

**PERFIL FAMILIAR DE LAS MUTACIONES GENÉTICAS DE CÁNCER DE
COLON HEREDITARIO SIN POLIPOSIS EN UN CENTRO DE REFERENCIA
ONCOLÓGICO COLOMBIANO**

**INVESTIGADOR
SANDRA PATRICIA BELLO UYABÁN**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES**

**FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ**

2019

**PERFIL FAMILIAR DE LAS MUTACIONES GENÉTICAS DE CÁNCER DE
COLON HEREDITARIO SIN POLIPOSIS EN UN CENTRO DE REFERENCIA
ONCOLÓGICO COLOMBIANO**

INVESTIGADOR

SANDRA PATRICIA BELLO UYABÁN

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Presentado para optar al título de: ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA

TUTOR METODOLÓGICO

JOSE BAREÑO SILVA MD., MSc.

TUTOR TEMÁTICO

JORGE RUGELES MINDIOLA MD., MSc.

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA**

**BOGOTÁ
2019**

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“La Universidad del Rosario, la Universidad CES e IMAT oncomedica no se hacen responsables por los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	6
ABSTRACT	7
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	8
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
1.2 JUSTIFICACIÓN.....	9
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
2. MARCO TEÓRICO	11
2.1 CÁNCER DE COLON HEREDITARIO	11
2.2 EPIDEMIOLOGÍA DE CÁNCER DE COLON HEREDITARIO	11
2.3 SÍNDROME DE LYNCH.....	12
2.3.1 Diagnóstico de Síndrome de Lynch.....	13
2.3.2 Diagnóstico y asesoría genética.....	15
2.3.4 Estudios genéticos en población Colombia	17
3. OBJETIVOS.....	19
3.1 OBJETIVO GENERAL	19
3.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS	19
4. METODOLOGÍA	20
4.1 ENFOQUE METODOLÓGICO.....	20
4.2 TIPO DISEÑO DE ESTUDIO.....	20
4.3 POBLACIÓN.....	20
4.4 DISEÑO MUESTRAL	21
4.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	21
4.5.1 Criterios de inclusión	21
4.5.2 Criterios de exclusión.....	21
4.6 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	22
4.6.1 Diagrama de variables	22
4.6.2 Tabla De Variables.....	22
4.7 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	22
4.7.1 Fuente.....	23
4.7.2 Instrumento de recolección de la información.....	23
4.7.3 Proceso de obtención de la información.....	23
4.8 CONTROL ERRORES (SESGOS)	24
4.9 TÉCNICAS PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	25
5. CONSIDERACIONES ÉTICAS	26
6. RESULTADOS.....	27
6.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	27
6.2 Descripción de familias afectadas con síndrome de Lynch	30
6.3 ANÁLISIS BIVARIADO	36
7. DISCUSIÓN	38
8. CONCLUSIÓN	42
9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	43
10. ANEXOS.....	47

Anexo 1. Tabla de variables.....	47
Anexo 2. Certificado para uso de datos	49
Anexo 3. Comité de Investigación e innovación	50

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Lynch o cáncer de colon hereditario sin poliposis es la causa más común de cáncer de origen hereditario. Es una enfermedad de herencia autosómica dominante con alta penetrancia causada por mutaciones en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM* Y *PMS2*. El diagnóstico genético permite identificar portadores de mutaciones patogénicas con el objetivo de tomar medidas preventivas. El presente trabajo busca describir la proporción de pacientes con cáncer de colon hereditario que poseen mutaciones patogénicas asociado al síndrome de Lynch e identificar en las familias el estado de portador.

Metodología: Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo tipo serie de casos en pacientes con cáncer de colon hereditario y familiares a los cuales se realizó panel genético. Los participantes fueron reclutados de una institución oncológica en Montería durante el año 2016 a 2018.

Resultados: El presente estudio se realizó en 108 personas entre pacientes 63 (58.3%) y familiares 45 (41.7%). Se identificó al 60% de los pacientes con cáncer de colon hereditario mutaciones patogénicas asociadas a síndrome de Lynch y al 50.7% de portadores en sus familiares. Las variantes identificadas fueron *MLH1* (54.2%), *MSH2* (39%) y *PMS2* (3.7%).

Discusión: El presente estudio fue la primera serie de casos de síndrome de Lynch en familias del departamento de Córdoba que utiliza como método diagnóstico paneles genéticos. El perfil de mutaciones es similar a otros estudios realizados en población colombiana sin embargo se identificaron dos variantes no reportadas previamente *MSH2* c.1225C>T(p.Gln409*) y *PMS2* c.712delA (p.Ser238Alafs*20).

Palabras clave: Neoplasias colorectal hereditarias sin poliposis; Síndrome de Lynch I y II; reparación DNA mismatch; asesoramiento genético; prueba genética.

ABSTRACT

Introduction: Lynch syndrome or hereditary nonpolyposis colorectal cancer is the most common cause of hereditary cancer. Lynch syndrome (LS) is autosomal dominant disorders with high penetrance. It is caused by mutations in genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* or *EPCAM*. Genetic diagnosis has allowed identifying carriers of pathogenic mutations, the aim is to take early preventive measures. The purpose of this study is to describe the proportion of patients with hereditary colon cancer who have pathogenic mutations associated with Lynch syndrome and identify families with mutation carriers.

Methods: We performed a retrospective descriptive study from case series with patients and relatives with hereditary colon cancer who underwent a genetic sequencing panel. Study participants were recruited from the oncology institution in Monteria from 2016 to 2018.

Results: The present study was carried out in 108 people between patients 63 (58.3%) and relatives 45 (41.7%). It identified 60% of patients with hereditary colon cancer had pathogenic mutations associated with Lynch syndrome and it was possible to identify carriers of mutations in 50.7% of their relatives. The variants identified was *MLH1* (54.2%), *MSH2* (39%) and *PMS2* (3.7%).

Discussion: The current study is the first case series of Lynch syndrome in families from the Department of Córdoba that uses gene panel as a diagnostic method. The profile of mutations is similar to other studies applied in the Colombian population. Two variants *MSH2* c.1225C> T (p.Gln409 *) and *PMS2* c.712delA (p.Ser238Alafs * 20) have not been previously reported.

Key words: Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis; Lynch Syndrome I; Lynch Syndrome II; DNA Mismatch Repair; Genetic Counseling; Genetic Testing.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer de colon es el tercer cáncer más frecuente en el mundo, su mortalidad es de 8.2% pero puede llegar 52% en regiones menos desarrolladas del mundo (1). En Colombia la tasa de incidencia general es de 11.9 %, diferenciada para hombres en 11.3% y mujeres 12.5% (2). Según datos del Instituto Nacional de Cancerología entre el año 2003 a 2011 el cáncer de colon es la cuarta causa de cáncer en hombres y la tercera causa en mujeres (3).

Dentro del espectro de cáncer de colon de origen hereditario el síndrome de Lynch es la causa más común representando el 4% de los cánceres de colon hereditario, la edad promedio de presentación de este síndrome inicia a los 44 años (4). A pesar de la baja prevalencia de esta patología, los pacientes diagnosticados con este síndrome poseen un alto riesgo de desarrollar cánceres secundarios (5). Este síndrome posee un tipo de herencia autosómico dominante con penetrancia variable asociado a mutaciones en genes relacionados con el proceso de reparación por desapareamiento de bases del ADN (MMR) durante la replicación. Identificar mutaciones patogénicas en casos índices y en familias permite realizar un asesoramiento genético enfocado a tomar medidas preventivas tempranas. Portadores de mutaciones patogénicas tienen la susceptibilidad de desarrollar cáncer de colon, ovario, endometrio, gástrico, sistema nervioso central, intestino delgado, uréter o pelvis renal (6). El diagnóstico genético en familias genera un impacto en relación al diagnóstico temprano, morbilidad y mortalidad.

La identificación de mutaciones patológicas permite realizar un diagnóstico molecular más asertivo enfocado a la medicina personalizada basada en integrar información del individuo desde el punto de vista clínico, genético y ambiental (7). La medicina personalizada tiene como objetivo predecir, prevenir, realizar un abordaje personalizado pero con un enfoque poblacional. Este abordaje poblacional está basado en la heredabilidad, es decir, que proporción de la variación fenotípica de una población es atribuible a la variación genética entre los individuos (8).

Es importante considerar el impacto de la prueba genética para diagnóstico de síndrome de Lynch ha mostrado ganancias a largo plazo en la esperanza de vida y en años de vida ajustados por calidad de vida en comparación de no realizar ninguna prueba genética (9, 10)

Dado las consideraciones anteriores surge la necesidad de conocer el perfil de mutaciones genéticas en pacientes con cáncer de colon hereditario sin poliposis y el riesgo genético en sus familias. El perfil de mutaciones de la enfermedad en esta región de nuestro país, nos permite obtener información hasta el día de hoy poco descrita. Esta información contribuirá a los datos epidemiológicos genéticos en Colombia ya que hasta la fecha solo tenemos perfil de mutaciones de estudios previos realizados en población de Antioquia, Cundinamarca y Atlántico (11).

1.2 JUSTIFICACIÓN

Gracias al avance en el diagnóstico genético molecular y a la accesibilidad a este en Colombia es posible identificar mutaciones patogénicas asociadas al síndrome de Lynch. El diagnóstico genético permite establecer estrategias para la prevención y la detección temprana que permite tener un impacto en aspectos como pronóstico,

morbilidad y mortalidad asociada a estas patologías en los casos y sus familias (5, 6).

Este estudio permitirá conocer el perfil de mutaciones asociado a cáncer de colon hereditario sin poliposis en una region de Colombia y el perfil genético familiar. Esta información tendrá un impacto teórico que permitirá aportar a los datos epidemiológicos genéticos escasos en nuestra población colombiana y permitirá proponer estudios genéticos poblacionales.

