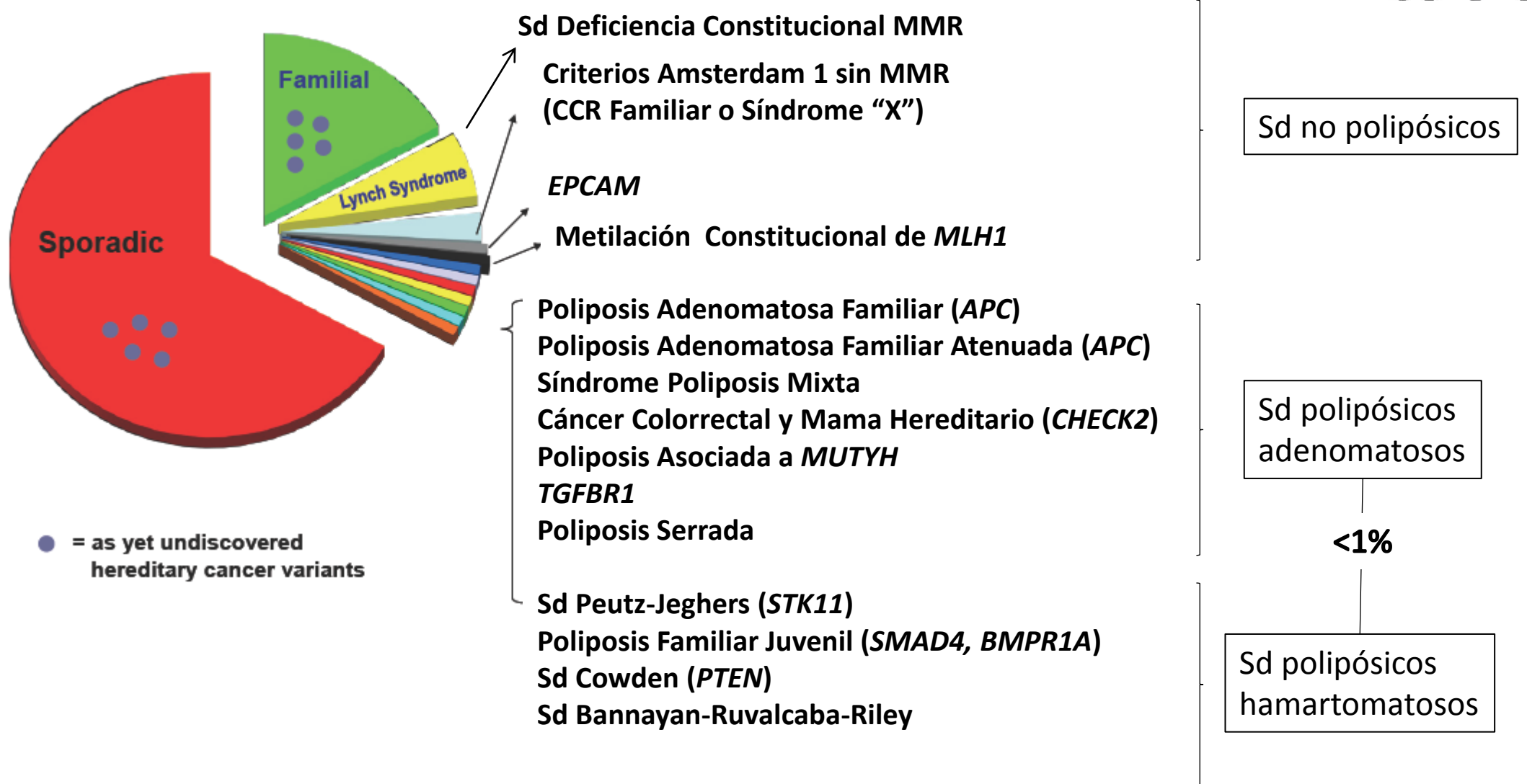


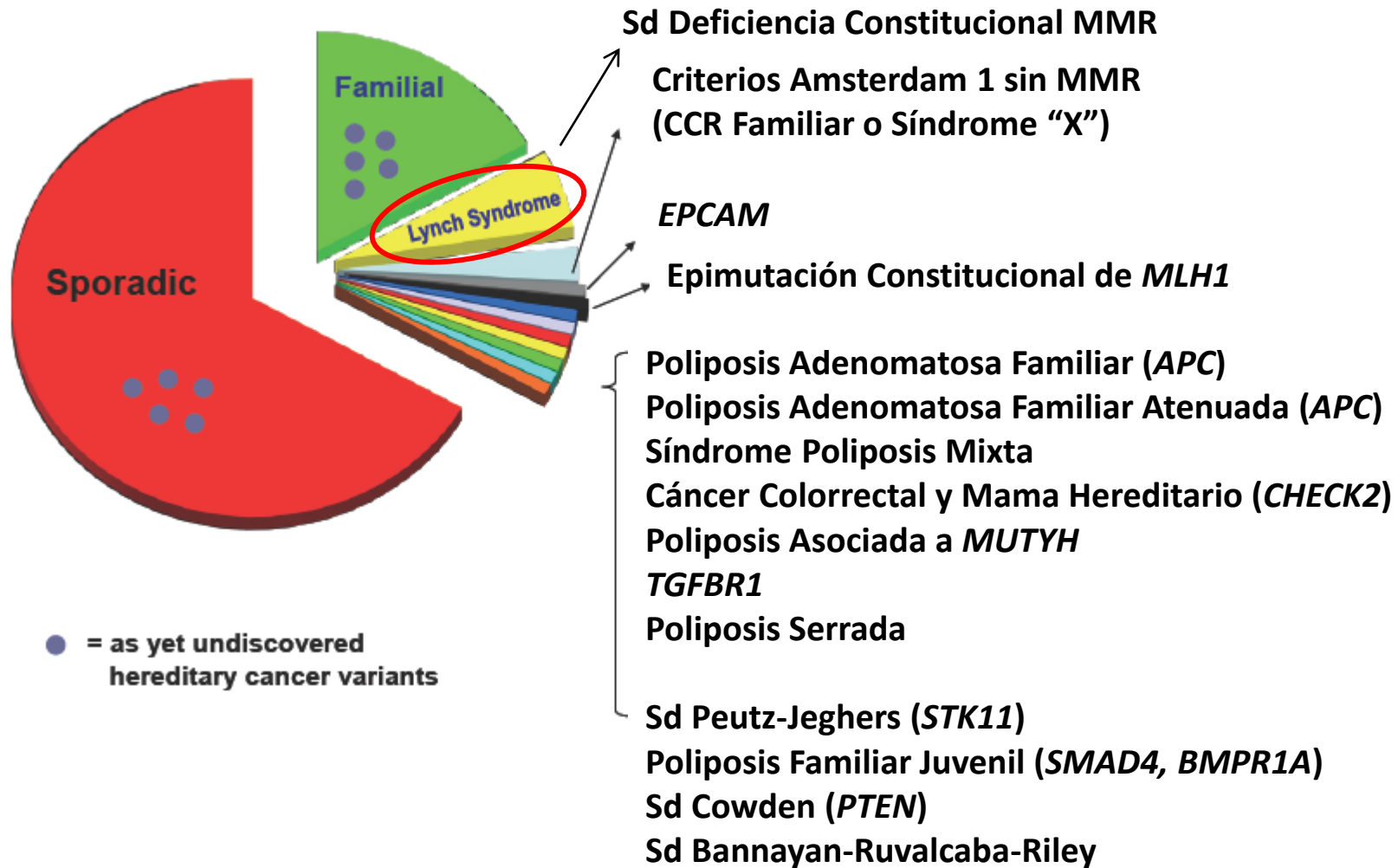
Cáncer de Colon Hereditario Síndrome de Lynch

Eva Musulén

Cáncer colorrectal hereditario



Cáncer colorrectal hereditario



Sd no polipósicos

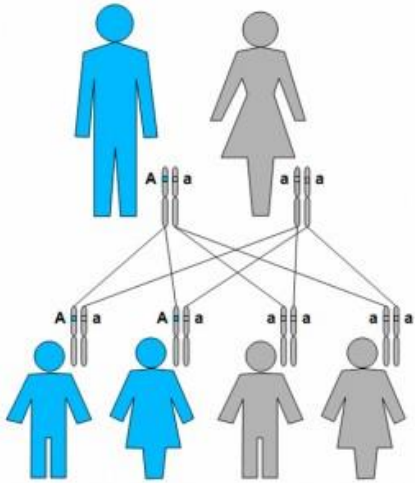
Sd polipósicos adenomatosos

<1%

Sd polipósicos hamartomatosos

Síndrome de Lynch

5-10% CCR hereditario



-50

Autosómico dominante

La probabilidad de heredar el síndrome es del 50% con independencia del sexo

La aparición del cáncer se produce en **edades precoces** (media 49,7 a)



Sd Lynch tipo I

Predispone a la aparición de cáncer de colon

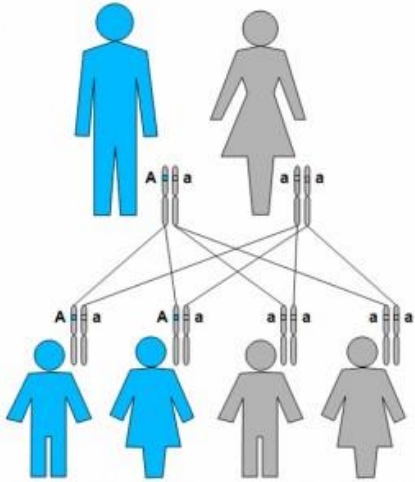


Sd Lynch tipo II

Y además de endometrio, estómago, ovario y vía urinaria

Síndrome de Lynch

5-10% CCR hereditario



-50

Autosómico dominante

La probabilidad de heredar el síndrome es del 50% con independencia del sexo

La aparición del cáncer se produce en **edades precoces** (media 49,7 a)



Sd Lynch tipo I

Predispone a la aparición de cáncer de colon



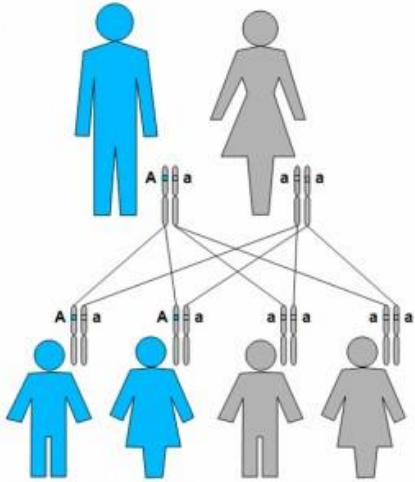
Sd Lynch tipo II

Y además de endometrio, estómago, ovario y vía urinaria

- Ca de intestino delgado (MSH2 y MLH1)
- Ca hepatobiliar (MSH2 y MLH1)
- Ca pancreático (MSH2 y MLH1)
- Car gástrico (MSH2 y MLH1)
- Ca no seroso de ovario (MSH2 y MLH1)
- Ca de pelvis renal (MSH2 y MSH6)
- Ca de uréter (MSH2 y MSH6)
- Ca de vejiga urinaria (MSH2 y MSH6)
- Ca y adenoma de glándula sebácea (síndrome de Muir-Torre)
- Ca de próstata (MSH2)
- Ca de mama (MLH1)
- Cáncer del sistema nervioso central

Síndrome de Lynch

5-10% CCR hereditario



-50

Autosómico dominante

La probabilidad de heredar el síndrome es del 50% con independencia del sexo

La aparición del cáncer se produce en **edades precoces** (media 49,7 a)



Sd Lynch tipo I

Predispone a la aparición de cáncer de colon



Sd Lynch tipo II

Y además de endometrio, estómago, ovario y vía urinaria

70%

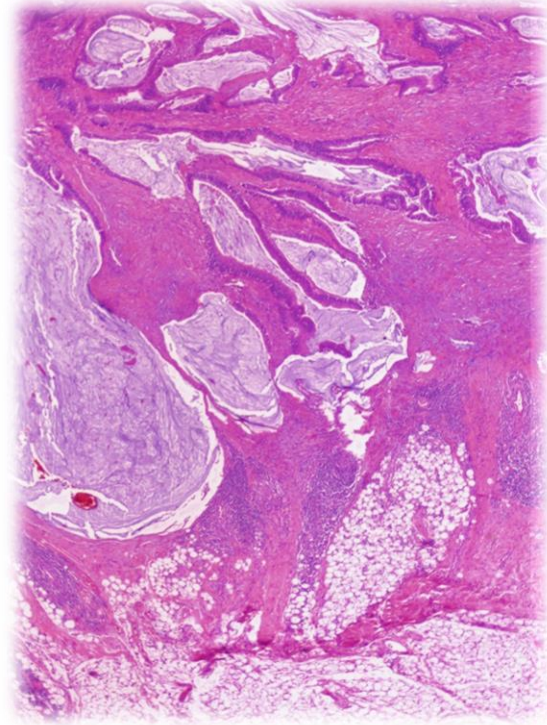
Riesgo que tienen los afectados de **desarrollar un cáncer**

Síndrome de Lynch

Características tumorales



Localización
Los carcinomas
suelen
aparecer en el
colon derecho



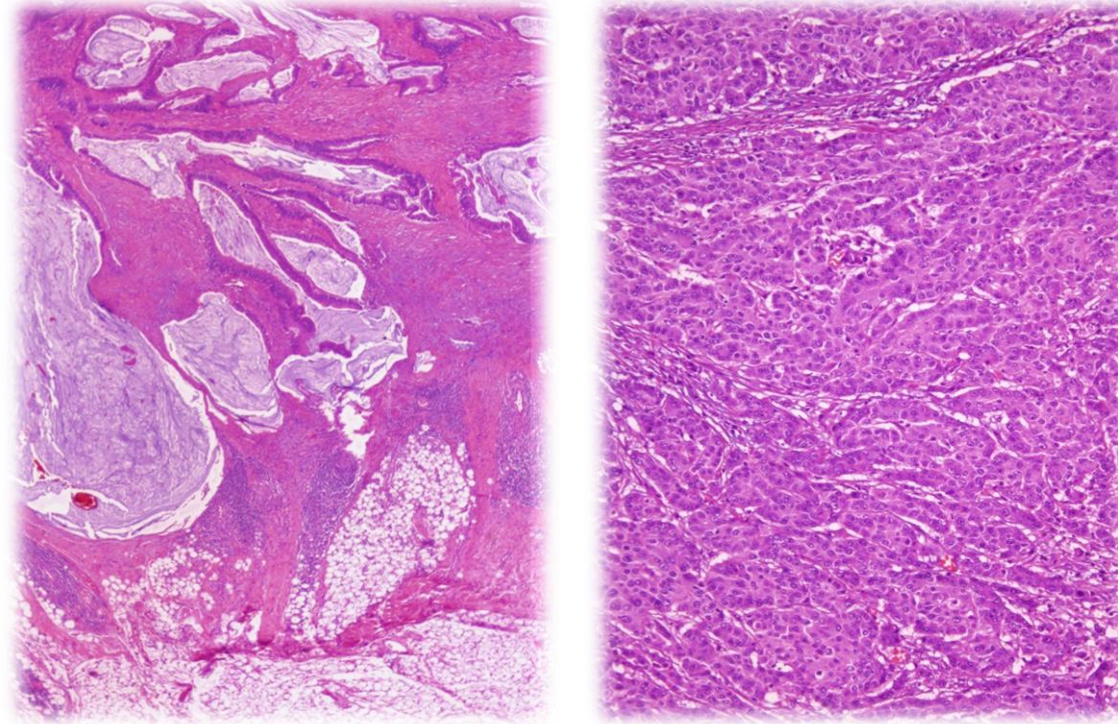
Histología
Mucinoso
Medular
Anillo de sello
Patrones mixtos

Síndrome de Lynch

Características tumorales



Localización
Los carcinomas
suelen
aparecer en el
colon derecho



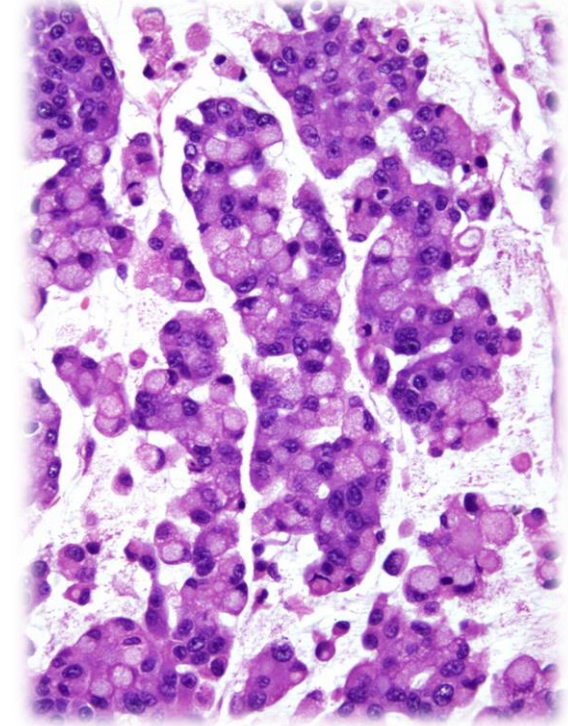
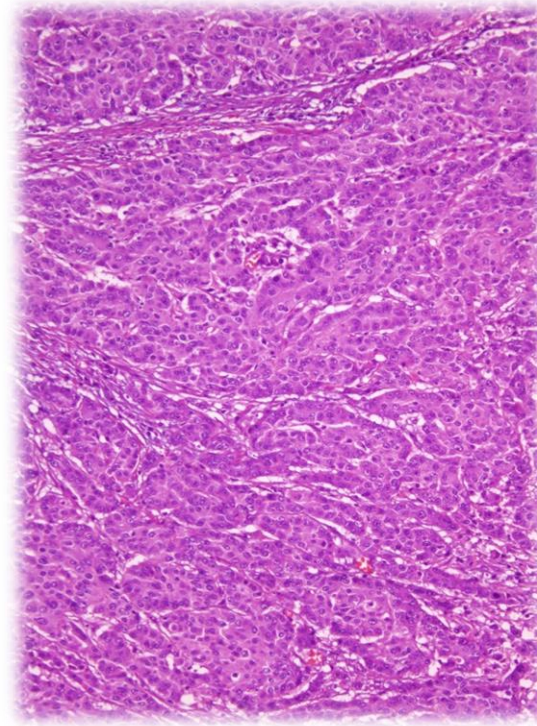
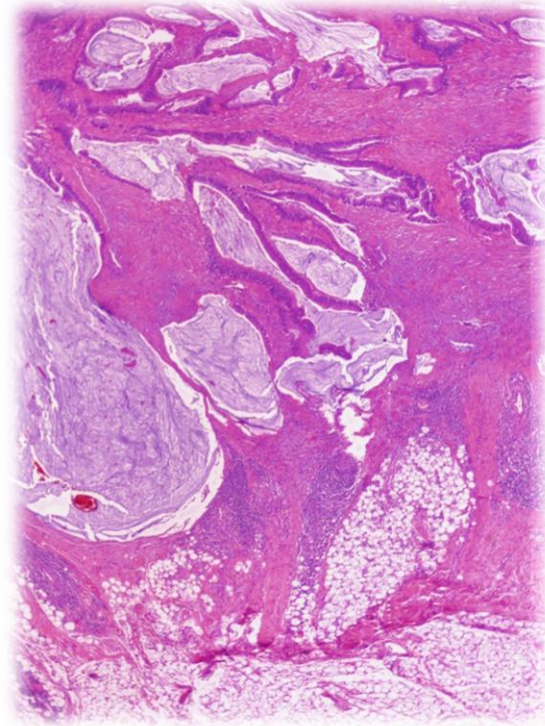
Histología
Mucinoso
Medular
Anillo de sello
Patrones mixtos

