



LA GENÉTICA DEL CÁNCER DE MAMA EN LATINOAMÉRICA. MUTACIONES FUNDADORAS EN BRCA1 Y BRCA2

*Dra. Pilar Carvallo -Facultad de Ciencias Biológicas
Pontificia Universidad Católica de Chile
Santiago Chile*

Incidencia del cancer de mama en el mundo **(20-30/100.000 mujeres)**

- **Europa: 80-100 / 100.000 mujeres**
- **Estados Unidos: 120 / 100.000 mujeres**
- **Asia: 20 / 100.000 mujeres**
- **Mujeres hispanas en EEUU: 92 / 100.000 mujeres.**
- **Latinoamérica varía entre 20 y 70 / 100.000 mujeres, siendo Argentina Uruguay y Brasil, los más altos**

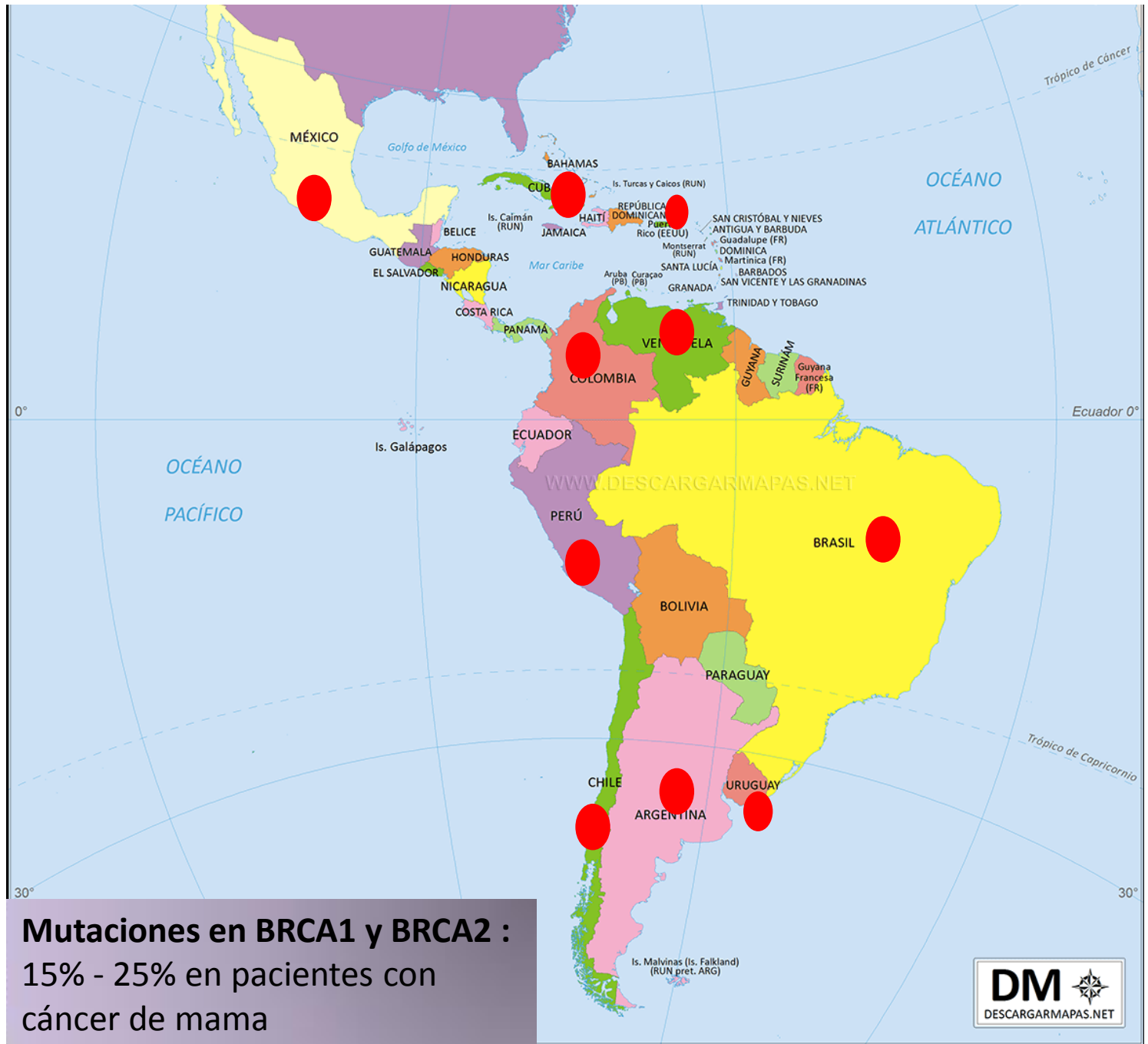
En Latinoamérica la incidencia de cáncer de mama aumenta con la proporción de ancestría Europea.

