



FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA

**ENRIQUECIMIENTO DE MUTACIONES EN EL CÁNCER DE MAMA TRIPLE
NEGATIVO METASTÁSICO**

Línea de investigación:

Genética Bioquímica y Biotecnología

Trabajo académico para optar el Título de Segunda Especialidad en
Genética y Biología Molecular

Autor:

Saravia Paz Soldán César Hernán

Asesor:

Rodrigo Rojas María Elena

ORCID: 0000-0002-1555-4036

Jurado:

Scotto Espinoza Carlos Jesús

Fernández Arroyo Carmen Magda

Mayanga Herrera Ana Lucia

Lima - Perú

2022

Referencia:

Saravia, P. (2022). *Enriquecimiento de mutaciones en el cáncer de mama triple negativo metastásico* [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Federico Villarreal]. Repositorio Institucional UNFV. <http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/5836>



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada (CC BY-NC-ND)

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede generar obras derivadas ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



Universidad Nacional
Federico Villarreal

VRIN | VICERRECTORADO
DE INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA

**ENRIQUECIMIENTO DE MUTACIONES EN EL CÁNCER DE
MAMA TRIPLE NEGATIVO METASTÁSICO**

Línea de investigación:

Genética Bioquímica y Biotecnología

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD EN GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR**

Autor

Saravia Paz Soldán César Hernán

Asesora

Rodrigo Rojas María Elena

(ORCID: 0000-0002-1555-4036)

Jurados

Scotto Espinoza Carlos Jesús

Fernández Arroyo Carmen Magda

Mayanga Herrera Ana Lucia

Lima – Perú

2022

Dedicatoria

Dedicado a mis gemelas Ana Sofía, Ana Isabella, a Zenaida y a mis padres Francisco y Ana María por la motivación y sus consejos para el logro del presente trabajo, así mismo a todas las personas que me guiaron y apoyaron en esta etapa de mi vida.

Agradecimiento

Agradezco a la Mg. María Elena Rodrigo Rojas. por guiarme y compartir sus conocimientos para el desarrollo y culminación del presente trabajo de investigación

Así mismo a los notables docentes de la Universidad Nacional Federico Villarreal que a través de la segunda especialidad en Genética y Biología Molecular compartieron sus experiencias y conocimientos durante el desarrollo del programa.

Un agradecimiento especial al Blgo. Joseph Pinto Oblitas por su crítica asesoría en el presente trabajo académico.

ÍNDICE

Carátula	1
Índice	4
Resumen (Palabras claves)	5
Abstract (Keywords)	6
I. Introducción	7
1.1 Descripción del problema	8
1.2 Antecedentes	9
1.3 Objetivos	12
Objetivo general	12
Objetivo específico	12
1.4 Justificación	13
1.5 Impactos esperados del trabajo académico	13
II. Metodología	15
2.1 Tipo de investigación	15
2.2 Ámbito temporal y espacial	15
2.3 Población y muestra	15
2.4 Instrumento	15
2.5 Análisis de datos	16
III. Resultados	17
IV. Conclusiones	23
V. Recomendaciones	24
VI. Referencias	25

Resumen

Antecedentes: El Cáncer de Mama Triple Negativo (*TNBC*) es una enfermedad heterogénea con biología agresiva y evolución tumoral compleja. El propósito fue identificar el enriquecimiento de las alteraciones genómicas del Cáncer de Mama Triple Negativo Metastásico (*mTNBC*). **Métodos:** Se recuperaron datos genómicos de 550 tumores *TNBC* primarios del “Consortio Internacional de Taxonomía Molecular del Cáncer de Mama” (METABRIC) y los conjuntos de datos Atlas de Genoma del Cáncer (TCGA), 58 tumores *mTNBC* del "Perfil Mutacional de Cánceres de mama metastásicos" y "El Proyecto de cáncer de mama metastásico". El análisis estadístico de los datos de Microarrays entre tumores primarios y metastásicos se realizó mediante una prueba del Chi-cuadrado, y se estimó el porcentaje de enriquecimiento de mutaciones en *mTNBC*. Los valores de *P* se ajustaron para pruebas múltiples con el método *Benjamini-Hochberg* con una tasa de falso descubrimiento (FDR) <0.5. Además, identificamos las características del cáncer en *mTNBC*. **Resultados:** Siete genes *TTN*, *HMCN1*, *RELN*, *PKHD1L1*, *DMD*, *FRAS1* y *RYR3* se enriquecieron en *mTNBC* después de aplicar la prueba múltiple. Solo la amplificación *RPS6KB2* fue estadísticamente significativa; por el contrario, los genes *TET1*, *RHOA*, *EPHA5*, *SET*, *KCNJ5*, *ABCG4*, *NKX3-1*, *SDHB*, *IGF2* y *BRCA1* fueron los más frecuentes. La alteración molecular relacionada a las características del cáncer fue la "inestabilidad genética y mutación". Sin embargo, la "activación de la destrucción inmune" fue el menos representado. **Conclusión:** A pesar de las limitaciones del estudio, se identificaron patrones recurrentes de alteraciones genómicas con posible contribución en la evolución del tumor.

Palabras clave: cáncer de mama triple negativo, características distintivas del cáncer, biomarcador, variación del número de copias, mutación, amplificación, delección.

