

Avances en la investigación genética del cáncer de mama: Mini Revisión

Progress in Genetic Study of Breast Cancer: Brief Review

Luis Fabián Salazar-Garcés PhD^{1*}, María José Barreno-Sánchez MSc¹, Alberto Bustillos PhD¹, Elena Vicenta Hernandez Md. PhD¹, Lisette Elena Leiva Suero Md PhD¹

¹ Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias de la salud, Universidad Técnica de Ambato

***Autor de correspondencia:** Luis Fabián Salazar-Garcés

Dirección: Dirección de Investigación y Desarrollo (DIDE); Facultad de Ciencias de la salud, Av. Colombia and Chile s/n - Technical University of Ambato - Ecuador

e-mail: lf.salazar@uta.edu.ec

Telefono: +593987931418

Resumen

Este artículo de revisión examina los avances recientes en la investigación genética del cáncer de mama y las estrategias terapéuticas emergentes que se están investigando para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad. Se discuten las técnicas de terapia génica, la identificación de genes relacionados con el cáncer de mama y las tendencias en la investigación genética, como la medicina personalizada y la inteligencia artificial. Se analizan las ventajas y desventajas de cada enfoque terapéutico, los objetivos diana y los estados de utilización. También se presenta una tabla que resume los avances en la investigación genética del cáncer de mama, que incluye técnicas y tendencias para el desarrollo de nuevos tratamientos, estado actual de cada una de estas técnicas y tendencias, tratamientos en fases pre-clínicas y clínicas, tratamientos aprobados y comercializados. En conclusión, la investigación genética del cáncer de mama sigue siendo un campo en evolución, pero los avances en la comprensión de los mecanismos moleculares de la enfermedad están impulsando la aparición de nuevas opciones terapéuticas, que ofrecen esperanza para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama.

Palabras clave: *cáncer de mama, tratamiento, farmacogenética.*

Abstract

This review article examines the recent advances in genetic research on breast cancer and the emerging therapeutic strategies that are being investigated to improve the diagnosis and treatment of this disease. It discusses gene therapy techniques, the identification of genes related to breast cancer, and trends in genetic research such as personalized medicine and artificial intelligence. The advantages and disadvantages of each therapeutic approach, target goals, and utilization states are analyzed. A table summarizing the advances in genetic research on breast cancer is also presented, including techniques and trends for the development of new treatments, the current state of each technique and trend, preclinical and clinical treatments, and approved and marketed treatments. In conclusion, genetic research on breast cancer remains an evolving field, but advances in understanding the molecular mechanisms of the disease are driving the emergence of new therapeutic options, offering hope for improving the survival and quality of life of breast cancer patients.

Keywords: *Breast cancer, treatment, Pharmacogenetics*

Introducción

El cáncer de mama es uno de los cánceres más comunes en todo el mundo, y representa una gran preocupación para la salud pública. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que en el año 2020 se diagnosticaron 2.3 millones de casos nuevos de cáncer de mama en todo el mundo y que esta enfermedad fue la segunda causa principal de muerte por cáncer en mujeres (Sung et al., 2021). A pesar de que se ha avanzado mucho en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en los últimos años, sigue siendo una enfermedad que afecta a muchas mujeres y sus familias.

La epidemiología del cáncer de mama es compleja y se ha demostrado que muchos factores pueden aumentar el riesgo de desarrollar esta enfermedad. Los principales factores de riesgo incluyen la edad, la exposición a estrógenos, la predisposición genética y el estilo de vida. Según estudios epidemiológicos, el riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta a medida que las mujeres envejecen, y la mayoría de los casos se diagnostican en mujeres mayores de 50 años (Sung et al., 2021).

La exposición a estrógenos también se ha demostrado que es un factor de riesgo importante para el cáncer de mama. Las mujeres que han estado expuestas a altos niveles de estrógeno durante su vida, ya sea debido a la menstruación temprana, la menopausia tardía o el uso de terapia hormonal sustitutiva, tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama (Eccles et al., 2013).

