



FRECUENCIA DE MUTACIÓN Y DE VARIANTES DE SECUENCIA PARA LOS GENES BRCA1 Y BRCA2 EN UNA MUESTRA DE MUJERES COLOMBIANAS CON SOSPECHA DE SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO: SERIE DE CASOS

Frequency of sequence mutations and variants for the BRCA1 and BRCA2 genes in a sample of Colombian women with suspected hereditary breast cancer syndrome: Case series

Juan Felipe Arias-Blanco, MD¹; Eder Alonso Ospino-Durán, MD¹; Carlos M. Restrepo-Fernández, MD, MSc, PhD²; Luis Guzmán-AbiSaab, MD³; Dora Janeth Fonseca-Mendoza, MSc, PhD(c)²; Diana Isabel Ángel-Guevara, Bac²; Eliana del Pilar Garzón Venegas, Bac, MSc²; Oscar Gamboa-Garay, MD, MSc(c)⁴; Alexandra J. Obregón-Tito, PhD⁵; Yenny Gómez-Parrado, Bac, MSc⁶

Recibido: febrero 7/15 – Aceptado: octubre 8/15

RESUMEN

Objetivo: describir variantes de secuencia en los genes BRCA1 y BRCA2 en una muestra de pacientes colombianas con historia personal o familiar de cáncer de mama sugestiva de riesgo genético.

Materiales y métodos: serie de casos compuesta por 67 pacientes que fueron remitidas para estudio genético por sospecha de síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (HBOC). De los 67

casos, 42 (62,7%) cumplieron con los criterios de indicación médica de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) del 2013, y en ellos se realizó secuenciación completa de los genes BRCA1 y BRCA2. Se determinó la frecuencia de mutación, variantes de secuencia y significancia clínica de las variantes halladas con base en *Breast Cancer Information Core* (BIC).

Resultados: se identificaron mutaciones para el gen BRCA1 en seis pacientes (14,3%), no se documentó mutación para el gen BRCA2, además se detectaron 43 variantes genéticas en 27 pacientes (64,2% de 42 casos). De estas, 21 (48,8%) fueron identificadas en el gen BRCA1 y 22 (51,2%) en el gen BRCA2. Dentro de estas variantes, se identificaron 5 mutaciones patogénicas solo en el gen BRCA1, de las cuales solo una había sido reportada previamente en Colombia.

1 Residente de Ginecología y Obstetricia, Universidad de La Sabana, Bogotá (Colombia).

2 Genética Molecular de Colombia Ltda., Bogotá (Colombia).

3 Mastólogo, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá (Colombia).

4 Universidad de La Sabana, Chía (Colombia).

5 CGC. Consejera Genética, University of Arkansas for Medical Sciences, Arkansas (United States).

6 Universidad de La Sabana y Genética Molecular de Colombia Ltda., Bogotá (Colombia). yennymgp@gmail.com

Conclusiones: este estudio identifica variantes genéticas patogénicas en el gen *BRCA1* no descritas en estudios previos en la población colombiana y otras conocidas en diferentes poblaciones; permitiendo de esta forma ampliar el conocimiento sobre las variantes en población colombiana de los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Sin embargo, se requieren más estudios con suficiente poder y calidad metodológica para poder estimar la frecuencia de mutaciones y de variantes de secuencia para estos genes en mujeres colombianas con sospecha de síndrome de cáncer de mama u ovario hereditario.

Palabras clave: cáncer de seno, *BRCA 1*, *BRCA 2*, mutación genética.

ABSTRACT

Objective: To describe sequence variants in the *BRCA1* and *BRCA2* genes in a sample of Colombian patients with a personal or family history of breast cancer suggestive of genetic risk.

Materials and methods: Case series consisting of 67 patients referred for genetic testing because of suspected hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC). Of the 67 cases, 42 (62.7%) met the medical indication criteria of the 2013 *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) and they were subjected to the entire sequencing of the *BRCA1* and *BRCA2* genes. A determination was made of the frequency of sequence mutation, variants, and of the clinical significance of the variants found based on the *Breast Cancer Information Core* (BIC).

