

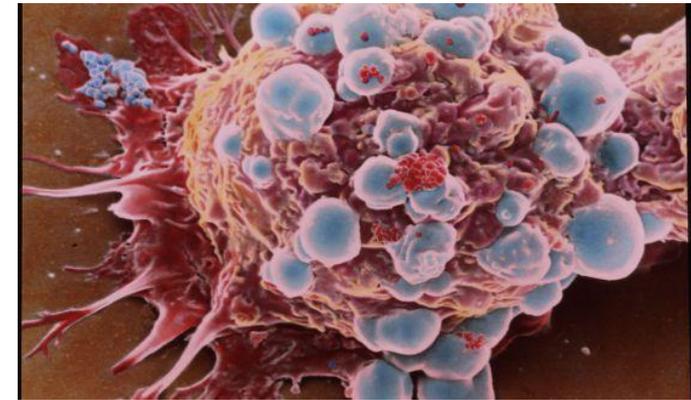
Nuevas Tecnologías para el Diagnóstico Molecular en Cáncer Hereditario

Dra. Nadia Cambados

Círculo Médico de Rosario

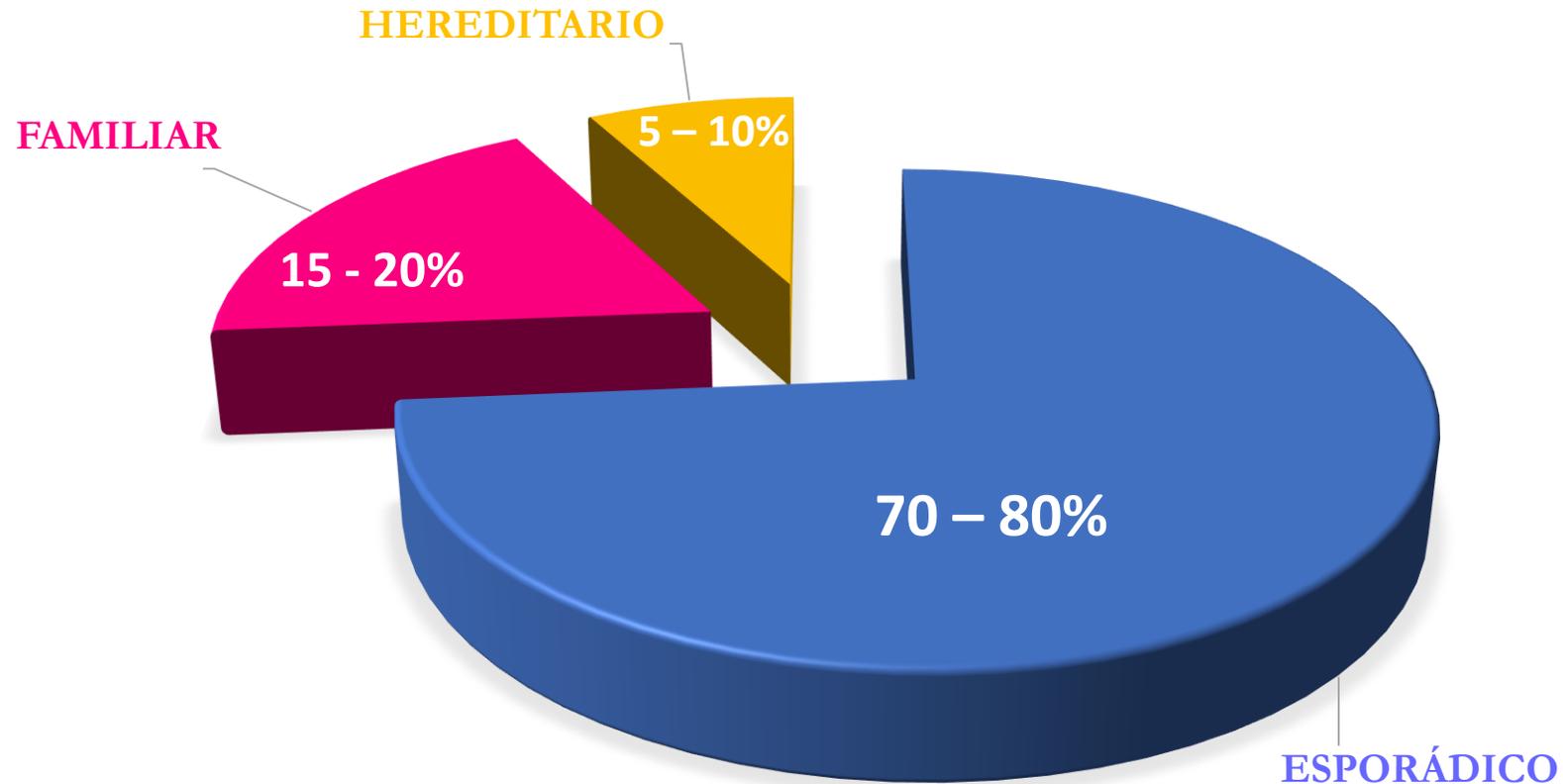
18 de junio de 2018

- **Etiología del cáncer**
 - ✓ Cáncer esporádico
 - ✓ Cáncer familiar
 - ✓ Cáncer hereditario.
- **Síndrome de Cáncer Hereditario**
 - ✓ Modelo autosómico dominante
 - ✓ Heterogeneidad genética
 - ✓ Asesoría genética
- **Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario**
 - ✓ Aplicación de tecnologías de secuenciación masiva de última generación (NGS).
 - ✓ Análisis e interpretación de resultados.
 - ✓ Clasificación de variantes.