Además, la predisposición genética también juega un papel importante en el desarrollo del cáncer de mama. Los estudios han identificado varios genes asociados con la susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama, como BRCA1 y BRCA2, y se ha demostrado que las mujeres que portan mutaciones en estos genes tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (Mavaddat et al., 2019).

En cuanto al estilo de vida, se ha demostrado que el consumo de alcohol, la falta de actividad física y la obesidad están relacionados con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas (Liu et al., 2016).

Por tanto, el cáncer de mama sigue siendo una gran preocupación para la salud pública en todo el mundo. La epidemiología del cáncer de mama es compleja, y se ha demostrado que muchos factores de riesgo pueden aumentar la probabilidad de desarrollar esta enfermedad. Es importante continuar investigando los mecanismos subyacentes del cáncer de mama y desarrollar estrategias de prevención y tratamiento más efectivas.

La genética del cáncer de mama

La genética del cancer de mama es un campo en constante evolución que ha revelado muchos genes relacionados con la susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama. La identificación de

los genes hereditarios del cáncer de mama comenzó con la identificación de los genes BRCA1 y BRCA2, los cuales se han asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama y ovario en mujeres portadoras de mutaciones en estos genes (Mavaddat et al., 2019). Sin embargo, existen otros genes relacionados con la susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama que se han identificado en las últimas décadas.

Uno de estos genes es PALB2, que se ha encontrado que tiene un papel importante en la reparación del ADN y se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama y ovario en mujeres portadoras de mutaciones en este gen (Meijers-Heijboer et al., 2001; Pijpe et al., 2012). Otro gen importante es TP53, que se encuentra en el cromosoma 17 y se ha relacionado con un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres jóvenes (Mavaddat et al., 2019).

Además de estos genes, otros genes relacionados con la susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama incluyen ATM, CHEK2, NBN, y RAD51C, entre otros (Mavaddat et al., 2019). Estos genes están involucrados en procesos celulares tales como la reparación del ADN, la regulación del ciclo celular y la supresión tumoral.

La identificación de estos genes ha permitido el desarrollo de pruebas genéticas para la detección temprana del cáncer de mama y la prevención en mujeres de alto riesgo. También ha permitido el desarrollo de tratamientos específicos para pacientes con mutaciones en estos genes, tales como la terapia dirigida y la prevención quirúrgica.

A pesar de estos avances, aún queda mucho por entender acerca de la genética del cáncer de mama. Se necesitan más estudios para identificar otros genes relacionados con la susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama y para comprender mejor la interacción entre los factores genéticos y ambientales en el desarrollo de la enfermedad (Easton et al., 2015).

Las técnicas de análisis genético

Las técnicas de análisis genético son fundamentales para entender la genética del cáncer de mama y su susceptibilidad hereditaria. Entre las técnicas utilizadas se encuentran la secuenciación de ADN, el análisis de mutaciones y las pruebas genéticas.

La secuenciación de ADN es una técnica que permite identificar la secuencia completa de los nucleótidos en el ADN de un individuo. La secuenciación de todo el genoma humano ha permitido identificar varios genes asociados con el cáncer de mama, incluyendo BRCA1 y BRCA2. La secuenciación también puede utilizarse para detectar mutaciones en los genes relacionados con el cáncer de mama y evaluar la probabilidad de desarrollar la enfermedad en un individuo (Easton et al., 2015).

El análisis de mutaciones es otra técnica utilizada para identificar mutaciones específicas en los genes asociados con el cáncer de mama. El análisis de mutaciones puede ser utilizado

para identificar mutaciones en BRCA1 y BRCA2, que son responsables de la mayoría de los casos hereditarios de cáncer de mama (Rebbeck et al., 2018).

Las pruebas genéticas son una técnica utilizada para detectar mutaciones en los genes asociados con el cáncer de mama. Las pruebas genéticas pueden ser realizadas en individuos con antecedentes familiares de cáncer de mama o en aquellos con una alta probabilidad de desarrollar la enfermedad. Las pruebas genéticas pueden detectar mutaciones en genes específicos, como BRCA1 y BRCA2, y pueden ser utilizadas para evaluar el riesgo de desarrollar cáncer de mama en un individuo (Petrucci et al., 2010).

