



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA
TRABAJO DE FIN DE GRADO DE MEDICINA

TÍTULO: VARIANTES GENÉTICAS DE *BRCA1* Y *BRCA2*.

Autor: Andrea Barrio Arias

Tutor: Angel María Carracedo Alvarez

Cotutora: Marta Santamariña Pena

Departamento: GENÓMICA

Curso académico: 2019-2020

Convocatoria: Septiembre

ÍNDICE.

Índice	1
Resumen	2
Abreviaturas	5
1. Introducción	7
1.1 Características generales del cáncer de mama	7
1.1.1 Anatomía y fisiología de la mama	7
1.1.2 Cáncer de mama. Carcinogénesis.....	9
1.1.3 Epidemiología del cáncer de mama	12
1.1.4 Factores de riesgo de cáncer de mama	14
1.1.5 Correlación fenotipos - genotipos en cáncer de mama	15
1.2 Características del cáncer de ovario	16
1.3 Cáncer de mama y ovario hereditario	17
1.4 Genes de susceptibilidad: <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	19
1.4.1 Conceptos genéticos fundamentales	19
1.4.2 Estructura y funciones de <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> ...	20
2. Justificación y Objetivos	22
3. Material y Métodos	22
3.1 Búsqueda de literatura	22
3.2 Literatura empleada	24
4. Resultados: Mutaciones en <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> y prevalencia	24
5. Discusión	38
6. Conclusiones	40
7. Bibliografía	40

RESUMEN.

INTRODUCCIÓN

Las mutaciones en los genes supresores de tumores de alta penetrancia *BRCA1* y *BRCA2* determinan el riesgo de desarrollo de cáncer de mama y cáncer de ovario a lo largo de la vida de un individuo, siendo genes de gran relevancia en el desarrollo de la enfermedad por causa hereditaria.

OBJETIVOS

Mediante la siguiente revisión sistemática, se busca establecer las mutaciones de mayor prevalencia en la población general de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, causantes de cáncer de mama, cáncer de ovario y causantes del síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed, UpToDate, Google Scholar y Cochrane Library. La búsqueda fue delimitada mediante filtros concretos, incluyendo: población, tamaño muestral, intervención, temática de estudio, diseño de estudio e idioma. Incluyendo rango de publicación, la búsqueda fue delimitada a los últimos 10 años recogiendo los artículos de mayor actualidad.

RESULTADOS

De 418 artículos obtenidos con los primeros filtros de búsqueda, sólo 31 cumplieron los criterios de inclusión, siendo estos los definitivos para desarrollar la revisión sistemática.

CONCLUSIONES

A nivel global tres mutaciones destacan para el gen *BRCA1*, siendo por orden de frecuencia: la mutación fundadora 5382insC, presente en todo tipo de poblaciones; la mutación fundadora 185delAG, contando con la misma variabilidad poblacional y 300T>G, registrándose tanto en población europea como americana. Para *BRCA2* dos son las mutaciones que sobresalen en las diversas poblaciones, la primera es la mutación fundadora 999del5, seguida de la mutación 6174delT, no identificando ninguna otra mutación la cual se deba destacar por encima de las restantes.

PALABRAS CLAVE:

BRCA1, *BRCA2*, Cáncer de mama, Cáncer de Ovario, Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario.

RESUMO.

INTRODUCCION

As mutacións dos xenes supresores de tumores de alta penetrancia *BRCA1* e *BRCA2* determinan o risco de desenvolver cancro de mama e cancro de ovario ao longo da vida dun individuo, sendo estes xenes de gran importancia no desenvolvemento da enfermidade por causa da herdanza.

OBXECTIVOS

Meirande a seguinte revisión sistémica, búscanse establecer as mutacións de maior prevalenza en poboación xeral dos xenes *BRCA1* e *BRCA2*, causantes do cancro de mama, ovario e do síndrome de cancro de mama e ovario hereditario.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizouse unha búsqueda da literatura en Pubmed, UptoDate, Google Scholar e Cochrane Library. A búsqueda foi delimitada por filtros concretos, incluíndo: poboación, tamaño da mostra, intervención, temática do estudo, deseño do mesmo e lingua. Incluíndo rango de publicación, a búsqueda foi delimitada aos derradeiros 10 anos recollendo os artigos de maior actualidade.

RESULTADOS

De 418 artigos obtidos cos primeiros filtros de búsqueda, só 31 cumpriron cos criterios de inclusión, sendos estes os derradeiros para desenvolver a revisión sistemática.

CONCLUSIÓNS

A nivel mundial tres son as mutacións que sobresaen para o xen *BRCA1*, sendo por orde de maior prevalenza: a mutación fundadora 5382insC, presente en todo tipo de poboacións; a mutación 185delAG, a cal conta coa mesma variabilidade poboacional e 300T>G, a cal rexístrase tanto en poboación europea coma americana. Para *BRCA2* dúas son as mutacións que sobresaen nas diversas poboacións, a primeira é a mutación fundadora 999del5, seguida da mutación 6174delT, non identificándose ningunha outra mutación que debería destacarse por encima do resto.

PALABRAS CHAVE:

BRCA1, *BRCA2*, cancro de mama, cancro de ovario, síndrome de cancro de mama e ovario hereditario.

ABSTRACT.

INTRODUCTION

Mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* with high penetrance tumor suppressor genes determine the risk of development of breast cancer and ovarian cancer cells throughout the life of an individual, being that these genes are of great importance in the development of the disease by hereditary means.

OBJECTIVES

The aim of the study is to establish the most prevalent mutations in the general population of *BRCA1* and *BRCA2* genes, which are responsible for breast and ovarian cancer. *BRCA1* and *BRCA2* genes are also responsible for breast and ovarian hereditary cancer syndrome.

MATERIALS AND METHODS

Systematic review of the literature using Pubmed, UpToDate, Google Scholar and Cochrane Library. The research was limited by specific filters, including: population, sampling size, intervention, study topic, study design and language. The research was conducted over the last 10 years.

RESULTS

From 418 articles obtained with the aforementioned search filters, only 31 met the criteria, needed to carry out the systematic review.

CONCLUSIONS

At the global level, three mutations stand out for the *BRCA1* gene, in order of frequency,: the founder mutation 5382insC, present in all types of populations; the founding mutation 185delAG, with the same population variability and 300T> G, registering both in European and American populations. For *BRCA2* there are two mutations that stand out in the various populations, the first is the founder mutation 999del5, followed by the 6174delT mutation, not identifying any other mutation which should be highlighted above the rest.

KEYWORDS:

BRCA1, *BRCA2*, Breast cancer, Ovarian cancer, Breast and Ovarian cancer hereditary syndrome.

ABREVIATURAS

- ACO: Anticonceptivos orales.
- AECC: Asociación Española contra el Cáncer.
- ADN: Ácido Desoxirribonucleico.
- ARN: Ácido Ribonucleico.
- BACH1: *BTB Domain and CNC Homolog 1* (Dominio BTB y Homólogo CNC 1).
- BARD1: *BRCA1 associated RING Domain 1* (Proteína de interacción con el dominio 1 asociado a anillo BRCA1).
- BASC: *BRCA1 associated genome surveillance complex* (complejo de vigilancia del genoma asociado a BRCA1).
- BRC: *Breast Cancer Research* (Investigación de cáncer de mama).
- BRCA:
- BRCA1: *Breast Cancer Susceptibility 1* (Gen de susceptibilidad al cáncer de mama tipo 1).
- BRCA2: *Breast Cancer Susceptibility 2* (Gen de susceptibilidad al cáncer de mama tipo 2).
- BRCT: *BRCA1-C terminal domain* (Dominio en el extremo C-terminal de la proteína BRCA1).
- CCDC92: *Coiled-Coil Domain Containing 92* (Gen de codificación de proteínas con dominio en espiral 92).
- CM: Cáncer de mama.
- CMOH: Cáncer de mama y ovario hereditario.
- CO: Cáncer de ovario.
- COE: Carcinoma epitelial ovárico.
- C-MYC: Gen c-myc.
- DMCI: *Disrupted meiotic cDNA 1*.
- EGF: Factor de Crecimiento Epidérmico.
- FGF: Factor de Crecimiento de Fibroblastos.
- GhRH: Factor Liberador de la Hormona de Crecimiento.
- GWAS: *Genome-wide association studies* (Estudios de asociación de genoma completo).
- HER2: *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano).
- HGSOC: Carcinoma de ovario seroso de alto grado.
- IGF-1: *Insulin-like growth factor-1* (Factor de crecimiento insulínico tipo 1).
- LGR: *Large genomic rearrangements* (Grandes reordenamientos genómicos).
- NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*.
- NIH: *National Institutes of Health*.
- NLS: Señal de localización nuclear.
- OCCR: *Ovarian Cancer Cluster Region*.
- PDGF: Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas.
- PMC: PubMed Central®
- PRL: Prolactina.
- PTEN: *Phosphatase and tensin homolog* (Gen homólogo de la fosfatasa y tensina).
- RAD50: *Gen RAD50 homolog*.
- RAD51: Gen RAD51 recombinasa.
- RE: Receptor de Estrógenos.

- RP: Receptor de Progesterona.
- SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.
- SMOH: Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario.
- SNPs: *Single nucleotide polymorphism* (Polimorfismos de nucleótido simple).
- TGF: Factor Transformados del Crecimiento.
- TKI: *Tyrosine Kinase Inhibitor* (Inhibidor de tirosin quinasa).
- TNBC: *Triple-negative breast cancer* (tumor de mama triple negativo).
- TP53: *Gen tumor protein p53*.
- VEGF: Factor de crecimiento Endotelial Vascular.
- VPH: Virus del Papiloma Humano.
- VUS: *Unknown Variants* (Variantes de Significado desconocido).
- XIST: *X-inactive specific transcript* (Gen RNA transcriptor específico con X-inactiva).

1. INTRODUCCIÓN.

1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL CÁNCER DE MAMA

1.1.1 Anatomía y Fisiología de la mama

La mama femenina descansa en la pared torácica anterior (sobre el músculo pectoral mayor) extendiéndose desde la clavícula y la 2ª costilla hasta la 6ª costilla, así como desde el esternón a la línea media axilar, con una “cola” de tejido mamario denominada “cola de Spence”, dirigida al pliegue axilar anterior (1).

La glándula mamaria está compuesta por parénquima glandular tipo túbulo-alveolar, tejido conjuntivo y tejido adiposo. Se compone de 15 a 20 lóbulos irregulares cónicos, que se proyectan a la papila mamaria o pezón. Los lóbulos están separados por tabiques de tejido conectivo fibroso, denominados ligamentos de Cooper y rodeados de abundante tejido adiposo en los espacios interlobulares. (1).

Cada lóbulo está subdividido en varios lobulillos, conectados entre sí por un sistema tubular, el cual, desemboca al conducto principal o ducto lobular y de ahí se continúan con los conductos galactóforos, los cuales convergen en el pezón, por el cual salen al exterior los productos de secreción, como la leche durante la lactancia (2).

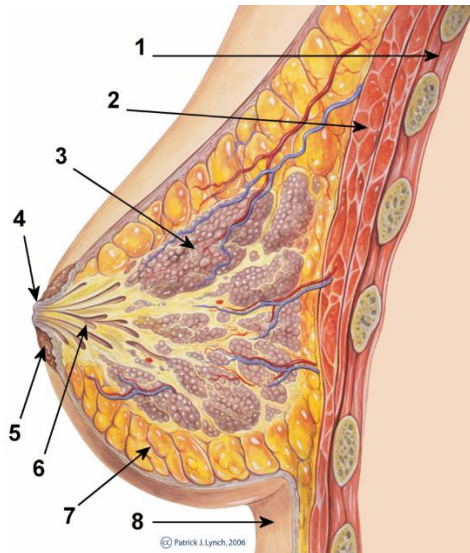


Figura 1. Esquema de la glándula mamaria. Representando por orden del número 1 al 8: Pared torácica, músculo pectoral, lobulillos mamarios, pezón, areola mamaria, conductos galactóforos, tejido adiposo y piel. (3).

Los lobulillos están formados por grupos de 10 a 100 acinos, derivando cada uno en un conducto excretor denominado conducto terminal intralobulillar.

En el seno mamario encontramos la areola (de coloración oscura), formada por glándulas sebáceas (glándulas de Montgomery), glándulas sudoríparas y glándulas accesorias; y el pezón (desembocadura de los conductos galactóforos) (4).

Esta estructura mamaria es dinámica a lo largo de la vida de la mujer cambiando en función de su desarrollo hormonal y sexual (ciclo menstrual, embarazo, lactancia) según edad y estado nutricional; atrofiándose el tejido glandular tras la menopausia con la ausencia de los estímulos hormonales de estrógenos y progesterona, lo que causará una involución con la desaparición de los elementos del parénquima (4).

Durante la pubertad en respuesta a la activación del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, se desarrolla un crecimiento importante del tejido glandular mamario: existe un aumento de tejido acinar, aumento de proliferación y tamaño de los ductos y aumento de tejido adiposo (principal factor de evidencia del crecimiento). Hay crecimiento de la areola y el pezón, con un aumento de sensibilidad de este último, por el desarrollo de fibras musculares lisas en su base (1).

La actividad en el eje provocará el desarrollo puberal, secundario a la secreción de estrógenos y progesterona por parte de los folículos ováricos, y relacionado con factores de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF-1), los que determinarán la maduración glandular, fenómeno conocido como telarquia. Este desarrollo se encuentra influenciado además por prolactina, hormonas corticotropas y hormona estimulante del tiroides (1).

Una vez establecida la menarquia (ciclo ovulatorio), la producción cíclica de progesterona y estrógenos, determinan un aumento glandular progresivo y periódico (fase premenstrual), tras el cual las células acinares incrementan su número y tamaño, distendiéndose los ductos, obteniendo su formación definitiva los lóbulos mamarios con aumento de la turgencia mamaria (4).

Los estrógenos estimularán el desarrollo ductal, estromal (con edematización en el periodo menstrual por infiltración de líquido libre) y de células mioepiteliales mientras que la progesterona fomentará el desarrollo de componentes acinares secretores en las porciones distales. La proliferación adiposa aumenta proporcionalmente contribuyendo a la pigmentación de la areola y el pezón (2).

En el periodo postmenstrual se evidencia una reducción de tamaño, reducción de número de acinos mamarios y decremento de los diámetros ductales.

En cada ciclo menstrual se producen cambios proliferativos y un crecimiento activo. Estos cambios progresan durante la fase folicular y fase ovulatoria del ciclo reproductivo, alcanzando un máximo en la fase lútea, seguidos de una rápida involución (2).

En el embarazo por acción de la progesterona, la prolactina y el lactógeno placentario, junto con el crecimiento mamario aumenta el número de glándulas lubricantes y aparece una mayor pigmentación en el complejo areola-pezón (2).

El sistema ductal se ramifica notablemente y ensancha (sobre todo los conductos principales), creciendo en la misma medida el componente acinar.

En los últimos momentos del embarazo, el tejido adiposo es reemplazado casi por completo por parénquima, y después del parto con el rápido descenso de progesterona y estrógenos, las mamas, ya maduras, iniciarán la secreción láctea (4).

