

EXPLORACIÓN DE LOS METABOLITOS SÉRICOS ASOCIADOS CON LA DENSIDAD MAMOGRÁFICA COMO FACTOR DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA.

COLABORACIÓN INTERDISCIPLINAR

Lina Gabriela Rodríguez¹, María Camila Segura¹, Andrea D. Hernández¹, Daniel Pardo-Rodríguez², Lizeth León-Carreño², Andrés Felipe Patiño-Aldana¹, Jose L. Guerrero², Ariadna Velasquez¹, Jose Bacca¹, Gabriela Lopez-Molina¹, Juliana Ramírez-Prieto¹, Harold H. Mena¹, Ana María Pedraza-Flechas¹, Sandra Gaitán-Chaparro³, Mónica P. Cala^{2*}, Alejandro Ondo-Méndez^{1*}.

¹ Grupo de Investigación Clínica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Del Rosario, Bogotá, Colombia.

² MetCore-Centro Metabolómico, Vicepresidencia de Investigación, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia

³ INPAC Grupo de Investigación, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá D.C, Colombia. *Correo electrónico: mp.cala@uniandes.edu.co, alejandro.ondo@urosario.edu.co

1 INTRODUCCIÓN

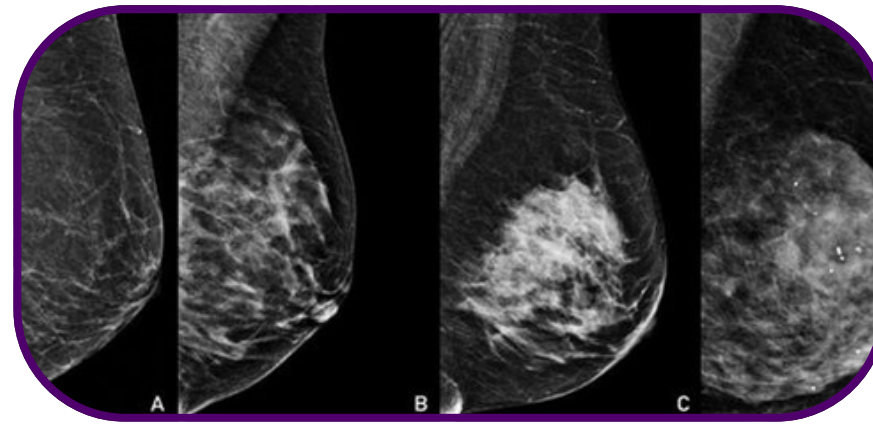
El cáncer de mama (CM) es el segundo cáncer más prevalente a nivel mundial y afecta significativamente la calidad de vida de las mujeres. En 2022 se notificaron más de 2,2 millones de casos nuevos con más de 660.000 muertes.

En Colombia, el CM es la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres.

Densidad mamográfica

Se ha documentado que el riesgo de las mujeres con alta densidad mamográfica (DM) es 4 a 6 veces mayor que el de las mujeres con baja densidad.

El método más utilizado en la práctica clínica es la puntuación de densidad del Sistema de Informes y Datos de Imágenes Mamarías (BI-RADS).



Las diferencias metabólicas séricas según el porcentaje de densidad mamográfica podrían representar una herramienta innovadora y útil para la identificación del riesgo en la práctica clínica. Una aproximación sinérgica que combina medicina, biología y metabolómica, es fundamental para ofrecer una mejor comprensión de la fisiopatología del CM y facilitar el descubrimiento de biomarcadores asociados.

2 OBJETIVO

Explorar las diferencias entre los perfiles metabólicos séricos de los grupos de riesgo de cáncer de mama según el porcentaje de DM.

3 METODOLOGÍA

Población

Desde el área de investigación clínica y epidemiología se seleccionaron 60 mujeres de entre 38 y 70 años sin antecedentes de cáncer de mama que se sometieron a una mamografía de rutina.

Investigación clínica y epidemiología

Cuestionario epidemiológico, toma de medidas antropométricas para la caracterización de los sujetos y recogida de muestras de sangre.



