

**VARIACIÓN EN DOCE GENES DE REPARACIÓN DEL ADN ASOCIADOS A  
CÁNCER DE PRÓSTATA EN UNA POBLACIÓN DEL SUROCCIDENTE  
COLOMBIANO**

**MAILYN ALEJANDRA BEDOYA SALDARRIAGA, B.Sc.**

**UNIVERSIDAD DEL VALLE  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE CIENCIAS BÁSICAS  
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS - 7670  
SANTIAGO DE CALI  
2018**

**VARIACIÓN EN DOCE GENES DE REPARACIÓN DEL ADN ASOCIADOS A  
CÁNCER DE PRÓSTATA EN UNA POBLACIÓN DEL SUROCCIDENTE  
COLOMBIANO**

**MAILYN ALEJANDRA BEDOYA SALDARRIAGA, B.Sc.**

Trabajo de investigación como requisito para optar al título de:  
**MAGISTER EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

Director

**ADALBERTO SÁNCHEZ GÓMEZ. Ph.D.**

**UNIVERSIDAD DEL VALLE  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE CIENCIAS BÁSICAS  
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS - 7670  
SANTIAGO DE CALI  
2018**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi tutor Adalberto Sánchez Gómez por su colaboración y apoyo durante mi proceso de formación como estudiante de maestría.

A los profesores Felipe García, Julio Cesar Montoya y José María Satizabal por sus aportes y acompañamiento durante mi estancia en el posgrado de la Universidad del Valle.

Al grupo LABIOMOL por haberme admitido y por su respaldo para culminar mi proceso de formación.

A la Universidad del valle a quien debo la mayoría de mis conocimientos y el amor hacia la investigación.

A Nelson Rivera Franco, por su valiosa amistad y su aporte en el análisis de los datos.

A mis padres y mi hermana por su apoyo incondicional, a quienes debo la mayoría de lo que me define como persona y todos los logros obtenidos a la fecha.

A mis amigos, en especial a Alejandra Rodríguez, a quienes atesoro por su acompañamiento a lo largo de mi vida, importantes consejos y experiencias vividas.

## ÍNDICE

	Página
RESUMEN	
INTRODUCCIÓN .....	8
2.1. MARCO TEÓRICO .....	9
2.2.1. CÁNCER.....	9
2.2.2. CÁNCER DE PRÓSTATA .....	10
2.2.3. GENES Y VARIANTES ASOCIADAS AL CÁNCER DE PRÓSTATA .....	11
3. OBJETIVOS .....	15
3.1. OBJETIVO GENERAL .....	15
3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	15
4. MÉTODOS.....	16
5. RESULTADOS .....	17
6. DISCUSIÓN .....	22
7. CONCLUSIONES .....	26
8. FORTALEZAS Y LIMITACIONES .....	27
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	28

## LISTA DE FIGURAS

Página

**Figura 1.** Variantes nuevas y reportadas, frecuencia de aparición y tipo de variante para los doce genes de estudio.....17

**Figura 2.** Frecuencia de variación de los genes ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, EPCAM, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PMS2 y TP53.....18

**Figura 3.** Significancia Clínica acorde al ClinVar de las variantes encontradas en los doce genes.....20

## LISTA DE TABLAS

Página

**Tabla 1.** Variantes más frecuentemente encontradas en los doce genes de estudio.....18

**Tabla 2.** Variantes reportadas patogénicas, gen donde se ubica, registro en dbSNP, nucleótido que cambia, significancia clínica, resultado del cambio, frecuencia del cambio en la población.....20

**Tabla 3.** Gen que presenta la variante patogénica propuesta por mínimo tres predictores, posición en el cromosoma, nucleótido que cambia, resultado de los predictores y la frecuencia alélica de aparición de la variante en la población.....21

**Tabla 4.** Variantes sugeridas como patológicas, gen que presenta el cambio, posición del mismo y nucleótido que cambia.....22

## RESUMEN

El cáncer de próstata (PCa) es la neoplasia maligna más frecuente diagnosticada en hombres, en Cali es reportada como la primera causa de morbilidad por cáncer en hombres y a nivel de Colombia es la segunda causa de mortalidad por cáncer en la población masculina. Debido al gran componente hereditario del PCa, sus variaciones dependiendo la población de estudio y la carencia de conocimiento en nuestro país sobre dicha patología se realiza este estudio para observar la variación de doce genes vinculados con la enfermedad, para lo cual se analizaron los exomas de 162 personas en un rango de edad entre 18-65 años obtenidas por un muestreo a conveniencia y se comparó con los estudios realizados en otras poblaciones, encontrando así que los genes que variaron con más frecuencia fueron BRCA2, seguido por MSH6, ATM y BRCA1 respectivamente. En cuanto a las variantes, se describe que las más frecuentes observadas fueron no patológicas, dentro de las que se encuentran rs169547, rs206075, rs206076 y rs9534262; otras en cambio han sido asociadas a diferentes tipos de cáncer como rs799917, rs3736639, rs1061302 y rs1805794, destacándose esta última del gen NBN por estar fuertemente asociada con el desarrollo de cáncer de próstata. Finalmente, como un gran aporte de esta investigación se observa el hecho de encontrar 127 variantes nuevas, dentro de las cuales 7 son sugeridas por los cinco predictores usados como patogénicas. Este estudio se plantea como un primer acercamiento al conocimiento genético de la población del suroccidente Colombiano de gran importancia debido a las variaciones observadas en el PCa acorde con factores como la etnia, genéticos, edad y ambientales, mencionando algunos, que no permiten una comparación fiel ni aplicabilidad de estudios realizados en poblaciones ampliamente estudiadas como las europeas.

**Palabras clave: Próstata, Cáncer, PCa, Variantes, Mutaciones, SNP, BRCA2, MSH6, ATM, BRCA1.**

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (PCa) es la neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada en hombres (Zhang *et al.*, 2017), considerada de alta incidencia y una de las mayores causas de su muerte. Al excluir el cáncer de piel, se reporta como el más común en países desarrollados (Pilié *et al.*, 2017) y para el cual se prevee diagnosticar en el transcurso del 2016, 161,360 casos nuevos y durante el cual a su vez morirán aproximadamente 26,730 hombres (Wu & Gu 2016; Packer & Maitland 2016; Rand *et al.*, 2016; Dunn 2017). Esta patología presenta una variación sustancial acorde a elementos como la región geográfica, grupos étnicos y factores genéticos (Nakagawa 2013; Wang *et al.*, 2017).

En Colombia, el PCa representa la primera causa de cáncer según prevalencia e incidencia y es la segunda causa de mortalidad por cáncer en la población masculina, se estiman 6.500-8.000 casos nuevos por cada año en el país (tasa de incidencia ajustada por edad de 40,5-45,9/ 100.000 hombres), con una tendencia al alza con respecto a los últimos años de 22,3 hasta 64,8/100.000 habitantes (Borda *et al.*, 2018). Esta enfermedad debe su aparición a dos factores, uno de ellos corresponde a la historia familiar, al cual se le reporta una frecuencia de aparición del 15%, riesgo que puede incrementar de dos a ocho veces, según el número de parientes de primer grado afectados. Por otra parte se encuentra el PCa esporádico ocasionado por exposición del material genético al ambiente en el transcurso de la vida con una prevalencia entre el 80-90%, cifra que incrementa su importancia al ser considerado el cáncer de mayor componente hereditario (Alvarez *et al.*, 2013).

En los últimos años, diferentes estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado al menos 99 variantes genómicas asociadas con PCa en múltiples poblaciones de ascendencia europea, afroamericana, japonesa, latina y china (Wu *et al.*, 2017); a la fecha se conocen polimorfismos de único nucleótido (SNPs) y mutaciones en genes que pueden usarse como biomarcadores los cuales podrían permitir predecir resultados clínicos relevantes en hombres de poblaciones determinadas, como lo son rs61123825 y rs192244427 en el gen HOXB13 que estarían involucradas en la interrupción y creación de un nuevo sitio de miRNA, aumento en la estabilidad y la vida media del factor de transcripción codificado o con efectos sobre la estructura de la proteína, lo cual da lugar a patrones de unión alterados del factor de transcripción, siendo lo que finalmente lleva a la malignidad del tejido prostático (Chandrasekaran *et al.*, 2017). Otro ejemplo es la mutación G84E, del mismo gen, la cual se asocia con un riesgo 4 a 8 veces mayor de cáncer de próstata. Este conocimiento se traduce en la posibilidad de detectar la enfermedad en una fase temprana y así asignar un tratamiento dirigido dependiendo del genotipo del individuo, acercándonos de tal manera a la medicina personalizada, resaltando además su importancia como centinelas en la identificación de familias con alto riesgo de desarrollar dicha patología y así lograr disminuir los efectos adversos o iniciar tratamiento en una fase temprana.

