

# CONCEPTOS SOBRE GENÉTICA HUMANA PARA LA COMPRENSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LAS MUTACIONES EN CÁNCER Y OTRAS PATOLOGÍAS HEREDITARIAS

*HUMAN GENETIC BASES FOR THE UNDERSTANDING AND INTERPRETATION OF  
MUTATIONS IN CANCER AND OTHER HEREDITARY PATHOLOGIES*

DRA. PILAR CARVALLO (1)

(1) Departamento de Biología Celular y Molecular. Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Email: pcarvallo@bio.puc.cl

## RESUMEN

*El avance del conocimiento en la genética humana en los últimos 20 años ha sido vertiginoso y el impacto que ha tenido en la salud humana es muy relevante. Por esta razón la revisión y el conocimiento de conceptos genéticos, desde la herencia Mendeliana aplicada a la genética humana hasta las enfermedades complejas, como el cáncer y su modo de herencia, resulta imprescindible para profesionales del área de la salud. El mejor conocimiento de los genes involucrados en el inicio y la progresión del tumor, así como el tipo de herencia del cáncer y el efecto que tiene la penetrancia incompleta en el fenotipo, deben estar presentes a la hora de hacer un buen diagnóstico en cada paciente. De la misma forma, a nivel molecular es necesario saber interpretar el efecto que pueden tener las diversas variantes de la secuencia de un gen, así como el significado de variantes modificadoras del riesgo. Finalmente es importante considerar al cáncer como una patología hereditaria ya sea causada por mutaciones en un gen principal o como una enfermedad compleja causada por variantes en más de un gen y factores no genéticos. En este manuscrito se revisan todos estos conceptos con el fin de entregar una visión básica para la comprensión de las patologías con un importante componente genético.*

**Palabras clave:** Cáncer hereditario, herencia mendeliana, enfermedades complejas, variantes genéticas.

## SUMMARY

*The explosion of genomics and genetics information in the last 20 years has provoked an enormous impact on human health. For this reason it is necessary, for all professionals working in the clinic, to permanently review concepts on human genetics from Mendelian to complex diseases, as cancer, to better understand their inheritance and incidence in pathology. A better knowledge of the genes involved at the origin and progression of tumors, the mode of inheritance of cancer and the effect of incomplete penetrance, must be present at the time of diagnosis. Indeed, it is highly relevant to know how to interpret genetic variants present in genes involved in cancer, as well as risk modifier variants. Finally it is important to consider cancer as a hereditary disease, either caused by mutations in a major gene or as a complex disease caused by different variants of low penetrance, and non-genetic factors. In this manuscript all these concepts are reviewed in order to have a general view for the understanding of pathologies with a relevant genetic component.*

**Key words:** Hereditary cancer, Mendelian inheritance, complex diseases, genetic variants.

## INTRODUCCIÓN

El estudio genético de mutaciones que determinan un alto riesgo al cáncer es cada día más utilizado en diversos países

siendo muy frecuente en aquellos donde esté es cubierto por los seguros de salud, como por ejemplo en Europa y Norteamérica. Este estudio genético tiene un importante beneficio tanto para los pacientes como también para sus familiares. Entre los tipos de cáncer que presentan un componente hereditario de alta penetrancia están el cáncer de mama, de colon, poliposis adenomatosa familiar (PAF), gástrico y neoplasias endocrinas múltiples (MEN2) (1). En general son pocos los tipos de cáncer para los cuales se han podido identificar uno o más genes cuyas mutaciones entreguen un alto riesgo a presentar la enfermedad.

Para comprender la herencia de estas alteraciones genéticas y su efecto real en la presentación de la enfermedad se revisarán conceptos de genética humana involucrados en esta área.

## HERENCIA Y ENFERMEDADES (2)

Las enfermedades hereditarias se clasifican en:

**Monogénicas:** existe sólo un gen involucrado en la enfermedad por cada paciente.

**Multifactoriales o complejas, (llamadas anteriormente poligénicas):** existe más de un gen involucrado en la enfermedad, además de factores ambientales.

