

Análisis metabolómico del cáncer de mama en pacientes colombianas: exploración de las firmas moleculares en diferentes subtipos y estadios

Lizeth León-Carreño¹, Daniel Pardo-Rodriguez¹, Andrea Del Pilar Hernandez-Rodriguez^{2,3,4}, Juliana Ramírez-Prieto^{2,3}, Gabriela López-Molina^{2,3}, Ana G. Claros², Daniela Cortes-Guerra², Julian Alberto-Camargo⁴, Wilson Rubiano-Forero⁴, Adrian Sandoval-Hernandez⁵, Mónica P. Cala¹, Alejandro Ondo-Mendez^{2,3}

¹ Metabolomics Core Facility—MetCore, Vice-Presidencia de Investigación, Universidad de los Andes, Bogotá 110111, Colombia

² Grupo de Investigación Clínica, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá 110011, Colombia

³ Semillero de Investigación en Bioquímica, Cáncer y Radiobiología SiBio, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá 111221, Colombia

⁴ Hospital Universitario Mayor-Méderi, Bogotá 110011, Colombia

⁵ Grupo de Muerte Celular, Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia-Sede Bogotá, Avenida Carrera 30, No. 45-03, Bogotá 110111, Colombia



Financia



Ejecuta



Ejecuta



Coopera

¿Por qué estudiar la metabolómica del cáncer de seno?

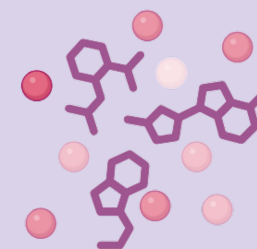
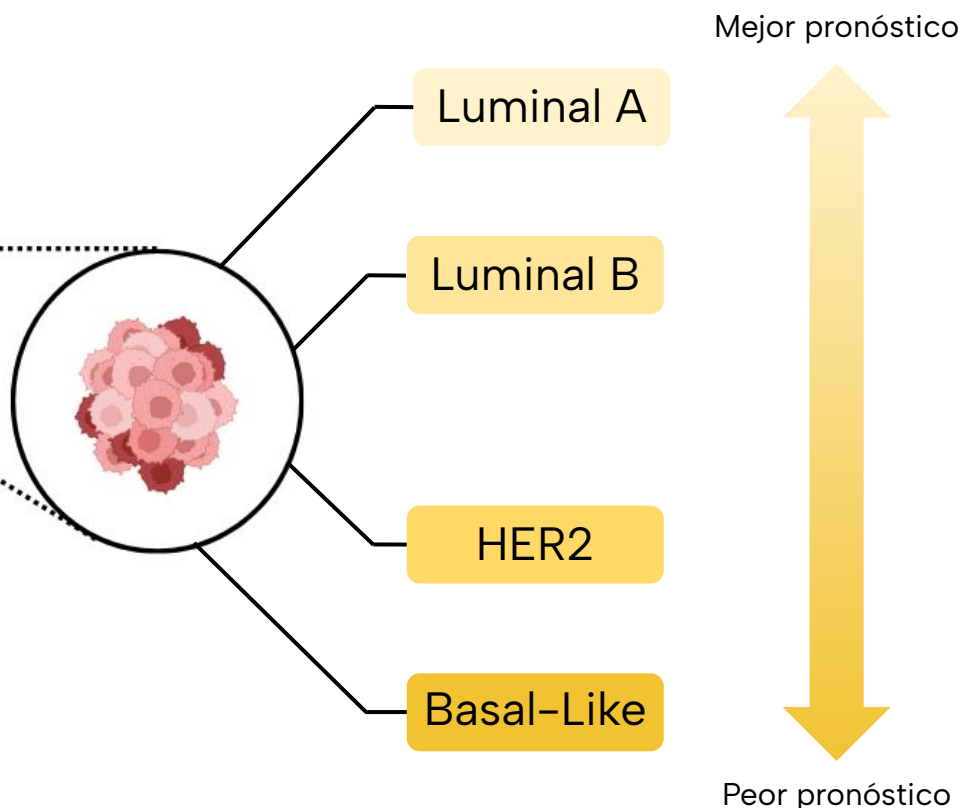
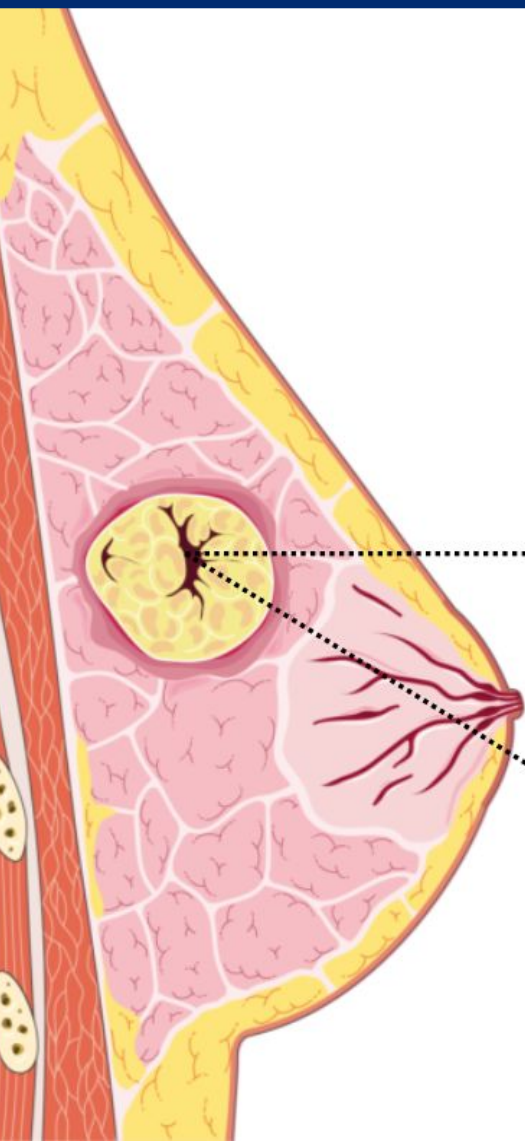
2º causa de mortalidad en mujeres a nivel mundial