Síndrome de Lynch

Características tumorales



Localización
Los carcinomas
suelen
aparecer en el
colon derecho



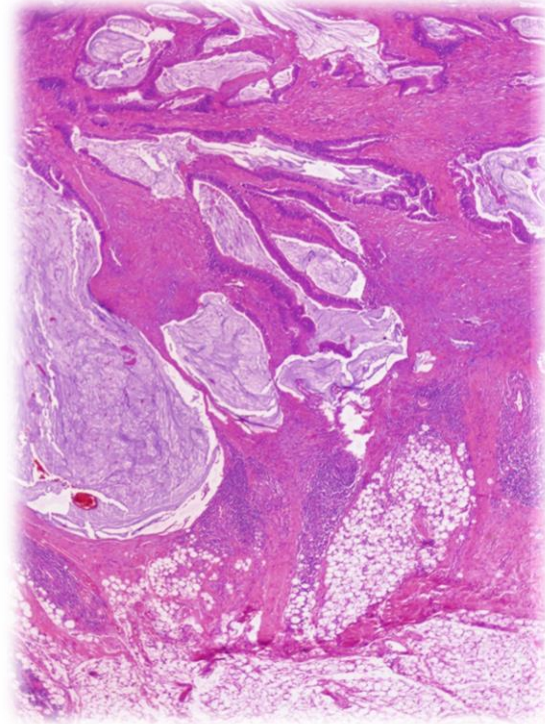
Histología
Mucinoso
Medular
Anillo de sello
Patrones mixtos

Síndrome de Lynch

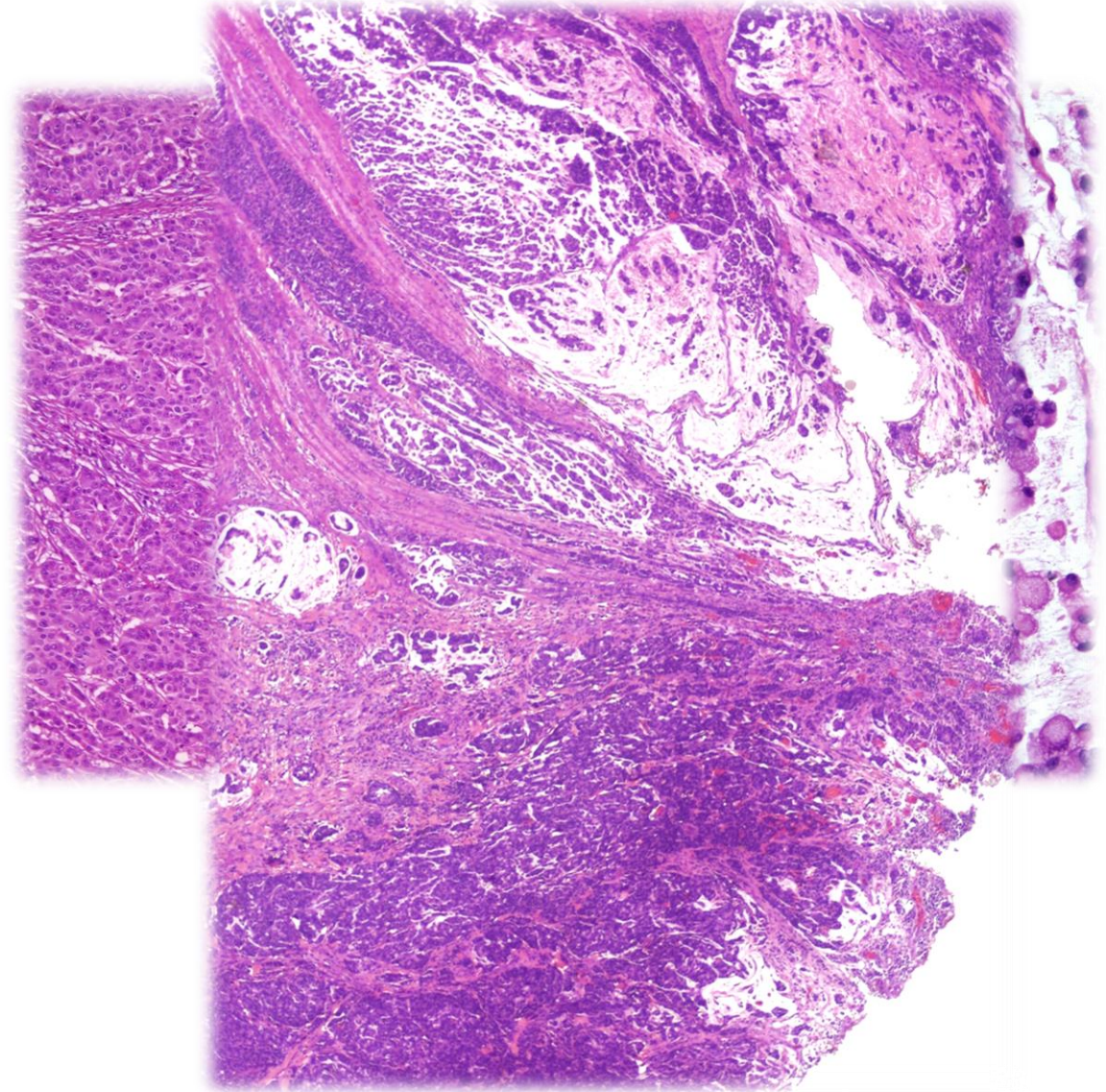
Características tumorales



Localización
Los carcinomas
suelen
aparecer en el
colon derecho



Histología
Mucinoso
Medular
Anillo de sello
Patrones mixtos

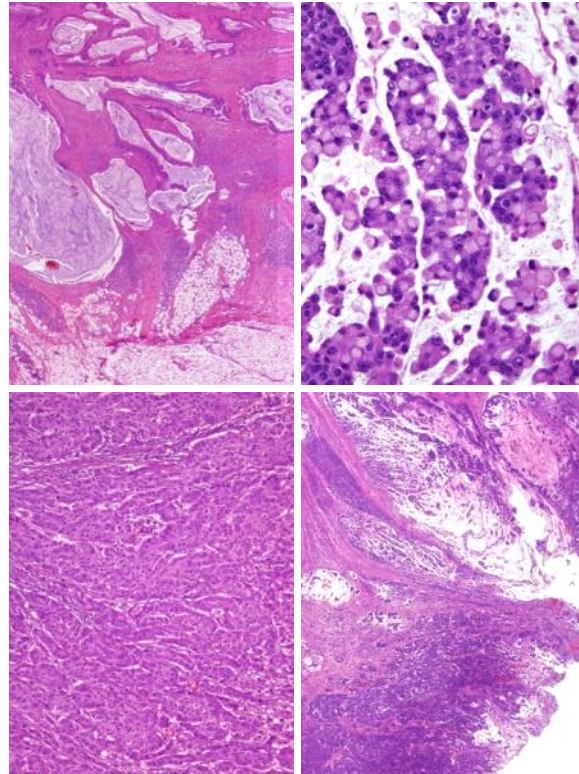


Síndrome de Lynch

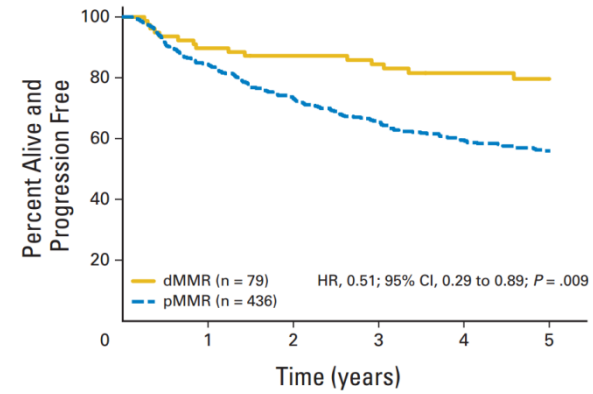
Características tumorales



Localización
Los carcinomas
suelen
aparecer en el
colon derecho



Histología
Mucinoso
Medular
Anillo de sello
Patrones mixtos



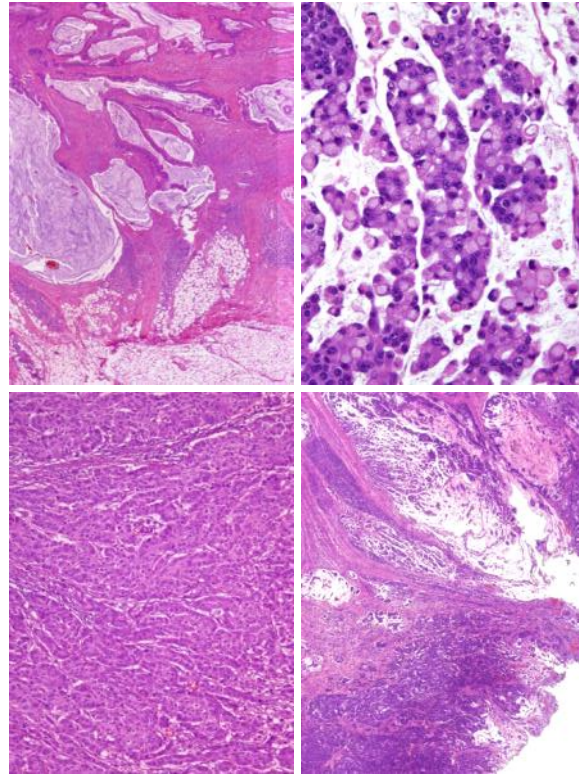
Buen pronóstico

Síndrome de Lynch

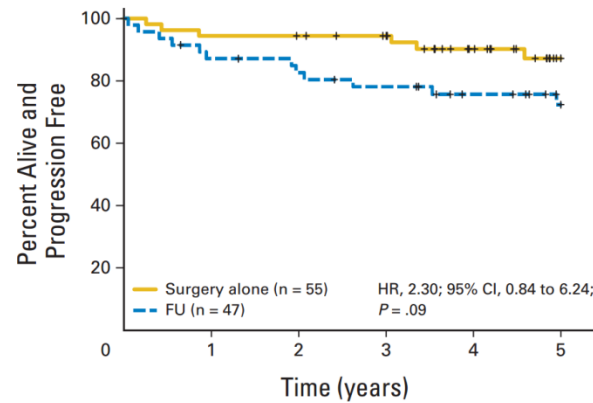
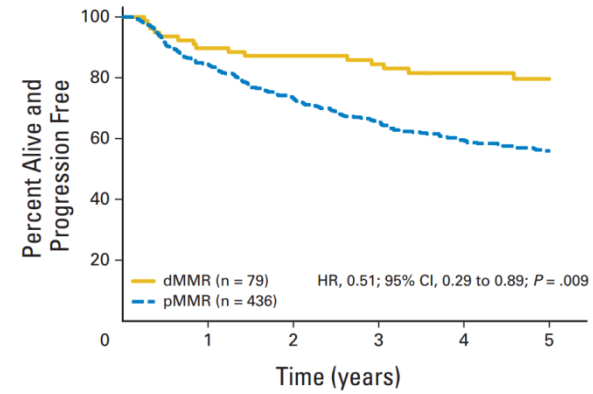
Características tumorales



Localización
Los carcinomas
suelen
aparecer en el
colon derecho



Histología
Mucinoso
Medular
Anillo de sello
Patrones mixtos



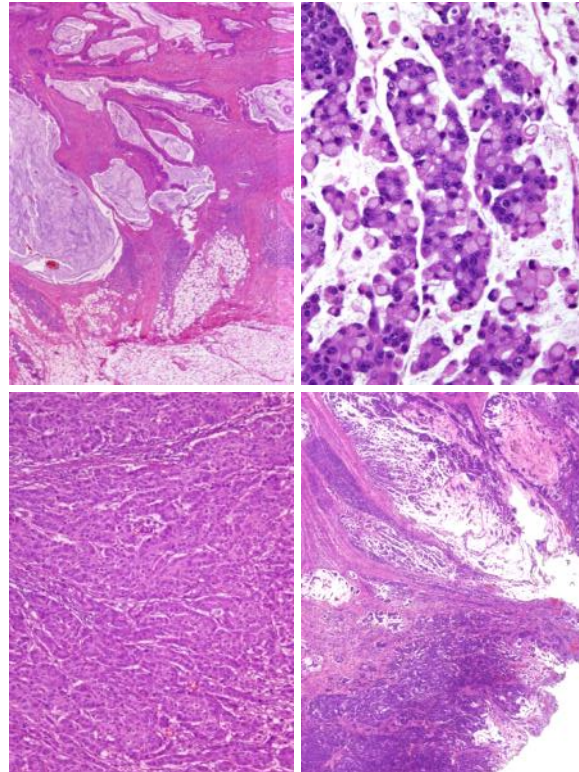
Buen pronóstico
Beneficio reducido
con 5FU

Síndrome de Lynch

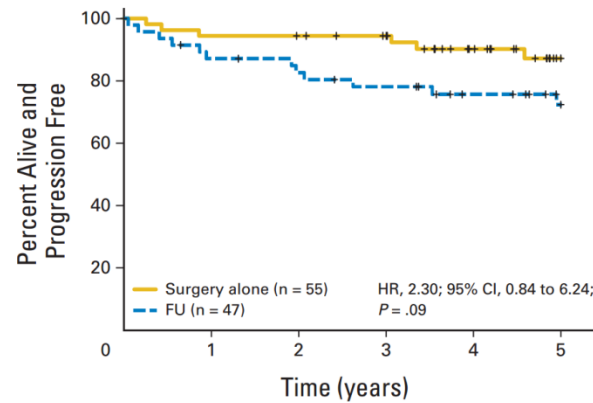
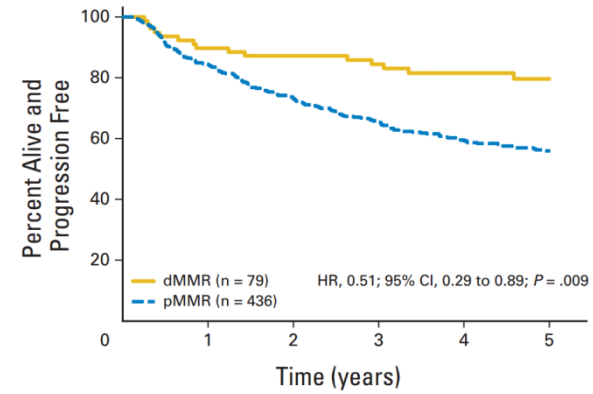
Características tumorales



Localización
Los carcinomas
suelen
aparecer en el
colon derecho



Histología
Mucinoso
Medular
Anillo de sello
Patrones mixtos



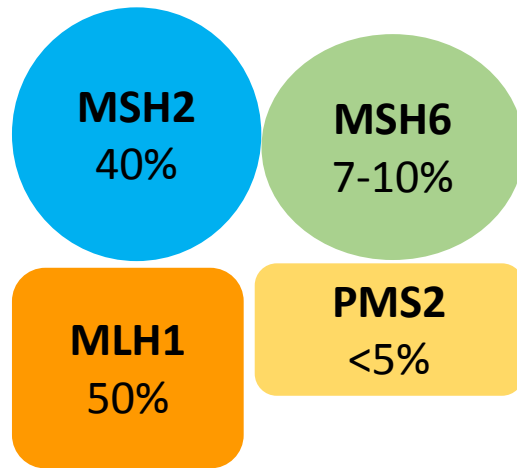
Buen pronóstico
Beneficio reducido
con 5FU

