



Curso Universitario Trienal de
Clínica Médica y Medicina
Interna
Genética Médica

SMIBA

2022

Dra. Susana B. Turyk

Genética y Cancer



Genética y Cancer

- Cáncer = Enfermedad Genética
- El Cáncer es una enfermedad genética, es decir, el cáncer es causado por ciertos cambios en los genes que controlan la forma como funcionan nuestras células, especialmente la forma como crecen y se dividen

- El Cáncer es una enfermedad genética, consecuencia de una alteración del material genético, pero no siempre es hereditaria. La mayor parte de las mutaciones implicadas en el desarrollo del cáncer son mutaciones producidas en las células somáticas. La proporción de cánceres con componentes hereditarios es pequeña, 5-10%.

- Hasta el momento se identificaron más de 50 síndromes hereditarios de cáncer, enfermedades que predisponen a las personas portadoras de ciertas mutaciones a padecer determinados cánceres

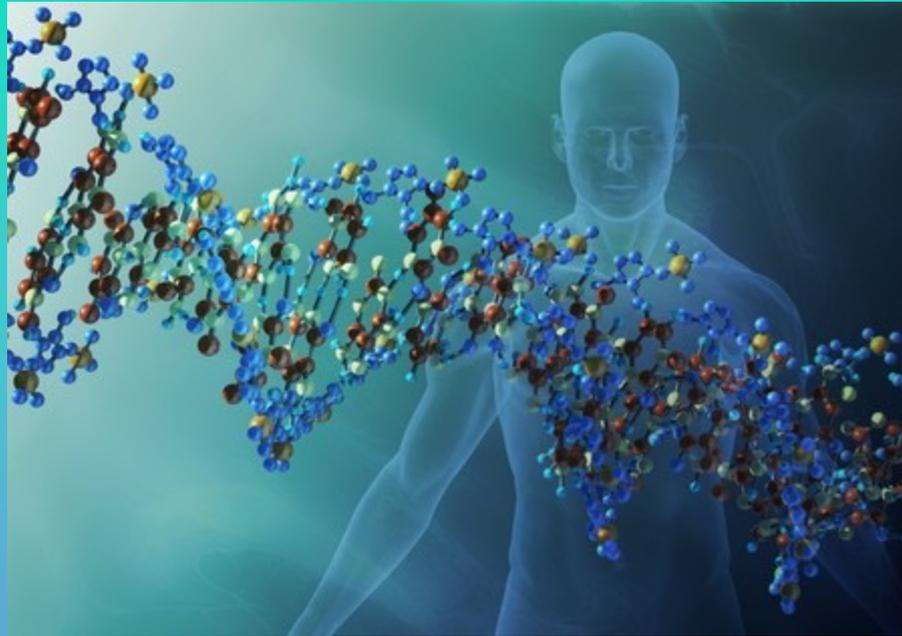
Oncogénesis

- Es el proceso por el cual una célula normal se convierte en una célula cancerosa.
- Se caracteriza por la progresiva alteración del material genético que genera la desregulación del ciclo celular y la proliferación descontrolada.

Genómica del cáncer: Objetivos

- Identificar genes, cuyas mutaciones contribuyan a la transformación maligna
- Identificar genes/mutaciones predisponentes a determinados tumores
- Identificar genes/ mutaciones que sean posibles targets terapeuticos

Mutación germinal y mutación somática



Mutación Germinal vs Somática

- Si la mutación ocurre/se encuentra en célula de la línea germinal (óvulos o espermatozoides), será heredada por la descendencia y estará presente en el genoma de todas las células del nuevo individuo
- Las mutaciones somáticas ocurren en cualquier célula del individuo. Son pasadas a las células hijas durante la mitosis, pero no son heredadas a la progenie

Derivación a Genética Médica

- Temprana edad del Diagnóstico de la patología
- Dos ó mas afectados en la familia
- Múltiples cánceres en el mismo paciente
- Bilateralidad en los órganos dobles (especialmente en el Ca de mama)

Derivación a Genética Médica

- Un caso o más de cánceres “raros”
- Etnia
- Consanguinidad
- Género menos frecuente (ej. Ca de mama en el varón)
- Asociaciones específicas