Al finalizar la lactancia, las mamas regresan a su estado no grávido (previo al embarazo), con la disminución de elementos celulares, reapareciendo el componente adiposo como elemento predominante (4).

1.1.2 Cáncer de mama. Carcinogénesis.

Al cáncer de mama (CM) lo definimos como una proliferación maligna de las células epiteliales de este tejido, las cuales revisten los conductos y lobulillos mamarios (5,6).

Se produce por un crecimiento celular acelerado y sin control, en relación con estímulos hormonales, regulado por esteroides sexuales femeninos. La positividad de los receptores de estrógenos y progesterona en esta neoplasia determinará a los pacientes con tumores de buen pronóstico, que responderán positivamente al tratamiento hormonal (5,6).

Definimos carcinogénesis como el mecanismo que da origen a las neoplasias, diferenciándose dos conceptos: la iniciación (cuando se genera una alteración irreversible en la estructura del ADN, pudiendo aparecer rupturas en las cadenas o defectos en la reparación) y la promoción (donde un promotor, altera la expresión genética celular mediante su interacción con receptores de la membrana celular, receptores citoplasmáticos o proteínas nucleares) (7).

Siguiendo estas características definimos a un carcinógeno completo como aquel con capacidad de iniciación y promoción tumoral, mientras que un carcinógeno incompleto desempeñará únicamente una de las dos funciones (7).

En referencia al CM, un carcinógeno completo serían los estrógenos, en contraposición a la progesterona y prolactina que desarrollarían el papel de carcinógenos incompletos (7).

Agrupados en los denominados “Hallmarks” se recogen 6 características principales dentro de la biología del cáncer, las cuales aseguran la progresión tumoral, influenciadas por el propio microambiente tumoral: las señales proliferativas constitutivas, la replicación sostenida, la evasión de señales antiproliferativas, la resistencia a la apoptosis, la inducción de la angiogénesis y la capacidad metastásica (8,9).

Estas mismas características fueron ampliadas en una nueva publicación en el 2011, incluyendo la evasión al sistema inmune del organismo, el metabolismo energético, la inflamación asociada a la formación tumoral y la inestabilidad genética (denominándose estas dos últimas “cualidades habilitantes”, es decir, características imprescindibles para la instauración de los otros sellos) (8,9).

La célula tumoral muestra un control autocrino de su crecimiento, independiente de factores de crecimiento exógenos, refiriéndonos así a la capacidad de generar señales proliferativas constitutivas. Así mismo presenta un control de secreción paracrino favoreciendo su actuación sobre células vecinas, destacando en el CM la secreción de factores de crecimiento tipo: factor similar a la insulina, la PRL, el GhRH, el EGF, el PDGF, el FGF, TGF y VEGF (7).

A los genes encargados de la regulación y control del ciclo celular se les denomina protooncogenes. Estas proteínas se clasifican en: factores de transcripción, proteínas remodeladoras de la estructura de la cromatina, factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, transductores de señales (proteínas kinasas) y reguladores de la apoptosis (muerte celular programada). Cambios en estos protooncogenes convierten a estos genes en oncogenes, que provocan alteraciones en el ciclo celular, promoviendo el proceso tumoral. Estas alteraciones pueden ocurrir: por sobreexpresión del protooncogén a causa de un promotor, por un incremento en el número de copias de la secuencia (amplificación), por un incremento en la transcripción, por la traslocación secuencial del protooncogén dentro del ADN o por una mutación propia del protooncogén (10,11).

Algunas estrategias terapéuticas como los TKI (Tyrosine Kinase Inhibitor) basan su actividad en la inhibición de las proteínas tirosinquininas para el cáncer (10).

Otro proceso implicado en el desarrollo tumoral es la pérdida de acortamiento en los telómeros. El acortamiento de los telómeros (secuencia de ADN en los extremos cromosómicos) surge por replicación y diferenciación celular. Los telómeros mantienen su estabilidad por una enzima transcriptasa inversa denominada telomerasa la cual emplea un molde de ribonucleótidos para añadir desoxirribonucleótidos a los extremos del telómero en la replicación, perdiendo actividad a mayor diferenciación, lo que conduce a la senescencia celular (8).

Esta actividad enzimática se recupera en la célula neoplásica, evitando así la diferenciación terminal y senescencia, lo que favorece su capacidad potencial de replicación sostenida (8).

Los genes supresores de tumores mantienen la integridad del genoma y evitan la proliferación de la célula mutada, controlando el funcionamiento celular e induciendo la apoptosis. La inhibición de estos genes favorece la progresión tumoral, mediante la evasión de señales antiproliferativas, siendo necesario la alteración de los dos alelos para su expresión, debido a su carácter recesivo. Ejemplo de estos genes en el CM son PT53 y PTEN (9).

Las células neoplásicas cuentan con la capacidad de incrementar la expresión de moléculas implicadas en el bloqueo de la muerte celular (moléculas tipo Bcl-2 y Bcl-x), así como capacidad para reducir a los mediadores pro-apoptóticos (8). A ello se suman las alteraciones en la actividad genética lo que favorece la resistencia a la apoptosis, tomando como ejemplo en el CM el gen PT53, eliminándose así la activación de la muerte celular ante replications erróneas del ADN durante el proceso de mitosis (9).

La angiogénesis es el proceso que precede al desarrollo tumoral para asegurar el acceso a los nutrientes necesarios para tal fin. La célula neoplásica produce VEGF, el cual unido a su receptor, promueve el crecimiento, proliferación, migración y supervivencia de la célula endotelial. El proceso de neoangiogénesis (formación de nuevos vasos) por inducción angiogénica incluye la liberación de VEGF y otros factores por parte del tumor, la degradación de la matriz extracelular, la migración y proliferación de células endoteliales con la formación del nuevo vaso, la regulación del diámetro vascular y la instauración del flujo de sangre al tumor (9).

Los pasos para la aparición de una metástasis desde una neoplasia de origen deben recoger la degradación de la matriz extracelular (siendo responsables la catepsina D y las enzimas elastasas, demostrándose en CM su amplificación en un 5-10%), la transición celular de epitelial a mesenquimal (obteniendo la célula tumoral características de una célula madre lo que facilita su adaptación para proliferar en diferentes tejidos), la reducción de moléculas de adhesión (E-cadherina), la resistencia al tránsito vascular y linfático (escapando de las moléculas del sistema inmune), una nueva transición de mesenquimal a epitelial y la reimplantación en el lugar de destino (8).

Hablamos de células con capacidad metastásica haciendo referencia a la teoría de “Seed & Soil” (semilla y suelo), la cual valora la existencia de una relación entre las células neoplásicas que darán lugar a nichos metastásicos (con buen potencial) y los tejidos donde se asientan, siendo órganos diana y no un proceso al azar (7).

Al hablar de inestabilidad genética, hacemos referencia a los términos: mutaciones, translocaciones, amplificaciones e inestabilidad cromosómica. Así mismo se incluyen alteraciones propias de la expresión genética, tales como patrones de alteración en la expresión de los microARNs, cambios en los patrones de metilación en los promotores y cambios en la acetilación de histonas (8).

La inflamación se incluye como condición habilitante necesaria para la progresión tumoral. Estados inflamatorios crónicos previos pueden ser causa de origen del tumor, de la misma forma que la activación de oncogenes e inhibición de genes supresores de tumores pueden generar inflamación siendo en este caso una consecuencia. Esta inflamación propicia nuevos cambios a nivel celular incluyendo alteraciones en la expresión de microARNs y activaciones de los factores de translocación, entre otros, aumentando así el grado preexistente de inestabilidad contribuyendo al proceso inflamatorio (8).

El microambiente tumoral contribuye a la propia inflamación acumulando citoquinas y factores proinflamatorios.

La función básica del sistema inmune ante una progresión tumoral es la eliminación neoplásica. Esta función puede concretarse en cuatro fases puntualizadas por *Dunn et al* (12): el sistema inmune reconoce las células tumorales e inicia su destrucción, maduración y migración de células presentadoras de antígenos para estimulación de los linfocitos T, producción de linfocitos T específicos frente al antígeno tumoral (citotoxicidad) y eliminación de la célula tumoral por acción estos linfocitos T específicos (12).

Ante esta actividad inmunitaria las células tumorales promueven la multiplicación de células de inmunogenicidad reducida generando variantes mutantes resistentes, capaces de evadir al sistema inmune dando lugar a la formación tumoral (12).

Estas variantes pueden efectuar la evasión alterando el reconocimiento inmunitario de sus antígenos, evadiendo la apoptosis e induciendo la tolerancia inmunológica mediante inmunosupresores tumorales (13).

La célula tumoral presenta mitocondrias capaces de realizar la fosforilación oxidativa, la cual, junto con la glucólisis, completa todas las necesidades anabólicas para el desarrollo neoplásico, empleando un metabolismo energético (13).

Varios tipos de cánceres muestran sobreexpresión de transportadores de glucosa (nutriente imprescindible para el crecimiento celular) y transportadores de glutamina (c-Myc), implicando una mayor absorción de estos nutrientes por parte de las células tumorales, mostrando un metabolismo energético clave para el desarrollo activo de la carcinogénesis (13).

1.1.3 Epidemiología del cáncer de mama

El cáncer de mama es la neoplasia maligna de mayor frecuencia en mujeres de todo el mundo, siendo la principal causa de mortalidad por cáncer en este grupo. El CM espontáneo recoge el 90-95% de las neoplasias mamarias totales siendo el 5-10% restante CM de origen familiar causa de una mutación genética hereditaria (14,15).

En el año 2018 se diagnosticaron 2.088.849 casos nuevos de cáncer de mama en el mundo, incluyendo ambos sexos y todas las edades; con un total de 626.679 muertes causadas por este tumor (14).

Las mayores tasas de incidencia del CM las encontramos en países desarrollados, ejemplos de ello América del Norte, Europa y Australia, donde la tasa de mortalidad es también elevada, encontrando en estas cifras de incidencia cercanas a los 80-95 casos por cada 100.000 habitantes y cifras máximas de mortalidad en torno a los 15 casos por cada 100.000 habitantes (15).

La menor incidencia es registrada en regiones subdesarrolladas como África y Asia, observándose en estas localizaciones un incremento en los últimos años probablemente en relación con cambios en el estilo de vida y programas de detección precoz instaurados. La mortalidad elevada en estas regiones sigue en aumento debido a las carencias sanitarias en cuanto a diagnóstico y tratamiento, encontrando cifras de incidencia en torno a los 25-49 casos por cada 100.000 habitantes y cifras máximas de mortalidad en torno a los 25 casos por cada 100.000 (15).

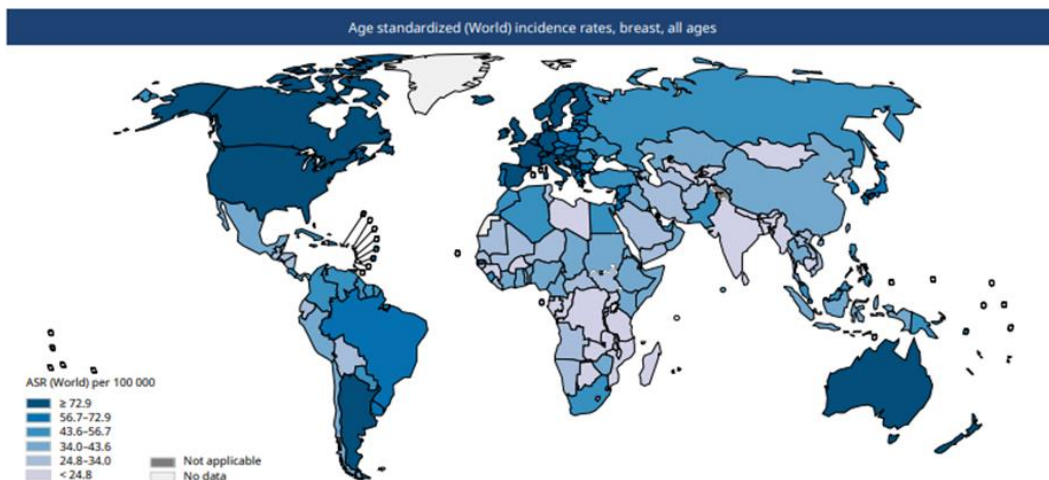


Figura 2. Incidencia de cáncer de mama a nivel mundial por cada 100.000 casos en el año 2018 (14).

Se puede observar una incidencia variable dependiendo de la raza y el origen étnico individual. Las mujeres de componente subsahariano tienen una mayor incidencia de CM invasivo (con mayor proporción de tumores de grado III-IV y con mayor incidencia de TNBC) y mayor mortalidad frente a mujeres de componente caucásico (16, 17). A nivel mundial, a pesar de la incidencia creciente, el CM es uno de los pocos tumores para el cual existen datos concluyentes de que técnicas de detección precoz en masa en la población general (screening) y los avances en el tratamiento, suponen una disminución de la tasa de mortalidad (18).

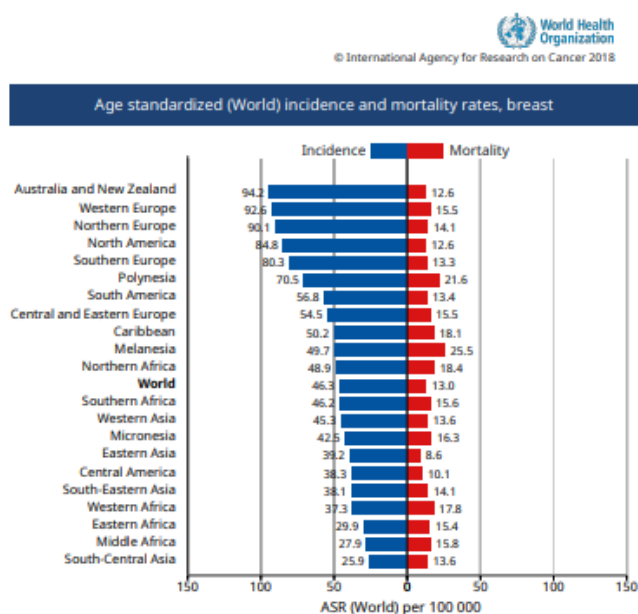


Figura 3. Incidencia y mortalidad del cáncer de mama a nivel mundial por cada 100.000 casos en el año 2018 (14).

En España en el año 2019 se registraron 33.315 nuevos casos de cáncer de mama, detectándose 139 casos por cada 100.000 habitantes, representando el 30% de los tumores en el sexo femenino en el territorio nacional, agrupándose la mayoría de los casos en dos franjas de edad, la primera, entre los 45 y los 65 años, y la segunda, por encima de los 75. Las muertes por CM a nivel nacional registraron un número total de 6627 defunciones en el año 2019, equivalentes a 28 casos por cada 100.000 habitantes (aún así se registra como una de las tasas más bajas de mortalidad) (18,19). La incidencia varía a nivel nacional mostrando en el año 2019 provincias como Zamora, Ourense y Lugo, 169, 168 y 165 nuevos diagnósticos de CM por cada 100.000 habitantes, respectivamente; encontrándose entre las de menor incidencia provincias como Murcia, Almería y Melilla con 126, 124 y 103 nuevos diagnósticos de CM por cada 100.000 habitantes, respectivamente (20).