↑ nº linfocitos
intra y peritumorales

Sensibles
tratamiento
inmunosupresor

Síndrome de Lynch

Etiopatogenia



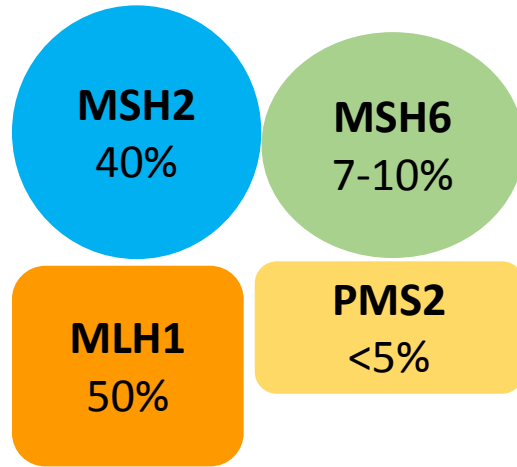
La causa son
mutaciones en los
genes del sistema
de reparación del
DNA
(**MMR system**)

Síndrome de Lynch

Etiopatogenia

50-80% variaciones secuencia

17-50% deleciones/reordenamientos



90-95% variaciones secuencia

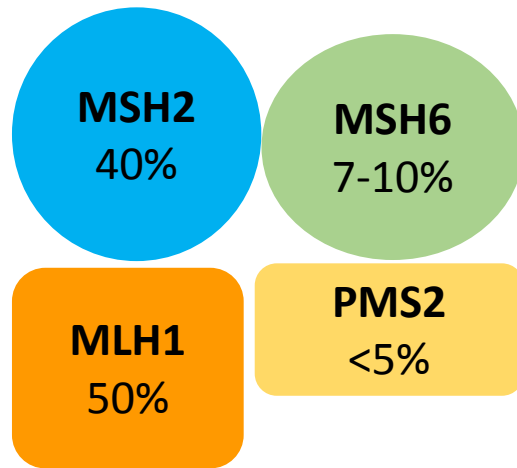
5-10% deleciones/reordenamientos

La causa son
mutaciones en los
genes del sistema
de reparación del
DNA
(**MMR system**)

Síndrome de Lynch

Etiopatogenia

50-80% variaciones secuencia
17-50% deleciones/reordenamientos



90-95% variaciones secuencia
5-10% deleciones/reordenamientos

La causa son mutaciones en los genes del sistema de reparación del DNA
(MMR system)

IMS = Inestabilidad de MicroSatélites

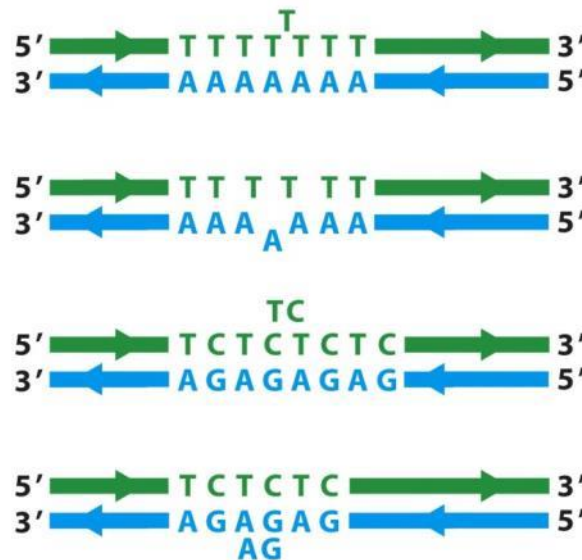


Figure 12-8a The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

El sistema de reparación de DNA falla y no se corrigen los nucleótidos introducidos de más o de menos durante la replicación del DNA

PCR

Amplificando secuencias de microsatélites

IHQ

Ac anti proteínas de los genes reparadores

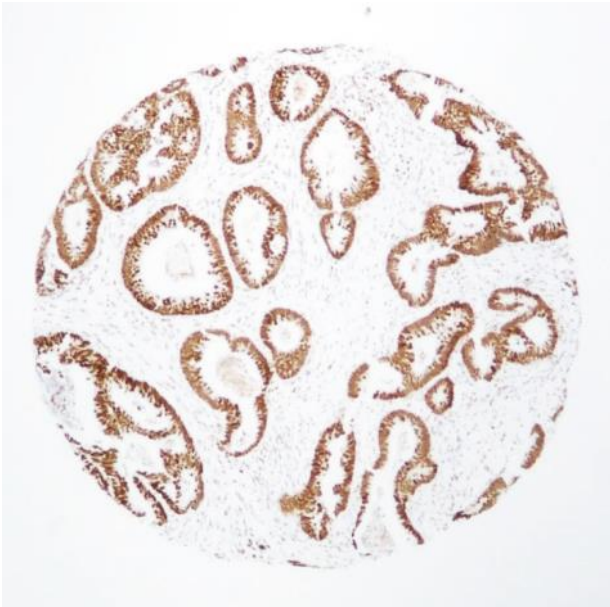
Inestabilidad de MicroSatélites

Dx línea somática (tumor)

IHQ

Ac anti proteínas de los genes reparadores

Positividad nuclear



Proteína funcional
Gen íntegro

Inestabilidad de MicroSatélites

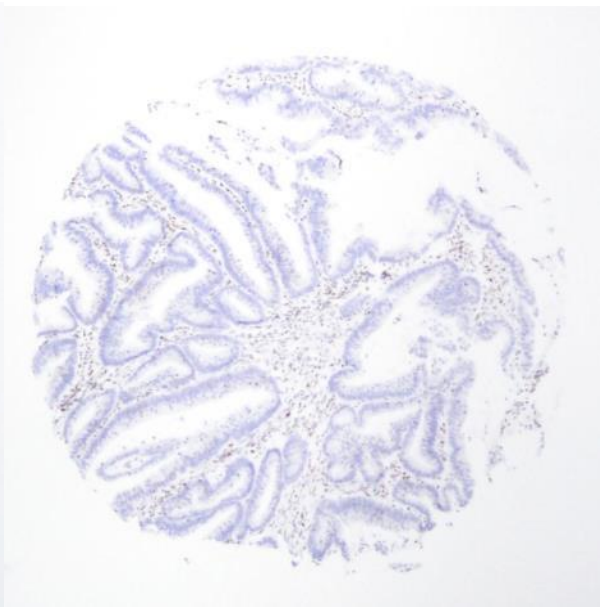
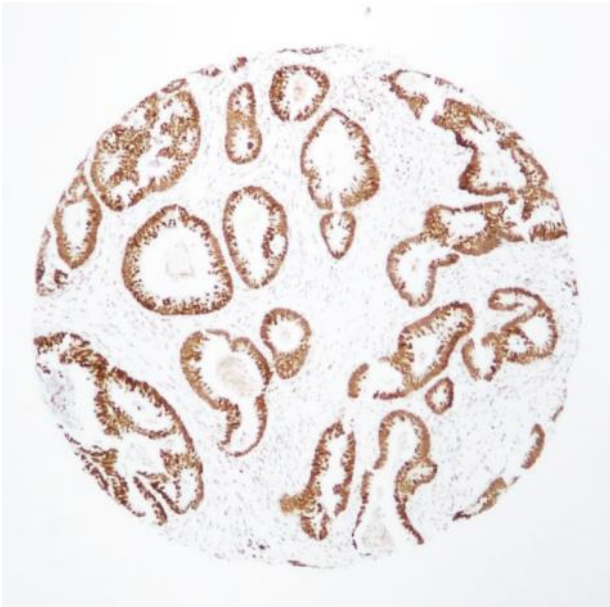
Dx línea somática (tumor)

IHQ

Ac anti proteínas de los genes reparadores

Positividad nuclear

Negatividad nuclear



Proteína funcional
Gen íntegro

Proteína no funcional
Alteración del DNA

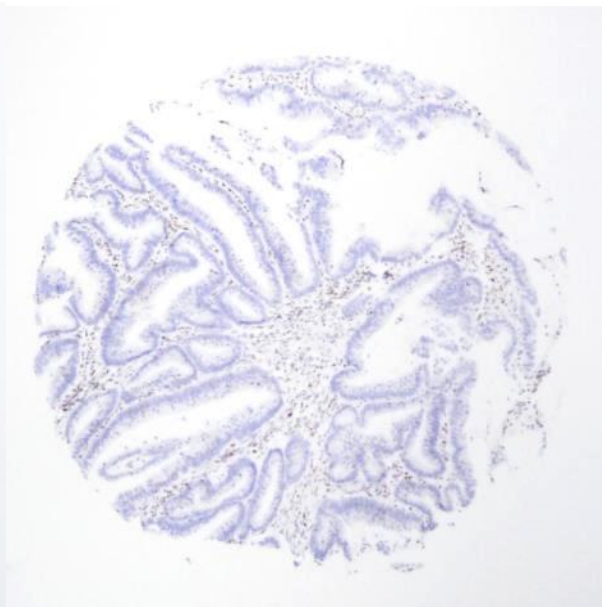
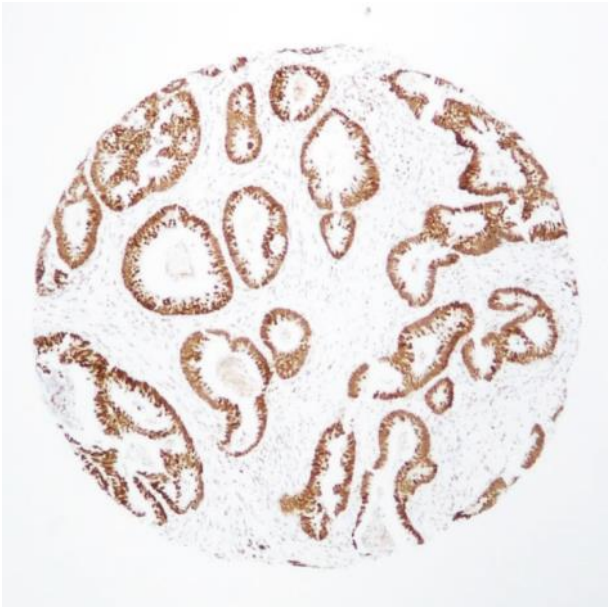
Inestabilidad de MicroSatélites

IHQ

Ac anti proteínas de los genes reparadores

Positividad nuclear

Negatividad nuclear



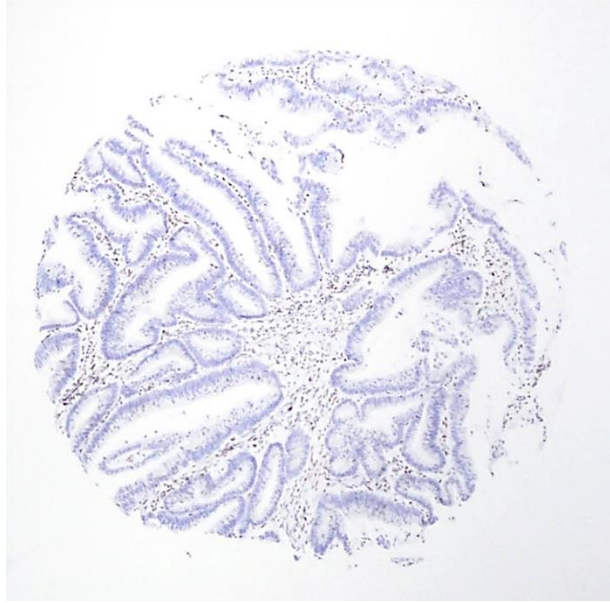
Proteína funcional
Gen íntegro

Proteína no funcional
Alteración del DNA

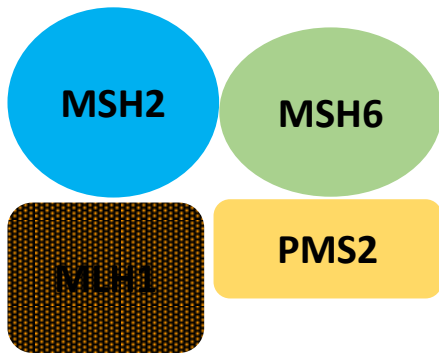
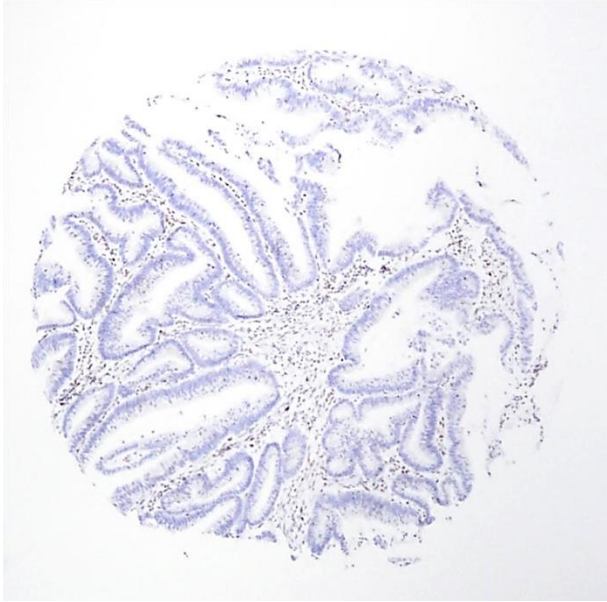
Dx línea somática (tumor)

MLH1	PMS2	MSH2	MSH6	GEN ALTERADO	IMS
(-)	(-)	(+)	(+)	<i>MLH1</i>	INESTABLE
(+)	(-)	(+)	(+)	<i>PMS2</i>	INESTABLE
(+)	(+)	(-)	(-)	<i>MSH2</i>	INESTABLE
(+)	(+)	(+)	(-)	<i>MSH6</i>	ESTABLE INESTABLE

MLH1 (-)

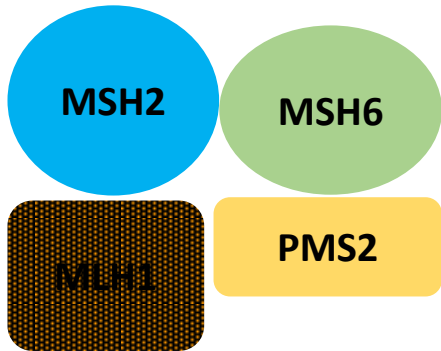
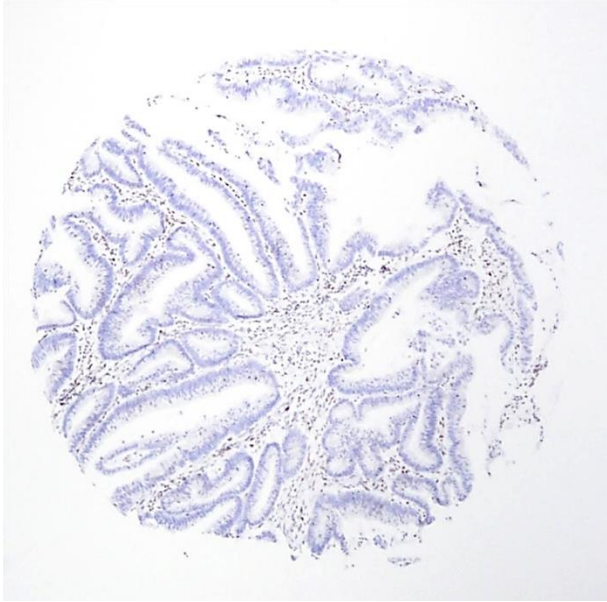


MLH1 (-)



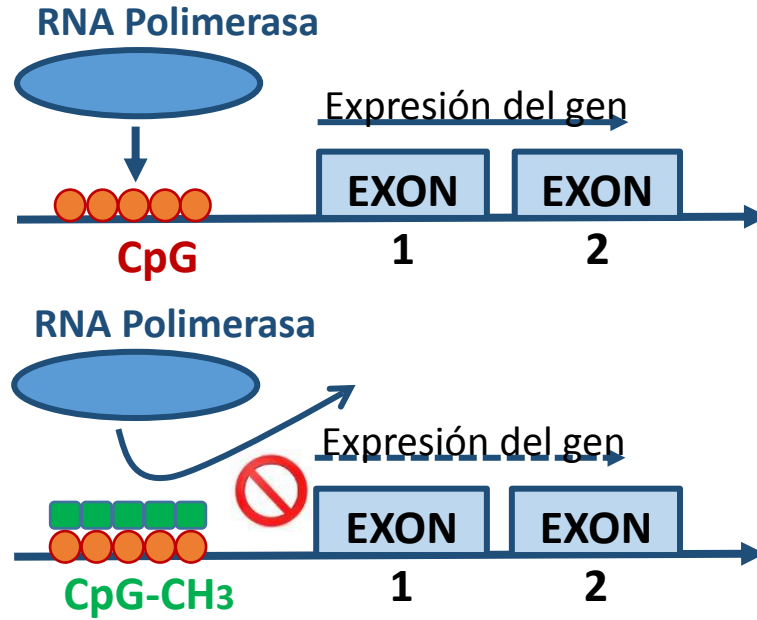
Alteración de la secuencia
del gen MLH1

MLH1 (-)

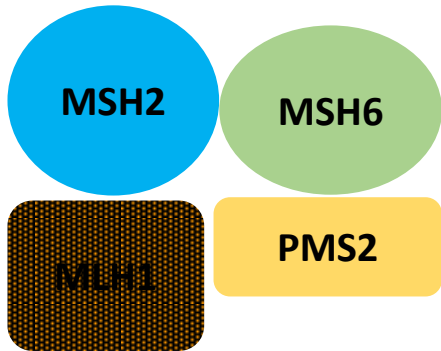
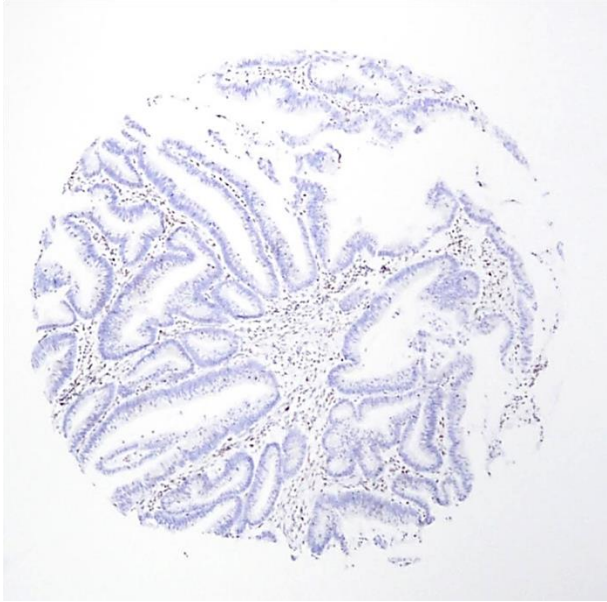