Ancestría europea y riesgo de cáncer de mama

- **Mujeres hispanas en EEUU**, OR de 1,79 por cada 25% de incremento en ancestría europea (Fejerman 2008).
- **Mujeres Mexicanas** residentes en Mexico se encontró un 20% de aumento de riesgo de cáncer de mama, por cada 25% de ancestría europea (Fejerman, 2010).
- Uruguay que tiene la más alta incidencia de cáncer de mama en Sudamérica. Tiene un promedio de ancestría europea de 76,6%, encontrándose una asociación positiva del cáncer de mama con el componente de ancestría europea (Bonilla 2015)
- Estudio de GWAS en mujeres hispanas de EEUU, describió un SNP en el gen del receptor de estrógeno que confiere protección al cáncer de mama (OR= 0,6) (Fejerman, 2014)

- ***Las diferencias en la incidencia de cáncer de mama entre Latinoamérica y las poblaciones de Europa/EEUU y Canadá, se debería a factores genéticos y medioambientales (no genéticos)***

La genética del cáncer de mama en las poblaciones latinoamericanas genes BRCA1 y BRCA2



Mutaciones en BRCA 1 y BRCA2 en pacientes seleccionadas por criterios de herencia

Study Population	Number of families	Screening method	Families with mutation (%)		Number of Mutations		Number of recurrent mutations (% of total carriers)
			BRCA1	BRCA2	Total	Novel	
Argentina	57	Sanger Sequencing	.10/57 (17.5%)	.5/57 (8.8%)	24	6	3 (17,5%)
Brazil	16	Sanger Sequencing	6/16 (37.5%)	1/16 (6.5%)	6	2	1 (28.6%)
Chile	54	PTT, SSCP	4/54 (7.5%)	7/54 (13%)	8	2	3 (54.5%)
Chile	61	CSGE	7/61 (11.5%)	3/61 (4.9%)	9	3	1 (20%)
Chile	203	CSGE, MLPA	11/203 (5.4%)	12/203 (5.9%)	14	4	6 (65.2%)
Colombia	53	SSCP, DHPLC, PTT	8/53 (15.1%)	5/53 (9.4%)	6	1	3 (76.9%)
Uruguay	42	HDA, PTT	2/42 (4.8%)	5/42 (12%)	7	3	0
Venezuela	51	CSGE	4/51 (7.8%)	3/51 (5.9%)	6	2	1 (28.6%)

El porcentaje de pacientes con mutación en estos grupos varía entre 13,7 y 26,3%, (hasta 2017)

Mutaciones en BRCA1 y BRCA2 en pacientes con cáncer de mama, premenopáusicas

Study Population	Number of patients	Screening method	Patients with mutation (%)		Number of mutations		Number of recurrent mutations (% of total carriers)
			BRCA1	BRCA2	Total	Novel	
Argentina	37	Sanger Sequencing	4/37 (10.8%)	1/37 (2.7%)	5	2	0
Brazil	38	Sanger Sequencing	1/38 (2.6%%)	2/38 (5.3%)	3	1	0
Cuba	247	PTT, DGGE	1/247 (0.4%)	1/247 (0.4%)	2	0	0

