



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE  
SAN LUIS POTOSÍ**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

PROGRAMA DE POSGRADO EN CIENCIAS  
FARMACOBIOLOGICAS

**“EVALUACIÓN DE microRNAs Y POLIMORFISMOS COMO  
BIOMARCADORES ASOCIADOS A CÁNCER DE MAMA Y AL  
PRONÓSTICO EN RESPUESTA AL TRATAMIENTO”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTORA EN  
CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

**PRESENTA**

**M en C. Turiján Espinoza Eneida**

Directora de tesis

Dra. Diana Patricia Portales Pérez

**Asesores**

Dra. Silvia Romano Moreno

Dra. Vanesa Olivares Illana

Dra. Edith Elena Uresti Rivera

**Asesor Externo**

Dr. Jesús Adrián López



**Proyecto realizado en:**

- Departamento Oncología Médica Adultos del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
- Laboratorio de Medicina Molecular y Traslacional del Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina, de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.



El programa de Doctorado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACYT, registro 003383, Nivel Doctorado (en desarrollo).

Número de registro de la beca otorgada por CONACYT: 446098



Evaluación de microRNAs y polimorfismos como biomarcadores asociados a cáncer de mama y al pronóstico en respuesta al tratamiento by Turiján-Espinoza Eneida is licensed under a [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObrasDerivadas 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

[Internacional License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

## FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

PROGRAMA DE POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

### **“EVALUACIÓN DE microRNAs Y POLIMORFISMOS COMO BIOMARCADORES ASOCIADOS A CÁNCER DE MAMA Y AL PRONÓSTICO EN RESPUESTA AL TRATAMIENTO”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTORA EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

**PRESENTA**

**M en C. Turiján Espinoza Eneida**

**SINODALES**

Dra. Diana Patricia Portales Pérez

**Presidente**

\_\_\_\_\_

Dra. Silvia Romano Moreno

**Secretario**

\_\_\_\_\_

Dra. Vanesa Olivares Illana

**Vocal**

\_\_\_\_\_

Dra. Edith Elena Uresti Rivera

**Vocal**

\_\_\_\_\_

Dr. Jesús Adrián López

**Vocal**

\_\_\_\_\_

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias de corazón. Nunca es fácil escribir esta parte, y más cuando tanta gente ha contribuido de muchas maneras.

Gracias a mis padres, mis hermanas, a mamá Maya y el resto de mi hermosa familia, pues siempre me han apoyado y han sido mi soporte e impulso en lo profesional y sentimental.

Gracias a Julio, quien me aguantó tanto desde la maestría, desvelos, corajes y finalmente ausencias, y que, pese a todo, nunca dejó quitara el dedo de mis objetivos y de una u otra manera, me apoyó como nunca. Gracias porque sé que todo se puede si estás aquí.

A mis asesores: Dra. Diana, Dra. Silvia, Dra. Edith, Dra. Vanesa porque siempre fueron mi guía en mi desarrollo como doctora, en la parte experimental, en lo profesional, quienes siempre estuvieron dispuestos con su oportuno consejo y porque finalmente ayudaron a qué estos datos sean reflejados.

Gracias infinitas al equipo de trabajo IBCM-CICSaB-DPPP, somos una combinación infinita de grupos, pero siempre un excelente grupo. En este grupo existió gente importante que se volvieron más que compañeros de trabajo: Alex, Mariela, Nalle, Victor, Estela, Edith, Magy, etc, siempre hicieron que esto fuera un gran equipo, una segunda familia.

También agradezco a todo el equipo de salud especialmente al Dr. Guel, al Dr. Zermeño, enfermeras y personal administrativo que me acompañaron con los pacientes y me apoyaron desde el inicio de este proyecto en el Servicio de Oncología Médica.

Finalmente, a cada una de las pacientes participantes que siempre estuvieron dispuestas a colaborar. Ellas son, el centro, la razón y el porqué de este trabajo.

