



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

Mutación en los genes BrCa1 y BrCa2 y su relación con el cáncer mamario

**Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciado en
Laboratorio Clínico**

Autor:

Lorena Estefanía Quilligana Urrutia

Tutor:

Mgs. Félix Atair Falconi Ontaneda


Riobamba, Ecuador. 2025

DECLARATORIA DE AUTORÍA

Yo, Lorena Estefanía Quilligana Urrutia, con cédula de ciudadanía 1805362199, autora del trabajo de investigación titulado: Mutación en los genes BrCa1 y BrCa2 y su relación con el cáncer mamario, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autora de la obra referida será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, a los 18 días del mes de julio de 2025.



Lorena Estefanía Quilligana Urrutia

C.I: 1805362199

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, Mgs. Félix Atair Falconi Ontaneda catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: Mutación en los genes BrCa1 y BrCa2 y su relación con el cáncer mamario, bajo la autoría de Lorena Estefanía Quilligana Urrutia; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 18 días del mes de julio de 2025.



.....
Mgs. Félix Atair Falconi Ontaneda

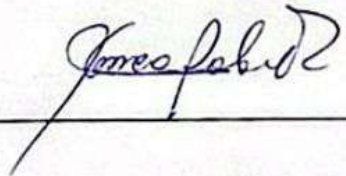
C.I: 0702782020

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Mutación en los genes BrCa1 y BrCa2 y su relación con el cáncer mamario, presentado por Lorena Estefanía Quilligana Urrutia, con cédula de identidad número 1805362199, bajo la tutoría de Mgs. Félix Atair Falconi Ontaneda; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba a los 19 días de mes de noviembre de 2025.

Mgs. Ximena del Rocío Robalino Flores
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



MsC. Yisela Carolina Ramos Campi
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Mgs. Gisnella María Cedeño Cajas
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO





CERTIFICACIÓN

Que, **QUILLIGANA URRUTIA LORENA ESTEFANÍA** con CC: **1805362199**, estudiante de la Carrera de **LABORATORIO CLÍNICO**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado **"MUTACIÓN EN LOS GENES BRCA1 Y BRCA2 Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER MAMARIO"**, cumple con el 4%, de acuerdo al reporte del sistema de Anti plagio **COMPILATIO**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente, autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, **20 de octubre de 2025**



Mgs. Félix Atair Falconi Ontaneda

TUTOR

DEDICATORIA

Todo el trabajo realizado en la presente investigación está dedicado a Dios por brindarme el conocimiento, paciencia y fortaleza en todo momento, siendo el pilar fundamental para culminar mi etapa universitaria con éxito.

A mis padres Silvia y Fausto, por su amor incondicional, confianza, sacrificio y apoyo durante esta etapa académica , este logro también les pertenece. A mi hija, Romina, quién fue mi inspiración más grande para cumplir con mis objetivos y metas planteadas. A mi hermano Jeison, por sus consejos y apoyo constante convirtiéndose en un pilar fundamental en mi vida.

Finalmente, quiero dedicar este trabajo a mis abuelos paternos y maternos, así como al resto de mi familia por estar conmigo en cada paso del camino.

Lorena Estefanía Quilligana Urrutia

AGRADECIMIENTO

Agradezco enormemente a la Universidad Nacional de Chimborazo y a todos los docentes de la carrera de Laboratorio Clínico por los valores, enseñanzas y conocimientos impartidos durante mi etapa universitaria ya que gracias a ello podré ejercer mi profesión de la mejor manera.

A mi tutor de tesis, Mgs. Félix Falconi ya que gracias a su guía, conocimiento y tiempo dedicado se pudo cumplir con el objetivo establecido de culminar el presente trabajo y lograr el resultado que se planteó desde el inicio de la investigación.

Finalmente, expreso mi gratitud a todos los que formaron parte de este camino.

Lorena Estefanía Quilligana Urrutia

ÍNDICE GENERAL:

RESUMEN	11
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	13
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	17
Cáncer de mama	17
Epidemiología	18
Papel de BRCA en el ciclo celular	19
Vías de reparación del ADN	19
Biología de BRCA1	19
Ubicación genómica.....	19
Función	20
Recombinación y reparación del ADN.....	20
Regulación de la transcripción	20
Recombinación Homóloga.....	21
Reparación de unión de extremos no homóloga	21
Control del ciclo celular	21
Biología de BRCA2	22
Ubicación genómica.....	22
Función BRCA2	22
Recombinación Homóloga.....	23
Unión de extremos no homólogos	23
Ciclo celular	23
Mutaciones genéticas	24
Métodos de diagnóstico.....	26
Tratamiento y prevención.....	30
Tratamiento para pacientes con mutaciones en BRCA	30

Prevencción	31
Avances recientes.....	32
Biosensores	32
Mecanismo	32
CAPITULO III. MARCO METODOLÓGICO	33
Tipo de investigación	33
Criterios de selección	34
Criterios de inclusión	34
Criterios de exclusión	34
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	37
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES	45
BIBLIOGRAFÍA.....	46
ANEXOS.....	53

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Función de los genes BRCA1 y BRCA2 en la reparación del ADN y la regulación del ciclo celular.....	37
Tabla 2. Incidencia y tipos de mutaciones en los genes BRCA1/2 en poblaciones de alto riesgo.	40
Tabla 3. Estrategias de prevención basadas en la identificación de mutaciones en BrCa1 y BrCa2 con el fin de destacar su importancia.	43

RESUMEN

El cáncer de mama que se desarrolla como consecuencia de una alteración genética, específicamente en el gen de susceptibilidad al cáncer de mama tipo 1 y 2 presentan una alta tasa de mortalidad y morbilidad, se asocia con mayor frecuencia con el cáncer triple negativo, cabe destacar que ante la presencia de una mutación este gen no cumple con su papel funcional elevando el riesgo de desarrollar esta enfermedad en un 70%, por ello es importante la detección temprana para brindar opciones terapéuticas eficientes, al ser un tema de gran interés de salud pública el presente trabajo tuvo como objetivo “Investigar las mutaciones que se presenta en los genes BrCa1 y BrCa2 y su relación con el desarrollo de cáncer”. La investigación tuvo un enfoque cualitativo y un diseño documental no experimental de tipo transversal, llevada a cabo mediante la revisión de artículos científicos con información relevante. La población fue de 120 documento, mismos que fueron recopilados de bases científicas como PubMed, Science Direct, entre otros, posteriormente, se aplicó los criterios de selección y la muestra de estudio quedo constituida por 54 documentos. Los resultados obtenidos demostraron que los genes BRCA1/2 cumplen un papel relevante en la reparación del Ácido desoxirribonucleico y el ciclo celular, una mutación de los mismos puede desencadenar cáncer mamario, es importante resaltar que las medidas preventivas son de gran relevancia para brindar mejores oportunidades de vida al paciente. Esta investigación puede servir como fuente de información, beneficiando a las personas afectadas y a sus familiares.

Palabras clave: Mutaciones, cáncer de mama, BRCA1, BRCA2, prevención.

Abstract

Breast cancer resulting from a genetic alteration, specifically in the BRCA1 and BRCA2 genes, is often associated with the highly aggressive triple-negative breast cancer and presents high rates of morbidity and mortality. Crucially, when a mutation is present, these genes fail to perform their functional role, increasing the lifetime risk of developing this disease by up to 70%. Therefore, early detection is essential to providing effective therapeutic options. Given the public health relevance of this topic, the objective of this study was to investigate mutations in *BRCA1* and *BRCA2* and their relationship with cancer development. The research employed a qualitative approach and a non-experimental, cross-sectional documentary design, conducted through a review of scientific articles. The initial study population consisted of 60 documents compiled from scientific databases such as PubMed and Science Direct. After applying selection criteria, the final sample comprised 20 documents. The results showed that *BRCA1* and *BRCA2* play important roles in DNA repair and cell cycle regulation, and a mutation in either gene can trigger breast cancer. It is important to emphasize that preventive measures are essential for improving patients' quality of life and opportunities. This research may serve as an informational resource, benefiting affected individuals and their families.

Keywords: Mutations, breast cancer, BRCA1, BRCA2, prevention.



Reviewed by:
Jenny Alexandra Freire Rivera, M.Ed.
ENGLISH PROFESSOR
ID No.: 0604235036

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.

El cáncer de mama (CM) se caracteriza por ser una neoplasia maligna que se desencadena en los conductos galactóforos causando un carcinoma ductal o en los lobulillos mamarios provocando cáncer lobulillar, esta neoplasia se presenta con mayor frecuencia en la población que se encuentra en un rango de edad de 40 a 50 años, además de ello presenta un alto índice de prevalencia, datos que se correlacionan con una tasa de mortalidad elevada a consecuencia de su severidad en estadios avanzados ¹.

El cáncer mamario se puede desencadenar como consecuencia de una variación de factores hormonales, estilo de vida y una alteración genética en la línea germinal o somática, considerando que en la primera es por herencia y la segunda puede ser adquirida a lo largo de la vida, es importante detallar que el nivel socio económico desequilibrante en los países en vías de desarrollo es una condición adversa ya que se registra un alto índice de muertes a consecuencia de una detección en etapa avanzada y por la falta de acceso a un tratamiento oportuno ¹.

De acuerdo con los datos presentados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2022 existieron 2.3 millones de casos de cáncer de mama y 670.000 actas de defunción a nivel mundial, esta neoplasia puede presentarse en los dos sexos. El género masculino presenta una vulnerabilidad de entre 0.5% y el 1%, en cambio en el género femenino se presenta un riesgo del 99%, cabe destacar que la morbilidad varía de acuerdo con el índice de desarrollo humano (IDH). Se ha considerado que, en países con un alto IDH 1 de cada 12 mujeres será portadora de cáncer y 1 de cada 71 mujeres diagnosticadas fallecerá, mientras que, en países con un IDH bajo 1 de cada 27 desarrollará la enfermedad y 1 de cada 48 mujeres morirá ².

El continente Asiático durante el 2022 presentó un alto índice de casos de CM, la región oriental fue la más afectada con 480.019 diagnósticos nuevos y 42.048 muertes, referente a la región central tuvo una incidencia de 273.902 con 44.266 víctimas mortales, por último, la tercera región más afectada fue el sudeste asiático con una tasa de ocurrencia de 168.536 casos y con un descenso de 23.109 ³. Referente al continente Europeo, durante el mismo año los casos aumentaron significativamente a comparación con años previos, la parte occidental registró la mayor índice con un aproximado de 180.133 pacientes diagnosticadas de las

cuales 10.067 fallecieron, por su parte en Europa del Este se notificaron 163.474 casos con 11.191 defunciones ³.

El continente Africano en el 2022 se vio drásticamente afectado por el CM, en el Norte los casos reportados fueron de 64.977 registrándose como la región más vulnerable con índice de mortalidad elevado, se estima que las actas de defunción fueron 13.703, en la zona occidental se reportó 53.605 eventos clínicos de los cuales hubo un descenso de 11.350 pacientes, finalmente el territorio oriental presento una incidencia 47.300 casos con alrededor de 11.747 muertes ³.

En el continente Americano durante el año 2022 se diagnosticaron 525.000 eventos clínicos de CM a nivel global, el Caribe y América Latina fueron las subregiones más afectadas, registrando un total de 220.000 nuevos diagnósticos y alrededor de 60.000 actas de defunción durante el período analizado, cabe destacar que alrededor del 31% de los eventos reportados y el 21% de las pacientes que fallecieron se relacionaron con mujeres menores de 50 años ⁴.

Referente a América del Norte, Estados Unidos es el país con el mayor índice de morbilidad y mortalidad de la subregión, se estima que cerca de 40.000 pacientes detectados con CM fallecen ⁵, en el período comprendido entre 2024-2025 se estima que se presentarán alrededor de 310.720 registros nuevos de cáncer de mama invasivo (CMI) y una incidencia 56.500 de carcinoma ductal in situ (DCIS), finalmente se prevé que 42.250 fallecerán a causa de esta neoplasia. Mientras que en México según datos presentados por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) evidencian que durante el 2023 existieron 23.790 casos de los cuales 7.888 fallecieron ⁶.

En el América Central específicamente en el Salvador durante el año 2022 la incidencia fue de 1.900 casos nuevos con un total de descensos de 600 pacientes, estas cifras evidencian un índice de morbilidad y mortalidad elevada de acuerdo con el número de habitantes de este país ⁷. En Costa Rica durante el mismo año se registraron 1.337 pacientes con CM y a consecuencia de esta neoplasia se presentaron 420 actas de defunción, cifras que evidencian que 1 de cada 20 mujeres perderán la vida ⁸.

