



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
“HERENCIA Y CÁNCER”**

Autoras: Rocío Arias Bardají y Laura Luengo González

Tutora: Pilar Iniesta Serrano

Convocatoria: Junio 2017

ÍNDICE

	Pág.
1. Resumen/ Abstract	2
2. Introducción	2
3. Objetivo	3
4. Material y métodos	3
5. Resultados y Discusión	3
5.1. Cáncer de mama hereditario	4
5.1.1. Epidemiología del cáncer de mama hereditario	5
5.1.2. Estructura de BRCA1 y BRCA2	5
5.1.3. Funciones de BRCA1 y BRCA2	6
5.1.4. Mutaciones recurrentes y efecto fundador	8
5.1.5. Implicación de <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> en la carcinogénesis	8
5.1.6. Genes adicionales en la susceptibilidad al cáncer de mama	9
5.1.7. Pruebas genéticas en los genes <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	9
5.2. Cáncer colorrectal hereditario	10
5.2.1. Poliposis adenomatosa familiar (PAF)	10
5.2.1.1. Carcinogénesis de la Poliposis Adenomatosa Familiar	11
5.2.1.2. Diagnóstico de la Poliposis Adenomatosa Familiar	12
5.2.2. Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico	13
5.2.2.1. Carcinogénesis del Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico	13
5.2.2.2. Diagnóstico del Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico	14
5.2.2.3. Cáncer colorrectal familiar tipo X	17
6. Conclusiones	17
7. Bibliografía	17

1. Resumen

El cáncer es una de las patologías con mayor incidencia en la sociedad actual. Se trata de una enfermedad multifactorial que puede desarrollarse como un hecho esporádico o de carácter hereditario.

En este trabajo, se analizan los síndromes hereditarios que pueden conllevar al desarrollo de un cáncer de mama o de colon, sus variantes, así como la estructura y función de los genes alterados: *BRCA 1* y *2* para la afección mamaria y genes del sistema *MMR* junto con el gen *APC* para la colorrectal. Además, se presentan los métodos de diagnóstico y posibles tratamientos, haciendo especial mención a la labor de los consejos genéticos a la hora de establecer la condición hereditaria de dichos carcinomas y el seguimiento clínico de los mismos.

- **Abstract**

Cancer is one of the pathologies with highest incidence in today's society. It is a multifactorial disease that can be developed as an eventual occurrence or a hereditary process.

In this project, we analyze the hereditary syndromes that can lead to the development of breast or colon cancer, its variants, as well as the structure and function of the altered genes: *BRCA 1* and *2* for the mammary condition and *MMR* system genes along with the *APC* gene for colorectal illness. Besides, the methods of diagnosis and possible treatments are presented. Making special mention of the work of the genetic councils is made in establishing the hereditary condition of these carcinomas and the follow-up of them.

2. Introducción

El cáncer es una enfermedad muy presente a día de hoy, que ocurre debido a la combinación de factores ambientales y genéticos. Estos últimos pueden implicar la herencia de un gen anormal que supone un incremento del riesgo de padecer algunos tipos de cáncer. Sin embargo, solo un 5-10% de todos los casos de cáncer son de origen hereditario. Existen ciertos factores presentes en familias que predisponen al desarrollo de tumores hereditarios, como la existencia de muchos casos de un tipo raro de cáncer, edad más temprana de aparición, más de un tipo de cáncer en una sola persona o más de un cáncer infantil en un grupo de hermanos, un cáncer en ambos órganos pares o un cáncer que ocurre en el género que usualmente no es afectado.

Actualmente, los síndromes de cáncer hereditario más frecuentes se localizan en los siguientes tipos tumorales:

- Cáncer de mama: en cuanto a incidencia, este cáncer ocupa el 4º lugar en la población general y es el más común en las mujeres, ya que supone un 30% de todos los tipos de cáncer. Por el contrario, en los hombres es muy poco común, con una prevalencia menor del 1%. Aproximadamente, el 10% de los casos son hereditarios, causados mayoritariamente por mutaciones de la línea germinal en *BRCA1* y *BRCA2* (1).
- Cáncer colorrectal: a pesar de ser el carcinoma con más incidencia a nivel global, sólo el 15-20% son de componente familiar, siendo el Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico (HNPCC) y la Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP) los más significativos, debidos a alteraciones en los genes del sistema *MMR* y el gen *APC* respectivamente (2).
- Cáncer de ovario: normalmente, asociado al cáncer de mama hereditario, dando lugar al HBOC (cáncer de mama y de ovario hereditario).

Seguidos de otros síndromes con menor incidencia, tales como cáncer de próstata, de pulmón y de Trompa de Falopio (3).

3. Objetivo

El propósito de este trabajo es la revisión e investigación bibliográfica de la relación entre herencia y cáncer, profundizando en los cánceres de mama y colon hereditarios.

4. Material y Métodos

Para recopilar la información relativa a la revisión bibliográfica del tema elegido, hemos empleado artículos procedentes de la base de datos PubMed e información de diversos organismos como el Instituto Nacional del Cáncer y el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), entre otras fuentes detalladas en la bibliografía. También hemos consultado tesis doctorales en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

5. Resultados y Discusión

En este apartado se exponen los puntos principales de la revisión bibliográfica sobre los cánceres de mama y colorrectales hereditarios.

5.1. Cáncer de mama hereditario

El cáncer de mama consiste en el crecimiento descontrolado de células malignas en el tejido mamario y puede ser de dos tipos: ductal (más frecuente) y lobulillar (1).

Los factores de riesgo son: la edad (el riesgo aumenta en mujeres de más de 50 años); el estilo de vida (sobrepeso, tabaquismo, elevado consumo de alcohol); los antecedentes familiares (el riesgo se incrementa si algún familiar de 1^{er} grado padece la enfermedad); y la predisposición genética (el 5-10% de todos los casos son hereditarios) (1).

Aproximadamente, el 90% de todos los casos de cáncer de mama son esporádicos y se deben a alteraciones somáticas genéticas adquiridas que se van acumulando a lo largo de la vida. Sin embargo, los casos restantes son formas de herencia autosómica dominante producidas por mutaciones de la línea germinal en genes de susceptibilidad al cáncer de mama de "alta penetrancia" (*BRCA1/2*, un 25%), "penetrancia moderada" (*CHEK2*, *ATM*, *PALB2*, *BRIP1*, *RAD51C*, <5%) y "baja penetrancia" (alelos comunes y otros factores genéticos son los que más contribuyen) (Figura 1) (4).