Gracias al avance en las técnicas de secuenciación de siguiente generación, la reducción del tiempo en el análisis bioinformáticos y la disminución en los costos (4). El uso de paneles genéticos de riesgo para cáncer hereditario se ha incrementado bajo un contexto de asesoramiento genético en beneficio del paciente y sus familias. Además, el acceso a técnicas de biología molecular y secuenciación a nuestro país permite obtener información anteriormente desconocida de mutaciones nuevas y mutaciones propias de nuestra población.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el perfil de mutaciones patogénicas en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM* y *PMS2* en pacientes con cáncer colorectal hereditario sin poliposis de una institución oncológica en Montería y cuál es el componente genético familiar?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 CÁNCER DE COLON HEREDITARIO

El Cáncer se produce debido a una proliferación anormal y descontrolada de células generando formación tumores en los tejidos y órganos. El mayor porcentaje de los cánceres son esporádicos producidos por mutaciones somáticas en los tejidos. Sin embargo, algunos tipos de cáncer tienen una predisposición familiar dada por mutaciones heredadas en genes que confieren un riesgo específico de desarrollar la enfermedad (12, 13). Específicamente, para cáncer de colon el 70% al 80% se presenta de manera esporádica y el 20% al 30% tiene un componente hereditario potencialmente definido como causal (4).

Dentro de los síndromes de cáncer de colon hereditario podemos encontrar: el síndrome de Lynch, la poliposis adenomatosa familiar, el cáncer colorectal familiar tipo X, el síndrome de Peutz-Jeghers, el síndrome de poliposis juvenil, la poliposis asociada a MUTYH y el síndrome hamartomatoso PTEN. El síndrome de Lynch es la causa más común de cáncer colorectal de origen hereditario, con una prevalencia del 2% al 4%. (6, 14).

2.2 EPIDEMIOLOGÍA DE CÁNCER DE COLON HEREDITARIO

El cáncer de colon es el tercer cáncer más frecuente en el mundo, su mortalidad global es del 8.2% pero puede llegar 52% en regiones menos desarrolladas del mundo. El 30% de los cánceres colorectales tiene un componente familiar y el 5% son causados por mutaciones genéticas con alta penetrancia (6). En Colombia la tasa de incidencia general es de 11.9 %, discriminado para hombres en 11.3% y

mujeres 12.5% (2). Según datos del instituto nacional de cancerología entre el año 2003 a 2011 el cáncer de colon es la cuarta causa de cáncer en hombres y la tercera causa en mujeres (3).

Dentro del espectro de cáncer de colon de origen hereditario el cáncer colorectal hereditario no polipósico es la causa más común representando el 4% de los casos (6).

Un Estudio realizado en seis países de América Latina, donde fueron incluidos datos de población colombiana. Se identificaron mutaciones patogénicas relacionadas con riesgo de cáncer hereditario a través de paneles genéticos. En Colombia, las mutaciones más frecuentes fueron encontradas en los genes *MSH2* (27.8%) y *MLH1* (2.2%) relacionados con cáncer de colon hereditario. Estos datos son contrarios a los presentados en otros países latinoamericanos donde las mutaciones más frecuentes se encuentran en los genes *BRCA1* y *BRCA2* relacionados con cáncer de seno y ovario (15).

2.3 SÍNDROME DE LYNCH

El síndrome de Lynch es también conocido como cáncer colorectal hereditario no polipósico, fue descrito por el Doctor Henry T. Lynch a través de un estudio de agregación familiar en donde identificó pacientes afectados con cáncer de colon asociado a tumores gástricos y endometrio describiendo por primera vez esta condición (16) . La edad promedio de aparición de canceres en portadores de mutaciones de síndrome de Lynch es de 44 a 48 años (17, 18), este síndrome posee un tipo de herencia autosómica dominante y es producido por la mutación en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2* o la delección del gen *EPCAM* que genera

metilación del promotor *MSH2*. Estos genes codifican para las proteínas relacionadas con el proceso de reparación por desapareamiento del DNA durante la replicación celular (6, 19). Cuando se hereda una mutación de uno de los padres en alguno de estos genes cada célula del cuerpo lleva una copia defectuosa del gen y una copia funcional que mantiene la reparación del DNA en las células pero si la copia funcional sufre una mutación somática (hipótesis de doble golpe de Knudson) se produce un defecto en la reparación del DNA y por consiguiente un riesgo incrementado de desarrollar cáncer (20)

La presencia de mutaciones define la presencia del síndrome (4), las mutaciones en los genes *MLH1* y *MSH2* son las mutaciones más comunes asociadas al síndrome y representan el 90% de los casos (21). La inactivación de los genes relacionados con la reparación del DNA perturba vías celulares implicadas en la apoptosis y crecimiento tumoral afectando la expresión de genes relacionados con el control como el *TFG beta*, las *caspasas* e *IGF* (22). Este síndrome predispone a varios tipos de cáncer, el cáncer de colon es el más común cuya localización predilecta es colon derecho (riesgo estimado 50% a 80%), cáncer de endometrio (riesgo estimado 40% a 60%), cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer biliar, cáncer de vías urinarias, cáncer de intestino delgado y cáncer de páncreas (14).

2.3.1 Diagnóstico de Síndrome de Lynch

El diagnóstico de síndrome de Lynch tiene diferentes abordajes, dentro de los cuales se encuentra el enfoque clínico, modelos predictivos, estudios moleculares y estudios genéticos. El síndrome de Lynch puede ser identificado en base de la edad de presentación y las características de la historia familiar gracias a los criterios diagnósticos de Amsterdam Tabla 1, estos criterios son utilizados con el objetivo de identificar el riesgo de padecer el síndrome (17) . Inicialmente fueron

creados los criterios de Amsterdam con el objetivo de identificar familias que probablemente tuvieran el síndrome, sin embargo los criterios diagnósticos contaban con una sensibilidad baja por lo cual posteriormente fueron desarrollados los criterios de Bethesda con el fin de incrementar la capacidad de detección de individuos afectados, incluyendo la inestabilidad de micro satélite como marcador tumoral y el estudio de inmunohistoquímica para detección de proteínas (14, 23). Sin embargo, la sensibilidad de ambos criterios diagnósticos es del 40% al 80% por lo cual es necesario mejorar las estrategias diagnósticas para el síndrome (17).

Tabla 1. Criterios clínicos de Amsterdam y Bethesda

Criterios de Amsterdam II	Criterios de Bethesda
<p>Al menos tres familiares con cáncer colorectal, endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal. Se debe cumplir :</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Un individuo afectado es familiar de primer grado de los otros dos. II. Al menos dos generaciones sucesivas afectadas. III. Al menos un tumor diagnosticado antes de los 50 años. IV. Poliposis adenomatosa familiar ha sido excluida. V. Los diagnósticos de cáncer serán confirmados histopatológicamente. 	<p>Requiere al menos uno de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Cáncer colorectal diagnosticado en un paciente menor de 50 años. II. Presencia de sincrónico, metacrónico cáncer colorectal u otro tumor asociado a síndrome de Lynch. III. Cáncer colorectal diagnosticado antes de los 60 años de edad con inestabilidad de microsatélite en histología. IV. Cáncer colorectal con uno o más familiares de primera generación con cáncer colorectal u otros tumores relacionados con HNPCC. Uno de los cánceres puede ser diagnosticado antes de los 50 años. V. Cáncer colorectal diagnosticado en un individuo y dos o más familiares de primer y segundo grado con tumores asociados al síndrome de Lynch.

La inestabilidad microsatelite es un marcador característico de síndrome de Lynch con implicaciones pronósticas y terapéuticas. Esta inestabilidad es determinada por medio de marcadores genéticos llamados microsatélites, los cuales son secuencias cortas repetitivas de ADN. Los marcadores microsatélites utilizados son mononucleótidos y dinucleótidos (BAT26, BAT25, D2S123, D5S346 y D17S250), se analizan sobre el ADN extraído del tejido tumoral y pueden encontrarse aumentados o disminuidas en respuesta a la acumulación de mutaciones somáticas en oncogenes (24). La inestabilidad microsatelite puede ser identificada en más del 90% de los tumores de origen hereditario, sin embargo puede encontrarse hasta en un 15% de los cánceres colorectales esporádicos (11, 25). Otro método diagnóstico es el análisis de inmunohistoquímica en el tejido tumoral, esta técnica utiliza anticuerpos específicos dirigidos a las proteínas MLH1, MSH2, MSH6 Y PMS2 con el objetivo de identificar deficiencia o baja expresión proteica. La identificación de la disminución en la expresión de una proteína permite direccionar las pruebas genéticas con el objetivo de identificar mutaciones patogénicas deletéreas causales de estos hallazgos (14).

2.3.2 Diagnóstico y asesoría genética

El diagnóstico genético se basa en la identificación de cambios en la secuencia de DNA que tiene como consecuencia un cambio deletéreo en la proteína, posean una frecuencia alélica menor al 1% y se encuentran reportadas como patogénicas en bases de datos como Clinvar. Las mutaciones pueden ser clasificadas en missense, codón de parada prematuro o mutaciones nonsense, mutaciones en los sitios de splicing, deleciones o duplicaciones (23).

El Gold standard para identificar mutaciones es la secuenciación del DNA, la cual consiste en comparar cada par de bases de un gen de un individuo con la secuencia Wild type o de referencia, la secuenciación tiene una sensibilidad de 70% para el

diagnóstico de síndrome de Lynch (26). La secuenciación de siguiente generación permite obtener resultados rápidos y accesibles de variantes en genes de interés. Recientemente se han diseñado paneles oncológicos en donde se secuencian regiones específicas de los genes de interés relacionados con ciertos tipos de cáncer (13). Estas pruebas genéticas permiten identificar un riesgo de cáncer hereditario secundario a las mutaciones reportadas y complementadas con el pedigrí de la familia en donde se evidencia la composición familiar, el riesgo de sus integrantes y la forma como se transmiten las mutaciones. Esta información permite realizar un asesoramiento genético a los casos índice y familias de forma que se tomen medidas preventivas como: la realización de exámenes periódicos exhaustivos, la cirugía profiláctica y la quimio prevención (27).

Las pruebas genéticas que identifican mutaciones deletéreas en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* o *EPCAM* tiene múltiples beneficios, primero puede confirmar el diagnóstico de Síndrome de Lynch en un paciente y/o una familia, segundo puede determinar el estado de riesgo de miembros de la familia en donde mutaciones patogénicas están presentes de forma que permita realizar un asesoramiento genético y direccionar el manejo en personas afectadas y no afectadas (14).

