

**CORRELACIÓN ENTRE LA COMPOSICIÓN GENÉTICA ANCESTRAL Y LA  
INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA EN LA POBLACIÓN COLOMBIANA**

**YINA TATIANA ZAMBRANO ORDOÑEZ**

**Tesis para optar por el título de Bióloga**

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA**

**FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN**

**PROGRAMA DE BIOLOGÍA**

**POPAYÁN 2018**

**CORRELACIÓN ENTRE LA COMPOSICIÓN GENÉTICA ANCESTRAL Y LA  
INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA EN LA POBLACIÓN COLOMBIANA**

**YINA TATIANA ZAMBRANO ORDOÑEZ**

**Tesis para optar por el título de Bióloga**

**Directora: GLORIA INÉS SANCHEZ, PhD.**

**Co-Directora: LUZ STELLA HOYOS, PhD.**

**Asesor: WILLIAM HERNÁN ARIAS P, MSc.**

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA**

**FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN**

**PROGRAMA DE BIOLOGÍA**

**POPAYÁN 2018**

**Nota de aceptación**

---

---

---

---

**Directora** \_\_\_\_\_

**PhD. Gloria Inés Sánchez**

**Jurado** \_\_\_\_\_

**Jurado** \_\_\_\_\_

**Popayán Noviembre \_\_\_\_\_ de 2018**

*A mis Padres, por su apoyo incondicional en cada paso de mi vida, por ser el pilar fundamental en mi formación y a quienes debo todo lo que hoy soy. A mis hermanas por inspirarme a ser cada día mejor y estar conmigo en todo momento.*

*Este trabajo ha sido posible gracias a ellos.*

*“Soy de las que piensan que la ciencia tiene una gran belleza. Un científico en su laboratorio no es sólo un técnico: también es un niño colocado ante fenómenos naturales que lo impresionan como un cuento de hadas”. -Marie Curie.*

## **Agradecimientos**

*A Dios, por las oportunidades y bendiciones a lo largo de toda mi carrera.*

*A mis Padres, por su amor, confianza, apoyo, y sacrificio durante estos años. A pesar de las adversidades en el camino, siempre hemos estado unidos. Gracias a ustedes he llegado hasta aquí.*

*A mis Hermanas, por estar incondicionalmente, por su paciencia y por ser mi inspiración a ser mejor cada día, Este logró también es de ustedes.*

*A la Dra. Luz Stella Hoyos, por todo su apoyo, motivación personal, consejos y enseñanzas, por ser una gran maestra y mi mentora. Gracias por acogerme con cariño y confiar en mí.*

*A mi directora y asesor, por su orientación, tiempo, dedicación y paciencia para que este trabajo se llevara a cabo.*

*A mis amigas, colegas y compañeras, por todo el tiempo compartido, las experiencias que entre risas, bromas y enojos forjamos una linda amistad.*

*A la Universidad del Cauca por las enseñanzas académicas y personales durante todo el proceso de formación profesional de pregrado.*

*A la Universidad de Antioquia por la oportunidad de realizar este trabajo en su Alma Mater*

*A cada uno de los integrantes del Grupo de Infección y Cáncer por abrirme sus puertas y acogerme con cariño.*

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>8</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>9</b>
<b>1.1. JUSTIFICACION</b>	<b>10</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>13</b>
<b>2.1 OBJETIVO GENERAL</b>	<b>13</b>
<b>2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS</b>	<b>13</b>
<b>3. MARCO TEORICO</b>	<b>13</b>
<b>3.1. CÁNCER DE MAMA</b>	<b>13</b>
<b>3.2. COMPONENTE GENÉTICO ANCESTRAL</b>	<b>15</b>
<b>3.2.1 MARCADORES INFORMATIVOS DE ANCESTRIA</b>	<b>17</b>
<b>3.3. INCIDENCIA DEL CANCER DE MAMA</b>	<b>18</b>
<b>3.3.1. INCIDENCIA A NIVEL MUNDIAL</b>	<b>18</b>
<b>3.3.2. INCIDENCIA EN LATINOAMERICA Y EL CARIBE</b>	<b>19</b>
<b>3.3.3. INCIDENCIA EN COLOMBIA</b>	<b>20</b>
<b>4. ANTECEDENTES</b>	<b>21</b>
<b>5. METODOLOGIA</b>	<b>24</b>
<b>6. RESULTADOS</b>	<b>27</b>
<b>7. DISCUSIÓN</b>	<b>35</b>
<b>8. CONSLUSIONES, PERSPECTIVAS Y LIMITACIONES</b>	<b>38</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA</b>	

## Lista de Tablas y Figuras

**Tabla 1.** Estudios de ancestría en la población colombiana con AIMs autosómicos incluidos en el análisis de correlación ----- **26**

**Tabla 2.** Estimaciones de ancestría en 19 departamentos de la población colombiana-**28**

**Tabla 3.** Estimaciones de ancestría con 105 AIMs autosómicos en 4 departamentos de la población colombiana ----- **29**

**Tabla 4.** Promedio de estimaciones de ancestría y tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad en 19 departamentos de Colombia. ----- **30**

**Figura 1.** Distribución del componente genético ancestral y la incidencia de cáncer de mama en 19 departamentos de Colombia que cuentan con registros de ancestría. ----- **31**

**Figura 2.** Determinación del coeficiente de correlación entre la ancestría genética y la incidencia de cáncer de mama en 19 departamentos de Colombia ----- **32**

**Figura 3.** Determinación del coeficiente de correlación entre la ancestría genética y la mortalidad de cáncer de mama en 19 departamentos de Colombia ----- **33**

## RESUMEN

El cáncer de mama es el cáncer con mayor incidencia entre las mujeres a nivel mundial, no obstante, las tasas de incidencia de esta enfermedad varían ampliamente entre regiones. Esta disparidad puede ser causada por diferencias genéticas, o exposición en diferentes grados a factores de riesgo reproductivos, factores ambientales y del estilo de vida como el consumo de cigarrillo o uso de alcohol, los cuales se asocian al riesgo de este cáncer. Las poblaciones latinoamericanas actuales son el producto de un proceso de mezcla genética dado por la confluencia de genomas de poblaciones ancestrales altamente divergentes, por lo cual el componente genético ancestral es un factor que puede influenciar el riesgo de cáncer de mama. De hecho, se ha descrito que la ancestría genética, influye en el riesgo de muchas enfermedades, entre ellas el cáncer de mama. La población colombiana tiene una estructura genética compleja que refleja una mezcla reciente con una subestructura potencialmente antigua de poblaciones nativo americana, europea y de origen africano occidental. Así mismo, en Colombia también se ha reportado alta heterogeneidad en las tasas de incidencia de esta enfermedad. No obstante, hasta el momento no hay estudios donde se haya buscado evidencias acerca de si existe una relación directa entre las tasas de incidencia y el componente genético ancestral en países de América Latina o en Colombia. En este estudio se evaluó la correlación entre la composición genética ancestral y la incidencia de cáncer de mama en la población colombiana. Por un lado, se estimó el promedio de ancestría en 4 departamentos, usando un panel de 105 marcadores informativos de ancestría, además, se incluyeron 19 reportes de ancestría para 19 departamentos de Colombia, para darle robustez al análisis. Se encontró una relación directa entre la ancestría europea y la tasa de incidencia de cáncer de mama en Colombia.

Palabras clave: **Componente genético ancestral, ancestría, cáncer de mama, incidencia, Marcadores informativos de ancestría.**

## 1. INTRODUCCIÓN

La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer ha estimado que en el 2018 se diagnosticaron 2.088.049 casos nuevos, y 626.679 muertes por cáncer de mama, además en los últimos 5 años ha habido 6.3 millones de casos de cáncer de mama prevalentes en el mundo. A nivel mundial, el cáncer de mama representa el 11.5% del total de cánceres a nivel mundial, y tiene las tasas más altas de incidencia y mortalidad, 46,3 y 13,0 por 100.000 mujeres respectivamente. A pesar de que el mayor número de casos se presentan en los países desarrollados, las tasas de mortalidad más altas se observan en las mujeres de las regiones menos desarrolladas (Globocan, 2018).

Las tasas de incidencia del cáncer de mama, varía entre las diferentes regiones del mundo, con tasas que van desde 34 por 100.000 en África central y Asia oriental hasta 84,8 por 100.000 en América del Norte (Globocan, 2018). En Colombia el cáncer de mama es el de mayor incidencia en la población femenina y está en constante aumento, Según Globocan, a 2018 la tasa de incidencia estandarizada por edad en el país fue de 44,1 por 100.000 mujeres y alrededor de 13,380 nuevos casos fueron diagnosticados al año. Entre los departamentos que reportan una mayor incidencia en la población colombiana están: Arauca, Atlántico, San Andrés y Providencia, Valle del Cauca, y entre los departamentos que presentan tasas más bajas están: Putumayo, La Guajira, La región Amazónica (Amazonas, Guainía, Guaviare, Vaupés y Vichada), Chocó, Nariño y Casanare (Pardo Ramos C, & Cendales Duarte R, 2015).

La más plausible explicación para la variación de las tasas de incidencia de cáncer de mama entre las poblaciones, es la exposición diferente a los factores de riesgo de este cáncer. Poblaciones más desarrolladas tienden a tener menos hijos, tener menos actividad física y tasas de obesidad más altas. Sin embargo, hoy en día se postula que el

componente genético ancestral o la variación de las frecuencias en las variantes de riesgo también pueden explicar estas diferencias (Ferjerman *et al*, 2008). El impacto de la variación genética en las tasas de incidencia de cáncer de mama puede ser bien estudiado en América latina, dado que esta población es producto de la mezcla entre tres poblaciones ancestrales aisladas por miles de años: africanos, europeos y Amerindios (Nativos Americanos). Colombia, tiene una gran heterogeneidad geográfica, con diferencias regionales muy marcadas dentro del país, como ha ocurrido en otros países de Latinoamérica. En cuanto a la distribución de la ancestría genética en el país, el componente genético ancestral está ligado a dichas diferencias regionales. Según el DANE (Departamento Administrativo Nacional de Estadística) aproximadamente el 70% de la población se auto reportó tener una ancestría mixta, el 10.5% como afrocolombiana y el 3.4% nativo americano (DANE, 2006). La distribución en el país de la ancestría genética tiene la siguiente distribución: el componente africano se concentra en mayormente en las regiones costeras del país, principalmente en Chocó (68.1%) y Bolívar (43.8%), el componente europeo está presente en su mayoría en la región central, Antioquia (63%), Caldas (59.3%), Quindío (57.3%), Magdalena (50%), el componente amerindio tiene niveles más altos en el sudoeste y este del país Nariño (65.2%), Casanare (74.3%) y Cauca (56.9%) (Salzano & Sans, 2014)(Rojas *et al*, 2010). Colombia es un país con gran heterogeneidad geográfica y marcadas diferencias regionales en la distribución de la población amerindia, africana y europea, lo cual ha sido corroborado por varios estudios de ancestría genética donde se ha descrito la estructura genética del país, por lo cual, es considerada como una de las poblaciones más diversas en América Latina (Adhikari, K *et al*, 2017).

