Anexo 1: PLAN DE TRABAJO

I. ANTECEDENTES SOBRE EL TEMA – MARCO TEÓRICO

1. Estado actual del conocimiento sobre el tema.

Los aspectos básicos en la carcinogenesis indican al cáncer como una enfermedad genética con una base clonal. En el caso de que las alteraciones genéticas están implicadas en la línea germinal y forman alelos pocos frecuentes, que tienen implicancia en la función del gen, se lo llama "cáncer hereditario" y esto es porque se producen con patrones propios de la herencia monogénica. En cambio cuando el defecto genético en la línea germinal produce alteraciones de la función en menor escala, es la combinación de distintos alelos "más frecuentes" de escasa penetrancia la que forma la base del "cáncer familiar" y tienen un patrón de herencia concordante con una enfermedad poligénica. Por lo tanto, en cualquier caso, tanto si la alteración genética afecta la línea germinal en alelos de alta o baja penetrancia, como si lo hace en la línea somática, en tumores esporádicos, los genes alterados en muchos casos, son los mismos y pertenecen a los tipos supresores de tumores u oncogenes. La investigación en genética ha facilitado la identificación de genes de alta penetrancia responsables de un número importante de enfermedades. Actualmente, se dispone de los test-DNA predictivos para cánceres hereditarios y los estudios genéticos se dirigen, principalmente, a dos síndromes de cáncer familiar: síndrome de cáncer de mama/ ovario hereditarios y síndrome de cáncer colorrectal hereditario. Asimismo, existen otros síndromes de cáncer hereditario como son las neoplasias endocrinas múltiples (NEM I y II), la enfermedad de von Hippel-Lindau, el síndrome Li-Fraumeni y otros.

El cáncer de mama es la primera causa de muerte de la mujer en la Argentina, con una incidencia estimada de más de 18.000 casos nuevos por año. El 30 % de los casos se encuentran agrupados en familias, donde la predisposición a desarrollar la enfermedad se encuentra aumentada. Actualmente se sabe que entre un 5 - 10 % de los casos de cáncer de mama y/o ovario pueden atribuirse a mutaciones en genes de alta penetrancia que se transmiten mediante un patrón de herencia autosómica dominante. El más común de los síndromes de cáncer de mama hereditario es el síndrome de cáncer de mama/cáncer de ovario hereditario, provocado por mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA 2.
La presencia de historia familiar de cáncer de mama es un factor de riesgo importante y demostrado, pero hay que considerar que puede ser secundaria a factores ambientales y/o genéticos compartidos entre miembros de una misma familia. Estudios de cohorte han demostrado que tener un familiar de primer grado, sea madre o hermana, con cáncer de mama incrementa en 1,5 - 2 el riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de mama (1). Este riesgo es superior si la edad de diagnóstico es inferior a los 50 años o si es un cáncer de mama bilateral. Recientemente, según datos del Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, el riesgo de padecer cáncer de mama hasta los 80 años en

mujeres que no tienen familiares con cáncer de mama es del 7,8%. Este riesgo aumenta al 13,3% si existe un familiar de primer grado afecto de esa patología y al 21,1% si existen dos (2). Sin embargo, una historia familiar positiva de cáncer de mama no implica necesariamente la presencia de una mutación genética hereditaria de predisposición al cáncer de mama. Es pues importante destacar que del total de casos de cáncer de mama, el 70% serán tumores esporádicos, el 15-20% corresponderán a casos de agregación familiar y sólo el 5-10% serán hereditarios (3). El grupo de agregación familiar está formado por aquellas familias con diversos casos de cáncer de mama sin que sea evidente un patrón de herencia autosómica dominante; se considera que estos casos serán debidos a una predisposición genética más débil, todavía no bien definida, probablemente resultado de la interacción de múltiples genes de baja penetrancia junto con el efecto de factores ambientales (4). Las personas que pertenecen a este grupo presentan un incremento del riesgo de cáncer respecto a la población general (riesgo moderado) que varía según el número de casos y grado de parentesco, aunque no iguala al riesgo de las personas con una predisposición a cáncer hereditaria consideradas de alto riesgo. Se denomina cáncer de mama y ovario hereditarios al desarrollado como consecuencia de mutaciones en línea germinal de genes de susceptibilidad a cáncer de alta penetrancia como el BRCA1 y el BRCA2. Las personas portadoras de una mutación en estos genes tendrán un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama y/u ovario.

