



controversias en cáncer
familiar
cribado poblacional de
BRCA?

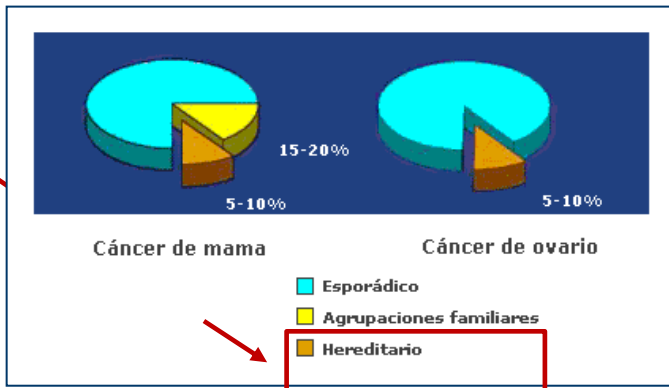
1990 localización de BRCA 1

Hace ya 25 años, el grupo de la profesora King demostró que había un grupo de pacientes en los que su cáncer de mama era debido a la herencia de una mutación en un gen localizado en el cromosoma 17, que se llamó BRCA1.

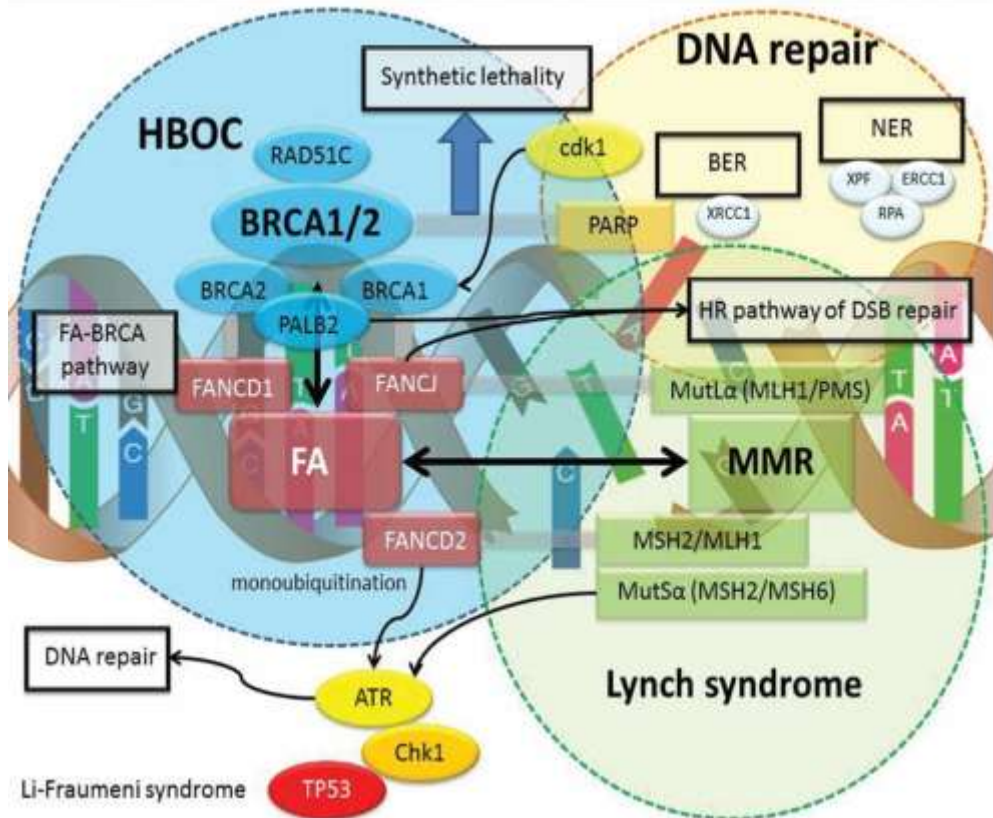


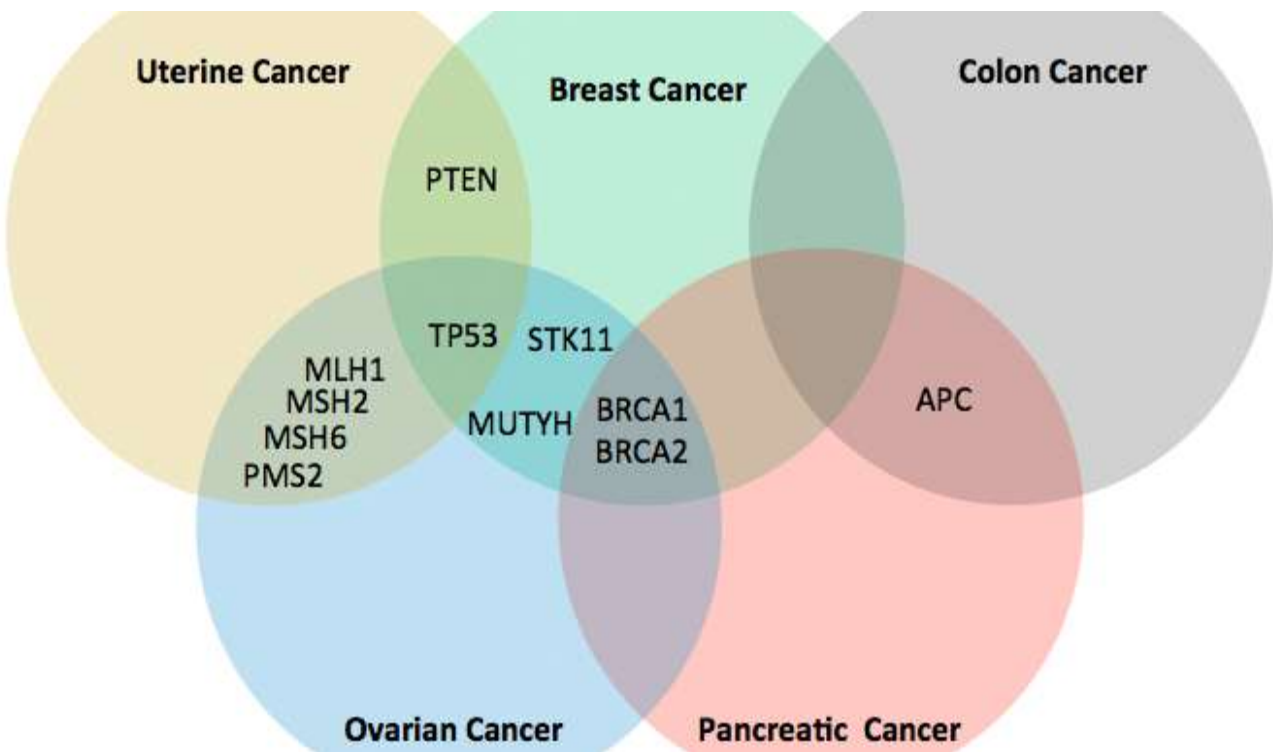
Existen diferentes factores de riesgo:

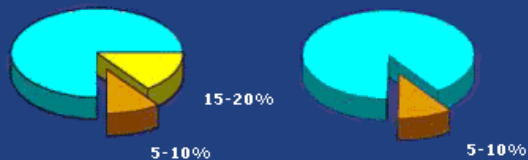
- **Historia familiar de cáncer**
- Menarquia precoz (<11 años)
- Menopausia tardía (>54 años)
- Dieta
- Obesidad
- Anticonceptivos orales
- Infecciones
- Alcohol



- Entre el **5 y 10%** de los casos **de cáncer de mama y ovario** se asocian a un componente **hereditario**.
- Este tipo de cáncer hereditario se caracteriza por su incidencia a **edades tempranas**, incluso antes de los 40 años.
- El origen de esta **susceptibilidad** reside frecuentemente en **mutaciones en los genes BRCA 1 y BRCA 2**.



