

APLICACIONES DE LA PROTEÓMICA EN EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA: AVANCES Y LIMITACIONES

APPLICATIONS OF PROTEOMICS IN THE DIAGNOSIS OF BREAST CANCER: ADVANCES AND LIMITATIONS

Katheryn Nathaly Condo Paredes¹
 Álvaro Sebastián Ron Mora²

Resumen

El cáncer de mama es una enfermedad sumamente compleja y heterogénea que tiene como característica un crecimiento descontrolado de las células pertenecientes al tejido mamario. Es esencial identificar biomarcadores más sensibles. Una reciente respuesta ha sido el uso de la tecnología proteómica que ha aportado una excelente ayuda a la caracterización de nuevos biomarcadores moleculares mediante la medición de los perfiles de proteínas. Analizar la aplicación de la proteómica en el diagnóstico de cáncer de mama sus Avances y Limitaciones. Para la realización del artículo se empleó una revisión bibliográfica encaminada en una investigación en revistas científicas de gran relevancia, repositorios y base de datos de salud como Scopus, Embase, Science Direct, ProQuest, PubMed, Scielo, Medline. Los documentos revisados brindan información acerca de la aplicación de las diferentes técnicas proteómicas en el diagnóstico de cáncer de mama, muchos de sus avances, pero también las limitaciones que surgen a lo largo de este estudio. Se resaltan muchas de las pruebas de laboratorio que se pueden realizar para un diagnóstico y manejo del cáncer de mama. La aplicación de la proteómica en el diagnóstico del cáncer de mama ha representado un avance prometedor hacia la detección temprana y personalizada de esta enfermedad.

Palabras Claves: Proteoma; Proteómica; Biomarcadores; cáncer; mama.

Abstract

Breast cancer is an extremely complex and heterogeneous disease that is characterized by uncontrolled growth of cells belonging to the breast tissue. It is essential to identify more sensitive biomarkers. A recent response has been the use of proteomics technology, which has provided excellent help in the characterization of new molecular biomarkers by measuring protein profiles. Analyze the application of proteomics in the diagnosis of breast cancer, its Advances and Limitations. To prepare the article, a bibliographic review was used based on research in highly relevant scientific journals, repositories and health databases such as Scopus, Embase, Science Direct, ProQuest, PubMed, Scielo, Medline. The reviewed documents provide information about the application of different proteomic techniques in the diagnosis of breast cancer, many of their advances, but also the limitations that arise throughout this study. Many of the laboratory tests that can be performed for the diagnosis and management of breast cancer are highlighted. The

Recepción: 11 de Mayo de 2024 / Evaluación: 08 de Junio 2024/ Aprobado: 06 de Julio de 2024

¹Ingeniera Química, Universidad Técnica de Machala. Email: alvaroronmora@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5776-0289>

²Ingeniero Química, Universidad Técnica de Machala. Email: katisitacondo14@Gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9693-3768>.

application of proteomics in the diagnosis of breast cancer has represented a promising advance towards the early and personalized detection of this disease.

Keywords: Proteome, Proteomics, Biomarkers, cancer, mother.

Introducción

El cáncer de mama es una enfermedad sumamente compleja y heterogénea que tiene como característica un crecimiento descontrolado de las células pertenecientes al tejido mamario. La Organización Mundial de la Salud destaca que el cáncer de mama es el más común en las mujeres. A nivel mundial se diagnosticó a 2,3 millones de mujeres cáncer de mama y 685.000 fallecieron en el año 2020(World Health Organization, 2024).

Factores como el envejecimiento, los antecedentes familiares, los factores reproductivos, los estrógenos, el estilo de vida, las mutaciones y amplificaciones anormales de muchos genes, como los genes 1 y 2 asociados al cáncer de mama (BRCA1/2), el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), desempeñan un papel importante en la presencia y avance del cáncer de mama(Rui An et al., 2022).

