

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**



“Asociación de variantes genéticas en los genes drivers SMAD4, KMT2C y SF3B1 con riesgo de cáncer de mama familiar y subtipo tumoral en población chilena”

Carolina Esperanza Ramírez Álvarez

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE
MAGISTER EN GENÉTICA**

Director de Tesis: Prof. Dr.(a) Lilian Elena Jonasa Jara Sosa

Co-director de Tesis: Dr. Sebastián Felipe Morales Pison

2023

ÍNDICE DE MATERIAS

RESUMEN	6
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	10
I. Aspectos epidemiológicos del cáncer de mama.....	10
II. Factores de riesgo para cáncer de mama	11
III. Susceptibilidad genética al cáncer de mama	13
IV. Mutaciones <i>drivers</i> versus pasajeras	14
V. Polimorfismos en genes <i>drivers</i>	17
VI. Subtipos tumorales en cáncer de mama.....	20
HIPÓTESIS	22
OBJETIVOS GENERALES	22
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
MATERIALES Y MÉTODOS	23
I. Criterios de selección de los grupos muestrales	23
II. Fuente de las muestras	24
III. Validación del uso de individuos con CM hereditario <i>BRCA1/2</i> negativos	25
IV. Validación del tamaño muestral	26
V. Extracción de DNA total.....	26
VI. Genotipificación de SNPs	26
VII. Clasificación de subtipo tumoral	27
VIII. Análisis estadístico	27
RESULTADOS	29
I. Características de las familias incluidas en este estudio.....	29
II. Estudio de asociación entre el SNP rs3819122: A>C (<i>SMAD4</i>) y riesgo de cáncer de mama.....	30
III. Estudio de asociación entre el SNP rs13231116: G>T (<i>KMT2C</i>) y riesgo de cáncer de mama.....	34
IV. Estudio de asociación entre el SNP rs16865677: G>T (<i>SF3B1</i>) y riesgo de cáncer de mama.....	36

I. Estudio de asociación entre el SNP rs3819122: A>C (<i>SMAD4</i>) y subtipo tumoral.	38
II. Estudio de asociación entre el SNP rs13231116: G>T (<i>KMT2C</i>) y subtipo tumoral.	41
III. Estudio de asociación entre el SNP rs16865677: G>T (<i>SF3B1</i>) y subtipo tumoral.	43
DISCUSIÓN	45
CONCLUSIONES	52
BIBLIOGRAFÍA	53
ANEXOS	63

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Frecuencias alélicas de SNPs en genes drivers <i>SMAD4</i> , <i>KMT2C</i> y <i>SF3B1</i> a nivel mundial.	20
---	----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de las familias de acuerdo a los criterios de inclusión....	30
Tabla 2. Frecuencias alélicas y genotípicas del rs3819122 en casos de CM <i>BRCA1/2</i> -negativo y en controles.	33
Tabla 3. Frecuencias alélicas y genotípicas del rs3819122 de acuerdo al número de casos de cáncer de mama en la familia en casos de CM <i>BRCA1/2</i> -negativo y en controles.....	33
Tabla 4. Frecuencias alélicas y genotípicas del rs13231116 en casos de CM <i>BRCA1/2</i> -negativo y en controles.	35
Tabla 5. Frecuencias alélicas y genotípicas del rs13231116 de acuerdo al número de casos de cáncer de mama en la familia en casos de CM <i>BRCA1/2</i> -negativo y en controles.....	35
Tabla 6. Frecuencias alélicas y genotípicas del rs16865677 en casos de CM <i>BRCA1/2</i> -negativo y en controles.	37
Tabla 7. Frecuencias alélicas y genotípicas del rs16865677 de acuerdo al número de casos de cáncer de mama en la familia en casos de CM <i>BRCA1/2</i> -negativo y en controles.....	37
Tabla 8. Frecuencias alélicas y genotípicas del rs3819122 en casos de CM <i>BRCA1/2</i> -negativo Luminal A, Luminal B, HER-2(+) y Triple negativo y en controles.....	40
Tabla 9. Frecuencias alélicas y genotípicas del rs13231116 en casos de CM <i>BRCA1/2</i> -negativo Luminal A, Luminal B, HER-2(+) y Triple negativo y en controles.....	42
Tabla 10. Frecuencias alélicas y genotípicas del rs16865677 en casos de CM <i>BRCA1/2</i> -negativo Luminal A, Luminal B, HER-2(+) y Triple negativo y en controles.....	44

ABREVIATURAS

BMP: Proteína Morfogénica Ósea o *Bone Morphogenetic Protein*.

CM: cáncer de mama.

CO: cáncer de ovario.

MAF: Frecuencia del alelo de menor frecuencia o *minor allele frequency*.

NGS: Secuenciación de Nueva Generación o *Next Generation Sequencing*.

OR: Odds Ratio.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa o *Polymerase Chain Reaction*.

PRP: Puntuación de Riesgo Poligénico o *Polygenic Risk Score (PRS)*.

RE: Receptor de estrógeno.

RP: Receptor de progesterona.

RR: Riesgo relativo.

SNP: Polimorfismo de nucleótido simple o *Single Nucleotide Polymorphism*.

TGF- β : Factor de Crecimiento Transformante β o *Tumor Growth Factor β* .

RESUMEN

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más común en mujeres en el mundo. En Chile, el CM representa la mayor tasa de mortalidad por cáncer en mujeres y la incidencia ha ido aumentando. Las mutaciones en los genes de susceptibilidad de alta penetrancia *BRCA1* y *BRCA2* explican sólo el 25% del CM familiar. Actualmente hay consenso de que otros genes de susceptibilidad denominados de moderada y baja penetrancia podrían ser responsables de un porcentaje significativo de los casos de CM familiar *BRCA1/2*-negativos. Alternativamente, durante el proceso de tumorigénesis, sólo 2-8 mutaciones conocidas como mutaciones conductoras (*drivers*), son responsables del inicio y progresión tumoral. En esta tesis se estudiaron 3 SNPs en los genes *SMAD4* (rs3819122), *KMT2C* (rs13231116) y *SF3B1* (rs16865677) y se analizó asociación de estos SNPs con riesgo de CM y subtipos tumorales en familias chilenas *BRCA1/2*-negativas. Los SNPs fueron genotipados en 453 casos y 1212 controles utilizando el kit comercial TaqMan Genotyping Assay. Los resultados mostraron: a) que el alelo C del rs3819122 (*SMAD4*) y los genotipos homocigotos CC, heterocigotos AC y portadores del alelo C (AC+CC) se asociaron con aumento del riesgo para CM en el total de los casos de CM (OR=1.3 p=0.0008, OR=1.5 p=0.01, OR=1.6 p=<0.0001 y OR=1.6 p=<0.0001 respectivamente) y en los casos con moderada historia familiar de CM (OR=1.3 p=0.0005, OR=1.7 p=0.003, OR=1.6 p=0.0009 y OR=1.6 p=0.0002 respectivamente); b) que el rs13231116 (*KMT2C*) no se asoció con riesgo a desarrollar CM; c) que el alelo T y los portadores del alelo T (GT+TT) del rs16865677 (*SF3B1*), se asociaron con aumento del riesgo de desarrollar CM en mujeres con CM esporádico y con diagnóstico temprano (OR=1.34 p=0.03 y

OR=1.4 p=0.04); d) el alelo C del rs3819122 (*SMAD4*) y los genotipos heterocigoto AC, homocigoto CC y portadores del alelo C (AC+CC) se asociaron con riesgo de desarrollar CM subtipo tumoral Luminal A (OR=1.5 p=0.0237, OR=1.8 p=0.0373, OR=2.1 p=0.0429 y OR=1.9 p=0.0221 respectivamente); e) se observó asociación estadísticamente significativa de los heterocigotos AC del rs3819122 (*SMAD4*) con riesgo de desarrollar CM subtipo Luminal B (OR=2.03 p=0.0492); y f) los rs13231116 (*KMT2C*) y rs16865677 (*SF3B1*), no se asociaron con riesgo a desarrollar CM del subtipo Luminal A, Luminal B, HER-2(+) ni Triple negativo.

Palabras claves: Cáncer de Mama hereditario, SNP, genes *drivers*, población chilena.

ABSTRACT

Breast cancer (BC) is the most common cancer in women in the world. In Chile, BC presents the highest cancer mortality rate in women and the incidence has been increasing. Mutations in the high penetrance susceptibility genes *BRCA1* and *BRCA2* explain only 25% of familial BC. Currently, there is a consensus that other so-called moderate and low penetrance susceptibility genes could be responsible for a significant percentage of *BRCA1/2*-negative familial BC cases. Alternatively, during the process of tumorigenesis, only 2-8 mutations, known as driver mutations, are responsible for tumor initiation and progression. In this thesis, 3 SNPs in the *SMAD4* (rs3819122), *KMT2C* (rs13231116) and *SF3B1* (rs16865677) genes were studied, and the association of these SNPs with BC risk and tumor subtypes in *BRCA1/2*-negative Chilean families was analyzed. SNPs were genotyped in 453 cases and 1212 controls using the commercial TaqMan Genotyping Assay kit. The results showed: a) that the C allele of rs3819122 (*SMAD4*) and the genotypes homozygous CC, heterozygous AC, and carriers of the C allele (AC+CC) were associated with an increased risk for BC in all BC cases (OR=1.3 p=0.0008, OR=1.5 p=0.01, OR=1.6 p=<0.0001 and OR=1.6 p=<0.0001 respectively) and in cases with a moderate family history of BC (OR=1.3 p=0.0005, OR =1.7 p=0.003, OR=1.6 p=0.0009 and OR=1.6 p=0.0002 respectively); b) that rs13231116 (*KMT2C*) was not associated with risk of developing BC; c) that the T allele and carriers of the T allele (GT+TT) of rs16865677 (*SF3B1*) were associated with an increased risk of developing BC in women with sporadic BC and early diagnosis (OR=1.34 p=0.03 and OR =1.4 p=0.04); d) the C allele of rs3819122 (*SMAD4*) and the genotypes heterozygous AC, homozygous CC and carriers of

the C allele (AC+CC) were associated with the risk of developing BC Luminal A tumor subtype (OR=1.5 p=0.0237, OR=1.8 p=0.0373, OR=2.1 p=0.0429 and OR=1.9 p=0.0221 respectively); e) a statistically significant association of rs3819122 (*SMAD4*) AC heterozygotes was observed with the risk of developing BC subtype Luminal B (OR=2.03 p=0.0492); and f) rs13231116 (*KMT2C*) and rs16865677 (*SF3B1*) were not associated with risk of developing BC of the Luminal A, Luminal B, HER-2(+) or triple negative subtypes.

Keywords: Hereditary Breast Cancer, SNP, driver genes, Chilean population.

INTRODUCCIÓN

I. Aspectos epidemiológicos del cáncer de mama

A nivel mundial, los datos de GLOBOCAN año 2020 estimaron la ocurrencia de 19.3 millones de nuevos casos de cáncer y 10.0 millones de muertes por cáncer (1). Si se analiza la distribución por tipo de cáncer, a nivel mundial, el cáncer de mama (CM) en mujeres presenta la mayor incidencia (24.5%) y mortalidad (15.5%) (1). En Chile, los datos del MINSAL 2015 (2) mostraron que el cáncer es la segunda causa de muerte, con una tasa de 143 por cada 100.000 habitantes. Además, entre los cánceres, el CM es la primera causa de muerte en mujeres, con una tasa de mortalidad de 11,3 por cada 100.000 habitantes al año 2018 (3), observándose además un aumento de la tasa de incidencia en el tiempo (4).

Por lo anterior, en Chile el CM es un problema de salud pública, y está incluido como patología GES (garantía explícita en salud), programa mediante el cual se garantiza a la población chilena mayor de 15 años, prestaciones de diagnóstico, tratamiento, ya sea quirúrgico u otro a los 30 días de efectuado el diagnóstico y seguimiento (5), además, en Ley Nacional del Cáncer (Ley N°21258), el Artículo 5° establece: “Investigación. El Ministerio de Salud fomentará la investigación científica biomédica, clínica y de salud pública en cáncer. Para ello potenciará la cooperación técnica y financiera, a nivel nacional e internacional” y en el Artículo 20 se establece: el “Derecho a confirmación diagnóstica y consejería genética. Las personas tienen derecho a confirmación diagnóstica y a recibir tratamiento, ante la sospecha fundada de padecer algún tipo de cáncer. Dicha sospecha deberá ser certificada por el médico tratante. El equipo médico deberá otorgar consejería

genética a los pacientes diagnosticados de cáncer, en caso de detectarse factores de riesgo personales, ambientales o familiares de padecer dicha enfermedad, así como a sus familiares en los casos que determine el reglamento. Además, el equipo médico deberá informar los tiempos transcurridos en consultas, exámenes y tratamientos” (6). En junio 2015 se promulga la Ley Ricarte Soto (Ley N°20.850), la cual crea un sistema de protección financiera para diagnóstico y tratamientos de alto costo, entregando protección financiera a condiciones específicas de salud, tales como enfermedades oncológicas, inmunológicas y raras o poco frecuentes, que hayan sido determinadas a través de un Decreto Supremo del Ministerio de Salud Una de las patologías incluidas en esta Ley es el Cáncer de Mama (7).

II. Factores de riesgo para cáncer de mama

Los factores de riesgo asociados al desarrollo del CM incluyen:

Género: las mujeres tienen mayor riesgo a desarrollar CM vs los varones. La probabilidad de que la enfermedad ocurra en mujeres es 100 veces mayor. Sólo el 1% de los varones, desarrolla la enfermedad (8).

Edad: se ha demostrado que la incidencia de CM aumenta con la edad. El riesgo de desarrollar CM en una mujer de 30 años es de 1 en 258, en cambio, a los 50 años, 1 de cada 38 mujeres desarrollará CM (9).

Factores hormonales: las hormonas reproductivas influyen en el riesgo de desarrollar CM debido a su efecto sobre la proliferación celular. Así, la menarquia precoz y la menopausia tardía aumentan el riesgo de desarrollar CM, debido a la exposición prolongada a hormonas ováricas (10).

Factores reproductivos: la nuliparidad o ser primigesta después de los 35 años aumenta el riesgo de desarrollar CM al doble en comparación a las mujeres que tienen uno o más hijos antes de los 35 años (11).

Factores nutricionales y estilo de vida: dentro de estos factores se incluyen el sobrepeso y la obesidad, debido a que el tejido adiposo es una fuente extragonadal de estrógenos. En consecuencia, las mujeres con sobrepeso u obesidad tienen niveles más elevados de esta hormona lo cual aumenta el riesgo de desarrollar CM (8,2). Otro factor es el consumo de alcohol, el consumo de dos a tres vasos de alcohol diarios aumenta en un 20% el riesgo de CM (8,12).

Factores genéticos: la predisposición o susceptibilidad genética corresponde al factor que otorga el mayor riesgo relativo (RR) al desarrollo de CM heredofamiliar. Es responsable de alrededor del 20% de los casos de CM con historia familiar para este cáncer (9). Este riesgo se calcula en función a: i) el número de familiares afectados por cáncer de mama y de ovario; ii) el grado de parentesco del caso con estos familiares y iii) la edad de diagnóstico de la enfermedad. El RR a consecuencia de factores genéticos puede aumentar hasta 3.6 veces respecto de la población general (9,13).

De los factores de riesgo, el más importante es la predisposición o susceptibilidad genética (riesgo al heredar mutaciones en oncogenes o en genes supresores de tumores), estimándose que es responsable del 5-15% de todos los CM y aproximadamente del 25% de los casos de CM en mujeres con edad de diagnóstico ≤ 30 años (8). Todo cáncer y en particular el CM es multifactorial ya

que ocurre por la concurrencia de factores genéticos y ambientales, además el modelo más aceptado actualmente para explicar la genética del CM es el modelo multifactorial que plantea que en el CM intervienen genes de alta, moderada y baja penetrancia (14).

III. Susceptibilidad genética al cáncer de mama

La predisposición genética para CM comprende la herencia autosómica dominante (15), alta penetrancia, frecuencia génica de 0,003 y de portadores de 0,0006 (16). Los datos anteriores sugieren que 1 en 20 mujeres con CM son portadoras de predisposición genética y 1 en 200 en la población general. Entre los años 1994 y 1996, se identificaron dos genes de susceptibilidad para CM: *BRCA1* (MIM113705) (17) y *BRCA2* (MIM600185) (18). *BRCA1* está ubicado en el Cr17q21, posee 24 exones y codifica a una proteína que tiene múltiples funciones, siendo estas: regulador negativo de la proliferación, represor/activador de la transcripción, reparación del DNA, participa como *checkpoint* en el ciclo celular, regulador positivo de la apoptosis e interviene en la recombinación homóloga ante daño genómico (17,19). *BRCA2* está ubicado en el Cr13q12.3, posee 26 exones y codifica para una proteína cuyas funciones son: control negativo de la proliferación celular, cooperar con los receptores de andrógenos, reparación de rupturas de doble hebra del DNA (18). *BRCA1* y *BRCA2* son genes supresores de tumores de alta penetrancia. Así, un portador de mutaciones patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2*, tiene un 67% de riesgo de desarrollar CM a los 70 años y un 80% a los 80 años (16). Las mutaciones en *BRCA1/2* son responsables del 25% de los casos de CM familiar (14). El 75% restante de los casos familiares, son negativos para

mutaciones en los genes *BRCA1/2*, y se les denomina BRCAX (21,22). Ford et al (1998) propusieron que otros genes de susceptibilidad, denominados de moderada y baja penetrancia, podrían ser responsables de un porcentaje significativo del CM en las familias *BRCA1/2*-negativas (23). Entre estos genes se pueden mencionar: *PALB2*, *BARD1*, *ATM*, *CHECK2*, *FGR2*, *TOX3*, *MAP3K*, *RAD51* y *XRCC3*, y miRNAs entre otros (24-32). La propuesta de Ford se enmarca en el contexto de un modelo poligénico, con participación de variantes en más de un gen de diferente penetrancia. A modo de ejemplo, se ha propuesto que, de las categorías de genes definidos, las combinaciones de variantes en genes de baja penetrancia podrían ser responsables de un alto porcentaje del riesgo de CM. Cada variante en forma individual otorga un riesgo muy bajo, pero en conjunto tienen un efecto combinado, pudiendo calcularse el riesgo relativo que posee una persona de desarrollar la enfermedad, el cual se define como puntuación de riesgo poligénico (PRS) (33).