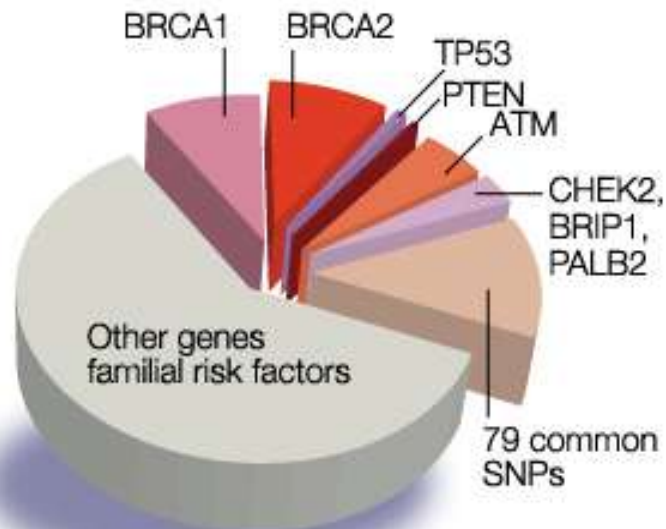




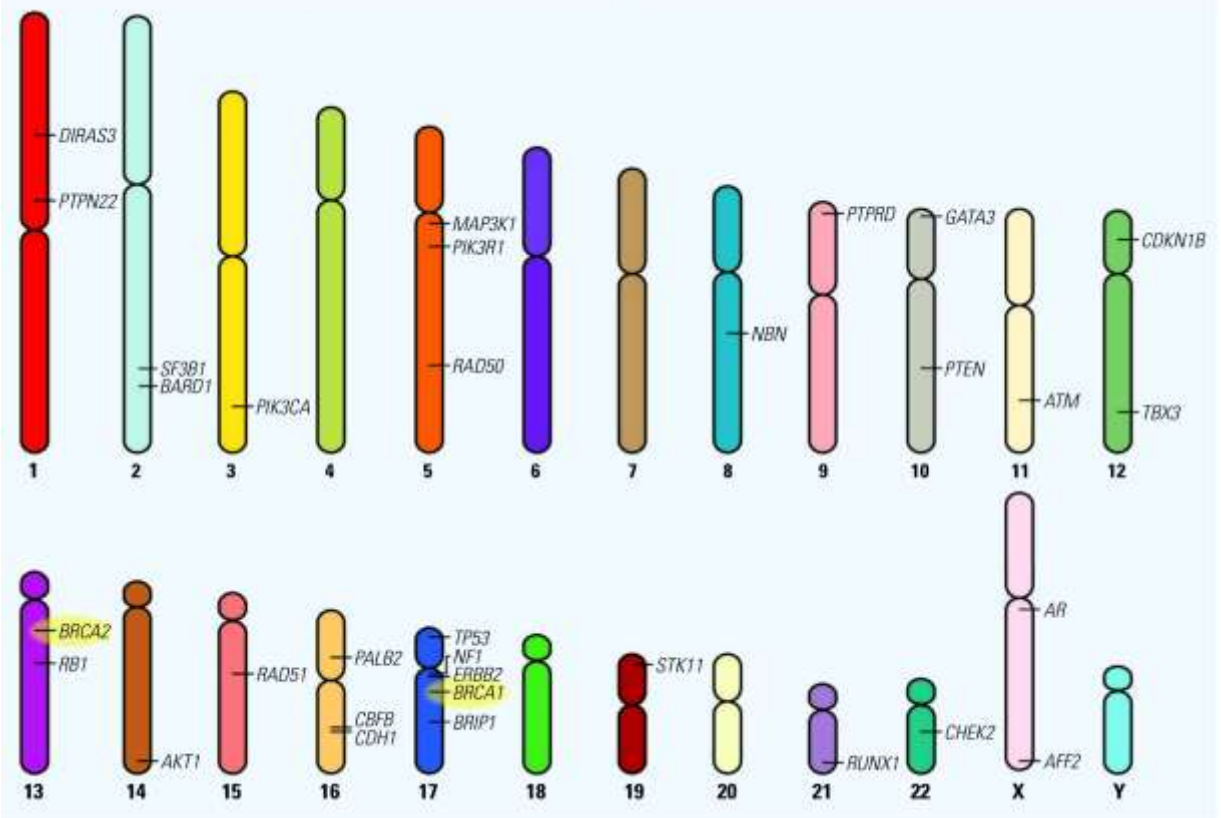
Cáncer de mama

Cáncer de ovario

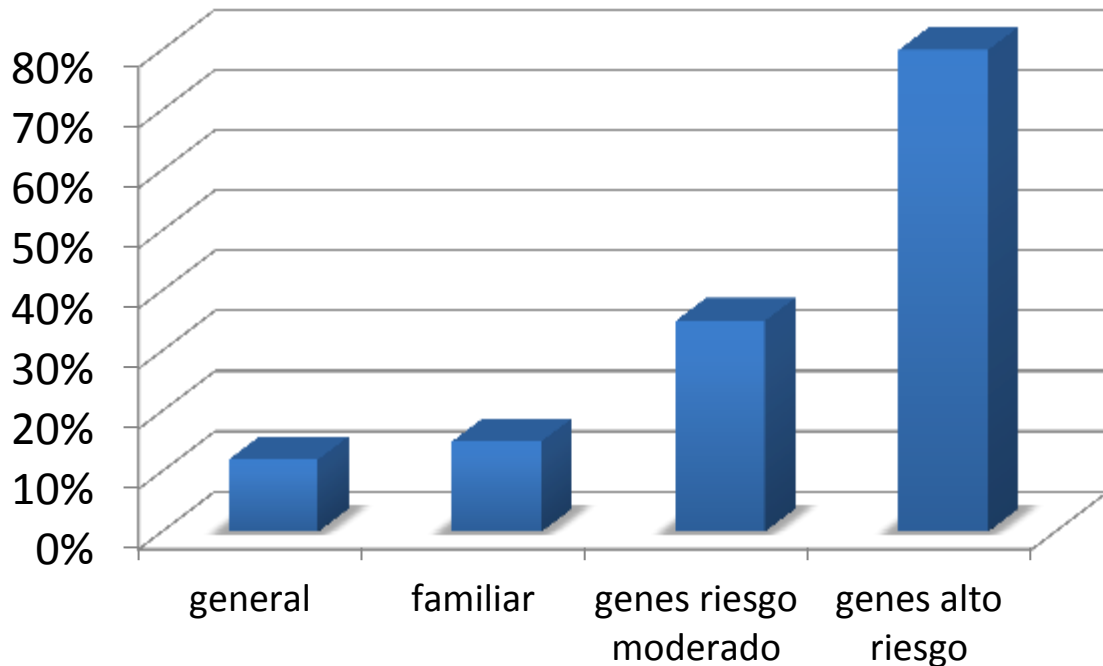
- Esporádico
- Agrupaciones familiares
- Hereditario



Los otros genes de susceptibilidad al cáncer de mama/ovario



Riesgo de cáncer de mama



1. Motivación: **obtención** de la secuencia completa del **genoma humano**
2. Objetivo: **entender** la función y variación de **los genes**
3. Resultados:

Incremento de información sin precedentes

Desarrollo de las **tecnologías de alto rendimiento**

Microarrays

NGS

MS/MS-LC

Desarrollo y aplicación de **nuevos métodos** de análisis

Matemáticos, Estadísticos, Informáticos

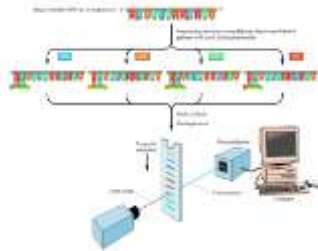


Sydney Brenner et al. (June 2000) Nature
Biotechnology

After the first complete sequence of a human genome is obtained, the next challenge will be to discover and understand the function and variation of genes and, ultimately, to understand how such qualities affect health and disease. A key to this undertaking will be the availability of methods for efficient and accurate identification of genetic variation...

	alto riesgo	riesgo moderado	Descritos recientemente
GENES	<i>BRCA1, BRCA2, CDH1, PTEN, TP53</i>	<i>ATM, CHEK2, PALB2, NF1</i>	<i>BARD1, BRIP1, MRE11A, MUTYH, NBN, RAD50, RAD51C, RAD51D</i>
RIESGO CA MAMA	45-87%	20-58%	Aumentado, no definido
MANEJO CLINICO	Guías clínicas establecidas	No establecido	No establecido
CIRUGIA PARA REDUCIR RIESGO	Opcional y efectiva	Generalmente no recomendada	No recomendada
TAMOXIFEN	opcional	opcional	No recomendada

Sanger Sequencing



Genoma

Exoma

Paneles multi genes

Fragmentos variantes

Aumento de complejidad

La nueva plataforma de NGS



- Labco incorporó en 2014 en su laboratorio de Madrid el primer secuenciador masivo de última generación para uso clínico en Europa, el NextSeq500.
- Gracias a los paneles desarrollados por Illumina con los principales centros de investigación del cáncer en el mundo podemos ofrecer secuenciación de paneles de genes ya validados, pues usamos kits proporcionados por Illumina.