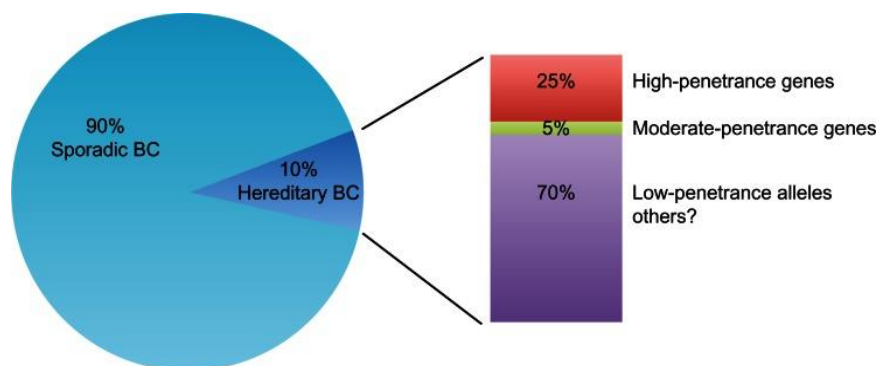


Figura 1. Susceptibilidad genética en el cáncer de mama hereditario. Adaptado de: Rizzolo, P et al. *Inherited and acquired alterations in development of breast cancer*, 2011, (4).

Los tumores hereditarios están relacionados principalmente con un incorrecto funcionamiento de los genes *BRCA1/2*, responsables de reparar los daños que se producen en el material genético. Cuando estos genes se alteran, no pueden desempeñar esta función, aumentando las probabilidades de desarrollar un tumor de mama. El 50-60% de mujeres que han heredado estos genes mutados pueden desarrollar el cáncer antes de los 70 años (1).

Existe predisposición hereditaria cuando en una familia aparece cáncer de mama bilateral, fundamentalmente antes de los 40 años, cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años, 2 o más familiares de 1^{er}/2^o grado con cáncer de mama u ovario antes de los 50 años o cáncer de mama y ovario en la misma paciente (1).

En cuanto a las medidas de prevención, se recomienda seguir estilos de vida saludables, hacer ejercicio, comer frutas y verduras, evitar el tabaco y reducir el alcohol, realizar autoexploraciones de las mamas y utilizar programas de cribado para identificar el cáncer en fases iniciales asintomáticas. En las pacientes con predisposición hereditaria, el tipo de prueba dependerá de la historia personal y familiar (1).

5.1.1. Epidemiología del cáncer de mama hereditario

Aunque gran parte del cáncer de mama hereditario se debe a causas desconocidas, existen casos debidos a la mutación de genes de alta, media o baja penetrancia (Figura 2) (5). Entre ellos, los producidos por mutaciones en los genes *BRCA 1/2* son los más comunes, ya que una de cada 400-800 mujeres padece esta mutación. Pero en algo menos del 1% de los casos, *BRCA 1/2* se encuentran inalterados, si bien la mutación se encuentra en otros genes como *TP53* (gen supresor de tumores cuya alteración está relacionada con el Síndrome de Li-Fraumeni). En estos casos, la edad de comienzo del cáncer suele ser más temprana (6,7).

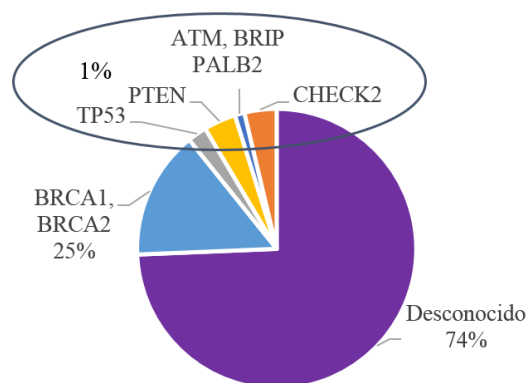


Figura 2. Genes afectados en el cáncer de mama hereditario. Adaptado de: Van der Groep P et al. Pathology of hereditary breast cancer, 2011, (5).

5.1.2. Estructura de las proteínas BRCA 1 y BRCA 2

- *BRCA1* se localiza en la región cromosómica 17q21 y contiene 24 exones, 22 de los cuales codifican una proteína de 1863 aminoácidos. La proteína consta de varios dominios, de los cuales RING es el responsable de la actividad E3 ubiquitin ligasa, y BRCT media la unión con proteínas fosforiladas (BRIP1, CtIP) (8).
- *BRCA2*: se localiza en la región cromosómica 13q12 y está compuesto por 27 exones, de los cuales 26 codifican una proteína de 3418 aminoácidos. La proteína consta de varios dominios, de los cuales DBD está involucrado en la unión de ADN de cadena sencilla, mientras que BRC interviene en la unión con la proteína RAD51.

Ambos genes poseen exones centrales muy largos: en *BRCA1* el exón 11 y en *BRCA2* los exones 10 y 11 codifican aproximadamente el 60% de la proteína (Figura 3) (9,10).

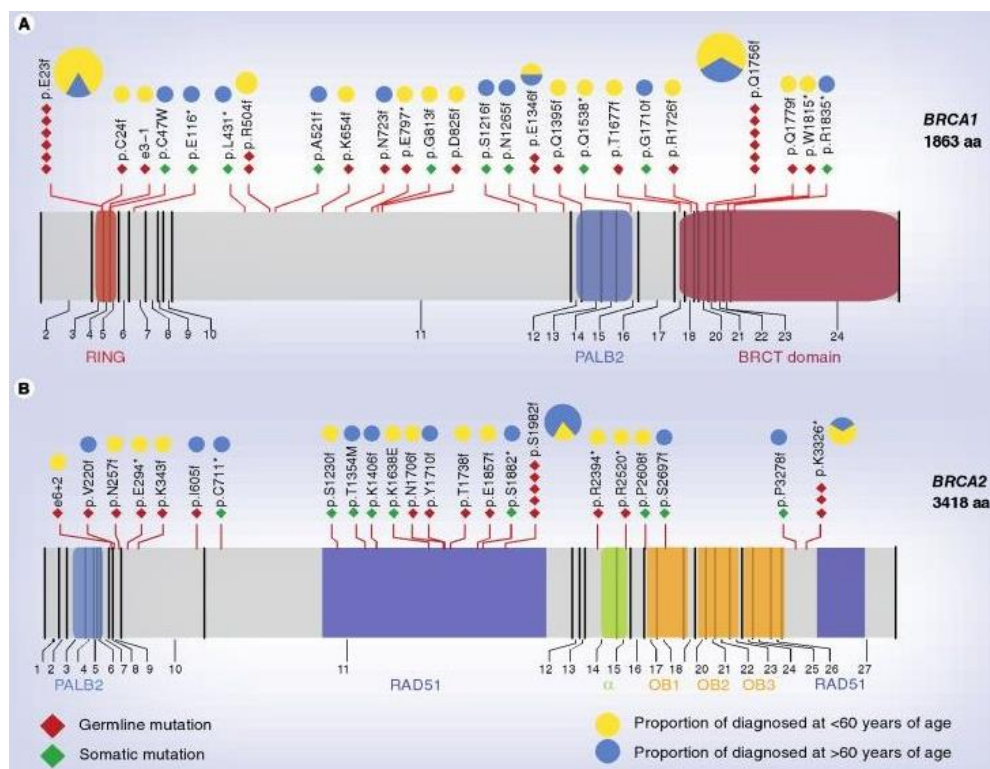


Figura 3. Proteínas BRCA 1/2, con sus dominios funcionales, las interacciones con otras proteínas y las mutaciones en los correspondientes exones. Adaptado de: Liu G, et al. *Differing Clinical Impact of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Serous Ovarian Cancer*, 2012, (10).