IV. Mutaciones *drivers* versus pasajeras

El cáncer es una “Enfermedad del Genoma” (34), y durante el proceso de tumorigénesis se acumula un alto número de mutaciones somáticas. Muchas de estas mutaciones, son neutras y no tienen relación con el proceso carcinogénico, y se les denomina mutaciones pasajeras. En cambio, las mutaciones conductoras (*drivers*), contribuyen al inicio y progresión tumoral, confiriendo una ventaja selectiva en el crecimiento celular (35). Un tumor típico contiene 2-8 mutaciones *drivers* que inician el proceso de carcinogénesis, y las restantes son pasajeras. Además, es importante señalar que existe una diferencia fundamental entre un

gen *driver* y una mutación *driver*. Un gen *driver* es aquel que contiene mutaciones *drivers*, pero los genes *driver* también pueden tener mutaciones pasajeras (36).

En todos los cánceres existen genes *drivers*. Las mutaciones *drivers* y los procesos mutacionales operativos en el CM no han sido explorados exhaustivamente. Se ha propuesto que el 90% de los tumores mamarios son causados por mutaciones *drivers* somáticas (37). Muchos de los genes *drivers* reportados en las bases de datos, se identificaron en tumores de mama esporádicos usando Secuenciación de Nueva Generación (*Next Generation Sequencing*; *NGS*), se pueden mencionar como genes *driver* o potenciales genes *drivers*, ya que algunos de estos han sido validados con estudios funcionales, a los siguientes genes: *ARID1B*, *CASP8*, *MAP3K1,12*, *NCOR1*, *SMARCD1*, *CDK1B*, *AKT2*, entre otros (36). En CM, algunos genes *drivers* se han validado, específicamente: *SMAD4*, *KMT2C*, y *SF3B1* (38). Las funciones más importantes de estos genes se describen a continuación:

***SMAD4*:** el gen *SMAD4* está ubicado en el cromosoma 18q21.2 (39), y codifica por un miembro de proteínas de transducción de señal de la familia Smad. El producto de este gen forma complejos con otras proteínas Smad, que regulan la transcripción de genes blanco. *SMAD4* es el mediador central de la vía de señalización de TGF- β y BMP, la cual regula la transducción de señales desde la membrana celular hasta el núcleo, activando genes involucrados en varios procesos celulares, entre estos: proliferación, diferenciación, apoptosis, migración como también en el inicio y progresión del cáncer (40). *SMAD4* es un supresor tumoral que está frecuentemente inactivado en varios tipos de cáncer.

Específicamente, la expresión anormal de *SMAD4* se ha asociado con el desarrollo y progresión de varios tipos de cáncer en humanos (41,42). La base de datos del proyecto GENIE del AACR (American Association for Cancer Research) reporta que las mutaciones en *SMAD4* están presentes de cáncer de colon, pancreático, pulmonar, colorrectal, mama, esófago, endometrio, vesícula, gástrico, apéndice, vejiga, próstata, y cáncer de recto. La mayor frecuencia de mutaciones en *SMAD4* (3.21%) se observó en cáncer de colon, pancreático, pulmonar, colorrectal y cáncer de recto (43). Si bien las mutaciones en *SMAD4* no se observan con mayor frecuencia en CM, es importante mencionar que Liu et al. (2015) reportó que niveles reducidos de expresión de *SMAD4* en CM tendía a exhibir tumores menos diferenciados, un mayor riesgo de recurrencia y una sobrevida general más corta (44). Además, de Kruijff et al. (2013), informaron que la baja expresión de *SMAD4* tenía un pronóstico desfavorable con respecto a la supervivencia libre de progresión en CM (45), por lo tanto, mutaciones presentes en *SMAD4* influyen en las características clínicas y evolución del CM.

KMT2C: el gen *KMT2C* está ubicado en el cromosoma 7q36.1 (46), codifica por la proteína *KMT2C*, miembro del complejo ASC-2/NCOA6 (ASCOM), el cual procesa la metilación de histonas. La histona metilasa *KMT2C*, en coordinación con ER α y ER β , regulan transcripcionalmente a *HOXC6*. *HOXC6* es una pieza clave en el desarrollo mamario y está sobre expresado en CM (47). Distintas mutaciones somáticas en *KMT2C* afectan la actividad enzimática de la metilasa de histonas de forma distinta, algunas aumentan la actividad de metilación mientras que otras disminuyen la metilación de histonas (48). Este gen está involucrado en varios

cánceres. De acuerdo al proyecto GENIE del AACR, las mutaciones en *KMT2C* se pueden encontrar en los siguientes tipos de cáncer: CM invasivo ductal, pulmón, próstata, colon, melanoma, vejiga, endometrio, páncreas, recto, entre otros. La frecuencia de mutaciones en *KMT2C* es de un 5.66%, las cuales se observan en casos de CM invasivo ductal, adenocarcinoma de pulmón, próstata, colon y melanoma cutáneo (43).

SF3B1: el gen *SF3B1* está ubicado en el cromosoma 2q33.1 (49), este gen codifica la subunidad 1 del complejo proteico del factor de *splicing* 3b, siendo esencial para reconocer y unir los de puntos de ramificación cercanos a los sitios de empalme 3'OH, jugando un rol importante en la escisión precisa de intrones de los pre-mRNA para formar mRNA maduro. Una mutación en *SF3B1* puede ser un evento impulsor de la tumorigénesis, no solo por el hecho de generar anomalías en el *splicing*, sino porque también incide en la inestabilidad genómica y diferenciación de células madre (50). Varios estudios han identificado mutaciones de *SF3B1* en tumores sólidos, incluyendo un 9,7% de los melanomas uveales, 4% de cánceres pancreático y un 1,8% de CM (51).

V. Polimorfismos en genes *drivers*

Los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) son la forma más común de variación en el genoma humano, y esta variación es específica en cuanto a las frecuencias alélicas entre diferentes poblaciones del mundo.

La publicación de Bhaskaran et al. (2020) en *Cancer Genetics*, cuyo título es "Ethnic-specific *BRCA1/2* variation within Asia population: evidence from over

78.000 cancer in 40.000 non-cancer cases of Indian, Chinese, Korean and Japanese populations” concluye que las variantes en estos genes, incluyendo más de 30 SNPs, es específica de la etnia en cuanto al tipo de SNP, como a la frecuencia de las alternativas alélicas. Los autores plantean que el origen étnico es un factor importante a considerar en la prevención y el tratamiento del cáncer (52). La población chilena contemporánea proviene de la mezcla de pueblos amerindios con los colonos españoles en los siglos XVI y XVII, sumado a las migraciones posteriores de alemanes, italianos, árabes y croatas que tuvieron solo un impacto menor en la población general (53).

Para que el cambio de un alelo por otro sea clasificado como SNP, la frecuencia del alelo de menor frecuencia o *minor allele frequency* (MAF) debe ser mayor al 1% en una población específica (54). Los SNPs presentes en un gen *driver* pueden alterar su expresión génica. Así, los SNPs pueden influir en el riesgo de desarrollar CM y además en el subtipo de CM que desarrolla un individuo (55,56). Göhler y colaboradores, investigaron en pacientes con CM de población sueca si en genes *drivers* conocidos existían variantes heredadas que influyeran en el riesgo de CM o en la sobrevida de las pacientes. Los resultados mostraron que 5 genes se asociaron con riesgo de CM y/o características clínicas de la enfermedad (TBX3, TTN, MLL2, MAP3K1 y SF3B1) (57).

Las frecuencias alélicas de los SNP rs3819122 (*SMAD4*), rs13231116 (*KMT2C*) y rs16865677 (*SF3B1*) se muestran en la Figura 1 A, B y C respectivamente. Respecto al rs381912 se observa una distribución de frecuencias similares a nivel mundial predominando el alelo A sobre el alelo C. El rs13231116 presenta

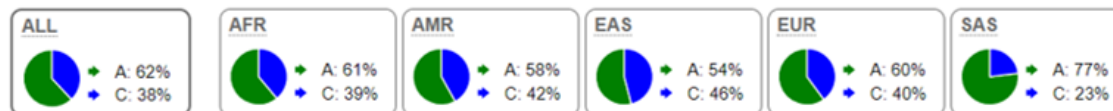
frecuencias similares a nivel mundial, en donde el alelo G es el más frecuente sobre alelo T. Finalmente, el rs16865677 también muestra una distribución parecida a nivel global, siendo el alelo G más frecuente versus alelo T (58).

Para este estudio, se seleccionaron los SNPs rs3819122 (*SMAD4*), rs13231116 (*KMT2C*) y rs16865677 (*SF3B1*). Estos SNPs son parte de los 26 SNPs que el Laboratorio de la Dra. Jara está estudiando y fueron seleccionados utilizando el navegador Ensembl Genome y considerando los siguientes criterios descritos por Göhler et al. (2017) (57): 1) que la frecuencia del alelo de menor frecuencia (MAF) fuera superior al 10 % o 2) que el SNP se localizara dentro de la región codificante (SNP no sinónimos), región promotora o regiones transcritas pero no traducidas (UTR) 5' o 3'.

Por lo tanto, es importante determinar si SNPs en los genes *drivers* *SMAD4*, *KMT2C*, y *SF3B1* se asocian con riesgo de CM en mujeres chilenas con CM familiar negativos para mutaciones en los genes *BRCA1/2*.

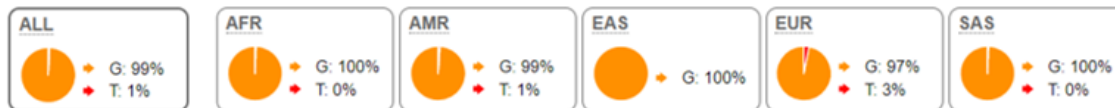
A. Frecuencia alélica rs3819122

1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies



B. Frecuencia alélica rs13231116

1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies



C. Frecuencia alélica rs16865677

1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies

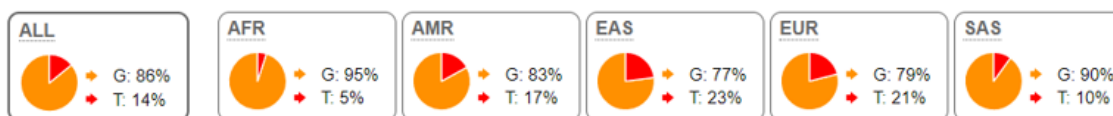


Figura 1. Frecuencias alélicas de SNPs en genes *drivers* SMAD4, KMT2C y SF3B1 a nivel mundial. (A) Frecuencia alélica SNP rs3819122. (B) Frecuencia alélica SNP rs13231116. (C) Frecuencia alélica SNP rs16865677. ALL: Todos los individuos del proyecto Phase 3 de 1000 genomas. AFR: Africano. AMR: Americano. EAS: Asia del Este. EUR: Europeo. SAS: Asia del Sur. Figura original generada para esta tesis, según datos disponibles en la base de datos Ensembl.

VI. Subtipos tumorales en cáncer de mama

El CM es un conjunto de patologías molecularmente diferentes. Según el consenso de St. Galen, el CM se puede clasificar según la expresión de receptores hormonales: receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) y la expresión de HER-2 en los siguientes subtipos: a) Luminal A; b) Luminal B; c) HER-2 positivo; y d) Triple negativo o *basal-like* (59). Los subtipos de CM son diferentes en cuanto a la progresión del cáncer, grado histológico, supervivencia del paciente y alternativas de tratamiento. Existen asociaciones entre mutaciones en genes *drivers* y el subtipo del tumor. La mayoría de los tumores con mutaciones germinales en *BRCA1* (*BRCA1+*) son clasificados como triple negativo y los tumores con mutaciones germinales en *BRCA2* (*BRCA2+*) suelen clasificarse

como Luminal B. Los tumores sin mutaciones en *BRCA1/2* (*BRCA1/2-*) presentan mayor heterogeneidad, pero se asocian con mayor frecuencia al subtipo Luminal A (14). A pesar de que para un diagnóstico completo es necesario el estudio de todas las proteínas de las clasificaciones moleculares, se reconoce actualmente que los tumores positivos para receptores hormonales poseen mejor pronóstico que los tumores negativos para estos receptores (59), por lo que la positividad de los receptores hormonales es un factor importante para el pronóstico y tratamiento del paciente independientemente de otros factores.

Se han descrito asociaciones entre SNPs de susceptibilidad a CM y la expresión o ausencia de receptores hormonales. En población sueca, el rs11168827 (*MLL2*) y rs4688 (*SF3B1*) se asocian con tumores RE+ y RE-, respectivamente (57). El rs12537 (*MTMR3*) se asocia con tumores RE+ en población china de la etnia Han (60). Actualmente en población chilena, no hay estudios publicados sobre asociación entre los SNPs rs3819122, rs13231116 y rs16865677 con riesgo de CM y subtipos tumorales de CM. Es importante realizar estudios de asociación entre variación genética y estado de receptores hormonales en población chilena ya que ello podría permitir el desarrollo de herramientas genéticas que posean la capacidad de evaluar el pronóstico de un paciente y sus posibles alternativas de tratamiento.

HIPÓTESIS

Las variantes genéticas rs3819122 (*SMAD4*), rs13231116 (*KMT2C*) y rs16865677 (*SF3B1*) se asocian con riesgo de cáncer de mama familiar en mujeres de población chilena y subtipos tumorales específicos.

OBJETIVOS GENERALES

1. Determinar si los SNPs en los genes *drivers* *SMAD4* (rs3819122), *KMT2C* (rs13231116) y *SF3B1* (rs16865677) se asocian con riesgo de CM familiar en mujeres chilenas con CM familiar *BRCA1/2*-negativos.
2. Determinar si los SNPs rs3819122 (*SMAD4*), rs13231116 (*KMT2C*) y rs16865677 (*SF3B1*) se asocian con subtipos tumoral específicos en mujeres chilenas con CM familiar *BRCA1/2*-negativos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas de las variantes rs3819122 (*SMAD4*), rs13231116 (*KMT2C*) y rs16865677 (*SF3B1*) en mujeres chilenas con cáncer de mama familiar *BRCA1/2*-negativos.
2. Evaluar usando un diseño caso-control si los SNPs rs3819122 (*SMAD4*), rs13231116 (*KMT2C*) y rs16865677 (*SF3B1*) contribuyen a la susceptibilidad al cáncer de mama en mujeres chilenas con CM familiar *BRCA1/2*-negativos.
3. Evaluar la asociación entre variantes rs3819122 (*SMAD4*), rs13231116 (*KMT2C*) y rs16865677 (*SF3B1*) con los subtipos tumorales Luminal A, Luminal B, HER-2(+) y Triple negativo en mujeres chilenas con cáncer de mama familiar *BRCA1/2*-negativos.

MATERIALES Y MÉTODOS

I. Criterios de selección de los grupos muestrales

a) Casos con CM hereditario (n= 453): los criterios de selección para los casos de CM hereditario corresponden a los criterios establecidos en la literatura (61,62) e incluyen los siguientes:

- Existencia en la familia de a lo menos dos parientes en primer grado con cáncer de mama y/o cáncer de ovario diagnosticado a cualquier edad.
- Existencia en la familia de a lo menos dos parientes en primer o segundo grado con cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años.
- Existencia en la familia de a lo menos tres parientes en primer o segundo grado con cáncer de mama, con a lo menos uno de ellos diagnosticado antes de los 40 años.
- Existencia en la familia de al menos un pariente con cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años y al menos un pariente con cáncer de ovario diagnosticado a cualquier edad.
- Existencia en la familia de a lo menos un caso de cáncer de mama en varón diagnosticado a cualquier edad y a lo menos un caso femenino de cáncer de mama diagnosticado a cualquier edad.
- Existencia en la familia de a lo menos un caso con cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años.
- Existencia en la familia de a lo menos un caso con cáncer de mama bilateral y un pariente en primer o segundo grado con cáncer de mama.

b) Controles (n=1212): individuos sanos sin historia familiar de CM, atendidos en instituciones de salud pública o privada que colaboran con el grupo de Investigación de la Dra. Lilian Jara Sosa. Los controles son homogéneos con los casos según edad, sexo y lugar de residencia.

Todos los individuos tanto pacientes como controles que aceptaron enrolarse en el estudio firmaron un consentimiento informado (Anexo 2). Además, de completar una encuesta (Anexo 2) que incluye preguntas relacionadas con su historia reproductiva, clínica e historia de cáncer en la familia. Toda la información obtenida se mantiene en forma confidencial. Todos los pacientes y controles fueron enrolados en CONAC (Corporación Nacional del Cáncer).

Todas las familias del estudio tenían ascendencia chilena autoinformada hasta donde tuvieran recuerdo, es decir, que sus padres, abuelos y bisabuelos habían nacido en Chile, sin tener ascendientes de otro origen poblacional, información que se obtuvo a través de entrevistas con varios miembros de la familia. A los controles también se les aplicó una encuesta donde se preguntó por su ascendencia y antecedentes de cáncer en la familia, se excluyeron todos los voluntarios que reportaran cánceres relacionados con los genes *BRCA1/2*.

II. Fuente de las muestras

a) Casos: las pacientes con CM hereditario fueron seleccionadas desde los registros de centros de salud privados y públicos de la Región Metropolitana que han colaborado anteriormente en proyectos FONDECYT liderados por la Dra. Lilian Jara. Todas las pacientes incluidas tienen diagnóstico confirmado por

estudio histológico, y son *BRCA1/2*-negativos confirmado por Secuenciación de Sanger y a partir del caso 350 en adelante mediante NGS. A cada participante se le aplicó una encuesta (Anexo 2), solicitando datos respecto a: ascendencia, antecedentes familiares de cáncer (grado de parentesco, año de nacimiento, tipo de cáncer, edad de diagnóstico y de defunción), antecedentes de salud sexual y reproductiva, caracterización y tratamiento del CM, consumo de alcohol o tabaco y exposición a radiación o químicos.

b) Controles: los controles fueron reclutados desde varias fuentes a las que tengan acceso mujeres que cumplan con los criterios de inclusión. El grupo control incluye mujeres clínicamente sanas, que no reporten antecedentes en la familia de cánceres relacionados con los genes *BRCA1/2* (cáncer de mama, ovario, mama varón y próstata). A cada mujer incorporada se le aplicó una encuesta (Anexo 2), en la cual se le solicitaron datos respecto a: identificación personal y antecedentes respecto de cáncer en su familia (parentesco con el pariente enfermo, tipo de cáncer y edad de diagnóstico).