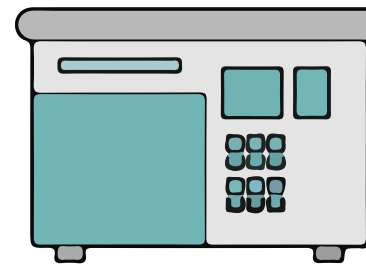
Radiología

Clasificación de la Densidad Mamográfica

Riesgo bajo < 25%
Riesgo moderado 25-50%
Riesgo alto > 50%

Metabolómica

Análisis metabolómico y lipidómico. Extracción de muestras de suero. Se implementaron las técnicas LC-QTOF-MS y GC-QTOF-MS.



Bioinformática: Procesamiento de datos

Deconvolución, alineación e integración de los datos brutos mediante el software Agilen MassHunter Profinder B.

Bioestadística

Análisis de Componentes Principales para evaluar la calidad de los datos + Análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales ortogonales para diferenciar los grupos según clasificación de DM + Validación de los modelos + Análisis Univariado.



Bioinformática, Bioquímica y Bioestadística

Anotaron e identificaron los metabolitos utilizando diversas bases de datos y software de anotación + Analizaron de impacto de vías metabólicas con MetaboAnalyst 5.0. Seleccionaron 21 metabolitos que cumplieron criterios de calidad establecidos + Evaluaron la capacidad discriminatoria utilizando la Curva ROC.

4 RESULTADOS

Caracterización de la población (n:60)

Baja DM (n:28)

Edad: 59 ± 4 años.
IMC: 27,8 ± 3 kg/m².
10,71 % Menstruación regular.
3,57 % Menstruación irregular.
85,71 % Menopáusicas.

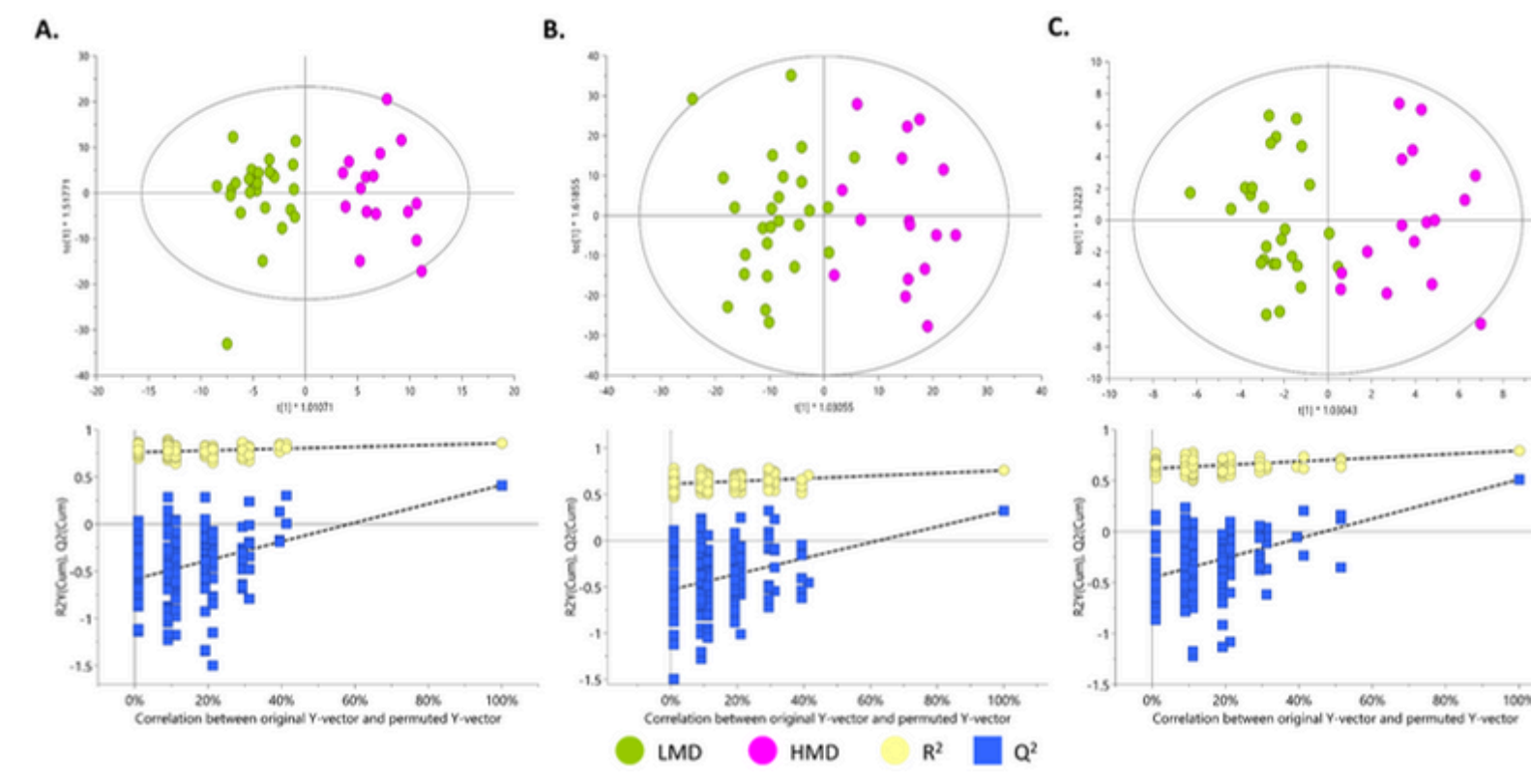
Intermedia DM (n:16)