El cáncer colorrectal es la segunda causa de muerte en Argentina, con una incidencia estimada de más de 11.000 casos nuevos por año. El 25 % de los casos se encuentran agrupados en familias, en las cuales la predisposición a desarrollar la enfermedad se encuentra aumentada. Entre 3 y 8 % de los casos son producidos por mutaciones heredables en genes puntuales y constituyen los distintos síndromes de cáncer colorrectal hereditario. El más común de los síndromes de cáncer de colon hereditario es el síndrome de Lynch o síndrome de cáncer colorrectal hereditario no poliposo. El síndrome de Lynch, también conocido como cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP), es una enfermedad hereditaria con herencia autosómica dominante y corresponde a la predisposición genética a sufrir cáncer colorrectal más frecuente, así como otras manifestaciones extracolónicas como neoplasias de endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, tracto hepatobiliar, tracto urinario superior, cerebro y piel. El CCHNP está asociado a mutaciones germinales en genes implicados en la vía de reparación en el aparejamiento del ADN (Mismatch Repair), fundamentalmente en los genes MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Las mutaciones en MLH1 y MSH2 son las mayoritarias y suponen alrededor del 90% de las mutaciones encontradas en familias CCHNP, mientras que las mutaciones en MSH6 suponen alrededor del 7-10%, y las mutaciones en PMS2 son anecdóticas (menos del 5%). También se han publicado mutaciones en los genes MSH3, EXO1 y TGFbR2 en algunas familias CCHNP aunque la significación clínica no está bien establecida (5). Un individuo portador de mutación en uno de estos genes reparadores tiene un riesgo acumulado a lo largo de la vida de desarrollar un cáncer colorrectal del 80% aproximadamente, de un 60% para cáncer de endometrio, entre el 10-15% para los tumores de ovario o estómago y un riesgo superior a la población

general para tumores de vías urinarias, intestino delgado, vía biliar y páncreas, y tumores sebáceos de la piel (6).

El mejor conocimiento de las bases genéticas del cáncer, junto con la identificación de diversos genes asociados a síndromes de predisposición hereditaria al cáncer y el desarrollo de diversas técnicas de laboratorio, ha abierto la posibilidad de ofrecer consejo genético especializado a individuos y familias en situación de riesgo. La identificación de estos individuos y familias permite, además de una valoración individualizada del riesgo de desarrollar cáncer, recomendar estrategias de prevención y cribado adecuadas al riesgo estimado que hayan demostrado su efectividad en la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer.
El consejo genético en predisposición hereditaria al cáncer es el proceso de información y comunicación no directiva a las personas o familias en situación de riesgo de cáncer, en lo que se refiere a la probabilidad de presentar o transmitir a su descendencia una determinada susceptibilidad genética a desarrollar una neoplasia, sobre sus implicaciones, sobre la posibilidad de realizar un diagnóstico molecular y sobre cuáles son las medidas disponibles para la prevención y el diagnóstico precoz. El proceso de valoración de riesgo puede incluir o no la realización de un estudio genético. El estudio genético es un instrumento de ayuda para la valoración del riesgo una vez que, por criterios clínicos, éste se considera alto. Son éstos los casos en que se recomienda el consejo y asesoramiento genéticos.

2. Estado de desarrollo alcanzado por el grupo en el tema.

El grupo de trabajo comenzó con las aberraciones cromosómicas en tumores sólidos en el año 2006 y se fue consolidando en la detección de alteraciones genéticas de distintos tipos de tumores sólidos, como mama, SNC, pulmón, colon, próstata y piel utilizando técnicas de biología molecular, como la hibridación fluorescente y cromogénica in situ (FISH y CISH), PCR y PCR-TR. Este grupo se fortaleció con la incorporación de Santiago Bella, Médico Oncólogo quien está por rendir su tesis doctoral con un trabajo realizado en nuestro laboratorio sobre glioblastomas. Por otra parte se participó en distintos estudios genéticos con residentes, para rendir la especialidad en urología y en estos momentos se está trabajando con una residente de la especialidad piel, en un proyecto sobre el gen BRAF en tumores de piel (melanoma). En virtud de las distintas consultas, sobre tumores hereditarios, recibidas en el Servicio de Oncología a cargo del Dr. Santiago Bella, como así también de estudios del gen BRCA 1 y 2 realizado a mujeres con antecedentes hereditarios de cáncer de mama y a sugerencia de la Dra. Angela Solano del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC) de Buenos Aires proponiendo consejo genético, es que decidimos abordar el mismo. Por otra parte y lo más importante, es la vinculación con la Cleveland Clinic, Ohio, EEUU para que el médico residente en Oncología, José Ludjar (Premio Facultad de Medicina, UCC año 2007) se especialice en Consejo Genético.