Debido a la carencia de estudios en la población del suroccidente colombiano que describan la variación en genes asociados al riesgo de padecer cáncer de próstata, se convierte este en nuestro objetivo de estudio, de tal manera que da inicio a la elucidación en este campo de conocimiento para nuestra población.

## **2.1 Marco teórico y estado del arte**

### **2.2.1 CANCER**

El cáncer es una enfermedad genética, en la cual factores como una mutación en la secuencia de ADN, delección o inserción, fusión de genes, alteraciones en el número de sus copias, y cambios epigenéticos en protooncogenes y genes supresores de tumores contribuyen a la susceptibilidad para el desarrollo de cáncer (Liu 2017). Este se origina de células somáticas normales en el cuerpo humano, las cuales deben adquirir al menos ocho atributos para convertirse a una célula cancerosa, como primera medida debe existir inestabilidad genética y mutación; 2) deben tener crecimiento autónomo; 3) insensibilidad a las señales internas y externas anti-proliferativas; 4) resistencia a la apoptosis y otras formas de muerte celular inducida; 5) potencial ilimitado de división celular; 6) capacidad para formar nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis); 7) comportamiento local invasivo que permite la distinción de neoplasias benignas y malignas y por ultimo evasión del sistema inmunológico (Perdomo et al., 2018). En algunas ocasiones estas células pueden escapar a través del torrente sanguíneo y anclarse en otras partes del cuerpo sean tejidos u órganos a lo cual se le conoce como metástasis. La mayoría de muertes relacionadas con el cáncer son causa de una dicha propagación metastásica incontrolable de células malignas disociadas desde un tumor primario (Huang 2017).

La carcinogénesis de la próstata está mediada, como en otros cánceres, por la acumulación de aberraciones genéticas y epigenéticas; Estos cambios moleculares pueden heredarse o ser el resultado de una actividad transcripcional alterada, cambios en la arquitectura de la cromatina, replicación oncogénica, reparación de ADN propensa a errores o división celular defectuosa (Mateo *et al.*, 2016). La suma de estos procesos confiere ventajas de supervivencia y crecimiento a la célula transformada. Muchas de estas alteraciones son inducidas por factores del microambiente, particularmente el sistema inmunológico. La inflamación crónica con estrés oxidativo continuo contribuye a la carcinogénesis del epitelio de la próstata al inducir daño genómico. La respuesta deficiente de reparación del ADN y el control defectuoso del punto de control apoptótico pueden conducir a la incorporación permanente de estas anomalías genómicas (Mateo *et al.*, 2016).

Cuando las células malignas poseen el potencial de propagarse a otras partes del cuerpo como ganglios linfáticos y huesos, pueden causar tumores metastásicos y finalmente conducir a la muerte.

## 2.2.2 CANCER DE PROSTATA

Los reportes indican que cada año el PCa mata aproximadamente 30,000 hombres en los Estados Unidos y más de 250,000 hombres en todo el mundo. Cuando se excluye el cáncer de piel, es la patología más común en los países desarrollados y la segunda causa principal de muertes relacionadas con cáncer en hombres en Estados Unidos, Europa, mientras que a nivel internacional se ubica en el sexto lugar (Tello 2017).

Esta es una enfermedad de inicio tardío y es de alta incidencia, puesto que las tasas aumentan bruscamente de 166 por 100 000 hombres a la edad de 55-59 años a un máximo general de 800 por 100 000 en la edad que comprende los 75-79 años. De igual manera las tasas de mortalidad específicas por edad también aumentan bruscamente a partir de los 55 años, obteniéndose las más elevadas en el grupo que comprende la edad de 85 años (Kaur *et al.*, 2018).

Ante dicha incidencia es posible encontrar una variación sustancial acorde con la región geográfica, la dieta, inflamación crónica, obesidad, (Chandrasekaran *et al.*, 2017) determinados grupos étnicos (Nakagawa 2013), para los que se corrobora en registros para países asiáticos como China, donde se presentan las tasas más bajas de PCa, mientras que las tasas más altas se encuentran en Norteamérica, especialmente en la población afroamericana, y por último, factores de susceptibilidad genética, siendo un ítem de gran relevancia en el cual se clasifica el cáncer de próstata como esporádico o de historia familiar (Castro & Eeles 2012; Alvarez *et al.*, 2013; Valencia *et al.*, 2017).

El familiar se reporta una frecuencia hasta del 15% y se ha encontrado varios miembros afectados de la misma familia en edades tempranas (~ 45 años), donde se destaca que con la presencia de un familiar en primer grado de consanguinidad con la enfermedad, el riesgo se incrementa dos veces; ya con dos familiares se incrementa hasta cinco veces (OR 2 y 5 respectivamente; Wokolorczyk *et al.*, 2017); ya en el PCa esporádico, el material genético se daña por la exposición al ambiente externo durante la vida del individuo (Epigenética) y se le atribuye una prevalencia de 80 - 90% (Smith *et al.*, 2009; Alvarez *et al.*, 2013), cifra que incrementa su importancia al reportarse el cáncer de próstata como uno de los cánceres con mayor componente hereditario (Choudhury *et al.*, 2012), siendo superado por el cáncer de ovario, riñón, mama y colon según lo afirman estudios realizados en gemelos. Aunque la genética de estas neoplasias malignas menos hereditarias está bien establecida, hay mucho que se desconoce sobre la patogénesis genética del cáncer de próstata, para la cual, desde hace más de 30 años, los científicos y clínicos han estado buscando dichos factores genéticos (Walsh 2017).

Al observar los estudios realizados a la fecha, la evidencia de una forma hereditaria de la enfermedad apareció en 1992, cuando se completó el primer análisis de segregación; por su parte, estudios posteriores de segregación con gemelos, casos

y controles y estudios de cohortes proporcionan un fuerte apoyo para una predisposición genética al cáncer de próstata. Análisis más recientes estiman que la heredabilidad del cáncer de próstata es del 58% (IC 95%: 52% -63%), cifra mayor considerada con el 42% (IC 95%: 29% -50 %) registrado por una estimación inicial de la incidencia debido a factores hereditarios (Karyadi *et al.*, 2017).

Debido a lo anterior se justifica el incursionar en la búsqueda de genes de susceptibilidad al cáncer de próstata, así como la identificación de sus variantes genéticas o mutaciones poco frecuentes de baja, moderada o alta penetrancia que predispongan a la aparición de cáncer de próstata. Hasta ahora, los estudios GWAS han identificado más de 100 variantes de riesgo comunes para el cáncer de próstata que explican ~ 33% del riesgo familiar, dejando la mayoría del riesgo sin explicación (Black *et al.*, 2018). Debido a que GWAS ha investigado principalmente variantes comunes (MAF > 1%) para la asociación con el riesgo de cáncer de próstata, una hipótesis no explorada pero que los estudios reportan es capaz de explicar parte de la "heredabilidad perdida" se debe a la presencia de variantes raras (MAF <1%), para lo cual se hace indispensable el estudio de todas las variantes encontradas.

Una vez evidenciada la importancia de las variantes genéticas en los genes asociados a la predisposición a desarrollar cáncer de próstata, se destaca el descubrimiento de la primera variante de riesgo de línea germinal a través de la relación del gen BRCA2 y el cáncer de próstata por el Consorcio de vinculación de cáncer de mama, donde estimaron que las mutaciones heredables de este gen confieren un riesgo cinco veces mayor de cáncer de próstata. De igual manera se ha demostrado que las mutaciones en BRCA1 predisponen a dicha patología, causando una enfermedad más agresiva y con un pronóstico significativamente más desalentador. Sin embargo, aunque que la mayoría de los loci de susceptibilidad solo confieren un pequeño aumento en el riesgo, sus efectos actúan de forma multiplicativa. Además, se reportan mutaciones heredadas en otros genes de reparación del ADN como PALB2, MLH1, MSH2 y PMS2 que a su vez parecen estar asociadas con el riesgo de PCa (Mateo *et al.*, 2016).

### **2.2.3 GENES Y VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A CÁNCER DE PROSTATA**

El gen HOXB13 humano pertenece a la familia de los homeobox16, ha sido asociado con un mayor riesgo de cáncer de próstata hereditario (Roudi *et al.*, 2018). A principios de 2012, se planteó como el gen susceptible de cáncer de próstata hereditario más importante. Avances posteriores en estudios genéticos han soportado la importancia de HOXB13 en la susceptibilidad al cáncer de próstata, pero el mecanismo exacto y el modo de acción aún no se han descubierto. Está constituido por dos exones y tres intrones, codifica una proteína de 284 aminoácidos (NCBI: NP\_006352.2), factor de transcripción que desempeña un papel importante en el desarrollo normal de la próstata. HOXB13 contiene un dominio homeobox de

unión a ADN de 60 aminoácidos (216-275 AA) y un dominio N-terminal HoxA13, donde el primero se une al ADN y participa en la transcripción (Chandrasekaran *et al.*, 2017).