En 2022: **2.296.840** casos nuevos y **666.103** muertes



1º causa de mortalidad relacionada con cáncer

En 2022: **17.018** casos nuevos y **4.752** muertes

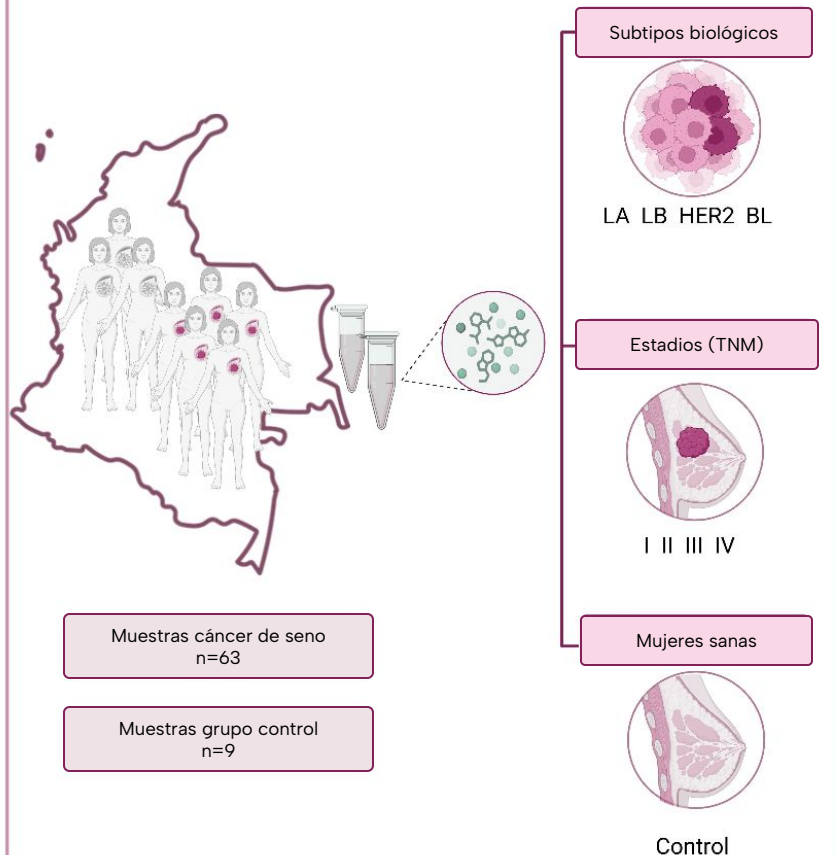


Metabolómica: permite la identificación de huellas metabólicas que reflejan la fisiología tumoral y pueden servir para seguimiento de la enfermedad

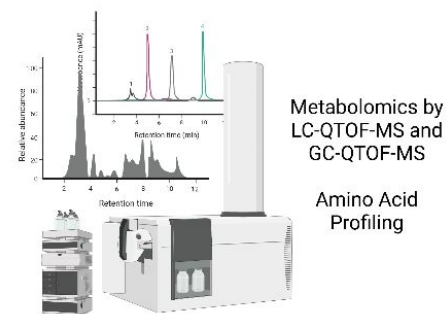
Objetivo: investigar las características metabólicas de muestras de plasma de pacientes con cáncer de mama no tratados previamente mediante metabolómica no dirigida