**Mitocondriales:** causadas por genes codificados en el DNA mitocondrial. Se presenta una herencia exclusivamente materna.

**Cromosomales:** se refiere a alteraciones en el número de cromosomas o bien a translocaciones cromosómicas.

### 1. Tipos de herencia en las enfermedades

**monogénicas.** Los tipos de herencia derivan de los primeros conocimientos de la Genética entregados por Gregor Mendel a fin del siglo XIX. Cabe hacer notar que Mendel definió la herencia de caracteres sólo observando los fenotipos en las plantas de arveja describiendo, en base a las proporciones de los fenotipos obtenidos, la herencia dominante y la herencia recesiva. Esto es muy importante de tener en cuenta a la hora de analizar la genealogía de una familia en la cual se presenta una patología hereditaria, ya que sólo analizando la genealogía podemos definir el tipo de herencia y otras características que iremos desarrollando en este artículo. Años más tarde otros genetistas definieron que los genes (caracteres) estaban localizados en los cromosomas y de esta forma se descubrieron los cromosomas sexuales (1940-43). Todos estos descubrimientos fueron hechos con la base de los trabajos de Mendel, por esta razón la herencia de caracteres monogénicos es llamada herencia Mendeliana, incluyendo la herencia ligada a los cromosomas sexuales.

De esta forma la herencia Mendeliana o monogénica se clasifica en:

**a. Autosómica dominante**

**b. Autosómica recesiva**

**c. Ligada al X**

**a.** La herencia autosómica dominante se define en una genealogía cuando:

- Todos los individuos afectados tienen un progenitor afectado.
- Sólo es necesario que uno de los dos alelos para un mismo gen, esté alterado para que se presente la enfermedad.
- Ambos sexos están afectados en proporciones similares

**b.** La herencia autosómica recesiva se define en una genealogía cuando:

- Usualmente no hay historia familiar previa
- La mayor probabilidad de encontrar un segundo afectado es un hermano del caso índice.
- Ambos alelos de un mismo gen deben estar alterados para que se presente la enfermedad. Por esa razón ambos progenitores deben ser portadores de la alteración en uno de sus alelos. En el caso de un matrimonio consanguíneo esto es más probable que ocurra.

**c.** La herencia ligada al X puede ser dominante o recesiva. Este tipo de herencia está asociada a genes que se encuentran en el cromosoma X. Ya que las mujeres presentan dos cromosomas X y los hombres sólo uno, la forma en que se hereda este cromosoma afecta de diferente manera a hombres y mujeres.

La confección de la genealogía junto con el paciente índice, y el análisis luego de la entrevista con el paciente es de suma relevancia para definir el tipo de herencia, el tipo de cáncer hereditario, o bien síndrome hereditario, y poder entregar la primera información en relación a la Asesoría Genética. En esta etapa se podría diferenciar entre un cáncer de mama u ovario hereditario, un Li Fraumeni o un síndrome de Cowden. Por supuesto que dependerá del número de afectados en la familia y de cuan informativa es la genealogía.

### 2. Herencia de genes en cáncer:

Hipótesis de Knudson.

- Familias de genes en cáncer*
  - Genes supresores de tumor
  - Genes de reparación de ADN
  - Proto-oncogenes

**Los supresores tumorales**, codificados en los genes supresores de tumor, son los “frenos” del ciclo celular regulando a los proto-oncogenes. Las mutaciones que ocurren en los

genes que codifican a los supresores tumorales y que causan un alto riesgo al cáncer, anulan la función de esta proteína. La gran mayoría de las mutaciones que derivan en un codón de término prematuro de la traducción anulan la función de la proteína supresora de tumores. De esta forma la ausencia de la función del supresor tumoral en la célula, deja sin regulación al proto-oncogen respectivo acelerando el ciclo celular. Otras mutaciones como el cambio de un aminoácido por otro pueden en algunos casos anular la función del gen, sin embargo esto no es posible de predecir sin un estudio funcional de la proteína mutante y será discutido más adelante.

