**Introducción**

* **No es una repetición del resumen**
* **Aporta contexto al problema que se va a abordar en el TFG**
* **Describe el contenido del trabajo y de la estructura de la memoria y del resto de materiales entregados(¿?)**

INTRODUCCION PROVISIONAL 22/05/24

El cuerpo humano está compuesto por billones de células, cada una con un tiempo de vida definido, con un comienzo y un final. Cuando una célula completa su ciclo vital o presenta una naturaleza anormal, se degrada y es reemplazada por una nueva célula. Este proceso de equilibrio es fundamental para el funcionamiento saludable del organismo, y es realizado por reguladores positivos y negativos como son los productos de los genes, como son las proteínas, y estos mismos. En el caso de las proteínas estimuladoras del ciclo celular se encuentran las proteínas cinasas dependientes de deciclinas, también conocidas como CDK y las ciclinas, mientras que la inhibición proteica es llevaba a cabo por las inhibidoras de CDK (https://revistas.unam.mx/index.php/vertientes/article/view/33241 ).

En concreto se dan dos tipos de genes que regulan la conocida regulación celular, los genes supresores de tumores y los protooncogenes. Estos primeros son aquellos que ralentizan la división de la célula o lo detienen para poder corregir el posible error producido en ellas, indicándolas el momento en el que tienen que morir.\cite{AmericanCancerSociety-cancer} Y, por otro lado, se encuentran los ya nombrados protooncogenes, aquellos encargados de la estimulación o protección de las células frente a la muerte celular, ayudándolas de esta manera a mantenerlas vivas mediante diferentes mecanismos moleculares.\cite{Bertram-2000}.

En ocasiones, algunas células pueden experimentar alteraciones, momento en el que actúan los genes reparadores del ADN, encargados de solventar dicha problemática, y en caso de no conseguirlo, desencadenar la muerte celular.\cite{AmericanCancerSociety-cancer} El problema se encuentra en que si a su vez esas alteraciones se presentan en alguno de los genes nombrados anteriormente, estos pueden ser inactivados perdiendo con ello su capacidad degradativa, o activados en exceso y convirtiéndose ,de esta forma, en oncogenes; dando lugar a una proliferación descontrolada de células anormales, conocida como cáncer.

Esta masa celular hiperplásica, con diversas causas y manifestaciones, comienza concentrándose en la región donde ocurre la alteración, y a medida que crece, puede producirse un movimiento migratorio, a través del torrente sanguíneo, del carcinoma a otras regiones del organismo, y producirse la conocida metástasis. Cuando las células cancerosas superan en número a las células normales, pueden interferir con el funcionamiento adecuado del cuerpo.\cite{AmericanCancerSociety2020}

Trágicamente, el cáncer se ha convertido en la principal causa de muerte a nivel mundial, llegando en 2020, a ser responsable de una de cada seis defunciones registradas \cite{WHO2022-cancer} y una de cada cuatro por enfermedades no transmisibles (<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21834> ). Siguiendo con una vista globalizada, en el 2022 hubo casi 20 millones de nuevos diagnósticos, y un total de 9,7 millones de defunciones relacionadas con el cáncer. Pero el pronóstico todavía es peor a futuro, esperándose en 2040 aumentar hasta un 50% más los nuevos diagnósticos, con 29,9 millones de personas afectadas, y un gran aumento de las muertes alcanzando los 15 millones. (<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics#:~:text=Cancer%20is%20among%20the%20leading,related%20deaths%20to%2015.3%20million> )

Según la sociedad estadounidense estima que para este año 2024, solo en Estados Unidos tengan lugar un total de 2.001.140 nuevos casos, alrededor de un millón para hombres y para mujeres, como podemos ver en la Imagen X mostrada acontinuación. Y de entre ellos, llegan a perder la vida más de medio millón de personas. ( <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38230766/> )

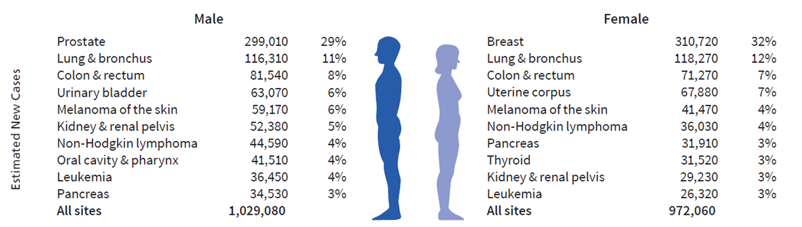


Imagen X: número estimado de nuevos cánceres en 2024 para hombres y mujeres (según American Cancer Society)