3. Bibliografía.

1. Evans DG, Lalloo F. Risk assessment and management of high risk familial breast cancer. J Med Genet. 2002;39(12):865-71.

2. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Lancet. 2001;358(9291):1389-99.

3. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science. 2003;302(5645):643-6.

4. Sheinfeld GS, Albert SM. The meaning of risk to first degree relatives of women with breast cancer. Women Health. 2003;37(3):97-117.

5. Peltomäki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. J Clin Oncol. 2003;21(6):1174-9.

6. Vasen HF. Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes. J Clin Oncol. 2000;18(21 Suppl):81S-92S.

II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis de trabajo.

Población con cáncer de mama, ovario y colon; podría haber un porcentaje alto de pacientes con infradiagnóstico de síndrome hereditario.

2. Objetivo general.

El objetivo de la presente investigación se centra en la realización de los estudios genéticos. Estos deben efectuarse siempre en el contexto del consejo genético, con un asesoramiento antes y después de realizarse la prueba genética, discutiendo sus limitaciones y los posibles riesgos y beneficios, no sólo de la prueba en cuestión, sino también de las opciones para la detección precoz y de las medidas disponibles para la reducción del riesgo. Por otra parte las actuaciones del consejo genético se han de enmarcar bajo los principios éticos de autonomía, privacidad, confidencialidad, beneficencia, no maleficencia y justicia.

3. Objetivos específicos.

- Detectar el gen de susceptibilidad, responsable del riesgo de cáncer, en las familias con cáncer hereditario de mama y ovario (BRCA 1/BRCA 2) y cáncer de colon y endometrio (Síndrome de Lynch o Cáncer de Colon Hereditario No Polipósico)

- Sintetizar y actualizar el estado del conocimiento científico respecto a los cánceres hereditarios de presentación más común, recomendando pautas de actuación en los ámbitos de diagnóstico, prevención y tratamiento sobre la base del nivel de evidencia científica existente.
- Dirigirse específicamente, como población diana de usuarios potenciales, a los profesionales de la salud, tanto de la atención primaria como de la especializada.
- Incluir, junto a los aspectos de manejo clínico y psicológico de los pacientes y familiares de riesgo, consideraciones éticas y sociales.

III. PLAN DE TRABAJO

1. Metodología.

Ámbito de estudio

La Facultad de Medicina de la UCC y la Clínica Universitaria Reina Fabiola está situada en la ciudad de Córdoba. La Clínica Universitaria cuenta con118 camas. El Servicio de Oncología Médica de la Clínica Universitario se encuentra bajo la dirección del profesor Dr Santiago Bella. Consta de 3 médicos de plantilla, un médico externo y 3 médicos residentes. El Plan Oncológico del Servicio recogió entre sus prioridades la atención en cáncer hereditario. Para ofrecer esta prestación, se vinculó con el Laboratorio de Genética Molecular de la Facultad de Medicina de la UCC a los efectos de crear la *Unidad de Consejo Genético* y los síndromes hereditarios para los que se ofrecería asesoramiento y estudio genético en esta primer etapa son: el cáncer de colon hereditario no polipósico y el cáncer de mama y ovario hereditario. El laboratorio de Genética Molecular está ubicado en el 2º piso de la Facultad de Medicina de la UCC, está dirigido por el Dr. Daniel Lerda y en él se realizarán los análisis genéticos de cáncer hereditario.

Período de estudio

El periodo del estudio para la inclusión de pacientes en esta primer etapa abarcaría desde el 1 de marzo de 2014 hasta marzo de 2017. No obstante, se estudiaría la información relevante del seguimiento de los pacientes por mas tiempo.

Sujetos del estudio

Se incluirían en el estudio a todos aquellos individuos con sospecha clínica de cáncer de mama y de CCHNP que se valorarán en la Unidad de Consejo Genético de la Clínica Universitario Reina Fabiola o individuos que pudieren concurrir a dicha Unidad provenientes de otras Instituciones de Salud de la Provincia u otras Provincias, durante el periodo de estudio. Se incluirán individuos afectados de cáncer e individuos sanos pertenecientes a familias con cáncer de mama y CCHNP, que sean detectados durante el estudio.