El porcentaje de pacientes con mutación en Argentina y Brasil varía entre 7,9 y 13,5 % (hasta 2017)

Análisis de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 por NGS y Sanger

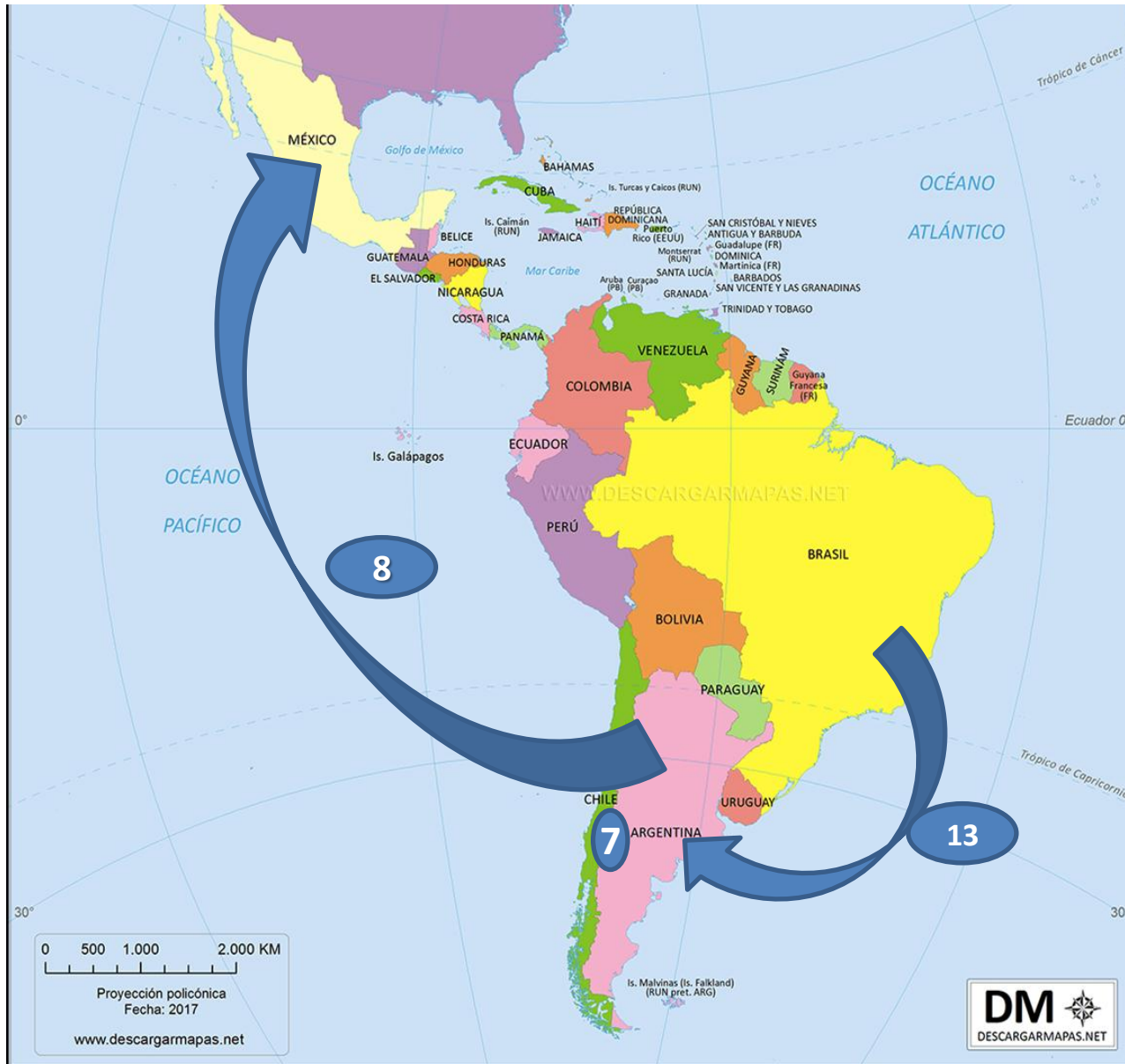
Study Population	Number of patients	Screening method	Families with mutation (%)		Number of Mutations		Number of recurrent mutations (% of total carriers)	Rearrangements
			BRCA1	BRCA2	Total	Novel		
Argentina	940	Sanger Sequencing, NGS, MLPA	105/940 (11.1%)	74/940 (7.9%)	58	8	15(61%)	5/940
Brazil	349	Sanger Sequencing, NGS, MLPA	49/349 (14%)	26/349 (7.4%)	43	6	8 (52%)	2/349
Chile	453	Sanger Sequencing, NGS, MLPA	32/453 (7%)	39/453 (8.6%)	71	6	9 (78%)	No