Estudios proponen que variantes como rs61123825 y rs192244427 en este gen estarían involucradas en la interrupción y creación de un nuevo sitio de miRNA, aumento en la estabilidad y la vida media del factor de transcripción codificado o con efectos sobre la estructura de la proteína, lo cual da lugar a patrones de unión alterados del factor de transcripción, siendo lo que finalmente lleva a la malignidad del tejido prostático (Chandrasekaran *et al.*, 2017). Por otra parte, una mutación rara en el gen descrita como G84E, se asocia con un riesgo 4 a 8 veces mayor de cáncer de próstata. Esta ocurre en aproximadamente el 1% de los casos de PCa, frecuencia que se eleva a más del 3% en hombres que padecen la enfermedad y a su vez tienen antecedentes familiares positivos para la misma, y aproximadamente 5% en familias con cáncer de próstata (Lotan *et al.*, 2017). Otro de los genes involucrados con el PCa es el Ataxia telangiectasia (ATM), clonado por primera vez por Savitsky *et al.* en 1995, se encuentra en el cromosoma 11q22–23. El producto genético es la proteína ATM, una proteína quinasa serina/treonina de 370 kDa que contiene 3056 aminoácidos; cuando la proteína ATM funcional es deficiente puede conducir a una rara enfermedad genética autosómica recesiva, la ataxia-telangiectasia (AT). Las características más destacadas de la AT son la neurodegeneración, deficiencias inmunitarias, retraso del crecimiento, envejecimiento prematuro, las telangiectasias oculocutáneas, la inestabilidad genómica y un alto riesgo de cáncer (Ding *et al.*, 2017). De igual manera se ha vinculado con el cáncer de próstata el gen EPCAM el cual está localizado en el cromosoma 2 (2p21) y tiene un tamaño de aproximadamente 14 kb. Este abarca 9 exones codificantes: los exones 1 a 6 codifican el dominio extracelular de EpCAM, incluidos el péptido señal y los dominios similares a EGF-I y EGF-II. El dominio transmembrana está codificado por el exón 7. El dominio intracelular de EpCAM, también denominado dominio intracelular de EpCAM (EpICD), está codificado por el exón 8 y 9 (Yamashita *et al.*, 2007).

En 2007, se demostró que el gen EPCAM era un objetivo de la vía de señalización Wnt-beta-catenina. En ambas líneas celulares de hepatocitos y carcinomas humanos normales, la acumulación de beta-catenina en el núcleo podría inducir la expresión de EpCAM, mientras que la inhibición de la formación de complejo Tcf / beta-catenina o la degradación de beta-catenina condujo a la represión de EpCAM Expresión (Yamashita *et al.*, 2007).

Otros de los genes referidos con la patología del PCa corresponden a BRCA2 y BRCA1, siendo este último un gen supresor de tumores ubicado en el cromosoma 17q21, mapeado en 1990 y clonado en 1994. Consta de múltiples dominios funcionales e interactúa con muchas proteínas, incluidos supresores de tumores, oncogenes, proteínas reparadoras de daños en el ADN, reguladores del ciclo

celular, activadores y represores transcripcionales. La deficiencia de BRCA1 puede provocar defectos en la fase S, fase G2 / M y los puntos de control del huso, causando inestabilidad genética y por lo tanto desencadenando la respuesta al daño del ADN, lo que aumenta aún más el riesgo de formación de tumores. BRCA1 se expresa en muchos tejidos como ganglios linfáticos, piel, la vejiga, el cuello uterino, hígado, útero, la próstata, el páncreas, pulmón, riñón, los huesos, el cerebro y está relacionado con varios tipos de cáncer, incluido el de mama, de ovario, endometrio, páncreas, colon y próstata (Xu *et al.*, 2018).

Por otra parte, se encuentra el gen NBN que codifica una proteína que forma parte del complejo MRE11 / RAD50 / NBN (MRN), que desempeña un papel crucial en la estabilidad genómica. Este complejo está involucrado en la reparación de la rotura de doble cadena (DSB) del ADN, mantenimiento de los telómeros, recombinación meiótica. Las mutaciones de NBN tanto homocigotas como heterocigotas, afectan la función adecuada de la nibrina, lo que produce una actividad alterada del complejo MRE11 / RAD50 / NBN y, por consiguiente, conduce a carcinogénesis. Las mutaciones heterocigóticas más conocidas del gen NBN que se consideran factores de riesgo de cáncer menores incluyen c.657-661del, p.I171V y p.R215W. Estas mutaciones se han encontrado en 2 a 9% de los pacientes con cáncer de mama, cervical, próstata, laringe y colorrectal, así como neoplasias linfoides y tumores cerebrales (Nowak *et al.*, 2017)

De igual manera se asocia otro gen conocido como CHEK2 que codifica la proteína Checkpoint kinasa 2 (CHK2), el cual se activa por el daño del ADN e interactúa con p53 para lograr la detención del ciclo celular, lo que permite que la célula repare el ADN dañado o sufra apoptosis (Tan 2018).

Gen que también se ha descrito ligado a PCa, el cual es el supresor de tumores más ampliamente investigado; la proteína tumoral TP53/P53 se describió por primera vez como oncogén en el año 1979, años más tarde se determinó su papel como supresor de tumores (Lane 1992) . Se ha encontrado que las variantes sin sentido de CHEK2 ocurren entre el 3% y el 10% de los casos de PCa y se asocian con un mayor riesgo del mismo. Un estudio de genotipificación de 637 pacientes con CaP y 445 controles identificó que el alelo variante ATM3161G (P1054R) está fuertemente asociado a un mayor riesgo de desarrollar PCa. ATM es reclutado para sitios SDB donde activa otras proteínas sensoras (MDC1 y  $\gamma$ H2A.X), así como CHK2 y p53, lo que resulta en la detención del ciclo celular para permitir que la célula repare el DSB en lugar de sufrir apoptosis (Tan 2018).

Debido a la importancia del estudio de los genes y sus variantes asociadas a la patología del cáncer de próstata, y como esta varía dependiendo varios factores como étnicos, ubicación geográfica, susceptibilidad genética y ambientales es necesario incrementar los esfuerzos en la secuenciación de diversas poblaciones de tal manera que permita explorar completamente la abundancia de variantes raras

que podrían contribuir con una fracción sustancial de la heredabilidad para al menos algunos fenotipos humanos importantes.

Para este estudio se propone estudiar la frecuencia de genes candidatos que contribuyen incrementando el riesgo de PCa y sus variantes como lo son BRCA1, BRCA 2, MSH2, HOXB13, ATM, CHEK2, TMRSS2, ERG y NBN en una población del suroeste colombiano que no ha sido diagnosticada con cáncer. Estos genes mayoritariamente tienen asociado un papel importante en la reparación del ADN, control del ciclo celular y cada uno de ellos puede contribuir con el riesgo de desarrollar cáncer de próstata o incluso ser un marcador pronóstico acorde con los estudios realizados (Seppälä *et al.*, 2003; Shui *et al.*, 2014; Antczack *et al.*, 2015; Pritchard *et al.*, 2016; Smits *et al.*, 2017), donde NBN se esperaría proporcione una ayuda significativa que incluya detección de cáncer y determinación de quién pueda requerir una biopsia de próstata inicial y quién puede requerir una nueva biopsia después de una biopsia inicial negativa; (2) predicción de recurrencia después del tratamiento inicial para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo para terapias adyuvantes emergentes; (3) detección de recurrencia después del tratamiento; y (4) evaluar la eficacia de los tratamientos en la enfermedad avanzada.

Es importante destacar que actualmente hay pocas pruebas de diagnóstico molecular para PCa dirigidas a SNP o mutaciones genéticas asociadas con un mayor riesgo de cáncer, pero para ello se debe garantizar en primera instancia la continuidad de los estudios genéticos enfocados en la identificación de nuevas variaciones genéticas debido a la diversidad clinicopatológica del cáncer de próstata en diversas poblaciones. Cabe acotar aquí que no existen estudios de diversidad genética en la población Colombiana que describan la frecuencia de genes asociados al cáncer de próstata. De manera que para lograr la consolidación del conocimiento de la base genética de dicha patología se hace necesario poder trasladar la información de variantes obtenidas de personas con mutaciones que predisponen al cáncer en la línea germinal y que estas pueden servir como centinelas para la identificación de familias con alto riesgo de desarrollar dicha patología. Lo anterior se traduce en la posibilidad de detectarla en una fase temprana para a su vez asignar un tratamiento diferente o específico dependiendo del genotipo de un individuo, lo cual nos acerca a la medicina personalizada, que debería ser el estándar de diagnóstico y tratamiento hoy en día.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Describir la variación de doce genes de reparación de ADN asociados a cáncer de próstata en una población del suroccidente de Colombia.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- ✓ Identificar las variantes nuevas y reportadas para los genes de reparación del ADN: ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, EPCAM, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PMS2 y TP53 en una población del suroccidente colombiano
- ✓ Indicar las variantes genéticas más frecuentemente encontradas y las reportadas como patogénicas según los predictores en los genes: ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, EPCAM, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PMS2 y TP53 de una población del suroccidente colombiano
- ✓ Determinar para las variantes encontradas su posible efecto en la función de las proteínas que codifican estos genes.