Alteración de la secuencia
del gen MLH1

Hipermetilación del gen MLH1

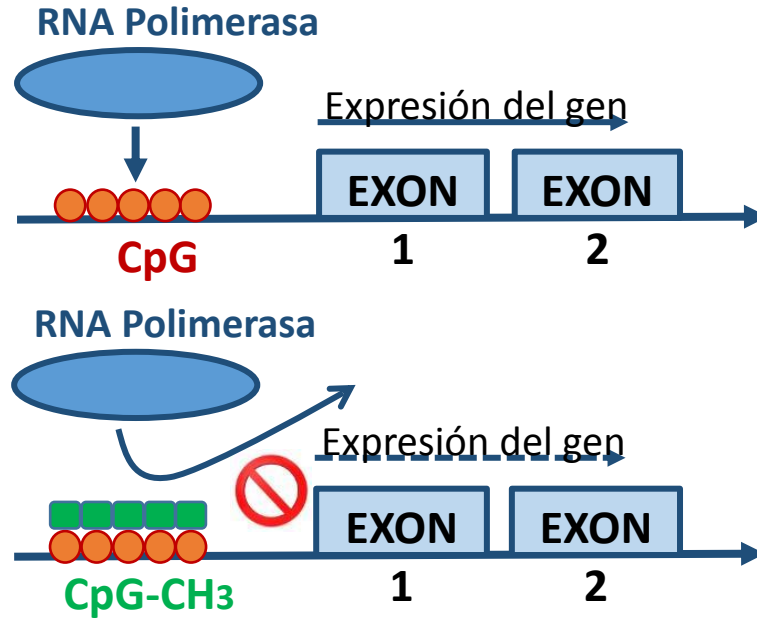


MLH1 (-)

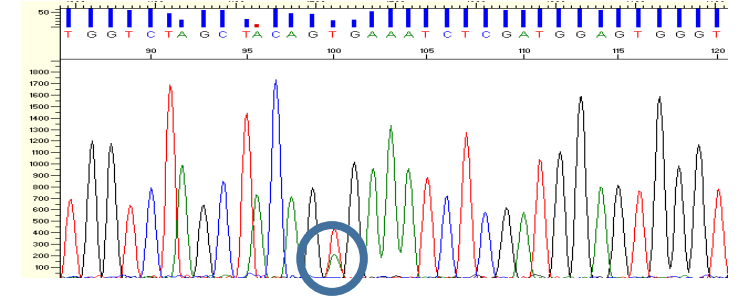


Alteración de la secuencia del gen MLH1

Hipermetilación del gen MLH1

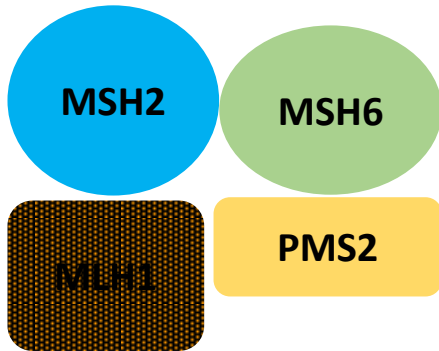
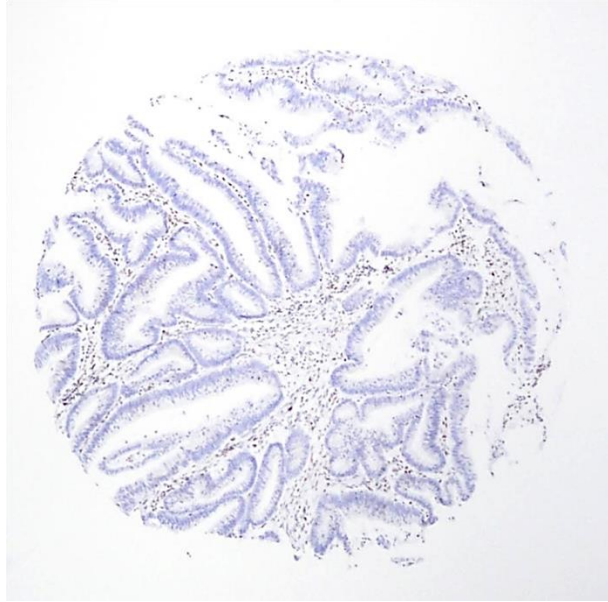


Mutación V600E del gen BRAF



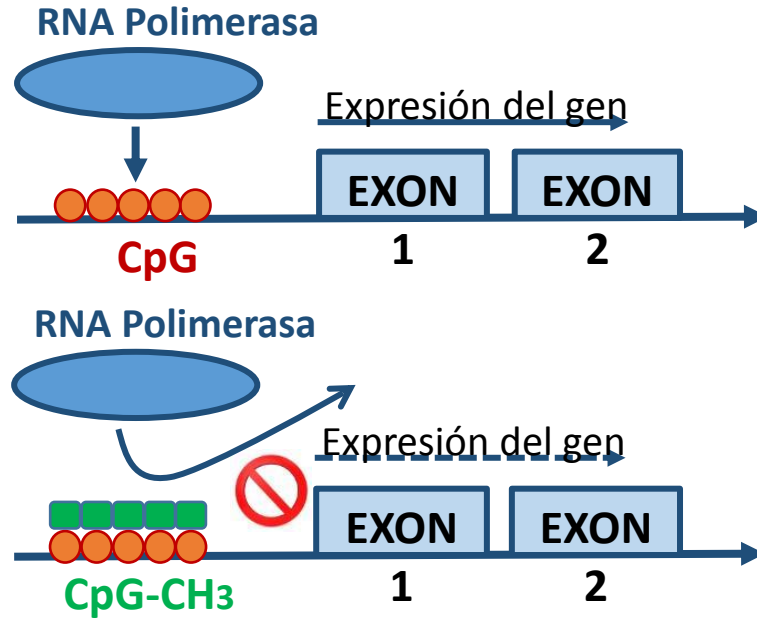
Hipermetilación promotor *MLH1*

MLH1 (-)

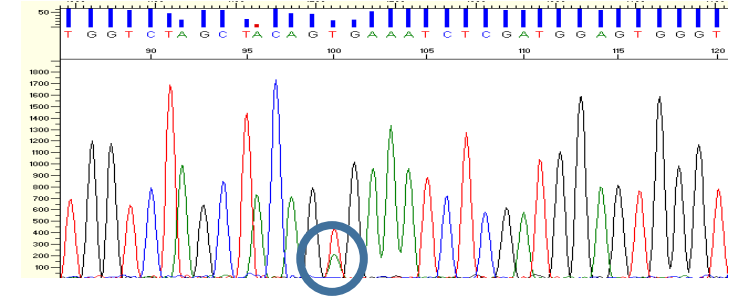


Alteración de la secuencia del gen **MLH1**

Hipermetilación del gen **MLH1**



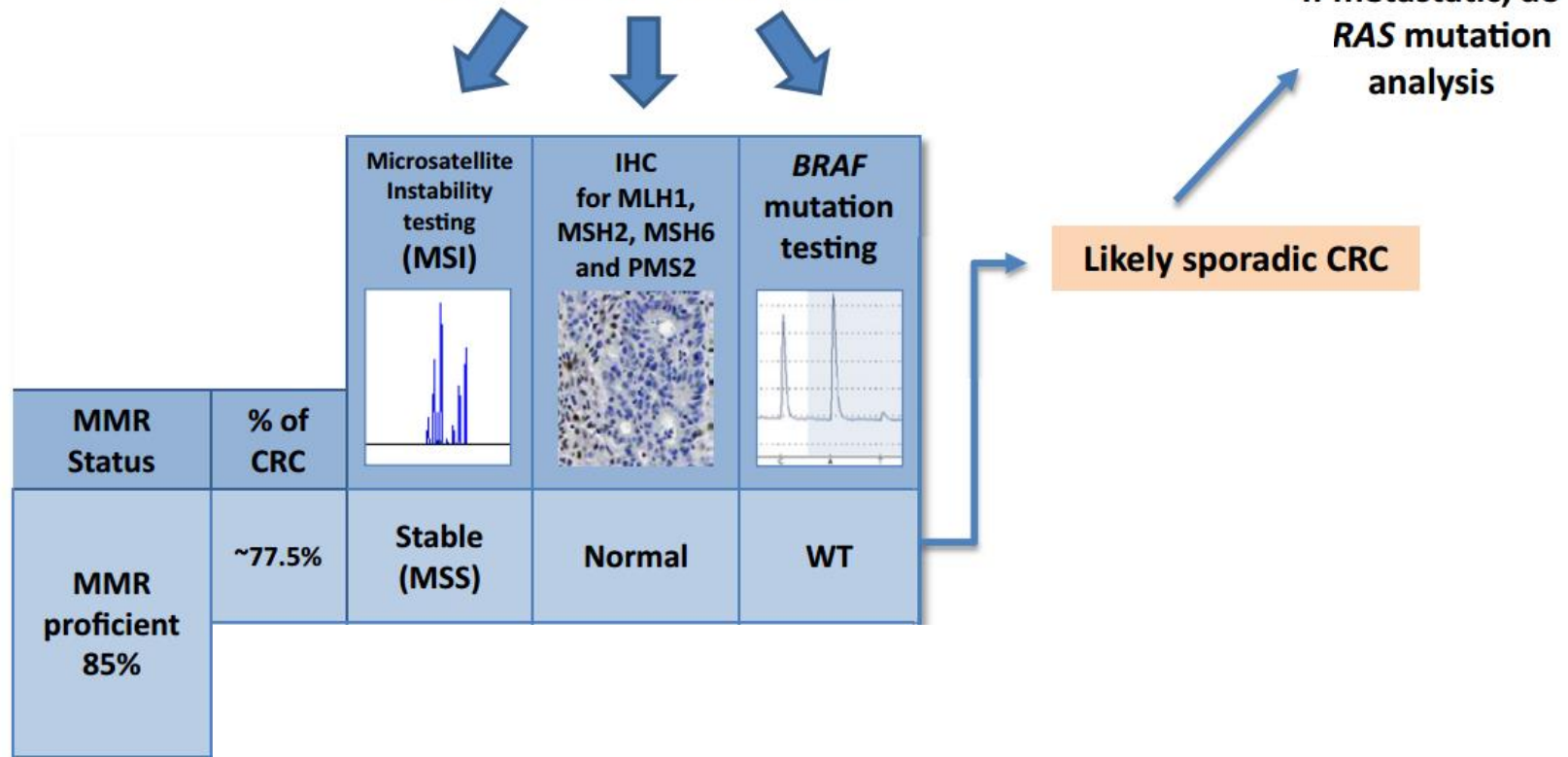
Mutación V600E del gen **BRAF**



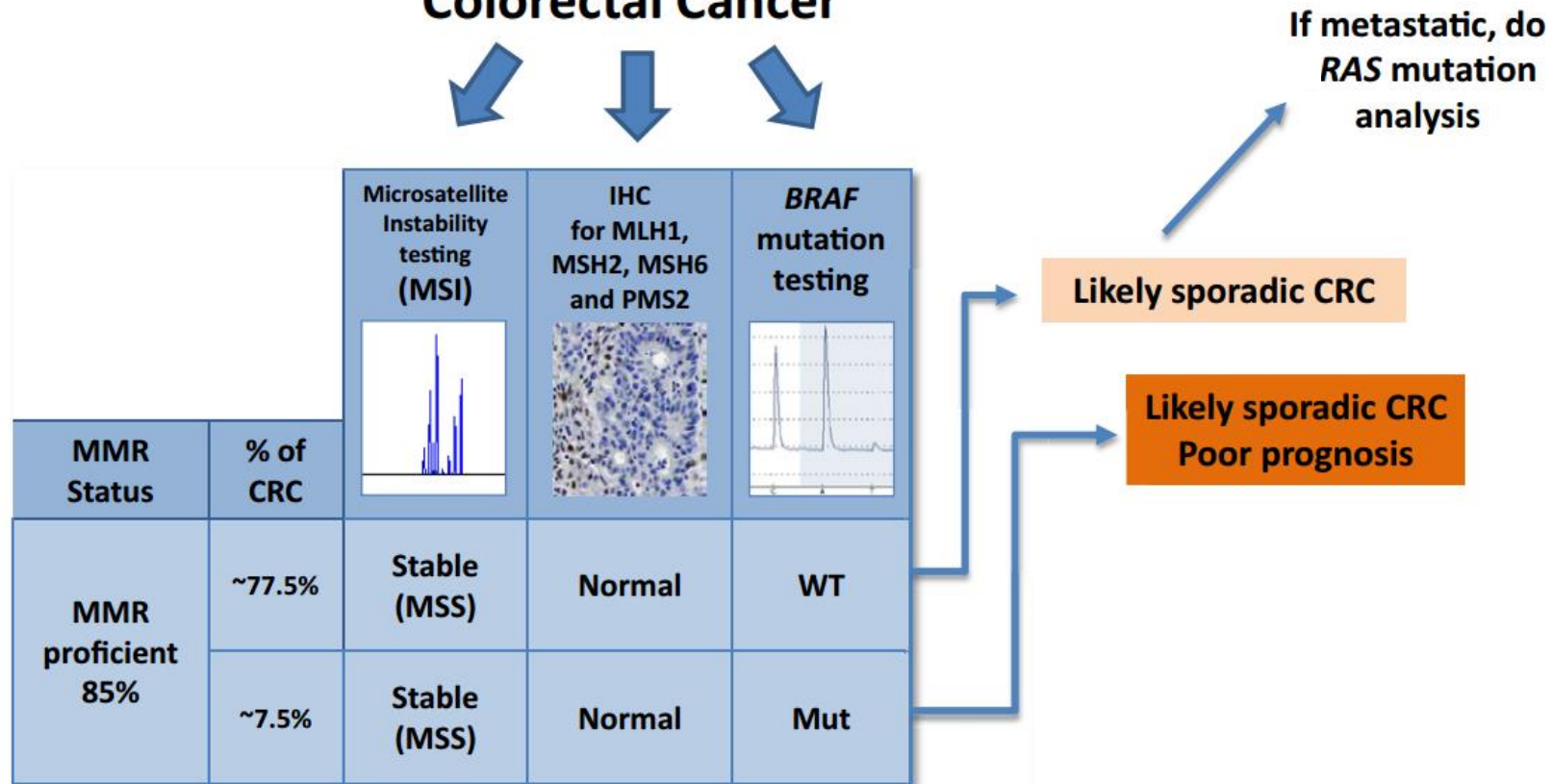
Hipermetilación promotor **MLH1**

PROTEÍNA MLH1	V600E BRAF	ALTERACIÓN GEN MLH1	CONCLUSIÓN
(-)	MUTACIÓN	HIPERMETILACIÓN PROMOTOR	CCR ESPORÁDICO
(-)	<i>WILD TYPE</i>	MUTACIÓN	CCR HEREDITARIO