Otras técnicas utilizadas en el análisis genético del cáncer de mama incluyen la detección de proteínas específicas y la identificación de cambios en la expresión génica. La detección de proteínas específicas, como la proteína HER2, puede utilizarse para determinar el tipo de cáncer de mama y guiar el tratamiento (Slattery et al., 2016). La identificación de cambios en la expresión génica puede ayudar a identificar nuevos genes asociados con el cáncer de mama y mejorar la comprensión de la biología de la enfermedad (Nik-Zainal et al., 2016).

Avances recientes en la identificación de genes relacionados con el cáncer de mama

En los últimos años, ha habido importantes avances en la identificación de nuevos genes relacionados con el cáncer de mama. A través de técnicas de análisis genético de alta resolución, se han identificado varios genes que pueden contribuir al desarrollo del cáncer de mama. En esta sección del artículo, se revisarán los avances más recientes en la identificación de estos genes y cómo estos descubrimientos podrían afectar el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad.

Uno de los genes más recientes identificados como un factor de riesgo para el cáncer de mama es el gen PALB2. Un estudio de 2014 encontró que las mujeres con mutaciones en PALB2 tenían un riesgo tres veces mayor de desarrollar cáncer de mama en comparación con las mujeres sin mutaciones. Además, se ha demostrado que las mujeres con mutaciones en PALB2 tienen un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama bilateral y de tener un subtipo de cáncer de mama conocido como carcinoma ductal in situ (CDIS) (Easton et al., 2015).

Otro gen que ha sido identificado recientemente como un factor de riesgo para el cáncer de mama es el gen ATM. Se ha demostrado que las mutaciones en ATM están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, así como otros cánceres, como el linfoma y el cáncer de páncreas (Thompson et al., 2016). Además, un estudio reciente encontró que las mujeres con mutaciones en ATM tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama triple negativo, un subtipo de cáncer de mama que es particularmente agresivo y difícil de tratar (Dorling et al., 2021).

El gen CDH1 también se ha identificado recientemente como un factor de riesgo para el cáncer de mama. Las mutaciones en CDH1 están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama lobulillar, un subtipo de cáncer de mama que comienza en las células que recubren las glándulas mamarias y que es más difícil de detectar mediante mamografías (Petridis et al., 2014).

Además de estos genes, se han identificado varios otros genes que pueden estar asociados con el riesgo de desarrollar cáncer de mama, incluyendo los genes CHEK2, PTEN, STK11 y NF1 (Easton et al., 2015). A medida que se identifican más genes relacionados con el cáncer de mama, se hace más importante realizar pruebas genéticas exhaustivas para evaluar el riesgo individual de cáncer de mama y otros cánceres relacionados.

Tabla 1. Principales objetivos diana genéticos con futuro terapéutico contra el cáncer de mama

Genes	Dianas Terapéuticas	Tratamientos	Mecanismo de Acción	de Estado de Aplicación
BRCA1	Proteínas PARP	Inhibidores de PARP	Inhiben la reparación del ADN	Aprobados por la FDA
BRCA2	Proteínas PARP	Inhibidores de PARP	Inhiben la reparación del ADN	Aprobados por la FDA
TP53	Proteínas MDM2 y MDM4	Inhibidores de MDM2 y MDM4	Estabilizan la proteína TP53	En desarrollo clínico
PIK3CA	Proteínas PI3K/mTOR	Inhibidores de PI3K/mTOR	de Inhiben la vía de señalización PI3K/mTOR	En desarrollo clínico
PTEN	Proteínas PI3K/mTOR	Inhibidores de PI3K/mTOR	de Restauran la actividad supresora de tumores	En desarrollo clínico
CDH1	Proteína cadherina	E- Terapia génica para restaurar la expresión de CDH1	Restaura la adhesión celular	En investigación preclínica
PALB2	Proteína BRCA1	Inhibidores de PARP	Inhiben la reparación del ADN	En desarrollo clínico
CHEK2	Proteína ATM	Inhibidores de ATM	Inhiben la reparación del ADN	En investigación preclínica

La terapia génica es una estrategia terapéutica

La terapia génica es una estrategia terapéutica emergente en la lucha contra el cáncer de mama. En este enfoque, se busca modificar los genes responsables del cáncer para mejorar la respuesta del cuerpo al tratamiento (Rodríguez et al., 2014). Una de las técnicas de terapia génica más prometedoras para el cáncer de mama es la terapia génica viral, que utiliza virus modificados para entregar genes terapéuticos específicos a las células tumorales (Asad et al., 2017).

