

## Caracterización clínica y molecular de variantes en el gen *CHEK2* en pacientes mexicanos con cáncer de mama

Marcela A. De La Fuente-Hernández<sup>1</sup> , Silvia Vidal-Millán<sup>1</sup> , Paulina Ma. Núñez-Martínez<sup>1</sup> ,  
Yuliana Sánchez-Contreras<sup>1</sup> , Verónica Z. Fragoso-Ontiveros<sup>1</sup> , Ma. de la Luz Mejía-Aguayo<sup>1</sup> ,  
Miguel Á. Sarabia-Sánchez<sup>2</sup> , Abraham Pedroza-Torres<sup>1,3</sup> , Claudia H. Arce-Salinas<sup>4</sup>   
y Rosa Ma. Alvarez-Gómez<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Clínica de Cáncer Hereditario; <sup>2</sup>Investigación Básica; <sup>3</sup>Cátedra SECIHTI, Clínica de Cáncer Hereditario; <sup>4</sup>Servicio de Tumores Mamaros. Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

### Resumen

**Antecedentes:** El cáncer de mama es el de mayor incidencia y mortalidad en el mundo. Variantes germinales en genes de alto riesgo son reconocidas como causa de este cáncer. Las variantes en *CHEK2* resultan de interés como indicadores de predisposición a cáncer, sin embargo la información es insuficiente. **Objetivo:** Caracterizar variantes germinales en *CHEK2* en una cohorte de pacientes mexicanos con cáncer de mama. **Método:** El ADN genómico de 2,165 pacientes con cáncer de mama se analizó por paneles de secuenciación de genes asociados a cáncer, incluyendo *CHEK2*. Las variantes en *CHEK2* se confirmaron mediante secuenciación capilar, se anotaron y clasificaron con base en las directrices del American College of Medical Genetics (ACMG) empleando ClinVar y Franklin. **Resultados:** Noventa y un pacientes con cáncer de mama portaron al menos una variante en *CHEK2*, siendo 32 variantes distintas. Cincuenta y ocho de los 91 portaron al menos una variante patogénica o probablemente patogénica en *CHEK2*. La evidencia clínica permitió orientar dos de diez variantes con conflicto de interpretación a probablemente patogénica. **Conclusiones:** Este trabajo demuestra el espectro de variantes en *CHEK2* en pacientes con cáncer de mama, lo que puede llevar a una mejor comprensión, diagnóstico y asesoramiento genético en esta población.

**Palabras clave:** Cáncer de mama hereditario. Variantes germinales. *CHEK2*. Secuenciación de nueva generación.

### Clinical and molecular characterization of variants in the *CHEK2* gene in Mexican patients with breast cancer

#### Abstract

**Background:** Breast cancer is the most common and lethal cancer worldwide. Germline variants in high-risk genes have been implicated in the development of this cancer. *CHEK2* variants are of interest as cancer predisposition markers, but data are lacking. **Objective:** To characterize germline variants in *CHEK2* in a cohort of Mexican patients with breast cancer. **Method:** Genomic DNA from 2,165 patients with breast cancer was analyzed using sequencing panels for cancer-associated genes, including *CHEK2*. Variants of *CHEK2* were confirmed by capillary sequencing, annotated, and classified according to American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) guidelines using ClinVar and Franklin. **Results:** Ninety-one patients with breast cancer carried at least one *CHEK2* variant, including 32 different variants. Fifty-eight of the 91 patients carried at least one pathogenic or likely pathogenic *CHEK2* variant. Clinical evidence allowed us to classify 2 of 10 variants

#### \*Correspondencia:

Rosa Ma. Alvarez-Gómez  
E-mail: rosamag2@hotmail.com

Fecha de recepción: 30-05-2025  
Fecha de aceptación: 22-09-2025  
DOI: 10.24875/j.gamo.25000062

Disponible en internet: 30-10-2025  
Gac Mex Oncol. 2025;24(4):149-158  
www.gamo-smeo.com

2565-005X/© 2025 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

with conflicting interpretations as likely pathogenic. **Conclusions:** This study demonstrates the spectrum of variants in *CHEK2* in patients with breast cancer, which may lead to a better understanding, diagnosis and genetic counseling in this population.

**Keywords:** Hereditary breast cancer. Germline variants. *CHEK2*. Next generation sequencing.

## Introducción

Las modificaciones o mutaciones genéticas, conocidas como variantes, forman parte de las causas del desarrollo del cáncer. Se estima que hasta el 10% del total de todos los tipos de neoplasias se originan en consecuencia de una variante de línea germinal en algún miembro del grupo de genes considerados de alta susceptibilidad<sup>1</sup>. Los genes de alta susceptibilidad son aquellos en quienes una variante patogénica confiere un riesgo de moderado a alto para el desarrollo del cáncer, y al menos el 5% de individuos con dicha variante desarrollan cáncer<sup>1</sup>.

En la actualidad, el cáncer de mama es un problema mundial de salud pública, es la neoplasia maligna de mayor incidencia y una de las principales causas de mortalidad por cáncer en mujeres de todo el mundo<sup>2,3</sup>. Es importante señalar que entre el 15 y 20% de pacientes con cáncer de mama poseen un componente hereditario, donde los genes de baja y moderada penetrancia forman parte de la génesis de la enfermedad<sup>4,5</sup>. Particularmente en el cáncer de mama existen medidas de prevención secundaria y terciaria, tanto quirúrgica como farmacológica, que recaen en gran parte, por la identificación de variantes germinales en genes de alta predisposición. La mayor evidencia de su beneficio se ha documentado en mujeres portadoras de variantes en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, ya que el riesgo para padecer cáncer de mama puede ser tan alto como de un 60-72% para *BRCA1* y del 55 al 69% para *BRCA2* a lo largo de la vida<sup>6,7</sup>.