## RESUMEN

La resistencia a la quimioterapia neoadyuvante con 5-fluorouracilo, doxorrubicina y ciclofosfamida (FAC) sigue siendo uno de los principales obstáculos para el tratamiento de primera línea en algunas pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Se evaluaron las respuestas clínicas y patológicas a la quimioterapia neoadyuvante FAC en mujeres mexicanas con cáncer de mama y su posible asociación con los polimorfismos (SNP) presentes en los transportadores ABC como predictores de quimioresistencia. Además, se determinó un perfil diferencial de microRNAs en tejido tumoral, tejido adyacente y plasma de las pacientes sensibles y resistentes a la quimioterapia neoadyuvante. En el estudio se incluyeron un total de 102 pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante FAC. La determinación de SNP se realizó mediante RT-PCR a partir de ADN genómico. Se analizaron dos SNP: ABCB1 rs1045642 (3435 C> T) y ABCG2 rs2231142 (421 G> T). El análisis de la respuesta clínica temprana, demostró que los pacientes con genotipo C/C o C/T tenían más probabilidades de ser quimiosensibles a la terapia neoadyuvante que los pacientes con genotipo T/T (OR = 4.055; p = 0.0064). El estudio de asociación entre el SNP del gen ABCB1 y la respuesta patológica a la quimioterapia FAC reveló que el genotipo C/C + C/T era un factor protector contra la quimioresistencia (OR = 3,714; p = 0,0104). Sin embargo, al evaluar la tasa de respuesta clínica o patológica a la quimioterapia neoadyuvante FAC, no se encontró asociación entre la presencia del SNP en ABCG2 y la resistencia a la quimioterapia. Finalmente, se identificó la expresión diferencial de miRNAs en tejido tumoral de pacientes sensibles y resistentes a la quimioterapia, y aquellos miRNAs capaces de llegar a circulación en ambos grupos de pacientes antes y después de la quimioterapia neoadyuvante. Por lo que, los miRNAs que se evaluaron en este trabajo podrían estar involucrados en vías relacionadas con la progresión de la enfermedad, y podrían ser candidatos potenciales como biomarcadores utilizados en el pronóstico de respuesta a la quimioterapia en cáncer de mama.

## ABSTRACT

Resistance to neoadjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide (FAC) remains one of the main obstacles to first-line treatment in some patients with locally advanced breast cancer. We evaluated clinical and pathological responses to FAC neoadjuvant chemotherapy in Mexican women with breast cancer and their possible association with polymorphisms (SNPs) present in ABC transporters as predictors of chemoresistance. A total of 102 patients undergoing FAC neoadjuvant chemotherapy were included in the study. SNP analysis was performed by RT-PCR from genomic DNA. Two SNPs were analyzed: ABCB1 rs1045642 (3435 C >T) and ABCG2 rs2231142 (421 G >T). In clinical response evaluation, significant associations were found between the ABCB1 C3435T genotype and breast cancer chemoresistant and chemosensitive patients ( $p < 0.05$ ). In the early clinical response, patients with genotype C/C or C/T were more likely to be chemosensitive to neoadjuvant therapy than patients with genotype T/T (OR = 4.055;  $p = 0.0064$ ). Association analysis between the ABCB1 gene SNP and the pathologic response to FAC chemotherapy showed that the C/C+C/T genotype was a protective factor against chemoresistance (OR = 3.714;  $p = 0.0104$ ). However, SNP in ABCG2 showed no association with resistance to chemotherapy evaluating the clinical or pathological response rate to FAC neoadjuvant chemotherapy. On the other hand, the differential expression of miRNAs in tumor tissue of patients sensitive and resistant to chemotherapy was identified and those miRNAs capable of reaching circulation in both groups of patients before and after the neoadjuvant chemotherapy. Therefore, the miRNAs described in this work, could be involved in pathways related to disease progression and in consequence may have an important role as biomarkers of response to chemotherapy in breast cancer.

## INDICE

<b>1. Introducción</b> .....	1
<b>2.1 Objetivo General</b> .....	2
<b>2.2 Objetivos Específicos</b> .....	2
<b>3. Material y métodos</b> .....	3
<b>3.1 Selección de pacientes.</b> .....	3
<b>3.2 Criterios clínicos y patológicos para evaluar la respuesta tumoral.</b> .....	3
<b>3.3 Extracción de ADN y genotipificación</b> .....	4
<b>3.4 Extracción de ARN total de tejido</b> .....	4
<b>3.5 Perfiles basados en array de PCR</b> .....	4
<b>3.6 Análisis Estadístico</b> .....	5
<b>4. Resultados y Discusión</b> .....	5
<b>5. Conclusiones</b> .....	7
<b>6. Bibliografía</b> .....	7