Pacientes a las que se solicitara estudio de mutacion de genes BRCA 1 y BRCA 2: Basado en Guias Clinicas del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de EEUU:

- Diagnostico de cáncer de mama a edad menor o igual a 45 años

- Diagnostico de 2 cáncer de mama primarios (ipislateral o contralateral), siendo uno de ellos diagnosticado a edad menor o igual a 50 años
- Diagnostico de cáncer de mama a edad menor o igual a 50 años asociado a diagnóstico de cáncer de mama en 1 familiar de 1er, 2do o 3er grado, o asociado a una historia familiar limitada.
- Diagnostico de cáncer de mama triple negativo a una edad menor o igual a 60 años
- Diagnostico de cáncer de mama a cualquier edad asociado a 1 familiar de 1er, 2do o 3er grado con diagnostico de cáncer de mama a una edad menor o igual a 50 años
- Diagnostico de cáncer de mama a cualquier edad asociado a 2 familiares o más de 1er , 2do o 3er grado con diagnostico de cáncer de mama a cualquier edad.
- Diagnostico de cáncer de mama a cualquier edad asociado a 1 familiar de 1er, 2do o 3er grado con diagnostico de cáncer epitelial de ovario a cualquier edad
- Diagnostico de cáncer de mama a cualquier edad asociado a 2 familiares o más de 1er , 2do o 3er grado con diagnostico de cáncer de páncreas o cáncer de próstata agresivo (score de Gleason 7 o mas) a cualquier edad.
- Diagnostico de cáncer de mama a cualquier edad asociado a diagnostico de cáncer de mama en 1 familiar de sexo masculino de 1er, 2do o 3er grado
- Diagnostico de cáncer de mama en una paciente descendiente de población con alta frecuencia de mutación BRCA 1/BRCA 2 (ej. población judía askenazi)
- Diagnostico de cáncer epitelial de ovario
- Diagnostico de cáncer de mama en paciente de sexo masculino

Pacientes a las que se solicitara estudio de Inestabilidad de Microsatélites (estudio de CCHNP):

Inicialmente el estudio de Inestabilidad de Microsatélites en pacientes con sospecha de CCHNP se limito a aquellos pacientes que cumplían los criterios clínicos para ser estudiados, denominados criterios de Amsterdam I (1991) y luego criterios de Amsterdam II (1999) (7).
Dichos criterios fueron posteriormente reemplazados por criterios de Bethesda y los criterios de Bethesda modificados (2002) (8), que presentan mayor sensibilidad para detectar individuos con CCHNP. Sin embargo hasta un 30% de los pacientes con CCHNP no cumplen con los criterios de Bethesda modificados.
Dado el porcentaje alto de pacientes que se pierden el en diagnostico debido a la limitación de estos criterios clínicos, en la actualidad existe un enfoque que ha sido aprobado por el grupo de trabajo del Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention perteneciente al CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (9) y que ha demostrado ser costo-efectivo, reduciendo la morbilidad y mortalidad en familiares de pacientes con diagnostico de CCHNP, que recomienda la realización estudio de CCHNP en todos aquellos pacientes con diagnostico de cáncer de colon, independientemente de los antecedentes personales y heredo-familiares.

Dichas recomendaciones se extienden también para aquellas pacientes con diagnostico de cáncer de endometrio con edad menor o igual a 50 años, según guías NCCN (7).

Por tanto, en el presente estudio, siguiendo las recomendaciones de CDC (9) y NCCN (7), se estudiara Inestabilidad de Microsatélites a todos aquellos pacientes con diagnostico de cáncer de colon y a aquellos pacientes con diagnostico de cáncer de endometrio hasta los 50 años de edad.

Estudio molecular

Todos los estudios genéticos se realizarán tras el asesoramiento genético y previa firma del consentimiento informado. Se pueden dividir en dos tipos: *Estudio de inestabilidad de microsatélites (IMS) y Análisis de la mutación de los genes BRCA 1 y BRCA 2*

Estudio de inestabilidad de microsatélites (IMS)

El material de estudio es el ADN extraído de sangre periférica. El análisis de la IMS se realiza mediante el estudio de los cinco marcadores de microsatélites del panel de Bethesda (1,2). Estos marcadores son dos mononucleótidos repetidos (BAT26 y BAT25) y tres marcadores dinucléotidos repetidos (D2S123, D5S346 y D17S250). La metodología utilizada es PCR y electroforesis capilar. El resultado se clasifica en: positivo, negativo o no valorable. Se considera que un tumor presenta inestabilidad cuando, al menos, dos de los marcadores analizados revelan un patrón electroforético anómalo o alargamiento del producto de PCR.