III. Validación del uso de individuos con CM hereditario *BRCA1/2* negativos

Los pacientes con CM que tienen familiares afectados son considerados más informativos para la búsqueda de alelos de susceptibilidad, que los casos sin antecedentes familiares de CM (CM esporádico) (63). La muestra para este estudio considera casos familiares de CM, y más del 60% de las familias incorporadas presentan 2 o 3 casos en la familia. Además, el 100% de las familias analizadas en esta tesis son *BRCA1/2*-negativos para mutaciones puntuales patogénicas o grandes rearrreglos genómicos.

IV. Validación del tamaño muestral

Se propone un tamaño muestral de 450 casos y 1000 controles (2 controles por caso) con el objetivo de incrementar el poder estadístico ($1-\beta$) para los test que serán aplicados. La propuesta de tamaño muestral fue validada usando el software Quanto v. 1.2.4 (Quanto software, Southern California, EE. UU). Para calcular el tamaño muestral se utilizaron los siguientes supuestos: poder estadístico de 0.8 ($\beta=0.8$) y error tipo I de 0.05 ($\alpha=0.05$). La estimación consideró que la frecuencia del MAF de los SNPs seleccionados no fuera menor al 5%.

V. Extracción de DNA total

A cada participante se le extrajo 10 mL de sangre periférica, la cual fue recolectada en un *Vacutainer*® con EDTA como anticoagulante. El DNA fue extraído usando técnicas estándares (64). Las muestras de DNA genómico se mantienen a -20°C .

VI. Genotipificación de SNPs

Para la genotipificación de los SNPs rs3819122 (*SMAD4*), rs13231116 (*KMT2C*) y rs16865677 (*SF3B1*), se utilizó el kit comercial TaqMan Genotyping Assay (Applied Biosystem, Foster City, CA). La reacción fue realizada en un volumen final de 10 μL que contiene 5 ng de DNA genómico, 1X TaqMan Genotyping Master Mix y 20X TaqMan SNP Genotyping Assay. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se llevó a cabo en el termociclador StepOnePlus Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, CA). Los ciclos de amplificación se iniciaron con 10 minutos a 95°C , seguido por 40 ciclos de 92°C por 15 segundos y 60°C por 1 minuto. Los alelos fueron asignados usando StepOne software V2.2

(Applied Biosystems, Foster City, CA). Como control de calidad, se repitió la genotipificación en aproximadamente el 10% de las muestras.

VII. Clasificación de subtipo tumoral

En los tumores mamarios se distinguen los siguientes subtipos tumorales:

- Luminal A: RE(+)/RP(+)/HER-2(-)
- Luminal B: RE(+)/RP(+)/HER-2(+)
- Tipo HER-2(+): RE(-)/RP(-)/HER-2(+)
- Triple negativo: RE(-)/RP(-)/HER-2(-)

Los subtipos tumorales de los casos se obtuvieron desde las fichas clínicas de cada paciente existentes en el laboratorio. La muestra de casos se clasificó según los fenotipos moleculares mencionados anteriormente: Luminal A, Luminal B, HER-2(+) y Triple negativo.

VIII. Análisis estadístico

El equilibrio de Hardy Weinberg se calculó en los controles utilizando la prueba no paramétrica de bondad de ajuste Chi Cuadrado de Pearson (X^2), mediante GraphPad Prism 7.03 for Windows (GraphPad Software, San Diego, California, EE. UU). Para estudiar asociación de genotipos y alelos entre los casos y controles y riesgo de cáncer de mama, se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Se utilizó un p-value (α) ≤ 0.05 como criterio de significancia estadística. Se calculó Odds ratio (OR) con intervalo de confianza (CI) del 95% para estimar la fuerza de asociación entre casos y controles. Los cálculos se realizaron utilizando GraphPad Prism 7.03 for Windows (GraphPad Software, San Diego, California,

EE. UU). Un OR de 1.0 indica ausencia de asociación, si el OR es mayor a 1 indica que existe aumento del riesgo, siendo mayor la asociación con riesgo mientras mayor sea el OR. Si el valor del OR es menor a 1 indica efecto protector.

Para estudiar asociaciones entre SNPs en los genes *drivers* en estudio y subtipo tumoral de CM se utilizó el test exacto de Fisher.

RESULTADOS

OBJETIVO GENERAL 1: Determinar si los SNPs en los genes *drivers* *SMAD4* (rs3819122), *KMT2C* (rs13231116) y *SF3B1* (rs16865677) se asocian con riesgo de CM familiar en mujeres chilenas con CM familiar *BRCA1/2*-negativos.

I. Características de las familias incluidas en este estudio.

La Tabla 1 muestra las características de las familias incluidas en este estudio de acuerdo a los criterios de inclusión. Todas las familias autoreportaron tener ascendencia chilena desde varias generaciones atrás, la que fue confirmada en las entrevistas sostenidas con varios miembros de la familia. Del total de las familias, el 16% (72/453) presentaron CM bilateral, 9% (40/453) correspondieron a casos con CM y cáncer de ovario (CO), y 1.1% (5/453) correspondieron a familias en las cuales había casos de CM en varón. El promedio de edad de diagnóstico para los casos de CM fue de 42.1 años y el 75.2% de los casos presentaron diagnóstico temprano a edades menores o iguales 50 años. Los casos presentan un rango etario de 17-80 años, con un promedio de 42 años, en los controles, el rango etario oscila entre 23-86 años, con un promedio de 56 años, no existiendo diferencia estadísticamente significativa según edad en los casos y controles (test χ^2 , $p=0,5173$).

Tabla 1. Características de las familias de acuerdo a los criterios de inclusión

Criterios de Inclusión	Número de Familias (%)
Tres o más miembros de la familia con CM y/o CO	140 (30.9%)
Dos miembros de la familia con CM y/o CO	152 (33.6%)
Un afectado con CM y diagnóstico temprano (≤ 35 años)	82 (18,1%)
Un afectado con CM y diagnóstico entre 36 a 50 años	79 (17.4%)
TOTAL	453 (100%)

CM: Cáncer de mama; **CO:** Cáncer de ovario

II. Estudio de asociación entre el SNP rs3819122: A>C (*SMAD4*) y riesgo de cáncer de mama.

El análisis de asociación de los SNPs estudiados con riesgo de desarrollar CM se realizó en 453 casos y 1212 controles. Los casos fueron clasificados en 2 subgrupos: casos con CM con historia familiar, que poseen dos o más familiares con CM/CO (subgrupo A n=292) y casos con CM esporádico, pero con diagnóstico temprano (<50 años) (subgrupo B n=161). Además, los casos de CM con historia familiar se separaron en casos de CM con moderada historia familiar (2 familiares con CM/CO; n=152) y casos de CM con fuerte historia familiar (3 o más familiares con CM/CO; n=140). Las frecuencias genotípicas de este SNP se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p=0.15$).

La Tabla 2 muestra las frecuencias alélicas y genotípicas del rs3819122: A>C (*SMAD4*) en casos con CM *BRCA1/2*-negativo y en controles. La frecuencia del MAF (alelo C) fue significativamente mayor en los casos con CM (43.6%) que en los controles (37.2%) (OR=1.3 [IC 95% 1.1-1.5] $p=0.0008$). Este resultado indica que el alelo C está asociado con aumento del riesgo de desarrollo de CM. En

relación con las frecuencias genotípicas, los heterocigotos AC, los homocigotos para el MAF (CC) y los portadores del alelo C (AC+CC, modelo dominante) se asocian con aumento del riesgo para CM en los casos totales (OR= 1.6 [IC 95% 1.3-2.1] $p < 0.0001$, OR=1.5 [IC 95% 1.1-2.1] $p = 0.01$, OR=1.6 [IC 95% 1.3-2.0] $p < 0.0001$ respectivamente). En el subgrupo A (pacientes con 2 o más familiares con CM/CO): a) el alelo C del rs3819122 se asocia con mayor riesgo de CM (OR=1.3 [IC 95% 1.1-1.6] $p = 0.0005$), b) los heterocigotos AC y los homocigotos CC se asociaron con incremento del riesgo de CM (OR=1.6 [IC 95% 1.2-2.2] $p = 0.0009$ y OR=1.7 [IC 95% 1.2-2.6] $p = 0.003$ respectivamente) y c) también se observó una fuerte asociación entre los portadores del alelo C y aumento de riesgo para el desarrollo de CM (OR=1.6 [IC 95% 1.2-2.2] $p = 0.0002$). En el subgrupo B (casos con CM esporádico, pero con diagnóstico temprano (<50 años), sólo se observó asociación en los heterocigotos AC y en los portadores del alelo de riesgo (AC+CC) con incremento del riesgo de desarrollar CM (OR=1.7 [IC 95% 1.2-2.5] $p = 0.002$ y OR=1.5 [IC 95% 1.1-2.2] $p = 0.009$).

Al separar el subgrupo A según el número de familiares con CM y/o CO (Tabla 3), se observó que el alelo C solo aumenta el riesgo de desarrollar CM en pacientes con moderada historia familiar de CM (2 familiares con CM/CO) (OR=1.5 [IC 95% 1.1-1.9] $p = 0.0007$). Además, en el grupo con moderada historia familiar de CM se observó que los genotipos heterocigotos AC, los homocigotos CC y los portadores del alelo de riesgo (AC+CC) se asociaron con aumento del riesgo de CM (OR=1.9 [IC 95% 1.3-2.9] $p = 0.0007$, OR=2.1 [IC 95% 1.3-3.5] $p = 0.004$ y OR=2.0 [IC 95% 1.3-2.9] $p = 0.0002$ respectivamente).

Estos resultados sugieren que el alelo C del rs3819122 del gen *SMAD4* y los portadores del alelo de riesgo se asocian con aumento del riesgo de CM en pacientes chilenas *BRCA1/2*-negativo con moderada historia familiar de CM/CO.

Tabla 2. Frecuencias alélicas y genotípicas del rs3819122 en casos de CM BRCA1/2-negativo y en controles.

Genotipos y alelos	Casos de CM totales (n=453)			Casos familiares con ≥ 2 CM y/o CO (n=292)			Afectados con un caso de CM con diagnóstico ≤50 años (n=161)			
	Controles (%) n=1212	Casos CM (%)	OR [IC 95%]	P value ^a	Casos CM (%)	OR [IC 95%]	P value ^a	Casos CM (%)	OR [IC 95%]	P value ^a
rs3819122 (SMAD4)										
AA	490 (40.4)	132 (29.1)	1.0 (ref)	-	84 (28.8)	1.0 (ref)	-	48 (29.8)	1.0 (ref)	-
AC	543 (44.8)	247 (54.5)	1.6 [1.3-2.1]	< 0.0001	153 (52.4)	1.6 [1.2-2.2]	0.0009	94 (58.4)	1.7 [1.2-2.5]	0.002
CC	179 (14.8)	74 (16.3)	1.5 [1.1-2.1]	0.01	55 (18.8)	1.7 [1.2-2.6]	0.003	19 (11.8)	1.0 [0.6-1.8]	0.77
AC+CC	722 (59.6)	321 (70.9)	1.6 [1.3-2.0]	< 0.0001	208 (71.2)	1.6 [1.2-2.2]	0.0002	113 (70.2)	1.5 [1.1-2.2]	0.009
Alelo A	1523 (62.8)	511 (56.4)	1.0 (ref)	-	321 (55.0)	1.0 (ref)	-	190 (59.0)	1.0 (ref)	-
Alelo C	901 (37.2)	395 (43.6)	1.3 [1.1-1.5]	0.0008	263 (45.0)	1.3 [1.1-1.6]	0.0005	132 (41.0)	1.1 [0.9-1.4]	0.20

CM: Cáncer de mama, CO: Cáncer de ovario, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, ref: referencia; ^a: Test exacto de Fisher; Valores en negrilla son estadísticamente significativos (p≤0.05)

Tabla 3. Frecuencias alélicas y genotípicas del rs3819122 de acuerdo al número de casos de cáncer de mama en la familia en casos de CM BRCA1/2-negativo y en controles.

Genotipos y alelos	Casos familiares con 2 CM y/o CO (n=152)			Casos familiares con ≥ 3 CM y/o CO (n=140)			
	Controles (%) n=1212	Casos CM (%)	OR [IC 95%]	P value ^a	Casos CM (%)	OR [IC 95%]	P value ^a
rs3819122 (SMAD4)							
AA	490 (40.4)	38 (25.0)	1.0 (ref)	-	46 (32.9)	1.0 (ref)	-
AC	543 (44.8)	84 (55.3)	1.9 [1.3-2.9]	0.0007	69 (49.3)	1.3 [0.9-2.0]	0.13
CC	179 (14.8)	30 (19.7)	2.1 [1.3-3.5]	0.004	25 (17.9)	1.4 [0.8-2.4]	0.16
AC+CC	722 (59.6)	114 (75.0)	2.0 [1.3-2.9]	0.0002	94 (67.1)	1.3 [0.9-2.0]	0.08
Alelo A	1523 (62.8)	160 (52.6)	1.0 (ref)	-	161 (57.5)	1.0 (ref)	-
Alelo C	901 (37.2)	144 (47.4)	1.5 [1.1-1.9]	0.0007	119 (42.5)	1.2 [0.9-1.6]	0.09

CM: Cáncer de mama, CO: Cáncer de ovario, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, ref: referencia; ^a: Test exacto de Fisher; Valores en negrilla son estadísticamente significativos (p≤0.05)

III. Estudio de asociación entre el SNP rs13231116: G>T (*KMT2C*) y riesgo de cáncer de mama.

La Tabla 4 muestra las frecuencias alélicas y genotípicas del rs13231116: G>T en casos y en controles. Las frecuencias genotípicas de este SNP están en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p=0,910$). En el análisis de este SNP, no se observaron asociaciones significativas entre las distribuciones alélicas y genotípicas y riesgo de CM en el grupo total de casos de CM ni en los subgrupos A y B. Al separar el subgrupo A según el número de casos de CM en la familia, no se observó asociación ni en el grupo con moderada historia familiar de CM ni en los casos con fuerte historia familiar de CM (Tabla 5). Los resultados obtenidos permiten concluir que el rs13231116: G>T, no se asocia con riesgo de CM en población chilena.

Tabla 4. Frecuencias alélicas y genotípicas del rs13231116 en casos de CM BRCA1/2-negativo y en controles.

Genotipos y alelos	Casos de CM totales (n=453)			Casos familiares con ≥ 2 CM y/o CO (n=292)			Afectados con un caso de CM con diagnóstico ≤50 años (n=161)			
	Controles (%) n=1212	Casos CM (%)	OR [IC 95%]	P value ^a	Casos CM (%)	OR [IC 95%]	P value ^a	Casos CM (%)	OR [IC 95%]	P value ^a
GG	1177 (97.1)	441 (97.4)	1.0 (ref)	-	285 (97.5)	1.0 (ref)	-	156 (97.2)	1.0 (ref)	-
GT	35 (2.9)	12 (2.6)	0.9 [0.4 – 1.6]	0.8735	7 (2.5)	0.8 [0.4 – 1.8]	0.8508	5 (2.8)	0.9 [0.4 – 2.4]	> 0.9999
TT	0 (0)	0 (0)	[-]	> 0.9999	0 (0)	[-]	> 0.9999	0 (0)	[-]	> 0.9999
GT+TT	35 (2.9)	12 (2.6)	0.9 [0.4 – 1.6]	0.8735	7 (2.5)	0.8 [0.4 – 1.8]	0.8508	5 (2.8)	0.9 [0.4 – 2.4]	> 0.9999
Alelo G	2389 (98.6)	894 (98.7)	1.0 (ref)	-	577 (98.7)	1.0 (ref)	-	317 (98.6)	1.0 (ref)	-
Alelo T	35 (1.4)	12 (1.3)	0.9 [0.4 – 1.6]	0.8744	7 (1.3)	0.8 [0.4 – 1.8]	0.8519	5 (1.4)	0.9 [0.4 – 2.4]	> 0.9999

CM: Cáncer de mama, CO: Cáncer de ovario, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, ref: referencia; ^a Test exacto de Fisher; Valores en negrilla son estadísticamente significativos (p<0.05)

Tabla 5. Frecuencias alélicas y genotípicas del rs13231116 de acuerdo al número de casos de cáncer de mama en la familia en casos de CM BRCA1/2-negativo y en controles.

Genotipos y alelos	Casos familiares con 2 CM y/o CO (n=152)			Casos familiares con ≥ 3 CM y/o CO (n=140)			
	Controles (%) n=1212	Casos CM (%)	OR [IC 95%]	P value ^a	Casos CM (%)	OR [IC 95%]	P value ^a
GG	1177 (97.1)	150 (98.8)	1.0 (ref)	-	134 (96)	1.0 (ref)	-
GT	35 (2.9)	2 (1.2)	0.4 [0.09 – 1.55]	0.3061	6 (4)	1.3 [0.6 – 3.2]	0.4461
TT	0 (0)	0 (0)	[-]	> 0.9999	0 (0)	[-]	> 0.9999
GT+TT	35 (2.9)	2 (1.2)	0.4 [0.09 – 1.55]	0.3061	6 (4)	1.3 [0.6 – 3.2]	0.4461
Alelo G	2389 (98.6)	302(99.4)	1.0 (ref)	-	274 (98)	1.0 (ref)	-
Alelo T	35 (1.4)	2 (0.6)	0.4 [0.09 – 1.54]	0.3095	6 (2)	1.3 [0.6 – 3.1]	0.4490

CM: Cáncer de mama, CO: Cáncer de ovario, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, ref: referencia; ^a Test exacto de Fisher; Valores en negrilla son estadísticamente significativos (p<0.05)

IV. Estudio de asociación entre el SNP rs16865677: G>T (*SF3B1*) y riesgo de cáncer de mama.

La Tabla 6 muestra las frecuencias alélicas y genotípicas del rs16865677: G>T en casos y en controles. Las frecuencias genotípicas de este SNP están en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p=0.08$). En el análisis de este SNP, no se observaron asociaciones significativas entre las distribuciones alélicas y genotípicas y riesgo de CM en el grupo total de casos de CM ni en el subgrupo A. Sin embargo, en el subgrupo B, la frecuencia del MAF (alelo T) fue significativamente mayor en los casos de CM con diagnóstico ≤ 50 años (22.9%) que en los controles (18.1%) (OR=1.34 [IC 95% 1.02-1.74] $p=0.030$), en consecuencia, el alelo T está asociado con aumento del riesgo de desarrollo de CM. También se observó mayor riesgo de desarrollo de CM para los portadores del alelo T (GT+TT, modelo dominante) (OR=1.4 [IC 95% 1.02-1.93] $p=0.040$) en los casos con CM esporádico con diagnóstico temprano del CM (≤ 50 años).