Abstract

Background: Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) is a heterogeneous disease with aggressive biochemistry and complex tumor progression. The goal was to identify the enrichment of genetic changes in Triple-Negative Metastatic Breast Cancer (mTNBC). **Methods:** Data from 550 primary TNBC tumors from the "Consortium International de Taxonomy Molecular del Cancer de Mama" (METABRIC) and data sets from the Cancer Genome Atlas (TCGA), as well as 58 mTNBC tumors from the "Mutational Profile of Breast Cancer Metastatic" and "The Project de Cancer de Mama Metastatic". The statistical analysis of microarray data between primary and metastatic tumors, was performed using a chi-squared test, and the percentage of mutation enrichment in mTNBC was estimated. The *P* values were adjusted for multiple tests using the *Benjamini-Hochberg* method with a false discovery rate (FDR) of 0.25. Furthermore, we have identified cancer characteristics in mTNBC. After multiple tests, the genes *TTN*, *HMCN1*, *RELN*, *PKHD1L1*, *DMD*, *FRAS1*, and *RYR3* were found to be enriched in mTNBC. Only *RPS6KB2* amplification was statistically significant; on the contrary, the most frequently occurring genes were *TET1*, *RHOA*, *EPHA5*, *SET*, *KCNJ5*, *ABCG4*, *NKX3-1*, *SDHB*, *IGF2*, and *BRCA1*. Molecular alteration related to cancer's characteristics was the "instability genetic y mutation." However, the "activation of immune destruction" was the least represented. Despite the study's limitations, recurring patterns of genetic changes were identified, which may have contributed to tumor progression.

Keywords: Triple-negative breast cancer, cancer hallmarks, biomarker, copy number variation, mutation, amplification, deletion.

I. Introducción

El cáncer de mama triple negativo (*TNBC*) corresponde a un grupo de tumores heterogéneos y altamente agresivos caracterizados por la falta de expresión del receptor de estrógenos (*RE*), receptor de progesterona (*RP*) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (*HER2*). A pesar de la agresividad biológica, estos tumores presentan el 30% de las respuestas patológicas completas después de la quimioterapia neo-adyuvante, lo que confiere un buen pronóstico a los pacientes, mientras que aquellos casos con enfermedades residuales tienen los peores resultados. (Dent *et al.*, 2007), (Carey *et al.*, 2007).

Los cánceres de mama triple negativos se pueden clasificar según su perfil de expresión génica en seis subtipos distintos: Tipo basal 1 (*BL1*), tipo basal 2 (*BL2*), inmuno-modulador (*IM*), mesenquimal (*M*), mesenquimal tipo célula madre (*MSL*), y un subtipo de receptor de andrógeno luminal (*LAR*). Sin embargo, los subtipos *IM* y *MSL* tienen un fondo de *ARNm* de células inmunes y estromales, respectivamente, redefiniendo los subtipos *TNBC* en solo cuatro grupos: *BL1*, *BL2*, *M* y *LAR*. (Lehmann *et al.*, 2011), (Lehmann *et al.*, 2016).

En un estudio reciente, informaron que los subtipos *TNBC* tienen diversos patrones moleculares con diferencias sustanciales en la activación de las características distintivas del cáncer, mientras que el sub-tipo *BL1* es genéticamente inestable, los tumores *LAR* tienen una mayor carga mutacional. Los subtipos mesenquimales y de *MSL* tienen una mayor angiogénesis, y el *IM* presenta una mayor expresión de genes de punto de control inmunitario. (Bareche *et al.*, 2018).

El cáncer de mama triple negativo tiene una biología molecular intrigante. Estos tumores presentan $\approx 80\%$ de las mutaciones en *TP53*, en marcado contraste con el subtipo luminal (10% - 30%); Una consecuencia de lo anterior es la alta inestabilidad genómica en *TNBC* asociada con un

amplio y continuo espectro de evolución clonal distinta de otros subtipos de cáncer de mama. (Shah *et al.*, 2012).

Los patrones de evolución clonal de *TNBC*, donde las células resistentes pre-existentes experimentan una selección natural después de la quimioterapia acompañada de reprogramación transcripcional. De esta manera, las variaciones en el número de copias (*CNV*) parecen ser un evento temprano durante la evolución del tumor, presente incluso antes de la exposición a la quimioterapia. (Kim *et al.*, 2018), (Gao *et al.*, 2016).

Finalmente, este trabajo se realizó para identificar patrones de enriquecimiento de alteraciones genéticas a través de metástasis en *TBNC* y luego evaluamos como estos cambios activan las características específicas del cáncer durante la evolución del tumor.

1.1. Descripción y formulación del problema

1.1.1. Descripción del problema

El registro de cáncer de Lima metropolitana informa que los tumores de mama presentan una biología agresiva y heterogénea, siendo la tasa de mortalidad en mujeres de 13,6 a nivel global, 13,5 a nivel regional, 13,3 en el Perú y 10,7 en Lima metropolitana por cada 100.000 respectivamente. (Globocan 2020).

Por otro lado, se describen que los tumores *mTNBC* es el sub tipo más agresivo de los cánceres de mama con una alta probabilidad de metástasis y la falta de terapia dirigida, caracterizándose por un microambiente tumoral único (*TME*) diferenciándose de otros subtipos de tumores de mama. (Deepak *et al.*, 2020), (Vagia *et al.*, 2020).

Sin embargo, se reporta que el *TNBCm* representa del 7 al 20% de todos los casos de tumores de mama triple negativo, la cual tienden a desarrollar metástasis, debido al ambiente

favorable producido por la interacción entre las células neoplásicas. La capacidad de la metástasis constituye una característica de agresividad del *TNBC*, la que se debe predecir precozmente debido a su potencial en el desarrollo de lesiones destructoras de otros órganos, que conllevan a un rápido deterioro de la calidad de vida y del pronóstico del paciente. (Morante *et al.*, 2020), (Rossing *et al.*, 2019).

En ese sentido, es importante poder determinar el enriquecimiento de mutaciones del cáncer de mama triple negativo metastásico.

1.1.2. Formulación de la pregunta

Pregunta General

¿Cuál será el enriquecimiento de mutaciones en el cáncer de mama triple negativo metastásico?

Preguntas específicas

¿Cuáles serán las variaciones genéticas del enriquecimiento de mutaciones en el cáncer de mama triple negativo metastásico?

¿Cuáles serán las características distintivas del enriquecimiento de mutaciones en el cáncer de mama triple negativo metastásico?