En la actualidad, se ha recomendado el uso de imágenes para detectar cáncer de mama, incluidas mamografía, ecografía mamaria y resonancia magnética mamaria. Sin embargo, la sensibilidad de estos métodos no es alta; por lo tanto, normalmente se necesita una indagación adicional mediante biopsia de tejido mamario para conseguir un diagnóstico más exacto(Fadi M. Alkabban et al., 2024).

Los marcadores tumorales séricos para la detección clínica de cáncer de mama, como el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el antígeno carbohidrato 15-3 (CA15-3), se han utilizado generosamente. Sin embargo, ambos tienen poca sensibilidad y especificidad. Por lo tanto, es esencial identificar biomarcadores más sensibles, además de entender los mecanismos por los cuales estos, promueven la aparición y el desarrollo de cáncer de mama (Lee et al., 2023).

Una reciente respuesta ha sido el uso de la tecnología proteómica que ha aportado una excelente ayuda a la caracterización de nuevos biomarcadores moleculares en el cáncer mediante la medición de los perfiles de proteínas, mismas que determinan la actividad y la función de las células, los tejidos y organismos, demostrando una alta especificidad y sensibilidad (García-Redondo et al., 2023).

Los líquidos biológicos son la principal base de biomarcadores, principalmente por su bajo costo, su sencilla recolección, su procesamiento y el carácter de obtención de sus muestras poco invasivo.

En la actualidad, el atractivo molecular para el análisis del cáncer son las proteínas ya que las células cancerosas producen proteínas tejido-específico al medio extracelular y son conducidas al torrente sanguíneo (Oleg Tutanov et al., 2022). Son estudiados por medio de metodologías de proteómica en diversos fluidos como: suero, plasma, orina, saliva, secreciones, tejidos y células en un tiempo determinado y durante los distintos estadios de la lesión premaligna a maligna (Corti et al., 2024).

La proteómica logra reconocer distintos subtipos de cáncer de mama y la expresión de proteínas y proteoformas precisas, lo que ayuda a interpretar sus mecanismos de tumorigénesis, comportamiento y agresividad del cáncer, además de lograr valorar la eficacia de las terapias y tratamientos contra el cáncer a nivel celular y tisular e inclusive puede indicar nuevas proteínas diana terapéuticas en estudios clínicos del cáncer de mama (Mardamshina & Geiger, 2017). Este

estudio describe patrones moleculares que ayudan a mejorar el pronóstico del comportamiento tumoral del cáncer de mama e identificar las diferentes estrategias proteómicas aplicadas en el diagnóstico del cáncer de mama (Mardamshina & Geiger, 2017).

Metodología

Para la realización de la actual investigación se utilizó una revisión bibliográfica, ya que es un método que brinda precisión y exactitud en la identificación, estudio crítico selectivo y carácter científico en las investigaciones de gran importancia que hablan del tema de interés. De esta forma, esta revisión dará paso a una recopilación de información con un alto grado de relevancia académica que abarquen temas relacionados con la aplicación de la proteómicas en el cáncer de mama, utilizando el método Prisma.

Criterios de inclusión

- Rango temporal de publicación: Artículos científicos que posean información sobre la aplicación de la proteómica en el diagnóstico de Cáncer de mama resaltando avances significativos y limitaciones actuales, desde el año 2019 hasta la actualidad.
- Lenguaje: Artículos en inglés como en español.
- Tipo de estudio: ensayos clínicos y revisiones sistemáticas que estuvieron vinculadas con estudios específicos en la aplicación de la proteómica en el diagnóstico de cáncer de mama.

Criterios de exclusión

- Artículos científicos que no posean información sobre la aplicación de la proteómica en el diagnóstico de Cáncer de mama resaltando avances significativos y limitaciones actuales anteriores al año 2019.
- Artículos científicos que no contengan información en español o inglés.
- Artículos donde su versión completo no estuvo disponible.