En cuanto a América del Sur específicamente en Colombia en el año 2022 se presentaron 17.018 casos de CM con una tasa de mortalidad de 10.8 por 100.000 ciudadanos, cifras que representan un alto índice de actas de defunción en comparación con las que se presentaron

en años anteriores ⁹. El Perú los casos reportados en el mismo años fueron 7.797 de los cuales se estima que 1.951 pacientes fallecieron, cifras con un índice disminuido en comparación con Colombia ¹⁰.

Finalmente, en Ecuador se registraron alrededor de 1.287 casos nuevos hasta el mes de junio del año 2018 siendo el género femenino el más afectado con un aproximado de 97.6% lo que equivale a 1.254 casos ¹. En el 2020 los eventos clínicos detectados fueron 3.563 y un 29% fallecieron, es así como se evidencia un incremento significativo entre los casos de este año en comparación con el 2018 ⁵. Un estudio realizado por Barros et al., ⁵ en Solca Cuenca en el período 2019-2023 con 188 pacientes evidencia que el cáncer de mama ligado a BRCA represento el 4% de todos los casos ⁵.

En lo que respecta a la Provincia de Chimborazo cantón Riobamba, el Ministerio de Salud Pública (MSP) no ha reportado los datos que se correlacione específicamente con el CM ya que esta entidad ofrece información general sobre los casos detectados a nivel nacional.

Con base la información presentada se evidencia que el CM a nivel mundial contribuye un gran problema de salud pública debido a su alta mortalidad y morbilidad, así mismo se estima que el 5% al 10% de los casos de cáncer de mama es de origen genético ¹, con herencia autosómica dominante ¹¹. Esta neoplasia que involucra directamente a los genes BRCA1 y BRCA2 mismos que se caracterizan por ser supresores y cumplir con la función esencial de reparar los daños del Ácido desoxirribonucleico (ADN), la apoptosis y la regulación del ciclo celular, una mutación de los mismos alteraría su papel causando una inestabilidad genómica producto de una deficiente recombinación homóloga y se desencadenaría en CM ¹².

Es así que las personas que presentan una mutación en los genes BRCA tienen un riesgo del 45% al 75% de padecer cáncer de mama a lo largo de su vida, cabe destacar que el riesgo depende de las alteraciones genéticas que se presenten, por ejemplo, en el caso del gen BRCA 1 las mutaciones 5382insC, 185delAG y 3819del5 representan un riesgo del 55% al 70%, en lo que se refiere al gen BRCA2 las mutación 4075delGT y 580del4 se asocian con un riesgo del 45% a 70% ¹¹.

En la actualidad existe información científica a nivel mundial sobre el tema tratado, sin embargo, en lo que respecta a Ecuador provincia de Chimborazo la información sobre el número de casos de cáncer de mama es limitada, así mismo no se presenta consecutivamente campañas que brinde a la sociedad información clara y específica conocer sobre el CM

genético, con ello el análisis molecular y la implementación de pruebas genéticas no se realizan con éxito impidiendo brindar opciones terapéuticas ideales con el objetivo de disminuir el índice de mortalidad.

Una vez estudiado y examinado los problemas de salud relacionados con el cáncer mamario a consecuencia de una predisposición genética se plantea la siguiente pregunta: ¿De qué manera afectan las mutaciones de los genes BrCa1 y BrCa2 y cuál es el grado de riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres con predisposición hereditaria?

Es así como la presente investigación se basó una investigación bibliográfica referente a la detección de CM en mujeres con predisposición genética, así como el abordaje de las mutaciones más frecuentes en población de alto riesgo y técnicas de diagnóstico. Debido a la severidad y al alto índice de morbilidad y mortalidad se evidencia la necesidad de brindar material accesible y confiable a la población en general, mujeres con antecedentes familiares de CM y a los laboratoristas clínicos, para ello compilo información de diferentes bases de datos con fuentes bibliográficas actualizadas con el fin de contribuir al conocimiento, educación sanitaria y a la sensibilización sobre este problema de salud pública.

Por lo tanto, el propósito de esta investigación plantea el siguiente objetivo general “Investigar las mutaciones que se presenta en los genes BrCa1 y BrCa2 y su relación con el desarrollo de cáncer mamario mediante una investigación bibliográfica exhaustiva”. A partir de ello se propone los siguientes objetivos específicos:

- Interpretar el papel funcional de los genes BrCa1 y BrCa2 en la reparación del ADN y la regulación del ciclo celular mediante recopilación de información para identificar las consecuencias de sus mutaciones en el desarrollo del cáncer de mama.
- Analizar las mutaciones en los genes BrCa1 y BrCa2 en poblaciones de alto riesgo mediante una revisión bibliográfica detallada y selectiva de artículos relevantes para determinar la predisposición al cáncer de mama.
- Evaluar las estrategias primarias de prevención del cáncer de mama en pacientes portadores de mutaciones en BrCa1 y BrCa2 mediante un análisis bibliográfico para destacar la importancia de cada uno de ellos.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.

Cáncer de mama

El cáncer de mama ligado a una predisposición genética se caracteriza por transmitirse de generación en generación y se presenta a consecuencia de una mutación genética, específicamente en los genes BRCA, cabe destacar que estos genes representan un papel importante en lo que se refiere a la supresión de tumores y la reparación del ADN, es así como una mutación en ellos altera su función ocasionando un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama ¹³.

Este tipo de neoplasia suele presentarse con mayor frecuencia en una edad temprana en comparación con el cáncer esporádico, una mujer portadora que presente mutaciones genéticas en BRCA1 Y BRCA2 puede padecer cáncer antes de los 50 años. Entre los tipo de CM que se desarrollan con mayor frecuencia tenemos los tumores triple negativos, carcinoma ductal infiltrante de alto grado y tumores bilaterales con una incidencia alta ¹³.

En lo que respecta al Carcinoma ductal infiltrante o invasivo (CDI), se presenta con una mayor frecuencia y corresponde el 80% de los casos, este tipo de cáncer se origina en los conductos lácteos y se extiende por los tejidos mamarios circundantes ¹⁴. Referente a los tumores bilaterales su incidencia es del 2% al 11% de todos los casos detectados, se caracteriza por su desarrollo en las dos mamas y se presenta de manera metacrónica (mBBC) y sincrónica (sBBC) siendo este el que presenta una mayor severidad, cabe destacar que solo el 5% de este tipo de carcinoma se vincula con mutaciones en los genes BRCA ¹⁵.

De acuerdo con la Sociedad Americana de Cáncer ¹⁶, los tumores triple negativos (TNBC) representan entre el 10% y 15% de todos los casos de cáncer de mama por predisposición genética, en este tipo de neoplasia las células no presentan receptores de progesterona y estrógeno, además no producen la proteína denominada HER2. Su agresividad es alta ya que se puede propagar rápidamente, por ello, las opciones terapéuticas son menores lo que ocasiona una prognosis crítica ¹⁶.

Epidemiología

Según un estudio realizado por Causaban et al.,¹⁷, se estima que 1 de cada 300 a 800 personas padecen de esta patología, cabe destacar que la probabilidad depende de la susceptibilidad de las diferentes poblaciones, por ejemplo, los judíos asquenazíes tienen un mayor riesgo de desarrollar CM por una alteración en BRCA, entre las más comunes se destaca 185delAG y 5385insC en BRCA 1 y 6174delT en BRCA2 con una relación aproximada de 1 en 40¹⁷.

Se estima que el riesgo es de 12,5% para mujeres y en 0,1% para el sexo masculino de la población en general, cabe destacar que la edad influye de manera significativa. El gen BRCA1 presenta un mayor riesgo, específicamente el 35% de probabilidad de desarrollar cáncer de mama, el riesgo aumenta a los 70 años con un aproximado de 44% al 78%. El gen BRCA2 se relación con un 25% de riesgo, a los 79 años va a aumentar significativamente su riesgo el cual varía entre el 31% y 56%¹⁷.

De acuerdo con datos oficiales reportados por el Instituto Nacional de Cáncer, las mujeres que heredan un gen mutado tendrán el 60% de riesgo de desarrollar esta neoplasia a lo largo de su vida, lo que implica un aumento considerable en comparación con el 13% que presenta de vulnerabilidad la población general en desarrollas CM en su lapso de vida. Es importante conocer que si una persona presenta una mutación en BRCA el riesgo de desarrollar un cáncer contralateral aumenta significativamente¹⁸.

Se estima que aproximadamente el 30% de las pacientes diagnosticadas con el CM correlacionado con BRCA1 y el 25% vinculado a BRCA2 desarrollaran cáncer contralateral después de un lapso de 20 años del primer diagnóstico positivo, en lo que respecta a la población general solo el 8% presenta este tipo de riesgo. En la población del género masculino no existe datos oficiales que se correlacione con un cáncer contralateral como consecuencia de alguna mutación en los genes de estudio¹⁸.

Referente al cáncer mamario en hombres, se caracteriza por presentar una tasa de incidencia disminuida, se estima que los casos detectados son menos del 1%, cabe destacar que tiene un riesgo de padecer CM a lo largo de su vida de 1 por 726 personas, debido a diferentes factores como la poca información y escasa evidencia científica sobre esta neoplasia en el género masculino la mayoría de los diagnósticos se da en una etapa avanzada en la que el tratamiento ya no suele ser tan eficaz¹⁹.

Papel de BRCA en el ciclo celular

Vías de reparación del ADN

Cuando se presenta roturas de cadena doble (DSB) en el ADN se identifica como una alteración significativa, cabe destacar que las células poseen dos mecanismos para combatir el daño ocasionado en el ADN, estos mecanismos son: reparación de unión de extremos no homóloga (NHEJ) y la recombinación homóloga (HR). En lo que respecta a la vía HR se desarrolla en la fase S tardía y G₂, para esta vía es necesario una secuencia ADN homóloga que sea íntegra y esté presente en la cromatina hermana como molde para sintetizar la región afectada. Este proceso inicia en la DSB por el complejo Mre11-RAD50-Nbs1 (MRN), este proceso es considerado como el más exacto²⁰. (Anexo 1).

Referente a NHEJ, esta empieza su funcionalidad en la fase G₀ y G₁, puede suplir el papel de HR en el caso de que se presente alguna anomalía en los diferentes componentes de esta vía. El mecanismo se centra en reclutar quinasas dependientes de ADN (ADN-PK), posterior a ello las proteínas Ku se enlaza a los extremos rotos del ADN, después el ADN polimerasa se encarga de suplir las brechas que quedaron debido a la actividad endonucleasa de Artemis. Al final, la ADN ligasa IV se acopla a los extremos del ADN con la ayuda de los cofactores XRCC4 y XLF. Cabe destacar que esta vía tiene menor eficacia y precisión en comparación con HR²⁰. (Anexo 2).

Biología de BRCA1

Este gen se caracteriza por su tamaño, se encuentra constituido por 5.592 nucleótidos y 24 exones de los cuales 2 no son traducibles. El exón 11 ocupa el 60% de la secuencia y el 40% está constituido por los exones restantes, este gen se va a extender en la región 100kb del ADN genómico.²¹ El exón 11 cuenta con una región N-terminal con 100 aminoácidos y un dominio denominado RING con una disposición de dedo de zinc, aquí se presenta una actividad ubiquitina-ligasa, respecto a C-terminal va a presentar 85-95 aminoácidos aproximadamente por cada dominio, en este caso dos BRCT. Estos dominios se unen a diferentes proteínas para cumplir con su respectiva función²².

Ubicación genómica

BRCA1 se ubica en el cromosoma 17, específicamente en el brazo largo región 21 en la sub-banda 31 (17q21.31), este gen se caracteriza por abarcar y sobre todo expresarse en gran

parte de los tejidos, por ello ha sido objeto de múltiples estudios genéticos y moleculares ya que una sola mutación puede ocasionar cáncer en diferentes órganos del cuerpo siendo los más frecuentes el CM y el cáncer de ovario y en un mínimo porcentaje ocasiona cáncer de páncreas y próstata ²³.

Función

Se caracteriza por trabajar directamente con proteínas que van a cumplir un papel funcional en la reparación de alguna anomalía del ADN, además de ello se encarga de mantener estable en material genético, la proteína BRCA1 forma un complejo proteico de vigilancia del genoma específicamente vinculado con BRCA1, lo realiza mediante un proceso de combinación con diferentes supresores tumorales, traductores de señales y sensores de daño al ADN. Esta proteína trabaja estrechamente con complejos de histonas desacetilasa y con el ARN polimerasa II mediante su dominio C-terminal, es así como su función radica en la transcripción, recombinación del ADN y la reparación del mismo ²⁴.