De muestras de suero a perfiles metabólicos

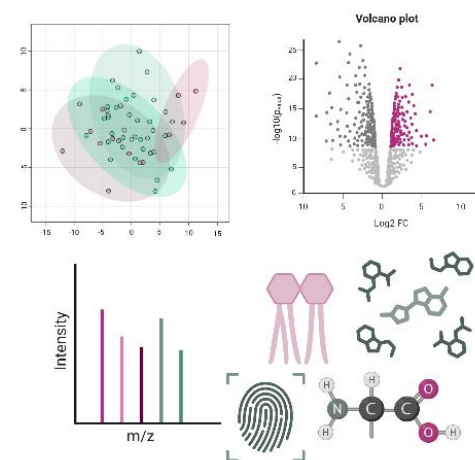
Diseño experimental



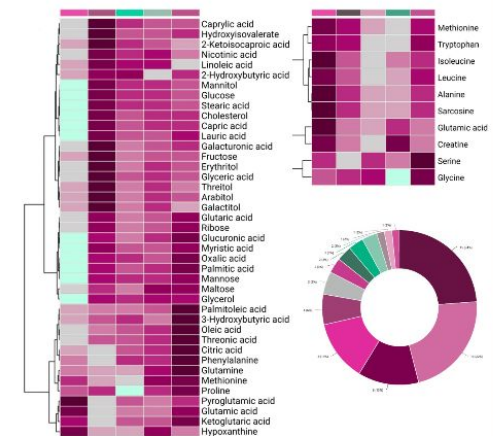
Análisis de las muestras



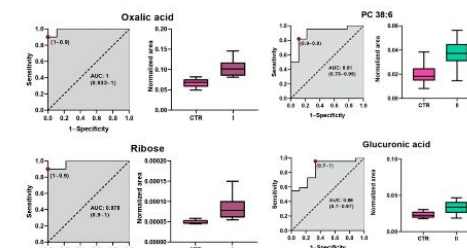
Identificación y análisis estadístico



Alteraciones metabólicas



Biomarcadores potenciales

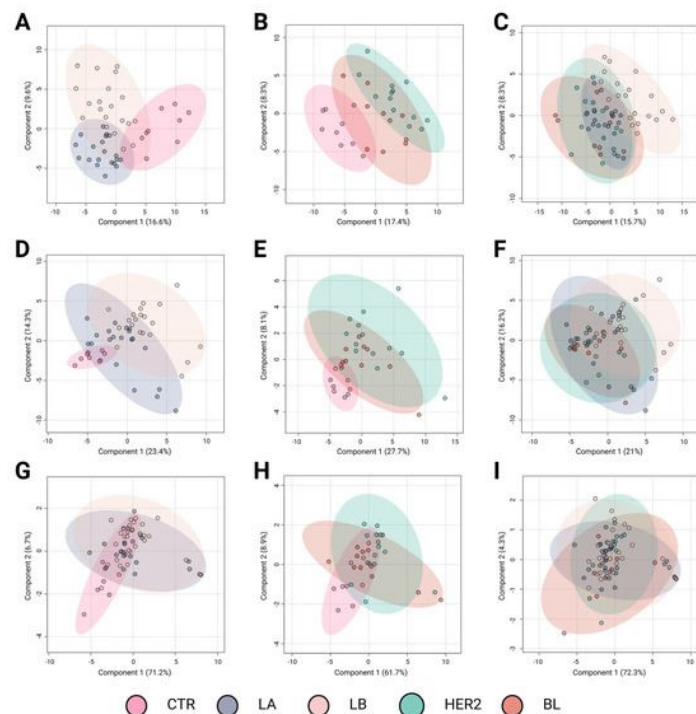


Firmas metabólicas específicas del subtipo en el cáncer de mama