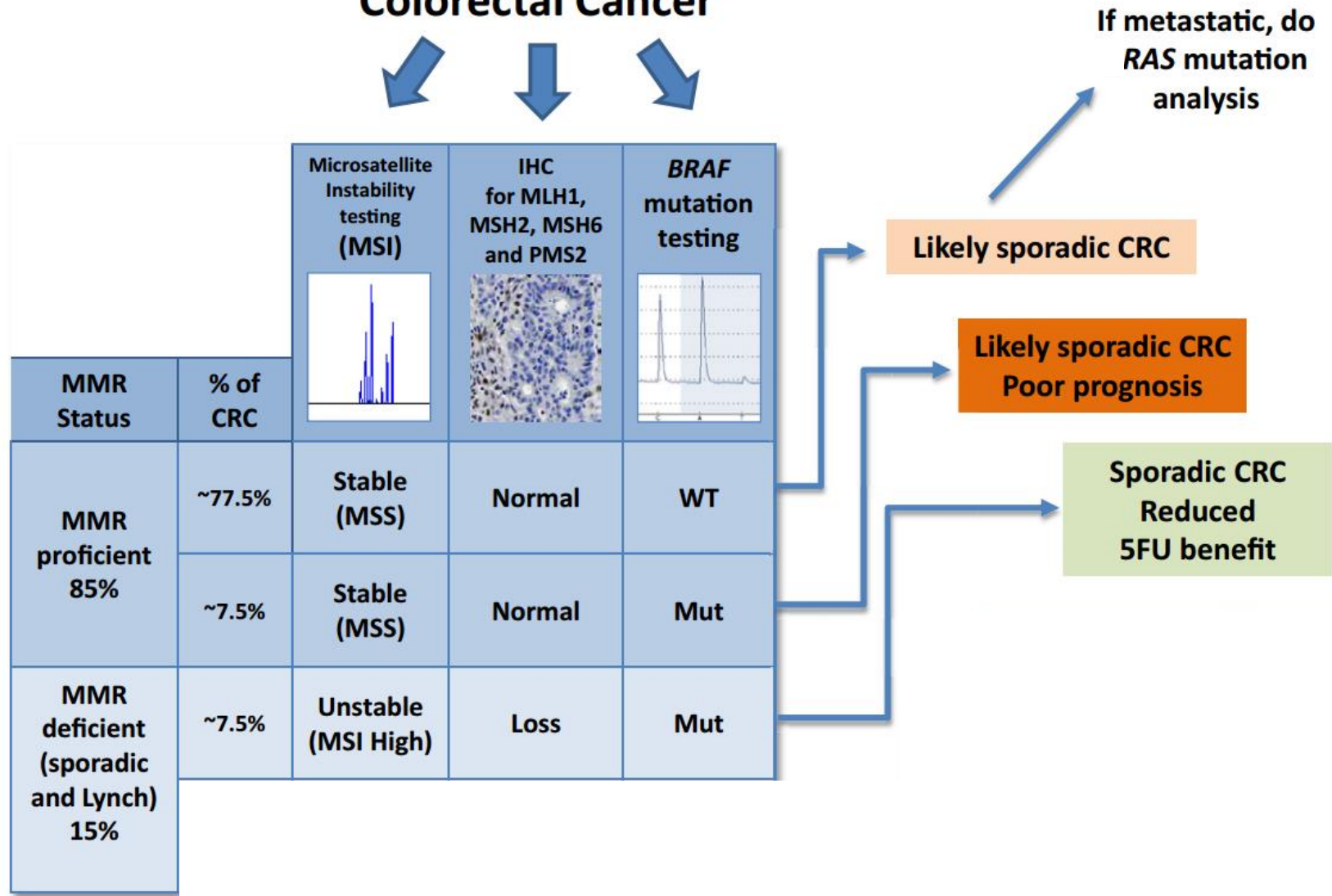
Colorectal Cancer



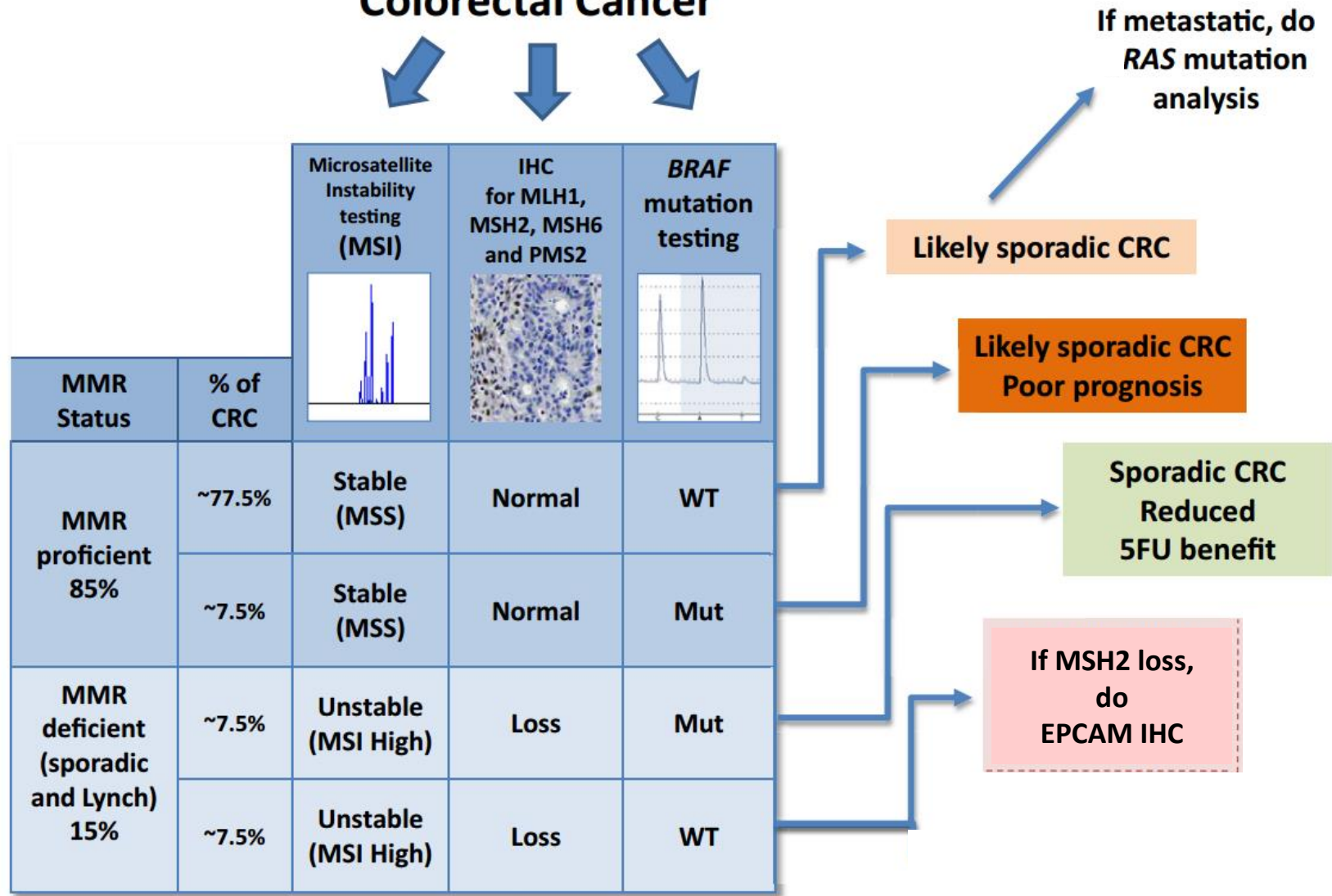
Colorectal Cancer



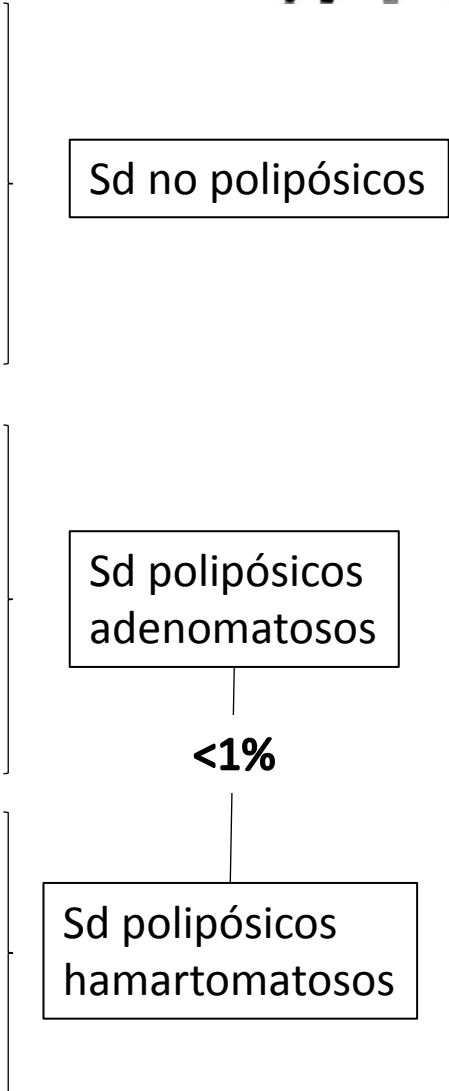
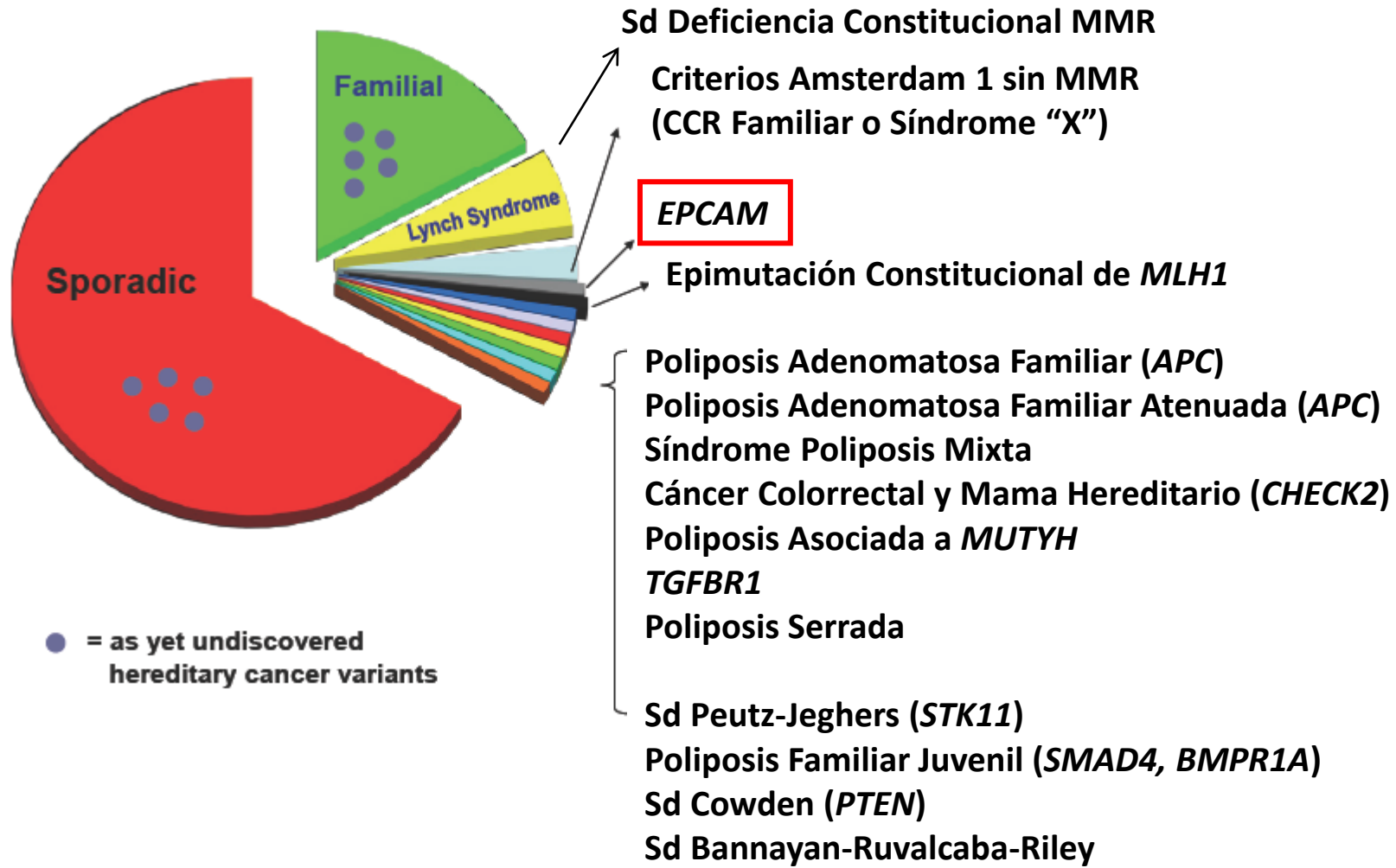
Colorectal Cancer