Así como sucede con *BRCA1* y *BRCA2*, en el área clínica han sido de suma importancia otras variantes de línea germinal en genes involucrados en mecanismos de reparación del ADN y regulación de los puntos de control del ciclo celular<sup>8</sup>. Dentro de estos mecanismos, las alteraciones en la vía de señalización ATM-CHK2-p53 contribuyen a la transformación maligna<sup>9</sup>. La *CHK2* es una cinasa de serina/treonina que desempeña un papel crucial en la respuesta al daño del ADN y participa en el control del ciclo celular. Tras la activación por la proteína ATM en respuesta a roturas de doble cadena del ADN, la *CHK2* fosforila diversos sustratos, incluyendo *BRCA1*, *BRCA2*, p53 y *CDC25*, promoviendo así la reparación del ADN, la detención del ciclo celular y la apoptosis<sup>10,11</sup>. La *CHK2* contiene tres

dominios funcionales conservados: SCD (*SQ/TQ cluster domain*) en el amino terminal, FHA (*forkhead-associated domain*) y KD (*kinase domain*) en el carboxilo terminal<sup>12</sup>. *CHK2* es codificado por *CHEK2*, que en humanos se localiza en el cromosoma 22 (22q12.1) con un tamaño de 54 kb<sup>13</sup>. A pesar de que las variantes en *CHEK2* se definen como riesgo moderado para el desarrollo de diversos tipos de cáncer, esto a partir de un análisis de variantes de genes funcionalmente relacionados con *BRCA1* y *BRCA2*, se clasifican de penetrancia intermedia para el cáncer de mama, debido al bajo porcentaje de casos<sup>14</sup>.

Actualmente el cáncer de mama es un problema mundial de salud pública, siendo la neoplasia maligna de mayor incidencia y una de las principales causas de muerte por cáncer en mujeres de todo el mundo<sup>2,3</sup>. Aunque la mayoría de los casos de cáncer de mama son de origen esporádico, se estima que entre el 5 y 10% se debe a componente hereditario asociado a variantes patogénicas en genes de susceptibilidad al desarrollo de cáncer<sup>2,7</sup>. En los últimos años se ha reportado un conjunto de genes que, pese a ser considerados de riesgo moderado, contribuyen significativamente a la predisposición hereditaria al cáncer de mama<sup>7,11</sup>. Tal es el caso de *CHEK2*, cuya variante c.1100delC duplica el riesgo de cáncer de mama<sup>15</sup>. Sin embargo, es una variante ausente en poblaciones específicas, como se reportó en la población turca<sup>16</sup>, por lo que destaca la necesidad de caracterizar otras variantes. Además, los hallazgos del grupo de Rana mostraron que el 74.5% de participantes que se realizaron un análisis genético y tuvieron variantes patogénicas en *CHEK2*, también fueron pacientes con cáncer. Incluso mostraron que hay variantes de *CHEK2* sin relación con tipos de cáncer distintos a cáncer de mama, mientras que otras variantes de *CHEK2*, al calcularse la *odds ratio* (OR) tuvieron una asociación no solo con cáncer de mama, sino también con cáncer de tiroides y renal, pero no así para el cáncer colorrectal. Es importante mencionar que este estudio se enfocó solo en variantes patogénicas de *CHEK2*, dejando por esclarecer las implicaciones de variantes de significado incierto<sup>17</sup>. Tomando en cuenta que se estima que variantes patogénicas en *CHEK2* se identifican en aproximadamente el 1.08% del total de pacientes con

cáncer de mama<sup>18,19</sup>. Es necesaria una mayor evidencia para fundamentar el impacto de las variantes germinales en *CHEK2*, patogénicas y de significado incierto, sobre los pacientes con cáncer de mama para favorecer una mejor atención y detección temprana en los portadores sanos.

El objetivo del presente trabajo fue analizar las variantes germinales en *CHEK2* en una cohorte de pacientes mexicanos diagnosticados con cáncer de mama, a partir de los datos de secuenciación empleando un panel multigenes. La descripción también incluyó las características moleculares y clínico-patológicas de cada paciente, con el fin de contribuir a una comprensión integral acerca de la repercusión de estas variantes en pacientes con cáncer de mama.

## Método

### Pacientes

El presente trabajo es un estudio de un solo centro, que consiste en un análisis retrospectivo de una cohorte de 3,401 pacientes con diagnóstico de cáncer del Instituto Nacional de Cancerología. Los pacientes fueron referidos para su valoración al servicio de la Clínica del Cáncer Hereditario entre marzo de 2016 y marzo de 2023. Los criterios de inclusión para el estudio fueron ser paciente de la institución con diagnóstico de cáncer de mama con sospecha de cáncer hereditario y contar con un consentimiento informado para el análisis molecular de su ADN por un panel de genes de predisposición a cáncer. Se realizó la historia clínica y genética de todos los pacientes participantes y se confirmó que cumplieron con los criterios de inclusión. Se realizó la genealogía de por lo menos tres generaciones y la exploración física completa, así como los estudios de extensión necesarios para corroborar el diagnóstico. Se les brindó un asesoramiento genético antes y después del análisis. Para la realización de este trabajo se contó con la aprobación del comité de bioética de la institución (Ref/INCAN/CI/0179/20224) y para su análisis se siguieron las recomendaciones de la guía internacional de STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*).

### Procesamiento de muestras y secuenciación de próxima generación

El ADN genómico se extrajo a partir de 4 ml de sangre periférica de cada paciente, obtenida por venopunción y utilizando el kit comercial de purificación de

ADN genómico Wizard (Promega, Madison, WI, EE.UU.). La secuenciación de próxima generación (NGS, *next generation sequencing*) se realizó en la plataforma comercial Illumina (Illumina, San Diego, CA, EE.UU.). Realizamos la secuenciación del exoma completo (WES, *whole exome sequencing*) del ADN utilizando cuatro paneles distintos que comprenden de 70 a 322 genes asociados al cáncer, incluyendo a *CHEK2* en todos los casos. Se analizaron 40 muestras de pacientes con el panel de genes de susceptibilidad a cáncer del MD Anderson (322 genes), 36 muestras de pacientes con el *Panel Hereditary Cancer Solution v2.0*, Illumina (84 genes), 12 muestras de pacientes con el *Panel Invitae Multi-Cancer* (84 genes) y 3 muestras de pacientes con el *Panel CentoCancer sequencing and NGS-based CNV analyses* (70 genes). Las bibliotecas NGS dirigidas se generaron a partir de 100 ng de ADN, que se cuantificó utilizando Qubit (ThermoFisher Scientific), de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

