

UPDATE IN CANCER GENETICS AND IMPLEMENTATION CHALLENGES FOR PRECISION MEDICINE IN LATIN AMERICA

Coordinadora: Dominguez Valentin M.¹. ¹Oslo University Hospital, Noruega.

Dominguez Valentin M.¹, P. Carvalho², B.M. Rossi³, A. Della Valle⁴, C. Vaccaro⁵. ¹Oslo University Hospital, Noruega; ²Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ³Hospital Sirio Libanes Cancer Genetics and MSc/PhD Programm, Sao Paulo, Brazil; ⁴Hospital de las Fuerzas Armadas, Montevideo, Uruguay; ⁵Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

mev_dv@yahoo.com

Latin America has undergone a rapid sociodemographic transition, and the cancer profile is now changing. However, several cancer genetic studies exist, and the shortage of human and infrastructure resources are among the limitations in this region. There is currently an incomplete picture of the risk attributable to inherited, environmental or lifestyle factors for the most common cancers in our region. Recent prospective studies suggest that the cancer risk profile is different for each genetic variant and also differs by gender, thus, the consideration of gene- and gender-specific risk estimates will be imperative when developing new clinical guidelines for precision surveillance and management for colorectal, breast, endometrial, ovarian and other cancers. Additionally, families with apparent clustering of cancer but without demonstrable pathogenic variants in cancer predisposing genes that are commonly tested for, have an increased risk for any cancer, especially in older ages. Several initiatives are ongoing in Latin America and the aim of this symposium is to know the advances of cancer genetics studies, the impact at clinical diagnosis, and the challenges to implement precision medicine in our region. The themes from the current symposium contain an update of the most common hereditary cancer studies, genetic counselling and patient surveillance and management in Latin America. In addition, collaborative studies between Latin America and Europe will be presented.

LA GENÉTICA DEL CÁNCER DE MAMA EN LATINOAMÉRICA. MUTACIONES FUNDADORAS EN BRCA1 Y BRCA2 EN CHILE, COLOMBIA, BRASIL Y MÉXICO

Carvalho P.¹. ¹Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

pcarvalho@bio.puc.cl

El cáncer de mama constituye una de las primeras causas de mortalidad por cáncer en mujeres chilenas, así como en otros países de Latinoamérica. La incidencia de cáncer de

mama en las poblaciones latinoamericanas va desde 24/100.000 a 71/100.000, siendo Argentina, Uruguay y Brasil los países con la mayor incidencia, lo cual es atribuido al mayor componente genético europeo. En relación a la genética del cáncer de mama desde hace 25 años es ampliamente conocido que mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 confieren un alto riesgo al cáncer de mama. En diversos países latinoamericanos se ha realizado el estudio de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 en pacientes con cáncer de mama, con antecedentes familiares o hereditarios. Se encontró un 13,7 a un 26,3% de portadoras de una mutación en BRCA1 o BRCA2, en Chile, Argentina, Colombia, Uruguay y Venezuela. La mayoría de las mutaciones encontradas no son compartidas entre las poblaciones analizadas. Las poblaciones que comparten mutaciones son: Brasil/Argentina (13), México/Argentina (8), Chile/Argentina (7) y Chile/Brasil (6). Interesante es el hallazgo de mutaciones fundadoras en algunas de nuestras poblaciones, como son el caso de Chile (4 mutaciones en BRCA1 y 5 en BRCA2), México (BRCA1 delección exones 9–12), Brasil (BRCA1 5382insC), Colombia (BRCA1 3450delCAAG, A1708E, y BRCA2 3034del4) en la región de Bogotá. Sin duda se ha avanzado en medicina de precisión en Latinoamérica, pero la escasez de recursos para la Ciencia y las largas distancias entre los países son dificultades que deberemos superar en conjunto.

PRECISION MEDICINE FOR BREAST AND OVARIAN CANCER IN LATIN AMERICA

Rossi B.M.¹, E.I. Palmero¹. ¹Brazil.