5.1.3. Funciones de las proteínas BRCA1 y BRCA2

La respuesta al daño en el ADN implica la activación de mecanismos de control del ciclo celular que evitan su progresión mientras se activan las rutas de reparación del daño. BRCA1/2 se encargan de reparar las roturas de doble cadena del ADN (DBS, “*Double-Strand Breaks*”). Los mecanismos de reparación se llevan a cabo mediante dos mecanismos (9):

- **NHEJ** (unión de extremos no homólogos): DSB son detectados por el heterodímero en anillo Ku70 / Ku80, que estabiliza los dos extremos de ADN y recluta ADN-PK, el cual fosforila y activa el complejo NHEJ, que vuelve a ligar el ADN roto.
- **HR** (recombinación homóloga): la quinasa ATM es reclutada a DSB mediante una interacción con el complejo MRN. Una vez en la ruptura, ATM se activa, fosforilando múltiples sustratos. Después, DSBs forman monohebras de DNA que recubren a RAD51,

invadiendo las hebras hermanas no dañadas que forman estructuras HJ. La HR se completa con una nueva síntesis de ADN (Figura 4) (11).

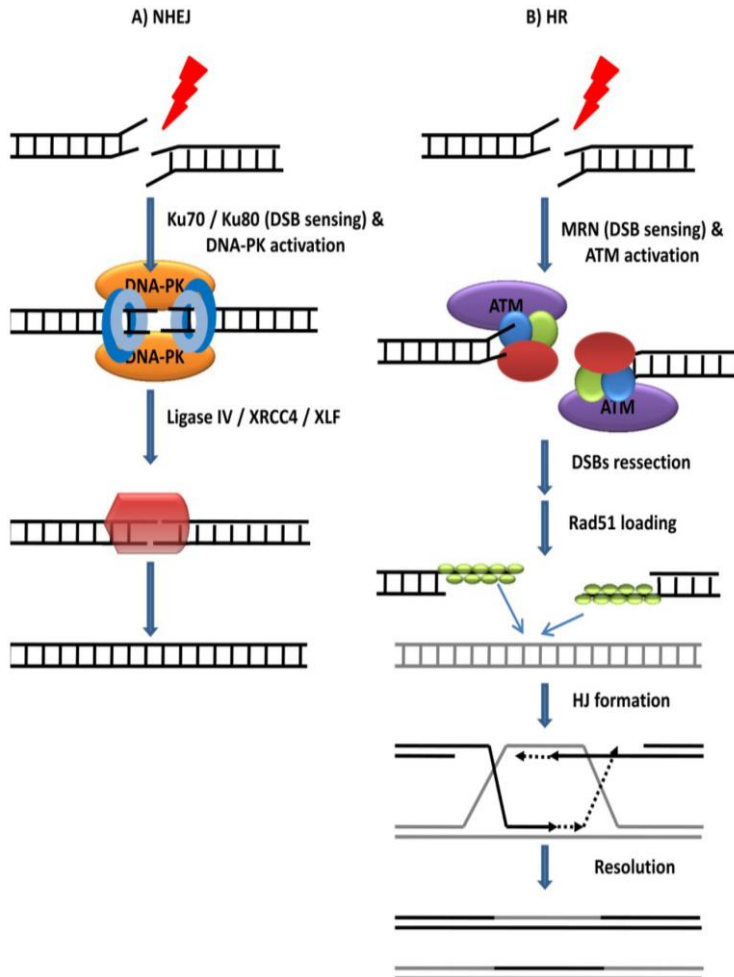


Figura 4. Procesos de NHEJ y RH. Adaptado de: López-Contreras AJ and Fernández-Capetillo O. Signalling DNA Damage, 2012, (11).

En el daño del ADN, BRCA1 se asocia con RAD51 y posteriormente se fosforila, pero este proceso es aún desconocido (9). BRCA1 forma parte de 4 macrocomplejos: BRCA1A actúa como sensor del daño en el ADN; BRCA1B asegura la integridad genómica de forma previa a la síntesis del ADN; BRCA1C media en la reparación del ADN, facilitando la formación de ADN de cadena sencilla como paso previo a la HR; BRCC reconoce el ADN de cadena sencilla formado y media la invasión de la hebra homóloga, es decir, se considera el efector en la recombinación homóloga (9).

Por otra parte, BRCA2 tiene un papel más directo a través de su estricta interacción con RAD51 y DMC1 mediante las repeticiones BRC, y está implicado principalmente en la recombinación homóloga. Se piensa que BRCA2 también contribuye a los problemas de fertilidad en los portadores afectados (5).

Cuando las células entran en la fase S, los niveles de expresión de BRCA1/2 y RAD51 aumentan, es decir, funcionan durante o después de la replicación del ADN. Esto significa que BRCA1 y 2 participan en una vía común que es responsable del mantenimiento de la integridad del genoma y de la estabilidad cromosómica (5).

5.1.4. Mutaciones recurrentes y efecto fundador

En poblaciones con alto grado de endogamia se ha observado la aparición de algunas variantes patogénicas de *BRCA 1* y *2* de manera recurrente. Se entiende por efecto fundador a las consecuencias derivadas de la generación de una nueva población a partir de un número muy reducido de individuos. En ella, aparece una baja variabilidad genética, como ocurre con los judíos Ashkenazi, en los que la frecuencia de estas mutaciones es mucho más elevada que en otras poblaciones (1 de cada 40 individuos frente a 1 de cada 500) (9).

Los tipos más comunes de mutaciones son pequeñas inserciones, deleciones, mutaciones sin sentido, duplicaciones o mutaciones que afectan a los sitios de empalme, que truncarán el producto proteico, lo que conducirá a proteínas BRCA1/2 acortadas y no funcionales (5).