El porcentaje de pacientes con mutación, analizados por NGS en Argentina, Brasil y Chile, varía entre 15,6% y 21,4 % (hasta 2017)

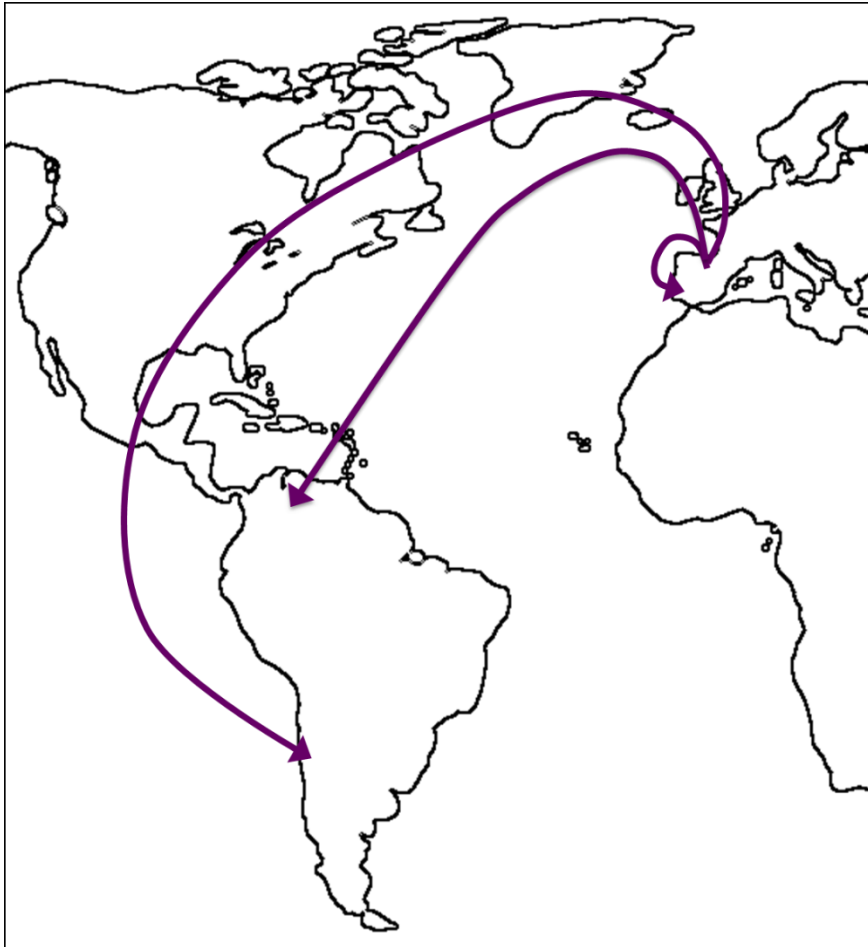
Estudios genéticos en cáncer de mama en Latinoamérica