El objetivo del Estudio Genético



El objetivo del Estudio Genético

- Identificar caso índice (propósito, probando) , que es el más afectado/ afectado primero/mayor probabilidad
- Identificar mutación causal de la patología
- Estimar exactamente el riesgo
- Asesorar al individuo y a la familia

Caso índice/ propósito/ probando



Identificar caso índice

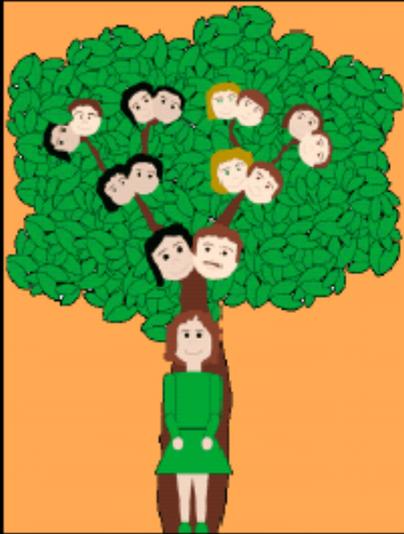
- El consultante es el afectado
- El consultante es el pariente del afectado
- El afectado no está físicamente presente (vive a distancia, falleció, etc.)

Entrevista: Evaluación del Riesgo

- Información
- Motivaciones/percepción/derivación
- Conceptos generales
- Información faltante
- Impresión general



Genealogía



- Antecedentes familiares.
- Mínimo 3 generaciones.
- Símbolos.

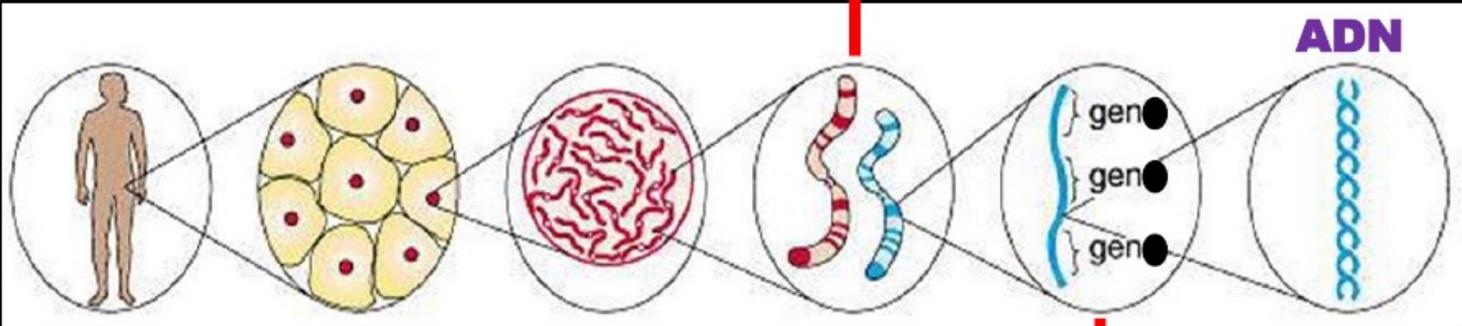
Identificar la mutación causante de la enfermedad



Entrevista Pre-Test

- Sospecha diagnóstica
- Opciones prevención
- Estudio molecular (ventajas, desventajas, técnicas)
- Consentimiento informado