Estudio de los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*

El material para el estudio de mutaciones germinales es ADN procedente de las células de sangre periférica. Se les extraen 3 ml de sangre venosa anticoagulada con EDTA. No se requiere ninguna preparación previa del sujeto de estudio. El aislamiento del ADN se efectúa a partir de 500 uL de sangre empleando el KIT
Las muestras se extraen en triplicado, empleando dos alícuotas del ADN para el estudio y la alícuota restante se almacena a –35 ºC. El gen MLH1 se localiza en 3p22.3, tiene un tamaño de 2524 pares de bases (pb) y 19 exones. El gen MSH2 se localiza en 2p22-p21, tiene 3145 pb y 16 exones. El gen MSH6 está localizado en 2p16, tiene 4263 pb y 10 exones. El tipo de mutaciones se estudia por PCR y secuenciación directa de la región codificante completa y las secuencias de unión intrón-exón de los genes MLH1, MSH2 y MSH6. La nomenclatura empleada en los estudios cáncer hereditario para clasificar los resultados es la siguiente:

- Positivo: cuando se detecta una mutación patogénica responsable del síndrome. Las mutaciones puntuales patogénicas son las que: originan una proteína truncada, se localizan en los sitios de unión (splicing sites) y las mutaciones con un cambio de un aminoácido que se han demostrado patogénicas previamente.

  Todas mutaciones se confirman por PCR independiente y secuenciación en ambas direcciones.
- No informativo: cuando no se detectan alteraciones responsables del síndrome en un individuo perteneciente a una familia sin una mutación patogénica identificada.
- Negativo: cuando no se detecta una mutación patogénica en un individuo perteneciente a una familia con una mutación patogénica conocida.
- Variante de significado incierto: cuando se detecta una mutación cuyo efecto clínico es desconocido.

El estudio de grandes reordenamientos genómicos de los genes MLH1, MSH2 y MSH6 se realiza cuando el estudio de mutaciones puntuales resulta no informativo o se detectan variantes de significado incierto. El método empleado es Multiplex Ligation-Dependent Amplification, MLPA (MCR-Holland), que consiste en un sistema

combinado de hibridación y amplificación por PCR seguido de electroforesis capilar. En cada estudio, aparte de las muestras, se incluyen los controles internos del kit y muestras control positivas que han sido detectadas en el laboratorio con las sondas de MLPA y confirmadas con un procedimiento de RT-PCR. Se utiliza el método de Sellner y col (3).

Análisis de la mutación de los genes BRCA 1 y BRCA 2

Muestras y extracción del ADN

Para el estudio de mutaciones se extraen a cada paciente 3 ml de sangre periférica anticoagulada con K3-ácido edético (EDTA). El ADN leucocitario se extrae directamente a partir de 300 ul de la sangre empleando el Kit de Genomic DNA from Tissue, NucleoSpin, Tissue (Nachery-Nagel, Germany). La extracción de ADN se realiza por triplicado: se utiliza una alícuota para el estudio y las 2 restantes se almacenan.

Estudio mutacional de los genes BRCA1 y BRCA2

En primer lugar se procede a la amplificación de los exones codificantes y regiones intrónicas que flanquean los genes BRCA1 y BRCA2 mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (14 reacciones de PCR múltiples para amplificar los 22 exones de BRCA1 y 17 reacciones de PCR múltiples para amplificar los 26 exones de BRCA2), empleando los cebadores y condiciones descritos en el Breast Cancer Information Core (BIC)(4). La detección de mutaciones se realiza mediante el procedimiento de electroforesis en gel sensible a la conformación(5), que se basa en la diferente migración electroforética de los fragmentos de homodúplex y heterodúplex de ADN. Para la formación de los homodúplex/ heterodúplex, el ADN amplificado por PCR se desnaturaliza y renaturaliza empleando un gradiente lento de temperaturas que van desde 98 hasta 25 ºC. Posteriormente cada muestra se somete a electroforesis en geles medianamente desnaturalizantes a 230 voltios (cubeta, Bio Com) durante 16-18 h. La carrera electroforética discrimina la migración de los fragmentos de homodúplex de la de los fragmentos de heterodúplex, y las bandas de homodúplex/heterodúplex se visualizan tras la tinción argéntica del gel. La aparición de heterodúplex en un fragmento de ADN implica la existencia de un cambio en la secuencia del ADN del gen objeto de estudio.