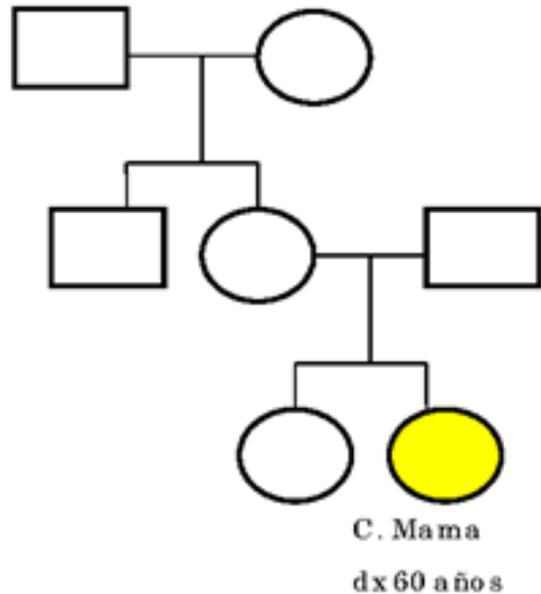
Etiología del Cáncer

El Cáncer es una enfermedad genética, pero no necesariamente es hereditario



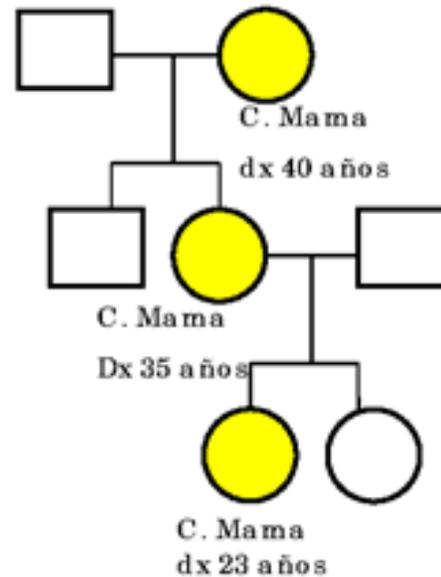
Etiología del Cáncer

Cáncer esporádico



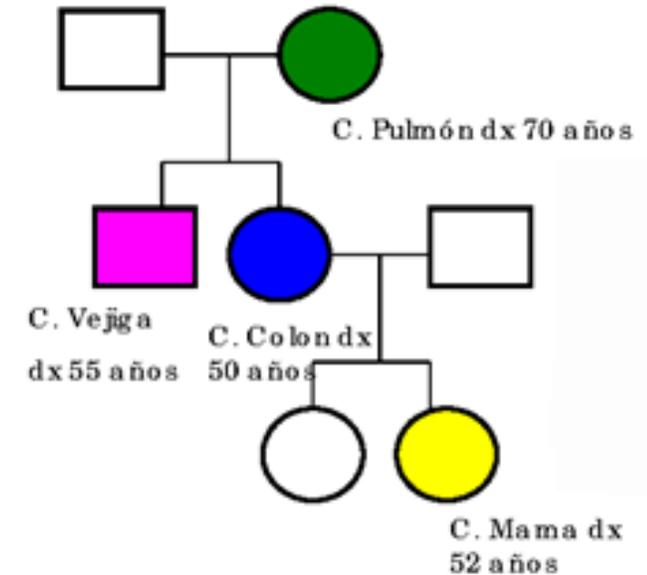
- Único caso en la familia
- Edad de aparición avanzada

Cáncer hereditario



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

Cáncer Familiar



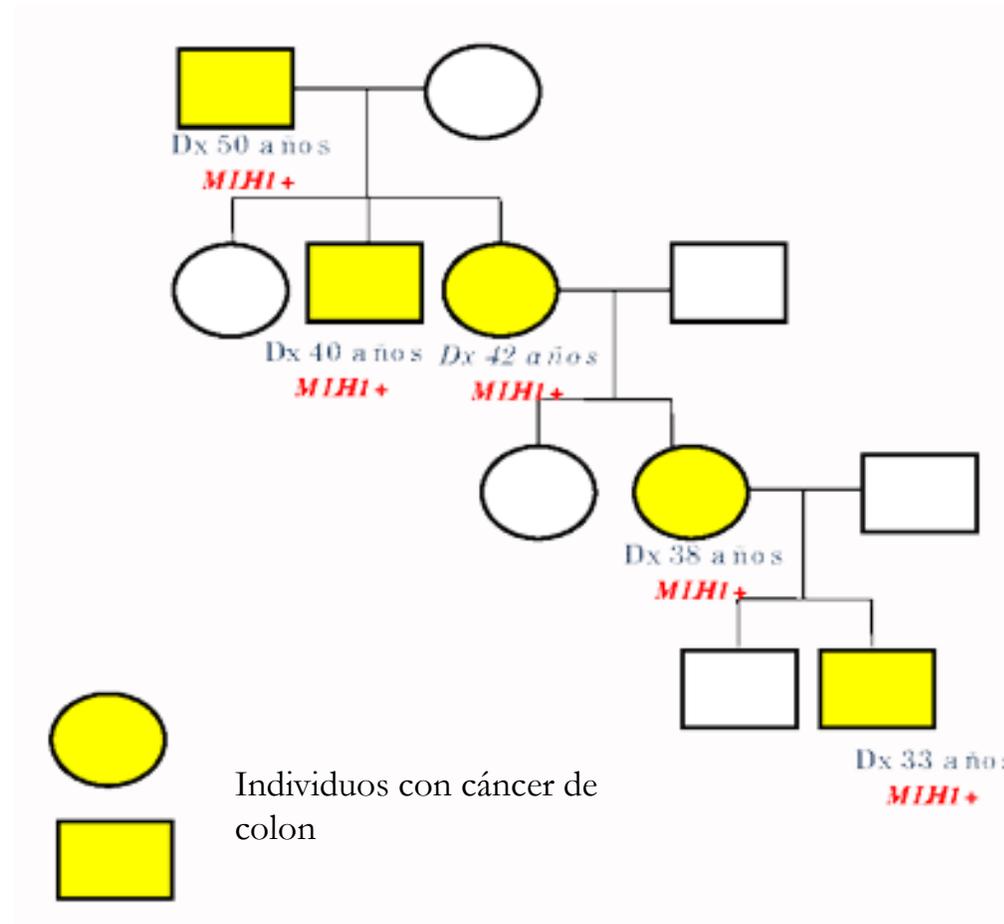
- Varios miembros afectados con múltiples neoplasias en diferentes generaciones

Síndrome de Cáncer Hereditario

Es una condición que aumenta la probabilidad a desarrollar ciertos tipos de cáncer, a temprana edad, debido a la presencia de mutaciones germinales en genes específicos de susceptibilidad al cáncer.