Edad 56 ± 6 años
IMC 26 ± 5 kg/m²
31,25 % Menstruación regular.
68,75 % Posmenopáusicas.

Alta DM (n:16)

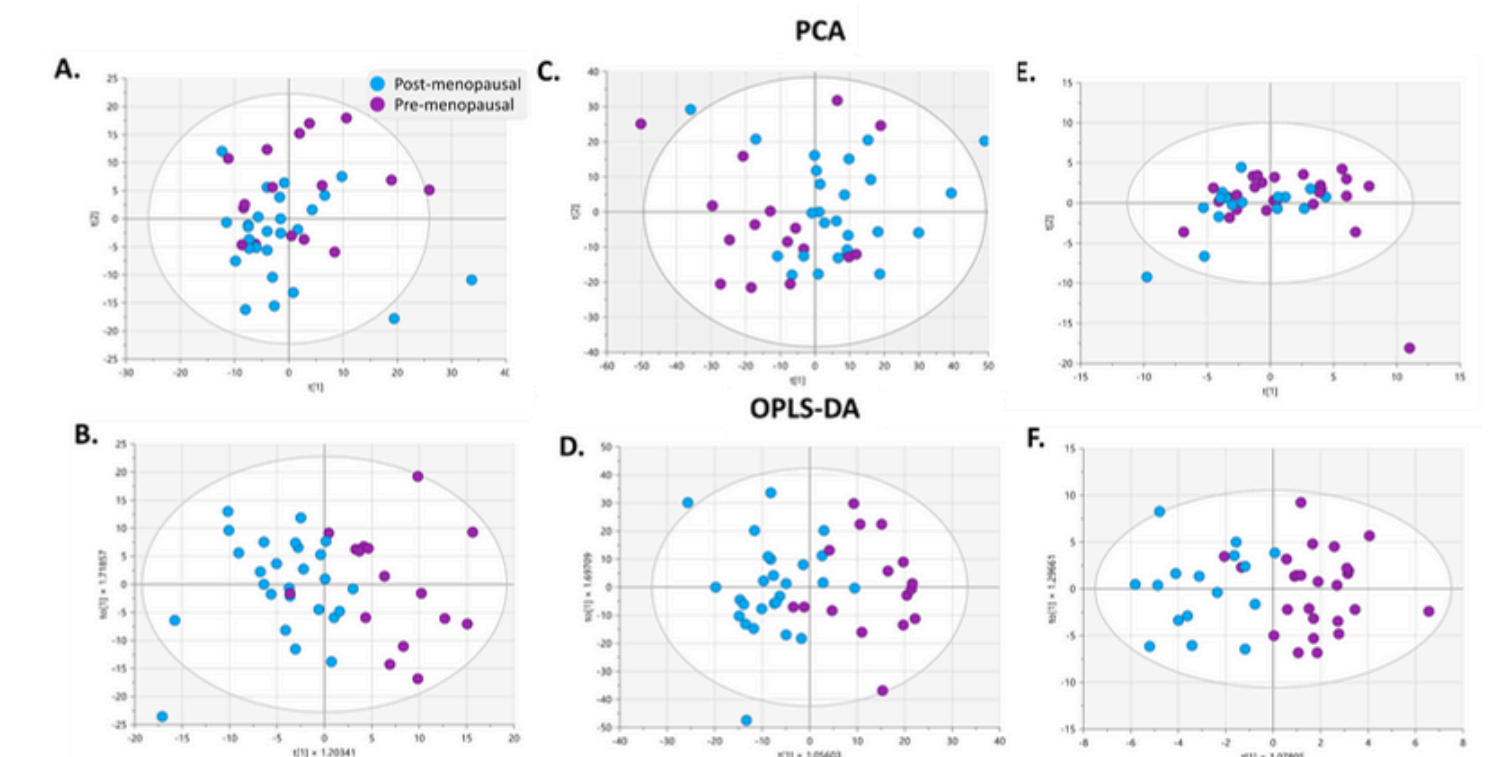
Edad: 52 ± 3 años
IMC: 26 ± 5 kg/m²
66,67 % Menstruación regular.
13,33 % Menstruación irregular.
20 % Posmenopáusicas.