Results: Mutations were identified for the *BRCA 1* gene in six patients (14.3%), no mutation was documented for the *BRCA 2* gene, and 43 genetic variants were found in 27 patients (64.2% of 42 cases). Of these, 21 (48.8%) were identified in the *BRCA1* gene and 22 (51.2%) in the *BRCA 2* gene. Among these variants, 5 pathogenic mutations were found only in the *BRCA1* gene and, of those, only 1 had been reported previously in Colombia.

Conclusions: This study identifies pathogenic genetic variants in the *BRCA1* gene not described

previously in the Colombian population, as well as others known in different populations. Therefore, it helps expand knowledge regarding the variants of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in the Colombian population. However, additional studies are required with sufficient power and methodological quality to estimate the frequency of sequence mutations and variants for the *BRCA1* and *BRCA2* genes in Colombian women suspected of having the hereditary breast or ovarian cancer syndrome.

Key words: Breast cancer, *BRCA 1*, *BRCA 2*, gene mutation.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama constituye un problema de salud pública al ser la neoplasia más prevalente en la población femenina, con una frecuencia relativa dentro de todos los tipos de cáncer, del 12,3 %, superando al cáncer de cérvix (12,1 %) y al carcinoma gástrico (11,5 %); en Colombia, su incidencia es de 36 por 100.000 habitantes (1). Su tasa de mortalidad para el año 2010 fue de 9,3 defunciones por cada 100.000 habitantes y representó la segunda causa de muerte por cáncer (19,6 %) en mujeres en el país (2).

El cáncer de mama posee una etiología multifactorial, aunque del 5 al 10% de ellos se deben a un síndrome de predisposición genética (3, 4).

Son varios los genes que confieren predisposición al cáncer de mama, incluyendo las variantes en los genes: *TP53*, *PTEN*, *STK11* y *CDH1* (5); sin embargo, las variantes genéticas de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, ubicados en los cromosomas 17q y 13q respectivamente, son las más prevalentes, siendo responsables de cerca del 30 % de los casos de HBOC (5, 6).

Una variante genética se considera patogénica, esto es, una mutación, cuando tiene un impacto funcional en la proteína (6) que confiere mayor riesgo (penetrancia) de desarrollar una patología oncológica (6), o cuando tiene un impacto negativo en la función del gen o en aquellos genes con los que este interactúa, los cuales alteran el ensamblaje, la estructura y la función de las proteínas que

participan en el control del ciclo celular y en la reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN) (4). Las variantes de significado incierto (VUS), son aquellas que no cuentan con evidencia científica suficiente para establecer las implicaciones funcionales y clínicas, y podrían ser reclasificadas en el futuro como patogénicas o benignas (6); mientras que las variantes sin significancia clínica o benignas, o neutras, son aquellas que, si bien se alteran el codón en una posición genómica determinada, el aminoácido que se introduce no genera cambios en la función de la proteína (6).

Los genes BRCA1 y BRCA2 son supresores de tumores que tienen un rol importante en la regulación del ciclo celular y en el proceso de transcripción, así como en los mecanismos de reparación como respuesta al daño al DNA (7). Es así, que mutaciones germinales que afectan negativamente las funciones de estos genes (mutaciones patogénicas) representan un riesgo incrementado para el desarrollo de cáncer de mama y ovario en los portadores.

Existen varias pruebas genéticas para identificar variantes en los genes BRCA1 y BRCA2, los resultados de estas tienen implicaciones importantes, dado que existen programas de vigilancia para la detección temprana de cáncer en pacientes portadores de algunas variantes, así como tratamientos para reducir el riesgo, mediante la mastectomía profiláctica y el uso de quimioprevención (8). Los criterios aceptados para la identificación de estos pacientes son los de las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (9). Las investigaciones evidencian que las variantes genéticas de los genes BRCA1 y BRCA2 difieren según la población estudiada (10-15). Se ha sugerido que hay seis variantes prevalentes en estos dos genes para la población colombiana, que podrían representar las variantes patogénicas más frecuentes en la población (16); sin embargo, no se conoce qué fracción del total de mutaciones en la población colombiana pueden ser detectadas usando estas 6 mutaciones. El objetivo del presente estudio es conocer la prevalencia de mutaciones y variantes de secuencia para los genes BRCA 1 y

BRCA 2 en una muestra de mujeres con sospecha de síndrome de cáncer de mama hereditario, que asistieron a una institución de carácter privado localizada en la ciudad de Bogotá.