¿Cuáles serán las interacciones proteína-proteína del enriquecimiento de mutaciones en el cáncer de mama triple negativo metastásico?

1.2. Antecedentes

En un estudio sobre los perfiles genómicos y transcriptómicos de los tumores de mama triple negativo (*TNBC*), los investigadores tuvieron como objetivo, comprender la evolución fenotípica de los *TNBC*. Recopilaron 43 muestras primarias y metastásicas, secuenciaron el exoma

completo. Observaron cambios notables en los subtipos moleculares, incluidos el aumento de los fenotipos basales tipo 1 Lehmann y Pietenpol (*BLI*, 11.4%-22.6%), mesenquimatoso (11.4%–22.6%) y una disminución en el inmuno-modulador (IM 31.4% - 3.2%) así mismo la expresión ($P < 0.03$). Llegaron a la conclusión en que los cambios mutacionales fueron menor a comparación de los estudios transcriptómicos. Estos procedimientos moleculares revelaron una reducción de la expresión de genes, activación inmunológica y TIL en *TNBC* recurrente. (Hutchinson *et al.*, 2020).

En un estudio prospectivo se determinaron las mutaciones *PIK3CA* mediante secuenciación (exoma completo $n=617$) de próxima generación en muestras metastásicos. Se recopiló un total de 649 pacientes con *TNBCm*. El valor pronóstico de las mutaciones de *PIK3CA* durante la quimioterapia fueron evaluados en muestras de plasma ($n=44$) mediante la secuenciación de próxima generación y PCR digital. Encontraron que el 28% (104/364) de los tumores HR+/Her2- y el 10% (25/255) del *TNBC* presentaron mutación en *PIK3CA* ($P < 0,001$). Por otro lado, HR+/Her2- en *BCm* mutado por *PIK3CA* fue menos sensible a la quimioterapia [Odds ratio ajustado: 0,40; con IC 95% (0.22–0.71); $p=0.002$] y presentó una peor supervivencia global (SG) en comparación con *PIK3CA* [razón de riesgo ajustada: 1.44; IC 95% (1.02–2.03); $P=0,04$]. El HR+/Her2- en *BCm* mutado por *PIK3CA* se enriqueció en mutaciones *MAPP3K1* (15% frente a 5% $P=0,0005$). Sin embargo, la mediana de la SG en pacientes con mutación en *PIK3CA* con *TNBCm* fue de 24 versus 14 meses ($p=0.03$). Llegaron a la conclusión que los pacientes HR+/Her2- *BCm* con mutación *PIK3CA* presenta mal resultado y resistencia al tratamiento con quimioterapia. Los pacientes con *TNBC* mutado por *PIK3CA* presentan una mejor SG. Esto podría explicarse por un enriquecimiento de mutaciones de *PIK3CA* en BC luminal que perdió la expresión de FC en la metástasis. (Mosele *et al.*, 2020).

En un artículo de revisión, informan que el cáncer de mama triple negativo metastásico representa el 20%. Por tal motivo se han realizado estudios con el objetivo de encontrar biomoléculas que favorezcan el tratamiento de acuerdo a los diferentes eventos moleculares en *TNBC* según su categoría como por ejemplo los cánceres de mama basales (*BL*), mesenquimatoso (*ML*). Donde el evento molecular más representativo es la deficiencia de reparación del ADN (desestabilizador de ADN como el platino) y los inhibidores de respuesta al daño de ADN (representado por inhibidores de PARP). Así mismo, se describen el progreso de la clasificación del cáncer de mama y la importancia de la deficiencia de la reparación del ADN en el tratamiento clínico del *TNBCm*. Resultados recientes indican que los biomarcadores (defectos de reparación de la combinación homóloga HRD) son necesarios para predecir la respuesta a la quimioterapia. (Guo *et al.*, 2017)

Por otro lado, realizaron un estudio con la finalidad de caracterizar esta enfermedad heterogénea mediante combinación de datos transcriptómicos y genómicos, con el objetivo de revelar las vías de tratamiento. Utilizaron un algoritmo bayesiano para integrar los perfiles moleculares de cohortes en *TNBC* validando cinco cohortes independientes (n=1.168). Identificaron cuatro genes (*EXO1*, *TP53BP2*, *FOXM1* y *RSU1*) clasificando los *TNBC* en seis sub-tipos. Los cuatro genes estuvieron asociados con la inestabilidad genómica. Uno del subtipo MC6 tuvo una proporción de tumores (~50%) en *TNBC* diagnosticados en estadios tempranos. En los pacientes con *TNBCm* la proporción se redujo al 25% y se asoció con la tasa de respuesta a la quimioterapia basada en platino y se reveló una sensibilidad a la inhibición de la fosfatasa *PPM1D*. Molecularmente, los MC-*TNBC* mostraron altos niveles de desequilibrios alélicos teloméricos, enriquecimiento de las firmas inmunes CD4+ y CD8+ y expresión reducida de los genes que regulan negativamente la vía de señalización *MAPK*. (Quist *et al.*, 2019).

En un artículo de revisión nos informan que la falta de terapias dirigidas aprobadas y la creciente comprensión de la heterogeneidad biológica de TNBC ha proporcionado información importante para identificar molecularmente el biomarcador para el tratamiento adecuado de los pacientes que presenten daño en el ADN, defectos hereditarios y adquiridos en la reparación del ADN de recombinación homóloga del fenotipo "BRCA", presentes en TNBCm. En la actualidad se están realizando diferentes investigaciones y experimentales en terapias sistémicas efectivas, incluidos los agentes citotóxicos y específicos. Identificándose fármacos alentadores como: los inhibidores inmunitarios, inhibidores de la polimerasa (ADP-ribosa), inhibidores de la vía fosfatidilinositol-3-quinasa e inhibidores del receptor de andrógenos en *TNBC*. La selección de los pacientes basada en biomarcadores moleculares en fase temprana tiene ayuda a desarrollar terapias afectivas para este tipo de cáncer de mama agresivo. Los *TNBCm* son una entidad compleja que necesita varios enfoques para la obtención de buenos resultados. (Priyanka *et al.*, 2016).