### Validación de los datos de secuenciación

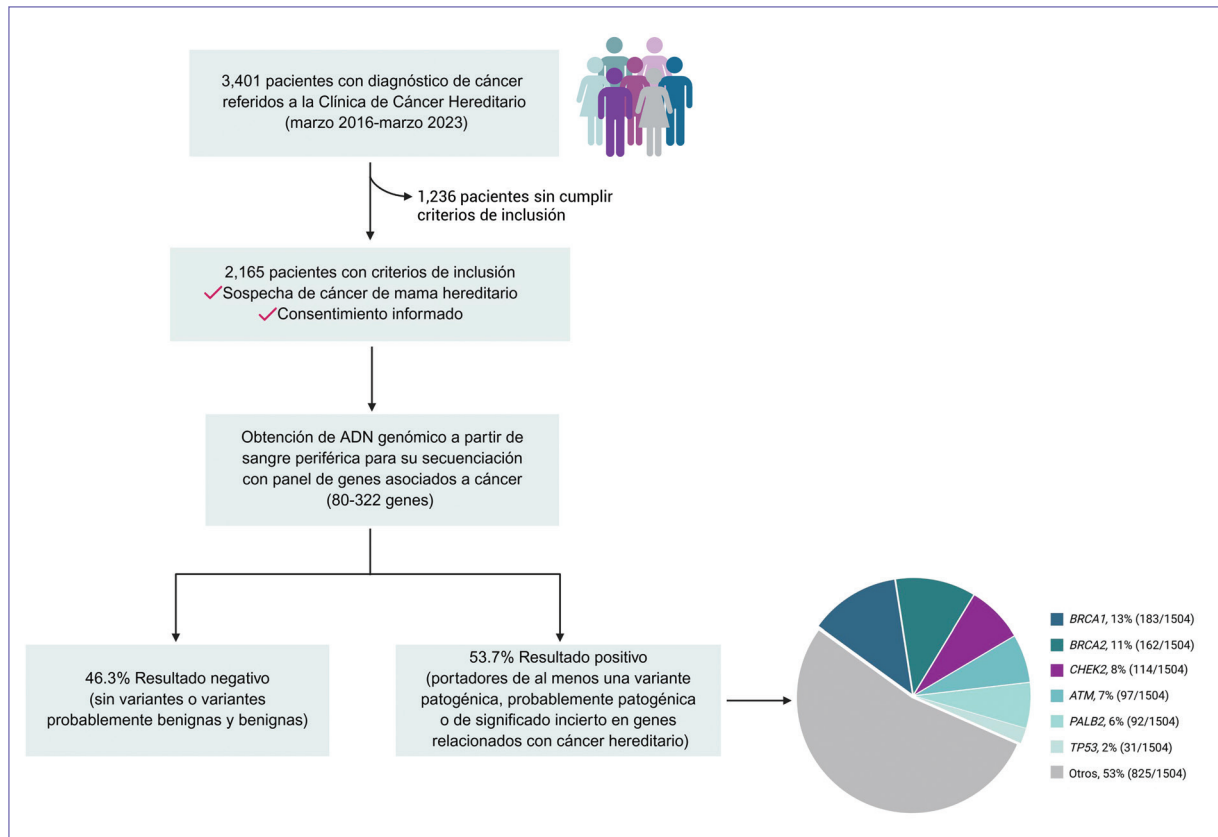
Las variantes en *CHEK2* se confirmaron mediante secuenciación capilar utilizando BigDye Terminator v3.1 (Applied Biosystems), siguiendo las instrucciones del fabricante. Para la secuenciación se empleó el Analyzer Sequencing 3500 (ThermoFisher Scientific).

### Anotación y clasificación de variantes

La anotación de variantes se realizó utilizando como referencia el transcrito NM\_007194.3 para *CHEK2*. Al emplear las directrices del American College of Medical Genetics (ACMG) determinamos la clasificación de cada variante en *CHEK2*. La clasificación según su cambio molecular de patogenicidad de las variantes se determinó a partir de la búsqueda en los repositorios ClinVar y Franklin de Genoox. Una vez que las variantes patogénicas asociadas al cáncer de mama hereditario se identificaron y validaron, a cada paciente se le ofreció asesoramiento genético estrecho acorde a las guías internacionales recomendadas y se ofreció la extensión del estudio molecular a los familiares en riesgo.

### Caracterización molecular de las variantes en CHEK2

A partir de la búsqueda en los repositorios clínicos y de análisis *in silico*, cada variante identificada en



**Figura 1.** Prevalencia de cáncer de mama en pacientes portadores de variantes en *CHEK2*. Estrategia metodológica para la identificación de pacientes con cáncer de mama portadores de variantes en *CHEK2*. Se indica el número de pacientes que cumplieron o no cumplieron con los criterios de inclusión, los pacientes con resultado negativo (sin variantes) y con resultado positivo (portadores de variantes). La gráfica de pastel muestra la frecuencia de variantes en los principales genes de predisposición a cáncer de mama, respecto al total de variantes identificadas (1,504).

nuestra cohorte y clasificada como patogénica o probablemente patogénicas en *CHEK2* se caracterizó molecularmente. Este análisis incluyó la posición genómica del cambio observado a nivel genómico, la localización en el exón codificante, el efecto en el aminoácido, la localización en el dominio proteico y la clasificación según su cambio molecular en la proteína (sin sentido, sentido erróneo, cambio en el marco de lectura o afectación en el sitio de *splicing*).