# “EVALUACIÓN DE microRNAs Y POLIMORFISMOS COMO BIOMARCADORES ASOCIADOS A CÁNCER DE MAMA Y AL PRONÓSTICO EN RESPUESTA AL TRATAMIENTO”

## 1. Introducción

El cáncer de mama localmente avanzado utiliza un régimen de quimioterapia neoadyuvante (5-fluoracilo, doxorubicina y ciclofosfamida) con la finalidad de reducir del tamaño del tumor. Sin embargo, la quimioresistencia, que se define como la falta total o parcial de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, es un fenómeno multifactorial que involucra varios mecanismos y que constituye un obstáculo clínico importante para el éxito de la terapia. Algunos mecanismos previamente reportados incluyen la expresión aberrante de microRNAs (miRNAs)<sup>1</sup> y la sobreexpresión o el aumento de la actividad de los transportadores de fármacos debido a la presencia de polimorfismos de nucleótido único (SNP) en dichos genes; por ejemplo, los transportadores de casete de unión a ATP (ABC: Glicoproteína P y ABCG2)<sup>2,3</sup>.

La glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama están codificadas por los genes ABCB1 y ABCG2, estas proteínas actúan como una bomba que promueve la salida de fármacos antraciclinas y taxanos dependiente de ATP lo que resulta en la resistencia a múltiples fármacos (MDR) y una disminución en la capacidad para acumular agentes citotóxicos dentro de la célula cancerosa. Diversos estudios farmacogenéticos han demostrado que la presencia de los SNP de ABCB1 y ABCG2 conducen a una menor acumulación de fármacos anticancerosos doxorubicina, inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), EGFR, adriamicina, platino, sorafenib y mitoxantrona dentro de las células y, por lo tanto, una alteración de la respuesta quimioterapéutica. Por lo que, los SNPs de ABCG2 y ABCB1 podrían ser biomarcadores potenciales para predecir la respuesta individualizada a la quimioterapia en el cáncer de mama localmente avanzado.

Los miRNAs son pequeños ARN no codificantes de 19 a 25 nucleótidos de longitud que participan en la regulación de la expresión génica de manera postranscripcional. Se unen a las regiones 3' no traducidas (3'-UTR) de los ARN mensajeros (ARNm) diana e inducen la



degradación del ARNm o interfieren en el proceso de traducción, por lo que participan en diversos procesos biológicos. Se ha demostrado que en el cáncer de mama pueden actuar como supresores de tumores (miR-206, miR-17-5p, miR-125a, miR-125b, miR-200, let-7, miR-34 y miR -31) o como oncogenes (miR-21, miR-155, miR-10b, miR-373 y miR-520c). Además, al presentar alteración en sus mecanismos de regulación pueden tener un papel importante en la adquisición de resistencia a los fármacos quimioterapéuticos en esta enfermedad. En este sentido, se ha reportado un incremento en la expresión de algunos miRNAs (miR-141, miR-200c, miR-31) y una disminución de otros (let-7e, miR-576-3p, miR-125b-1, miR-370, miR-145, miR-765, miR-760) en tumor de mama quimiorresistente comparado con aquellos que son sensibles<sup>4</sup>.

A pesar de que existen diversos reportes *in vitro* e *in vivo* que han demostrado diferencias en la expresión de microRNAs tanto en células con resistencia a fármacos, así como en pacientes resistentes, pocos estudios han evaluado si existen cambios importantes no solo entre tejidos antes del tratamiento, sino también a nivel periférico antes y después de la quimioterapia neoadyuvante. Esto con la finalidad de determinar si estas diferencias se asocian con la respuesta al tratamiento y, por ende, a la progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de mama. Por lo tanto, en este estudio se evaluó SNPs en transportadores ABC, y se exploró un posible perfil de miRNAs que se asocian a la quimiorresistencia y/o quimiosensibilidad al tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama antes y después del tratamiento

## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo General**

Evaluar miRNAs y polimorfismos genéticos implicados en la quimiorresistencia y progresión del cáncer de mama localmente avanzado en la población mexicana, utilizando tecnologías genómicas que permitan desarrollar nuevas estrategias diagnósticas menos invasivas en respuesta al tratamiento, pronóstico y evolución tumoral.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Genotipificar los polimorfismos (SNPs) de transportadores ABC por qRT-PCR y asociarlos con la respuesta al tratamiento.