La terapia génica viral también puede utilizarse para abordar la resistencia al tratamiento. Por ejemplo, la terapia génica que aumenta la expresión del gen supresor de tumores PTEN ha demostrado ser efectiva en mejorar la sensibilidad de las células de cáncer de mama a los tratamientos quimioterapéuticos (Cejalvo et al., 2017). Otras estrategias de terapia génica que se están investigando incluyen la edición de genes con CRISPR/Cas9 y la utilización de vectores no virales como liposomas y nanopartículas (Zirlik & Duyster, 2018).

A pesar de los avances en la investigación de la terapia génica para el cáncer de mama, aún existen desafíos importantes que deben abordarse. Uno de los mayores desafíos es la entrega efectiva de los vectores de terapia génica a las células tumorales sin afectar a las células sanas (Mantwill et al., 2021). Además, la terapia génica también puede presentar riesgos de seguridad y efectos secundarios potencialmente graves, como la activación de oncogenes o la respuesta inmunitaria adversa (Kurnit et al., 2018; Meric-Bernstam & Mills, 2012).

A pesar de estos desafíos, la terapia génica sigue siendo una estrategia prometedora en la lucha contra el cáncer de mama y su potencial para mejorar la eficacia del tratamiento y reducir la toxicidad debe seguir investigándose. Aunque la terapia génica aún se encuentra en etapas tempranas de investigación, se ha demostrado que es una técnica prometedora para el tratamiento del cáncer de mama. Los avances en la identificación de genes relacionados con el cáncer de mama, combinados con la capacidad de modificar genéticamente las células, sugieren que la terapia génica puede tener un impacto significativo en el tratamiento del cáncer de mama en el futuro.

Sin embargo, hay varios desafíos que deben superarse antes de que la terapia génica se convierta en un tratamiento estándar para el cáncer de mama. Uno de los mayores desafíos es encontrar una forma segura y eficaz de entregar los genes modificados a las células cancerosas. Además, los posibles efectos secundarios de la terapia génica deben ser cuidadosamente evaluados y monitoreados.

La terapia génica es una técnica prometedora para el tratamiento del cáncer de mama que se encuentra en una etapa temprana de investigación. A medida que se avanza en la comprensión de los genes relacionados con el cáncer de mama y la capacidad de modificar genéticamente las células, es probable que la terapia génica tenga un papel importante en el futuro tratamiento del cáncer de mama. Sin embargo, se requiere una investigación adicional para

superar los desafíos actuales asociados con la terapia génica y establecer su eficacia y seguridad en el tratamiento del cáncer de mama.

Tabla 2. Principales técnicas de terapia génica contra el cáncer de mama

Técnica de terapia génica	Ventajas	Desventajas	Objetivos diana	Estado de utilización
Terapia génica con vectores virales	<ul style="list-style-type: none"> - Alta eficiencia de transferencia genética - Capacidad para entregar y expresar el gen terapéutico en células específicas - Capacidad para expresar genes grandes - Baja toxicidad 	<ul style="list-style-type: none"> - Posible respuesta inmune al vector - Posibilidad de integración aleatoria del gen en el genoma - Posible riesgo de mutagénesis y carcinogénesis 	Enfermedades monogénicas, inmunodeficiencias, enfermedades metabólicas, trastornos neurológicos, enfermedades cardíacas y cáncer	En ensayos clínicos de fase 1 y 2
Terapia génica con vectores no virales	<ul style="list-style-type: none"> - Menor riesgo de inmunogenicidad y toxicidad - Capacidad para entregar genes a células específicas - Capacidad para expresar genes grandes - Bajo costo 	<ul style="list-style-type: none"> - Menor eficiencia de transferencia génica en comparación con vectores virales - Mayor susceptibilidad a la degradación enzimática en comparación con vectores virales 	Enfermedades monogénicas, inmunodeficiencias, enfermedades metabólicas, trastornos neurológicos, enfermedades cardíacas y cáncer	En ensayos clínicos de fase 1 y 2
Edición del genoma con CRISPR-Cas9	<ul style="list-style-type: none"> - Alta precisión en la edición del genoma - Capacidad para corregir mutaciones patogénicas 	<ul style="list-style-type: none"> - Posible efecto fuera del objetivo en otros genes - Riesgo de mutagénesis y carcinogénesis 	Enfermedades monogénicas, trastornos inmunológicos, enfermedades infecciosas	En ensayos clínicos tempranos