LC-QTOF-MS

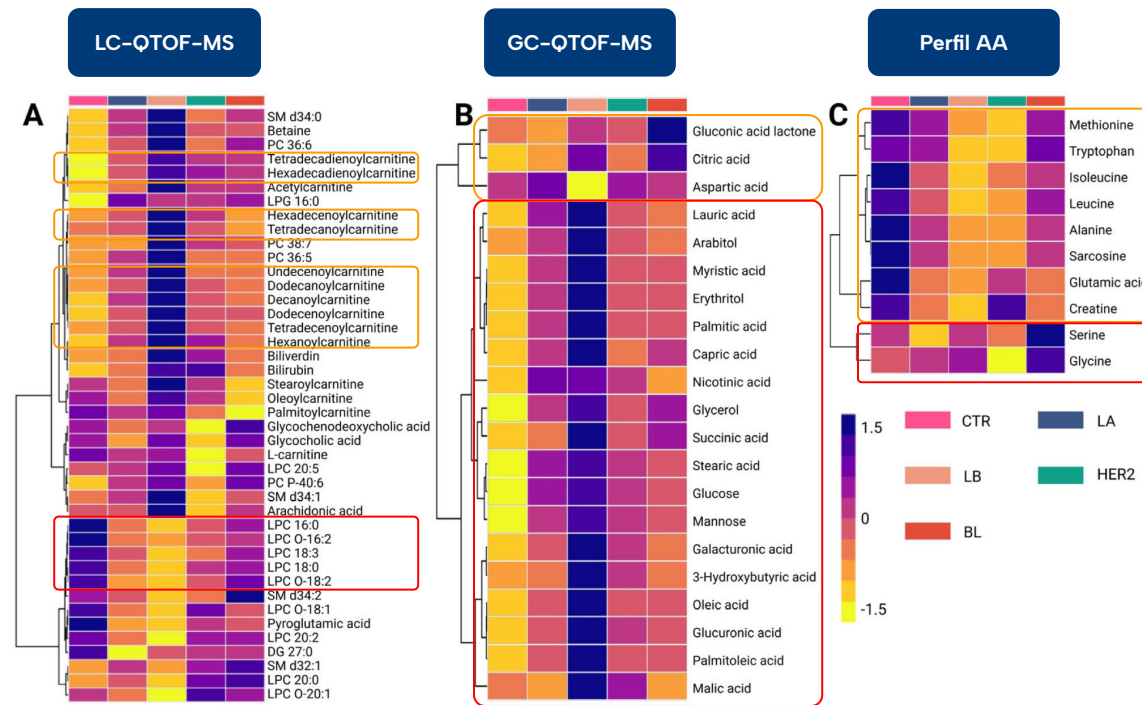
GC-QTOF-MS

Perfil AA



96 metabolitos

- Glicerofosfolinas (23,96%)
- Carnitinas (17,71%)
- Aminoácidos (11,46%)
- Carbohidratos (8,33%)
- Ácidos grasos (9,37%)
- Fosfoesfingolípidos (4,16%)
- Ácidos carboxílicos (4,16%)
- Ácidos biliares (2,08%)
- Esteroides, ácidos betahidroxilados, cetonas y alcoholes (1,04% cada uno)



