

Relación de la ancestría genética en las alteraciones moleculares en distintos modelos de cáncer

Relationship of genetic ancestry to molecular alterations in different cancer models

»Laura Rey-Vargas^{1,2}



»Wendy Montero-Ovalle^{1,3}



»Carlos A. Huertas-Caro^{1,2}



»Diego Felipe Ballen^{4,5}



»Silvia J. Serrano-Gómez^{6*}



¹Grupo de Investigación en Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

²Doctorado en Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

³Doctorado en Oncología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

⁴Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá DC, Colombia.

⁵Especialización en Oncología Clínica. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá DC, Colombia.

⁶Investigador independiente, Bogotá, Colombia.

Recibido el 5 de septiembre de 2025. Aceptado el 19 de diciembre de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.846>

Resumen

Introducción: las disparidades en cáncer se han atribuido principalmente a determinantes sociales y factores del estilo de vida, sin embargo, evidencia reciente sugiere que la ancestría genética también puede influir en la biología tumoral. Comprender esta relación es clave para avanzar hacia una medicina de precisión más equitativa.

Métodos: se realizó una revisión de la literatura mediante PubMed sin restricciones temporales. Se incluyeron estudios originales que evaluaran la asociación entre la ancestría genética, inferida a partir de marcadores genómicos, y alteraciones moleculares en distintos tipos de cáncer, excluyendo aquellos basados únicamente en autoidentificación étnica.

Resultados: cuarenta estudios cumplieron los criterios de inclusión. Los cánceres más representados fueron mama, pulmón, colon, próstata y neoplasias hematológicas. En cáncer de mama, la ancestría africana se asoció con mutaciones en *TP53* y activación de las vías *NFκB* y *EGFR*, mientras que la ancestría europea se asoció con mutaciones en *PIK3CA* y *PTEN*. En cáncer de pulmón, la ancestría

* Autor para correspondencia: Silvia J. Serrano-Gómez, BSc PhD.

Correo electrónico: silviajserrano@gmail.com

<https://doi.org/10.51643/22562915.846>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

asiática mostró alta prevalencia de mutaciones en *EGFR* y fusiones de *ALK*. En cáncer colorrectal, la ancestría africana se asoció con alteraciones en *KRAS* y *APC*, y la europea con *BRAF* y *CHEK2*. Además, se identificaron asociaciones específicas en cáncer de próstata y leucemia linfoblástica aguda.

Conclusión: la evidencia disponible respalda que la ancestría genética influye en los perfiles moleculares tumorales y puede contribuir a explicar las disparidades en cáncer. Sin embargo, aún persiste una subrepresentación de grupos con alta ancestría nativa americana, como la latinoamericana, lo que limita la equidad en la medicina de precisión.

Palabras clave: genética de poblaciones; biomarcadores tumorales; disparidades en salud; medicina de precisión.

Abstract

Introduction: cancer disparities have been primarily attributed to social determinants and lifestyle factors; however, recent evidence suggests that genetic ancestry may also influence tumor biology. Understanding this relationship is essential for advancing more equitable precision medicine.

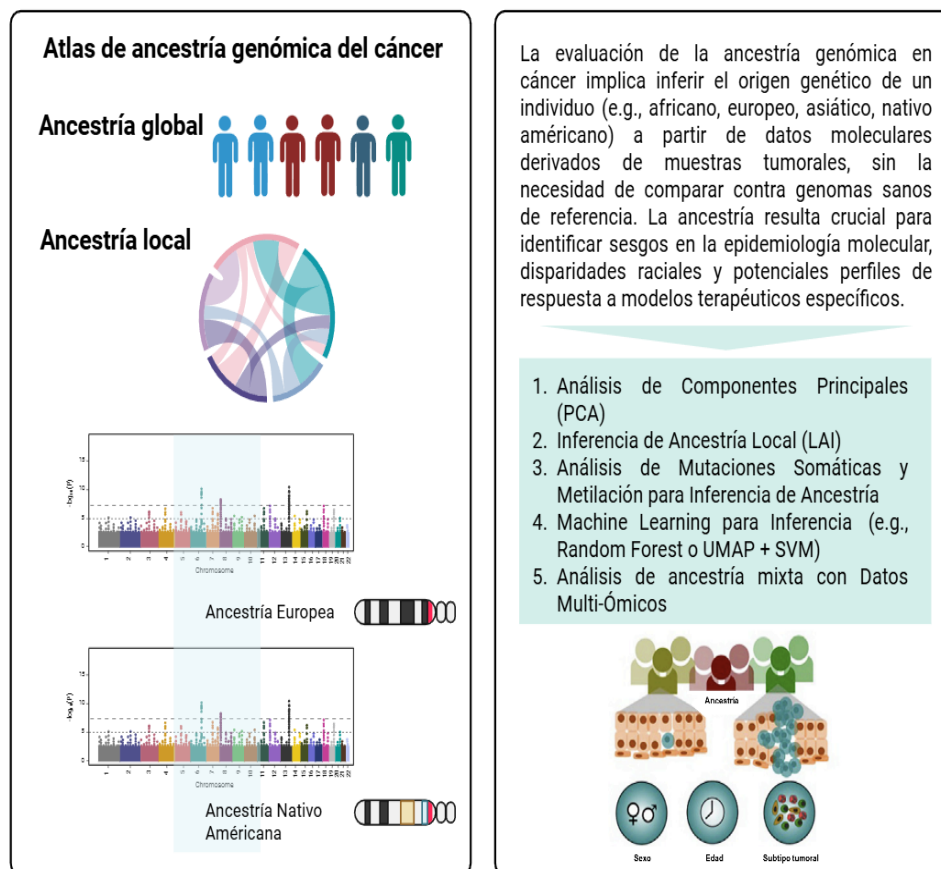
Methods: a literature review was conducted using PubMed without temporal restrictions. Original studies evaluating the association between genetic ancestry, inferred from genomic markers, and molecular alterations across different cancers were included, while studies based solely on self-identified ethnicity were excluded.

Results: a total of 40 studies met the inclusion criteria. The most frequently represented cancers were breast, lung, colorectal, prostate, and hematological malignancies. In breast cancer, African ancestry was associated with *TP53* mutations and activation of the *NFκB* and *EGFR* pathways, whereas European ancestry was associated with *PIK3CA* and *PTEN* mutations. In lung cancer, Asian ancestry showed a high prevalence of *EGFR* mutations and *ALK* fusions. In colorectal cancer, African ancestry was associated with alterations in *KRAS* and *APC*, while European ancestry was associated with *BRAF* and *CHEK2*. Additional ancestry-specific associations were identified in prostate cancer and acute lymphoblastic leukemia.

Conclusion: the available evidence supports that genetic ancestry influences tumor molecular profiles and may contribute to cancer disparities. Nevertheless, a persistent underrepresentation of populations with high Native American ancestry, such as Latin American populations, limits equity in precision medicine.

Keywords: population genetics; tumor biomarkers; health disparities; precision medicine.

Resumen gráfico



Puntos clave

- Los estudios de epidemiología molecular presentan una notable subrepresentación a nivel global. Los análisis derivados de los estudios TCGA/PCAWG presentan un sesgo de selección, dado que >95% de los pacientes tienen ancestría europea.
- En diversos tumores sólidos, la frecuencia de las mutaciones canónicas accionables varía según la ancestría; por ejemplo, en el adenocarcinoma de pulmón, la frecuencia de mutaciones en el EGFR es del 40-50% entre los asiáticos, 30% entre quienes tienen ancestría nativa americana, 10-15% entre los europeos y 5-10% entre los africanos.
- Las personas con ancestría nativa americana presentan un peor pronóstico en múltiples tumores sólidos. Las mujeres con esta ancestría que tienen cáncer de mama triple negativo presentan una mortalidad 1,4-2,1 veces mayor (ajustada por el estado de la enfermedad).
- La evaluación de la ancestría presenta un sesgo de predicción debido a la falta de diversidad. Los modelos entrenados solo con base en muestras de europeos tienen un área bajo la curva (AUC) de 0,15, menor en poblaciones africanas.

Introducción

A nivel global, las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer presentan patrones heterogéneos y están estrechamente relacionadas con el Índice de Desarrollo Humano (IDH). Los países con IDH más alto tienden a reportar mayores tasas de incidencia, atribuibles tanto al estilo de vida occidental (dieta, sedentarismo, tabaquismo) como a una mayor disponibilidad de herramientas diagnósticas y tamización^{1,2}. En contraste, los países con menor IDH presentan tasas de mortalidad más elevadas, en gran parte por barreras en el acceso a servicios de salud³. Si bien estas disparidades han sido tradicionalmente atribuidas a determinantes sociales y ambientales^{4,5}, cada vez hay mayor reconocimiento del papel que podrían jugar las diferencias biológicas entre poblaciones, particularmente aquellas relacionadas con la ancestría genética⁶.

La ancestría genética ha emergido como una herramienta útil para entender la variabilidad biológica entre individuos, proporcionando una alternativa objetiva a las categorías de raza y etnicidad que se recolectan por autoidentificación y que suelen verse influidas por factores sociales, culturales o geográficos^{7,8}. Este concepto se define como la proporción del genoma de un individuo que deriva de distintas poblaciones ancestrales de origen continental (p. ej., africana, europea, asiática, nativo americana) y puede estimarse a partir de marcadores genéticos como SNP mediante algoritmos de inferencia^{9,10}. Esta aproximación permite capturar con mayor precisión la diversidad biológica, incluso en poblaciones altamente mestizas como la latinoamericana^{11,12}.

Estudios recientes han reportado asociaciones entre ancestría genética y alteraciones moleculares en distintos tipos de cáncer^{6,11,12}, lo que sugiere que la ancestría genética puede influir en la biología tumoral y, potencialmente, en

la respuesta a terapias dirigidas e inmunoterapias. Sin embargo, poblaciones como la afrodescendiente, asiática y latinoamericana siguen estando subrepresentadas en estudios genómicos de gran escala lo cual limita la generalización de los hallazgos y la implementación equitativa de la medicina de precisión^{13,14}. Iniciativas recientes han impulsado la incorporación de cohortes más diversas, generando evidencia que comienza a visibilizar diferencias relevantes en el perfil mutacional y transcriptómico de tumores según la ancestría genética¹⁵⁻¹⁷. Integrar esta dimensión en la investigación y la práctica clínica resulta fundamental para avanzar hacia una medicina verdaderamente personalizada. En este contexto, el presente artículo de revisión tiene como objetivo recopilar y analizar la evidencia disponible sobre las diferencias en las alteraciones moleculares del cáncer según la ancestría genética, con especial énfasis en poblaciones subrepresentadas.