Actualmente individuos portadores de mutaciones patogénicas requieren tamizaje temprano con colonoscopia a la edad de 25 años o 5 años antes de la edad del primer diagnóstico de cáncer en la familia y luego anualmente. Para cáncer ginecológico, urinario y gástrico el tamizaje de rutina se inicia a la edad de 30 a 35 años (4, 28) . Los avances en el diagnóstico genético traen como beneficio: un diagnóstico temprano y por ende una mejor sobrevida, permitir el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas y de prevención dirigida a la deficiencia en proteínas de reparación de DNA lo cual mejoraría el pronóstico de pacientes con síndrome de Lynch y permite que familiares de caso índice que no sean portadores

de mutaciones no se sometan a seguimientos innecesarios ya que tienen el riesgo de la población general (29).

La amplia biodisponibilidad en la secuenciación ha permitido generar una amplia cantidad de información genética la cual requiere un análisis bioinformático con el objetivo de interpretar el impacto funcional de las variantes genómicas, realizar un análisis integrativo entre las variantes genéticas y el fenotipo y servir como traductor de los descubrimientos moleculares dentro de una práctica médica (30). En América Latina las pruebas genéticas no están disponibles rutinariamente en los sistemas de salud pública sin embargo instituciones privadas han incrementado su uso (23)

2.3.4 Estudios genéticos en población Colombia

En el 2005 se realizó un estudio en 23 familias colombianas no relacionadas procedentes de Bogotá y Barranquilla con sospecha clínica de cáncer colorectal hereditario no polipósico que tenía como objetivo buscar mutaciones en los genes *MLH1* y *MSH2*. La tasa de detección de mutaciones fue el 48% correspondiente a la identificación de mutaciones patogénicas en 11 familias, se identificaron ocho mutaciones que incluían mutaciones en sitio de splicing, mutaciones missense y mutaciones con corrimiento en el marco de lectura que finalmente producen un codón de parada prematuro. De las ocho mutaciones identificadas cuatro fueron mutaciones nuevas, siete fueron identificadas en el gen *MLH1* y solo una en el gen *MSH2* (11).

Posteriormente en el año 2011 se realizó un estudio para caracterizar las mutaciones genéticas de síndrome de Lynch presentes en una población de Antioquia. Por medio de inmunohistoquímica. PCR cuantitativa y secuenciación. El estudio en familias de Antioquia permitió identificar dos duplicaciones en el gen

MLH1 en dos familias independientes lo cual puede ser un potencial efecto fundador (1).

En el año 2017 se realizó un estudio de caracterización molecular de pacientes con sospecha de síndrome de Lynch en Latinoamérica en donde se publicaron datos de familias colombianas procedentes de Bogotá y Antioquia. El espectro de variantes encontradas fue *MLH1* en un 54%, *MSH2* en un 43%, *MSH6* en un 10%, *PMS2* en un 3% y *EPCAM* en un 0.8%, no fue posible obtener una representación de toda Latinoamérica ya que no se tuvieron datos de países como Venezuela, Ecuador, Honduras y Nicaragua (23) .

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar el perfil de mutaciones patogénicas en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM* y *PMS2* en pacientes con cáncer colorectal hereditario sin poliposis y sus familias de una institución oncológica en Montería.

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS

1. Describir las características de la población de pacientes con cáncer de colon hereditario que posee mutaciones patogénicas asociadas a síndrome de Lynch y sus familias.
2. Identificar la proporción de pacientes con cáncer de colon que poseen mutaciones patogénicas asociadas al síndrome de Lynch.
3. Describir el perfil de mutaciones asociadas a síndrome de Lynch en familias procedentes del departamento de Córdoba.
4. Identificar a partir de análisis genético en familias de casos índice con síndrome de Lynch el componente genético que contribuye al riesgo familiar.

4. METODOLOGÍA

4.1 ENFOQUE METODOLÓGICO

La presente investigación tuvo un enfoque cuantitativo. El propósito fue describir el perfil de las mutaciones patogénicas en los genes de reparación del DNA relacionadas con síndrome de Lynch en pacientes índice con cáncer colon no polipósico de una institución oncológica de Montería y sus familias.

4.2 TIPO DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio observacional descriptivo tipo serie de casos que incluyó pacientes índices con cáncer de colon y familiares de paciente con mutaciones patogénicas asociadas al síndrome de Lynch.

4.3 POBLACIÓN

Se realizó en una institución de referencia oncológica de la ciudad de Montería IMAT Oncomedica. La población se obtuvo a través de un censo de los pacientes a quienes fue realizado un panel genético de 30 genes relacionado con cáncer hereditario. La unidad de análisis fueron los casos índices con mutaciones patogénicas de síndrome de Lynch y las familias secuenciadas.

4.4 DISEÑO MUESTRAL

No se calculó de tamaño de muestra dado que se tomó el censo de la población a la cual se realizó la prueba de panel genéticos durante el periodo de tiempo establecido para el estudio.

4.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN

4.5.1 Criterios de inclusión

Pacientes de una institución oncológica en Montería con cáncer de colon hereditario que cumplieron alguno de los siguientes criterios:

1. Cáncer de aparición temprana antes de los 50 años.
2. Antecedentes familiares de cáncer.
3. Antecedentes de un afectado con más de un cáncer primario a quien se realizó panel genético para riesgo de cáncer hereditario.
4. Familiares de primer y segundo grado de casos índice de cáncer de colon hereditario no polipósico con mutaciones patogénicas en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM* y *PMS2*.

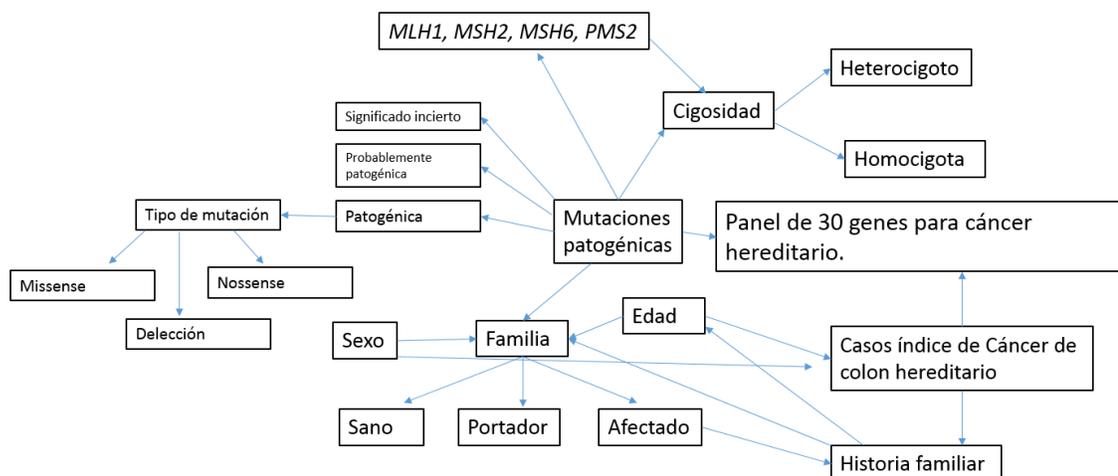
4.5.2 Criterios de exclusión

Pacientes con antecedente de enfermedad adenomatosa polipósica familiar.

4.6 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

El presente estudio analizo variables de tipo genético en familias afectadas con Síndrome de Lynch.

4.6.1 Diagrama de variables



4.6.2 Tabla De Variables

Ver Anexo 1.

4.7 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

La información se recolecto a partir de los paneles genéticos para cáncer hereditario. Las variantes reportadas se almacenaron en una base de datos de Excel ® y se revisaron las historias clínicas de la consulta de asesoría genética

oncológica para completar la base de datos con las variantes requeridas para el análisis.

4.7.1 Fuente

La fuente de recolección de información fue secundaria a partir del registro electrónico del resultado de la secuenciación del panel de 30 genes relacionados con cáncer hereditario de los participantes del estudio. Adicionalmente se obtuvo como fuente de información la historia clínica y el familiograma realizado en la consulta de asesoramiento genético oncológico por parte del experto. La información fue completada a partir de una base de datos de la institución oncológica.

4.7.2 Instrumento de recolección de la información

El instrumento de recolección de la información fue diseñado en Excel ® y la información fue recolectada por el investigador principal.

4.7.3 Proceso de obtención de la información.

Primero se solicitó a la institución IMAT oncomedica permiso para la obtención de los datos, se entregó el protocolo junto con documentos anexos solicitados a la analista de estudios clínicos institucionales quien dio la aprobación de uso de estos para el proyecto de tesis Anexo 2. El investigador principal recogió y custodio la información obtenida de las fuentes secundarias y se recolectará en el instrumento de Excel ®. Las variables fueron registradas y los participantes se agruparon con un código el cual corresponde a cada grupo familiar participante de forma que se anonimizo la identidad de los participantes.

4.8 CONTROL ERRORES (SESGOS)

Con el fin de reducir el sesgo de selección, el protocolo fue riguroso con los criterios de elegibilidad y se realizó una verificación por parte de otro investigador. El sesgo de selección se controló ya que se tomó el censo de todos los pacientes que se realizaron el panel genético. Se verificó que la muestra por conveniencia de los casos índice con diagnóstico de cáncer hereditario de colon sin poliposis y sus familiares de primer y segundo grado contaron con la información requerida de la historia clínica, árbol genealógico y los resultados del panel de secuenciación obtenidos de una muestra adecuada de ADN.

La secuenciación de los paneles de genes fue analizada por investigadores entrenados en bioinformática y genética con el fin de identificar las variantes patogénicas de acuerdo a su frecuencia alélica mínima (MAF), el tipo de mutación, si han sido reportadas previamente en predictores bioinformáticos como patogénica para ese tipo de cáncer. Se tuvo en consideración que los resultados de la secuenciación en donde la calidad de DNA de la muestra tomada es baja y fue reportada por la compañía que realiza la secuenciación no fueron tenidos en cuenta para el análisis del estudio.