Cuando existe una mutación en uno de los dos alelos del gen del supresor tumoral el alelo no mutado suple la función de ambos y el ciclo celular funciona normalmente. De esta forma al heredarse una mutación en un gen supresor tumoral desde uno de los progenitores, el hijo(a) será heterocigoto, y normalmente se esperaría que no tuviera cáncer salvo que también herede una mutación en el mismo gen desde el otro progenitor. En este caso la herencia mendeliana del cáncer sería de tipo autosómica recesiva. Al observar familias con Retinoblastoma, un tipo de cáncer hereditario que ocurre en niños, y luego de más de 20 años de investigación, Alfred Knudson (3) propuso la hipótesis del “doble golpe” (*two hit hypothesis*) para las mutaciones en los genes supresores tumorales. Esta hipótesis dice que el primer golpe al gen supresor es una mutación germinal, por lo tanto heredada desde un progenitor y que el segundo golpe es (mutación u otra alteración que cause el silenciamiento del gen supresor) ocurre en la célula que inicia el tumor. De esta manera se explica cómo mutaciones en un gen supresor tumoral que debieran heredarse siguiendo un patrón de herencia autosómico recesivo presentan herencia dominante. La hipótesis de Knudson (3,4) no sólo se refiere a las mutaciones heredadas en la línea germinal, sino también a las mutaciones que van silenciando a los supresores tumorales durante la progresión del tumor. A este respecto Knudson propone que van ocurriendo mutaciones en ambos alelos de un supresor tumoral en forma sucesiva y a medida que va creciendo el tumor. De esta forma al silenciarse un alelo del supresor tumoral el segundo alelo debe silenciarse en los siguientes ciclos de división celular para que ese supresor tumoral deje de funcionar.

La hipótesis del doble golpe de Knudson describe como segundo golpe (en el alelo no mutado) alteraciones génicas, mutaciones puntuales, delección del gen o de un fragmento de éste y pérdida del cromosoma con el alelo normal. A esto se le llamó Pérdida de la Heterocigosidad (“Loss of Heterozygosity” o LoH). En el transcurso de la investigación de los últimos años se ha comprobado en diversos tipos de cáncer la falta del alelo no mutado ya sea por delección parcial o total, como también la ocurrencia de una mutación puntual que anula la función

del gen y más recientemente la metilación del promotor del alelo normal.

Knudson también explica a través de esta hipótesis, la aparición del cáncer a más temprana edad en los pacientes que heredan una mutación en la línea germinal.

Por último, **los genes de reparación del ADN** tienen una participación importante en el mantenimiento de la integridad del genoma. Las mutaciones también deben ocurrir en ambos alelos en estos genes por lo cual siguen la hipótesis de Knudson y todo lo explicado anteriormente para los genes supresores de tumor. Como ejemplo los genes MLH1 y MSH2 cuyas mutaciones confieren un alto riesgo al cáncer de colon (Síndrome de Lynch) son genes de reparación de DNA (1)

**Los proto-oncogenes** son los “aceleradores” del ciclo celular, y funcionan en la célula regulados por un gen supresor de tumor. Cuando ocurre una mutación en un proto-oncogen que no permite que éste sea regulado por un supresor de tumor entonces pasa a denominarse oncogen. Por esta razón la localización de las mutaciones en los proto-oncogenes es muy específica y se repiten en cada proto-oncogen en los diferentes tipos de cáncer. Tenemos el caso de las mutaciones en los codones 12, 13, 59 y 61 del proto-oncogen RAS. Estos cuatro codones codifican para los aminoácidos del sitio activo de la actividad GTPasa de RAS, por lo tanto, cualquier mutación en uno de esos codones inactiva la hidrólisis del GTP quedando RAS activo permanentemente sin ser regulado por su supresor de tumor la proteína GAP.

A parte de las mutaciones puntuales otros mecanismos moleculares son causa de la transformación de un proto-oncogen en oncogen. Las translocaciones cromosómicas son comunes en Leucemias y Linfomas, como causa de origen, sin embargo, también ocurren en genes durante la progresión del tumor. Las translocaciones involucran el intercambio de trozos cromosómicos, con el resultado de un gen químerico que promueve la progresión del tumor o bien de la colocación de un proto-oncogen frente a un promotor muy activo.