Métodos

La búsqueda bibliográfica se realizó en PubMed sin restricciones de tiempo. La estrategia incluyó los términos MeSH (Medical Subject Headings): “ancestry” OR “genetic ancestry” OR “population ancestry” OR “ancestral background” AND “cancer” OR “neoplasm” OR “tumor” AND “molecular” OR “molecular profiling” OR “molecular markers”, excluyendo “review”. Se identificaron 226 publicaciones. Como criterios de inclusión se consideraron: (i) artículos originales, (ii) estudios en los que la ancestría se hubiera determinado a partir de marcadores genéticos y no por autoidentificación, y (iii) trabajos enfocados en alteraciones moleculares propiamente del tumor, excluyendo aquellos que abordaran desenlaces clínicos o factores de riesgo. Tras aplicar dichos criterios, se incluyeron estudios en los siguientes tipos de cáncer: mama (n=10), pulmón (n=5), colon

(n=7), próstata (n=5), neoplasias hematológicas (n=5) y otros tumores como gástrico, cabeza y cuello, renal, melanoma cutáneo y endometrial (n=8), para un total de 40 artículos.

Resultados

Cáncer de mama

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial, con una tasa de incidencia de 46,8 por cada 100.000 habitantes y una mortalidad del 15,4 % entre los casos diagnosticados³. Esta enfermedad es clínica y molecularmente heterogénea, se clasifica en subtipos según la expresión de receptores hormonales: receptor de estrógeno (RE) y receptor de progesterona (RP), y HER2 en luminal/HER2-, luminal/HER2+, HER2-enriquecido y triple negativo (TN)¹⁸⁻²⁰. Estudios integrales que han evaluado la ancestría genética mediante marcadores informativos de ancestría (AIM), en lugar de la autoidentificación, han reportado diferencias en los perfiles transcriptómicos, inmunológicos y mutacionales entre pacientes según su componente de ancestría predominante (Figura 1). A continuación, se presentan los principales hallazgos, organizados por tipo de análisis molecular.

Expresión génica y vías moleculares

Los estudios a nivel de transcriptoma han sugerido diferencias significativas en la expresión génica asociadas a la ancestría. En análisis realizados en muestras del The Cancer Genome Atlas (TCGA), Carrot-Zhang y colaboradores¹² reportaron mayor expresión de genes involucrados en proliferación, migración y diferenciación celular como *CRYBB2* y *NOTCH2NL* en mujeres con alta fracción de ancestría africana, y de genes relacionados con adhesión celular y señalización como *POM121L10P* y *TSPAN10*

en pacientes con mayor ancestría asiática, en comparación con pacientes con mayor ancestría europea, incluso tras ajustar por el subtipo molecular, lo que sugiere que la ancestría contribuye a variaciones en la biología tumoral entre poblaciones. De forma similar, Lee y colaboradores¹¹ reportaron 672 genes diferencialmente expresados (DEG), en su mayoría sobreexpresados, en pacientes con mayor ancestría africana, relacionados con rutas de señalización por estrógeno, uniones apicales y *KRAS*. En contraste, pacientes con mayor ancestría europea mostraron mayor activación de nodos como *ATM*, *SP1* y *MAPK14*, además de 59 microARN diferencialmente expresados, como *miR-628-5p*. Huo et al²¹ Identificaron 142 DEG entre grupos africano y europeo, destacando nuevamente al gen *CRYBB2* entre los sobreexpresados en el grupo africano, asociación que podría estar relacionada con el pronóstico menos favorable observado con mayor frecuencia en estas pacientes²².

Miyashita y colaboradores²³, usaron la base de datos Tempus, identificaron cerca de 8.000 DEGs entre pacientes con ancestría europea y africana, y observaron diferencias dependientes del subtipo. En tumores luminales/HER2-, *BAG1* y *BCL2* se expresaron más en pacientes africanas, mientras que *SCUBE2*, asociado a un mejor pronóstico, fue más abundante en pacientes europeas. Además, este último grupo presentó un mayor enriquecimiento en vías metabólicas y en la señalización por *ERBB2*. Por otro lado, Davis y colaboradores²⁴ estudiaron perfiles transcriptómicos diferenciales, donde pacientes con mayor fracción de ancestría africana mostraron mayor activación de vías reguladas por *NFκB*, *TP53* y *EGFR*. Cabe destacar que muchas de estas diferencias podrían estar relacionadas con alteraciones epigenéticas. Por ejemplo, Huo y colaboradores²¹ encontraron niveles más bajos de metilación global en pacientes africanas del TCGA, lo que puede favorecer una mayor expresión de genes implicados en la progresión tumoral.

Resumen de las alteraciones moleculares asociadas a la ancestría genética según localización tumoral: (A) cáncer de mama, (B) cáncer de pulmón, (C) cáncer colorrectal, (D) cáncer de próstata y (E) neoplasias hematológicas. Se destacan diferencias en perfiles de expresión génica, variantes germinales, mutaciones somáticas, vías de señalización y características inmunológicas según el componente ancestral europeo (EUR), africano (AFR), asiático y nativo-americano (NAM).

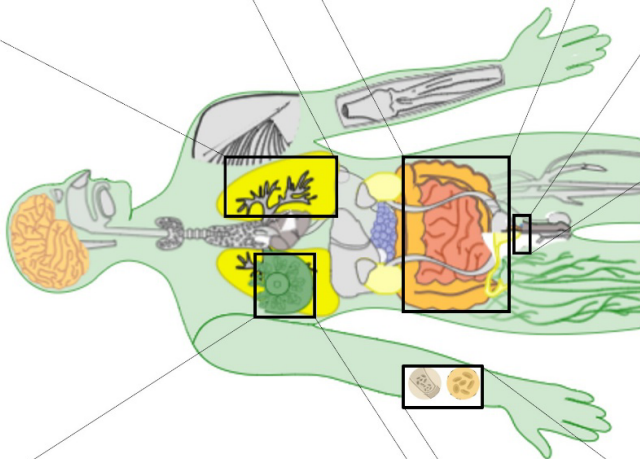
BR	AR	Asiática	NA
<p>Todos los subtipos: - Mayor expresión de ATL SP, MAR14.</p> <p>Luminales HER2-: - Mayor expresión de SCUB2 y expresión de genes de vías moleculares enriquecidas</p> <p>Triple negativo: - Activación de vías relacionadas con fenotipo stemless.</p>	<p>Todos los subtipos: NOTCHOL Luminales HER2+: - Mayor expresión de BAG1 y SC22. - Activación de las relacionadas con fenotipo stemless.</p> <p>Triple negativo: - Activación de vías relacionadas con fenotipo stemless.</p>	<p>Todos los subtipos para BAs: - Mayor expresión de PD1/2/4, TOP, TSRAN10. - Mayor activación de vía AMPK.</p>	<p>Luminales: - Mayor expresión de genes del amplificador de HER2, ERBB2, GBR7.</p>
<p>Triple negativo: - Mayor presencia de TIRp y TIR2 - Mayor presencia de IRF103 y B2 - Mayor frecuencia de subtipos My</p> <p>BL1. - AFR occidental mayor frecuencia de subtipo LR - AFR oriental mayor frecuencia de subtipo M.</p>	<p>Triple negativo: - Mayor presencia de TIRp y TIR2 - Mayor presencia de IRF103 y B2 - Mayor frecuencia de subtipos My</p> <p>BL1. - AFR occidental mayor frecuencia de subtipo LR - AFR oriental mayor frecuencia de subtipo M.</p>	<p>Sin reportes</p>	<p>Sin reportes</p>
<p>Triple negativo: - Mayor infiltrado de TILs - Mayor frecuencia de subtipo BL2.</p>	<p>Triple negativo: - Mayor presencia de TIRp y TIR2 - Mayor presencia de IRF103 y B2 - Mayor frecuencia de subtipos My</p> <p>BL1. - AFR occidental mayor frecuencia de subtipo LR - AFR oriental mayor frecuencia de subtipo M.</p>	<p>Sin reportes</p>	<p>Sin reportes</p>
<p>Luminales HER2+: - Mayor frecuencia de mutaciones en PIKCA y PTEN</p>	<p>Todos los subtipos BAs: - Mayor número de alteraciones en genes de HRD - Mayor frecuencia de mutaciones en TP53 - Mayor frecuencia de mutaciones en genes de HRD</p>	<p>Todos los subtipos para BAs: - Mayor número de alteraciones en genes de HRD - Mayor frecuencia de variantes en genes de HRD</p>	<p>Sin reportes</p>
<p>Variantes somáticas</p>	<p>Todos los subtipos: - Mayor presencia de variantes patogénicas o VUS en BCRA1.</p>	<p>Todos los subtipos: - Mayor presencia de VUS en genes de susceptibilidad</p>	<p>Todos los subtipos: - Mayor presencia de VUS en genes de susceptibilidad</p>

	EUR	AFR	América	NAM
Mutaciones somáticas	<p>- Mayor frecuencia de mutaciones en KRAS, ATM, NF1, RB1 y STK11.</p> <p>- Mayor frecuencia de mutaciones en EGFR, RAS y GATA3.</p>	<p>- Mayor frecuencia de mutaciones en BRAF, NF1, KRAS y STK11.</p> <p>- Mayor frecuencia de mutaciones en EGFR, RAS y GATA3.</p>	<p>- Mayor prevalencia de mutaciones en EGFR.</p> <p>- Mayor frecuencia de mutaciones en TP53 y KRAS.</p> <p>- Mayor frecuencia de mutaciones en EGFR, RAS y GATA3.</p> <p>- Mayor frecuencia de mutaciones en EGFR, RAS y GATA3.</p> <p>- Mayor frecuencia de mutaciones en EGFR, RAS y GATA3.</p>	<p>- Mayor frecuencia de mutaciones en EGFR y KRAS.</p> <p>- Mayor frecuencia de mutaciones en TP53 y KRAS.</p> <p>- Mayor frecuencia de mutaciones en EGFR y KRAS.</p>
Variantes germinales	<p>- Sin reportes</p>	<p>- Sin reportes</p>	<p>- Sin reportes</p>	<p>- Sin reportes</p>
Splicing alternativo y lncRNAs	<p>- Sin reportes</p>	<p>- Sin reportes</p>	<p>- Sin reportes</p>	<p>- Sin reportes</p>