	- Potencial para desarrollar terapias personalizadas	- Limitaciones en la eficiencia de edición		
	- Amplio espectro de aplicaciones terapéuticas			
Terapia génica con células CAR-T	- Capacidad para atacar específicamente células cancerosas	- Posibles efectos secundarios graves, como la liberación de citocinas	Cáncer, especialmente la leucemia linfoblástica aguda y el linfoma de células B	Aprobado por la FDA para ciertos tipos de cáncer
	- Potencial para producir una respuesta duradera	- Costoso y difícil de producir en grandes cantidades		
	- Alta tasa de éxito en ensayos clínicos			
Terapia génica con RNAi	- Potencial para reducir la expresión de genes patogénicos	- Eficiencia limitada en la entrega de RNAi a células específicas	Cáncer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades virales y enfermedades metabólicas	En ensayos clínicos de fase 1 y 2
	- Capacidad para modular selectivamente la expresión génica	- Posible interferencia inmunológica		

Futuro de la investigación genética del cáncer de mama

La investigación genética del cáncer de mama ha avanzado significativamente en las últimas décadas, lo que ha permitido la identificación de varios genes relacionados con la susceptibilidad hereditaria y el desarrollo del cáncer de mama (Xu et al., 2023). A medida que se han identificado nuevos genes, también se han desarrollado técnicas de análisis genético más sofisticadas para evaluar la presencia de mutaciones en estos genes. Además, la terapia génica y otros enfoques terapéuticos emergentes han mostrado prometedores resultados en estudios preclínicos y clínicos (Christofyllakis et al., 2022). Sin embargo, la investigación genética del cáncer de mama no se detiene aquí y hay varias tendencias emergentes que pueden afectar el diagnóstico y el tratamiento en el futuro (Christofyllakis et al., 2022).

Una tendencia emergente en la investigación genética del cáncer de mama es la medicina personalizada. La medicina personalizada implica el uso de información genética para personalizar el tratamiento y mejorar la eficacia y la seguridad de los medicamentos. En el cáncer de mama, esto podría significar el uso de pruebas genéticas para identificar las mutaciones específicas en los genes relacionados con el cáncer de mama y el desarrollo de terapias dirigidas específicamente a esas mutaciones. Por ejemplo, se ha demostrado que el tratamiento con inhibidores de PARP es efectivo en pacientes con mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2, lo que sugiere que la identificación temprana de estas mutaciones podría mejorar el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes (Duffy et al., 2017; Fackenthal & Olopade, 2007; Roy et al., 2012).

Otra tendencia emergente en la investigación genética del cáncer de mama es la inteligencia artificial. La inteligencia artificial implica el uso de algoritmos y sistemas de aprendizaje automático para analizar grandes conjuntos de datos. En el cáncer de mama, la inteligencia artificial se está utilizando para analizar grandes conjuntos de datos genéticos y clínicos para identificar patrones y predecir el riesgo de cáncer de mama. Por ejemplo, un estudio reciente utilizó la inteligencia artificial para desarrollar un modelo de predicción de riesgo de cáncer de mama que incluía información genética y clínica, lo que permitió una mayor precisión en la predicción del riesgo de cáncer de mama en mujeres (Ming et al., 2019; Yala et al., 2019; Yang et al., 2022).