Con el fin de controlar la consistencia de la información obtenida de los análisis, las variantes fueron verificadas en su totalidad en cada grupo familiar, es decir, no se permitió ningún porcentaje de inconsistencia en la información de la base de datos dado la exactitud que se requirió en los datos genéticos obtenidos. El estudio genético que se realizó fue en familias, por lo tanto, no se realizó apareamiento y los familiares que no estaban afectados fueron los controles en el estudio.

4.9 TÉCNICAS PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó un análisis univariado de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes, así como de las frecuencias de las variantes encontradas. Posteriormente, se realizó un análisis descriptivo de las variantes encontradas, la clasificación de la variable según predictores bioinformáticos y la frecuencia de las variables en la población de estudio.

Se realizó un análisis bivariado para variables categóricas utilizando la prueba estadística Ji cuadrado para determinar la asociación de los genotipos con los fenotipos.

Finalmente, se realizó una descripción de las familias analizadas del caso índice por medio de árbol genealógico identificando afectados, portadores y sanos. Es importante tener en consideración que las familias del caso índice en algunos casos no se tendrá el análisis de secuenciación de todos los familiares de primer grado por lo tanto cada familia se analizó de acuerdo a los datos completos presentes.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio retrospectivo es una investigación sin riesgo según las disposiciones del Artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 actualmente vigente. Su ejecución parte de la recuperación retrospectiva de información contenida en la historia clínica y el resultado de panel de secuenciación genética para cáncer hereditario obtenido de pacientes de una institución oncológica en Montería con cáncer de colon hereditario y familiares del caso índice con cáncer de colon hereditario no polipósico que presentaron mutaciones patogénicas en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM* y *PMS2*. Los participantes del estudio firmaron consentimiento informado institucional para el uso de datos de manera anonimizado.

Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo tipo serie de casos, de manera que no involucro la intervención o modificación de variables inherentes al sujeto de estudio ni interfirieron con el desenlace clínico de los mismos. Partiendo de lo anterior, la investigación realizada respetó y se acogió completamente los principios éticos de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía, aclarando respecto a este último principio que la información obtenida para los fines de este proyecto fue tratada con total discreción y confidencialidad. Solamente los investigadores tuvieron acceso a la información recolectada de los paneles de secuenciación e historia clínica.

Los resultados y conclusiones obtenidas a partir del estudio no serán relacionados de manera explícita con la institución hospitalaria con alguna de las partes involucradas en los procesos de atención que allí tienen lugar. El proyecto fue aprobado por el comité operativo de investigación de la Universidad CES acta 208 proy001 Anexo 3.

6. RESULTADOS

6.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

La población total de estudio fueron 108 pacientes de los cuales 45 son casos índices y 63 familiares, durante el presente estudio no se presentaron exclusiones. A partir las variables descriptivas analizadas, fue posible identificar que los casos índice con cáncer de colon hereditario no polipósico tienen una edad promedio de 41 años y presentaban mutaciones patogénicas asociadas a síndrome de Lynch en el 60% casos. De los casos índices con cáncer de colon dos pacientes tenían antecedente de cáncer metacrónico un caso con cáncer de endometrio y el otro caso con cáncer de próstata, en estos dos pacientes fueron identificadas mutaciones patogénicas en los genes MMR. Se realizó diagnóstico genético molecular en 10 familias de los casos índices con síndrome de Lynch y se identificaron mutaciones patogénicas en el 50.7% de sus familiares Tabla 2.

Tabla 2. Características sociodemográficas y genéticas de la población

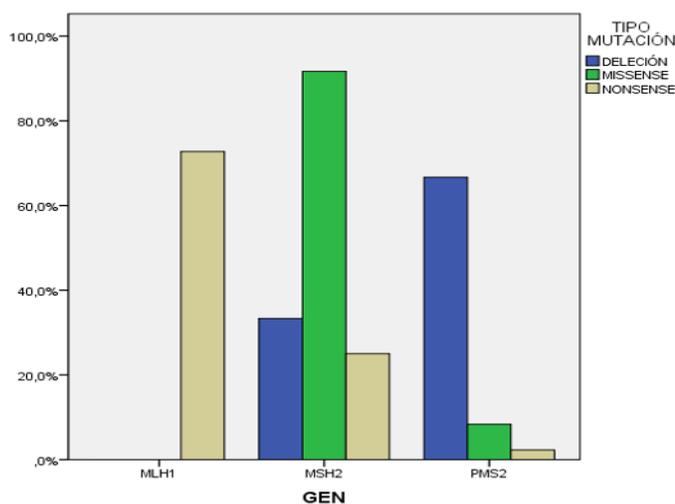
Característica	Índice	Familiar	Total
	Fa (%) N = 45	Fa (%) N=63	Fa (%) N=108
Sexo			
Femenino	18 (40)	35 (55.5)	53 (49.1)
Masculino	27 (60)	28(44.5)	55 (50.9)
Edad (Años)			
Media (DE)	48.7 (11.1)	42.3 (12.5)	44.5 (12.2)
Mediana (RIC)	49 (43-54.7)	41.5 (31-52.7)	45.5(34.2-52.7)
LI – LS	23 - 72	20-72	20-72
Dx Cáncer Colón (Años)			
Media (DE)	40.9 (10.1)		
Mediana (RIC)	42.5 (32.5 - 48.7)		
LI - LS	18-57		

Antecedentes familiares de Cáncer			
Sí	21(46.6)	63 (100)	84 (77.8)
Identificación de Variantes en genes MMR			
Mutación	27 (60)	32 (50.7)	59 (54.6)
No Mutación	18 (40)	31 (49.3)	49 (45.4)
Genes con variantes patogénicas			
<i>MLH1</i>	12 (44.4)	20 (62.5)	32 (54.2)
<i>MSH2</i>	11(40.8)	12 (37.5)	23 (39)
<i>PMS2</i>	4 (14.8)	0	4 (3.7)
Tipo de mutaciones			
Nonsense	19 (70.4)	25 (78.1)	44 (74.6)
Missense	5 (18.5)	7 (21.9)	12 (20.3)
Delección	3 (11.1)	0	3 (5.1)

Dx= Diagnóstico
MMR= Genes de reparación del ADN por desapareamiento erróneo

En los paneles genéticos realizados para riesgo de cáncer hereditario (N= 108) se identificaron variantes patogénicas en el 54.6%. De los genes relacionados con el síndrome de Lynch se identificaron variantes en el gen *MLH1* en un 54.2% seguido por el gen *MSH2* en un 39% y las mutaciones en el gen *PMS2* en un 3.7%. El tipo de variantes encontradas fueron: mutaciones Nonsense o sin sentido cuyo cambio en la secuencia de DNA provoca la aparición de un codón de terminación prematuro, mutaciones Missense cuyo cambio en la secuencia de DNA provoca un cambio de nucleótido y delecciones. En la gráfica 1 se muestra el tipo de variante encontradas de acuerdo a los genes MMR.

Grafico 1. Tipo de variantes de síndrome de Lynch en pacientes y familias de Córdoba.



El gen *MLH1* se identificó solo mutaciones que ocasionan codón de parada prematuro y por consiguiente la producción de una proteína truncada y en el gen *MSH2* y *PMS2* se identificaron los 3 tipos de mutaciones.

Las variantes encontradas se describen de acuerdo al cambio producido en la secuencia de DNA, el cambio que se produce a nivel de la proteína, el Rs o identificador en la base de datos de referencia de los polimorfismo y la clasificación de la variante de acuerdo a las herramientas predictoras bioinformáticas SIFT, PolyPhen y ClinVar Tabla 3.

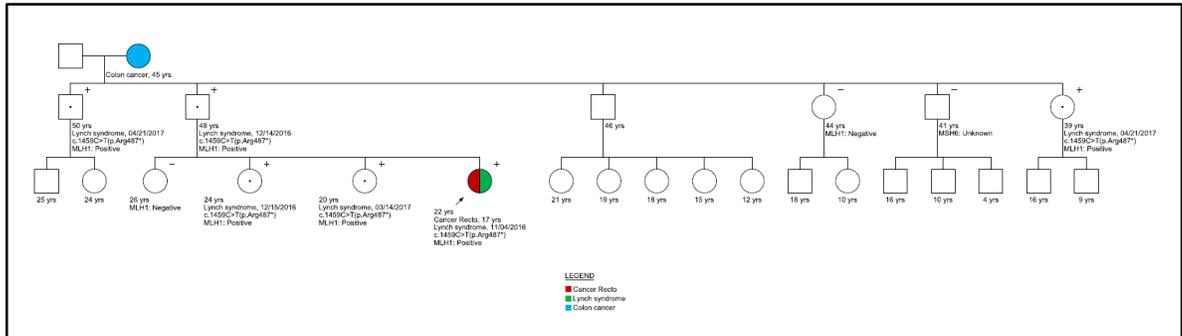
Tabla 3. Mutaciones asociadas a síndrome de Lynch en pacientes y familias.

Gen	DNA	Proteína	Rs	Índice	Flia	SIFT/ PolyPhen	Clin Var
MLH1							
	c.1459C>T	p.Arg487*	rs63749795	12/45	20/63		Patogénica
MSH2							
	c.1225C>T	p.Gln409*		1/45	3/63		Patogénica
	c.1861C>T	p.Arg621*	rs63750508	3/45	2/63		Patogénica
	c.2090G>A	p.Cys697Tyr	rs63750398	4/45	7/63	Deletéreo (0)/ Probable deletérea (0.998)	Patogénica
	c.2131C>T	p.Arg711*	rs63750636	1/45	0/63		Patogénica
	c.363T>G	p.Tyr121*	rs63750458	1/45	0/63		Patogénica
	Delección exón 5-6			1/45	0/63		Patogénica
PMS2							
	c.137G>T	p.Ser46Ile	rs121434629	1/45	0/63	Deletéreo (0.02)/ Probable deletérea (1)	Patogénica
	c.400C>T	p.Arg134*	rs63750871	1/45	0/63		Patogénica
	c.712delA	p.Ser238Alafs*20		2/45	0/63		Patogénica

6.2 Descripción de familias afectadas con síndrome de Lynch

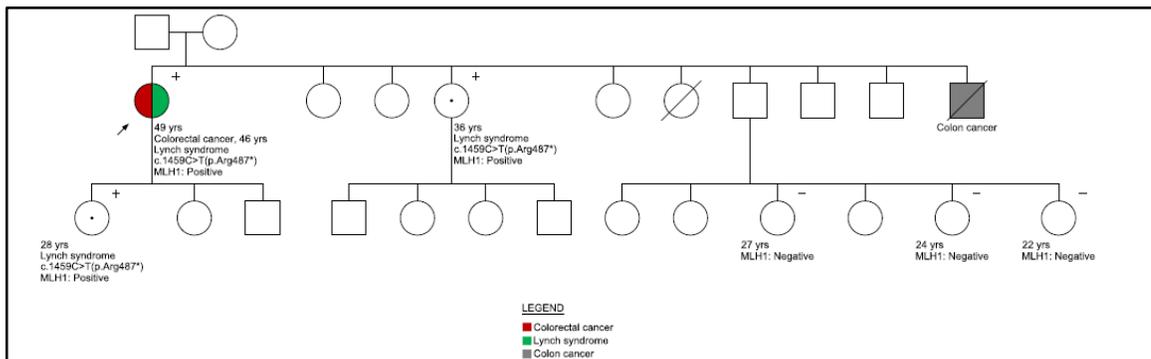
Las mutaciones de síndrome de Lynch fueron identificadas en 10 familias procedentes del departamento de Córdoba a continuación se muestran los árboles genealógicos realizados en Invitae Family History Tool, los cuales describen de forma estructurada los afectados con el fenotipo y los genotipos.