Colorectal Cancer

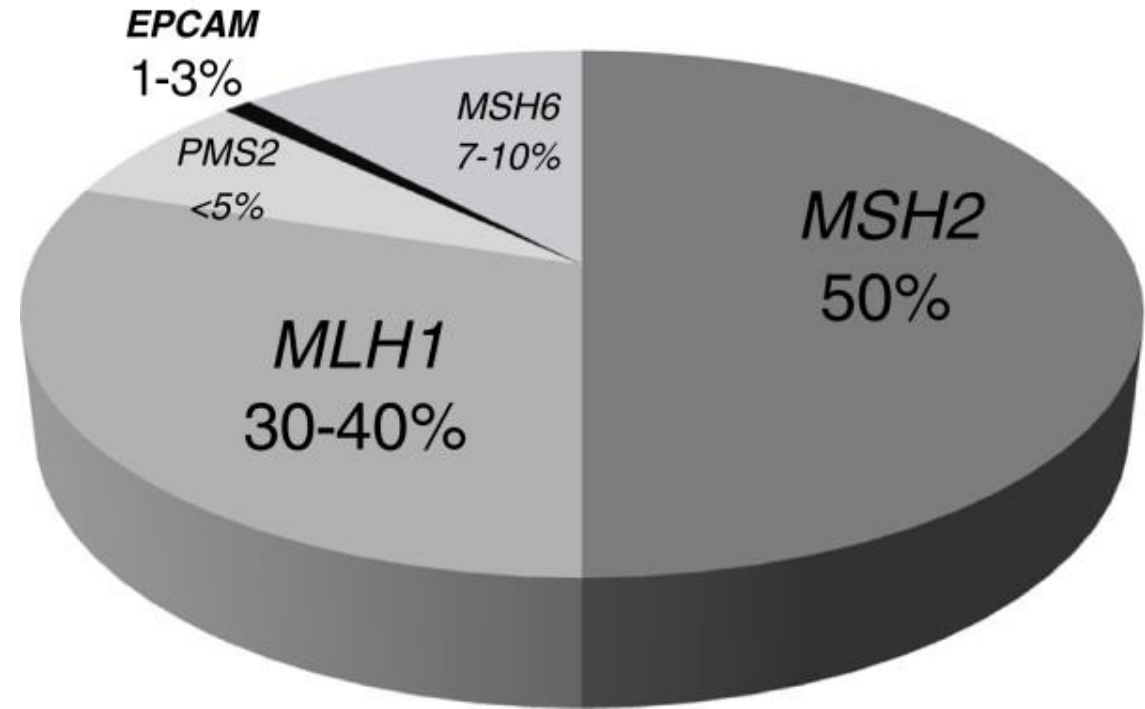


Cáncer colorrectal hereditario

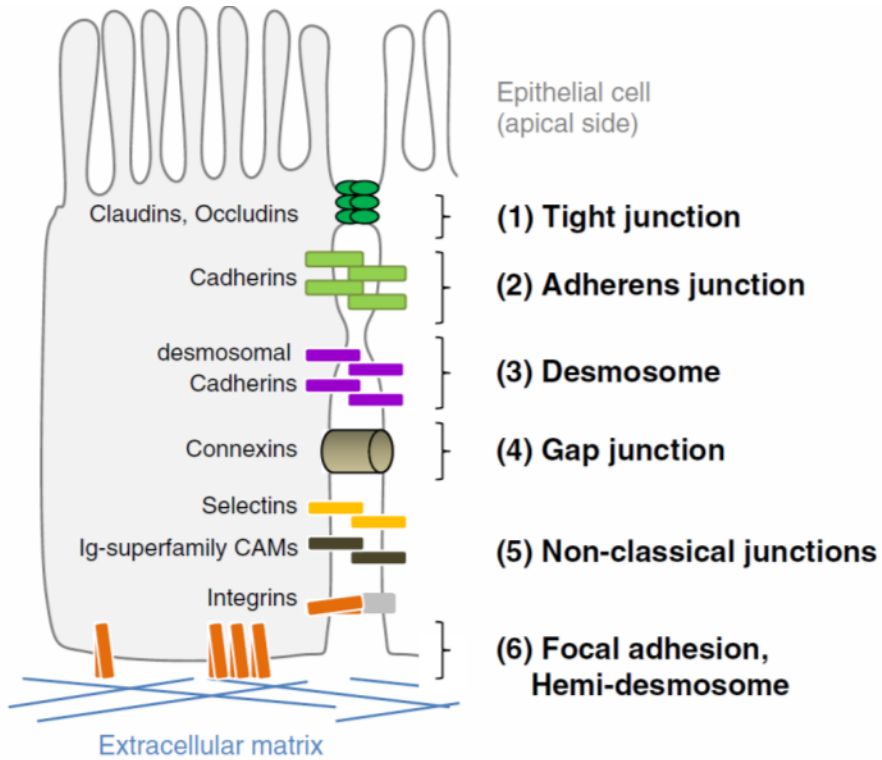


EPCAM

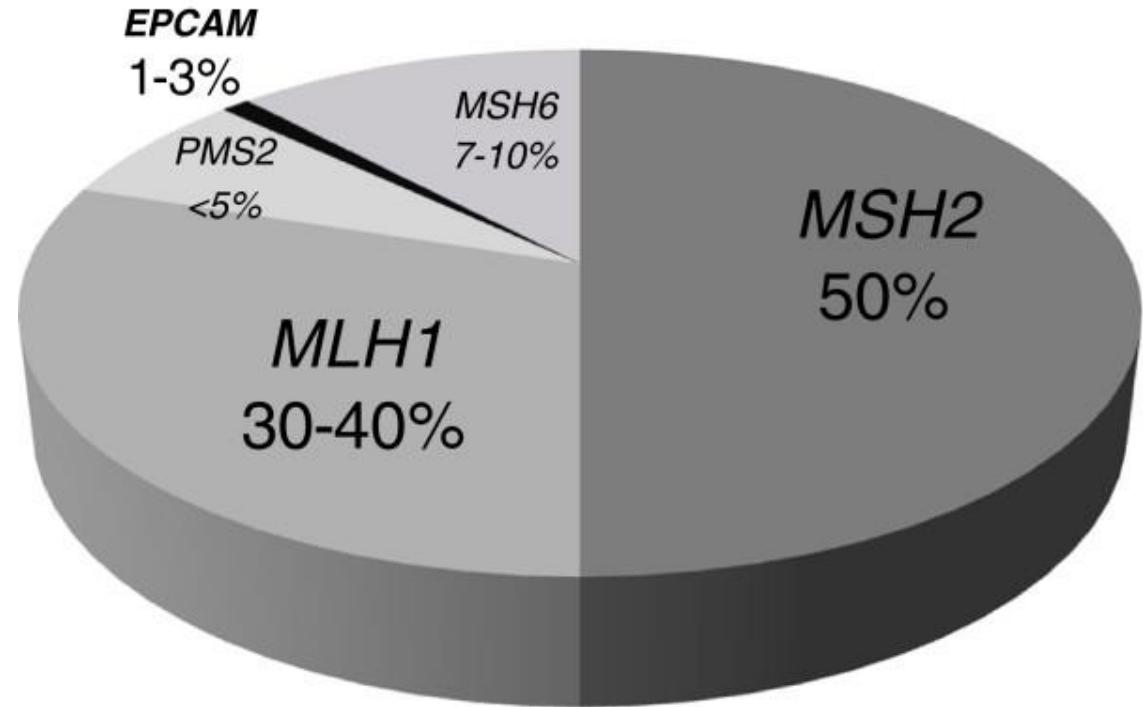
LYNCH SYNDROME MUTATIONS



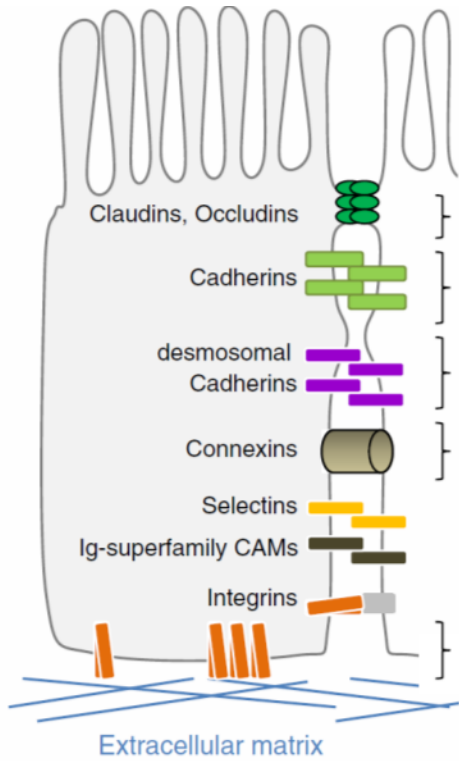
EPCAM



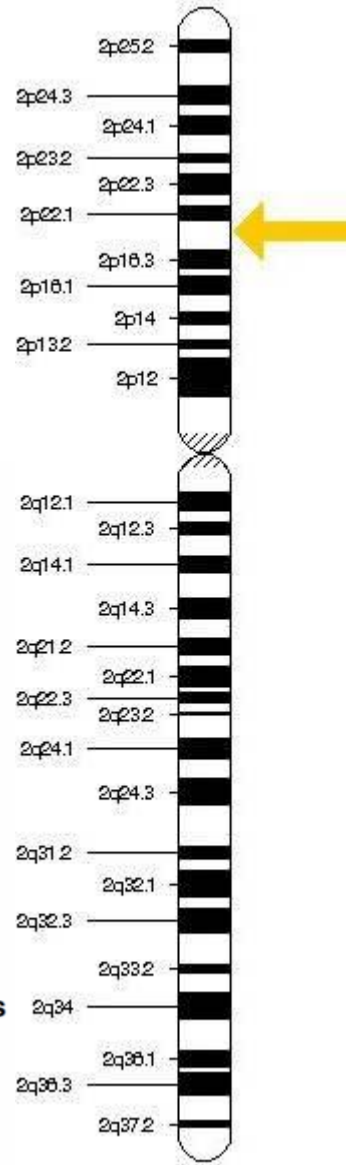
LYNCH SYNDROME MUTATIONS



EPCAM

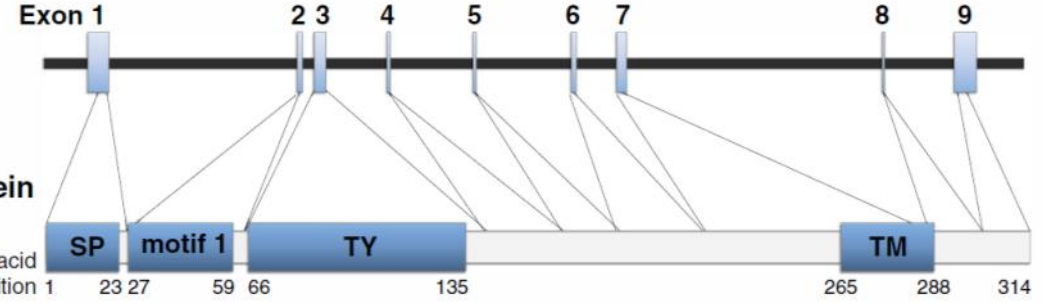


- (1) Tight junction
- (2) Adherens junction
- (3) Desmosome
- (4) Gap junction
- (5) Non-classical junctions
- (6) Focal adhesion, Hemi-desmosome



Chromosome 2

A Chromosome 2

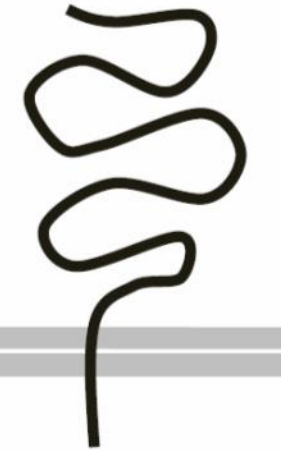


B Protein

extracellular

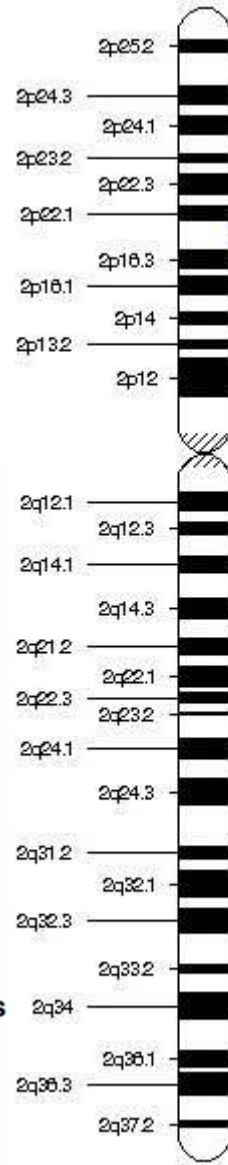
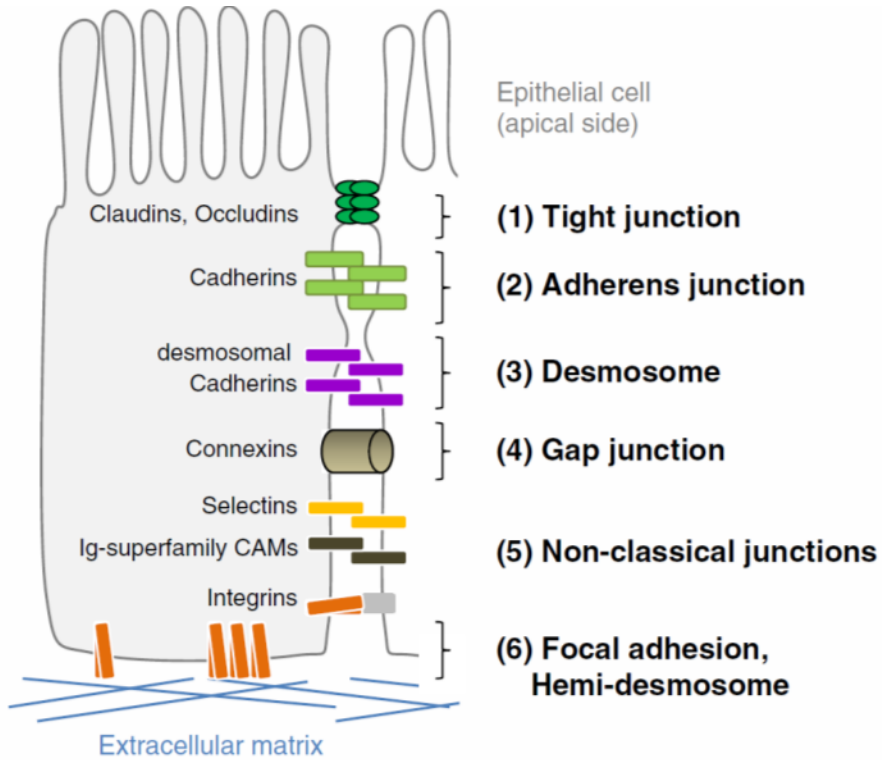
plasma membrane

