

## WHITE PAPER

# ESTUDIOS GENÉTICOS EN CÁNCER: UNA REALIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA



**Leyre Larzabal**  
Clinical Genetics Manager

✉ genetica@dreamgenics.com  
☎ 985 088 180 | 613 031 849  
🌐 www.dreamgenics.com

## Resumen

Hoy en día, en un contexto en el que la práctica clínica está orientada hacia la Medicina Personalizada, conocer el origen genético de cada tumor en cada paciente resulta indispensable. Los estudios genéticos no solo tienen como finalidad confirmar o descartar la presencia de mutaciones genéticas hereditarias que aumentan el riesgo, respecto a la población general, de sufrir un determinado tipo de cáncer, sino para poder realizar un correcto diagnóstico que permita la selección de los tratamientos más adecuados intentando mejorar, de esta manera, la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

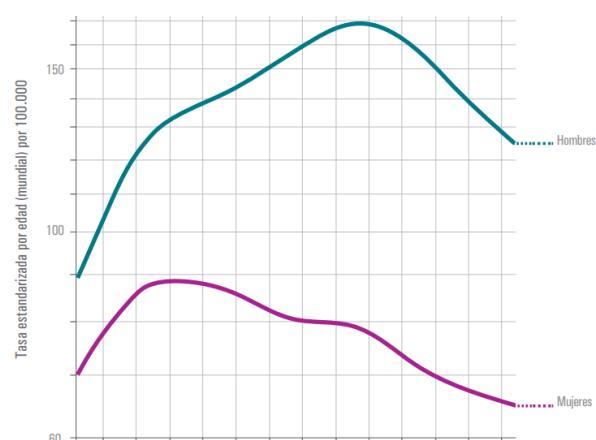
## Introducción

En España, el cáncer es una de las principales causas de morbi-mortalidad. Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en el año 2022 se alcanzarán más de 280.000 casos de cáncer diagnosticados en España. A pesar de ello, se ha observado un descenso general en la mortalidad en las últimas décadas, gracias por una parte a las campañas de diagnóstico precoz y actividades preventivas, y por otro a los avances terapéuticos y mejoras en las técnicas diagnósticas.

El cáncer puede considerarse una enfermedad genética ya que es la aparición de mutaciones en el ADN lo que va a conferir a las células la capacidad de crecer descontroladamente, evadir el

sistema inmunitario e invadir otros tejidos. Aunque la mayoría de estas alteraciones tienen un origen somático y no van a ser transmitidas a la descendencia, entre el 5-10% de todos los tumores corresponden a cánceres hereditarios. En estos casos, los pacientes presentan alteraciones en su ADN que los predisponen al desarrollo de tumores.

El conocimiento de las características genéticas del cáncer ha permitido comprender su fundamento biológico, lo que ha facilitado, en muchos casos, el diagnóstico y la detección de los pacientes con mayor riesgo y ha permitido una mejor caracterización de los tumores dando lugar al desarrollo de nuevos tratamientos personalizados.



**Figura 1.** Evolución temporal de la mortalidad estandarizada por tumores en España (SEOM 2022).

## Evolución de los estudios genéticos en cáncer

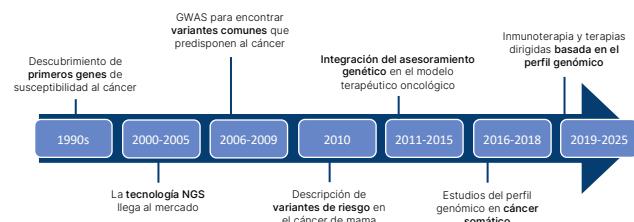
El diagnóstico del cáncer es un proceso en el que se requieren resultados provenientes de diferentes herramientas diagnósticas, tales como la historia clínica del paciente, pruebas de imagen, estudios anatómopatológicos y estudios genéticos.