La supervivencia se encuentra influida por el estadio tumoral en el momento del diagnóstico, alcanzando una supervivencia de más del 98% para estadio I frente a una supervivencia del 24% para estadios III o IV. En el año 2019 en España se obtuvo una cifra de 551 prevalentes por cada 100.000 mujeres a los 5 años del diagnóstico (6).

Para el año 2020 se prevé una estimación total de 33.551 nuevos casos de cáncer de mama en España, un total de 140 casos por cada 100.000 habitantes, según datos de la Asociación

Española Contra el Cáncer. Como resultado una de cada ocho mujeres desarrollará cáncer de mama en algún momento de su vida (6,18).

En base a datos nacionales para ambos sexos, representa uno de los tumores de mayor incidencia solo superado por el cáncer colorrectal. El CM se encuentra entre los tumores de mayor mortalidad (el mayor en población femenina), precedido por el cáncer de pulmón, el cáncer de colon y el cáncer de páncreas (19).

1.1.4 Factores de riesgo de cáncer de mama

Al hablar de los factores que propician la aparición de un cáncer de mama debemos diferenciar entre factores modificables y no modificables.

Factores de riesgo no modificables:

- El sexo femenino es el principal factor de riesgo en el cáncer de mama, recogiéndose una incidencia de 1% en población masculina (21).
- La edad constituye el siguiente factor de mayor relevancia, pues el riesgo se incrementa acorde a su aumento (22,23,24).
- Las poblaciones caucásicas determinan un riesgo mayor para padecer cáncer de mama frente a poblaciones de componente subsahariano (21).
- La historia personal previa de cáncer de mama invasivo (riesgo de recidiva contralateral), carcinoma ductal y/o carcinoma lobulillar in situ; la historia previa de enfermedad proliferativa benigna de la mama, sin incluir la enfermedad fibroquística o los fibroadenomas (25).
- Los antecedentes familiares de cáncer de mama incluyen como historia familiar de riesgo: dos o más familiares de primer o segundo grado afectados con cáncer de mama o de ovario, familiares con cáncer de mama y ovario al mismo tiempo, aparición del cáncer de mama a una edad menor de 50 años y familiar varón con cáncer de mama (21,22).

Según datos recogidos por la AECC, el riesgo de cáncer de mama es 1,8 veces superior si tenemos un familiar de primer grado con cáncer de mama u ovario, y de 2,9 si son dos familiares. Si el tumor del familiar apareció a una edad temprana, antes de los 40 años, el riesgo se incrementa en 5,7 veces.

- Portar mutaciones en genes de susceptibilidad para el cáncer de mama, como son *BRCA1* y *BRCA2* incrementa el riesgo, por lo que se recomienda en estos casos solicitar Consejo Genético (21).
- El aumento de la exposición a estrógenos de causa endógena por menarquia precoz (anterior a los 12 años aumenta el riesgo, disminuyendo si la aparición es posterior a esa edad), menopausia tardía (posterior a los 55 años determina un aumento de riesgo) o nuliparidad (22,24).

Factores de riesgo modificables:

- Tener una densidad mamaria glandular elevada valorada bajo mamografía determina un riesgo elevado de patología neoplásica (26).
- Se observa una elevación de riesgo en la exposición a estrógenos de causa exógena por el uso de ACO o terapia hormonal sustitutiva tras la menopausia (22,23).
- La exposición a radiaciones ionizantes (sobre todo en la pubertad), incrementan el riesgo (22).
- El tabaco (aumento de riesgo de CM influenciado por la edad de inicio de consumo, marcando importancia la adolescencia y el periodo premenopáusico) (23,27).
- Así mismo el alcohol y la obesidad (22,23).

Aunque existe controversia en su grado de actuación, tras una revisión sistemática, *Ríos Hernández MA et al*, puntualizan que la actividad de virus como el virus de Epstein Bar y el VPH en el organismo puede contribuir al desarrollo de patología maligna en la mama (28).

Factores como el embarazo en una edad temprana (<30 años) y la lactancia se han posicionado como elementos protectores frente al CM (25).

1.1.5 Correlación fenotipos - genotipos en cáncer de mama

Los distintos subtipos de cáncer de mama se basan en la clasificación histológica según el tipo de célula malignizada, tamaño y forma. Diferenciamos así dos tipos principales de cáncer de mama: el carcinoma ductal in situ (que permanece en los ductos) y el carcinoma lobulillar in situ (que permanece en los lobulillos glandulares) (29).

El carcinoma lobulillar se considera una tumoración benigna con posibilidad de progresión a patología maligna, pero sin capacidad invasiva, siendo de esta clase la mayoría de los tumores de CM diagnosticados. Por otro lado, el carcinoma ductal se considera una tumoración maligna con capacidad invasiva, el cual representa el 16% de los CM diagnosticados (29).

Si la proliferación tumoral es suficiente, la neoplasia puede extenderse a tejidos vecinos, al producirse la rotura de las paredes glandulares y ductales donde se encontraba contenida, obteniendo la capacidad de infiltrar, pasándose a denominar carcinoma invasivo o infiltrante de mama. De este tipo histológico alrededor del 75% corresponden a carcinomas de tipo ductal, quedando un 15% que corresponden a carcinomas de tipo lobular (siendo este el más común) (29).

Otros subtipos histológicos dentro de los carcinomas invasivos son: el carcinoma tubular, el carcinoma mucinoso y el carcinoma medular. Todos ellos de menor frecuencia y asociados a buen pronóstico. Un tipo de cáncer poco frecuente pero muy agresivo es el carcinoma inflamatorio de la mama, el cual se caracteriza por hinchazón y enrojecimiento de la mama (29).

Según la expresión génica que muestren podemos clasificar el cáncer de mama en distintos subtipos moleculares: luminal A (positivos para RE, positivos para RP, negativos para HER2), luminal B (positivos para RE, negativos para RP, positivos para HER2), HER2 positivo (negativos para RE y RP) y basal (denominado TNBC, negativo para RE, RP y HER2) (30,31).

Los tumores de tipo luminal presentan un comportamiento de menor agresividad y al ser positivos a receptores hormonales responden a tratamientos dirigidos a estos. Los tumores HER2 positivos (con sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico 2) presentan mayor agresividad, empleándose en su tratamiento anticuerpos monoclonales tipo trastuzumab y pertuzumab. Por último, los tumores de tipo basal presentan un comportamiento de mayor agresividad con peor pronóstico y menores opciones de tratamiento (30), siendo el TNBC un tumor de diagnóstico en etapas avanzadas, con bajas tasas de supervivencia, representando el 15% de los CM en población caucásica y el 35% en población afroamericana (32).

Se ha visto que los tumores mamarios de pacientes portadores de mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* presentan diferencias en cuanto a los subtipos anteriormente mencionados. Así los portadores de mutaciones en el gen *BRCA1* presentan una mayor probabilidad de desarrollar carcinomas ductales infiltrantes; presentándose como carcinomas ductales invasivos tipo basal (TNBC), aunque solo un 10% de los tumores TNBC son positivos para mutaciones en *BRCA1* (33,34,35). En contraposición portadores de mutaciones en el gen *BRCA2* tienen mayor probabilidad de desarrollar carcinomas ductales invasivos e *in situ*, siendo la mayoría (cerca del 77%) tumores de tipo luminal positivos para RE y PR (35,36) y tan solo el 16% de los tumores TNBC. Para tumores de tipo HER2 positivos la frecuencia es baja para mutaciones en cualquiera de los dos genes (34,37).

1.2. CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER DE OVARIO

Entre los cánceres de mayor frecuencia en mujeres el sexto puesto lo ocupa el cáncer de ovario siendo un 4%-5% de los tumores femeninos (38); y la principal neoplasia maligna a nivel ginecológico (39). Se recogen datos donde cada año es responsable de 239.000 nuevos casos y 152.000 muertes a nivel mundial (tumor ginecológico principal de mortalidad) (40).

El 50% de los casos se recogen en países desarrollados, con mayor presencia en Europa del Norte y Norteamérica, con una incidencia mínima en regiones como África y Asia. En España la repercusión del CO es alta con un incremento constante de los casos desde los años 60 (38).

De mayor prevalencia en mujeres postmenopáusicas siendo mayor su incidencia entre los 50-75 años, donde reúne el 80% de los casos con una media de 63 años (38, 41). Su presentación clínica es inespecífica con síntomas no concretos que pueden representar múltiples patologías en la población general como hinchazón o dolor abdominal, lo cual dificulta un diagnóstico precoz, reconociéndose la patología en estadios avanzados (III y IV) lo que conlleva una mayor morbimortalidad, con una supervivencia a 5 años menor al 35% (40,41).

Los distintos tipos de cáncer ovárico se recogen en tres grandes grupos: tumores epiteliales (representan el 85%-90%, derivados de las células superficiales del ovario), tumores germinales (representan el 10% y son derivados de las células que originan los óvulos) y tumores estromales (de influencia hormonal e infrecuentes) (38). La mayor parte de los cánceres ováricos, son carcinomas epiteliales (COE) siendo el más común, el carcinoma de ovario seroso de alto grado (HGSOC) el cual representa el 75% de los tumores dentro de este grupo,

perteneciendo a los tumores Tipo II (tumores de alto grado, agresivos y de rápida progresión) frente a los tumores Tipo I (de crecimiento lento y baja agresividad, representados por tumores de tipo mucinosos y endometrioides) (42).

Alrededor de un 5%-15% de los carcinomas ováricos presentan mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2* (mutación que combinada con antecedentes familiares otorga un riesgo próximo al 45%-50% de desarrollar cáncer ovárico a lo largo de la vida de la mujer) (43), confiriendo la mutación de *BRCA2* un mejor pronóstico frente a mutaciones de *BRCA1* que implican mayor agresividad (40). Dentro de los HGSOE cerca del 50% muestran mutación en genes implicados en la vía de reparación del DNA por recombinación homóloga, especialmente los genes *BRCA1* y *BRCA2* (42).

Factores como antecedentes familiares de CO, portar mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, edad avanzada, obesidad, nuliparidad o infertilidad, se recogen como componentes de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia; mientras que factores como el embarazo, la lactancia, el uso de ACO y la ooforectomía profiláctica predisponen a una disminución de dicho riesgo. En el caso del uso de ACO en mujeres en población general no se ha determinado si dicho efecto protector se cumple también para mujeres portadoras de mutación en los genes BRCA. En contraposición existe un incremento del riesgo en la menopausia a causa de la terapia hormonal sustitutiva (44).

1.3. CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO (CMOH)

En su mayoría los CM y CO que se detectan son de causa somática (con origen en mutaciones espontáneas), siendo un porcentaje de 10%-15% de la totalidad de estas neoplasias por síndromes hereditarios. Las mutaciones patógenas hereditarias de riesgo para CM y CO se identifican en menos del 30% de los casos (45,46), siendo la mayoría mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, genes altamente penetrantes de herencia autosómica dominante (36,47). Dentro de los cánceres de mama entre el 5% y 10% se corresponden a síndrome hereditario por variantes patógenas de estos genes de alta penetrancia (48,49).

Los portadores de una mutación patogénica en el gen *BRCA1* presentan un riesgo acumulativo estimado de CM de entre 57-87% y de CO entre 40-63% a la edad de 70 años. Mientras que los portadores de mutación patogénica en el gen *BRCA2* muestran un riesgo acumulativo de CM de entre 49-84% y de CO del 18-27% para esa misma edad (50,51).

Cualquier mutación patogénica en alguno de estos dos genes supone para el portador además un incremento de riesgo de un segundo cáncer de mama primario contralateral (con mayor incidencia en presencia de mutación de *BRCA1* frente a la mutación de *BRCA2*) (50), cáncer de mama masculino, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de piel (siendo el melanoma el más común en estos portadores, principalmente en mutaciones *BRCA2*), cáncer de endometrio, cáncer gástrico y cáncer biliar (10,51). Mutaciones de *BRCA1* implican una presentación neoplásica a edades más tempranas y mayor riesgo de CO (10).

A pesar de que la mayoría de los cánceres de mama y ovario son espontáneos, podemos obtener una buena estimación del riesgo hereditario de desarrollo neoplásico evaluando

individualmente antecedentes personales y familiares de estas patologías, usando modelos estadísticos de estimación y proponiendo un estudio genético en pacientes que muestren factores de riesgo de presentar alguna mutación hereditaria de predisposición al cáncer (36).

Modelos como “CLAUS” (predicción de riesgo de CM en individuos no afectados según antecedentes familiares) y “BRCAPro” (predicción de riesgo de mutación hereditaria en los genes *BRCA1* y *BRCA2* según antecedentes personales y familiares de CM y CO) pueden emplearse como predictores de ese riesgo (52,53).

Hasta no hace tanto tiempo la técnica empleada para la determinación genética del CMOH era la secuenciación de Sanger para los genes *BRCA1* y *BRCA2*, sin embargo, en los últimos 10 años fue remplazada por la denominada secuenciación de nueva generación o (“*next generation sequencing*” o NGS por su acrónimo en inglés), la cual presenta una serie de ventajas frente a la lectura de una secuencia única (Sanger) (51), como son: costo relativamente inferior, permite analizar secuencias múltiples de forma masiva y en paralelo implicando una menor cantidad de tiempo, permite detectar variantes de baja frecuencia, entre otras (54). En la actualidad el análisis genético para el CMOH se realiza mediante paneles multigenes, pudiendo así tener distintos resultados en cualquiera de los genes analizados simultáneamente como: variantes patogénicas, variante probablemente patógena, variante de significado incierto, variante probablemente benigna y variante benigna, valorando así el riesgo de cáncer que conlleva (34,55).

En una revisión sistemática de *B.Zeichner et al*, (51), se recogen las directrices del NCCN, las cuales determinan los factores ante los cuales se recomienda la realización de pruebas genéticas en individuos de la población general (51):

- CM diagnosticado antes de los 45 años (51).
- TNBC con diagnóstico antes de los 60 años (subtipo histológico que orienta a mutación en *BRCA1*, al igual que el subtipo medular) (45).
- CM en población masculina (51).
- Presentación de más de un CM primario (bilateral o tumores independientes ipsilaterales) (45).
- Pacientes con CM y un familiar (de primero, segundo, tercer grado) diagnosticado de CM antes de los 50 años (45,51).
- Pacientes con CM y con dos o más familiares diagnosticados de CM independientemente de la edad (51).
- Pacientes con CM y un familiar varón con CM (51).
- Pacientes con CM con algún familiar (de primero, segundo, tercer grado) con CO (51).
- Pacientes con CM con dos o más familiares diagnosticados con cáncer de páncreas o cáncer de próstata (51).
- Pacientes con CO invasivo, cáncer de trompa o cáncer peritoneal primario (51).
- Pacientes judíos Askenazi con CM, independientemente de su edad (45,51).