Hasta hoy sólo se conoce un proto-oncogen cuyas mutaciones son heredadas en familias confiriendo un alto riesgo a cáncer. Este es el caso de las neoplasias endocrinas múltiples, MEN2, causadas por mutaciones puntuales en el proto-oncogen RET (5).

### 3. Alteraciones a la herencia mendeliana (2)

#### 2.1 Penetrancia incompleta

El cáncer hereditario presenta en la mayoría de los tipos conocidos una herencia autosómica dominante, con penetrancia incompleta. La penetrancia de una mutación representa la

proporción o porcentaje de personas que expresan el fenotipo (cáncer) siendo portadoras de dicha mutación. La razón por la cual no todos los portadores de una mutación expresan la enfermedad puede explicarse por 1) el “contexto genético” de la persona o bien por 2) causas no genéticas, llamadas también medioambientales, que varían para cada población. De la misma forma 3) la función que ejerce el gen afectado (mutado) en la célula y en el organismo influirá en la penetrancia, como también 4) la localización de la mutación dentro del gen. Como veremos más adelante la penetrancia varía entre 100 y 1%, y si bien para algunas patologías se refiere a la penetrancia del gen mutado cualquiera sea esta mutación, cuando la penetrancia no es de 100% frecuentemente se define dentro de un rango en el cual influyen todos los factores antes mencionados. En cáncer de mama se ha descrito que la penetrancia de las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 ha sido definida entre 52-57% para BRCA1 y 47-49% para BRCA2 hasta los 70 años, tanto en población española como en pacientes de otros orígenes (5,6). El conocimiento de la penetrancia de las mutaciones en genes de alto riesgo a cáncer en cada población es indispensable para entregar una correcta asesoría genética.

## **2.2 Expresividad variable**

La expresividad variable también es llamada heterogeneidad clínica y se refiere a los fenotipos diferentes que presentan personas de una familia portadores de la misma mutación. El cáncer de colon, Síndrome de Lynch, puede presentarse como un tumor en colon, recto, endometrio, ovario o estómago entre lo más frecuentes, por lo tanto presenta expresividad variable. En cáncer de mama hereditario, los tumores pueden presentarse también en ovario, páncreas, y en hombres en próstata o estómago. El conocer la existencia de la expresividad variable en los distintos tipos de cáncer, y como se manifiesta, es de gran importancia para la definición del tipo de cáncer hereditario que presenta el paciente y la correcta asesoría genética en relación a los genes que deben estudiarse. El tipo de cáncer asociado a mutaciones en genes específicos podría variar en algunas poblaciones, por lo tanto este conocimiento es también relevante para cada población/país.

## **2.4 Aparición tardía de la enfermedad**

La edad a la cual puede manifestarse el cáncer debe siempre tomarse en cuenta para realizar un adecuado estudio de la genealogía de la familia y definir el tipo de herencia. En cáncer de mama se ha visto frecuentemente que una hija presenta cáncer a los 25 ó 30 años, y unos años más tarde su madre presenta el mismo tipo de cáncer por ejemplo a los 50-55 años. Si el cáncer se ha heredado por línea paterna, puede ser entonces el padre quien presente, por ejemplo, un cáncer de próstata posterior al diagnóstico de su hija. La probable aparición tardía del cáncer en algunos familiares debe considerarse cuando el paciente índice presenta un cáncer a muy temprana edad.

## **2.5 Mutación de novo**

En algunos tipos de cáncer y en baja frecuencia se han descrito casos de cáncer por mutación de *novo*. Es decir que esta mutación no se encuentra en ninguno de los progenitores, sin embargo, el paciente presenta la mutación en el ADN extraído de una muestra de sangre. Si la mutación está asociada a un cáncer en un órgano diferente de la sangre, entonces se sospecha que se encuentra en todos los tejidos y por lo tanto desde la fecundación (células germinales) o formación del zigoto. Si esta mutación es transmitida a la descendencia entonces se considera de *novo*. En la Poliposis Adenomatosa Familiar, entre el 11 y el 25% de los casos identificados corresponde a casos de *novo* (6).