En cuanto a la penetrancia de las mutaciones en *BRCA1/2*, se ha observado que para los portadores de mutación en *BRCA1* el riesgo acumulativo de desarrollar cáncer de mama a la edad de 70 años fue del 65%, mientras que para los portadores de mutación en *BRCA2* fue del 45%. Se han demostrado diferencias de penetrancia según la identidad de algunas mutaciones o su posición en el gen, además de la influencia de factores genéticos o ambientales que modifican el riesgo en portadores de mutación en *BRCA1/2* (9).

5.1.5. Implicación de BRCA1 y BRCA2 en la carcinogénesis

Los tumores de mama asociados a alteraciones de *BRCA1* suelen tener una tasa de proliferación elevada, mientras que los asociados a mutaciones en *BRCA2*, tienden a ser más heterogéneos. El papel de *BRCA1/2* en la conservación de la integridad del ADN sugiere que su inactivación puede estar relacionada con la carcinogénesis: *BRCA1* es capaz de ubiquitinar la histona H2A de la cromatina, manteniéndola así silenciada, pero la ausencia de *BRCA1* permite la transcripción del ADN de esas regiones, lo cual conduce a la formación de DSBs y fallos en la reparación por recombinación homóloga, aunque no se sabe exactamente cómo se produce esto. Se desconoce la implicación de *BRCA2* en los procesos mencionados (9).

5.1.6. Genes adicionales en la susceptibilidad al cáncer de mama

Además de las mutaciones en *BRCA1/2*, hay alteraciones en otros genes que han sido relacionadas con aumento del riesgo de cáncer de mama, entre los que se incluyen *BRIP1* (Anemia de Fanconi junto con *FANCF*), *PTEN* (Síndrome de Cowden), *STK11* (Síndrome de Peutz-Jeghers), *TP53* (Síndrome de Li-Fraumeni), *BARD1* y *RAD51* (5,6,9,12).

La mayoría de las mutaciones en estos otros genes están asociadas con un riesgo de cáncer de mama menor que los observados en las mutaciones del *BRCA1/2*, excepto las mutaciones heredadas en *PALB2* (gen supresor de tumores también llamado *FANCN*), las cuales presentan un riesgo de cáncer de mama casi tan alto como el asociado a las mutaciones del *BRCA1/2*. Alrededor del 33% de las mujeres que heredan una mutación dañina en *PALB2* presentarán cáncer de mama a la edad de 70 años (12).

5.1.7. Pruebas genéticas en los genes *BRCA1* y *BRCA2*

- **Resultado positivo:** la persona ha heredado una mutación que puede ser patogénica en *BRCA1* o 2, por lo que tiene un riesgo mayor de presentar cáncer de mama (5,11). Asegura que puede transmitir la mutación a su descendencia, pero no si padecerá el cáncer o cuándo. Se realizan exámenes de detección intensificados, como mamografías y resonancias magnéticas a edades más tempranas (25-35 años) o con más frecuencia; mastectomías profilácticas bilaterales (extirpar el tejido en riesgo); y quimioprofilaxis (tamoxifeno y raloxifeno están aprobados por la FDA, pero su función aún no es clara en este tipo de tumores) (12).
- **Resultado negativo verdadero:** un individuo sin antecedentes familiares se somete a un análisis genético específico para una mutación patógena familiar conocida y no se considera portador de dicha alteración, por lo que no puede ser heredada por su descendencia (6,12). Sin embargo, si la persona que se hizo la prueba tiene antecedentes familiares que sugieren la posibilidad de tener una mutación patogénica de *BRCA1/2*, pero dicha prueba no identifica esa mutación en la familia, el resultado es menos claro. La probabilidad de que la prueba no detecte una mutación conocida de *BRCA1/2* es muy baja, pero puede suceder. Además, hay que tener en cuenta que cada vez se descubren más mutaciones de *BRCA1/2* de las que aún no se sabe cuáles pueden ser patogénicas (12).

Por otro lado, también es posible que una persona presente una mutación patogénica en un gen diferente a *BRCA1/2* y, por tanto, no sea detectable mediante la prueba utilizada. Por eso,

es recomendable que las personas que piensan en hacerse pruebas para mutaciones en *BRCA1/2* acudan previamente a un asesor en genética para aclarar estas posibles incertidumbres (12).

- **Resultado ambiguo o indeterminado:** cuando se detecta un cambio en *BRCA1/2*, pero no se sabe si éste afecta el riesgo de una persona de presentar cáncer. Un 10% de las mujeres tuvieron un resultado ambiguo (6,12).

5.2. Cáncer colorrectal hereditario

El cáncer colorrectal (CCR) resulta generalmente de la evolución a carcinoma de un pólipo existente en la mucosa colónica. Se relacionan con el CCR hereditario, el Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico (CCHNP) y la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF). Ambas patologías siguen un patrón de herencia autosómica dominante con mutaciones de alta penetrancia en diversos genes. Sin embargo, difieren en cuanto vía tumorigénica, así, mientras que la inestabilidad cromosómica (CIN, “*Chromosome Instability*”) está asociada a la PAF, el CCHNP se vincula con la inestabilidad de los microsatélites (MSI, “*Microsatellite Instability*”) (2,13). Este último es más incidente tal y como muestra la Figura 5 (14).

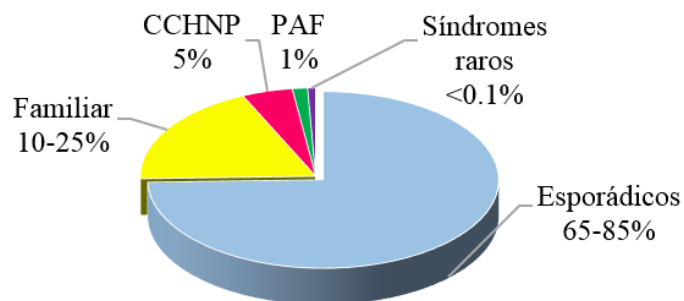


Figura 5. Distribución de las diferentes manifestaciones del cáncer colorrectal. Adaptado de Burt RW et col. *Prevention and Early Detection of CRC*, 1996, (14).

5.2.1. Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)

Se trata de una patología hereditaria autosómica dominante causada por mutaciones germinales en el gen supresor de tumores *APC*, del tamaño de 15 exones, localizado en el cromosoma 5q21-22, que codifica para una proteína de 2.844 aminoácidos (2). El fenotipo clásico se caracteriza por la presentación de numerosos pólipos en el intestino grueso que evolucionan hacia un carcinoma colorrectal en, aproximadamente, el 100% de los casos, si el paciente no es intervenido (15, 16), con una incidencia de 1/6.000-13.000 (17). Ambos sexos son

susceptibles de presentar los adenomas, siendo el debut comúnmente durante la adolescencia. El riesgo de los pacientes con PAF de desarrollar CCR se incrementa a partir de la segunda década de la vida (18).