Familia 1



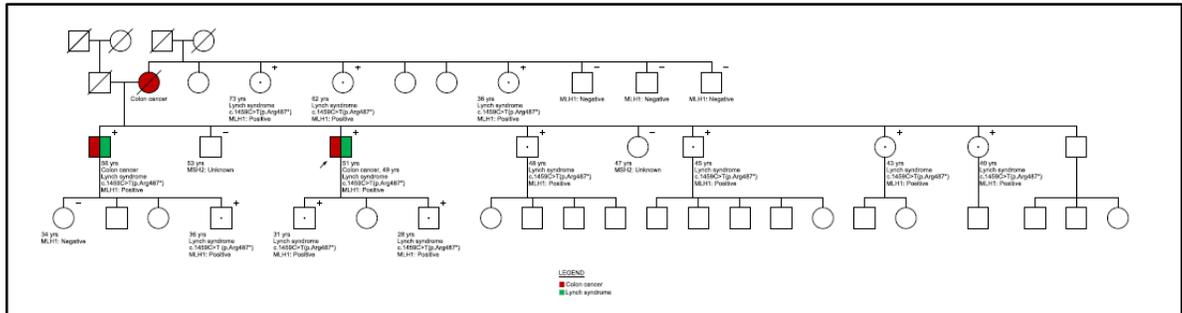
El probando de la familia 1 es una mujer con cáncer de recto diagnosticado a los 17 años con historia familiar de cáncer de colon en familiar de II grado. El probando posee una mutación patogénica en el gen *MLH1* c.1459C>T (p.Arg487*) y se identificaron portadores sanos con la misma mutación en el padre, dos hermanos y dos tíos en línea paterna.

Familia 2



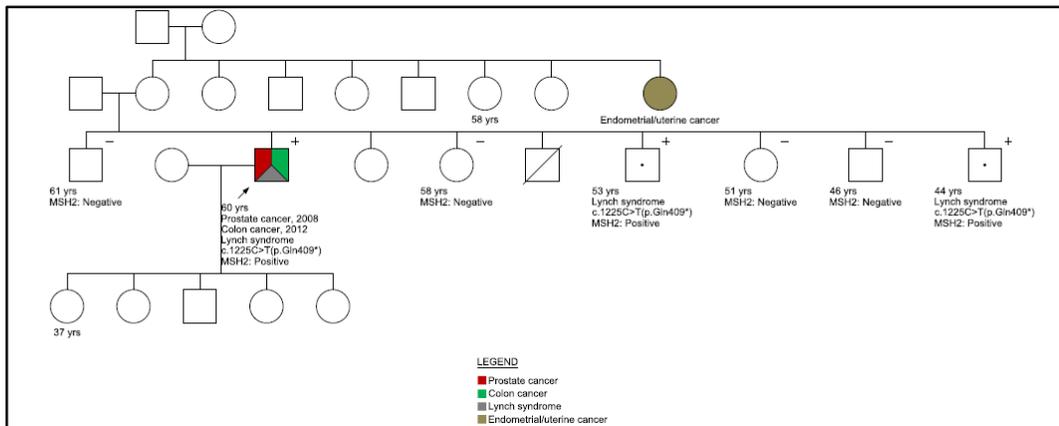
El probando de la familia 2 es una mujer con cáncer colorectal diagnosticado a los 46 años con historia familiar de hermano con cáncer de colon. El probando posee una mutación patogénica en el gen *MLH1* c.1459C>T (p.Arg487*) y se identificaron portadores sanos con la misma mutación en hijo y hermana.

Familia 3



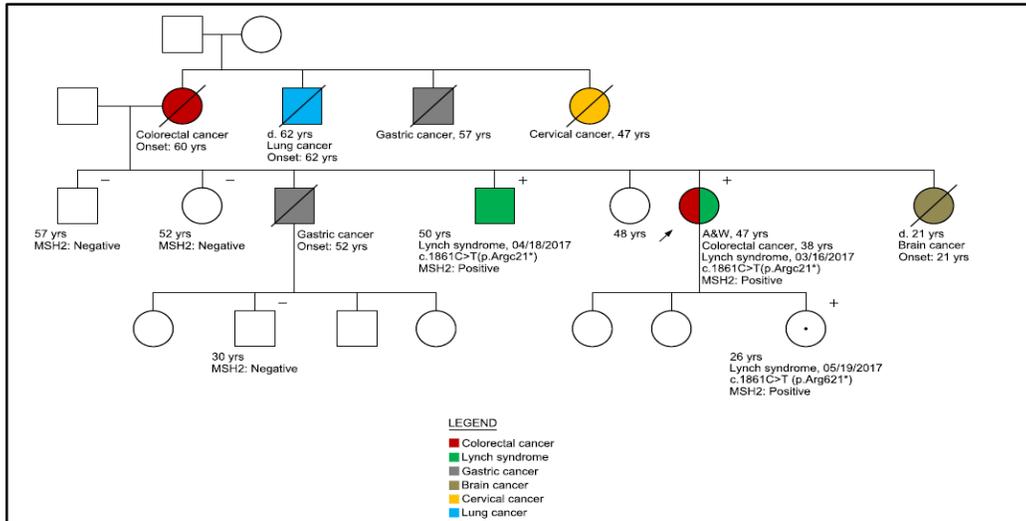
El probando de la familia 3 es un hombre con cáncer colorectal diagnosticado a los 49 años con historia familiar de hermano y madre con cáncer de colon. El probando posee una mutación patológica en el gen *MLH1* c.1459C>T (p.Arg487*) esta mutación fue identificada en hermano afectado con cáncer de colon y se identificaron portadores sanos con la misma mutación en dos hijas, dos hermanos, dos hermanas, tres tías de línea materna y una sobrina.

Familia 4



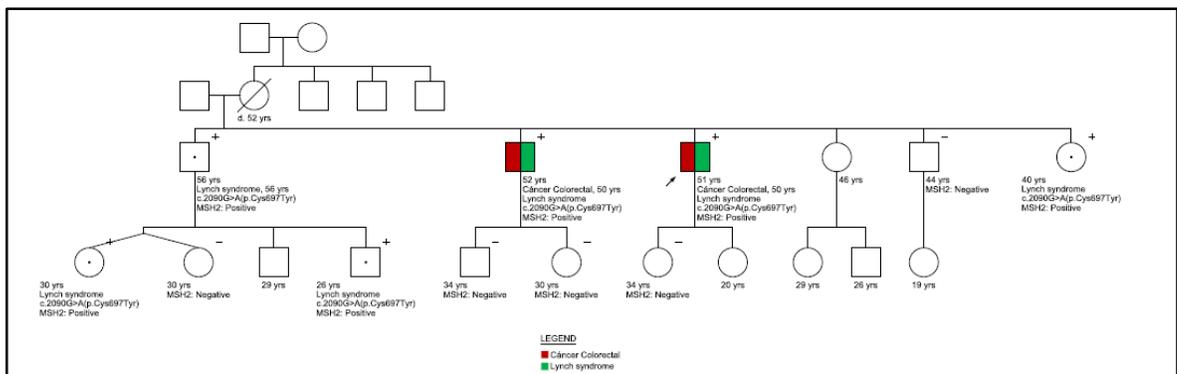
El probando de la familia 4 es un hombre con cáncer metacrónico de próstata y colon con historia familiar de cáncer de endometrio en tía materna. El probando posee una mutación patológica en el gen *MSH2* c.1225C>T (p.Gln409*) y se identificaron portadores sanos con la misma mutación en dos hermanos.

Familia 5



El probando de la familia 5 es una mujer con cáncer colorectal diagnosticado a los 47 años con historia familiar de cáncer de colorectal en madre, cáncer gástrico en hermano y tío materno, cáncer de pulmón en tío materno, cáncer de cervix en tía materna y tumor cerebral en hermano. El probando posee una mutación patogénica en el gen *MSH2* c.1861C>T (p.Argc21*) y se identificaron portadores sanos con la misma mutación en hija y hermano del caso índice.