## 4. MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo a conveniencia, por un periodo de dos años comprendido desde el 2014 al 2016 que incluyó 162 personas ubicadas en el suroccidente de Colombia (Nariño, Cauca, Putumayo y Valle) dentro de un rango de edad entre 18-65 años. El estudio cuenta con aval del comité de ética y el consentimiento informado de autorización de uso de muestras biológicas de los participantes para este y futuros estudios.

A cada persona le fue tomada una muestra de sangre para la respectiva extracción de ADN, todas las gotas de sangre se recogieron en papel de filtro hasta que se secaron, posteriormente estos se sumergieron en el tampón fosfato del paquete de extracción DNeasy de la compañía QUIAGEN®. Paso seguido, cada muestra fue cuantificada por espectrofotometría para verificar la calidad y cantidad de material genético requerido por la compañía Illumina® quién fue la encargada de continuar con el proceso de secuenciación del exoma. Para ello, Las alícuotas de ADN de cada muestra se sometieron a un proceso de preparación con TruSeq Exome Library Prep® para obtener las bibliotecas, que posteriormente fueron normalizadas y así poder secuenciarse utilizando TruSeq Rapid Exome®; dichos fragmentos normalizados junto con sus adaptadores correspondientes se cargaron en la máquina HiSeq2500 y posteriormente la compañía Illumina® proporcionó dichos documentos desde San Diego, California, EE. UU.

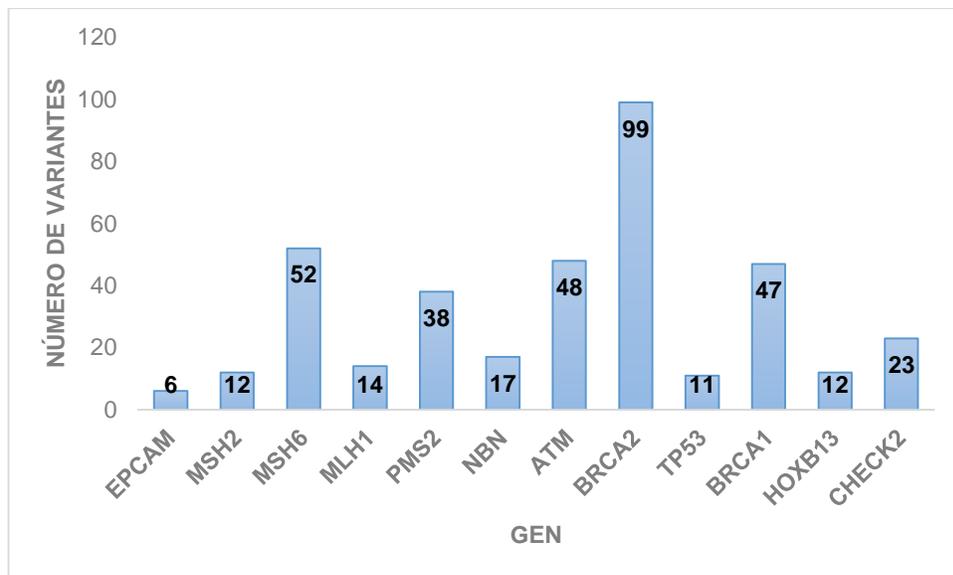
Los correspondientes archivos vcf obtenidos de cada participante fueron combinados en un archivo vcf.gz para posteriormente generar los archivos tabix que permiten ser analizados dentro de los software de análisis de exomas. Ambos archivos (vcf y vcf.gz) fueron usados para generar un único archivo merge en el cual se filtraron únicamente las regiones correspondientes a los exones, y así posteriormente seleccionar los únicamente los datos de los genes ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, EPCAM, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PMS2 y TP53 sobre los cuales se observaron las variantes, y para las cuales se realizaron las tablas y figuras correspondientes en el software estadístico R.

Para las variantes nuevas fueron filtradas las de tipo sinónimo, de tal manera que se usaron las demás para su análisis en diferentes predictores del paquete wANNOVAR, donde se seleccionaron para observar su posible efecto MutationTaster, PolyphenDiv, PolyphenVar, SIFT y FATHMM, destacándose las variantes sugeridas como patogénicas con por lo menos tres de los cinco predictores.

## 5. RESULTADOS

El gen BRCA2 fue quien presentó el mayor número de cambios con un valor de 99, seguido por MSH6 con 52, ATM con 48 y BRCA1 con 47, mientras que EPCAM fue el de menor variación con 6 (Figura 1), para un total de 379 variantes encontradas en este estudio, de las cuales 127 corresponden a cambios nuevos, mientras que los 252 restantes ya cuentan con un reporte por estudios previos (Figura 2).

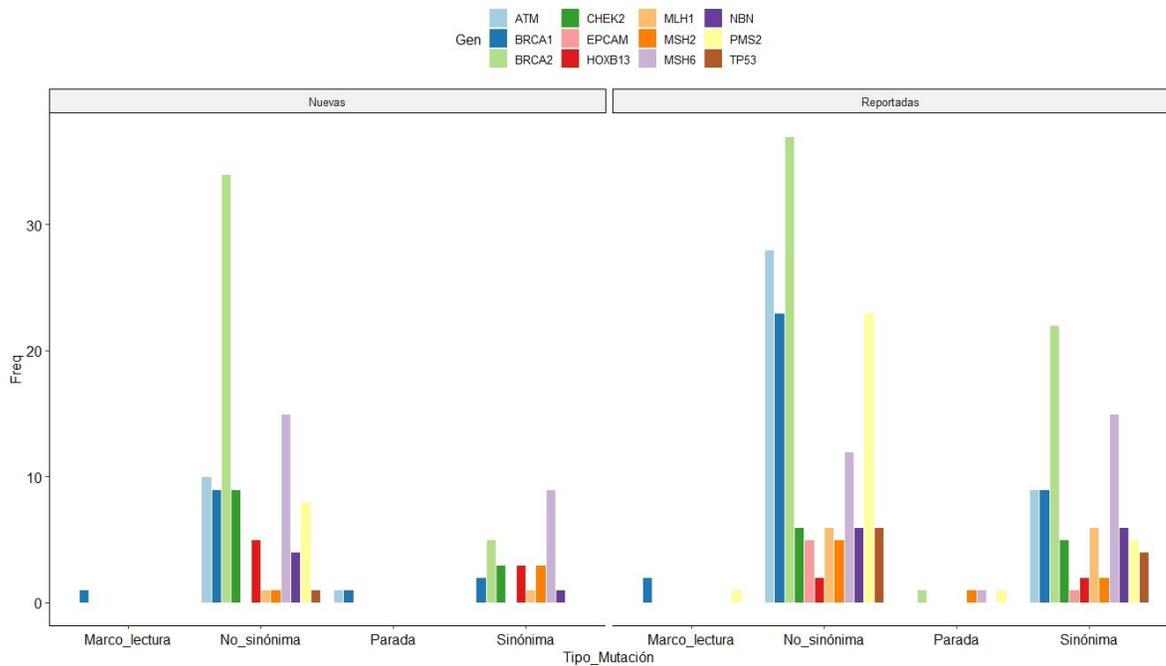
**Figura 1.** Número de variantes en los genes ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, EPCAM, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PMS2 y TP53



### Variantes reportadas

El tipo de cambio más frecuentemente observado fue las mutaciones no sinónimas con una frecuencia de 159, seguidas por las sinónimas con 86, las de parada con 4 y por último las mutaciones de cambio de lectura con 3 (Figura 2).

**Figura 2.** Variantes nuevas y reportadas, frecuencia de aparición y tipo de variante para los doce genes de estudio



De las variantes reportadas más frecuentes para cada uno de los genes se destaca en BRCA2 rs169547, rs206075, rs206076 encontrándose en 158 de los 162 participantes, para ATM rs659243 en 158, TP53 rs1625895 en 153, PMS2 rs1625895 en 144, NBN rs709816 en 137, MSH6 rs3136367 en 136, EPCAM rs1126497 en 123, CHECK2 rs5762757 en 121, BRCA1 rs799917 en 113 y MSH2 rs2303426 en 102 (Tabla 1).