Entre los resultados que se pueden obtener tras una prueba genética están: los verdaderos positivos (aquel en el que se identifica la variante patogénica), verdaderos negativos (individuo cuya familia presenta una mutación conocida para la cual él es negativo), resultado no informativo (en el resultado del análisis no se ha identificado ninguna mutación patogénica) o

podemos encontrarnos ante variantes de significado desconocido (se detecta una alteración genética para la cual se desconoce el impacto clínico asociado) (45).

Ante un resultado positivo se mantiene una vigilancia y seguimiento del paciente, mientras que, ante un resultado negativo, el riesgo del individuo de desarrollo de CM o CO es igual al de la población general, sin riesgo de origen familiar (45).

Al hablar de CMOH podemos mencionar otros genes de susceptibilidad relevantes, diferentes de *BRCA1/2* como son: los genes de alta penetrancia, *PTEN* (responsable del síndrome hereditario de Cowden) , *TP53* (responsable del síndrome hereditario Li-Fraumeni que incluye CM de aparición temprana <36 años) y *CDH1* (de E-cadherina, causante de cáncer gástrico hereditario asociado a CM); los genes de penetrancia moderada, *CHEK2*, *ATM*, *PALB2*, *BRIP1* y *RAD51C*; y los genes de baja penetrancia (polimorfismos de nucleótido único o SNP) identificados mediante GWAS (56,57).

1.4. GENES DE SUSCEPTIBILIDAD AL CÁNCER DE MAMA: *BRCA1* Y *BRCA2*

1.4.1 Conceptos genéticos fundamentales

El gen se define como la unidad física básica de la herencia (58). Los genes transmitidos a la descendencia contienen la información necesaria para definir los rasgos del individuo. Estos se disponen de manera continua uno tras otro formando los llamados cromosomas, teniendo el ser humano cerca de 20.000 genes organizados en estas estructuras (58, 59). Los genes se encuentran formados por regiones codificantes de aminoácidos llamadas exones (las cuales contienen la información para producir proteínas) y por regiones que no codifican aminoácidos llamadas intrones (entre los exones con los que interfieren) (60).

El material genético o ADN se encuentra en el núcleo celular, empaquetado alrededor de proteínas denominadas histonas dentro de los cromosomas (59). Cada cromosoma se compone de una única molécula de ADN, de la cuál solo una parte corresponde a un gen individual. Este ADN se forma por nucleótidos que son componentes básicos formados por un grupo fosfato, un grupo azúcar y una base nitrogenada (Adenina, Timina, Guanina o Citosina) (61). La secuencia de estas bases determina las instrucciones biológicas contenidas en la hebra de ADN, encontrando en esta cadena regiones codificantes, recogidas en un 5%, y regiones no codificantes que son el 95% restante.

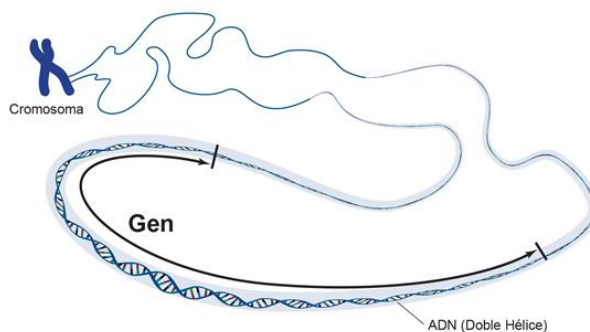


Figura 4. ADN, gen y cromosoma (58).

Hablamos de alelos al referirnos a las copias de un gen, obteniendo el individuo dos alelos para cada gen, uno correspondiente a la herencia materna y otro correspondiente a la herencia paterna. Si los dos alelos son idénticos, el individuo será homocigótico para ese gen, siendo heterocigótico si nos encontramos con dos alelos distintos. Los alelos se encuentran en la misma posición en los cromosomas homólogos (par de cromosomas, uno materno y otro paterno, los cuales se emparejan a nivel celular durante la meiosis en la reproducción) (61, 62).

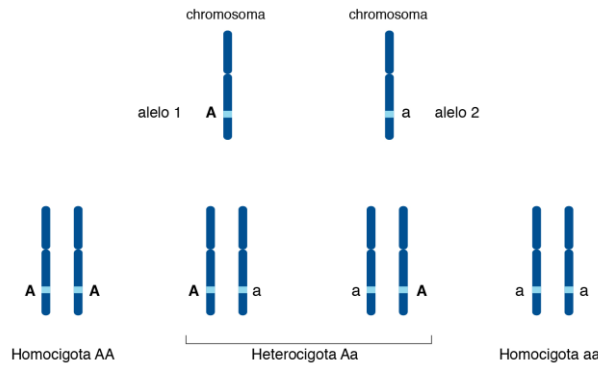


Figura 5. Alelos (62).

1.4.2 Estructura y funciones

Los genes *BRCA1* y *BRCA2* pertenecen a la familia de los genes supresores de tumores, encargados de conservar la integridad del genoma, reparando las roturas del ADN de doble cadena mediante recombinación homóloga (33). Las proteínas *BRCA1* y *BRCA2* derivadas de ellos influyen en diferentes órganos participando activamente en la remodelación de la cromatina, control de la transcripción y regulación del ciclo celular (63). Ambos genes tienen 24 y 27 exones respectivamente (64).

BRCA1 se encuentra en el cromosoma 17q21 y codifica una proteína de 1863 aminoácidos que interactúa con la ARN polimerasa II y con complejos desacetilasa de histonas para la regulación génica (64,65). Con función sobre la transcripción, reparación del ADN y ubiquitinación (degradación de proteínas), la proteína *BRCA1* forma un complejo oligomérico de vigilancia del genoma denominado BASC (*BRCA1-associated genome surveillance complex*), para la detección de daños en el ADN, pudiendo estar este complejo mutado en algunos tipos de cáncer (10).

BRCA2 se encuentra en el cromosoma 13q12.3 y codifica la formación de una proteína de 3418 aminoácidos, la cual unida a Rad51 garantiza la función reparadora del ADN, incluyendo la capacidad de iniciar la recombinación homóloga (10,33,64,65).

Steven Narod et al, reflejan la implicación de *BRCA1* en el silenciamiento genético del cromosoma X a través de la unión con XIST (“X-inactive specific transcript” desarrollando su función de inactivación de dicho cromosoma) (33).

Tal y como recogen *Arindam P. et al*, las mutaciones de mayor frecuencia de la proteína *BRCA1* se encuentran delimitadas a tres dominios concretos dentro de su estructura: el dominio

N-terminal o anillo de zinc, el cual se encuentra codificado por los exones del 2 al 7; la región codificante de los exones 11- 13 (que codifican la mayor parte de la proteína, generando un gran porcentaje de las mutaciones con relevancia clínica) y el dominio C-terminal o dominio BRCT, codificado por los exones del 16 al 24 (63).

El dominio de anillo de *BRCA1*, responsable de la función ubiquitina-ligasa, está formado por dos átomos de zinc y ocho aminoácidos, dando como resultado una estructura tipo C3HC4. Este dominio interactúa con el anillo de la proteína BARD1 (proteína asociada a *BRCA1*) (55), formando el heterodímero *BRCA1/BARD1*. Esta formación consigue un incremento drástico de la actividad ubiquitina (63).

La región media compuesta por los exones 11-13 de *BRCA1* interactúa con proteínas tipo Retinoblastoma (rb), c-Myc, RAD50 y RAD51 interviniendo así en la transcripción y progresión del ciclo celular. El exón 11 codifica cerca del 60% de la proteína que contiene dos secuencias de localización nuclear, que median en el transporte de *BRCA1* desde el citosol hasta el núcleo. Las mutaciones de estas secuencias provocan un cambio de transporte a una localización citoplasmática de *BRCA1*, ubicación predominante en células de CM y CO (63).

El dominio BRCT interacciona con proteínas tipo p53 y BACH1 (reguladoras de transcripción), así como con CCDC98 (proteína de reparación de ADN). Mutaciones múltiples en este dominio impiden la interacción con fosfoproteínas (63).

El dominio principal de interacción de *BRCA2* se encuentra en el extremo C-terminal, el cual se compone de ocho secuencias repetidas del motivo BRC, responsables de la interacción con las proteínas de tipo RAD51 (con participación en la reparación del ADN). Hacia el extremo C-terminal encontramos un complejo de 26 aminoácidos denominado PhePP, el cual se une a la proteína DMCI y otro complejo OCCR el cual aumenta el riesgo de cáncer de ovario si se encuentra mutado. Todas las estructuras en este dominio C-terminal presentan propiedades de unión al ADN participando activamente en procesos de transcripción (63).

En el caso de *BRCA2* el extremo N-terminal se relaciona con su interacción con la proteína PALB2 (63).

Se ha descrito la asociación entre la localización de las mutaciones en los genes BRCA y el riesgo de cáncer de mama y ovario. Así para el gen *BRCA1* tres regiones representan un mayor riesgo para el cáncer de mama: parte de los exones 5-8 (c.179 al c.505), los exones 13-18 (c.4328 al c.4945) y los exones del 20-24 (c.5261 al c.5563), situándose en el exón 11 la región que supone un riesgo mayor para cáncer de ovario. Para el gen *BRCA2* existen numerosas regiones de riesgo para el cáncer de mama, en cambio para el cáncer de ovario son dos, comprendidas entre el exón 11 y el 15 (c.3249 al c.5681 y c.6645 al c. 7471) (64).

2. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

La mayoría de los cánceres de mama hereditarios con carácter autosómico dominante muestran mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Estos genes supresores de tumores mantienen la integridad del ADN y regulan los procesos de transcripción.

Ambos genes mutados confieren un alto riesgo de padecer cáncer de mama y ovario, siendo responsables del 3-8% de todos los cánceres de mama espontáneos y del 15-20% de los casos que presentan antecedentes familiares. Mutaciones heredadas confieren un riesgo de cáncer de mama del 50-80% a lo largo de la vida de la mujer. Esta incidencia sigue en aumento con un incremento del 2% por año, según datos de la Organización Mundial de la Salud.

Ante estos datos se busca mediante la siguiente revisión sistemática, establecer las mutaciones de mayor prevalencia de los genes *BRCA1* y *BRCA2* en la población general; mutaciones causantes de cáncer de mama y síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario.

3.MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. BÚSQUEDA DE LITERATURA.

Para la realización de la revisión sistemática la búsqueda de literatura incluyó el empleo de las siguientes bases- de datos: Pubmed, Uptodate, Google Scholar y Cochrane Library.

La búsqueda principal de literatura se desarrolló en Pubmed, realizando una búsqueda en tres pasos cada vez con una mayor limitación en los términos.

Las entradas empleadas para para una primera búsqueda incluían: *BRCA1*, *BRCA2*, “*breast cancer, ovarian cancer*”. Añadiendo en una segunda búsqueda el término: “*hereditary syndrome*”.

Se aplicaron filtros concretos para delimitar dicha búsqueda:

- **Disponibilidad de texto:** *Abstract, Free Full Text.*
- **Tipo de artículo:** “*Books and documents, Case Reports, Classical Article, Clinical study, clinical trial, comparative study, guideline, Historical Article, Introductory Journal Article, Journal Article, Meta-Analysis, Multicenter Study, News, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Reviews*”.
- **Rango de Publicación:** Seleccionados los últimos 10 años.

- **Idioma:** inglés, castellano.
- **Especie:** Humanos.
- **Sexo:** Femenino.
- **Edades:** Rango desde mayores de 19 hasta mayores de 80.
- **Categoría de revista:** Revistas médicas.

Tras delimitar la búsqueda con los filtros nombrados con anterioridad se obtuvieron en un primer momento 418 artículos, siendo 74 los artículos resultantes al incluir el término síndrome hereditario a la búsqueda.

Empleando principalmente Pubmed como fuente base y para delimitar en un mayor porcentaje la búsqueda y concretar la utilidad de los documentos encontrados para la realización de la revisión se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión, recogidos en términos Mesh enlazados con operadores booleanos: (((("Genes, *BRCA1*"[Mesh]) OR "Genes, *BRCA2*"[Mesh]) AND "Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome"[Mesh]) AND "Breast Neoplasms"[Mesh]) AND "Ovarian Neoplasms"[Mesh].

a) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- **Población a estudio:** Mujeres con y sin antecedentes de cáncer de mama y ovario en relación con los genes *BRCA1* y *BRCA2*.
- **Tamaño Muestral:** Significativo, sin definir.
- **Intervención:** Mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2*.
- **Temática de los estudios:** Determinar las mutaciones de mayor prevalencia en los genes *BRCA1* y *BRCA2* en la población, causantes de cáncer de mama, cáncer de ovario y síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario.
- **Diseños de los estudios:** los incluidos anteriormente, destacando como base revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos.
- **Idioma:** Los recogidos dentro de los filtros de búsqueda.

b) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- **Población:** Mujeres con y sin antecedentes de cáncer de mama y ovario en relación con genes distintos a *BRCA1* y *BRCA2*. Varones con y sin antecedentes de cáncer de mama en relación con cualquier mutación genética incluyendo *BRCA1* y *BRCA2*. Población menor de 19 años.
- **Intervención:** Mutaciones genéticas en cualquier gen no siendo *BRCA1* ni *BRCA2*.
- **Temática de los diseños:** Mutaciones genéticas en cualquier gen que no siendo *BRCA1* y *BRCA2* son causantes de cáncer de mama, cáncer de ovario y síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario.
- **Diseño de los estudios:** excluidos todos aquellos que no cumplen con los criterios de inclusión.
- **Idioma:** Cualquier idioma no incluido en los criterios de inclusión.

Tras la aplicación de los criterios anteriores se obtuvieron 31 artículos compatibles con la temática de la revisión a realizar. Se recurrió también a la consulta de fuentes de literatura gris para completar la información.

3.2. LITERATURA EMPLEADA.

La búsqueda principal fue completada con otras bases de datos como PMC, y Oxford Academic, entre otras; empleando las palabras clave *BRCA1*, *BRCA2*, *breast cancer* y *breast and ovarian cancer hereditary syndrome*; obteniendo multitud de artículos, todos ellos coincidentes en contenido con las publicaciones obtenidas en Pubmed, sin obtener ningún artículo superponible en relevancia a la literatura previa.

Además de los artículos filtrados y centrados en los objetivos de la revisión, bases de datos como *Google Scholar*, *UpToDate* y *Cochrane Library* fueron empleadas para obtener información concreta para el desarrollo del trabajo y la redacción de este, incluyendo datos estadísticos en distintas publicaciones buscando la mayor actualidad en la información. Estas bases de datos fueron también empleadas para la lectura profunda de X artículos de antigüedad mayor a la incluida en la búsqueda principal para mayor comprensión de puntos claves en los artículos objetivos de la revisión.

Para esta revisión fueron finalmente empleadas un total de X publicaciones obtenidas según los criterios de búsqueda en base a palabras clave y términos de inclusión. Así mismo fueron empleados Y documentos incluyendo literatura gris con relación al tema principal de la revisión.