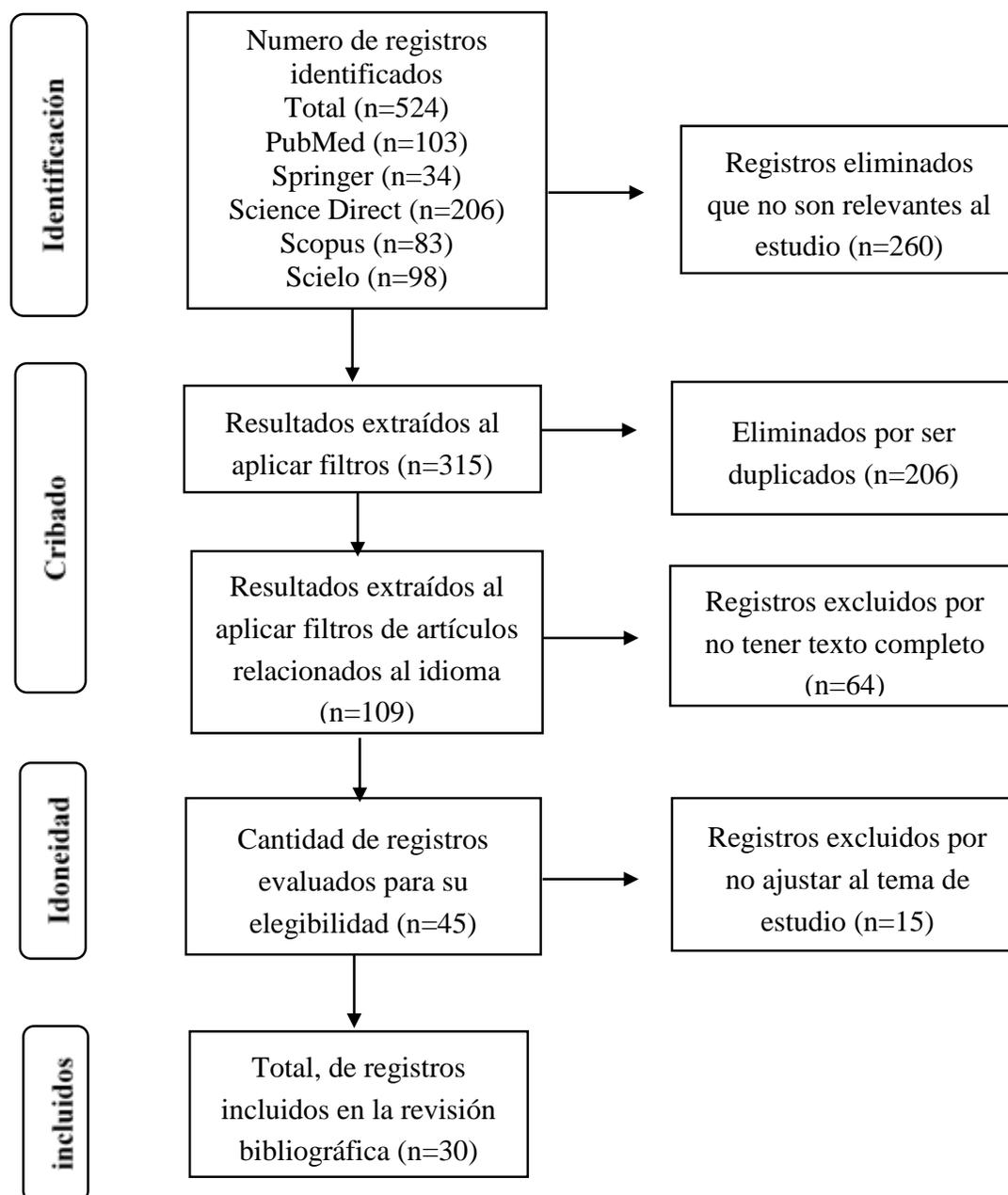
Base de datos y palabras clave

Se encamino una investigación en revistas científicas de gran relevancia, repositorios y base de datos de salud, las que destacamos Scopus, Embase, Science Direct, ProQuest, PubMed, Google Académico, Scielo, Medline, Springer con la ayuda de palabras claves en los filtro de búsqueda como: cáncer de mama, proteómica, biomarcadores moleculares en cáncer de mama, perfil proteico en cáncer de mama, etc.