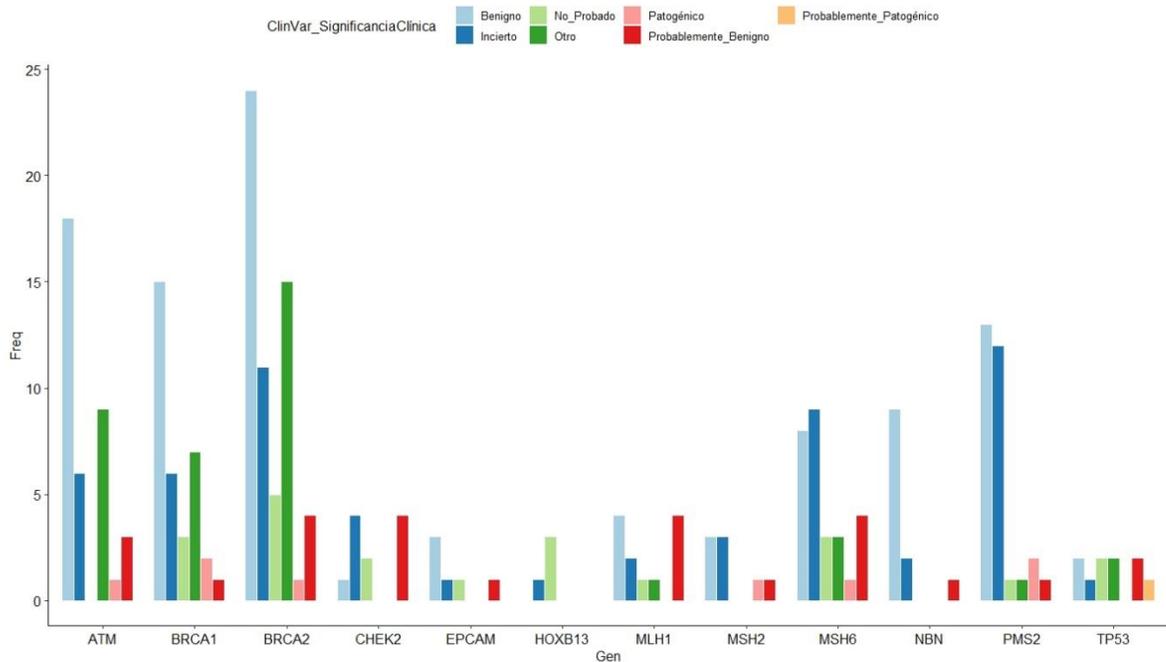
**Tabla 1.** Variantes más frecuentemente encontradas en los doce genes de estudio.

GEN	SNP	FRECUENCIA
BRCA2	rs169547	158
	rs206075	158
	rs206076	158
	rs9534262	127
ATM	rs659243	158
	rs228589	134
	rs148973142 rs3092850 rs3218681, rs4987984	123
	rs2066734	121

<b>TP53</b>	rs1625895	157
	rs1642785	145
	rs1042522	141
<b>PMS2</b>	rs2228006	144
	rs1805319	142
	rs1805321	101
<b>NBN</b>	rs709816	137
	rs2308962	108
	rs3736639	108
	rs1805794	106
	rs1063045	105
	rs1061302	104
	rs2234744	103
<b>MSH6</b>	rs3136367	136
	rs2234731	122
	rs2020911	108
<b>EPCAM</b>	rs1126497	123
<b>CHEK2</b>	rs5762757	121
	rs5762756	113
<b>BRCA1</b>	rs799917	113
	rs799905	112
<b>MSH2</b>	rs2303426	102

Acorde a la significancia clínica asignada según el ClinVar: 126 de ellas son consideradas probablemente benignas o benignas, 117 se reportan de significancia incierta o no han sido probadas, 1 de ellas es probablemente patogénica (rs28934578 en el gen TP53) y 8 son patogénicas (Figura 3), encontrándose para estas últimas que 3 de ellas dan origen a un codón de parada, 3 causan cambio en el marco de lectura, 1 es no sinónima y la restante es sinónima (Tabla 2).

**Figura 3.** Significancia Clínica acorde al ClinVar de las variantes encontradas en los doce genes



**Tabla 2. Variantes patogénicas.** Gen donde se encuentra, registro en dbSNP, nucleótido que cambia, significancia clínica, resultado del cambio, frecuencia del cambio en la población.

Gen	dbSNP	Cambio	ClinVar	Función	Frec. alélica
MSH2	rs63751155	C> A	Patogénico	Parada	0.003086
MSH6	rs1800937	C>T	Patogénico	Sinónima	0.0216
PMS2	rs63751666	GA-	Patogénico	Delección	0.003086
PMS2	rs63750871	G>A	Patogénico	Parada	0.003086
ATM	rs3092857	A>G	Patogénico	No sinónima	0.009259
BRCA2	.	C>G	Patogénico	Parada	0.003086
BRCA1	rs80357975	TTTC-	Patogénico	Delección	0.006173
BRCA1	rs80357600	T-	Patogénico	Delección	0.003086

### Variantes nuevas

De las 127 variantes, 35 de ellas son sugeridas como patogénicas con por lo menos tres predictores y se presentaron en los genes MSH6 con 9, BRCA2 con 7, ATM y PMS2 con 5, BRCA1 con 4, HOXB13 y CHECK2 con 2 y NBN con 1 (Tabla 2).

Dentro de estas 53, 7 de ellas son patogénicas según los cinco predictores (Tabla 3) y en su gran mayoría encontradas en el gen MSH6 (Tabla 4).

**Tabla 3. Predicción in silico de patogenicidad.** Gen que presenta la variante patogénica propuesta por mínimo tres predictores, posición en el cromosoma, nucleótido que cambia, resultado de los predictores y la frecuencia alélica de aparición de la variante en la población.

Gen	Posición	Cambio	Mutation Taster	Polyphen Div	Polyphen Var	SIFT	FATHMM	Total	Fr. Alelica
ATM	chr11_108115708	C > A	1	1	0	1	0	3	0,00309
ATM	chr11_108121486	C > A	1	1	1	1	0	4	0,00309
ATM	chr11_108160419	C > A	1	1	1	1	0	4	0,00309
ATM	chr11_108192084	A > G	1	1	1	1	0	4	0,00309
ATM	chr11_108203504	G > A	1	1	1	1	1	5	0,00309
BRCA1	chr17_41197804	C > G	1	1	1	1	0	4	0,00309
BRCA1	chr17_41246560	C > A	0	1	1	1	1	4	0,00309
BRCA1	chr17_41246780	C > A	1	0	0	1	1	3	0,00309
BRCA1	chr17_41246847	G > A	0	1	0	1	1	3	0,00309
BRCA2	chr13_32911803	C > A	1	1	1	1	0	4	0,00309
BRCA2	chr13_32911875	C > A	1	1	1	1	0	4	0,00309
BRCA2	chr13_32912190	C > A	0	1	1	1	0	3	0,00309
BRCA2	chr13_32915111	A > C	0	1	0	1	1	3	0,00309
BRCA2	chr13_32937572	C > A	0	1	1	1	1	4	0,00309
BRCA2	chr13_32972524	C > A	1	1	0	1	0	3	0,00309
BRCA2	chr13_32972531	C > A	0	1	1	1	0	3	0,00309
CHEK2	chr22_29095900	T > C	1	0	0	1	1	3	0,00309
CHEK2	chr22_29115394	T > G	1	1	1	1	0	4	0,00309
HOXB13	chr17_46804202	C > A	1	1	1	1	1	5	0,00309
HOXB13	chr17_46805792	C > A	1	1	1	0	0	3	0,00309
MSH6	chr2_48010452	C > A	1	0	0	1	1	3	0,00309
MSH6	chr2_48026000	C > A	1	0	0	1	1	3	0,00309
MSH6	chr2_48026321	A > T	1	0	0	1	1	3	0,00309
MSH6	chr2_48027638	A > G	1	1	1	1	1	5	0,00309
MSH6	chr2_48028064	T > C	1	1	1	1	1	5	0,00309
MSH6	chr2_48028067	C > G	1	1	1	1	1	5	0,00617
MSH6	chr2_48028067	C > A	1	1	1	1	1	5	0,00617
MSH6	chr2_48028093	C > A	1	0	0	1	1	3	0,00309
MSH6	chr2_48028115	C > A	1	1	1	1	1	5	0,00309

NBN	chr8_90983492	G > A	1	1	0	1	0	3	0,00309
PMS2	chr7_6013079	C > A	1	1	1	1	0	4	0,00309
PMS2	chr7_6013096	C > A	1	1	1	1	0	4	0,00309
PMS2	chr7_6013116	C > A	1	1	1	1	0	4	0,00617
PMS2	chr7_6013138	C > A	1	1	1	1	0	4	0,00309
PMS2	chr7_6013139	A > C	1	1	1	1	0	4	0,00309

**Tabla 4. Variantes patogénicas según los cinco predictores.** Gen que presenta el cambio, posición del mismo y nucleótido que cambia.

