

Artículo de investigación

Interacciones génicas implicadas en la aparición anticipada de cáncer de mama invasor en la población “paisa” - Colombia

Gene interaction implicated in genetic anticipation of invasive breast cancer in a “paisa” population - Colombia

Juliana María Martínez-Garro¹ [CvLAC](#), Salvador Alberto Calderón-del Valle², Victoria Eugenia Duque-Giraldo¹ [CvLAC](#), Pablo Andrés Guzmán-González² [CvLAC](#), Ana Cristina Muñoz-Corrales³, Christian Restrepo-Henao⁴, Esteban Urrea-Morales⁴, Luis Javier Gallón-Villegas²

Fecha correspondencia:

Recibido: septiembre 24 de 2017.

Revisado: noviembre 16 de 2018.

Aceptado: enero 28 de 2019.

Forma de citar:

Martínez-Garro JM, Calderón-del Valle SA, Duque-Giraldo VE, Guzmán-González PA, Muñoz-Corrales AC, Restrepo-Henao C et al. Interacciones génicas implicadas en la aparición anticipada de cáncer de mama invasor en la población “paisa” - Colombia. Rev CES Med 2019; 33(1): 21-30.

[Open access](#)

[© Derecho de autor](#)

[Licencia creative commons](#)

[Ética de publicaciones](#)

[Revisión por pares](#)

[Gestión por Open Journal System](#)

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.33.1.3)

[cesmedicina.33.1.3](#)

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

Comparte



Resumen

El cáncer de mama invasor es una neoplasia de origen multifactorial en el cual están involucrados tanto componentes genéticos, como no genéticos, los cuales pueden modular su aparición temprana. El objetivo de este estudio es evaluar la participación de los componentes genéticos.

Metodología: se analizaron 165 mujeres con cáncer de mama pertenecientes a la población “paisa” y estratificadas por edad de diagnóstico. Se evaluaron variables no genéticas y, de forma indirecta, variables genéticas usando marcadores tipo *short tandem repeats (STR)*. **Resultados:** no se detectaron diferencias en cuanto a los factores de riesgo no genético entre pacientes mayores y menores de 50 años, ni al evaluar los genes de forma individual. Al comparar combinaciones genéticas se detectaron dos interacciones génicas en mujeres menores de 50 años: BRCA2-BRCA1 ($p= 0,04$) y BRCA2-ATM ($p= 0,008$). **Conclusión:** estos resultados sugieren la participación de la interacción de dichos genes en la aparición de cáncer de mama antes de los 50 años. Dado que el estudio se hizo con marcadores indirectos es necesario realizar estudios posteriores para identificar las mutaciones funcionales que soporten estos hallazgos.

Palabras clave: Cáncer de mama; Factor de riesgo; Genética humana; Genética de población.

Abstract

Invasive breast cancer is a multifactorial neoplasm, involving both genetic and non-genetic components that modulate their early appearance of the disease. The aim of this study was to evaluate the contribution of genetic factors and disease. **Methodology:** 165 breast cancer patients stratified by age and belonging to the “paisa” population participated in the study. No genetic variables were controlled, and genetic variables were indirectly evaluated using short tandem repeats (STR) markers. **Results:** No differences were detected in non-genetic risk factors among patients older and younger than 50 years, not even in the individual evaluation of genes. When genetic combinations were evaluated, two interactions were

Sobre los autores:

1. Bióloga, magíster en Biología. Universidad CES. Grupo de investigación: Biología CES.

2. Médico. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Grupo de investigación: Mastología Universidad CES.

3. Médica. Clínica Universitaria Bolivariana. Grupo de investigación: Mastología Universidad CES.

4. Estudiante de Biología, Universidad CES.

detected in women younger than 50 years: BRCA2-BRCA1 ($p= 0,04$) and BRCA2-ATM ($p= 0,008$). **Conclusion:** These results suggest the involvement of gene interaction BRCA1-BRCA2 and BRCA2-ATM genes in the case of early onset of breast cancer (before the age of 50). Since the study was made with indirect markers, is necessary to perform further studies to identify the functional mutations that support these findings.

