

2. Determinación de la frecuencia de variantes genéticas en los genes BRCA1 y BRCA2 y su correlación con el tipo histológico de neoplasia mamarias en caninos en Antioquia - Colombia

Luiggi Arango-Vásquez¹, Gustavo Mendoza-Fandiño²

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias son condiciones multifactoriales caracterizadas por la pérdida del control de la división celular. Intron 8 and exon 9 of BRCA1 and exons 12, 24, 27 of BRCA2 were sequenced in order to detect the genetic variations. In addition to six previously identified polymorphisms, six novel single nucleotide polymorphisms (SNPs). La función de los genes *BRCA1* y *BRCA2* es central para la regulación de la proliferación celular y el mantenimiento de la estabilidad genómica. Para sus funciones, BRCA1 y BRCA2 forman complejos proteicos. Los dominios de unión están localizados principalmente en los exones 13 y 11 respectivamente. Las variantes genéticas, localizadas en los dominios de unión, generan alteraciones estructurales y funcionales de la proteína and recent research indicated that genetic variations of BRCA1 are also related to canine mammary tumors (CMTs). Variantes en *BRCA1* y *BRCA2* han sido asociadas al desarrollo de neoplasias mamarias. Intron 8 and exon 9 of BRCA1 and exons 12, 24, 27 of BRCA2 were sequenced in order to detect the genetic variations. In addition to six previously identified polymorphisms, six novel single nucleotide polymorphisms (SNPs). El tipo de neoplasia más frecuente en caninos hembras compromete la glándula mamaria, con reportes de prevalencia del 16.8 al 40 %.

PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

La pérdida de la función de los genes *BRCA1* y *BRCA2* se relaciona con variantes en los exones 13 y 11 respectivamente. Determinar la frecuencia de W1576Stop en el exón 13 de *BRCA1* y K801Q, I830V, T1425P, K1435R en el exón 11 de *BRCA2* busca contri-

buir al reporte epidemiológico de la población canina con neoplasias mamarias en Antioquia-Colombia.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de variantes genéticas en el exón 13 de *BRCA1* y exón 11 de *BRCA2* y correlacionarlas con el tipo histológico en caninos de Antioquia-Colombia.

METODOLOGÍA

Es un estudio descriptivo, se recolectaron muestras sanguíneas para la extracción de DNA y de tejido mamario neoplásico para el análisis histopatológico. Se diseñaron cebadores para la amplificación de las regiones que contienen las variantes genéticas. las variantes genéticas, se detectarán por secuenciación bidireccional, analizarán en el programa Seq-Scanner y compararán con la secuencia de referencia, GCA_000002285.2, reportada en UCSC Genome Browser. La correlación de los tipos histológicos y las variantes se harán en el programa SPSS v21.

RESULTADOS PARCIALES

Se cuenta con 58 muestras de caninos con neoplasias mamarias. La mediana de la edad fue de 10 años (RIC 8 - 11). La mediana de la edad de aparición de la neoplasia mamaria fue de 8 años (RIC 6,5 - 10,5). A 41 muestras se les ha realizado análisis histopatológico, El 90,2 % (n = 37) se reportaron como malignas, y el 9,8 % (n = 4) como benignas. El carcinoma mamario mixto y el grado histológico II fueron los más frecuentemente reportados con un 35,1 % (n = 13) y 48,6 % (n = 18) respectivamente. El 38 % de las muestras eran castrados antes de la aparición de la neoplasia, la mediana de la edad para este grupo fue de 9 años (RIC 6 - 11,8). Para el grupo de los no castrados la mediana de la edad fue 9 años (RIC 6-14). El tipo histológico más común, en los individuos castrados, fue carcinoma mamario solido simple (45 % n = 5), y en los individuos no castrados fue el Carcinoma mixto mamario (53 % n = 9). A 49 muestras se les ha realizado análisis genético para el exón 13 de *BRCA1*, la variante W1567Stop no fue detectada. Veintitrés muestras fueron analizadas para las variantes K801Q y I830V en el exón 11 de *BRCA2*, la frecuencia fue de 56,5 % y 4,3 % respectivamente.

RESULTADOS ESPERADOS

Determinar la presencia de las variantes genéticas analizadas con alta frecuencia y establecer su relación con los tipos histológicos.

¹ Estudiante de Maestría en Ciencia Básicas Biomédicas con énfasis en Genética. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² Docente investigador grupo de investigación GINVER. Facultad de Medicina Veterinaria de la Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia

Correspondencia: Luiggi Arango-Vásquez; luiggi.arango@udea.edu.co

DISCUSIÓN

La frecuencia de la variante K801Q en el exón 11 de *BRCA2* es más alta que la reportada por Maués y colaboradores en el 2018. La variante K801Q en el exón 11 de *BRCA2*, según tres algoritmos de predicción, produce daño deletéreo que afecta la función de la proteína.

BIBLIOGRAFÍA

1. Enginler SO, Akiş I, Toydemir TSF, Oztabak K, Haktanir D, Gündüz MC, et al. Genetic variations of BRCA1 and BRCA2 genes in dogs with mammary tumours. *Vet Res Commun*. 2014;38(1):21-7.
2. Melin M, Rivera P, Arendt M, Elvers I, Murén E, Gustafson U, et al. Genome-Wide Analysis Identifies Germline Risk Factors Associated with Canine Mammary Tumours. *PLoS Genet*. 2016;12(5):1-20.
3. Rivera PJ, Melin M, Biagi T, Fall T, Häggström J, Lindblad-Toh K, et al. Mammary tumor development in dogs is associated with BRCA1 and BRCA2. *Cancer Res*. 2009;69(22):8770-4.
4. Borge KS, Børresen-Dale AL, Lingaas F. Identification of genetic variation in 11 candidate genes of canine mammary tumour. *Vet Comp Oncol*. 2011;9(4):241-50.
5. Qiu H, Lin D. Roles of DNA mutation in the coding region and DNA methylation in the 5' flanking region of *BRCA1* in canine mammary tumors. *J Vet Med Sci*. 2016;78(6):943-9.
6. Maués T, El-Jaick KB, Costa FB, Araujo GEF, Soares MVG, Moreira AS, et al. Common germline haplotypes and genotypes identified in BRCA2 exon 11 of dogs with mammary tumours and histopathological analyses. *Vet Comp Oncol*. 2018 Sep;16(3):379-384.
7. Sun W, Yang X, Qiu H, Zhang D, Wang H, Huang J, et al. Relationship between three novel SNPs of BRCA1 and canine mammary tumors. *J Vet Med Sci*. 2015;77(11):1541-3.
8. Hsu WL, Huang YH, Chang TJ, Wong ML, Chang SC. Single nucleotide variation in exon 11 of canine BRCA2 in healthy and cancerous mammary tissue. *Vet J*. 2010;184(3):351-6.
9. Ozmen O, Kul S, Risvanli A, Ozalp G, Sabuncu A, Kul O. Somatic SNPs of the BRCA2 gene at the fragments encoding RAD51 binding sites of canine mammary tumors. *Vet Comp Oncol*. 2017;15(4):1479-86.
10. Adams VJ, Evans KM, Sampson J, Wood JLN. Methods and mortality results of a health survey of purebred dogs in the UK. *J Small Anim Pract*. 2010;51(10):512-24.