



# Nuevos Genes en el Diagnóstico del Cáncer Colorrectal Hereditario

**Carlos A. Vaccaro**

Jefe Coloproctología

Doctor en Medicina

Profesor Asociado, Instituto Universitario

Docente Autorizado UBA

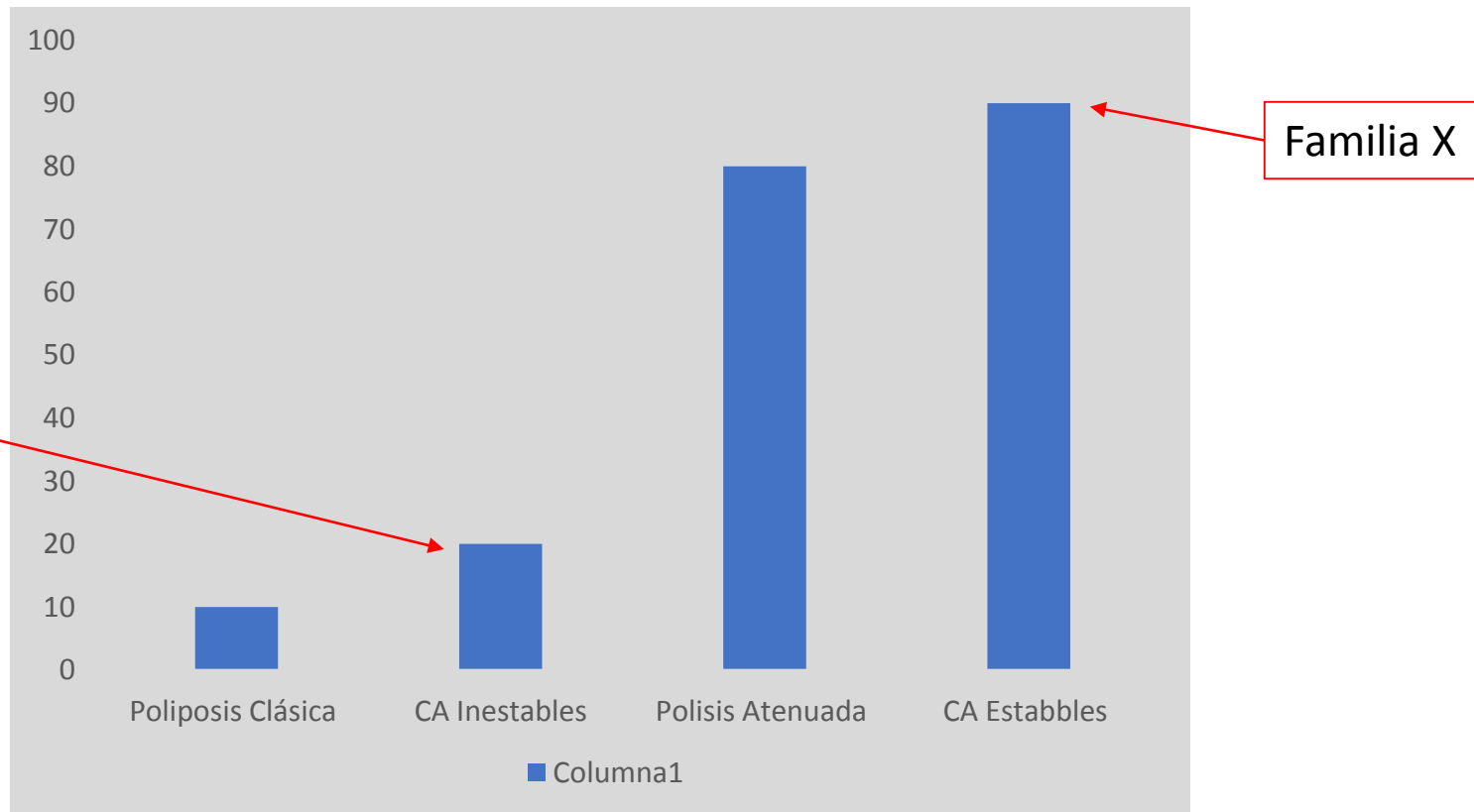
Director de la Carrera de Especialista

Director de Programa de Cáncer Hereditario

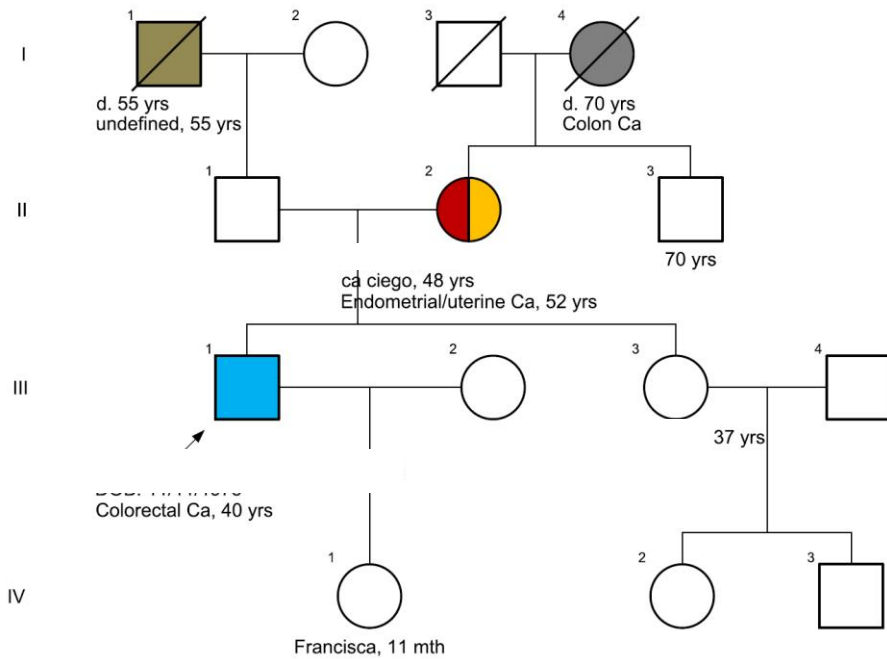
[carlos.vaccaro@hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.vaccaro@hospitalitaliano.org.ar)

# Introducción: Relevancia del Tema

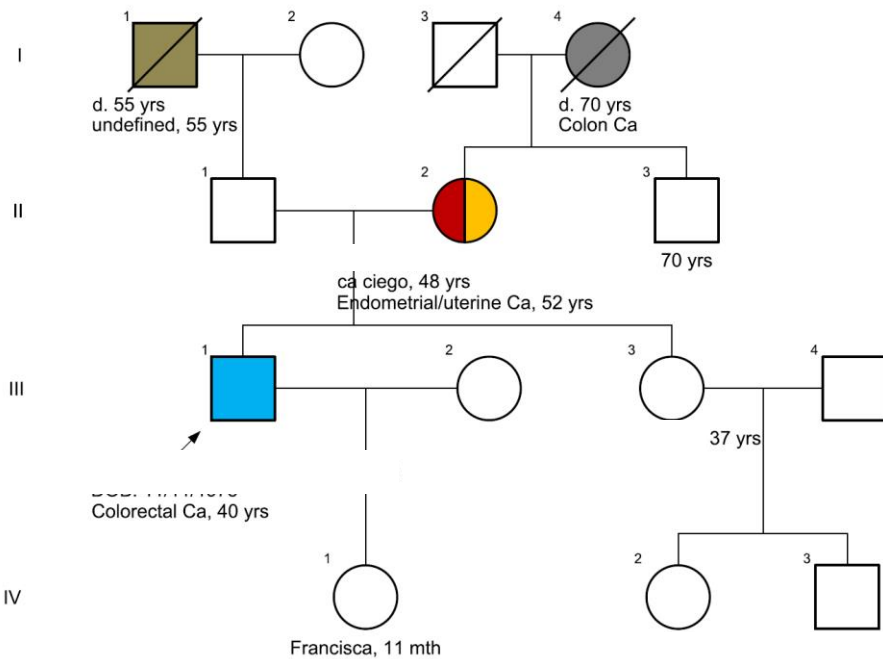
## 1.- Síndromes hereditarios sin mutación identificable