intracellular



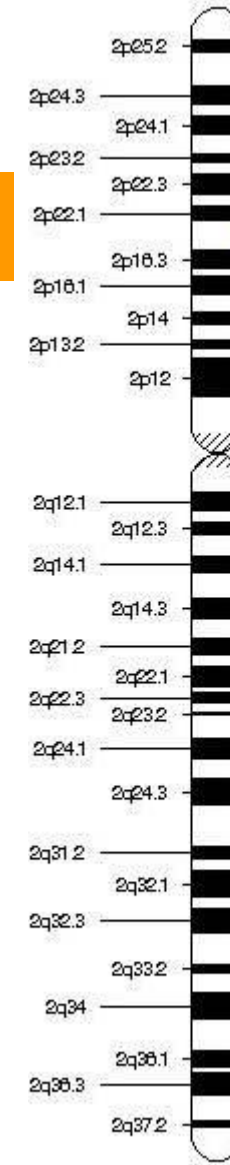
EpCAM

EPCAM



Chromosome 2

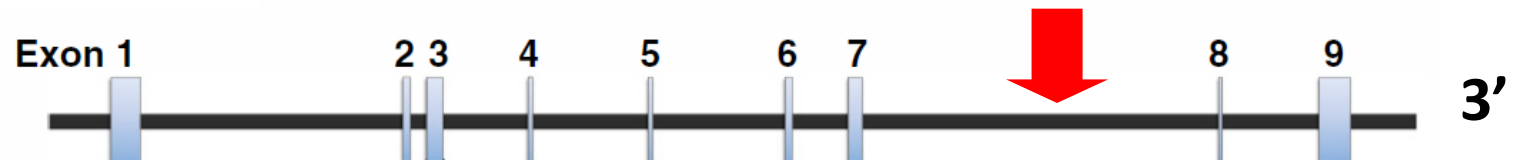
EPCAM



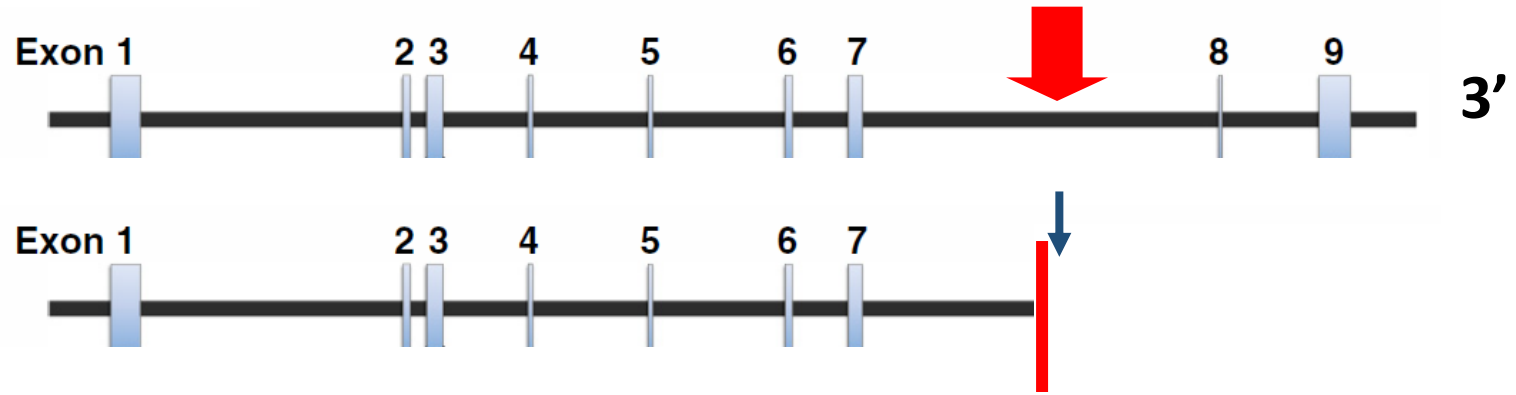
Chromosome 2

MSH2

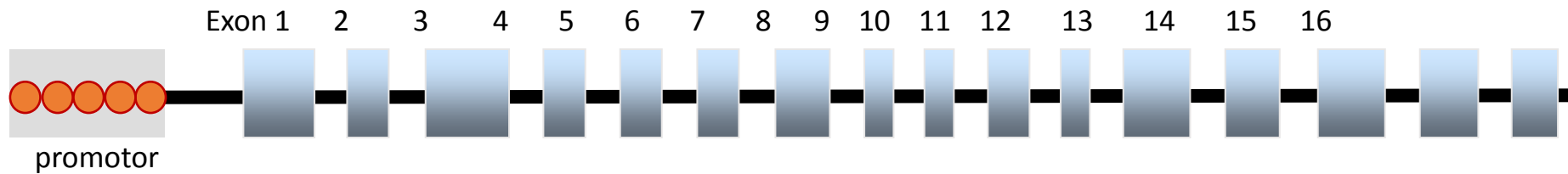
EPCAM



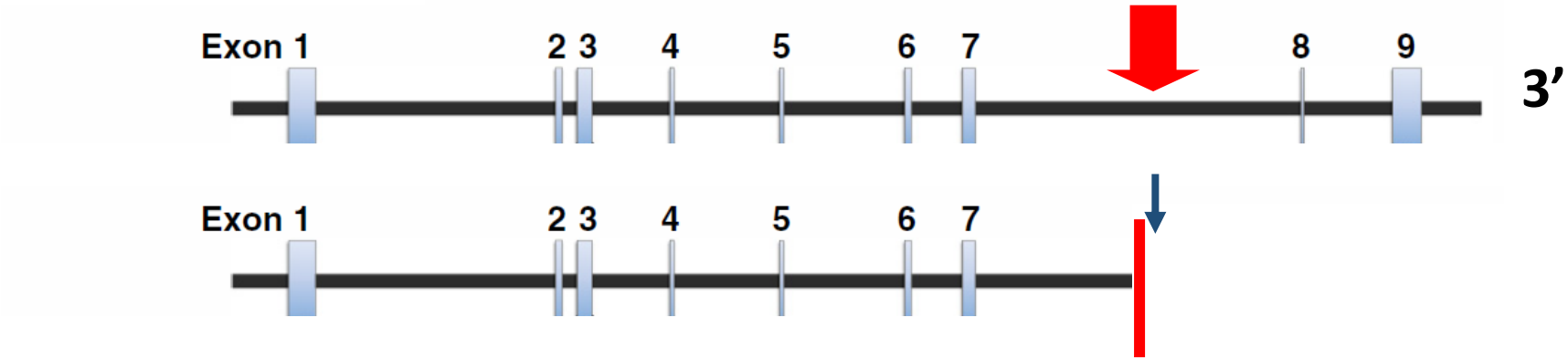
EPCAM



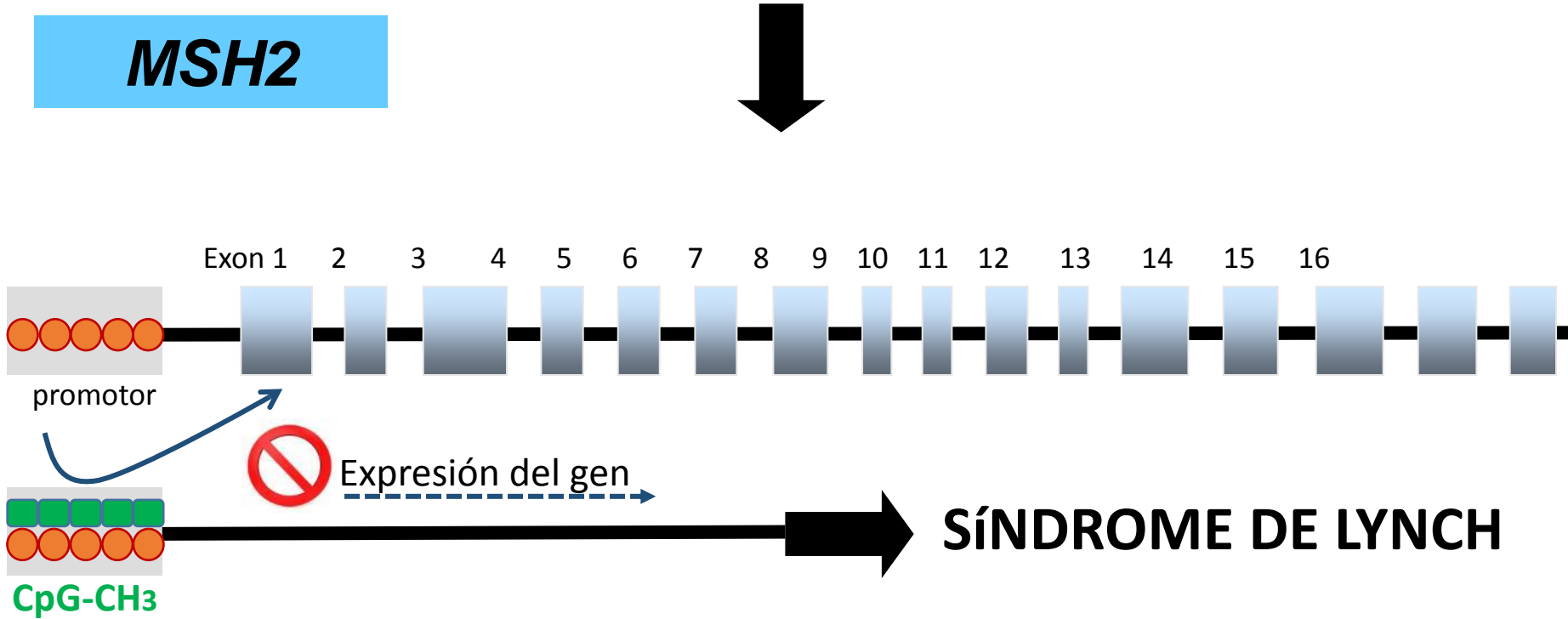
MSH2



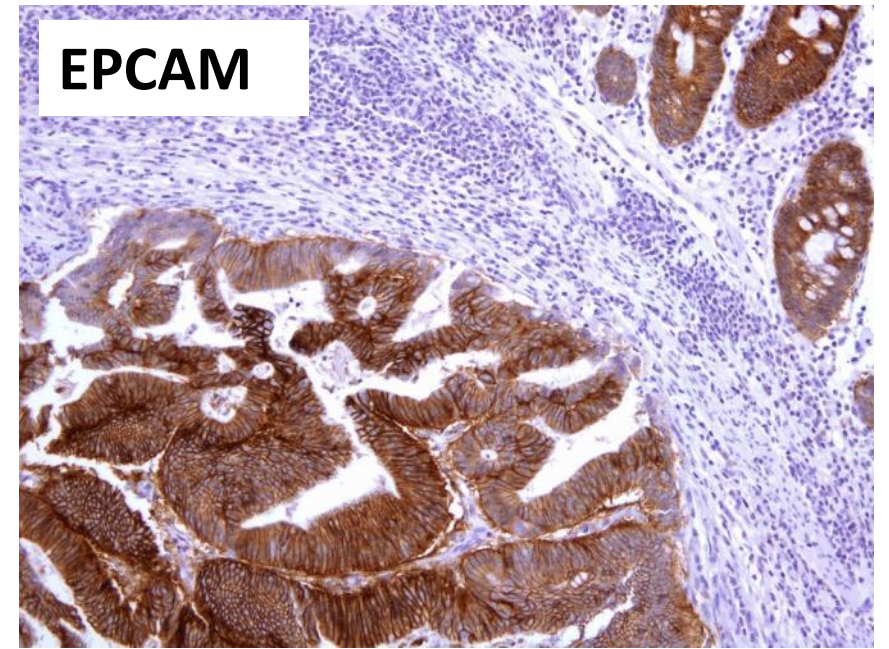
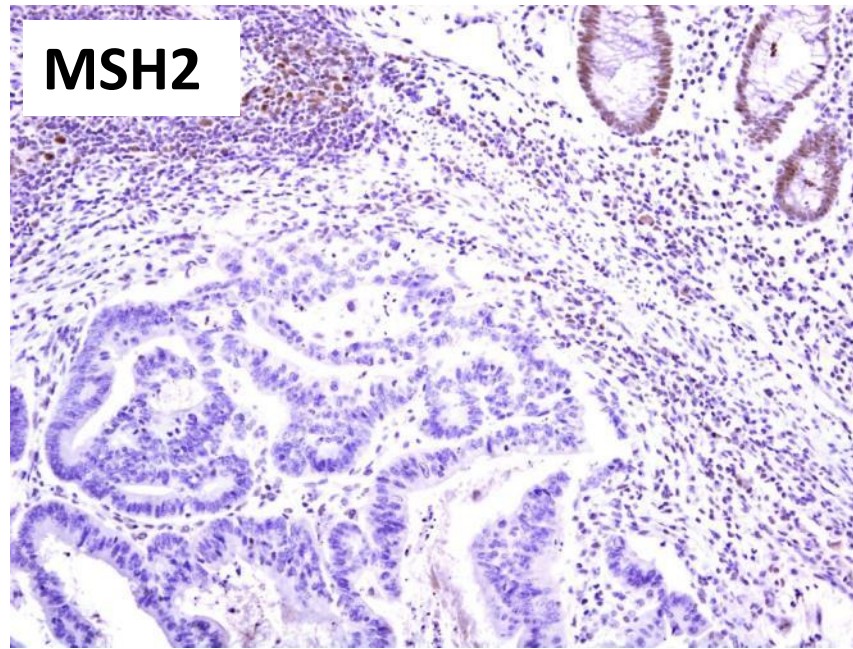
EPCAM



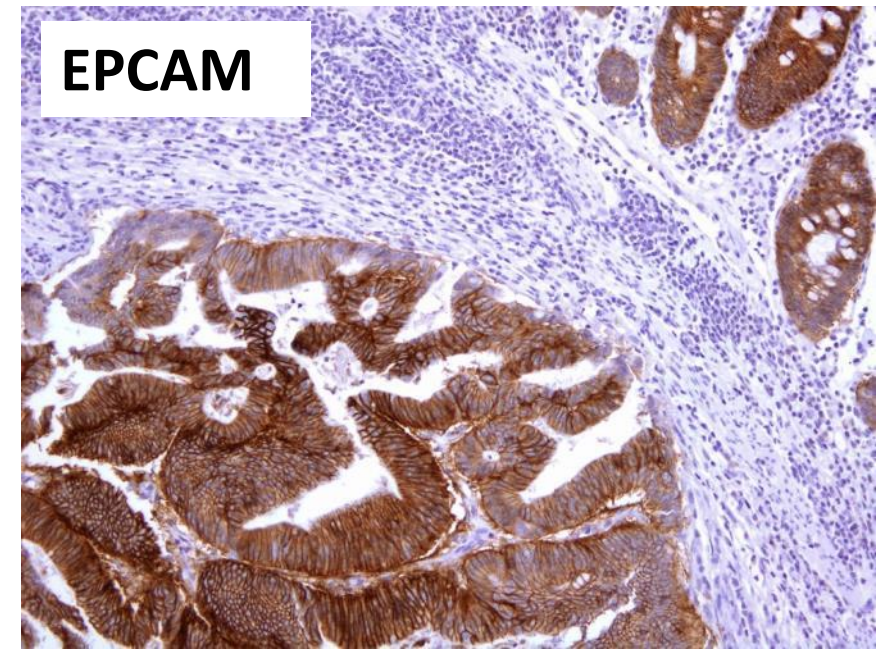
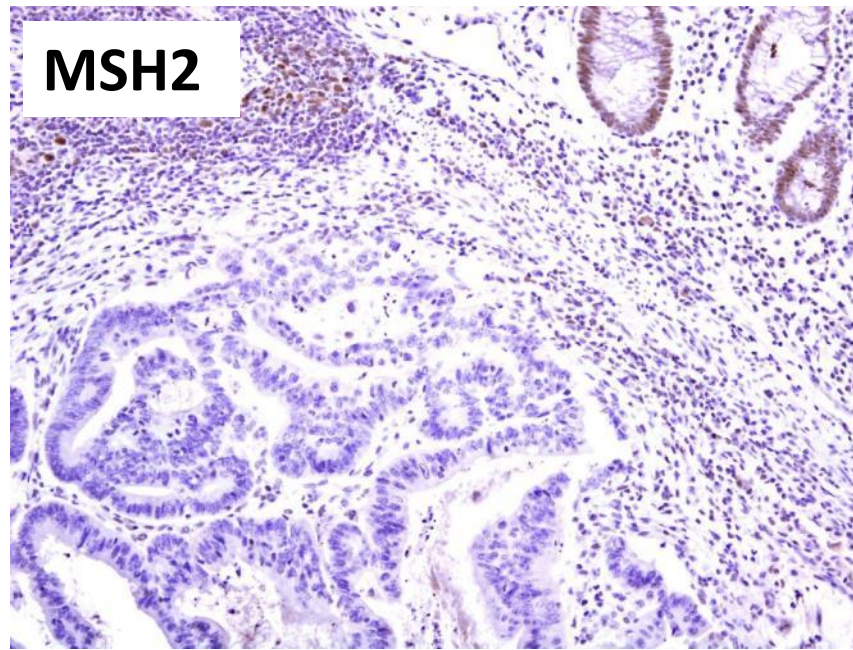
MSH2