Además de la presentación clásica, existen otros fenotipos tales como, la poliposis adenomatosa atenuada, que cursa con menor número de adenomas (20-100) (19); la poliposis asociada al gen *MYH*; el síndrome de Gardner, PAF con manifestaciones extracolónicas como osteomas, tumores desmoides; y el Síndrome de Turcot, PAF acompañada de tumores en el sistema nervioso central, meduloblastomas mayormente (16).

5.2.1.1. Carcinogénesis de la Poliposis Adenomatosa Familiar

En la vía de la inestabilidad cromosómica (CIN) o también llamada vía supresora (2,13), aparecen mutaciones en genes supresores de tumores y protooncogenes, anomalías estructurales y pérdidas de heterocigosidad (LOH) (20). La tumorigénesis comienza con el gen *APC* que codifica para la proteína del mismo nombre. Ésta tiene sitios de unión a varias proteínas, además se comporta como un factor de regulación negativa de la β -catenina en la vía WNT y ejerce una función supresora tumoral.

Las mutaciones bialélicas del gen *APC* conllevan un aumento de los niveles de β -catenina en el citoplasma. Las moléculas de β -catenina se traslocan al núcleo y activan la transcripción de oncogenes (21). Mayoritariamente, las mutaciones en el gen *APC* serán de cambio en el “marco de lectura” o sin sentido, las cuales conllevan la síntesis de una proteína alterada o truncada (22). Dependiendo de la posición que ocupe la mutación, se desarrollarán las distintas manifestaciones fenotípicas, lo que demuestra una relación genotipo-fenotipo (21). En el caso de la PAF clásica se correlaciona con alteraciones entre los codones 180 y 1680 (2).

El proceso continúa con la activación del gen *KRAS*. Alrededor del 20% de adenomas con *APC* mutado también presentan el protooncogen *KRAS* alterado. Las mutaciones más frecuentes son sustituciones en los codones 12 y 13, expresándose en forma de pérdida de la actividad GTPasa. Posteriormente, se produce la inactivación del gen *DCC*, que codifica para un receptor transmembrana, que participa en la apoptosis, adherencia, diferenciación y crecimiento celular. La alteración se debe a la pérdida alélica en la región 18q21 y se produce en el 80% de los casos de CCR. El *TP53* (cromosoma 17p13) es el último gen supresor afectado; su alteración se produce en, aproximadamente, la mitad de todos los tipos de cánceres (20).

5.2.1.2. Diagnóstico de la Poliposis Adenomatosa Familiar

El diagnóstico clínico se centra en cuantificar los adenomas y reconocer posibles manifestaciones extracolónicas para poder distinguir la presentación patológica (16). Por su parte, el diagnóstico genético se centra en los genes *APC* y *MYH*, responsables de la PAF clásica y la poliposis asociada al gen *MYH* (PAM) respectivamente (15, 16). Éstas, además, difieren en el patrón de herencia, siguiendo la PAF un patrón dominante y la PAM un patrón recesivo (23). Las mutaciones encontradas en estos genes son pequeñas inserciones, deleciones o cambios de nucleótidos.

El análisis de *MYH* está recomendado cuando no se encuentran mutaciones en *APC* o si el paciente tiene hermanos afectados con PAM (24). Asimismo, suele centrarse primero en dos mutaciones, Y165C y G382D, que representan alrededor del 85% de los casos de PAM (25). Dicho análisis se realiza mediante secuenciación directa de los fragmentos amplificados por una reacción en cadena de la polimerasa (PCR, “*Polymerase Chain Reaction*”), mientras que, el análisis de las mutaciones en *APC* requiere un cribado previo de los productos de PCR, debido al gran tamaño que presentan (16). La identificación de mutaciones y comunicación de resultados se realiza según el algoritmo que se representa en la Figura 6 (16).

Con el fin de evitar el desarrollo hacia el CCR de la PAF, está instaurada la colectomía como medida profiláctica, aunque con ciertas limitaciones. Sólo, se llevará a cabo en pacientes que hayan superado la pubertad y cuando el tamaño e histología de los pólipos lo aconsejen (16).

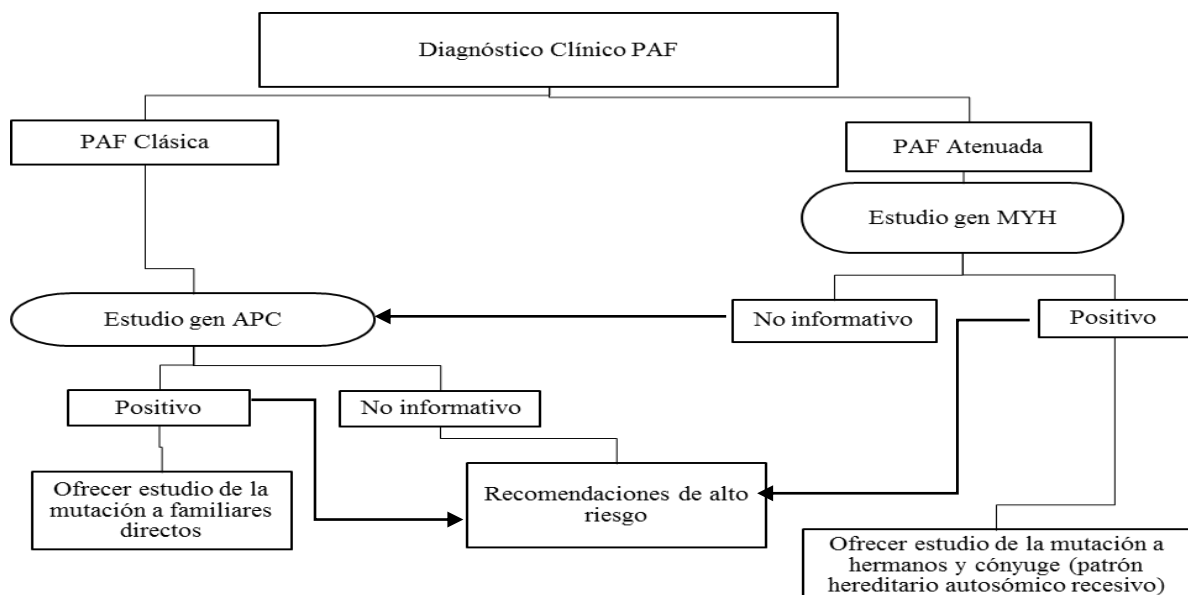


Figura 6. Algoritmo de actuación en Poliposis Adenomatosa Familiar. Adaptado de: *Guía Práctica en Cáncer Hereditario. Generalitat Valenciana Conselleria de Sanitat, 2008, (16).*

5.2.2. Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico (CCHNP)

También conocido como Síndrome de Lynch (SL), se trata del síndrome colorrectal hereditario más frecuente, y supone el 2-4% de todos los CCR que se diagnostican (16). Originado a causa de mutaciones germinales de genes que constituyen el sistema *MMR* (“*Mismatch Repair Genes*”), encargado de la reparación de los errores de apareamiento de las bases del ADN durante el proceso de replicación (2, 15, 16).