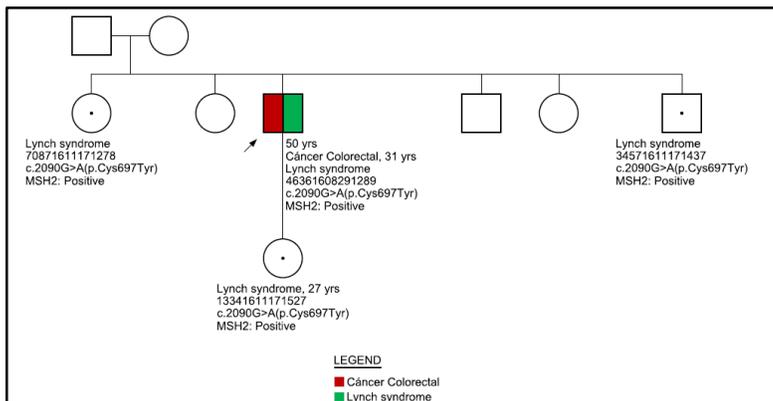
Familia 6



El probando de la familia 6 es un hombre con cáncer colorectal diagnosticado a los 50 años con historia familiar de hermano con cáncer de colon. El probando posee

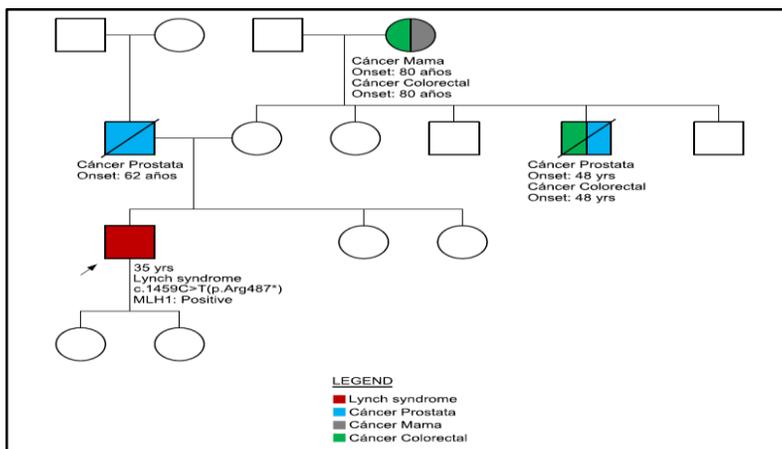
una mutación patológica en el gen *MSH2* c.2090G>A (p.Cys697Tyr) esta mutación fue identificada en hermano afectado con cáncer de colon y se identificaron portadores sanos con la misma mutación en dos hermanos y dos sobrinos.

Familia 7



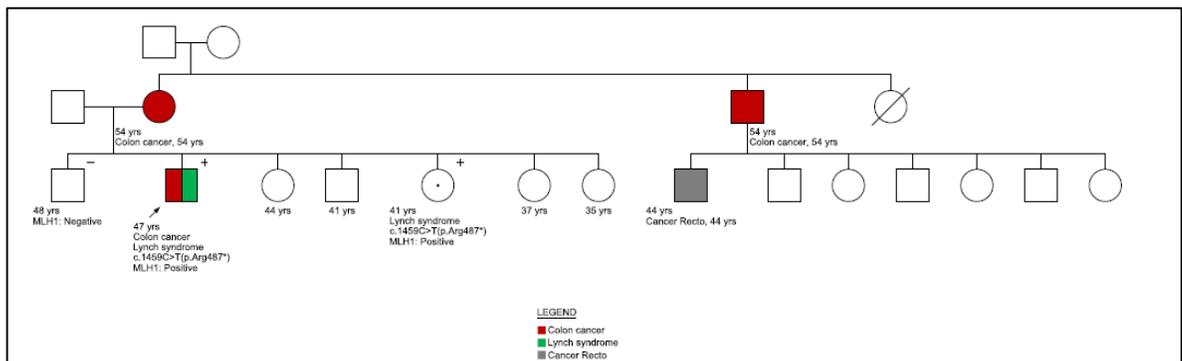
El probando de la familia 7 es un hombre con cáncer colorectal diagnosticado a los 31 años sin historia familiar de cáncer. El probando posee una mutación patológica en el gen *MSH2* c.2090G>A (p.Cys697Tyr) y se identificaron portadores sanos con la misma mutación en una hija y dos hermanos del caso índice.

Familia 8



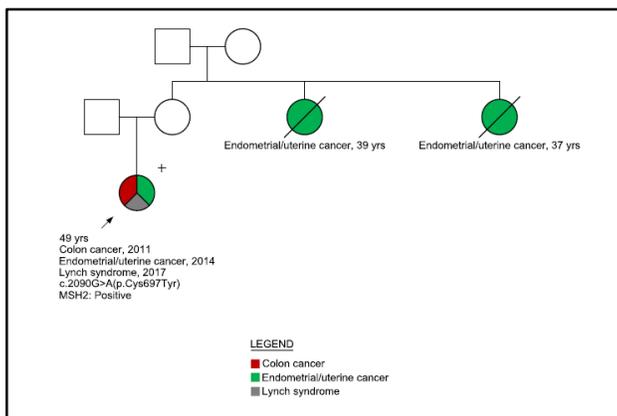
El probando de la familia 8 es un hombre con cáncer colorectal diagnosticado a los 35 años con historia familiar de padre y tío paterno con cáncer de próstata. El probando posee una mutación patogénica en el gen *MLH1* c.1459C>T (p.Arg487*).

Familia 9



El probando de la familia 9 es un hombre con cáncer de colon diagnosticado a los 47 años con historia familiar de cáncer de colon en madre y tío en línea materna. El probando posee una mutación patogénica en el gen *MLH1* c.1459C>T (p.Arg487*) y se identificaron portadores sanos con la misma mutación en hermana.

Familia 10



El probando de la familia 10 es una mujer de 49 años con cáncer metacrónico de colon y endometrio con historia familiar de cáncer de endometrio en dos tías por

línea materna. El probando posee una mutación patogénica en el gen *MSH2* c.2090G>A (p.Cys697Tyr).

6.3 ANÁLISIS BIVARIADO

El análisis bivariado se realizó para identificar asociación entre la presencia de mutaciones relacionadas con síndrome de Lynch con el desarrollo de cáncer de colon y el riesgo familiar la cual se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Análisis bivariado Síndrome de Lynch

Factores	Mutaciones síndrome de Lynch		Medida de asociación	Valor p	IC 95%
	Sí n = 59	No n = 49			
<i>Cáncer de Colón</i>					
Sí	27	18	1.45	0,89	(0,66 -3,15)
No	32	31			
<i>Antecedentes familiares de Cáncer de colon</i>					
Sí	51	33	3,09	0,017	(1,18 -8,03)
No	8	16			

Un individuo con antecedente familiar de cáncer de colon tiene 3 veces el riesgo de tener mutaciones patogénicas asociadas a síndrome de Lynch ($p=0,017$ IC [1,18 – 8,03]). Sin embargo, la presencia de mutaciones asociados a síndrome de Lynch no tuvo una asociación estadísticamente significativa con cáncer de colon.

Finalmente, se calculó la frecuencia de variables en la población de Córdoba estudiada y se comparó con las frecuencias alélicas mínimas (MAF) reportadas en bases de datos como Ensembl considerando como variantes raras cuando su frecuencia es menor a 0.05 y en la base de datos InSIGHT (International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours).

Tabla 5. Frecuencia de las Variantes

Gen	Variante	Rs	Frecuencia e la Variante	MAF	InSIGHT Clasificación
<i>MLH1</i>	c.1459C>T(p.Arg487*)	rs63749795	0,296		Clase 5 (Patogénica)
<i>MSH2</i>	c.1225C>T(p.Gln409*)		0,037		No reportada
<i>MSH2</i>	c.1861C>T(p.Arg621*)	rs63750508	0,046	< 0.01	Clase 5 (Patogénica)
<i>MSH2</i>	c.2090G>A(p.Cys697Tyr)	rs63750398	0,101		Clase 4 (Probablemente patogénica)
<i>MSH2</i>	c.2131C>T(p.Arg711*)	rs63750636	0,009	< 0.01	Clase 5 (Patogénica)
<i>MSH2</i>	c.363T>G(p.Tyr121*)	rs63750458	0,009		Clase 5 patogénica
<i>PMS2</i>	c.137G>T (p.Ser46Ile)	rs121434629	0,009	< 0.01	Clase 4 (Probablemente patogénica)
<i>PMS2</i>	c.400C>T (p.Arg134*)	rs63750871	0,009	< 0.01	Clase 5 (Patogénica)
<i>PMS2</i>	c.712delA (p.Ser238Alafs*20)		0,018		No reportada

7. DISCUSIÓN

El Síndrome de Lynch es la causa más común de cáncer de colon origen hereditario determinado por predisposición genética, gracias al avance en las técnicas de secuenciación es posible realizar un diagnóstico molecular enfocado hacia una medicina de precisión y personalizada para los pacientes y sus familias. Este síndrome se relaciona con mutaciones en los genes de reparación por apareamiento erróneo del DNA (MMR) *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* *PMS2* y deleciones en *EPCAM*. Los portadores de estas mutaciones tienen riesgo de desarrollar cáncer de colon y otros tipos de cáncer extracolónicos y por este motivo es la importancia de realizar un diagnóstico molecular temprano para la toma de medidas preventivas.

Dentro de los objetivos del presente estudio es describir el perfil de mutaciones presentes en una cohorte transversal de 45 pacientes con cáncer de colon y 10 familias no relacionadas procedentes de un centro de referencia oncológico del departamento de Córdoba, para lo cual se tomó como referencia la información procedente de paneles genéticos para cáncer hereditario. Los casos índices con diagnóstico de cáncer de colon con criterios de origen hereditario dado por historia familiar positiva de cáncer y edad de diagnóstico temprano que para esta población se presentó a una edad promedio de 41 años. El diagnóstico genético identificó que el 60% de los casos portaban mutaciones patogénicas en los genes de reparación del DNA lo cual permitió realizar el diagnóstico de síndrome de Lynch y todos los casos con cáncer metacrónico es decir que presentaron una segunda neoplasia maligna diferente a la neoplasia de colon eran portadores de mutaciones patogénicas.

Las familias de casos índice a las cuales se realizó panel genético permitió identificar portadores de mutaciones patogénicas en todas las familias

secuenciadas, el 51% de los familiares en I, II y III grado que se realizaron la prueba genética portaban mutaciones patogénicas (clase 4 y 5) en los genes de reparación por mal apareamiento de bases en el DNA permitiendo hacer un diagnóstico genético molecular preciso de Síndrome de Lynch de forma que se puedan tomar medidas preventivas de seguimiento antes del desarrollo de algún tipo de neoplasia en el marco de un asesoramiento genético donde se explica que el riesgo es multifactorial e involucra un componente genético y un componente ambiental, en este último es donde se puede hacer una intervención preventiva.