Al separar el subgrupo A según el número de casos de CM en la familia, no se observó asociación ni en el grupo con moderada historia familiar de CM ni en los casos con fuerte historia familiar de CM (Tabla 7).

Estos resultados sugieren que el alelo T del rs16865677 del gen *SF3B1* se asocia con mayor riesgo de CM en pacientes chilenas *BRCA1/2*-negativo con diagnóstico temprano.

Tabla 6. Frecuencias alélicas y genotípicas del rs16865677 en casos de CM BRCA1/2-negativo y en controles.

Genotipos y alelos	Casos de CM totales (n=453)			Casos familiares con ≥ 2 CM y/o CO (n=292)			Afectados con un caso de CM con diagnóstico ≤ 50 años (n=161)			
	Controles (%) n=1212	Casos CM (%)	OR [IC 95%]	P value ^a	Casos CM (%)	OR [IC 95%]	P value ^a	Casos CM (%)	OR [IC 95%]	P value ^a
GG	821 (67.7)	295 (65.1)	1.0 (ref)	-	199 (68.0)	1.0 (ref)	-	96 (59.9)	1.0 (ref)	-
GT	343 (28.3)	139 (30.6)	1.12 [0.89 - 1.42]	0.310	83 (28.4)	1.02 [0.77 - 1.35]	0.880	56 (34.5)	1.37 [0.97 - 1.92]	0.070
TT	48 (4.0)	19 (4.3)	1.13 [0.67 - 1.92]	0.680	10 (3.6)	0.89 [0.46 - 1.69]	0.860	9 (5.6)	1.60 [0.78 - 3.22]	0.200
GT+TT	391 (32.3)	158 (34.9)	1.13 [0.90 - 1.40]	0.280	93 (32.0)	0.98 [0.75 - 1.28]	1.000	65 (40.1)	1.40 [1.02 - 1.93]	0.040
Alelo G	1985 (81.9)	729 (80.4)	1.0 (ref)	-	481 (82.4)	1.0 (ref)	-	248 (77.1)	1.0 (ref)	-
Alelo T	439 (18.1)	177 (19.6)	1.10 [0.91 - 1.33]	0.300	103 (17.6)	0.97 [0.77 - 1.23]	0.900	74 (22.9)	1.34 [1.02 - 1.74]	0.030

rs16865677 (SF3B1)

CM: Cáncer de mama, **CO:** Cáncer de ovario, **OR:** odds ratio, **IC:** intervalo de confianza, **ref.** referencia; ^a Test exacto de Fisher; Valores en negrilla son estadísticamente significativos ($p \leq 0.05$)

Tabla 7. Frecuencias alélicas y genotípicas del rs16865677 de acuerdo al número de casos de cáncer de mama en la familia en casos de CM BRCA1/2-negativo y en controles.

Genotipos y alelos	Casos familiares con 2 CM y/o CO (n=152)			Casos familiares con ≥ 3 CM y/o CO (n=140)			
	Controles (%) n=1212	Casos CM (%)	OR [IC 95%]	P value ^a	Casos CM (%)	OR [IC 95%]	P value ^a
GG	821 (67.7)	106 (69.9)	1.0 (ref)	-	92 (65.7)	1.0 (ref)	-
GT	343 (28.3)	40 (26.4)	0.90 [0.62 - 1.31]	0.664	43 (30.8)	1.12 [0.76 - 1.62]	0.550
TT	48 (4.0)	6 (3.7)	0.89 [0.40 - 2.01]	1.000	5 (3.5)	0.90 [0.37 - 2.24]	1.000
GT+TT	391 (32.3)	46 (30.1)	0.90 [0.63 - 1.29]	0.590	48 (34.3)	1.09 [0.75 - 1.57]	0.630
Alelo G	1985 (81.9)	252 (82.9)	1.0 (ref)	-	227 (81.1)	1.0 (ref)	-
Alelo T	439 (18.1)	52 (17.1)	0.91 [0.67 - 1.24]	0.640	53 (18.9)	1.05 [0.76 - 1.42]	0.740

rs16865677 (SF3B1)

CM: Cáncer de mama, **CO:** Cáncer de ovario, **OR:** odds ratio, **IC:** intervalo de confianza, **ref.** referencia; ^a Test exacto de Fisher; Valores en negrilla son estadísticamente significativos ($p \leq 0.05$)

OBJETIVO GENERAL 2: Determinar si los SNPs rs3819122 (*SMAD4*), rs13231116 (*KMT2C*) y rs16865677 (*SF3B1*) se asocian con subtipos tumoral específicos en mujeres chilenas con CM familiar *BRCA1/2*-negativos.

I. Estudio de asociación entre el SNP rs3819122: A>C (*SMAD4*) y subtipo tumoral.

Del total de los casos de CM (n=453), sólo 149 casos contaban con estudio histológico del tumor y determinación de receptores hormonales (RE= receptor de estrógeno, RP= receptor de progesterona y HER-2(+)). Estos 149 casos, se clasificaron como Luminal A (n= 69), Luminal B (n=44), HER-2(+) (n=14) y Triple negativo (n=22).

La Tabla 8 muestra las frecuencias alélicas y genotípicas de rs3819122: A>C en los subtipos tumorales y en los controles. Los resultados obtenidos mostraron asociación estadísticamente significativa del alelo C del rs3819122 con riesgo de desarrollar CM del subtipo tumoral Luminal A (OR=1.5 [IC 95% 1.06-2.1] p=0.0237). Además, los genotipos heterocigoto AC, homocigoto CC y portadores del alelo C (AC+CC, modelo dominante) se asociaron con aumento del riesgo de desarrollar CM subtipo Luminal A (OR=1.8 [IC 95% 1.05-3.3] p=0.0373, OR=2.1 [IC 95% 1.02-4.4] p=0.0429, OR=1.9 [IC 95% 1.1-3.3] p=0.0221 respectivamente).

Estos resultados sugieren que el alelo C del rs3819122 del gen *SMAD4* se asocia con mayor riesgo de desarrollar CM subtipo Luminal A en pacientes chilenas *BRCA1/2*-negati

Además, se observó asociación estadísticamente significativa de los heterocigotos AC con riesgo de desarrollar CM subtipo tumoral Luminal B (OR=2.03 [IC 95% 1.03-3.9] p=0.0492) (Tabla 8).

No se observaron asociaciones significativas entre las distribuciones alélicas y genotípicas y riesgo de desarrollar CM de los subtipos tumoral HER-2(+) y Triple negativo (Tabla 8).

Tabla 8. Frecuencias alélicas y genotípicas del rs3819122 en casos de CM *BRCA1/2*-negativo Luminal A, Luminal B, HER-2(+) y Triple negativo y en controles.

SMAD4 rs3819122							
Genotipos y alelos	Controles (%) n=1212	Luminal A (%) n=69	OR [IC 95%]	P value ^a	Luminal B (%) n=44	OR [IC 95%]	P value ^a
AA	490 (40.4)	18 (26.1)	1.0 (ref)	(-)	12 (27.2)	1.0 (ref)	(-)
AC	543 (44.8)	37 (53.6)	1.8 (1.05 - 3.3)	0.0373	27 (61.4)	2.03 (1.03 - 3.9)	0.0492
CC	179 (14.8)	14 (20.3)	2.1 (1.02 - 4.4)	0.0429	5 (11.4)	1.1 (0.4 - 3.1)	0.7852
AC+CC	722 (59.6)	51 (73.9)	1.9 (1.1 - 3.3)	0.0221	32 (88.6)	1.8 (0.9 - 3.4)	0.0863
Alelo A	1523 (62.8)	73 (52.9)	1.0 (ref)	(-)	51 (58)	1.0 (ref)	(-)
Alelo C	901 (37.2)	65 (47.1)	1.5 (1.06 - 2.1)	0.0237	37 (42)	1.2 (0.7 - 1.8)	0.3704
Genotipos y alelos	Controles (%) n=1212	HER-2(+) (%) n=69	OR [IC 95%]	P value ^a	Triple negativo (%) n=22	OR [IC 95%]	P value ^a
AA	490 (40.4)	7 (50)	1.0 (ref)	(-)	6 (27.3)	1.0 (ref)	(-)
AC	543 (44.8)	6 (42.9)	0.7 (0.2 - 2.1)	0.782	12 (54.5)	1.8 (0.7 - 4.6)	0.3412
CC	179 (14.8)	1 (7.1)	0.3 (0.03 - 2.7)	0.6884	4 (18.2)	1.8 (0.5 - 6.8)	0.4711
AC+CC	722 (59.6)	7 (50)	0.6 (0.2 - 1.8)	0.5859	16 (72.7)	1.8 (0.7 - 4.4)	0.2742
Alelo A	1523 (62.8)	20 (71.4)	1.0 (ref)	(-)	24 (54.5)	1.0 (ref)	(-)
Alelo C	901 (37.2)	8 (28.6)	0.6 (0.3 - 1.4)	0.4332	20 (45.5)	1.4 (0.7 - 2.5)	0.2733

OR: odds ratio, **IC:** intervalo de confianza, **ref.** referencia; ^a: Test exacto de Fisher; Valores en negrilla son estadísticamente significativos ($p \leq 0.05$)

II. Estudio de asociación entre el SNP rs13231116: G>T (*KMT2C*) y subtipo tumoral.

La Tabla 9 muestra las frecuencias alélicas y genotípicas de rs13231116: G>T en los subtipos tumorales de CM y en controles. En el análisis de este SNP, no se observaron asociaciones significativas entre las distribuciones alélicas y genotípicas y riesgo de desarrollar CM en los subtipos tumorales Luminal A, Luminal B, HER-2(+) y Triple negativo.

Tabla 9. Frecuencias alélicas y genotípicas del rs13231116 en casos de CM BRCA1/2-negativo Luminal A, Luminal B, HER-2(+ y Triple negativo y en controles.

KMT2C rs13231116							
Genotipos y alelos	Controles (%) n=1212	Luminal A (%) n=69	OR [IC 95%]	P value^a	Luminal B (%) n=44	OR [IC 95%]	P value^a
GG	1177 (97.1)	67 (97.5)	1.0 (ref)	(-)	42 (95.8)	1.0 (ref)	(-)
GT	35 (2.9)	2 (2.5)	1.0 (0.2 - 3.9)	>0.9999	2 (4.2)	1.6 (0.3 - 5.9)	0.3751
TT	0 (0)	0 (0)	(-)	>0.9999	0 (0)	(-)	>0.9999
GT+TT	35 (2.9)	2 (2.5)	1.0 (0.2 - 3.9)	>0.9999	2 (4.2)	1.6 (0.3 - 5.9)	0.3751
Alelo G	2389 (98.6)	136 (98.5)	1.0 (ref)	(-)	86 (97.7)	1.0 (ref)	(-)
Alelo T	35 (1.4)	2 (1.5)	1.0 (0.2 - 3.8)	>0.9999	2 (2.3)	1.5 (0.3 - 6.1)	0.3744
Genotipos y alelos	Controles (%) n=1212	HER-2(+) (%) n=69	OR [IC 95%]	P value^a	Triple negativo (%) n=22	OR [IC 95%]	P value^a
GG	1177 (97.1)	14 (100)	1.0 (ref)	(-)	22 (100)	1.0 (ref)	(-)
GT	35 (2.9)	0 (0)	0 (0.0 - 9.5)	>0.9999	0 (0)	0 (0.0 - 5.6)	>0.9999
TT	0 (0)	0 (0)	(-)	>0.9999	0 (0)	(-)	>0.9999
GT+TT	35 (2.9)	0 (0)	0 (0.0 - 9.5)	>0.9999	0 (0)	0 (0.0 - 5.6)	>0.9999
Alelo G	2389 (98.6)	28 (100)	1.0 (ref)	(-)	44 (100)	1.0 (ref)	(-)
Alelo T	35 (1.4)	0 (0)	0 (0.0 - 8.6)	>0.9999	0 (0)	0 (0.0 - 5.3)	>0.9999

OR: odds ratio, **IC:** intervalo de confianza, **ref:** referencia; ^a Test exacto de Fisher; Valores en negrilla son estadísticamente significativos ($p \leq 0.05$)

III. Estudio de asociación entre el SNP rs16865677: G>T (*SF3B1*) y subtipo tumoral.

La Tabla 10 muestra las frecuencias alélicas y genotípicas de rs16865677: G>T en los subtipos tumorales de CM y en controles. En el análisis de este SNP, no se observaron asociaciones significativas entre las distribuciones alélicas y genotípicas y riesgo de desarrollar CM para los subtipos tumoral Luminal A, Luminal B, HER-2(+) y Triple negativo.

Tabla 10. Frecuencias alélicas y genotípicas del rs16865677 en casos de CM BRCA 1/2-negativo Luminal A, Luminal B, HER-2(+) y Triple negativo y en controles.

SF3B1 rs16865677							
Genotipos y alelos	Controles (%) n=1212	Luminal A (%) n=69	OR [IC 95%]	P value ^a	Luminal B (%) n=44	OR [IC 95%]	P value ^a
GG	821 (67.7)	46 (65.8)	1.0 (ref)	(-)	29 (65.9)	1.0 (ref)	(-)
GT	343 (28.3)	19 (27.9)	0.98 (0.5 - 1.6)	>0.9999	14 (31.8)	1.1 (0.6 - 2.2)	0.7338
TT	48 (4.0)	4 (6.3)	1.4 (0.5 - 4.1)	0.5208	1 (2.3)	0.5 (0.05 - 3.2)	>0.9999
GT+TT	391 (32.3)	23 (34.2)	1.05 (0.6 - 1.7)	0.8949	15 (34.1)	1.08 (0.5 - 2.05)	0.8698
Alelo G	1985 (81.9)	111 (80.4)	1.0 (ref)	(-)	72 (81.8)	1.0 (ref)	(-)
Alelo T	439 (18.1)	27 (19.6)	1.1 (0.7 - 1.6)	0.6507	16 (18.2)	1.0 (0.5 - 1.7)	>0.9999
Genotipos y alelos	Controles (%) n=1212	HER-2(+) (%) n=69	OR [IC 95%]	P value ^a	Triple negativo (%) n=22	OR [IC 95%]	P value ^a
GG	821 (67.7)	9 (66.7)	1.0 (ref)	(-)	14 (62.5)	1.0 (ref)	(-)
GT	343 (28.3)	3 (20)	0.7 (0.2 - 2.8)	>0.9999	6 (29.2)	1.02 (0.4 - 2.6)	>0.9999
TT	48 (4.0)	2 (13.3)	3.8 (0.8 - 15.1)	0.1254	2 (8.3)	2.4 (0.5 - 9.5)	0.2273
GT+TT	391 (32.3)	5 (33.3)	1.1 (0.4 - 3.3)	0.7786	8 (37.5)	1.2 (0.5 - 2.8)	0.6528
Alelo G	1985 (81.9)	21 (75)	1.0 (ref)	(-)	34 (77.3)	1.0 (ref)	(-)
Alelo T	439 (18.1)	7 (25)	1.5 (0.6 - 3.4)	0.3283	10 (22.7)	1.3 (0.6 - 2.6)	0.4306

OR: odds ratio, **IC:** intervalo de confianza, **ref.** referencia; ^a: Test exacto de Fisher; Valores en negrilla son estadísticamente significativos ($p \leq 0.05$)

DISCUSIÓN

Se ha propuesto que el 90% de los tumores mamarios son causados por mutaciones *drivers* somáticas, las cuales inician el proceso carcinogénico (37). Los SNPs presentes en un gen *driver* pueden alterar su expresión génica, influyendo en el riesgo de desarrollar CM. Entre los genes *drivers* validados en CM se encuentran *SMAD4*, *KMT2C* y *SF3B1*. Dado que en la población chilena la asociación entre los SNPs rs3819122 del gen *SMAD4*, rs13231116 del gen *KMT2C* y rs16865677 del gen *SF3B1* con riesgo de CM familiar *BRCA1/2*-negativo no ha sido estudiada, los resultados obtenidos en este estudio son novedosos.

SMAD4 codifica por una proteína de transducción de señal de la familia Smad, la que forma complejos con otras proteínas de la familia Smad, para regular la transcripción de genes blanco. *SMAD4* es un supresor tumoral que está frecuentemente inactivado en varios tipos de cáncer: cáncer de colon, pancreático, pulmonar, colorrectal, mama, esófago, endometrio, vesícula, gástrico, apéndice, vejiga, próstata, y cáncer de recto (43). El gen *SMAD4* está ubicado en el cromosoma 18q21.2, el SNP rs3819122 se ubica en la región 3'UTR (NC_000018.10:g.51084461A>G) (65). En la literatura, no existen estudios de asociación de rs3819122 con cáncer de mama en ninguna población específica. Los resultados obtenidos en este estudio muestran una asociación estadísticamente significativa del alelo C del rs3819122 con aumento del riesgo en pacientes con CM familiar BRC A1/2-negativos de población chilena (OR: 1.3, [IC: 1.1-1.5], $p= 0.0008$). Además, se demostró asociación de los genotipos AC, CC y

de los portadores del alelo C con aumento del riesgo para CM *BRCA1/2*-negativos (OR= 1.6 [IC 95% 1.3-2.1] $p < 0.0001$, OR=1.5 [IC 95% 1.1-2.1] $p = 0.01$, OR=1.6 [IC 95% 1.3-2.0] $p < 0.0001$ respectivamente). El SNP rs3819122 se ubica en la región 3'UTR, en consecuencia, este SNP podría desestabilizar el mRNA de SMAD4, disminuyendo la cantidad de mRNA y en consecuencia la cantidad de la proteína SMAD4. Esta proteína trabaja como supresor tumoral y su deficiencia podría alterar procesos, tales como: aumento de la proliferación celular, dediferenciación, disminución de la apoptosis y aumento de la migración celular entre otros. Para probar los efectos de este SNP en SMAD4 se requerirían estudios funcionales. Marouf et al. (2016) realizó un estudio caso-control en población marroquí con cáncer de mama, mostrando que el SNP rs3819122 (AC+CC) se asocia con el tamaño tumoral (OR= 0.45; 95 % CI: 0.25-0.82; $p = 0.009$) (66). Si bien, este estudio no evalúa la asociación de rs3819122 con riesgo de CM, si lo relaciona con las características clínica-patológicas lo que podría replicarse en población chilena.