		EUR	AFR	Asiática	NAM
Mutaciones clonales		Mayor frecuencia de mutaciones en BRAF, CHEK2, MTHH, GATA6, BCL2L1	Mayor frecuencia de mutaciones KRAS (G12, G32), APC, PIK3CA, PTEN, ATM, MPOX2, GNA13, ATM y TFS3.	Menor frecuencia de mutaciones KRAS y NRAS	Menor frecuencia de TFS3 y APC/A
Irregularidad de anticuerpos IgG		Mayor frecuencia MS-IgA	Prevalencia de linfomas asociados. Efecto curativo y alteraciones en reparación BER	Suipo CRIS1 asociado a MS y mutaciones en BRAF	
Perfil immune		Mayor afinidad de linfocitos T citotóxicos y mieloides	Enriquecimiento en vías asociadas a inflamación crónica como alteración citogénica, alteración de quimioquinas.		
Subtipos		Mayor representación de suipo CRIS1 (mayor MS)	Quemadura en poblaciones de linfocitos citotóxicos y neutrófilos		CRIS1 hipermetilado
Subtipos de monocitos					

	BLR	AFR	NAM
LLA	Mayor promedio de mutaciones de la vía NOTCH1	MM	Mayor frecuencia de mutaciones en los genes BCL7A, BRMD3 y AUTS2
Mutaciones			
Som atípic	Mayor frecuencia de mutaciones en TP53 e RFX4	MM	Mayor frecuencia de mutaciones en los genes BCL7A, BRMD3 y AUTS2
Expresión genética	Sin reportes	MM	Mayor expresión genética de PRK42A
Variantes germinales	Mayor prevalencia de variantes en D3S, EP300, KMT1A	MM	Mayor frecuencia de variante de riesgo rs7089318 (bous BMI-4PRK42A)

ER	AR
Haplotipos menos frecuentes en región de susceptibilidad 8q24	Mayor presentación de haplotipos en región de susceptibilidad 8q24, locros que regulan expresión de MYC, LINCRA, PVT1
Mutaciones somáticas y firmas mutacionales	<ul style="list-style-type: none"> -Subtipos moleculares asociados a alteraciones en las Vint. Hippo, MAPK -Mayor TMB y heterogeneidad intra-tumoral -Presencia de firmas de mutaciones en COSMIC, PTCN, SPTC, TSC2 -Mayor prevalencia ERG
Expresión genética y splicing alternativo	<ul style="list-style-type: none"> -Mayor expresión B7-H3 -Mayor expresión de PVT1 particularmente en exones 4 y 4b -Patrones diferenciales de empalme alternativo en HSPG1, FGF3R, HSPG, M2, RAB10, RAB1D



Con el aumento del mestizaje global, también evolucionan las características biológicas de la enfermedad. En este sentido, Telonis y colaboradores²⁵ estudiaron 223 pacientes del TCGA con mayor mezcla genética, definidos como individuos con menos del 90% de ancestría europea o africana. En estos, hallaron un enriquecimiento de vías relacionadas con un fenotipo stemness, dependiente del subtipo donde, tanto pacientes con incremento del componente africano y subtipos luminales, como pacientes con incremento del componente europeo y subtipos triple negativos, mostraron mayor enriquecimiento de este fenotipo. Estos hallazgos resaltan el impacto del componente genético en la biología del cáncer de mama y su vínculo con las disparidades entre poblaciones²⁶. Ante la escasa representación de algunas ancestrías en estudios ómicos, se han impulsado nuevas iniciativas para incluir poblaciones más diversas. Por ejemplo, Roelands y colaboradores²⁷ incorporaron 24 pacientes de Qatar a los datos del TCGA para aumentar la representación de la ancestría árabe, y encontraron menor activación de la vía AMPK en comparación con pacientes de ancestría asiática del este.

La ancestría nativo americana, al estar tan poco representada en consorcios internacionales como el TCGA (~1,5 %), ha limitado considerablemente el análisis molecular en poblaciones altamente mestizas¹¹. En respuesta a esto, han surgido estudios locales que buscan caracterizar esta diversidad genética. En Colombia, Serrano-Gómez y colaboradores²⁸ analizaron 42 pacientes con cáncer de mama luminal y encontraron que, una mayor proporción de ancestría nativo americana se asocia con sobreexpresión de genes coamplificados en tumores HER2-positivos como *ERBB2* y *GRB7*. Este hallazgo se ha replicado en estudios en otros países de Latinoamérica²⁹⁻³¹, donde se ha asociado la ancestría nativo americana con una mayor prevalencia de tumores HER2-positivos, mientras que un

mayor componente europeo se ha relacionado con menor frecuencia de este subtipo³².

Perfil inmune y subtipos de cáncer de mama TN

Además del perfil molecular, se han descrito diferencias inmunológicas relevantes, específicamente en tumores TN. Roelands y colaboradores²⁷ reportaron menor presencia de células T reguladoras (Tregs) en pacientes con ancestría árabe, así como un menor enriquecimiento de células Tregs y Th2, y mayor concentración de células B en pacientes africanas con tumores basales e inmunoscore bajo, en comparación con el grupo europeo. En contraste, en tumores con inmunoscore alto, las pacientes africanas mostraron menor densidad de células dendríticas. De igual forma, Davis y colaboradores²⁴ observaron una mayor concentración de linfocitos infiltrantes de tumor (TIL) en mujeres con ancestría europea, particularmente en tumores residuales, lo que sugiere que estas pacientes podrían presentar una respuesta inmune intratumoral más activa tras el tratamiento, lo cual se correlaciona con el mejor comportamiento clínico observado en este grupo. Adicionalmente, se han observado diferencias entre los subtipos de TN según el componente ancestral. Davis y colaboradores²⁴ reportaron que las mujeres con una alta proporción de ancestría africana presentan una mayor frecuencia de los subtipos Mesenquimal (M) y *Basal-like 1* (BL1), asociados a migración celular, transición epitelio mesénquima y daño al ADN, mientras que el subtipo *Basal-like 2* (BL2) es más común en pacientes con mayor componente europeo. Un análisis del estudio BEST reveló que mujeres con alta proporción de ancestría africana occidental presentaban mayor frecuencia del subtipo Luminal receptor de andrógeno (LAR) (caracterizado por alta expresión del receptor de andrógenos y vías hormonales) mientras que el subtipo M predominaba en pacientes con ancestría africana oriental, lo

que evidencia heterogeneidad inmunobiológica incluso dentro de un mismo continente³³.

Variantes genéticas asociadas a la ancestría genética

Variantes somáticas

La caracterización de variantes somáticas también ha revelado diferencias importantes según la ancestría genética. Un estudio realizado por Thorn y colaboradores³⁴ en una cohorte de 7.253 pacientes del Reino Unido, enfocado en mujeres con alta ancestría africana y asiática del sur, identificó diferencias en la frecuencia alélica de 71 variantes somáticas entre los grupos africano y europeo, y 60 entre europeos y asiáticos del sur. Asimismo, se observó que pacientes con ancestría africana presentaron más alteraciones por individuo y mayor frecuencia de deficiencias en reparación por recombinación homóloga (HRD), patrón también observado en asiáticas del sur, lo cual se correlaciona con una enfermedad más agresiva de estas pacientes³⁵.

Resultados similares fueron reportados por Huo y colaboradores²¹ y Miyashita y colaboradores²³, quienes encontraron una mayor frecuencia de mutaciones en *TP53* y menor en *PIK3CA* en pacientes de ancestría africana. En contraste, las mutaciones en *PIK3CA* y *PTEN* fueron más comunes en pacientes europeas, especialmente en tumores luminales/HER2-, lo que se correlaciona con un fenotipo tumoral de mejor pronóstico. Roelands y colaboradores²⁷ encontraron una menor tasa de mutaciones no silenciosas, pero con mayor frecuencia de aneuploidías en el grupo africano, con una carga de neoantígenos comparable a la de pacientes europeas.

Variantes germinales

En cuanto a variantes germinales, Thorn y cola-

boradores³⁴ también reportaron una mayor prevalencia de variantes patogénicas o de significado incierto (VUS) en genes de predisposición, como *BRCA1*, *BRCA2* y *PALB2*, en mujeres con una alta fracción de ancestría africana. Por otro lado, Huo y colaboradores²¹ identificaron 76 SNP germinales con frecuencias alélicas significativamente diferentes entre pacientes africanas y europeas. Posteriormente, Carrot-Zhang y colaboradores¹² demostraron que varios de estos SNP actúan como eQTLs específicos de ancestría, como el rs2058665, asociado a una mayor expresión de *PPIL3*.

En línea con estos hallazgos, Paixão y colaboradores³⁶, en una cohorte brasileña de 321 pacientes, reportaron que, a pesar de la baja proporción de ancestría nativo americana (0,9%), esta se asoció significativamente con un mayor número de VUS, pero no con variantes patogénicas en genes de susceptibilidad (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*). De forma similar, la ancestría asiática, aunque poco frecuente en esta población, también se asoció con una mayor carga de VUS, lo que resalta la importancia de considerar componentes ancestrales en el análisis de variantes germinales en poblaciones diversas y refleja la necesidad de incluir más diversidad genética en estudios clínicos para mejorar la interpretación de variantes.

Otras alteraciones moleculares

Más allá de los perfiles génicos y de las variantes, también se han reportado diferencias en las modificaciones postraduccionales según la ancestría. Rujchanarong y colaboradores³⁷ analizaron la N-glicosilación en tejido mamario de mujeres con ancestría africana y europea. Se encontró que las pacientes con una alta proporción de ancestría africana presentaban una mayor intensidad de glicanos ricos en manosa, mientras que las de ancestría europea mostraban patrones fucosilados en el núcleo

y el estroma. Estas firmas distintivas podrían tener implicaciones en la progresión tumoral y respuesta inmunitaria.

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón representa una alta carga en Latinoamérica, siendo el tercer tipo de cáncer más común en hombres (15,8/100.000) y el quinto en mujeres (9,2/100.000), además de la segunda causa de muerte por cáncer en ambos sexos³⁸. La supervivencia global a cinco años es menor al 20%, dado que 60–70% de los casos se diagnostican en estadios avanzados (IIIB–IV)³⁹. En la última década, terapias blanco dirigidas e inmunoterapias anti-PD-1/PD-L1 han transformado el manejo terapéutico de esta patología, mejorando desenlaces oncológicos⁴⁰. No obstante, la prevalencia mutacional y la presentación clínica varían según la ancestría, lo que resalta la necesidad de estudios de diversidad genética para una medicina de precisión inclusiva.