## Resultados

### *Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama son portadores de variantes en CHEK2*

Entre marzo de 2016 y marzo de 2023, 2,165 pacientes con cáncer de mama cumplieron con los criterios de inclusión para su análisis genético. En el 46.3% de

los pacientes no se identificó ninguna variante en el análisis genético, por lo que su resultado fue negativo; para el 53.7% se identificó al menos una variante en genes asociados a cáncer, por lo que se consideraron con resultado positivo (Fig. 1). De estos, 91 pacientes fueron portadores de al menos una variante patogénica, probablemente patogénica o de significado incierto en *CHEK2*, lo que representó el 4.2% de nuestra población total de estudio y el 8% de los pacientes con resultado positivo ocupando la tercera posición en frecuencia entre los genes con variantes, antecedido por *BRCA1* y *BRCA2* (Fig. 1). Las edades al diagnóstico y la caracterización del subtipo de cáncer de mama de los 91 pacientes con variantes en *CHEK2* se especifican en la tabla 1, donde cerca del 74% fueron del subtipo RH+ (receptores hormonales positivo) y HER2- (negativo para el receptor-2 del factor humano de crecimiento epidérmico). La información clinicopatológica

**Tabla 1.** Caracterización de pacientes y subtipo de cáncer de mama

a. Pacientes		
Características	No.	Edad al dx $\bar{x}$ (rango en años)
Sexo	89 (98%)	41.7 (21-68)
Mujeres	2 (2%)	53.5 (50-57)
Hombres		
Mujeres	89	
Mama unilateral	69 (77.53%)	
Mama bilateral	9 (10.11%)	
Mama bilateral + teratoma	1 (2.25%)	
Mama bilateral + meningioma	1 (1.12%)	
Mama bilateral + vejiga	1 (1.12%)	
Mama + LNH	2 (2.25%)	
Mama + tiroides	2 (2.25%)	
Mama + cáncer cervical	1 (1.12%)	
Mama + colon	1 (1.12%)	
Mama + endometrio + colon	1 (1.12%)	
Mama + sarcoma	1 (1.12%)	
Hombres	2	
Mama unilateral	2 (100%)	
b. Cáncer de mama		
Subtipo	% pacientes	
RH + HER2-	73.96	
RH + HER2+	11.46	
Triple negativo	7.29	
RH- HER2+	2.08	
RH-	2.08	
HER2-	1.04	
Nd	2.08	

dx: diagnóstico; HER2: factor de crecimiento epidérmico humano; LNH: linfoma no Hodgkin; Nd: no determinado; RH: receptores hormonales; triple negativo: RH-/HER2-; x: media.

disponible de los pacientes de ambos sexos permitió identificar si el diagnóstico de cáncer de mama fue de tipo unilateral o bilateral, además de conocer los casos de dobles o triples tumores primarios, como se detalla en la [tabla 1](#).

### Identificación y clasificación de variantes en CHEK2

Se identificó un total de 32 variantes puntuales distintas en CHEK2 en los 91 pacientes y clasificadas según su patogenicidad como se especifica en la [tabla 2](#). Se determinó que 8/32 variantes fueron

patogénicas, 1/32 variantes fueron probablemente patogénicas, 12/32 variantes fueron de significado incierto y 11/32 variantes se mantienen en un conflicto de interpretación, dada su controversia en la evidencia clínica hasta el momento establecida ([Tabla 2](#) y [Fig. 2A](#)). En la búsqueda de una posible reclasificación de las 11 variantes que aún se mantienen con conflicto de interpretación, realizamos la consulta de la evidencia clínica reportada. Lo anterior permitió subclasificar a este grupo de variantes en CHEK2 en dos grupos: las que presentaron evidencia hacia una categoría probablemente benigna (7/11) y las que presentaron evidencia hacia una categoría probablemente patogénica (4/11), como se describe en la [tabla 2](#) y en la [figura 2B](#). Adicionalmente se identificaron CNV (*copy number variation*) en CHEK2 en dos pacientes. La primera fue una paciente de sexo femenino con diagnóstico de cáncer de mama a los 38 años portadora de una duplicación del exón 3 al 4, y la segunda una paciente de sexo femenino con diagnóstico de cáncer de mama a los 52 años portadora de una duplicación del exón 2-15. Hasta el momento ambos CNV se clasifican como variantes de significado incierto.

### Frecuencia de variantes en CHEK2 en pacientes con cáncer de mama

De la población total de pacientes con cáncer de mama que se sometieron al análisis genético, el 2.7% (58/2,165) tuvo una variante patogénica o probablemente patogénica en CHEK2, mientras que el 1.6% (35/2,165) presentó variantes de significado incierto o con conflicto de interpretación para este mismo gen. De forma interesante, al enfocarnos en la población portadora de variantes en CHEK2, el 63% (58/91) fue portadora de variantes patogénicas o probablemente patogénicas, mientras que el 38% (35/91) tuvo variantes de significado incierto en CHEK2. Es importante mencionar que dos pacientes con cáncer de mama fueron portadores de una variante patogénica y una de significado incierto en CHEK2. Asimismo, un paciente fue portador de una variante patogénica y una probablemente patogénica en este mismo gen. La [figura 2C](#) muestra el porcentaje de la población que presenta los distintos tipos de variantes, según su clasificación ACMG y su evidencia de patogenicidad. A partir de estos resultados, el alto porcentaje de variantes patogénicas o probablemente patogénicas en CHEK2, dentro de la población con variantes en este gen, sugiere

**Tabla 2.** Identificación de variantes en *CHEK2* en pacientes con cáncer de mama

Variante en <i>CHEK2</i>	Clasificación ACMG
c.-4C>T	Conflicto de interpretación con evidencia benigna
c. 127A>G (p.Thr43Ala)	Significado incierto
c. 151C>T (p.Gln51Ter)	Patogénica
c. 181A>G (p.Ser61Gly)	Significado incierto
c. 349A>G (p.Arg117Gly)	Patogénica
c. 433C>T (p.Arg145Trp)	Probablemente patogénica
c. 479T>G (p.Ile160Arg)	Conflicto de interpretación con evidencia patogénica
c. 483_485del (p.Glu161del)	Conflicto de interpretación con evidencia patogénica
c. 569C>T (p.Ala190Val)	Significado incierto
c. 661_664dup (p.Met222fs)	Patogénica
c. 668C>G (p.Ser223Ter)	Patogénica
c. 707T>C (p.Leu236Pro)	Probablemente patogénica
c. 715G>A (p.Glu239Lys)	Conflicto de interpretación con evidencia patogénica
c. 793-1G>A	Patogénica
c. 953G>A (p.Arg318His)	Significado incierto
c. 1076A>G (p.Glu359Gly)	Significado incierto
c. 1091T>C (p.Ile364Thr)	Significado incierto
c. 1133C>T (p.Thr378Ile)	Significado incierto
c. 1178C>T (p.Pro393Leu)	Significado incierto
c. 1215C>A (p.Asn405Lys)	Conflicto de interpretación con evidencia benigna
c. 1216C>A (p.Arg406Ser)	Significado incierto
c. 1216C>T (p.Arg406Cys)	Conflicto de interpretación con evidencia benigna
c. 1238del (p.Ser412_Leu413insTer)	Patogénica
c. 1265G>A (p.Ser422Asn)	Significado incierto
c. 1312G>T (p.Asp438Tyr)	Conflicto de interpretación con evidencia benigna
c. 1317G>C (p.Gln439His)	Significado incierto
c. 1391A>G (p.Lys464Arg)	Significado incierto
c. 1427C>T (p.Thr476Met)	Conflicto de interpretación con evidencia patogénica
c. 1452delG (p.Pro484fs)	Patogénica
c. 1513T>C (p.Ser505Pro)	Conflicto de interpretación con evidencia benigna
c. 1534C>G (p.Leu512Val)	Conflicto de interpretación con evidencia benigna
c. 1556G>T (p.Arg519Leu)	Conflicto de interpretación con evidencia benigna