Además, también se están investigando nuevos genes y mutaciones relacionados con el cáncer de mama. Un estudio reciente identificó mutaciones en el gen LMO4 que se asocian con un mayor riesgo de cáncer de mama y que podrían ser objetivo de futuras terapias (Couch et al., 2016). Otro estudio identificó mutaciones en el gen HER2 que se asocian con un mayor riesgo de cáncer de mama triple negativo y que podrían ser objetivo de futuras terapias (Sun et al., 2017).

La investigación genética del cáncer de mama está en constante evolución y hay varias tendencias emergentes que pueden afectar el diagnóstico y el tratamiento en el futuro. La medicina personalizada y la inteligencia artificial tienen el potencial de mejorar la precisión en la predicción del riesgo de cáncer de mama y la selección del tratamiento.

Tabla 3. Técnicas y tendencias para el desarrollo de nuevos tratamientos contra el cancer de mama

Técnica Tendencia	/ Estado Actual	Tratamientos en fases pre- clínicas y clínicas	Tratamientos aprobados y comercializados
Medicina Personalizada	En desarrollo	-	Herceptin, Pertuzumab, Tamoxifen

Terapia Génica	En investigación	-	No comercialmente	aprobados
Inmunoterapia	En desarrollo	Atezolizumab, Pembrolizumab	Herceptin	
Terapia combinada	En desarrollo	Olaparib + Trastuzumab	Pertuzumab + Trastuzumab + Taxanes	
Inteligencia Artificial	En investigación	-	-	
Nuevas Terapias Dirigidas	En investigación	ARN pequeño interferente, Inhibidores de la CDK	Palbociclib, Ribociclib	

Conclusión

En conclusión, la investigación genética del cáncer de mama ha experimentado un importante avance en las últimas décadas, lo que ha permitido una mejor comprensión de los factores de riesgo y la susceptibilidad hereditaria a la enfermedad. Se han identificado múltiples genes asociados con el cáncer de mama, como BRCA1 y BRCA2, y se han desarrollado técnicas de análisis genético cada vez más precisas para detectar mutaciones en estos genes.

La terapia génica es un enfoque terapéutico emergente que tiene como objetivo mejorar la respuesta del cuerpo al tratamiento mediante la modificación de los genes responsables del cáncer. Aunque aún se encuentra en etapa de investigación, la terapia génica ofrece un gran potencial para mejorar la eficacia de los tratamientos y reducir los efectos secundarios.

En cuanto a las tendencias emergentes en la investigación genética del cáncer de mama, la medicina personalizada y la inteligencia artificial se perfilan como herramientas prometedoras para mejorar el diagnóstico y el tratamiento. La medicina personalizada permitirá adaptar los tratamientos a las características genéticas específicas de cada paciente, mientras que la inteligencia artificial permitirá procesar grandes cantidades de datos genómicos para identificar patrones y predecir la progresión de la enfermedad.

A medida que la investigación genética del cáncer de mama avanza, es importante tener en cuenta los desafíos éticos y sociales que surgen. La privacidad y confidencialidad de los datos genéticos, la equidad en el acceso a las pruebas genéticas y los tratamientos, y la necesidad de un enfoque multidisciplinario para abordar la complejidad de la enfermedad son algunos de los temas que deben abordarse.

En resumen, la investigación genética del cáncer de mama ha hecho grandes avances en las últimas décadas, lo que ha llevado a una mejor comprensión de la enfermedad y ha permitido

el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos. A medida que se avanza hacia la medicina personalizada y la inteligencia artificial, es importante mantener una perspectiva ética y social y trabajar en conjunto con diversas disciplinas para abordar los desafíos de manera integral.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dirección de Investigación y Desarrollo (DIDE) de la Universidad Técnica de Ambato (UTA) por el financiamiento de esta investigación mediante el proyecto PFCS47 “Etapa I en desarrollo de inmunoterapéuticas cancer de mama”.

Bibliografía

Asad, A. S., Moreno Ayala, M. A., Gottardo, M. F., Zuccato, C., Nicola Candia, A. J., Zanetti, F. A., Seilicovich, A., & Candolfi, M. (2017). Viral gene therapy for breast cancer: progress and challenges. *Expert Opinion on Biological Therapy*, *17*(8), 945–959.