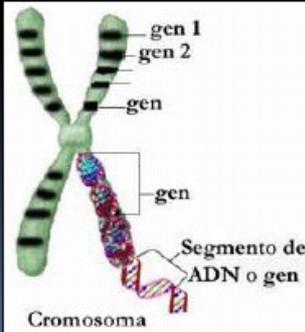
CROMOSOMA



ADN

GEN

Unidad de información genética



GEN

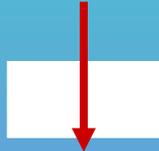


UNIDAD DE INFORMACIÓN GENÉTICA

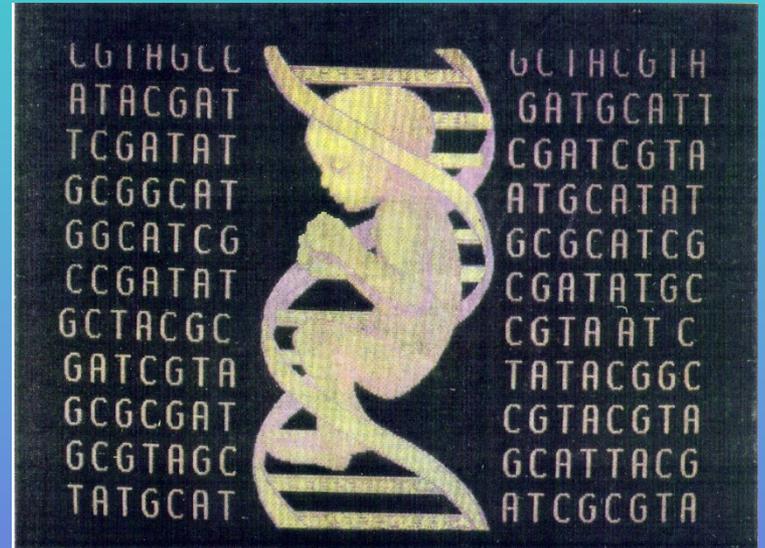
Secuencia de nucleótidos con información para una característica o función biológica determinada