Keywords: Breast cancer; Risk factor, Human genetic; Genetics, Population.

Introducción

El cáncer de mama es el segundo tipo de cáncer más común y el más recurrente en las mujeres (1). Se estima que 1 671 149 casos nuevos fueron diagnosticados en 2012 y se presentaron 521 907 muertes, representando el 25,1 % de los casos (2). En Colombia se estima una tasa de incidencia de 36 por cada 100 000 mujeres y una mortalidad de 9,69 por cada 100 000 mujeres (3,4).

El cáncer de mama es el resultado de interacciones complejas entre factores genéticos y no genéticos. En cuanto a los primeros, se han descrito mutaciones en genes de alta penetrancia como BRCA1, BRCA2, TP53; y genes de baja penetrancia como RAD51, XRCC3 y ATM. Las funciones de estos genes están relacionadas con la reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y control del ciclo celular (5-11).

Como factores no genéticos se han asociado el uso de anticonceptivos y de hormonas postmenopáusicas, la edad de inicio del proceso reproductivo, el número de embarazos, el consumo de bebidas alcohólicas, el cigarrillo, el sobrepeso, la obesidad, la dieta y el sedentarismo, entre otros (12,13).

De todos los eventos de cáncer aproximadamente 10 % son debido a mutaciones hereditarias (14), los cuales se caracterizan por tener presentación temprana (antes de los 50 años) (15), y estar relacionada con factores observados en los genes antes mencionados. Adicionalmente, la conjugación de las mutaciones puede inducir a fluctuaciones en los niveles de riesgo (16,17), razón por la cual los casos de cáncer de mama hereditarios son considerados heterogéneos. Además, se han identificado en ciertas poblaciones mutaciones con una distribución específica de un lugar geográfico y que han sido relacionadas con el desarrollo de la enfermedad (mutaciones fundadoras) (14).

Estas mutaciones están localizadas en alguna región del genoma que está en desequilibrio de ligamiento, transmitiéndose como una unidad (15). Así, estos cambios genéticos son heredados y están restringidos a una o pocas poblaciones de una región geográfica, situación que ha sido reportada para la población "paisa" (Antioquia, Caldas, Risaralda y Quindío) para otras enfermedades (18,19) y que explica la gran variabilidad encontrada en diferentes regiones (15,20).

Esta población es particular dado que representa un caso de múltiples fundadores, con un patrón de mezcla genética y un aislamiento geográfico del resto de la población colombiana (21,22). Varias líneas de investigación sugieren que esta comunidad exhibe las características de un aislado genético y aunque actualmente la población no se mantiene aislada, el efecto de esas condiciones aún no se ha dilucidado (23).

En base a lo expuesto, el objetivo de este estudio es evaluar los aspectos genéticos previamente mencionados y reportados en otras poblaciones, para determinar su

El cáncer de mama es el resultado de interacciones complejas entre factores genéticos y no genéticos. En cuanto a los primeros, se han descrito mutaciones en genes de alta penetrancia como BRCA1, BRCA2, TP53; y genes de baja penetrancia como RAD51, XRCC3 y ATM.

asociación con el desarrollo de los casos tempranos de cáncer de mama dentro de la población paisa.

Metodología

Se realizó un estudio retrospectivo de casos en población "paisa". Previo al inicio de la investigación, el proyecto fue avalado por el comité de ética de la Universidad CES que determinó que la investigación era de riesgo mínimo para los pacientes y que sigue los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos descritos en la declaración de Helsinki.

Todos los individuos participantes tuvieron como criterio de inclusión que ellos, sus padres y sus abuelos pertenecieran a esta población y debían tener un diagnóstico de cáncer de mama verificado por un mastólogo, tomando como base el estudio de la anatomía patológica del tejido. Este grupo de individuos se estratificó en mayores y menores de 50 años, dado que la enfermedad presenta una penetrancia relacionada con la edad.

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó por separado para aquellos con edades de diagnóstico menores de 50 años o mayores o iguales a 50 años. Para su cálculo se utilizó la frecuencia del fenotipo la cual es del 10 % (23), un poder del 80 % y un nivel de significancia del 5 %. Basado en esto, se colectaron muestras de 165 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama (81 menores de 50 años y 84 mayores de 50 años).