ACMG: American College of Medical Genetics.

una asociación de *CHEK2* con el cáncer de mama en estos pacientes.

### Caracterización molecular de variantes patogénicas y probablemente patogénicas en *CHEK2*

Los resultados de esta caracterización se resumen en la tabla 3. Las variantes patogénicas se localizaron a lo largo de todo el gen sin poder identificar un sitio de mayor incidencia, sin embargo, a nivel de proteína, el 67% (6/9) de las variantes con interés patológico se localizaron en el dominio KD, esencial para su actividad cinasa.

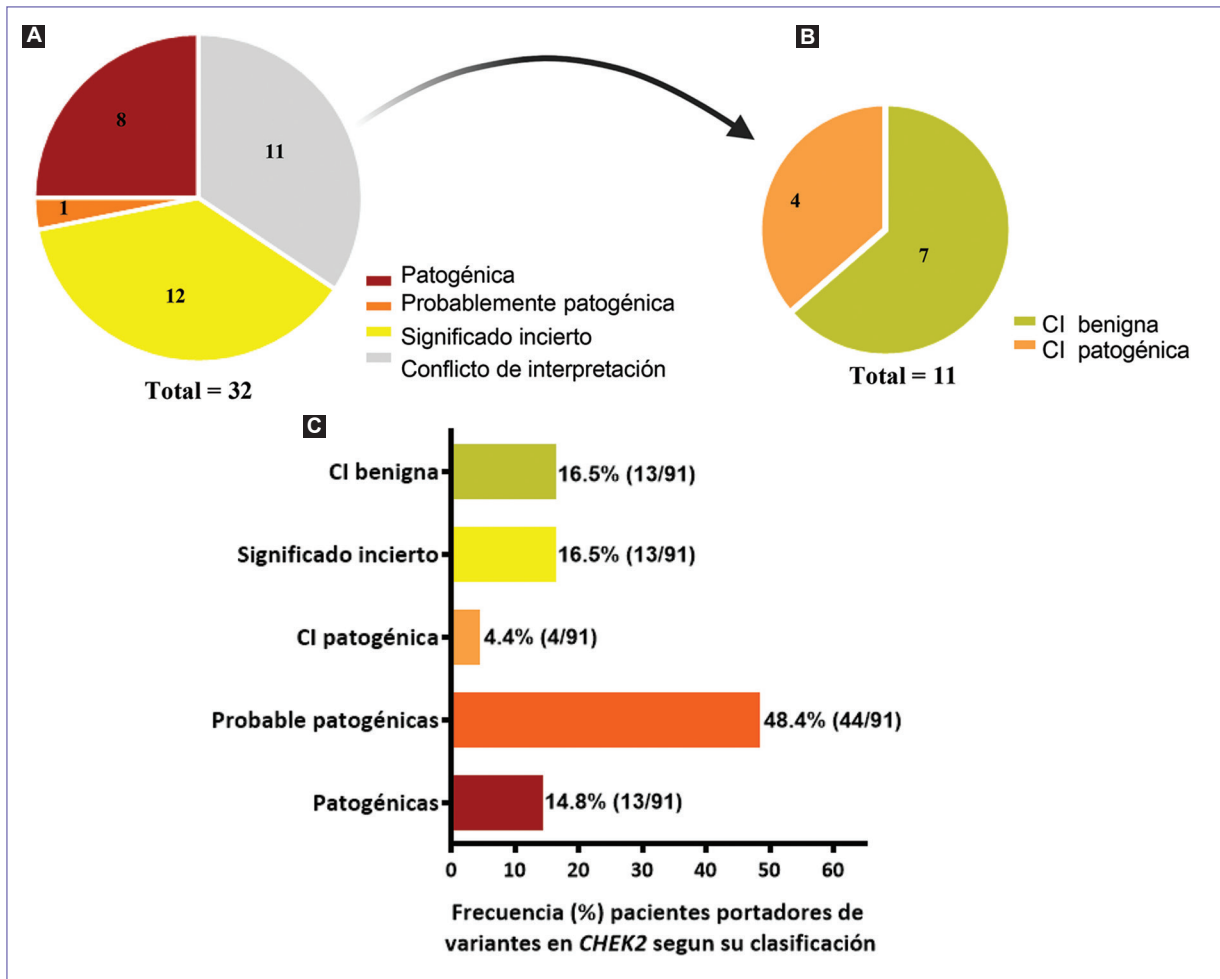
### Discusión

La mayoría de los estudios de cáncer hereditario en población mexicana tiene un carácter epidemiológico, al describir las frecuencias de variantes encontradas en genes de alta predisposición al cáncer. El síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario, atribuible a variantes en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, se considera el síndrome de cáncer hereditario más frecuente en el mundo<sup>20</sup>. Sin embargo, la mayoría de los casos con cáncer de mama carecen de variantes en *BRCA1* o *BRCA2*, lo que lleva a reconocer la necesidad de identificar variantes en otros genes que sirvan de indicadores en la predisposición al cáncer de mama.