Cejalvo, J. M., Martínez de Dueñas, E., Galván, P., García-Recio, S., Burgués Gasión, O., Paré, L., Antolín, S., Martinello, R., Blancas, I., & Adamo, B. (2017). Intrinsic Subtypes and Gene Expression Profiles in Primary and Metastatic Breast Cancer Primary versus Metastatic Breast Cancer. *Cancer Research*, *77*(9), 2213–2221.

Christofyllakis, K., Bittenbring, J. T., Thurner, L., Ahlgrim, M., Stilgenbauer, S., Bewarder, M., & Kaddu-Mulindwa, D. (2022). Cost-effectiveness of precision cancer medicine-current challenges in the use of next generation sequencing for comprehensive tumour genomic profiling and the role of clinical utility frameworks. *Molecular and Clinical Oncology*, *16*(1), 1–4.

Couch, F. J., Kuchenbaecker, K. B., Michailidou, K., Mendoza-Fandino, G. A., Nord, S., Lilyquist, J., Olswold, C., Hallberg, E., Agata, S., & Ahsan, H. (2016). Identification of four novel susceptibility loci for oestrogen receptor negative breast cancer. *Nature Communications*, *7*(1), 11375.

Dorling, L., Carvalho, S., Allen, J., Gonzalez-Neira, A., Luccarini, C., Wahlstrom, C., Pooley, K. A., Parsons, M. T., Fortuno, C., & Wang, Q. (2021). Breast cancer risk genes: association analysis in more than 113,000 women. *New England Journal of Medicine*, *384*(5), 428–439.

Duffy, M. J., Harbeck, N., Nap, M., Molina, R., Nicolini, A., Senkus, E., & Cardoso, F. (2017). Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *European Journal of Cancer*, *75*, 284–298.

Easton, D. F., Pharoah, P. D. P., Antoniou, A. C., Tischkowitz, M., Tavtigian, S. V., Nathanson, K. L., Devilee, P., Meindl, A., Couch, F. J., & Southey, M. (2015). Gene-panel

sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *New England Journal of Medicine*, 372(23), 2243–2257.

Eccles, S. A., Aboagye, E. O., Ali, S., Anderson, A. S., Armes, J., Berditchevski, F., Blaydes, J. P., Brennan, K., Brown, N. J., & Bryant, H. E. (2013). Critical research gaps and translational priorities for the successful prevention and treatment of breast cancer. *Breast Cancer Research*, 15(5), 1–37.

Fackenthal, J. D., & Olopade, O. I. (2007). Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nature Reviews Cancer*, 7(12), 937–948.

Kurnit, K. C., Dumbrava, E. E. I., Litzenburger, B., Khotskaya, Y. B., Johnson, A. M., Yap, T. A., Rodon, J., Zeng, J., Shufean, M. A., & Bailey, A. M. (2018). Precision Oncology Decision Support: Current Approaches and Strategies for the Future Precision Oncology Decision Support. *Clinical Cancer Research*, 24(12), 2719–2731.

Liu, Y., Warren Andersen, S., Wen, W., Gao, Y., Lan, Q., Rothman, N., Ji, B., Yang, G., Xiang, Y., & Shu, X. (2016). Prospective cohort study of general and central obesity, weight change trajectory and risk of major cancers among Chinese women. *International Journal of Cancer*, 139(7), 1461–1470.

Mantwill, K., Klein, F. G., Wang, D., Hindupur, S. V., Ehrenfeld, M., Holm, P. S., & Nawroth, R. (2021). Concepts in oncolytic adenovirus therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10522.

Mavaddat, N., Michailidou, K., Dennis, J., Lush, M., Fachal, L., Lee, A., Tyrer, J. P., Chen, T.-H., Wang, Q., & Bolla, M. K. (2019). Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes. *The American Journal of Human Genetics*, 104(1), 21–34.

Meijers-Heijboer, H., van Geel, B., van Putten, W. L. J., Henzen-Logmans, S. C., Seynaeve, C., Menke-Pluymers, M. B. E., Bartels, C. C. M., Verhoog, L. C., van den Ouweland, A. M. W., & Niermeijer, M. F. (2001). Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *New England Journal of Medicine*, 345(3), 159–164.