La alta diversidad de la variación en la ancestría y la diferencia en la incidencia de cancer de mama entre los departamentos, sugiere que la población Colombiana, puede ser muy adecuada para tratar de dilucidar el efecto que pueda tener la ancestría genética en la disparidad de la incidencia de cáncer de mama en el país. Por lo cual la finalidad del presente estudio se centra en dar respuesta a la pregunta **¿Hay una correlación entre la composición genética ancestral y la incidencia de cáncer de mama en Colombia?**

### **1.1. JUSTIFICACIÓN**

El cáncer de mama es el tumor más común entre las mujeres en todo el mundo, y es la causa más frecuente de mortalidad por cáncer. Según datos de Globocan 2018, En Colombia el cáncer de mama es la enfermedad con el mayor número de casos nuevos, con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 44,1 por 100.000 y es el cáncer que más muertes causa, con una tasa de mortalidad de 14,7 casos por 100.000 personas/año. En los últimos años en país, se ha observado un aumento en las tasas de incidencia de esta enfermedad, donde los departamentos donde esta enfermedad es más incidente son, Valle del Cauca, Atlántico y Antioquia. (Ospina M, 2015).

Por su parte, los estudios de mezcla genética se han incorporado en el estudio de riesgo asociado al componente genético observado entre los diferentes grupos ancestrales, se ha encontrado una fuerte asociación entre los diferentes grupos ancestrales y el riesgo de cáncer de mama. Las poblaciones con un componente ancestral europeo alto, tienen un riesgo mayor de este cáncer (Fejerman *et al.* 2008). Por otro lado, la incidencia y la mortalidad por cáncer de mama entre la población femenina, varía ampliamente cuando

se compara entre poblaciones con alto porcentaje de amerindio, africano y europeo. Para Estados Unidos, el National Cancer Institute (NCI) muestra que las mujeres afroamericanas presentan una menor incidencia de esta enfermedad en comparación con mujeres europeas estadounidense (SEER CANCER, 2011). Estas diferencias en las tasas de incidencia por cáncer de mama pueden deberse a varios factores asociados con la enfermedad, entre ellos el componente genético ancestral.

Por lo anterior, la composición genética ancestral de las poblaciones puede ser considerada como un factor de riesgo para cáncer de mama, puesto que las variantes genéticas que subyacen a rasgos complejos en las poblaciones continentales, dependen de cómo se distribuyen los componentes genético ancestrales entre las poblaciones humanas que han sido producto de mezcla reciente (Bamshad et al. 2004), lo cual se ha soportado con información científica acerca de la influencia de los grupos raciales y étnicos en las tendencias de incidencia, mortalidad y supervivencia del cáncer de mama (Warner et al. 2015).

En América latina y en especial en Colombia los estudios de ancestría genética de las poblaciones han detallado la estructura genética del país y la gran diversidad genética humana y aún no se ha expuesto si hay una asociación entre el componente genético ancestral y las desigualdades de las tasas de incidencia de cáncer de mama. Por ello es de relevancia explorar la probabilidad si los departamentos que presentan mayor componente genético ancestral europeo presentan también altas tasas de incidencia de cáncer de mama. Esta información sería relevante para estratificar a la población en diferentes niveles de riesgo, de esta manea direccionar la atención y prevención a las poblaciones con alto riesgo de cáncer de mama.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la correlación entre el componente genético ancestral y la incidencia de cáncer de mama en Colombia

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Estimar el promedio de cada componente genético ancestral en cada departamento de Colombia.
- Describir la incidencia de cáncer de mama en los departamentos de Colombia
- Correlacionar la incidencia de cáncer de mama y cada uno de los componentes genéticos ancestrales en la población colombiana.

## **3. MARCO TEÓRICO**

### **3.1. CÁNCER DE MAMA**

La carga global y la amenaza de las enfermedades no transmisibles, constituyen uno de los principales retos para el desarrollo de los países (Coombes, 2011). El cáncer de mama está catalogado como una de las enfermedades no transmisibles con mayor impacto en la salud pública en todo el mundo y como uno de los problemas más importantes en la salud de las mujeres de América Latina (Lozano-Ascencio, Gómez-Dantés et al. 2009).

El cáncer es el resultado de mutaciones en los genes de regulación del ciclo celular y de reparación del ADN. Los genes mayoritariamente implicados en la susceptibilidad de este cáncer son el *BRCA 1*, *BRCA 2*, *CHEK2*, *ATM*, *PALB2*, *BRIP1*, *TP53*, *MAP3K1*, *MRPS30*, *MAPKAP*, *NOTCH2*, *CCND1*, *MDM4*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *CASP8*, *NTN4*, *PTH1R*, *FGFR2*, *PTHLH*, *TBX3* y *PTEM/MMAC1*, (Ghoussaini et al. 2013), de herencia autosómica dominante, es decir que proviene del aporte genético de uno de los dos padres (Petrucci, Daly y Pal, 1993). Dichos genes hacen parte de los factores de riesgo genéticos y representan el 5 y 10% de todos los cánceres de mama (Antoniou et al., 2003). Dichas mutaciones en los genes, se dan por la inestabilidad genética como consecuencia de la exposición a diversos factores ambientales (Al-hajj et al., 2003). No obstante, el sistema inmunológico tiene de igual manera un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, es así como la inflamación crónica es considerada en muchos casos como una amenaza para la proliferación de tumores malignos y está involucrada con la tumorigénesis; en esta parte las citoquinas juegan un papel importante, ya que funcionan directa o indirectamente como reguladores epigenéticos de genes cruciales en la biología del tumor. Por lo anterior, se considera que el 25% de los cánceres están relacionados con la inflamación crónica que involucra las etapas de tumorigénesis así como también progresión tumoral, resistencia, propagación invasión, angiogénesis y metástasis. Entre algunos genes involucrados en procesos proinflamatorios están *TNF*, *VEGF*, *MMP-9,5-LOX* y *COX-2* (Yasmin, R. et al, 2015). Estos genes influyen en el riesgo de cáncer de mama en mujeres basados en su componente ancestral, el SNP *IL-6-174C*, ha sido asociado a la inflamación en el riesgo de cáncer de mama, sin embargo dicho alelo en la población del Norte de la India indico un efecto protector en comparación con población caucásica (Joshi, N. et al, 2014).

En una pequeña proporción (10%) los cánceres tienen un componente hereditario, si bien la etiología del cáncer no ha sido definida, puesto que es una enfermedad multifactorial, se han determinado algunos de los factores de riesgo para el cáncer de mama. El otro 90% del cáncer de mama es de origen esporádico, es decir que corresponde a factores de riesgo no genéticos (Hormonales, reproductivos y estilo de vida), como la edad de la menarca, la edad del primer embarazo, la paridad, la lactancia y la edad de la menopausia. Por otro lado el uso de terapia hormonal, el alto consumo de alcohol, la falta de actividad física y el índice de masa corporal (IMC), estos, a diferencia de los otros son factores de riesgo que se pueden modificar con medidas de salud pública (Rudolph, Chang-Claude, y Schmidt 2016).

Entre los factores de riesgo genéticos, se encuentra el componente genético ancestral de las poblaciones, esto se debe a que a la variación de las frecuencias variantes génicas raras en la estructura genética de las poblaciones ancestrales están asociadas al riesgo de enfermedades como el cáncer, la diabetes, enfermedades cardiovasculares entre otras.

### **3.2. COMPONENTE GENETICO ANCESTRAL**

Las variaciones genéticas entre las poblaciones, han sido un tema de gran interés investigativo, puesto que conocer las bases genéticas de dichas variaciones entre las poblaciones humanas ha contribuido al avance científico en ciencias evolutivas, biomédicas forenses y sociales (Rondón & Barreto, 2013). El componente genético ancestral, corresponde a los antecedentes genéticos de una población y la mezcla genética, que es el resultado del intercambio genético entre poblaciones ancestrales que han experimentado aislamiento geográfico (Jobling, Hurles, & Tyler-Smith, 2004). Dicho entrecruzamiento aleatorio tras varias generaciones entre dos o tres poblaciones

ancestrales, da paso a una población mezclada, hoy en día es posible identificar en cada individuo su composición ancestral (Lifetime y Shingles 1997).

La mezcla genética, representa un experimento natural, por lo cual en una población híbrida se espera encontrar una gran variación y distribución de los alelos que generan variabilidad individual entre los individuos de una población. De manera que actualmente, los estudios asociados a mezcla genética son de gran importancia para los estudios de epidemiología genética, susceptibilidad de enfermedades (Chacón-Duque et al. 2014). Las poblaciones actuales con una mezcla de veinte generaciones o menos, constituyen una muestra ideal para diversos estudios, porque la mezcla entre dos o más poblaciones tiene el efecto de aumentar la variabilidad genética, y tiene genomas mezclados recientemente (Herrera-Paz, 2013). América Latina está constituida por una población con gran variación genética, ya que por su historia, en esta región se mezclaron tres poblaciones continentales: africanos, europeos y nativos americanos (Salzano & Sans, 2014).

La variación de la ancestría en Latinoamérica ha sido ampliamente estudiada en cada país. Brasil, tiene un gran componente europeo, con los niveles más altos observados en el sur del país. Chile, tiene niveles bajos del componente africano y los componentes europeos y nativos americanos tienen una distribución uniforme en todo el país. Colombia presenta los tres componentes con una variación regional. El componente africano se encuentra en mayor proporción en las regiones costeras del país, el europeo en la región central y el componente amerindio en el sudoeste y este del territorio. México presenta un alto porcentaje de componente ancestral nativo americano en el

centro y sur del país, el norte tiene el porcentaje más alto de ancestría europea y el componente africano es bajo en todo el territorio (Ruiz-Linares et al. 2014).

Colombia cuenta con una gran diversidad genética humana, de un total de aproximadamente 50 millones de habitantes en el territorio nacional, el 86% se autoinformó como mestizos concentrados en las áreas urbanas del país, el 10% como afrocolombiana distribuidos por el caribe y pacífico colombiano y el 3,4% como amerindio, en el este y áreas rurales del sur oeste y norte del país (Rojas et al. 2010).