MATERIALES Y MÉTODOS

Serie de casos constituida por mujeres con cáncer de seno o con antecedente familiar de mutación patogénica del gen BRCA1 o 2, que fueron remitidas desde la consulta de genética, oncología o mastología, a una institución de apoyo diagnóstico de alta complejidad localizada en la ciudad de Bogotá (Genética Molecular de Colombia), afiliadas a dos entidades prestadoras de salud del régimen contributivo (EPS). Los criterios de inclusión que se tuvieron en cuenta para el ingreso de estas pacientes fueron: el cumplimiento de los criterios de la NCCN del 2013 (tabla 1) y tener el estudio completo de la secuenciación de los genes BRCA1 y BRCA2.

Se realizó un muestreo por conveniencia a partir del universo de pacientes atendidas en las instituciones participantes durante el periodo de estudio. Se tomaron en cuenta todas las pacientes que acudieron a la institución de apoyo diagnóstico. Las muestras fueron tomadas entre enero de 2010 a diciembre de 2013, en cada caso se extrajeron 5 ml de sangre venosa en tubo con anticoagulante EDTA, el cual fue preservado a temperatura ambiente para su posterior extracción de ADN usando los protocolos convencionales (*Salting Out*) (17). A partir del ADN extraído de cada paciente se realizó la secuenciación completa de la región codificante y de las uniones intrón-exón de los genes BRCA1 y BRCA2 por el método de Sanger (18). Finalmente, las secuencias obtenidas fueron analizadas y contrastadas con las publicadas como de referencia (ENSG00000012048 y ENSG000000139618) (19). La significancia clínica de cada variante se clasificó comparando los resultados con las bases de datos: BIC (Breast Cancer Information Core), Ensembl y Clinvar. Se diseñó un instrumento para recolectar la información del estudio genético, y las características sociodemográficas y clínicas de las pacientes;

Tabla 1.
Criterios para realización de estudio genético del síndrome de cáncer de mama hereditario
- BRCA. NCCN 2013 (9)

Antecedente personal de cáncer de mama asociado a uno de los siguientes criterios:	Edad de diagnóstico < 45 años.
	Edad de diagnóstico \leq 50 años + 1 familiar en primer grado con cáncer de mama a cualquier edad.
	Paciente con 2 cánceres primarios de mama, el primero de ellos ocurrido \leq 50 años.
	Edad de diagnóstico \leq 60 años + un tumor triple marcador negativo de mama.
	Presentación en hombres independiente de la edad del diagnóstico.
	Antecedente personal de cáncer de ovario epitelial.
Antecedente familiar de una mutación patogénica del gen BRCA1 y BRCA2.	

esta información se obtuvo a partir de la historia clínica o por contacto telefónico con las pacientes en caso de ser necesario.

Se evaluó: la edad, la procedencia, los antecedentes personales y familiares de cáncer de seno, las características histológicas del cáncer, la indicación del estudio de cáncer hereditario, el resultado de la prueba de ADN y las características clínico-oncológicas.

Para el análisis de las variables se utilizó el programa R en su versión 2.12.2. Se calculó la media y la desviación estándar, o las medianas y el rango para las variables continuas, y se estimaron las frecuencias absolutas y relativas de las variables categóricas. Se estimó la proporción de mutación y de las variantes de secuencia para los genes BRCA 1 y BRCA 2 en la población incluida.

Aspectos éticos. El estudio fue avalado por el Comité de Bioética de la Universidad de La Sabana y cada paciente diligenció el consentimiento informado previo al ingreso del estudio. Se protegió la confidencialidad de la información.