Recombinación y reparación del ADN

Interactúa la proteína BRCA1, esta es determinada como una ligasa de la proteína ubiquitina E3 misma que se encarga de la formación de las cadenas de poliubiquitina que se encuentran entrelazadas a Lys-6 y también aporta el la reparación del ADN ya que facilita que las células respondan a cualquier daño ocasionado en el ácido desoxirribonucleico ²⁴.

Si las hebras de la hélice del ADN sufren un ruptura como consecuencia de diferentes alteraciones en el proceso de la división celular como el intercambio genético o por alguna exposición a radiaciones, las células con alteración genética no cumplirán su papel funcional, en cambio un célula sana realiza este procedimiento con éxito mediante la recombinación homóloga. La proteína BRCA1 ejecuta el proceso de reparación mediante un cromosoma homólogo, también puede ser a través de una secuencia homóloga de una cromátida hermana o puede utilizar el mismo cromosoma como plantilla para corregir el ADN ²⁴.

Regulación de la transcripción

Este procedimiento lo realiza mediante una modificación en la expresión genética en respuesta al daño del ADN o algún estímulo que afecte el funcionamiento normal de la célula, en esta ocasión el extremo C-terminal se encarga de formar un complejo con el ARN polimerasa II, una enzima que se caracteriza por generar ARN no codificante y precursores

de ARNm que se vincula estrechamente con el papel funcionalidad que cumple el gen BRCA1 ²⁴.

Recombinación Homóloga

Se involucra directamente con la vía HR ya que sin la presencia de BRCA1 su eficiencia disminuye drásticamente y ello provoca un deterioro en la reparación de DSB mediada por esta vía de reparación. Al producirse brechas en el ADN, BRCA1 se enlaza a DSB con ayuda del macrocomplejo abraxas–RAP80 desencadenando la ubiquitinación de histonas, este gen se involucra con el complejo MRN y CtIP para suprimir el extremo 5' en las primera etapas de HR, finalmente colabora con PALB2 y BRCA2 para captar la proteína RAD51, mecanismo controlado por la fosforilación de S988 ²⁰.

Si se presenta mutaciones en el gen de estudio los complejos no se forman correctamente y por ende la reparación por HR resulta afecta y su función se altera desencadenando tumores mamarios. Respecto al complejo BRCA1–BACH1 también interactúa en HR, en el control del ciclo celular y la reparación del enlace cruzado intercadena de ADN (ICL), una alteración en este sistema o en el dominio BRCT eleva el riesgo de desarrollar una neoplasia mamaria ²⁰.

Reparación de unión de extremos no homóloga

En esta vía BRCA1 contribuye a una unión de extremos exacta y correcta, la ausencia de la participación de este gen en dicho proceso afecta la función de NHEJ, de igual manera si no existe interacción de las proteínas Ku70, XRCC4 o ligasa IV impacta negativamente en este proceso. Cabe destacar que otros estudios señalan que BRCA1 no siempre se involucrara en este proceso, lo que sugiere que puede encontrarse determinado por diferentes condiciones celulares, el tipo de daño en el ADN u otros factores ²⁰.

Control del ciclo celular

Se involucra en G1/S, intra-S y G2/M, su función radica en bloquear la progresión del ciclo celular si detecta la presencia de una alteración y de este modo permite que se realice la reparación de las áreas afectadas. En la fase G1/S utiliza el sistema de ATM (ataxia telangiectasia mutated) para medir la fosforilación de la proteína supresora de tumores p53 y posteriormente promueve la inducción de la proteína reguladora del ciclo celular p21, en la fase S se va a encargar del control de la actividad de Chk1/Chk2 (Checkpoint kinases 1 y

2) e interviene en la fosforilación del residuo de serina (Ser1387), aminoácido esencial para habilitar la cascada de señales ²⁰.

Finalmente, en G2/M cumple su papel más importante ya que en esta fase será el responsable de iniciar, conservar y garantizar el ciclo celular, si encuentra alguna alteración en la replicación del ADN se encarga de la detención del ciclo antes del inicio del proceso de mitosis, esto lo ejecuta con la interacción del macrocomplejo abraxas–RAP80 (Receptor-Associated Protein 80), BACH1 (BRCA1-associated C-terminal helicase 1) y CtIP (C-terminal binding protein interacting protein) ²⁰.

Biología de BRCA2

Se estructura se basa en 27 exones, uno de los que abarca la mayor cantidad de kilobases es el exón 11 con aproximadamente 4,9 kb ²⁵. Consta de 70 kb y el que abarca una mayor cantidad de kilobases es el exón 11 y el inicio de la traducción se inicia en el exón 2, este gen se caracteriza por especificar una proteína constituida de 3418 aminoácidos. Este gen presenta un dominio denominado activación transcripcional en su extremo N-terminal y un central llamado “BRC”, dominio que se encuentra estructurado por 8 regiones, cada una de ellas con 30 aminoácidos conservados ²².

Ubicación genómica

Referente a la ubicación del gen BRCA2 se establece que se ubica en el cromosoma 13 brazo largo región 12 en la sub-banda 3 (13q12.3), este se caracteriza por su relación con la proteína denominada BRCA2 que se vincula con una proteína clave RAD51, este es el responsable de la reparación del ADN, cabe destacar que este gen es denominado como un gen supresor, una mutación en este ocasionara perdida de la heterocigosidad del llamado alelo silvestre ²⁵.

Función BRCA2

De acuerdo con un artículo presentado por GeneCards ²⁵, las funciones del gen BRCA2 son las siguientes:

- Reparación de roturas en la doble cadena
- Recombinación homologa (HR).
- Interactúa con RAD51 mejorando reparación recombinación del ADN

- El complejo HR andamiado por un gen PLAB2 produce RAD51C y este se caracteriza por su papel en la reparación del ADN.

Su función radica en la reparación de la rotura de una doble cadena, además de ello también se encarga de la recombinación homologa, este procedimiento lo realiza con la proteína RAD51 ya que se encargará de repotenciar la reparación recombinatoria del ácido desoxirribonucleico impulsando el ensamblaje de RAD51 en ADN monocatenario (ssADN) ²⁵.

Este gen cumple un rol fundamental, ya que actuará en la dirección de RAD51 a ssADN sobre el ADN bicatenario, este proceso va a permitir que RAD51 transporte la proteína de replicación A (RPA) del ssADN y con ello lograr una estabilidad de filamentos RAD51-ssADN bloqueando la hidrólisis del adenosín trifosfato (ATP), pues si la hidrólisis se da manera alterada o en tiempo muy rápido la reparación eficaz se verá drásticamente comprometida ²⁵.

Recombinación Homóloga

BRCA2 se enlaza con RAD51, esta proteína recombinasa se vincula con 300 residuos en la región C-terminal para actuar en la reparación de ADN, referente al dominio TR2 juega un papel importante en la estabilización de nucleofilamentos de RAD51, proceso que lo realiza después de la depleción de nucleótidos provocado por el inhibidor ribonucleótido reductasa, TR2 ayuda a que los filamentos sean estables y funcionales, sin este dominio la reparación presenta varias falencias. La presencia de mutaciones en este gen reduce la capacidad de su función y como resultado RAD51 no se une correctamente a TR2 lo que incrementa el riesgo de desarrollar CM ²⁰.

Unión de extremos no homólogos

De acuerdo con la información presentada por Sadegui et al., ²⁰, detalla que no existe evidencias que determine la interacción de BRCA2 en NHEJ

Ciclo celular

A comparación con BRCA1 la función de este gen es menos investigada, diversos estudios detallan que no se involucra en la inhibición del ciclo celular al detectar una anomalía o daño en el ADN, por ello existe un mayor riesgo de desarrollar CM, cabe destacar que su papel

en este proceso es objeto de controversia y se señala que cumple un rol importante en la reparación de ADN. No se sabe con precisión si se involucra en el punto G1/S, pero déficit provoca estrés replicativo provocando que la replicación se detenga temporalmente provocando alteración en el ADN ²⁰.

En la fase S BRCA2 se equilibra por medio de la enzima desubiquinasa y colabora con BRCA1 para la regulación de la misma. Sadegui et al., ²⁰ detalla que este gen cumple un rol fundamental en la estabilidad genómica de las células S que se involucran con el estrés replicativo, marcador de lesiones precancerosas. Finalmente, en el punto de control G2/M participa en la activación y mantenimiento del arresto celular, en ausencia de BRCA2 las células expuestas a radiación ionizante detienen el ciclo, sin embargo, después reanuda la progresión y continua con la mitosis, por ello es importante su presencia para prevenir la mitosis en presencia de alteraciones genéticas y lograr la conservación del ADN ²⁰.

Mutaciones genéticas

Las alteraciones cromosómicas pueden ser ocasionadas por dos líneas, por un lado, se presentan mutaciones germinales (gBRCAm) que son específicamente producidas en los espermatozoides y óvulos, estas pueden ser transmitidas de generación en generación, también se presentan las mutaciones somáticas (sBRCAm) que no son hereditarias y hace énfasis a células somáticas cancerosas, las dos formas se correlacionan con el desarrollo de cáncer ²⁶.

Las alteración genéticas que se presenta en BRCA se correlacionan con un alto riesgo de desarrollar cáncer mamario, estos genes en su etapa normal van a actuar puntualmente en la estabilidad y el mantenimiento genómico, concretamente en la vía de recombinación homóloga y con ello su funcionalidad se centrara en la reparación del ADN bicatenario, al existir una alteración no cumple con lo antes mencionado. Una de las mutaciones que se presentan con una mayor frecuencia se produce en el exón 11 ²⁵.

Referente a BRCA1, el sitio anatómico donde se presenta alguna neoplasia a consecuencia de una mutación va a depender del espacio en el que se presente la alteración genética, por ejemplo, una modificación específicamente en la mitad 5' se vinculara con un cáncer de ovario o mama, en cambio sí se presenta en 3' se verá vinculado estrechamente con CM, finalmente si se presenta una mutación en los dos extremos se correlacionara con un cáncer de mama severo ²¹.

En la actualidad se ha identificado alrededor de 1600 mutaciones entre las cuales se destaca las inserciones y variantes en los nucleótidos, las alteraciones genéticas fundadoras se destacan 185 del AG en población asquenazíes y 5382 insC es prevalente en Escandinavia y el norte de Rusia en el exón 11 y 13, siendo las áreas más afectadas en este gen. En términos generales, las mutaciones de BRCA1 incrementan la predisposición al desarrollo de diversos tipos de cáncer incluyendo de mama, ovario y próstata ²⁷ (Anexo 3).

El gen BRCA2 se correlaciona con neoplasias producidas en los ovarios y el seno mamario, una variación va a reducir la funcionalidad de la proteína causando alteraciones que se deduce a cáncer ²⁵. Se han detectado más de 1800 mutaciones, entre las más predominantes tenemos las inserciones, deleciones y mutaciones sin sentido por cambios en el marco de lectura los cuales generan una proteína incompleta o no funcional. Una de las mutaciones hereditarias de línea la germina más comunes 6174 del T, detectada en el exón 11 dentro de la población judía asquenazí ²⁷ (Anexo 4).

Las alteraciones genéticas que se presentan en BRCA puede disponerse de diferente manera, esto va a depender de su naturaleza y la ubicación de los mismo, para poder comprender este tipo de anomalías Achig et al., ¹³ citan que estas mutaciones se clasifican por categorías, en las cuales se distinguen las siguientes:

1. **Mutaciones sin sentido:** se caracterizan por la presencia de un codón de parada prematura en el ARNm, como consecuencia de ello se evidenciará una proteína inestable o incompleta con funciones anómalas e inadecuadas impidiendo que cumple su papel en la reparación del ADN y supresión del crecimiento celular.
2. **Mutaciones de desplazamiento del marco de lectura:** se basa en la supresión de una o más bases en la secuencia de ADN, esta mutación genera que la lectura de ARNm se vea afectada y con ello se obtiene una proteína con aminoácidos incorrectos impidiendo que esta cumpla su función correctamente ¹³.
3. **Mutaciones de empalme:** esta alteración genética afecta al empalme del ARNm ocasionando una incorrecta unión de exones y con ello se produce un ARNm alterado y proteínas defectuosas que se ven drásticamente afectadas en su mecanismo de interactuar con otras proteínas y en su papel funcional.
4. **Mutaciones de sentido equivocado:** se correlaciona con una mutación en los nucleótidos, aquí se produce un cambio específico de un nucleótido en la secuencia

ADN causando la sustitución de un aminoácido específico en una proteína BRCA originando alteraciones en las funciones de dicho gen ¹³.