Reprogramación metabólica asociada con la progresión del cáncer de mama

- Papel potencial de las carnitinas y los LPL.
- (LB) Interrupciones significativas en el metabolismo de los lípidos y otras vías de producción de energía.
- (BL) utilización de aminoácidos

Metabolómica como herramienta de oncología de precisión

Subtipos

Firmas metabólicas con diferencias notables → Favorables vs. agresivos

Progresión en reprogramación metabólica

Plasticidad fenotípica

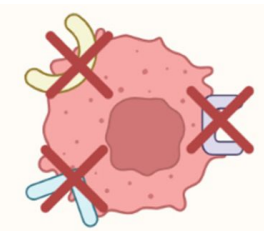
Evolución de un subtipo a otro (Tiempo, tratamiento)

Metabolómica

Evolución tumoral
Pronóstico y tratamiento personalizados



HER2+ Breast Cancer



Triple-Negative Breast Cancer (TNBC)

Desregulación

Fosfatidilcolinas
Carbohidratos
Carnitinas
Ácidos grasos
Aminoácidos

Amplia gama de fuentes de carbono

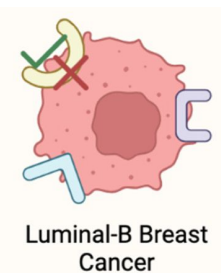
Actividad glucolítica

Carbohidratos
Intermediarios glucolíticos

Aminoácidos ↓
en CS

↑ Procesos biosintéticos para proliferación celular

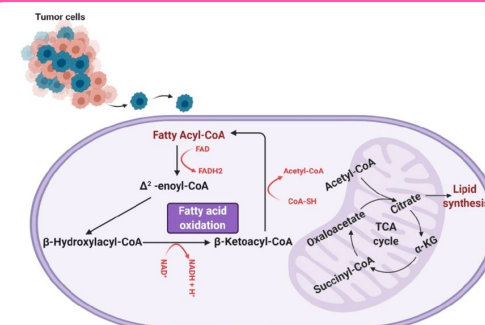
Supervivencia y expansión



Luminal-B Breast Cancer
Metabolismo híbrido

Acilcarnitinas
Ác. grasos libres

Transición
epitelio-mesénquima



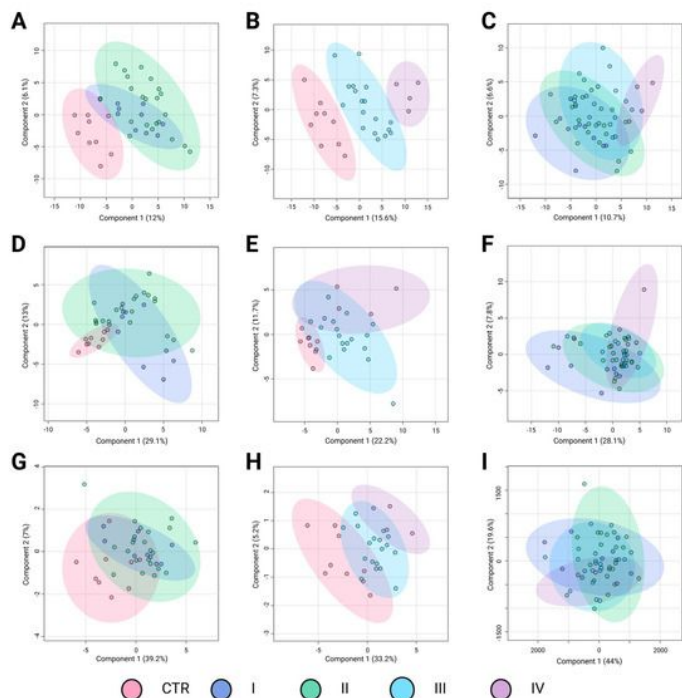
B-oxidación de lípidos

Firmas metabólicas TNM específicas del estadio en el cáncer de mama

LC-QTOF-MS

GC-QTOF-MS

Perfil AA



Alteraciones metabólicas pronunciadas en estadios avanzados.

LC-QTOF-MS muestra mayor separación.