1.3. Objetivos

Objetivo general

Determinar el enriquecimiento de mutaciones en el cáncer de mama triple negativo metastásico.

Objetivos específicos

Determinar las variaciones genéticas del enriquecimiento de mutaciones en el cáncer de mama triple negativo.

Determinar las características distintivas del enriquecimiento de mutaciones en el cáncer de mama triple negativo metastásico.

Determinar la interacción proteína-proteína del enriquecimiento de mutaciones en el cáncer de mama triple negativo metastásico.

1.4. Justificación

Se estima que en aproximadamente el 15% de todos los cánceres de mama están asociados con los malos resultados a largo plazo, siendo los tumores metastásicos muy agresivos que pueden conllevar a un decremento de la calidad de vida de los pacientes. Los resultados del presente estudio podrían ser utilizados como herramienta molecular para tratamiento de los pacientes con este tipo de tumor.

1.5. Impactos esperados del trabajo académico

1.5.1. Impacto económico

El impacto económico con este tipo de análisis repercutirá en las decisiones de políticas de financiamiento y de gobierno, debido a la detección de los genes y el tratamiento específico de la heterogeneidad biológica y al microambiente tumoral.

1.5.2. Impacto metodológico

El impacto metodológico de este trabajo académico es brindar una herramienta útil para que los especialistas y médicos generales puedan identificar a pacientes con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama triple negativo metastásico a fin de mejorar el pronóstico y el seguimiento de los pacientes diagnosticados con este tipo de tumor. Además de contribuir con material útil para desarrollar nuevas investigaciones sobre una de las complicaciones más frecuentes de la neoplasia de mama.

1.5.3. Impacto social

El impacto social de este trabajo es contribuir con el diagnóstico temprano y tratamiento eficaz de los pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico, beneficiándose en su calidad de vida.

II. Metodología

2.1 Tipo de investigación

Según el objetivo del estudio es de tipo analítico

Según el número de mediciones de la variable es transversal

Según el periodo en que se obtiene la información es retrospectivo

Según la intervención del investigador es un estudio observacional

2.2 Ámbito temporal espacial

Ámbito temporal: En el año 2020.

Ámbito espacial: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Surquillo, Lima, Perú).

2.3 Población y muestra

Conjunto de datos para tumores primarios y metastásicos

Se recuperaron datos genómicos sobre mutaciones y CNV de 550 tumores primarios de cáncer de mama triple negativo (*pTNBC*) del Consorcio Internacional de Taxonomía Molecular de Cáncer de Mama (*METABRIC*) y los conjuntos de datos Atlas de Genoma del Cáncer (TCGA) y 58 tumores metastásicos de cáncer de mama triple negativo (*mTNBC*) tumores del "Perfil mutacional de los cánceres de mama metastásicos" y "El Proyecto de cáncer de mama metastásico". Los datos genómicos de las cohortes se recuperaron de <http://www.cbiportal.org/>.

2.4 Instrumento

Identificación de genes enriquecidos en tumores metastásicos.

Las diferencias en las proporciones de las alteraciones (mutaciones y CNV) entre los tumores primarios versus los metastásicos se evaluaron mediante la prueba de chi-cuadrado, y el porcentaje de enriquecimiento de la alteración en cada gen se estimó utilizando la siguiente fórmula.

$$\text{Enrichment} = \frac{\% \text{ in } mTNBC - \% \text{ in } pTNBC}{\% \text{ in } pTNBC} \times 100$$

Los valores de P se ajustaron para múltiples pruebas con el método de *Benjamini-Hochberg* considerando una tasa de falso descubrimiento (FDR) <.05.

2.5 Análisis de Datos

Análisis de las características del cáncer.

La influencia de genes alterados enriquecidos en condiciones metastásicos de las características distintivas del cáncer se analizó mediante información mutua puntualizada normalizada (NPMI) de la herramienta de análisis de características distintivas del cáncer (CHAT).¹⁰ El análisis se realizó en una plataforma en línea (<http://chat.lionproject.net/>).

Red de interacción proteína-proteína

El análisis de la interacción proteína-proteína de los genes alterados se realizó utilizando la plataforma en línea STRING (Herramienta de búsqueda para la recuperación de genes / proteínas interactuantes, versión 10.5, Consorcio STRING available) disponible en <http://string-db.org>. Con un nivel de confianza medio (0,4). Donde una línea verde indica activación; línea roja, inhibición; línea azul, vinculante; línea rosa, modificaciones pos-traduccionales; y línea amarilla, expresión de genes.

III. Resultados

Tabla 1:

Mutaciones enriquecidas en mTNBC

Gene	pTNBC (%)	mTNBC (%)	Enrichment	P-value	Adjusted P-value
<i>TTN</i>	6.5	31.0	374.1	.0000000005	.0000000675
<i>HMCN1</i>	1.1	8.6	690.2	.0000427489	.0028855508
<i>RELN</i>	1.1	8.6	690.2	.0000427489	.0019237005
<i>PKHD1L1</i>	1.6	10.3	532.2	.0000477342	.0016110293
<i>DMD</i>	1.1	6.9	532.2	.0009452504	.0255217608
<i>FRAS1</i>	1.3	6.9	441.9	.0022409009	.0432173745
<i>RYR3</i>	1.3	6.9	441.9	.0022409009	.0378152027

Elaborado: Saravia 2020

Nota. En total, 135 mutaciones estaban presentes tanto en tumores primarios como metastásicos, y 20 genes tenían un valor de $p < 0,05$ en el análisis mediante la prueba de chi-cuadrado. Después de ajustar las comparaciones múltiples, solo las mutaciones en siete genes fueron estadísticamente significativas en *mTNBC*. Estos genes incluían *TTN*, *HMCN1*, *RELN*, *PKHD1L1*, *DMD*, *FRAS1* y *RYR3*.