RESULTADOS

De un total de 67 pacientes candidatas, 42 aceptaron participar y cumplieron con los criterios de inclu-

sión. De las 25 pacientes no incluidas en el estudio, 18 no tenían criterios de NCCN para solicitud de la prueba y 5 no contaban con el estudio de secuenciación completa de los genes BRCA1 y BRCA2.

La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 37,9 años (rango de 24 a 56 años) y el 57 % de la población provenía de la región Andina de Colombia. Un total de 39 pacientes habían tenido cáncer de seno, y una paciente presentó un melanoma, además del cáncer de seno. Respecto a los antecedentes familiares, el 95 % de las pacientes tenían historia familiar de cáncer de mama y dos participantes (5 %) tenían historia familiar de cáncer hereditario asociado a mutaciones en el gen BRCA1; sin embargo, no tenían conocimiento de la variable encontrada en sus familiares, además, el 62 % de las participantes tenían un familiar en primer y segundo grado con cáncer de mama, ovario o próstata (tabla 2).

El diagnóstico de cáncer de seno fue realizado antes de los 40 años en el 61 % de los casos. El tipo histológico más común encontrado en el 75 % de los casos fue el carcinoma ductal seguido por el lobulillar con un 5 %.

En cuanto a las indicaciones de los médicos tratantes para realizar la prueba, la presentación del

Tabla 2.
Características poblacionales y relación con variantes genéticas halladas

Características / Antecedentes de las pacientes		Número de pacientes (n = 42)	Pacientes con mutación patológica (n = 6)	Pacientes con variante de significado incierto (n = 23)
Edad del diagnóstico	≤ 40 años	26 (61 %)	5 (83,3 %)	12 (52,1 %)
	41 - 50 años	13 (30%)	1 (16,6 %)	7 (30,4 %)
	≥ 51 años	1 (2,3 %)	0	2 (8,6 %)
	Sin dato	2 (4,6 %)	0	2 (8,6 %)
Región de nacimiento	Andina	24 (57 %)	3 (50 %)	10 (43,4%)
	Caribe	8 (19 %)	0	6 (26%)
	Orinoquia	1 (2,3 %)	0	0
	Pacífica	0	0	0
	Amazonas	0	0	0
	Insular	0	0	0
	Sin dato	9 (21,4%)	3 (50 %)	7 (30,5 %)
Antecedente personal oncológico	Cáncer mama	39	6 (100 %)	21 (91,3%)
	Cáncer mama + Melanoma	1	0	1 (4,3 %)
	Ninguno	2	0	1 (4,3 %)
Antecedente familiar (primer grado) oncológico	Cáncer mama	14 (33,3)	2 (33,3 %)	9 (39,1 %)
	Cáncer próstata	2 (4,7 %)	0	1 (4,3 %)
	Cáncer ovario	1 (2,3 %)	1 (16,6 %)	0
	Melanoma	1 (2,3 %)	0	0
	Cáncer páncreas	1 (2,3 %)	0	1 (4,3 %)
	Antecedente familiar de mutación del gen BCRA1 o BCRA2	20 (47,6 %)	3 (50 %)	8 (34,7 %)
	Sin dato	3 (7,1 %)	0	4 (17,3 %)
Antecedente familiar (segundo grado) oncológico	Cáncer mama	7 (16,6%)	1 (16,6 %)	6 (26%)
	Cáncer próstata	3 (7,1 %)	1 (16,6 %)	0
	Cáncer ovario	3 (7,1 %)	0	2 (8,6 %)
	Melanoma	1 (2,3 %)	0	0
	Cáncer páncreas	0	0	0
	Ninguno	21 (50%)	3 (50 %)	10 (43,4%)
	Sin dato	7 (16,6%)	1 (16,6 %)	5 (21,7 %)
Tipo histológico del cáncer de mama	Ductal	30 (75 %)	6 (100 %)	17 (73,9%)
	Lobulillar infiltrante	2 (5 %)	0	1 (4,3 %)
	Sin información	8 (20 %)	0	5 (21,7 %)

cáncer antes de los 45 años fue el motivo clínico más común (74%). Al 9,5 % se le solicitó la prueba por tener un cáncer de mama antes de los 50 años y un familiar en primer o segundo grado con cáncer de mama a cualquier edad; al 7,1 % de los casos se le realizó la prueba por tener el antecedente personal de dos carcinomas primarios, el primero de ellos antes de los 50 años. Finalmente, dos pacientes (4,7%) fueron analizadas por tener una mutación familiar identificada en el gen BRCA1.