La superposición resalta la necesidad de un mayor refinamiento de los marcadores para mejorar la clasificación del cáncer de mama

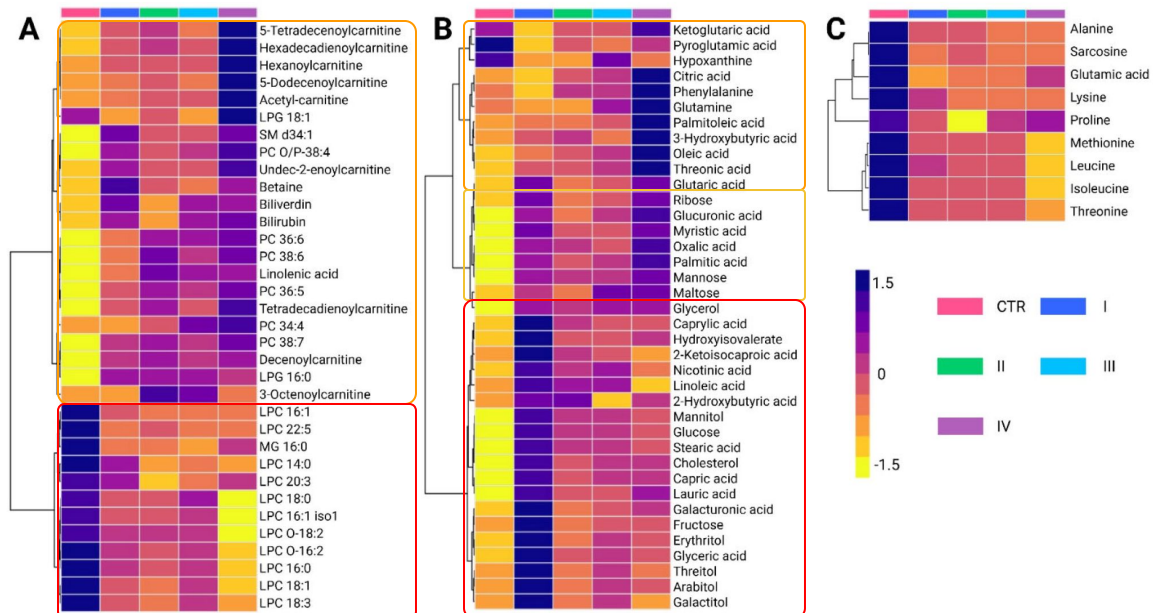
84 metabolitos

- Glicerofosfolinas (20,2%)
- Carbohidratos (17,8%)
- Ácidos grasos (13,1%)
- Carnitinas (10,7%)
- Aminoácidos (10,7%)
- Bilirrubina, ácidos carboxílicos, hidroxíácidos y fosoesfingolípidos (<5%)

LC-QTOF-MS

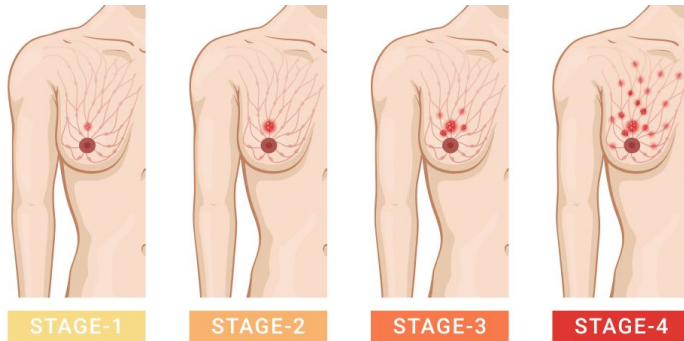
GC-QTOF-MS

Perfil AA



Las alteraciones metabólicas tempranas evolucionan a medida que progresa la enfermedad