4. RESULTADOS: MUTACIONES EN BRCA1 Y BRCA Y PREVALENCIA

Entre los genes *BRCA1* y *BRCA2* se han recogido más de 2000 mutaciones, apreciando entre ellas mutaciones con un patrón específico dentro de poblaciones concretas, las cuales reciben el nombre de mutaciones fundadoras (65).

Las mutaciones más comunes corresponden a pequeñas inserciones/ deleciones que interrumpen la pauta de lectura, cambios en un solo nucleótido que generan un codón de parada y alteraciones en el sitio de empalme (donador o aceptor), llevando todas ellas a una proteína BRCA no funcional. Los grandes reordenamientos genómicos (LGR) comprenden 1/3 de todas las mutaciones de *BRCA1*, siendo la mayoría resultados de la recombinación de *BRCA1* con su pseudogen. En *BRCA2* la mayoría de las mutaciones tienen lugar en los exones 10 y 11 (65). Todas estas variantes reciben la categoría de patógenas predisponiendo a un incremento de riesgo para CM y CO (66).

Lindor et al, determinan que el 80% de los estudios realizados no identifican alteraciones patógenas en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, obteniendo variantes no patogénicas o de bajo significado clínico (LCS). Estas variantes incluyen polimorfismos comunes en >1% de la población general (66, 67).

Kuchenbaecker B. et al, concluyen que los estudios de asociación del genoma (GWAS) han identificado 94 polimorfismos comunes SNP (de un solo nucleótido), los cuales generan un incremento de riesgo para CM e población general, y 18 polimorfismos SNP asociados a un incremento de riesgo para CO. Identificando un número menor de SNP relacionados con el riesgo aumentado de CM y CO en portadores de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* (68).

Karami F. et al, recogen los polimorfismos de mayor frecuencia detectados en los genes *BRCA1* y *BRCA2* en dos grupos distintos, entendiendo como polimorfismos las distintas variantes de una secuencia particular de ADN (69): polimorfismos no clasificados y polimorfismos de tipo sin sentido, representando estos últimos la mayor variabilidad de polimorfismos tanto para *BRCA1* como *BRCA2* (65). Los polimorfismos sin sentido se considerarán patógenos cuando generen la inactivación de la proteína BRCA (66).

Kilpivaara et al, definen las variantes de significado incierto (VUS) como aquellos cambios en la secuencia genética imposibles de interpretar (70), presentando un riesgo indefinido de CM y CO (66). Estas variantes sometidas a estudio en los genes de alta penetrancia *BRCA1* y *BRCA2* se localizan en aproximadamente el 30% de las pruebas realizadas (70). *Lindor et al*, definen estas VUS como sustituciones sin sentido que provocan cambios en un solo aminoácido; así mismo como pequeñas deleciones e inserciones que producen cambios en el marco de lectura, con efectos desconocidos sobre *BRCA1* y *BRCA2*, no pudiendo clasificar las variantes dentro o no de la patogenicidad (66).

De los datos recogidos por *Zeichner Simon et al*, son tres las mutaciones fundadoras presentes en población judía ashkenazí, para cuya descendencia representan cerca del 90% de los CM y CO hereditarios. Estas son 185delAG (c.68_69delAG, la cual aporta un riesgo significativo similar para ambos tipos de cáncer) (64) y 5382insC (c.5269dupC) en *BRCA1* y 6174delT (c.5946_5946delT) en *BRCA2* (71), para las cuales *Félix et al*, recogen que estudios posteriores reflejan su posible origen en un fundador ancestral europeo el cual derivó en esta población (71).

Karami F. et al, recogen que, en Europa del norte, la población finlandesa presentó las mutaciones fundadoras 4216-2A>G y 5370C>T para *BRCA1* y 999del5 y 6503delTT para *BRCA2*. También en esta población se encontraron los polimorfismos c.72A>T, c.68-80insT y c.793+34T>G para *BRCA2* y la mutación de mejor pronóstico 4088insA (72). En población sueca cuatro mutaciones fundadoras se encontraron en *BRCA1*, teniendo 3171ins5 y 2594delC un origen localizado en Europa Central. Con una mutación fundadora en esta población para *BRCA2*, 4486delG (mutación fundadora más frecuente en su exón 11). En población danesa las mutaciones de *BRCA2* se presentaron con mayor frecuencia en el oeste del país. Esta comunidad comparte mutaciones fundadoras con otros países, destacando las mutaciones noruego-danesas, 1675delA y 1135insC, y las mutaciones sueco-danesas 3172ins5 y 1201del11 para *BRCA1*; compartiendo con Islandia la mutación 999del5 de *BRCA2*. Para población noruega cinco mutaciones de *BRCA1* acumulan la mayoría de los casos de CM con una menor penetrancia en el caso de 1135insA y 1675delA. En población islandesa, *Karami F. et al*, concluyen que la mutación fundadora 999del5 en *BRCA2* representa el 8% de los CM, el 40% de los CM en varones y el 6% de los CO. En los países bajos destacan dos mutaciones fundadoras 2804delA y la deleción de Exón 13, ambas de *BRCA1* (65). Todas estas mutaciones y otras fueron recogidas en la Tabla 1 (65, 71).

EUROPA DEL NORTE	MUTACIONES BRCA1	MUTACIONES BRCA2	MUTACIONES FUNDADORAS
Finlandia	4216-2ntA>G, 5370C>T, 5214C>T	999del5, 6503delTT, 4088insA (72) c.68-80insT c.793+34T>G	BRCA1: 4216-2ntA>G, 5370C>T, 3745delT (71) IVS11-2A>G (71) BRCA2: 999del5, 6503delTT, 8555T>G (71) IVS23-2A>G (71)
Suecia	3171ins5 (71) 2594delC, 1806C>T, 1201del11	4486delG	BRCA1: 3171ins5 (71) 2594delC, 1806C>T, 1201del11, BRCA2: 4486delG
Dinamarca	1675delA, 1135insC, 3172ins5, 1201del11,	999del5, 3438G>T, 2594delC, 5382insC, 3829delT, Q563X	BRCA1: 1675delA, 1135insC, 3172ins5, 1201del11, BRCA2: 999del5, 3438G>T, 2594delC, 5382insC, 3829delT, Q563X
Noruega	1675delA (71) 1135insA (71) 816delGT (71) 3203del11, 3347delAG (71)	-	BRCA1: 1675delA, 1135insC, 1135insA (71) 1675delA (71) 3347delAG (71) 816delGT (71)
Islandia	G5193A	999del5 (71)	BRCA1: G5193A BRCA2: 999del5 (71)
Países Bajos	2804delAA (71) Exón 13del, 5382insC (71) 185delAG (71) 1411insT, 2138delA, 2312del5, 2457C4T, 158insA, IVS21-36del510, IVS2011G>A (71), IVS12-1643del3835 (71)	5579insA (71) 6503delTT (71) 8295T4A, 9900insA, 7647delTG	BRCA1: 2804delAA (71) 5382insC (71) 185delAG (71) IVS2011G>A (71) IVS12-1643del3835 (71) Exón 13del BRCA2: 5579insA (71), 6503delTT (71)

Tabla 1. Adaptación de la tabla 2 del artículo 65, ampliada con información de los artículos 71, 72 (65,71,72).

Las mutaciones encontradas para el resto de Europa se recogen en la tabla 2.

En Estonia las mutaciones incluyen reordenamientos tipo c.4154delA y c.5382insC. Se registraron a su vez dos nuevas delecciones en el exón 11 de *BRCA1*, las cuales causan una parada prematura de la traducción: c.6631delTTAAATG y c.3881-3882delGA (65).

Según *Karami F et al*, en población italiana dos delecciones de *BRCA1* representan el 57% de las mutaciones de mayor importancia y prevalencia: c.3228_3229delAG y c.3285delA. Las mutaciones fundadoras, c.1377-1378insA, c.5062_5064delTGT y c.181T>G destacan en *BRCA1*, mientras que para *BRCA2* destacan c.289G>T, c.2950G>T, c.7963C>T y c.4719dup con dos nuevas mutaciones detectadas en el exón 15: 7525_7526insT y 6174delT. En este grupo los LGRs representan el 19% de todas las alteraciones de *BRCA1* (65, 73). Una mutación de *BRCA2*: 8765delAG se encontró en la población isleña de Cerdeña (71).

En individuos de ascendencia italiana en Suíza, *Kraemer D et al*, detectaron la mutación c.181T>G (mutación de *BRCA1* común entre familias italianas), la mutación c.4284dup (mutación fundadora del sudeste europeo para *BRCA2*) y la mutación c.4719dup (de *BRCA2*) (73).

Para población española podemos hablar de mutaciones fundadoras como el cambio 330A>G (exón 5, también conocida como c.211A>G) en *BRCA1*, siendo la mutación fundadora gallega que representa en Galicia el 50% de todos los casos (76,77); o la mutación 9254del5 en *BRCA2* (también en población francesa) y la mutación 185delAG en *BRCA1* (74,75). Una mutación fundadora g.8097 22733del14637 se encontró en mujeres de origen valenciano. En familias españolas con CMOH, mutaciones como c.66 68delAG, c.5123C>A, c.1961delA, c.3770 3771delAG y c.5152+5G>A registraron la mayoría de las alteraciones de *BRCA1*, mientras que c.9026_9030delATCAT, c.3264insT y c.8978_8891del14 fueron las más frecuentes para *BRCA2* (65).

En población alemana, las delecciones de los exones 17 y 22 y la duplicación del exón 13, se incluyen entre las mutaciones más comunes de *BRCA1* y *BRCA2*. Vemos también dos mutaciones fundadoras 5382insC y 300T>G, ambas de *BRCA1*. En esta población los LGRs del gen *BRCA1* se corresponden con el 3% de todas las mutaciones según el estudio de *Karami F. et al* (65).

En población portuguesa, la mutación c.156-157insAlu presente en el exón 3 de *BRCA2*, es causante de la mayoría de los CM masculinos con alteración de *BRCA* (65). Para *BRCA1* destaca la presencia de la mutación fundadora gallega c.211A>G (76,77).

En población francesa fueron poco frecuentes los LGR detectados e inexistentes en otros grupos como los francocanadienses. Dos mutaciones en el exón 11 de *BRCA2* destacan por presentarse en la región OCCR (región crítica de CO), sin demostrar un riesgo mayor en los portadores de la alteración para la evolución de esta neoplasia: 6503delTT y 3398delAAAAG. En familias canadienses de ascendencia francesa se identificaron las delecciones de los exones 3-13 y las duplicaciones de los exones 3-8 y 18-20, así mismo se registró una mutación, 8765delAG de *BRCA1*, la cual puede objetivarse en población judía yemení, junto con 185delAG (65,71).

En población escocesa e irlandesa destacaron las mutaciones fundadoras 185delAG y 5382insC, mientras que la mutación 4184del4 de *BRCA1* fue la que alcanzó un mayor rango de prevalencia en los distintos grupos del país (65).

A partir de varios estudios *Karami F. et al*, concluyeron que en individuos checos se detectó la inserción de elementos Alu en los intrones 3 y 10 de *BRCA1*, así mismo en ese mismo gen se detectaron las deleciones de los exones 21-24, 5-14 (la alteración más frecuente) y 1-17, siendo estas dos últimas consideradas mutaciones fundadoras específicas de esta población (65).

Para población eslovena, según *Karami F. et al*, cuatro mutaciones acumularon la mayor frecuencia de presentación en *BRCA1* para todos los CM: c.1687C>T (56%), 5382insC (32%), c.844-850dupTCATTAC (37.3%) y c.181T>G (30%). Dos mutaciones de *BRCA2* se detectaron en casos de CM masculino, c.3975-3978dupTGCT y c.7806-2A>G, siendo esta última fundadora de esta región (65). Para casos eslovenos de CMOH las mutaciones de *BRCA1* más frecuentes fueron c.181T>C (mutación fundadora europea de ascendencia italiana) (73), c.1687C>T y c.844-850dupTCATTAC, mientras que para *BRCA2* la mutación de mayor frecuencia fue c.7806-2A>G (esta alteración junto a c.5291C>G fueron registradas solo en población eslovena) (65).

En población polaca las mutaciones de mayor frecuencia fueron 5382insC (exón 20), 300T>G (exón 5) y 185delAG (exón 2), destacando también para *BRCA1* la alteración 2991del5 y para *BRCA2* 6238ins2del21, ambas de reciente identificación según la revisión de *Karami F. et al*. En esta población 300T>G se recoge como mutación fundadora para *BRCA1*, encontrando una mayor proporción de mutaciones en *BRCA1* frente a *BRCA2* (65).

En población griega la primera mutación de mayor frecuencia es 5382insC seguida de G1738R (localizada en el exón 20, altera la interacción de *BRCA1* con BACH1), ambas mutaciones fundadoras de *BRCA1* (50). En Cerdeña se describieron por primera vez seis nuevas mutaciones: c.1632A>T, c.1638A>T, c.3823-3826delACAA y c.4575delA en *BRCA1* y c.6586C>G y c.3950-3952delTAGinsAT en *BRCA2*. Esta última junto a c.8764-8765delAG y 8765delAG fueron registradas como mutaciones fundadoras para el mismo gen (65,71).