Con el avance en la tecnología de secuenciación, se han identificado nuevas variantes germinales en genes que hasta ahora se consideran de moderado riesgo, tal es el caso de *CHEK2*. Dado que la evidencia de que genes de riesgo moderado pueden contribuir a la predisposición hereditaria del cáncer de mama<sup>7,11</sup>, *CHEK2* se ha incorporado en diversos paneles genéticos para evaluar su relación con la susceptibilidad al cáncer de mama, en particular en pacientes con historia familiar de cáncer. Por consiguiente, esta inclusión de *CHEK2* ayuda a conocer con mayor precisión los riesgos de cáncer de mama asociados a sus variantes genéticas<sup>21</sup>.

Con base en la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), las variantes patogénicas o probablemente patogénicas en *CHEK2* presentes en pacientes con cáncer de mama muestran un rango de prevalencia del 1-2%, similar a lo reportado en nuestro estudio con pacientes mexicanos, el cual fue del 2.7% (58/2165) en la población total analizada.

Con respecto al subtipo molecular, el estudio de Stolarova, 2020, describió las características



**Figura 2.** Clasificación de variantes presentes en pacientes con cáncer de mama según su patogenicidad. **A:** clasificación según el American College of Medical Genetics (ACMG) de las 32 variantes identificadas en pacientes con cáncer de mama. **B:** la gráfica de pastel representa el subgrupo de variantes con conflicto de interpretación. **A y B:** los números dentro de la gráfica indica el número de variantes que caen dentro de esa clasificación. **B y C:** CI benigna, refiere a variantes con conflicto de interpretación con evidencia clínica que sugiere su tendencia a clasificarse como probablemente benigno; CI patogénica, refiere a variantes con conflicto de interpretación con evidencia clínica que sugiere su tendencia a clasificarse como probablemente patogénica. **C:** las barras representan el porcentaje de pacientes portadores de variantes de cada clasificación considerando un total de 91 pacientes. CI: conflicto de interpretación.

clinicopatológicas en pacientes con cáncer de mama y portadoras de variantes germinales en *CHEK2*, donde se identificó un riesgo elevado de desarrollar cáncer de mama en los casos ER+ (receptor de estrógeno positivo)<sup>11</sup>. Es de resaltar que en el presente análisis el 85.4% fueron positivos a receptores de hormonas (73.96% RH+HER2- y 11.46% RH+HER2+), sin embargo, queda por saber si efectivamente existe una correlación con un mayor riesgo para el cáncer de mama. Por otro lado, las variantes en *CHEK2* se asociaron con un peor pronóstico de vida y una mayor probabilidad de padecer cáncer de mama bilateral<sup>11</sup>. En nuestros resultados, el 74% de los pacientes portadores

de variantes en *CHEK2* fue RH+/HER2- y el 20% presentó cáncer de mama bilateral. Esto sugiere una relación entre las variantes en *CHEK2* con un subtipo molecular de cáncer de mama, así como una mayor predisposición para el desarrollo de la bilateralidad de esta neoplasia maligna, sin embargo, queda por analizar el OR, el cual permita estadísticamente establecer estas asociaciones.

La variante c.1100delC en *CHEK2*, ampliamente caracterizada debido a su alta prevalencia en las poblaciones europeas, se estima que confiere un riesgo acumulado del 37% para el cáncer de mama<sup>22</sup>. En nuestro estudio no se identificaron pacientes

**Tabla 3.** Clasificación y caracterización de variantes patogénicas y probablemente patogénicas en *CHEK2* (NM\_007194) presentes en pacientes con cáncer de mama

dbSNP	Variante	Sustitución en aminoácido	Clasificación ACMG	Clasificación según su cambio molecular	Exón	Dominio proteico	No. de pacientes
rs587781592	c. 151C>T	p.Gln51Ter	Patogénica	Sin sentido	2	SCD	1
rs28909982	c. 349A>G	p.Arg117Gly	Patogénica	Sentido erróneo	3	FHA	3
rs137853007	c. 433C>T	p.Arg145Trp	Probablemente patogénica	Sentido erróneo	3	FHA	2
rs750616657	c. 661_664dup ATCA	p.Met222fs	Patogénica	Cambio en el marco de lectura	5	KD	3
rs769193111	c. 668C>G	p.Ser223Ter	Patogénica	Sin sentido	5	KD	1
rs587782471	c. 707T>C	p.Leu236Pro	Probablemente patogénica	Sentido erróneo	6	KD	42
rs730881687	c. 793-1G>A	-	Patogénica	Sitio aceptor del <i>splicing</i>	7	KD	3
rs765664259	c. 1238del	p.Ser412_Leu413 insTer	Patogénica	Sin sentido	11	KD	1
rs2145784297	c. 1452delG	p.Pro484fs	Patogénica	Cambio en el marco de lectura	13	KD	1

ACMG: American College of Medical Genetics; FHA: dominio asociado a la cabeza de horquilla; KD: dominio cinasa; SCD: dominio del *cluster* SQ/TQ.

portadores de esta variante, en contraste con lo reportado en otros estudios que demostraron que portadores de variantes en *CHEK2*, como c.1100delC clasificada como patogénica, tienen aproximadamente el doble de riesgo de cáncer de mama en comparación con las mujeres que carecen de estas variantes<sup>23</sup>. Por su parte, la variante c.470T>C en *CHEK2*, actualmente con conflicto de clasificación, pero evidencia que la perfila a su reclasificación a probablemente patogénica, ha mostrado su asociación con un riesgo atenuado, en comparación con otras variantes en *CHEK2* que involucran la pérdida de función. Por lo tanto, la evidencia apunta a que la significancia clínica en *CHEK2* en la población mexicana pudiera ser mayor a la que actualmente se le atribuye.

Es importante mencionar que la prevalencia y el espectro de variantes patogénicas en *CHEK2* varían considerablemente entre diferentes poblaciones. Un ejemplo de esto lo observamos en nuestro estudio, donde no se reportó algún caso portador de la variante c.1100delC en *CHEK2*, pese a ser la variante más descrita en población caucásica. En cambio, la variante probablemente patogénica c.707T>C se identificó en casi la mitad de los pacientes de nuestro estudio. De forma interesante, uno de los dos casos en varones con cáncer de mama unilateral fue portador de esta variante. Además, fue la única variante detectada en estado homocigoto en dos pacientes de sexo

femenino, ambas diagnosticadas a edad temprana, 34 y 37 años.