Gen	Posición	Cambio
<b>ATM</b>	chr11_108203504	G > A
<b>HOXB13</b>	chr17_46804202	C > A
<b>MSH6</b>	chr2_48027638	A > G
<b>MSH6</b>	chr2_48028064	T > C
<b>MSH6</b>	chr2_48028067	C > G
<b>MSH6</b>	chr2_48028067	C > A
<b>MSH6</b>	chr2_48028115	C > A

## 6. DISCUSIÓN

Múltiples factores que incrementan el riesgo de padecer cáncer de próstata han sido reportados en la literatura, entre los cuales se destacan la raza, dieta, historia familiar, factores ambientales y componentes hereditarios que aportan un 42% del riesgo de desarrollar dicha patología (Nakagawa 2013; Castro & Eeles 2012; Alvarez *et al.*, 2013; Valencia *et al.*, 2017), siendo este el primer estudio en el suroccidente colombiano para este último factor, estudiado en una población sana para esta patología; se encontró que el gen con mayor número de cambios para ésta población fue BRCA2, que ha sido considerado en la literatura como uno de los pocos genes que otorgan un alto riesgo de padecer cáncer de próstata (Rand *et al.* 2016; Foulkes & Sugano 2016; Li *et al.*, 2017) y al cual se le ha reportado un papel importante en la reparación de rupturas de doble cadena del ADN por reparación homóloga, que es llevada a cabo gracias a su papel en la regulación del transporte intracelular y la actividad de la proteína RAD51 a la cual se le une directamente; contrario a ello se indica que la deficiencia de BRCA2 conduce a déficits en la segregación cromosómica y anormalidades cromosómicas inesperadas que se desarrollan después de varias divisiones (Gilkes & Sidney 2017), mientras que su regulación negativa, mediada por pequeños ARN

interferentes podría promover la migración e invasión de las células cancerosas, posiblemente a través de la regulación positiva de la matriz metaloproteínasa (Foulkes & Sugano 2016; Qiu et al 2017; Rong et al 2017 & Venkitaraman 2002). Para BRCA2 algunas de las variantes más frecuentes encontradas en este estudio como rs169547, rs206075, rs206076 y rs9534262 coinciden al ser reportadas con igual importancia por otros estudios, reconociéndose como los polimorfismos más comúnmente encontrados (Cherbal *et al.*, 2012; Chen 2015). Estas a su vez han sido consideradas como mutaciones benignas (Chen *et al.*, 2015; Argenio *et al.*, 2015), donde las tres primeras de ellas ya fueron reportadas para Colombia por Arias et al (2015), y por su parte rs9534262 se considera una mutación tipo delección con una relevancia clínica desconocida según Argenio et al (2015), mientras que se describe como benigna por el ClinVar. Cabe resaltar la importancia de esta al ser un QTL de importancia significativa dado que regula los niveles de los transcritos alternativos de BRCA2 (Ruiz 2014).

El segundo gen con mayor variación fue MSH6, el cual junto con otros genes MMR (MLH1, MSH2 y PMS2), BRCA1 y 2 son candidatos clásicos para PCa; estos MMR contribuyen a la estabilidad genómica al tener como función la corrección de pares de base del ADN, puesto que forma un heterodímero con MSH2 que reconocen y se unen a lo largo de la región no coincidente; además estimulan apoptosis en respuesta al daño del material genético que se ha generado ya sea por agentes físicos y/o químicos (Hegan et al., 2006). Cuando la proteína MSH6 está ausente o no es funcional, el número de errores que quedan sin reparar durante la división celular aumenta sustancialmente, estos se acumulan a medida que las células continúan dividiéndose, lo que puede hacer que las células funcionen de manera anormal, aumentando el riesgo de formación de tumores en el cuerpo; ya el siguiente gen con más cambios fue ATM, al cual se le vincula con el control en la división celular, donde actúa al detectar un daño en el material genético activando varios mecanismos que conducen ya sea a la detención del ciclo celular, remodelación de la cromatina, reparación del ADN o la apoptosis (Cui *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2013). Además, puede considerarse el transductor principal en el proceso de reparación de rupturas de doble cadena, donde recluta y coopera con otras proteínas sensoras como 53BP1 (proteína de unión a p53) y BRCA1, siendo este último el cuarto gen con más variantes y asociado con un mayor riesgo de PCa esporádico (3,5 veces), dado que para las mutaciones de la línea germinal sólo se han observado en el 0,44% de los casos de PCa (Castro & Eeles 2012; Choi *et al.*, 2016; Cavanagh 2015).

A su vez, se reporta por el Consorcio de Vinculación del Cáncer de Mama (BCLC) que los hombres de 65 años portadores de mutaciones en el gen BRCA1 reportan

un incremento en el riesgo de PCa con un riesgo relativo de 1,82. Este gen está ligado a una serie de procesos celulares como la respuesta y reparación del daño del ADN (Li *et al.*, 2013; Cavanagh 2015; Dunn 2017; Bujele *et al.*, 2017), regulación transcripcional, modelamiento de la cromatina y siendo este clave en los sistemas de control celular al estar implicado en todas las fases del ciclo, de tal manera que puede bloquear la proliferación celular y fomentar la apoptosis de células con un alto riesgo de transformación maligna (Cavanagh 2015; Dunn 2017). BRCA1 se une a BRCA2, TP53 y RAD51 entre otras proteínas asociadas con el ciclo celular y las vías de respuesta al daño del material genético, las células que carecen de una proteína BRCA1 funcional no son capaces de ser detenidas en fase G2 del ciclo celular después del daño del ADN y son deficientes en la reparación acoplada a la transcripción, al igual que para BRCA2 este gen está asociado al mantenimiento de la estabilidad cromosómica y la reparación de rupturas de doble hélice mediada por recombinación homóloga (Gilkes & Sidney 2017). Para este gen la variante más frecuente fue rs799917, un polimorfismo de tipo mutación sin sentido (D'Argenio *et al.*, 2015) pero benigna según Arias *et al.* 2015, que se localiza en la secuencia codificante del gen y altera su expresión afectando la interacción de miR-638 con ARNm de BRCA1 (Shimizu *et al.*, 2011) y está asociada con el riesgo de padecer cáncer de mama, estómago y esófago adicionalmente (Huo *et al.*, 2009; Shimizu *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2015).

Otro de los genes por destacar en este estudio fue NBN, el cual hace parte del complejo proteico hMRE11/hRad50/NBN que participa en la iniciación de una respuesta a los daños del ADN y está vinculado a la reparación de la ruptura de doble cadena del mismo (Park *et al.*, 2010; Berardinelli *et al.*, 2013; Mehdinejad *et al.*, 2017). Este actúa en la vía de unión de extremos no homólogos como un sensor de daño del ADN y en la vía de recombinación homóloga, participando en la reparación de ADN y en el punto de control del ciclo celular en la fase S (Park *et al.*, 2010). Para este gen se destaca dentro de las variantes más frecuentes rs709816, que ha sido asociada con el cáncer de vejiga (Park *et al.*, 2010), rs3736639 que se ha encontrado en una frecuencia ligeramente mayor en pacientes con leucemia comparado con controles (Berardinelli *et al.*, 2013), por otra parte se encuentra la variante rs1805794 que presenta asociación positiva en diferentes tipos de cáncer como el de vejiga (Vineis *et al.*, 2009; Lu *et al.*, 2009), pulmón (Xu *et al.*, 2012), mama, nasofaríngeo (Medina *et al.*, 2003; Stern *et al.*, 2010; Zheng *et al.*, 2011), osteosarcoma (Jin *et al.*, 2015) y de próstata, para el cual se reporta que los portadores GG para esta variante presentan un riesgo casi dos veces mayor de desarrollar cáncer de próstata, lo que sugiere un papel relevante de NBN en la progresión del cáncer de próstata (Medina *et al.*, 2003). Otra de las variantes destacadas para NBN es rs1061302, asociada con un mayor riesgo de cáncer de pulmón, laringe e hígado; se destaca que los SNPs pueden afectar la unión apropiada del complejo y así alterar su capacidad para reparar o detectar las rupturas de doble hélice del ADN (Park *et al.*, 2010; Xu *et al.*, 2012), aunque esta

variante es considerada un polimorfismo sinónimo, el nucleótido alterado puede afectar la estabilidad del ARN mensajero, el empalme o la tasa de transducción (Park *et al.*, 2010).