Riesgos de sesgos y síntesis de resultados

Para el estudio de sesgos se toma una metodología de eliminación que se rige a los criterios de inclusión.

Fuente 1. Diagrama de flujo que representa la metodología PRISMA para una revisión bibliográfica.



Fuente: Elaboración propia

Desarrollo

Proteoma y proteómica

El proteoma se refiere al conjunto completo de proteínas producidas o expresadas por un organismo, tejido o célula en particular en un momento dado. El estudio del proteoma implica la

identificación, cuantificación y caracterización de todas las proteínas presentes en una muestra biológica, así como el análisis de sus interacciones, modificaciones y funciones (Zeidan et al., 2015). Es decir, si en un tumor se estudia sus proteínas, se puede identificar proteínas diferentes a las de un tejido sano de mama.

Por otra parte, la proteómica es una disciplina de la biología que se centra en el estudio de las proteínas y sus funciones en un organismo. En el caso del cáncer de mama, la proteómica desempeña un papel importante en el diagnóstico y la investigación de esta enfermedad (Rodrigo Reyes Hernández & Laura Pimentel Salazar, 2022). Estas son algunas formas en que la proteómica puede contribuir al diagnóstico del cáncer de mama:

- **Identificación de biomarcadores:** La proteómica puede ayudar a identificar proteínas específicas que están presentes en cantidades anormales en las células cancerosas. Estas proteínas, conocidas como biomarcadores, pueden ser detectadas en muestras de tejido, sangre u otros fluidos corporales, y pueden utilizarse para diagnosticar el cáncer de mama o para determinar su progresión (Michael A. Gillette et al., 2024).
- **Perfil proteico:** La comparación de perfiles proteicos entre células normales y cancerosas puede revelar diferencias significativas en la expresión de ciertas proteínas. Estos perfiles pueden ayudar a distinguir entre tejido sano y canceroso, lo que facilita el diagnóstico temprano y preciso del cáncer de mama (Michael A. Gillette et al., 2024).
- **Predicción de respuesta al tratamiento:** Al analizar los perfiles proteicos de las células cancerosas, los investigadores pueden identificar proteínas que están asociadas con la resistencia a ciertos tratamientos. Esto puede ayudar a personalizar el tratamiento para cada paciente y predecir qué terapias serán más efectivas (Michael A. Gillette et al., 2024).
- **Descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas:** La identificación de proteínas específicas que están implicadas en el desarrollo o progresión del cáncer de mama puede revelar nuevas dianas terapéuticas para el desarrollo de fármacos dirigidos (Michael A. Gillette et al., 2024).

Identificación de tipos y subtipos de cáncer de mama

La identificación precisa del tipo y subtipo de cáncer de mama se realiza mediante pruebas de laboratorio, como inmunohistoquímica y análisis genómico, que permiten evaluar la expresión de ciertas proteínas y genes en las células tumorales. Esto guía la elección del tratamiento más efectivo y ayuda a pronosticar el curso de la enfermedad.

Tipos principales de cáncer de mama:

- **Carcinoma ductal invasivo (CDI):** Es el tipo más común de cáncer de mama. Se origina en los conductos de la mama y puede diseminarse a través del tejido circundante (Barzaman et al., 2020).
- **Carcinoma lobular invasivo (CLI):** Menos común que el CDI, se origina en los lobulillos de la mama y puede propagarse a otros tejidos (Barzaman et al., 2020).
- **Carcinoma ductal in situ (CDIS):** Aunque técnicamente no es cáncer, el CDIS implica células anormales dentro de los conductos de la mama que no han invadido los tejidos circundantes. Sin embargo, puede evolucionar hacia un cáncer invasivo si no se trata (Barzaman et al., 2020).