Existen varios genes que se vinculan con el CM, sin embargo, BRCA1 y BRCA2 cuentan con la mayoría de las mutaciones que se presentan, se estima que cinco se relacionan con la línea germinal. Las alteraciones genéticas que se presentan con mayor frecuencia en el gen BRCA1 son c.68_69delAG/185AG que se presenta en el exón 2, c.181T>G/300T>G característica del exón 5, c.798 799delTT en el exón 11, 943ins10 que se desarrolla en el exón 11, referente al gen BRCA2 la mutación más frecuente es 6174delT ²⁸.

Métodos de diagnóstico

Las mujeres que tienen antecedentes familiares de CM que se correlacione con mutaciones en BRCA es importante que se mantenga una vigilancia periódica, en esto se incluye autoexámenes que se recomienda que se lo realice cada mes a partir de los 25 años, respecto a un examen clínico y mamografías se debe realizar cada año o cada dos años, finalmente es importante la aplicación de resonancias magnéticas combinadas con mamografías para aumentar el porcentaje de sensibilidad y especificidad a un 95% garantizando resultados oportunos y confiables ²⁹.

En un estudio realizado por Fu et al., ³⁰ menciona que, de acuerdo a un conceso de expertos en el tema de mutaciones genéticas, los candidatos a realizarse un prueba genética-molecular

- Cáncer mamario detectado antes de los 40 años.
- Un paciente con antecedentes familiares de cáncer de próstata, mama, páncreas o que sea diagnosticado con CM antes de los 50 años y haya tenido un cáncer mamario primario.
- Personas con CM triple negativo antes de los 60 años.
- Diagnóstico de cáncer de mama bilateral.
- Personas con antecedentes familiares que deseen ser evaluados por un alto riesgo de desarrollar esta neoplasia.

Se requiere realizar un screening o también denominado cribado con el fin de realizar una detección temprana y oportuna, existen varios métodos entre los que se destaca Reacción en la Cadena de la Polimerasa (PCR), cromatografía líquida de alta resolución desnaturizante (HPLC), hibridación genómica comparativa de matrices, análisis de fusión de alta

resolución, amplificación de sondas dependiente de ligaduras múltiples, secuenciación de Sanger y secuenciación de nueva generación ³¹.

PCR digital

Esta técnica se caracteriza por su alta precisión y exactitud al momento de la determinación de mutaciones de baja frecuencia como son las inserciones, deleciones, variación el número de copias y mutaciones puntuales, además cumple con una estricta lectura en pequeñas cantidades de ADN mutado siendo de gran utilidad para la detección de los biomarcadores tanto en biopsias líquidas como en una etapa precoz del cáncer, sin embargo es una de las pruebas más costosas ya que requiere de reactivos y equipos de un valor económico significativo, además de ello es importante realizar una técnica óptima e interpretar de manera correcta los resultados ³¹.

Se sustenta en la fragmentación de la muestra en múltiples reacciones que va a permitir una cuantificación más exacta de las secuencias ADN diana (fragmento específico para técnicas moleculares), para este procedimiento es necesario el uso de polimerasas con el fin de extender el ADN en fragmentos reducidos para detectar las secuencias mediante un mecanismo de detección denominado señales de fluorescencia. Permite una determinación directa de las copias sin la necesidad de una curva estándar, además de ello, la cantidad de ADN para el análisis es mínima ³¹.

Cromatografía líquida de alta resolución desnaturizante (DHPLC)

Se basa en el escaneo de mutaciones utilizado con el fin de detectar estas alteraciones genéticas, se caracteriza por ser económicamente accesible, presenta un alto rendimiento, permite analizar varias muestras a la vez, muestra una capacidad óptima en la detección de mutaciones iniciales, analizando alteraciones puntuales, inserciones pequeñas y deleciones, es importante conocer que su eficacia depende de los fragmentos, estos deben ser cortos con un estimado menor a 1000pb ³¹.

Esta técnica se fundamenta en discriminación de fragmentos de ADN multiplexados de acuerdo con el perfil de fusión, los cuales están determinados por secuencias de nucleótidos. Para ello es importante realizar previamente PCR con el fin de obtener fragmentos amplificados y exponer al calor para que las cadenas de ADN se separen y en una etapa posterior se unan

nuevamente, es así que HPLC cumple una tarea primordial en la separación de ADN, pues se encarga de disociar en fragmentos homodúplex (complementarios) y heterodúplex (no complementarias), procedimiento que lo lleva a cabo mediante la técnica de alo-Southern basándose en el tiempo de retención ³¹.

Hibridación genómica comparativa de matrices (aCGH)

En el aCGH se caracteriza por su mayor resolución, la cual es 100 veces más que el cariotipo, esto permitirá una mayor eficacia en la determinación de CNV y desempeñará un papel importante en la identificación de microdesequilibrios que simulan ser translocaciones cromosómicas equilibradas en el cariotipo convencional, pero en realidad son mutaciones estructurales causadas por una pérdida o ganancia genómica de las translocaciones, focalizadas en los puntos de ruptura de dichas translocaciones ³².

Su principio se basa en el uso de micromatrices con el fin de captar variantes del número de copias genéticas, este método se caracteriza por su alta sensibilidad ya que permite identificar los cambios grandes que se producen en el ADN, por ejemplo, el LGR (Reordenamientos genómicos grandes) puede detectar duplicaciones o pérdidas, también permite determinar si existe algún tipo de variaciones en el número de copias (CNV) que se correlacione con el cáncer de mama, cabe destacar que estos cambios suelen ser de difícil diagnóstico por método de secuenciación ³¹.

Mediante este método de diagnóstico es importante utilizar dos genomas, el uno debe ser del paciente que requiere el estudio molecular y uno de control, estas muestras se marcan de dos colores fluorescentes, cada una de ellas presentará un color diferente y se hibridarán a la plataforma de las matrices, como siguiente punto se medirá la relación de intensidad de fluorescencia y finalmente se cuantificará las secciones sobrerrepresentadas o subrepresentadas ³².

Castells et al., ³³ mencionan que para marcar estos genomas de estudio se utilizan fluorocromos y se van a enlazar a los fragmentos del ADN de secuencia conocida o también denominados sondas que están fijados a un soporte de vidrio. El color de la fluorescencia es un punto relevante en este procedimiento ya que va a indicar la cantidad de ADN en cada etapa permitiendo deducir si existe la presencia de una mutación como por ejemplo la pérdida a ganancia de material genético ³³.

Análisis de fusión de alta resolución (HRMA)

Se caracteriza por ser una técnica que permite un cribado primario mediante el análisis ADN de pequeño tamaño con un estimado de 400 pares de bases, además de ello, brinda resultados en el mínimo tiempo requerido, menor riesgo de exposición a agentes contaminantes, permite en análisis de múltiples muestras y presenta una elevada sensibilidad y especificidad permitiendo la determinación de alteraciones puntuales, deleciones e inserciones ³¹.

Se fundamenta en la desnaturalización del ADN bicatenario, permite el análisis de mutaciones que se presenten en el material genético mediante el análisis del perfil de fusión, es decir las hebras complementarias se desintegran cuanto los enlaces de nitrógeno que se vinculan con las bases nitrogenadas son sometidos a altas temperaturas provocando fragilidad y disociación de los mismos, cabe destacar que una vez que la temperatura se restablezca se pueden unir nuevamente. A lo largo de este proceso integra un colorante fluorescente usados para monitorear el ADN en tiempo real ³¹.

Amplificación de sonda dependiente de ligadura multiplex (MLPA)

Se caracteriza por ser una técnica de gran utilidad para la detección grandes reordenamientos genéticos y para CNV, gracias a su rendimiento, costo y rapidez se cataloga como un método óptimo en el cribado preliminar de alteraciones genéticas, si esta prueba se combina con la secuenciación de próxima generación permite el análisis de transversiones, posicionándoles como las técnicas más idóneas para detección de mutaciones específicas en BRCA. Su principal limitación es deficiencia para detectar indeles o alteraciones puntuales ³¹.

Su mecanismo se basa en el empleo de pares de sondas, es decir fragmentos de ADN sintéticos que se fijan a las secuencias contiguas en el ADN diana, posteriormente, se realiza el proceso de ligadura mediante la acción de la enzima ligasa y PCR con el fin de analizar las muestras mediante electroforesis capilar, técnica que permite separar las moléculas de acuerdo con el tamaño estableciendo el número relativo de copias y con ello logra detectar si existe alguna mutación ³¹.

Secuenciación de Sanger

Es de gran utilidad para la detección precisa de alteraciones puntuales, deleciones e inserciones que se produzcan en el ADN, se caracteriza por ser una técnica adecuada para el

análisis de fragmentos de hasta 1.000 pb con una especificidad y sensibilidad elevada, cualidades que le convierten en la técnica más utilizada para el cribado, además de ser catalogada como una prueba confirmatoria que proporciona datos exactos sobre la ubicación y el tipo de mutación presente en el material genético ³¹.

Para este método es necesario una mezcla de nucleótidos conocido como didesoxi no extensibles, además de ello se requiere de marcadores fluorescentes junto con nucleótidos estándar para que puedan integrarse de manera impredecible al ADN polimerasa y con ello generar fragmentos de nucleótidos de diferentes longitudes ³⁴. Posteriormente, a través de la técnica de electroforesis capilar estos segmentos son clasificados de acuerdo con su tamaño para su análisis detallado mediante la aplicación de programas informáticos que cumplen el requerimiento de algoritmos específicos para determinar si existe la presencia de los diferentes tipos mutaciones y el sitio exacto del daño que presenta el ADN ³¹.

Secuenciación de próxima generación (NGS)

Es una herramienta que proporciona una elevada eficiencia, exactitud y precisión analítica, además de ello, presenta una relación costo-beneficio favorable. Permite la determinación de alteraciones genéticas tales como deleciones, inserciones, grandes reordenamientos y favorece la identificación de mutaciones en regiones no codificantes y codificantes de BRCA, características que le posicionan como un método óptimo y rentable en estudios moleculares ³¹.

Su principio radica en la fragmentación del ADN en unidades pequeñas a las que se acoplan adaptadores (secuencias de ADN sintético), posteriormente se forma una biblioteca, es decir un conjunto de fragmentos de ADN preparados para su secuenciación y amplificación. Los datos que se obtienen mediante este procedimiento son analizados mediante diversas herramientas informáticas facilita la determinación de mutaciones en los genes de estudio ³¹.

Tratamiento y prevención

Tratamiento para pacientes con mutaciones en BRCA

De acuerdo con el artículo científico publicado por Lee et al., ³⁵, mencionan que los tratamientos más efectivos para pacientes que presentan mutaciones en BRCA1 y BRCA2 son las siguiente:

- **Cirugía:** se basa específicamente en la mastectomía bilateral.
- **Quimioterapia:** para este tratamiento terapéutico es importante el uso de taxanos en los que se destaca el docetaxel y paclitaxel, medicamentos que son de gran efectividad en el CM, sin embargo, pacientes con cáncer triple negativo tienen una menor sensibilidad ante estos fármacos. En el caso del tipo HER2-negativo las opciones más eficientes son los PARP.
- **Terapia Hormonal:** se caracteriza por el uso de estrógeno como es el tamoxifeno y por la aplicación de aromatasa, este procedimiento ayudara a reducir la progresión oncológica en un 40%, esto va a depender de la adherencia al régimen terapéutico.
- **Inhibidores PARP:** implica el uso de enzimas PARP, clave en la reparación del ADN, siendo de gran sensibilidad para CM por mutaciones en BRCA, su mecanismo se basa en la letalidad sintética, es decir se encarga de la muerte celular selectiva. Se ha implementado un procedimiento combinado con quimioterapia con el uso de platino, cisplatino y carboplatino .

Prevención

Para Lee et al., ³⁵, entre las medidas de prevención más relevantes se destacan las siguientes:

- **Cirugía profiláctica:** una de las alternativas más eficaces es la mastectomía contralateral profiláctica, esta técnica reducir el riesgo de desarrollar CM contralateral, sin embargo, este método no mejora la calidad de vida de una paciente ya diagnosticada con esta neoplasia, es por ello por lo que solo se le recomienda como una medida preventiva.
- **Quimioprevención:** es un método muy utilizado en prevención primaria ya que va a reducir altamente el riesgo de CM mediante la aplicación de tamoxifeno, otro medicamento es la aromatasa, cabe destacar que aún no se ha aprobado su uso.
- **Pruebas genéticas/moleculares:** es recomendable en personas con antecedentes familiares que implique la presencia de cáncer, especialmente que sea triple negativo o bilateral. El diagnóstico temprano molecular puede ser de gran utilidad para un mejor seguimiento al paciente, evitando la progresión de la enfermedad.