## **3. Patrones de herencia compleja. (2, 7)**

### **3.1 Herencia cuantitativa y enfermedades complejas**

Las enfermedades complejas presentan el mismo comportamiento genético que los caracteres cuantitativos como, la estatura, el peso, el color de ojos entre otros, que constituyen “rasgos continuos”. Los rasgos continuos se expresan en su fenotipo final por la interacción de los productos de diversos genes, sean enzimas o proteínas. Estas enzimas pueden participar en una ruta metabólica, o bien ser partícipes de procesos celulares que convergen en un solo fenotipo.

De esta manera una enfermedad compleja es el producto de “fallas menores” en los productos de diferentes genes que participan en una función relevante. Estas “fallas menores” constituyen cambios nucleotídicos en la secuencia del ADN que causan un cambio leve de la función biológica, de manera que cada uno por sí solo no provoca la enfermedad. Así muchas personas pueden tener uno o dos de estos cambios nucleotídicos y ser sanos, por lo tanto son cambios nucleotídicos de baja penetrancia (por ejemplo, menor a 25%). Además de los factores de riesgo en los genes existen factores no genéticos o medioambientales.

Los estudios de asociación alélica, tipo GWAS (Genome Wide Association Study) u otros, buscan la asociación estadística de un alelo (marcador genético conocido) con el alelo que da susceptibilidad al fenotipo en una población (desconocido). Para esto, se han realizado estudios de asociación en los cuales se determina la frecuencia de cambios de nucleótido simple (SNP) ya descritos y definidos por estudios anteriores (HapMap y 1000 Genomes) y que son comunes en diferentes poblaciones, en casos y controles. Si la frecuencia de un alelo es diferente en casos y controles y esta diferencia es estadísticamente significativa se dice que el alelo se asocia a la enfermedad. En general estos alelos de SNPs asociados a diversas enfermedades complejas son marcadores genéticos de una región del genoma donde podría existir un gen cuyos cambios nucleotídicos entregan susceptibilidad a la enfer-

medad. Hasta ahora, si bien se han encontrado cientos de alelos de SNPs asociados a diversas enfermedades complejas, no existen resultados concluyentes para la gran mayoría (9)

### 3.2 El cáncer como enfermedad compleja

Si bien sabemos que los diferentes tipos de cáncer son causados por variantes presentes en los genes, sólo una pequeña proporción presenta un tipo de herencia mendeliana, con mutaciones en genes de alta penetrancia, como se dijo anteriormente. La gran mayoría de los casos de cáncer presentan una herencia compleja en la cual se involucran alteraciones de moderada o baja penetrancia en diversos genes. Otra característica es que diferentes personas afectadas de cáncer en la familia presentan diferentes tipos de tumores, es decir existe heterogeneidad clínica. De esta forma cuando se detecta cáncer en varios integrantes de una familia, se puede sospechar que existe un factor hereditario, es decir un gen con alguna variante en su secuencia de ADN, que está entregando susceptibilidad al cáncer. En estos casos también definimos que es un cáncer hereditario, con herencia compleja (no mendeliana). Así como la diabetes, algunas cardiopatías, la depresión, el asma, y otras enfermedades complejas son hereditarias, en cáncer se deben aplicar los mismos conceptos. Por esta razón la aseveración de que sólo "una pequeña proporción del cáncer" es hereditario es incorrecta, porque no sólo se debe considerar la herencia mendeliana sino también la herencia compleja.

Existen metodologías de estudio para definir si una enfermedad o un carácter fenotípico es causado por un componente hereditario y ese es el cálculo de la heredabilidad. La heredabilidad define en qué proporción un fenotipo tiene un componente heredable o sólo depende del medio-ambiente. Un tipo de estudios frecuentemente usado para calcular la heredabilidad son los estudios en gemelos y mellizos (7).