Finalmente es importante destacar las variantes nuevas encontradas y en especial las 53 potencialmente patogénicas para la población Colombiana estudiada, donde se destacan con siete al ser sugeridas patogénicas por todos los predictores usados en este estudio, las cuales se ubicaron en los genes ATM, HOXB13 y MSH6; fuertemente asociados con el cáncer de próstata dado que pueden aportar en el riesgo de desarrollar dicha patología en esta población, sin embargo para poder sustentar dicha idea deben realizarse más estudios, que incluyan una mayor cantidad de participantes y en lo posible hacerlo de manera aleatoria para obtener representatividad en los resultados y así tener información más exacta y precisa de lo que está ocurriendo en nuestra población.

## 7. CONCLUSIONES

1. Se reportan los genes BRCA2, MSH6, ATM y BRCA1 como los genes que presentan mayor número de variantes para esta población del suroccidente colombiano
2. Las variantes más frecuentes encontradas son no patológicas resaltando rs169547, rs206075, rs206076 y rs9534262.
3. Se encontraron variantes ya asociadas a diferentes tipos de cáncer como rs799917, rs3736639, rs1061302 y rs1805794, siendo esta última del gen NBN y la cual está fuertemente asociada con el desarrollo de cáncer de próstata.
4. Esta población de estudio aporta 127 variantes nuevas en los genes ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, EPCAM, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PMS2 y TP53.
5. Se sugieren 7 variantes en los genes ATM, HOXB13 y MSH6 como patogénicas acorde a cinco predictores ampliamente usados acorde a la literatura.

## **8. FORTALEZAS Y LIMITACIONES**

Este es el primer estudio realizado en la población del suroeste de Colombia, lo cual es extremadamente importante para iniciar la caracterización de nuestra población entorno a estos doce genes vinculados al riesgo de desarrollar PCa.

Se identifican variantes nuevas formarán parte de las ya reportadas en todo el mundo y así hacer un aporte global en la investigación, además de proponerse unas posibles patogénicas sobre las cuales pueden dirigirse nuevos estudios.

Con respecto a las limitaciones, es importante mencionar el recurso económico como un factor relevante, además del interés de las personas en participar en el estudio y el tiempo de duración de los mismos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alvarez-cubero MJ, Ph D, Saiz M, S M, Martinez-gonzalez LJ, Ph D, et al. Genetic analysis of the principal genes related to prostate cancer: A review. *Urolo.* 2013;31(8):1419–29.
- Andres H, Perdomo G, Zapata-copete JA, Sanchez A. Molecular alterations associated with prostate cancer. 2018;168–76.
- Antczak A, Wokolorczyk D, Kluzniak W, Kashyap A, Jakubowska A, Gronwald J, et al. The variant allele of the rs188140481 polymorphism confers a moderate increase in the risk of prostate cancer in Polish men. *Eur J Cancer Prev.* 2015;24(2):122–7.
- Arias-blanco JF, Ospino-durán EA, Restrepo-fernández CM, Guzmán-abisaab L. Frequency of sequence mutations and variants for the BRCA1 and BRCA2 genes in a sample of Colombian. *Rev Colomb Obs y Ginecol.* 2015;66(4):287–96.
- Berardinelli F, Masi A, Antoccia A. NBN Gene Polymorphisms and Cancer Susceptibility: A Systemic Review. *Curr Genomics.* 2013;14(7):425–40.
- Borda MG, David-pardo DG, Ríos-zuluaga JD, Isabel A, Margarita LL, Gutiérrez FS, et al. vinculación al sistema de salud y factores asociados en adultos mayores: análisis secundario de la encuesta SABE Bogotá , Colombia Relationship between prostate cancer screening , linkage to the health system and associated factors in older adults from B. 2018
- Bratt O, Loman N. Clinical Management of Prostate Cancer in Men with BRCA Mutations. *Eur Urol.* 2015;68(2):194–5.
- Buleje J, Guevara-Fujita M, Acosta O, Huaman FDP, Danos P, Murillo A, et al. Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Peruvian families with hereditary breast and ovarian cancer. *Mol Genet Genomic Med.* 2017;2:1–14.
- Castro E, Eeles R. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. *Asian J Androl.* 2012;14(3):409–14.
- Cavanagh H, Rogers KMA. The role of BRCA1 and BRCA2 mutations in prostate, pancreatic and stomach cancers. *Hered Cancer Clin Pract.* 2015;1–7.
- Chaffer, C. L. and R. A. Weinberg. "A perspective on cancer cell metastasis." *Science* 331(6024). 2011 1559-1564.
- Chandrasekaran G, Hwang EC, Kang TW, Kwon DD. Computational Modeling of complete HOXB13 protein for predicting the functional effect of SNPs and the

associated role in hereditary prostate cancer. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2017;(March):1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep43830>

Chen P, Zhang W, Wang X, Zhao K, Negi DS, Zhuo L, et al. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(33):e1260.

Choi M, Kipps T, Kurzrock R. ATM Mutations in Cancer: Therapeutic Implications. *Mol Cancer Ther*. 2016;15(8):1781–91.

Choudhury AD, Eeles R, Freedland SJ, Isaacs WB, Pomerantz MM, Schalken JA, et al. The Role of Genetic Markers in the Management of Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2012;62:577–87.

Cui M, Gao X, Gu X, Guo W, Li X, Ma M. BRCA2 mutations should be screened early and routinely as markers of poor prognosis : evidence from 8988 patients with prostate cancer. *Oncotarget*. 2017;8(25):40222–32.

D’Argenio V, Esposito MV, Telese A, Precone V, Starnone F, Nunziato M, et al. The molecular analysis of BRCA1 and BRCA2: Next-generation sequencing supersedes conventional approaches. *Clin Chim Acta*. Elsevier B.V.; 2015;446:221–5.

De Silva S, Tennekoon KH, Dissanayake A, De Silva K, Jayasekara L. Novel and reported pathogenic variants in exon 11 of BRCA2 gene in a cohort of Sri Lankan young breast cancer patients. *Fam Cancer*. 2017;16(3):329–38.

Ding X, Hao Q, Yang M, Chen T, Chen S, Yue J, et al. Polymorphism rs189037C > T in the promoter region of the ATM gene may associate with reduced risk of T2DM in older adults in China : a case control study. 2017;(37):1–7.

Ensembl. Ensembl [Internet]. [cited 2017 Nov 11]. Available from: [https://www.ensembl.org/info/website/tutorials/gene\\_snps.html](https://www.ensembl.org/info/website/tutorials/gene_snps.html)

Exome Aggregation Consortium (ExAC). ExAC Browser [Internet]. [cited 2017 Nov 11]. Available from: <http://exac.broadinstitute.org/>

Foulkes WD, Sugano K. BRCA2 : a grown-up cancer susceptibility gene. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23:10–2.

GENEDx. Hereditary Prostate Cancer [Internet]. 2017 [cited 2017 May 1]. Available from: [www.genedx.com](http://www.genedx.com)

Gilkes DM, Sidney T, Comprehensive K, Johns T. HHS Public Access. 2017;4(1):1–17

- Hegan DC, Narayanan L, Jirik FR, Edelmann W, Liskay RM, Å PMG. Differing patterns of genetic instability in mice deficient in the mismatch repair genes Pms2, Mlh1, Msh2, Msh3 and Msh6. 2006;27(12):2402–8
- Hsu F, Sun J, Zhu Y, Kim S, Jin T, Wiklund F, et al. Comparison of two methods for estimating absolute risk of prostate cancer based on single nucleotide polymorphisms and family history. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(4):1083–8.
- Huang Z. EpCAM expression dynamics in cancer progression. 2017
- Huo X, Lu C, Huang X, Hu Z, Jin G, Ma H, et al. Polymorphisms in BRCA1, BRCA1-interacting genes and susceptibility of breast cancer in Chinese women. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135(11):1569–75.
- Jin G, Wang M, Chen W, Shi W, Yin J, Gang W. Single nucleotide polymorphisms of nucleotide excision repair and homologous recombination repair pathways and their role in the risk of osteosarcoma. *Pakistan J Med Sci.* 2015;31(2):269–73.
- Karyadi DM, Geybels MS, Karlins E, Decker B, Hutchinson A, Kolb S, et al. Whole exome sequencing in 75 high-risk families with validation and replication in independent case-control studies identifies TANGO2 , OR5H14 , and CHAD as new prostate cancer susceptibility genes. 2017;8(1):1495–507.
- Kaur D, Ulloa-Pérez E, Gulati R, Etzioni R. Racial disparities in prostate cancer survival in a screened population: Reality versus artifact. *Cancer [Internet].* 2018; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.31253%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29370459>
- Li Q, Guan R, Qiao Y, Liu C, He N. Association between the BRCA2 rs144848 polymorphism and cancer susceptibility: a meta-analysis Study characteristics. *Oncotarget.* 2017;8(24):39818–32.
- Li D, Harlan-williams LM, Jensen RA. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2013;1(18):1445–59.
- Liu Y. The context of prostate cancer genomics in personalized medicine(Review). 2017;3347–53
- Lotan TL, Torres A, Zhang M, Tosoian JJ, Guedes LB, Fedor H, et al. Somatic molecular subtyping of prostate tumors from HOXB13 G84E carriers. 2017;8(14):22772–82.