Secuenciación y descripción de los cambios nucleotídicos

La caracterización de los productos de PCR que presentan heterodúplex se realiza mediante su secuenciación. Para ello se procede a la eliminación de cebadores remanentes de la PCR mediante ExoSAP-IT (USB Corporation), para posteriormente realizar la reacción de secuenciación empleando los reactivos y siguiendo las instrucciones del equipo ABI Prism Bigdye Terminator, versión 1.1 (Applied Biosystems). Tras la reacción de secuenciación se procede a la precipitación de los productos de ADN generados y a su electroforesis en el secuenciador ABI Prism 310 Genetic Analyzer (Perkin Elmer). En el estudio de mutaciones se toman como referencia las secuencias de los genes BRCA1 y BRCA2 del GenBank (U14680 y U43746, respectivamente). Las alteraciones moleculares encontradas se designan siguiendo la nomenclatura de Den Dunen y Paalman (6).

Unidad de Consejo Genético

El consejo genético en predisposición hereditaria al cáncer es el proceso de información y comunicación no directiva a las personas o familias en situación de riesgo de cáncer, en lo que se refiere a la probabilidad de presentar o transmitir a su descendencia una determinada susceptibilidad genética a desarrollar una neoplasia, sobre sus implicaciones, sobre la posibilidad de realizar un diagnóstico molecular y sobre cuáles son las medidas

disponibles para la prevención y el diagnóstico precoz. El proceso de valoración de riesgo puede incluir o no la realización de un estudio genético. El estudio genético es un instrumento de ayuda para la valoración del riesgo una vez que, por criterios clínicos, éste se considera alto. Son éstos los casos en que se recomienda el consejo y asesoramiento genéticos. Los estudios genéticos pueden permitir mejorar el manejo del riesgo de cáncer, y reducir la incertidumbre y la ansiedad de desarrollar un cáncer tanto en la persona afectada como en su familia. Los estudios genéticos deben efectuarse siempre en el contexto del consejo genético, con un asesoramiento antes y después de realizarse la prueba genética, discutiendo sus limitaciones y los posibles riesgos y beneficios, no sólo de la prueba en cuestión, sino también de las opciones para la detección precoz y de las medidas disponibles para la reducción del riesgo.
Las actuaciones de consejo genético se han de enmarcar bajo los principios éticos de autonomía, privacidad, confidencialidad, beneficencia, no maleficencia y justicia, que posteriormente se comentan con mayor amplitud.

Un individuo, después de recibir un consejo genético, debería de:

- Entender qué es la predisposición hereditaria al cáncer y comprender las posibilidades de transmitir esta predisposición.
- Saber cuál es su riesgo personal y cuál es la probabilidad de desarrollar la enfermedad, junto con las implicaciones para la familia.
- Adecuar la percepción de riesgo de cáncer en función del riesgo real estimado.
- Disponer de información para decidir realizar o no un diagnóstico molecular de la predisposición hereditaria y conocer cuáles son las potenciales implicaciones para la persona y sus familiares.
- Conocer las diferentes opciones y la efectividad de las medidas de detección precoz y de prevención disponibles para disminuir el riesgo.
- Disponer de información para decidir las medidas de prevención y detección precoz más apropiadas de acuerdo con su riesgo de cáncer.
- Recibir el apoyo psicosocial para la persona y su familia necesario para afrontar mejor la situación de riesgo y las implicaciones que para ellos se puedan derivar.

Bibliografía

1. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorrectal cancer. Cancer Res 1998;58:5248-5257.

2. Yan H, Papadopoulos N, Marra G, et al. Conversion of diploidy to haploidy. Nature 2000;403;723-724.

3. Sellner LN, Taylor GR. MLPA and MAPH: New Techniques for Detection of Gene Deletions. Hum Mut. 2004; 23:413-419

4. The Breast Cancer Information Core Database, BIC. Disponible en: http://research.nhgri.nih. gov/bic/Member/index.shtml.

5. Ganguly A, Rock MJ, Prockop DJ. Conformationsensitive gel electrophoresis for rapid detection of single-base differences in double-stranded PCR products and DNA fragments: evidence for solvent-induced bends in DNA heteroduplexes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90:10325-9.