# Caso Clínico: Lynch Like

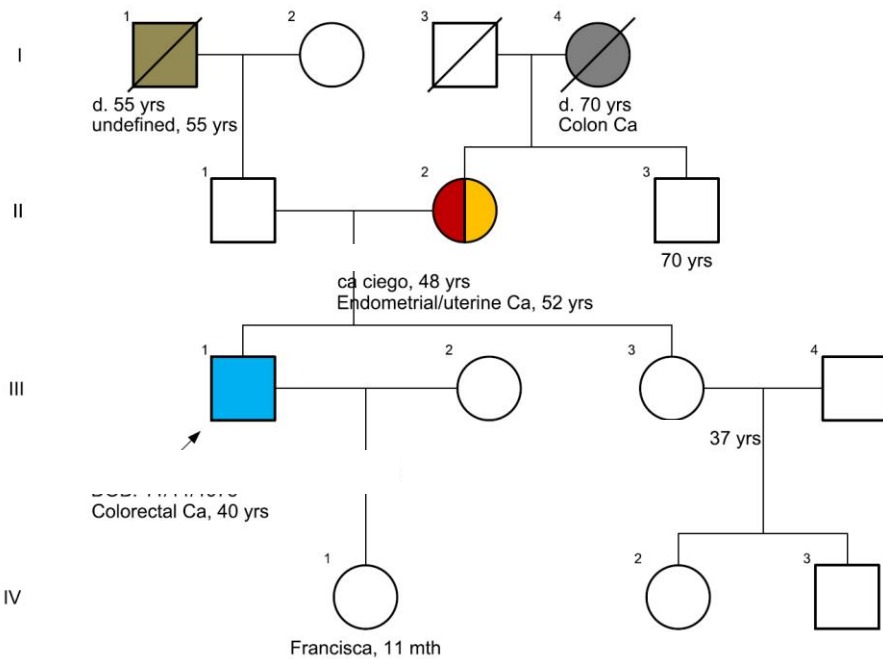


# Caso Clínico: Lynch Like



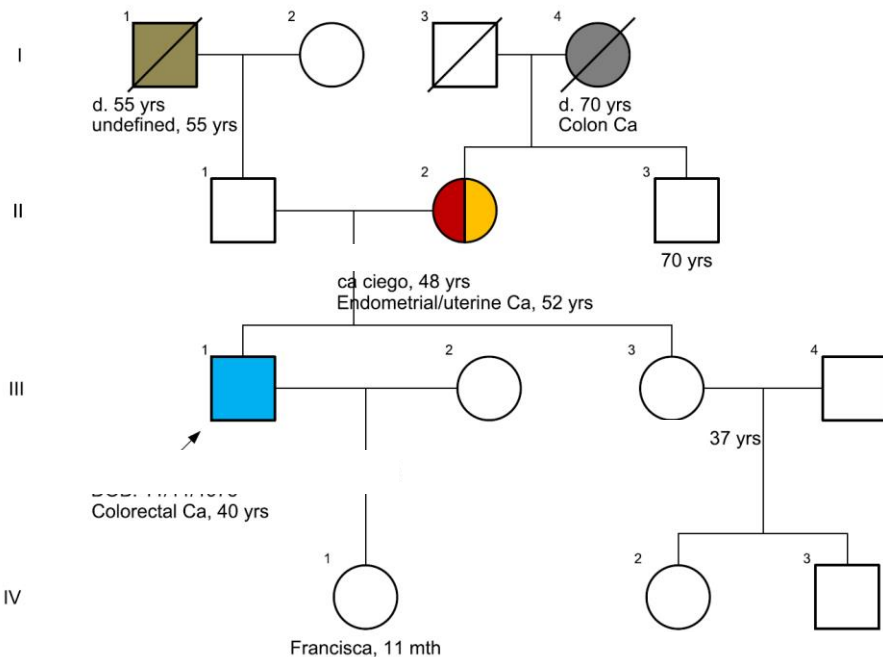
- IHQ MSH2-MS6 Negativo
- MSI Alta: BAT25, BAT26 y D2S123 (+); D5S346 y D17S250 (-)

# Caso Clínico: Lynch Like



- IHQ MSH2-MS6 Negativo
- MSI Alta: BAT25, BAT26 y D2S123 (+); D5S346 y D17S250 (-)
- Secuenciación y MLPA negativos MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM, PSM2 – APC y MUTYH
- Diagnóstico: Síndrome de Lynch-Like.

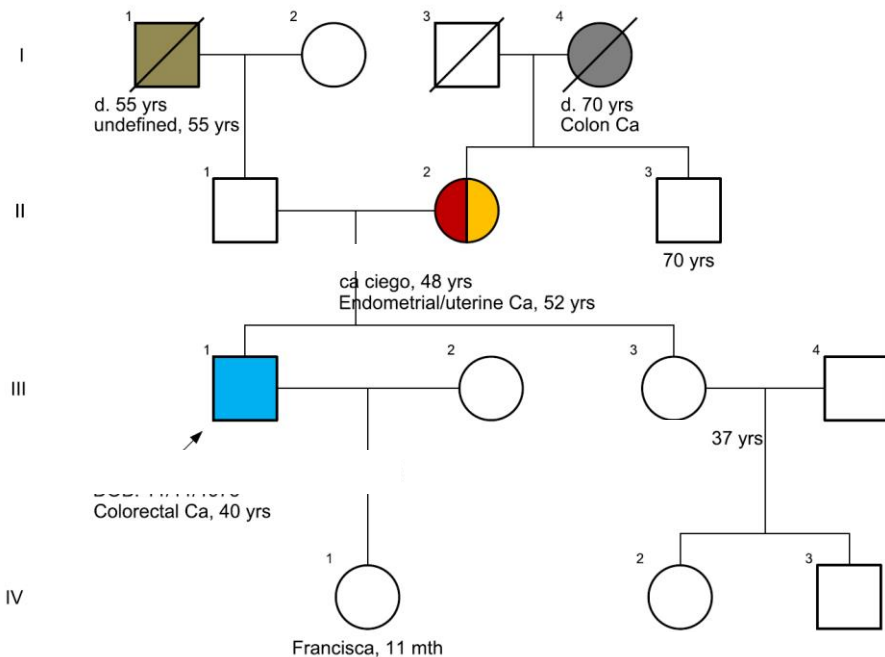
# Caso Clínico: Lynch Like



- IHQ MSH2-MSH6 Negativo
- MSI Alta: BAT25, BAT26 y D2S123 (+); D5S346 y D17S250 (-)
- Secuenciación y MLPA negativos MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM, PSM2 – APC y MUTYH
- Diagnóstico: Síndrome de Lynch-Like.
- Panel completo de cáncer de 578 genes negativo\*

\*Colaboración con P. Peltomaki – W. Pavicic

# Caso Clínico: Lynch Like

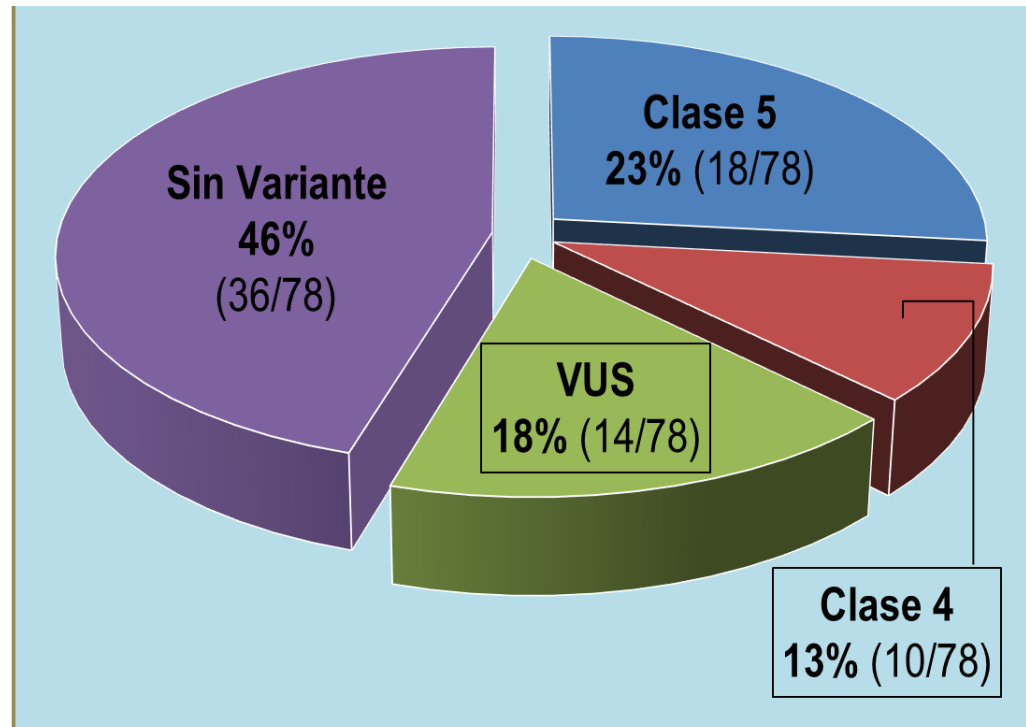


- IHQ MSH2-MS6 Negativo
  - MSI Alta: BAT25, BAT26 y D2S123 (+); D5S346 y D17S250 (-)
  - Secuenciación y MLPA negativos MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM, PSM2 – APC y MUTYH
  - Diagnóstico: Síndrome de Lynch-Like.
  - Panel completo de cáncer de 578 genes negativo\*
- Variante patogénica a nivel somático (tumoral) en MSH2 y MSH6, asociado LOH para los genes MSH2 y MSH6.\*