EUROPA	MUTACIONES BRCA1	MUTACIONES BRCA2	MUTACIONES FUNDADORAS
Suiza	G4956A c.181T>G (73)	7253delAA c.4284dup (73) c.4719dup (73)	BRCA1: c.181T>G (73) BRCA2: c.4284dup (73) c.4719dup (73)

VARIANTES GENÉTICAS DE *BRCA1* Y *BRCA2* EN POBLACIÓN GENERAL

Gran Bretaña	2594delC, 2800delAA, 2080delA, 3875del4, C4446T, 5382insC, 185delAG, 4184del4	6503delTT, 9303ins31	BRCA1: 2594delC, 2800delAA BRCA2: -
Irlanda	2800delAA (71)	6503delTT (71)	BRCA1: 2800delAA (71) BRCA2: 6503delTT (71)
Alemania	5382insC, 300T3G, 655A>G, 4282delAG, 4184del4bp, 3704del5, Exón 13dup	3034del4bp, 5910C3G, 6676insTA	BRCA1: 5382insC, 300T3G BRCA2: -
Francia	3600del11 (71) 4446C>T, 2953delGTAinsC, R1443X, 3875delGTCT, 4184del4, 5149del4 (71) G1710X (71) Exones 8-13del, Exones 3-8 y 18-20dup	3398delAAAAG, 6085G>T, 8765delAG, 6503delTT	BRCA1: 3600del11 (71), G1710X (71) 5149del4 (71) BRCA2: 3398delAAAAG
Italia	c.1377-1378insA, c.5062 5064delTGT, Exón 17del, 4843delC, c.3228 3229delAG, c.3285delA c.181T>G (73)	1499insA, 7525 7526insT, 6174delT, c.289G>T, c.2950G>T, c.7963C>T, c.8878C>T 8765delAG (71) c.4284dup (73) c.4719dup (73)	BRCA1: c.1377- 1378insA, c.5062 5064delTGT, Exón 17del, 4843delC c.181T>G (73) BRCA2: 1499insA, 8765delAG (71) c.4284dup (73) c.4719dup (73)
Bélgica	IVS5+3A>G (71) E1221X, 2478 2479insG, 2804delAA (71)	IVS6p1G4A, 6503 6504delTT, 9132delC	BRCA1: IVS5+3A>G (71) 2804delAA (71) BRCA2: -

España	Exones 3-5del, c.187 188delAG, c.5385insC, c.5242C>A, c.66 68delAG, c.5123C>A, c.1961delA, c.3770 3771delAG, c.5152 +5G>A c.2900_290_1dupCT (71) 3450del4 (71) c.211A>G (77,78)	9254del5 c.9254- 9258delATCAT, c.3492- 3493insT,9475A>G, c.9026- 9030delATCAT, c.3264insT, c.8978 8991del14 3034delAAAC (71) c.4030_4035_delinsC (71) 2041insA (71) 2323C>T (71)	BRCA1: Exones 3-5del c.2900_290_1dupCT (71) 3450del4 (71) c.211A>G (76,77) BRCA2: 9254del5 3034delAAAC (71) c.4030_4035_delinsC (71) 2041insA (71) 2323C>T (71)
Portugal	c.211A>G (76,77)	c.156 157insAlu	BRCA1: c.211A>G (76,77) BRCA2: c.156 157insAlu
Polonia	5382insC (71) 300T>G (71) 185delAG, 4153delA (71) 3819del5 (71) c.190T>C, 2991del5, C5370T, 3875del4 C61G (71)	6238ins2del21 10323delCins11 8876delC	BRCA1: 5382insC (71) 300T>G (71) 4153delA (71) 3819del5 (71) C61G (71) BRCA2: -
Rep. Checa	300T>G, 5382insC, Exones 1-17del, Exones 5-14del, c.3819 3823del5, ins AluSx (g.17686-17695), AluYins (g.18760-18769), AluJbins (g.33248-33276), Exons21-24del, c.3700 3704del5	c.8765 8766delAG, 8138 8142del5, Exones 21-24del	BRCA1: 300T>G, 5382insC, Exones 1-17del, Exones 5-14del BRCA2: c.8765 8766delAG, 8138 8142del5
Eslovaquia	5382insC, 300T>G, 185delAG, c.843_846del4, c.3700_3704del5, c.4243delG	c.6589delA,	BRCA1: - BRCA2: c.6589delA
Rumania	5382insC, 300T>G, 461delTC	4817A>G, 8477delAGA	BRCA1: - BRCA2: -
Grecia	5382insC G1738R (50) G5331A, 3819delGTAAA,	8984delG, G4X 3783del10 8765delAG (71)	BRCA1: 5382insC G1738R (50) BRCA2: 3782del10 8765delAG (71)

VARIANTES GENÉTICAS DE *BRCA1* Y *BRCA2* EN POBLACIÓN GENERAL

Eslovenia	5382insC (71) 300T>G (71) 1806C>T (71) c.1193C>A, c.181T>G, c.1687C>T, c.844_850dupTCATTAC, c.116G>A, c.844_850dupTCATTAC, c.1687C>T, IVS16-2A>G	c.7806-2A>G, IVS16-2A>G (71) c.5101C>T, c.5433_5436delGGAA, c.5291C>G, c.3975_3978dupTGCT	BRCA1: 5382insC (71) 300T>G (71) 1806C>T (71) BRCA2: c.7806-2A>G, IVS16-2A>G (71)
Austria	300T>G, 5382insC (71) 2795delA (71) Q1806T (71) C61G (71)	8591G>A (71) 4088delA (71) IVS21-1G>A (71)	BRCA1: 300T>G, 5382insC (71) 2795delA (71) Q1806T (71) C61G (71) BRCA2: 8591G>A (71) 4088delA (71) IVS21-1G>A (71)
Croacia	c.3318C>A, c.4790C>A	c.3318C>A, c.4790C>A	BRCA1: - BRCA2: -
Letonia	5382insC, 4153delA, C61G	-	BRCA1: 5382insC BRCA2: -
Hungría	5382insC (71) 185delAG (71) 300T>G (71)	9326insA (71) 6174delT	BRCA1: 5382insC (71) 185delAG (71) 300T>G (71) BRCA2: 9326insA (71)
Yugoslavia	5382insC, 185delAG, 3447del4	-	BRCA1: 5382insC BRCA2: -
Bielorrusia	5382insC, 4153delA, C61G	-	BRCA1: 5382insC, 4153delA BRCA2: -
Chipre	5429delG, 3232AG, 4956AG	8984delG (71) 1913T>A, 1342C>A, 3199A>G, 1093A>C	BRCA1: - BRCA2: 8984delG (71)

Tabla 2. Adaptación de las tablas 3 y 4 del artículo 65, ampliada con información de los artículos 50,71, 73, 76, 77 (65,71,73,76,77).

Para población americana estadounidense, con los datos recogidos en la tabla 3, *Karami F. et al*, definieron la mutación 6697delTC de *BRCA2* como la alteración de mayor frecuencia junto

a las mutaciones fundadoras judías ashkenazí, a través de un estudio poblacional en Boston; siendo una excepción a esa frecuencia la mutación 185delAG la cual no fue identificada en otras poblaciones del país. A través de otro estudio estadounidense, *Karami F. et al* describieron las alteraciones AluSx/Sx (dup9700) y AluSx/Sp (del2352ins12) de *BRCA2* en individuos americanos de ascendencia alemana, inglesa y holandesa. Para *BRCA1* en individuos con otras ascendencias europeas, se identificaron mutaciones de tipo reordenamientos en diferentes exones. La delección de los exones 9-12, considerada mutación fundadora mexicana de *BRCA1*, se encontró con una frecuencia del 10% al 12% en población hispana americana. En mujeres estadounidenses caucásicas con TNBC se identificó la mutación C61G (registrada en individuos de Letonia y Bielorrusia). La mutación 5950delCT para *BRCA2* se encontró en población de ascendencia alemana (65). En población afroamericana tres mutaciones exclusivas destacan para *BRCA1*: 1832del5, 5296del4 y 3883insA (71).

AMERICA DEL NORTE	BRCA1	BRCA2	MUTACIONES FUNDADORAS
Afroamericanos	5296del4 (71) 3883insA (65) 1832del5 (71) 943ins10 (71) 5370C>T (71) 5443T>G (71) 5506C>A (71) IVS13+1G>A (71) IVS16+16T>C (71)	4699del4 (71)	BRCA1: 5296del4 (71) 1832del5 (71) 943ins10 (71) 5370C>T (71) 5443T>G (71) 5506C>A (71) IVS13+1G>A (71) IVS16+16T>C (71) BRCA2: 4699del4 (71)
Estadounidenses	AluY, AluJ, AluJO, AluSg, AluSp, AluSx, AluSq, AluSc (65) Exones 9-12del (65)	6697delTC (65) AluSx/Sx (65) AluSx/Sp (65) 5950delCT (65)	BRCA1: Exones 9-12del (65) BRCA2: 5950delCT (65)

Tabla 3. Adaptación de la tabla 1 del artículo 71, ampliada con la información del artículo 65 (65,71).

Evaluando las alteraciones en el resto de América observamos en la población bahameña la mayor frecuencia de mutaciones de *BRCA1*, siendo portadores de cualquier mutación en los genes *BRCA1* y *BRCA2* en un porcentaje del 27% con mayor incidencia que en cualquier otro grupo. En esta misma población destaca la mutación fundadora 818delA en *BRCA2* (65).

En América del sur destacan las mutaciones fundadoras 3450delCAAG y la delección de los exones 9-12 para *BRCA1* en población colombiana. Nuevamente en este grupo aparecen las mutaciones fundadoras 185delAG y 5382insC para población chilena y brasileña (65,71). Mutaciones fundadoras de distintos continentes se pueden objetivar en individuos brasileños a causa de las múltiples ascendencias registradas en su población, ejemplos de ello son la mutación 5382insC (de origen europeo), 3450del4 y c.211A>G (ambas de origen hispano), todas ellas para *BRCA1* y c.156-157insAlu (de origen portugués) para *BRCA2* (71,76,77). Reuniendo todas las alteraciones mencionadas en la tabla 4.

AMERICA DEL SUR	BRCA1	BRCA2	MUTACIONES FUNDADORAS
Cuba	c.5231delT	3394C>T (71)	BRCA1: -

VARIANTES GENÉTICAS DE *BRCA1* Y *BRCA2* EN POBLACIÓN GENERAL

		c.7697T>C	BRCA2: 3394C>T (71)
Costa Rica	C3522T	5531delTT (71) C5507G (71) 6764delT, 6174delT (71)	BRCA1: - BRCA2: 5531delTT (71) C5507G (71) 6174delT (71)
Chile	185delAG, 2605delTT (71) 3450del4 (71)	c.5373_5376delGTAT c.373G>T, 4969insTG (71) 5374del4 (71) 6503delTT (71)	BRCA1: 2605delTT (71) 3450del4 (71) BRCA2: 4969insTG (71) 5374del4 (71) 6503delTT (71)
Brasil	5382insC (71) 185delAG (71) 3450delA (71) c.211A>G (76,77) 2156delGinsCC (71) C1201G (71) C3522T (71)	c.156-157insAlu (71) S2219X (71) C1290Y (71) 6633del5 (71) 6174delT (71) 5878del10 (71) 5036delA (71)	BRCA1: 5382insC (71) 185delAG (71) 3450delA (71) 2156delGinsCC (71) C1201G (71) C3522T (71) c.211A>G (76,77) BRCA2: c.156-157insAlu (71) S2219X (71) C1290Y (71) 6633del5 (71) 6174delT (71) 5878del10 (71) 5036delA (71)
Colombia	3450del4, A1708E (71) 233G>A (71) Exones 9-12del	3034delACAA, 1991del4 (71) 6252insG (71) Exones 1-14del (71)	BRCA1: 3450del4, Exones 9-12del, A1708E (71) 233G>A (71) BRCA2: 3034delACAA, 1991del4 (71) 6252insG (71) Exones 1-14del (71)
Bahamas	IVS13+1G>A (71) 4730insG (71) T5443G (71) IVS16+6T>C (71) 943ins10 (71) 185delAG (71)	8128delA (71) Exones 8-9del	BRCA1: IVS13+1G>A (71) 4730insG (71) T5443G (71) IVS16+6T>C (71) 943ins10 (71) 185delAG (71) BRCA2: 8128delA (71)
Venezuela	c.951_952insA, c.1129_1135insA, c.4603G>T, IVS20+1G>A	c.3036_3039delACAA, c.6024_6025delTA, c.2732_2733insA, c.3870_3873delG	BRCA1: - BRCA2: -
Puerto Rico	Exones 1-2del	4150G>T, 6027del4	BRCA1: - BRCA2: -
México	c.3124_3133delAGCAATATTA, c.2805_2808delAGAT, Exones 9-12del (71) Exones 18-19del (71) Exones 8-9dup (71) IVS5+1G>A (71)	c.5114_5117delTAAA c.2639_2640delTG	BRCA1: Exones 9-12del (71) Exones 18-19del (71) Exones 8-9dup (71) IVS5+1G>A (71) BRCA2: -
Perú	185delAG (71) 2080delA (71)	3036del4 (71)	BRCA1: 185delAG (71)

			2080delA (71) BRCA2: 3036del4 (71)
Argentina	185delAG (71) 5382insC (71)	3034del4 (71) 6174delT (71)	BRCA1: 185delAG (71) 5382insC (71) BRCA2: 3034del4 (71) 6174delT (71)

Tabla 4. Adaptación de la tabla 5 del artículo 65, ampliada con información de los artículos 71, 76, 77 (65,71,76,77).

En Asia la población de mayor incidencia de CM es Pakistán, donde únicamente un 12% de los casos son causados por mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2*. Las mutaciones 3889delAG, 2080insA, 4284delGA, 4184del4, IVS14-1G>A y c.4627C>A destacan en frecuencia para *BRCA1* siendo esta última la principal con un porcentaje cercano al 22%, mientras que 3337C>T destaca para *BRCA2* (65). Según Karami F. et al, dentro de esta población el mayor porcentaje de mutaciones lo acumula con un 57% el grupo étnico Punjab con mutaciones específicas como 185delAG y 4627C>A. (65).

En población malasia los LGRs se identificaron en las deleciones de los exones 3 y 10 de *BRCA1* dando lugar a CM espontáneo. Este mismo grupo presentó una baja incidencia de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* como las causantes del CM (65).

En población coreana la mutación fundadora c.7480C>T de *BRCA2* se presenta como la alteración más común para este gen. Las mutaciones del exón 11 tanto para *BRCA1* como *BRCA2* registraron la mayor frecuencia de casos familiares y espontáneos de CM. Destacaron para *BRCA2* las mutaciones c.7480C>T, 1627A>T y 3972delTGAG, encontradas en distintos grupos poblacionales de la región (65).

En población china destacan tres mutaciones en *BRCA1*: 5589del8, 1100delAT y 3478del5, siendo esta última solo encontrado en mujeres chinas (65). Un estudio en población taiwanesa de Wang YA et al, reflejó que, en poblaciones de ascendencia china, destacan en frecuencia las mutaciones de *BRCA2* sobre *BRCA1* (encontrándose varias mutaciones fundadoras de este origen para ambos genes) (78).

En población india la mutación 185delAG de *BRCA1* se muestra con una frecuencia del 16,3% muy cercana a la frecuencia que muestra en población judía askenazí que ronda el 18%, mientras que la mutación 5382insC se encuentra en gran medida en el noreste de la India. Karami F. et al, incluyeron en su estudio nuevas mutaciones de *BRCA1* registradas la india: 1014delGT y 3889delAG (65).

En población iraní, la mutación G2031T de *BRCA1* se identificó para CMOH estudiando los exones 2,20 y11 (65). Todas las mutaciones asiáticas de mayor relevancia se recogen en la tabla 5.

Tanto en Siria como en Iraq, la mutación 185delAG fue de la mayor relevancia dentro de la población (65,71).