Metabolómica como herramienta de oncología de precisión



Mayor discriminación entre los perfiles a medida que avanza la enfermedad

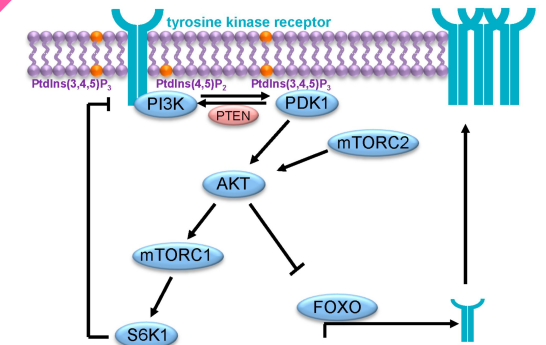
↑ Glicerofosfolípidos y carnitinas

↑ Fosfatidicolinas
↓ Lisofosfatidilcolinas

Biosíntesis de membrana

Transporte mitocondrial de Ac. grasos

Proliferación



Etapas I

- Enriquecimiento temprano en ácidos grasos (láurico, linoleico) y carbohidratos (glucosa) → preparación para síntesis de biomasa.
- Activación de programas glucolíticos y lipogénicos mediados por HIF y MYC.

Etapas II-IV

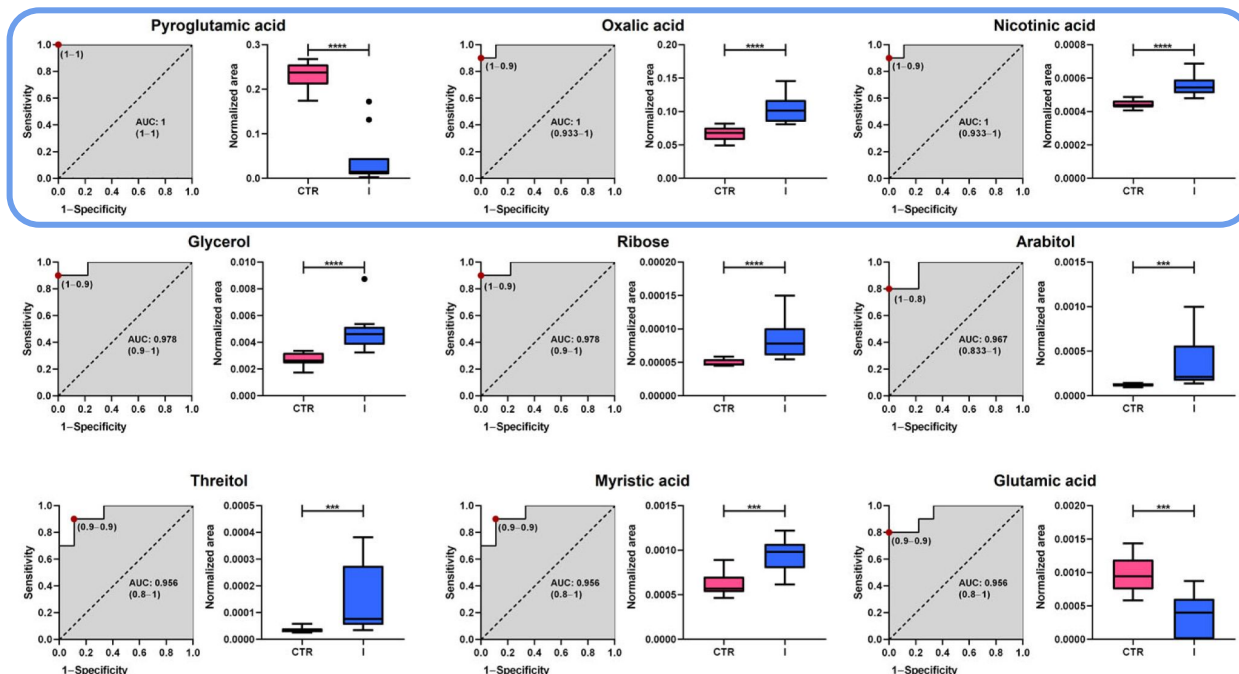
- Acumulación de azúcares alcoholes (ribosa, manosa) → mayor biosíntesis de nucleótidos y regulación redox (vía de las pentosas fosfato).
- Aumento de prolina y fenilalanina → invasión, metástasis y remodelación de MEC

Patrón no lineal

- SM d34:l, betaína, acilcarnitinas, biliverdina, bilirrubina → reflejan cambios entre metabolismo oxidativo y glucolítico
- Aminoácidos**
- Alanina, sarcosina, lisina y leucina → pérdida progresiva durante el avance tumoral.