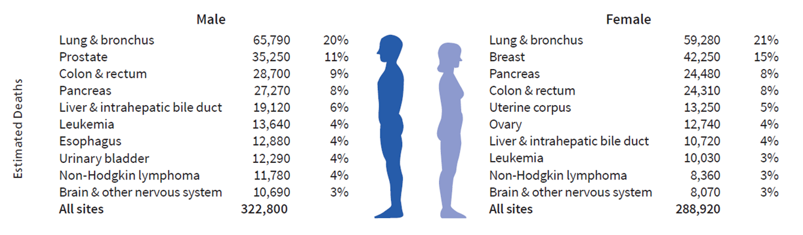


Imagen Y: número estimado de muertes por cáncer en 2024 para hombres y mujeres (según American Cancer Society)

Entre los numerosos posibles tipos, destacamos el cáncer de mama, el cuál es un problema sociosanitario de primer nivel, tanto en España, como en el resto del mundo (Figura). Este se caracteriza por su complejidad genética, elevada incidencia sobre la población (tal y como se podía apreciar en la Imagen X) e importancia de la detección temprana para la mejora de tasas de supervivencia entre los pacientes. \cite{martin2015cancer}.

Cabe destacar que el cáncer de mama llega a presentar tres subtipos principales, según la expresión, es decir, presencia o ausencia de: receptores hormonales como lo son el de estrógeno y progesterona, y el factor de crecimiento epidérmico humano 2 (ERBB2, que anteriormente era nombrado como HER2) el cual fomenta el crecimiento rápido de células cancerosas. (https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/comprension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/estado-de-her2-del-cancer-de-seno.html). La clasificación del subtipo presente en el paciente es de gran importancia, debido a que, dependiendo de cuál sea, la elección del tratamiento cambiará para lograr con ello una efectividad mucho mayor. La frecuencia de estos es variable, siendo del 70% para un diagnóstico de receptor hormonal positivo/ERBB2 negativo (cualquiera de los dos), 15-20% para un ERBB2 o HER2 positivo, un 15% para el caso triple negativo, que tiene lugar cuando se carece de los tres marcadores moleculares nombrados, y, por último, aunque sea menos probable, encontramos el caso del triple positivo, la situación diagnostica en la que todos nuestros marcadores moleculares de referencia se encuentran presentes. (<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2721183> )

Entre casos positivos de receptor hormonal, el receptor hormonal de estrógeno es el principal factor de transcripción que impulsa en gran medida el desarrollo de tumores de mama; y sirve a su vez, de evaluador ante una posible terapia antiestrogénica. Se trata a su vez del subtipo de cáncer de mama con más recaídas tardías, provocando un seguimiento más exhaustivo de los pacientes afectados durante un tiempo más prolongado, lo que ha sido y es un reto clínico significativo. (<https://www.proquest.com/openview/cac749309f31d7909027ef9a8e20968f/1?pq-origsite=gscholar&cbl=38461> )

Un diagnóstico de ERBB2 positivo se encuentra asociado a un mal pronóstico, además de ser un marcador que permite la magnitud de agresividad de un tumor por su más que justificada relación con la escasez de receptores esteroideos que conduce a peores grados histológicos del tumor, aneuploidía y alta tasa de proliferación entre otros.(https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804997101575?casa\_token=Xdm3LbgI5BgAAAAA:iFuN30Fj0Jfe0zWUXlGb08MDn2WZQdj3ybueWIUFZSMjJK52luZedkDvIVMXMq9yp43Suf7-3WM )

El cáncer de mama triple negativo es un subtipo de cáncer diagnosticado habitualmente en personas de menor edad y con menor tasa de supervivencia por recaída en comparación con el resto, de subtipos. Biológicamente heterogéneo, implica una gran diversidad de comportamientos clínicos, que, sumado a una falta de tratamiento dirigido, consigue el peor pronóstico existente posible. (<https://www.nature.com/articles/s41523-022-00468-0> )

El carcinoma de mama es una patología dependiente del sexo, excepcional para los hombres, suponiendo alrededor de un 1\% de los casos detectados, mientras que habitual para las mujeres, con 35.000 diagnósticos en el 2023; un número de casos que se espera que aumente rondando cifras de 36.300 casos para este nuevo año según la Sociedad Española de Oncología Médica. Es decir, la incidencia ha ido en aumento con un comportamiento ascendente constante a lo largo de los años, tal y como se muestra en la Imagen G e Imagen J (<https://observatorio.contraelcancer.es/> )

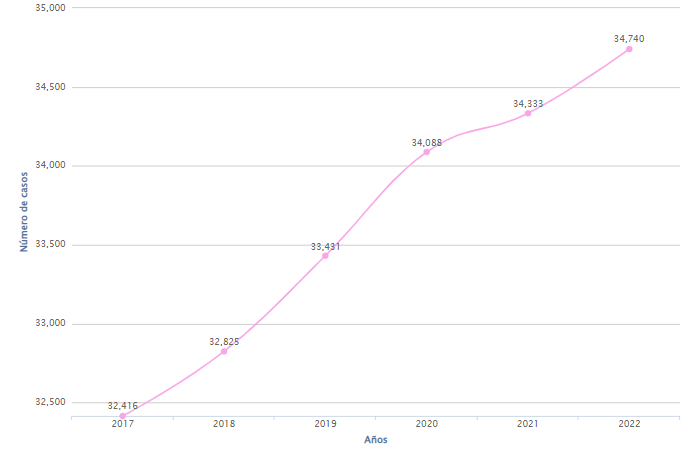


Imagen G: Evolución de la incidencia del cáncer de mama en España a lo largo de los años