Se colectaron muestras de 165 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama y se les tomó una muestra de sangre periférica para obtener ADN. El material genético fue cuantificado y por reacción en cadena de la polimerasa se amplificaron los marcadores tipo STR. Luego se confirmó la amplificación en geles de agarosa y finalmente los genotipos fueron resueltos en geles de poliacrilamida y tinción con nitrato de plata.

Las muestras fueron captadas directamente por los investigadores en diferentes centros hospitalarios de la ciudad de Medellín durante los años 2013 y 2014. A cada individuo quien voluntariamente aceptó participar en el estudio se le realizó una encuesta personal acerca de su origen para verificar la pertenencia a la población de estudio, el criterio de los antecedentes familiares y para consultar sobre las diferentes variables de riesgo no genético, tales como el índice de masa corporal, edad de menarquia, edad de menopausia, edad del primer hijo, terapia de reemplazo hormonal, uso de anticonceptivos, consumo de cigarrillo y actividad física.

Además, se les solicitó un consentimiento informado y se les tomó una muestra de sangre periférica que fue usada para obtener ADN, empleando el método descrito por Miller *et al.* (24); posteriormente, el material genético fue cuantificado y por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se amplificaron los marcadores tipo STR (siglas en inglés de repeticiones cortas en tandem), los cuales se encontraban cerca al gen de interés (cuadro 1) y tenían una heterocigosidad igual o superior al 60 %. Después de concluida la PCR se confirmó la amplificación en geles de agarosa al 1,5 % teñidos con bromuro de etidio y finalmente los genotipos fueron resueltos en geles de poliacrilamida al 6 % y tinción con nitrato de plata.

Para el análisis estadístico se evaluaron diferentes parámetros genéticos poblacionales (equilibrio de Hardy Weinberg, coeficiente de endogamia -FIS- y prueba de desequilibrio gamético) como un referente de la distribución de genotipos en los grupos de estudio, usando el software Genepop versión 4,2 (30). Se estableció la medida de desequilibrio gamético, la cual estima la combinación no aleatoria de alelos en cada grupo de estudio y lo compara contra el supuesto de que los genes, segregan de forma independiente (15,20).

Cuadro 1. Marcadores genéticos

| Gen | Marcador | Cebadores | Referencias |
|-------|----------|---|-------------|
| BRCA2 | D13S260 | F ^a : AAA ggg AAA TAA AAT ggg AgT TT R ^a : ATT TAT AgC CAC TgT CAC CAC A | (25) |
| XRCC3 | D14S292 | F ^a : CAC ggT CAT gCT Cag gAC TA R ^a : ggg ggT gAA CCT CAT ACA AA | (25) |
| BRCA1 | D17S855 | F ^a : CCT ggC TTC AAA gAg ACT gC R ^a : gTg CAA gAC TgC gTC TCA AA | (26) |
| ATM | D11S2178 | F ^a : AgA ggC TgA AgT ggg Agg AT R ^a : ggg Tgg Aag gAA gAg gAA CT | (27) |
| TP53 | D17S30 | F ^a : Cag AgA ggC CCT gCA Tag TC R ^a : TCT CCC CAT AgC ATC CTC AC | (28) |
| RAD51 | D15S118 | F ^a : ACA TTG CGT GAT TTC CAT GA R ^a : TCA CAA AAA CTG GCA TTT CAA | (29) |

* F: Sentido R: Antisentido

Se encontró que en las menores de 50 años la edad media de diagnóstico fue de $42 \pm 5,6$ años y en las mayores o iguales a 50 años la edad media de diagnóstico fue $56 \pm 8,3$ años.

Ambos grupos de edad fueron comparados mediante una prueba chi cuadrado de independencia para identificar diferencias con respecto a los genotipos evaluados y, cuando se requirió, se utilizó el test exacto de Fisher. Las variables no genéticas fueron comparadas entre los dos grupos usando una prueba de Mann-Whitney para el caso de las variables numéricas y mediante una prueba chi-cuadrado para el caso de las variables dicotómicas. El análisis fue realizado en el software R (31).