Desde que en los años '70 y '80 se descubrieran los primeros oncogenes (ej. SRC y RAS) y genes supresores de tumores (ej. RB), y la década de los '90 se identificaran los primeros genes de susceptibilidad hereditaria a las condiciones más comunes, como la poliposis adenomatosa familiar (gen APC), el síndrome de Lynch (genes MMR) o el síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario (genes BRCA1 y BRCA2) hasta el día de hoy, los estudios genéticos en cáncer han ido evolucionando de una manera extraordinaria de la mano de los avances tecnológicos en secuenciación que ha tenido lugar en las últimas décadas.

El proyecto Genoma Humano permitió el desarrollo de técnicas de secuenciación cada vez más rápidas, sensibles y económicas. De esta manera, en 2005 se comercializó por primera vez la Secuenciación de Nueva Generación (NGS), estándar de análisis genético actual. La tecnología NGS ha permitido encontrar nuevos mecanismos de susceptibilidad hereditaria al cáncer, no sólo a través del estudio de múltiples genes (paneles genéticos), sino extendiendo el análisis a todos ellos (estudios de exoma) e incluso llegando a analizar todo el ADN (estudios de genoma completo).

Estas estrategias de NGS son también de aplicación en el diagnóstico de los cánceres, principalmente en los de tipo hereditario, donde la secuenciación del exoma completo permite abordar el estudio de una manera global y secuencial, ampliando el estudio hasta determinar la causa genética de la enfermedad y/o detectando variantes de riesgo presente en pacientes asintomáticos pero con antecedentes familiares en la mayoría de los casos. Este tipo de estudios requieren también un conocimiento bioinformático capaz de desarrollar las herramientas computacionales necesarias para pre-procesar, analizar, verificar e interpretar la gran cantidad de datos obtenidos haciendo que el proceso diagnóstico sea más multidisciplinar, si cabe.

Este desarrollo tecnológico permitió revelar la importancia de las alteraciones genéticas en el desarrollo del cáncer y dio lugar a la integración del asesoramiento genético dentro del modelo terapéutico en el año 2014. Además, el nuevo conocimiento sobre las bases genéticas del cáncer ha dado lugar a numerosos tratamientos dirigidos, esencial en la Medicina de Precisión hacia la que nos dirigimos.



**Figura 2.** Hitos en los estudios genéticos en cáncer.

## Aplicaciones de los estudios genéticos

Los estudios genéticos proporcionan información relevante para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes oncológicos.

En el diagnóstico, los estudios genéticos permiten conocer la existencia de mutaciones patogénicas causantes del desarrollo tumoral. Esta información ayuda a clasificar el tipo de tumor para establecer el mejor tratamiento posible. En un trabajo reciente en pacientes con sarcoma se ha demostrado que obtener el perfil tumoral completo es fundamental para un diagnóstico diferencial.

correcto. Los sarcomas se subdividen en más de 70 subtipos diferentes según sus características histológicas y su clasificación puede ser difícil incluso para los expertos.

El estudio WGS (Whole Genome Sequencing) en estos pacientes permitió que el 14% de los mismos tuviera una reclasificación diagnóstica, muchos de los cuales tuvieron también un cambio de tratamiento. Además, el diagnóstico genético sigue siendo esencial en los casos donde se sospecha de un síndrome hereditario, como el Síndrome de Lynch o el Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, entre otros. En estos casos las pruebas diagnósticas permiten identificar la presencia de mutaciones en el paciente que le confieren un mayor riesgo a desarrollar cáncer. Este conocimiento permite, por una parte, identificar otros miembros de la familia que también pertenezcan a ese grupo de riesgo y, por otra, establecer un seguimiento individualizado continuo con el objetivo de prevenir el desarrollo tumoral o realizar un diagnóstico temprano del mismo en caso de desarrollarlo.