Tabla 2:*Variaciones genéticas del número de copias enriquecidas en mTNBC*

Gene	pTNBC (%)	mTNBC (%)	Enrichment	P-value	Adjusted P-value
Amplifications					
<i>RPS6KB2</i>	1.09	8.62	690.2299	4.2749E-05	.02817153
Deletions					
<i>TET1</i>	0.50	8.60	1480.5	2.85E-07	9.8031E-05
<i>RHOA</i>	0.40	6.90	1796.6	1.6914E-06	.00029091
<i>SET</i>	0.20	5.20	2744.8	7.7681E-06	.00066806
<i>EPHA5</i>	0.20	5.20	2744.8	7.7681E-06	.00089074
<i>SDHB</i>	0.40	5.20	1322.4	.00011484	.00493791
<i>ABCG4</i>	0.40	5.20	1322.4	.00011484	.00564332
<i>KCNJ5</i>	0.70	6.90	848.3	8.7971E-05	.00605238
<i>TFPT</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.00615632
<i>TOP1</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.00631023
<i>FANCM</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.00647203
<i>NKX3-1</i>	0.40	5.20	1322.4	.00011484	.00658387
<i>FLT4</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.00664235
<i>MAP3K13</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.00682187
<i>ABL1</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.00701137
<i>ETV5</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.00721169
<i>RPS14</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.0074238
<i>NAV3</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.00764877
<i>DDX6</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.00788779
<i>SETD2</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.00814224
<i>NUP214</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.00841364
<i>DKK1</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.00870377
<i>IL7R</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.00901462
<i>EPHB3</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.00934849
<i>KMT2A</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.00970805
<i>PBRM1</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.01009637
<i>U2AF2</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.01051705
<i>PDGFRB</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.01097432
<i>ASXL3</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.01147315

Tabla 2:

(Continúa)

Gene	pTNBC (%)	mTNBC (%)	Enrichment	P-value	Adjusted P-value
<i>FNBP1</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.01201949
<i>IGF2</i>	0.90	6.90	658.6	.000329	.01257496
<i>ZNF331</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.01262047
<i>EIF4A2</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.0132847
<i>PIK3C2G</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.01402274
<i>PLCG2</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.01484761
<i>SKP2</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.01577558
<i>PRDM2</i>	0.70	5.20	611.2	.0025429	.01650488
<i>TEK</i>	0.70	5.20	611.2	.0025429	.01682228
<i>TSC1</i>	0.20	3.40	1796.6	.00073375	.01682729
<i>ARHGEF12</i>	0.7	5.2	611.2	.0025429030	.0171521300
<i>DNAH12</i>	0.7	5.2	611.2	.0025429030	.0174951726
<i>MKI67</i>	0.7	5.2	611.2	.0025429030	.0178522170
<i>CD74</i>	0.2	3.4	1796.6	.0007337480	.0180292366
<i>EPHA2</i>	0.7	5.2	611.2	.0025429030	.0182241382
<i>SLC34A2</i>	1.3	6.9	441.9	.0022409010	.0183540463
<i>CARS</i>	0.7	5.2	611.2	.0025429030	.0186118858
<i>SPEN</i>	0.7	5.2	611.2	.0025429030	.0190164920
<i>CSF1R</i>	0.2	3.4	1796.6	.0007337480	.0194161009
<i>NUP98</i>	0.7	5.2	611.2	.0025429030	.0194390807
<i>ETS1</i>	0.7	5.2	611.2	.0025429030	.0198808780
<i>FLI1</i>	0.7	5.2	611.2	.0025429030	.0203432240
<i>PMS2</i>	0.2	3.4	1796.6	.0007337480	.0210341093
<i>SESN3</i>	0.2	3.4	1796.6	.0007337480	.0229463011
<i>BRCA1</i>	0.5	5.2	848.3	.0006975500	.0239957200
<i>IGF1R</i>	0.4	3.4	848.3	.0057136480	.0265607421
<i>ACVR1B</i>	0.4	3.4	848.3	.0057136480	.0269245878
<i>ZNF300</i>	0.4	3.4	848.3	.0057136480	.0272985404
<i>AHNAK2</i>	0.4	3.4	848.3	.0057136480	.0276830269
<i>EGFR</i>	0.4	3.4	848.3	.0057136480	.0280784987
<i>AKT1</i>	0.4	3.4	848.3	.0057136480	.0284854335
<i>RICTOR</i>	0.4	3.4	848.3	.0057136480	.0289043369
<i>ATM</i>	0.4	3.4	848.3	.0057136480	.0293357450
<i>PAX7</i>	0.4	3.4	848.3	.0057136480	.0297802259
<i>CHEK1</i>	0.4	3.4	848.3	.0057136480	.0302383833
<i>LRP1B</i>	0.9	5.2	469.0	.0067276310	.0304513824
<i>FZD10</i>	0.4	3.4	848.3	.0057136480	.0307108580

Tabla 2:

(Continúa)