6. Den Dunnen JT, Paalman MH. Standardizing mutation nomenclature: why bother? Hum Mutat. 2003;22:181-2.
7. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 1.2012. National Coprehensive Cancer Network (NCCN). 2012
8. Accuracy of Revised Bethesda Guidelines, Microsatellite Instability, and Immunohistochemistry for the Identification of Patients with Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer JAMA 293(16):1986-1994, Abr 2005
9. Centers for Disease Control and Prevention. CDC. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention. EEUU. 2004

2- Plan y cronograma de actividades.

	Unidades de tiempo (semanas, meses, trimestres, etc.)											
Actividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tarea 1: Información sobre la creación de la Unidad de Consejo Genético	Un mes											
Tarea 2: Puesta a punto de las técnicas moleculares	Tres meses											
Tarea 3: Comienzo de la actividad	Una vez concluida la puesta a punto las técnicas moleculares	Actividad de la Unidad(x)	x	x	x	x	x	x	X	x	x	x

Tarea 1: Información sobre la creación de la Unidad de Consejo Genético: esta actividad se desarrollará en un mes e implica la información hacia adentro de la Institución y hacia afuera.
Tarea 2. Puesta a punto de las técnicas moleculares: mientras se está desarrollando la Tarea 1 se ajustarán las técnicas moleculares.
Tarea 3. Comienzo de la actividad: concluida las Tareas 1 y 2 se comenzará con la actividad de la Unidad de Consejo genético hasta finalizar el año y el siguiente.

Dedicación de los Participantes (horas semanales para el cumplimiento del cronograma).

Daniel Lerda	Director	40 h
Santiago Bella	Co-Director	30 h
Patricia Pelliccioni	MPI	20 h
Marta Biagi	MPI	20 h
José Ludjar	Becario	10 h

3- Justificación de recursos humanos necesarios (mencionar en este punto los integrantes que participarán como MPI. Asimismo, incorporar en este punto la justificación en caso que un integrante esté participando como colaborador en más de un proyecto de investigación)

La permanencia de integrantes MPI en este proyecto data desde el año 2006, cuando comenzamos con el estudio de las aberraciones cromosómicas en tumores sólidos de Córdoba. Por otra parte, participará el Médico José Ludjar, como Becario, residente del Servicio de Oncología quién se especializará en Consejo Médico en la Cleveland Clinic, Ohio, EEUU.

IV. IMPACTO PREVISTO DEL PROYECTO

1. Contribución al avance del conocimiento científico (aporte original).

La aplicación clínica de los avances científicos que se están produciendo en el ámbito de la genética y en el cáncer, plantean nuevos retos en la organización y en la provisión de servicios sanitarios. Su impacto se extiende a los diferentes ámbitos asistenciales y repercute en la actividad, los recursos y la formación de los profesionales de diversas especialidades, a la vez que trasciende el ámbito sanitario debido a las implicaciones éticas, legales, sociales y económicas que comporta.
Los recientes descubrimientos de genes de predisposición hereditaria al cáncer han permitido el nacimiento de un nuevo campo de especialidad dentro de la oncología y la prevención del cáncer, cuyo objetivo principal no sólo es conseguir optimizar el tratamiento del cáncer sino que, a través del diagnóstico genético presintomático, identificar a aquellos individuos de alto riesgo de desarrollar determinados tipos de tumores con el fin de conseguir la detección precoz y la prevención de la neoplasia, y aumentar la supervivencia asociada al cáncer. Se está pasando de una medicina en la que los ejes principales eran el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad a una medicina basada más en la predicción y la prevención, en que las implicaciones genéticas, las intervenciones preventivas y la definición de las interacciones ambientales y genéticas juegan un papel más fundamental. Asimismo, la atención a los aspectos psicológicos y el asesoramiento personalizado forman parte del proceso asistencial.
En general, la demanda de servicios sanitarios por parte de la población sigue una tendencia creciente y previsiblemente sucederá lo mismo en el campo de la genética y del cáncer. Puesto que los recursos son limitados, hay que determinar claramente la

efectividad de las estrategias y la factibilidad de los servicios sanitarios que se ofrecen a la población, a la vez que es preciso definir los recursos necesarios y establecer la organización más adecuada para garantizar la equidad y la accesibilidad a los servicios, la calidad del proceso y la evaluación de los resultados. Así mismo, siendo los estudios genéticos presintomáticos complejos por todas las implicaciones intrínsecas asociadas, no sólo desde un punto de vista médico, sino también psicosocial, ético y legal, es imprescindible que siempre se realicen en el contexto del consejo genético.