Los estudios de estructura genética en el país, han descrito la gran diversidad de Colombia. En la mayoría de los departamentos del territorio nacional se ha estimado que el porcentaje ancestral de los departamentos de Antioquia, Caldas, Quindío, Santander, es europeo (63%, 59,3% 57.3% 56,2% respectivamente), de los departamentos Casanare, Nariño, Huila, Cauca presentan un componente ancestral nativo americano mayor respecto a los demás departamentos (74.7% 65.2% 60.8% 56.9% respectivamente) y que Chocó y Bolívar presentaron un porcentaje de componente africano mayor (68.1% y 43.8% respectivamente). Por lo tanto, el perfil genético de la población colombiana, se caracteriza por la predominancia de ancestros europeos y nativos americanos, con excepción de la región pacífica y caribe, donde predomina el componente ancestral africano (Ibarra et al. 2014).

### **3.2.1. Marcadores Informativos de Ancestría (AIMs)**

Los AIMs, del inglés Ancestry Informative Markers, son polimorfismos que presentan diferencias significativas en la frecuencia de sus alelos y difiere entre las poblaciones ancestrales. Las diferencias alélicas de los AIMs entre las poblaciones, son producto de procesos de deriva genética, endogamia, o selección natural ocurridos durante la historia

demográfica que hayan sufrido las poblaciones humanas, por esto se pueden utilizar para la estimación de la ancestría de una población (Shriver et al. 2003). En los últimos años, los estudios han demostrado que miles de polimorfismos individuales de un solo nucleótido (SNP) distribuidos en todo el genoma tienen diferencias muy grandes en las frecuencias alélicas entre dos o más poblaciones continentales y que SNPs más comunes se comparten entre las poblaciones de diferentes continentes, lo cual refleja el flujo génico entre las poblaciones humanas a lo largo de la historia (Rotimi y Jorde 2010).

Su aplicación en la genética de poblaciones ha servido para mapear genes que difieren en el riesgo de una enfermedad entre poblaciones étnicas (McKeigue 1997). Es decir, que hay pocas variantes génicas que están en todos los miembros de una población, pero están ausentes en todos los miembros de otra (Rotimi y Jorde 2010). Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS), han demostrado que las variantes raras de una enfermedad, varían entre las diferentes poblaciones, lo que reafirma que los antecedentes genéticos ancestrales de una población, tienen un importante papel en la enfermedad (Moreno D.J *et al*, 2017).

### **3.3. INCIDENCIA DEL CANCER DE MAMA**

El cáncer es una enfermedad que afecta a toda la humanidad, sin embargo, existen marcadas diferencias entre los límites locales, nacionales y regionales de las poblaciones.

#### **3.3.1. Incidencia a nivel Mundial.**

Las tasas de incidencia de cáncer a nivel mundial, varían considerablemente entre países, y regiones dentro de los países (Steward y Wild 2014). Las continuas

transiciones demográficas a nivel mundial, indican un incremento de la incidencia de cáncer, particularmente en países en vía de desarrollo (Ferlay et al. 2015). A nivel mundial, el cáncer en general, es la causa más importante de mortalidad con aproximados de 14 millones de nuevos casos y 8 millones de muertes en el 2012, lo que corresponde a una tasa de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad (TAE y MAE) de 182 y 102 por 100.000 personas respectivamente (Steward y Wild 2014), a 2018, según el reporte del Globocan, el número de nuevos casos ascendió a más de 17 millones y cobro alrededor de 9 millones de vidas, lo que corresponde una tasa de incidencia estandarizada por edad de 197.9 por 100.000 y una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 101.1 por 100.000 (Globocan, 2018).

El cáncer de mama es el segundo cáncer más común, con 1,7 millones de casos, 11,9% del total, sin embargo ocupa la quinta posición como causa de muerte (522,000 muertes, 6,4%), seguido de los cánceres colorrectal con 1,4 millones de casos y 694,000 muertes, cáncer de próstata con 1,1 millones de casos nuevos y 307,000 muertes, cáncer de estómago con 51,000 casos y 723,000 muertes y cáncer de hígado con 782,000 casos y 745,000 muertes (Ferlay et al. 2015). Entre la población femenina, los cinco sitios más comunes en donde se presentó un tumor cancerígeno fueron: la mama con 25.2% del total, colorectal 9,2%, pulmón 8,7%, cuello uterino 7,9% y estomago 4,8% (Steward y Wild 2014).

### **3.3.2. Incidencia en América Latina y El Caribe**

En América latina, la incidencia de cáncer de mama a aumentado a 199,739 casos nuevos (34.4 por 100.000) y el número de muertes subió a 52.518 representando en una mortalidad ajustada por la edad de 13 por 100,000 mujeres (Globocan, 2018). Más de la mitad de los nuevos casos de cáncer de mama (62%) se producen en países en vía de

desarrollo. En América Central se presentan anualmente 24,890 casos (TAE 32.8 por 100.00 mujeres) y 7,270 muertes anuales (9,5 por 100.00 mujeres). Para Sur América, las cifras van desde 115,880 casos anuales (TAE 52.1 por 100.00) y 32,020 muertes por año (MAE 14.0 por 100.000). Los datos de incidencia y mortalidad local y nacional, en los países de Latinoamérica indican, que las cifras de cáncer de mama han ido en constante aumento desde 1993 en 3 países (Colombia, Costa Rica y Ecuador) (DeSantis et al. 2015). De esta manera, para América Latina y el Caribe, los canceres más incidentes en la población son: el cáncer de próstata en hombres y el cáncer de mama en mujeres, sin embargo el cáncer de mama es la principal causa de muerte en la población femenina en el continente, seguida por el cáncer de cérvix (Steward y Wild 2014).

### **3.3.3. Incidencia de Cáncer de mama en Colombia.**

En Colombia, la tasa de incidencia ajustada por la edad para el cáncer de mama, comparada con otros países de Latinoamérica, es menor que en países como Argentina, Brasil y Perú (González Mariño 2016). Para el año 2002-2006, en el país se presentaron cerca de 70,887 casos de cáncer por año de los cuales el 54.4% del total se presentó en la población femenina, siendo los lugares más comunes las mamas, cérvix, tiroides, estómago, colon y recto (Pardo C & Cendales R, 2015).

En Colombia se diagnostican cerca de 7,000 casos anualmente de cáncer de mama y 2,500 mujeres mueren cada año por causa de esta enfermedad (Ministerio de salud y proteccion social 2012). La tasa de incidencia ajustada por edad (TAE) en el país para este tipo de cáncer es de 35,7 por 100.000 personas, y la tasa de mortalidad ajustada por la edad (TAME) es de 10.8 por 100.000 años-persona. No obstante, entre los años de 1989 - 1993, la TAME en el país era de 7.4 por 100.000 mujeres, la cual aumentó a 9.1

muerter por 100.000 mujeres en el periodo de 2004-2008, siendo los más afectados los departamentos de San Andrés (11.6/100.00 mujeres), Valle del Cauca (10.9/100.000 mujeres) y Quindío (10.7/100.00 mujeres) (Gonzalez 2014). Entre el 2007-2011 se estimaron 33.084 casos de cáncer en mujeres en el país, con una TAE de 145,6 por 100.000 mujeres, y 16.572 mujeres murieron de cáncer anualmente (TMAE 73,2/100.000), las principales localizaciones del tumor carcinógeno fueron mama, cuello del útero, colon-recto y ano, estómago y tiroides (Pardo C. & Cendales R, 2015).

De esta manera, el cáncer presenta variaciones en la distribución geográfica y social de las poblaciones dentro del país, se presenta una tendencia de presentar un mayor riesgo de mortalidad por cáncer de mama en las urbes y en las mujeres con mejores condiciones socioeconómicas, en mujeres que viven en zonas alejadas, zonas fronterizas y pobres (Piñeros M P. C., 2010). Entre los departamentos que reportan mayores tasas de incidencia de cáncer de mama son: Valle del Cauca (43.5), Atlántico (42.8), San Andrés y Providencia (41.9) Arauca (39.9), Caldas (38.4) y los departamentos con mayor TMAE son: San Andrés y Providencia (13.3), Valle del Cauca (12.7), Atlántico (12.5), Caldas (11.2), Quindío (11.5), Meta (10.8), Huila (10.6) (Pardo C. & Cendales R, 2015).

#### **4. ANTECEDENTES**

Nicholas Petrakis (1971), fue uno de los primeros investigadores en desarrollar un estudio basado en observaciones preliminares sobre la influencia de la mezcla genética en la incidencia del cáncer en una población negra de Estados Unidos, encontrando una

relación directa entre el porcentaje de mezcla genética y la incidencia de cáncer de mama específicamente, las tasas de incidencia observadas entre la población negra fueron mayores que en las otras poblaciones (blanca y estadounidense). Este primer estudio, sugieren que la incidencia de cáncer está ligada a la contribución genética caucásica al pool genético de las comunidades negras (Zippin y Petrakis 1971).

Posteriormente, el mapeo de genes abrió una ventana en cuanto a las diferencias genéticas entre las poblaciones y el riesgo de una enfermedad, lo cual permitió identificar alelos en cada locus marcador que se puede asignar a una de las poblaciones fundadoras. Dicha asociación se determina mediante la relación de la enfermedad con la ascendencia de los alelos en locus del marcador mediante el acondicionamiento de mezcla genética de ambos padres (Paul M. McKeigue 1998).

Más adelante, Fejerman et al, en el 2008, demostró que las mujeres latinas que viven en el norte de América, presentan una menor incidencia de cáncer de mama si se las compara con mujeres blancas no latinas, lo que se atribuye a la mezcla entre europeos y nativos americanos (indígenas) en épocas de la colonización de América y le confiere a la población latina esta característica de bajas tasas de incidencia. En estudios donde se ha analizado la ancestría genética de poblaciones teniendo en cuenta los factores de riesgos ya establecidos para una enfermedad, se ha encontrado que las pacientes que presentan mayor componente europeo en su estructura genética, son más susceptibles al cáncer de mama. Igualmente, en un estudio de mapeo genético por mezcla cuyo objetivo principal fue identificar regiones genómicas en las cuales los casos comparten más la misma ancestría genética que los controles poblacionales, se identificó una región en 6q25, en la cual la ancestría genética Nativo Americana se asoció

significativamente con menor riesgo de cáncer de mama (OR: 0,75 IC del 95%: 0,65 hasta 0,85). La región 6q25 incluye el receptor 1 del gen de estrógeno (*ESR1*) y región 5', de un locus implicado previamente en el cáncer de mama (Fejerman *et al*, 2012).