VARIANTES GENÉTICAS DE *BRCA1* Y *BRCA2* EN POBLACIÓN GENERAL

ASIA	BRCA1	BRCA2	MUTACIONES FUNDADORAS
Turquía	5382insC, 5622C>T	6880insG, 3034del AAAC	BRCA1: 5382insC BRCA2: -
Rusia	5382insC (71) 4153delA (71) 300T>G (71) 185delAG	695insT, 1528del4, 9318del4, S1099X	BRCA1: 5382insC (71) 4153delA (71) 300T>G (71) BRCA2: -
Japón	c.307T>A, L63X (71) Q934X (71)	5802delAATT, 8732C>A, c.2835C>A	c.188T>A, c.2800C>T BRCA1: c.307T>A, L63X (71) Q934X (71) BRCA2: 5802delAATT, c.2835C>A,
Corea	509C>A, c.2333delC, c.4065 4068delTCAA, 3746 3747insA (c.3627 3628insA), 5199G>T(c.5080G>T)	c.7480C>T, 1627A.T, 3972delTGAG, 7708C.T	BRCA1: - BRCA2: c.7480C>T
China	5589_5586del8 (71) 1100delAT (71) 3478del5, 2778G>A, 3552C>T, Exón10dup, 5273G>A, c.470 471delCT, c.3342-3345delAGAA, c.5406+1-5406+3delGTA, 1584G>T (71) c.5075-1G>A (78) c.4678_4679delGG (78) c.3644_3648delACTTA (78) Exón 1-16del (78)	c.3109C>T, c.7436-7805del370, c.9097 9098insA, 7883delTTAA, c.2808- 2811delACAA, 2060C>A (71) 6819_6820delTG (71) c.857C>G (78) c.799dupG (78) c.2095C>T (78) c.2442delC (78) c.2754delC (78) c.2990 T > G (78) c.3322A > T (78) c.3883C > T (78) c.4914dupA (78) c.5141_5144delATTT (78) c.5164_5165delAG (78)	BRCA1: 5589del8, 1100delAT (Hong Kong), 1584G>T (71), c.5075-1G>A c.4678_4679delGG c.3644_3648delACTTA Exón 1-16del BRCA2: c.3109C>T, c.7436-7805del370, c.9097 9098insA, 2060C>A (71) 6819_6820delTG (71)
Singapur	3300delA, T320G, c.2845insA, 2845A>T, c.5191C>A Exón13dup, Exón 13-15del	2670delC, 3073delT, 6696-7delTC, Exones 4-11dup	BRCA1: 3300delA, T320G, c.2845insA BRCA2: -
Malasia	c.2845insA, 4427T>C, 2846insA, 2201C>T y 4956A>G (79%), 3668A>G, 2731C>T, 3232A.G, 3667A.G, exon3dup	4859delA, 4265delCT, 1342C.A, 490delCT	BRCA1: c.2845insA BRCA2: -
Paquistán	4627C>A (22%), 4184del4 (15%) (71), 185delAG + 2080insA (71) +	3337C>T (50%), 5057delTG (50%)	BRCA1: 4627C>A, 185delAG,

	IVS14-1G>A (11%), 204insA + 4284delAG (8%) (71), 3889delAG (71) + 2388delG (7%) 3337C>T (71)		2080insA (71) 3889delAG (71) 4184del4 (71) 4284delAG (71) 3337C>T (71) BRCA2: -
Irán	g.-1075C>G, g.-235A>G, g.-134T>C, g.442-34C>T, g.548-58delT c.2077G>A, c.2082C>T, c.2311T>C, c.2612C>T, c.3113A>G, c.3119G>A, c.3548A>G, c.4308T>C, c.4837A>G, g.4987-68A>G, g.4987-92A>G g.5075-53C>T, g.5152+66G>A, g.381 389del9ins29, g.421G>T, g.1286C>T, IVS16-92A>G, IVS16-68A>G,4837A>G, IVS18+65G>A [133], Tyr978X	g.-1235G>A, g.-26G>A, g.681+56C>T, c.865A>C, c.1114A>C, c.1365A>G, c.2229T>C, c.2971A>G, c.3396A>G, c.3516G>A, c.3807T>C, c.4415 4418delAGAA, c.5529A>C, c.6033 6034insGT c.7242A>G, g.7435+53C>T, g.7806-14T>C, g.8755-66T>C, c.4415-4418delAGAA, c.6033insGT, c.5576 5579delTTAA, c.9485-1G>A	BRCA1: - BRCA2: -
Libano	IVS17-53C>T, g.381-389del9ins29, 5382insC, G2031T	-	BRCA1: - BRCA2: -
India	185delAG (71) 5382insC 2983C>A (7) 3450delCAAG, c.3548A>G, c.-26G>A, c.317-54C>G, 5341T>G, 5364C>G, 5379G>T, 1014DelGT, 3889DelAG, 295delCA (71) 3050del4 (71) 4213delT (71) 5267T>G (71)	4866insT (71) 6079delAGTT (71) 8345A>G (71) 5007A>C (71)	BRCA1: 185delAG (71) 2983C>A (71) 295delCA (71) 3050del4 (71) 4213delT (71) 5267T>G (71) BRCA2: 4866insT (71) 6079delAGTT (71) 8345A>G (71) 5007A>C (71)
Sri Lanka	c.3086delT, c.5404delG, c.856T>G, IVS17-2A>T	-	BRCA1: c.3086delT, c.5404delG, c.856T>G, BRCA2: -
Pilipinas	5454delC	4265delCT, 4859delA	BRCA1: 5454delC BRCA2: 4265delCT, 4859delA
Indonesia	-	6775G>T, p. Glu2183X, c.2699- 2704delTAAATG	BRCA1: - BRCA2: c.2699- 2704delTAAATG
Vietnam	185insA (71)	4705del4 (71)	BRCA1: 185insA (71) BRCA2: 4705del4 (71)
Tailandia	3300delA	-	-

VARIANTES GENÉTICAS DE *BRCA1* Y *BRCA2* EN POBLACIÓN GENERAL

Israel	185delAG, Tyr978X, A1708E, 981delAT, C61G	R2336P, IVS2+1G>A, 8765delAG	-
--------	---	---------------------------------	---

Tabla 5. Adaptación de las tablas 6 y 7 del artículo 65, ampliadas con la información de los artículos 71 y 78 (65,71,78).

Para población africana, las mutaciones mas frecuentes fueron recogidas en la tabla 6, destacando las mutaciones fundadoras asociadas a Egipto, Marruecos y Sudáfrica. Sin evidencia de un ancestro común, la mutación 5999del4 fue encontrada tanto en población sudafricana como holandesa (65,71).

ÁFRICA	BRCA1	BRCA2	MUTACIONES FUNDADORAS
Nigeria	Exon21del (c.5277+480 5332+672del), intron20(AluSg), intron21 (AluY), 1742insG (71) 4241delTG (71) 4359insC (71) 1623delTTAAA (71) Y101X (71) M1775R (71) C64Y (71) Q1090X (71)	2630del11 (71) 9045delGAAA (71) 1538delAAGA (71)	BRCA1: 1742insG (71) 4241delTG (71) 4359insC (71) 1623delTTAAA (71) Y101X (71) M1775R (71) C64Y (71) Q1090X (71) BRCA2: 2630del11 (71) 9045delGAAA (71) 1538delAAGA (71)
Egipto	185delAG (71) 5454delC (71) 4446C>T (71) 738C>A	999del5 (71)	BRCA1: 185delAG (71) 5454delC (71) 4446C>T (71) BRCA2: 999del5 (71)
Túnez	330dupA(novel), 4160delAG, 2789delG, 5385insC, c.4041delAG, c.2551delG, c.5266dupC, c.798 799delTT	1537del4, 5909insA, c.211dupA	BRCA1: - BRCA2: -
Argelia	c.46 74del29, c.798 799delTT	-	-
Marruecos	c.1016dupA, c.798 799delTT, c.5095C>T, c.4942A>T, c.2805delA-2924delA	c.3381delT-3609delT, c.7110delA-7338delA, c.7235insG-7463insG	BRCA1: c.798 799delTT BRCA2: -
Sudáfrica	c.1504 1508del, 185delAG (71) 5382insC (71) 1493delC (71) E881X (71)	c.2826 2829del, c.6447 6448dup, c.5771 5774del, 5999del4	BRCA1: 185delAG (71) 5382insC (71) 1493delC (71) E881X (71) BRCA2: 5999del4

Tabla 6. Adaptación de la tabla 8 del artículo 65, ampliada con información del artículo 71 (65).

En otras poblaciones como Groenlandia deben tenerse en cuenta la detección de mutaciones como: 234T>G, 249T>A, 4803delCC, c.131G>A y p. Cys44A por el riesgo de enfermedad que implican (71).

En Australia las alteraciones de mayor relación con el riesgo de CM son los SNP (65,71).

5. DISCUSIÓN

Karami F. et al, recogen las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* según población, destacando la población judía askenazí por ser una de las más estudiadas a nivel de mutaciones fundadoras, siendo estas 5382insC y 185delAG en *BRCA1* y 6174delT en *BRCA2* (65).

En poblaciones del norte de Europa concretamente en población finlandesa, las mutaciones de *BRCA2* muestran una mayor frecuencia frente a mutaciones de *BRCA1*, encontrándose en este último gen la mayoría de las alteraciones con localización en el exón 11; destacando la mutación fundadora 999del5 de *BRCA2*, presente en individuos finlandeses, daneses e islandeses, principal responsable de los CM en menores de 40 años en estas poblaciones (65).

Una mutación fundadora con origen galés 2594delC de *BRCA1*, destaca entre la población sueca, detectándose en *BRCA2* en población danesa. Otras dos mutaciones fundadoras con origen en población sueca-danesa destacan en *BRCA1* siendo 3172ins5 y 1201del11. Mientras que dos mutaciones fundadoras 1135insA y 1675delA aparecen tanto en daneses como noruegos en *BRCA1* (65).

Las mutaciones fundadoras askenazis 185delAG y 5382insC (c.5266dupC, la cual induce un codón de detención prematura) (64), ambas de *BRCA1* aparecieron registradas en población de los países bajos (65).

En Europa central y meridional, la mutación fundadora Askenazí 5382insC de *BRCA1* ha sido registrada en población alemana, en población británica, en población española y en población polaca. Por otro lado, la mutación fundadora Askenazí 185delAG, se encontró en población tanto polaca como británica. Otra mutación de *BRCA1*, 4184del4 se recogió en población francesa, alemana y británica. También de *BRCA1*, la mutación 4446C>T se encontró en población francesa y población británica y la mutación fundadora 300T>G se encontró en población alemana y población polaca (65). En cuanto a *BRCA2*, la mutación 6503delTT destacó como la de mayor frecuencia registrándose en población belga, población francesa y población británica (65).

En España destaca la mutación fundadora gallega en *BRCA1*: c.211A>G, frecuente en la población representando en Galicia el 50% de todos los casos (76,77).

En Europa del este, para *BRCA1* dos mutaciones fundadoras se registraron como las más frecuentes, siendo estas la mutación 5382insC y la mutación 300T>G, registrándose en un amplio número de países entre los que se incluyen: Grecia, Eslovaquia, Eslovenia, Rumanía, Rep. Checa, Austria, Letonia, Hungría, Yugoslavia y Bielorrusia; quedando excluidos Croacia y Chipre. La mutación fundadora 185delAG de *BRCA1* se encontró en población eslovaca, húngara y yugoslava. Esta frecuencia tiene relación al tratarse de países que recogen un gran número de individuos con descendencia judía Askenazí. En cuanto a *BRCA2* la mutación de mayor frecuencia dentro de este grupo fue la mutación fundadora de Chipre, 8984delG, apareciendo tanto en su población como en población griega (65).

En América del Norte destacaron en frecuencia las mutaciones 5382insC para *BRCA1* y 6697delTC y 6174delT para *BRCA2*, considerando como un grupo especial la población afroamericana la cual presenta mutaciones propias para *BRCA1* lo que influirá en su porcentaje, ocurriendo lo mismo para mutaciones propias de la población hispanoamericana (65,71).

En América central y América del Sur, se encontró nuevamente una mayor frecuencia de las mutaciones fundadoras 185delAG y 5382insC, siendo la población bahameña la que más mutaciones presenta tanto para *BRCA1* y *BRCA2*, dentro de este grupo (65).

En Asia, nuevamente observamos una gran prevalencia de las mutaciones fundadoras 5382insC y 185delAG, registradas en la población rusa, población india, población del Líbano, población de Sri Lanka, población turca, población vietnamita y población israelí. Otras tres mutaciones se encontraron en más de una población, incluyendo: la mutación fundadora c.2845insA en población de Malasia y Singapur, la mutación g.381-389del9ins29 registrada tanto en población pakistaní como población libanesa, y la mutación 3889delAG en población tanto pakistaní como india, siendo todas ellas mutaciones de *BRCA1*. En cuanto a *BRCA2* ninguna mutación se registró superior en frecuencia entre todas las variantes estudiadas (65).

En África, destaca en frecuencia la mutación fundadora c.798 799delTT de *BRCA1* tanto en población marroquí (población de origen), como en población tunecina y población argelina. Nuevamente también se encontraron las mutaciones fundadoras 185delAG y 5385insC en las poblaciones egipcia y tunecina respectivamente. Para *BRCA2* ninguna mutación se mostró como sobresaliente en frecuencia (65).

Serían necesarios estudios complementarios sobre el tema para corroborar lo expuesto en esta revisión, pudiendo ser completada con nuevas informaciones y/u otros puntos de vista, siendo escasa la bibliografía que englobe todas y cada una de las poblaciones en un único estudio, así mismo objetivando diferencias entre poblaciones en cuanto al estudio de estas, existiendo grupos escasamente evaluados.

6. CONCLUSIONES

A nivel mundial destacamos la mutación fundadora 5382insC (en el exón 20) como la mutación de mayor prevalencia para *BRCA1*, presente en todo tipo de poblaciones desde europeas, a asiáticas y americanas. La siguiente con mayor frecuencia es la mutación fundadora 185delAG (en el exón 2), la cual se presenta nuevamente en esa gran variedad poblacional. Siendo la tercera mutación en frecuencia 300T>G, registrándose tanto en población europea como americana (65). Para *BRCA2* la mutación que acumula la mayor frecuencia en las distintas poblaciones es la mutación fundadora 999del5, apareciendo tanto en población europea como africana; pudiendo destacar como siguiente la mutación 6174delT, presente en población europea y americana; sin hallar entre las demás ninguna alteración que priorice sobre las otras (65). En España destaca la mutación fundadora gallega en *BRCA1*: c.211A>G, frecuente en la población representando en Galicia el 50% de todos los casos (76,77).

Valorando la frecuencia de mutaciones en estos genes para CM y CO hereditario facilitamos las indicaciones para el estudio en poblaciones de alto riesgo, favoreciendo un diagnóstico precoz de la enfermedad y su consiguiente tratamiento desde el primer momento (70).