5.2.2.1. Carcinogénesis del Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico

En humanos, los genes *hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH3*, *hMSH6*, *hPMS1*, *hMLH3* y *hPMS2*, conforman el sistema *MMR*, siendo las mutaciones en *hMLH1* (50%) y en *hMSH2* (40%) las mayoritarias, seguidas de las mutaciones en *hMSH6* (Figura 7) (15, 26).

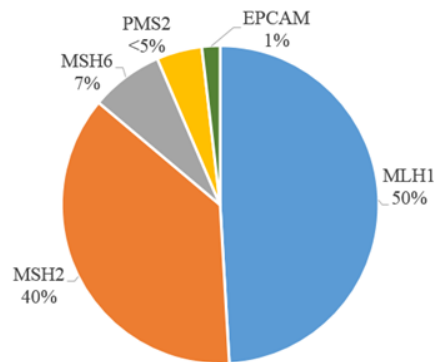


Figura 7. Distribución de mutaciones germinales en genes *MMR*. Adaptado de: Kohlmann W, Gruber SB. Lynch Syndrome. 2014, (26).

Como consecuencia de las alteraciones se produce la inestabilidad en los microsatélites, implicando a su vez, un aumento en la tasa de mutaciones en el ADN tumoral. Los microsatélites son cortos segmentos de ADN, generalmente constituidos por secuencias de 1 a 5 nucleótidos, que se repiten a lo largo del genoma, mayoritariamente en secuencias no codificantes (2, 15). Sin embargo, también se hallan en regiones codificantes de genes involucrados en la progresión tumoral (*TGFBR2*, *BAX*), la apoptosis, y el control del ciclo celular. Los errores que no se corrigen provocarán cambios de aminoácidos, además de mutaciones truncantes que generan codones de parada (19). Los pacientes con SL presentan una alta probabilidad de desarrollar tumores, no solo a nivel colorrectal sino también en endometrio, ovario, tracto urinario superior, tracto biliar, gástrico, y cerebro (27). Será el tipo de mutación producida y el gen afectado los que determinen la edad de aparición y el riesgo de desarrollar tumores extracolónicos. Generalmente, el síndrome suele detectarse alrededor de los 45-50 años, tras un rápido avance del carcinoma en comparación con los procesos esporádicos (15,28).

5.2.2.2. Diagnóstico del Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico

Con el fin de prevenir el cáncer e identificar a las familias portadoras de mutaciones en los genes reparadores del DNA, se establecieron unos criterios de diagnóstico. Los criterios de Ámsterdam I fueron definidos primero y se centraban en detectar las familias con mayor riesgo de desarrollar el SL, sopesando historia familiar y edad del paciente (2, 15). En 1999, se reemplazaron por los criterios de Ámsterdam II (2, 15), que incluían casos de CCR y tumores extracolónicos asociados al CCHNP, pero seguían sin tener en cuenta las características moleculares del tumor. Debido a la rigidez de éstos, se elaboraron los Criterios de Bethesda (1997) que resultaron menos restrictivos y aportaban mayor sensibilidad al tener en cuenta las características patológicas del tejido tumoral (2). En la siguiente tabla se reflejan los diferentes criterios diagnósticos (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos para la selección de familias CCHNP. Adaptado de *Guía Práctica de Cáncer Hereditario. Generalitat Valenciana Conselleria de Sanitat, 2008, (16)*.

Criterios de Amsterdam I (1991)	<ol style="list-style-type: none">1. Tres o más familiares con CCR, uno debe ser familiar en 1^{er} grado de los otros dos; debe excluirse la FAP.2. Afectación de, al menos, 2 generaciones.3. Uno o más de los casos de CCR diagnosticado antes de los 50 años.
Criterios de Amsterdam II (1999)	<ol style="list-style-type: none">1. Tres o más familiares con cánceres confirmados asociados a HNPCC (CCR, endometrio, intestino delgado, uréter, o pelvis renal), uno de los cuales debe ser familiar en primer grado de los otros dos; debe excluirse FAP.2. y 3. Iguales a los Criterios de Amsterdam I
Criterios de Bethesda (2004 Revisados)	<ol style="list-style-type: none">1. CCR diagnosticado antes de los 50 años de edad.2. Individuos con 2 cánceres relacionados con HNPCC, incluyendo CCR sincrónico o metacrónico o cánceres extracolónicos asociados (endometrio, ovario, estómago, hepatobiliar, intestino delgado, carcinoma de células transicionales de pelvis renal o uréter), independientemente de la edad.3. CCR con característica histológica de alta inestabilidad (MSI-H) diagnosticado antes de los 60 años.4. Individuos con CCR y un familiar en 1^{er} grado con CCR y/o cáncer extracolónico relacionado con HNPCC y/o adenoma colorrectal; 1 de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años, y el adenoma diagnosticado antes de los 40 años.5. Individuos con CCR y diagnóstico en dos o más familiares de 1^{er} o 2^o grado con tumores HNPCC, independientemente de la edad.

No obstante, a pesar de haber implantado los anteriores criterios, se sigue sin identificar al total de portadores de mutaciones en el sistema *MMR*. Dichas alteraciones se podrían estudiar

mediante dos métodos. El primero sería el diagnóstico de la MSI, y el segundo, el empleo de la inmunohistoquímica para el análisis de la expresión de las proteínas MMR en tejido tumoral (15).

Para diagnosticar los tumores inestables se emplean unos marcadores de microsatélites (BAT25, BAT26, D5S346, D2S123 y D17S250). Se considera tumor con alta MSI (MSI-H), aquél que muestre inestabilidad en dos o más marcadores; será baja o nula MSI (MSI-L/ MSS) si sólo aparece en uno o en ninguno (15). El análisis se lleva a cabo mediante una PCR, comparando el tamaño de los alelos del tumor con el ADN no tumoral correspondiente (15). El marcador más sensible es BAT26, que llega a detectar el 95% de los tumores con inestabilidad. Su uso simplifica la técnica al ser prácticamente monomórfico, permitiendo realizar la determinación sin tener que comparar con ADN no tumoral (29). La MSI se presenta en, aproximadamente, el 60% de los tumores desencadenados por el SL, pero también en el 15% de los CCR esporádicos, al tratarse de un biomarcador no excesivamente específico (19). Aun así, a la MSI se le atribuye tanto un valor pronóstico, su presencia confiere una mejor evolución clínica, los tumores con alta inestabilidad tienen menor tendencia al desarrollo de metástasis; como un valor predictivo, contribuyendo en la elección de la terapia (29).