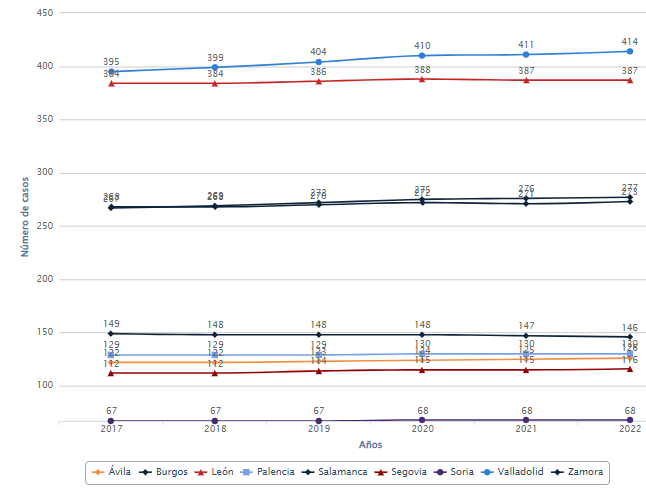


Imagen J: Evolución de la incidencia del cáncer de mama en Castilla y León a lo largo de los años

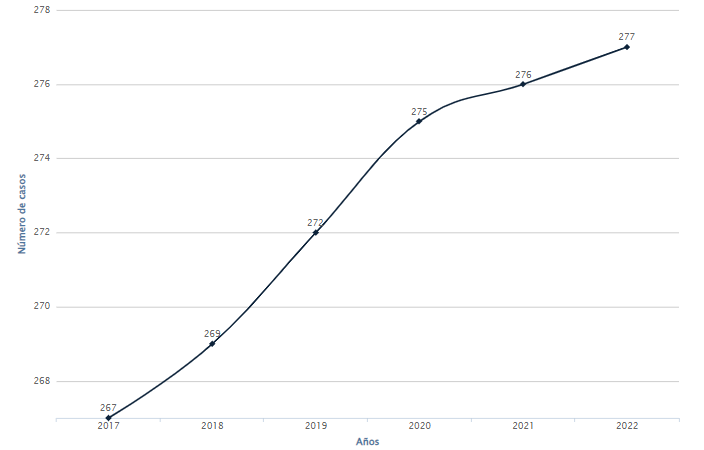


Imagen H: Evolución de la incidencia del cáncer de mama en la provincia de Burgos a lo largo de los años

Según la AECC (Sociedad Española Contra el Cáncer) y como se muestra mediante una escala de colores con mayor o menor intensidad en el siguiente mapa gráfico (Imagen Z), entre las comunidades autónomas dentro de territorio español con más incidencia se encuentran Asturias, Galicia y Castilla y León; mientras que aquellas con menor incidencia encontramos Murcia, Baleares y Andalucía.

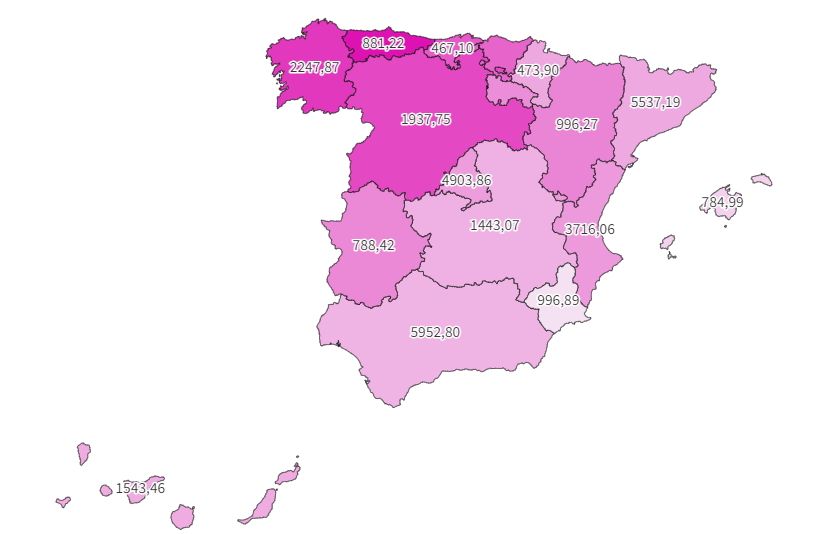


Imagen Z: Tasa de incidencia por comunidad autónoma en España por cada 100.000 habitantes