Resultados

Entre las 165 muestras captadas hubo algunos datos faltantes dado que las pacientes no aportaron la información solicitada, no se encontraba en la historia clínica o la muestra biológica dio un resultado genético negativo. Se encontró que en las menores de 50 años la edad media de diagnóstico fue de $42 \pm 5,6$ años y en las mayores o iguales a 50 años la edad media de diagnóstico fue $56 \pm 8,3$ años. Con excepción de la edad de la menopausia, no se encontraron diferencias entre los dos grupos en las variables no genéticas (cuadro 2).

Después de genotipificar los marcadores tipo STR asociados a los genes de interés se evaluó el equilibrio de Hardy Weinberg (datos no mostrados) donde se encontró que, excepto el locus BRCA1, todos los loci evaluados a través de los grupos no se ajustaron al modelo, con valores de FIS entre 0,22 y 0,56. Además, se encontró que los marcadores estudiados tenían entre cuatro y seis alelos, con excepción del STR D17S30 asociado al gen TP53, que solo presentó un alelo, por lo que se retiró de los análisis.

Posteriormente, se estimó la frecuencia de genotipos en los grupos de estudio y se evaluó la diferencia entre ellos por medio de un chi cuadrado o test exacto de Fisher (cuadro 3) y no se encontraron diferencias en cuanto a la distribución de alelos entre casos mayores de 50 años y casos menores de 50 años que indicara una asociación entre alguno de los genes y la aparición del cáncer de mama en estos grupos.

Cuadro 2. Caracterización de las variables no genéticas en función de los grupos y edad de diagnóstico

| Edad de diagnóstico | | | | | |
|---|------------------------|---------|--------------------------------|---------|----------------|
| Variables | Menor a 50 años | | Mayor o igual a 50 años | | Valor p |
| Numéricas* | | | | | |
| Índice de masa corporal | 25,4±3,80 | | 26,2±4,59 | | 0,149 |
| Edad (años) de nacimiento del primer hijo | 23,7±5,31 | | 24,6±6,26 | | 0,506 |
| Edad (años) de la menarquia | 13,4±2,20 | | 13,6±1,76 | | 0,278 |
| Edad (años) de la menopausia | 45,0±4,11 | | 47,8±6,54 | | < 0,001 |
| Número de hijos | 1,7±1,02 | | 1,8±1,78 | | 0,579 |
| Dicotómicas** | | | | | |
| Antecedentes de cáncer familiar | 0,603 | (47/78) | 0,663 | (53/80) | 0,538 |
| Uso de terapia de reemplazo hormonal | 0,124 | (10/81) | 0,169 | (14/83) | 0,550 |
| Uso de anticonceptivos orales | 0,470 | (38/81) | 0,410 | (34/83) | 0,542 |
| Consumo de bebidas alcohólicas | 0,284 | (23/81) | 0,253 | (21/83) | 0,789 |
| Actividad física | 0,463 | (37/80) | 0,422 | (35/83) | 0,714 |
| Consumo de cigarrillo | 0,148 | (12/81) | 0,181 | (15/83) | 0,725 |

* Se muestra la media (desviación estándar). El valor P compara la tendencia central de los dos grupos mediante una prueba de Mann-Whitney. El tamaño muestral por variable y por grupo varía entre 42 y 83.

** Se muestra la proporción de la presencia de la característica. Entre paréntesis el conteo de éxitos y el tamaño de la muestra. El valor P compara las dos proporciones usando una prueba chi-cuadrado.

Se detectaron dos combinaciones genéticas (BRCA1-BRCA2 y BRCA2-ATM) en las pacientes menores de 50 años que pueden estar asociadas al cáncer en edades tempranas.

