



OncoNIM[®] Seq BRCA1/BRCA2
OncoNIM[®] Cancer Familiar

Asesoramiento genético
para el estudio
del cáncer de mama y
ovario hereditario

 NIMGenetics
New Integrated Medical Genetics

¿Cuándo debemos sospechar que un cáncer puede ser hereditario?

El cáncer es una enfermedad muy frecuente, es fácil que en una familia alguno de sus miembros tenga o haya tenido un tumor.

Actualmente se estima que entre un 5% y un 10% de todos los cánceres son de carácter hereditario. Hablamos de cáncer hereditario cuando una persona nace con un gen alterado, que puede transmitir a sus hijos, y que es el causante de la aparición de cáncer en esa familia.

Lo más importante para sospechar que hay un componente hereditario en el desarrollo de un cáncer son los antecedentes familiares. Por ello, se deben evaluar el número de casos de cáncer en la familia, las edades de presentación y las características y tipos de tumores desarrollados. El análisis de estos factores permitirá a su médico o consejero genético hacer el diagnóstico de cáncer hereditario y determinar si es apropiado realizar pruebas genéticas.

Ante la sospecha de un Cáncer de Mama y Ovario Hereditario ¿Qué estudio genético se recomendará?

El estudio de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, que confieren una alta susceptibilidad al desarrollo de cáncer de mama y ovario hereditario, es el paso esencial.

Los genes *BRCA1* y *BRCA2* son responsables de la producción de proteínas que llevan su mismo nombre y que participan en la reparación del material genético o ADN de las células de un organismo, asegurando su estabilidad.

Cuando hay una mutación, la proteína *BRCA1* o *BRCA2* deja de producir o no funciona correctamente, de modo que el daño al ADN no puede repararse adecuadamente.

Como resultado, estas células tienen más probabilidades de acumular errores en uno o varios genes, favoreciendo el desarrollo de un cáncer.

¿Hay pruebas genéticas para detectar las mutaciones del *BRCA1* y del *BRCA2*?

Sí. Estos genes se alteran debido a mutaciones o a grandes reordenamientos. **NIMGenetics ofrece una solución global que combina novedosas tecnologías de diagnóstico genético de una forma secuencial para detectar ambos tipos de alteraciones.**

OncoNIM® Seq BRCA1/2 utilizando tecnología de secuenciación masiva para el análisis de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, permite detectar mutaciones. Si el resultado de **OncoNIM® Seq BRCA1/BRCA2** es

negativo, el test genético a aplicar sería **OncoNIM® Cáncer Familiar**, un microarray de CGH, diseñado por **NIMGenetics**, que detecta la presencia de deleciones o duplicaciones en los genes **BRCA1** y **BRCA2**:

Estos estudios se realizan utilizando el ADN obtenido de una muestra de sangre y los resultados están disponibles en un periodo de 35 días laborables^(*).

¿Quién deberá hacerse las pruebas genéticas?

Siempre que sea posible se debe estudiar primero a un miembro de la familia que tenga cáncer. Si se encuentra una mutación patogénica en el gen **BRCA1** ó en el gen **BRCA2** en este paciente, entonces se recomendará a otros miembros de la familia acudir a una consulta de consejo genético para saber más acerca de sus posibles riesgos y para evaluar si la realización de pruebas genéticas para determinar su estado de portadores serían apropiadas.

La excepción serían aquellos individuos que pueden no conocer sus antecedentes familiares y que presentan tumores cuyas

características sugieren que pueda tratarse de una mutación patogénica en los genes **BRCA1** ó **BRCA2**.

¿Cuáles son los riesgos, inconvenientes, beneficios, y limitaciones de la realización de estas pruebas genéticas?

Los riesgos médicos directos de las pruebas genéticas son mínimos y son solamente los debidos a la obtención de la muestra de sangre. Actualmente, se considera que el mayor inconveniente se deriva de las dificultades emocionales que puede implicar el proceso de diagnóstico, dado que los pacientes, en ocasiones, sufren ansiedad, depresión o sentido de culpa al conocer los resultados.

Sin embargo, conocer los resultados de las pruebas tiene ventajas evidentes como la realización de un seguimiento adecuado para cada miembro de la familia en función de los resultados, tomando medidas de diagnóstico precoz y de prevención, si corresponde.

La limitación fundamental de estos estudios genéticos es que los resultados indican probabilidad y no certeza de desarrollar cáncer.

^(*) El tiempo de respuesta para la secuenciación completa de **BRCA1** y **BRCA2** es de 20 días laborables. Si se realiza el estudio de OncoNIM Cáncer Familiar se añadirán 15 días laborables.