KMT2C codifica la proteína KMT2C, miembro del complejo ASC-2/NCOA6, el cual procesa la metilación de histonas. La histona metilasa KMT2C, en coordinación con ER α y ER β , regulan transcripcionalmente a *HOXC6*, este último es una pieza clave en el desarrollo mamario y está sobreexpresado en CM (47). El gen *KMT2C* está ubicado en el cromosoma 7q36.1. El SNP rs13231116 genera una variante *missense* (NC_000007.14:g.152180042G>T) (67). En la literatura no existen estudios de asociación del rs13231116 con riesgo de CM. Wang et al. (2011) estudiaron mutaciones en el gen *KMT2C* en población china con cáncer de mama,

y encontraron 24 SNPs conocidos y 5 nuevos SNPs en el gen *KMT2C* en 38 tumores mamarios (68). Estos autores no detectaron el rs13231116 en los tumores analizados. En esta tesis no se encontró asociación entre el SNP rs13231116: G>T y riesgo de CM en pacientes con CM *BRCA1/2*-negativos de población chilena, este resultado es concordante con lo descrito por Wang et al., ya que, en los tumores mamarios estudiados por estos investigadores, el SNP rs13231116 no se detectó.

La frecuencia del MAF (alelo T) en controles europeos es de un 3%, y en población AMR que incluye a Colombia, Perú, y México entre otros, es de un 1% según las bases de datos (58). En los controles chilenos la frecuencia del alelo T fue de 1,4%, frecuencia que podría haber sido mayor o menor en los casos con CM familiar. Dada la ubicación del SNP en la región codificante del gen *KMT2C*, cumplía con uno de los criterios de selección para este estudio de asociación.

SF3B1 codifica la subunidad 1 del complejo proteico del factor de *splicing* 3b, siendo esencial para reconocer y unir los puntos de ramificación cercanos a los sitios de empalme en 3'OH, jugando un rol importante en la escisión precisa de intrones de los pre-mRNA para formar el mRNA maduro. Una mutación en *SF3B1* puede ser un evento impulsor de la tumorigénesis, no solo por el hecho de generar anomalías en el *splicing*, sino que además incide en la inestabilidad genómica y diferenciación de las células madre (50).

Varios estudios han identificado mutaciones de *SF3B1* en diferentes tumores sólidos, entre estos el 9,7% de los melanomas uveales, el 4% del cáncer pancreático y un 1,8% del CM (51). El gen *SF3B1* está ubicado en el cromosoma

2q33.1 y el SNP rs16865677 es una variante ubicada 2KB río arriba (NC_000002.12:g.197435707G>T) (69). No existen estudios publicados que asocien el rs16865677 con riesgo de CM en ninguna población en el mundo. Los resultados obtenidos en este estudio muestran una asociación estadísticamente significativa del alelo T del rs16865677 y de los portadores del alelo de riesgo (GT+TT) con aumento del riesgo de desarrollar CM esporádico con diagnóstico temprano en población chilena (OR=1.34 [IC 95% 1.02-1.74] p=0.030, y OR=1.4 [IC 95% 1.02-1.93] p=0.040 respectivamente). Los resultados obtenidos en esta tesis están de acuerdo con lo reportado por Fu et al. (2017) quien reportó que las mutaciones en *SF3B1* se asociaban con la edad de diagnóstico del CM y sugirió a *SF3B1* como un nuevo blanco terapéutico para pacientes con CM (70). Se requiere de estudios en otras poblaciones y tamaños muestrales mayores para confirmar la asociación entre la variación genética en *SF3B1* y edad de diagnóstico del CM. Es importante destacar que a la fecha hay escasa información en la literatura respecto de los factores genéticos que aumentan el riesgo de desarrollar CM a edad temprana. No obstante a lo anterior, el SNP rs16865677 es una variante ubicada 2KB río arriba respecto del sitio de inicio de la transcripción, en consecuencia, se ubica en la región promotora del gen *SF3B1*. Pacholewska et al. (2021) señalan que las regiones promotoras se extienden por alrededor de +/- 2KB, y que en el caso del promotor de *SF3B1*, en la región flanqueante de 2KB se ubican islas CpG. (71), por lo tanto, el SNP rs16865677 a consecuencia de su ubicación podría alterar el patrón de metilación del gen alterando la expresión génica de la región.

En esta tesis también se analizó la asociación de los tres SNPs en estudio (rs3819122, rs13231116 y rs16865677) con el subtipo tumoral (Luminal A, Luminal B, HER-2(+) y Triple negativo). Los resultados mostraron que sólo el rs3819122 (*SMAD4*) se asoció con riesgo de desarrollar CM del subtipo tumoral Luminal A y B. El alelo C del rs3819122 (*SMAD4*), el genotipo heterocigoto AC y los portadores del alelo C (AC+CC, modelo dominante), se asociaron con aumento del riesgo de desarrollar CM de tipo Luminal A. Además, se observó asociación estadísticamente significativa de los heterocigotos AC con riesgo de desarrollar CM subtipo tumoral Luminal B. En la literatura no existen estudios de asociación entre el SNP rs3819122 y subtipo tumoral, por lo cual estos resultados son nuevos y aportan al conocimiento de la variación genética en los diferentes subtipos de cáncer de mama.

Los estudios que relacionan variación genética con subtipos tumorales son escasos. Dorling et al. (2021), estudiaron asociación de variantes que generan proteína trunca en genes de susceptibilidad al cáncer de mama con riesgo de CM y subtipo tumoral, sus resultados demostraron que variantes que generan proteínas truncas en *ATM* y *CHEK2* estaban asociadas con tumores RE positivo y RE negativo, en donde la asociación fue más fuerte con RE positivo, además, *CHEK2* también se asoció con tumor RE negativo no triple negativo. Por el contrario, mutaciones en los genes *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *RAD51C* y *RAD51D* se asociaron con mayor fuerza en tumores RE negativo que en tumores RE positivo (72).

En relación con los genes analizados en esta tesis, en la literatura no existen estudios de asociación entre los SNPs rs3819122 del gen *SMAD4*, rs13231116 del

gen *KMT2C* y rs16865677 del gen *SF3B1* con subtipos tumorales, por lo que los resultados obtenidos en esta tesis son un aporte novedoso respecto a los factores genéticos asociados a subtipos tumorales en CM en población chilena *BRCA1/2*-negativo. Maguire et al. (2015) estudiaron si las mutaciones que afectan a genes del componente spliceosomal se asociaban a subtipos tumorales específicos de CM, y reportaron que las mutaciones en *SF3B1* fueron más comunes en tumores RE positivo versus RE negativo (48). Fu et al. (2017), estudiaron la relación entre mutaciones en *SF3B1* y pronóstico en pacientes con cáncer de mama, encontrando que las mutaciones en *SF3B1* se asociaban con mal pronóstico en CM subtipo Luminal B y en tumores negativos para receptor de progesterona (67). Chen et al. (2019), estudiaron a 411 pacientes chinas con CM sin tratamiento previo para analizar mediante NGS el estado de mutación de *KMT2C*, y encontraron 19 mutaciones nuevas en *KMT2C*, las cuales estaban asociadas a pacientes mayores de 50 años. Además, la tasa de mutación de *KMT2C* fue más alta en pacientes con subtipo tumoral HER-2(+) (73). Los resultados obtenidos en esta tesis no establecieron asociación entre subtipo tumoral y variación en los genes *SF3B1* y *KMT2C*, lo que difiere con lo reportado por Maguire et al. (2015), Fu et al. (2017), y Cheng et al. (2019). Es importante destacar que los n muestrales disponibles para el estudio de asociación entre SNPs y subtipo tumoral realizado en esta tesis eran bajos. En consecuencia, se requiere aumentar el tamaño muestral en pacientes chilenas para corroborar los resultados de asociación de variantes en *SF3B1* y *KMT2C* con subtipos tumorales de CM *BRCA1/2*-negativas de población chilena.

Los resultados obtenidos en esta tesis pueden ser de utilidad si los SNPs analizados se incluyen en un estudio de riesgo poligénico para CM en mujeres chilenas, en donde el rs3819122 del gen *SMAD4*, se podría utilizar como parte de los paneles genéticos para el estudio de riesgo de CM en familias de alto riesgo y *BRCAX*. Alternativamente, el rs3819122 del gen *SMAD4*, se podría utilizar como parte de los paneles genéticos para el estudio de riesgo de CM de los subtipos tumorales Luminal A y Luminal B, aportando en herramientas que favorezcan la prevención del CM en mujeres chilenas considerando factores genéticos. Para conocer los efectos de estos SNPs en los procesos involucrados en la carcinogénesis y específicamente sobre su rol en la carcinogénesis de los subtipos Luminal A y B, se requiere de realizar estudios funcionales, que analicen el efecto del SNP(s) sobre: proliferación, apoptosis, migración, invasión y quimioresistencia a quimiofármacos específicos.

CONCLUSIONES

1. El alelo C del rs3819122 (*SMAD4*) y los genotipos homocigotos CC, heterocigotos AC y portadores del alelo C (AC+CC, modelo dominante) se asociaron con aumento del riesgo para CM en el total de los casos de CM y en los casos con historia moderada de CM.
2. El estudio del rs13231116 (*KMT2C*) no encontró asociación estadísticamente significativa con riesgo a desarrollar CM.
3. El estudio de asociación del rs16865677 (*SF3B1*), mostró asociación del alelo T y de los portadores del alelo T (GT+TT, modelo dominante) con aumento del riesgo de desarrollar CM, en mujeres con CM esporádico y con diagnóstico temprano.
4. El alelo C del rs3819122 (*SMAD4*) y los genotipos heterocigoto AC, homocigoto CC y portadores del alelo C (AC+CC, modelo dominante). se asociaron con riesgo de desarrollar CM subtipo tumoral Luminal A.
5. Se observó asociación estadísticamente significativa de los heterocigotos AC del rs3819122 (*SMAD4*) con riesgo de desarrollar CM subtipo Luminal B.
6. Los rs13231116 (*KMT2C*) y rs16865677 (*SF3B1*), no se asociaron con riesgo a desarrollar CM del subtipo Luminal A, Luminal B, HER-2(+) ni Triple negativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel R, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:209 - 249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Ministerio de Salud. Plan Nacional de cáncer 2018-2028. Disponible en: https://cdn.digital.gob.cl/filer_public/d3/0a/d30a1f5e-53d9-4a31-a4fe-e90d8d9a2348/documento_plan_nacional_de_cancer.pdf.
3. Ministerio de Salud. Departamento de Epidemiología. Informe de Vigilancia de Cáncer. Análisis de Mortalidad. Década 2009-2018. Chile 2020. Disponible en: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/05/Informe_Mortalidad_por_Cancer_2009_2018.pdf.
4. Prieto, M. Epidemiología del Cáncer de mama en Chile. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2011; 22. 428-435. doi:10.1016/S0716-8640(11)70447-3.
5. Ministerio de Salud. Guía Clínica. Cáncer de Mama. MINSAL 2015. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/GPC-CaMama.pdf>.
6. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile/BCN. Ley Chile. Ley 21258. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1149004>.
7. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile/BCN. Ley Chile. Ley 20850. Disponible en <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1078148>.
8. Feng, Y., et al., Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis*, 2018; 5(2): p. 77-106. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001>.
9. Singletary, S.E., Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg*, 2003; 237(4): p. 474-82.

10. Olsson HL, Olsson ML. The Menstrual Cycle and Risk of Breast Cancer: A Review. *Front Oncol.* 2020;10:21. Published 2020 Jan 24. doi:10.3389/fonc.2020.00021.
11. Rojas, K. and A. Stuckey, *Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors*. Clin Obstet Gynecol, 2016. 59(4): p. 651-672.
12. Freudenheim JL. Alcohol's Effects on Breast Cancer in Women. *Alcohol Res.* 2020;40(2):11. Published 2020 Jun 18. doi:10.35946/arcr.v40.2.11
13. Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1152: 9-29. doi:10.1007/978-3-030-20301-6_2.
14. Melchor L, Benítez J. The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Hum Genet.* 2013;132(8):845-863. doi:10.1007/s00439-013-1299-y).
15. Larsen MJ, Thomassen M, Gerdes AM, Kruse TA. Hereditary breast cancer: clinical, pathological and molecular characteristics. *Breast Cancer (Auckl).* 2014;8:145-155. Published 2014 Oct 15. doi:10.4137/BCBCR.S18715.
16. Sheikh A, Hussain SA, Ghori Q, et al. The spectrum of genetic mutations in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(6):2177-2185. doi:10.7314/apjcp.2015.16.6.2177.
17. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266(5182):66-71. doi:10.1126/science.7545954.

18. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2 [published correction appears in *Nature* 1996 Feb 22;379(6567):749]. *Nature*. 1995;378(6559):789-792. doi:10.1038/378789a0.
19. Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*. 1990;250(4988):1684-1689. doi:10.1126/science.2270482.
20. Melchor L, Benítez J. The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Hum Genet*. 2013;132(8):845-863. doi:10.1007/s00439-013-1299-y.
21. Hedenfalk I, Ringner M, Ben-Dor A, et al. Molecular classification of familial non-BRCA1/BRCA2 breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(5):2532-2537. doi:10.1073/pnas.0533805100.
22. Keeney MG, Couch FJ, Visscher DW, Lindor NM. Non-BRCA familial breast cancer: review of reported pathology and molecular findings. *Pathology*. 2017;49(4):363-370. doi:10.1016/j.pathol.2017.03.002.
23. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. 1998;62(3):676-689. doi:10.1086/301749.
24. Aloraifi F, Boland MR, Green AJ, Geraghty JG. Gene analysis techniques and susceptibility gene discovery in non-BRCA1/BRCA2 familial breast cancer. *Surg Oncol*. 2015;24(2):100-109. doi:10.1016/j.suronc.2015.04.003.
25. Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int*. 2013;2013:747318. doi:10.1155/2013/74731831.

26. Leyton Y, Gonzalez-Hormazabal P, Blanco R, et al. Association of PALB2 sequence variants with the risk of familial and early-onset breast cancer in a South-American population. *BMC Cancer*. 2015;15(1):30. doi:10.1186/s12885-015-1033-3.
27. Gonzalez-Hormazabal P, Reyes JM, Blanco R, et al. The BARD1 Cys557Ser variant and risk of familial breast cancer in a South-American population. *Mol Biol Rep*. 2012;39(8):8091-8098. doi:10.1007/s11033-012-1656-2.
28. González-Hormazábal P, Bravo T, Blanco R, et al. Association of common ATM variants with familial breast cancer in a South American population. *BMC Cancer*. 2008;8:117. doi:10.1186/1471-2407-8-117.
29. Jara L, Gonzalez-Hormazabal P, Cerceño K, et al. Genetic variants in FGFR2 and MAP3K1 are associated with the risk of familial and early-onset breast cancer in a South-American population. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(2):559-569. doi:10.1007/s10549-012-2359-z.
30. de Mayo T, Ziegler A, Morales S, Jara L. Identification of a Rare Germline Heterozygous Deletion Involving the Polycistronic miR-17-92 Cluster in Two First-Degree Relatives from a BRCA 1/2 Negative Chilean Family with Familial Breast Cancer: Possible Functional Implications. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):321. Published 2018 Jan 22. doi:10.3390/ijms19010321.
31. Morales S, Gulppi F, Gonzalez-Hormazabal P, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in Pre-miR-27a, Pre-miR-196a2, Pre-miR-423, miR-608 and Pre-miR-618 with breast cancer susceptibility in a South American population. *BMC Genet*. 2016;17(1):109. doi:10.1186/s12863-016-0415-0.

32. Jara L, Dubois K, Gaete D, et al. Variants in DNA double-strand break repair genes and risk of familial breast cancer in a South American population. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;122(3):813-822. doi:10.1007/s10549-009-0709-2.
33. National Human Genome Research Institute. Puntuaciones de Riesgo Poligénico. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/Health/Genomics-and-Medicine/Puntuaciones-de-Riesgo-Polig%C3%A9nico>.
34. Macconail LE, Garraway LA. Clinical implications of the cancer genome. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5219-5228. doi:10.1200/JCO.2009.27.4944.
35. Pon JR, Marra MA. Driver and passenger mutations in cancer. *Annu Rev Pathol.* 2015; 10:25-50. doi:10.1146/annurev-pathol-012414-040312.
36. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes. *Science.* 33 2013;339(6127):1546-1558. doi:10.1126/science.1235122.
37. Stephens PJ, Tarpey PS, Davies H, et al. The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. *Nature.* 2012;486(7403):400-404. doi:10.1038/nature11017.
38. Integrative Onco Genomics. Disponible en: <https://www.intogen.org/search>. Visitado 13 mayo 2022.
39. National Library of Medicine. SMAD4 SMAD family member 4 [*Homo sapiens* (human)]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4089>.
40. Zhao M, Mishra L, Deng CX. The role of TGF- β /SMAD4 signaling in cancer. *Int J Biol Sci.* 2018;14(2):111-123. doi:10.7150/ijbs.23230.