Cuadro 3. Prueba de Chi cuadrado o test exacto de Fisher para los alelos hallados en cada marcador con respecto a la presentación del cáncer de mama

| Gen | Marcador | Chi cuadrado o test exacto de Fisher | Probabilidad |
|------------|-----------------|---|---------------------|
| BRCA2 | D13S260 | 7,65 | 0,99 |
| XRCC3 | D14S292 | 5,00 | 0,97 |
| BRCA1 | D17S855 | 8,36 | 0,94 |
| ATM | D11S2178 | 6,46 | 0,66 |
| RAD51 | D15S118 | 4,06 | 0,97 |

Como se conoce que el cáncer puede ser multicausal se procedió a evaluar las interacciones entre los genes usando una prueba de desequilibrio gamético (cuadro 4). Con este análisis se establece si hay una combinación de alelos que se presente con una mayor frecuencia dentro de cada grupo. Particularmente, se detectaron dos combinaciones genéticas (BRCA1-BRCA2 y BRCA2-ATM) en las pacientes menores de 50 años que pueden estar asociadas a esta condición.

Cuadro 4. Interacciones génicas por pares, evaluadas mediante desequilibrio gamético

| Genes | Valor p en menores de 50 años | Valor p en mayores de 50 años |
|--------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| BRCA2-XRCC3 | 0,90 | 0,42 |
| BRCA2-BRCA1 | 0,04 | 0,54 |
| BRCA2-ATM | 0,01 | 0,94 |
| XRCC3-ATM | 0,89 | 0,39 |
| BRCA1-ATM | 0,18 | 0,98 |

Discusión

El cáncer de mama es una neoplasia de origen multifactorial y los agentes causales pueden fluctuar dependiendo de la población de estudio (15,20), dada la variabilidad de causas genéticas, no genéticas y de las interacciones entre ellas.

En primera instancia, la edad de diagnóstico fue similar a lo reportado en *Molecular Taxonomy of Breast Cancer International Consortium* (32). Aunque se han descrito múltiples variables no genéticas relacionadas con la ocurrencia del cáncer de mama, en la población de estudio se comportaron de forma homogénea en ambos grupos, exceptuando la edad de menopausia, aunque debe aclararse que solo se analizaron casos y no se incluyó un grupo control. Sin embargo, era necesario establecer si alguna de ellas mostraba diferencias entre los grupos de estudio (mayores de 50 años y menores de 50 años), para su control posterior.

Los datos genéticos no se ajustan a lo propuesto por el modelo del equilibrio de Hardy Weinberg (15,20). Varios autores sugieren que esto puede ser consecuencia de errores en la genotipificación o que no se cumplen los supuestos del modelo (33–35). En este estudio no se pueden descartar errores de genotipificación; sin embargo, la distribución de genotipos es consistente con lo esperado para un modelo de endogamia ampliamente documentado en esta población (FIS entre 0,22 y 0,56), (21,22) y es una explicación plausible para los hallazgos; además, la muestra estudiada no es representativa de la población general, dado que se tuvieron en cuenta criterios de selección (diagnóstico de cáncer de mama, ancestría paisa, entre otros), y en este contexto no se cumple con los supuestos del modelo. Finalmente, las desviaciones observadas de Hardy Weinberg son similares en ambos grupos de casos, por lo cual las diferencias observadas entre ellos no serán consecuencia de este hallazgo.

La distribución de genotipos es consistente con lo esperado para un modelo de endogamia ampliamente documentado en esta población (FIS entre 0,22 y 0,56).

Se encontró diversidad alélica, con excepción del locus D17S30, el cual resultó monomórfico a pesar de ser reportado como polimórfico en otras poblaciones (28). La diversidad alélica es de gran relevancia dado que la posibilidad de que los individuos estudiados compartan genotipos similares por el azar será menor. Además, en la población de estudio se propone un fuerte desequilibrio de ligamiento por su proceso de fundación (18,21,22); así, un genotipo o una combinación de ellos que muestre una distorsión entre las categorías estudiadas será un indicativo de la participación genética por un fenómeno de *hitchhiking* (36).

A pesar de que el análisis que se realizó es indirecto (no se estaban genotipificando las mutaciones funcionales en los genes de interés, sino que estos se estudiaron por medio de marcadores cercanos), esta metodología permite identificar la participación como tal del gen sin tener en cuenta cuál o cuáles cambios son los causales, llegando así, a identificar genes candidatos previo a la identificación de mutaciones (37).