Mutaciones somáticas asociadas a la ancestría genética

Estudios recientes han buscado caracterizar el perfil genómico del cáncer de pulmón en población afroamericana (AA), una cohorte históricamente subrepresentada en investigaciones moleculares a pesar de presentar la mayor tasa de mortalidad por esta enfermedad en Estados Unidos⁴¹. Arauz y colaboradores⁴² realizaron secuenciación del exoma completo (WES) en 82 pacientes AA con cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC) y hallaron una mayor frecuencia de mutaciones en *STK11* y *RB1* frente a europeos, así como alteraciones asociadas a un microambiente tumoral frío, con menor señalización de interferón- γ . Sin embargo, el estudio no consideró la ancestría genética. En ese sentido, Araujo y colaboradores⁴³ evaluaron la ancestría genética de 99

pacientes AA utilizando 46 AIM, encontrando una composición promedio de 65% africana, 25% europea y 10% nativa americana. Además, analizaron mutaciones somáticas en un panel de 81 genes accionables e identificaron alteraciones en *TP53* (33 casos), *LRP1B* (19 casos) y *KRAS* (16 casos), entre otros. Sin embargo, no se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre las proporciones de ancestría y las mutaciones de estos genes. Asimismo, la comparación de las frecuencias mutacionales de esta cohorte AA con las de mujeres blancas del TCGA no mostró diferencias significativas. Estos hallazgos subrayan la necesidad de integrar tecnologías genómicas de alta resolución para la caracterización precisa de la ancestría, a fin de comprender con mayor profundidad las disparidades moleculares en el NSCLC.

Por otra parte, en pacientes asiáticos se han descrito perfiles mutacionales diferenciales; especialmente una alta prevalencia de mutaciones en *EGFR* (40%–60%) significativamente mayor a lo reportado en europeos (7 %–10 %)⁴⁴. En un estudio con 213 pacientes chinos con NSCLC, comparados con cohortes europeas del TCGA, se observó que los tumores de los pacientes asiáticos presentan una menor carga mutacional y una mayor estabilidad genómica en comparación con los de individuos europeos. Esta diferencia fue particularmente marcada en pacientes con antecedente de tabaquismo. Los genes drivers más frecuentemente mutados en la cohorte asiática fueron *EGFR* (47%), *TP53* (36%) y *KRAS* (11%). Cabe señalar que este estudio no evaluó la ancestría genética por AIM, sino que clasificó a los individuos según su origen poblacional (chinos vs. europeos⁴⁴), lo cual representa una limitante, al no permitir discriminar si las diferencias observadas responden a la ancestría genética o a factores ambientales o socio-culturales asociados a la población estudiada.

Estudios recientes han realizado estimaciones más refinadas de la ancestría genética en

cohortes de pacientes más diversas. Rhead y colaboradores⁴⁵ analizaron 13.000 pacientes con NSCLC con un panel de 648 genes y estimaron la ancestría genética en cinco componentes: africana (AFR), nativa americana (NAM), asiática oriental (EAS), europea (EUR) y asiática meridional (SAS) mediante 654 AIM. Se observaron asociaciones significativas entre la ancestría genética y alteraciones somáticas (Figura 1B). La ancestría EAS se asoció con mayor frecuencia de mutaciones en *EGFR* (OR: 1,1), menor frecuencia en *KRAS* (OR: 0,95) y *STK11* (OR: 0,95), así como con alteraciones en *CDKN2A* (OR: 1,03) y *CTNNB1* (OR: 1,04). La ancestría NAM se asoció con menor frecuencia de mutaciones en *TP53* (OR: 0,98) y *KRAS* (OR: 0,97), y con mayor frecuencia de variantes en *EGFR* y fusiones de *ALK* (OR: 1,06). En pacientes con mayor componente AFR, se observaron menos alteraciones en *EGFR* (OR=0,94), *RBM10* (OR=0,96), *ALK* (OR=0,96) y *CDKN2A* (OR=0,98), y más en *BRAF* (OR=1,04), *NF1* (OR=1,04), *STK11* (OR=1,03) y *TP53* (OR=1,02). La ancestría EUR se asoció con más mutaciones en *KRAS* (OR: 1,08), *ATM* (OR: 1,07), *NF1* (OR: 1,02), *RBM10* (OR: 1,05) y *STK11* (OR: 1,05), y menos en *CTNNB1* (OR:0,95) y *ALK* (OR:0,9). Muchas de estas asociaciones se atenuaron al ajustar por tabaquismo, lo que subraya su papel como factor de confusión clave en el análisis de las asociaciones entre ancestría y las alteraciones moleculares.

En esta misma línea, un estudio de Adib y colaboradores⁴⁶ con datos del consorcio GENIE (Genomics Evidence Neoplasia Information Exchange), evaluó mutaciones en ocho genes accionables en aproximadamente 5.000 pacientes, y estimó la de ancestría mediante SNP germinales de exoma, reportó una fuerte asociación entre mayor proporción EAS y mutaciones en *EGFR* (OR: 4,9, Intervalo de confianza (IC) 95%: 3,1–7,9, $p < 0,0001$) y menor frecuencia de *KRAS*^{G12C}, independiente de tabaquismo, edad y sexo. De manera interesante, entre los nunca fumadores o fumadores ligeros con alta

fracción de EAS, 80 presentaban alteraciones accionables, en comparación con proporciones más bajas en pacientes EUR o AFR. Este análisis refuerza la hipótesis de que la ancestría genética influye de manera significativa en el perfil mutacional del NSCLC.

Latinoamérica presenta gran diversidad genética y variabilidad en la prevalencia de mutaciones en *EGFR*, desde 14% en Argentina hasta 51% en Perú, con frecuencias intermedias en Brasil y Colombia (25–34%)^{47,48}. En un estudio con 601 pacientes de México y 552 de Colombia, Carrot-Zhang y colaboradores⁴⁸ reportaron una asociación positiva entre la ancestría nativa americana y mutaciones en *EGFR* (OR: 1,23; IC95%: 1,12–1,35 por cada 10% de incremento) y negativa con *KRAS* (OR: 0,85; IC95%: 0,77–0,95). La asociación con *EGFR* se mantuvo en nunca fumadores (OR: 1,46; IC95%: 1,25–1,70) y en fumadores (OR: 1,45; IC95%: 1,08–1,94), aunque en fumadores se observó una mayor frecuencia de *KRAS* vinculada a la firma del tabaquismo (OR: 1,27; IC95%: 1,04–1,56).

En Brasil, Oliveira y colaboradores⁴⁹ analizaron 119 adenocarcinomas pulmonares en nunca fumadores, estimando la ancestría con 46 AIM (71% europea, 15,9% africana, 7,9% nativa americana, 6,1% asiática). De esta forma, detectaron alteraciones en ~70% de los casos, principalmente en *EGFR* (49,6%), *TP53* (40%) y fusiones en *ALK* (12,6%). Las mutaciones en *TP53* se asociaron con mayor ancestría africana, y se observó alta frecuencia de la variante germinal *TP53* p.Arg337His (12,8%), previamente descrita como fundadora en Brasil (~0,3% en población general)⁵⁰, con coocurrencia significativa con *EGFR*. Otra cohorte de Brasil con antecedentes mixtos de tabaquismo, fue analizada por Leal y colaboradores⁵¹, en la cual se encontró menor prevalencia de mutaciones en *EGFR* (22,7%). El análisis de la ancestría, estudiada mediante AIM, mostró predominancia del componente europeo (73,1%), seguido por el africano (13,1%),

asiático (7,3%) e nativo americana (6,5%), y reveló una asociación entre la fracción asiática y mutaciones en *EGFR* (OR: 2,01; IC95% 1,09–3,71), mientras que una baja proporción de este componente se relacionó con *KRAS* (OR: 1,93; IC95% 1,06–3,52), sin asociaciones con otros componentes. La diferencia en la prevalencia de mutaciones en *EGFR* entre ambos estudios podría atribuirse al diseño, dado que Oliveira y colaboradores⁴⁹ incluyó solo nunca fumadores y usó un panel dirigido, lo que favorece mayores tasas de detección, mientras que Leal y colaboradores⁵¹ incluyeron pacientes con distintos antecedentes de tabaquismo. Además, la coocurrencia de *EGFR* con la variante germinal fundadora *TP53* p.Arg337His en Oliveira pudo contribuir a la mayor frecuencia observada.

Splicing alternativo y DEG asociados a la ancestría genética

Al igual que la expresión génica diferencial, el splicing alternativo del ARN ha emergido como un mecanismo clave en la generación de heterogeneidad fenotípica en cáncer entre grupos poblacionales⁵². Esto se evidencia en un estudio de Deveau y colaboradores⁵³, en el cual analizaron 41 muestras de carcinoma escamoso de pulmón (LUSC) de 21 pacientes afroamericanos (fracción de ancestría oeste africana: 44,4–98,7%, media 77,3%) y 20 europeos (fracción europea: 88,1–99,3%, media 94,4%). Usando microarreglos y ajustando por el subtipo histológico y el tabaquismo, se identificaron 4.829 genes con eventos de splicing diferencial (DSG) y 267 DEG asociados a la ancestría, relacionados con vías como *KRAS*, respuesta a radiación UV y transporte iónico. Entre ellos, se validaron eventos de splicing en *CRADD*, *OAS2*, *LYRM1* y *PLPPR4*, así como la expresión diferencial de *PLPPR4* en la cohorte TCGA-LUSC. Asimismo, se identificaron 355 eventos de splicing y 18 genes asociados con la supervivencia global, entre ellos, isoformas de *BCL2L1* y *FOXP3*. Aunque el análisis del TCGA no controló

por ancestría, los hallazgos refuerzan la idea de que la ancestría genética influye significativamente en el paisaje transcriptómico del LUSC y podría aportar biomarcadores pronósticos específicos según el grupo ancestral.

Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial, con variaciones en incidencia y desenlaces que reflejan no solo factores ambientales, sino también diferencias genéticas asociadas a la ancestría^{54–58}. Diversos estudios han reportado que los individuos con ancestría africana presentan mayor riesgo y mortalidad por CCR frente a poblaciones europeas o asiáticas^{57–59}. Adicionalmente, suelen diagnosticarse en estadios más avanzados⁵⁸, con tumores más agresivos, localizados en el colon derecho y peor supervivencia global, incluso tras ajustar por factores clínicos y socioeconómicos^{57,60}.

En Latinoamérica, un estudio en Colombia evidenció mayor riesgo de CCR y lesiones precursoras en individuos con mayor ancestría africana, seguidos por ancestría europea y nativo americana^{59,61}. En Brasil, la ancestría africana se ha reportado asociada con un diagnóstico a edades más tempranas, mayor recurrencia⁶² y peor supervivencia libre de enfermedad en pacientes con inestabilidad de microsatélites (MSI)⁶⁰. En conjunto, la ancestría genética emerge como un determinante clave en la susceptibilidad, características clínicas y moleculares, y desenlaces del CCR^{57,63–65} (Figura 1C).