- **Escaso número de pacientes** analizados en la mayoría de las poblaciones LA.
- **Falta de análisis por NGS** con rastreo completo de los genes BRCA1 y BRCA2 (secuencias codificantes y límites intrón-exón)
- Faltan estudios de **variantes genéticas de moderada y baja penetrancia** (PALB2, CHEK2, ATM, entre otros) y su relación con la clínica

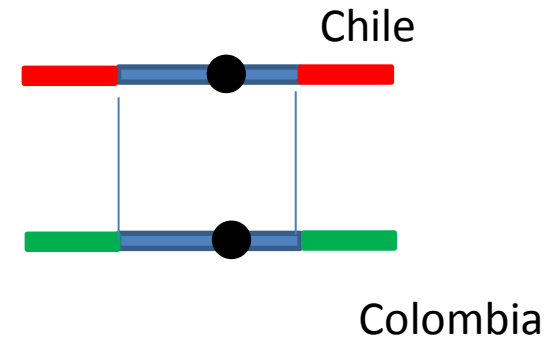
Mutaciones compartidas entre poblaciones



Mutación fundadora 3450del4 de BRCA1 en Colombia y Chile



Estudio de marcadores genéticos STR y SNPs definieron un ancestro común



Mutaciones fundadoras en Latinoamérica

México: BRCA1 **ex9–12del**, *deleción parcial de BRCA1*

Brazil: BRCA1 **5382insC**

Colombia (Bogotá): BRCA1 **3450del4**, **A1708E**, y
BRCA2 **3034del4**

Población Hispana en EEUU: BRCA1 185delAG,
IVS5+1G>A, S955X, 2552delC y R1443X (recurrentes).

Puerto Rico: BRCA2 **E1308X**

Mutaciones fundadoras en pacientes chilenas (453 pacientes)

Frequency distribution of BRCA1/2 mutations according to selection criteria

Table 3: Distribution of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers according to selection criteria

Patients classification	Total Patients	With mutation		Without mutation, n (%)	
		BRCA1, n (%)	BRCA2, n (%)		
<i>With family history</i>					
Three or more relatives with breast cancer > 45 y	73	1 (1.4%)	5 (6.8%)	8.2%	67 (91.8%)
Two relatives with breast cancer, one < 45 y	200	11 (5.5%)	19 (9.5%)	15%	170 (85.0%)
Two or more relatives, one with ovarian cancer	53	12 (22.6%)	8 (15.1%)	37.7%	33 (62.3%)
Two or more relatives, one male breast cancer	10	0 (0%)	4 (40%)	40%	6 (60.0%)
Total	336	24 (7.1%)	36 (10.7%)	17.8%	276 (82.2%)
<i>No family history</i>					
Diagnosed < 40 y	84	6 (7.1%)	1 (1.2%)	8,3 %	77 (91.7%)
Bilateral breast cancer	27	2 (7.4%)	2 (7.4%)	14,8 %	23 (85.2%)
Breast and ovarian cancer	6	0 (0.0%)	0 (0.0%)		6 (100%)
Total	117	8 (6.8%)	3 (2.6%)	9.4 %	106 (90.6%))

BRCA1 and BRCA2 founder mutations account for 78% of germline carriers among hereditary breast cancer families in Chile

Oncotarget,

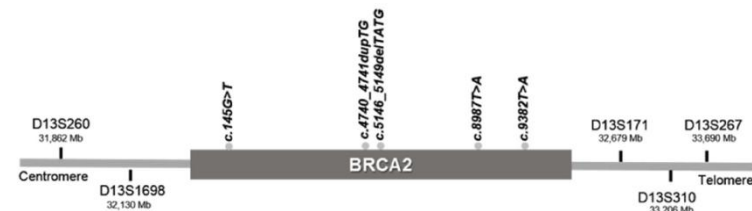
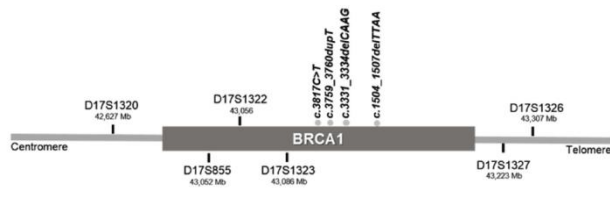
2017