Cantante ³⁶, en su artículo científico que las estrategias de prevención endocrinas aparan mujeres portadoras de alteraciones genéticas en BRCA son:

- **Tamoxifeno:** el uso consecutivo de este medicamento ayuda a reducir el riesgo de padecer CM en mujeres que tienen un alto riesgo a consecuencia de una historia familiar con mutaciones genéticas, específicamente tiene una mayor eficacia en BRCA2, cabe destacar que no tendrá la misma eficiencia en mujeres portadores de mutaciones en BRCA.
- **Inhibición de RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor κ B Ligand):** uno de los anticuerpos monoclonales más aplicados es en denosumab, este se caracteriza por bloquear el mecanismo hormonal, punto clave para la proliferación celular, es la de las estrategias más efectivas en portadoras de BRCA, especialmente mujeres premenopáusicas.

Avances recientes

Biosensores

Es un método desarrollado para detectar secuencias mutadas en el gen BRCA, se caracteriza por su sensibilidad y selectividad. Tiene como objetivo brindar un diagnóstico precoz y favorece al monitoreo clínico del CM ³⁷.

Mecanismo

Yazdani et al.,³⁷, describe que esta técnica se basa en lo siguiente:

- El carbono vítreo es modificado por nanomateriales como el óxido de grafeno, nanotubos de carbono, nanopartículas de oro y polímeros con impresiones moleculares, se encargan de aumentar la especificidad y sensibilidad.
- Los electrodos modificados son inmovilizados por sondas de ADN determinadas, estas van a reconocer las secuencias en BRCA.
- El ADN diana será hibridado mediante sondas generando cambios electroquímicos, estos son detectados por electroscopia de impedancia electroquímica permitiendo la cuantificación de mutaciones presentes.

CAPITULO III. MARCO METODOLÓGICO

Enfoque

De tipo cualitativo debido a que se fundamentó en la obtención de información de múltiples fuentes bibliográficas, así como en la selección, organización e interpretación de diversas bases de datos. Se aplicó un análisis de resultados reportados en diversos estudios de pacientes con cáncer de mama y la presencia de mutaciones en los genes BrCa1 y BrCa2. Por tratarse de un estudio cualitativo no se vio la necesidad de vincular el componente estadístico.

Tipo de investigación

Para el desarrollo del trabajo investigativo se tomó en consideración los diferentes tipos de investigación que existen, los mismos que a continuación se describen:

Según el nivel

De carácter descriptivo puesto que, en los datos de la literatura consultada se destacó las características más relevantes acorde a las variables objeto de estudio.

Según el diseño

De tipo documental-bibliográfico no experimental, se basó en la recopilación, análisis e interpretación de la información de datos del tema de estudio, estos datos fueron obtenidos a partir de una revisión de artículos científicos de fuentes confiables como Google académico, Scielo, PudMed, Scopus, ScienceDirect, etc.

Según la secuencia temporal

El estudio fue de tipo retrospectivo debido a que el inicio de la investigación se realizó posterior a los hechos estudiados, además, los datos se obtuvieron de archivos o hechos ya sucedidos mediante una investigación realizada en documentos, archivos y publicaciones de gran relevancia sobre el tema investigado en diferentes bases de datos bibliográficas.

Según el corte

La investigación fue de tipo transversal ya que se utilizó una sola medición y recolección de datos, finalmente se reunió información destacada para su selección y análisis correspondientes a artículos obtenidos desde el 2015 hasta el 2025.

Técnica de recolección de Datos

Al tratarse de una investigación bibliográfica se aplicó la observación como técnica para el compilado de información de diferentes bases científicas como: Google Académico, Science direct, PubMed, Scielo, Scopus, además de información de libros digitales de diferentes entidades de salud.

Población de estudio

La población de estudio estuvo constituida por 60 documentos relevantes que tuvieron información con el tema “Mutación en los genes BrCa1 y BrCa2 y su relación con el cáncer mamario”. Fue definida utilizando palabras claves y operadores booleanos aplicado en revistas indexadas y de gran impacto mundial, entre ellas se destacó Google Académico, Scielo, Redalyc, , Latindex, Scopus, ScienceDirect y PubMed, que proporcionaron información actualizada con un periodo comprendido entre el año 2015 al 2025, también se incluyó páginas web como la OMS, CDC, MSP, OPS, etc.

Muestra

Para determinar la muestra se aplicó criterios de selección con lo que quedando constituida por 20 documentos recogidos de las distintas bases de datos de publicaciones científicas.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Documentos con información que provengan de bases de datos tales como Google Académico, Gale, Scopus, Scielo y otros publicados entre 2015 y 2025.
- Artículos científicos que incluyan datos sobre las mutaciones en los genes BrCa1 y BrCa2 y su relación con el cáncer mamario.
- Trabajos bibliográficos en la que se explique la predisposición del cáncer de mama por herencia genética.

Criterios de exclusión

- Información que provenga de bases científicas que no contenga información actualizada específicamente anteriores al 2015 y se encuentren en un idioma diferente al inglés y español.

- Artículos que se relacionen con las mutaciones de los genes BrCa1 y BrCa2, pero no contengan datos sobre su relación con el cáncer de mama, es decir se correlacione con otro tipo de neoplasia.
- Investigaciones que presenten datos relacionados con el cáncer de mama pero que su información no sea referente al tema de interés, es decir que no se correlacione con cáncer mamario originado por una predisposición genética.

Método de análisis

Para realizar esta investigación se utilizó el enfoque del método teórico mismo que consistió en la recopilación y análisis crítico de información relevante de diferentes bases científicas relacionadas con las mutaciones genéticas en BRCA1 y BRCA2 y su relación con el cáncer mamario, los datos recopilados facilitaron una comprensión más integral y profunda acerca del tema a investigar.

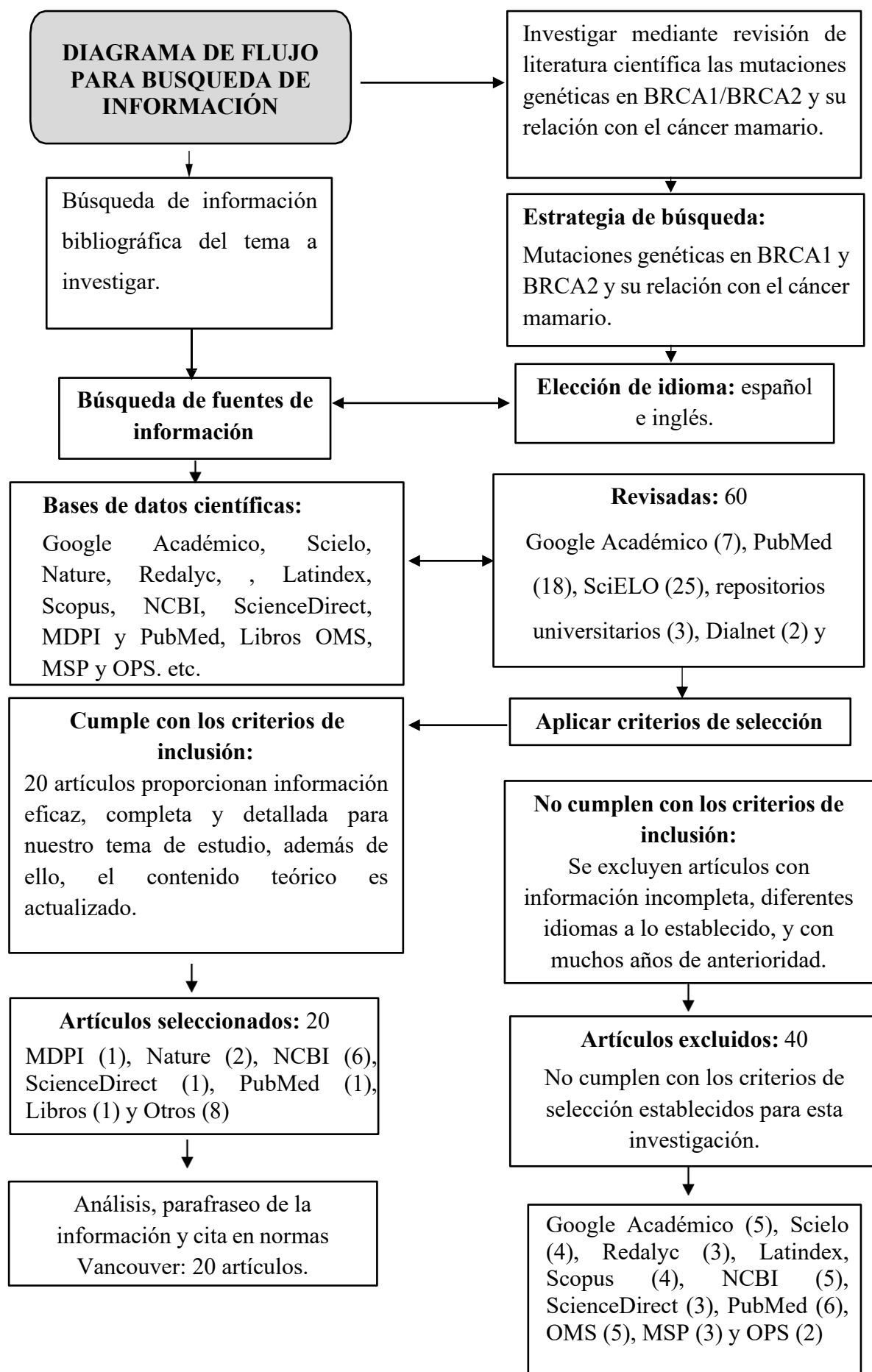
Procesamiento de datos

Se aplicó un método cualitativo y bibliográfico en el cual no fue necesario aplicar un análisis estadístico. Se enfocó en el análisis y revisión de diferentes artículos para obtener información confiable que permita el desarrollo de nuestra investigación.

Consideraciones éticas

Al ser una investigación bibliográfica en donde no se manipularon muestras biológicas no existieron conflictos bioéticos, cabe destacar que los datos y resultados presentados en el trabajo fueron sin fines perjudiciales.

No existieron conflictos bioéticos porque la muestra no era de origen biológico, por lo que se respetó las normas éticas de la investigación científica, los datos e información obtenida no fueron utilizadas con fines perjudiciales.



CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El trabajo consistió en describir las mutaciones que se producen en los genes BRCA1/BRCA2 y su relación en el desarrollo de cáncer de mama en población de alto riesgo, para ello es importante conocer la función que cumplen en la reparación del ADN y la regulación del ciclo celular.

Tabla 1. Genes BRCA1 y BRCA2 en la reparación del ADN y el ciclo celular.

Mecanismos	Función		Consecuencias de una mutación	Autor	Año
	BRCA1	BRCA2			
Reparación del ADN	Reclutamiento de la proteína BRCA1 a DSBs	Reclutamiento de RAD51 a DSBs	Inestabilidad genómica y tumorigénesis	Gorodetska et al., ²⁷	2019
	Forma complejo con BARD1 para reclutar RAD51 en DSBs	Formación de filamento de RAD51 en la reparación por RH	HR y NHEJ alterados e inestabilidad genómica	Le et al., ³⁸	2021
	-	Regula la reparación por HR mediante RAD51	Impiden la interacción con RAD51 y causa inestabilidad genómica	Jiménez et al., ³⁹	2022
	La PARylación modula la reabsorción del ADN dañado	Facilita la formación del filamento de RAD51	HR deficiente e inestabilidad cromosómica	Lodovichi et al., ⁴⁰	2023
	Mecanismo de control en G1, S, G2/M	-	Alteración en la mitosis	MacLachlan et al., ⁴¹	2019
Ciclo celular	Detiene la fase G2/M por acción de la opresión de la ciclina B1 la tras daño de ADN	Contribuye al mantenimiento del arresto en G2/M.	Mitosis con cromosomas dañados	Simhadri et al., ⁴²	2019

Con ayuda de Chk1/Chk2, frena la replicación en presencia de daño	Protege la horquilla de replicación en células mamarias	Horquillas colapsadas con ADN no reparado	Sadegui et al., ⁴²	2020
Controla G1/S uniéndose a RB y E2F	Expresión en late-G1/S para preparar la replicación y reparación	Replicación acelerada sin control	Carbone et al., ⁴³	2025

ADN: ácido desoxirribonucleico; RAD51: proteína (radiación sensible 51); DSBs: Rotura de doble cadena; HR: recombinación homologa; NHEJ: unión de extremos no homólogos

Análisis e Interpretación

En la Tabla 1 se refleja la importancia de los genes BRCA1/2 tanto en la reparación del ADN como en el ciclo celular, se destaca que BRCA1 se centra en los puntos de control G1/S y G2/M mediante la captación de proteínas, en cambio, BRCA2 permite que los de los filamentos de RAD51 se formen adecuadamente para que el proceso de HR se lleve a cabo con eficiencia, así mismo se describe las consecuencias de una mutación en dichos genes, el 20% de los autores concuerdan que una alteración produce una inestabilidad genómica, siendo la consecuencia de mayor interés.