## **4. Variantes nucleotídicas en la secuencia de genes y su efecto en la función biológica.**

### 4.1 Definición de polimorfismo, mutación y variante alélica

El término mutación para definir un cambio en la secuencia del ADN ha sido ampliamente utilizado hasta comienzos de los años 90. Al ir conociendo las primeras secuencias de ADN y comparar diferentes individuos se reveló que existe 1 cambio de nucleótido cada 1000 en el genoma. Esta alta variabilidad del genoma fue investigada y se determinó que eran cambios comunes en las poblaciones y que estaban presentes en más del 1% de los individuos, llamándolos **polimorfismos**. Hasta ahora no se ha determinado que estos polimorfismos sean no funcionales, ya que es probable que una proporción de ellos constituyan variantes genéticas de baja penetrancia y que entregan susceptibilidad a algunas enfermedades complejas. Estos cambios de nucleótido único han sido llamados SNP por Single Nucleotide Polymorphism y se ha demostrado que son

bi-alélicos, es decir sólo presentan dos alelos en las poblaciones (ej: A/C ; C/T, etc.).

Cuando se encuentra un cambio nucleotídico que provoca un cambio de aminoácido no se puede saber si este cambio determina una alteración en la función biológica, sea éste leve o que anula la función. De esta manera hasta no realizar un estudio funcional en la proteína codificante este cambio permanece como **variante alélica**, si no está presente en más del 1% de la población.

Aquellos cambios nucleotídicos que generan una proteína trunca, y que no se encuentran en los últimos codones del gen son definidos como **mutación** ya que provocarían la eliminación de la función biológica. Es así como en el contexto de las enfermedades hereditarias una mutación ha sido definida como una alteración en la secuencia del gen que anula su función biológica.

### 4.2 Variantes alélicas modificadoras de riesgo

A medida que ha ido avanzando la investigación en patologías hereditarias ha llamado la atención la variabilidad en relación a la penetrancia de algunas mutaciones y/o genes en la aparición del cáncer. Retomando un ejemplo en cáncer de mama, una madre presenta el cáncer a los 30 años y su hija a los 50 años, ambas con mutación en BRCA1, podemos suponer como una de las causas de la diferencia en edad de diagnóstico sea la presencia de una variante alélica en un segundo gen (contexto genético). En este ámbito existen iniciativas a nivel mundial, y que reúnen varios laboratorios, que han estudiado a través de la secuenciación de muchos genes la presencia que variantes alélicas que podrían modificar el riesgo de aparición de un cáncer en pacientes que ya presentan una mutación conocida en la línea germinal (11). Hasta hoy existe un sin número de variantes modificadoras de riesgo para los diferentes tipos de cáncer muy difíciles de seguir y definir su efecto real.

### 4.3 Nueva propuesta para la identificación de variantes en el ADN

Desde hace 4 años el *American College of Medical Genetics and Genomics* junto a la *Association of Molecular Pathology* y el *College of American Pathologists* han propuesto una nueva terminología en la interpretación de los cambios nucleotídicos que ocurren en genes para diversas patologías (12).

**Variante patogénica:** se le llama a las mutaciones cuya definición se dio anteriormente en el manuscrito.

**Variante probablemente patogénica:** cuando el cambio nucleotídico presenta una probabilidad de más del 90% de ser patogénica.

**Variante incierta (VUS):** variante de significado incierto. Es decir no se puede definir si es patogénica o no.

**Variante probablemente no patogénica:** cuando el cambio nucleotídico presenta una probabilidad de más del 90% de no ser patogénica.

**Variante no patogénica:** aquella variante para la cual se ha demostrado que no tiene un efecto funcional.

Esta propuesta fue entregada a diversos laboratorios de genética, biología molecular y de estructura de proteínas, de Estados Unidos y Canadá, de los cuales 45 respondieron que acordaban con los términos propuestos sin embargo, no estaban de acuerdo con asignar puntaje a las variantes por ser científicamente incorrecto (variantes probablemente patogénicas o probablemente no patogénicas) (13).

Los mismos autores de la propuesta publican en este manuscrito un “descargo de responsabilidad” (*disclaimer*) “ACMG Standards and Guidelines were developed primarily as an educational resource for clinical laboratory geneticists to help them provide quality clinical laboratory services. Adherence to these standards and guidelines is voluntary and does not necessarily assure a successful medical outcome.