Síndrome de Cáncer Hereditario

Modelo Autosómico Dominante

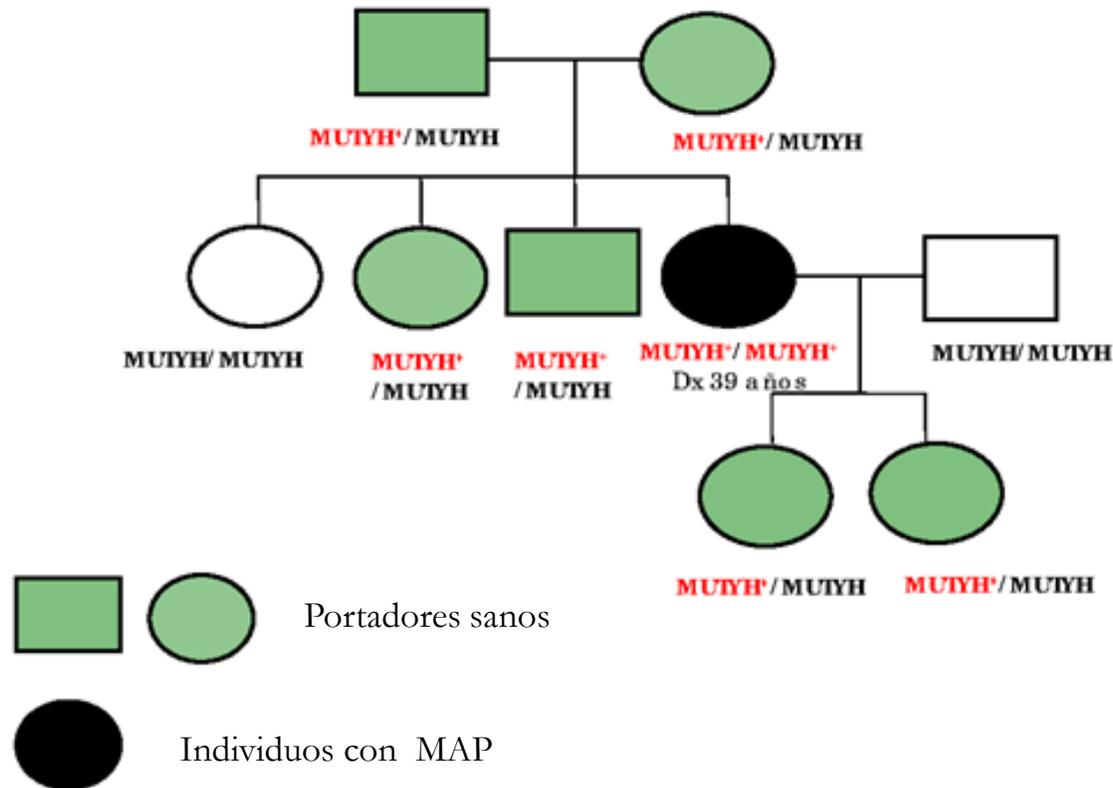


Síndrome de Lynch

- Cáncer Colorrectal Hiperplásico No Polipósico (HNPCC)
- Detección a edad temprana
- Múltiples generaciones afectadas
- Mutaciones en los genes de reparación del ADN (MMR genes). MLH1: mutaciones en el 80-90% de los casos.

Síndrome de Cáncer Hereditario

Modelo Autosómico Recesivo

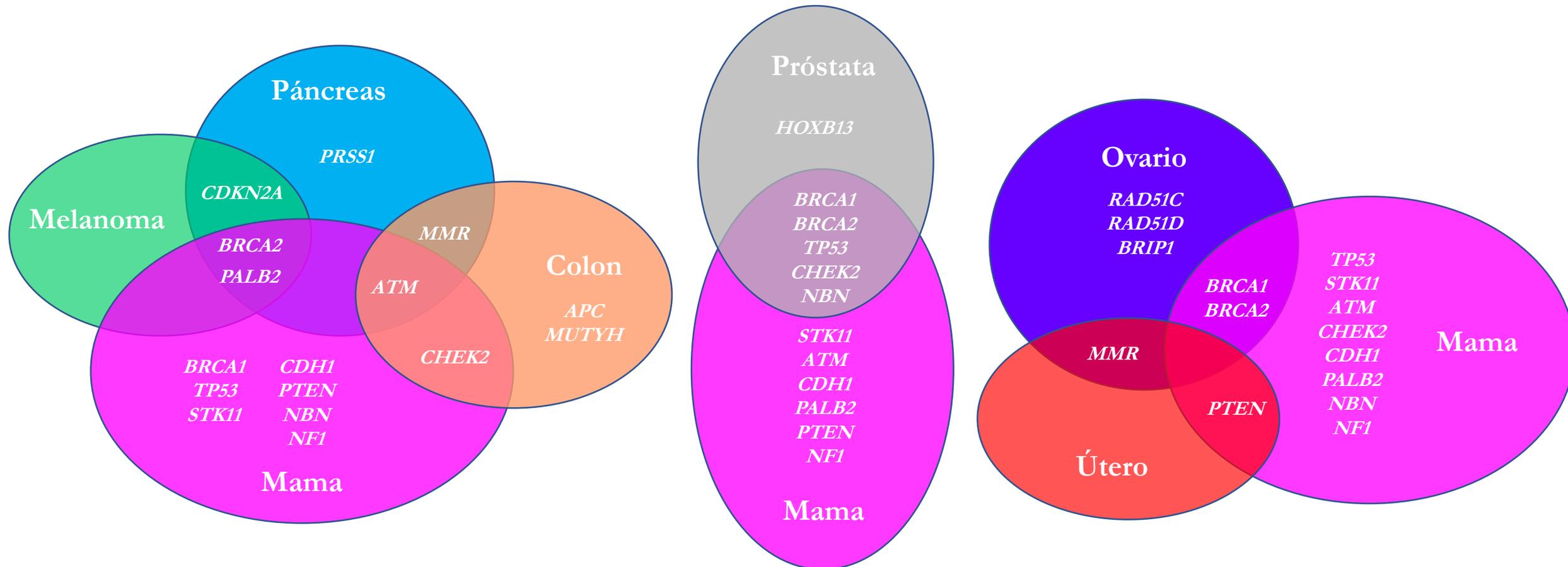


Poliposis Adenomatosa Familiar Asociada a MUTYH (MAP)

- Manifestación atenuada (generalmente más de 15 y menos de 100)
- Entre 40 – 50 años de edad.
- Mutaciones bialélicas en el gen MUTYH
- Riesgo aumentado a desarrollar cáncer colorrectal.

Síndrome de Cáncer Hereditario

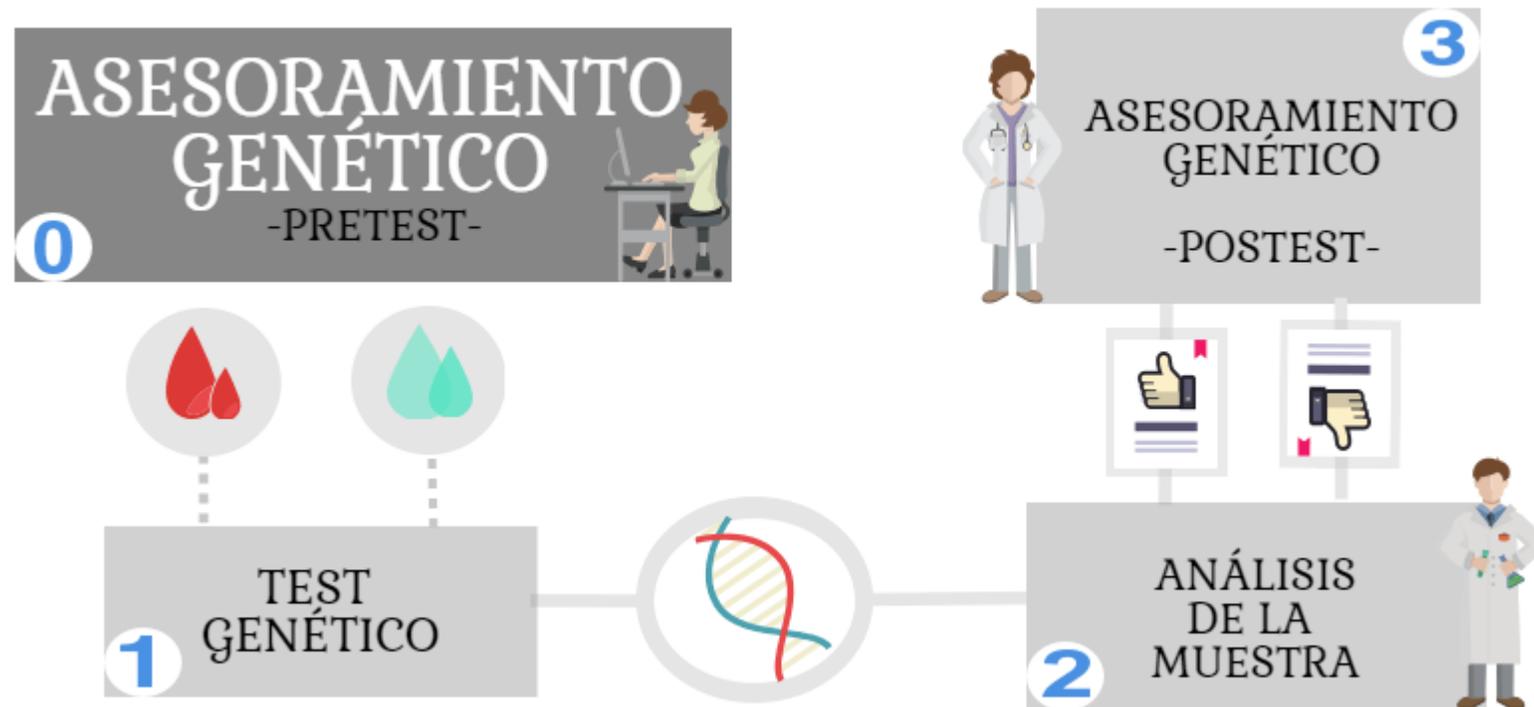
Heterogeneidad genética y superposición fenotípica