Estudios previos realizados con familias procedentes de Bogotá, Medellín y Barranquilla también identificaron mutaciones en el 88% de las familias (31) y en el presente estudio en el 100% de las familias que se realizó secuenciación se detectaron mutaciones. Gracias a estos datos es importante considerar que los pacientes con diagnóstico clínico y molecular de síndrome de Lynch requieren un asesoramiento genético para sus familias en el marco de una valoración integral.

En cuanto al perfil de mutaciones en esta población de Córdoba la mayor contribución de mutaciones en los genes de reparación de mal apareamiento de DNA fueron dadas por los genes *MLH1* y *MSH2* en un 54.2% y 39% respectivamente. Estos datos son concordantes con otros estudios realizados con población colombiana de los departamentos de Antioquia, Atlántico, Santander, Tolima y Cundinamarca y un estudio en Latinoamérica que incluyó población Colombia con síndrome de Lynch en donde utilizaron diferentes técnicas diagnósticas como estudios de inmunohistoquímica, inestabilidad microsatélite y secuenciación (11, 23, 31).

Fueron identificadas nueve mutaciones patogénicas en esta población en los genes *MLH1*, *MSH2*, *PMS2* de estas el 74.9% fueron mutaciones nonsense cuyo cambio

en la secuencia de DNA provoca la aparición de un codón de terminación prematuro. De estas variantes siete presentaron una frecuencia menor a 0.05 y se identificaron dos variantes *MSH2* c.1225C>T(p.Gln409*) y *PMS2* c.712delA (p.Ser238Alafs*20) no reportadas previamente en la base de datos de los polimorfismos, en la base de datos InSIGHT de la Sociedad Internacional de tumores gastrointestinales hereditarios y en los estudios previos realizados en población Colombiana lo cual podría sugerir un potencial efecto fundador.

Dentro de las variables estudiadas en el presente estudio se evidenció que la presencia de historia familiar de cáncer tiene 3 veces riesgo de ser portador de mutaciones patogénicas en los genes MMR ($p=0,017$ IC [1,18 – 8,03]) y es uno de los factores que determina si un paciente debe realizarse un estudio genético molecular para diagnóstico bajo el contexto de un asesoramiento genético realizado por un experto. El análisis bivariado en relación con presencia de mutaciones patogénicas y cáncer de colon no tuvo una relación estadísticamente significativa ya que el desarrollo de este no depende solo de factores genéticos, también depende de factores ambientales como la obesidad, cigarrillo etc.

A diferencia de los otros estudios realizados en la población colombiana en donde han utilizado como abordaje diagnóstico de Síndrome de Lynch pruebas basadas en inestabilidad de microsatelite e inmunohistoquímica y algunos secuenciación de Sanger. Este estudio realizó el diagnóstico molecular directamente a través de paneles genéticos en donde se secuencian regiones hotspots de genes de susceptibilidad para cáncer hereditario, estas regiones específicas de los genes son más proclives a mutaciones y han sido relacionadas con el crecimiento celular, la proliferación celular y la respuesta a antitumorales específicos. Adicionalmente varios estudios previos realizados en Colombia solo estudiaron variantes en los genes *MLH1* y *MSH2* y en el presente estudio se identificó 3 variantes en el gen

PMS2 en casos índice con cáncer de colon y una de las variantes no reportada previamente.

La descripción del perfil de variantes en el presente trabajo tiene un gran aporte para los datos epidemiológicos hasta ahora desconocidos de las variantes relacionadas con Síndrome de Lynch en esta región del país, además es benéfico para los pacientes y sus familias dado que el diagnóstico de este síndrome basado solo en criterios clínicos en ocasiones no es factible dado que el fenotipo no siempre está presente y tiene una expresividad variable. El presente estudio permitirá realizar futuros estudios prospectivos analíticos o de intervención en esta cohorte de pacientes.

Una de las limitaciones en el presente estudio fue que no contamos en la mayoría de familias con la información de estado de portador de las variantes en padres de paciente índice o probando por lo tanto no fue posible realizar un estudio genético de agregación familiar.

8. CONCLUSIÓN

El diagnóstico genético de cáncer colorectal hereditario no poliposico o síndrome de Lynch por medio de paneles de secuenciación para identificar variantes patogénicas en los pacientes y sus familias es una herramienta diagnóstica útil en la detección de pacientes en fase pre-sintomática de forma que se pueden tomar medidas preventivas y realizar un asesoramiento genético. La identificación de portadores permitirá implementar un protocolo de seguimiento y vigilancia con el objetivo de hacer diagnósticos de neoplasias asociadas al síndrome de forma temprana e impactar en la mortalidad y morbilidad de estos pacientes.

El 60% de los pacientes procedentes del Departamento de Córdoba de un centro de referencia oncológico con cáncer de colon son portadores de mutaciones patogénicas relacionadas con el síndrome de Lynch y de los familiares a los cuales se realizó la prueba genética se identificó al 51% de portadores asintomáticos.

El perfil de mutaciones relacionadas con cáncer colorectal hereditario no poliposico en esta region del país identifico variantes en el gen *MLH1* en un 54.2%, en el gen *MSH2* en un 39% y en el gen *PMS2* en un 3.7%. De estas variantes se identificó a *MSH2* c.1225C>T (p. Gln409*) y *PMS2* c.712delA (p.Ser238Alafs*20) no reportadas previamente que podría sugerir un potencial efecto fundador en esta población.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alonso-Espinaco V, Giraldez MD, Trujillo C, van der Klift H, Munoz J, Balaguer F, et al. Novel MLH1 duplication identified in Colombian families with Lynch syndrome. *Genet Med*. 2011;13(2):155-60.
2. GLOBOCAN 2012. In: Organization WH, editor. Estimated Incidence colorectal cancer, Mortality and Prevalence Worldwide in 20122012.
3. Cancerología Ind. Análisis de Situación del Cáncer en Colombia 2015. Disponible en: [https://www.cancer.gov.co/Situacion del Cancer en Colombia 2015.pdf](https://www.cancer.gov.co/Situacion_del_Cancer_en_Colombia_2015.pdf).
4. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2014;147(2):502-26.
5. Cruz-Correa M, Perez-Mayoral J, Dutil J, Echenique M, Mosquera R, Rivera-Roman K, et al. Hereditary cancer syndromes in Latino populations: genetic characterization and surveillance guidelines. *Hered Cancer Clin Pract*. 2017;15:3.
6. Patel SG, Ahnen DJ. Familial colon cancer syndromes: an update of a rapidly evolving field. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(5):428-38.
7. Mathur S, Sutton J. Personalized medicine could transform healthcare. *Biomedical Reports*. 2017;7(1):3-5.
8. Anaya JM, Duarte-Rey C, Sarmiento-Monroy JC, Bardey D, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A. Personalized medicine. Closing the gap between knowledge and clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2016;15(8):833-42.
9. Wang G, Kuppermann M, Kim B, Phillips KA, Ladabaum U. Influence of patient preferences on the cost-effectiveness of screening for lynch syndrome. *J Oncol Pract*. 2012;8(3 Suppl):e24s-30s.
10. Snowsill T, Huxley N, Hoyle M, Jones-Hughes T, Coelho H, Cooper C, et al. A model-based assessment of the cost-utility of strategies to identify Lynch syndrome in early-onset colorectal cancer patients. *BMC Cancer*. 2015;15:313.
11. Giraldo A, Gomez A, Salguero G, Garcia H, Aristizabal F, Gutierrez O, et al. MLH1 and MSH2 mutations in Colombian families with hereditary nonpolyposis

colorectal cancer (Lynch syndrome)--description of four novel mutations. *Fam Cancer*. 2005;4(4):285-90.

12. Wang Q. Cancer predisposition genes: molecular mechanisms and clinical impact on personalized cancer care: examples of Lynch and HBOC syndromes. *Acta Pharmacol Sin*. 2016;37(2):143-9.

13. Kamps R, Brandao RD, Bosch BJ, Paulussen AD, Xanthoulea S, Blok MJ, et al. Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2).

14. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2044-58.

15. Annette Leon¹ AZ, Will McFadden, Jorge Rugeles, Elizabeth S dos Santos, Herbert C Garcia, Florencia Neffa, Federico J Valdez, Viviana Bernath, Andreia Gardner, Lily Servais, Robert O'Connor, Alicia Y Zhou, Jack Ji. Genetic Insights into Hereditary Cancer Risk in the Latin American Population Color Genomics, Burlingame, CA, USA, Instituto Medico de Alta Tecnologia, Monteria, Colombia, Sirio Libanes Hospital - Oncology, Sao Paulo, Brazil, A.C.Camargo Cancer Center, Sao Paulo, Brazil, Vida en Genoma AC, Mexico City, Mexico, Laboratorio Genia, Montevideo, Uruguay, Genomics Peru, Lima, Peru, Genda Genetica y Biologia Molecular, Buenos Aires, Argentina 2017.

16. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Arch Intern Med*. 1966;117(2):206-12.

17. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med*. 2005;352(18):1851-60.

18. Lynch HT, Smyrk T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). An updated review. *Cancer*. 1996;78(6):1149-67.

19. Moller P, Seppala TT, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Gareth Evans D, et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut*. 2018;67(7):1306-16.

20. Steinke V, Engel C, Buttner R, Schackert HK, Schmiegel WH, Propping P. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)/Lynch syndrome. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(3):32-8.
21. Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev.* 2007;21(20):2525-38.
22. De Jong AE, Morreau H, Van Puijtenbroek M, Eilers PH, Wijnen J, Nagengast FM, et al. The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC. *Gastroenterology.* 2004;126(1):42-8.
23. Rossi BM, Palmero EI, Lopez-Kostner F, Sarroca C, Vaccaro CA, Spirandelli F, et al. A survey of the clinicopathological and molecular characteristics of patients with suspected Lynch syndrome in Latin America. *BMC Cancer.* 2017;17(1):623.
24. Suraweera N, Duval A, Reperant M, Vaury C, Furlan D, Leroy K, et al. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterology.* 2002;123(6):1804-11.
25. Aaltonen LA, Peltomaki P, Mecklin JP, Jarvinen H, Jass JR, Green JS, et al. Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Cancer Res.* 1994;54(7):1645-8.
26. Silva RVe, Garicochea B, Cotti G, Maranhão IC, Cutait R. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer identification and surveillance of high-risk families. *Clinics.* 2005;60:251-6.
27. Hall MJ, Obeid EI, Schwartz SC, Mantia-Smaldone G, Forman AD, Daly MB. Genetic testing for hereditary cancer predisposition: BRCA1/2, Lynch syndrome, and beyond. *Gynecol Oncol.* 2016;140(3):565-74.
28. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology.* 2001;121(1):198-213.
29. Seppala TT, Pylvanainen K, Mecklin JP. Uptake of genetic testing by the children of Lynch syndrome variant carriers across three generations. *Eur J Hum Genet.* 2017;25(11):1237-45.
30. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology,

American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2017;19(1):4-23.