\*Colaboración con P. Peltomaki – W. Pavicic

# 78 pacientes con PAF Atenuada: MLPA y WES (Exoma Completo)

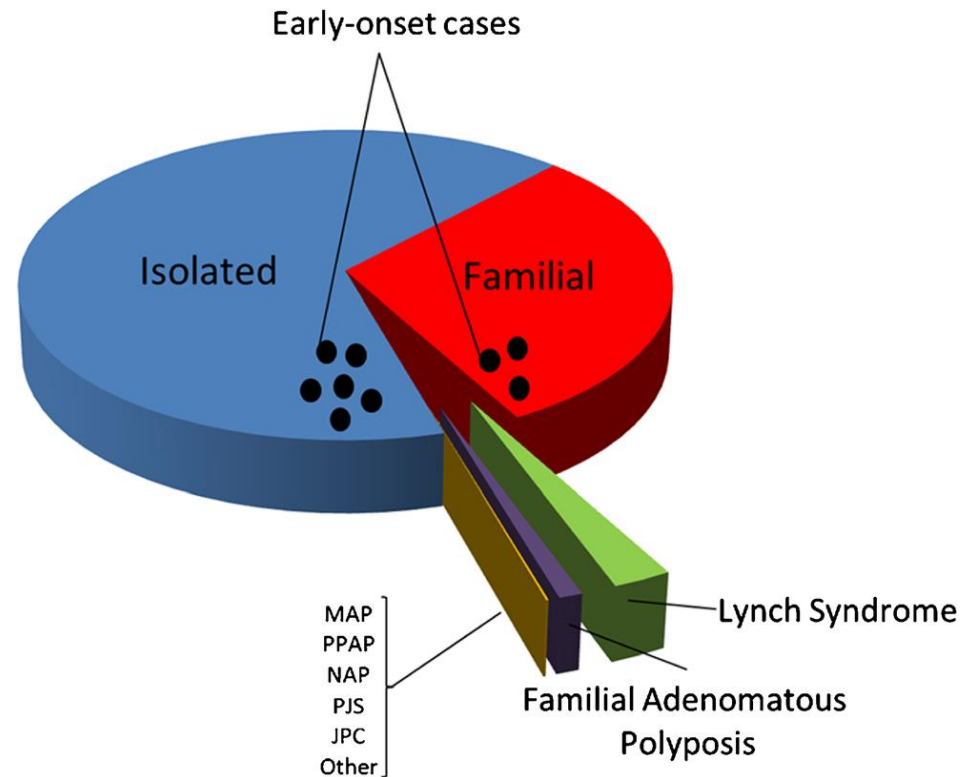
Protocolo Colaboracion Internacional en curso  
Vaccaro, Pavicic; Lopez-Kostner, Alvarez; Peltomaki.





# Introducción: Relevancia del Tema

## 2.- Casos fliares o jóvenes (<40) sin mutaciones



# Introducción: Relevancia del Tema

## 3.- Paneles con genes “nuevos”

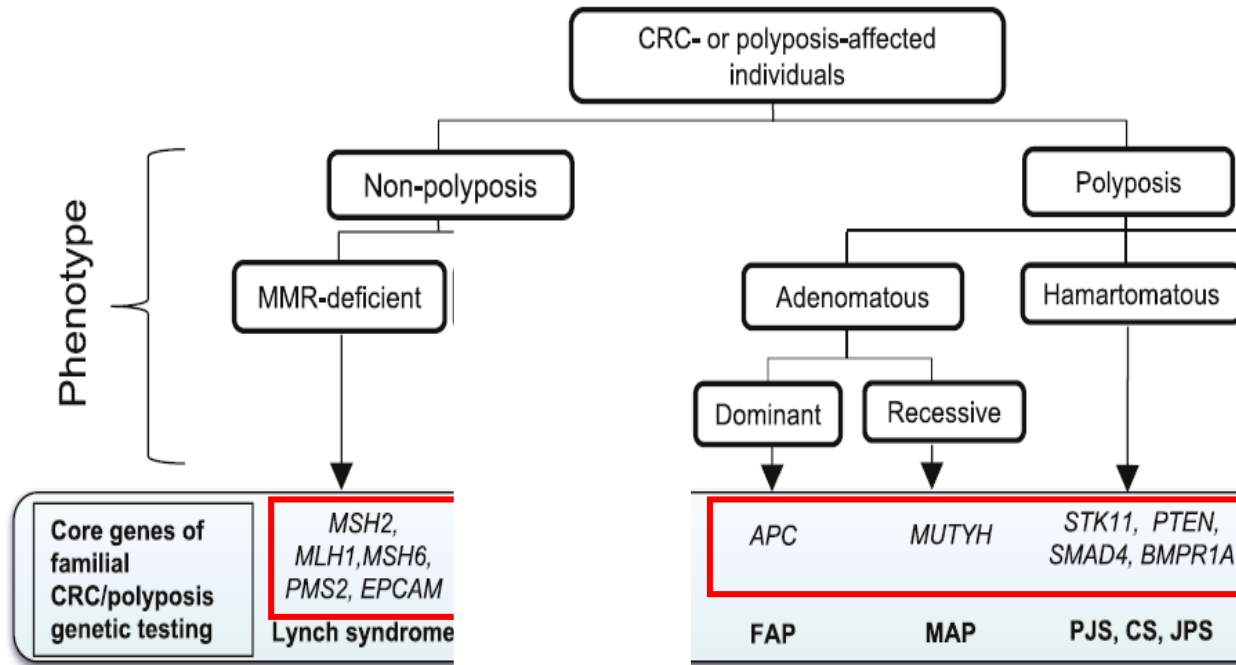
Genes	Cánceres Asociados	Seno	Ovario	Colorrectal	Endometrio	Melanoma	Páncreas	Gástrico	Prostata	Otro
BRCA1, BRCA2		●	●			●	●		●	
MLH2, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM			●	●	●		●	●		●
STK11		●	●	●	●		●	●		●
APC				●			●	●		●
MUTYH				●						●
TP53		●	●	●	●	●	●	●	●	●
CDKN2A, CDK4						●	●			
PTEN		●		●	●					●
CDH1		●		●				●		
BMPR1A, SMAD4				●			●	●		●
PALB2		●					●			
ATM		●					●			
CHEK2		●		●					●	
NBN		●							●	
BARD1		●								
BRIP1		●	●							
RAD51C		●	●							
RAD51D			●							

# AGENDA

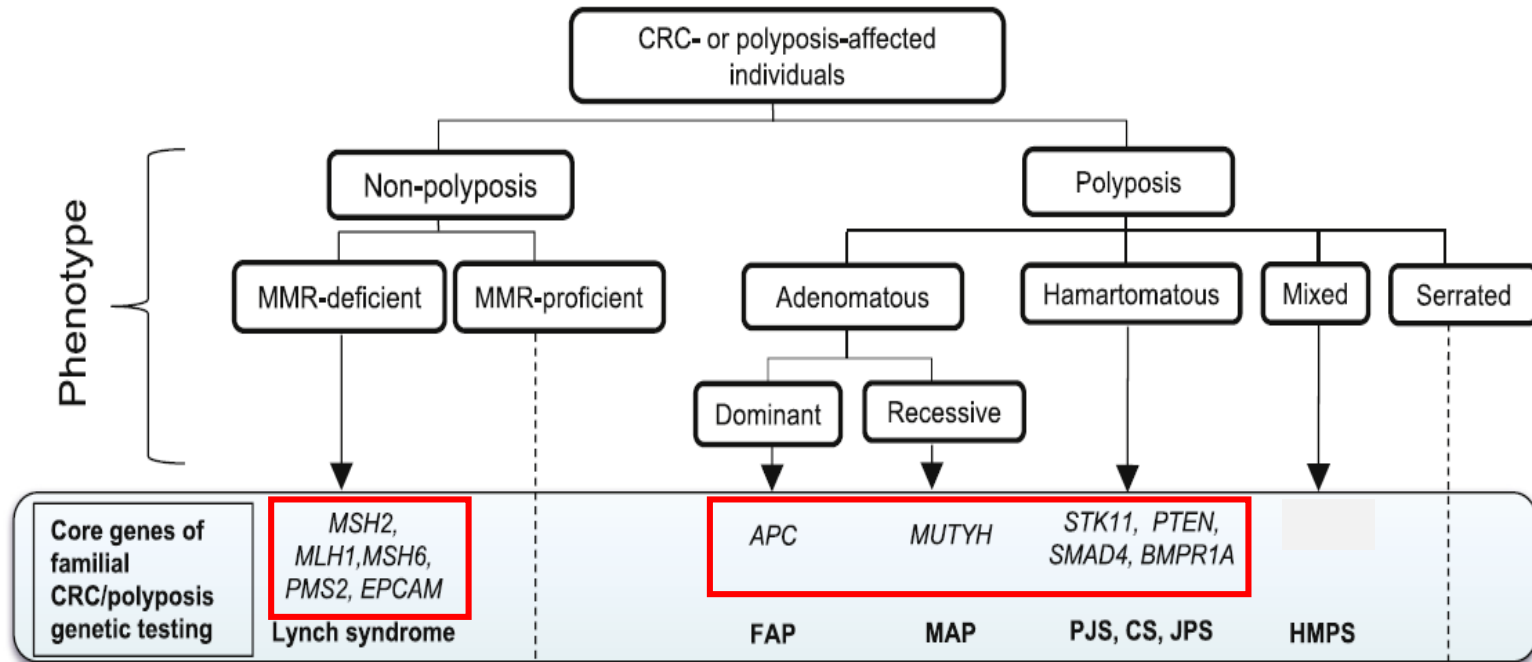
---

- 1.- Nuevos Genes incluidos en Paneles
- 2.- Genes y Locus “Candidatos”