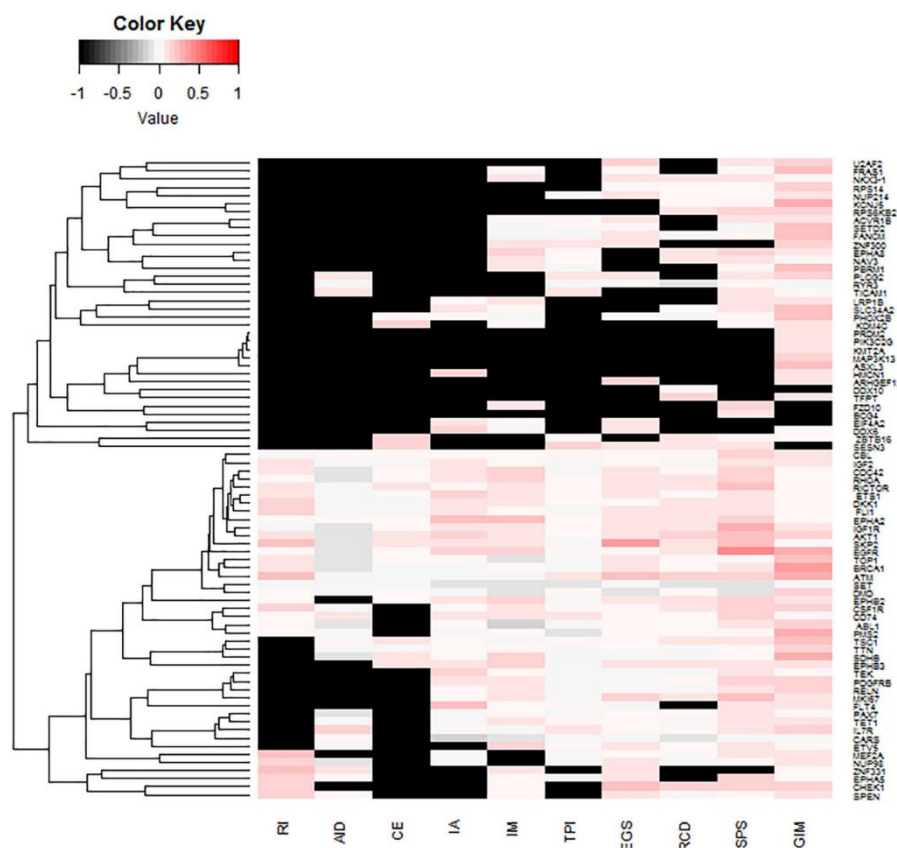
Gene	pTNBC (%)	mTNBC (%)	Enrichment	P-value	Adjusted P-value
<i>PHOX2B</i>	0.9	5.2	469.0	.0067276310	.0308574009
<i>EPHB2</i>	0.4	3.4	848.3	.0057136480	.0311983319
<i>ZBTB16</i>	0.4	3.4	848.3	.0057136480	.0317015308
<i>NCKIPSD</i>	0.4	3.4	848.3	.0057136480	.0322212281
<i>MEF2A</i>	0.4	3.4	848.3	.0057136480	.0327582485
<i>KDM4C</i>	0.4	3.4	848.3	.0057136480	.0333134731
<i>TICAM1</i>	0.4	3.4	848.3	.0057136480	.0338878433
<i>DDX10</i>	0.4	3.4	848.3	.0057136480	.0344823669
<i>CBL</i>	0.4	3.4	848.3	.0057136480	.0350981234
<i>CDC42</i>	0.4	3.4	848.3	.0057136480	.0357362711
<i>EPHA8</i>	0.4	3.4	848.3	.0057136480	.0363980539

Elaborado: Saravia 2020

Nota. En total, 661 amplificaciones estuvieron presentes en *TNBC* primario y metastásico. La prueba de Chi-cuadrado identificó 17 genes estadísticamente diferentes entre los dos grupos. Solo *RPS6KB2* se enriqueció significativamente después de ajustar por múltiples comparaciones. Por el contrario, se identificaron 344 genes con deleciones, y de ellos, 94 presentaron diferencias relevantes entre tumores primarios y metastásicos. Finalmente, después de ajustar las comparaciones múltiples, 76 deleciones fueron significativas en *mTNBC*, incluyendo *TET1*, *RHOA*, *EPHA5*, *SET*, *KCNJ5*, *NKX3-1*, *ABCG4*, *SDHB*, *IGF2*, *BRCA1*, *SESN3*, *PMS2*, *CSF1R*, *CD74*, *TSC1*, *SKP2*, *PLCG2*, *PIK3C2G*, *EIF4A2*, *ZNF331*, *FNBP1*, *ASXL3*, *PDGFRB*, *U2AF2*, *PBRM1*, *KMT2A*, *EPHB3*, *IL7R*, *DKK1*, *NUP214*, *SETD2*, *DDX6*, *NAV3*, *RPS14*, *ETV5*, *ABL1*, *T1*, *T3*, *ABL1*, *FLI1*, *ETS1*, *NUP98*, *SPEN*, *CARS*, *EPHA2*, *MKI67*, *DNAH12*, *ARHGEF12*, *TEK*, *PRDM2*, *EPHA8*, *CDC42*, *CBL*, *DDX10*, *TICAM1*, *KDM4C*, *MEF2A*, *NCKIPSD*, *ZBTB16*, *EPHB2*, *FZD*, *ATM*, *FZD10*, *RICTOR*, *AKT1*, *EGFR*, *AHNAK2*, *ZNF300*, *ACVR1B*, *IGF1R*, *PHOX2B* y *LRP1B*.

Figura 1

Características distintivas del cáncer enriquecido en mTNBC.