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Hunt KK, Robertson JFR, Bland KI. Capítulo 17: Mama. En: Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al., editors. Principios de cirugía, 10e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015. Disponible en: <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1119716842>
2. Tejerina A, Escalonilla A, Bernal AT, Rabadán JF. Fisiología de la mama. En: Fernández-Tresguerres JA, Ruiz CA, Cachofeiro V, Cardinali DP, Escriche EE, Gil-Loyzaga PE, et al., editors. Capítulo 86: Fisiología humana, 4e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016. Disponible en: <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1132166259>
3. Lynch PJ. Sección representativa normal de la anatomía del pecho [Internet]. 2007. Disponible en: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/0f/Breast_anatomy_normal_scheme.png, usado bajo licencia CC-BY-3.0
4. Karam A. Mama. En: DeCherney AH, Nathan L, Laufer N, Roman AS, editors. Diagnóstico y tratamiento ginecoobstétricos, 11e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015. Disponible en: <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=11204044>

5. Hayes DF, Lippman ME. Capítulo 75: Cáncer de mama. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. Harrison Principio de Medicina Interna, 20e. [Internet]. Director Editorial: Hans Serrano. México D.F: McGraw-Hill, Interamericana de España; 2019. p. 555-565. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1161978158>
6. Sociedad Española de Oncología Médica [<https://seom.org/>] Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2020. Cáncer de mama, epidemiología y factores de riesgo [Internet] Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=2>
7. Hernández DE. BIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA. De interés en oncología. Rev Venez Oncol [Internet]. 2016;28(3):188–200. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/3756/375645930010.pdf>
8. De León J, Pareja A. Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis. Horiz Médico. [Internet] 2019;19(2):84–92. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-558X2019000200011&script=sci_abstract
9. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. Cell [Internet]. 2011;144(5):646–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
10. Miguel-Soca PE, Argüelles González I, Peña González M. Factores genéticos en la carcinogénesis mamaria Genetic factors for breast carcinogenesis. Rev Finley [Internet]. 2016;6:23–35. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_
11. Carvallo P. Conceptos Sobre Genética Humana Para La Comprensión E Interpretación De Las Mutaciones En Cáncer Y Otras Patologías Hereditarias. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2017;28(4):531–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcl.2017.06.003>
12. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. Immunity. [Internet] 2004;21(2):137–48. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761304002092>
13. Fouad AA, Aanei C. Revisiting the Hallmarks of Cancer. Am J Cancer Res [Internet]. 2017; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5446472/>
14. Global Cancer Observatory [<https://gco.iarc.fr/>]. Lyon: Global Cancer Observatory; 2019. Cancer Facts Sheets, Breast [Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
15. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet [Internet]. 2017 Mar;389(10074):1134–50. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616318918>
16. Johnson RH, Anders CK, Litton JK, Ruddy KJ, Bleyer A. Breast cancer in adolescents and young adults. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 2018;65(12):e27397. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30156052>
17. Shoemaker ML, White MC, Wu M, Weir HK, Romieu I. Differences in breast cancer incidence among young women aged 20–49 years by stage and tumor characteristics, age, race,

and ethnicity, 2004–2013. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2018 Jun 14;169(3):595–606. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-018-4699-9>

18. Asociación Española Contra el Cáncer [https://www.aecc.es/] Madrid: AECC; 2018. PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA: MORTALIDAD Y ESPERANZA DE VIDA [Internet] Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/mas-informacion/evolucion-cancer-mama#:~:text=Actualmente%2C%20seg%C3%BAn%20datos%20del%20Observatorio,1%20de%20cada%20%20mujeres>

19. Global Cancer Observatory [https://gco.iarc.fr/]. Lyon: Global Cancer Observatory; 2019. Population Facts Sheets, Spain [Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-fact-sheets.pdf>

20. Asociación Española Contra el Cáncer [http://www.aecc.es/] Madrid: AECC; 2018. Cáncer de mama en cifras [Internet] Disponible en: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiODM1MDY4YzEtZTQ3OS00YjUyLTliYjgtYjk3MDMxOTY3M2MzIiwidCI6ImJjYTNjYTJILTYyNGMtNDNhYS05MTgxLWY2N2YxYzI3OTAyOSIsImMiOjh9>

21. Asociación Española Contra el Cáncer [https://www.aecc.es/] Madrid: AECC; 2018. CÁNCER DE MAMA: PREVENCIÓN Y CAUSAS DEL CÁNCER DE MAMA [Internet] Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/prevencion/factores-riesgo-cancer-mama>

22. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol.* 2001;2(3):133–40.

23. De Y, Ramos C, Rita E, Torres M. Cáncer de mama, su caracterización epidemiológica. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río.* [Internet] 2015;19(4):619–29. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942015000400006

24. Peña Y, Maikel G, González M, Ávila D, Licet C, Velázquez U, et al. Risk Factors for Breast Cancer in the Female Population. *Rev Finlay.* 2017;7(4):283–9.

25. Hernández D, Borges R, Márquez G, Betancourt L. Factores de riesgo conocidos para cáncer de mama: Pacientes con cáncer patología benigna no patología. *Rev Venez Oncol.* 2010;22(1):16–31.

26. Boyd N, Berman H, Zhu J, Martin LJ, Yaffe MJ, Chavez S, et al. The origins of breast cancer associated with mammographic density: a testable biological hypothesis. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2018 Dec 7;20(1):17. Disponible en: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-018-0941-y>

27. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2017 Dec 22;19(1):118. Disponible en: <http://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-017-0908-4>

28. Ríos Hernández MDLÁ, Menéndez MH, Noda MF. Viral infection as a potential risk factor for breast cancer. *Rev Cuba Obstet y Ginecol.* 2016;42(3):412–24.
29. Shumway DA, Sabolch A, Jagsi R. Breast Cancer. *Med Radiol.* 2020;1–43.
30. Valle-Solís AE, Miranda-Aguirre AP, Mora-Pérez J, Pineda-Juárez JA, Gallardo-Valencia LE, Santana L, et al. Supervivencia en cáncer de mama por subtipo mediante inmunohistoquímica: Un estudio retrospectivo. *Gac Med Mex.* 2019;155(Suppl 1): S50-5.
31. Mayo Clinic [<https://www.mayoclinic.org/>] Rochester: Mayo Clinic; 2020 [05 de febrero de 2020]. Tipos de cáncer de mama: qué significa tu tipo [Internet]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/breast-cancer/in-depth/breast-cancer/art-20045654>
32. Shimelis H, LaDuca H, Hu C, Hart SN, Na J, Thomas A, et al. Triple-Negative Breast Cancer Risk Genes Identified by Multigene Hereditary Cancer Panel Testing. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2018 Aug 1;110(8):855–62. Disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article/110/8/855/5062996>
33. Narod SA, Salmena L. BRCA1 and BRCA2 mutations and breast cancer. *Discov Med* [Internet]. 2011 Nov;12(66):445–53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22127115>
34. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, et al. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1460–8.
35. Krammer J, Pinker-Domenig K, Robson ME, Gönen M, Bernard-Davila B, Morris EA, et al. Breast cancer detection and tumor characteristics in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2017 Jun;163(3):565–71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28343309>
36. Samadder NJ, Giridhar K V., Baffy N, Riegert-Johnson D, Couch FJ. Hereditary Cancer Syndromes—A Primer on Diagnosis and Management: Part 1: Breast-Ovarian Cancer Syndromes. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2019;94(6):1084–98. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.02.017>
37. Sun J, Meng H, Yao L, Lv M, Bai J, Zhang J, et al. Germline mutations in cancer susceptibility genes in a large series of unselected breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2017;23(20):6113–9.
38. Asociación Española Contra el Cáncer [<https://www.aecc.es/>] Madrid: AECC; 2018. Cáncer de ovario: Qué es, Tipos y Fases [Internet] Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-ovario>
39. Deb B, Uddin A, Chakraborty S. miRNAs and ovarian cancer: An overview. *J Cell Physiol.* 2018;233(5):3846–54.
40. Kossai M, Leary A, Scoazec JY, Genestie C. Ovarian Cancer: A Heterogeneous Disease. *Pathobiology.* 2018;85(1–2):41–9.

41. Sociedad Española de Oncología Médica [<https://www.seom.org/>] Madrid: SEOM; 23 Enero 2020. Cáncer de ovario [Internet] Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/ovario?start=1>
43. Rooth C. Treatment and Management. *Dev Pediatr Evid Pract.* 2008;22(17):203–80.
42. Kroeger PT, Drapkin R. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017;29(1):26–34.
44. Asociación Española Contra el Cáncer [<https://www.aecc.es/>] Madrid: AECC; 2018. Cáncer de ovario: Factores de riesgo [Internet] Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-ovario/factores-riesgo>
45. Rousset-Jablonski C, Gompel A. Screening for familial cancer risk: Focus on breast cancer. *Maturitas* [Internet]. 2017;105(July):69–77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.08.004>
46. Pogoda K, Niwińska A, Sarnowska E, Nowakowska D, Jagiełło-Gruszfeld A, Siedlecki J, et al. Effects of BRCA Germline Mutations on Triple-Negative Breast Cancer Prognosis. *J Oncol.* 2020;2020(June).
47. Bodian DL, McCutcheon JN, Kothiyal P, Huddleston KC, Iyer RK, Vockley JG, et al. Germline variation in cancer-susceptibility genes in a healthy, ancestrally diverse cohort: Implications for individual genome sequencing. *PLoS One.* 2014;9(4).
48. Girard E, Eon-Marchais S, Olasso R, Renault AL, Damiola F, Dondon MG, et al. Familial breast cancer and DNA repair genes: Insights into known and novel susceptibility genes from the GENESIS study, and implications for multigene panel testing. *Int J Cancer.* 2019;144(8):1962–74.
49. Díez O, Osorio A, Durán M, Martínez-Ferrandis JI, De la Hoya M, Salazar R, et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: A high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects. *Hum Mutat.* 2003;22(4):301–12.
50. Yamauchi H, Takei J. Management of hereditary breast and ovarian cancer. *Int J Clin Oncol.* 2018;23(1):45–51.
51. Zeichner SB, Stanislaw C, Meisel JL. Prevention and Screening in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Oncology (Williston Park)* [Internet]. 2016;30(10):896–904. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27753056>.
52. National Cancer Institute [<https://www.cancer.gov/>]. Bethesda: National Cancer Institute. Publicaciones [Internet]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/modelo-de-claus>
53. National Cancer Institute [<https://www.cancer.gov/>]. Bethesda: National Cancer Institute. Publicaciones [Internet]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/brcapro>

54. Gundry M, Vijg J. Direct mutation analysis by high-throughput sequencing: from germline to low-abundant, somatic variants. *Mutat Res* [Internet]. 2012 Jan 3;729(1–2):1–15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22016070>
55. LSue Richards, PhD1, Nazneen Aziz, PhD2, 16, Sherri Bale, PhD3, David Bick M, Soma Das P, Julie Gastier-Foster, PhD6, 7, 8, Wayne W. Grody, MD, PhD9, 10, 11, Madhuri Hegde P, Elaine Lyon P, Elaine Spector P, Karl Voelkerding M, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology Sue. *Genet Med* [Internet]. 2015;17(5):405–24. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/gim201530>
56. Tung N, Battelli C, Allen B, Kaldate R, Bhatnagar S, Bowles K, et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer*. [Internet] 2015;121(1):25–33. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.29010>
57. Filippini, Sandra E Vega A. Breast Cancer Genes: Beyond BRCA1 and BRCA2. *Front Biosci* [Internet]. 2013; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23747889/>
58. National Human Genome Research Institute [<https://www.genome.gov/>] Bethesda, Maryland: National Human Genome Research Institute. Gen [Internet] Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Gen>
59. National Human Genome Research Institute [<https://www.genome.gov/>] Bethesda, Maryland: National Human Genome Research Institute [actualizado 27 de septiembre de 2019] Cromosomas [Internet] Disponible en: <https://www.genome.gov/es/about-genomics/fact-sheets/Cromosomas>
60. National Human Genome Research Institute [<https://www.genome.gov/>] Bethesda, Maryland: National Human Genome Research Institute. Exón [Internet] Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Exon>
61. Reed E. Pyeritz. Capítulo e2: Fundamentos de genética humana y genómica. En: Maxine A. Papadakis, Stephen J. McPhee, Michael W. Rabow. *Lingua Diagnóstico clínico y tratamiento*. Editorial McGraw-Hill; 2017. Contenido del capítulo online. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2197§ionid=174388586>
62. National Human Genome Research Institute [<https://www.genome.gov/>] Bethesda, Maryland: National Human Genome Research Institute [actualizado 27 de septiembre de 2019] Alelo [Internet] Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Alelo>
63. Paul A. The breast cancer susceptibility genes (BRCA) in breast and ovarian cancers. *Front Biosci* [Internet]. 2014;19(4):605. Disponible en: <http://www.bioscience.org/2014/v19/af/4230/list.htm>
64. Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, Sinilnikova OM, Healey S, McGuffog L, et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;313(13):1347–61.

65. Karami F, Mehdipour P. A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer. *Biomed Res Int.* 2013;2013.
66. Lindor NM, Guidugli L, Wang X, Vallée MP, Monteiro ANA, Tavgigian S, et al. A review of a multifactorial probability-based model for classification of BRCA1 and BRCA2 variants of uncertain significance (VUS). *Hum Mutat [Internet].* 2012 Jan;33(1):8–21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21990134>
67. Abou Tayoun AN, Pesaran T, DiStefano MT, Oza A, Rehm HL, Biesecker LG, et al. Recommendations for interpreting the loss of function PVS1 ACMG/AMP variant criterion. *Hum Mutat.* 2018;39(11):1517–1524. Doi:10.1002/humu.23626
68. Kuchenbaecker KB, McGuffog L, Barrowdale D, Lee A, Soucy P, Dennis J, et al. Evaluation of polygenic risk scores for breast and ovarian cancer risk prediction in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(7):1–15.
70. Kilpivaara O, Aaltonen LA. Diagnostic cancer genome sequencing and the contribution of germline variants. *Science (80-).* 2013;340(6127):1559–62.
69. National Human Genome Research Institute. Polimorfismo [Internet] 2020 [Citado el 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.genome.gov/sites/default/files/tg/es/illustration/Polimorfismo.jpg>
71. Felix GES, Zheng Y, Olopade OI. Mutations in context: implications of BRCA testing in diverse populations. *Fam Cancer.* 2018;17(4):471–83.
72. J.M.Hartikainen, A.Mannermaa, S.Heinonen, V.-M.Kosma, and V.Kataja, “A BRCA2 mutation, 4088insA, in a Finnish breast and ovarian cancer family associated with favourable clinical course,” *Anticancer Research*, vol. 27, no. 6 C, pp. 4295–4300, 2007.
73. Kraemer D, Azzarello-Burri S, Steindl K, Boonsawat P, Zweier M, Dedes KJ, et al. Prevalence of genetic susceptibility for breast and ovarian cancer in a non-cancer related study population: secondary germline findings from a Swiss single centre cohort. *Swiss Med Wkly.[Internet]* 2019;149(August):w20092. Disponible en: <https://smw.ch/article/doi/smw.2019.20092>
74. Díez O, Cortes J, Domènech M, Brunet J, Del Río E, Pericay C, et al. BRCA1 mutation analysis in 83 Spanish breast and breast/ovarian cancer families. *Int J Cancer.* 1999;83(4):465–9.
75. Díez O, Osorio A, Durán M, Martínez-Ferrandis JI, De la Hoya M, Salazar R, et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: A high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects. *Hum Mutat.* 2003;22(4):301–12. 44
76. Santos C, Peixoto A, Rocha P, Vega A, Soares MJ, Cerveira N, et al. Haplotype and quantitative transcript analyses of Portuguese breast/ovarian cancer families with the BRCA1 R71G founder mutation of Galician origin. *Fam Cancer.* 2009;8(3):203–8.

77. Fachal L, Blanco A, Santamariña M, Carracedo A, Vega A. Large genomic rearrangements of BRCA1 and BRCA2 among patients referred for genetic analysis in Galicia (NW Spain): Delimitation and mechanism of three novel BRCA1 rearrangements. PLoS One. 2014;9(3).
78. Wang YA, Jian J-W, Hung C-F, Peng H-P, Yang C-F, Cheng H-CS, et al. Germline breast cancer susceptibility gene mutations and breast cancer outcomes. BMC Cancer [Internet]. 2018;18(1):315. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29566657>