¿Qué tipos de resultados pueden obtenerse del estudio genético de *BRCA1* y *BRCA2*?

Estos estudios puede dar varios resultados posibles: negativo, de significado incierto o positivo.

Un resultado **NEGATIVO** implica que no se han identificado mutaciones o reordenamientos en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. **Este resultado NO descarta un componente hereditario de predisposición al desarrollo del cáncer de mama y/o ovario**, porque hay mutaciones en otros genes que han sido asociadas a un riesgo mayor de desarrollar estos tumores y porque, además, no se conocen todos los genes asociados a esta patología (referencias 1-3). Sin embargo, en prácticamente la mitad de las familias con casos múltiples de cáncer de mama y en hasta el 90% de las familias que presentan tanto cáncer de mama como de ovario, sus enfermedades son causadas por mutaciones patogénicas en los genes *BRCA1* ó *BRCA2*.

Cuando se encuentra un cambio que anteriormente no había sido asociado con cáncer, el resultado de la prueba puede describirse como **“DE SIGNIFICADO INCIERTO”** (lo cual se refiere con frecuencia como “una variante genética de significado incierto”), porque no se sabe si el cambio génico afecta o no al riesgo de una persona a desarrollar un cáncer.

Un resultado negativo o de significado incierto deberá ser evaluado en el contexto de los antecedentes familiares por parte del médico o consejero genético para determinar el riesgo de desarrollar cáncer y orientar, si corresponde, sobre las medidas preventivas necesarias para enfrentarse a ese incremento riesgo.

¿Qué implica un resultado **POSITIVO** en el estudio de los genes *BRCA1* ó o *BRCA2*?

INDICA que una persona ha heredado una mutación patogénica o deletérea conocida en el gen *BRCA1* ó en el gen *BRCA2* y que por tanto tiene un riesgo mayor de padecer cáncer de mama u ovario. El hecho de heredar esta alteración no significa que se herede el cáncer, sino que hay una mayor probabilidad de desarrollarlo.

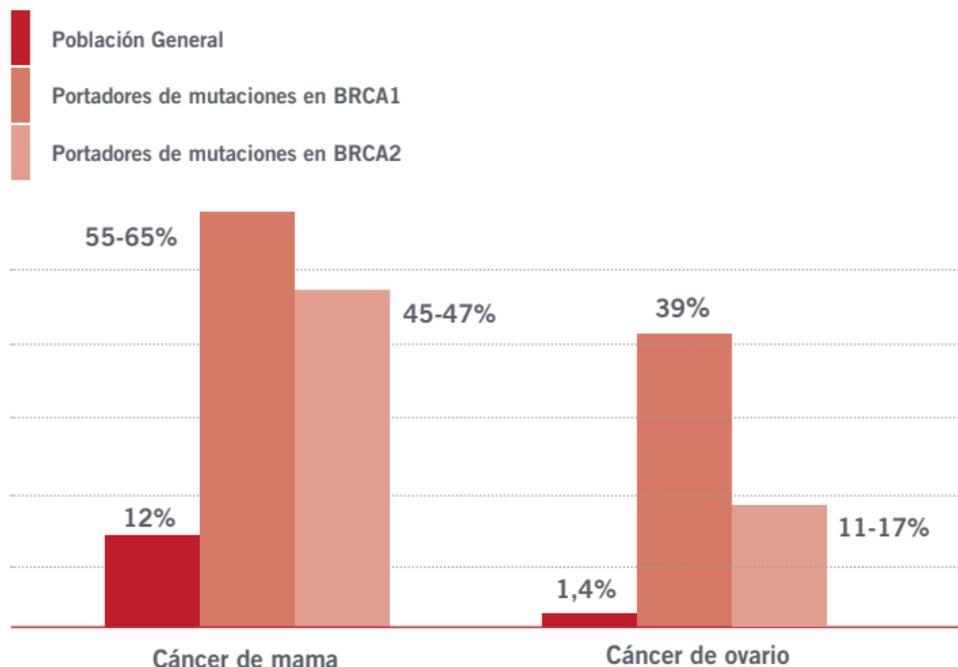
Es importante tener en cuenta que las características particulares de cada paciente puede hacer que su riesgo sea mayor o menor que los riesgos promedio. Estas características incluyen sus antecedentes familiares, las mutaciones específicas heredadas y otros factores de riesgo, como sus antecedentes de reproducción. Sin embargo, ninguno de estos otros factores es tan fuerte como el efecto de ser portador de una mutación patogénica en *BRCA1* ó en *BRCA2*.

A diferencia de muchas otras pruebas médicas, las pruebas genéticas pueden revelar información no solo acerca de la persona a la que se le hacen sino también acerca de sus familiares.