Mutaciones somáticas asociadas a la ancestría genética

Múltiples estudios han documentado diferencias en las frecuencias mutacionales de genes clave asociados con CCR según la ancestría

genética. En pacientes con una mayor proporción de ancestría africana, se ha reportado una mayor prevalencia de alteraciones en los genes *KRAS*, *APC* y *PIK3CA*, así como *FAM123B*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *NF1*, *NRAS* y *RAF1*^{57,58,63}. Particularmente, las variantes activadoras de *KRAS* así como las G12D y G13D, asociadas a resistencia a terapias anti-EGFR, son más frecuentes en esta población^{57,58,63}. En contraste, pacientes con mayor ancestría europea presentan mayor frecuencia de alteraciones en *BRAF*, *CHEK2*, *MUTYH*, *GATA6* y *BCL2L1*⁵⁸. Asimismo, se ha observado una menor frecuencia de tumores MSI-alto en individuos con mayor ancestría africana frente a individuos con ancestría europea⁵⁸. En Brasil, se ha reportado una mayor frecuencia de mutaciones en *TP53* asociada a mayor proporción de ancestría africana, y a la vez, una correlación inversa entre ancestría nativo americana y la frecuencia de mutaciones en *TP53* y *PIK3CA*⁶⁴.

Por otro lado, se han descrito diferencias en las firmas mutacionales. Matejcić, et. Al⁶³ en un análisis usando datos del TCGA reportaron que pacientes con mayor componente africano presentaban firmas asociadas a estrés oxidativo y alteraciones en las vías de reparación del ADN por escisión de bases (ver) comparado con pacientes con mayor ancestría europea. Estas diferencias moleculares tienen implicaciones clínicas relevantes; por ejemplo, la alta frecuencia de mutaciones en *KRAS* y *NRAS* en individuos con mayor componente africano limita el uso de terapias anti-EGFR, que son efectivas solo en pacientes sin estas mutaciones. Por el contrario, en pacientes con ancestría asiática, donde estas mutaciones son menos frecuentes, se esperaría una mayor tasa de respuesta a dichas terapias^{57,58,63}. Estas diferencias refuerzan la necesidad de personalizar los tratamientos según el perfil molecular y ancestral.

Perfil inmune y subtipos moleculares asociados a la ancestría genética

Las diferencias en perfiles inmunes del CCR entre grupos poblacionales han sido cada vez más reportadas por diferentes estudios^{66,67}. No obstante, la caracterización por ancestría genética sigue siendo limitada. Un estudio, que empleó análisis de expresión diferencial para evaluar el microambiente tumoral en CCR, encontró que pacientes con ancestría africana presentaban un enriquecimiento en vías relacionadas con inflamación crónica como interacción citoquina-citoquina, señalización de quimioquinas y absorción de minerales. Además, estos pacientes presentaban disminución en poblaciones de linfocitos T citotóxicos y neutrófilos comparados con pacientes con ancestría europea, lo que podría sugerir una respuesta inmune atenuada con posibles implicaciones en el desarrollo tumoral y en estrategias terapéuticas⁶⁸.

Adicionalmente, se han reportado diferencias por ancestría en la distribución de subtipos moleculares, definidos por expresión génica como Consensus Molecular Subtypes (CMS), lo cual podría afectar la predicción de la respuesta a terapias específicas⁵⁷. Se ha encontrado una mayor representación del subtipo CMS3, caracterizado por desregulación metabólica y mutaciones en *KRAS*, en individuos con mayor proporción de ancestría africana, mientras que el subtipo CMS1, asociado a inestabilidad de microsatélites y mutaciones en *BRAF*, es más frecuente en poblaciones con mayor proporción de ancestría europea⁵⁷. Por otro lado, en pacientes latinos con una alta fracción de ancestría nativa americana, la clasificación molecular CMS fue predominantemente indeterminada, lo que limita su aplicabilidad clínica en estas poblaciones^{57,60}. Estos hallazgos subrayan la

necesidad de incluir poblaciones genéticamente diversas en ensayos clínicos, para asegurar que las decisiones terapéuticas reflejen adecuadamente la heterogeneidad biológica^{58,63}.

Cáncer de próstata

La incidencia y mortalidad por cáncer de próstata (CaP) son significativamente más altas en hombres con ancestría africana, tanto en el continente africano como afrodescendientes de América y el Caribe⁶⁹⁻⁷¹. Este grupo presenta una mayor probabilidad de desarrollar esta enfermedad y una tasa de mortalidad más elevada en comparación con hombres de ancestría europea⁷⁰. Incluso en entornos con acceso equitativo a la salud se continúa observando una mayor agresividad tumoral y peores desenlaces clínicos en esta población⁷². Esta disparidad también se refleja en características clínicas, donde los pacientes con mayor proporción de ancestría africana tienen presentaciones de la enfermedad más agresivas, con mayor carga tumoral, volumen prostático y niveles más altos de antígeno prostático específico (PSA) al momento del diagnóstico⁶⁹. Estos hallazgos sugieren una contribución relevante de factores biológicos y genéticos al CaP (Figura 1D).

Variantes germinales asociados a la ancestría genética

La susceptibilidad genética al CaP podría estar modulada por variantes germinales que varían entre poblaciones. Un hallazgo recurrente es la asociación de la región 8q24 del cromosoma 8 con un riesgo elevado de CaP en individuos con mayor componente africano⁷³. Esta región, altamente polimórfica en ese grupo, contiene múltiples loci que regulan la expresión del oncogén *MYC* y del lncRNA *PVT1*, y en afrodescendientes ciertos haplotipos se presentan hasta cinco veces más que en europeos^{70,71,73}.

Mutaciones somáticas y firmas mutacionales asociadas a la ancestría genética

Diversos estudios han revelado que la ancestría genética incide en el paisaje molecular del CaP, lo que da lugar a perfiles genómicos y transcriptómicos distintos según el origen ancestral. Esta variabilidad puede afectar la biología tumoral, la progresión clínica y la respuesta a tratamientos dirigidos, especialmente en poblaciones con una alta proporción de ancestría africana. En una caracterización de CaP en hombres africanos, se identificaron subtipos moleculares únicos no observados en cohortes predominantemente europeas, con alteraciones en vías como las de Wnt, Hippo y MAPK⁶⁹. Estos tumores también exhiben una mayor carga mutacional (TMB) y heterogeneidad intratumoral, lo que sugiere un proceso evolutivo distinto, posiblemente relacionado con la ancestría genética y que podría influir tanto en la progresión como en la respuesta al tratamiento⁶⁹. También se ha descrito una mayor frecuencia de alteraciones en genes drivers como *FOXA1*, *PTEN*, *SPOP* y *TP53*, y a la vez, menor frecuencia en *ERG* en pacientes con ancestría africana, comparada con aquellos con ancestría europea⁶⁹.

Expresión génica y splicing alternativo asociado a la ancestría genética

A nivel transcriptómico, se ha reportado una elevada expresión de B7-H3 en tumores de pacientes con mayor ancestría africana. Este gen inmunomodulador, se asocia con la evasión inmune, menor infiltración de células T, mayor activación del receptor androgénico y mayor progresión tumoral⁷². Por otro lado, se observó en pacientes con ancestría africana, que el gen *PVT1*, implicado en la regulación de proliferación celular, se sobreexpresa en CaP comparado con hiperplasia prostática y tejido benigno, encontrando además un aumento significativo en la expresión génica de los exones 4A y 4B, sugiriendo un rol del gen *PVT1* en CaP en

esta población⁷¹. Adicionalmente, estudios de splicing alternativo han mostrado perfiles específicos en hombres con mayor componente de ancestría africana, con patrones diferenciales de empalme alternativo en oncogenes como *FGFR2*, *FGFR3*, *H6PD*, *MDM2*, *RAD51D*, *CDK7*, *VEGFA*, y *XRCC4*, entre otros, los cuales han sido correlacionados con un mayor riesgo de recurrencia y metástasis⁷⁴. Esto sugiere un papel postranscripcional significativo mediado por la ancestría genética.

Neoplasias hematológicas

Las neoplasias hematológicas constituyen un grupo diverso de malignidades que afectan el sistema hematopoyético e incluyen leucemias, linfomas y mieloma múltiple. Actualmente, representan una carga significativa en términos de incidencia y mortalidad, y se caracterizan por presentar alta heterogeneidad clínica y biológica, en la que los factores genéticos participan en el desarrollo y evolución⁷⁵. Entre las neoplasias hematológicas, la leucemia linfoblástica aguda (ALL) pediátrica es la más frecuente en la infancia, representando cerca del 80% de los cánceres en niños. Se estima que alrededor del 20% de los pacientes interrumpen el tratamiento debido a toxicidad severa⁷⁶. Además, el pronóstico y la supervivencia de esta enfermedad varía significativamente según el perfil de ancestría genética⁷⁷. Esto se evidenció en un estudio multicéntrico con 1.309 niños y jóvenes adultos con leucemia linfoblástica T (T-ALL), en el que se reportaron diferencias en el valor pronóstico de las mutaciones según la ancestría. Por ejemplo, mutaciones en la vía *NOTCH1* se asociaron con una mayor supervivencia global en pacientes europeos (87,2 % vs. 74,3 % sin mutación; $P < 0,001$), pero no en africanos (80,3 % vs. 83,6 % sin mutación; $P = 0,69$). Asimismo, los modelos de riesgo desarrollados en cohortes europeas no estratificaron adecuadamente el pronóstico en pacientes africanos o

amerindios, lo que subraya la necesidad de integrar la ancestría genética en los algoritmos de estratificación⁷⁸.

De forma similar, diferencias en la respuesta al tratamiento también han sido reportadas según la ancestría (Figura 1E). Un estudio en una cohorte de 203 individuos de tres grupos amerindios de la Amazonía brasileña (Asurini do Koatinemo, Asurini do Trocará y Kayapó-Xicrin)⁷⁹ evaluó 27 variantes farmacogenéticas asociadas a la metabolización de 6-mercaptopurina y metotrexato. Se observó que las frecuencias alélica y genotípica de 12 marcadores farmacogenómicos diferían significativamente entre las poblaciones nativas americanas y la mayoría de los grupos del 1.000 genomas (AFR, AMR, EAS, EUR, SAS). Entre ellos, rs23725336 (ATIC) mostró diferencias solo frente a africanos, rs4673993 (ATIC) frente a africanos y surasiáticos, y rs2236225 (MTHFD1) frente a americanos, europeos y surasiáticos, lo que sugiere que la población nativa americana podría tener un perfil farmacogenómico que podría condicionar tanto la eficacia como la toxicidad de la quimioterapia en estos pacientes.