Subtipos de cáncer de mama:

- **Receptor de estrógeno positivo (ER+):** Este tipo de cáncer de mama tiene receptores de estrógeno en la superficie de las células cancerosas. Las terapias hormonales, como el

tamoxifeno, pueden ser efectivas en el tratamiento de este subtipo (Anca-Narcisa Neagu et al., 2021).

- Receptor de progesterona positivo (PR+): Similar al ER+, este subtipo de cáncer de mama tiene receptores de progesterona en las células cancerosas y también puede responder a terapias hormonales (Anca-Narcisa Neagu et al., 2021).
- HER2 positivo: HER2 es una proteína que promueve el crecimiento celular. En el cáncer de mama HER2 positivo, hay una sobreexpresión de esta proteína. Los tratamientos dirigidos específicamente a HER2, como tratuzumab (Herceptin), pueden ser efectivos para este subtipo (Anca-Narcisa Neagu et al., 2021).
- Triple negativo: Este subtipo de cáncer de mama no tiene receptores de estrógeno, progesterona ni sobreexpresión de HER2. Puede ser más agresivo y no responde a terapias hormonales o dirigidas a HER2, por lo que el tratamiento suele implicar quimioterapia (Anca-Narcisa Neagu et al., 2021).

Técnicas proteómicas y el papel del laboratorio clínico

Electroforesis bidimensional (2DE)

Esta técnica separa las proteínas en función de su carga eléctrica (isoelectric point, pI) y su tamaño molecular mediante dos dimensiones de separación: la primera dimensión es la sioelectroenfoque (IEF), donde las proteínas se separan según su punto isoeléctrico (pI), y la segunda dimensión es la electroforesis en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE), donde las proteínas se separan según su peso molecular (Diana Gutiérrez Campos, 2021).

Permite identificar diferencias en el perfil proteico entre tejido canceroso y normal, así como entre diferentes subtipos de cáncer de mama. Se pueden identificar biomarcadores potenciales para diagnosticar, pronosticar y predicción de respuesta al tratamiento (14).

Espectrometría de masas

Esta técnica identifica proteínas midiendo la masa de sus péptidos constituyentes. Los péptidos se ionizan y se aceleran en un campo eléctrico para luego ser separados según su relación masa-carga (m/z) en un analizador de masas (Diana Gutiérrez Campos, 2021).

Permite la identificación de proteínas específicas y modificaciones post-traduccionales asociadas con el cáncer de mama. La espectrometría de masas puede utilizarse en combinación con otras técnicas, como la cromatografía líquida (LC-MS/MS), para analizar muestras de tejido, fluidos corporales o cultivos celulares (Diana Gutiérrez Campos, 2021).

Proteómica cuantitativa

Esta técnica permite cuantificar las diferencias en la expresión de proteínas entre diferentes condiciones, como tejido sano y canceroso, o entre diferentes subtipos de cáncer de mama (Diana Gutiérrez Campos, 2021).

Se utiliza para identificar proteínas que están sobreexpresadas o subexpresadas en el cáncer de mama en comparación con tejido sano, lo que puede proporcionar información sobre los mecanismos subyacentes de la enfermedad y ayudar a identificar posibles objetivos terapéuticos (Diana Gutiérrez Campos, 2021).

Arrays de anticuerpos

Estas plataformas permiten detectar múltiples proteínas simultáneamente en una muestra utilizando anticuerpos específicos (Diana Gutiérrez Campos, 2021).

Se utilizan para detectar la expresión de proteínas relacionadas con el cáncer de mama en muestras de tejido, sangre u otros fluidos corporales. Los Arrays de anticuerpos pueden ayudar en el descubrimiento de biomarcadores para diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la enfermedad (Zeidan et al., 2015).

Avances: biomarcadores proteómicos específicos para la detección temprana

La detección temprana del cáncer de mama es fundamental para mejorar el pronóstico y la supervivencia de los pacientes. Los biomarcadores proteómicos pueden desempeñar un papel importante en este proceso al permitir la identificación de cambios moleculares asociados con la enfermedad en etapas tempranas.

