

Genes de susceptibilidad a cáncer de mama

Fabio Salamanca-Gómez*

El cáncer de mama es una de las neoplasias más frecuentes en la población. En Estados Unidos se estima que ocurren cerca de 200,000 casos nuevos por año, y en México ocupa el segundo lugar como causa de mortalidad en el sexo femenino. La mayoría de estos tumores son esporádicos, pero cerca del 10% tienen un claro componente genético. En estos casos la neoplasia aparece a edades más tempranas, frecuentemente es de compromiso bilateral, existe asociación con cáncer de ovario, y con frecuencia también se presenta en hombres.

Mediante el empleo de las enzimas de restricción fue posible, hace un lustro, determinar polimorfismos de restricción que indicaban la presencia de un gen de susceptibilidad para esta neoplasia, denominado por sus siglas en inglés BRCA 1, en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21). Esta localización, llevada a cabo por el grupo de Marie-Claire King, de la Universidad de California, Berkeley, fue el punto de partida de una intensa investigación para establecer la secuencia del gen, conocer su naturaleza e identificar sus mutaciones.

Muy recientemente el gen ha sido clonado, se han reconocido las principales mutaciones en estudios familiares y su naturaleza indica que se trata de un gen supresor o antioncogen.

Casi simultáneamente con estos estudios pudo identificarse otro gen de susceptibilidad, denominado BRCA 2, que explica del 40 al 50% de los casos heredados y que está localizado en el brazo largo del cromosoma 13 (13q12-13).

Se estima que las mutaciones heredadas de cada uno de estos genes de susceptibilidad se encuentran con una frecuencia de 1 en 200 mujeres. Existen, sin embargo, algunas diferencias importantes entre los dos genes: las mutaciones de BRCA 1 explican la mayoría de los casos familiares de asociación de cáncer de mama con cáncer de ovario, implica un riesgo 4 veces mayor para cáncer de colon y los varones portadores de estas mutaciones tienen un riesgo 3 veces mayor para cáncer de próstata. Las mutaciones de BRCA 2 se encuentran con mayor frecuencia en aquellas familias que tienen al menos un caso de varones con cáncer de mama.

Un tercer gen que implica susceptibilidad a esta neoplasia y que reviste gran interés, dada su frecuencia en la población general, es el gen responsable de la ataxia telangiectasia. Esta es una entidad autosómica recesiva caracterizada por ataxia cerebelar progresiva, telangiectasias, particularmente en las conjuntivas, infecciones pulmonares frecuentes, inestabilidad cromosómica y frecuente complicación con leucemias y linfomas.

* Académico Numerario. Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS.

Durante mucho tiempo se supuso que había heterogeneidad genética en este padecimiento, pero recientemente se ha establecido que las mutaciones, en todos los grupos de complementación, corresponden a un único gen localizado en el brazo largo del cromosoma 11 (11q22-23), cuyo producto es muy similar a la fosfatidilinositol-3 quinasa (PI-3 quinasa). En condiciones normales el gen previene la muerte celular programada o apoptosis, controla la respuesta inmune, detecta el daño ocasionado en el DNA y bloquea el ciclo celular para permitir su reparación.

Los individuos heterocigotos para el gen (cerca del 1% de la población) presentan igualmente predisposición al cáncer e incrementada sensibilidad a la radiación. Las mujeres heterocigotas tienen un riesgo 5 veces mayor para el cáncer de mama. Este gen resulta, entonces, la causa única hereditaria más común responsable de la neoplasia.

El descubrimiento de estos genes de susceptibilidad permite hacer diagnósticos predictivos en familias con antecedentes de estas neoplasias. Para su aplicación en la población general se requiere precisar la frecuencia de los polimorfismos que no implican un riesgo incrementado de cáncer. Por otra parte, en relación con los estudios de seguimiento y control, debe tenerse precaución con los procedimientos diagnósticos que implican exposición a rayos X, como la mamografía, por la sensibilidad a los rayos X que presentan las

heterocigotas para el gen de la ataxia telangiectasia.

En el asesoramiento genético de estas familias debe tenerse especial atención con las respuestas psicológicas, los cambios de comportamiento, las modificaciones en la dinámica familiar, las actitudes hacia algunos procedimientos profilácticos como la mastectomía o la ooforectomía y los dilemas éticos y sociales que los estudios presintomáticos implican.

Referencias

1. Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, Cochran C, Harshman K y cols. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science* 1994; 266: 120-122.
2. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D y cols. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265: 2088-2090.
3. Struwing JP, Brody LC, Erdos MR, Kase RG, Giambresini TR y cols. Detection of eight BRCA1 mutations in 10 breast/ovarian cancer families, including 1 family with male breast cancer. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1-7.
4. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y y cols. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995; 268: 1749-1753.
5. Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, Marajve SD, Rebbeck TR y cols. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. *JAMA* 1995; 273: 577-585.