La variante probablemente patogénica c.707T>C lleva a la sustitución de un residuo de leucina por prolina, un aminoácido con propiedades similares, en *CHK2*. Esta misma alteración mostró una mayor razón de probabilidades en una cohorte de pacientes hispanas con cáncer de mama en comparación con la población general<sup>24</sup>. Con respecto a la frecuencia de encontrar esta variante en pacientes con cáncer de mama bilateral, en años recientes el grupo de Krings evaluó las variantes patogénicas en *CHEK2* de 35 mujeres con cáncer de mama y encontró que el 3% (1/35) fue portadora de la variante c.707T>C, la cual tuvo un IDC-NST (*invasive ductal carcinomas of no special type*) bilateral sincrónico a los 45 años de edad, sin embargo este trabajo no especifica el origen étnico de la población de estudio<sup>25</sup>. Finalmente, en un análisis genético realizado a niños mexicanos con distintos tipos de cáncer, la variante c.707T>C en *CHEK2* se identificó en el 2.5% (1/40) de los casos, cuya paciente fue diagnosticada con fibrosarcoma de ovario y de células granulosas de ovario contralateral a los 7 y 11 años de edad, respectivamente<sup>26</sup>. Estos datos destacan la importancia de conocer si la variante probablemente patogénica c.707T>C es fundadora en la población mexicana, tomando en cuenta la especificidad geográfica y poblacional.

Al caracterizar las demás variantes patogénicas y probablemente patogénicas en *CHEK2* presentes en nuestra población, se identificó que algunas ya han sido reportadas en pacientes con cáncer de mama, con resultados negativos para variantes en *BRCA1* y *BRCA2*. Tal es el caso de la variante c.1238delT en población hispana<sup>24,27,28</sup> y la variante c.349A>G en población europea<sup>29</sup>, siendo esta última asociada a pacientes con cáncer de mama bilateral<sup>30</sup>. En el caso de la variante c.661\_664dupATCA se identificó en pacientes diagnosticados a una edad temprana, lo que sugiere una mayor predisposición a desarrollar cáncer de mama<sup>28</sup>. En cambio, para la variante c.433C>T no existe suficiente información que permita saber su asociación con el cáncer de mama<sup>31,32</sup>.

En el presente trabajo se identificaron variantes que en reportes no solo se han observado en pacientes con cáncer de mama, tal es el caso de la variante c.793-1G>A, la cual se ha reportado en individuos con cáncer de mama y cáncer de próstata<sup>33-36</sup> y la variante c.151C>T, descrita en individuos con cáncer de riñón<sup>37</sup>, por lo que identificación de las variantes en *CHEK2* y los resultados obtenidos en el presente trabajo vislumbran el papel crucial que pueden jugar estas variantes en otros tipos de cáncer.

## Conclusiones

La importancia de la detección de las variantes radica en la atención oportuna que puede brindarse al paciente y a sus familiares cercanos, proponiendo medidas eficaces de detección y tratamiento reductor de riesgo. La identificación, caracterización y seguimiento clínico y molecular en pacientes diagnosticados con cáncer de mama hereditario contribuirá al conocimiento de la enfermedad. El definir rasgos clínicos y etiopatogénicas permitirá correlacionar los genotipos con los fenotipos, lo cual continúa siendo un reto el campo clínico.

Se sabe que las variantes en *CHEK2* contribuyen a un espectro más amplio de predisposición genética, donde el riesgo se modula por mismos factores genéticos o ambientales, no obstante, las directrices clínicas, en las cuales aportan los resultados del presente trabajo, sugieren que en las personas con antecedentes familiares de cáncer de mama y variantes en *CHEK2*, en particular la variante c.707C>T, se tomen en cuenta medidas de vigilancia y prevención más intensivas, para evitar diagnósticos tardíos y plantear estrategias de tratamiento personalizado.

## Financiamiento

El financiamiento se encuentra dentro del programa presupuestario «Realizar acciones para el manejo multidisciplinario al paciente con padecimientos oncológicos y su familia, a través de la clínica de cáncer hereditario», a través de la LXV Legislatura de la Cámara de Diputados (México).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Referencias

1. Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature*. 2014;505(7483):302-8.
2. Aksoy F, Tezcan Unlu H, Cecener G, Guney Eskiler G, Egeli U, Tunca B, et al. Identification of CHEK2 germline mutations in BRCA1/2- and PALB2-negative breast and ovarian cancer patients. *Hum Hered*. 2022; 87(2):21-33.
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-63.
4. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH. Concise Handbook of Familial Cancer Susceptibility Syndromes - Second Edition. JNCI Monogr. 2008;2008(38):3-93.
5. Riley BD, Culver JO, Skrzynia C, Senter LA, Peters JA, Costalas JW, et al. Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2012;21(2):151-61.
6. Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *BioMed Res Int*. 2013;2013:1-11.
7. Sukumar J, Kassem M, Agnese D, Pilarski R, Ramaswamy B, Sweet K, et al. Concurrent germline BRCA1, BRCA2, and CHEK2 pathogenic variants in hereditary breast cancer: a case series. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;186(2):569-75.
8. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov*. 2022;12(1):31-46.