Discusión

Gorodetska et al., ²⁷, en su estudio detalla que el gen BRCA1 cumple un papel esencial en el reclutamiento de la proteína BRCA1 y BRCA2 se encarga del reclutamiento de RAD51 con el objetivo de reparar cadenas de ADN dañadas, además, detalla que una alteración en estos genes causan inestabilidad genética, estos datos concuerda con Le et al., ³⁸, los autores exponen que una mutación en los genes de estudio causa complicaciones en la recombinación homóloga y por ende una estabilidad genómica, en este caso se detalla que BRCA1 se involucra también en el reclutamiento de RAD51.

En cuanto al estudio Jiménez et al., ³⁹, no detalla la función específica de BRCA1, pero referente a BRCA2 concuerda con el estudio de Le et al., ³⁸ ya que detalla que este gen se involucra directamente con el reclutamiento de RAD51 mediante HR. Finalmente Lodovichi et al., ⁴⁰, describe la función de BRCA en el procedimiento PARilación influyendo en la

reparación del ADN y BRCA2 coopera con RAD51 contribuyendo en la restauración del material genético.

Referente a la participación de estos genes en el ciclo celular, MacLachlan et al., ⁴¹, menciona que BRCA1 participa en las fases G1, S y G2/M, una alteración provocaría una alteración en la mitosis, estos datos concuerda con lo planteado por Simhadri et al., ⁴², en donde detalla que el gen BRCA1 se involucra en la fase G2/M activando el ChK1 y BRCA2 coopera en el mantenimiento de proteínas en G2/M. Sadegui et al., ³⁶, concuerda con los autores ya mencionados, pues describen dichos genes participan en la reparación del daño deteniendo el ciclo celular, una anomalía altera este proceso desencadenando cáncer, referente al autor Carbone et al.,⁴³, menciona que BRCA participa en G1/S mediante la unión de RB-E2, una mutación del mismo causaría una replicación descontrolada.

Los autores mencionados anteriormente coinciden en que BRCA cumple una función de gran relevancia en el ciclo celular, cada gen se involucra en un proceso específico en cada fase contribuyendo a la reparación del ADN.

A continuación, se detalla las mutaciones más recurrentes en la población de alto riesgo, especificando su incidencia tanto en BRCA1 como en BRCA2.

Tabla 2. Incidencia y tipos de mutaciones en los genes BRCA1/2 en poblaciones de alto riesgo.

Pacientes	Muestra	Pacientes con mutaciones en BRCA	Alteraciones genéticas Genes Incidencia	Mutaciones	Autores	Año
Con CM y Antecedes familiares	200	29 (14,5%)	BRCA 1 7,5%	c.5186C>A c.5158C>T c.5224C>T	Abu et al., ⁴⁴	2022
			BRCA 2 7,0%	c.5042_5043delITG c.5351dupA c.8696A>G		
Con cáncer de mama	395	115 (29,11%)	BRCA 1 19,99%	c.1961delA c.68_69delAG	Chikkala et al., ⁴⁵	2024
			BRCA 2 9,11%	c.6373delA		
Antecedentes familiares	111	24 (21,6%)	BRCA 1 7,20%	c.68_69delAG c.5266dupC c.4304A>G	Manzanar es et al., ⁴⁶	2018
			BRCA 2 14,40%	c.8632+2T>G c.9106delCinsTATC c.4584C>T		
Mujeres con CM invasor	53	9 (16,98%)	BRCA 1 7,54%	c.1960A>T c.815_824dupAGCCA TGTGG c.211 A>G ex9-12del c.548?_4185?de	Vázquez et al., ⁴⁷	2021
			BRCA 2 9,44%	c.6413T>A c.658_659del c.5146_5149de c.8988_8990delATAins TT c.6024dupG c.6244del		
Con CM y Agregación Familiar	78	30 (38,46%)	BRCA 1 38,46%	3450del4	Benavides et al., ⁴⁸	2020
			BRCA 2 0%	-		
CM triple negativo	124	30	BRCA 1 23,39%	c.5266dupC	Pogoda et al., ⁴⁹	2020

y		(24,20%)			c.181T>G	
Antecedentes					c.3700_3704delGTAA	
Familiares					A	
					c.5251C>T	
					c.5345G>A	
					c.3756_3759delGTCT	
					Lc.68_69delAG	
			BRCA	0,81%	c.5744C>T	
			2			
Historia			BRCA	12.6%	c.798_799delTT	
familiar de			1	%	c.3279delC	
CM y	163	45	BRCA		c.7234_7235insG	Chafai et al., ⁵⁰ 2022
diagnosticadas		(27,6%)	2	15%	c.1310_1313delAA	
con CM					GA	
	184	22	BRCA	5,43%	c.5309G>T	Melki et al., ⁵¹ 2023
Diagnosticada		(11,95%)	1			
s con CM			BRCA	6,51%	c.1310_1313	
			2		DelAAGA	

CM: cáncer de mama

Análisis e Interpretación

La tabla 2 presenta información de 8 artículos que se asocian al tema de mutaciones en BRCA y su relación con el cáncer mamario, este tema resulta de gran relevancia ya que se cataloga como un gran problema de salud pública, se explica detalladamente las alteraciones genéticas específicas que se producen en BRCA de acuerdo con los diferentes estudios presentados, se evidencia que las pacientes ya diagnosticadas con CM presentan mutaciones en BRCA1, siendo el dato más resaltante el que se correlaciona con CM triple negativo por su elevado porcentaje elevado a comparación de BRCA2. Finalmente, el gen BRCA2 la incidencia de una variante genética predomina en pacientes con antecedentes familiares.

Discusión

Benavides et al.,⁴⁸ reporta en su estudio que el 38,46% de pacientes presentan mutaciones en BRCA1, siendo las afectadas pacientes que presentan agregación familiar o ya han sido diagnosticadas con CM, de igual manera se destaca el estudio realizado por los autores Chikkala et al.,⁴⁵, en donde se reporta una incidencia predominante en BRCA1 con un porcentaje de 19,99% a comparación de BRCA2 que representa el 9,11% del total de las mutaciones, referente al estudio realizado por Chafai et al.,⁵⁰, existe una discordancia en

los resultados presentados anteriormente, ya que en este caso BRCA2 presenta una mayor frecuencia en la tasa de alteraciones genéticas con el 15% de los registros.

Con respecto a Pogoda et al.,⁴⁹, su estudio exhibe que 30 mujeres del total de la muestra analizada presentan mutaciones genéticas, menciona que las pacientes con un diagnóstico de CM triple negativo presentaron el mayor índice de alteraciones genéticas, el gen más comprometido es BRCA1 con un 23,39% de los casos. Por otra parte, Manzanares et al.,⁴⁶, detalla que aproximadamente el 21,6% de variantes patogénicas en pacientes con antecedentes familiares, el gen más afectado fue BRCA2 con 14,40% de todos los casos.

Referente a la población que presenta CM invasor, Vázquez et al.,⁴⁷, manifiesta que existe un predominio de lesiones genéticas en BRCA2 con un total de 9,44% de las casos reportados, estas cifras exhiben una mayor incidencia con respecto a BRCA1, estos datos no se correlacionan con el estudio de Abu et al.,⁴⁴, ya que en su estudio menciona que el gen con mayor número de alteraciones en pacientes con CM es BRCA1 con un 7,5%. Finalmente Melki et al.,⁵¹, especifica que en pacientes con CM el gen BRCA2 presenta una incidencia del 6,51%, un porcentaje mayor a BRCA1, estos datos concuerdan con lo planteado en el estudio de Abu y colaboradores.

En la Tabla 3 se detalla diferentes estrategias de prevención para evitar el desarrollo de CM en mujeres que presentan antecedentes familiares de alto riesgo.

Tabla 3. Estrategias de prevención basadas en la identificación de mutaciones en BrCa1 y BrCa2 con el fin de destacar su importancia.

Estrategia de prevención	Mecanismo de acción	Autor	Año
Cirugía profiláctica (mastectomía contralateral)	Eliminar el tejido mamario no afectado	Lee et al., ³⁵	2020
Quimioprevención con tamoxifeno	Modulador selectivo de ER		
Quimioprevención (Tamoxifeno y el raloxifeno)	Bloquear los efectos proliferativos del estrógeno en el tejido mamario	Alwashmi et al., ⁵²	2025
Cirugía (mastectomía bilateral)	Elimina el tejido mamario antes de desarrollar CM	Instituto Nacional de Cáncer ⁵³	2025
Modificación del estilo de vida	Reducción a exposición a factores de riesgo	Dullens et al., ⁵⁴	2020
Quimioprevención	Bloquea la acción de estrógenos		
Cirugía	Reducir el tejido susceptible		

CM:cáncer de mama; ER: receptor de estrógenos

Análisis e Interpretación

En la Tabla 3 se plasma las estrategias de prevención primaria para CM en mujeres portadoras de mutaciones en BRCA y se detalla su mecanismo de acción. Entre las medidas se destaca la quimioprevención y la cirugía con el fin de brindar al paciente una mejor oportunidad de vida.

Discusión

Lee et al.,³⁵, menciona que las medidas preventivas más eficientes es la quimioprevención que se basa en la combinación de medicamentos como el tamoxifeno que funciona como un modulador del receptor de estrógeno, de igual manera detalla que la cirugía, específicamente la mastectomía contralateral previene el desarrollo de un segundo CM, Alwashmi et al.,⁵², detalla que el tamoxifeno es una de las medidas preventivas más competente concordando con lo mencionado por Lee y colaboradores, también menciona el uso de raloxifeno, sin embargo, no tiene la misma capacidad que el fármaco ya mencionado.

El Instituto Nacional de Cáncer⁵³, describe que la técnica más idónea es la mastectomía bilateral, es decir eliminar el tejido mamario antes que el CM se desarrolle, finalmente los autores Dullens et al.,⁵⁴, indica que las medidas preventivas son la quimioprevención y cirugía, además de ello, alude que el estilo de vida es un factor relevante, pues una persona con mutaciones en BRCA tiene un mayor riesgo de desarrollar cáncer por agentes externos como radiaciones, tabaco, entre otros.

De los cuatro autores mencionados, todos concuerdan que las medidas preventivas más relevantes son la cirugía y la quimioprevención.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

- Los genes BRCA1/2 desempeñan un papel crítico en la reparación del ADN mediante la recombinación homólogo y la vía de unión de extremos no homólogos, siendo la primera la más esencial dentro del ciclo celular, en la investigación realizada se evidenció que una alteración de los genes de estudio causa inestabilidad genética y tumorigénesis. Finalmente, en el ciclo celular actúan en la regulación, específicamente en la fase G1/S y G2/M, al existir una anomalía genética desencadenaría una alteración en la mitosis provocando CM.
- Los artículos evaluados evidenciaron una alta incidencia en el desarrollo de CM por mutaciones en BRCA, los factores que se correlacionan con un mayor riesgo son los antecedentes familiares ya que el paciente puede heredar una copia mutada de este gen y por ende está expuesta a desarrollar CM a lo largo de su vida siendo el más agresivo el triple negativo. Su incidencia depende de la región geografía y la muestra analizada, es así como en este estudio se evidenció que BRCA1 presenta una mayor frecuencia de casos en algunas cohortes, respecto a BRCA2 se caracteriza por presentar mutaciones recurrente como c.68_69delAG, c.5266dupC y c.6373delA, siendo muy agresivas. Esto evidencia la necesidad de implementar pruebas de detección precoz en pacientes de alto riesgo para evitar el desarrollo de esta neoplasia.
- Las estrategias de prevención primaria en el caso de mujeres portadoras de mutaciones en el gen de estudio deben ser basadas en evidencias, es decir que se compruebe que tienen una eficacia, entre las más destacadas tenemos la cirugía y la quimioprevención, que se basa en la combinación de una serie de medicamentos con el fin de impedir la proliferación celular que se desencadena en CM, cabe destacar que esta técnica presenta una mayor eficacia en BRCA2. Es importante recalcar que el estilo de vida también jugar un papel fundamental ya que varios factores externos pueden provocar alteraciones en el ciclo celular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tapia B, Ortiz J. Genes BRCA1 y BRCA2 en cáncer de mama en mujeres a nivel de América latina. Pol Con (Edición núm 85) Vol 9, No 1 [Internet]. 2024;9(1):16. Disponible en: <https://polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es/article/view/6454/16179>
2. Salud OM de la. Cáncer de mama Datos y cifras. Organ Mund la Salud [Internet]. 2024;1–8. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
3. Zhang Y, Ji Y, Liu S, Li J, Wu J, Jin Q, et al. Carga mundial del cáncer de mama femenino : nuevas estimaciones en 2022 , tendencia temporal y proyecciones futuras hasta 2050 basadas en la última publicación de GLOBOCAN. 2025; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667005425000225>
4. Organización Panamericana de la Salud. Cáncer de mama. Organ Mund la Salud [Internet]. 2023;1–5. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer-mama>
5. Barrros J, Carpio R, Ortiz J, Andrade A. Frecuencia de las mutaciones en genes brca1 y brca2 y factores de riesgo relacionados con el padecimiento de cáncer de mama en mujeres que asisten al Instituto Del Cáncer Solca. © 2020 Cienc Digit Ed [Internet]. 2024; Disponible en: https://cienciadigital.org/revistacienciadigital2/index.php/AnatomiaDigital/article/view/2979/8218#content/contributor_reference_4
6. Instituto Nacional de Estadística y Geografía INEG. Estadística a propósito del día internacional de la lucha contra el cáncer de mama. Inst Nac Estadística y Geogr [Internet]. 2023;1–7. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2023/EAP_CMAMA_23.pdf
7. Caballero R. Comunicado de la Procuradora para la Defensa de los Derechos Humanos, Maestra Raquel Caballero de Guevara, en ocasión del Día Internacional de la Lucha contra el Cáncer de Mama. 2024;(3):2023–4. Disponible en: https://www.pddh.gob.sv/wp-content/uploads/2024/12/24_10_19-Comunicado-cancer-de-mama.pdf
8. Camarillo B. Costa Rica lucha contra el cáncer de mama: Avances, desafíos y consejos clave. La República [Internet]. 2023;1–12. Disponible en: <https://www.larepublica.net/noticia/costa-rica-lucha-contra-el-cancer-de-mama->

avances-desafios-y-consejos-clave#:~:text=Incidencia y mortalidad del cáncer de mama en,una de las más altas en el mundo

