

ANÁLISIS METABOLÓMICO DE CÁNCER DE SENO EN PACIENTES COLOMBIANAS:

Exploración de firmas moleculares en distintos subtipos y estadios



Lizeth León-Carreño¹, María Salomé Venegas^{2,3}, Manuela Montaña^{2,3}, Daniel Pardo-Rodríguez¹, Andrea Del Pilar Hernández-Rodríguez^{2,4}, Ana G Claros², Daniela Cortés-Guerrero², Gabriela Lopez-Molina^{2,3}, Juliana Ramírez-Prieto^{2,3}, Julian Alberto-Camargo⁴, Wilson Rubiano-Forero^{4,5}, Adrian Sandoval-Hernandez⁵, Mónica P. Cala¹, Alejandro Ondo-Méndez^{2,3*}

1. Metabolomics Core Facility—MetCore, Vicepresidencia de Investigación, Universidad de los Andes, Bogotá 11011, Colombia
2. Grupo de Investigación Clínica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá 11001, Colombia
3. Semillero de Investigación en Bioquímica, Cáncer y Radiobiología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá 11022, Colombia
4. Hospital Universitario Mayor-Méderi, Bogotá 11001, Colombia
5. Grupo de Muerte Celular, Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia-Sede Bogotá, Avenida Carrera 30, No. 45-03, Bogotá 11011, Colombia

INNOVACIÓN
Y
CREATIVIDAD

1. INTRODUCCIÓN

-El cáncer de mama es la primera causa de mortalidad oncológica femenina con 4752 muertes en 2022.

-Su complejidad radica en su **alta heterogeneidad molecular**, por lo tanto, las herramientas diagnósticas **carecen de poder predictivo suficiente**.

-La comprensión de la biología tumoral ha transformado nuestro conocimiento del cáncer y puede llegar a impactar el curso de futuros tratamientos, específicamente el análisis de sus rutas metabólicas que dejan firmas moleculares que pueden servir como potenciales biomarcadores.



→ Heterogeneidad molecular

Análisis metabólico es una herramienta prometedora para evaluar

→ Perfil metabólico de estadios

→ Progresión de la enfermedad

2. OBJETIVO

Caracterizar las **alteraciones metabólicas asociadas con los subtipos moleculares y los estadios clínicos** del cáncer de mama en mujeres colombianas recién diagnosticadas y sin tratamiento previo.

3. METODOLOGÍA

n = **63 casos de cáncer invasivo** y **9 controles** sanos.

-Hospital Universitario Mederi, diagnosticado entre 2021-2023.

-Controles: Mujeres sin antecedentes de neoplasias, con mamografía o ecografía mamaria reciente normal (BI-RADS < 2).

Criterios de inclusión → Diagnóstico histopatológico de cáncer de mama primario sin tratamiento oncológico previo, con un estado clínico general que permitiera la toma de muestra sanguínea sin interferencias metabólicas agudas.

Criterios de exclusión → Pacientes con tratamientos oncológicos previos, enfermedades autoinmunes o metabólicas congénitas, inmunosupresión farmacológica o por VIH, historia de otros cánceres, hipotiroidismo primario idiopático, y carcinoma in situ.

Subtipos biológicos

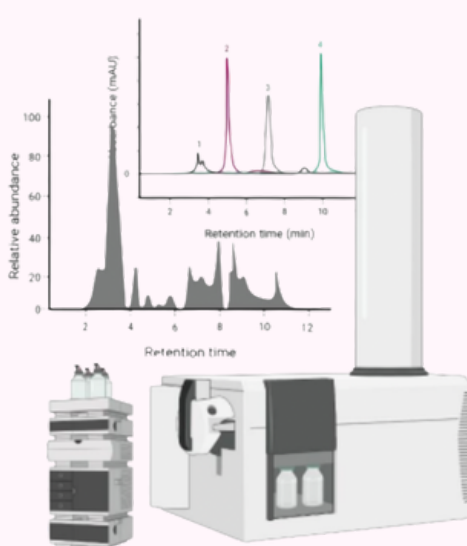


Luminal A: Mejor pronóstico.
Luminal B: Más agresivo.
HER2-enriquecido: Alta proliferación.
Basal-like (Triple negativo): Biología agresiva y sin terapias dirigidas.

Estadios



Estadios tempranos (I-II): Enfermedad localizada y potencialmente curable.
Estadios avanzados (III-IV): invasión regional o metástasis sistémica.