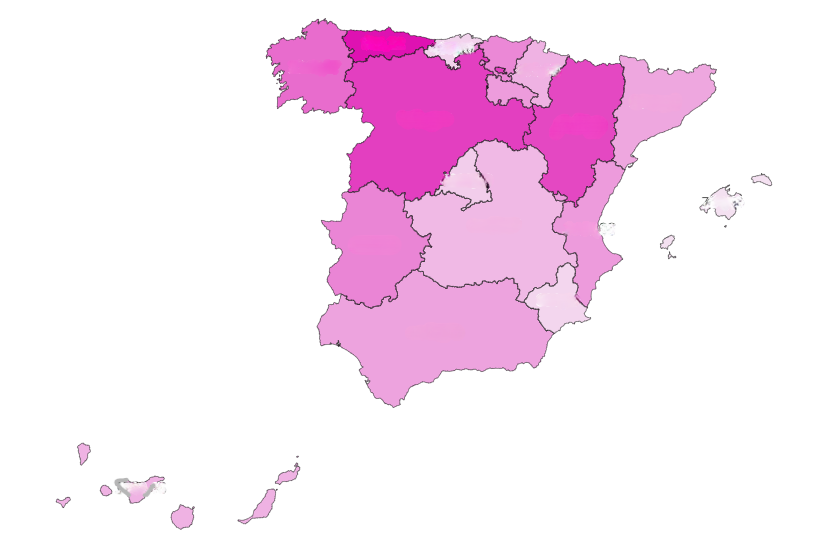
(https://www.ondacero.es/noticias/sociedad/asi-afecta-cancer-mama-espana-comunidades-autonomas-mayor-incidencia\_2023101965304299896ac10001bf8851.html ) (<https://observatorio.contraelcancer.es/> ) - Utilizar mejor esta

A nivel mundial, para ese mismo año, la incidencia del carcinoma de mama junto al de pulmón y cáncer colorrectal conformaban el 52% de los diagnósticos. La cifra todavía es más sorprendente cuando el cáncer de mama por sí solo suponía el 31% de los canceres en mujeres. (https://static1.squarespace.com/static/603ab50ab81d5532a0a4a42b/t/63cc1d7c24038a459d0937ee/1674321277458/P\_CA+A+Cancer+J+Clinicians+-+2023+-+Siegel+-+Cancer+statistics+2023.pdf ) Además, en 2022 supuso el 11,6% de todos los casos diagnosticados de cáncer para ese mismo año, encontrándose en la segunda posición de cánceres con mayor incidencia, por detrás del cáncer de pulmón.(https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21834 )

La presencia de la enfermedad viene también determinada por la edad. Los estudios realizados han demostrado una mayor predilección por un curso terapéutico peor en personas jóvenes que en aquellas con cierta edad. Cabe añadir que la incidencia es más frecuente en mujeres mayores a 50 años, solo representa entre un 5% y un 12% los casos en mujeres con menos de 45 años. Inclusive, esta, puede orientar a los profesionales sanitarios a concretar la etiología del tumor, siendo un ejemplo que la aparición temprana de la afección uno de los sellos distintivo de la existencia de un factor genético predisponente en el usuario.

El riego es doble para una persona diagnosticada con mama, debido a que dicha condición provoca un aumento del riesgo para la aparición de un segundo carcinoma como el ovárico, cuya probabilidad varía según la edad de esta, siendo del 29% para personas con menos de 50 años, y del 44% hasta los 70. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4972064/> )

El cáncer de mama se considera uno de los cánceres con mejor pronóstico, presentando una tasa de supervivencia del 86\%, que, a pesar de ello, y contrario a la idea que puede presentar, provocó la muerte de más de medio millón de personas por todo el globo (https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21834 ), situándola como uno de los carcinomas con mayor mortalidad en los últimos años, y la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres en España con un total de 6.528 fallecidos por año. Las mayores tasas de mortalidad se encuentran distribuidas entre las comunidades autónomas de Asturias, Castilla y León y Aragón, con una tasa y mortalidad media de 18.7 y 290.03 correspondientemente. Por otro lado,

Imagen W: Tasa de mortalidad por comunidad autónoma en España por cada 100.000 habitantes

(<https://observatorio.contraelcancer.es/> )

Muchos casos podrían llegar a prevenirse teniendo en cuenta factores de riesgo en nuestro estilo de vida que son evitables, como puede ser el tabaquismo, alcoholismo y la obesidad; siendo estos dos últimos especialmente determinantes para nuestro carcinoma a estudio, como podemos ver en las figuras \ref{fig:imc2012} y \ref{fig:alcohol2020}. Además de poder llegar a realizar ciertos cursos de prevención y autoexploración, resaltando la importancia del tiempo, debido a lo decisivo que este supone para este tipo de carcinoma.\cite{SEOM2023-cancer}