- Determinar miRNAs en tejido sano y tejido que ha sufrido invasión en pacientes con cáncer de mama, mediante arreglos de PCR.
- Evaluar el perfil de expresión de miRNAs en sangre de pacientes con cáncer de mama antes y después del tratamiento quimioterapéutico mediante qRT-PCR.
- Comparar los perfiles de expresión de los miRNAs y los SNPs relacionados a progresión tumoral, resistencia y sensibilidad quimioterapéutica.

### **3. Material y métodos**

Se desarrolló un estudio observacional y prospectivo con pacientes de la Unidad de Oncología Médica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” (HCIMP) de San Luis Potosí, México. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del HCIMP (Registro COFEPRIS 14 CI 24 028 083) y el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México (Registro CONBIOETICA24CEI00820131212).

#### **3.1 Selección de pacientes.**

Se incluyó un total de 102 mujeres (> 18 años) con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado y bajo régimen de quimioterapia neoadyuvante de primera línea FAC: doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>), 5-fluorouracilo (500 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (500 mg/m<sup>2</sup>).

#### **3.2 Criterios clínicos y patológicos para evaluar la respuesta tumoral.**

Se recopilaron datos demográficos y clínicos de los pacientes y en el momento del diagnóstico, los tumores se clasificaron de acuerdo con el sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC). La respuesta clínica temprana a la quimioterapia FAC neoadyuvante se calificó de acuerdo con los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST), comparando antes y después de la primera quimioterapia. Pacientes con enfermedad progresiva (PD) o estable (SD) se clasificaron con resistencia a la quimioterapia y pacientes con respuesta clínica completa (RC) o

parcial (RP), como quimiosensibles a la terapia FAC. La respuesta patológica se clasificó según la clasificación de Chevalier; los pacientes con una respuesta de grado 1 o 2 se clasificaron como quimiosensibles y los de grado 3 y 4 como quimioresistentes.

### **3.3 Extracción de ADN y genotipificación**

El DNA genómico se aisló de muestras de sangre periférica utilizando el ensayo comercial Wizard Genomic DNA Purification® (Promega). La pureza y la cantidad del ADN se determinó por espectrofotometría utilizando un lector de microplacas multimodo Synergy® HT (BioTek Instruments). La calidad del ADN se evaluó mediante electroforesis en gel de agarosa. Se analizaron dos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en todas las muestras: ABCB1 rs1045642 (3435 C> T) y ABCG2 rs2231142 (421 G> T) mediante sondas TaqMan® Genotyping Master Mix (Life Technologies) por PCR en Tiempo Real CFX96 (Bio-Rad).

### **3.4 Extracción de ARN total de tejido.**

El ARN total se aisló de tejido sano, tumoral y plasma sanguíneo de pacientes sensibles, resistentes y un control sano (únicamente plasma) con el kit de miRNeasy serum/plasma miRNA y el kit miRNeasy (Qiagen) respectivamente. La cantidad y calidad del ARN obtenido se determinó por espectrofotometría y se realizó una mezcla para cada grupo de pacientes. La síntesis de ADNc se realizó con el kit miScript II Rt (Qiagen).

### **3.5 Perfiles basados en array de PCR**

El arreglo utilizado para este estudio, y que se utilizó bajo las recomendaciones del fabricante, fue el PCR miRNA miScript de cáncer de mama humano (MIHS-109ZD, Qiagen), el cual incluye el perfil de 84 miRNA reportados con posible alteración en sus niveles de expresión durante el inicio y/o la progresión de la enfermedad. Las reacciones de amplificación se llevaron a cabo utilizando el miScript miRNA PCR Array Human Breast Cancer (MIHS-109ZD, Qiagen) con un kit miScript SYBR Green PCR (Qiagen) en un sistema de Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad), siguiendo las condiciones de ciclo recomendadas por la casa comercial.