Como resultado de la secuenciación completa de los genes se identificaron mutaciones para el gen BRCA 1 en seis pacientes (14,3 %) de las pacientes, en tanto que para el gen BRCA 2, no se documen-

tó mutación; las mutaciones identificadas en el gen BRCA1 fueron: Exón 14del, c.5503C>T (p. R1835X), c.5123C>A (p.A1708E) –que fue observada en dos pacientes–, c.3633insC (p.1212LeufsX7) y c.3331_3334delCAAG (p.Gln111fs); de estas, solo c.5123C>A (p.A1708E) había sido previamente observada en población colombiana (16). Con respecto a las variantes de secuencia para el gen BRCA1 se observaron cuatro variantes de significado incierto (VUS) en seis pacientes (14,3 %) y once variantes que se clasificaron como benignas (tabla 3).

Para el gen BRCA2, se identificaron 7 variantes de significado incierto (33,3 %) y 14 variantes clasificadas como benignas (tabla 4).

Tabla 3.
Variantes genéticas identificadas para el gen *BRCA1*

HGVS cDNA	Número de observaciones	Significancia clínica	Exón	Cambio proteico	NCBI 1000 Genomas
c.5123C>A	2	Patogénica	E18	p. A1708E	rs28897696
Delección exon14	1	Patogénica	E14	-	-
c.5503C>T	1	Patogénica	E24	p. R1835X	rs41293465
c.3633insC	1	Patogénica	E11	p.Ser1212LeufsX7	-
c.3331_3334 delCAAG	1	Patogénica	Intrón	p. Gln1111fs	rs80357903
c.2612C>T	10	Benigna	E11	p. P871L	rs799917
c.2082C>T	8	Benigna	E11	p. S694S	rs1799949
c.4308T>C	7	Benigna	E13	p. S1436S	rs1060915
c.3548A>G	7	Benigna	E11	p. K1183R	rs16942
c.3113A>G	6	Benigna	E11	p. E1038G	rs16941
c.4837A>G	6	Benigna	E16	p. S1613G	rs1799966
c.2311T>C	5	Benigna	E11	p. L771L	rs16940
c.1067A>G	1	Benigna	E10	p. Q356R	rs1799950
c.591C>T	1	Benigna	E9	p. C197C	rs1799965
c.2077G>A	1	Benigna	E11	p. D693N	rs4986850
c.114G>A	1	Benigna	E3	p. K38K	rs1800062
c.3113A>G	2	VUS	E11	p.E1038G	rs16941
c.3083G>A	2	VUS/baja penetrancia	E11	p. R1028H	rs80357459
c.3940G>A	1	VUS	E11	p.D1314V	-
c.5252G>A	1	VUS	E20	p. R1751Q	rs80357442