9. Social M de S y P. “Detección temprana y lucha contra el cáncer de mama. 2024;3–5. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/dia-internacional-de-la-lucha-contra-el-cancer-de-mama.aspx>
10. Valencia G. ÚLTIMOS AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA. 2024;5–8. Disponible en: <https://spom.pe/nuevos-metodos-de-diagnostico-de-cancer-de-mama/>
11. Chavarría G, Blanco E, Garita Y. Cáncer de mama asociado a mutación en genes BRCA-1 y BRCA-2. Rev Medica Sinerg [Internet]. 2021;6(3):e650. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/650/1194>
12. Dubsky P, Jackisch C, Im SA, Hunt KK, Li CF, Unger S, et al. BRCA genetic testing and counseling in breast cancer: how do we meet our patients’ needs? npj Breast Cancer [Internet]. 2024;10(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41523-024-00686-8>
13. Achig K, Cabrera M, Acosta M, Guerrero F. Cáncer de mama hereditario relacionado a mutaciones en BRCA1 / BRCA2 : Una revisión sistemática Hereditary breast cancer associated with mutations BRCA1 / BRCA2 : Asystematic review Cancro da mama hereditário relacionado com mutações BRCA1 / BRCA2 : uma r. 2023;(1). Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/1151/1822>
14. DePolo J. CDI: carcinoma ductal invasivo. 2024;(Cdi):1–9. Disponible en: <https://www.breastcancer.org/es/tipos/carcinoma-ductal-invasivo>
15. Hamy A, Abécassis J, Driouch K, Darrigues L, Vandenbergert M, Laurent C, et al. Evolution of synchronous female bilateral breast cancers and response to treatment. Nat Med [Internet]. 2023;29(3):646–55. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02216-8.pdf>
16. American Cancer Society. Tratamiento del cáncer de seno triple negativo. 2023;1–3. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/acerca/tipos-de-cancer-de-seno/triple-negativo.html>
17. Casaubon J, Kashyap S, Regan J. Mutaciones en BRCA1 Y BRCA2. ChemEvol-Universidad de Alcalá [Internet]. 2023;17:1–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470239/>
18. Instituto Nacional del Cáncer. Mutaciones en el gen BRCA: el riesgo de cáncer y las

- pruebas genéticas. Inst Nac del Cancer [Internet]. 2024;2(2):1–15. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica/hoja-informativa-brca>
19. Uscher J. Cáncer de mama (seno) en hombres. 2024;1–11. Disponible en: <https://www.breastcancer.org/es/tipos/cancer-de-mama-en-hombres>
 20. Sadeghi F, Asgari M, Matloubi M, Ranjbar M, Yousefi N, Azari T, et al. Molecular contribution of BRCA1 and BRCA2 to genome instability in breast cancer patients: Review of radiosensitivity assays. Biol Proced Online [Internet]. 2020;22(1):1–28. Disponible en: <https://biologicalproceduresonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12575-020-00133-5>
 21. Almeida K, Castillo A, Fuertes R, Rodríguez D. Cáncer de mama ligado al gen BRCA1 Breast cancer linked to the BRCA1 gene Câncer de mama ligado ao gene BRCA1. RECIMUNDO [Internet]. 2020;4(1). Disponible en: <https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/783/1215>
 22. Fanale D, Bazan V. Proteína BRCA2. 2022;1–11. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842822000506>
 23. Orozco J, Marin D, Martínez M, Martínez J. Genes de predisposición al cáncer de mama. Rev Médica Sinerg [Internet]. 2018;2(1):1–15. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/817/81759607023/html/>
 24. Robertson S. ¿Cuál es el papel del MgCl₂ en las reacciones de amplificación por PCR? News Med Life Sci [Internet]. 2022;19:1–10. Disponible en: <https://www.news-medical.net/health/What-is-the-Role-of-BRCA1-in-Normal-Cells.aspx>
 25. GeneCards. Gen BRCA2 - Reparación del ADN asociada con BRCA2 [Internet]. 2025. 1–32 p. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BRCA2>
 26. Xie C, Luo J, He Y, Jiang L, Zhong L, Shi Y. BRCA2 gene mutation in cancer. Med (United States) [Internet]. 2022;101(45):E31705. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9666215/>
 27. Gorodetska I, Kozeretska I, Dubrovskaya A. BRCA genes: The role in genome stability, cancer stemness and therapy resistance. J Cancer [Internet]. 2019;10(9):2109–27. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6548160/>

28. Azaque A, Slaoui M, Aboubacar H, Yobi A, Compaoré T, Marie N, et al. BRCA1 c.68_69delAG (exon2), c.181T>G (exon5), c.798_799delTT and 943ins10 (exon11) mutations in Burkina Faso. *J Public Health Africa* [Internet]. 2018;9(1):11–5. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6057717/>
29. Moreira L, Peñaloza K. Importancia de las mutaciones del gen BRCA1 Y 2 en el cáncer de mama. *J Am Heal* [Internet]. 2021;4(1):36–43. Disponible en: <https://jah-journal.com/index.php/jah/article/view/61/135>
30. Fu X, Tan W, Song Q, Pei H, Li J. BRCA1 and Breast Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2022;10(March):1–11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2022.813457/full>
31. Lucky M, Baig S, Hanif M, Asghar A. Revisión sistemática: métodos integrales para la detección de mutaciones BRCA1 y BRCA2 en cáncer de mama y de ovari. 2025;1–13. Disponible en: <https://waocp.com/journal/index.php/apjcb/article/view/1664>
32. Freitas M, Pinto J, Ramalho C, Dória S. Prenatal diagnosis: the clinical usefulness of array comparative genomic hybridization. *Porto Biomed J* [Internet]. 2018;3(2):e13. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6726309/>
33. Castellst N, Cueto A, Borregan M, López F, Miró R, Tizzano E, et al. Comparative genomic hybridisation as a first option in genetic diagnosis: 1,000 cases and a cost-benefit analysis. *An Pediatr* [Internet]. 2018;89(1):3–11. Disponible en: <https://analesdepediatria.org/es-array-cgh-como-primera-opcion-articulo-S1695403317303065>
34. Jen R, Lee S. BRCA sequencing of tumors: Understanding its implications in the oncology community. *Chinese Clin Oncol* [Internet]. 2020;9(4):1–10. Disponible en: <https://cco.amegroups.org/article/view/49143/html>
35. Lee A, Moon I, Hyun T. Cáncer de mama con variantes patogénicas BRCA1/BRCA2: estrategias de tratamiento y prevención. 2020;40(2):114–21. Disponible en: <https://www.annlabmed.org/journal/view.html?doi=10.3343/alm.2020.40.2.114>
36. Sadeghi, Asgari, Ranjbar, Yousefi K, Dizaji A. Contribución molecular de BRCA1 y BRCA2 a la inestabilidad del genoma en pacientes con cáncer de mama: revisión de ensayos de radiosensibilidad. 2020;16–8. Disponible en: https://europepmc.org/article/PMC/7528506?utm_source=