- Lu M, Lu J, Yang X, Yang M, Tan H, Yun B, et al. Association between the NBS1E185Q polymorphism and cancer risk: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2009;9(1):124.
- Mateo J, Boysen G, Barbieri CE, Bryant HE, Castro E, Nelson PS, et al. DNA Repair in Prostate Cancer: Biology and Clinical Implications. *Eur Urol* [Internet]. 2017;71(3):417–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.037100>
- Medina PP, Ahrendt S a, Pollan M, Fernandez P, Sidransky D, Sanchez-Cespedes M. Screening of homologous recombination gene polymorphisms in lung cancer patients reveals an association of the NBS1-185Gln variant and p53 gene mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(8):699–704.
- Mehdinejad M, Sobhan MR, Mazaheri M, Shehneh Z, Neamatzadeh H, Kalantar SM. Genetic Association between ERCC2 , NBN , RAD51 Gene Variants and Osteosarcoma Risk : a Systematic Review and. 2017;18:1315–21.
- Miao H, Chen L, Cai D, Kong W, Xiao L, Lin J. MSH3 rs26279 polymorphism increases cancer risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):11060–7.
- Nakagawa H. Prostate cancer genomics by high-throughput technologies: Genome-wide association study and sequencing analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20(4).
- Na R, Zheng SL, Han M, Yu H, Jiang D, Shah S, et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death [figure presented]. *Eur Urol*. 2017;71(5):740–7.
- NCBI. ClinVar [Internet]. [cited 2017 Nov 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
- Nicoloso M, Sun H, Spizzo R, Kim H, Wickramasinghe P, Shimizu M, et al. Single-nucleotide polymorphisms inside microRNA target sites influence tumor susceptibility. *Cancer*. 2011;70(7):2789–98.
- Nowak J, Świątek-kościelna B, Kałużna EM, Rembowska J. Effect of irradiation on DNA synthesis , NBN gene expression and chromosomal stability in cells with NBN mutations. 2017;
- Packer JR, Maitland NJ. The molecular and cellular origin of human prostate cancer. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 2016;1863:1238–60.
- Park SL, Bastani D, Goldstein BY, Chang SC, Cozen W, Cai L, et al. Associations between NBS1 polymorphisms, haplotypes and smoking-related cancers. *Carcinogenesis*. 2010;31(7):1264–71.

Parkin D, Ferlay J, Curado M, Bray F, Edwards B, Shin H. Cancer Incidence in Five Continents Volume IX International agency for research on cancer International association of cancer registrars Fifty years of cancer incidence: CI5 I-IX. Int J Cancer [Internet]. 2010 [cited 2017 Nov 10];127. Available from: <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp160/CI5vol9-A.pdf>

PharmGKB. PharmGKB [Internet]. [cited 2017 Nov 11]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/>

Pilié PG, Johnson AM, Hanson KL, Dayno ME, Kapron AL, Stoffel EM, et al. Germline genetic variants in men with prostate cancer and one or more additional cancers. Cancer. 2017;123(20):3925–32.

Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, Sarkar N De, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016;375:443–53.

R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2017. Available from: <https://www.r-project.org/>

Rand KA, Rohland N, Tandon A, Stram A, Sheng X, Do R, et al. Whole-exome sequencing of over 4100 men of African ancestry and prostate cancer risk. Hum Mol Genet. 2016;25(2):371–81.

Rebeck TR. Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography. Semin Radiat Oncol. Elsevier; 2016;27(1):3–10.

Restrepo JA, Bravo LE, García-Perdomo HA, García LS, Collazos P, Carbonell J. Incidencia, mortalidad y supervivencia al cáncer de próstata en Cali, Colombia, 1962-2011. Salud Publica Mex. 2014;56(5):440–7.

Roudi R, Sotoudeh M, Narouie B. Association of homeobox B ( HOXB ) gene variants with prostate cancer risk in Iranian population Running title : HOXB gene variants in prostate cancer Email addresses. 2018;(July).

Ruiz de Garibay G. Síndromes Hereditarios De Cáncer De Mama Familiar: Variantes De Significado Clínico Incierto Y Consejo Genético. Universidad Complutense de Madrid; 2014.

Seppälä EH, Ikonen T, Mononen N, Autio V, Rökman a, Matikainen MP, et al. CHEK2 variants associate with hereditary prostate cancer. Br J Cancer. 2003;89(10):1966–70.

- Shui IM, Lindström S, Kibel AS, Berndt SI, Campa D, Gerke T, et al. Prostate cancer (PCa) risk variants and risk of fatal PCa in the national cancer institute breast and prostate cancer cohort consortium. *Eur Urol*. 2014;65(6):1069–75.
- Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Mar [cited 2017 Nov 11];67(2):100–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28170086>
- Stern MC, Lin J, Figueroa JD, Kelsey KT, Kiltie AE, Yuan M, et al. Polymorphisms in DNA repair genes, smoking, and bladder cancer risk: findings from the international consortium of bladder cancer. *Cancer Res*. 2009;69(17):6857–64.
- Tan S. Prostate Cancer Genomics: Recent Advances and the Prevailing Underrepresentation from Racial and Ethnic Minorities. 2018
- Tello AF. ERG rearrangements and PTEN loss in Prostate Cancer Alba Font Tello. 2017.
- Valencia O, Lopes G, Sánchez P, Acuña L, Uribe D, González J. Incidence and Prevalence of Cancer in Colombia: The Methodology Used Matters. *J Glob Oncol*. 2017;JGO.17.00008.
- Venkitaraman AR. and the Functions of BRCA1 and BRCA2. 2002;108:171–82.
- Vineis P, Manuguerra M, Kavvoura FK, Guarrera S, Allione A, Rosa F, et al. A field synopsis on low-penetrance variants in DNA repair genes and cancer susceptibility. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(1):24–36.
- Walsh PC. The Search for the Missing Heritability of Prostate Cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2017;72(5):657–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.04.003>
- Wang M, Li Q, Gu C, Zhu Y, Yang Y. Polymorphisms in nucleotide excision repair genes and risk of primary prostate cancer in Chinese Han populations. 2017;8(15):24362–71
- Wang Q, Lu Q, Zhao H. A review of study designs and statistical methods for genomic epidemiology studies using next generation sequencing. *Front Genet*. 2015;6:1–12.
- Wu X, Gu J. Heritability of prostate cancer : a tale of rare variants and common single nucleotide polymorphisms. *Ann Transl Med*. 2016;4(10):10–3.

- Wu Y, Chen H, Ji Y, Na R, Mo Z, Ye D, et al. Validation of the novel susceptibility loci for prostate cancer in a Chinese population. *Oncol Lett* [Internet]. 2017;2567–73. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2017.7602>
- Xu G, Zhao Q, Wang D, Xie W, Zhang L, Zhou H. The association between BRCA1 gene polymorphism and cancer risk : a meta-analysis. 2018;9(9):8681–94.
- Xu J-L, Hu L-M, Huang M-D, Zhao W, Yin Y-M, Hu Z-B, et al. Genetic variants of NBS1 predict clinical outcome of platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer in Chinese. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(3):851–6.
- Yamashita, T., et al. Activation of hepatic stem cell marker EpCAM by Wnt-beta-catenin signaling in hepatocellular carcinoma. *Cancer Research* 67(22). 2007. 10831-10839.
- Yang H, Spitz MR, Stewart DJ, Lu C, Gorlov IP, Wu X. ATM sequence variants associate with susceptibility to non-small cell lung cancer. *Int J Cancer*. 2007;121(10):2254–9.
- Zhang BY, Riska SM, Mahoney DW, Costello BA, Kohli R, Quevedo JF, et al. Germline genetic variation in JAK2 as a prognostic marker in castration-resistant prostate cancer. 2017;489–95.
- Zheng J, Zhang C, Jiang L, You Y, Liu Y, Lu J, et al. Functional NBS1 polymorphism is associated with occurrence and advanced disease status of nasopharyngeal carcinoma. *Mol Carcinog*. 2011;50(9):689–96.