En línea con los hallazgos de variantes genéticas de importancia, un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) con 1.605 casos y 6.661 controles de diversas etnias identificó un nuevo locus de predisposición a ALL (10p12,31-12,2, genes *PIP4K2A-BMI1*). Se observó una mayor frecuencia de la variante de riesgo rs7088318 en hispanos americanos con al menos 10% de ancestría nativa americana, lo que coincide con su mayor incidencia de ALL, y la cual se asoció con un incremento de la expresión génica de *PIP4K2A* en líneas linfoblastoides y blastos primarios de ALL al diagnóstico. Este hallazgo fue más frecuente en hispanos ($p = 0,04$), seguido de europeos ($p = 0,001$) y menos común en afroamericanos ($P = 0,009$)⁸⁰.

Por otro lado, el mieloma múltiple (MM) es otra neoplasia hematológica en la que se han descrito diferencias biológicas asociadas a la ancestría, particularmente en individuos de origen africano, quienes presentan un riesgo 2 a 3 veces mayor de desarrollar gammapatía monoclonal de significado incierto y MM, además de un inicio más temprano de la enfermedad^{81,82}. Un estudio con 718 casos reportó que las mutaciones somáticas en *BCL7A*, *BRWD3* y *AUTS2* fueron más frecuentes en afroamericanos, mientras que las mutaciones en *TP53* e *IRF4* predominaron en caucásicos⁸³. Asimismo, un análisis de 954 casos esporádicos y 82 familias con antecedente de MM, empleando un panel de 158 genes de predisposición, identificó variantes patogénicas en el 5–9% de los pacientes, principalmente en genes de reparación del ADN (*ATM*, *BRCA1/2*, *CHEK2*, *PMS2*, *TP53*) y en genes asociados a ancestría africana como *BRIP1*, *EP300* y *FANCM*⁸⁴, resaltando nuevamente la necesidad de integrar este componente en la investigación y la práctica clínica.

Otros tipos de cáncer

El uso de bases públicas como TCGA, la cohorte multiómica más amplia en oncología, ha permitido explorar perfiles moleculares según la ancestría en diversos cánceres¹². En un análisis de ~10.000 pacientes del TCGA, Lee y colaboradores¹¹ reportaron un predominio de ancestría europea (82,5 %), seguida de africana (8,19 %), asiática oriental (6,76 %) y nativo-americana (1,50 %), además de disparidades significativas en alteraciones moleculares en cáncer de mama, ya descritas previamente, y en otros carcinomas menos frecuentes como cáncer de cabeza y cuello (HNSCC), carcinoma renal de células claras (KIRC) y melanoma cutáneo (SKCM). En HNSCC, la ancestría genética se asoció con la expresión diferencial de 443 DEG, en su mayoría sobreexpresados, en pacientes con mayor componente europeo frente a los

de ancestría africana, con enriquecimiento en señalización de KRAS, respuesta estrogénica temprana, uniones apicales y miogénesis. En KIRC se identificaron 386 DEG entre grupos de ancestría, en los que los genes regulados negativamente en pacientes con mayor componente nativo americano se relacionaron con la transición epitelio-mesénquima (EMT) e inflamación (p. ej., *IL6*, *IL8*, *MMP1*). Finalmente, en SKCM se observaron 169 DEGs entre europeos y nativos americanos, y 316 entre europeos y asiáticos orientales. En ambas comparaciones, los genes sobreexpresados en europeos mostraron enriquecimiento en vías del complemento y de la coagulación. Adicionalmente, Carrot-Zhang y colaboradores¹² señalaron que las asociaciones entre ancestría y perfiles moleculares varían según el tipo tumoral e incluyen diferencias en mutaciones somáticas, metilación y expresión génica. Sin embargo, un análisis pancáncer de 33 tumores reveló alteraciones compartidas, que incluyen una mayor frecuencia de mutaciones en *TP53* en individuos con mayor ancestría africana, mutaciones en *PIK3CA* más comunes en aquellos con ancestría europea y amplificación de *CCND1* en asiáticos orientales. Tras ajustar por subtipo tumoral, solo la asociación entre la ancestría africana y las mutaciones en *FBXW7* se mantuvo significativa.

Es importante resaltar que, aunque ambos estudios^{11,12} emplearon metodologías robustas para inferir ancestría genética en los datos del TCGA, difirieron en los criterios de inclusión según el grado de mestizaje. Carrot-Zhang y colaboradores¹² excluyeron individuos con >20% de mestizaje en más de dos componentes, priorizando grupos homogéneos, mientras que Lee y colaboradores¹¹ aplicaron un criterio más estricto al excluir muestras donde el componente no dominante superaba el 20%, lo que pudo reducir la representatividad de individuos altamente mestizos, aspecto especialmente relevante en poblaciones latinoamericanas.

De igual forma, estudios en un único tipo de tumor también han revelado diferencias moleculares según la ancestría. En HNSCC, Mezghani N y colaboradores⁸⁵, con datos de TCGA, mostraron que pacientes con mayor ancestría africana presentan menor proporción de tumores asociados a VPH, mayor frecuencia de subtipos laríngeos, y enriquecimiento de mutaciones en TP53, MYO18B, KMT2D y UNC13C, además de amplificación de c-MYC y activación de la vía RET-tirosina cinasa. Los análisis epigenéticos revelaron hipermetilación de genes reguladores de TP53 y de apoptosis, mientras que la inmunohistoquímica confirmó la sobreexpresión de c-MYC en células tumorales y estromales, asociada a un peor pronóstico y a posibles biomarcadores y dianas terapéuticas específicas.

En el carcinoma endometrial (EC), aunque la incidencia es similar entre mujeres afroamericanas y caucásicas, la mortalidad en las primeras es aproximadamente el doble. Un estudio de 1.882 casos⁸⁶ mostró que las pacientes afroamericanas presentan una mayor prevalencia de subtipos histológicos y moleculares de alto riesgo, con predominio del subtipo CN-H/TP53-abn, menor frecuencia de tumores ultramutados o con inestabilidad de microsatélites (MSI-alto) y amplificaciones de CCNE1 y ERBB2. Sin embargo, estas diferencias no se reprodujeron al considerar la ancestría genética inferida con el panel MSK-IMPACT. En contraste, las pacientes blancas con ancestría judía asquenazí (23% de los casos) mostraron una mayor proporción de carcinosarcomas (15% vs. 9,3% en no-ASJ) y una menor frecuencia de endometrioides de bajo grado (42% vs. 49%), diferencias significativas en el tipo histológico ($P = 0,014$), pero no en los subtipos moleculares ($P = 0,08$).

Por último, en cáncer gástrico, un análisis genómico y transcriptómico de 1.335 pacientes de Europa, Japón, Sudeste Asiático y TCGA identificó 77 genes conductores y 13 vías

oncológicas alteradas, con patrones específicos por subtipo histológico y ancestría⁸⁷. Las mutaciones en TP53 fueron más frecuentes en pacientes del este asiático, mientras que MDM2, CDKN2A, ARID2 y PTEN predominaron en pacientes europeos. En el subtipo difuso destacaron CDH1, RHOA, PIGR y SOX9, siendo la mutación de RHOA asociada al consumo de alcohol y al genotipo ALDH2. Además, se identificó un subgrupo SBS16-alto, característico de la ancestría del este asiático, vinculado a la generación de neoantígenos y a una posible respuesta a la inmunoterapia. Estos hallazgos subrayan que la ancestría genética y sus características moleculares asociadas influyen significativamente en la biología tumoral, lo que destaca la necesidad de integrar la ancestría en modelos clínicos y de investigación traslacional para abordar las disparidades en el cáncer.

Conclusiones

La presente revisión se centró en la caracterización de alteraciones moleculares del cáncer, incluyendo mutaciones somáticas, variantes germinales, patrones epigenéticos de metilación, perfiles de expresión génica y otros cambios a nivel transcriptómico y genómico, descritas en estudios que evaluaron la ancestría genética mediante marcadores distribuidos en el genoma, en lugar de categorías basadas en la autoidentificación étnica, las cuales introducen heterogeneidad y reflejan principalmente dimensiones culturales y de pertenencia social más que el trasfondo biológico de los pacientes. La literatura analizada sugiere que la ancestría genética constituye un determinante relevante del fenotipo tumoral y puede contribuir a explicar parte de las disparidades observadas entre poblaciones. Sin embargo, es fundamental reconocer que la ancestría no es el único factor que condiciona la salud. Las variables de tipo socioeconómico, cultural y relacionadas con el

estilo de vida, no abordadas en esta revisión, también desempeñan un papel importante en el moldeamiento del fenotipo tumoral. En este sentido, la interacción entre determinantes

genéticos y sociales configura conjuntamente tanto la biología del cáncer como los desenlaces clínicos en diferentes contextos poblacionales a nivel global.

Financiamiento Ninguno.

Conflicto de intereses Ninguno.

Contribución de autoría Todos los autores participaron de manera equitativa en la redacción y revisión de la versión final del manuscrito.

Referencias

1. 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* [Internet]. 2024;74:229–63. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Elhawary NA, Ekram SN, Sembawa HA, Tashkandi E, Bannani S, Azher ZA, et al. Descriptive epidemiology of female breast cancer around the world: incidence, mortality, and sociodemographic risks and disparities. *Int J Environ Health Res* [Internet]. 2025;35:3648–62. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09603123.2025.2492826>
3. Benitez Fuentes JD, Morgan E, de Luna Aguilar A, Mafra A, Shah R, Giusti F, et al. Global Stage Distribution of Breast Cancer at Diagnosis. *JAMA Oncol* [Internet]. 2024;10:71. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.4837>
4. Larsen K, Rydz E, Peters CE. Inequalities in Environmental Cancer Risk and Carcinogen Exposures: A Scoping Review. *International Journal of Environmental Research* and Public Health 2023, Vol 20, Page 5718 [Internet]. 2023 [citado el 2 de septiembre de 2025];20:5718. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph20095718>
5. Vieira VM, Vopham T, Bertrand KA, James P, Dupré N, Tamimi RM, et al. Contribution of socioeconomic and environmental factors to geographic disparities in breast cancer risk in the Nurses' Health Study II. *Environmental Epidemiology* [Internet]. 2020;4(1):p e080. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/EE9.000000000000080>
6. Yuan J, Hu Z, Mahal BA, Zhao SD, Kensler KH, Pi J, et al. Integrated Analysis of Genetic Ancestry and Genomic Alterations across Cancers. *Cancer Cell* [Internet]. 2018;34:549–560.e9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.08.019>
7. Batai K, Hooker S, Kittles RA. Leveraging genetic ancestry to study health disparities. *Am J Phys Anthropol* [Internet]. 2021;175:363–75. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajpa.24144>
8. Mersha TB, Abebe T. Self-reported race/ethnicity in the age of genomic research: Its potential impact on understanding health disparities. *Hum Genomics* [Internet].