Analisis multivariado

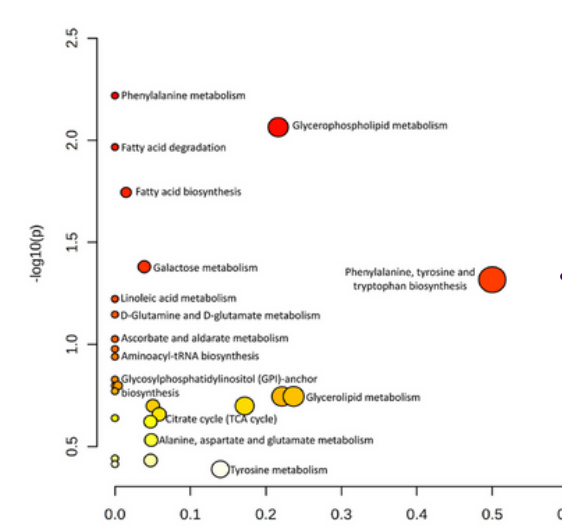


Los metabolitos permiten la diferenciación de las participantes con alta y baja densidad mamográfica pero no de los de densidad mamográfica intermedia con los otros grupos.

Las pacientes fueron reclasificadas como posmenopáusicas y premenopáusicas. Los análisis de PCA y OPLS-DA no mostraron una separación clara entre los grupos.