31. Andrea G, Gustavo S, Herbert G, Fabio A, Oscar G, Luis Alberto A, et al. Detección de mutaciones de los genes hMLH1 y hMSH2 del sistema de reparación de malos apareamientos del ADN en familias colombianas sospechosas de cancer colorrectal no polipósico hereditario (síndrome de Lynch). *Biomédica: revista del Instituto Nacional de Salud*, Vol 25, Iss 3, Pp 315-24 (2005). 2005;25(3):315--24.

10. ANEXOS

Anexo 1. Tabla de variables

NOMBRE	ETIQUETA	VALORES	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN
Índice	Paciente con cáncer de colon hereditario no poliposico	1: si 2: no	Categoría (dicotómica)	Nominal
Edad	Años cumplidos		Cuantitativa (discreta)	Razón
Sexo	Sexo biológico	1. Masculino 2. Femenino	Categoría (dicotómica)	Nominal
Familiar	Grado de consanguinidad con caso índice	1: padre 2: madre 3: hermano 4: abuelo 5: tío 6: primo	Categoría (politómica)	Nominal
Afectado	Persona que presenta la enfermedad	1: si 2: no	Categoría (dicotómica)	Nominal
Portador	Persona que presenta la mutación patogénica pero no presenta el fenotipo la enfermedad	1: si 2: no	Categoría (dicotómica)	Nominal
Sano	Persona sin mutación y no padece la enfermedad	1: si 2: no	Categoría (dicotómica)	Nominal
Historia familiar	Antecedente familiar de cáncer	1: si 2: no	Categoría (dicotómica)	Nominal
Síndrome de Lynch	Personas con mutaciones patogénicas en los genes <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> Y <i>EPCAM</i>	1: si 2: no	Categoría (dicotómica)	Nominal
Dx primario	Diagnóstico primario es decir qué tipo de cáncer que le han diagnosticado		Categoría (politómica)	Nominal
<i>MLH1</i>	Mutación en este gen identificada en secuenciación	1: si 2: no	Categoría (dicotómica)	Nominal
<i>MSH2</i>	Mutación en este gen identificada en secuenciación	1: si 2: no	Categoría (dicotómica)	Nominal

<i>PMS2</i>	Mutación en este gen identificada en secuenciación	1: si 2: no	Categoría (dicotómica)	Nominal
<i>MLH1</i> tipo	Tipo de mutación en este gen	1: missense 2: nonsense 3: deleción	Categoría (politémica)	Nominal
<i>MSH2</i> tipo	Tipo de mutación en este gen	1: missense 2: nonsense 3: deleción	Categoría (politémica)	Nominal
<i>PMS2</i> tipo	Tipo de mutación en este gen	1: missense 2: nonsense 3: deleción	Categoría (politémica)	Nominal
Mut- <i>MLH1</i>	Mutación en el DNA codificante escrita de acuerdo a la nomenclatura internacional.		Categoría (politémica)	Nominal
Mut- <i>MSH2</i>	Mutación en el DNA codificante escrita de acuerdo a la nomenclatura internacional.		Categoría (politémica)	Nominal
Mut- <i>PMS2</i>	Mutación en el DNA codificante escrita de acuerdo a la nomenclatura internacional.		Categoría (politémica)	Nominal
Cigosidad	Estado de la mutación si afecta un alelo es heterocigoto y si afecta los dos es homocigota.	1. Heterocigoto 2. Homocigota	Categoría (dicotómica)	Nominal
Clasificación Variante	De acuerdo a los predictores bioinformáticos como es clasificada la mutación	1: patogénica 2: probablemente patogénica 3: variante de significado incierto	Categoría (politémica)	Ordinal

Anexo 2. Certificado para uso de datos



PÁG 1 DE 1

LA DIRECTORA DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIONES Y ESTUDIOS CLÍNICOS DEL
INSTITUTO MÉDICO DE ALTA TECNOLOGÍA IMAT – ONCOMÉDICA S.A.

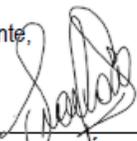
HACE CONSTAR QUE:

La Doctora **SANDRA PATRICIA BELLO UYABÁN**, identificada con cédula de ciudadanía No. **53.100.903** expedida en Bogotá D.C., desarrolló su trabajo de grado, titulado **"Perfil familiar de las mutaciones genéticas de cáncer de colon hereditario sin poliposis en un centro de referencia oncológico colombiano"** en el Instituto Médico de Alta Tecnología - ONCOMÉDICA S.A.

Durante el desarrollo del estudio ha cumplió con las políticas institucionales y se certifica la adherencia a las Buenas Prácticas Clínicas.

En constancia se expide la presente certificación el día 07 de noviembre de 2018, en el Instituto Médico de Alta Tecnología – Oncomedica S.A.

Cordialmente,



SANDRA ARUACHAN VESGA

Directora de Unidad de Investigaciones y Estudios Clínicos

Elaborado por: Estephannia Mora – Analista de estudios institucionales
Revisado por: Sandra Aruachan Vesga – Directora Unidad de Investigaciones
Copia: N/A
Anexo: N/A - folios N/A

PBX 7854344
E-mail: oncomedica@imatoncomedica.com
Calle 72, cra. 6 Vía Cereté
Montería - Córdoba.

Recuerde: imprima esta hoja solo si es realmente necesario. "Cuidemos el medio ambiente".



Anexo 3. Comité de Investigación e innovación



Medellín, 18 de febrero de 2019

Estudiante
SANDRA PATRICIA BELLO UYABAN
Especialización en Epidemiología
Bogotá

sandra.bello@urosario.edu.co

Asunto: Comunicación del Comité de Investigación e Innovación **Código: Acta208Proy001**

Proyecto: Perfil familiar de las mutaciones genéticas de cáncer de colon hereditario sin poliposis en un centro de referencia oncológico colombiano

Respetada Estudiante:

En el Comité de Investigación e Innovación de la Facultad de Medicina de nuestra Universidad se aprobó, como consta en el Acta No. 208 del 12 de febrero de 2019, su proyecto de investigación "PERFIL FAMILIAR DE LAS MUTACIONES GENÉTICAS DE CÁNCER DE COLON HEREDITARIO SIN POLIPOSIS EN UN CENTRO DE REFERENCIA ONCOLÓGICO COLOMBIANO".

Teniendo en cuenta que el proyecto se clasifica sin riesgo, según la Resolución 8430/1993, el Comité reviso desde el punto de vista ético dicho proyecto y este aval expedido se registrará en la próxima sesión del Comité Institucional de Ética para Investigación en Humanos (CIEI). Desde el CIEI (comiteeticahumanos@ces.edu.co) recibirá la comunicación de dicho aval.

Cordial saludo,



UNIVERSIDAD CES
C. C. 27 965 725
MÓNICA MARÍA MASSARO CERNILLOS MD MS
Jefe División Investigación e Innovación
FACULTAD DE MEDICINA
C. C. 27 965 725

MÓNICA M. MASSARO C, MD. MSc.
Jefe División Investigación e Innovación
Facultad de Medicina

Copia:

Dr. Carlos Trillos (carlos.trillos@urosario.edu.co) y Dra. Yolanda Torres (ytorres@ces.edu.co),
Coord. Posgrados Epidemiología Convenio CES – Univ. Rosario Dr. Hernán García. Jefe División de
Salud Pública (hgarcia@ces.edu.co)

Proyecto: **PERFIL FAMILIAR DE LAS MUTACIONES GENÉTICAS DE CÁNCER DE COLÓN HEREDITARIO SIN POLIPOSIS EN UN CENTRO DE REFERENCIA ONCOLÓGICO COLOMBIANO**
Código del proyecto: Ae-323



UNIVERSIDAD CES
Un compromiso con la excelencia
Resolución Del Ministerio de Educación Nacional No. 1377 del 22 de marzo de 2007

Medellín, 12 de abril de 2019

Doctora
SANDRA PATRICIA BELLO UYABAN
sandra.bello@urosario.edu.co

El presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad CES hace constar que luego de haber seguido el trámite de evaluación por la vía del aval expedito, acorde a lo dispuesto en el artículo 11 de la Guía Operativa del Comité de Ética en su versión 2.0., decidió avalar el componente ético y la ejecución del siguiente proyecto:

- ✓ Nombre del proyecto: **PERFIL FAMILIAR DE LAS MUTACIONES GENÉTICAS DE CÁNCER DE COLÓN HEREDITARIO SIN POLIPOSIS EN UN CENTRO DE REFERENCIA ONCOLÓGICO COLOMBIANO**
- ✓ Objetivo: Determinar el perfil de mutaciones patogénicas en los genes MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM y PMS2 en pacientes con cáncer colorectal hereditario sin poliposis de una institución oncológica en Montería y cuál es el componente genético que contribuye a la agregación familiar por medio de análisis genético en familias de pacientes índices
- ✓ Investigadora: Sandra Patricia Bello Uyaban

La decisión se fundamenta en los siguientes elementos:

El proyecto se encuentra adecuadamente clasificado de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993. Se trata de una investigación sin riesgo. Se tomarán registros de la población de 2016 hasta julio de 2018

Este aval fue refrendado en sesión e incluido acta 132 del Comité Institucional de Ética de Investigación en Seres Humanos.



RUBÉN DARIO MANRIQUE HERNÁNDEZ
Presidente
Comité de Ética en Investigación en Humanos Universidad CES.
comiteeticahumanos@ces.edu.co