Tabla 4.
Variantes genéticas identificadas para el gen *BRCA2*

HGVS Cdna	Número de observaciones	Significancia clínica	Exón	Tipo de variante	NCBI 1000 Genomas
c.7242A>G	7	Benigna	E14	p. S2414S	rs1799955
c.3396A>G	6	Benigna	E11	p. K1132K	rs1801406
c.4563G>A	5	Benigna	E11	p. L1521L	rs206075
c.1114C>A	4	Benigna	E10	p. N372H	rs144848
c.10234A>G	3	Benigna	E27	p. I3412V	rs1801426
c.3807T>C	3	Benigna	E11	p. V1269V	rs543304
c.865A>C	2	Benigna	E10	p. N289H	rs766173
c.1365A>G	2	Benigna	E10	p. S455S	rs1801439
c.7397C>T	2	Benigna	E14	p. A2466V	rs169547
c.2229T>C	2	Benigna	E11	p. H743H	rs1801499
c.2971A>G	2	Benigna	E11	p. N991D	rs1799944
c.-26G>A	1	Benigna	5' UTR	-	rs1799943
c.5744C>T	1	Benigna	E11	p. T1915M	rs4987117
c.5683G>A	1	Benigna	E11	p. E1895K	rs146351301
c.6513G>C	9	VUS	E11	p. V2171V	rs206076
c.7469T>C	6	VUS	E15	p. I2490T	rs11571707
c.8851G>A	2	VUS/ Riesgo moderado	E22	p. A2951T	rs11571769
c.5972C>T	1	VUS	E11	p. T1915M	rs80358829
c.-11C>T	1	VUS	5' UTR	-	rs76874770
c.1342C>A	1	VUS	E10	p. R448C	rs80358422
c.6560C>T	1	VUS	E11	p. P2187L	rs56019712

DISCUSIÓN

La secuenciación completa del gen *BRCA1* y *BRCA2* permitió la identificación de mutaciones patogénicas en el 14,3% de las pacientes con sospecha de síndrome de cáncer de mama hereditario, porcentaje similar al reportado en otros estudios (9-15); en nuestro estudio todas las mutaciones se detectaron en el gen *BRCA1*.

La prevalencia y la localización de la mutación, pueden variar de acuerdo con la presentación clínica y la población estudiada; Gallardo M. *et al.*, reportan en Chile una tasa de detección de mutaciones en familias con HBOC de 7 y 13% respectiva-

mente para los genes *BRCA1* y *BRCA2*, identificando tres mutaciones nuevas: *BRCA1*:308insA, *BRCA1*:3936C>T y *BRCA2*:4970insTG (10); en este estudio identifican además dos mutaciones que son comunes en población Askenazi: *BRCA1*:185delAG y *BRCA2*:6174delT, e identifican otras que habían sido descritas en población española: *BRCA2*:c.6174delT, *BRCA2*:c.6857_6858delAA, *BRCA2*:c.5373_5376delGTAT y *BRCA2*:c.373G>T; ninguna de estas fue identificada en nuestro estudio. Otros estudios realizados en Puerto Rico (12) y Brasil (13) documentaron las mutaciones en *BRCA2*:4150G>T y *BRCA1*:ins6kb como las más

frecuentes, las cuales tampoco fueron documentadas en nuestra población.

En Europa, y en hispanos residentes en Estados Unidos, las variantes patogénicas más prevalentes del gen BRCA1 son: 185delAG y 5382insC (4, 14). La mutación 185delAG ha sido también reportada por Porchia *et al.* como la de mayor prevalencia en poblaciones latinas en México y otros países de América del Sur (20). Sin embargo, esta variante no ha sido identificada en nuestro estudio, ni en otros estudios realizados en población colombiana (15, 16). Porchia *et al.* (20) reportan además una alta frecuencia de la mutación en BRCA1: A1708E, esta mutación fue la más frecuente en nuestro estudio y ha sido también reportada previamente en otros estudios de población colombiana (15). En población latinoamericana también han sido reportadas con alta frecuencia otras mutaciones en el gen BRCA1, incluyendo 5382insC, 185delAG, 3819del5 y 4153del, además de 4075delGT y 5802del4 en el gen BRCA2. Ninguna de estas mutaciones fue identificada en nuestro estudio (14, 20).

Lo anteriormente descrito, y los hallazgos de nuestro estudio, sugieren que podrían existir diversas mutaciones fundadoras dentro de las poblaciones latinoamericanas, y otras heredadas, producto de la migración europea y africana a nuestra región, lo que hace que las variantes patogénicas en los genes BRCA1 y BRCA2 sean diversas y que no haya evidencia que soporte la existencia de mutaciones propias o características de nuestra población, como sí las hay para los genes BRCA1 y BRCA2 en los judíos askenazis (21), una población altamente endogámica, que ha seleccionado alelos de genes mutantes para muchas enfermedades hereditarias, incluyendo HBOC, durante siglos de apareamiento selectivo intrapoblacional (21), algo que no ocurre en nuestra población.