41. Lee JH, Kim SS, Lee HS, et al. Upregulation of SMAD4 by MZF1 inhibits migration of human gastric cancer cells. *Int J Oncol*. 2017;50(1):272-282. doi:10.3892/ijo.2016.3793.
42. Du Y, Zhou X, Huang Z, et al. Meta-analysis of the prognostic value of smad4 immunohistochemistry in various cancers. *PLoS One*. 2014;9(10):e110182. Published 2014 Oct 15. doi:10.1371/journal.pone.0110182.
43. The AACR Project GENIE Consortium. AACR Project GENIE: powering precision medicine through an international consortium. *Cancer Discovery*. 2017;7(8):818-831. Dataset Version 8.
44. Liu N, Yu C, Shi Y, Jiang J, Liu Y. SMAD4 expression in breast ductal carcinoma correlates with prognosis. *Oncol Lett*. 2015;10(3):1709-1715. doi:10.3892/ol.2015.3442
45. de Kruijf EM, Dekker TJA, Hawinkels LJAC, et al. The prognostic role of TGF- β signaling pathway in breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2013;24(2):384-390. doi:10.1093/annonc/mds333
46. National Library of Medicine. KMT2C lysine methyltransferase 2C [*Homo sapiens* (human)]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/58508>.
47. Ansari KI, Shrestha B, Hussain I, Kasiri S, Mandal SS. Histone methylases MLL1 and MLL3 coordinate with estrogen receptors in estrogen-mediated HOXB9 expression. *Biochemistry*. 2011;50(17):3517-3527. doi:10.1021/bi102037t.
48. Weirich S, Kudithipudi S, Kycia I, Jeltsch A. Somatic cancer mutations in the MLL3-SET domain alter the catalytic properties of the enzyme. *Clin*

- Epigenetics*. 2015;7(1):36. Published 2015 Mar 28. doi:10.1186/s13148-015-0075-3.
49. National Library of Medicine, SF3B1 splicing factor 3b subunit 1 [*Homo sapiens* (human)]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23451>.
50. Zhang L, Zhang X, Zhang H, et al. Knockdown of SF3B1 inhibits cell proliferation, invasion and migration triggering apoptosis in breast cancer via aberrant splicing. *Breast Cancer*. 2020;27(3):464-476. doi:10.1007/s12282-020-01045-8.
51. Maguire SL, Leonidou A, Wai P, et al. SF3B1 mutations constitute a novel therapeutic target in breast cancer. *J Pathol*. 2015;235(4):571-580. doi:10.1002/path.4483.
52. Bhaskaran SP, Huang T, Rajendran BK, et al. Ethnic-specific *BRCA1/2* variation within Asia population: evidence from over 78 000 cancer and 40 000 non-cancer cases of Indian, Chinese, Korean and Japanese populations. *J Med Genet*. 2021;58(11):752-759. doi:10.1136/jmedgenet-2020-107299.
53. Cruz-Coke R. Origen y evolución étnica de la población chilena [Ethnic origin and evolution of the Chilean population]. *Rev Med Chil*. 1976;104(6):365-368.
54. Yang J, Zeng J, Goddard ME, Wray NR, Visscher PM. Concepts, estimation and interpretation of SNP-based heritability. *Nat Genet*. 2017;49(9):1304-1310. doi:10.1038/ng.3941.
55. He Y, Liu H, Chen Q, Shao Y, Luo S. Relationships between SNPs and prognosis of breast cancer and pathogenic mechanism. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(9):e871. doi:10.1002/mgg3.871.

56. He Y, Liu H, Chen Q, Sun X, Liu C, Shao Y. Relationship between five GWAS-identified single nucleotide polymorphisms and female breast cancer in the Chinese Han population. *Tumour Biol.* 2016;37(7):9739-9744. doi:10.1007/s13277-016-4795-6.
57. Göhler S, Da Silva Filho MI, Johansson R, et al. Functional germline variants in driver genes of breast cancer. *Cancer Causes Control.* 2017;28(4):259-271. doi:10.1007/s10552-017-0849-3.
58. The Ensembl project. Disponible en: <https://www.ensembl.org/index.html>.
59. Szymiczek A, Lone A, Akbari MR. Molecular intrinsic versus clinical subtyping in breast cancer: A comprehensive review. *Clin Genet.* 2021;99(5):613-637. doi:10.1111/cge.13900.
60. Xu J, Li G, Chen M, et al. rs12537 Is a Novel Susceptibility SNP Associated With Estrogen Receptor Positive Breast Cancer in Chinese Han Population. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:708644. Published 2021 Jul 28. doi:10.3389/fmed.2021.708644.
61. Lynch HT, Watson P, Conway TA, Lynch JF. Clinical/genetic features in hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1990;15(2):63-71. doi:10.1007/BF01810778.
62. Jara L, Ampuero S, Santibáñez E, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a South American population. *Cancer Genet Cytogenet.* 2006;166(1):36-45. doi:10.1016/j.cancergencyto.2005.08.019.
63. Houlston RS, Peto J. The search for low-penetrance cancer susceptibility alleles. *Oncogene.* 2004;23(38):6471-6476. doi:10.1038/sj.onc.1207951.

64. Chomczynski P. A reagent for the single-step simultaneous isolation of RNA, DNA and proteins from cell and tissue samples. *Biotechniques*. 1993;15(3):532-537.
65. National Library of Medicine. dbSNP Short Genetic Variations. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3819122#frequency_tab.
66. Marouf C, Göhler S, Filho MI, et al. Analysis of functional germline variants in APOBEC3 and driver genes on breast cancer risk in Moroccan study population. *BMC Cancer*. 2016;16:165. Published 2016 Feb 26. doi:10.1186/s12885-016-2210-8.
67. National Library of Medicine. SNP. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000121481/>.
68. Wang XX, Fu L, Li X, et al. Somatic mutations of the mixed-lineage leukemia 3 (MLL3) gene in primary breast cancers. *Pathol Oncol Res*. 2011;17(2):429-433. doi:10.1007/s12253-010-9316-0.
69. National Library of Medicine. dbSNP Short Genetic Variations. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs16865677/#variant_details.
70. Fu X, Tian M, Gu J, et al. *SF3B1* mutation is a poor prognostic indicator in luminal B and progesterone receptor-negative breast cancer patients. *Oncotarget*. 2017;8(70):115018-115027. Published 2017 Dec 5. doi:10.18632/oncotarget.22983.
71. Pacholewska A, Grimm C, Herling CD, et al. Altered DNA Methylation Profiles in *SF3B1* Mutated CLL Patients. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9337. Published 2021 Aug 28. doi:10.3390/ijms22179337

72. Dorling L, Carvalho S, et al. Breast Cancer Association Consortium,. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med.* 2021;384(5):428-439. doi:10.1056/NEJMoa1913948.
73. Chen X, Zhang G, Chen B, et al. Association between histone lysine methyltransferase KMT2C mutation and clinicopathological factors in breast cancer. *Biomed Pharmacother.* 2019;116:108997. doi:10.1016/j.biopha.2019.108997.

ANEXOS



UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO

(Documento en versión 2 corregida 28.05.2018)

Con fecha 10 de Marzo 2020, el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile, integrado por los siguientes miembros:

Dr. Manuel Oyarzún G., Médico Neumólogo, Presidente
Dra. Lucia Cifuentes O., Médico Genetista, Vicepresidente Subrogante
Sra. Claudia Marshall F., Educadora, Representante de la comunidad.
Dra. Grisel Orellana, Médico Neuropsiquiatra
Prof. Julieta González B., Bióloga Celular
Dra. Maria Angela Delucchi Bicocchi, Médico Pediatra Nefrólogo.
Dr. Miguel O'Ryan, Médico Infectólogo
Prof.^a Maria Luz Bascuñán Psicóloga PhD, Prof. Asociado
Sra. Karima Yarmuch G., Abogada
Srta. Javiera Cobo R., Nutricionista, Secretaria Ejecutiva

Ha revisado el Proyecto de Investigación titulado: **MOLECULAR PROFILING OF BREAST CANCER: SEQUENCE VARIATION IN NEW HEREDITARY BREAST CANCER, DRIVER AND MIRNAS GENES AS BIOMARKERS OF PREDISPOSITION, THERAPEUTICS AND ITS ROLE IN CELL TRANSFORMATION.** Cuyo investigador responsable es la Dra. Lilian Jara Sosa, Quien desarrolla labores en el Programa de Genética Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

El Comité revisó los siguientes documentos del estudio:

- Proyecto Concursable Fondecyt Regular
- Cv del Investigador y Co-investigadores
- Consentimientos Informados
- Carta Compromiso del investigador para comunicar los resultados del estudio una vez finalizado este

El proyecto y los documentos señalados en el párrafo precedente han sido analizados a la luz de los postulados de la Declaración de Helsinki, de las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos CIOMS 2016, y de las Guías de Buena Práctica Clínica de ICH 1996.

Teléfono: 29789536 - Email: comiteceish@med.uchile.cl





**UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES**

Sobre la base de esta información el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile se ha pronunciado de la siguiente manera sobre los aspectos del proyecto que a continuación se señalan:

- a) **Carácter de la población a estudiar (cautivo/no cautiva; investigación terapéutico/no terapéutica):** En lo que respecta al estudio con muestras humanas, se presenta un estudio analítico observacional (caso-control), retrospectivo y prospectivo (hay muestras de pacientes y controles ya obtenidas con sus datos clínicos y familiares ya registrados y, además, se reclutarán más pacientes y controles para obtener los datos clínicos, familiares y muestras de sangre).
- b) **Utilidad del proyecto:** Útil
- c) **Riesgos y beneficios:** El estudio no es intervencional. Los riesgos son mínimos y consisten en aquellos propios de una toma de muestra de sangre realizada por un/a profesional.
- d) **Protección de los participantes (asegurada por el Consentimiento Informado):** Sí
- e) **Notificación oportuna de reacciones adversas:** El estudio no es intervencional. Solo se consideran riesgos asociados a la toma de muestra de sangre que se explicitan y abordan adecuadamente
- f) **Compromiso del investigador responsable en la notificación de los resultados del estudio al finalizar el proyecto:** Se adjunta carta compromiso firmada por la investigadora responsable.
- g) **Requiere seguimiento Visita en terreno:** Si No **Tiempo estimado:**
Nº de vistas:

Por lo tanto, el comité estima que el estudio propuesto está bien justificado y que no significa para los sujetos involucrados riesgos físicos, psíquicos o sociales mayores que mínimos.

Este comité también analizó y aprobó los correspondientes documentos de Consentimiento Informado en su versión modificada recibida el 29 de Enero 2020, que se adjunta firmado, fechado y timbrado por este CEISH.

Teléfono: 29789536 - Email: comiteceish@med.uchile.cl





UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES

Sin perjuicio de lo anterior, según lo establecido en el artículo 10 bis del D.S N° 114 de 2011, del Ministerio de Salud que aprueba el reglamento de la ley N° 20.120; es preciso recordar que toda investigación científica en seres humanos deberá contar con la autorización expresa del o de los directores de los establecimientos dentro de los cuales se efectúe, la que deberá ser evacuada dentro del plazo de 20 días hábiles contados desde la evaluación conforme del CEISH, siendo de responsabilidad del investigador enviar a este Comité una copia de la misma dentro del plazo señalado.

En virtud de las consideraciones anteriores el Comité otorga la aprobación ética para la realización del estudio propuesto, dentro de las especificaciones del protocolo.

Se extiende este documento por el periodo de **3 años** a contar desde la fecha de aprobación prorrogable según informe de avance y seguimiento bioético.

Lugar de realización del estudio:

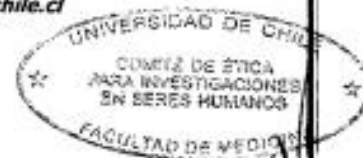
- Programa de Genética Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.


Srta. Javiera Cobo Riveros
Secretaría Ejecutiva CEISH

Santiago, 10 de Marzo de 2020.

Proyecto: N° 222-2019
Archivo acta: N° 193

Teléfono: 29789536 - Email: comiteceish@med.uchile.cl



10 MAR 2020

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA CASOS

TITULO DEL PROYECTO

"PERFÍL MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA: Variación de secuencia en nuevos genes para cáncer de mama hereditario, genes driver y genes de microRNAs como biomarcadores de predisposición, tratamiento y su rol en la transformación celular".

Nombre del Investigador principal: Lillian Jara Sosa

R.U.T.: 5.664.521-7

Institución: Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Teléfonos:

Lilian Jara Sosa

Universidad de Chile

Tel.: 229786458

Lilian Jara Sosa

Personal

Tel.: 998292094

Invitación a participar: Le estamos invitando a participar en el proyecto de investigación: "PERFÍL MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA: Variación de secuencia en nuevos genes para cáncer de mama hereditario, genes driver y genes de microRNAs como biomarcadores de predisposición, tratamiento y su rol en la transformación celular", debido a la necesidad de mejorar los actuales métodos de diagnóstico y tratamientos para esta enfermedad.

Objetivos: Esta investigación tiene por objetivos: realizar un estudio genético para identificar mutaciones en genes que participan en el desarrollo de cáncer de mama. El estudio incluirá un número total de 600 muestras de ADN de individuos con cáncer de mama familiar y un número de 1500 muestras de ADN de individuos sanos sin la enfermedad y sin historia familiar de ciertos tipos de cáncer.

Procedimientos: Si usted acepta participar en este estudio, se le solicitará lo siguiente:

1. Responder una encuesta en la cual se incluyen un conjunto de preguntas relacionadas con su historia médica, historia reproductiva y preguntas relacionadas con factores pronósticos.
2. Si a usted le hubieran diagnosticado algún tipo de cáncer o si ha tenido alguna cirugía profiláctica, le pediremos que firme una autorización para obtener datos clínicos sobre su patología, informes de biopsia y muestras de tejido que hayan sido guardadas en el hospital donde le realizaron la cirugía.



3. Le solicitaremos que done una muestra de sangre, la que será tomada por una enfermera, de una vena de su brazo. Se acordará con usted la fecha y hora de la toma de muestra, la que, si usted lo desea, se podría realizar en su domicilio.

Riesgos:

Riesgo de la Toma de Muestra: La toma de la muestra de sangre puede causar alguna incomodidad. Sin embargo, la enfermera tomará todas las precauciones para minimizar las posibilidades de que esto ocurra.

Tensión y Ansiedad: Es posible que a usted le inquiete discutir su historia médica y familiar respecto al cáncer. Es posible que este estudio nos dé información respecto de las posibilidades de desarrollar cáncer de otros miembros de su familia. Si el resultado indicara presencia o ausencia de una alteración relacionada con probabilidad de desarrollar cáncer, el conocer esta información podría causarle emoción y/o ansiedad. Algunos de los investigadores conversarán con usted para aclarar sus problemas, si existen.

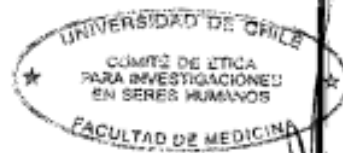
Costos: Los procedimientos que se me realizarán serán gratuitos y corresponden a: una encuesta y la toma de una muestra de sangre.

Como participante en este estudio Ud. o su sistema previsional deberán financiar las hospitalizaciones, honorarios, exámenes y tratamientos habituales para el estudio y tratamiento de su enfermedad.

Beneficios Además del beneficio que este estudio significará para el progreso del conocimiento, el propósito de este estudio es examinar el papel que tienen los genes y qué hacen que algunas mujeres sean más susceptibles a enfermar de cáncer de mama que otras. A veces los genes cambian o se alteran. En otros países existen estudios genéticos clínicos que detectan estas alteraciones permitiendo el diagnóstico temprano de la enfermedad. Sin embargo, la genética de los individuos es diferente en cada país y estos estudios podrían no ser efectivos en pacientes chilenos. Los resultados de este estudio suministrarán información sobre la genética del cáncer de mama de pacientes chilenos que podría llevar a la generación de estudios genéticos clínicos específicos para pacientes chilenos permitiendo el diagnóstico más temprano y tratamiento más exitoso de la enfermedad.

Si participa en el estudio, será posible determinar si ha heredado o no un gen alterado.

¿Desea Ud. conocer si el resultado del examen demuestra alguna alteración en los genes que puedan ser responsables de su cáncer?



10 MAR 2020

Si No

Se responderán todas las preguntas que usted realice. La información obtenida será remitida a su médico tratante para que se considere con fines terapéuticos.

Compensación: Por su condición de voluntario Ud. no recibirá ninguna compensación económica directa por el sólo hecho de participar en el estudio.

Confidencialidad: Los datos de la entrevista y los resultados del estudio genético, sólo serán entregados a las personas participantes si lo solicitan y no se entregará información ni a familiares ni a ninguna otra persona. Sólo los miembros del grupo de investigación se contactarán con los participantes y tendrán acceso a la información. Cada participante tendrá un código, el que se establecerá previo a la obtención de los datos. Los archivos se guardan bajo llave. Los datos que se publiquen no revelarán la identidad de los participantes. El personal de colaboración será entrenado para que observe un comportamiento ético respecto de la información. Una vez cumplidos los objetivos de la presente investigación, las muestras serán almacenadas en un contenedor sellado a -80°C.

Información adicional: Ud. o su médico tratante serán informados si durante el desarrollo de este estudio surgen nuevos conocimientos o complicaciones que puedan afectar su voluntad de continuar participando en la investigación.

Voluntariedad: La participación en este estudio es totalmente voluntaria y puede retirarse de él en cualquier momento que lo desee. Puede no contestar preguntas de la encuesta, si así lo desea. Si una persona se retira del estudio o no desea participar en alguna etapa, no se le negarán los resultados que ya se hayan obtenido. A cada participante se le entregará una copia del consentimiento informado.

Complicaciones: La veno-punción para la toma de muestras de sangre posee consecuencias leves las cuales pueden presentarse como un hematoma (acumulación de sangre debajo de la piel) y/o punciones múltiples para localizar la vena. Cualquier otro efecto que Ud. considere que pueda derivarse de los procedimientos practicados deberá comunicarlo a la Dra. Lilian Jara, Genetista, ubicada en Avenida Independencia N° 1027, fono fijo 229786458 o 229786166.

Derechos del participante: Usted recibirá una copia íntegra y escrita de este documento firmado. Si usted requiere cualquier otra información sobre su participación en este estudio o bien conocer los resultados puede comunicarse con:

Investigador: Lilian Jara Sosa – fono: 229786458 o 229786166



En el caso de que Ud. necesite realizar el examen genético a un familiar, puede comunicarse con:

Investigador: Lilian Jara Sosa – fono: 229786458 o 229786166

Autoridad de la Institución: Dr. Juan Diego Maya – fono: 229786067

Otros Derechos del participante

En caso de duda sobre sus derechos debe comunicarse con el Presidente del "Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos", Dr. Manuel Oyarzún G., Teléfono: 2-978.9536, Email: comiteceish@med.uchile.cl, cuya oficina se encuentra ubicada a un costado de la Biblioteca Central de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile en Av. Independencia 1027, Comuna de Independencia.

Conclusión:

Después de haber recibido y comprendido la información de este documento y de haber podido aclarar todas mis dudas, otorgo mi consentimiento para participar en el proyecto "PERFÍL MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA: Variación de secuencia en nuevos genes para cáncer de mama hereditario, genes driver y genes de microRNAs como biomarcadores de predisposición, tratamiento y su rol en la transformación celular".

Nombre del Participante
Rut.