De esta manera, en muchos estudios han indicado que la variabilidad en el riesgo de cáncer de mama dentro de la población latina que vive en Estados Unidos está determinada por origen nacional y ancestría genética. Sin embargo, al comparar entre los países latinoamericanos, las diferencias en las tasas de incidencia de cáncer de mama también varían ampliamente, como es el caso de los latinos puertorriqueños y cubanos, lo cuales tienen tasas de incidencia más altas que los latinos mexicanos (Stern *et al*. 2016).

No obstante, un estudio realizado por Lisa M. Hines, *et al* (2017), evidencia la forma en que los factores de riesgo no genéticos establecidos para el cáncer de mama, difieren según la ancestría de la población de estudio. Demostrando así que la ancestría nativa americana, está asociada con un menor riesgo de desarrollar cáncer de mama, manteniéndose significativa aún después de hacer un ajuste por los factores de riesgo no genéticos establecidos para la enfermedad. Sin embargo se desconoce en qué medida los factores genéticos y no genéticos explican esta diferencia (Lisa M. Hines, *et al*, 2017). A la par, un estudio realizado en Noruega entre las diferencias étnicas y la incidencia de cáncer de mama, se encontró que la proporción de la población de inmigrantes que desarrollaron cáncer de mama, es menor a la proporción de personas nacidas en Noruega que desarrollaron este tipo cáncer (Hjerkind *et al*. 2017).

La ancestría genética, por tanto, se puede definir como un potencial modificador de la expresión de genes de alto riesgo en una determinada enfermedad. Un estudio realizado

en Colombia por Silvia J. Serrano y colaboradores en 2017, evidencia que las mujeres hispanas-latinas con un porcentaje mayor de ancestría nativo americana, tienen más probabilidades de desarrollar tumores luminales con mayor expresión del gen ERBB2 en comparación con las mujeres cuyo porcentaje de ancestría europea es mayor (Serrano-Gómez et al. 2017).

## **5. METODOLOGÍA**

El diseño del estudio ecológico que evalúa la correlación entre la ancestría genética y las tasas de incidencia del cáncer de mama, utilizando datos de fuentes primarias y secundarias.

### **5.1. DATOS A PARTIR DE FUENTES PRIMARIAS**

Los datos de las fuentes primarias, provienen del banco de datos del Grupo de Infección y Cáncer, los cuales han cumplido con protocolos y consentimientos informados aprobados por el comité de bioética de la Sede de Investigaciones Universitaria (SIU) de la Universidad de Antioquia, los cuales han fueron estrictamente controlados en cada uno de los proyectos de los que provienen los datos (Proyectos PRECAMA y ASCUS). El tamaño de la muestra poblacional establecido, incluirá 849 individuos (mujeres), provenientes de Antioquia (n= 526), Atlántico (n= 139), Chocó (n= 36) y Valle del Cauca (n= 148), muestra suficiente para tener una significancia estadística en el momento de obtener los resultados, además de permitir hacer una comparación con los datos reportados.

Para la obtención de estos datos, se genotipificarón 105 AIMs, los cuales ya han sido validados y reportados en estudios anteriores (Fejerman et al. 2008). La estimación de la proporción de ancestría genética se obtuvo de manera global para cada uno de los departamentos. Las estimaciones de ancestría se obtuvieron utilizando el programa ADMIXTURE el cual utiliza un algoritmo de máxima verosimilitud, en el dónde se especificó un modelo de  $K=3$  poblaciones parentales para inferir la ancestría de cada individuo teniendo en cuenta su genotipo. La ancestría genética poblacional se estimó como el promedio de la ancestría genética individual para cada componente. Los genotipos de las poblaciones fundadoras para el análisis de mezcla supervisado fueron: 42 europeos (CEU), 37 africanos (YRI) y 30 Indígenas (15 mayas y 15 nahuas).

## **5.2. DATOS DE FUENTES SECUNDARIAS**

Se realizó una revisión sistemática, tomando como base el manual de Cochrane para revisiones sistemáticas versión 5.1.0. Esta es una herramienta que se usa para reunir la evidencia del tema de interés que cumple con los criterios de elegibilidad previamente establecidos con el fin de responder una pregunta específica de investigación y presentarla de tal manera que sea comprensible. También permite minimizar los sesgos en la búsqueda de bibliografía, aportando resultados más certeros a partir de los cuales se puedan extraer conclusiones y proponer nuevas hipótesis sobre el tema de interés.

5.2.1. Criterios de exclusión de los estudios: se excluyeron todos los estudios de ancestría en los cuales se hayan utilizado marcadores informativos de ancestría uniparentales Y-STRs y/o ADN mitocondrial debido a que este tipo de marcadores solamente dan información de una línea (materna o paterna). Estudios que tuvieran un número menor a 30 individuos y un número de AIMs menor o igual a 10.

5.2.2. Criterios de Inclusión: se tuvieron en cuenta aquellos artículos en donde se usaron más de 10 AIMs autosómicos, los cuales hayan sido validados en estudios anteriores y en bases de datos internacionales como dbSNPs, HapMap y/o MilGenomas, y cuya frecuencia alélica sea mayor a 0,5 en por lo menos dos poblaciones ancestrales. Además, en los que el número de muestra fuera mayor a 30 individuos por región o departamento.

Para la revisión sistemática se utilizaron las bases de datos SCOPUS, EMBASE, PUBMED, WEB OF SCIENCE, GOOGLE ACADEMIC; utilizando las palabras claves: Colombian Ancestry, Colombian población, Colombian admixture, Informative markers, Latin American Admixture, Ancestry background, Genetic structure, Afrodesendants, Europeans and Native american population.

Los datos de Incidencia de Cáncer en la población de Colombia, se obtuvieron de la última publicación del Instituto Nacional de Cancerología (Pardo C. & Cendales R, 2015. *Incidencia, mortalidad y prevalencia de Cáncer en Colombia 2007-2011*. INC) y de los registros poblacionales de cáncer validados en el país por el ministerio de salud para los departamentos de Atlántico, Caldas, Nariño, Santander y Valle del Cauca.

### 5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las correlaciones de las variables incidencia y componente genético ancestral, se hizo mediante la pruebas de correlación de Pearson que compara la asociación entre dos variables cuantitativas. La Ancestría genética global para las fuentes primarias se promedió con los datos obtenidos a partir de las fuentes secundarias para obtener el porcentaje de cada componente genético ancestral en cada departamento. Se utilizó el programa estadístico Stata versión 12.0 para cada una de las pruebas empleadas.

Adicionalmente, se hizo un diagrama utilizando el software ArcGIS Map con el Shape file del DANE para ilustrar de una manera más clara la distribución espacial de la incidencia y la ancestría en el país.

## 6. RESULTADOS

Los estudios de ancestría en Colombia, han definido la estructura genética de la población y en la han asociado con diferentes enfermedades en varios departamentos del territorio, sin embargo, se encontraron registros de ancestría para 19 de los 32 departamentos del país. En la Tabla 1, se presentan los estudios de ancestría genética que se han realizado con marcadores tipo AIMs, y se especifica el número y tipo de marcadores utilizados en cada estudio, así como también su validación en bases de datos internacionales. En total se obtuvieron 100 artículos que respondían a las especificaciones en las bases de datos, de los cuales 18 (tabla1) cumplían con los criterios de selección, excluyendo los demás por características como: 62 La población de estudio no correspondía a Colombia, 15 en donde los AIMs seleccionados eran de carácter uniparental, 5 no cumplían con el tamaño de muestra  $\geq$  a 30 individuos.

**Tabla 1.** Estudios de ancestría en la población colombiana con AIMs autosómicos incluidos en el análisis de correlación.

N°	Artículo	n	#AIMs	Tipo de AIMs	AIMs Validados
1	Lopera, et al 2014	82	106	SNPs	dbSNP, HapMap, MilGenomas
2	Winston Rojas, et al 2010	80	11	SNPs	dbSNP, HapMap, MilGenomas
3	Chacón-Duque, et al 2014	119	30	SNPs	dbSNP, HapMap, MilGenomas
4	Ibarra., et al 2013	32	52	SNPs	dbSNP, HapMap, MilGenomas

5	Wang, et al 2008	30	678	STRs	dbSNP, HapMap, MilGenomas
6	Duque, et al 2012	849	75	SNPs	dbSNP, HapMap, MilGenomas
7	King Jordán, 2015	60	581	SNPs	dbSNP, HapMap, MilGenomas
8	Medina-Rivas, 2016	94	610,595	SNPs	dbSNP, HapMap, MilGenomas
9	L. Mendoza, et al 2017	170	46	InDels	dbSNP, HapMap, MilGenomas
10	Gómez-Camargo, et al 2015	130	15	STRs	dbSNP, HapMap, MilGenomas
11	B. Martínez, et al 2015	46	78	InDels	dbSNP, HapMap, MilGenomas
12	L. Urbano, et al 2015	500	46	InDels	dbSNP, HapMap, MilGenomas
13	Córdoba, et al. 2012	306	34	InDels	dbSNP, HapMap, MilGenomas
14	Ángel A. Criollo-Rayó	203	100	SNPs	dbSNP, HapMap, MilGenomas
15	Galanter, et al. 2012	54	325	SNPs	dbSNP, HapMap, MilGenomas
16	Moreno, et al 2017	637	30	SNPs	dbSNP, HapMap, MilGenomas
17	C. Vergara et al, 2010	1133	52	SNPs	dbSNP, HapMap, MilGenomas
18	Andrew Conley, et al 2017	100	58,898	SNPs	dbSNP, HapMap, MilGenomas

La revisión bibliográfica, mostró que la mayoría de estudios se centran en los departamentos de la región andina del país, siendo Antioquia el departamento en el cual se han llevado a cabo más estudios, seguido de los departamentos de Chocó y Bolívar, en los demás departamentos solamente se han llevado a cabo entre 1 y 2 estudios correspondientes a ancestría genética (Tabla 2). Los estudios indicados para cada departamento mostraron valores similares entre ellos para la contribución europea, amerindia y africana en cada revisión. Cuando se examinan cada departamento de la región andina, se observa una amplia gama de frecuencias de parentesco entre ellos, manteniéndose la tendencia de un alto porcentaje de ancestría europea, seguido la

ancestría amerindia y por último la ancestría africana. Esta variabilidad si bien puede ser real se debe considerar los sesgos de muestreo, en cada estudio, así como los tipos y números de marcadores utilizados.