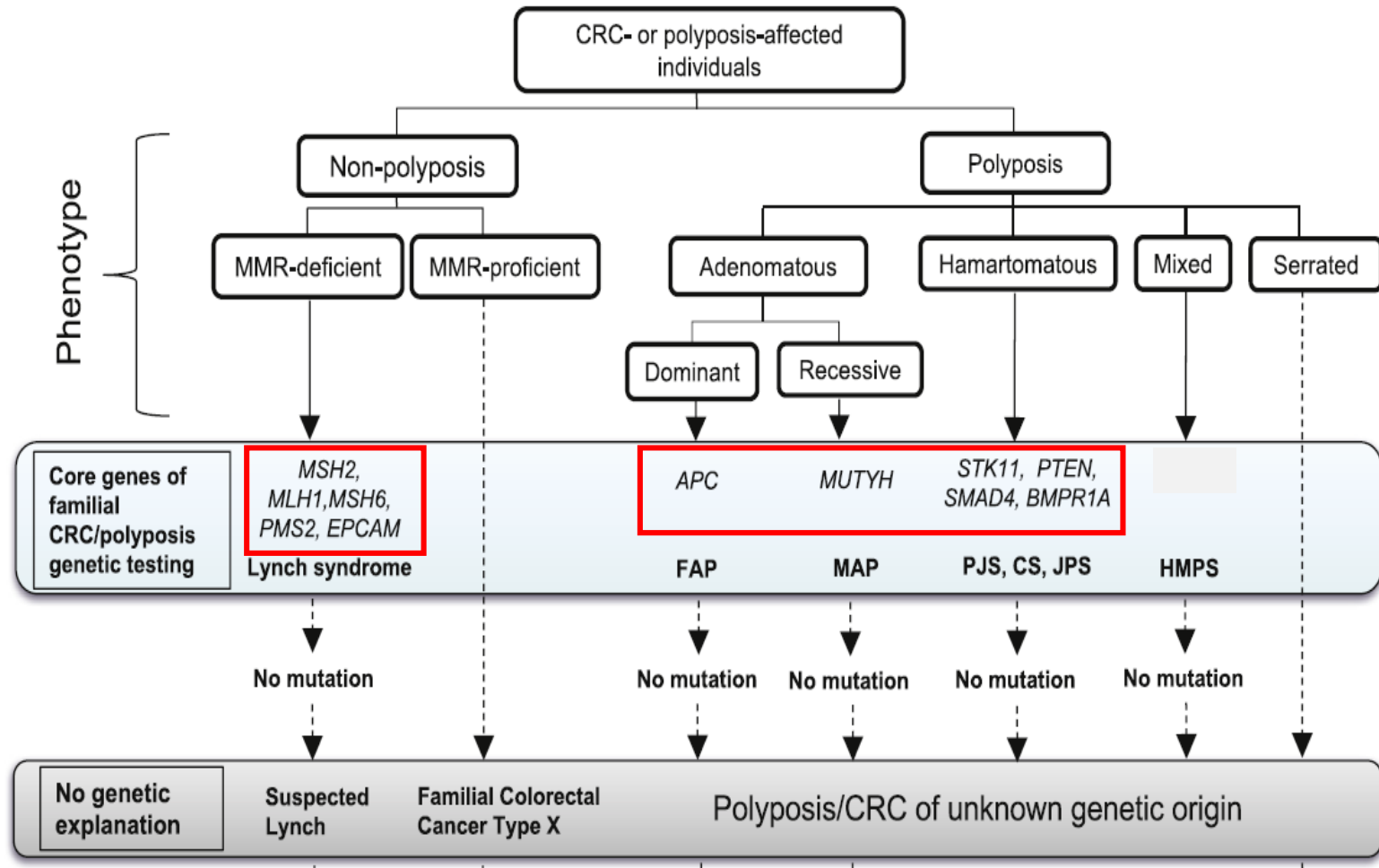
# Genes: “Viejos Conocidos”



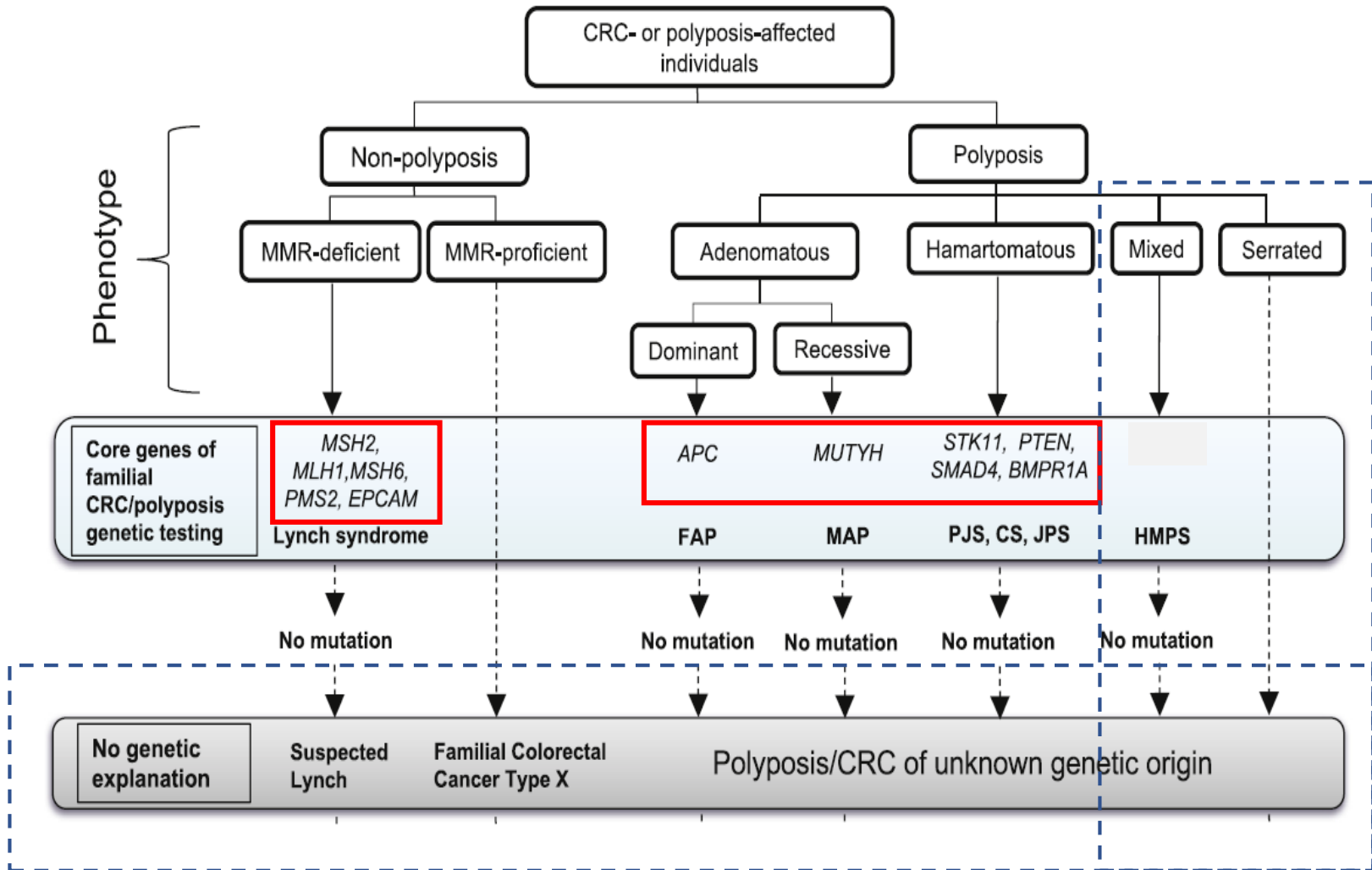
# Genes: "Viejos Conocidos"



