

Breast Cancer in the Province of Misiones: Identification of Potential Biomarkers

Cáncer de Mama en la Provincia de Misiones: Identificación de Potenciales Biomarcadores

Karina B. Acosta^{1,*}; María B. Mascheroni²; María S. Esnarriaga¹; María M. Tiscornia¹; Pedro D. Zapata¹

1- Laboratorio de Biotecnología Molecular. Instituto de Biotecnología Misiones. Facultad de Ciencias Exactas Químicas y Naturales. Universidad Nacional de Misiones. Misiones, Argentina.

2- Centro de Medicina Preventiva (PREDIGMA). Misiones, Argentina.

* E-mail: acostakb@fceqyn.unam.edu.ar

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

According to the latest data published by the Ministry of Health of the Province of Misiones, breast cancer (BC) is responsible for approximately 25% (147/691) of all deaths caused by tumors in women, which represents an important cause of morbidity and mortality in the province. More than 80% of breast carcinomas diagnosed in women are associated with a sporadic type; that is, cases that appear in a family with no BC history and whose tumors are mainly due to somatic mutations. For the identification of potential biomarkers in sporadic BC, research is mainly focused on the study of low penetrance genes. These genes present genetic variants that are found with greater frequency in the population and influence the risk of diseases; that is, they confer genetic susceptibility to cancer. Regarding to this, our research group has carried out a retrospective case-control study, which consisted of 87 samples of BC patients (mean age: 55.7 ± 12.2) and 125 cancer-free controls (mean age: 53.9 ± 13.9). The aim of the work was analyze ten genetic variants in seven low penetrance genes and their contribution to the risk of sporadic BC development. As a result, we have detected a significant association between the genetic variants rs121913279 (PIK3CA), rs4645878 (BAX), rs2279115 (BCL2) and susceptibility to sporadic development of BC. The association values detected reveal the potential utility of these variants as genetic markers for the identification of individuals with a differential susceptibility to sporadic breast cancer development. Otherwise, hereditary or familial BC represents between 5-20% of cases and is generally associated with early-onset pathology and the presence of mutations in high-penetrance genes (BRCA1, BRCA2, p53, pTEN and others frequently mutated in most human tumors). In the last 10 years there has been a notable increase in the incidence of cases in young women (≤ 50 years old) who also have negative results from the indicated conventional genetic tests (genetic panels). This could suggest that there are other additional genes involved in the early appearance of BC. However, the genetic and genomic data for this age group of patients are still poor. Genetic markers and their correlation with pathological parameters are important for the diagnosis, prognosis, management and prevention of BC. For this reason, there is a considerable interest in research genetic components involved in early carcinogenesis. In this context, our line of research is currently oriented towards characterizing the clinicopathological and molecular aspects of a group of young women (30 to 50 years old) diagnosed with BC in the province of Misiones, for whom there are no reported data. The results of this work will allow a better understanding of the processes involved in early carcinogenesis and will provide relevant information on the molecular biology and genetic epidemiology of this neoplasm in Misiones.

Keywords: Breast Cancer, Genetic Markers, Genetic Epidemiology.

Resumen

De acuerdo a los últimos datos publicados por el Ministerio de Salud de la Provincia de Misiones, el cáncer de mama (CM) es responsable de aproximadamente el 25% (147/691) del total de defunciones causadas por tumores en mujeres; con lo cual, representa una importante causa de morbimortalidad en la Provincia. Más del 80% de los

carcinomas mamarios diagnosticados en mujeres se asocian a un tipo esporádico; es decir, casos que aparecen en una familia sin antecedentes de la enfermedad y se deben principalmente a mutaciones somáticas. Para la identificación de potenciales biomarcadores en CM esporádico, las investigaciones se enfocan principalmente en el estudio de genes de baja penetrancia. Estos presentan variantes genéticas que se encuentran con mayor frecuencia en la población e influyen en el riesgo de padecer la enfermedad; es decir, confieren susceptibilidad genética al cáncer. En relación a lo expuesto, nuestro grupo de trabajo ha realizado un estudio retrospectivo de caso-control, a partir de un grupo de 87 pacientes con CM (edad promedio: 55.7 ± 12.2) y 125 controles, con el fin de analizar diez de variantes genéticas en siete genes de baja penetrancia y su contribución al riesgo de desarrollar CM esporádico. Como resultado, hemos detectado una asociación significativa entre las variantes genéticas rs121913279 (PIK3CA), rs4645878 (BAX), rs2279115 (BCL2) y la susceptibilidad de desarrollar CM esporádico en la población general. Los valores de asociación detectados ponen de manifiesto la potencial utilidad de estas variantes como marcadores genéticos en la identificación de individuos con una susceptibilidad diferencial de desarrollar CM esporádico. Por otra parte, el CM de tipo hereditario o familiar representa entre un 5-20% de los casos y generalmente se asocian con una edad temprana de aparición de la patología y con la presencia de mutaciones en genes de alta penetrancia (BRCA1, BRCA2, p53, pTEN y otros frecuentemente mutados en la mayoría de los tumores humanos). Llamativamente, en los últimos 10 años se ha evidenciado un incremento en la incidencia de casos en mujeres jóvenes (con edad ≤ 50 años) que resultan negativas para las pruebas genéticas convencionales indicadas (paneles genéticos). Esto podría sugerir que existen otros genes adicionales implicados en el inicio temprano del CM. Sin embargo, los datos genéticos y genómicos para este grupo etario de pacientes aún son escasos. Los marcadores genéticos y su correlación con los parámetros patológicos son importantes para el diagnóstico, pronóstico, manejo y prevención del CM. Es por ello, que es de particular interés investigar cuales son los componentes genéticos implicados en la carcinogénesis temprana. En este contexto, actualmente nuestra línea de investigación está orientado en caracterizar los aspectos clínico-patológicos y moleculares en un grupo de mujeres jóvenes (30 a 50 años de edad) diagnosticadas con CM de la provincia de Misiones, para las cuales no existen datos reportados. Los resultados de este trabajo permitirán una mejor comprensión de los procesos implicados en la carcinogénesis temprana y aportarán información de relevancia sobre la biología molecular y epidemiología genética de esta neoplasia en Misiones.

Palabras clave: Cáncer de Mama, Marcadores Genéticos, Epidemiología Genética.