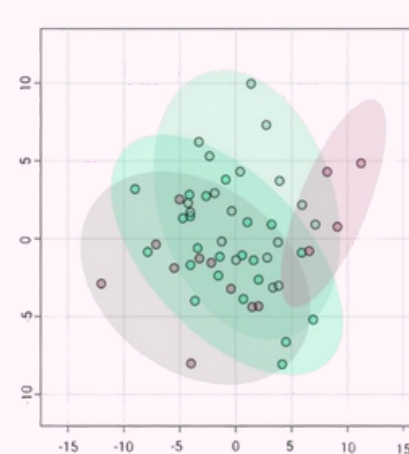


Análisis multimodal por:

- **LC-QTOF-MS** (metabolitos lipofílicos y semipolares: fosfolípidos, esfingolípidos, ácidos grasos, ...).
- **GC-QTOF-MS** (carbohidratos, ácidos grasos, alcoholes y ácidos orgánicos).
- **Perfil de aminoácidos** (esenciales y no esenciales)

Control de calidad → muestra QC

Procesamiento de datos y análisis estadístico



- **PCA:** Verificación del agrupamiento natural y detección de outliers.
- **PLS-DA / OPLS-DA:** Identificación de metabolitos discriminantes entre grupos (subtipos moleculares y estadios TNM).

Identificación de metabolitos:

- Asignación según masa exacta, tiempo de retención y fragmentación MS/MS.
 - Confirmación mediante bases de datos.
- MetaboAnalyst 5.0.** (interpretación biológica de las rutas metabólicas).

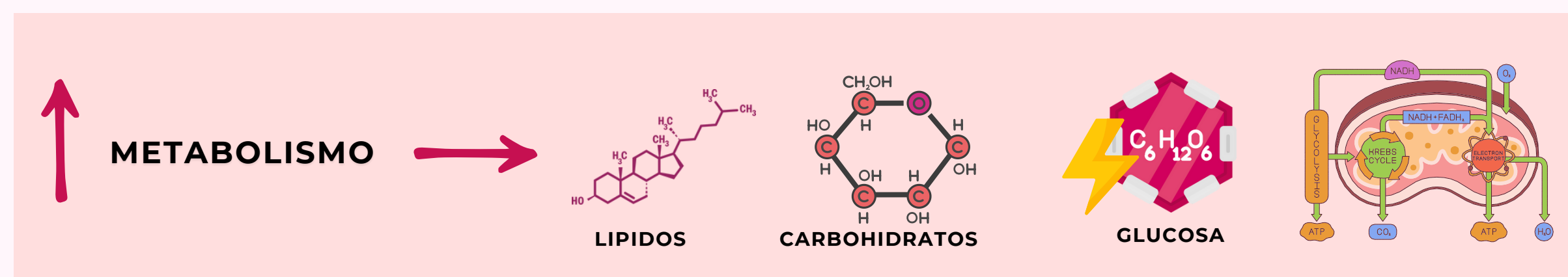
4. RESULTADOS

Se identificaron **64 metabolitos alterados** entre pacientes con cáncer de mama y controles sanos, evidenciando **reprogramación metabólica**.

• Las principales **vías afectadas** fueron:

• **Metabolismo lipídico:** ↑ *fosfatidilcolinas (PCs)* y ↓ *lisofosfatidilcolinas (LPCs)* → remodelación de membranas y señalización tumoral.

• **Metabolismo energético y de carbohidratos:** alteraciones en glucólisis y ciclo de Krebs → uso acelerado de energía por células tumorales.