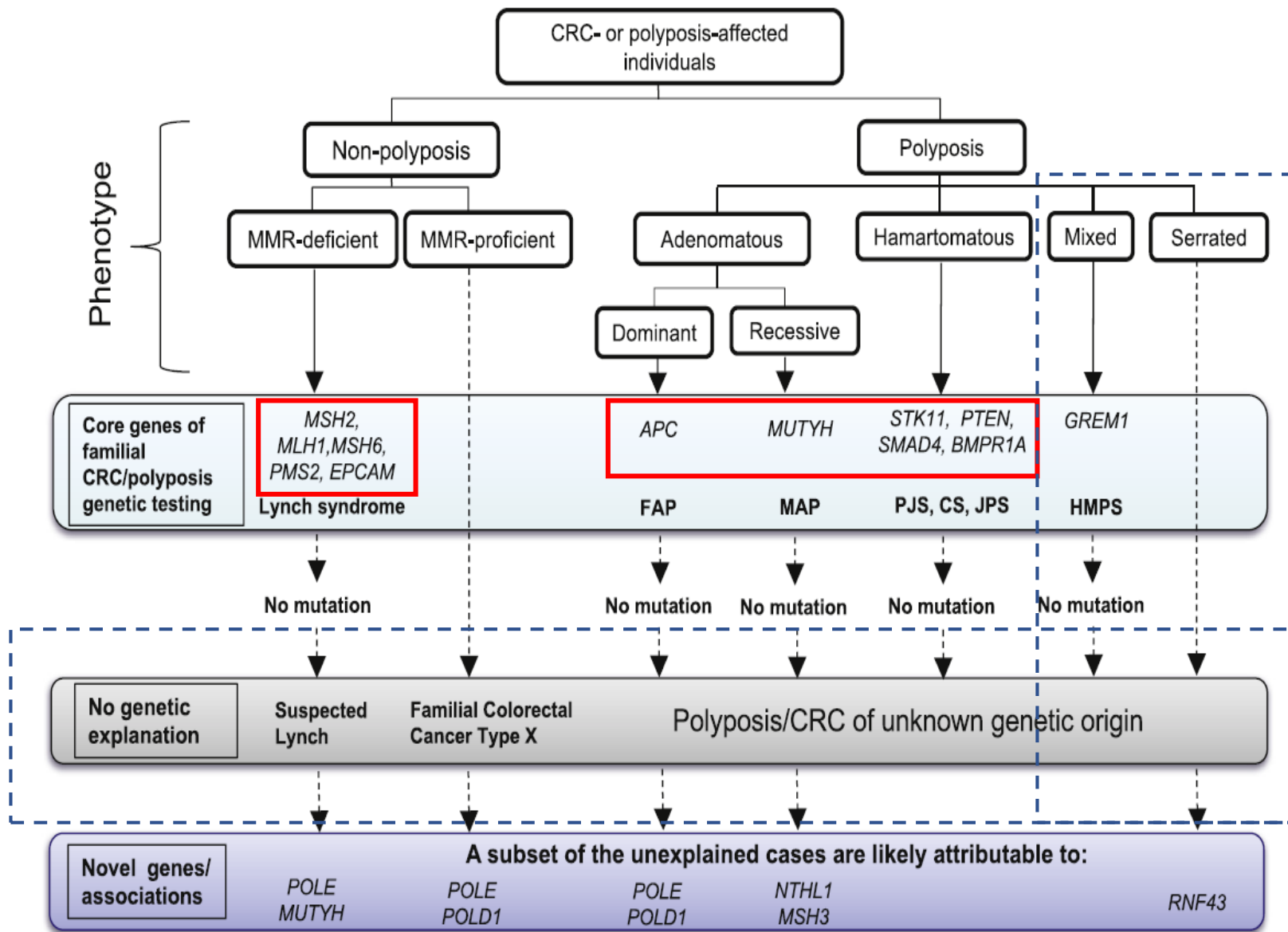
# Genes: "Viejos Conocidos"



# Genes: “Viejos Conocidos”



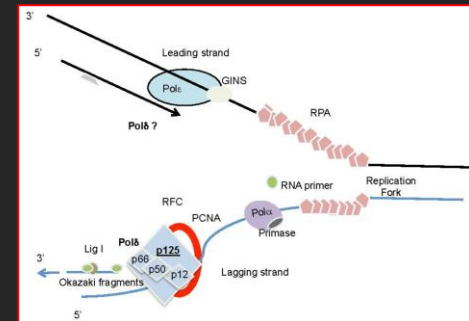
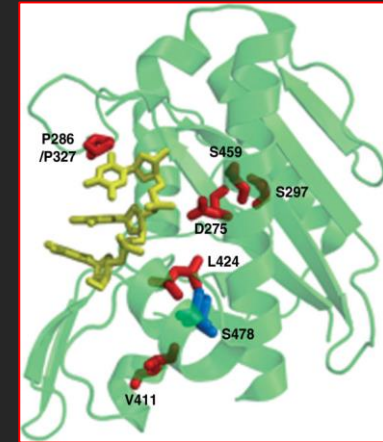
# Nuevos Genes





# POLE y POLD1

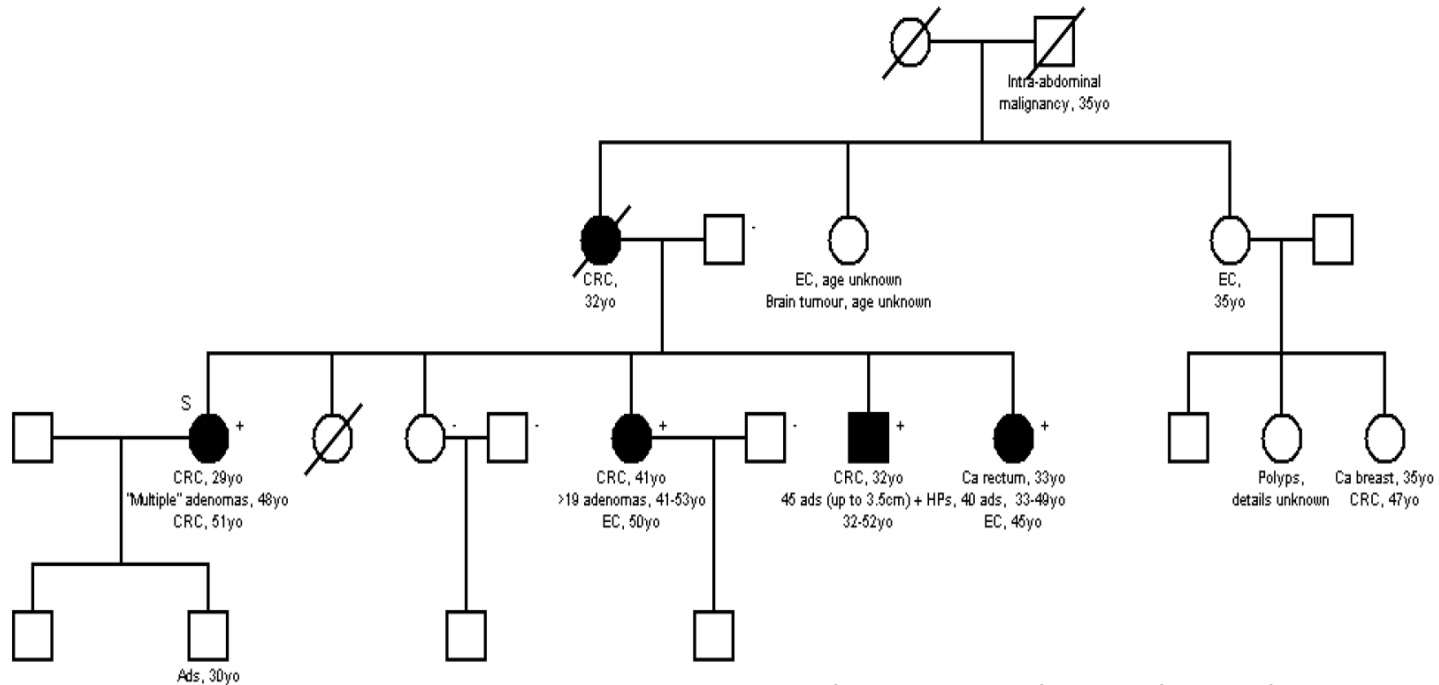
- Genes de ADN Polimersa que intervienen en
  - Síntesis de ADN
  - POLD1 en Base Excision Repair y “MMR”



# Germline mutations in the proof-reading domains of *POLE* and *POLD1* predispose to colorectal adenomas and carcinomas Nat Genet 2013

Claire Palles<sup>\*,1</sup>, Jean-Baptiste Cazier<sup>\*,2</sup>, Kimberley M Howarth<sup>1</sup>, Enric Domingo<sup>1</sup>, Angela M. Jones<sup>1</sup>, Peter Broderick<sup>3</sup>, Zoe Kemp<sup>1</sup>, Sarah L Spain<sup>1</sup>, Estrella Guarino Almeida<sup>4</sup>, Israel

- 10 o mas adenomas < 60 años – No mutación *APC MUTYH* o MMR
- 3 familias, 2 mutaciones:
  - *POLE*: c.1270C>G, p.Leu424Val , *POLD1*) c.1433G>A, p.Ser478Asn