Así, una mutación patogénica en **BRCA1** ó en **BRCA2** puede heredarse de la madre o del padre. Cada hijo de un progenitor portador de una mutación en uno de estos genes tiene una posibilidad del 50% de heredar esta alteración genética.

Adicionalmente, las mutaciones patogénicas de los genes BRCA aumentan el riesgo de varios cánceres además del cáncer de mama y de ovario (referencias 8-12).

Riesgo acumulado de desarrollar cáncer de mama u ovario a la edad de 70 años en portadores de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 y en población general.



Gráfica extraída de las Ref. 4-7

Gráfico adaptado a partir de los datos del National Cancer Institute: PDQ® Genetics of Breast and Gynecologic Cancers. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Última modificación 04/03/2015.

BIBLIOGRAFÍA CIENTÍFICA

1. Easton DF. Breast Cancer Research 1999; 1(1):14–17.
2. Campeau PM, et al . Human Genetics 2008; 124(1):31–42.
3. Walsh T, et al. JAMA 2006; 295(12):1379–1388.
4. Pal T, et al Cancer 2005; 104(12):2807–16.
5. Antoniou A, et al. American Journal of Human Genetics 2003; 72(5):1117–1130.
6. Chen S, et al. Journal of Clinical Oncology 2007; 25(11):1329–1333.
7. Howlader N, et al. (eds.). (2013) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Retrieved June 24, 2013.
8. Brose MS, et al . Journal of the National Cancer Institute 2002; 94(18):1365–1372.
9. Finch A, et al. JAMA 2006; 296(2):185–192.
10. Tai YC, et al. Journal of the National Cancer Institute 2007; 99(23):1811–1814.
11. Levy-Lahad E, et al . British Journal of Cancer 2007; 96(1):11–15.
12. Ferrone CR, et al. Journal of Clinical Oncology 2009; 27(3):433–438.

GLOSARIO DE TÉRMINOS GENÉTICOS

ADN (Ácido desoxirribonucleico): Es la molécula portadora de la información genética que posibilita su transmisión de una generación a la siguiente. Está formada, entre otros elementos, por una cadena de nucleótidos o pares de bases cuya sucesión ordenada conforma la secuencia de ADN.

DELECIÓN: Alteración genética consistente en la pérdida de un fragmento de ADN. Su tamaño es variable, pudiendo perderse solo una pequeña porción de un gen o afectando a uno o más genes.

DUPLICACIÓN: Alteración genética consistente en la ganancia de un fragmento de ADN. Su tamaño es variable, pudiendo ganarse solo una pequeña porción de un gen o afectando a uno o más genes.

GEN: Un gen es la unidad más pequeña de información de nuestras células. Consiste en un segmento de ADN que codifica una proteína específica, o un segmento de una proteína (o una molécula de ARN) con unas características o funciones determinadas.

GRANDES REORDENAMIENTOS: Pérdidas o ganancias de fragmentos de un gen, lo que deriva en una pérdida o alteración de la función de dicho gen.

MICROARRAY de CGH: Plataforma sobre la que se realiza la técnica de hibridación genómica comparada. Esta tecnología se utiliza para identificar, en una muestra problema, la presencia de pérdidas y/o ganancias de fragmentos de ADN. La detección se realiza tras la comparación del ADN marcado con fluorescencia de una muestra problema y una muestra normal.

MUTACIÓN: Cualquier alteración de la secuencia normal de un gen puede ser patogénica o no patogénica.

PORTADORES: Individuo que presenta una mutación de un gen. Clínicamente, puede no estar afectado por esta alteración genética.

PROTEÍNA: Son moléculas formadas por aminoácidos que desempeñan un papel fundamental para la vida. Son imprescindibles para el crecimiento del organismo y realizan una enorme cantidad

de funciones diferentes, entre las que está controlar la integridad del ADN.

SECUENCIACIÓN MASIVA: Lectura en paralelo de la secuencia de nucleótidos de cientos o miles de fragmentos de ADN.



Centro para el
Desarrollo
Tecnológico
Industrial

FINANCIADA POR



MINISTERIO
DE INDUSTRIA,
ENERGÍA Y TURISMO



Comunidad de Madrid

NIMGenetics es un centro de Diagnóstico Genético autorizado por la Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad de Madrid, inscrito en el Registro correspondiente con el N° CS 10673

 **NIM**Genetics
New Integrated Medical Genetics

Parque Científico de Madrid
Faraday, 7 (Campus de Cantoblanco)
28049 Madrid

Tel.+34 91 804 77 60
M. +34 663 890 823

www.nimgenetics.com
info@nimgenetics.com