Otros estudios previos reportados en población colombiana difieren del nuestro en la técnica utilizada para la identificación de variantes, por ejemplo, Torres *et al.*, realizaron tamización de variantes, seguidas de la secuenciación selectiva de los fragmen-

tos que mostraron cambios conformacionales en el DNA (16), y Hernández *et al.* realizaron estudios de varias mutaciones blanco (22). Estos estudios no permiten identificar otras variantes que pudieran encontrarse por fuera de las regiones no analizadas en los genes BRCA1 y BRCA2; en nuestro estudio se analizó toda la región codificante de los dos genes.

Estos estudios también difieren en la frecuencia y el tipo de mutaciones encontradas. Torres *et al.* (16), describieron 6 variantes patogénicas para los genes BRCA1 y BRCA2 en la población colombiana. Sin embargo, en nuestro estudio solo se identificó una de estas mutaciones en dos pacientes.

Con lo descrito anteriormente, podemos proponer que la secuenciación completa de los genes BRCA1 y BRCA2 es una metodología eficiente para detectar mutaciones en estos genes en población de alto riesgo de HBOC. Es importante resaltar que la secuenciación completa debe además complementarse con el análisis de deleciones y duplicaciones (3, 4).

Aún más, con la implementación de paneles multigen, se sabe que muchos casos de cáncer de mama hereditario presentan mutaciones en otros genes además del BRCA1 y BRCA2; por tanto para mejorar la sensibilidad del diagnóstico genético se sugieren plataformas de secuenciación de muchos genes que incluyen los genes de alta penetrancia, como lo es la secuenciación de nueva generación o NGS (*Next Generation Sequencing*), en esta se incluyen genes como: ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, MRE11A, MSH6, NBN, PALB2, PTEN, RAD51, RAD51C, STK11 TP53, los cuales son hoy en día el siguiente estándar en el estudio de HBOC (23).

Es importante discutir la tasa de variantes de significado desconocido identificadas en esta muestra poblacional. Entre las 41 variantes identificadas, se hallaron 11 (26,83 %) de significado incierto. Esta proporción es mayor que la reportada en poblaciones euroamericana y afrodescendiente de Estados Unidos, o netamente europea, que reportan tasas de variantes de significado desconocido equivalentes

al 6, 21 y 15 % respectivamente (24). Este exceso de variantes de significado desconocido resalta la necesidad de mayores estudios en la población latinoamericana, ya que esta falta de conocimiento de las variantes genéticas en estos genes resulta en vacíos en la información de referencia, de manera que no es posible identificar si estas variantes son benignas o patogénicas. Se espera que con el uso cada vez más frecuente de pruebas genéticas se pueda contribuir a formar bases de datos que permitan la clasificación de estas variantes.

CONCLUSIONES

La frecuencia de detección de mutaciones mediante secuenciación completa para el gen BRCA1 fue del 14,3 % en nuestro estudio. Las mutaciones encontradas en este gen fueron las siguientes: Exón 14del, c.5503C>T (p. R1835X), c.5123C>A (p.A1708E) que fue observada en dos pacientes; c.3633insC (p.1212LeufsX7) y c.3331_3334delCAAG (p.Gln111fs). Nuestro estudio no encontró mutaciones patogénicas en el gen BRCA2 pero sí reportamos 7 variantes de significado incierto y 14 variantes clasificadas como benignas.

Este estudio permite ampliar el conocimiento sobre las variantes en población colombiana de los genes BRCA1 y BRCA2. Sin embargo, se requieren más estudios con suficiente poder y calidad metodológica para poder estimar la frecuencia de mutaciones y de variantes de secuencia para los genes BRCA1 y BRCA2 en mujeres colombianas con sospecha de síndrome de cáncer hereditario de mama u ovario.