Para comprender la respuesta de los laboratorios de investigación debemos conocer la forma en que las variantes son estudiadas, cuando no existe un ensayo funcional que permita definir si es patogénica o no en forma certera. Estas variantes son analizadas en dos plataformas integradas

1) HCl Breast Cancer Genes Prior Probabilities  
<http://priors.hci.utah.edu/PRIORS/references.php>

2) Variant Effect Predictor (14) VEP  
<http://www.ensembl.org/info/docs/tools/vep/index.html>

Además de las recomendaciones de herramientas in silico, como ACMG and ENIGMA, (12)

Align-GVGD (15)  
<http://agvgd.hci.utah.edu>  
 SIFT (16) <http://sift.jcvi.org>  
 PROVEAN (17) <http://provean.jcvi.org/index.php>  
 PolyPhen (18) <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2>

Además para las variantes que podrían tener un efecto en el *splicing* se analizan los programas *Human Splice Finder* (19) HSP  
<http://www.umd.be/HSF3/HSF.html>

Los programas que analizan cambios de aminoácido se basan principalmente en la conservación del aminoácido en cuestión en la misma proteína de diversas especies a lo largo de la evolución. Algunos de estos programas también agregan un valor si el aminoácido cambiado tiene características químicas similares al original. Es bien conocido que estos programas

son de utilidad a nivel de investigación ya que entregan una predicción ésta puede ser absolutamente contraria al resultado que arroja el estudio funcional. El estudio genético es importante para una asesoría clínica futura, sin embargo sólo debiera entregarse información de variantes patogénicas como tal y no caer en riesgo de equivocaciones que afectan al paciente y sus familiares (20). El término variante incierta parece ser el más apropiado para entregar a un paciente cuando no se ha realizado un estudio funcional que permita definir si la variante es o no es patogénica.

**4.4 Estudios funcionales en proteínas o enzimas con variantes**  
 Los estudios funcionales para algunas enzimas son de menor dificultad y para otros de mayor complejidad. Por ejemplo, en el caso de MLH1 (Síndrome de Lynch) que es una enzima de reparación del ADN existe un ensayo funcional con la enzima aislada que puede realizarse y así demostrar la alteración de la función biológica debida a la variante (21).

En el caso de BRCA1 y BRCA2 (cáncer de mama hereditario) el ensayo es de mayor complejidad ya que son proteínas que interactúan con otras más para formar un complejo en el sitio de reparación del ADN. Además no presentan una sola función, por ejemplo BRCA1 además de participar en quiebres de la doble hebra del ADN regula la duplicación del centríolo en la mitosis. Uno de los ensayos usado actualmente para las variantes de BRCA1 es la transfección de células con plasmidos que llevan el cDNA de BRCA1 con la variante a estudiar. Estas células con irradiadas para inducir el quiebre de la doble hebra del ADN y posterior cultivo de las células. Se analiza si estas células fueron capaces de reparar el ADN. De esta forma algunas de las variantes de cambio de aminoácido ya han sido definidas como patogénicas o no patogénicas (22).

## CONCLUSIÓN

Los estudios genéticos tanto en cáncer hereditario como en otras patologías son complejos debido a la gran cantidad de información que es conocida constantemente a través de la investigación en genética, biología molecular y bioquímica de proteínas. Cada vez es más imprescindible contar con equipos multidisciplinarios básico-clínicos para dar una información veraz, al día y certera a los pacientes que solicitan estudios genéticos. De la misma forma el mejor conocimiento de las causas genéticas de las patologías y la correcta interpretación de éstas derivarán sin duda en un mejor manejo clínico y en terapias adecuadas para los pacientes. El establecer un consenso sobre el manejo y la entrega de información genética a los pacientes de la población chilena es de real importancia, ya que puede resultar diferente a las recomendaciones publicadas para otras poblaciones.

