

Perfiles de expresión génica del cáncer de mama asociados con la respuesta a quimioterapia mediante análisis bioinformáticos (meta-análisis).

Hedda Michelle Guevara-Nieto^{1,6}, Rafael Parra-Medina^{2,3}, Jovanny Zabaleta⁴, Liliana López-Kleine^{5,6}, Alba L Combita^{1,7}

¹Grupo de investigación en Biología del cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia. hguevara@unal.edu.co

²Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

³Departamento de Patología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Cra. 19 N 8^a-32, Bogotá, Colombia

⁴Department of Interdisciplinary Oncology, Louisiana State University Health Science Center, New Orleans, LA, USA

⁵Departamento de Estadística, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

⁶Grupo de investigación en Bioinformática y Biología de Sistemas (GiBBS), Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

⁷Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Área Temática: Genómica, transcriptómica y proteómica funcional

El cáncer de mama es uno de los cánceres invasivos más frecuentes y una de las principales causas de mortalidad por cáncer en mujeres. La mortalidad del cáncer de mama varía entre mujeres de diferentes poblaciones a nivel mundial, lo que podría estar relacionado con las diferencias observadas en el pronóstico de la enfermedad y su respuesta a los tratamientos quimioterapéuticos. Dada la heterogeneidad en el cáncer de mama tanto a nivel fenotípico como molecular y el hecho que solo del 15 al 20% de las pacientes logran una respuesta al tratamiento, los biomarcadores que predicen con precisión un beneficio de supervivencia a la quimioterapia siguen siendo una necesidad clínica apremiante e insatisfecha. Con el advenimiento de las herramientas de nueva generación, actualmente existen pruebas multigénicas para predecir con precisión la recurrencia del cáncer de mama. Sin embargo, la evidencia de estas firmas pronósticas para predecir el beneficio de la terapia es limitada. Esto sugiere la necesidad de encontrar biomarcadores predictivos que permitan una mejor identificación de los pacientes que no responderían y no se beneficiarían de recibir quimioterapia y evitar su tratamiento excesivo. Los esfuerzos de investigación sobre la identificación de biomarcadores para detectar el cáncer y evaluar el riesgo ofrecen un potencial para reducir las muertes por cáncer.

Este estudio plantea identificar genes relacionados con la no respuesta y analizar los valores pronósticos en pacientes con cáncer de mama que se han sometido a quimioterapia. Se analizó la expresión diferencial de 14 bases de datos del *Gene Expression Omnibus* (GEO) por GEO2R. Para el análisis de enriquecimiento funcional y de vías, se utilizó *Gene Ontology* y *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*. Para la construcción de la red de interacción proteína-proteína y la identificación de genes centrales, se implementó la herramienta *Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes* (STRING) y Cytoscape. Finalmente, para el análisis de supervivencia general de los genes se usó la herramienta de Kaplan-Meier Plotter y *Protein Atlas*.

Se identificaron 5916 genes diferencialmente expresados (GDE) en 5 de las 14 bases de datos analizadas. Se encontraron 32 GDE compartidos en 3 de las 5 bases de datos. El análisis de redes mostró un fuerte patrón de conectividad entre ESR1, GATA3, CCND1 y SKP1 con un puntaje combinado de STRING >0.8. Una alta expresión de ESR1 está asociada con peor supervivencia global en cáncer de mama, al igual que GATA3 y SKP1 ($P < 0.05$). Estos genes están involucrados en procesos de proliferación y diferenciación celular, respuesta inmune e inflamatoria, regulación y progresión del ciclo celular.

Aun siendo este un estudio exploratorio, los resultados obtenidos dan suficiente información para avanzar en el camino de la búsqueda de marcadores genéticos que permitan posteriormente estratificar las pacientes que están en mayor riesgo de recaer por la enfermedad (al responder menos a la quimioterapia) y que pueden necesitar intervenciones más intensas y dirigidas para el control de su enfermedad.