Los estimados de ancestría utilizando el panel de 105 AIMs para las fuentes primarias en los departamentos de Antioquia, Atlántico Chocó y Valle del Cauca (Tabla 3), son consistentes a los reportados en la literatura, correlacionándose en un 88%, 98%, 99% y 88% respectivamente lo cual le da robustez a nuestro análisis. (Tabla 2).

**Tabla 2.** Estimaciones de ancestría en diferentes departamentos de la población colombiana

<b>Fuentes Secundarias</b>						
<b>Tipo y N° de Marcadores</b>	<b>Población</b>	<b>N° de Individuos estudiados</b>	<b>% de Ancestría</b>			<b>Referencia</b>
			<b>Europeo</b>	<b>Amerindio</b>	<b>Africano</b>	
106 SNPs		82	59,2	23,6	10,1	1
11 SNPs		80	63,5	26	10,6	2
30 SNPs		119	70,3	15,7	12,1	3
52 SNPs		32	46,6	33,7	19,7	4
678 STRs	Antioquia	20	66	25	9	5
75 SNPs		849	60	28	12	6
581 SNPs		60	74,6	18,1	7,3	7
610,595 SNPs		94	75	18	7	8
325 SNPs		19	52	39	6	15
30 SNPs		637	64	27,5	7,1	16
52 SNPs	Arauca	32	40,5	37,7	21,8	4
46 InDel	Atlántico	50	47,7	27,6	24,7	9
11 SNPs	Bogotá	24	52	45	3	2
11 SNPs		80	23,3	32,9	43,8	2
15 STRs	Bolívar	130	80	10	10	10
78 InDels		46	49,1	29,4	21,5	11
52 SNPs		1133	43	18,6	38,3	17
52 SNPs	Boyacá	80	41,9	38,2	19,9	4
11 SNPs		24	45,4	51,6	3	2
678 STRs	Cundinamarca	19	47	51	2	5
11 SNPs	Caldas	203	59,3	36,4	4,3	2
11 SNPs	Casanare	20	24,5	74,7	8	2
11 SNPs	Cauca	61	19,6	56,9	23,5	2

34 SNPs		306	48	41	11	13
46 InDel		500	39	48	14	12
11 SNPs		170	21,1	10,8	68,1	2
30 SNPs		30	10,1	4,4	83,8	3
52 SNPs		93	23	23,2	53,8	4
46 InDel	Chocó	120	17	7	76	9
610,545 SNPs		106	13,1	11,1	75,8	8
325 SNPs		35	10	13	76	15
58,898 SNPs		100	13	11	16	18
11 SNPs	Huilla	24	39,6	60,8	0	2
52 SNPs		84	40,9	39,6	19,4	4
11 SNPs	Magdalena	26	50	21,8	28,2	2
52 SNPs		78	30,1	51,1	18,8	4
11 SNPs	Nariño	201	32,1	65,2	2,7	2
11 SNPs	Norte de	35	42	53,3	4,7	2
52 SNPs	Santander	32	42	39,9	18,1	4
11 SNPs	Quindío	58	57,3	38,3	4,4	2
11 SNPs	Santander	82	56,2	42,4	1,4	2
52 SNPs		26	41,2	37,5	21,3	4
100	Tolima	203	54	42	3,8	14
11 SNPs	Valle del	124	39,2	39,3	21,5	2
52 SNPs	Cauca	28	41,8	34,8	23,4	4

**Tabla 3.** Estimaciones de ancestría con 105 AIMs autosómicos en 4 departamentos de la población colombiana.

<b>Fuentes Primarias</b>							
<b>Tipo y N° de Marcadores</b>	<b>Población</b>	<b>N° de Individuos estudiados</b>	<b>% de Ancestría</b>			<b>r</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
			<b>Europeo</b>	<b>Amerindio</b>	<b>Africano</b>		
105 SNPs	Antioquia	526	55	29,8	15,25	0,99642319	0,98
105 SNPs	Atlántico	139	46,1	32,4	21,5	0,94209918	0,88
105 SNPs	Chocó	36	24,6	21,4	54	0,99971315	0,99
105 SNPs	Valle del Cauca	148	51,45	33,3	15,3	0,94108268	0,88

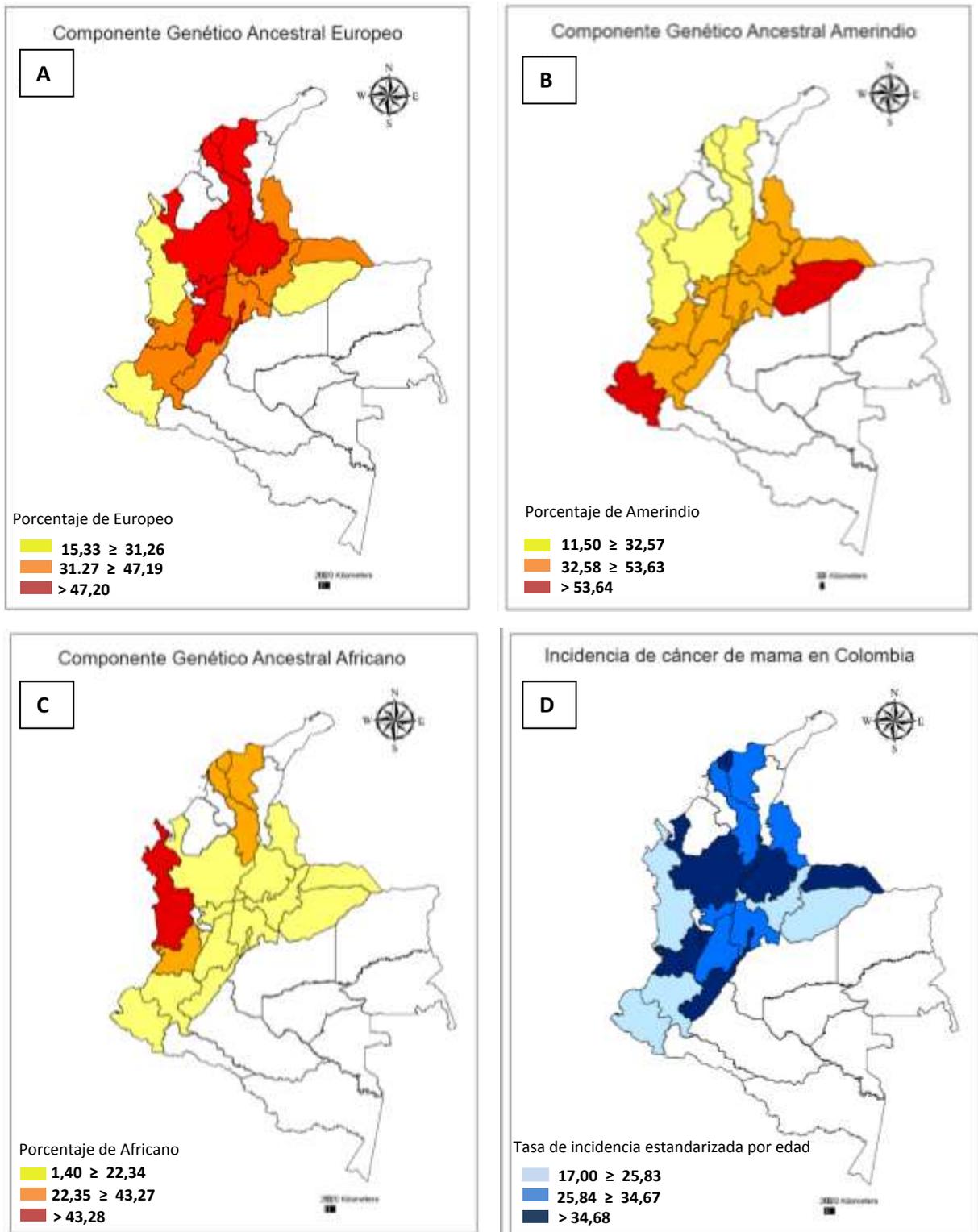
En la tabla 4, se muestra el promedio estimado de ancestría para cada departamento, siendo Antioquia el departamento con un mayor porcentaje de ancestría europea 59,06%, seguido de caldas con 59,3%, Quindío con 57,3% y Santander con 56,2%;

Casanare y Nariño por su parte son los departamentos con mayor componente Amerindio 74,7% y 58,15% respectivamente y el componente africano que es el de mayor proporción en el departamento de Choco 60,0%.

**Tabla 4.** Promedio de estimaciones de ancestría y tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de mama estandarizadas por edad en 19 departamentos de la población colombiana.