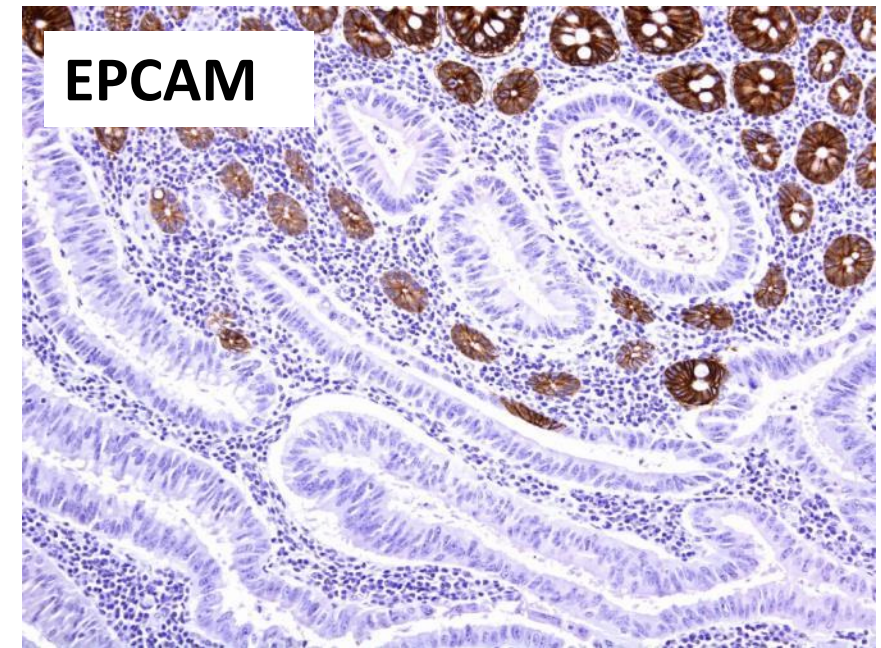
Mutación MSH2
Línea germinal



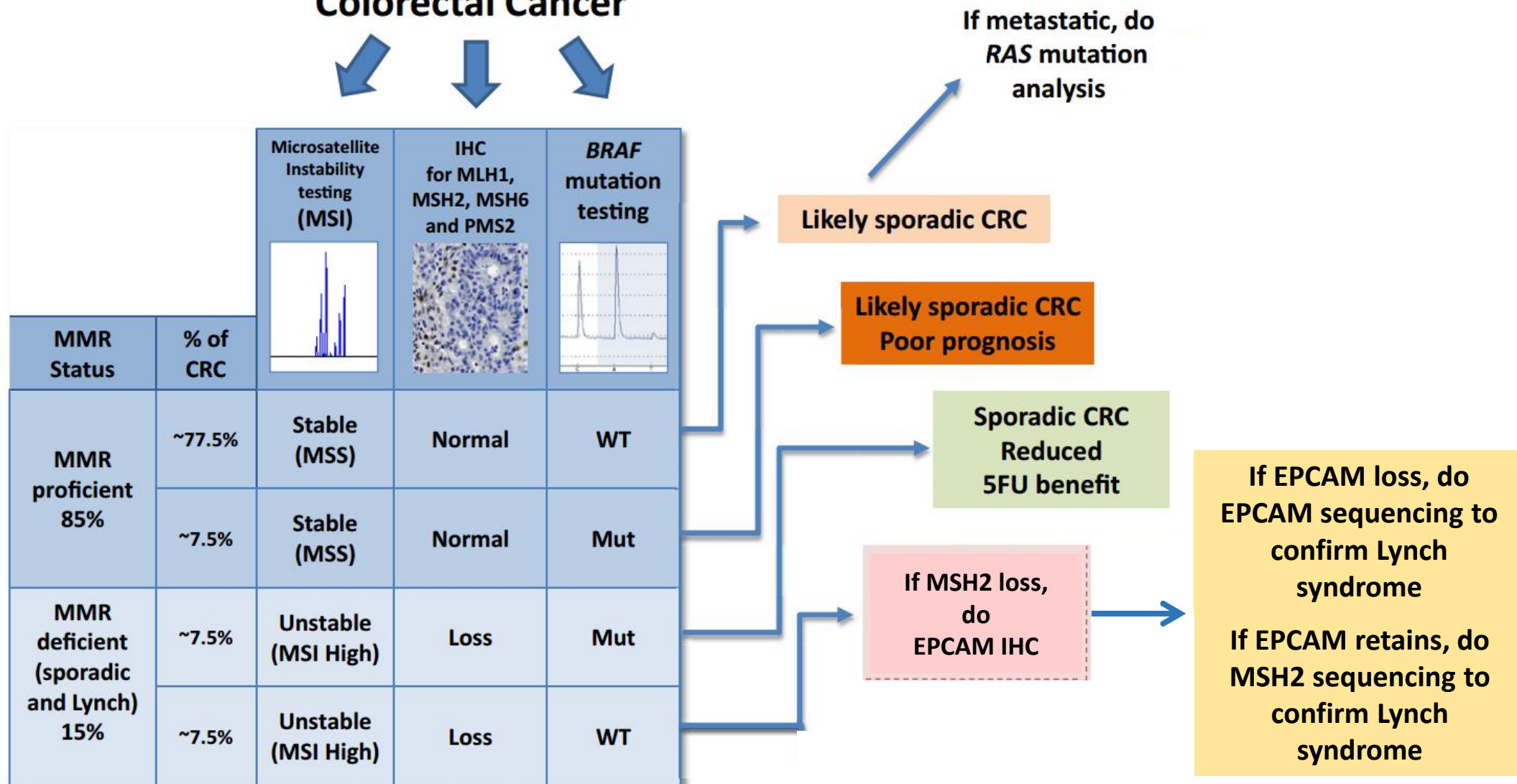
Mutación MSH2
Línea germinal



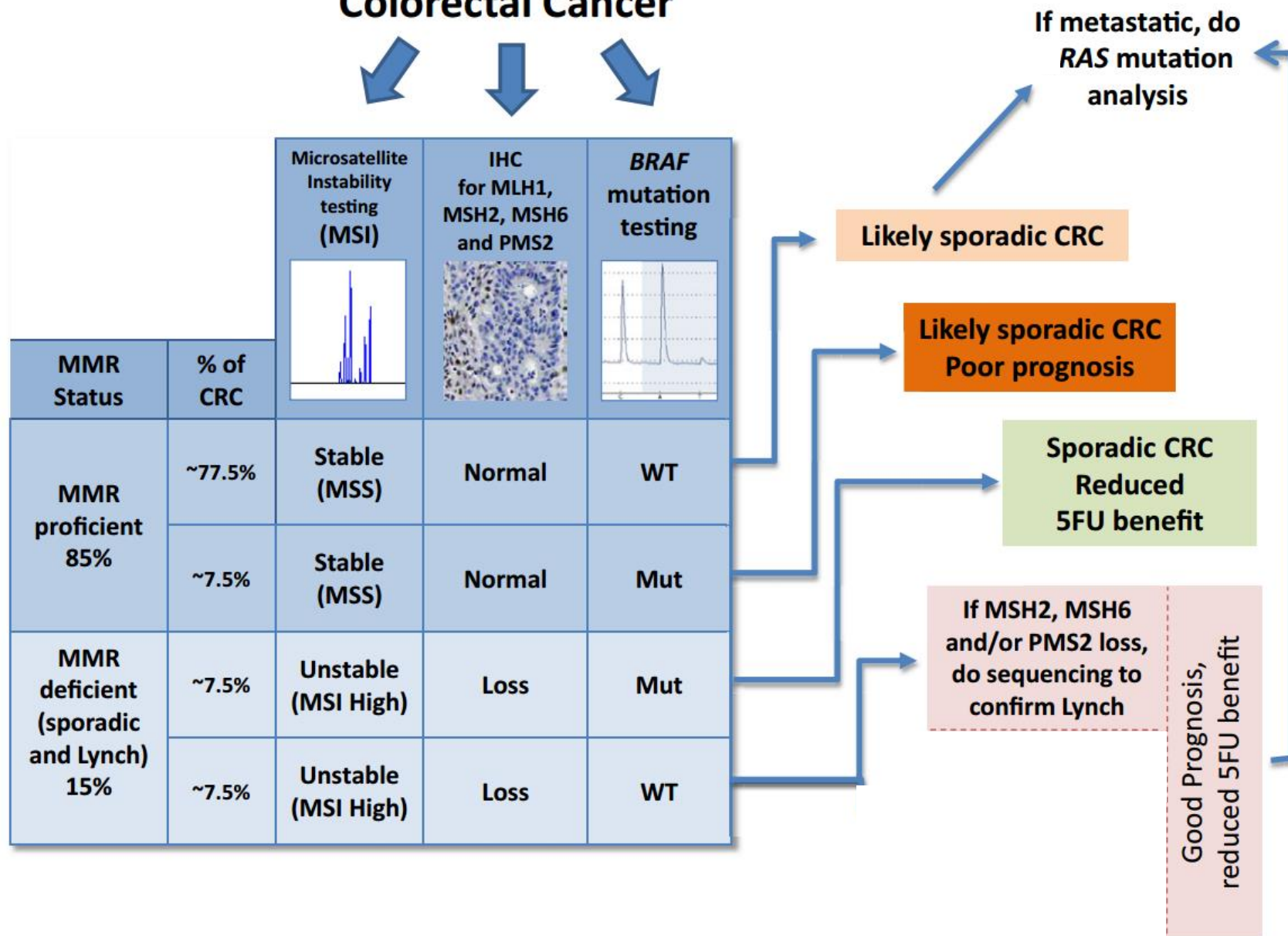
Delección EPCAM
Línea germinal



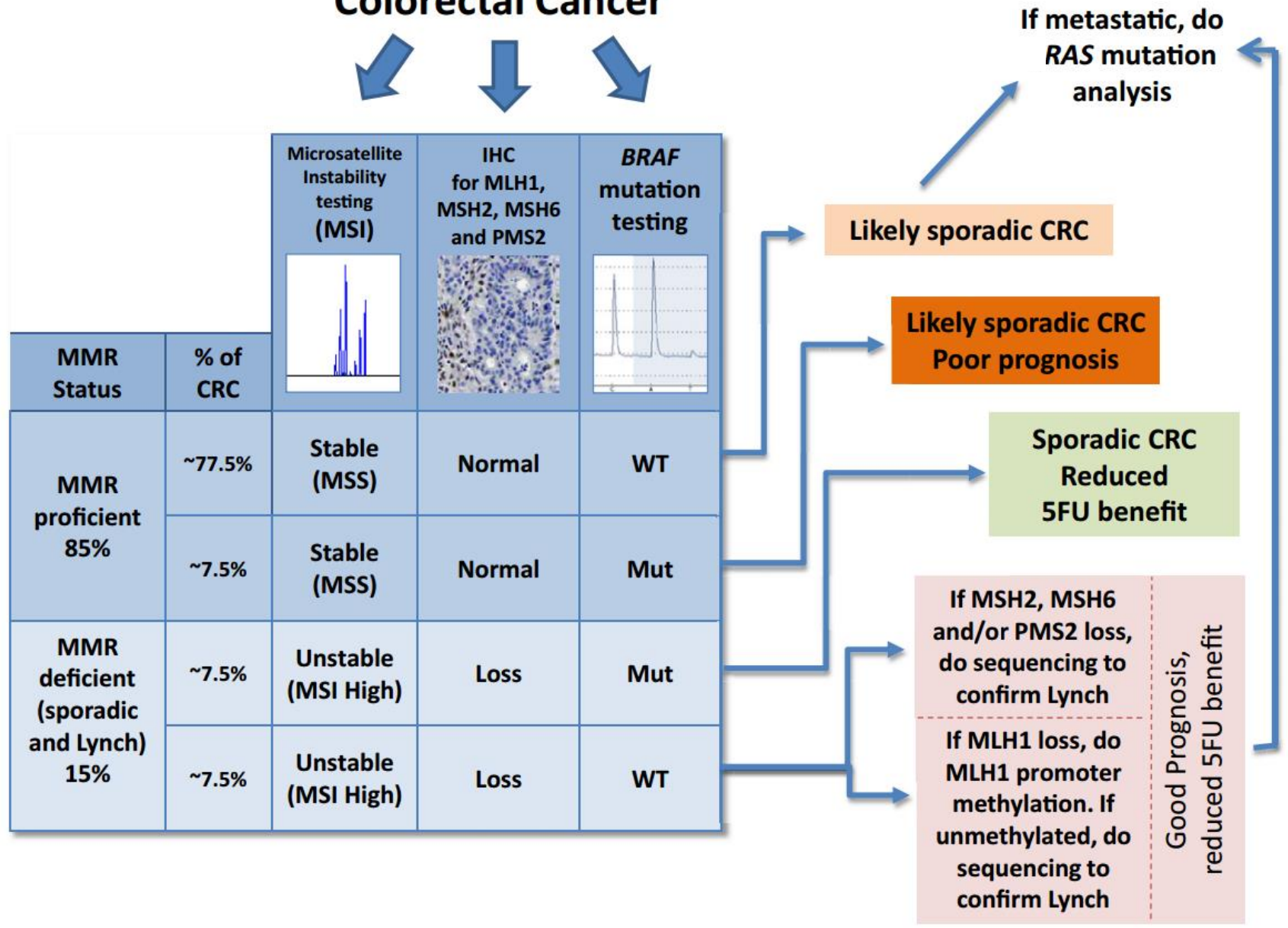
Colorectal Cancer



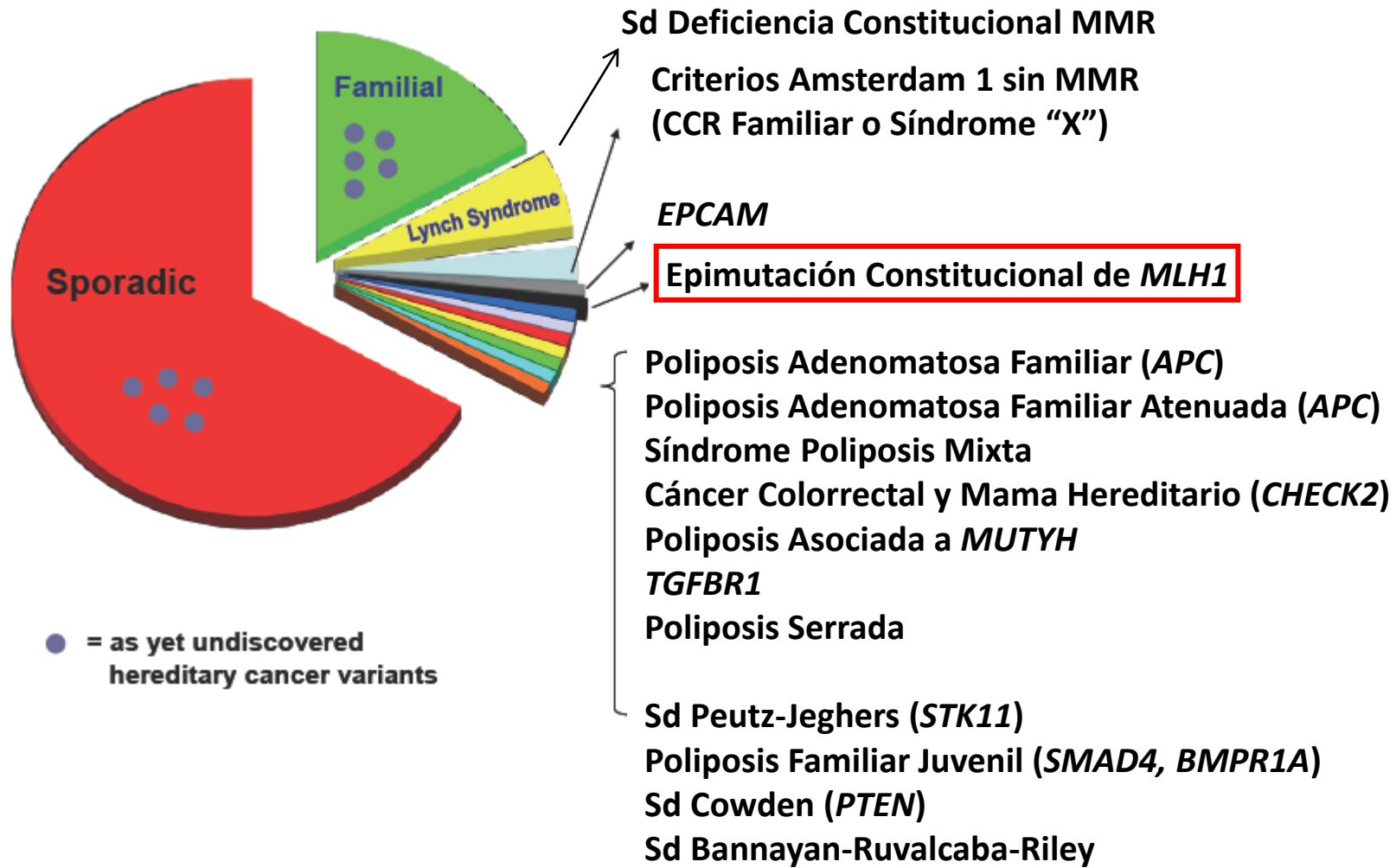
Colorectal Cancer



Colorectal Cancer



Cáncer colorrectal hereditario



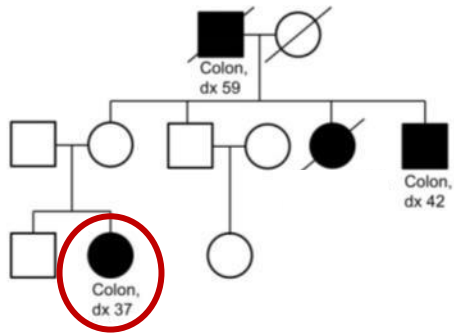
Sd no polipósicos

Sd polipósicos adenomatosos

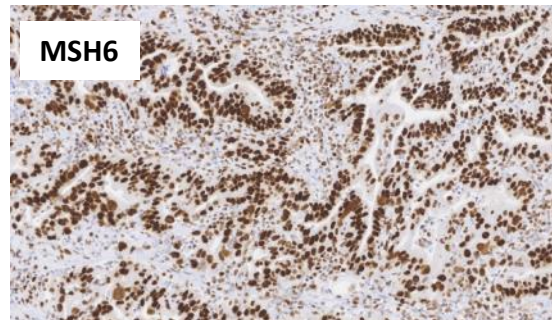
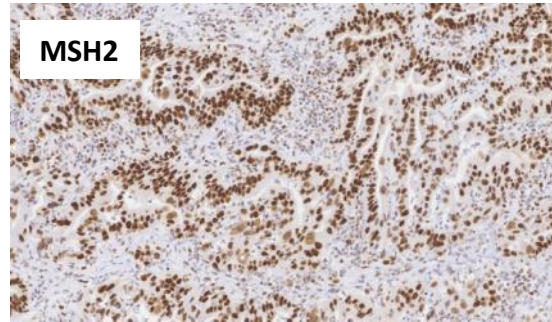
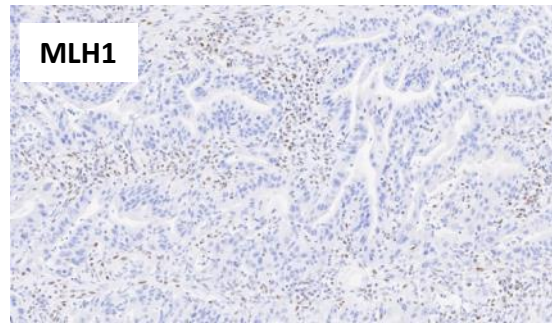
<1%

Sd polipósicos hamartomatosos

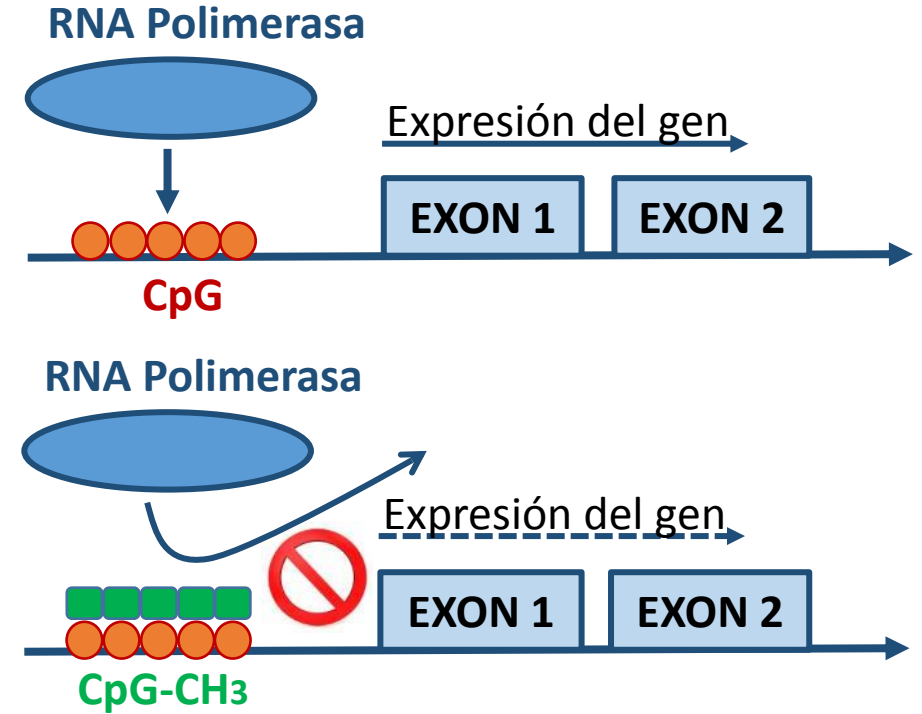
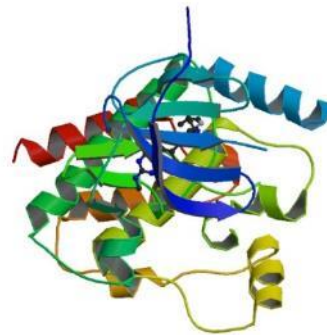
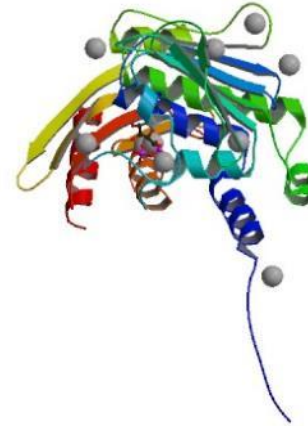
Metilación constitucional del promotor de *MLH1*



Cumplimiento de los criterios de Bethesda

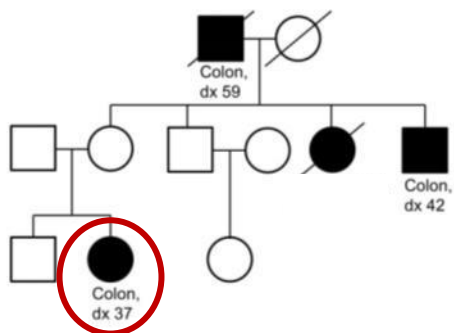


CCR IMS-H MLH1(-)

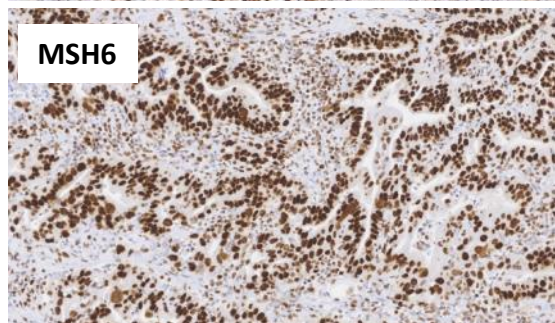
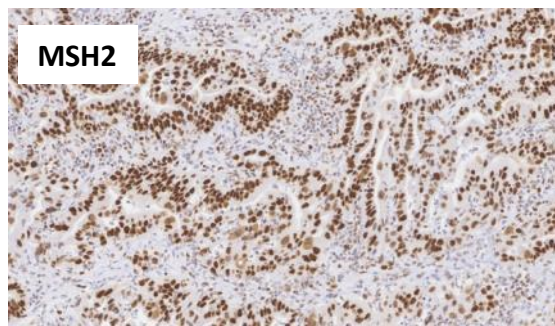
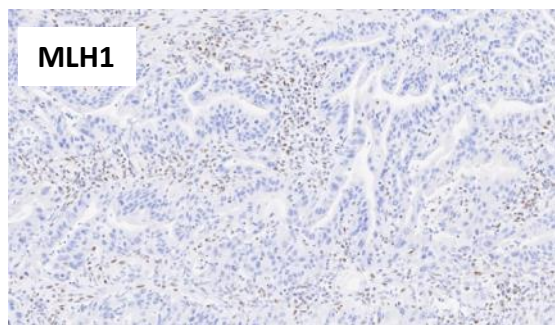


Metilación mono o hemialélica del promotor del gen *MLH1*

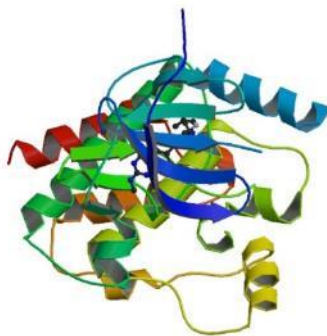
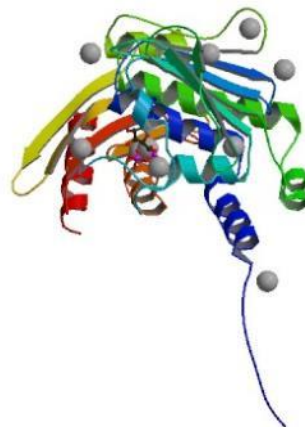
Metilación constitucional del promotor de *MLH1*



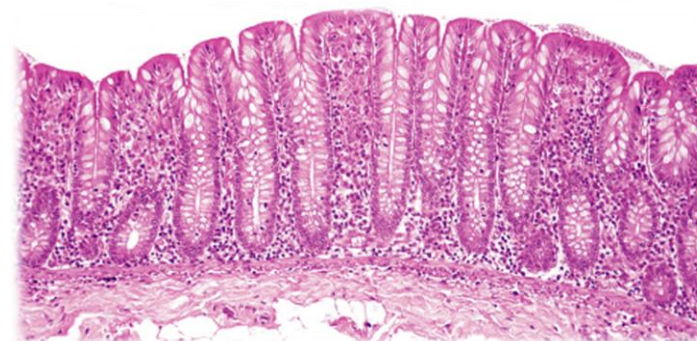
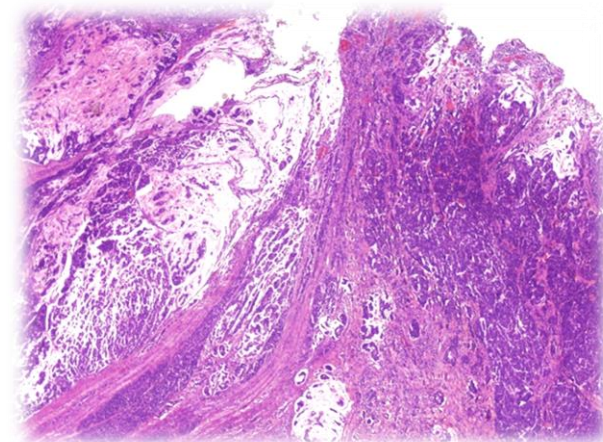
Cumplimiento de los criterios de Bethesda



CCR IMS-H MLH1(-)



Metilación del promotor del gen *MLH1*



Síndromes hereditarios

Diagnóstico (línea germinal)

InSiGHT Cancer Gene Database
(<http://insight-group.org/variants/database>)



Tipo de alteraciones

- Mutaciones patogénicas
- Mutaciones probablemente patogénicas
- Variantes de significado incierto
- Polimorfismos
- Otras



Síndromes hereditarios

Diagnóstico (línea germinal)

InSiGHT Cancer Gene Database
(<http://insight-group.org/variants/database>)



Tipo de alteraciones

- Mutaciones patogénicas
- Mutaciones probablemente patogénicas
- Variantes de significado incierto
- Polimorfismos
- Otras



Unidad de Consejo Genético

Park Güell



Carrer Olot, 7
Barcelona