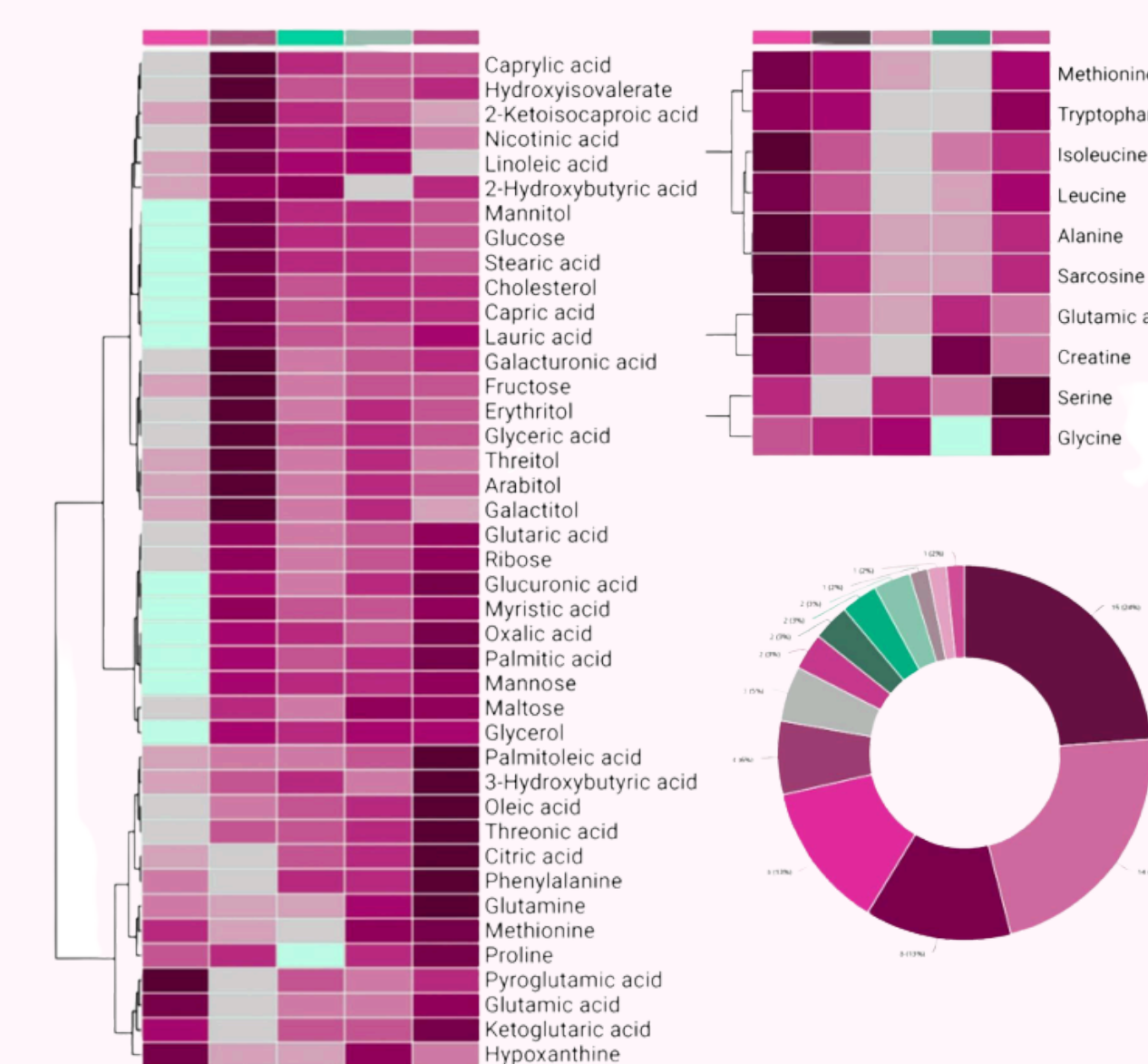


Biomarcadores asociados con estadios TNM

• **Ribosa, ácido glutámico y glicerol** ↑ (Etapas I-II):
→ Aumento de síntesis de energía, ADN y membranas en fases tempranas.

• **Fosfatidilcolinas** ↑ / **Lisofosfatidilcolinas** ↓ (Etapas III-IV):
→ Mayor formación de membranas y señalización tumoral en etapas avanzadas.

Subtipos tumorales y heterogeneidad metabólica



Se observaron perfiles metabólicos distintos entre los subtipos de cáncer de mama:

• **Luminal B:** → ↑ **uso de glucosa y ácidos grasos**, indicando una reprogramación en vías lipídicas y glicolíticas y una mayor dependencia energética híbrida.

• **HER2 y Basal-like (TNBC):** ↑ **metabolismo de aminoácidos** → reflejando una mayor reprogramación metabólica en vías energéticas y lipídicas.

• **Luminal A:** Presenta patrones más similares a controles, con alteraciones menores en lípidos y glicolíticos.

Estos hallazgos sugieren que la reprogramación metabólica específica de cada subtipo molecular podría sustentar el comportamiento tumoral y la respuesta al tratamiento.

Primer estudio metabólico del cáncer de mama en pacientes colombianas, que proporciona biomarcadores relevantes a nivel local.



El perfil metabólico respalda la estratificación de pacientes y podría orientar estrategias personalizadas.

5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La investigación se centra en la identificación de perfiles metabólicos específicos asociados con los subtipos biológicos y estadios del cáncer de mama en población colombiana, resaltando la potencial utilidad de los metabolitos como biomarcadores para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

Este es el primer estudio metabólico del cáncer de mama en pacientes colombianas, que proporciona nuevos conocimientos sobre las alteraciones metabólicas específicas de la población. Dado el impacto de los antecedentes genéticos, el estilo de vida y los factores ambientales en el metabolismo, estos resultados destacan la importancia de desarrollar biomarcadores validados localmente para el tratamiento del cáncer de mama. Nuestros hallazgos ponen de relieve una reprogramación metabólica progresiva a lo largo del desarrollo del tumor. Los tumores en fase inicial mostraron alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y la energía, mientras que en las fases avanzadas predominó la remodelación lipídica. Esta transición metabólica sugiere que la agresividad del tumor está asociada a un cambio de la generación de energía a través de la glucólisis a la biosíntesis lipídica compleja y la remodelación de la membrana.

La relevancia clínica del estudio reside en su potencial para transformar el manejo del cáncer de mama, habilitando la posibilidad de diagnóstico y monitorización de progresión más precisos