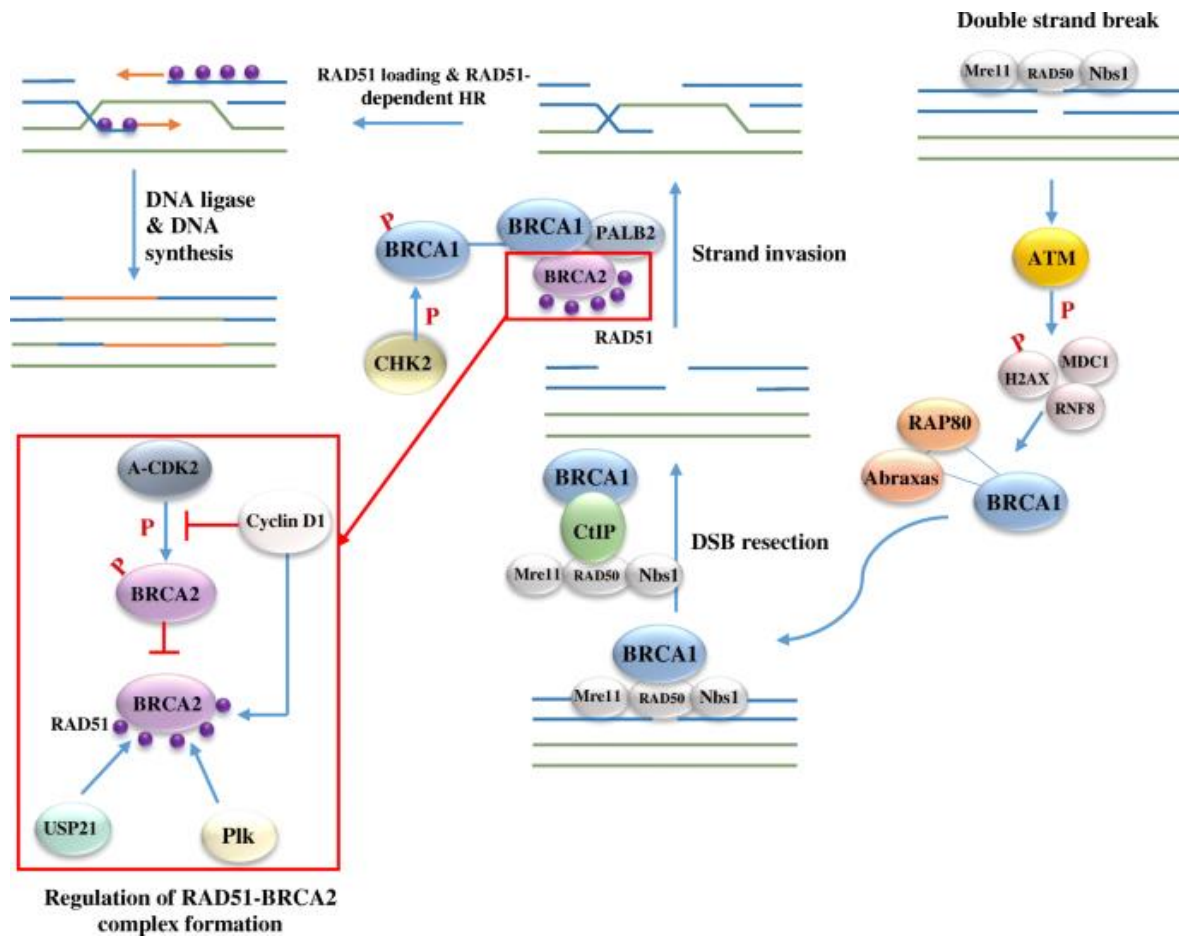
37. Yazdani Y, Jalali F, Tahmasbi H. Cancer Cell International basados en nanomateriales para el. 2025;(Cm):1–50. Disponible en: <https://cancer-ci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-025-03663-8>
38. Le H, Heyer W, Liu J. Guardianes del Genoma: BRCA2 y sus socios. 2021;1–102. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4425/12/8/1229>
39. Jiménez J, Mateo J, Moore G, Lahiri S, Garbarino J, Eder J, et al. Las variantes sin sentido de BRCA2 BRC interrumpen la reparación del ADN dependiente de RAD51 Abstracto Evaluación del editor. 2022;1–50. Disponible en: <https://elifesciences.org/articles/79183>
40. Lodovichi S, Quadri R, Sertic S, Pellicioli A. PARylation of BRCA1 limits DNA break resection through BRCA2 and EXO1. Cell Rep [Internet]. 2023;42(2):36735534. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36735534/>
41. MacLachlan T, El-Deiry W. Interacciones funcionales entre BRCA1 y el ciclo celular. 2019;1–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6004/>
42. Simhadri S, Vincelli G, Huo Y, Misenko S, Keong T. PALB2 conecta BRCA1 y BRCA2 en la respuesta del punto de control G2 / M. 2019;1–11. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41388-018-0535-2>
43. Carbone F, Ancona P, Volinia S, Terrazzan A, Bianchi N. Druggable Molecular Networks in BRCA1/BRCA2-Mutated Breast Cancer. Biology (Basel) [Internet]. 2025;14(3):1–61. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11940086/?utm_source=
44. Abu M, Azab B, Mubaidin R, Ali D, Jafar H, Alshraideh H, et al. BRCA1 and BRCA2 genes mutations among high risk breast cancer patients in Jordan. Sci Rep [Internet]. 2020;10(1):1–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74250-2>
45. Chikkala R, Bhayal D, Rani N, Modali R. Panorama mutacional de las mutaciones del gen BRCA en pacientes indias con cáncer de mama : perspectivas retrospectivas de un laboratorio de diagnóstico. 2024;1(Cm):1–32. Disponible en: <https://jmhg.springeropen.com/articles/10.1186/s43042-024-00567-6>
46. Manzanares Campillo M del C, Muñoz Atienza V, Sánchez Tapia EM, Martín Fernández J. Portadoras de mutaciones en BRCA1 y 2 en familias de alto riesgo del área de Ciudad Real (España): prevalencia mutacional y características clínico-patológicas del cáncer de mama y ovario. Rev Senol y Patol Mamar [Internet]. 2018;31(2):59–66. Disponible en:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S021415821830029X>
47. Vázquez D, Serrano J, Noguez A, Regalado G, Lázaro J, Olivares G, et al. Prevalencia de mutación germinal de BRCA en mujeres jóvenes con cáncer de mama: experiencia de un Centro Privado de Tercer Nivel. *An Médicos la Asoc Médica del Cent Médico ABC* [Internet]. 2021;66(4):249–57. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2021/bc214c.pdf>
 48. Benavides J, Suárez J, Estrada A, Bohórquez M, Ramírez C, Olaya J, et al. Breast cancer in six families from Tolima and Huila: BRCA1 3450del4 mutation. *Biomedica* [Internet]. 2020;40(1):185–94. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7357381/>
 49. Pogoda K, Niwińska A, Sarnowska E, Nowakowska D, Jagiełło-Gruszczyńska A, Siedlecki J, et al. Effects of BRCA Germline Mutations on Triple-Negative Breast Cancer Prognosis. *J Oncol* [Internet]. 2020;2020(1):1–20. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2020/8545643>
 50. Chafai S, Zohra F, Afif L, Lyahyai J, Ratbi I, Jaouad IC, et al. Mutational spectrum of BRCA1/2 genes in Moroccan patients with hereditary breast and/or ovarian cancer, and review of BRCA mutations in the MENA region. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2022;194(1):187–98. Disponible en: 10.1007/s10549-022-06622-3
 51. Melki R, Melloul M, Aissaoui S, Harroudi T, Boukhatem N. Aumento de la prevalencia de las mutaciones fundadoras BRCA1 c . 5309G > T y recurrentes BRCA2 c . 1310 _ 1313delAAGA en familias con cáncer de mama de la región norte de Marruecos: evidencia de especificidad geográfica y alta relevancia para el asesoram. 2023;1–33. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12885-023-10822-5?fromPaywallRec=true>
 52. Alwashmi A, Khan N, Chen T. Evaluación de riesgos y beneficios del tamoxifeno o raloxifeno como quimioprevención para la reducción del riesgo de cáncer de mama entre portadoras de BRCA1 y BRCA2: un metanálisis. 2025;1–26. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41598-025-89915-z?utm_source=
 53. Cáncer IN de. Cirugía para reducir el riesgo de cáncer de mama. 2025;1–6. Disponible en: https://www.cancer.gov/types/breast/risk-reducing-surgery-fact-sheet?utm_source=
 54. Dullens B, De Putter R, Lambertini M, Toss A, Han S, Van Nieuwenhuysen E, et al.

Cancer Surveillance in Healthy Carriers of Germline Pathogenic Variants in BRCA1/2: A Review of Secondary Prevention Guidelines. J Oncol [Internet]. 2020;2020:1–31. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7322604/>

ANEXOS

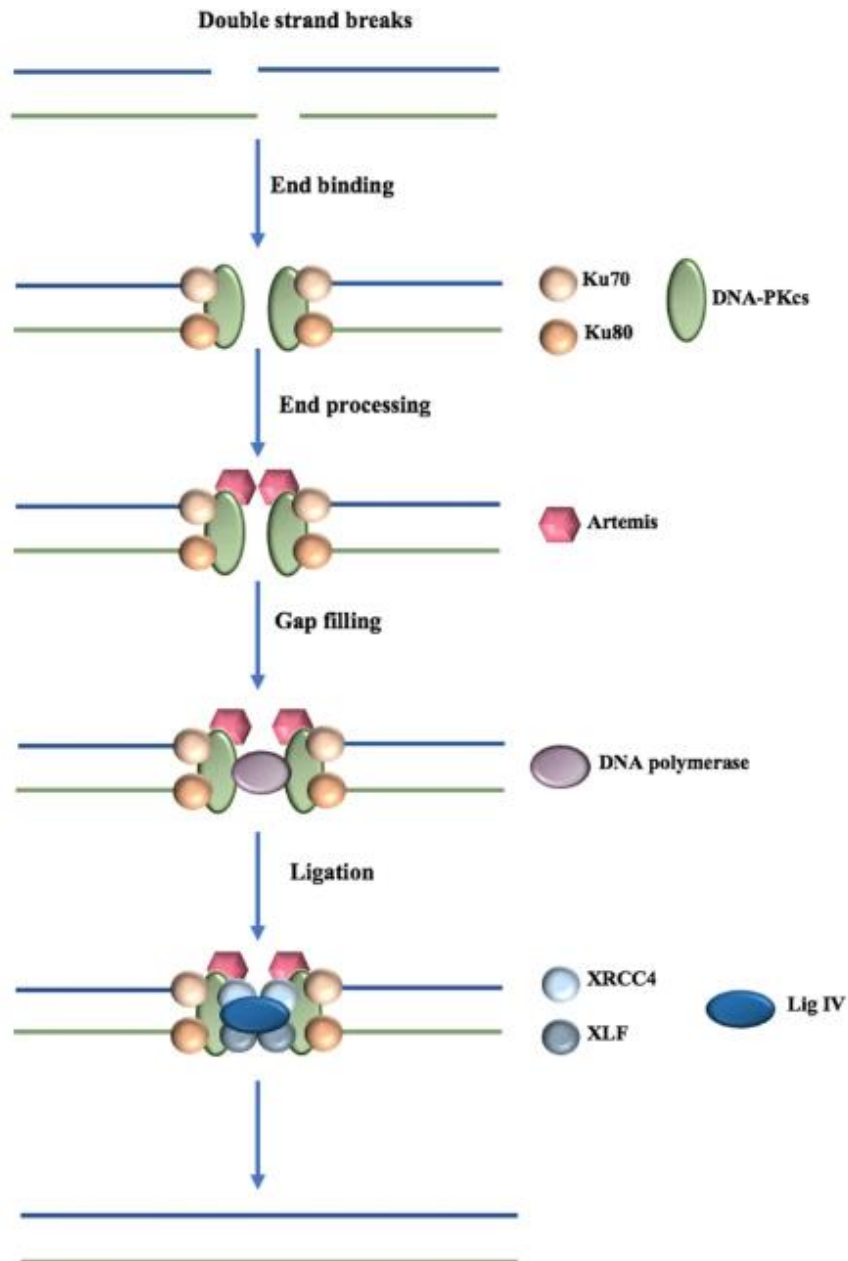
Anexo 1. Sistema de reparación de ADN recombinante homólogo.



Fuente:

<https://biologicalproceduresonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12575-020-00133-5>

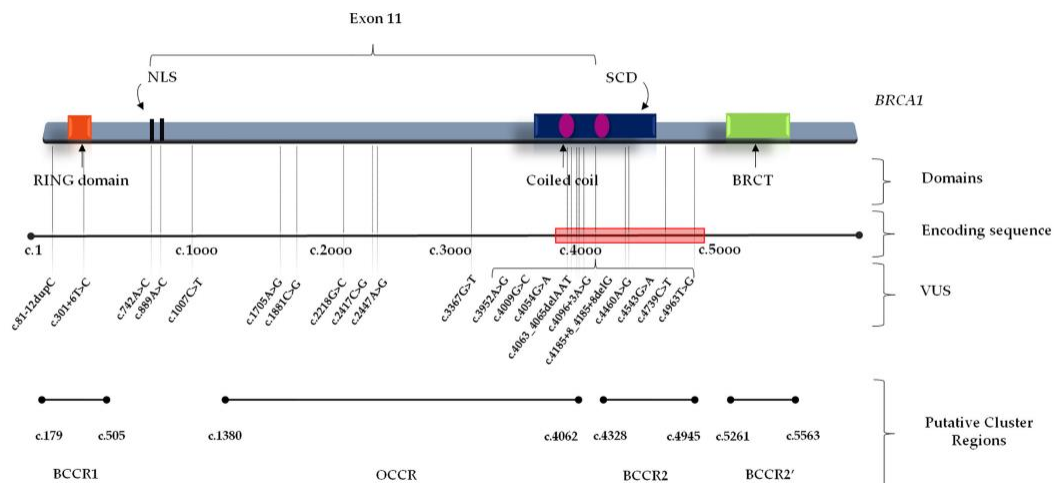
Anexo 2. Sistema de reparación del ADN por unión de extremos no homólogos.



Fuente:

<https://biologicalproceduresonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12575-020-00133-5>

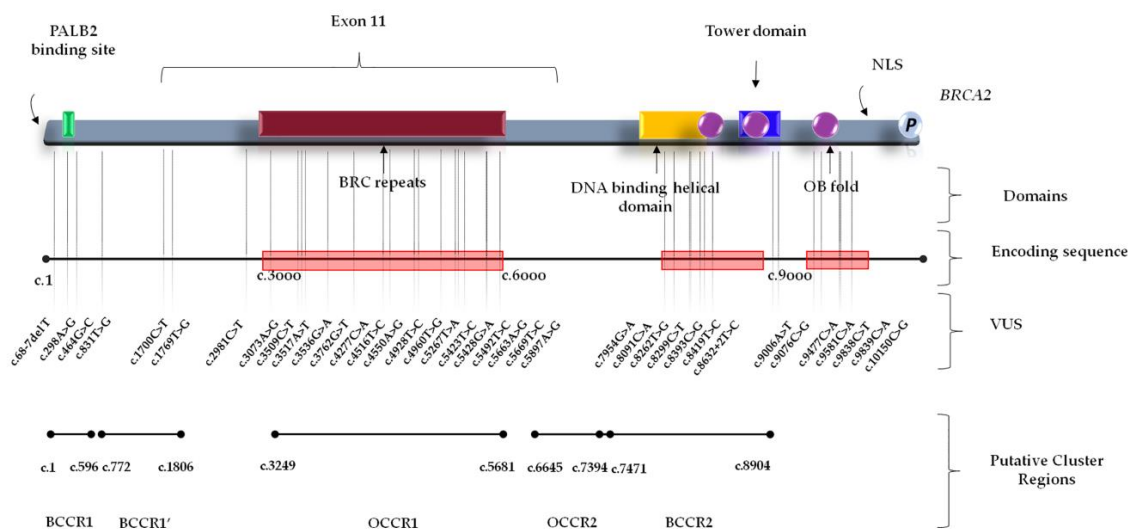
Anexo 3. Dominios funcionales de BRCA1 y localización génica de las variantes de BRCA1 de significado incierto en pacientes con cáncer de mama.



Fuente:

<https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2021.682445/pdf>

Anexo 4 . Dominios funcionales de BRCA2 y ubicación genética de variantes de BRCA2 de significado incierto en pacientes con cáncer de mama



Fuente:

<https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2021.682445/pdf>