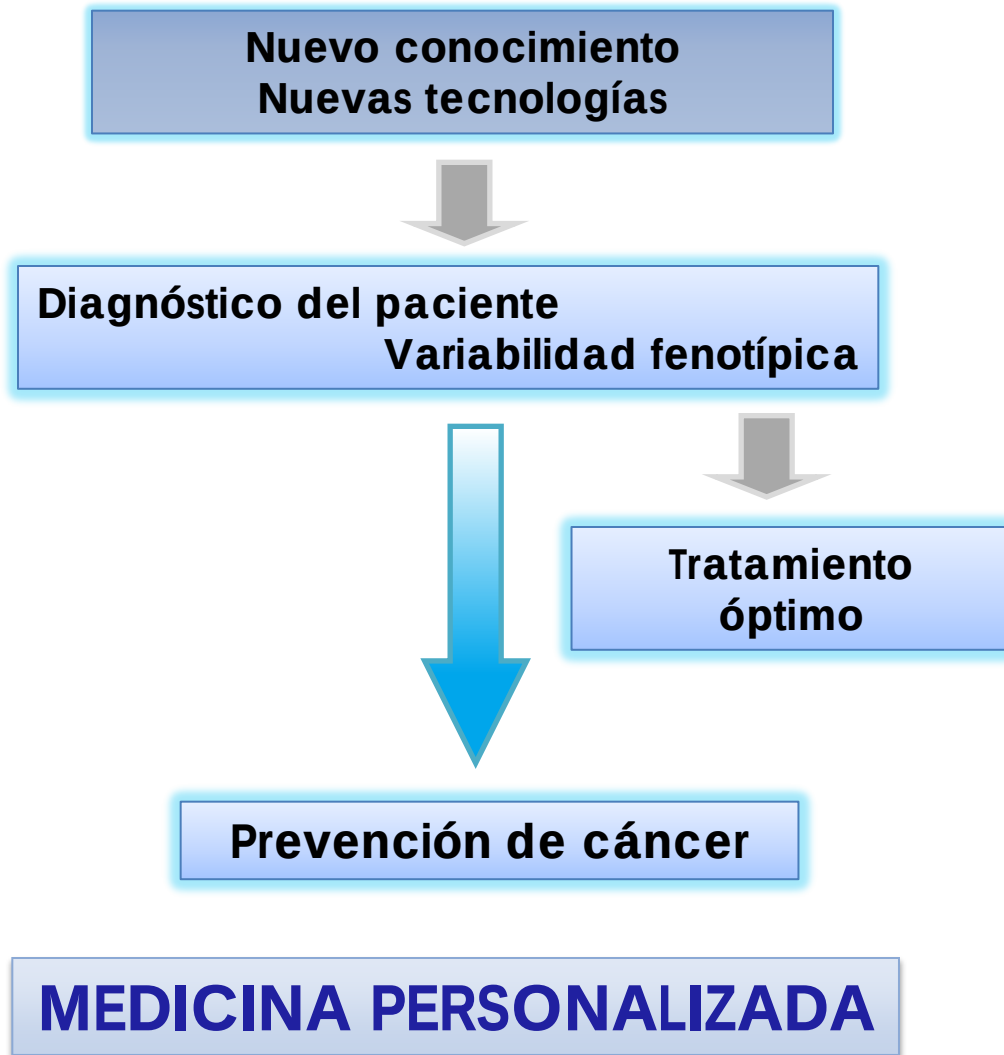


BRCA+

Terapia
individualizada



Aproximación de la genética en oncología: del diagnóstico al tratamiento





¡Gracias por su atención!

¡Muchas gracias!



SISTEMAS GENÓMICOS, SL
Ronda G. Marconi, 6 – Parque Tecnológico Valencia | 46980 Paterna, Spain
Telf.: +34 96 136 61 50 | Fax: + 34 967366 151

info@sistemasgenomicos.com | www.sistemasgenomicos.com