El estudio de la expresión de las proteínas MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 y PMS2 con ayuda de anticuerpos monoclonales, permite la clasificación del tejido tumoral como de expresión conservada, con pérdida de expresión o no valorable (15). En base a ello, se elabora un patrón de expresión del sistema *MMR*, dónde la pérdida de expresión puede indicar que los genes que codifican para cierta proteína estén alterados (19). Esta técnica resulta útil a la hora de orientar el estudio genético, y se podrá usar de forma complementaria al diagnóstico de MSI (30). Esta combinación diagnóstica no es totalmente específica para el SL ya que, en casos de CCR esporádico también se produce MSI asociada a la mutación de V600E del gen *BRAF*; así como, pérdida de expresión de *MLH1* debida a la hipermetilación del promotor del *MLH1* (19). Por lo que será condición indispensable, el descartar ambos eventos antes de proceder al estudio genético, que se centrará en la búsqueda de mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN (32). Éstas podrán ser:

- Mutaciones puntuales: las de carácter patogénico serán las mutaciones sin sentido y con desplazamiento del “marco de lectura”, ambas son las que más se asocian con mutaciones en *MSH2*. Aquellas cuya patogenicidad se desconoce como: las mutaciones de sentido erróneo (más frecuentes en *MLH1*) y las de splicing (2, 15, 19, 20).

- **Grandes reordenamientos:** deleciones de ADN en las secuencias de genes reparadores que se detectan mediante la técnica MLPA (“*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*”) (15, 16). Se han detectado deleciones en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2* (33), siendo más comunes en *MSH2* (20%) que en *MLH1* (7%) (33).

Además de los cambios a nivel germinal de los genes *MMR*, que son los principales, también se estudia la posible inactivación de *hMLH1* por el mecanismo epigenético de hipermetilación de promotor (15, 32). Este suceso es frecuente en CCR esporádicos (90%), por el contrario, sólo se produce en un número reducido de casos de CCHNP (17%) (34).

En definitiva, identificado un paciente mediante los criterios de Amsterdam y de Bethesda, se debería continuar la detección a nivel génico. Para facilitar este proceso se ha elaborado un algoritmo que permite realizar un correcto asesoramiento genético (Figura 8).

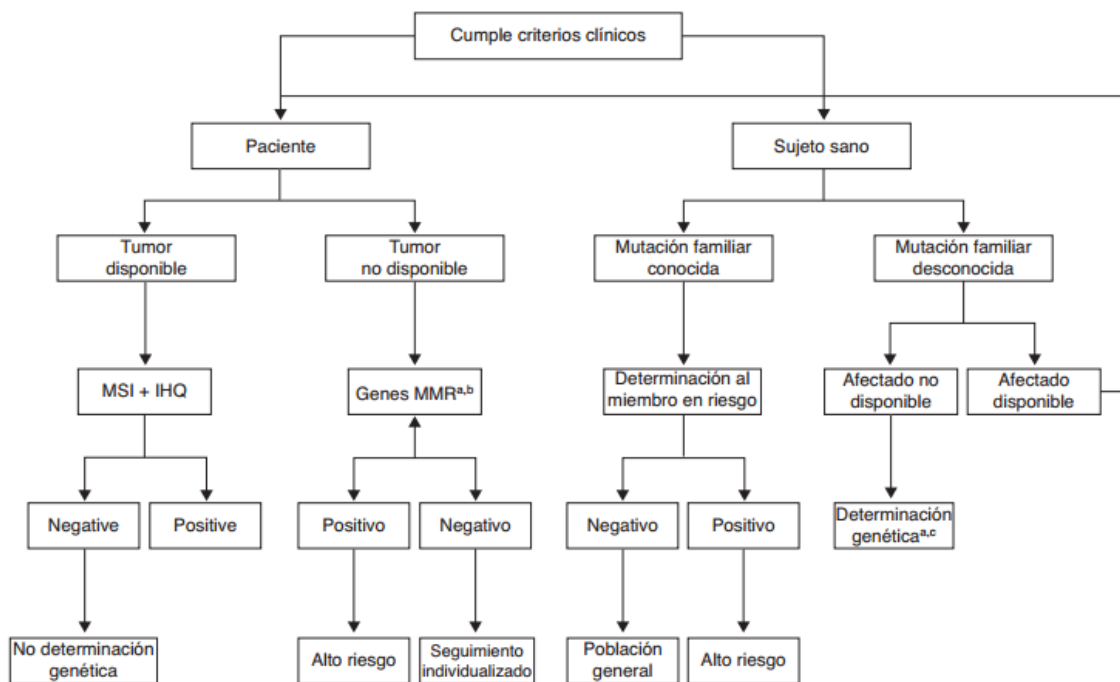


Figura 8. Algoritmo para detección del SL Adaptado de: Recomendación para la determinación de biomarcadores en el carcinoma colorrectal. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la SEOM, 2012, (35).

5.2.2.3. Cáncer Colorrectal Familiar tipo X

Las familias afectadas cumplen los criterios de Amsterdam, presentan tumores sin MSI, sin mutaciones germinales y con una expresión normal de proteínas del sistema MMR (15). Constituyen, aproximadamente, la mitad de los casos de CCHNP (15). El fenotipo difiere al del SL al presentar menor incidencia de CCR, menor probabilidad de desarrollar tumores extra colónicos y diagnóstico del CCR a edad más avanzada. Aun así, la incidencia respecto a la población general es 2,3 veces mayor (15).

6. Conclusiones

- A pesar de existir varios tipos relevantes de cáncer hereditario, su prevalencia globalmente es marcadamente inferior a la de los carcinomas esporádicos.
- Actualmente, los tumores hereditarios más frecuentes se localizan dentro de los tipos tumorales de mama y de colon y recto; en ambos casos con un patrón de herencia autosómica dominante.
- Hoy en día, las mutaciones responsables de los síndromes hereditarios de mama y colorrectales pueden ser detectadas mediante diversas pruebas genéticas, lo que facilita la elección adecuada del tratamiento.
- Individuos con antecedentes familiares son susceptibles a desarrollar cánceres de mama y colorrectales hereditarios. Aquellos que sean portadores de las mutaciones genéticas consideradas patogénicas son objeto de estudio en las unidades de consejo genético hospitalario.