Síndrome de Cáncer Hereditario

Consejo o Asesoramiento Genético

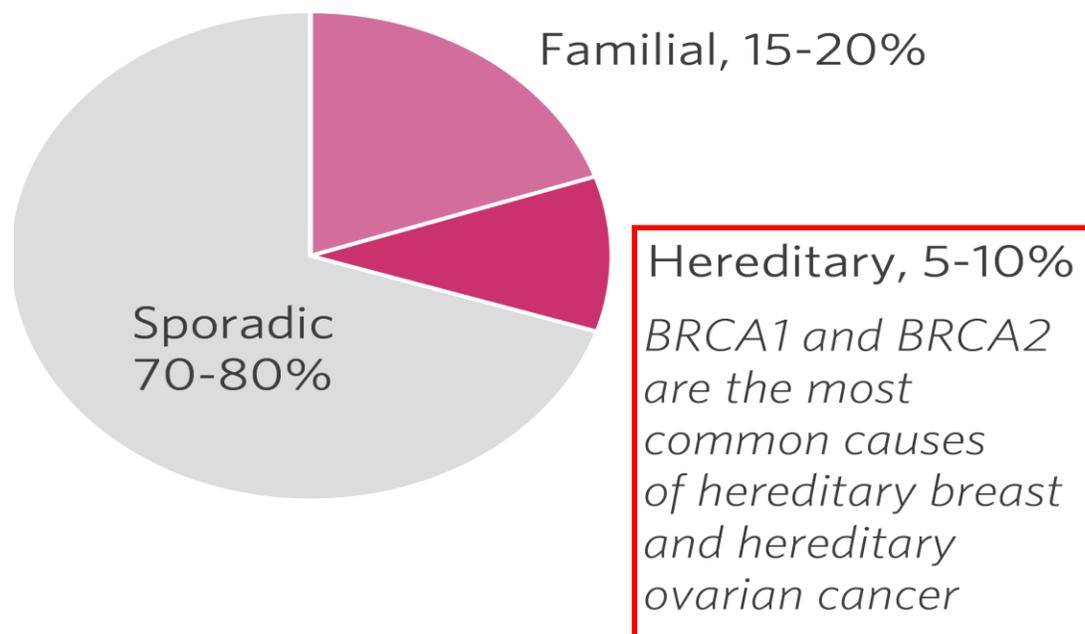
Proceso de comunicación que se ocupa de los problemas humanos asociados con la aparición, o riesgo de aparición, de una enfermedad genética en una familia.



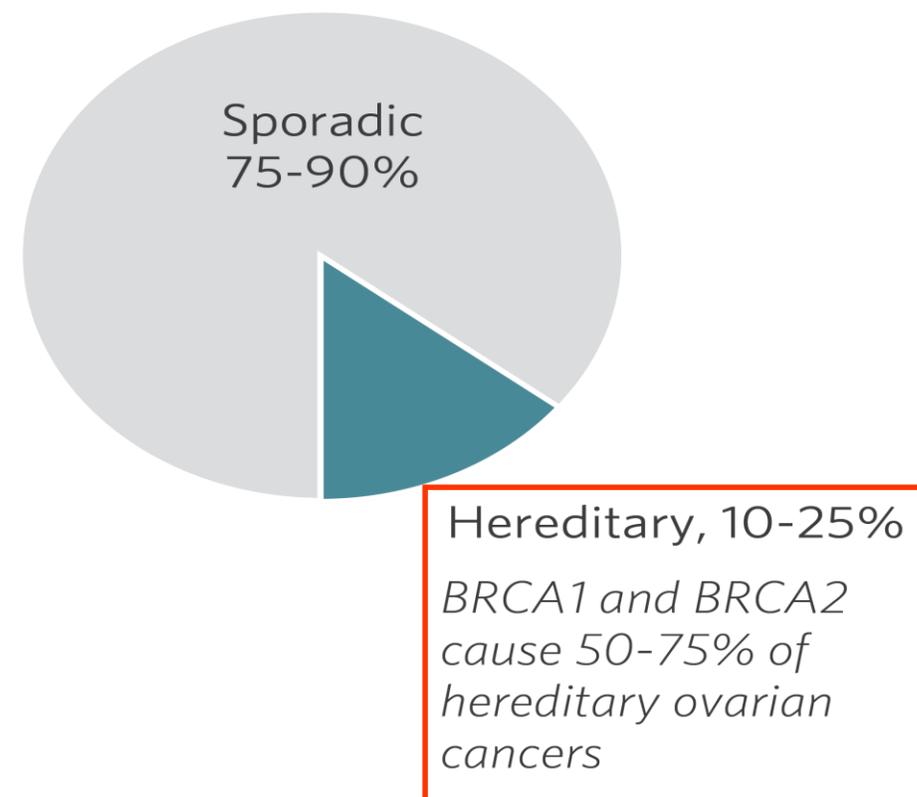


Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO)

BREAST CANCER



OVARIAN CANCER



Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO)