Desde una perspectiva genética, el desarrollo potencial del cáncer de mama puede estar asociado a una variedad de mutaciones en numerosos genes. Entre ellos, es crucial destacar la relevancia de BRCA1 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/672> ) y BRCA2 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/675> ), uno de los descubrimientos más importantes del campo de la genética en el cáncer humano, cuya conexión se ha demostrado ampliamente en muchos estudios, sobre todo en cánceres de mama hereditarios, presentando mutaciones para el 30\% del total de los casos .\cite{margarit2008cancer} Ambos genes tienen un papel fundamental en la reparación por recombinación homóloga(HR), y con su ausencia o si presentan mutaciones (como se ha comentado anteriormente, principalmente en cánceres hereditarios), quedan inutilizables, provocando la inhibición de este mecanismo de reparación, y con ello, la reparación del DNA por mecanismos secundarios o alternativos más propensos a errores(https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.4205?casa\_token=CHWdS0jmTaEAAAAA%3ADFNDWrWq7ULiqC1knFW2VAGgun4BaRNeaWc71Y0DX9ThUlkvIJqhShllrg-w99lz8PFksORPe-nB2OC6 )

Los cortes de doble cadena son uno de los daños más graves de la cadena de DNA, produciendo la inestabilidad genómica existente por posibles translocaciones y pérdida de material genético. Para realizar su corrección existen dos mecanismos principales a los que se suele recurrir: la recombinación de extremos no homólogos y la recombinación homóloga.

Este último, es un sistema que detecta y repara los daños producidos en ambas cadenas de ADN para aquellas células que se encuentren en la fase S y G2 del ciclo celular, mediante varias enzimas, un complejo enzimático y ambas cadenas desoxirribonucleicas cortadas. En primer lugar el complejo proteico MRN( conformado por RAD50, NBS1 y MRE11) reconoce y degrada las dobles cadenas en el punto donde se produjo el corte, posteriormente, la enzima RAD52 actúa como defensa frente a las posibles exonucleasas inespecíficas que pueda llegar a haber, y la enzima RAD51, se encarga con ayuda de RAD52 y en presencia de ATP, de la síntesis de una cadena nucleoprotéica basándose en la cadena homóloga del cromosoma homólogo que no sufrió el corte, es decir, su cromátida hermana. Ya con las cadenas entrecruzadas tiene lugar la estructura llamada “Cruz de Holiday” con la que se finalizará el proceso de reparación. (<http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S1657-95502014000200008&script=sci_arttext> )

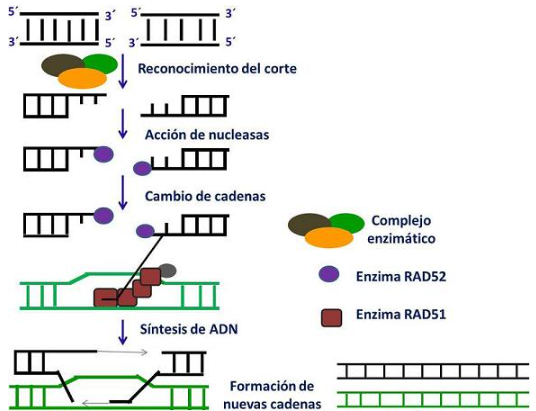


Imagen : Representación gráfica del funcionamiento del sistema de reparación vinculado a BRCA1 y BRCA2, la recombinación homóloga.

Relacionado con la regulación del ciclo celular, estabilidad del genoma y otros procesos fisiológicos de gran importancia, BRCA1 ,representa un riesgo importante para el desarrollo oncológico de otros cánceres.(https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2022.813457/full ) BRCA1, un gen recesivo incompleto en un autosoma y compuesto por un total de 24 exones y un total de 2843 aminoácidos, tiene como producto génico la Ubiquitina ligasa E3, una proteína encargada entre múltiples funciones de mediar específicamente la formación de cadenas de poliubiquitina unidas a Lisina-6 y desempeñar un papel principal en la reparación por recombinación homóloga del ADN, facilitando de esta forma, las respuestas celulares al daño del ADN.\cite{brca1-UCSC}.

En 1995 se identificó un gen aún más grande que BRCA1(con 3418 aminoácidos), BRCA2. BRCA2 se une a RAD51 y potencia la reparación recombinacional del ADN, al igual que BRCA1, al promover el ensamblaje de RAD51 en ADN monocatenario (ssDNA) \cite{brca2-UCSC}. También este realiza un importante papel en la recombinación meiótica con las interacciones que llega a establecer con la recombinasa DMC1

Por consiguiente, la identificación de familias con alto riesgo es esencial para facilitar una derivación oportuna hacia asesoramiento genético, basado en una evaluación del riesgo, lo que a su vez favorece la detección temprana.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que el cáncer de mama puede derivarse de mutaciones en otros genes además de BRCA1 y BRCA2, como son el caso de TP53 y PIK3CA (como podemos observar en la figura \ref{fig:TCGA\_genes}), que son comunes y pueden ocurrir de manera habitual en ausencia de antecedentes familiares identificables, como puede ser la acumulación de mutaciones adquiridas a lo largo de la vida.