- 2015;9:1–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40246-014-0023-x>
9. Alexander DH, Lange K. Enhancements to the ADMIXTURE algorithm for individual ancestry estimation. BMC Bioinformatics [Internet]. 2011;12:1–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-246>
10. Johnson R, Ding Y, Venkateswaran V, Bhattacharya A, Boulier K, Chiu A, et al. Leveraging genomic diversity for discovery in an electronic health record linked biobank: the UCLA ATLAS Community Health Initiative. Genome Med [Internet]. 2022;14:1–23. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01128-5>
11. Lee KK, Rishishwar L, Ban D, Nagar SD, Mariño-Ramírez L, McDonald JF, et al. Association of Genetic Ancestry and Molecular Signatures with Cancer Survival Disparities: A Pan-Cancer Analysis. Cancer Res [Internet]. 2022;82:1222–33. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-2105>
12. Carrot-Zhang J, Chambwe N, Damrauer JS, Knijnenburg TA, Robertson AG, Yau C, et al. Comprehensive Analysis of Genetic Ancestry and Its Molecular Correlates in Cancer. Cancer Cell [Internet]. 2020;37(5):639–654.e6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.04.012>
13. Spratt DE, Chan T, Waldron L, Speers C, Feng FY, Ogunwobi O, et al. Racial/Ethnic Disparities in Genomic Sequencing. JAMA Oncol [Internet]. 2016;2:1070–4. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1854>
14. Atutornu J, Milne R, Costa A, Patch C, Middleton A. Towards equitable and trustworthy genomics research. EBioMedicine [Internet]. 2022;76:103879. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103879>
15. Oak N, Cherniack AD, Mashl RJ, Carrot-Zhang J, Chambwe N, Damrauer JS, et al. Ancestry-specific predisposing germline variants in cancer. Genome Med [Internet]. 2020;12:1–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13073-020-00744-3>
16. Matejcic M, Teer JK, Hoehn HJ, Diaz DB, Shankar K, Gong J, et al. Colorectal Tumors in Diverse Patient Populations Feature a Spectrum of Somatic Mutational Profiles. Cancer Res [Internet]. 2025;85(10):1928–44. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-24-0747>
17. Yuan J, Kensler KH, Hu Z, Zhang Y, Zhang T, Jiang J, et al. Integrative comparison of the genomic and transcriptomic landscape between prostate cancer patients of predominantly African or European genetic ancestry. PLoS Genet [Internet]. 2020;16:e1008641. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008641>
18. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Renshaw CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature [Internet]. 2000;406:747–52. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/35021093>
19. Eroles P, Bosch A, Alejandro Pérez-Fidalgo J, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways. Cancer Treat Rev [Internet]. 2012;38:698–707. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.11.005>
20. Gnant M, Thomssen C, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of

- the Consensus Discussion. *Breast Care* [Internet]. 2015;10:124–30. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000430488>
21. Huo D, Hu H, Rhie SK, Gamazon ER, Cherniack AD, Liu J, et al. Comparison of Breast Cancer Molecular Features and Survival by African and European Ancestry in The Cancer Genome Atlas. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017;3:1654. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0595>
 22. Dietze EC, Sistrunk C, Miranda-Carboni G, O'Regan R, Seewaldt VL. Triple-negative breast cancer in African-American women: disparities versus biology. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2015;15:248–54. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrc3896>
 23. Miyashita M, Bell JSK, Wenric S, Karaesmen E, Rhead B, Kase M, et al. Molecular profiling of a real-world breast cancer cohort with genetically inferred ancestries reveals actionable tumor biology differences between European ancestry and African ancestry patient populations. *Breast Cancer Research* [Internet]. 2023;25:1–13. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13058-023-01627-2>
 24. Davis M, Martini R, Newman L, Elemento O, White J, Verma A, et al. Identification of Distinct Heterogenic Subtypes and Molecular Signatures Associated with African Ancestry in Triple Negative Breast Cancer Using Quantified Genetic Ancestry Models in Admixed Race Populations. *Cancers* . [Internet]. 2020;12(5):1220. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers12051220>
 25. Jackisch C, Harbeck N, Huober J, Von Minckwitz G, Gerber B, Kreipe HH, et al. 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015: Evidence, Controversies, Consensus - Primary Therapy of Early Breast Cancer: Opinions Expressed by German Experts. *Breast Care* [Internet]. 2015;10:211–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000433590>
 26. Parise CA, Bauer KR, Caggiano V. Variation in breast cancer subtypes with age and race/ethnicity. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2010;76:44–52. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2009.09.002>
 27. Roelands J, Mall R, Almeer H, Thomas R, Mohamed MG, Bedri S, et al. Ancestry-associated transcriptomic profiles of breast cancer in patients of African, Arab, and European ancestry. *npj Breast Cancer* 2021 7:1 [Internet]. 2021;7:1–14. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00215-x>
 28. Serrano-Gómez SJ, Sanabria-Salas MC, Garay J, Baddoo MC, Hernández-Suarez G, Mejía JC, et al. Ancestry as a potential modifier of gene expression in breast tumors from Colombian women. Toland AE, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017;12:e0183179. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183179>
 29. Marker KM, Zavala VA, Vidaurre T, Lott PC, Vásquez JN, Casavilca-Zambrano S, et al. Human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer is associated with Indigenous American ancestry in Latin American women. *Cancer Res* [Internet]. 2020;80:1893–901. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-3659>
 30. Rey-Vargas L, Bejarano-Rivera LM, Mejia-Henao JC, Sua LF, Bastidas-Andrade JF, Ossa CA, et al. Association of genetic ancestry with HER2, GRB7 AND estrogen receptor expression among Colombian women with breast cancer. *Front Oncol* [Internet].

- 2022;12:989761. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.989761>
31. Alves da Quinta D, Rocha D, Yáñez C, Binato R, Soares-Lima SC, Huang X, et al. Genetic Ancestry, Intrinsic Tumor Subtypes, and Breast Cancer Survival in Latin American Women. *Cancer research communications* [Internet]. 2025;5:1070–81. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-25-0014>
 32. da Costa Vieira RA, Sant'Anna D, Laus AC, Bacchi CE, Silva RJC, de Oliveira-Junior I, et al. Genetic Ancestry of 1127 Brazilian Breast Cancer Patients and Its Correlation With Molecular Subtype and Geographic Region. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2023;23:527–37. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2023.04.001>
 33. Rajagopal PS, Reid S, Fan R, Venton L, Weidner A, Roberson ML, et al. Population-specific patterns in assessing molecular subtypes of young black females with triple-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer* [Internet]. 2025;11:1–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41523-025-00731-0>
 34. Thorn GJ, Gadaleta E, Dayem Ullah AZM, James LGE, Abdollahyan M, Barrow-McGee R, et al. The clinical and molecular landscape of breast cancer in women of African and South Asian ancestry. *Nature Communications*. [Internet]. 2025;16:4237. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-59144-z>
 35. van Wilpe S, Tolmeijer SH, Koornstra RHT, de Vries IJM, Gerritsen WR, Ligtenberg M, et al. Homologous Recombination Repair Deficiency and Implications for Tumor Immunogenicity. *Cancers* 2021, Vol 13, Page 2249 [Internet]. 2021;13:2249. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers13092249>
 36. Paixão D, Torrezan GT, Santiago KM, Formiga MN, Ahuno ST, Dias-Neto E, et al. Characterization of genetic predisposition to molecular subtypes of breast cancer in Brazilian patients. *Front Oncol* [Internet]. 2022;12:976959. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.976959>
 37. Rujchanarong D, Spruill L, Sandusky GE, Park Y, Mehta AS, Drake RR, et al. Spatial N-glycomics of the normal breast microenvironment reveals fucosylated and high-mannose N-glycan signatures related to BI-RADS density and ancestry. *Glycobiology* [Internet]. 2024;34. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/glycob/cwae043>
 38. Castañeda-González JP, Parra-Medina R, Riess JW, Gandara DR, Carvajal-Carmona LG. Genetic Ancestry and Lung Cancer in Latin American Patients: A Crucial Step for Understanding a Diverse Population. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2025;26:e342–52. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2025.03.004>
 39. Guo H, Li H, Zhu L, Feng J, Huang X, Baak JPA. “How Long Have I Got?” in Stage IV NSCLC Patients With at Least 3 Months Up to 10 Years Survival, Accuracy of Long-, Intermediate-, and Short-Term Survival Prediction Is Not Good Enough to Answer This Question. *Front Oncol* [Internet]. 2021;11. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.761042>
 40. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020;383:640–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916623>

41. Campbell JD, Lathan C, Sholl L, Ducar M, Vega M, Sunkavalli A, et al. Comparison of Prevalence and Types of Mutations in Lung Cancers Among Black and White Populations. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017;3:801–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama-oncol.2016.6108>
42. Arauz RF, Byun JS, Tandon M, Sinha S, Kuhn S, Taylor S, et al. Whole-Exome Profiling of NSCLC Among African Americans. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2020;15:1880–92. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.08.029>
43. Araujo LH, Timmers C, Bell EH, Shilo K, Lammers PE, Zhao W, et al. Genomic characterization of non-small-cell lung cancer in African Americans by targeted massively parallel sequencing. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2015;33(17):1966–73. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.2444>
44. Chen J, Yang H, Teo ASM, Amer LB, Sherbaf FG, Tan CQ, et al. Genomic landscape of lung adenocarcinoma in East Asians. *Nature Genetics* [Internet]. 2020;52:177–86. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0569-6>
45. Rhead B, Pouliot Y, Guinney J, Vega FMD La. Genetic Ancestry and Somatic Mutations in Lung Adenocarcinoma: Insights from Real-World Clinico-Genomic Data. *medRxiv* [Internet]. 2024;2024.04.24.24306316. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2024.04.24.24306316>
46. Adib E, Nassar AH, Abou Alaiwi S, Groha S, Akl EW, Sholl LM, et al. Variation in targetable genomic alterations in non-small cell lung cancer by genetic ancestry, sex, smoking history, and histology. *Genome Med* [Internet]. 2022;14:1–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01041-x>
47. Arrieta O, Cardona AF, Federico Bramuglia G, Gallo A, Campos-Parra AD, Serrano S, et al. Genotyping non-small cell lung cancer (NSCLC) in latin America. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2011;6:1955–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31822f655f>
48. Carrot-Zhang J, Soca-Chafre G, Patterson N, Thorner AR, Nag A, Watson J, et al. Genetic ancestry contributes to somatic mutations in lung cancers from admixed latin american populations. *Cancer Discov* [Internet]. 2021;11(3):591–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1165>
49. de Oliveira Cavagna R, Escremim de Paula F, Berardinelli GN, Bonatelli M, Santana I, Albino da Silva EC, et al. Molecular profile of driver genes in lung adenocarcinomas of Brazilian patients who have never smoked: implications for targeted therapies. *Oncologist* [Internet]. 2024;29:e1419–24. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae129>
50. Vieira IA, Andreis TF, Fernandes BV, Achatz MI, Macedo GS, Schramek D, et al. Prevalence of the Brazilian TP53 Founder c.1010G>A (p.Arg337His) in Lung Adenocarcinoma: Is Genotyping Warranted in All Brazilian Patients? *Front Genet* [Internet]. 2021;12:606537. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.606537>
51. Leal LF, de Paula FE, De Marchi P, de Souza Viana L, Pinto GDJ, Carlos CD, et al. Mutational profile of Brazilian lung adenocarcinoma unveils association of EGFR mutations with high Asian ancestry and independent