Panel cáncer hereditario, 94 genes implicados en los síndromes de cáncer hereditario

•Además de la actividad de laboratorio contamos con especialistas en consejo genético que atienden consultas en diferentes hospitales y pueden ayudar a la explicación de los resultados de los test.

AIP	CDH1	EPCAM	FANCE	HRAS	NSD1	RB1	SMARCB1
ALK	CDK4	ERCC2	FANCF	KIT	PALB2	RECQL4	STK11
APC	CDKN1C	ERCC3	FANCG	MAX	PHOX2B	RET	SUFU
ATM	CDKN2A	ERCC4	FANCI	MEN1	PMS1	RHBDF2	TMEM127
BAP1	CEBPA	ERCC5	FANCL	MET	PMS2	RUNX1	TP53
BLM	CEP57	EXT1	FANCM	MLH1	PRF1	SBDS	TSC1
BMPR1A	CHEK2	EXT2	FH	MSH2	PRKAR1A	SDHAF2	TSC2
BRCA1	CYLD	EZH2	FLCN	MSH6	PTCH1	SDHB	VHL
BRCA2	DDB2	FANCA	GATA2	MUTYH	PTEN	SDHC	WRN
BRIP1	DICER1	FANCB	GPC3	NBN	RAD51C	SDHD	WT1
BUB1B	DIS3L2	FANCC	HNF1A	NF1	RAD51D	SLX4	XPA
CDC73	EGFR	FANCD2		NF2		SMAD4	XPC

Cribado de cáncer de mama hereditario

- Criterios de la OMS para cribado en la población de predisposición genética a una enfermedad



- Enfermedad que sea relevante desde el punto de la salud pública en la población afectada



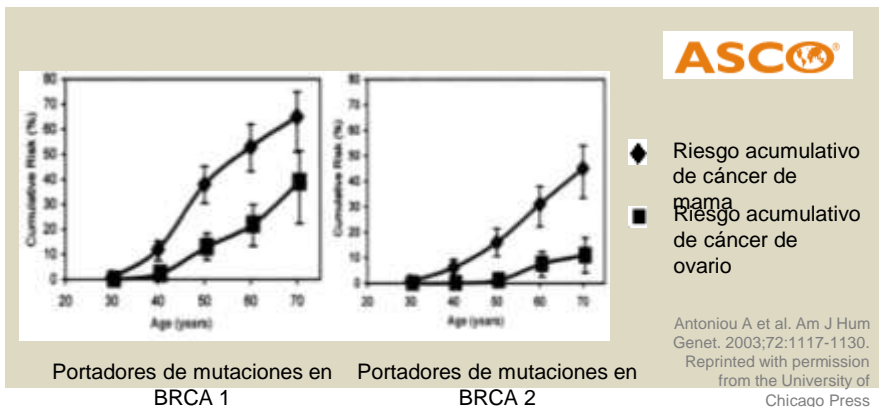
- El riesgo de enfermedad conferido por las mutaciones estudiadas sea conocido



- Se pueda realizar intervenciones que reduzcan la morbilidad y la mortalidad entre los individuos genéticamente susceptibles.

Cribado de cáncer de mama hereditario

1 de cada 300 o 500 mujeres (y hombres) son portadores de mutación predisponente para estos tumores



Las intervenciones quirúrgicas pueden reducir el riesgo casi a cero

Actualmente criterios para evaluación

Existen diversas herramientas para evaluar el riesgo de ser portadora de una mutación en BRCA

Ontario, Manchester, referral screening tool, pedigree assesment ...