TP53 es el gen que codifica una de las proteínas supresoras de tumores por excelencia, encargándose en gran medida del control de la división y destrucción de las células del organismo. Un gen relacionado con múltiples funciones moleculares como puede ser la unión de la cromatina y regulación de la transcripción actuando como un factor determinante; y por otro lado, numerosos procesos a nivel biológico, como la reparación de bases y renaturalización de la cadena de DNA, influyendo además en el comportamiento circadiano habitual.(https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?hgg\_gene=ENST00000269305.9&hgg\_chrom=chr17&hgg\_start=7668420&hgg\_end=7687490&hgg\_type=knownGene&db=hg38 y <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/gen-tp53> )

Suele ser diana de muchas mutaciones (la mayoría adquiridas, desarrollando el cambio en algún momento dado después del nacimiento), conteniéndolas aproximadamente en el 50-60% de cánceres humanos, en el que, en 90 de cada 100 ocasiones, se codifican proteínas mutantes sin sentido; siendo estas las más comunes en los cánceres. Todo ello produce la incapacidad o reducción de la capacidad natural de unión a aquella secuencia de ADN relacionada con la regulación de este conocido gen.

Se ha desarrollado incluso, una técnica diagnóstica destinada concretamente a su evaluación dada la importancia que tiene, y la motivación por la obtención de una terapia más personalizada a los pacientes, la prueba genética TP53. Una prueba destinada a pacientes diagnosticados de un carcinoma o a quienes guarden relación con un pariente que lo haya padecido. Se basa en un análisis de sangre, y la recogida de tejido tumoral mediante una biopsia sólida o una muestra de la parte posterior del hueso de la cadera, para una recogida de la médula ósea. (<https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-genetica-tp53-proteina-tumoral-53/> )

Las mutaciones de TP53 también son comunes en el cáncer de mama, estando presentes entre el 20% al 40% de los casos de este tipo de carcinoma, dependiendo además su presencia del tamaño que llegue a conseguir el tumor y cómo de desarrollado se encuentre, es decir, su estadio. (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/humu.10174> )

Por otro lado, se encuentra PIK3CA, gen que codifica la subunidad catalítica p110 alpha de la fosfatidilinositol 3-quinasa, mejor conocida como “PI3K”, que, gracias a su papel realizado en la vía PI3K/Akt, realiza funciones proliferativas, metabólicas, angiogénica y apoptóticas entre otras.

Numerosos estudios afirman la presencia de un PIK3CA mutado en diversos canceres, con especial frecuencia en el cáncer de mama y endometrio, tratándose por ello un oncogén a considerar en numerosas ocasiones (Tabla 1). Sus mutaciones suelen concentrarse en ciertos dominios específicos como los son el helicoidal, ubicado en el exón 9, y quinasa, situado en el exón número 20. El receptor inhibidor (NVP-BYL719) de este, por tanto, también es de interés, desarrollándose mediante él como principal diana, terapias anticancerígenas prometedoras. Terapias incluso, más allá de su inhibición, utilizando la propia enzima para la cual sintetiza su subunidad, aprovechando la capacidad regulatoria de autofagia que presenta y sus propiedades pro y anticancerígenas. De forma que “PI3K” se ha convertido en un área de investigación de especial intensidad, llegando a superar las 36.000 publicaciones en PubMed y guardar relación con las publicaciones que se cuelgan a diario. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X18301524?casa_token=aQVGWpPXQ0sAAAAA:ssCmSfVmX_0VxO3xiiBffW7gYaMMQKlye8AGYJOaBuIRjeOJy2r04kFosNX2RiMlTh9oo7KuVk8>)...

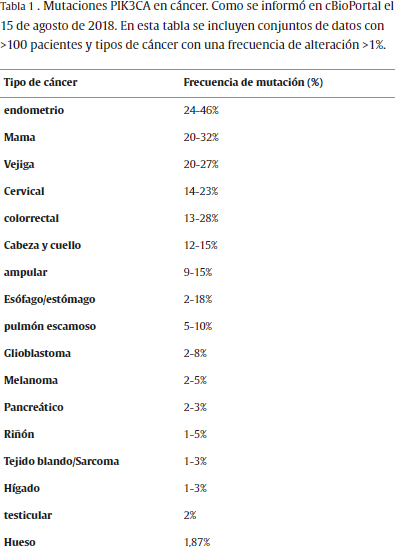


Tabla 1

Atendiendo a los datos contenidos en las diferentes bases de datos, estos dos genes presentan una importancia crucial en la investigación y diagnóstico del cáncer de mama, debido a que son aquellos genes con mayor prevalencia en esta patología (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10475711/> ).