2. Contribución a la formación de recursos humanos (becarios, tesistas, alumnos, etc). Identificar los recursos humanos en proceso de formación, de grado o de posgrado. En este último caso, informar en qué tipo de carreras se han inscripto y en qué situación se encuentran y en cuanto tiempo se calcula la finalización del proceso de formación de posgrado. Los recursos humanos en proceso de formación deben ser de la Universidad Católica de Córdoba.

El equipo de trabajo viene formando residentes y tesistas, como se explicó más arriba, en especialidades de urología, oncología y en estos momentos dermatología. El médico José Ludjar (Egresado de la UCC, medalla de oro), residente en el Servicio de Oncología de la Clínica Universitaria Reina Fabiola se formará en Consejo Genético en la Universidad de Cleveland, USA, tiene X años de formación en la especialidad y le resta X año para culminar.

3. Contribución a la respuesta/satisfacción de necesidades de nuestra sociedad.

La formación de la Unidad de Consejo Genético, ausente hasta el momento en la Provincia de Córdoba, sería un aporte a lo que manifestamos en la contribución al avance científico, es una respuesta a las necesidades insatisfechas en el ámbito medico asistencial de esta comunidad, ya que la información genética tiene un carácter único o singular, todo individuo es genéticamente irrepetible (excepto los gemelos monocigotos), es un reflejo de la individualidad de la persona y aporta la información sanitaria más personal ya que está vinculada inherentemente a la misma. Es permanente e inalterable, acompaña al individuo durante toda su vida y es, en cierta manera, indestructible. Por otra parte, es una información no voluntaria puesto que no la hemos escogido nosotros. No obstante, tal vez las dos características más importantes y que llevan asociadas el debate ético y legal más intenso son: la capacidad predictiva y el hecho de establecer un vínculo del individuo con su familia de la cual también aporta información.

4. Transferencia y vinculación.

Capacidad de transferir este conocimiento en la práctica con pacientes y en la utilidad a de adecuar pesquisas en la población general.

5. Articulación con la docencia (vinculación del proyecto con el trabajo de cátedras y/o actividades de posgrado en la UCC)

El trabajo que venimos realizando se articula con residentes de las siguientes especialidades como urología, oncología, dermatología y gastroenterología. Pudiendo en el futuro agregarse alguna otra. Este nuevo enfoque, sin dudas, es el comienzo de una etapa en la que el aporte al diagnóstico y tratamiento del cáncer, redundará en beneficio de la comunidad como así también a las investigaciones sobre cáncer. Impactará sobre la institución donde se hace la investigación al conformar un grupo de investigadores que trabajan en correlación con los médicos oncólogos y cirujanos y la puesta a punto y desarrollo de técnicas de diagnóstico. Los resultados además de su aplicación diagnóstica y terapéutica se pueden trasladar a la docencia de grado y posgrado alentando también la formación de nuevas ramas de investigación. Los diagnósticos serán más precisos y los pacientes que busquen atención en patologías oncológicas podrán tener a su alcance tratamientos más eficientes.

6. Articulación con la proyección social.

El consejo genético representa una formación plenamente profesional que convierte a los alumnos en expertos asesores del campo genético. Una labor que fundamentalmente permite orientar a pacientes y familias; ofrecer asesoramiento genético para la planificación familiar y atención médica durante todo el desarrollo embrionario, fetal y posparto; ayudar a comprender la herencia de una enfermedad genética, y advertir del riesgo de transmisión a su descendencia. Asimismo, permite aconsejar en aspectos epidemiológicos para así reducir posibles malformaciones congénitas o enfermedades hereditarias y prevenir afecciones multifactoriales, ofrecer información sobre cualquier enfermedad y qué pruebas disponibles existen, comunicar sus resultados y dar soporte durante todo el proceso.

Se intentará propiciar y establecer procesos permanentes de interacción e integración entre alumnos y las comunidades locales y regionales, a fin de contribuir a la solución de los principales problemas genéticos y propiciar el fortalecimiento social, científico y cultural, de forma responsable.

V. COMUNICACIÓN DE RESULTADOS

1- En forma pública (cuando fuera posible).

1.a en ámbitos académicos **X**

1.b a público en general

2- En forma reservada (cuando corresponda). **X**

2.a Informes reservados con cláusula de confidencialidad **X**

2b. Informes reservados sin cláusula de confidencialidad