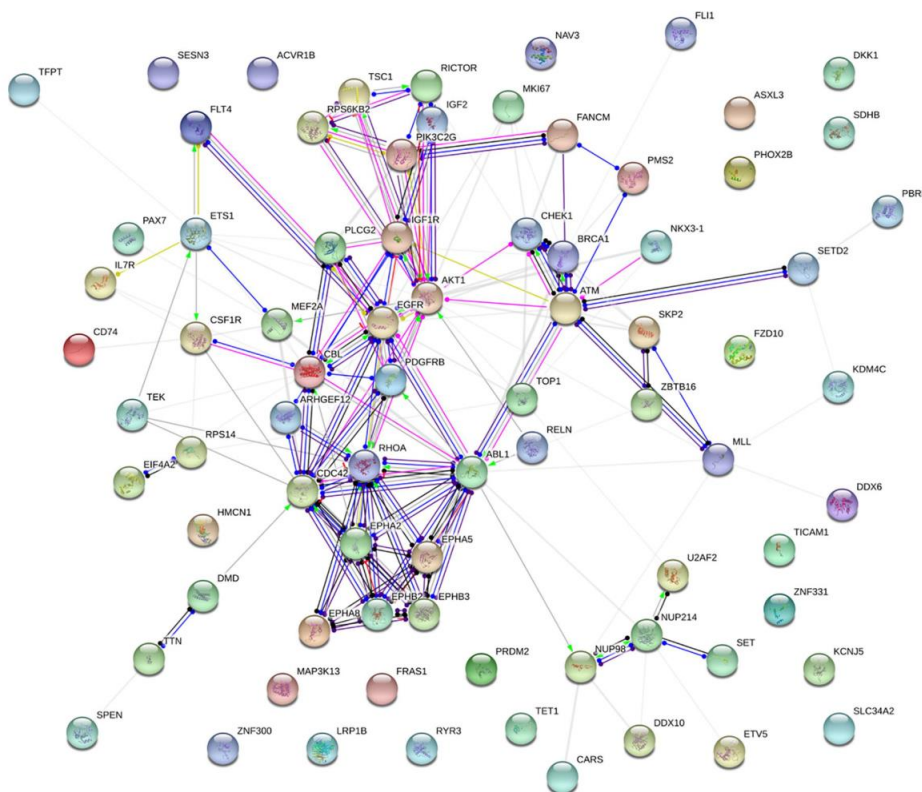


Elaborado: Saravia 2020

Nota. El análisis de la influencia de las alteraciones enriquecidas en *mTNBC* sobre las características distintivas del cáncer mostró que la característica "inestabilidad y mutación genómica" estaba sobrerrepresentada en gran medida, seguida de "mantener la señalización proliferativa". Paradójicamente, el sello distintivo "evitar la destrucción inmune" fue el menos representado. *Abreviaturas:* AID, evitando la destrucción inmune; EGS, evasión de supresores de crecimiento; GIM, inestabilidad genómica y mutación; IA, induciendo angiogénesis; IM, invasión y metástasis; RCD, resistiendo la muerte celular; RI, inmortalidad replicativa; SPS; mantenimiento de señalización proliferativa; TPI, tumor que promueve la inflamación.

Figura 2

Predicción de la interacción proteína-proteína entre alteraciones genéticas significativamente enriquecidas en mTNBC.



Elaborado: Saravia 2020

Nota. Observamos que había una ausencia de interacción entre varios genes; sin embargo, se identificaron tres grupos. El primer grupo involucra genes relacionados con la reparación del ADN, donde ATM es el nodo central. El segundo grupo tiene genes relacionados con el metabolismo celular, como *AKT1*, *RICTOR*, *TSC1* entre otros. Las proteínas de tirosina quinasa (receptores y sin receptores) formaban parte del tercer grupo, que contenía genes como *EGFR*, *PDGFR*, *IGF1R* *ABL1* y receptor de epinefrina (*Eph*) subfamilia.

IV. Conclusiones

- 4.1 Se determinó en el perfil genético-molecular de la mutación y enriquecimiento del mTNBC, siete genes *TTN*, *HMCN1*, *RELN*, *PKHD1L1*, *DMD*, *FRAS1* y *RYR3*.
- 4.2 Se determinó dentro de las variaciones genéticas que el gen *RPS6KB2* se enriquecía significativamente después de ajustar por comparaciones múltiples.
- 4.3 Se determinó que, en las características distintivas del cáncer; la “Inestabilidad genómica y mutación” y “La señalización proliferativa” estuvieron sobre- expresadas en el enriquecimiento en *mTNBC*. Sin embargo, "Evasión de la destrucción inmune" fue el menos representado.
- 4.4 Se determinó que, la predicción de interacción proteína-proteína de las alteraciones genéticas enriquecida *mTNBC* fueron representados en tres grupos de genes; Los genes de reparación del ADN, los genes del metabolismo celular (*AKT1*, *RICTOR*, *TSC1*) y los receptores de membrana celular (*EGFR*, *PDGFR*, *IGF1R* *ABL1*).

V. Recomendaciones

- 5.1 Fomentar la investigación en el perfil genético-molecular en cáncer de mama triple negativo metastásico, mediante el uso de repositorios genómicos.
- 5.2 Promover el estudio de las variaciones genéticas del genoma tumoral en cáncer de mama triple negativo metastásico en el Perú.
- 5.3 Motivar la publicación de artículos originales en los semilleros en investigación en las características distintivas del cáncer.
- 5.4 Fomentar la búsqueda de predictores genéticos en cáncer de mama triple negativo metastásico, para la búsqueda de un tratamiento preciso y oportuno en pacientes con cáncer de mama en nuestra población peruana.

VI. Referencias

- Bareche Y, Venet D, Ignatiadis M, Aftimos P, Piccart M, Rothe F, Sotiriou C. (2018). Unravelling triple-negative breast cancer molecular heterogeneity using an integrative multiomic analysis. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 29(4), 895–902. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy024>
- Cancer Genome Atlas Network (2012). Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 490(7418), 61–70. <https://doi.org/10.1038/nature11412>
- Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, Ollila DW, Sartor CI, Graham ML, Perou CM. (2007). The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 13(8), 2329–2334. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1109>
- Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, Gross BE, Sumer SO, Aksoy BA, Jacobsen A, Byrne CJ, Heuer ML, Larsson E, Antipin Y, Reva B, Goldberg AP, Sander C, Schultz N. (2012). The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer discovery*, 2(5), 401–404. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0095>
- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. (2007). Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 13(15 Pt 1), 4429–4434. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3045>
- Deepak, K., Vempati, R., Nagaraju, G. P., Dasari, V. R., S, N., Rao, D. N., & Malla, R. R. (2020). Tumor microenvironment: Challenges and opportunities in targeting metastasis of triple negative breast cancer. *Pharmacological research*, 153, 104683. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104683>
- Fouad, Y. A., & Aanei, C. (2017). Revisiting the hallmarks of cancer. *American journal of cancer research*, 7(5), 1016–1036.
- Gao R, Davis A, McDonald TO, Sei E, Shi X, Wang Y, Tsai PC, Casasent A, Waters J, Zhang H, Meric-Bernstam F, Michor F, Navin NE. (2016). Punctuated copy number evolution and clonal stasis in triple-negative breast cancer. *Nature genetics*, 48(10), 1119–1130. <https://doi.org/10.1038/ng.3641>