Obtener el perfil genético de los tumores no solamente sirve para establecer un mejor diagnóstico, sino que también permite conocer su pronóstico y escoger el mejor tratamiento, tal y como resalta Bieg-Bourne en su trabajo. En él, mediante técnicas de NGS obtuvieron el perfil tumoral de más de mil pacientes con diferentes tipos de tumores. Descubrieron que casi el 95% de los pacientes tenía al menos una alteración que era diana de fármacos ya existentes, resaltando el fuerte impacto que puede tener conocer el perfil genético del tumor a la hora de escoger el tratamiento correcto.

Además, pusieron de relieve que la casi totalidad de los tumores (96,9%) presentaban un perfil molecular único, constatando, una vez más, la importancia de obtener información de cada paciente de manera individualizada para poder prescribir un tratamiento específico y dirigido a cada uno de ellos de manera personalizada. De hecho, en la práctica clínica existen numerosos ejemplos donde la identificación de una mutación genética es la responsable del uso de un fármaco u otro. El uso del trastuzumab, por ejemplo, se utiliza únicamente en aquellas pacientes con cáncer de mama cuyo tumor presenta una sobreexpresión del gen HER2.

Los estudios genómicos son también utilizados para la identificación de nuevos genes o dianas terapéuticas. Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS), por ejemplo, permiten encontrar alelos de susceptibilidad comunes y de baja penetrancia para muchas enfermedades complejas como el cáncer. Son estudios observacionales donde se analiza la frecuencia alélica de variantes genéticas de todo el genoma, polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) generalmente, en grupos de individuos con diferentes fenotipos para un rasgo o enfermedad para ver si alguna variante está asociada con ese rasgo o enfermedad concreta. Desde que en 2005 se publicó el primer trabajo GWAS en pacientes con degeneración macular, han sido muchos los estudios que han encontrado variantes relacionadas con el riesgo de desarrollar cáncer. Aunque la importancia clínica de las variantes identificadas en los estudios GWAS todavía está por aclararse, ya que en la mayoría de casos son asociaciones muy débiles que no explican gran parte del riesgo, brindan información sobre genes y vías que pueden ser importantes y que pueden ser el punto de partida para el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas.

## Conclusiones

Los estudios genéticos en el área de oncología son una realidad. Las técnicas de secuenciación masiva han ayudado en la revolución de este campo, impulsándolo hacia el estudio individualizado de toda la información genética en cada paciente para una aproximación personalizada que pueda ayudar al facultativo en el diagnóstico y en la toma de decisiones.

## Bibliografía

1. Las cifras del cáncer en España 2022. Sociedad Española de Oncología Médica.
2. Anand P, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res.* 2008 Sep;25(9):2097-116.
3. Schipper LJ, et al. Clinical Impact of Prospective Whole Genome Sequencing in Sarcoma Patients. *Cancers (Basel).* 2022 Jan 16;14(2):436
4. Bieg-Bourne CC, et al. Next-Generation Sequencing in the Clinical Setting Clarifies Patient Characteristics and Potential Actionability. *Cancer Res.* 2017 Nov 15;77(22):6313-6320.
5. Haines JL, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science.* 2005 Apr 15;308(5720):419-21.
6. Chang CQ, et al. A systematic review of cancer GWAS and candidate gene meta-analyses reveals limited overlap but similar effect sizes. *Eur J Hum Genet.* 2014 Mar;22(3):402-8.

### Contacto comercial

 [info@dreamgenics.com](mailto:info@dreamgenics.com)  
 985 088 180 | 613 038 948

### Departamento de Genética

 [genetica@dreamgenics.com](mailto:genetica@dreamgenics.com)  
 985 088 180 | 613 031 849

Esta publicación pertenece a Dreamgenics, S.L.U. La información mostrada en este documento puede estar sujeta a modificaciones sin previo aviso. Se prohíbe la reproducción total o parcial de su contenido sin el consentimiento expreso del autor. Dreamgenics, S.L.U. no asume ninguna responsabilidad por cualquier error u omisión en el contenido del mismo.