bmrossi@oncocentro.com

Breast cancer is the most prevalent tumor in women. About 5-10% of all breast cancer cases present hereditary predisposition, mainly related to *BRCA1* and *BRCA2* genes, which also increase the risk for ovarian cancer. There are other genes responsible for increased risk of breast cancer, but its diagnosis occurs with less frequency: *TP53*, *PALB2*, *CHECK2*, *ATM*, *BARD1*, *RAD51*. In Latin America some studies have been conducted in recent years, showing the same worldwide tendency of pathogenic variant frequencies in the main predisposing genes, but with some regional particularities. Dutil *et al.* evaluating 33 studies published between 1994 and 2015 with pathogenic variants in *BRCA1/2*, with 4,835 patients from 13 countries, found 167 unique variants. Alemar *et al.* found 19.1% of pathogenic variants in *BRCA1/2* in 418 probands of Brazilian families, including 5.7% new frameshift variants. Jara *et al.* reviewing 47 studies on *BRCA1/2*, from 12 countries in Latin America, between 2002 and 2017, found a total of 190 different pathogenic variants. At the Sírío-Libanês Hospital in São Paulo, Brazil, the Hereditary Cancer Registry of the Cancer Genetics Department currently has 2,200 families registered with suspected hereditary predisposition to cancer. Families with breast cancer represent about two-thirds of the cases and the genes *BRCA1/2* with pathogenic variants are the most frequent (found in ~19.5%).

ESTRATEGIAS Y RECOMENDACIONES OFICIALES NACIONALES PARA SÍNDROMES HEREDITARIOS

Della Valle A.¹, F. Neffa². ¹Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevideo; ²Grupo Colaborativo Uruguayo de Investigación de Afecciones Oncológicas Hereditarias (GCU), Latin American-Grupo Estudio Tumores Hereditarios (LA-GETH), Uruguay.

adellavalle@hc.edu.uy

El GCU es un centro de referencia nacional para el registro, diagnóstico y control evolutivo de familias portadoras de cáncer hereditario. Hasta el momento son más de 1700 familias, y cada familia tiene un promedio de 20 integrantes, por lo que nuestro núcleo de pacientes llega a aproximadamente 50.000 personas. Destacamos 1163 síndromes clínicos de cáncer hereditario y 629 pacientes que no cumplen con criterios internacionales para un síndrome específico, pero sí pueden corresponder al espectro tumoral de un gen puntual. Hemos logrado centralizar, en pacientes de la esfera pública y privada, la consulta oncogenética. A través de la misma se evalúa la necesidad de un determinado estudio genético. El 10% de los pacientes portadores de cáncer se benefician de esta estrategia y con ellos sus familias. Actualmente hemos encontrado 134 mutaciones patogénicas en familias de nuestro registro. En cuanto se determinan, se realiza el contacto con el resto de los familiares directos implicados y se hacen recomendaciones de prevención y seguimiento a cada uno en particular. En las familias que no se encuentran mutaciones genéticas patogénicas, pero cumplen los clínicos, se ingresan en un plan de seguimiento y se ponen en marcha estudios colaborativos internacionales. En América Latina no existen recomendaciones regionales, por lo que sería oportuno establecer estrategias y recomendaciones oficiales.

NUEVOS GENES EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO

Vaccaro C.¹. ¹Hospital Italiano Buenos Aires, Argentina.

carlos.vaccaro@hospitalitaliano.org.ar

En conjunto, los síndromes de cáncer colorrectales hereditarios mendelianos (ej. síndrome de Lynch, Poliposis adenomatosa familiar) representan un 5-10% de todos los CCR. Basado en estudios gemelos en registros de Suecia y Finlandia, se estimó que la carga hereditaria es en promedio del 30%. La aparente discrepancia está explicada con el concepto de “*Missing Heritability*”. Se considera que la misma sería de naturaleza multifactorial, es decir, que puede estar asociada con variantes genéticas que, posiblemente en conjunción con otros factores, pueden explicar agregaciones familiares sin un claro patrón de herencia dominante o recesiva. Para explicar las causas de este fenómeno existen dos hipótesis contrastantes: la “CDCV” (*Common Disease Common Variant*) y la “CDRV” (*Common Disease Rare Variant*). La hipótesis del CDCV postula que las variantes de

susceptibilidad de bajo riesgo que ocurren en >1% de la población puede contribuir al desarrollo de CRC. Por el contrario, la hipótesis del CDRV postula que muchas variantes raras, con frecuencias <1% de la población puede contribuir al desarrollo del CCR. La mayoría de los estudios en genes candidatos iniciales carecieron de sensibilidad y resolución genómica para abordar esta última hipótesis y la identificación “*high-throughput*” de las variantes encontradas en más del 1% de la población sólo se hizo factible después de la introducción de técnicas de genotipificación masivas que permiten estudios de asociación del genoma (GWAS). En la presentación se desarrollarán aspectos clínicos y moleculares de los nuevos genes.