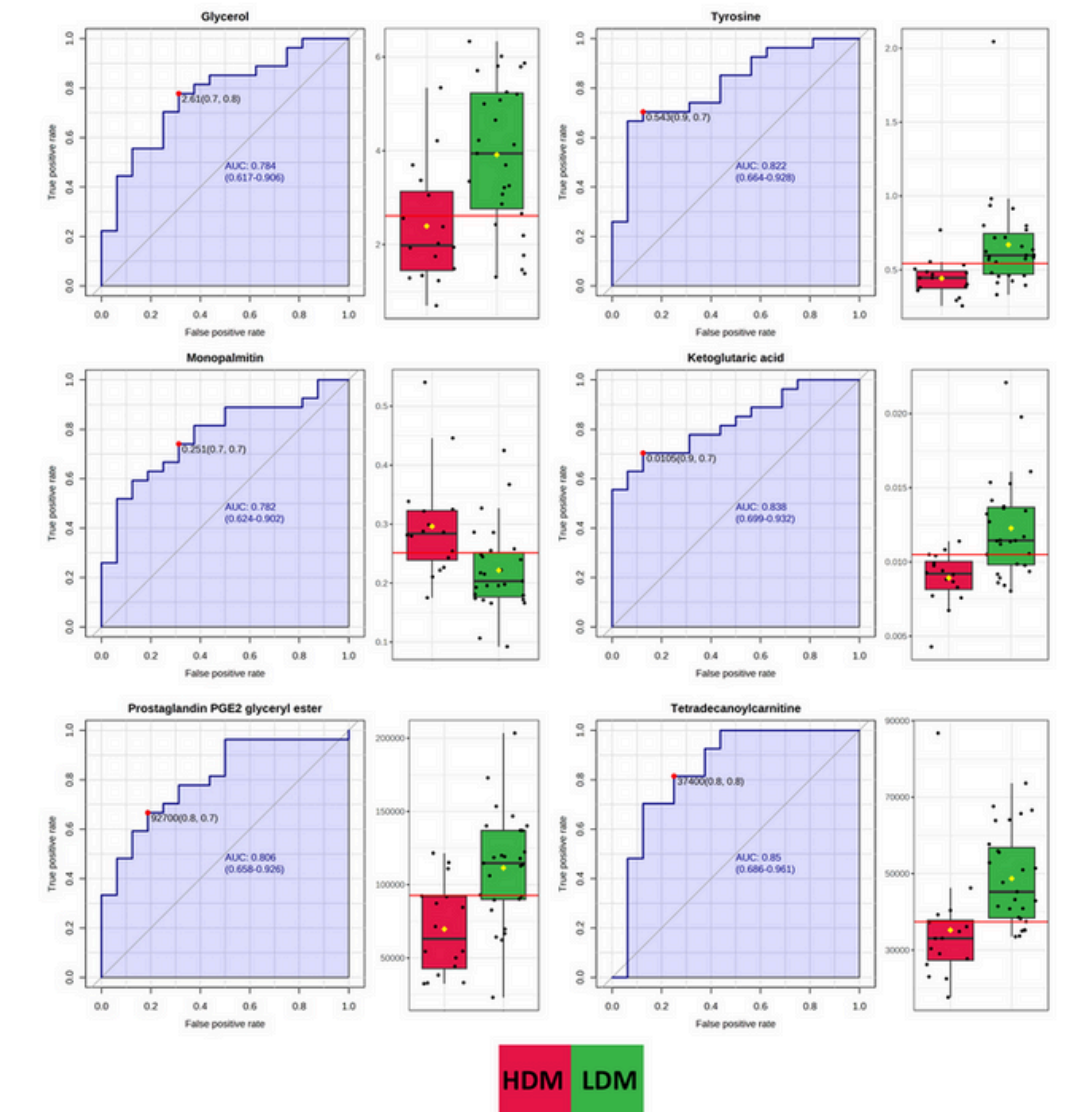


Analisis univariado



131 metabolitos fueron estadísticamente significativos entre las pacientes con alta y baja DM

21 metabolitos fueron utilizados para el análisis de la curva ROC, de los cuales 6 exhibieron un AUC mayor de 0,78 permitiendo la diferenciación entre las pacientes con alta y baja DM



5 DISCUSIÓN



El análisis multivariado una clara separación entre los grupos de alta y baja densidad mamográfica, aunque con una capacidad discriminatoria limitada, lo cual sugiere que, si bien los perfiles metabólicos aportan información valiosa, aún no son suficientes como herramienta diagnóstica o predictiva a nivel individual.

Se identificaron metabolitos relacionados con rutas metabólicas clave, como el metabolismo de aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina, triptófano) y el metabolismo lipídico (glicerofosfolípidos y ácidos grasos poliinsaturados). Estas vías han sido previamente implicadas en la proliferación celular, la regulación hormonal y la inflamación, procesos relevantes en la carcinogénesis mamaria.

El estudio se logró gracias al trabajo conjunto de médicos, químicos y biólogos. La colaboración interdisciplinaria permitió integrar el conocimiento clínico y molecular con el fin de comprender la relación entre el metabolismo y la densidad mamaria.

6 CONCLUSIONES



Se identificaron diferencias significativas en los perfiles metabólicos entre los grupos de alta y baja DM, asociadas principalmente con alteraciones en la homeostasis energética, el metabolismo de ácidos grasos y la función inmunitaria. Estos resultados sugieren un potencial valor de los perfiles metabólicos en la predicción del riesgo, aunque su utilidad clínica requiere validación en estudios prospectivos. El éxito de esta investigación se dio gracias a la colaboración interdisciplinaria.

La medicina clínica y radiología aportó la caracterización de las pacientes, el área de metabolómica y bioquímica analítica perfiló los metabolitos séricos con lo cual se logró la identificación de los potenciales biomarcadores. Finalmente, mediante bioestadística se interpretaron las disfunciones metabólicas y junto con el área de investigación clínica se sugirió un potencial perfil metabólico para predecir el riesgo de CM existente en relación con la DM.