### **3.6 Análisis Estadístico**

El análisis de datos se realizó utilizando el programa GraphPad Prism 6 para determinar las diferencias en la distribución de variables demográficas y clínicas entre los dos grupos: quimioresistente y quimiosensible cuando los datos fueron paramétricos, se usó la prueba T de Student para comparar las medias de dos grupos, mientras que la prueba Chi-cuadrado (prueba de la  $\chi^2$  de Pearson) o la prueba exacta de Fisher para comparar datos categóricos. La fuerza de la correlación entre factores clínicos, variantes polimórficas y la capacidad de respuesta con la respuesta a la terapia neoadyuvante se calculó con las pruebas  $\chi^2$  de Pearson y las pruebas exactas de Fischer. También se calcularon la medida de la razón de posibilidades (OR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Finalmente se realizó un análisis de regresión logística binomial para evaluar la asociación de variables clínicas y respuesta del tumor utilizando SPSS, versión 20.0. La significación estadística se estableció en  $p < 0,05$  para todas las pruebas.

### **4. Resultados y Discusión**

En este estudio se evaluó la respuesta clínica y patológica a la quimioterapia neoadyuvante de 102 pacientes con cáncer de mama de recién diagnóstico. Lo que permitió determinar que el 51% presentó sensibilidad al tratamiento FAC mientras que el 49% tuvo resistencia al mismo. De los 92 participantes evaluados, el 70,6% se clasificó como quimiosensible y el 29,3% como quimioresistente. La tasa observada en pacientes quimioresistentes fue similar a la respuesta del 25% previamente reportada en la población mexicana y más alta que la tasa general de respuesta patológica completa (15.2%) mencionada en un estudio de cohorte latinoamericano. Diferentes estudios han demostrado que algunas características clínicas como el subtipo molecular, el estado del receptor, el tamaño del tumor, entre otras tienen relación con la respuesta a la quimioterapia; en nuestro estudio, ninguna de estas características evaluadas tuvo diferencias significativas con la respuesta clínica o patológica. Estos hallazgos reflejan otras posibles diferencias presentes entre pacientes con cáncer de mama, como las genéticas entre las poblaciones de estudio.

El análisis de la respuesta clínica permitió determinar que los genotipos CC + CT del polimorfismo ABCB1 3435 se asociaron con una mayor probabilidad a una respuesta clínica completa o parcial después del primer ciclo de quimioterapia neoadyuvante (OR = 4.055, IC 95%: 1.528 -10,76), y este resultado se mantuvo cuando se evaluó la respuesta patológica (OR = 3,714, IC 95%: 1,409-9,792). Además, se demostró que los pacientes portadores del alelo ABCB1 3435C (CC o CT) presentaban una mayor probabilidad de tener una mejor respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en comparación con los portadores de ABCB1 3435 TT (OR = 2.244, IC 95%: 1.081-4.122); lo que sugiere que los pacientes con este genotipo podrían tener una mayor probabilidad de responder de manera positiva al tratamiento. Diversos estudios muestran que la sobreexpresión de ABCG2 como resultado de la presencia de polimorfismos en el gen puede producir multirresistencia (MDR) y un menor riesgo de neoplasias hematológicas. Sin embargo, en nuestro grupo de pacientes no se encontraron diferencias entre el polimorfismo rs2231142 y la respuesta clínica temprana ni con la respuesta patológica.

Finalmente, se identificó un perfil diferencial de miRNAs alterados (hsa-let-7f-5p, hsa-miR-100-5p, hsa-miR-152-3p, hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-195-5p, hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-214-3p, hsa-miR-27a-3p y hsa-miR-424-5p) tanto en tejido como en circulación de pacientes resistentes a la quimioterapia neoadyuvante. Al evaluar la expresión de estos miRNAs antes y después de la quimioterapia, se encontró una disminución de let-7f-5p, miR-100-5p, miR-152-3p, miR-15b-5p, miR-195-5p y miR-214-3p en el plasma de los sujetos que presentaron resistencia después de la quimioterapia; mientras que, para miR-20a-5p, miR-27a-3p y miR-424-5p la expresión aumentó. De igual manera, se observó que los miRNAs: let-7e-5p, miR-200b-3p, hsa-miR-214-3p y hsa-miR-222-3p presentaron un patrón distinto de expresión cuando fueron evaluados antes y después de la quimioterapia neoadyuvante tanto en tejido tumoral como en circulación de pacientes que presentaron sensibilidad al tratamiento.

## 5. Conclusiones

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que explora la relación entre el SNP ABCB1 (C3435T) y el estado clínico en la población con cáncer de mama en México. Los resultados de este trabajo sugieren que existe una asociación significativa del SNP ABCB1 C3435T con una mala respuesta a la quimioterapia FAC en pacientes mexicanas con cáncer de mama. Se identificaron dos grupos de miRNAs diferenciales en pacientes resistentes y sensibles a la quimioterapia, los cuales pueden servir como posibles biomarcadores candidatos para cáncer de mama.