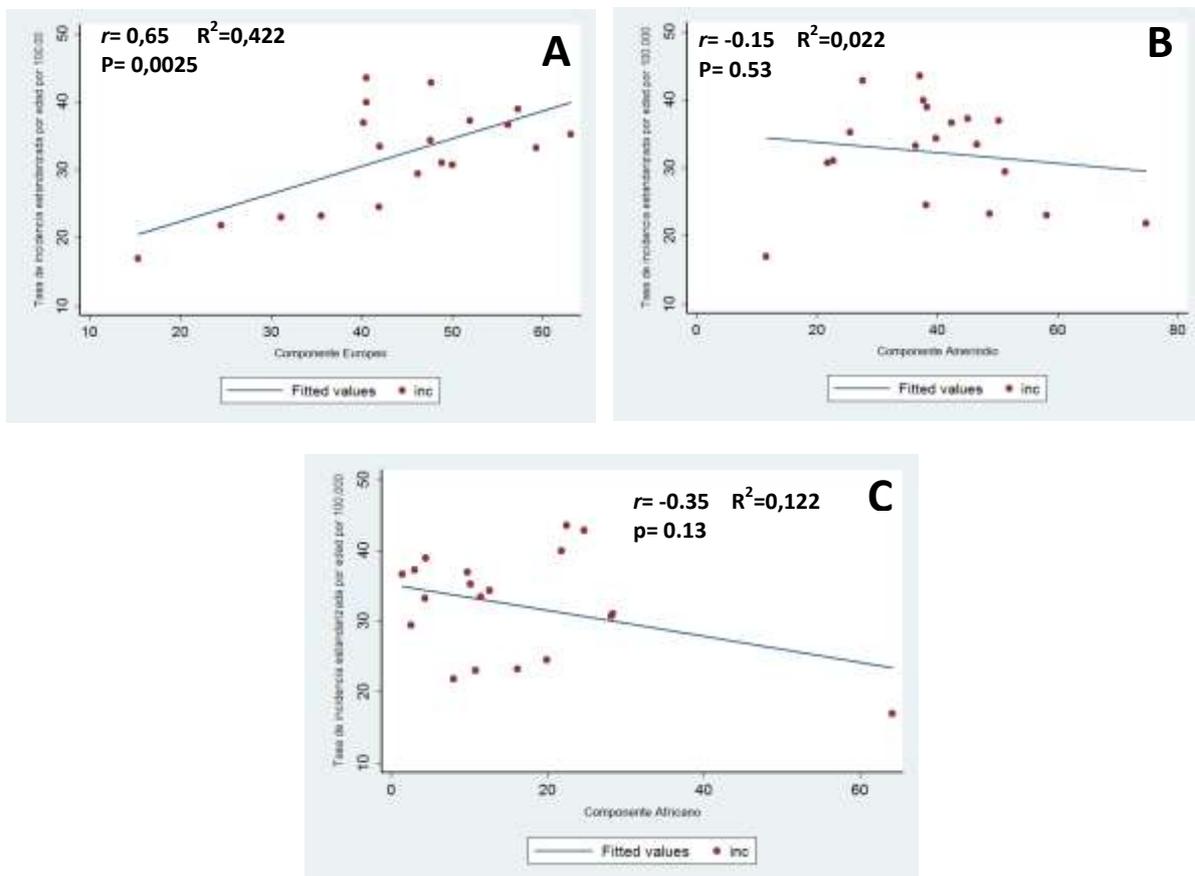
Departamento	Promedio % Ancestría			Tasa de Incidencia estandarizada por edad	Tasa de Mortalidad estandarizada por edad
	Europeo	Amerindio	Africano		
Antioquia	59,06	27,63	12,67	35,2	10,4
Arauca	40,5	37,7	21,8	39,9	10,7
Atlántico	47,7	27,6	24,7	42,8	12,5
Bogotá	52,0	45,0	3,0	37,2	11
Bolívar	48,85	22,725	28,4	31	8,9
Boyacá	41,9	38,2	19,9	24,5	6,9
Cundinamarca	46,2	51,3	2,5	29,4	8,6
Caldas	59,3	36,4	4,3	33,2	11,2
Casanare	24,5	74,7	8,0	21,8	6,1
Cauca	35,53	48,63	16,16	23,2	6,8
Chocó	19,9	16,45	60,0	17	4,8
Huilla	40,25	50,2	9,7	36,9	10,6
Magdalena	50,0	21,8	28,2	30,7	8,8
Nariño	31,1	58,15	10,75	23	5,9
Norte de Santander	42,0	46,6	11,4	33,4	9,4
Quindío	57,3	38,3	4,4	38,9	11,5
Santander	56,2	42,4	1,4	36,6	9,4
Tolima	47,6	39,75	12,55	34,3	10,1
Valle del Cauca	44,15	35,8	20,0	43,5	12,7

**Fig1.** Distribución del componente genético ancestral y la incidencia de cáncer de mama en 19 departamentos que cuentan con registro de ancestría. **A)** Distribución componente ancestral europeo **B)** Distribución del componente ancestral amerindio **C)** Distribución del componente ancestral africano **D)** Distribución de las tasas de incidencia en Colombia.



El componente europeo muestra una amplia distribución a lo largo de la región andina (Fig. 1A), sin embargo el componente amerindio tiende a aumentar en el sur occidente del país (Fig. 1B), mientras que la ancestría africana se concentra en mayor proporción en la región pacífica y tres departamentos de la costa atlántica del territorio nacional (fig. 1C). Así mismo la distribución de la incidencia (fig.1D) sigue un patrón de distribución espacial similar al del componente genético europeo, presentándose las tasas más altas en la región andina y la costa caribe, mientras que las tasas más bajas se observan en los departamentos del sur occidente del país y la región pacífica.

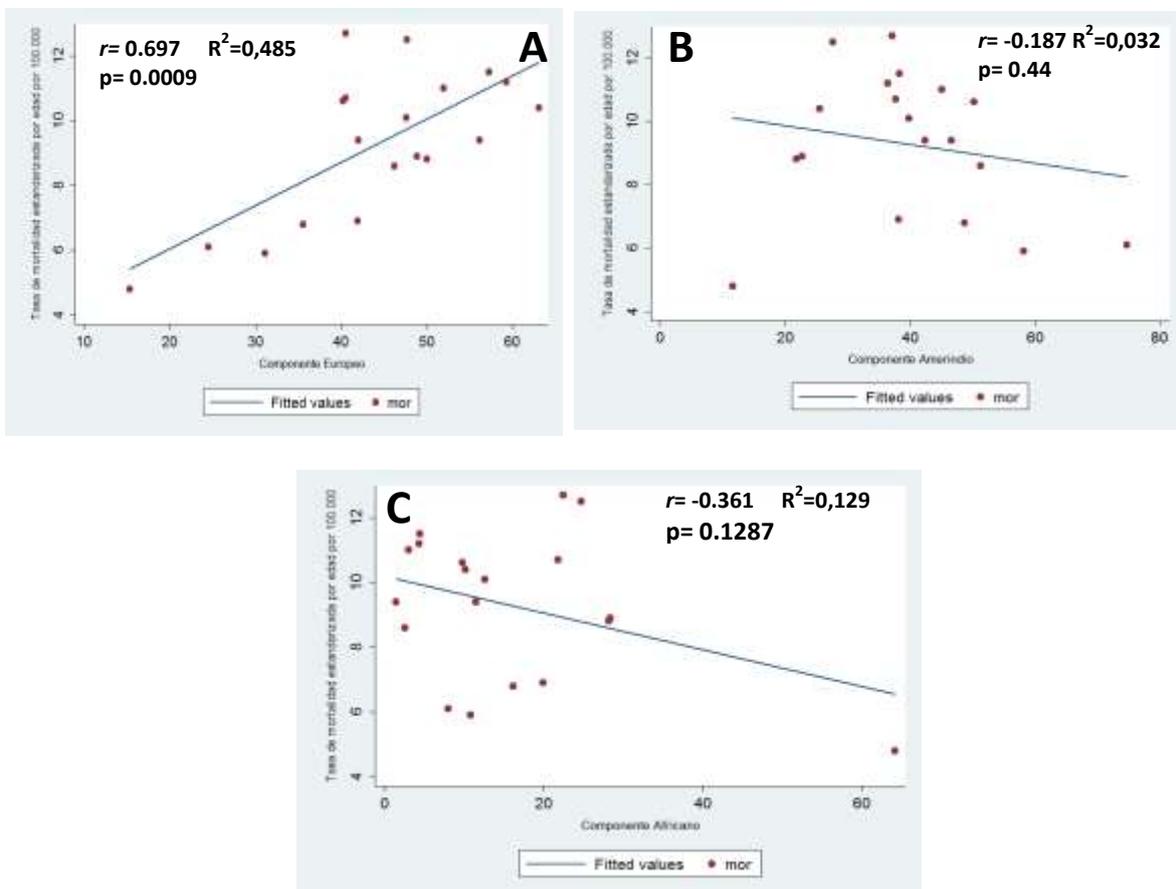
**Figura 2.** Determinación del coeficiente de correlación entre la ancestría genética y la incidencia de cáncer de mama en 19 departamentos de Colombia **A)** Componente europeo **B)** Componente amerindio **C)** Componente africano.



Las pruebas de correlación muestran que la ancestría europea se asoció de manera positiva con la incidencia de cáncer de mama, reportando un  $R^2$  de 0,422 comparado con los componentes amerindios ( $R^2=0.022$   $p=0.53$ ) y africano ( $R^2=0.122$   $p=0.13$ ).

Igualmente cuando se hace la relación con la tasa de mortalidad, se mantiene la tendencia de asociación entre las dos variables, la cual es similar a la de la incidencia, así pues, en la gráfica 2A se muestra la relación directa significativa entre la ancestría europea y la tasa de mortalidad en Colombia ( $R^2=0,485$   $p=0.0009$ ), sin embargo dicha relación se comporta de manera contraria con los componentes amerindio y africano ( $R^2=0,032$   $p=0.44$  y  $R^2=0,129$   $p=0.1287$  respectivamente)

**Grafica 2.** Coeficiente de correlación entre la ancestría genética y la mortalidad por cáncer de mama en 19 departamentos de Colombia **A)** Componente **B)** Componente amerindio **C)** Componente africano.



## 7. DISCUSIÓN

Este es un estudio ecológico, el cual reúne gran parte de los estudios de ancestría realizados en la población colombiana, así como también los datos más actualizados de tasa de incidencia y mortalidad para cáncer de mama en el país reportado por el Instituto Nacional de Cancerología (INC) y los Registros Poblacionales de Cáncer (RPC). A nuestro saber, este es el primer estudio realizado en Colombia, donde se realiza una asociación entre estas dos variables. En otros países, los estudios donde se evalúa la asociación de las disparidades en las tasas de incidencia con el origen étnico se realizaron en poblaciones de Estados Unidos de América, que es una población con baja mezcla genética y donde existen claras diferencias en variables sociodemográficas entre personas de diferentes orígenes étnicos (National Cancer Institute, 2011). Warner *et al* en el 2015, publicó un estudio similar en la población de Trinidad y Tobago en el cual se basó en auto-reporte de ancestría y su relación con la incidencia y mortalidad por cáncer de mama. No obstante en dicho estudio no se utilizan datos genéticos, sino que se utiliza auto-reporte de ancestría para estratificar la población. También un estudio realizado en Noruega entre las diferencias étnicas y la incidencia de cáncer de mama, reportó que la incidencia de cáncer de mama es más alta entre la población nativa de Noruega en comparación con la tasa de incidencia de los inmigrantes que viven en el país (Hjerkind *et al.* 2017).

La estimación de la ancestría para los departamentos de Antioquia, Atlántico y Valle del Cauca a partir de las fuentes primaria, es consistente con la reportada en la literatura y con los estudios reportados en este análisis, por lo cual los estimados de ancestría poblacional obtenidos son confiables teniendo en cuenta el número de marcadores

genéticos utilizados y el análisis de máxima verosimilitud implementado por el programa ADMIXTURE. Por su parte, la revisión sistemática se realizó con la finalidad de darle precisión a los datos, aumentar el número de muestra en cada departamento y de esta manera poder mejorar la robustez y validación externa del análisis, lo cual permitió tener un ajuste en los datos estadísticos de la correlación.

El patrón de mezcla en los 19 departamentos de Colombia incluidos en este estudio, muestra un claro modelo de mezcla trihibrido de la población. Las variaciones que se presentan entre el porcentaje de ancestría de cada componente entre los estudios de un mismo departamento habiendo utilizado un mismo panel de marcadores informativos de ancestría, se puede deber a la discrepancia en la selección de individuos en cada estudio. Algunos son estudios dirigidos a grupos particulares de individuos, o también a las diferencias del estatus socioeconómico de los individuos incluidos en cada estudio.