La autora declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oseni T, Jatoi I. An overview of the role of prophylactic surgery in the management of individuals with a hereditary cancer predisposition. *Surg Clin North Am.* 2008 Aug;88(4):739-58
2. Tom Strachan & Andrew Read, *Human Molecular Genetics.*, 2nd Edition, USA, Ed. Wiley-Lyss, 2000, Chapter 3: 55-70p
3. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 820-3
4. Chial, H. (2008) Tumor suppressor (TS) genes and the two-hit hypothesis. *Nature Education* 1(1):177
5. Buckwalter TL1, Venkateswaran A, Lavender M, La Perle KM, Cho JY, Robinson ML, Jhjiang SM The roles of phosphotyrosines -294, -404, and -451 in RET/PTC1-induced thyroid tumor formation *Oncogene.* 2002 Nov 21;21(53):8166-72.
6. Aretz S, Uhlhaas S, Caspari R, et al. Frequency and parental origin of *de novo* APC mutations in familial adenomatous polyposis. *Eur J Hum Genet.* 2004;12(1):52-58.
7. Tom Strachan & Andrew Read, *Human Molecular Genetics.*, 2nd Edition, USA, Ed. Wiley-Lyss, 2000, Chapter 19: 445-463p
8. Manolio TA; Guttmacher, Alan E.; Manolio, Teri A. (July 2010). "Genomewide association studies and assessment of the risk of disease". *N. Engl. J. Med.* 363 (2): 166-76
9. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1329-33.
10. Milne RL, Osorio A, Cajal TRY, Vega A, Llort G, De La Hoya M, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res.* 2008;14(9):2861-9.
11. Hamdi Y, Soucy P, Kuchenbaeker KB y cols. Association of breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with genetic variants showing differential allelic expression: identification of a modifier of breast cancer risk at locus 11q22.3. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Jan;161(1):117-134.
12. Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, Das S, Grody WW, Hegde MR, Lyon E, Ward BE; Molecular Subcommittee of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. *Genet Med.* 2008 Apr;10(4):294-300.
13. Richards S, Aziz N, Bale S, y cols. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405-24.
14. McLaren W, Pritchard B, Rios D, Chen Y, Flicek P, Cunningham F. Deriving the consequences of genomic variants with the Ensembl API and SNP Effect Predictor. *Bioinformatics.* 2010 Aug 15;26(16):2069-70.
15. Tavtigian SV, Deffenbaugh AM, Yin L, Judkins T, Scholl T, Samollow PB, de Silva D, Zharkikh A, Thomas A. Comprehensive statistical study of 452 BRCA1 missense substitutions with classification of eight recurrent substitutions as neutral. *J Med Genet.* 2006 Apr;43(4):295-305.
16. Ng PC, Henikoff S. Predicting deleterious amino acid substitutions. *Genome Res.* 2001 May;11(5):863-74.
17. Choi Y, Sims GE, Murphy S, Miller JR, Chan AP. Predicting the functional effect of amino acid substitutions and indels. *PLoS One.* 2012;7(10):e46688.
18. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, Kondrashov AS, Sunyaev SR. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods.* 2010 Apr;7(4):248-9.
19. Desmet FO, Hamroun D, Lalonde M, Collod-Béroud G, Claustres M, Béroud C. Human Splicing Finder: an online bioinformatics tool to predict splicing signals. *Nucleic Acids Res.* 2009 May;37(9):e67.
20. Rehm H, Berg J, Brooks LD, Bustamante C, Evans JP, Landrum MJ, Ledbetter DH et al. ClinGen – The Clinical Genome Resource. *N Engl J Med* 2015; Jun 4;372(23):2235-42.
21. Kosinski J, Hinrichsen I, Bujnicki JM, Friedhoff P, Plotz G. Identification of Lynch syndrome mutations in the MLH1-PMS2 interface that disturb dimerization and mismatch repair. *Human mutation.* 2010;31(8):975-982. doi:10.1002/humu.21301.
22. Farrugia DJ, Agarwal MK, Pankratz VS, Deffenbaugh AM, Pruss D, Frye C, Wadum L, et al Functional assays for classification of BRCA2 variants of uncertain significance. *Cancer Res.* 2008 May 1;68(9):3523-31.