Limitantes del estudio. Se requiere una validación experimental de los miRNAs identificados. Es necesario la evaluación de estudios clínicos que se enfoquen en estos miRNAs para determinar específicamente sus funciones como posibles candidatos biomarcadores de cáncer de mama en respuesta al tratamiento y/o progresión de la enfermedad con un alto nivel de especificidad y sensibilidad.

## 6. Bibliografía

1. Zhu W, Liu M, Fan Y, Ma F, Xu N, Xu B. Dynamics of circulating microRNAs as a novel indicator of clinical response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. 2018:4420-4433.
2. Priyadarshini R, Kayal S, Marshall G, et al. Influence of ABCB1 C3435T and C1236T gene polymorphisms on tumour response to docetaxel - based neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients of South India. J Clin Pharm Ther. 2019:1-9.
3. Tandia M, Mhiri A, Paule B, et al. Correlation between clinical response to sorafenib in hepatocellular carcinoma treatment and polymorphisms of P-glycoprotein (ABCB1) and of breast cancer resistance protein (ABCG2): monocentric study. Cancer Chemother Pharmacol. 2017;79:759-766.
4. Lv J, Xia K, Xu P, et al. miRNA expression patterns in chemoresistant breast cancer tissues. Biomed Pharmacother. 2014;68:935-942.

# Cancer Chemotherapy and Pharmacology

## Clinical utility of ABCB1 and ABCG2 genotyping for assessing the clinical and pathological response to FAC therapy in Mexican breast cancer patients

--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	CCAP-D-20-00780	
<b>Full Title:</b>	Clinical utility of ABCB1 and ABCG2 genotyping for assessing the clinical and pathological response to FAC therapy in Mexican breast cancer patients	
<b>Article Type:</b>	Original Article	
<b>Funding Information:</b>	Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (40757)	PhD Diana Portales-Pérez
<b>Abstract:</b>	<p><b>Purpose</b></p> <p>Resistance to neoadjuvant chemotherapy with 5- fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide (FAC) in some patients with locally advanced breast cancer remains one of the main obstacles to first-line treatment. We investigated clinical and pathological responses to FAC neoadjuvant chemotherapy in Mexican women with breast cancer and their possible association with SNPs present in ABC transporters as predictors of chemoresistance.</p> <p><b>Materials</b></p> <p>A total of 102 patients undergoing FAC neoadjuvant chemotherapy were included the study. SNP analysis was performed by RT-PCR from genomic DNA. Two SNPs were analyzed: ABCB1 rs1045642 (3435 C &gt;T) and ABCG2 rs2231142 (421 G &gt;T).</p> <p><b>Results</b></p> <p>In clinical response evaluation, significant associations were found between the ABCB1 C3435T genotype and breast cancer chemoresistant and chemosensitive patients (<math>p &lt; 0.05</math>). In the early clinical response, patients with genotype C/C or C/T were more likely to be chemosensitive to neoadjuvant therapy than patients with genotype T/T (OR = 4.055; <math>p = 0.0064</math>). Association analysis between the ABCB1 gene polymorphism and the pathologic response to FAC chemotherapy showed that the C/C+C/T genotype was a protective factor against chemoresistance (OR = 3.714; <math>p = 0.0104</math>). Polymorphisms in ABCG2 indicated a lack of association with resistance to chemotherapy (<math>p = 0.2586</math>) evaluating the clinical or pathological response rate to FAC neoadjuvant chemotherapy.</p> <p><b>Conclusion</b></p> <p>The early clinical response and its association with SNPs in the ABCB1 transporter is preserved until the pathological response to neoadjuvant chemotherapy; therefore, it could be used as a predictor of chemoresistance in locally advanced breast cancer patients of the Mexican population.</p>	
<b>Corresponding Author:</b>	Diana Portales-Pérez UASLP MEXICO	
<b>Corresponding Author Secondary Information:</b>		
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	UASLP	
<b>Corresponding Author's Secondary Institution:</b>		
<b>First Author:</b>	Turiján-Espinoza Eneida	
<b>First Author Secondary Information:</b>		