9. Falck J, Mailand N, Syljuåsen RG, Bartek J, Lukas J. The ATM-Chk2-Cdc25A checkpoint pathway guards against radioresistant DNA synthesis. *Nature*. 2001;410(6830):842-7.
10. Gąsior-Periczak D, Kowalik A, Gruszczynski K, Walczyk A, Siolek M, Pałyga I, et al. Incidence of the CHEK2 germline mutation and its impact on clinicopathological features, treatment responses, and disease course in patients with papillary thyroid carcinoma. *Cancers*. 2021;13(3):470.
11. Stolarova L, Kleiblova P, Janatova M, Soukupova J, Zemankova P, Macurek L, et al. CHEK2 germline variants in cancer predisposition: stalemate rather than checkpoint. *Cells*. 2020;9(12):2675.
12. Ahn J, Urist M, Prives C. The Chk2 protein kinase. *DNA Repair*. 2004;3(8-9):1039-47.
13. Tominaga K, Morisaki H, Kaneko Y, Fujimoto A, Tanaka T, Ohtsubo M, et al. Role of human Cds1 (Chk2) kinase in DNA damage checkpoint and its regulation by p53. *J Biol Chem*. 1999;274(44):31463-7.
14. Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2008;9(1):321-45.
15. Adank MA, Jonker MA, Kluij I, van Mil SE, Oldenburg RA, Mooi WJ, et al. CHEK2\*1100delC homozygosity is associated with a high breast cancer risk in women. *J Med Genet*. 2011;48(12):860-3.
16. Aksoy F, Tezcan Unlu H, Cecener G, Guney Eskiler G, Egeli U, Tunca B, et al. Identification of CHEK2 germline mutations in BRCA1/2 and PALB2 negative breast and ovarian cancer patients. *Hum Hered*. 2022 Jan 6. doi: 10.1159/000521369. Online ahead of print.
17. Bychkovsky BL, Agaoglu NB, Horton C, Zhou J, Yussuf A, Hemyari P, et al. Differences in Cancer Phenotypes Among Frequent CHEK2 Variants and Implications for Clinical Care-Checking CHEK2. *JAMA Oncol*. 2022;8(11):1598-606.
18. Hinić S, van der Post RS, Vreede L, Schuurs-Hoeijmakers J, Koene S, Jansen EAM, et al. The genomic landscape of breast and non-breast cancers from individuals with germline CHEK2 deficiency. *JNCI Cancer Spectr*. 2024;8(4):pkae044.
19. Toss A, Tenedini E, Piombino C, Venturelli M, Marchi I, Gasparini E, et al. Clinicopathologic Profile of Breast Cancer in Germline ATM and CHEK2 Mutation Carriers. *Genes*. 2021;12(5):616.
20. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(2):276-92.
21. Nguyen-Dumont T, Dowty JG, Steen JA, Renault AL, Hammet F, Mahmoodi M, et al. Population-based estimates of the age-specific cumulative risk of breast cancer for pathogenic variants in CHEK2: findings from the Australian Breast Cancer Family Registry. *Cancers*. 2021;13(6):1378.
22. Bychkovsky BL, Agaoglu NB, Horton C, Zhou J, Yussuf A, Hemyari P, et al. Differences in Cancer Phenotypes Among Frequent CHEK2 Variants and Implications for Clinical Care-Checking CHEK2. *JAMA Oncol*. 2022;8(11):1598.
23. CHEK2 Breast Cancer Case-Control Consortium. CHEK2\*1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. *Am J Hum Genet*. 2004;74(6):1175-82.
24. Weitzel JN, Neuhausen SL, Adamson A, Tao S, Ricker C, Maoz A, et al. Pathogenic and likely pathogenic variants in PALB2, CHEK2, and other known breast cancer susceptibility genes among 1054 BRCA -negative Hispanics with breast cancer. *Cancer*. 2019;125(16):2829-36.
25. Schwartz CJ, Khorsandi N, Blanco A, Mukhtar RA, Chen YY, Krings G. Clinicopathologic and genetic analysis of invasive breast carcinomas in women with germline CHEK2 variants. *Breast Cancer Res Treat*. 2024;204(1):171-9.
26. Alonso-Luna O, Mercado-Celis GE, Melendez-Zajgla J, Barquera R, Zapata-Tarres M, Juárez-Villegas LE, et al. Germline mutations in pediatric cancer cohort with mixed-ancestry Mexicans. *Mol Genet Genomic Med*. 2024;12(1):e2332.
27. Quezada Urban R, Díaz Velásquez C, Gittler R, Rojo Castillo M, Sirota Toporek M, Figueroa Morales A, et al. Comprehensive analysis of germline variants in Mexican patients with hereditary breast and ovarian cancer susceptibility. *Cancers*. 2018;10(10):361.
28. Gómez-Flores-Ramos L, Barraza-Arellano AL, Mohar A, Trujillo-Martínez M, Grimaldo L, Ortiz-Lopez R, et al. Germline variants in cancer genes from young breast cancer Mexican patients. *Cancers*. 2022;14(7):1647.
29. Southey MC, Goldgar DE, Winqvist R, Pylkäs K, Couch F, Tischkowitz M, et al. PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS. *J Med Genet*. 2016;53(12):800-11.
30. Stolarova L, Kleiblova P, Zemankova P, Stastna B, Janatova M, Soukupova J, et al. ENIGMA CHEK2 gether project: a comprehensive study identifies functionally impaired CHEK2 germline missense variants associated with increased breast cancer risk. *Clin Cancer Res*. 2023;29(16):3037-50.
31. Boonen RACM, Vreeswijk MPG, van Attikum H. CHEK2 variants: linking functional impact to cancer risk. *Trends Cancer*. 2022;8(9):759-70.
32. Boonen RACM, Wiegant WW, Celosse N, Vrolijk B, Heijl S, Kote-Jarai Z, et al. Functional analysis identifies damaging CHEK2 missense variants associated with increased cancer risk. *Cancer Res*. 2022;82(4):615-31.
33. Sussewe LR, Marshall ML, Nusbaum R, Vogel Postula KJ, Weissman SM, Yackowski L, et al. Pathogenic and likely pathogenic variant prevalence among the first 10,000 patients referred for next-generation cancer panel testing. *Genet Med*. 2016;18(8):823-32.
34. Leedom TP, LaDuca H, McFarland R, Li S, Dolinsky JS, Chao EC. Breast cancer risk is similar for CHEK2 founder and non-founder mutation carriers. *Cancer Genet*. 2016;209(9):403-7.
35. Wu Y, Yu H, Zheng SL, Na R, Mamawala M, Landis T, et al. A comprehensive evaluation of CHEK2 germline mutations in men with prostate cancer. *Prostate*. 2018;78(8):607-15.
36. Agiannitopoulos K, Papadopoulou E, Tsaousis GN, Pepe G, Kampouri S, Kocdor MA, et al. Characterization of the c.793-1G > A splicing variant in CHEK2 gene as pathogenic: a case report. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):131.
37. Kim J, Gianferante M, Karyadi DM, Hartley SW, Frone MN, Luo W, et al. Frequency of pathogenic germline variants in cancer-susceptibility genes in the Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI Cancer Spectr*. 2021;5(2):pkab007.