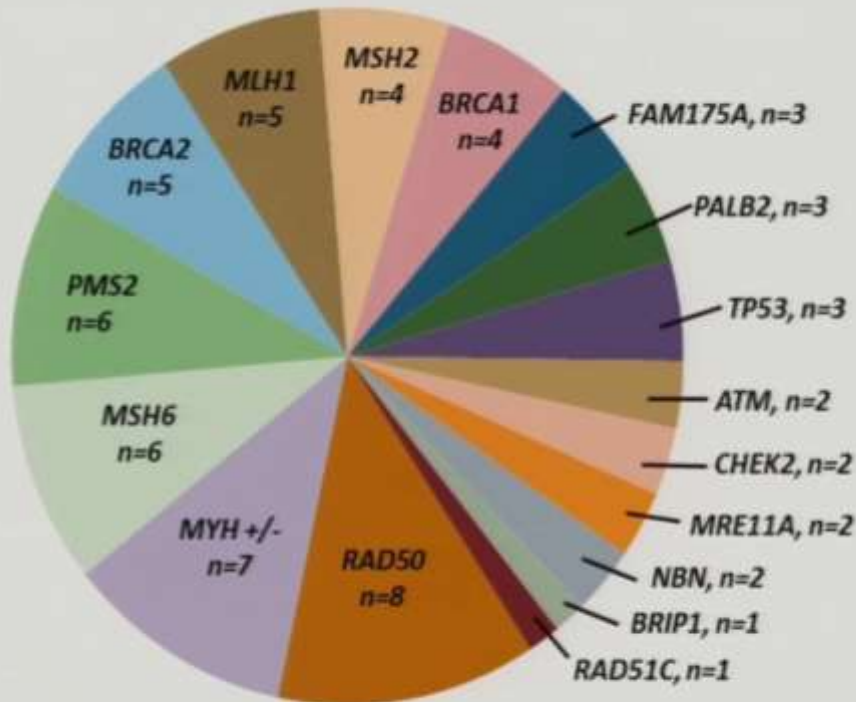
El más sencillo es el de historia familiar, mas de 8

- | | |
|--------------------------------------|---|
| ➤ Cáncer de mama en mayor de 50 años | 3 |
| ➤ Cáncer de mama en menor de 50 años | 4 |
| ➤ Cáncer de ovario a cualquier edad | 5 |
| ➤ Cáncer de mama en varón | 8 |
| ➤ Descendiente de Ashkenazi | 4 |

Estudio en Israel, mutaciones conocidas

- 50% de las familias portadoras de mutación en BRCA1 BRCA2 no tenían historia de cáncer de mama o de ovario suficiente para ser referidas a consulta de genética clínica.
- El riesgo de cáncer de las mujeres de estas familias con baja incidencia de cáncer es la misma que aquellas con alto numero de miembros afectados
- Simplemente son familias más pequeñas y con menos mujeres en ellas.

Que genes estudiar en el cribado



No VUSs identified

BARD1 PTEN

CDKN2A STK11

Que genes y que mutaciones reportar

- Llevamos veinte años estudiando BRCA1 y BRCA2
- Solo debe de informarse aquellas mutaciones que causen de forma inequívoca una pérdida de función de éstos genes
- Esto son mutaciones que den lugar a una proteína truncada o que alteren el marco de lectura
- Las variantes de significado incierto no se deben de reflejar en los informes de cribado pues causarían confusión en su interpretación.



Conclusiones

- Las nuevas plataformas de secuenciación masiva unida a los avances bioinformáticos nos están permitiendo
- Reducir el coste de los estudios genéticos
- Ampliar el número de genes que podemos estudiar y en mucho menos tiempo
- Plantearnos el ofrecer un cribado poblacional para detectar mujeres con aumento de riesgo de padecer cáncer de mama/ovario debido a que son portadoras e mutaciones en BRCA1/2



Riesgos del cribado poblacional BRCA

- Tenemos la capacidad de procurar un manejo clínico y una prevención adecuada a las pacientes en las que hallemos una mutación?
- Tenemos las habilidades necesarias para interpretar y transmitir a la paciente los resultados del estudio genético **Y A SUS FAMILIARES?**
- Tenemos la posibilidad de realizar consejo genético en aquellas pacientes con resultados negativos para BRCA1 y 2, pero con una historia familiar de cáncer numerosa?

Olaparib in a *BRCA1/2* mutation carrier enriched study population

PARP inhibitor	Company	Patient population	Phase of development	Clinical status	Route
Olaparib	KuDOS/AstraZeneca	Advanced solid tumours enriched with <i>BRCA1/2</i> mutation carriers	I	Completed	PO

Breast, ovarian
and prostate
cancer

No obvious
increase in adverse
effects seen in
mutation carriers

Fewer adverse
effects than
conventional
chemotherapy

Antitumor activity
was reported only
in mutation
carriers



¡Muchas gracias!!!

luis.izquierdo@labco.eu