Carolina Alvarez^{1,*}, Teresa Tapia^{1,*}, Elisa Perez-Moreno¹, Patricia Gajardo-Meneses¹, Catalina Ruiz², Mabel Rios³, Claudio Missarelli³, Mariela Silva³, Adolfo Cruz⁴, Luis Matamala⁵, Luis Carvajal-Carmona⁶, Mauricio Camus² and Pilar Carvalho¹

A

Common haplotypes for mutations in BRCA1

<i>BRCA1</i>	D17S1320	D17S855	D17S1322	D17S1323	D17S1327	D17S1326
c.1504_1507delTTAA	177	148	117	156	133	89
c.3331_3334delCAAG	173	148	117	152	132	105
c.3759_3760dupT	175	146	114	152		
c.3817C>T	173	148	117	152	132	101

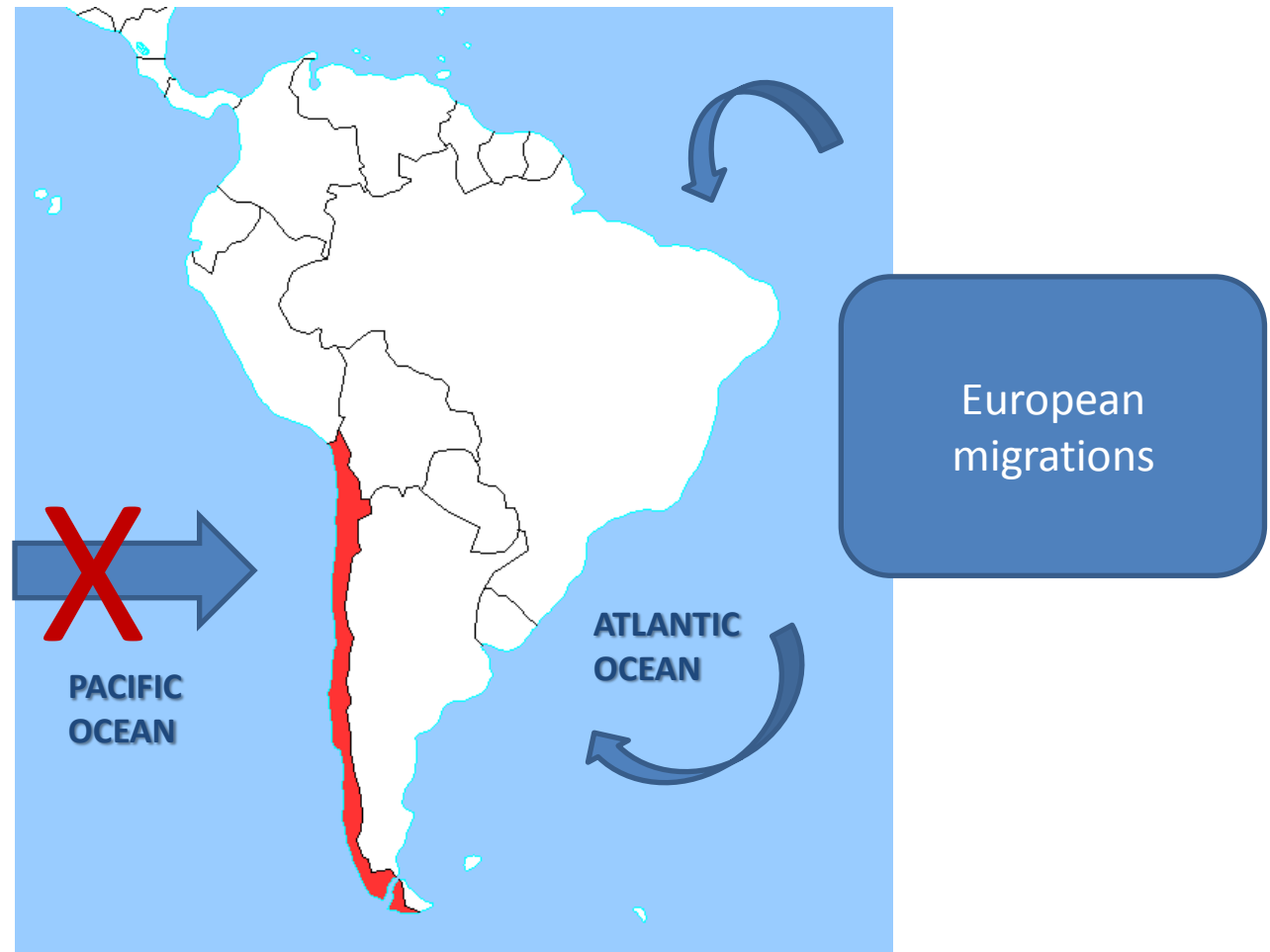


B

Common haplotypes for mutations in BRCA2

<i>BRCA2</i>	D13S260	D13S1698	D13S171	D13S310	D13S267
c.145G>T	161	157	223	150	159
c.4740_4741dupTG	159	157	223	152	147
c.5146_5149delTATG		169	227	145	147
c.8987T>A	161	157	223	152	154
c.9382T>A		157	223	149	161

El hallazgo de mutaciones fundadoras en las pacientes chilenas con cáncer de mama Chile BC patients, está dado principalmente por su aislamiento geográfico.



Implementación de la genética y la genómica en la Salud Pública

¿Qué es necesario para implementar los análisis genéticos/genómicos en latinoamérica?

0 500 1.000 2.000 KM

Proyección policónica
Fecha: 2017

www.descargarmapas.net

Genómica y genética del cáncer en la Salud Pública

- *Tecnologías de secuenciación Sanger y masiva (NGS)*: están disponibles en diversos países de LA.
- *Laboratorios clínicos de diagnóstico genético*, son mas escasos