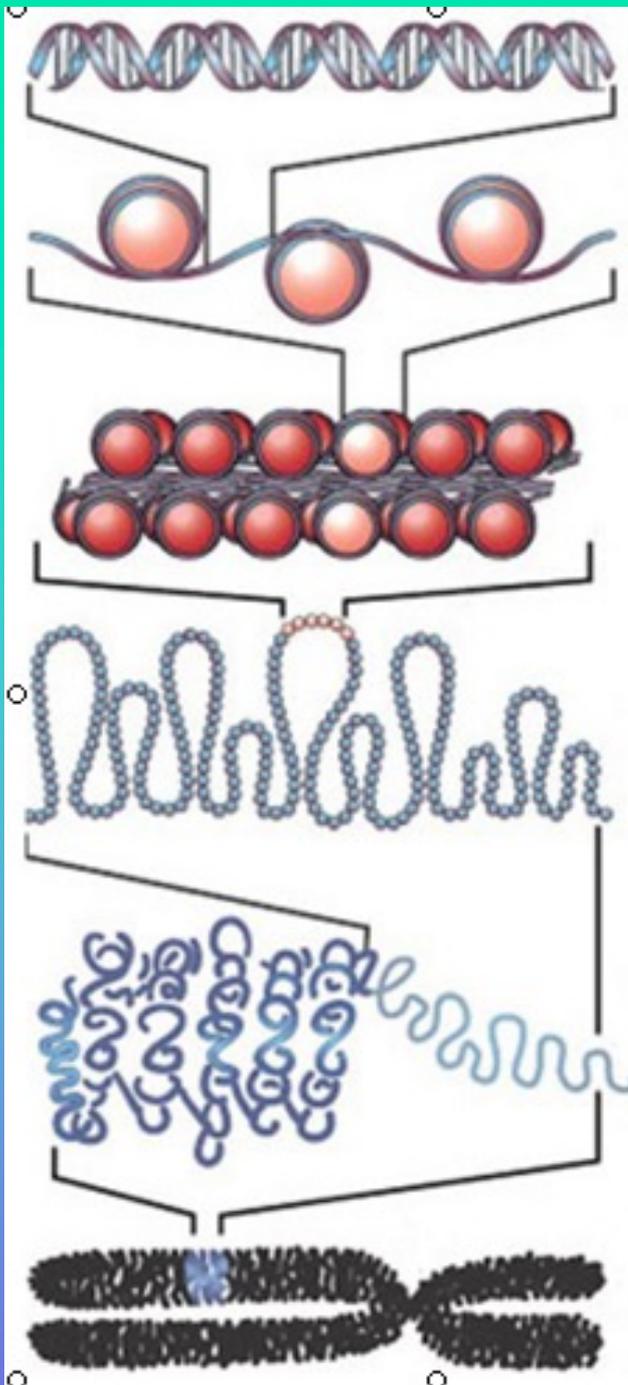


GENOMA



CONSTITUCIÓN GENÉTICA DE UN INDIVIDUO





GEN



**UNIDAD DE
INFORMACIÓN**

**BIOLOGÍA
MOLECULAR**

**UNIDAD DE
ORGANIZACIÓN**



CROMOSOMA

CITOGENÉTICA



MUTACIÓN

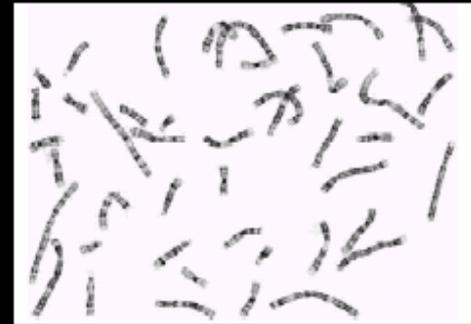


**Cambio permanente en la
secuencia de ADN**



**PATOLOGÍA
GÉNICA**

Monogénica o
mendeliana:
herencia clásica



**ANOMALÍA
CROMOSÓMICA**



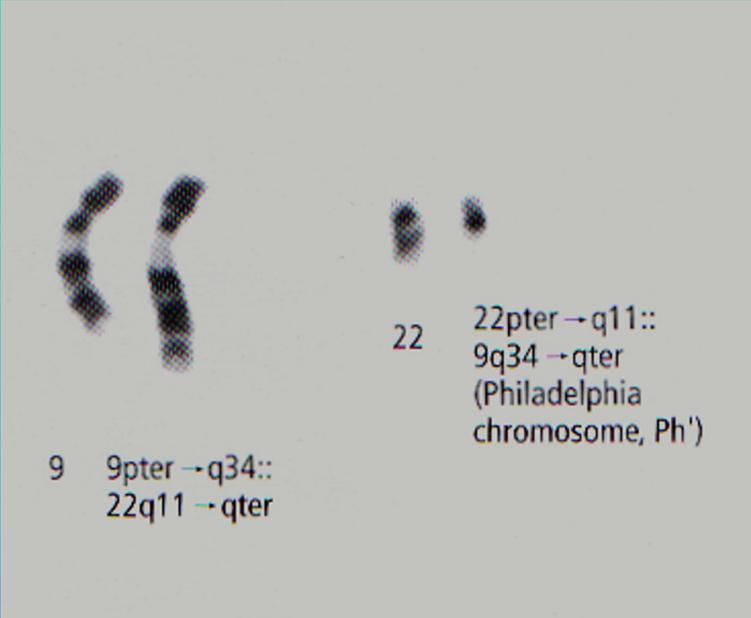
**Cambio constitutivo en el
complemento cromosómico**



**PATOLOGÍA
CROMOSÓMICA**

Estudio citogenético





Diagnostico Molecular



Diagnostico Molecular

- La identificación de una mutación causal mendeliana permite el diagnóstico molecular y el análisis de portadores
- Es de gran importancia para el manejo del paciente, el asesoramiento genético familiar y probables estrategias terapéuticas

Diagnostico Molecular

- Más aún, la identificación de estos genes contribuye al esclarecimiento del pathway molecular involucrado en la patogenia de la enfermedad y su función biológica

Estudios Moleculares

- Indicación médica
- Pre test: ventajas, desventajas, técnicas, consentimiento
- Post test: resultado, interpretación, implicancias, prevención, seguimiento, apoyo psicológico

Post-Test

- Resultado (interpretación, implicancias)
- Plan de prevención y seguimiento
- Apoyo psicológico / Referencias / Derivaciones
- Soporte familiar
- Informe escrito

Post Test: Polimorfismo vs Mutación

- Polimorfismo: cambio de una única base de ADN que se observa en $> 1\%$ de la población
- Mutación / Variante Patogénica : cambio en una única base de ADN que se observa en $< 1\%$ de la población

Post test

- Resultado. 5 categorías: variante patogénica, probablemente patogénica, de significado incierto, probablemente benigna, benigna
- Revisar periódicamente las variantes no definitivamente categorizadas
- Interpretación: diagnóstica, presintomática, predictiva, identificación de portadores

Estimar exactamente el riesgo

- Tipo de patología
- Tipo de mutación
- Patron de herencia

Asesoramiento genético



Asesorar al individuo y a la familia

- Asesoramiento dirigido/no dirigido
- Conocimiento y experiencia científica
- Interpretación de hallazgos de laboratorio
- Comunicación al paciente/familia
- Aplicación clínica

Asesoramiento Genético

- Según The American Society of Human Genetics es el proceso de comunicación que trata con los problemas asociados con la aparición o con el riesgo de aparición, de una enfermedad genética en la familia