La distribución espacial de la ancestría, muestra una tendencia en donde los departamentos con mayor ancestría europea (>45%) se ubican en el centro del territorio nacional (Antioquia, Santander, Caldas, Tolima y Quindío) y en la costa caribe (Bolívar y Atlántico). Sin embargo, se observan diferencias considerables en la distribución de la ancestría amerindia en el país, a pesar que no hay datos de ancestría para los demás departamentos del país. En cuanto a la distribución de las tasas de incidencia de cáncer de mama en el país, las tasas más altas se ubican en la región andina, a excepción de los departamentos Nariño, Cauca, Boyacá y Casanare que son los sitios donde la incidencia de cáncer de mama es la más baja, y a su vez son las poblaciones en donde el porcentaje de ancestría amerindia oscila entre 35% y 53.6%.

No obstante, la asociación entre la incidencia de cáncer de mama y el componente genético ancestral, solamente es significativa para la ancestría europea, siendo una correlación moderada directa, el resultado indica la relación directa entre estas dos variables. Igualmente, la mortalidad por cáncer de mama sigue un patrón de comportamiento similar al de la incidencia, manteniéndose una correlación moderada positiva. De acuerdo a nuestros datos se observa que al aumentar la proporción de ancestría europea aumenta también la incidencia y mortalidad por cáncer de mama (Fig. 2A y 3A). Esto es consistente con otros estudios en los cuales se ha establecido que tener una ascendencia europea supone un riesgo para cáncer de mama (OR para un aumento del 25% en la ancestría europea 1,79; IC 95%, 1,28 a 2,79;  $p < 0,001$ ) (Fejerman *et al*, 2008).

Por el contrario, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la incidencia por cáncer de mama en la población colombiana y los componentes amerindio y africano, ya que solo explican la variabilidad de la incidencia en un 2.2% y 12.2% respectivamente, y la mortalidad en un 3.2% y 12.9%, este porcentaje muestra una baja relación entre las variables, esto puede deberse a la asociación inversa entre el porcentaje de ascendencia nativa americana y el riesgo de cáncer de mama que se ha descrito en otros estudios, (OR 1,39, IC 95% 1.00-1.92) (Lisa M. Hines, *et al*, 2017) (Natalie J. Engmann *et al*, 2017). No obstante, estos resultados deben ser interpretados con precaución, dado que los estudios previos se han realizado en poblaciones con porcentajes de mezcla diferentes a la población colombiana.

## 9. CONCLUSIONES, PERSPECTIVAS Y LIMITACIONES

La relación entre el componente genético ancestral y la incidencia de cáncer de mama en Colombia, únicamente mostro una asociación estadísticamente significativa directa con el componente ancestral europeo, en donde hay una tendencia que a mayor ancestría europea en una población, mayor serán los índices de incidencia en la misma.

Así mismo la distribución del porcentaje de componente genético ancestral en el país tiene patrones muy marcados, siendo la región andina donde se presentan los porcentajes más altos de ancestría europea, y en la región pacífica y caribe los valores más altos de ancestría africana y hacia el sur occidente del país tienden a aumentar los valores de ancestría amerindia. En cuanto a la incidencia del cáncer de mama en el país tiene un comportamiento similar a la distribución de la ancestría europea con algunas excepciones en departamentos como Arauca y Valle del Cauca.

Es importante mencionar que estos datos son exploratorios y tratan de solidificar hipótesis y hacer estimaciones globales acerca de la asociación entre las dos variables en consideración, además, Colombia es un país gran la variabilidad étnica y cultural y es posible que los factores sociodemográficos asociados con el cáncer mama sean variables de confusión para la establecer una asociación, Igualmente las diferencias en las tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de mama, también se ven afectadas por los factores socioeconómicos y/o desigualdad en el acceso a la utilización del sistema de salud en el país, por lo cual habría que considerarse cuales son los determinantes sociales que también contribuyen a las disparidades que se presentan en las tasas la incidencia y mortalidad por cáncer de mama entre los departamentos.

De igual forma, en un estudio de esta naturaleza hay limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados, puesto que la cantidad de datos de ancestría son limitados puesto que solo se encontraron reportes de mezcla genética para 19 de 32 departamentos de Colombia. Además, que la generalización de los hallazgos no puede extrapolarse a otras poblaciones, debido a las diferencias que pueden haber en los patrones de mezcla entre las diferentes poblaciones.

## BIBLIOGRAFIA

- Adhikari, K., Chacón-Duque, J. C., Mendoza-Revilla, J., Fuentes-Guajardo, M., & Ruiz-Linares, A. (2017). The genetic diversity of the Americas. *Annual review of genomics and human genetics*, 18, 277-296.
- Bamshad, Michael, Stephen Wooding, Benjamin A. Salisbury, y J. Claiborne Stephens. 2004. “Deconstructing the relationship between genetics and race”. *Nature Reviews Genetics* 5 (8): 598–609. doi:10.1038/nrg1401.
- Chacón-Duque, Juan Camilo, Kaustubh Adhikari, Efren Avendaño, Omer Campo, Ruth Ramirez, Winston Rojas, Andrés Ruiz-Linares, Berta Nelly Restrepo, y Gabriel Bedoya. 2014. “African genetic ancestry is associated with a protective effect on Dengue severity in colombian populations”. *Infection, Genetics and Evolution* 27: 89–95. doi:10.1016/j.meegid.2014.07.003.
- Criollo-Rayo, A. A., Bohórquez, M., Prieto, R., Howarth, K., Culma, C., Carracedo, A., ... & CHIBCHA Consortium. (2018). Native American gene continuity to the modern admixed population from the Colombian Andes: implication for biomedical, population and forensic studies. *Forensic Science International: Genetics*.
- DeSantis, C. E., F. Bray, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent, B. O. Anderson, y A. Jemal. 2015. “International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates”. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 24 (10): 1495–1506. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0535.
- Engmann, N. J., Ergas, I. J., Yao, S., Kwan, M. L., Roh, J. M., Ambrosone, C. B., & Fejerman, L. (2017). Genetic Ancestry Is not Associated with Breast Cancer Recurrence or Survival in US Latina Women Enrolled in the Kaiser Permanente Pathways Study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 26(9), 1466-1469.
- Fejerman, Laura, Christopher A Haiman, David Reich, Arti Tandon, Rahul C Deo, Esther M John, Sue A Ingles, et al. 2009. “An admixture scan in 1,484 African American women with breast cancer.” *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 18 (11): 3110–17. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0464.
- Fejerman, Laura, Esther M. John, Scott Huntsman, Kenny Beckman, Shweta Choudhry, Eliseo Perez-Stable, Esteban González Burchard, y Elad Ziv. 2008. “Genetic ancestry and risk of breast cancer among U.S. Latinas”. *Cancer Research* 68 (23): 9723–28. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-2039.
- Fejerman, Laura, Mariana C. Stern, Esther M. John, Gabriela Torres-Mejía, Lisa M. Hines, Roger K. Wolff, Kathy B. Baumgartner, et al. 2015. “Interaction between common breast cancer susceptibility variants, genetic ancestry, and nongenetic risk factors in Hispanic women”. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 24 (11): 1731–38. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0392.
- Ferlay, Jacques, Isabelle Soerjomataram, Rajesh Dikshit, Sultan Eser, Colin Mathers, Marise Rebelo, Donald Maxwell Parkin, David Forman, y Freddie Bray. 2015.

- “Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012”. *International Journal of Cancer* 136 (5): E359–86. doi:10.1002/ijc.29210.
- Fernando Rondón González & y Guillermo Barreto. 2013. “Estructura genética, ancestralidad y su relación con los estudios en salud humana”. [https://www.researchgate.net/profile/Guillermo\\_Barreto2/publication/259482650\\_Estructura\\_genetica\\_ancestralidad\\_y\\_su\\_relacion\\_con\\_los\\_estudios\\_en\\_salud\\_humana/links/0deec52c22172e3802000000/Estructura-genetica-ancestralidad-y-su-relacion-con-los-estudios-](https://www.researchgate.net/profile/Guillermo_Barreto2/publication/259482650_Estructura_genetica_ancestralidad_y_su_relacion_con_los_estudios_en_salud_humana/links/0deec52c22172e3802000000/Estructura-genetica-ancestralidad-y-su-relacion-con-los-estudios-).
- Galanter, J. M., Fernandez-Lopez, J. C., Gignoux, C. R., Barnholtz-Sloan, J., Fernandez-Rozadilla, C., Via, M., ... & Jimenez-Sanchez, G. (2012). Development of a panel of genome-wide ancestry informative markers to study admixture throughout the Americas. *PLoS genetics*, 8(3), e1002554.
- Garavito, G., Martinez, B., Builes, J. J., Aguirre, D., Mendoza, L., Afanador, C. H., ... & Marrugo, J. (2015). Indels markers set and ancestry estimates in a population sample from Atlantic Department of Colombia. *Forensic Science International: Genetics Supplement Series*, 5, e177-e178.
- Gonzalez, M. 2014. “Cáncer de mama en Colombia”. *Medicina* 36 (4): 344–52.
- González Mariño, Mario Arturo. 2016. “Causas de muerte por cáncer de mama en Colombia”. *Revista de Salud Pública* 18 (3): 344. doi:10.15446/rsap.v18n3.30483.
- Globocan Cancer Observatory, Cancer Today-IARC, 2018,. World Health Organization. on <http://gco.iarc.fr/today/home>.
- Herrera-Paz, E. F. (2013). La genética de poblaciones y el origen de la diversidad humana. *Rev Med Hond*, 81(1).
- Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/> SEER data submission, posted to the SEER website.
- Hjerkind, Kirsti V., Samera A. Qureshi, Bjørn Møller, Elisabete Weiderpass, Dennis Deapen, Bernadette Kumar, y Giske Ursin. 2017. “Ethnic differences in the incidence of cancer in Norway”. *International Journal of Cancer* 140 (8): 1770–80. doi:10.1002/ijc.30598.
- Ibarra, Adriana, Ana Freire-Aradas, Martha Martínez, Manuel Fondevila, German Burgos, Mauricio Camacho, Henry Ostos, et al. 2014. “Comparison of the genetic background of different Colombian populations using the SNPforID 52plex identification panel”. *International Journal of Legal Medicine* 128 (1): 19–25. doi:10.1007/s00414-013-0858-z.
- Incidence, Purpose, Methods Data, High-cost Diseases Office, Alto Costo, The Oi, Conclusion Because, The Colombian, National Superinten-, y Empresas Promo-. 2017. “Incidence and Prevalence of Cancer in Colombia : The Methodology Used Matters”, 1–7.
- Joshi, N., Kannan, S., Kotian, N., Bhat, S., Kale, M., & Hake, S. (2014). Interleukin 6–174G> C polymorphism and cancer risk: meta-analysis reveals a site dependent

differential influence in Ancestral North Indians. *Human immunology*, 75(8), 901-908