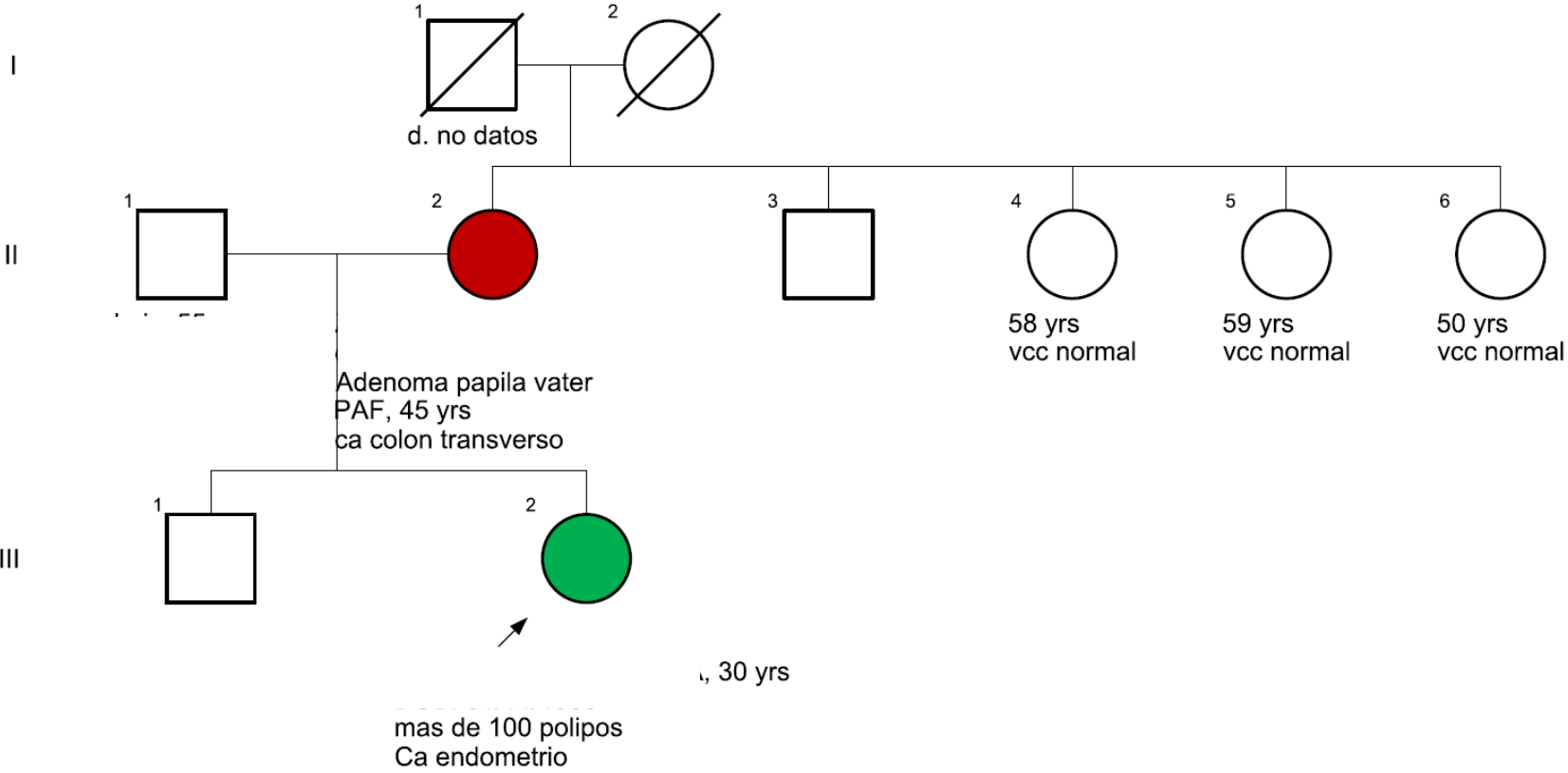
Alto riesgo de Ca de Endometrio en *POLD1*

# POLE y POLD1: Frecuencia en Casos sin Mutación Identificada

- Poliposis Atenuada (Sin APC y MYH): 4%
- Con Criterios de Amsterdam sin MSI: 7%

Spier et al, Intern Journal Cancer, 2014  
N= 266

# Caso Clínico II



LEGEND

- Ca endometrio
- PAF

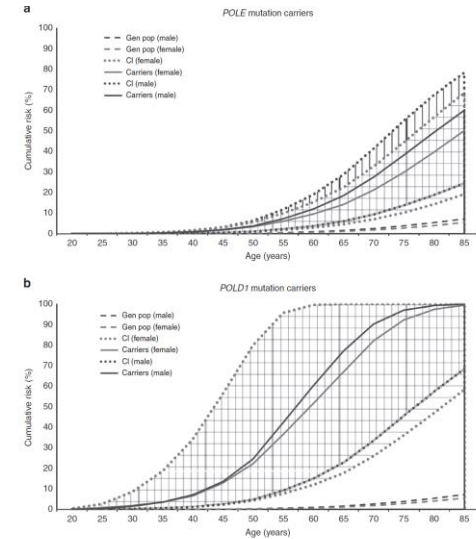
# Polymerase proofreading-associated polyposis (PPAP)

- Autosómica Dominante con Alta Penetrancia
- Inter e Intra variabilidad familiar
  - N de pólipos (5->100)
  - Edad de CCR (<40)
- No Localización
- Mayor riesgo de Adenomas y Ca duodenal
- Mayor riesgo de Ca de endometrio (POLD1)
- VCC dese 18-20 c12- VEDA dede 25-30 c 2-3

# POLE y POLD1: Riesgo de CCR y Recomendaciones

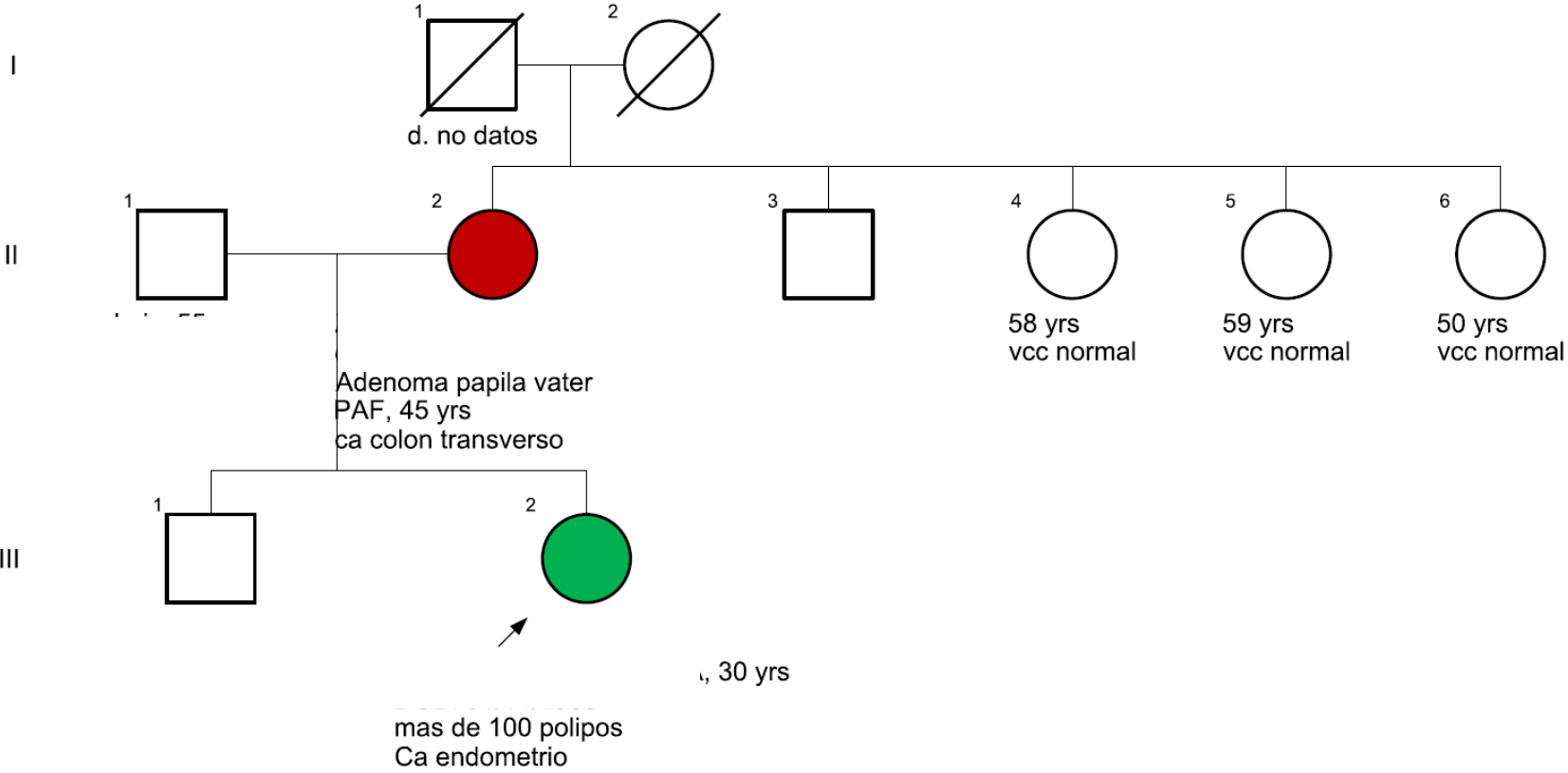
669 casos menores de 60 del Australasian Colorectal Cancer Family Registry.