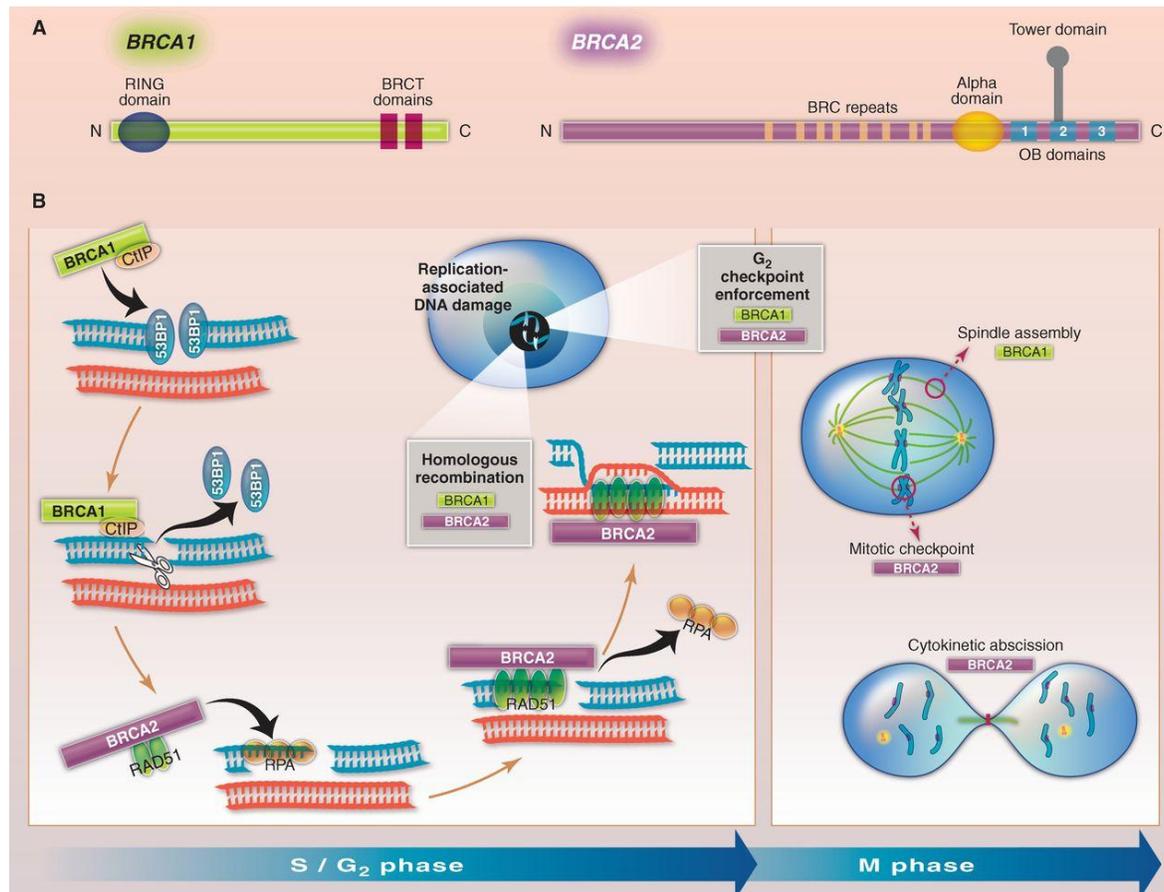


Es una condición que aumenta la probabilidad a desarrollar cáncer de mama y ovario, debido a la presencia de mutaciones germinales en genes específicos, principalmente BRCA1 y BRCA2.

Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO)

Genes *BRCA1* y *BRCA2*

Estructura y función.



- *BRCA1*: cromosoma 17q21.31
- *BRCA2*: cromosoma 13q13.1
- Codifican para proteínas involucradas en la supresión tumoral
- *BRCA1* se encuentra involucrado tanto en la reparación del ADN, como en la regulación de puntos de control del ciclo celular, en respuesta al daño en el ADN.
- *BRCA2* participa en la reparación de rupturas de ADN doble cadena.



Genes *BRCA1* y *BRCA2*

¿Por qué es importante estudiarlos?

- 46% de las mujeres portadoras de una mutación patogénica en *BRCA1* y el 52% de las mujeres portadoras de una mutación patogénica en *BRCA2*, desarrollaron **cáncer de mama**.
- Mutaciones germinales en *BRCA1/2* en el 13 a 20% de las pacientes con **cánceres de ovario invasivos**.
- Mutaciones en *BRCA1/2* en el 42% de las familias que presentaban al menos dos casos de **cáncer de ovario**.



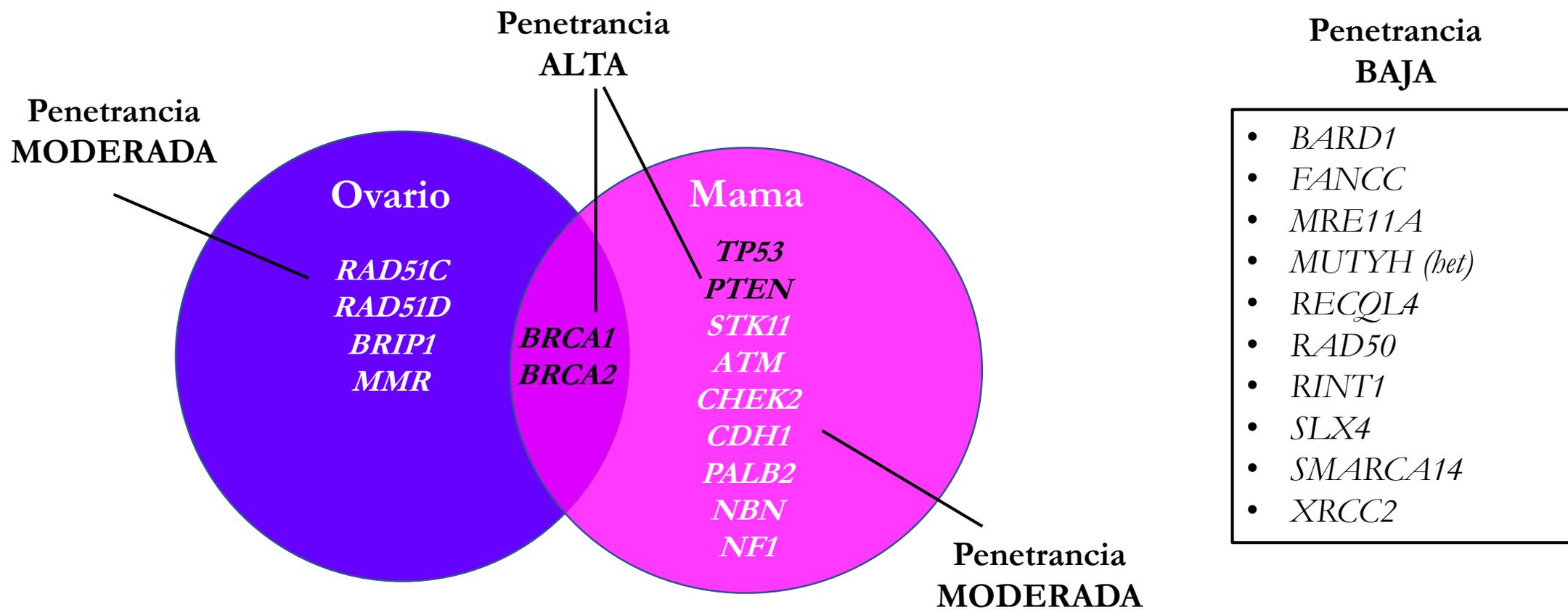
ASESOR GENÉTICO → Caracterizar e identificar individuos/familias en riesgo





Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO)

Más allá de *BRCA1* y *BRCA2*...