- Guo W, Lin L, He X, He F, Wang C, Chen N, Wang Y. (2017). Biomarkers of DNA Repair and Related Pathways: Significance of Treatment in Triple-Negative Breast Cancer. *Critical reviews in oncogenesis*, 22(5-6), 427–437. <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2017020575>
- Globocan (2020). Revisado el 25 de enero del 2021. <https://gco.iarc.fr/>
- Hutchison AL, Maienschein-Cline M, Chiang AH, Tabei SM, Gudjonson H, Bahroos N, Allada R, Dinner AR. (2015). Improved statistical methods enable greater sensitivity in rhythm detection for genome-wide data. *PLoS computational biology*, 11(3), e1004094. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004094>
- Hutchinson KE, Yost SE, Chang CW, Johnson RM, Carr AR, McAdam PR, Halligan DL, Chang CC, Schmolze D, Liang J, Yuan Y. (2020). Comprehensive Profiling of Poor-Risk Paired Primary and Recurrent Triple-Negative Breast Cancers Reveals Immune Phenotype Shifts. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 26(3), 657–668. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1773>
- Khosravi-Shahi P, Cabezón-Gutiérrez L, Custodio-Cabello S. (2018). Metastatic triple-negative breast cancer: Optimizing treatment options, new and emerging targeted therapies. *Asia-Pacific Journal of clinical oncology*, 14(1), 32–39. <https://doi.org/10.1111/ajco.12748>
- Kim C, Gao R, Sei E, Brandt R, Hartman J, Hatschek T, Crosetto N, Foukakis T, Navin NE. (2018). Chemoresistance Evolution in Triple-Negative Breast Cancer Delineated by Single-Cell Sequencing. *Cell*, 173(4), 879–893.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.041>
- Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, Pietenpol JA. (2011). Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *The Journal of clinical investigation*, 121(7), 2750–2767. <https://doi.org/10.1172/JCI45014>
- Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, Moses HL, Sanders ME, Pietenpol JA. (2016). Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PloS one*, 11(6), e0157368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157368>
- Morante Z, Ruiz R, Araujo J, Pinto JA, De la Cruz-Ku G, Urrunaga D, Namuche F, Flores C, Mantilla R, Lujan MG, Fuentes H, Schwarz L, Aguilar A, Neciosup S, Gómez H. (2020)

- Impact of the delayed initiation of adjuvant chemotherapy in the outcome of triple-negative breast cancer. *In Press, Journal Pre-proof*.
- Mosele, F., Stefanovska, B., Lusque, A., Tran Dien, A., Garberis, I., Droin, N., Le Tourneau, C., Sablin, M. P., Lacroix, L., Enrico, D., Miran, I., Jovelet, C., Bièche, I., Soria, J. C., Bertucci, F., Bonnefoi, H., Campone, M., Dalenc, F., Bachelot, T., Jacquet, A., André, F. (2020). Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 31(3), 377–386. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.11.006>
- Quist J, Mirza H, Cheang MCU, Telli ML, O'Shaughnessy JA, Lord CJ, Tutt ANJ, Grigoriadis A. (2019). A Four-gene Decision Tree Signature Classification of Triple-negative Breast Cancer: Implications for Targeted Therapeutics. *Molecular cancer therapeutics*, 18(1), 204–212. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-18-0243>
- Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. *Incidencia y Mortalidad 2010-2012 Vol5.*; 2016. <https://bit.ly/2B3JbjN>
- Rossing, M., Sørensen, C. S., Ejlersten, B., & Nielsen, F. C. (2019). Whole-genome sequencing of breast cancer. *APMIS: Acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 127(5), 303–315. <https://doi.org/10.1111/apm.12920>
- Shah SP, Roth A, Goya R, Oloumi A, Ha G, Zhao Y, Turashvili G, Ding J, Tse K, Haffari G, Bashashati A, Prentice LM, Khattra J, Burleigh A, Yap D, Bernard V, McPherson A, Shumansky K, Crisan A, Giuliany R, Heravi-Moussavi A, Rosner J, Lai D, Birol I, Varhol R, Tam A, Dhalla N, Zeng T, Ma K, Chan SK, Griffith M, Moradian A, Cheng SW, Morin GB, Watson P, Gelmon K, Chia S, Chin SF, Curtis C, Rueda OM, Pharoah PD, Damaraju S, Mackey J, Hoon K, Harkins T, Tadigotla V, Sigaroudinia M, Gascard P, Tlsty T, Costello JF, Meyer IM, Eaves CJ, Wasserman WW, Jones S, Huntsman D, Hirst M, Caldas C, Marra MA, Aparicio S. (2012). The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers. *Nature*, 486(7403), 395–399. <https://doi.org/10.1038/nature10933>
- Sharma P. (2016). Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *The oncologist*, 21(9), 1050–1062. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0067>
- Vagia, E., Mahalingam, D., & Cristofanilli, M. (2020). The Landscape of Targeted Therapies in

TNBC. *Cancers*, 12(4), 916. <https://doi.org/10.3390/cancers12040916>

Zhang, Z., Li, H., Jiang, S., Li, R., Li, W., Chen, H., & Bo, X. (2019). A survey and evaluation of Web-based tools/databases for variant analysis of TCGA data. *Briefings in bioinformatics*, 20(4), 1524–1541. <https://doi.org/10.1093/bib/bby02>