- POLE: Hombres: 40%, Mujeres: 32%
- POLD1: Hombres 63% , Mujeres: 52%



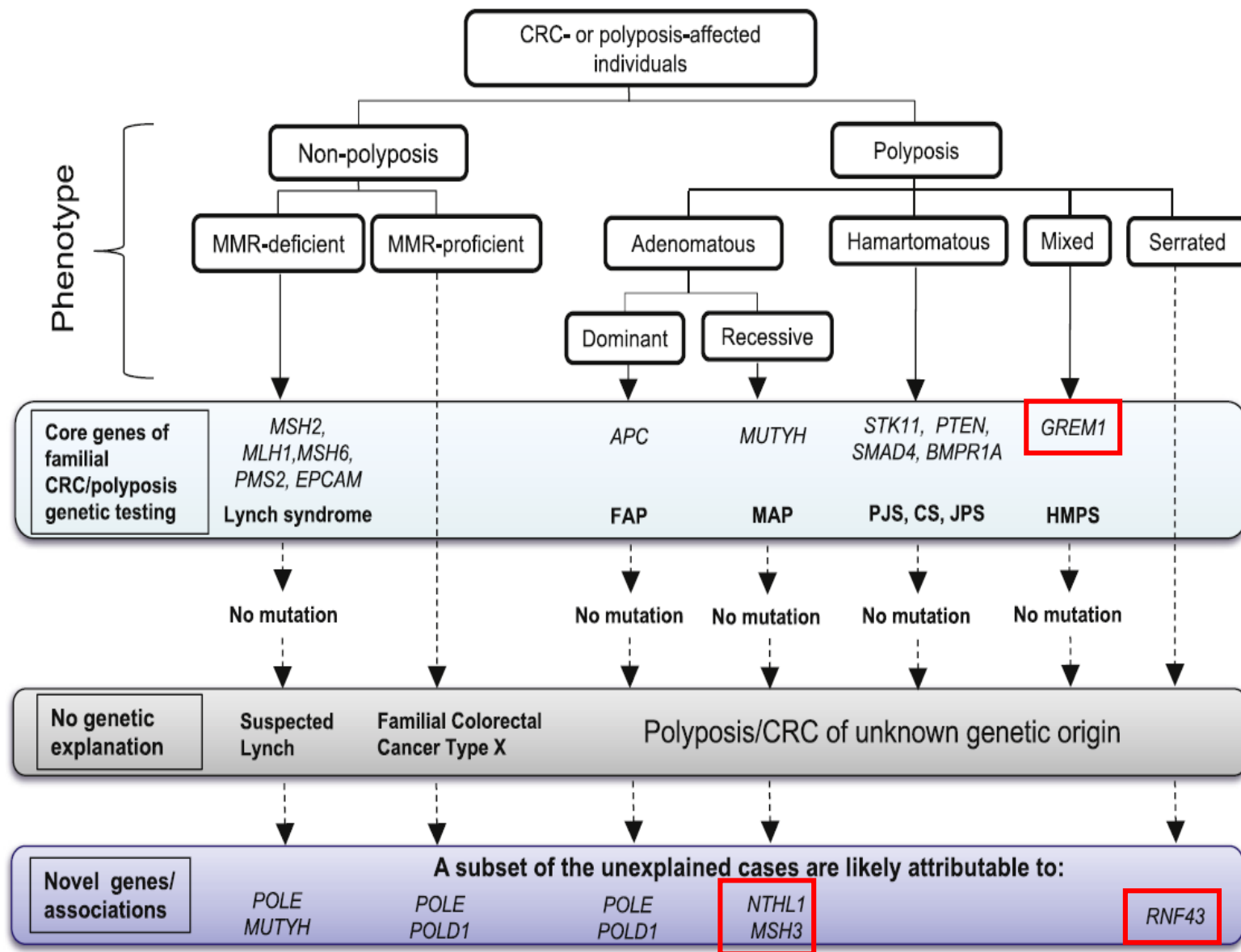
Manejo comparable con Síndrome de Lynch

# Caso Clínico II



LEGEND

- Ca endometrio
- PAF





# NTHL1 Adenomatous Polyposis

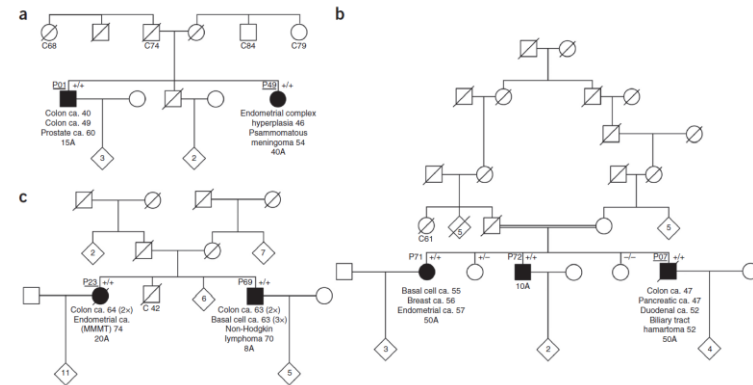
NTHL1: base-excision repair gene

Herencia Recesiva

3 familias (7 inds) con poliposis adenoma

3 mujeres con lesiones de endometrio

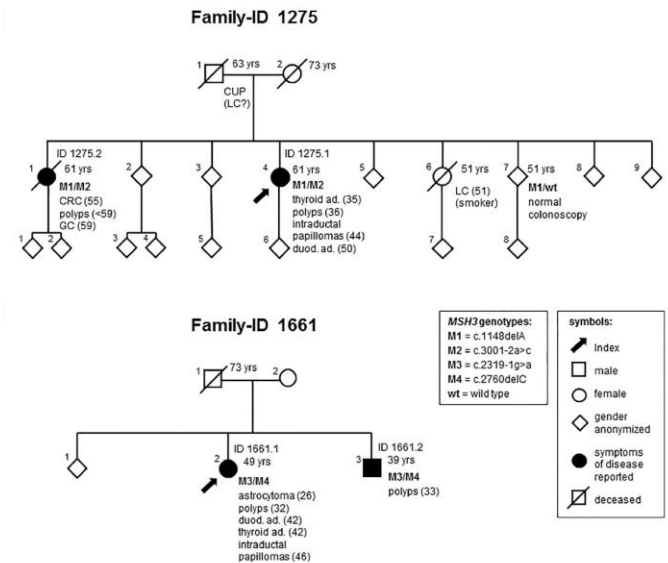
(NTHL1 c.268C>T, p.Gln90)

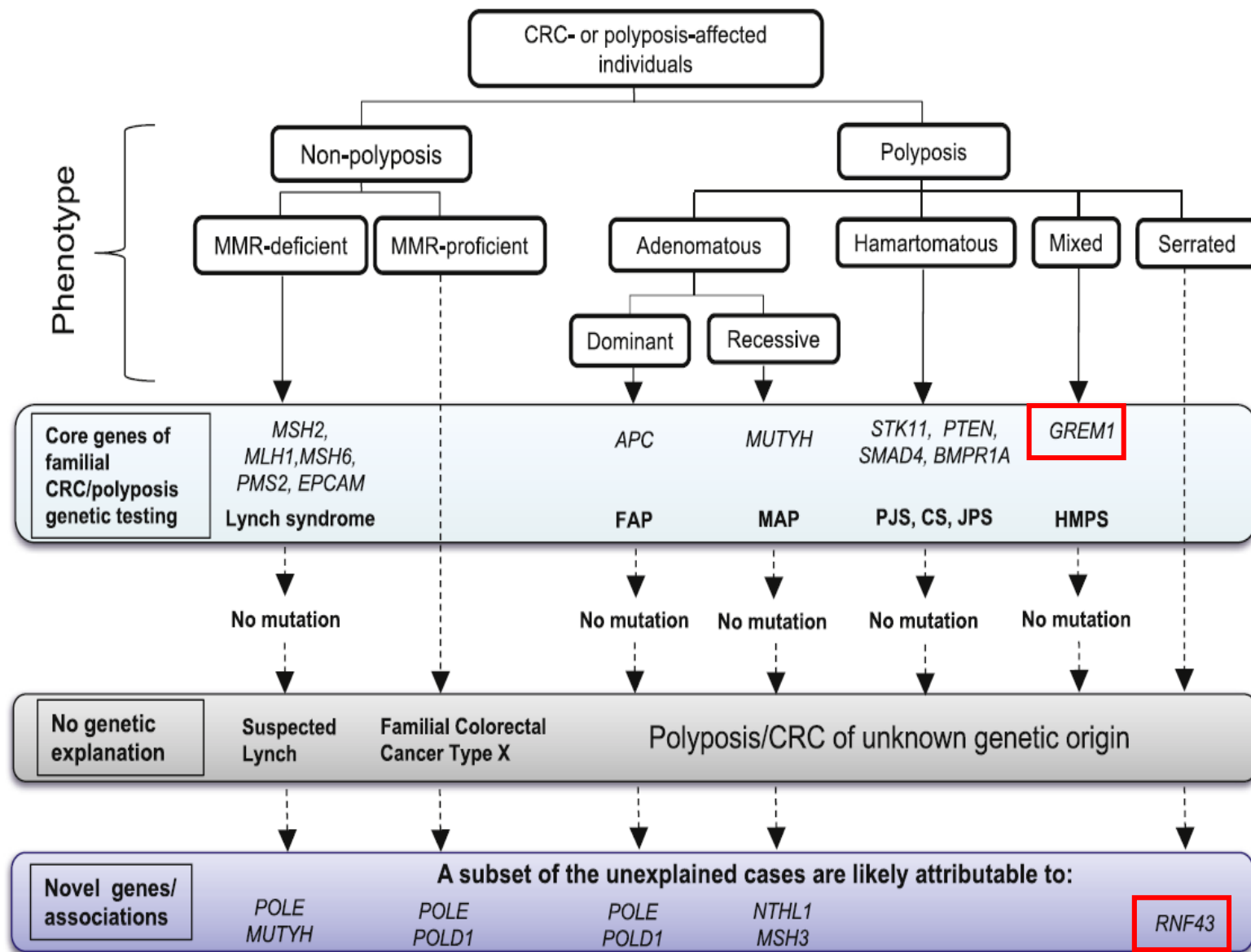


\*Werem R, Nat Genetcis 2015

# Biallelic MSH3 Polyposis

- 4 MSH3 mutaciones en 2 individuos con polyposis adenomatosa no explicada ( 102 pacientes estudiados)
- Tumor inestable
- Portadores heterocigotas con CCR, gastrico, duodenal, otros
- No validación