REFERENCIAS

- Piñeros M, Gamboa O, Hernández-Suárez G, Pardo C, Bray F. Patterns and trends in cancer mortality in Colombia 1984-2008. *Cancer epidemiol.* 2013;37:233-9.
- Piñeros M, Sánchez R, Perry F, García OA, Ocampo R, Cendales R. Delay for diagnosis and treatment of breast cancer in Bogotá, Colombia. *Salud Pública Mex.* 2011;478-85.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63:11-30.
- Nkondjock A, Ghadirian P. Epidemiology of breast cancer among BRCA mutation carriers: an overview. *Cancer Lett.* 2004;205:1-8.
- Walsha T, Leea MK, Casadeia S, Thorntona AM, Straya SM, Pennil C, et al. Detection of inherited mutations for breast and ovarian cancer using genomic capture and massively parallel sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2010;107:12629-33.
- Meaney-Delman D, Bellcross C. Hereditary breast/ovarian cancer syndrome: a primer for obstetricians/gynecologists *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013;40:475-512.
- Yoshida K, Yoshio M. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci.* 2004; 95: 866-71.
- Green VL. Breast cancer risk assessment, prevention, and the future. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013;40:525-49.
- National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian (version 1.2013). Rockledge, PA: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2013.
- Gallardo M, Silva A, Rubio L, Alvarez C, Torrealba C, Salinas M, et al. Incidence of BRCA1 and BRCA2 mutations in 54 Chilean families with breast/ovarian cancer, genotype-phenotype correlations. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;95:81-7.
- Ruiz-Flores P, Sinilnikova OM, Badzioch M, Calderon-Garcidueñas AL, Chopin S, Fabrice O, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of early-onset and familial breast cancer cases in Mexico. *Hum Mutat.* 2002;20:474-5.
- Dutil J, Colon-Colon JL, Matta JL, Sutphen R, Echenique M. Identification of the prevalent BRCA1 and BRCA2 mutations in the female population of Puerto Rico. *Cancer Genet.* 2012;205:242-8.
- Esteves VF, Thuler LC, Amêndola LC, Koifman RJ, Koifman S, Frankel PP, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in families with medium and high risk of breast and ovarian cancer in Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42:453-7.
- Weitzel JN, Clague J, Martir-Negron A, Ogaz R, Herzog J, Ricker C, et al. Prevalence and type of BRCA mutations in Hispanics undergoing genetic cancer risk assessment in the southwestern United States: a report from the Clinical Cancer Genetics Community Research Network. *J Clin Oncol.* 2013;31:210-6.

15. Sanabria MC, Muñoz G, Vargas CI. Análisis de las mutaciones más frecuentes del gen BRCA1 (185delAG y 5382insC) en mujeres con cáncer de mama en Bucaramanga, Colombia. *Biomédica*. 2009;29:61-72.
16. Torres D, Rashid MU, Gil F, Umana A, Ramelli G, Robledo JF, et al. High proportion of BRCA1/2 founder mutations in Hispanic breast/ovarian cancer families from Colombia. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;103:225-32.
17. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988;16:1215.
18. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci*. 1977;74:5463-7.
19. Ensembl, NCBI and UCSC browsers/annotation groups. Browser Genome Release Agreement. Reino Unido (UK). [Visitado 2015 Sept 15]. Disponible en: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene
20. Porchia LM, González M, Calderilla L, Ordaz NI, Islas F, Oldak J, et al. Common BRCA1 and BRCA2 Mutations among Latin American Breast Cancer Subjects: A Meta-Analysis. *J Carcinog*. 2015;6:228.
21. Roa BB, Boyd AA, Volcik K, Richards CS. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet*. 1996;14:185-7.
22. Hernández JE, Llacuachqui M, Palacio GV, Figueroa JD, Madrid J, Lema M, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected breast cancer patients from Medellín, Colombia. *Hered Cancer Clin Pract*. 2014;12:11.
23. Castéra L, Krieger S, Rousselin A, Legros A, Baumann JJ, Bruet O, et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. *Eur J Hum Genet*. 2014;22:1305-13.
24. Lindor NM, Goldgar DE, Tavtigian SV, Plon SE, Couch FJ. BRCA1/2 Sequence variants of uncertain significance: a primer for providers to assist in discussions and in medical management. *Oncologist*. 2013;18:518-24.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.