Asesoramiento genético

- Entender los aspectos médicos de la enfermedad, incluyendo el diagnóstico, posibles causas y el manejo médico actual
- Diferenciar cómo la herencia puede contribuir a la enfermedad o síndrome y el riesgo de transmisión a los familiares

Asesoramiento genético

- Escoger la actualización que parece más apropiada en función del riesgo, la dinámica familiar, sus principios éticos y/o religiosos y actuar de acuerdo a estos principios
- Adaptarse de la mejor manera posible a la enfermedad y al riesgo de transmitirla

Asesoramiento genético

- Según la Sociedad Argentina de Genética Médica. Es el proceso de comunicación que trata sobre el riesgo de ocurrencia o recurrencia de una alteración genética en una familia

Asesoramiento genético: comunicación

- Tiempo
- Capacidad/ Comprensión
- Palabras simples
- Probabilidades, NO CERTEZAS
- Realidad, Epidemiología local
- Percepción previa
- Empatía / Confianza

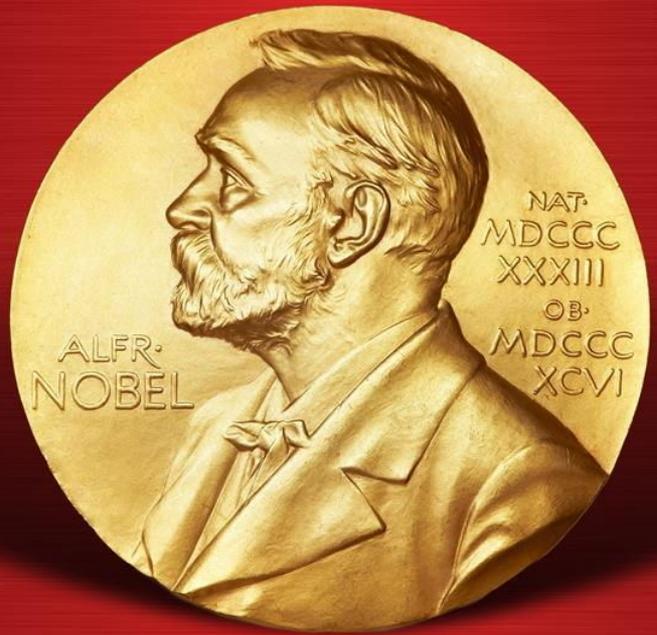
Como conclusión se puede aseverar que una Evaluación Genética

- Evita desconcierto e incertidumbre
- Mejora manejo clínico
- Apoya toma de decisiones
- Identifica portadores/ Excluye No portadores
- Transmite la tranquilidad de SABER
- Realiza una prevención adecuada del grupo familiar



Tecnología CRISPR/Cas9

- Es una técnica molecular que logra cambiar con extrema precisión el ADN de animales, plantas y microorganismos y tiene un impacto en las ciencias de la vida, contribuyendo a nuevas terapias contra el cancer