7. Bibliografía

1. Institut Català d'Oncologia [Internet]. Disponible en: <http://ico.gencat.cat/ca/inici/index.html>
2. Sánchez de Abajo AM. Susceptibilidad genética y alteraciones somáticas en el cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2006.
3. American Cancer Society [Internet] Síndromes de cáncer en las familias. Disponible en <https://www.cancer.org/es/cancer/causas-del-cancer/genetica/sindromes-de-cancer-familiar.html>
4. Rizzolo P, Silvestri V, et al. Inherited and acquired alterations in development of breast cancer. The Application of Clinical Genetics 2011; 4: 145–158. [PubMed Abstract]

5. Van der Groep P, Van der Wall E, et al. Pathology of hereditary breast cancer. *Cellular Oncology*. 2011; 34:71–88. [PubMed Abstract]
6. Woodson AH, Profato JL, et al. Department of Breast Medical Oncology, the University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas 77030, USA. Breast cancer in the young: role of the geneticist. *Journal of Thoracic Disease*. 2013; (1): 20. Disponible en: www.jthoracdis.com
7. Alonso Sánchez, A. Sección de Genética. Hospital Virgen Del Camino de Pamplona (Navarra). Grupo de Trabajo en Cáncer Hereditario de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Guía de manejo del Síndrome de Li Fraumeni. Disponible en: <http://www.seom.org>
8. Morales R, Serrano R, et al. Functional, Structural and Contextual Analysis of a Variant of Uncertain Clinical Significance in BRCA1. *Journal of Cancer Genetics and Biomarkers*. 2017; 1 (2): 2.
9. Ruiz de Garibay Ponce G. Síndromes hereditarios de cáncer de mama familiar: variantes de significado clínico incierto y consejo genético. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2014.
10. Liu G, Yang D, et al. Differing Clinical impact of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Serous Ovarian Cancer. *Pharmacogenomics*. 2012; 13(13): 1523-1535.
11. López-Contreras AJ, Fernández-Capetillo O. Signalling DNA Damage. INTECH: world's largest Science, Technology & Medicine Open Access book publisher. *Biochemistry, Genetics and Molecular Biology. "Protein Phosphorylation in Human Health"*, book edited by Cai Huang 2012; 8: 234.
12. NIH [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. BRCA1 y BRCA2: Riesgo de cáncer y pruebas genéticas. Disponible en <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica/hoja-informativa-brca#q11>
13. Pawlik TM, Raut CP, Rodriguez-Bigas MA. Colorectal carcinogenesis: MSI-H versus MSI-L. *Disease Markers*. 2004; 20: 199-206.
14. Burt RW, Petersen G.M. Familial colorectal cancer: diagnosis and management. in: G.P. Young, P. Rozen, B. Levin (Eds.) *Prevention and early detection of colorectal cancer*. Saunders, London; 1996: 171–194.
15. Hernández Illán E. Profundizando en el riesgo (epi)genético a cáncer colorrectal: Nuevos genes responsables y marcadores moleculares para el cribado. Universidad de Alicante. 2016.
16. Generalitat Valenciana Conselleria de Sanitat. Guía Práctica en Cáncer Hereditario. 2008; 60-64; 80-91. [Internet]. Disponible en: <http://www.san.gva.es/documents/246911/251004/gpcHEREDITARIO.pdf>
17. CNIO [Internet] Cáncer Familiar: Síndromes de Predisposición Hereditaria al Cáncer. Disponible en: <https://www.cnio.es/es/programas/prog504a.asp>
18. Alonso MA, Castiella A, et al. Poliposis adenomatosa familiar del colon. Presentación de un caso de variante atenuada. *Medifam* 2002; 12 (9): 113-116.
19. Ñique-Carbajal C, Sanchez-Renteria F, et al. Identificación del cáncer colorrectal hereditario: Síndrome de Lynch. *Rev. Cuerpo Méd. HNAAA* 2004; 7(1): 40-45.

20. Juárez-Vázquez CI, Rosales-Reynoso MA. Cáncer colorrectal (CCR): alteraciones genéticas y moleculares. *Gaceta Médica de México*. 2014; 150: 154-64.
21. Alonso A, Moreno S, et al. Mecanismos genéticos en la predisposición hereditaria al cáncer colorrectal. *Anales Sist San Navarra* 2006; 29(1): 59-76.
22. De la Chapelle A. A genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4: 769-780.
23. Al-Tassan N, Chmiel NH, et al. Inherited variants of *MYH* associated with somatic G:C*T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet*, 2002; 30: 227-232.
24. Kastrinos F, Syngal S. Recently identified colon cancer predispositions: *MYH* and *MSH6* mutations. *Semin Oncol*. 2007; 34(5): 418-424.
25. Jones S, Emmerson P, Maynard J, et al. Biallelic germline mutations in *MYH* predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C→T: A mutations. *Hum Mol Genet*. 2002; 11(23): 2961-2967.
26. Kohlmann W, Gruber SB. Lynch Syndrome. 2014. Gene Reviews® [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>
27. Watson P, Vasen HF, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *International Journal of Cancer*. 2008; 123(2): 444-449.
28. Barnetson RA, Tenesa A, et al. Identification and Survival of Carriers of Mutations in DNA Mismatch Repair Genes in Colon Cancer. *New England Journal of Medicine* 2006; 354: 2751-2763.
29. Loukola A, Eklin K, et al. Microsatellite marker analysis in screening for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) *Cancer Res*. 2001;61(11): 4545-4549.
30. Yacoub G, Nagalla S, et al. Oncologic Management of Hereditary Colorectal Cancer. *Clinical Colon Rectal Surg* 2012; 25: 118-122.
31. Piñol V, Castells A, et al. Accuracy of Revised Bethesda Guidelines, Microsatellite Instability, and Immunohistochemistry for the Identification of Patients With Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *JAMA*. 2005; 293(16): 86-94.
32. Hampel H, Frankel WL, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26(35): 5783-5788.
33. Di Fiore F, Charbonnier F, et al. Screening for genomic rearrangements of the *MMR* genes must be included in the routine diagnosis of HNPCC. *J Med Genet* 2004;41: 18-20.
34. Potonik U, Glavac D, et al. Causes of microsatellite instability in colorectal tumors: implications for hereditary non-polyposis colorectal cancer screening. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2001; 126: 85-96.
35. Navarro S, Pérez-Segura P, et al. Recomendación para la determinación de biomarcadores en el carcinoma colorrectal. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Rev Esp Patol* 2012; 45: 130-44.