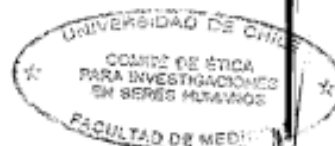
Firma

Fecha

Nombre de Director
de Institución o Delegado
Art. 11 Ley 20120
Rut.

Firma

Fecha



10 MAR 2020

Nombre del investigador
Rut.

Firma

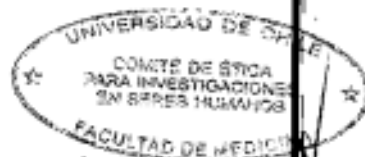
Fecha

Cuando Corresponda:

LEY 20.584. REGULA LOS DERECHOS Y DEBERES QUE TIENEN LAS PERSONAS EN RELACIÓN CON ACCIONES VINCULADAS A SU ATENCIÓN EN SALUD.

De los derechos de las personas con discapacidad psíquica o intelectual.

Artículo 28.- "Ninguna persona con discapacidad psíquica o intelectual que no pueda expresar su voluntad podrá participar en una investigación científica. En los casos en que se realice investigación científica con participación de personas con discapacidad psíquica o intelectual que tengan la capacidad de manifestar su voluntad y que hayan dado consentimiento informado, además de la evaluación ética científica que corresponda, será necesaria la autorización de la Autoridad Sanitaria competente, además de la manifestación de voluntad expresa de participar tanto de parte del paciente como de su representante legal. En contra de las actuaciones de los prestadores y la Autoridad Sanitaria en relación a investigación científica, podrá presentarse un reclamo a la Comisión Regional indicada en el artículo siguiente que corresponda, a fin de que ésta revise los procedimientos en cuestión".



10 MAR 2020

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INDIVIDUOS SANOS

TITULO DEL PROYECTO

"PERFÍL MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA: Variación de secuencia en nuevos genes para cáncer de mama hereditario, genes driver y genes de microRNAs como biomarcadores de predisposición, tratamiento y su rol en la transformación celular".

Nombre del Investigador principal: Lilian Jara Sosa

R.U.T.: 5.664.521-7

Institución: Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Teléfonos:

Lilian Jara Sosa

Universidad de Chile

Tel.: 229786458

Lilian Jara Sosa

Personal

Tel.: 998292094

Invitación a participar: Le estamos invitando a participar en el proyecto de investigación: "PERFÍL MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA: Variación de secuencia en nuevos genes para cáncer de mama hereditario, genes driver y genes de microRNAs como biomarcadores de predisposición, tratamiento y su rol en la transformación celular", debido a la necesidad de mejorar los actuales métodos de diagnóstico y tratamientos para esta enfermedad.

Objetivos: Esta investigación tiene por objetivos: realizar un estudio genético para identificar mutaciones en genes que participan en el desarrollo de cáncer de mama. Para este fin, el estudio incluirá un número total de 600 muestras de ADN de individuos con cáncer de mama familiar y un número de 1500 muestras de ADN de individuos sanos sin la enfermedad y sin historia familiar de ciertos tipos de cáncer.

Procedimientos: Si usted acepta participar en este estudio, se le solicitará lo siguiente:

1. Responder una encuesta en la cual se incluyen un conjunto de preguntas relacionadas con su historia familiar respecto de cáncer, con el objeto de confirmar que Ud. no posee antecedentes familiares de cáncer en su familia.
2. Le solicitaremos que done una muestra de sangre, la que será tomada por una enfermera, de una vena de su brazo. Se acordará con usted la fecha y hora de la toma de muestra, la que, si usted lo desea, se podría realizar en su domicilio.

Riesgos:



Riesgo de la Toma de Muestra: La toma de la muestra de sangre puede causar alguna incomodidad. Sin embargo, la enfermera tomará todas las precauciones para minimizar las posibilidades de que esto ocurra.

Costos: Los procedimientos que se me realizarán serán gratuitos y corresponden a: una encuesta y la toma de una muestra de sangre.

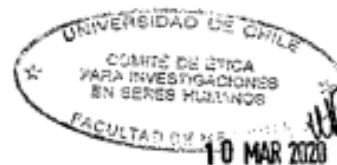
Beneficios Además del beneficio que este estudio significará para el progreso del conocimiento, el propósito de este estudio es examinar el papel que tienen los genes y qué hacen que algunas mujeres sean más susceptibles a enfermar de cáncer de mama que otras. A veces los genes cambian o se alteran. En otros países existen estudios genéticos clínicos que detectan estas alteraciones permitiendo el diagnóstico temprano de la enfermedad. Sin embargo, la genética de los individuos es diferente en cada país y estos estudios podrían no ser efectivos en pacientes chilenos. Los resultados de este estudio suministrarán información sobre la genética del cáncer de mama de pacientes chilenos que podría llevar a la generación de estudios genéticos clínicos específico para pacientes chilenos permitiendo el diagnóstico más temprano y tratamiento más exitoso de la enfermedad.

Compensación: Por su condición de voluntario Ud. no recibirá ninguna compensación económica directa por el sólo hecho de participar en el estudio.

Confidencialidad: Los datos de la entrevista y los resultados del estudio genético, sólo serán entregados a las personas participantes si lo solicitan y no se entregará información ni a familiares ni a ninguna otra persona. Sólo los miembros del grupo de investigación se contactarán con los participantes y tendrán acceso a la información. Cada participante tendrá un código, el que se establecerá previo a la obtención de los datos. Los archivos se guardan bajo llave. Los datos que se publiquen no revelarán la identidad de los participantes. El personal de colaboración será entrenado para que observe un comportamiento ético respecto de la información. Una vez cumplidos los objetivos de la presente investigación, las muestras serán almacenadas en un contenedor sellado a -80°C.

Voluntariedad: La participación en este estudio es totalmente voluntaria y puede retirarse de él en cualquier momento que lo desee. Puede no contestar preguntas de la encuesta, si así lo desea. Si una persona se retira del estudio o no desea participar en alguna etapa, no se le negarán los resultados que ya se hayan obtenido. A cada participante se le entregará una copia del consentimiento informado.

Complicaciones: La veno-punción para la toma de muestras de sangre posee consecuencias leves las cuales pueden presentarse como un hematoma (acumulación de sangre debajo de la piel) y/o punciones múltiples para localizar la vena. Cualquier otro efecto que Ud. considere que pueda derivarse de los



procedimientos practicados deberá comunicarlo a la Dra. Lilian Jara, Genetista, ubicada en Avenida Independencia N° 1027, fono fijo 229786458 o 229786166.

Derechos del participante: Usted recibirá una copia íntegra y escrita de este documento firmado. Si usted requiere cualquier otra información sobre su participación en este estudio o bien conocer los resultados puede comunicarse con:

Investigador: Lilian Jara Sosa – fono: 229786458 o 229786166
Autoridad de la Institución: Dr. Juan Diego Maya – fono: 229786067

Otros Derechos del participante

En caso de duda sobre sus derechos debe comunicarse con el Presidente del "Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos", Dr. Manuel Oyarzún G., Teléfono: 2-9789536, Email: comiteceish@med.uchile.cl, cuya oficina se encuentra ubicada a un costado de la Biblioteca Central de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile en Av. Independencia 1027, Comuna de Independencia.

Conclusión:

Después de haber recibido y comprendido la información de este documento y de haber podido aclarar todas mis dudas, otorgo mi consentimiento para participar en el proyecto "PERFÍL MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA: Variación de secuencia en nuevos genes para cáncer de mama hereditario, genes driver y genes de microRNAs como biomarcadores de predisposición, tratamiento y su rol en la transformación celular".

Nombre del Participante
Rut.

Firma

Fecha

Nombre de Director
de Institución o Delegado
Art. 11 Ley 20120
Rut.

Firma

Fecha



Nombre del investigador
Rut.

Firma

Fecha

Cuando Corresponda:

LEY 20.584. REGULA LOS DERECHOS Y DEBERES QUE TIENEN LAS PERSONAS EN RELACIÓN CON ACCIONES VINCULADAS A SU ATENCIÓN EN SALUD.

De los derechos de las personas con discapacidad psíquica o intelectual.

Artículo 28.- "Ninguna persona con discapacidad psíquica o intelectual que no pueda expresar su voluntad podrá participar en una investigación científica. En los casos en que se realice investigación científica con participación de personas con discapacidad psíquica o intelectual que tengan la capacidad de manifestar su voluntad y que hayan dado consentimiento informado, además de la evaluación ético científica que corresponda, será necesaria la autorización de la Autoridad Sanitaria competente, además de la manifestación de voluntad expresa de participar tanto de parte del paciente como de su representante legal. En contra de las actuaciones de los prestadores y la Autoridad Sanitaria en relación a investigación científica, podrá presentarse un reclamo a la Comisión Regional indicada en el artículo siguiente que corresponda, a fin de que ésta revise los procedimientos en cuestión".



**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ESTUDIO DE OTROS GENES
RELACIONADOS CON CÁNCER DE MAMA**

Nombre del Investigador principal: Lilian Jara Sosa
R.U.T.: 5.664.521-7
Institución: Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Teléfonos:

Lilian Jara Sosa	Universidad de Chile	Tel.: 229786458
Lilian Jara Sosa	Personal	Tel.: 998292094

He aceptado participar en el proyecto **“PERFÍL MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA: Variación de secuencia en nuevos genes para cáncer de mama hereditario, genes driver y genes de microRNAs como biomarcadores de predisposición, tratamiento y su rol en la transformación celular”** contestando una encuesta y donando una muestra de sangre. Se me ha solicitado que mi muestra sea utilizada para estudiar otros genes vinculados al cáncer de mama, además de los señalados en el presente proyecto de investigación.

- Sí, acepto
 No acepto

Derechos del participante: Usted recibirá una copia íntegra y escrita de este documento firmado. Si usted requiere cualquier otra información sobre su participación en este estudio o bien conocer los resultados puede comunicarse con:

Investigador: Lilian Jara Sosa – fono: 229786458 o 229786166

Autoridad de la Institución: Dr. Juan Diego Maya – fono: 229786067

Otros Derechos del participante

En caso de duda sobre sus derechos debe comunicarse con el Presidente del “Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos”, Dr. Manuel Oyarzún G., Teléfono: 2-978.9536, Email: comiteceish@med.uchile.cl, cuya oficina se encuentra ubicada a un costado de la Biblioteca Central de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile en Av. Independencia 1027, Comuna de Independencia.



Nombre del Participante
Rut.

Firma

Fecha

Nombre de Director
de Institución o Delegado
Art. 11 Ley 20120
Rut.

Firma

Fecha

Nombre del investigador
Rut.

Firma

Fecha

Cuando Corresponda:

LEY 20.584. REGULA LOS DERECHOS Y DEBERES QUE TIENEN LAS PERSONAS EN RELACIÓN CON ACCIONES VINCULADAS A SU ATENCIÓN EN SALUD.

De los derechos de las personas con discapacidad psíquica o intelectual.

Artículo 28.- "Ninguna persona con discapacidad psíquica o intelectual que no pueda expresar su voluntad podrá participar en una investigación científica. En los casos en que se realice investigación científica con participación de personas con discapacidad psíquica o intelectual que tengan la capacidad de manifestar su voluntad y que hayan dado consentimiento informado, además de la evaluación ético científica que corresponda, será necesaria la autorización de la Autoridad Sanitaria competente, además de la manifestación de voluntad expresa de participar tanto de parte del paciente como de su representante legal. En contra de las actuaciones de los prestadores y la Autoridad Sanitaria en relación a investigación científica, podrá presentarse un reclamo a la Comisión Regional indicada en el artículo siguiente que corresponda, a fin de que ésta revise los procedimientos en cuestión".



ANNEX 2



UNIVERSIDAD DE CHILE

"Estudio de Cáncer de Mama Hereditario en Familias Chilenas"

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA GRUPO CONTROL SANO

Investigadores

Lilian Jara Sosa	Universidad de Chile	Tel.: 6786458
Patricio González Hormazábal	Universidad de Chile	Tel.: 6786166
José Miguel Reyes Vidal	CONAC	Tel.: 7375520
Fernando Gómez	CONAC	Tel. 3474000

Declaración de los investigadores

Conducimos una investigación de genes que serían responsables de susceptibilidad a cáncer de mama y cáncer de ovario en algunas familias. Por este motivo, nos hemos contactado con Ud. para solicitar su participación en calidad de individuo sano. Se necesita un grupo de mujeres sin cáncer de mama para conocer la distribución de éstos genes en la población chilena. Para ayudarlo a decidir si desea participar en este estudio, nos gustaría explicarle los riesgos y beneficios, lo que constituye una decisión informada.

Propósitos y beneficios

El propósito de este estudio es examinar el papel que tienen los genes y qué hacen que algunas mujeres sean más susceptibles a enfermarse de cáncer de mama que otras. A veces los genes cambian o se alteran. Hemos visto genes alterados en familias con cáncer, pero todavía no está totalmente claro cómo utilizar la información para prevenir el cáncer. Los resultados de este estudio suministrarán información sobre la genética del cáncer de mama que podría llevar a una mejor comprensión de sus causas y a la posibilidad de un diagnóstico más temprano y tratamiento más exitoso de la enfermedad.

Procedimientos

Si usted acepta participar en este estudio, se le solicitará lo siguiente:

1. Responder una encuesta en la cual se incluyen un conjunto de preguntas relacionadas con su historia familiar respecto de cáncer, con el objeto de confirmar que Ud. no posee antecedentes familiares de cáncer en su familia.
2. Le solicitaremos que done una muestra de sangre, la que será tomada por una enfermera, de una vena de su brazo. Se acordará con usted la fecha y hora de la toma de muestra, la que si usted lo desea, se podría realizar en su domicilio.

Riesgo, Stress o Incomodidad

Riesgo de la Toma de Muestra: La toma de la muestra de sangre puede causar alguna incomodidad. Sin embargo, la enfermera tomará todas las precauciones para minimizar las posibilidades de que esto ocurra.

Otras informaciones

Privacidad: Los datos de la entrevista y los resultados del estudio genético, sólo serán entregados a las personas participantes si lo solicitan y no se entregará información ni a familiares ni a ninguna otra persona. Sólo los miembros del grupo de investigación se contactarán con los participantes y tendrán acceso a la información. Cada participante tendrá un código, el que se establecerá previo a la obtención de los datos. Los archivos se guardan bajo llave. Los datos que se publiquen no revelarán la identidad de los participantes. El personal de colaboración será entrenado para que observe un comportamiento ético respecto de la información. Es necesario plantear que este estudio puede continuar en forma indefinida y por lo tanto, la utilización de los datos también será indefinida.

Financiamiento: La participación en este estudio no tiene ningún costo para Ud.

Voluntariedad: La participación en este estudio es totalmente voluntaria y puede retirarse de él en cualquier momento que lo desee. Puede no contestar preguntas de la encuesta, si así lo desea. Si una persona se retira del estudio o no desea participar en alguna etapa, no se le negarán los resultados que ya se hayan obtenido. A cada participante se le entregará una copia del consentimiento informado.

Utilización de la muestra de sangre: Las muestras obtenidas serán utilizadas sólo para los fines de la investigación propuesta. Las muestras se mantendrán en el laboratorio de Genética Molecular Humana, Programa de Genética Humana, Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, bajo la custodia de la Dra. Lilian Jara Sosa, hasta que se cumplan los objetivos de esta investigación.

Otras informaciones: Si el examen resultara positivo, y Ud. fuese portador de algún factor genético de pronóstico, la información le será comunicada y se informará al médico tratante a objeto que éste le explique las posibles medidas terapéuticas necesarias. Si se le aplicase un panel de mutaciones frecuentes en los genes BRCA1 y BRCA2.

¿Desea Ud. conocer si el resultado del examen demuestra alguna alteración en los genes que pueda ser responsable de su cáncer?

Si No

Declaración del participante: El estudio descrito anteriormente me ha sido explicado, lo he leído y comprendido. Consiento voluntariamente en participar en esta actividad. He tenido la oportunidad de hacer preguntas. Me queda claro que cualquier pregunta que desee hacer a futuro acerca de la investigación me será respondida por los investigadores.

Derechos del participante: Usted recibirá una copia íntegra y escrita de este documento firmado. Si usted requiere cualquier otra información sobre su participación en este estudio puede comunicarse con:

Investigador: Dra. Lilian Jara Sosa – fono: 2-9788168

Autoridad de la Institución: Dra. Carmen Larrañaga L. – fono: 2-9788067

Otros Derechos del participante: En caso de duda sobre sus derechos debe comunicarse con el Presidente del "Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos", Dr. Manuel Oyarzún G., Teléfono: 2-978.9536, Email: comiteceish@med.uchile.cl, cuya oficina se encuentra ubicada a un costado de la Biblioteca Central de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile en Av. Independencia 1027, Comuna de Independencia.

Nombre del participante
Rut.

Firma

Fecha

Nombre del Investigador
Rut.

Firma

Fecha

Con copia a: - Participante
- Investigadores



UNIVERSIDAD DE CHILE

"Estudio de Cáncer de Mama Hereditario en Familias Chilenas"

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

Investigadores

Lilian Jara Sosa

Universidad de Chile

Tel.: 6786458

Patricio González Hormazábal

Universidad de Chile

Tel.: 6786166

Declaración de los investigadores

Conducimos una investigación de genes que serían responsables de susceptibilidad a cáncer de mama y cáncer de ovario en algunas familias. Por este motivo, nos hemos contactado con Ud. para solicitar su participación en calidad de paciente con cáncer de mama. Para ayudarlo a decidir si desea participar en este estudio, nos gustaría explicarle los riesgos y beneficios, lo que constituye una decisión informada.

Propósitos y beneficios

El propósito de este estudio es examinar el papel que tienen los genes y qué hacen que algunas mujeres sean más susceptibles a enfermarse de cáncer de mama que otras. A veces los genes cambian o se alteran. Hemos visto genes alterados en familias con cáncer, pero todavía no está totalmente claro cómo utilizar la información para prevenir el cáncer. Los resultados de este estudio suministrarán información sobre la genética del cáncer de mama que podría llevar a una mejor comprensión de sus causas y a la posibilidad de un diagnóstico más temprano y tratamiento más exitoso de la enfermedad.

Si participa en el estudio, será posible determinar si ha heredado o no un gen alterado.

¿Desea Ud. conocer si el resultado del examen demuestra alguna alteración en los genes que pueda ser responsable de su cáncer?

Si

No

Se responderán todas las preguntas que usted realice. La información obtenida será remitida a su médico tratante para que se considere con fines terapéuticos.