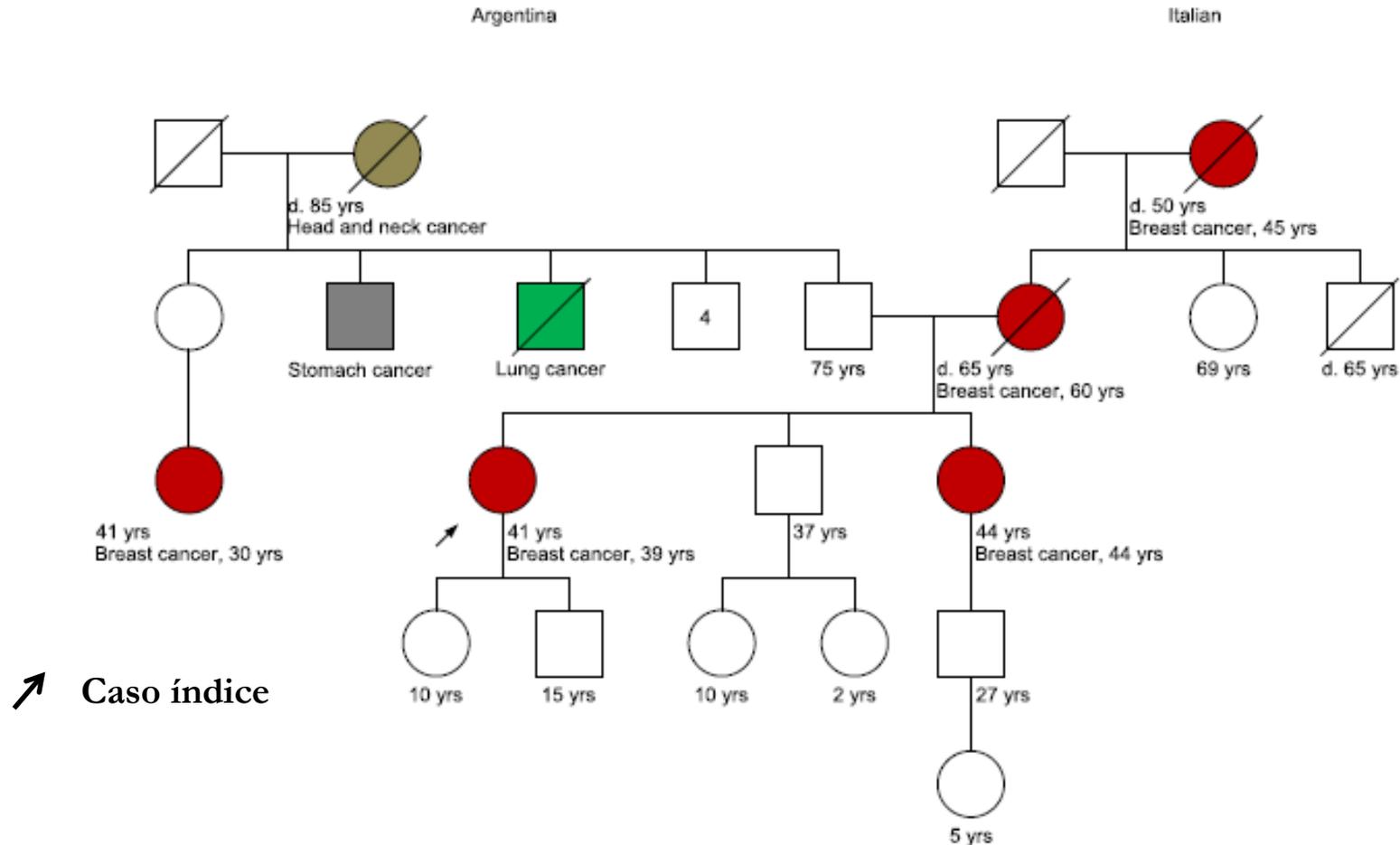
¿Cuándo un paciente está en riesgo de padecer SCHMO?

- Cáncer de ovario diagnosticado a cualquier edad
- Historia familiar de cáncer hereditario
- Mutación familiar conocida en genes asociados
- Cáncer de mama diagnosticado a una edad < 50 años
- Cáncer de mama triple negativo diagnosticado a una edad < 60 años
- Cáncer de mama masculino
- Cáncer de prostata metastásico

Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO)

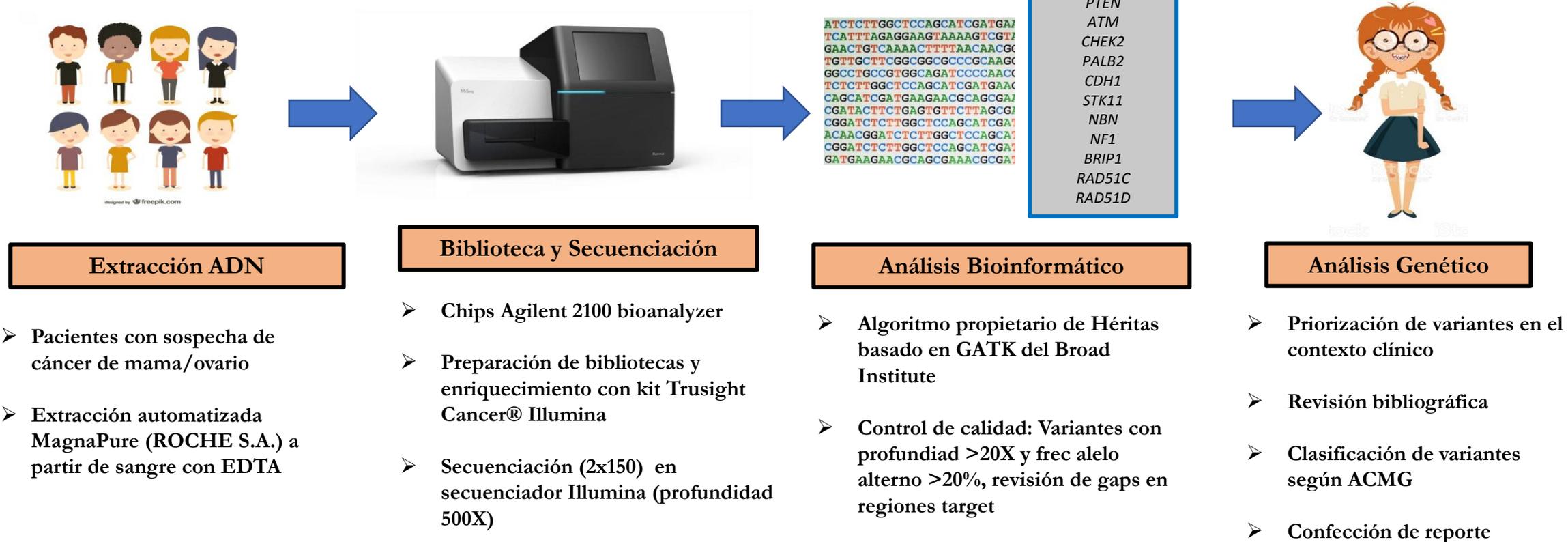


Genograma: análisis estructura familiar



Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO)

¿En qué consiste un análisis multigénico para SCHMO?