Los genes estudiados han sido relacionados con cáncer de mama, pero se ha propuesto que este contexto varía entre las poblaciones (12,23,38) situación que se evidenció en este trabajo, donde no se encontró relación genética entre cada uno de los genes estudiados y la ocurrencia del cáncer de mama hereditario (39).

Al evaluar la existencia de desequilibrio gamético como una medida de interacción génica y encontrar dos combinaciones genéticas relevantes en las menores de 50 años (BRCA2-BRCA1 $p=0,04$ y BRCA2-ATM $p=0,01$), se sugiere la participación de estas interacciones genéticas en la ocurrencia temprana de cáncer de mama. Estos

resultados son consistentes con la hipótesis de Knudson quien propone que un evento de cáncer es el resultado de unas mutaciones acumuladas en las células, además que si estas son heredadas de los padres, los efectos acumulativos se evidencian a edades más tempranas (40).

Asimismo, los productos de estos genes participan conjuntamente en los procesos de reparación del ADN. Se ha reportado la importancia de la interacción directa entre RAD51, XRCC3, BRCA1 y BRCA2 para formar un complejo esencial para la reparación de quiebres de doble cadena en el ADN que se dan durante la recombinación homóloga entre los cromosomas (38). Se conoce que la aparición de estos quiebres contribuyen al desarrollo de los procesos de carcinogénesis a través de la acumulación de errores genéticos e inestabilidad genética (41,42) y mutaciones en estos genes han sido descritas en la población de estudio (39,43,44).

Conclusión

Ninguno de los genes estudiados tuvo una participación individual y diferencial entre los grupos de pacientes mayores o menores de 50 años. Cuando se evaluaron interacciones génicas entre ellos se identificó una fuerte asociación entre combinaciones de genes BRCA1, BRCA2, ATM y la ocurrencia del cáncer de mama a edades tempranas. Sin embargo, es necesario realizar estudios posteriores que permitan identificar mutaciones o cambios a nivel de ADN que representen una explicación biológica plausible ante estos resultados. En otra instancia se podría considerar evaluar otros genes candidatos como los relacionados con el ambiente hormonal, el control de ciclo celular y la reparación de ADN que puedan estar interactuando con los genes evaluados y modulando los resultados presentados.

Agradecimientos

A la Universidad CES, Dirección de Investigación e Innovación por la financiación del proyecto; a las personas que voluntariamente participaron en el estudio; a los doctores Jairo de Jesús Estrada Restrepo, Luis Fernando Ramírez Restrepo y Carlos Alberto Restrepo Ramírez por su trabajo durante la revisión de la propuesta; al doctor Luis Eduardo Serna por su asesoramiento en la formulación del proyecto y la elaboración del manuscrito; y a las señoras Gloria Lucía Morales Hincapié y Alba Lucía Álvarez por su apoyo en la toma de las muestras.

Bibliografía

1. Venhorst K, Zelle SG, Tromp N, Lauer JA. Multi-criteria decision analysis of breast cancer control in low- and middle- income countries: development of a rating tool for policy makers. *Cost Eff Resour Alloc CE*. 2014;12:13.
2. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2016;17(S3):43-6.
3. Bosetti C, Malvezzi M, Chatenoud L, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Trends in cancer mortality in the Americas, 1970-2000. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2005;16(3):489-511.
4. Caroli G, Malvezzi M, Rodriguez T, Bertucero P, Negri E, La Vecchia C. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality: Americas and Australasia. *The Breast*. 2018;37:163-9.

Cuando se evaluaron interacciones génicas entre ellos se identificó una fuerte asociación entre combinaciones de genes BRCA1, BRCA2, ATM y la ocurrencia del cáncer de mama a edades tempranas.

5. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland AE, Wang X, Miron P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33(4):304-11.
6. Eccles BK, Copson E, Maishman T, Abraham JE, Eccles DM. Understanding of BRCA VUS genetic results by breast cancer specialists. *BMC Cancer* [Internet]. 25 de noviembre de 2015 [citado 3 de marzo de 2017];15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4660681/>
7. Tihomirova L, Vaivade I, Fokina O, Peculis R, Mandrika I, Sinicka O, et al. BRCA1 gene-related hereditary susceptibility to breast and ovarian cancer in Latvia. *Adv Med Sci*. marzo de 2014;59(1):114-9.
8. Cock-Rada AM, Ossa CA, García HI, Gómez LR. A multi-gene panel study in hereditary breast and ovarian cancer in Colombia. *Fam Cancer*. enero de 2018;17(1):23-30.
9. Briceño-Balcázar I, Gómez-Gutiérrez A, Díaz-Dussán NA, Noguera-Santamaría MC, Díaz-Rincón D, Casas-Gómez MC. Mutational spectrum in breast cancer associated BRCA1 and BRCA2 genes in Colombia. *Colomb Médica*. 28 de junio de 2017;48(2):58-63.
10. Sanabria MC, Muñoz G, Vargas CI. Análisis de las mutaciones más frecuentes del gen BRCA1 (185delAG y 5382insC) en mujeres con cáncer de mama en Bucaramanga, Colombia. *Biomédica*. 2009;29(1):61-72.
11. Arias-Blanco JF, Ospino-Durán EA, Restrepo-Fernández CM, Guzmán-AbiSaab L, Fonseca-Mendoza DJ, Ángel-Guevara DI, et al. Frecuencia de mutación y de variantes de secuencia para los genes BRCA1 y BRCA2 en una muestra de mujeres colombianas con sospecha de síndrome de cáncer de mama hereditario: serie de casos. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2015;66(4):287-96.
12. Advani P, Moreno-Aspitia A. Current strategies for the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Dove Med Press*. 2014;6:59-71.
13. Butt S, Borgquist S, Anagnostaki L, Landberg G, Manjer J. Breastfeeding in relation to risk of different breast cancer characteristics. *BMC Res Notes*. 2014;7:216.
14. Ferla R, Calò V, Cascio S, Rinaldi G, Badalamenti G, Carreca I, et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2007;18 Suppl 6:vi93-98.
15. Hedrick PW. 4ª ed. *Genetics of Populations*. Jones & Bartlett Learning; 2011.
16. Palacios J, Robles-Frías MJ, Castilla MA, López-García MA, Benítez J. The molecular pathology of hereditary breast cancer. *Pathobiol J Immunopathol Mol Cell Biol*. 2008;75(2):85-94.
17. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol*. 2015;26(7):1291-9.

18. Carvajal-Carmona LG, Ophoff R, Service S, Hartiala J, Molina J, Leon P, et al. Genetic demography of Antioquia (Colombia) and the Central Valley of Costa Rica. *Hum Genet.* 2003;112(5-6):534-41.
19. Nikali K, Vanegas JJ, Burley M-W, Martinez J, Lopez LM, Bedoya G, et al. Extensive founder effect for distal renal tubular acidosis (dRTA) with sensorineural deafness in an isolated South American population. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(20):2709-12.
20. Daniel Hartl L. Principles of population genetics. 3.^a ed. Canada: Sinauer associates; 1997. 540 p.
21. Arcos-Burgos M, Muenke M. Genetics of population isolates. *Clin Genet.* 2002;61(4):233-47.
22. Lavanya Rishishwar, Andrew B. Conley, Charles H. Wigington, Lu Wang, Augusto Valderrama-Aguirre, I. King Jordan. Ancestry, admixture and fitness in Colombian genomes. *Nature.* 21 2015;5(12376):1-16.
23. Ashton-Prolla P, Vargas FR. Prevalence and impact of founder mutations in hereditary breast cancer in Latin America. *Genet Mol Biol.* 2014;37(1 Suppl):234-40.
24. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;16(3):1215.
25. Zhu G, Duffy DL, Turner DR, Ewen KR, Montgomery GW, Martin NG. Linkage and Association Analysis of Radiation Damage Repair Genes XRCC3 and XRCC5 with Nevus Density in Adolescent Twins. *Twin Res Hum Genet.* 2003;6(4):315-21.
26. Weitzel JN, Lagos V, Blazer KR, Nelson R, Ricker C, Herzog J, et al. Prevalence of BRCA mutations and founder effect in high-risk Hispanic families. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2005;14(7):1666-71.
27. Janin N, Andrieu N, Ossian K, Laugé A, Croquette MF, Griscelli C, et al. Breast cancer risk in ataxia telangiectasia (AT) heterozygotes: haplotype study in French AT families. *Br J Cancer.* 1999;80(7):1042-5.
28. Glebov OK, McKenzie KE, White CA, Sukumar S. Frequent p53 Gene Mutations and Novel Alleles in Familial Breast Cancer. *Cancer Res.* 1994;54(14):3703-9.
29. Gonzalez R, Silva JM, Dominguez G, Garcia JM, Martinez G, Vargas J, et al. Detection of loss of heterozygosity at RAD51, RAD52, RAD54 and BRCA1 and BRCA2 loci in breast cancer: pathological correlations. *Br J Cancer.* 1999;81(3):503-9.
30. Rousset F. genepop'007: a complete re-implementation of the genepop software for Windows and Linux. *Mol Ecol Resour.* 1 de enero de 2008;8(1):103-6.
31. Murdoch D. [R] How to cite R-Project [Internet]. 2014 [citado 3 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://stat.ethz.ch/pipermail/r-help/2014-October/422975.html>