Procedimientos

Si usted acepta participar en este estudio, se le solicitará lo siguiente:

1. Responder una encuesta en la cual se incluyen un conjunto de preguntas relacionadas con su historia médica, historia reproductiva y preguntas relacionadas con factores pronósticos.
2. Si a usted le hubieran diagnosticado algún tipo de cáncer o si ha tenido alguna cirugía profiláctica, le pediremos que firme una autorización para obtener datos clínicos sobre su patología, informes de biopsia y muestras de tejido que hayan sido guardadas en el hospital donde le realizaron la cirugía.
3. Le solicitaremos que done una muestra de sangre, la que será tomada por una enfermera, de una vena de su brazo. Se acordará con usted la fecha y hora de la toma de muestra, la que si usted lo desea, se podría realizar en su domicilio.

Riesgo, Stress o Incomodidad

Riesgo de la Toma de Muestra: La toma de la muestra de sangre puede causar alguna incomodidad. Sin embargo, la enfermera tomará todas las precauciones para minimizar las posibilidades de que esto ocurra.

Tensión y Ansiedad: Es posible que a usted le inquiete discutir su historia médica y familiar respecto al cáncer. Es posible que este estudio nos dé información respecto de las posibilidades de desarrollar cáncer de otros miembros de su familia. Si el resultado indicara presencia o ausencia de una alteración relacionada con probabilidad de desarrollar cáncer, el conocer esta información podría causarle emoción y/o ansiedad. Alguno de los investigadores conversarán con usted para aclarar sus problemas, si existen.

Otras informaciones

Privacidad: Los datos de la entrevista y los resultados del estudio genético, sólo serán entregados a las personas participantes si lo solicitan y no se entregará información ni a familiares ni a ninguna otra persona. Sólo los miembros del grupo de investigación se contactarán con los participantes y tendrán acceso a la información. Cada participante tendrá un código, el que se establecerá previo a la obtención de los datos. Los archivos se guardan bajo llave. Los datos que se publiquen no revelarán la identidad de los participantes. El personal de colaboración será entrenado para que observe un comportamiento ético respecto de la información. Es necesario plantear que este estudio puede continuar en forma indefinida y por lo tanto, la utilización de los datos también será indefinida.

Financiamiento: La participación en este estudio no tiene ningún costo para Ud.

Voluntariedad: La participación en este estudio es totalmente voluntaria y puede retirarse de él en cualquier momento que lo desee. Puede no contestar preguntas de la encuesta, si así lo desea. Si una persona se retira del estudio o no desea participar en alguna etapa, no se le negarán los resultados que ya se hayan obtenido. A cada participante se le entregará una copia del consentimiento informado.

Utilización de la muestra de sangre: Las muestras obtenidas serán utilizadas sólo para los fines de la investigación propuesta. Las muestras se mantendrán en el laboratorio de Genética Molecular Humana, Programa de Genética Humana, Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, bajo la custodia de la Dra. Lilian Jara Sosa, hasta que se cumplan los objetivos de esta investigación.

Otras informaciones: Si el examen resultara positivo, se le podrían también realizar a los familiares que lo soliciten, sin costo alguno para ellos. Si algún familiar sano resultare portador de un factor genético de pronóstico, la información le será comunicada y se informará al médico tratante del probando a objeto que éste explique al portador sano las posibles medidas terapéuticas necesarias.

Declaración del participante: El estudio descrito anteriormente me ha sido explicado, lo he leído y comprendido. Consiento voluntariamente en participar en esta actividad.

Derechos del participante: Usted recibirá una copia íntegra y escrita de este documento firmado. Si usted requiere cualquier otra información sobre su participación en este estudio puede comunicarse con:

Investigador: Dra. Lilian Jara Sosa – fono: 2 9786166

Autoridad de la Institución: Dra. Carmen Larrañaga L. – fono: 2 9786067

Otros Derechos del participante: En caso de duda sobre sus derechos debe comunicarse con el Presidente del "Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos", Dr. Manuel Oyarzún G., Teléfono: 2-978.9536, Email: comiteceish@med.uchile.cl, cuya oficina se encuentra ubicada a un costado de la Biblioteca Central de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile en Av. Independencia 1027, Comuna de Independencia.

Acepto que mi muestra sea utilizada para obtener ADN que permita estudiar otros genes vinculados al cáncer de mama, además de los señalados en el presente proyecto de investigación.

Si No

He tenido la oportunidad de hacer preguntas. Me queda claro que cualquier pregunta que desee hacer a futuro acerca de la investigación me será respondida por los investigadores.

Nombre del participante
Rut.

Firma

Fecha

Nombre del Investigador
Rut.

Firma

Fecha

Con copia a: - Participante
- Investigadores



UNIVERSIDAD DE CHILE

Línea de Investigación: "Estudio de Cáncer de Mama Hereditario en Familias Chilenas"

Encuesta aplicable a pacientes con cáncer de mama

Ficha N° : _____

Este cuestionario ha sido diseñado para obtener un perfil general de su estado de salud presente y pasado. Le agradeceremos nos conteste las preguntas en la forma más precisa que usted pueda. Si es necesario indíquenos cualquier comentario adicional. Si existe alguna pregunta que no quiera contestar déjela en blanco. Toda su información será mantenida en forma confidencial.

1. Fecha : _____
2. Nombre y apellidos : _____
3. Dirección : _____ Ciudad _____
4. Teléfono : Casa _____ Trabajo _____
5. Fecha de Nacimiento : _____
6. Lugar de Nacimiento : Ciudad _____ País _____

HISTORIA FAMILIAR

7. Aparte de Chile, ¿ Sabe usted de dónde vienen sus ancestros o si hay origen indígena en su familia?

Lado materno: _____ Lado paterno: _____

8. En hoja siguiente

8.	Nombre	Año de nacimiento	Si alguno de sus parientes ha tenido cáncer indique el tipo	Edad del diagnóstico	Año y lugar de defunción
Padre :					
Madre					
Hermanas y Hermanos					
1.					
2.					
3.					
4.					
Hijos del primer matrimonio					
1.					
2.					
3.					
4.					
Hijos del segundo matrimonio					
1.					
2.					
3.					
4.					

8.	Nombre	Fecha de nacimiento	Tipo de cáncer	Edad de diagnóstico	Año y lugar de defunción
	Abuela materna:				
	Abuelo materno:				
	Abuela paterna:				
	Abuelo paterno:				
	Hermanos y hermanas de su madre				
	1.				
	2.				
	3.				
	4.				
	5.				
	Hermanos y hermanas de su padre				
	1.				
	2.				
	3.				
	4.				
	5.				
	Otros miembros de la familia diagnosticados con Cáncer				
	1.				
	2.				
	3.				

9. Además del cáncer de mama... ¿existen otras enfermedades que ocurran en forma frecuente en su familia? ¿Existe algún familiar que tenga una enfermedad genética?

- Sí No → vaya a la pregunta N° 10

Si su respuesta es Sí, indique el diagnóstico y cuántos miembros de su familia tienen esta enfermedad: _____

HISTORIA CLINICA

10.

- a) Edad de menarquia: ____ años Nunca ha menstruado
- b) Su menarquia fue natural: Sí → Siga en la pregunta 11 No
- c) ¿Por qué razón usted nunca ha menstruado o por que el inicio del período no fue natural?

Si usted nunca ha menstruado pase a la pregunta 15.

11. Las siguientes preguntas son relacionadas con la regularidad de su período menstrual, "Regular" significa que su período ocurre una vez al mes, usted puede predecir más o menos con cuatro días de anticipación y cada período dura más o menos el mismo número de días.

- Siempre ocurre en forma regular
- Son generalmente regulares
- Son generalmente irregulares
- Son siempre irregulares

12. ¿Cuál es su condición menstrual actual?

- Menstruando (premenopáusica)
- Embarazada
- Lactancia
- Amenorrea crónica
- Histerectomía parcial. Edad de la cirugía ____ años
- Histerectomía completa (útero y ovarios removidos). Edad de la cirugía: ____ años
- Menopausia natural Edad ____ años
- Otros (especificar): _____

13. ¿Cuántas veces ha estado usted embarazada, incluyendo nacidos vivos, abortos espontáneos o inducidos, mortinatos, embarazos ectópicos e indique si usted está embarazada actualmente.

_____ Embarazos Nunca → Vaya a la pregunta 14

Conteste las siguientes preguntas para cada uno de sus embarazos:

	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	10°
En qué año comenzó o en qué año finalizó el										
¿Cuántos meses tenía el embarazo?										
Si su embarazo llegó a término fue										
Nacimiento único										
Nacimiento múltiple										
Mortinato										
Aborto										
Embarazo tubario o ectópico										
Aborto terapéutico										
Tuvo DIUC durante su embarazo (S o N)										
Para los nacidos vivos responda lo siguiente										
Sexo (F o M)										
¿Le dio pecho a sus hijos? (S o N)										
Si amamantó, ¿por cuánto tiempo lo hizo?										
¿Intentó usted amamantar, pero tuvo dificultades al hacerlo? (S o N)										

14. a) ¿Ha tenido usted problemas para embarazarse?
- Sí No
- b) ¿Le informó a usted un médico que podría tener problemas para embarazarse?
- Sí No
- c) ¿Qué conversó con su médico?
- Problemas en los ovarios o en la ovulación
- Obstrucción de trompas
- Problemas en la forma o tamaño del útero
- Endometriosis
- Problemas con el cuello del útero
- Problemas de pareja
- Otros (especificar)
- d) ¿Ha tomado usted medicamentos para embarazarse?
- Sí No → Vaya a la pregunta 15
- e) Si es sí, por favor dé detalles acerca del tratamiento usado

Nombre del medicamento	Año y fecha del tratamiento		Razones del uso
	Inicio	Final	

15. a) ¿Ha usado anticonceptivos para evitar embarazo o por otras razones, entre estas la regulación del ciclo menstrual?
- Sí No → Vaya a la pregunta 16
- b) Si es sí, ¿a qué edad los tomó por primera vez? Si usted ha iniciado, suspendido y reiniciado el tratamiento, ¿por cuánto tiempo en total lo ha usado?
- _____ años _____ meses

16. Muchas mujeres han tomado medicamentos que contienen estrógenos, progestinas u otras hormonas femeninas. Los medicamentos pueden ser administrados como comprimidos, de depósito, cremas o supositorios vaginales. Estos medicamentos son indicados por muchas razones tales como: regular los períodos, detener sangramientos irregulares, aliviar los síntomas menopáusicos o como terapia de reemplazo después de la remoción ovárica, para evitar la osteoporosis. ¿Además de los anticonceptivos, ha tomado usted hormonas femeninas?

Si No → Vaya a la pregunta 17

- b) Si es si, de detalles acerca de las hormonas femeninas que usted ha tomado:

Nombre del medicamento	Año y fecha del tratamiento		Razones del uso
	Inicio	Final	

- c) ¿Qué otras drogas ha utilizado usted para el tratamiento de cáncer de mama?

17. a) ¿Le informó a usted un médico que podría tener un desbalance o problema endocrino?

Si No → Vaya a la pregunta 18

- b) Si es si dé detalles acerca del diagnóstico médico

¿Qué le dijo?	¿Qué edad tenía usted?

18. a) ¿Le informó a usted un médico que tenía cáncer?

Si No → Vaya a la pregunta 19

- b) Si es si, dé detalles acerca del diagnóstico médico

¿Dónde estaba localizado su cáncer?	¿Qué edad tenía usted?

19. a) ¿Le informó a usted un médico que tenía un tumor no canceroso o un nódulo?

Si No

b) Si es si, dé detalles acerca del diagnóstico médico

¿Dónde estaba localizado el tumor?	¿Qué edad tenía usted?

20. a) ¿Le han realizado una biopsia o cirugía mamaria?

Si No → Vaya a la pregunta 21

b) Si es si, dé la siguiente información de cada cirugía mamaria (incluyendo la biopsia)

Fecha de cirugía	Hospital o ciudad	¿Cuál mama?	Resultados de la cirugía (maligna, benigna o incierta)

21. a) ¿Quién es su médico?

Nombre: _____

Dirección: _____ Ciudad: _____

b) ¿Sabe su médico si hay historia familiar de cáncer en su familia?

Si No

22. ¿Tiene usted alguna pregunta o comentario acerca de este estudio o de este cuestionario?

Agentes medioambientales

23. ¿Usted bebe alcohol? Si No

a) Si es si, ¿Con qué frecuencia usted bebe? :

Menos de un trago por semana

1 a 4 tragos por semana

5 a 10 tragos por semana

Más de 10 tragos por semana

24. a) ¿Es usted fumadora?

Nunca ha fumado → Vaya a la pregunta 25

Si, en el pasado, pero ahora no

Sí, fumadora frecuente

b) ¿Cuántos cigarrillos fuma usted al día? _____

c) ¿Por cuántos años ha fumado? _____

d) ¿A qué edad empezó a fumar? _____

e) ¿A qué edad dejó de fumar? _____

25. Exposición a rayos X o a otras radiaciones

a) ¿Ha trabajado en lugares donde se usen rayos X u otros elementos radioactivos (hospitales, clínicas, clínicas dentales, laboratorios de investigación)

Si No

b) Si es si, ¿Qué tipo de trabajo? _____

c) Indique las fechas: _____

d) Ha estado expuesta a rayos X por razones médicas? Si No

e) Si es si, explique: _____

26. Exposición a químicos

a) ¿Se ha expuesto a cancerígenos o a tóxicos químicos? Sí No

b) Si es sí, ¿a qué compuestos? _____

c) ¿Bajo qué circunstancias se expuso? _____

d) Indique las fechas: _____

e) ¿Por cuánto tiempo se expuso? _____



UNIVERSIDAD DE CHILE

Línea de Investigación: "Estudio de Cáncer de Mama Hereditario en Familias Chilenas"
Encuesta aplicable a individuos sanos sin antecedentes de familiares de cáncer

Ficha N° : _____

Esta es una encuesta de carácter CONFIDENCIAL. Le agradeceremos que conteste en la forma más precisa posible. Si tiene alguna duda, por favor pregunte al encuestador. Anote cualquier comentario adicional. Si no desea contestar, deje el espacio en blanco.

1. Fecha : ____ / ____ / ____
2. RUT: : _____ - ____
3. Apellidos y Nombres : _____
4. Dirección : _____ Ciudad _____
5. Teléfonos : Casa _____ Trabajo _____
6. Fecha de Nacimiento : ____ / ____ / ____ Edad _____
7. Lugar de Nacimiento : Ciudad _____ País _____

Encuesta aplicada por: _____

HISTORIA FAMILIAR

8. ¿Tiene Usted algún familiar que tenga o haya tenido Cáncer de Mama?

Si _____

No _____

9. ¿Tiene Usted algún familiar que tenga o haya tenido Cáncer de Ovario?

Si _____

No _____

10. ¿Tiene Usted algún familiar que tenga o haya tenido Cáncer de Próstata?

Si _____

No _____

11. ¿Tiene Usted algún familiar que tenga o haya tenido otro tipo de cáncer?

Si _____

No _____

12. Si su respuesta es Si, complete los siguientes datos:

(1) Nombre de su familiar : _____
Grado de Parentesco : _____
(Ejemplo: Padres, Tíos, etc).
Tipo de Cáncer : _____
Edad al momento del diagnóstico: _____

(2) Nombre de su familiar : _____
Grado de Parentesco : _____
Tipo de Cáncer : _____
Edad al momento del diagnóstico: _____

(3) Nombre de su familiar : _____
Grado de Parentesco : _____
Tipo de Cáncer : _____
Edad al momento del diagnóstico: _____

Santiago, 25 de Marzo 2020.-

Señores
FONDECYT N° 1200049
PRESENTE

Estimados señores:

La Unidad de Prevención de Riesgos & Bioseguridad, Facultad de Medicina, Universidad de Chile certifica que ha recibido del investigador responsable Dra. Lilian Jara Sosa para su estudio el proyecto titulado **"MOLECULAR PROFILING OF BREAST CANCER: Sequence variation in new hereditary breast cancer, driver and miRNAs genes as biomarkers of predisposition, therapeutics and its role in cell transformation."** Laboratorio de Genética Molecular Humana (GMH), Programa de Genética Humana (PGH), Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, el cual cumple con los requerimientos básicos de Bioseguridad para ser desarrollado, además se adecua a las exigencias establecidas por los manuales: CONICYT "Bioseguridad 1ra edición, 1994" y "Manual de Normas de Bioseguridad, 2da edición 2008", "Manual de Normas Bioseguridad y Riesgos asociados Fondecyt – CONICYT, versión 2018", Centro de Control y Prevención de Enfermedades, CDC, 4ª edición, Manual Bioseguridad en laboratorios, Organización Mundial de la Salud OMS, Ginebra 2005, por tal motivo nuestra Unidad da el visto bueno para su realización.

El investigador responsable Dra. Lilian Jara Sosa se compromete a cumplir con las normas de bioseguridad indicadas en los manuales antes mencionados y las establecidas en el Reglamento Interno del funcionamiento de los laboratorios, Unidad de Prevención de Riesgos y Bioseguridad, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. En concomitancia se hace responsable de que todos los participantes del proyecto cumplan con las normas de bioseguridad establecidas.



Tomé conocimiento: Dra. Lilian Jara Sosa



Doctor Rómulo Fuentes Flores
Director de Investigación y Tecnología

- C.C.
- Decano, Dr. Manuel Kukuljan
 - Investigador responsable, Dra. Lilian Jara Sosa
 - Archivo



REUNIÓN ANUAL CONJUNTA 2022

LV Reunión Sociedad Chilena de Genética
XIV Reunión Sociedad Chilena de Evolución

Se otorga el presente certificado a:

Carolina Ramírez Álvarez, Sebastián Morales Pison, Hernán Palomino Villanueva, Lilian Jara Sosa

Por haber expuesto su trabajo en la **REUNIÓN CONJUNTA SOCHIGEN Y SOCEVOL 2022**, realizado desde el 21 hasta el 25 de noviembre de 2022, en Punta Arenas, Chile. Titulada:

Asociación de variantes genéticas en los genes drivers SMAD4, MLL3 y SF3B1 con riesgo de cáncer de mama familiar subtipo tumoral en población chilena

Dra. Katherine Marcelain
Presidenta de la Sociedad Chilena de Genética

Dr. Luis E. Castañeda
Presidente de la Sociedad Chilena de Evolución