- *Legislación ad hoc para estudios moleculares en enfermedades hereditarias*, deben ser analizados los alcances sociales y éticos de este tipo de estudios.
- *Estándares internacionales (normas ISO)* in en relación a calidad de las determinaciones moleculares, los análisis bioinformáticos, y las buenas prácticas de laboratorio.
- *Educación y entrenamiento* al personal de laboratorio, a los asesores/consejeros genéticos, médicos, enfermeras, y todo el personal del entorno del paciente.

En Chile, Genómica en Salud Pública

- **Grupo de trabajo en Genética y genómica en el Ministerio de Salud**
 - **Sección en Genómica del cáncer**
 - ***Informes.***
 - ***Necesidades, las brechas.***
 - ***Estudios genéticos/genómicos prioritarios***
 - ***El plan de acción para la implementación en la Salud Pública Chilena***
- Estudios en línea germinal: cáncer hereditario
- Estudios en tumores: terapia dirigida.

Acknowledgments

Estudio genético de BRCA1 y BRCA2

Hospital Clínico
Universidad Católica
Dr. Mauricio Camus
Enf. Catalina Ruiz

Hospital de
Antofagasta
Dr. Luis Matamala

Hospital Barros Luco
Dr. Adolfo Cruz

Hospital de Valdivia
Dr. Claudio Missarelli
Dra. Mariela Silva
Enf. Mabel Ríos

LABORATORIO DE GENETICA MOLECULAR HUMANA



Fonis
FONDO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN
Y DESARROLLO EN SALUD

Fondef
FONDO DE FOMENTO AL DESARROLLO
CIENTÍFICO Y TECNOLÓGICO



PONTIFICIA
UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CHILE

Fondecyt
Fondo Nacional de Desarrollo
Científico y Tecnológico