32. Stephens PJ, Tarpey PS, Davies H, Van Loo P, Greenman C, Wedge DC, *et al.* The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. *Nature*. 2012;486(7403):400-4.
33. Vine AE, Curtis D. Markers typed in genome-wide analysis identify regions showing deviation from Hardy-Weinberg equilibrium. *BMC Res Notes*. 2009;2:29.
34. Wittke-Thompson JK, Pluzhnikov A, Cox NJ. Rational Inferences about Departures from Hardy-Weinberg Equilibrium. *Am J Hum Genet*. 2005;76(6):967-86.
35. Yu C, Zhang S, Zhou C, Sile S. A Likelihood Ratio Test of Population Hardy Weinberg Equilibrium for Case-Control Studies. *Genet Epidemiol*. 2009;33(3):275-80.
36. Aeschbacher S, Bürger R. The effect of linkage on establishment and survival of locally beneficial mutations. *Genetics*. 2014;197(1):317-36.
37. Strachan T, Read AP, Strachan T. *Human molecular genetics*. 4th ed. New York: Garland Science/Taylor & Francis Group; 2011. 781 p.
38. Brooks J, Shore RE, Zeleniuch-Jacquotte A, Currie D, Afanasyeva Y, Koenig KL, *et al.* Polymorphisms in RAD51, XRCC2, and XRCC3 are not related to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2008;17(4):1016-9.
39. Paterson AD, Naimark DM, Huang J, Vachon C, Petronis A, King RA, *et al.* Genetic anticipation and breast cancer: a prospective follow-up study. *Breast Cancer Res Treat*. 1999;55(1):21-8.
40. Kuska B. Alfred Knudson: Two Hits Times 25 Years. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2 1997;89(7):470-3.
41. Cousineau I, Abaji C, Belmaaza A. BRCA1 regulates RAD51 function in response to DNA damage and suppresses spontaneous sister chromatid replication slippage: implications for sister chromatid cohesion, genome stability, and carcinogenesis. *Cancer Res*. 2005;65(24):11384-91.
42. Munzone E. Highlights from the ninth European breast cancer conference, glasgow, 19-21 march 2014. *Ecanermedicalscience*. 2014;8:426.
43. Ossa CA, Torres D. Founder and Recurrent Mutations in BRCA1 and BRCA2 Genes in Latin American Countries: State of the Art and Literature Review. *The Oncologist*. 2016;21:1-8.
44. Hernández JEL, Llacuachaqui M, Palacio GV, Figueroa JD, Madrid J, Lema M, *et al.* Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected breast cancer patients from Medellín, Colombia. *Hered Cancer Clin Pract*. 2014;12(1):11.