Numerosos estudios han comprobado la relación que guardan ambos genes y el cáncer de mama, concretamente entre las mutaciones que pueden llegar a presentarse en ambos y una supervivencia libre de enfermedad más corta. Uno de ellos, realizado por el departamento de cirugía mamaria del hospital popular provincial de Guangdong, afirma una clínica desfavorable y peor pronóstico en la situación de una co-mutación de los genes. La co-mutación disminuye la sensibilidad de ciertas terapias neoadyuvantes, especialmente la conocida quimioterapia con taxanos, en comparación con sus mutaciones individuales. Además de presentar una mayor asociación con tumores, de detección tardía, HR-negativos y de alto grado. Por todo ello determinaron y solicitaron la urgencia de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas efectivas para este tipo de co-mutaciones.

Existen diversos métodos que sirven como prueba diagnóstica para hallar un posible carcinoma, desde la exploración física del profesional sanitario, pasando por las conocidas mamografías, IRMs o algo tan común y tradicional como lo es una biopsia o ganglios centinelas, con su posterior análisis en el laboratorio. Decenas de pruebas pueden ser de gran utilidad para la detección de un carcinoma, aunque dependiendo de la especulación del tipo de cáncer que se tenga, se exponen ciertas técnicas con una eficacia y efectividad más favorables que con el resto de ellas, lo que provoca una mayor predilección en estas por parte de los profesionales sanitarios ocasionando su uso frecuente.

Un claro ejemplo sería la mamografía, la prueba diagnóstica común por excelencia del cáncer de mama. La mamografía presenta una imagen del interior de la mama del paciente mediante radiografía, permitiendo encontrar tumores de pequeño tamaño al tacto y más definido como el carcinoma ductal in situ. En caso de detección exitosa de un carcinoma, el tiempo, la dosis de radiación y las tomas en diferentes ángulos aumentarán, para aclarar el diagnóstico preciso del paciente. (https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/hoja-informativa-mamografias#que-diferencia-hay-entre-las-mamografias-de-deteccion-y-las-de-diagnostico)

A su vez, para una exploración y análisis más exhaustivo, aunque se presente una mayor probabilidad de falso positivo en este tipo de prueba, para casos con especial riesgo se podría recurrir a la resonancia magnética con la adición del químico gadolinio en el torrente sanguíneo que ayudará a mostrar cualquier tejido anormal de la mama.(https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/pruebas-de-deteccion-y-deteccion-temprana-del-cancer-de-seno/imagenes-por-resonancia-magnetica-de-los-senos.html)

También dentro del cáncer de mama, una de las pruebas habituales en su diagnóstico es el análisis genómico mediante una muestra de sangre de los genes de BRCA1 y BRCA2 (pudiendo incluirse también los genes de TP53 y PIK3CA), aquellos los cuales, como se ha nombrado con anterioridad presentan un mayor riesgo para un desarrollo de cáncer hereditario que TP35 y PIK3CA.Prueba la cual es recomendada realizar en caso de que un paciente presente relación con un familiar cercano, ya sea masculino o femenino, con cáncer de mama y ovario; e incluso en caso de que el paciente sea de ascendencia judía procedente de Europa Oriental(https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000690.htm).

Pruebas diagnósticas específicas para genes también tienen cabida, como es el ejemplo de PIK3CA y la prueba diagnóstica desarrollada por la empresa farmacéutica multinacional Roche. Cobas PIK3CA, es una técnica diagnosticade alta sensibilidad basada en una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real destinada al hallazgo e identificación de mutaciones en los exones 2,5,8,10 y 21 del gen PIK3CA en pacientes con un cáncer de mama avanzado o metastásico (https://diagnostics.roche.com/es/es/products/params/cobas-pik3ca-mutation-test.html)

Aquellos pacientes que fueran diagnosticados con cánceres invasivo de mama también deberían serles analizados el estado de la proteína HER2 con la extracción de muestra mediante un biopsia o extracción del carcinoma a través de cirugía y evaluada por técnicas inmunohistoquímicas o de hibridación fluorescente in situ (FISH); proteína la cual ya se indicó de ser una de las causantes de la existencia de subtipos dentro de este tipo de cáncer.

En primera instancia tiene lugar la prueba inmunohistoquímica, dado el costo y el tiempo que supone realizar la técnica diagnostica de FISH, siendo esta última utilizada como prueba complementaria ante un posible resultado de ambigüedad dentro de la primera. Para una prueba de IHC (Immunohistochemistry, IHC) los resultados obtenidos pueden ser de 0/HER2-negativo, +1/HER2-negativo, +2/HER2-ambiguo y +3/HER2-positivo; siendo todos ellos de gran importancia para un posterior tratamiento exitoso.