- prognostic role of KRAS mutations. *Sci Rep* [Internet]. 2019;9:1–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39965-x>
52. Climente-González H, Porta-Pardo E, Godzik A, Eyraas E. The Functional Impact of Alternative Splicing in Cancer. *Cell Rep* [Internet]. 2017;20(9):2215–26. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.08.012>
 53. Deveau AE, Allen TA, Al Abo M, Qin X, Zhang D, Patierno BM, et al. RNA splicing and aggregate gene expression differences in lung squamous cell carcinoma between patients of West African and European ancestry. *Lung Cancer* [Internet]. 2021;153:90–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.01.015>
 54. Bae JM, Kim JH, Kang GH. Molecular subtypes of colorectal cancer and their clinicopathologic features, with an emphasis on the serrated neoplasia pathway. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2016;140:406–12. Disponible en: <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0310-RA>
 55. De Palma FDE, D'argenio V, Pol J, Kroemer G, Maiuri MC, Salvatore F. The molecular hallmarks of the serrated pathway in colorectal cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2019;11. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers11071017>
 56. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: Differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2010;53:57–64. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181c703a4>
 57. Rhead B, Hein DM, Pouliot Y, Guinney J, De La Vega FM, Sanford NN. Association of genetic ancestry with molecular tumor profiles in colorectal cancer. *Genome Med* [Internet]. 2024;16:1–17. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13073-024-01373-w>
 58. Myer PA, Lee JK, Madison RW, Pradhan K, Newberg JY, Isasi CR, et al. The Genomics of Colorectal Cancer in Populations with African and European Ancestry. *Cancer Discov* [Internet]. 2022;12:1282–93. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0813>
 59. Hernandez-Suarez G, Sanabria MC, Serrano M, Herran OF, Perez J, Plata JL, et al. Genetic ancestry is associated with colorectal adenomas and adenocarcinomas in Latino populations. *European Journal of Human Genetics* [Internet]. 2014;22:1208–16. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.310>
 60. Berardinelli GN, Durães R, Mafra da Costa A, Bragagnoli A, Antônio de Oliveira M, Pereira R, et al. Association of microsatellite instability (MSI) status with the 5-year outcome and genetic ancestry in a large Brazilian cohort of colorectal cancer. *European Journal of Human Genetics* [Internet]. 2022;30:824–32. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41431-022-01104-y>
 61. Sanabria-Salas MC, Hernández-Suárez G, Umaña-Pérez A, Rawlik K, Tenesa A, Serrano-López ML, et al. IL1B-CGTC haplotype is associated with colorectal cancer in admixed individuals with increased African ancestry. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7:1–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/srep41920>
 62. Durães RO, Berardinelli GN, da Costa AM, Scapulatempo-Neto C, Pereira R, Oliveira

- MA, et al. Role of Genetic Ancestry in 1,002 Brazilian Colorectal Cancer Patients From Barretos Cancer Hospital. *Front Oncol* [Internet]. 2020;10:494547. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00145>
63. Matejcic M, Teer JK, Hoehn HJ, Diaz DB, Shankar K, Gong J, et al. Colorectal Tumors in Diverse Patient Populations Feature a Spectrum of Somatic Mutational Profiles. *Cancer Res* [Internet]. 2025;85:1928–44. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-24-0747>
 64. dos Santos W, Sobanski T, de Carvalho AC, Evangelista AF, Matsushita M, Berardinelli GN, et al. Mutation profiling of cancer drivers in Brazilian colorectal cancer. *Scientific Reports* 2019 9:1 [Internet]. 2019;9:1–13. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49611-1>
 65. dos Santos W, dos Reis MB, Porto J, de Carvalho AC, Matsushita M, Oliveira G, et al. Somatic targeted mutation profiling of colorectal cancer precursor lesions. *BMC Med Genomics* [Internet]. 2022;15:1–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01294-w>
 66. Curran T, Sun Z, Gerry B, Findlay VJ, Wallace K, Li Z, et al. Differential immune signatures in the tumor microenvironment are associated with colon cancer racial disparities. *Cancer Med* [Internet]. 2021;10:1805–14. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cam4.3753>
 67. Wallace K, Lewin DN, Sun S, Spiceland CM, Rockey DC, Alekseyenko AV., et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and colorectal cancer survival in Africa Namerican and Caucasian Patients. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* [Internet]. 2018;27:755–61. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0870>
 68. Myer PA, Kim H, Blümel AM, Finnegan E, Kel A, Thompson T V., et al. Master Transcription Regulators and Transcription Factors Regulate Immune-Associated Differences Between Patients of African and European Ancestry With Colorectal Cancer. *Gastro Hep Advances* [Internet]. 2022;1:328–41. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2022.01.004>
 69. Jaratlerdsiri W, Jiang J, Gong T, Patrick SM, Willet C, Chew T, et al. African-specific molecular taxonomy of prostate cancer. *Nature* 2022 609:7927 [Internet]. 2022;609:552–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05154-6>
 70. Okobia MN, Zmuda JM, Ferrell RE, Patrick AL, Bunker CH. Chromosome 8q24 variants are associated with prostate cancer risk in a high risk population of African ancestry. *Prostate* [Internet]. 2011;71:1054–63. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pros.21320>
 71. Pal G, Di L, Orunmuyi A, Oluwabunmi Olapade-Olaopa E, Qiu W, Ogunwobi OO. Population differentiation at the PVT1 gene locus: Implications for prostate cancer. *G3: Genes, Genomes, Genetics* [Internet]. 2020;10:2257–64. Disponible en: <https://doi.org/10.1534/g3.120.401291>
 72. Mendes AA, Lu J, Kaur HB, Zheng SL, Xu J, Hicks J, et al. Association of B7-H3 expression with racial ancestry, immune cell density, and androgen receptor activation in prostate cancer. *Cancer* [Internet]. 2022;128:2269–80. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.34190>

73. Du Z, Hopp H, Ingles SA, Huff C, Sheng X, Weaver B, et al. A genome-wide association study of prostate cancer in Latinos. *Int J Cancer* [Internet]. 2020;146:1819–26. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.32525>
74. Al Abo M, Foo WC, Howard LE, McGue S, Lacroix B, Kephart J, et al. Genetic ancestry concordant RNA splicing in prostate cancer involves oncogenic genes and associates with recurrence. *NPJ Precis Oncol* [Internet]. 2025;9:1–16. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41698-025-00817-9>
75. Taylor J, Xiao W, Abdel-Wahab O. Diagnosis and classification of hematologic malignancies on the basis of genetics. *Blood* [Internet]. 2017;130:410–23. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-02-734541>
76. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2014;64:83–103. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21219>
77. Yang JJ, Cheng C, Devidas M, Cao X, Fan Y, Campana D, et al. Ancestry and Pharmacogenomics of Relapse in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Nat Genet* [Internet]. 2011;43:237–41. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ng.763>
78. Newman H, Lee SHR, Pölönen P, Shraim R, Li Y, Liu H, et al. Impact of Genetic Ancestry on Genomics and Survival Outcomes in T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood Cancer Discov* [Internet]. 2025;6(5):412–24. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-25-0049>
79. de Carvalho DC, Wanderley AV, dos Santos AMR, Moreira FC, de Sá RBA, Fernandes MR, et al. Characterization of pharmacogenetic markers related to Acute Lymphoblastic Leukemia toxicity in Amazonian native Americans population. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10:1–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67312-y>
80. Xu H, Yang W, Perez-Andreu V, Devidas M, Fan Y, Cheng C, et al. Novel susceptibility variants at 10p12.31-12.2 for childhood acute lymphoblastic leukemia in ethnically diverse populations. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2013;105:733–42. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/djt042>
81. Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, Kyle RA, Ahmadizadeh I, Clark R, et al. Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: A population-based study of 12 482 persons from the national health and nutritional examination survey. *Leukemia* [Internet]. 2014;28:1537–42. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/leu.2014.34>
82. Kazandjian D, Hill E, Hultcrantz M, Rustad EH, Yellapantula V, Akhlaghi T, et al. Molecular underpinnings of clinical disparity patterns in African American vs. Caucasian American multiple myeloma patients. *Blood Cancer J* [Internet]. 2019;9:1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0177-9>
83. Manojlovic Z, Christofferson A, Liang WS, Aldrich J, Washington M, Wong S, et al. Comprehensive molecular profiling of 718 Multiple Myelomas reveals significant differences in mutation frequencies between African and European descent cases. *PLoS Genet* [Internet]. 2017;13. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007087>
84. Martins Rodrigues F, Jasielec J, Perpich M, Kim A, Moma L, Li Y, et al. Germline predisposition in multiple myeloma. *iScience*

- [Internet]. 2025;28. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.111620>
85. Mezghani N, Yao A, Vasilyeva D, Kaplan N, Shackelford A, Yoon A, et al. Molecular Subtypes of Head and Neck Cancer in Patients of African Ancestry. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2023;29(5):910-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-2258>
86. Weigelt B, Marra A, Selenica P, Rios-Doria E, Momeni-Boroujeni A, Berger MF, et al. Molecular Characterization of Endometrial Carcinomas in Black and White Patients Reveals Disparate Drivers with Therapeutic Implications. *Cancer Discov* [Internet]. 2023;13:2356–69. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-23-0546>
87. Totoki Y, Saito-Adachi M, Shiraishi Y, Komura D, Nakamura H, Suzuki A, et al. Multiancestry genomic and transcriptomic analysis of gastric cancer. *Nat Genet* [Internet]. 2023;55:581–94. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01333-x>