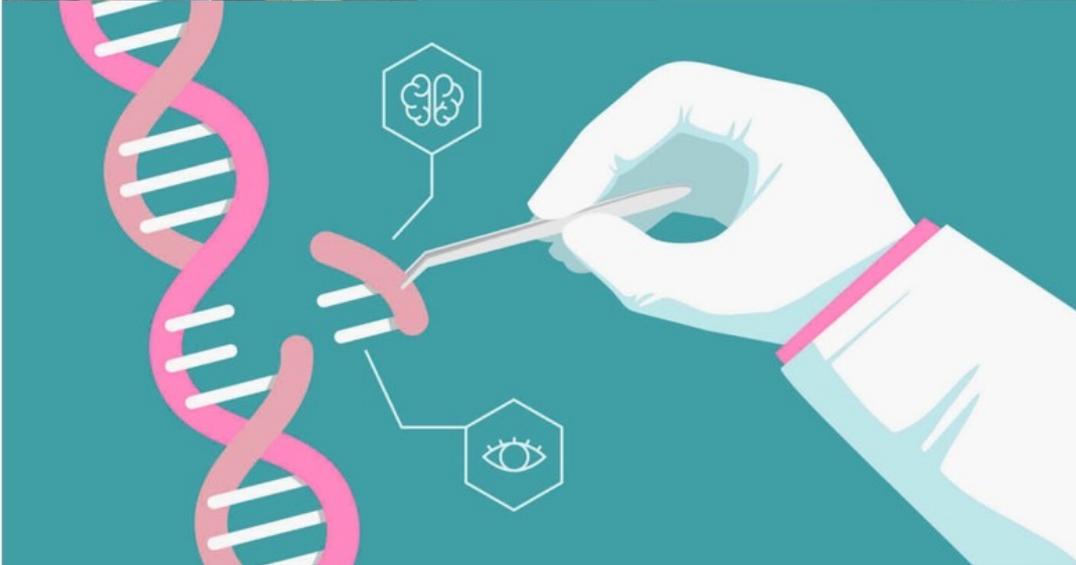


ALFR.
NOBEL

NAT.
MDCCC
XXXIII
OB.
MDCCC
XCVI



CRISPR
Premio Nobel
de Química
2020

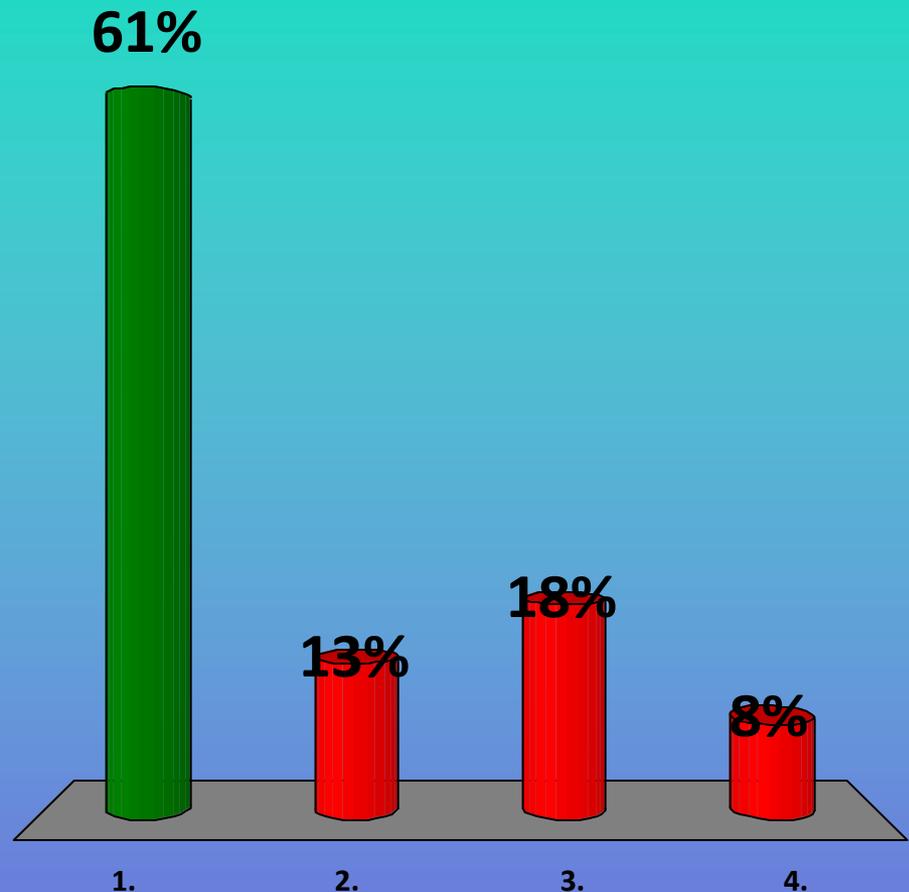


- 1993: Dr. Francisco Mojica identificó secuencias repetitivas de ADN en el genoma de *Haloflex mediterranei*
- 2020: Dras. Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna galardonadas con el Premio Nobel de Química 2020 por el descubrimiento de “tijeras genéticas” CRISPR/Cas9



Una mutación germinal:

1. Será transmitida a la descendencia
2. No será transmitida a la descendencia
3. Se transmite al 5-10% de la descendencia
4. Ninguna



Se sospecha un Cáncer hereditario cuando:

1. Cuando la patología se presenta a una edad temprana
2. Existen dos ó más casos en la familia
3. Presentación en el género menos frecuente
4. Todas