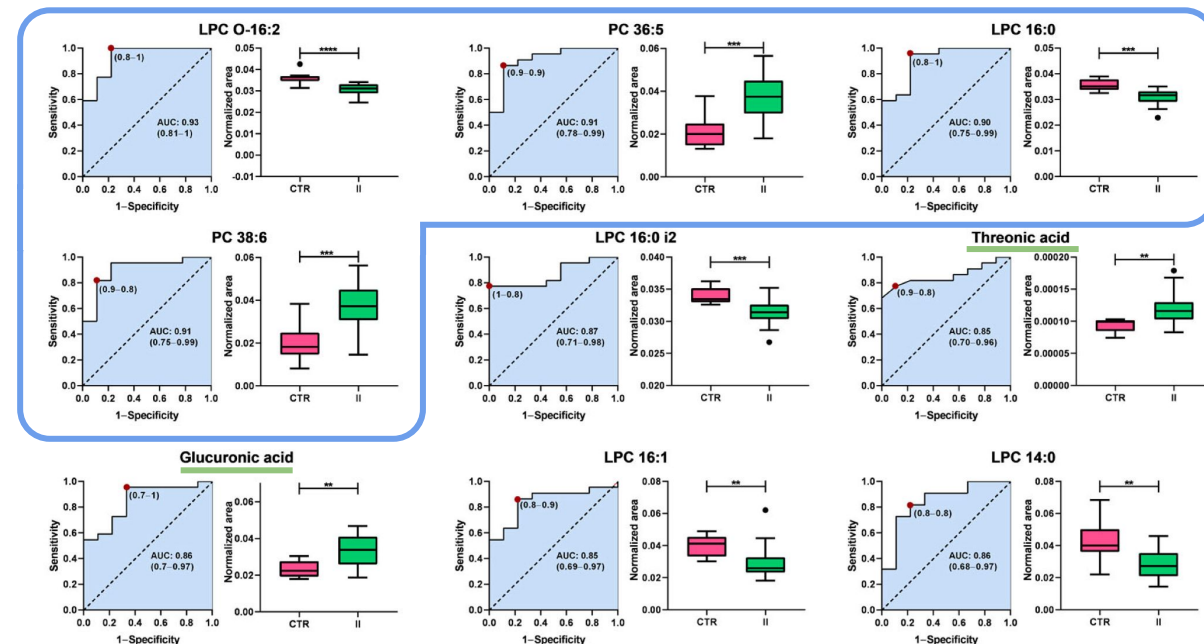
Identificación de posibles biomarcadores diagnósticos

Controles sanos vs. pacientes con CM en estadio I



Metabolismo de carbohidratos

Controles sanos vs. pacientes con CM en estadio II



Metabolismo de glicerofosfolípidos

Conclusiones

1. Se demuestra una **reprogramación metabólica progresiva** en el cáncer de mama.
2. El **subtipo Luminal B** adopta un fenotipo metabólico híbrido, explicando su mayor agresividad.
3. En etapas tempranas predomina la alteración del metabolismo energético; en avanzadas, la disfunción lipídica.
4. Algunos metabolitos (p.ej., LPCs) podrían tener valor **protector o diagnóstico**.
5. La metabolómica emerge como herramienta para **diagnóstico temprano y seguimiento clínico**.

¡GRACIAS!

León-Carreño L, Pardo-Rodriguez D, Hernandez-Rodriguez ADP, Ramírez-Prieto J, López-Molina G, Claros AG, Cortes-Guerra D, Alberto-Camargo J, Rubiano-Forero W, Sandoval-Hernandez A, Cala MP, Ondo-Mendez A. Metabolomic Analysis of Breast Cancer in Colombian Patients: Exploring Molecular Signatures in Different Subtypes and Stages. Int J Mol Sci. 2025 Jul 26;26(15):7230. doi: 10.3390/ijms26157230. PMID: 40806363; PMCID: PMC12346374.