Panel de Alto Riesgo para SCHMO

BRCA1
BRCA2
PALB2
CDH1
STK11
TP53
PTEN
CHEK2
ATM
NBN
NF1
RAD51C
RAD51D
BRIP1

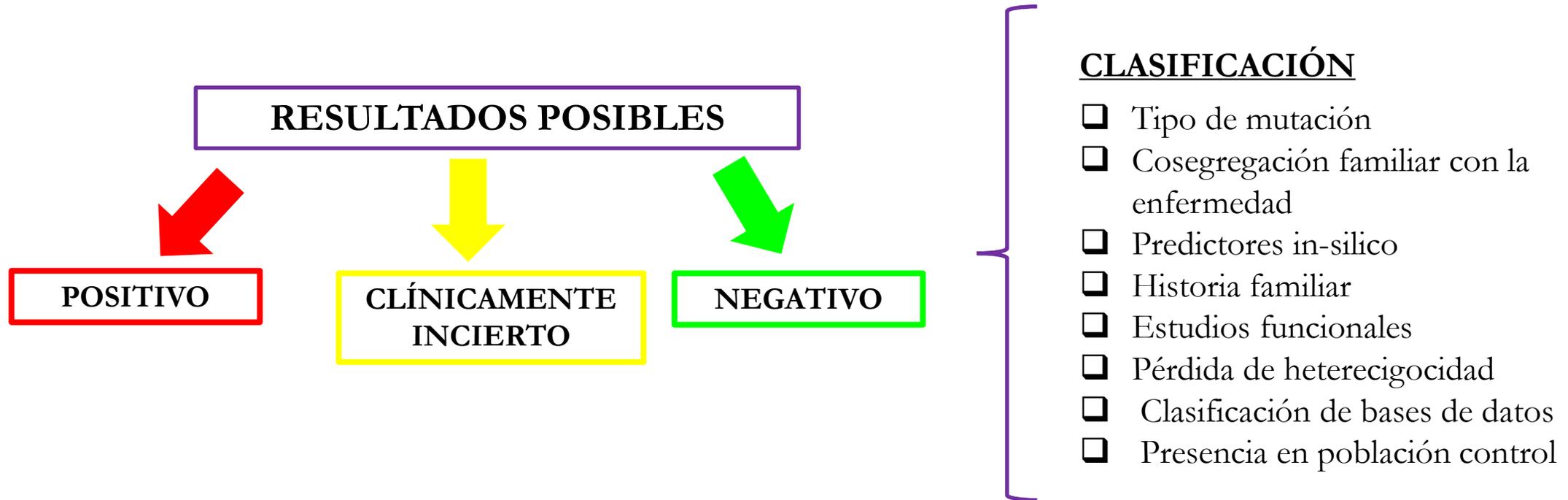


Análisis de pequeñas inserciones/deleciones (INDELs) y mutaciones puntuales (SNPs) en la región codificante y sitios de splicing adyacentes (+/- 10 pb) de los genes del panel, mediante secuenciación masiva



Panel de Alto Riesgo para SCHMO

Análisis de resultados



Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO)



Panel de Alto Riesgo para SCHMO Clasificación de variantes

	Benign			Pathogenic		
	Strong	Supporting	Supporting	Moderate	Strong	Very strong
Population data	MAF is too high for disorder BA1/BS1 OR observation in controls inconsistent with disease penetrance BS2			Absent in population databases PM2	Prevalence in affecteds statistically increased over controls PS4	
Computational and predictive data		Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene /gene product BP4 Missense in gene where only truncating cause disease BP1 Silent variant with non-predicted splice impact BP7 In-frame indels in repeat w/out known function BP3	Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene /gene product PP3	Novel missense change at an amino acid residue where a different pathogenic missense change has been seen before PM5 Protein length variant PM2	Same amino acid change as an established pathogenic variant PS1	Predicted null variant in a gene where LOF is a known mechanism of disease PVS1
Functional data	Well-established functional studies show no deleterious effect PS1		Missense in gene with low rate of benign missense variants and with high PS2 Supporting	Mutational hot spot or well-studied functional domain without benign variants PM1	Well-established functional studies show a deleterious effect PS8	
Segregation data	Nonsegregation with disease BS4		Cosegregation with disease in multiple affected family members PP1	Increased segregation data		
De novo data				De novo (without paternity & maternity confirmed) PM6	De novo (paternity and maternity confirmed) PS2	
Allelic data		Observed in <i>trans</i> with a dominant variant BP2 Observed in <i>cis</i> with a pathogenic variant BP2		For recessive disorders, detected in <i>trans</i> with a pathogenic variant PM3		
Other database		Reputable source w/out shared data = benign BP6	Reputable source = pathogenic PP5			
Other data		Found in case with an alternate cause BP5	Patient's phenotype or FH highly specific for gene PP4			

BENIGN
LIKELY BENIGN

VUS

LIKELY PATHOGENIC
PATHOGENIC

STRONG

SUPPORTING

SUPPORTING

MODERATE

STRONG

VERY STRONG



Panel de Alto Riesgo para SCHMO *Screening de CNVs*

- Algoritmo propietario para calcular un test estadístico conocido como *z-score*.
- Compara una muestra incógnita contra una base de datos propia de 107 individuos que no presentan variaciones en el número de copias
- EL *zz-score* es calculado teniendo en cuenta el *z-score* de todos los exones del gen evaluado y se utiliza para corregir potenciales desvíos locales del *z-score*.
- Resultado:
 - *z-score* y *zz-score* $< \pm 3,5$ = NEGATIVO
 - *z-score* y *zz-score* $> \pm 4$ = POSITIVO
 - *z-score* y *zz-score* entre $\pm 3,5$ y ± 4 = INCONCLUSO

