



## Proyectos de la Secretaría de Investigación, Internacionales y Posgrado

<b>Convocatoria: PROYECTO SIIP TIPO 4 BIENAL 2019</b>
<b>Título: Selección de biomarcadores epigenéticos en biopsias líquidas de pacientes con cáncer de mama.</b>
<b>Director: CAMPOY, EMANUEL MARTIN</b>
<b>Codirector: MILITELLO, RODRIGO DAMIÁN</b>
<b>Área: MEDICINA-ONCOLOGIA</b>

### Resumen de Proyecto:

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por tumores en mujeres en nuestro país, produciendo aproximadamente 5600 decesos por año. Mendoza y La Pampa presentan las tasas provinciales de mortalidad más elevadas de Argentina. El proceso tumorigénico se caracteriza por la adquisición de alteraciones genéticas y epigenéticas a lo largo del tiempo. La metilación aberrante de genes supresores de tumores es un fenómeno que forma parte de la tumorigénesis mamaria y se evidencia desde estadios tumorales tempranos. Recientemente, se intensificó el estudio de biopsias líquidas de pacientes con cáncer en distintos centros de investigación. El estudio consiste en el aislamiento en sangre de pacientes de distintas especies derivadas de tumores entre las que se destaca el ADN tumoral circulante (ADNtc), en donde se pueden detectar mutaciones, variación en el número de copias de genes, metilación de sitios CpG, etc. Las alteraciones halladas, pueden ser posteriormente definidas como biomarcadores que finalmente son considerados en la toma de decisiones clínicas. Nuestro grupo estudia la metilación aberrante de genes supresores tumorales en carcinomas mamarios humanos desde el año 2005. Al día de la fecha hemos analizado el estado de metilación de aproximadamente 100 sitios CpG en un banco de alrededor de 250 muestras derivadas de tumores mamarios frescos, márgenes de resección quirúrgica, nódulos linfáticos y lesiones benignas de mama. Hemos detectado que determinados sitios CpG ubicados en promotores y primeros exones de los genes presentan altas frecuencias de metilación en tumores mamarios de nuestra región. En este proyecto proponemos saltar de escala y analizar 450.000 sitios CpG en bases de datos in silico estandarizadas (GDC-TCGA) mediante la utilización de herramientas bioinformáticas. Esperamos encontrar biomarcadores sensibles y específicos para la detección en biopsias líquidas. Con esta finalidad, emplearemos una novedosa técnica denominada PCR digital metil específica basada en hibridación de sondas TaqMan. Esta técnica presenta la ventaja de que puede trasladarse e implementarse en la clínica. Nuestro grupo mantiene una colaboración consolidada con médicos patólogos, mastólogos y oncólogos el Instituto Gineco Mamario de Mendoza de donde obtendremos las muestras de sangre de las pacientes. Por otro lado, contamos con la participación de la empresa "Quinto Impacto" que desarrollará las herramientas bioinformáticas necesarias para el proyecto.

**Palabras Claves : 1- Cancer de Mama 2- Biopsias Liquidas 3- Epigenética**



**Título (Inglés): Selection of epigenetic biomarkers in liquid biopsies of breast cancer patients**

**Resumen de Proyecto (inglés):**

Breast cancer is the principal cause of death from tumors in women in Argentina, producing almost 5600 deaths per year. Until 2014, Mendoza and La Pampa had the highest mortality rates in Argentina. The tumorigenic process is characterized by the acquisition of genetic and epigenetic alterations over time. Aberrant promoter methylation of tumor suppressor genes has been described as part of mammary tumorigenesis since early tumor stages. Recently, the study of liquid biopsies was increased in cancer patients in different research centers. The study consists in the isolation of different species derived from tumors, among which circulating tumor DNA (ctDNA) is one of the most studied. In this specie can be detected, variation in the number of gene copies, methylation of CpG sites, etc. The alterations found can later be defined as biomarkers that could finally considered in clinical decisions. We studied the aberrant methylation of tumor suppressor genes in human mammary carcinomas since 2005. To date we have analyzed the methylation status of approximately 100 CpG sites in a bank of around 250 samples derived from fresh mammary tumors, margins of surgical resection, lymph nodes and benign lesions of the breast. We have detected that certain CpG sites located in promoters and first exons of the genes present high methylation frequencies in mammary tumors of our region. In this project we propose to scale up and analyze 450,000 CpG sites in harmonized in silico databases (GDC-TCGA) through the use of bioinformatics tools. We hope to find sensitive and specific biomarkers for detection in liquid biopsies. We are going to applied a novel technique for the detection of alterations in ctDNA, called methyl-specific digital PCR which is based on TaqMan probes. This technique presents the advantage that it could be transferred and implemented in the clinic area. Our group maintains a consolidated collaboration with medical pathologists, mastologists and oncologists at the Instituto Gineco Mamario de Mendoza. This center will provide us the blood samples from patients. On the other hand, we have an active collaboration of "Quinto impacto" company that will participate in the development of bioinformatics tools.

**Palabras Claves : 1- Breast Cancer 2- Liquid Biopsies 3- Epigenetic**



## EQUIPO DE TRABAJO

CAMPOY, EMANUEL MARTIN

ecampoy@mendoza-conicet.gob.ar	Director
INSTITUTO HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGIA D/MEND DR.M.BURGOS	

MILITELLO, RODRIGO DAMIÁN

rodrigomilitello@gmail.com	Codirector
INSTITUTO DE HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGIA DE MENDOZA DR. MARIO H. BURGOS	

FORCHINO, FEDERICO ANDRÉS

forchinofederico@gmail.com	Alumno
INSTITUTO DE HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGIA DE MENDOZA DR. MARIO H. BURGOS	

ARBONA, JUAN SEBASTIÁN

sebastian.arbona@gmail.com	Investigador en formacion
FACULTAD DE INGENIERIA	

SANTONI, DIEGO NICOLÁS

diegosantoni@hotmail.com	Prof técnico
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS	

Este objeto está alojado en la Biblioteca Digital en la URL: [sijp2019-2021.bdigital.uncu.edu.ar](http://sijp2019-2021.bdigital.uncu.edu.ar) .

Se ha aportado el día 28/07/2020 a partir de la exportación de la plataforma SIGEVA de los proyectos bianuales de la SIIP 2019-2021