# *GREM1: Mixed polyposis*

- Síndrome infrecuente con pólipos aserrados, Peutz-Jeghers, juveniles, adenomas y CCR
- Ausencia de tumores extra colónicos
- *GREM1* founder duplication in Ashkenasis
- Recomendado en poliposis múltiple o criterios de HNPCC\*\*

\*Laitman Y, Genet Res (Camb). 2015

\*\*McKenna D et al Familial Cancer 2018

# *RNF43-associated serrated polyposis*

- Poliposis Serrata: multiples pólipos serratos en el colon con riesgo de CCR incrementado
- Prevalencia <0.1%,
- Riesgo de CCR a 5 años: 2%
  
- Presente en 12.5% (2/16) y 25% (1/4).

Yan H, Gut 2016

- No mutación en 422 familias (!!!)

Buchanan et al Gut 2016



# Consensus for genes to be included on cancer panel tests offered by UK genetics services: guidelines of the UK Cancer Genetics Group

Amy Taylor,<sup>1</sup> Angela F Brady,<sup>2</sup> Ian M Frayling,<sup>3,4</sup> Helen Hanson,<sup>5</sup> Marc Tischkowitz,<sup>1,6</sup> Clare Turnbull,<sup>7,8,9</sup> Lucy Side,<sup>10</sup> on behalf of the UK Cancer Genetics Group (UK-CGG)

## Colorectal cancer/ polyposis

*APC*

*BMPR1A*

*EPCAM* (del exons 8–9)

→ *GREM1* (upstream dup)‡

*MLH1*

*MSH2*

*MSH6*

*MUTYH*

→ *NTHL1*‡

*PMS2*

→ *POLE*

→ *POLD1*

*PTEN*

*SMAD4*

*STK11*

# Vigilancia (NCCN 2017)

- POLD1
- POLE  
VCC desde los 25-30 años c/2-3 a  
(Si se encuentra pólipos c/ 1-2a)
- NTHL1
- AXIN2  
Cx si la poliposis no es manejable
- GREM1  
Otras vigilancias no incluidas !
- MSH3

# AGENDA

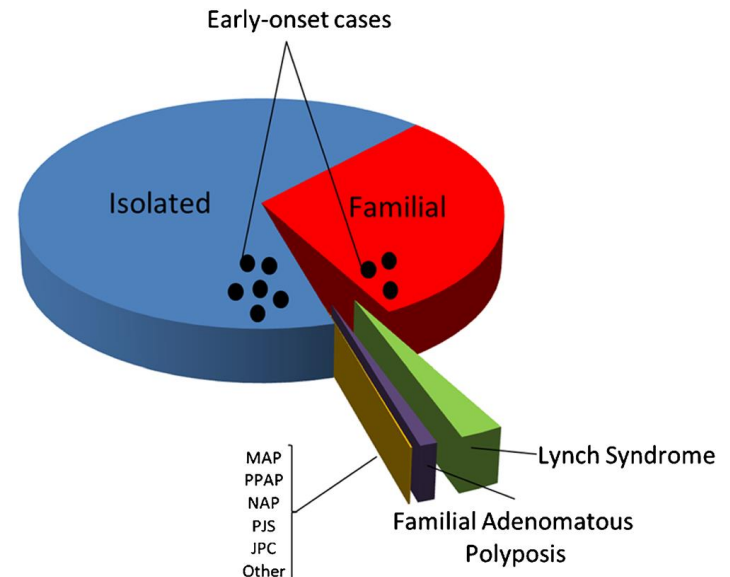
---

- 1.- Nuevos Genes incluidos en Paneles
- 2.- Genes y Locus “Candidatos”



# Nuevo Concepto: Missing Heritability

- Síndromes Mendelianos: ~5–10 %
- Estudios de mellizos sugieren herencia en ~ 30 %
- ‘Missing Heritability’



# Missing Heritability: 2 Hipótesis

- Common Disease-Rare Variant (CDRV)
  - Variantes con frecuencias  $<1\%$  en la población (“Candidate Gene”)
- Common Disease Common Variant (CDCV)
  - Variantes de bajo riesgo presentes en  $>1\%$  de la población

# Resultados Preliminares Poliposis

Gen	Variante Clase			Total
	5	4	VUS	
<i>APC (Novel)</i>	16	10 (6)	13 (1)	37
<i>MUTYH</i>	2	--	--	2
<i>SMAD4 (Novel)</i>	--	2 (1)	--	2
<b>Gen Novel</b>	--	--	1	1
Sin Variante Ident.	--	--	--	36
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>10</b>	<b>14</b>	<b>78</b>
Casos en análisis				25

# Missing Heritability: CDCV Paradigm

- Locus de Baja Penetrancia
- > 1% frecuencia
- Aumento de riesgo x2
- Explicaría un 5-10% de los CCR

Dunlop et al. Gut, 2013

# Novel Common Genetic Susceptibility Loci for Colorectal Cancer J National Inst 2019

Stephanie L. Schmit\*, Christopher K. Edlund\*, Fredrick R. Schumacher\*, Jian Gong\*, Tabitha A. Harrison, Jeroen R. Huyghe, Chenxu Qu, Marilena Melas, David J. Van Den Berg, Hansong Wang, Stephanie Tring, Sarah J. Plummer, Demetrius Albanes, M. Henar Alonso, Christopher I. Amos, Kristen Anton, Aaron K. Aragaki, Volker Arndt, Elizabeth L. Barry, Sonja I. Berndt, Stéphane Bezieau, Stephanie Bien, Amanda Bloomer, Juergen Boehm, Marie-Christine Boutron-Ruault, Hermann Brenner, Stefanie Brezina, Daniel D. Buchanan, Katja Butterbach, Bette J. Caan, Peter T. Campbell, Christopher S. Carlson, Jose E. Castelao, Andrew T. Chan, Jenny Chang-Claude, Stephen J. Chanock, Iona Cheng, Ya-Wen Cheng, Lee Soo Chin, **James M. Church**, Timothy Church, Gerhard A. Coetzee, Michelle Cotterchio, Marcia Cruz Correa, Keith R. Curtis, David Duggan, Ulrike Peters<sup>†</sup>, Graham Casey<sup>†</sup>, Li Hsu<sup>†</sup>, David V. Conti<sup>†</sup>, Stephen B. Gruber<sup>†</sup>

GWAS: Genome-wide association studies

N=163.315

11 nuevos locus (a los 42 previos) asociados a mayor riesgo

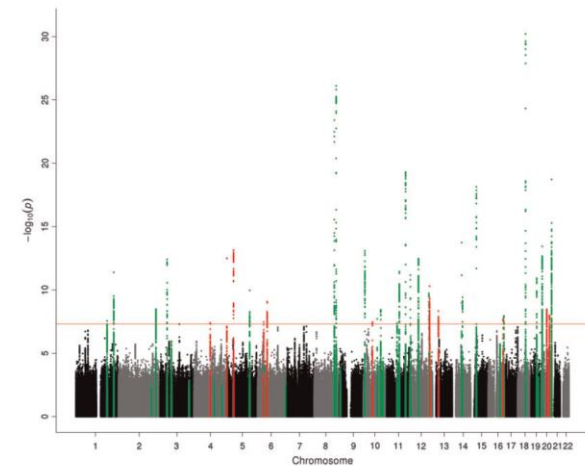


Figure 1. Manhattan plot summarizing the discovery genome-wide association study association results ( $n_{\text{case}} = 36\,948$ ,  $n_{\text{control}} = 30\,864$ ). Green = known risk loci (within 500 kb or  $r^2 > .2$  with an index variant); red = novel risk loci (outside 500 kb or  $r^2 > .2$  with an index variant).

# Nuevos Genes en el CCR Hereditario

## Resumen I

- Nuevas tecnologías = Nuevos Paneles/Diagnósticos
- POLE, POLD1 (GREM, NTHL1)
- Evidencia relativamente baja pero con Recomendaciones claras!