- Moreno, D. J., Pino, S., Ríos, Á., Lopera, F., Ostos, H., Via, M., & Bedoya, G. (2017). Genetic Ancestry and Susceptibility to Late-Onset Alzheimer Disease (LOAD) in the Admixed Colombian Population. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 31(3), 225-231.
- Lauby-Secretan, Béatrice, Chiara Scoccianti, Dana Loomis, Lamia Benbrahim-Tallaa, Véronique Bouvard, Franca Bianchini, y Kurt Straif. 2015. "Breast-Cancer Screening — Viewpoint of the IARC Working Group". *New England Journal of Medicine* 372 (24). Massachusetts Medical Society: 2353–58. doi:10.1056/NEJMSr1504363.
- Lifetime, Limited, y Architectural Shingles. 1997. "The Beauty of" 37 (2): 118–19. doi:10.1126/science.1084991.
- Lisa M. Hines, Rebecca L. Sedjo, Tim Byers, Esther M. John, Laura Fejerman, Mariana C. Stern, Kathy B. Baumgartner, Anna R. Giuliano, Gabriela Torres-Mejia, Roger K. Wolff, Kylie K. Harrall and Martha L. Slattery. 2017. "The Interaction between Genetic Ancestry and Breast Cancer Risk Factors among Hispanic Women: The Breast Cancer Health Disparities Study". *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 26 (5): 692–701. doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-0721.
- Lopera, Esteban A., Baena, Armando., Florez, Victor., Montiel, Jehidys., Duque, Constanza., Ramirez, Tatiana., Borrero, Mauricio., Cordoba, Carlos M., Rojas, Fredy., Pareja, Rene., Bedoya, Astrid M., Bedoya, Gabriel., Sanchez, Gloria I., (2014). Unexpected inverse correlation between Native American ancestry and Asian American variants of HPV16 in admixed Colombian cervical cancer cases. *Infection, Genetics and Evolution*, 28, 339-348.
- Lozano-Ascencio, Rafael, Héctor Gómez-Dantés, Sarah Lewis, Luisa Torres-Sánchez, y Lizbeth López-Carrillo. 2009. "Tendencias del cáncer de mama en América Latina y el Caribe". *Salud Pública de México* 51 (3): s147–56. doi:10.1590/S0036-36342009000800004.
- Mahoney, M. C., T. Bevers, E. Linos, y W. C. Willett. 2008. "Opportunities and Strategies for Breast Cancer Prevention Through Risk Reduction". *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 58 (6). American Cancer Society: 347–71. doi:10.3322/CA.2008.0016.
- Martínez, B., Builes, J. J., Aguirre, D., Mendoza, L., Afanador, C. H., Meza, C., & Marrugo, J. (2015). Ancestry background of a population sample from Bolivar Department, Colombia. *Forensic Science International: Genetics Supplement Series*, 5, e170-e171.
- Mendoza, L., Aguirre, D. P., & Builes, J. J. (2017). Ancestry evaluation of an Afro-descendant population sample of the department of Chocó-Colombia. *Forensic Science International: Genetics Supplement Series*, 6, e292-e293.
- Medina-Rivas, M. A., Norris, E. T., Rishishwar, L., Conley, A. B., Medrano-Trochez, C., Valderrama-Aguirre, A., ... & Jordan, I. K. (2016). Chocó, Colombia: a hotspot of human biodiversity. *Revista biodiversidad neotropical*, 6(1), 45.

- McKeigue, P M. 1997. "Mapping genes underlying ethnic differences in disease risk by linkage disequilibrium in recently admixed populations." *American journal of human genetics* 60 (1). Elsevier: 188–96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8981962>.
- McKeigue, Paul M. 1998. "Mapping Genes That Underlie Ethnic Differences in Disease Risk: Methods for Detecting Linkage in Admixed Populations, by Conditioning on Parental Admixture". *The American Journal of Human Genetics* 63 (1): 241–51. doi:10.1086/301908.
- Ministerio de salud y proteccion social. 2012. "El cáncer de mama: un problema creciente en Colombia". *Instituto Nacional de Cancerología* 4 (2): 12. <http://www.cancer.gov.co/>
- Moreno, D. J., Ruiz, S., Ríos, Á., Lopera, F., Ostos, H., Via, M., & Bedoya, G. (2017). Association of GWAS top genes with late-onset Alzheimer's disease in Colombian population. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 32(1), 27-35.
- Ospina M, Martha L. 2015. "Observatorio Nacional de Cáncer Colombia". *Revista Facultad Nacional de Salud Pública* 33 (2). doi:10.17533/udea.rfnsp.v33n2a13.
- Pardo Ramos Constanza; Cendales Duarte Ricardo. 2015. *Incidencia, mortalidad y prevalencia de Cáncer en Colombia 2007-2011*. Editado por Instituto Nacional de Cancerología-ESE Colombia. 1aed. Bogotá. D.C. <http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/incidencia1.pdf>.
- Rojas, Winston, María Victoria Parra, Omer Campo, María Antonieta Caro, Juan Guillermo Lopera, William Arias, Constanza Duque, et al. 2010. "Genetic make up and structure of Colombian populations by means of uniparental and biparental DNA markers". *American Journal of Physical Anthropology* 143 (1): 13–20. doi:10.1002/ajpa.21270.
- Rosenberg, N. A., JK Pritchard, James L Weber, HM Cann, Kenneth K. Kidd, LA Zhivotovsky, y FW Feldman. 2010. "Genetic Structure of Human Populations". *Science* 298 (5602): 1–6. doi:10.1126/science.1078311.
- Rotimi, Charles N., y Lynn B. Jorde. 2010. "Ancestry and Disease in the Age of Genomic Medicine". *New England Journal of Medicine* 363 (16): 1551–58. doi:10.1056/NEJMra0911564.
- Rudolph, Anja, Jenny Chang-Claude, y Marjanka K. Schmidt. 2016. "Gene-environment interaction and risk of breast cancer". *British Journal of Cancer* 114 (2). Nature Publishing Group: 125–33. doi:10.1038/bjc.2015.439.
- Ruiz-Linares, Andrés, Kaustubh Adhikari, Victor Acuña-Alonzo, Mirsha Quinto-Sanchez, Claudia Jaramillo, William Arias, Macarena Fuentes, et al. 2014. "Admixture in Latin America: Geographic Structure, Phenotypic Diversity and Self-Perception of Ancestry Based on 7,342 Individuals". Editado por Anna Di Rienzo. *PLoS Genetics* 10 (9). Public Library of Science: e1004572. doi:10.1371/journal.pgen.1004572.
- Salzano, Francisco Mauro, y Mónica Sans. 2014. "Interethnic admixture and the

- evolution of Latin American populations”. *Genetics and Molecular Biology* 37 (1 SUPPL. 1): 151–70. doi:10.1590/S1415-47572014000200003.
- Serrano-Gómez, Silvia J., María Carolina Sanabria-Salas, Jone Garay, Melody C. Baddoo, Gustavo Hernández-Suarez, Juan Carlos Mejía, Oscar García, Lucio Miele, Laura Fejerman, y Jovanny Zabaleta. 2017. “Ancestry as a potential modifier of gene expression in breast tumors from Colombian women”. *PLoS ONE* 12 (8): 1–21. doi:10.1371/journal.pone.0183179.
- Shriver, Mark D., Esteban J Parra, Sonia Dios, Carolina Bonilla, Heather Norton, Celina Jovel, Carrie Pfaff, et al. 2003. “Skin pigmentation, biogeographical ancestry and admixture mapping.” *Human genetics* 112 (4): 387–99. doi:10.1007/s00439-002-0896-y.
- Stern, Mariana C., Laura Fejerman, Rina Das, V. Wendy Setiawan, Marcia R. Cruz-Correa, Eliseo J. Perez-Stable, y Jane C. Figueiredo. 2016. “Variability in Cancer Risk and Outcomes Within US Latinos by National Origin and Genetic Ancestry”. *Current Epidemiology Reports* 3 (3). Current Epidemiology Reports: 181–90. doi:10.1007/s40471-016-0083-7.
- Steward, B.W., y C. P. Wild. 2014. “World Cancer Report 2014”. doi:9283204298.
- Torres, D., J. Lorenzo Bermejo, M. U. Rashid, I. Briceño, F. Gil, A. Beltran, V. Ariza, y U. Hamann. 2017. “Prevalence and Penetrance of BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations in Colombian Breast Cancer Patients”. *Scientific Reports* 7 (1). Nature Publishing Group: 4713. doi:10.1038/s41598-017-05056-y.
- Urbano, L., Portilla, E. C., Muñoz, W., Sierra-Torres, C. H., Bolaños, H., Arboleda, Y., ... & Salgar, M. (2015). Ancestral genetic composition in a population of South Western Colombian using autosomal AIM-INDELS. *Forensic Science International: Genetics Supplement Series*, 5, e189-e190.
- Vergara, C., Caraballo, L., Mercado, D., Jimenez, S., Rojas, W., Rafaels, N., ... & Duque, C. (2009). African ancestry is associated with risk of asthma and high total serum IgE in a population from the Caribbean Coast of Colombia. *Human genetics*, 125(5-6), 565-579.
- Warner, Wayne A., Robert L. Morrison, Tammy Y. Lee, Tanisha M. Williams, Shelina Ramnarine, Veronica Roach, Simeon Slovacek, et al. 2015. “Associations among ancestry, geography and breast cancer incidence, mortality, and survival in Trinidad and Tobago”. *Cancer Medicine* 4 (11): 1742–53. doi:10.1002/cam4.503.
- Weigelt, Britta, Felipe C. Geyer, y Jorge S. Reis-Filho. 2010. “Histological types of breast cancer: How special are they?” *Molecular Oncology* 4 (3). Elsevier B.V: 192–208. doi:10.1016/j.molonc.2010.04.004.
- Yasmin, R., Siraj, S., Hassan, A., Khan, A. R., Abbasi, R., & Ahmad, N. (2015). Epigenetic regulation of inflammatory cytokines and associated genes in human malignancies. *Mediators of inflammation*, 2015.
- Zippin, C, y N L Petrakis. 1971. “Identification of high risk groups in breast cancer”. *Cancer* 28 (6): 1381–87.