RESULTADO POSITIVO O ICONCLUSO

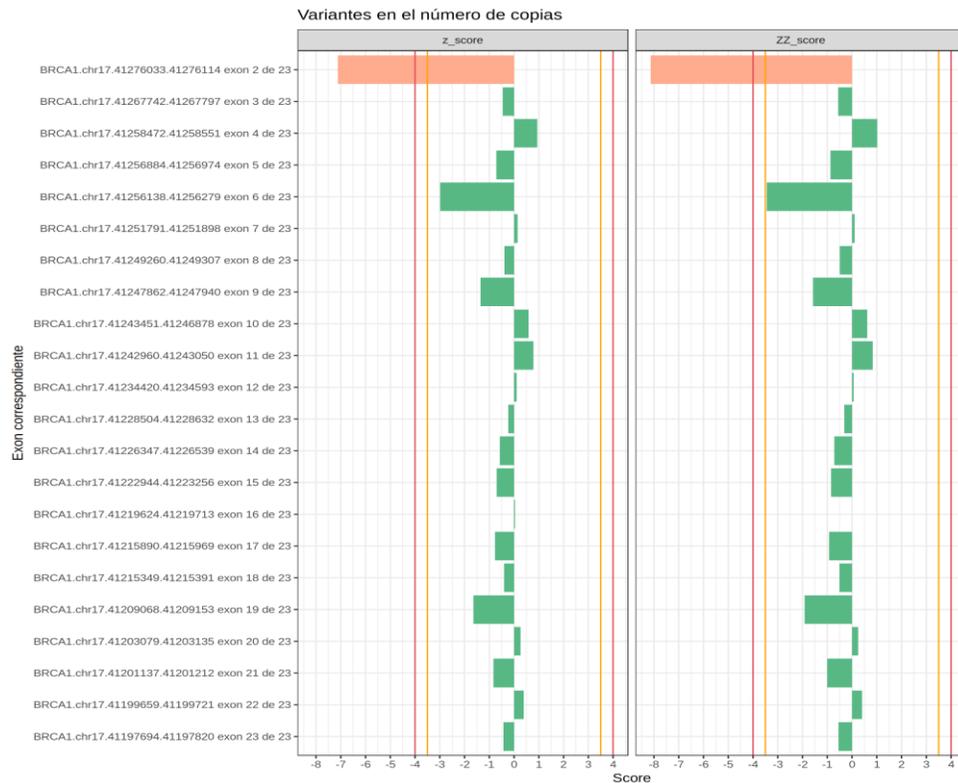


CONFIRMACIÓN POR MLPA

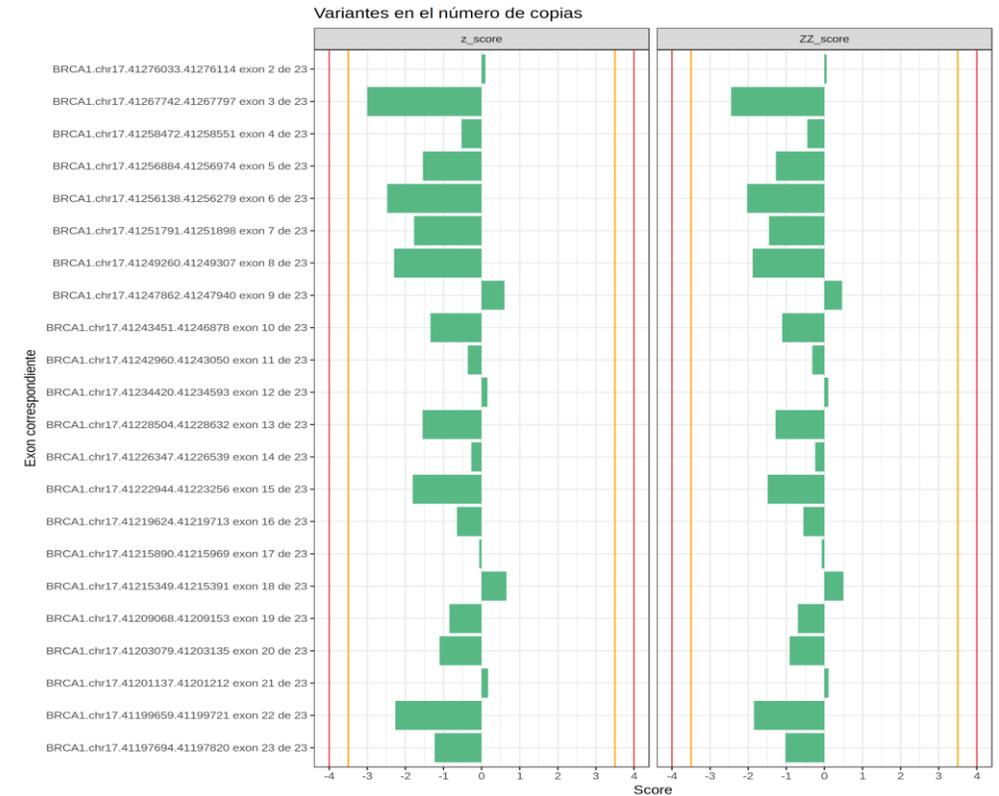
Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO)



Panel de Alto Riesgo para SCHMO *Screening de CNVs*



POSITIVO



NEGATIVO

Genes	Panel Cáncer Hereditario	Panel Cáncer de mama	Panel Cáncer de Ovario	Panel Cáncer Colorrectal	Panel Cáncer Uterino	Melanoma	Panel Cáncer Pancreatico	Panel Cáncer Gástrico	Panel Cáncer de Próstata	Panel Síndrome de Lynch	Panel Poliposis
<i>BRCA1</i>	•	•	•				•		•		
<i>BRCA2</i>	•	•	•			•	•		•		
<i>PTEN</i>	•	•			•						
<i>TP53</i>	•	•			•		•	•	•		
<i>ATM</i>	•	•		•			•				
<i>CDH1</i>	•	•						•			
<i>CHEK2</i>	•	•		•					•		
<i>NF1</i>	•	•									
<i>NBN</i>	•	•							•		
<i>PALB2</i>	•	•					•				
<i>STK11</i>	•	•			•		•	•			
<i>BRIP1</i>	•		•								
<i>RAD51C</i>	•		•								
<i>RAD51D</i>	•		•								
<i>MLH1</i>	•		•	•	•		•	•		•	
<i>MSH2</i>	•		•	•	•		•	•		•	
<i>MSH6</i>	•		•	•	•		•	•		•	
<i>PMS2</i>	•		•	•	•		•	•		•	
<i>EPCAM</i>	•		•	•	•		•	•		•	
<i>APC</i>	•			•			•	•			•
<i>MUTYH</i>	•			•							•
<i>BMPR1A</i>	•			•			•	•			•
<i>SMAD4</i>	•			•			•	•			•
<i>CDKN2A</i>	•					•	•				
<i>CDK4</i>	•					•	•				

Resumen

- ✓ **5-10%** de los casos de cáncer son hereditarios.
- ✓ El cáncer hereditario se hereda siguiendo un **patrón autosómico dominante**, afectando a múltiples generaciones en el seno familiar.
- ✓ El cáncer hereditario se explica a través **de mutaciones germinales en genes específicos** de susceptibilidad al cáncer.
- ✓ La intervención de un **asesor genético** es sumamente importante para identificar y caracterizar correctamente a aquellos individuos y/o familias en riesgo. Tanto el asesoramiento pre como post-test son fundamentales para que el paciente y el médico oncólogo comprendan la finalidad del estudio y reciban la interpretación adecuada de los resultados obtenidos.
- ✓ La implementación de técnicas de **secuenciación masiva (NGS)** para el diagnóstico molecular, permitió incorporar el análisis de **paneles multigénicos** de alto riesgo para cáncer hereditario, otorgándole un enfoque clínico ampliado al estudio de individuos de riesgo y sus familiares, de manera costo – efectiva.
- ✓ El **control de las métricas** empleadas en cada etapa del proceso de secuenciación, es fundamental para garantizar la calidad de los resultados obtenidos.



Héritas

Medicina de precisión

CIBIC + INDEAR



MUCHAS GRACIAS!!!