Meric-Bernstam, F., & Mills, G. B. (2012). Overcoming implementation challenges of personalized cancer therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 9(9), 542–548.

Ming, C., Viassolo, V., Probst-Hensch, N., Chappuis, P. O., Dinov, I. D., & Katapodi, M. C. (2019). Machine learning techniques for personalized breast cancer risk prediction: comparison with the BCRAT and BOADICEA models. *Breast Cancer Research*, 21(1), 1–11.

- Nik-Zainal, S., Davies, H., Staaf, J., Ramakrishna, M., Glodzik, D., Zou, X., Martincorena, I., Alexandrov, L. B., Martin, S., & Wedge, D. C. (2016). Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature*, *534*(7605), 47–54.
- Petridis, C., Shinomiya, I., Kohut, K., Gorman, P., Caneppele, M., Shah, V., Troy, M., Pinder, S. E., Hanby, A., & Tomlinson, I. (2014). Germline CDH1 mutations in bilateral lobular carcinoma in situ. *British Journal of Cancer*, *110*(4), 1053–1057.
- Petrucelli, N., Daly, M. B., & Feldman, G. L. (2010). Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2. *Genetics in Medicine*, *12*(5), 245–259.
- Pijpe, A., Andrieu, N., Easton, D. F., Kesminiene, A., Cardis, E., Noguès, C., Gauthier-Villars, M., Lasset, C., Fricker, J.-P., & Peock, S. (2012). Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *Bmj*, *345*.
- Rebbeck, T. R., Friebel, T. M., Friedman, E., Hamann, U., Huo, D., Kwong, A., Olah, E., Olopade, O. I., Solano, A. R., & Teo, S. (2018). Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Human Mutation*, *39*(5), 593–620.
- Rodríguez, J. A., Martínez, L. M., Cruz, N., & Cómbita, A. L. (2014). Terapia génica para el tratamiento del cáncer. *Revista Colombiana de Cancerología*, *18*(1), 27–40.
- Roy, R., Chun, J., & Powell, S. N. (2012). BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nature Reviews Cancer*, *12*(1), 68–78.
- Slattery, M. L., Herrick, J. S., Mullany, L. E., Wolff, E., Hoffman, M. D., Pellatt, D. F., Stevens, J. R., & Wolff, R. K. (2016). Colorectal tumor molecular phenotype and miRNA: expression profiles and prognosis. *Modern Pathology*, *29*(8), 915–927.
- Sun, J., Meng, H., Yao, L., Lv, M., Bai, J., Zhang, J., Wang, L., Ouyang, T., Li, J., & Wang, T. (2017). Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in a Large Series of Unselected Breast Cancer Patients Mutations in Cancer Susceptibility Genes in Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, *23*(20), 6113–6119.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *71*(3), 209–249.
- Thompson, E. R., Rowley, S. M., Li, N., McInerney, S., Devereux, L., Wong-Brown, M. W., Trainer, A. H., Mitchell, G., Scott, R. J., & James, P. A. (2016). Panel testing for familial breast cancer: calibrating the tension between research and clinical care. *J Clin Oncol*, *34*(13), 1455–1459.

Xu, L., Han, F., Zhu, L., Ding, W., Zhang, K., Kan, C., Hou, N., Li, Q., & Sun, X. (2023). Advances in understanding the role and mechanisms of tumor stem cells in HER2-positive breast cancer treatment resistance. *International Journal of Oncology*, *62*(4), 1–11.

Yala, A., Lehman, C., Schuster, T., Portnoi, T., & Barzilay, R. (2019). A deep learning mammography-based model for improved breast cancer risk prediction. *Radiology*, *292*(1), 60–66.

Yang, J., Ju, J., Guo, L., Ji, B., Shi, S., Yang, Z., Gao, S., Yuan, X., Tian, G., & Liang, Y. (2022). Prediction of HER2-positive breast cancer recurrence and metastasis risk from histopathological images and clinical information via multimodal deep learning. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, *20*, 333–342.

Zirlik, K., & Duyster, J. (2018). Anti-angiogenics: current situation and future perspectives. *Oncology Research and Treatment*, *41*(4), 166–171.