Aunque evidentemente no todos los diagnósticos se asocian solo a un análisis de HER, sino que la presencia de receptores de estrógeno y progesterona a su vez presentan un papel importante.(https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/comprension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/estado-del-receptor-hormonal-del-cancer-de-seno.html) Añadiendo la posibilidad de detectar hasta dos diagnósticos más el cáncer de mama triple negativo y triple positivo. (https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/comprension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/estado-de-her2-del-cancer-de-seno.html)

Cabe recalcar que las pruebas diagnósticas no solo se quedan en las ya nombradas, sino que ya con una visión más a futuro, existen gran cantidad de ellas que se encuentran en desarrollo en ciertas fases avanzadas de ensayos clínicos, y destinados al diagnóstico de cáncer y su aplicación en mama como lo son el examen de mama, la termografía o muestreo de tejido entre muchas más. (https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/paciente/deteccion-seno-pdq )

El tratamiento al cual se someta un paciente depende en gran medida del estadio en el que el paciente se encuentre y la clasificación del subtipo determinada. El objetivo de todos es paliar los síntomas y prolongar la vida de los pacientes todo lo posible, evitando las secuelas que podrían ocurrir en ellos. De forma general los tratamientos más conocidos relativos al cáncer se pueden resumir en tres, una cirugía destinada a la extirpación de la masa tumoral del cuerpo, el bombardeo de altas dosis de radiación para la destrucción de tejidos cancerosos con la radioterapia, y la conocida quimioterapia, con el tratamiento mediante diversos fármacos para la eliminación de las células de carácter oncológico o incluso el alivio de los síntomas que se pueden desarrollar debido a un cuadro cancerígeno.(https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos ) Aplicables estos a cualquier tipo de cáncer, incluido el de mama. Aunque este, a su vez, presenta tratamientos dirigidos a paliarlo. El tratamiento para aquel carcinoma de mama no metastásico, tal y como se ha repetido a lo largo del documento, depende mucho del subtipo que tenga lugar; para un receptor hormonal positivo se recurre a un tratamiento endocrino y en casos más concretos una quimioterapia complementaria. Los casos de ERB2 o HER2 positivos reciben una terapia con anticuerpos dirigidos, o, como alternativa inhibidores de moléculas pequeñas acompañadas de quimioterapia. (https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2721183) En el caso de triple positivo pueden darse tratamientos con medicamentos hormonales o que tienen como diana la proteína HER2 o ERB2. Un caso de triple negativo es más particular al no presentar estado positivo alguno en los biomarcadores de diagnóstico de referencia, resultado en una ineficacia más que demostrada en la mayoría de los tratamientos dirigidos a cáncer de mama y se recurriría directamente a quimioterapia. (https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/comprension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/estado-de-her2-del-cancer-de-seno.html)

En último lugar se podría recurrir a la cirugía o lumpectomía, pero previamente debería de haberse intentado el tratamiento mediante alguna estrategia sistémica; algo que se pretende seguir priorizando dada la extrema solución que es.(https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2721183)

En la actualidad, contamos con mejores herramientas y enfoques para abordar el cáncer de mama, lo que nos permite obtener resultados más favorables en comparación con años anteriores, aunque teniendo en cuenta que la incidencia en menores de 45 años ha ido en aumento y se da una posibilidad significativa de recaída aun cuando su descubrimiento es precoz; hace replantear al mundo de la medicina, que es indispensable promover la investigación para el diseño de nuevas terapias y técnicas de detección del cáncer de mama. Algo crucial para una reducción del impacto de dicha enfermedad tanto a nivel nacional como global. Además de lograr una mejora en la calidad de vida, salud y bienestar de las mujeres en todo el mundo.\cite{GEICAM2024-cancer}

%Descripción del contenido del trabajo y de la estructura de la %memoria y del resto de materiales entregados.

AÑADIR A BIBLIOGRAFÍA:

@article {Lai253,

author = {Lai, K and Killingsworth, M C and Lee, C S},

title = {Gene of the month: PIK3CA },

volume = {68},

number = {4},

pages = {253--257},

year = {2015},

doi = {10.1136/jclinpath-2015-202885},

publisher = {BMJ Publishing Group},

abstract = {PIK3CA encodes the p110α catalytic subunit of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) which through its role in the PI3K/Akt pathway is important for the regulation of important cellular functions such as proliferation, metabolism and protein synthesis, angiogenesis and apoptosis. Mutations in PIK3CA are known to be involved in a wide range of human cancers and mutant PIK3CA is thought to act as an oncogene. The specific PIK3CA inhibitor, NVP-BYL719, has displayed promising results in cancer therapy and is currently under clinical trials. Furthermore, PI3K regulates autophagy, a cellular process that recycles proteins and organelles through lysosomal degradation and has recently been recognised as an attractive therapeutic target due to its pro- and anti-cancer properties. Several studies have attempted to investigate the effects of combining the inhibition of both PI3K and autophagy in cancer therapy, and an in vivo model has demonstrated that the combined use of a concomitant PI3K and autophagy inhibitor induced apoptosis in glioma cells.},

issn = {0021-9746},

URL = {https://jcp.bmj.com/content/68/4/253},

eprint = {https://jcp.bmj.com/content/68/4/253.full.pdf},

journal = {Journal of Clinical Pathology}

}

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X18301524?casa_token=aQVGWpPXQ0sAAAAA:ssCmSfVmX_0VxO3xiiBffW7gYaMMQKlye8AGYJOaBuIRjeOJy2r04kFosNX2RiMlTh9oo7KuVk8>)