Proteína P53

La aplicación p53 es un supresor tumoral que regula la proliferación celular y la apoptosis. Las mutaciones en el gen TP53 que codifica esta proteína son comunes en varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de mama.

La sobreexpresión de p53 y las mutaciones en este gen se han asociado con el cáncer de mama en etapas tempranas. La detección de p53 anormal en tejido mamario puede indicar la presencia de células cancerosas, lo que la convierte en un biomarcador potencial para la detección temprana (Zhu et al., 2023).

Receptores de estrógeno (ER), progesterona (PR) Y HER2

Estos receptores son proteínas que se encuentran en la superficie de las células mamarias y regulan su crecimiento y división celular. Las alteraciones en la expresión de estos receptores están asociadas con diferentes subtipos de cáncer de mama.

La detección de la expresión anormal de ER, PR Y HER2 en biopsias de tejido mamario puede ayudar a clasificar y subtipificar el cáncer de mama, lo que facilita la selección del tratamiento adecuado. Además, la ausencia de estos receptores en ciertos subtipos de cáncer de mama, como el triple negativo, también puede ser un indicador de malignidad (Zhu et al., 2023).

Mucina 1 (MUC1)

MUC1 es una glicoproteína que se sobreexpresa en varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de mama. Se encuentra en la superficie de las células cancerosas y esta implicada en la invasión y metástasis (Zhu et al., 2023).

La detección de niveles elevados de MUC1 en suero o tejido mamario se ha asociado con el cáncer de mama en etapas tempranas. Se ha investigado su utilidad como biomarcador para la detección precoz y el pronóstico de la enfermedad (Zhu et al., 2023).

Proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK)

Las vías de señalización de MAPK están implicadas en la regulación del crecimiento celular, la diferenciación y la supervivencia. Las mutaciones y la sobreexpresión de proteínas de esta vía se han asociado con el cáncer de mama.

La detección de biomarcadores proteómicos asociados con la vía de señalización de MAPK en muestras de tejido mamario puede proporcionar información sobre la actividad celular anormal y ayudar en la detección temprana del cáncer de mama (Duffy et al., 2016).

Limitaciones: reproductibilidad y sensibilidad

Aunque los biomarcadores proteómicos pueden ser prometedores para la detección de cáncer de mama, también presentan ciertas limitaciones en términos de reproductibilidad y sensibilidad.

La reproducibilidad de las pruebas proteómicas puede verse afectada por la variabilidad técnica en diferentes etapas del proceso, como la recolección y procesamiento de muestras, la preparación de las muestras, la ejecución de las pruebas y el análisis de datos. Además, de la variabilidad técnica, también existe una variabilidad biológica inherente entre individuos, lo que puede afectar la reproducibilidad de los resultados proteómicos. Esta variabilidad puede deberse a diferencias en la expresión génica, el estado de salud, la edad u otros factores biológicos (Yang Woo Kwon et al., 2021).

La sensibilidad de los biomarcadores proteómicos puede ser un desafío en la detección temprana del cáncer de mama, especialmente en etapas muy tempranas de la enfermedad donde las concentraciones de biomarcadores pueden ser muy bajas. La presencia de otras condiciones médicas, como inflamación, infección u otras enfermedades, puede afectar la sensibilidad de los biomarcadores proteómicos ya que pueden producir cambios en los perfiles proteómicos que dificultan la detección específica del cáncer de mama (Andrew Macklin et al., 2020).

Algunos subtipos específicos de cáncer de mama pueden ser más difíciles de detectar utilizando biomarcadores proteómicos debido a la heterogeneidad molecular de la enfermedad y las diferencias en la expresión de proteínas entre otros subtipos (Andrew Macklin et al., 2020).

Especificidad

La capacidad de las técnicas proteómicas para diferenciar entre subtipos específicos de cáncer de mama puede verse limitada por la heterogeneidad molecular de la enfermedad y las diferencias en la expresión de proteínas entre estos subtipos. Las técnicas proteómicas pueden generar falsos positivos debido a la presencia de proteínas sobreexpresadas no específicas o modificaciones post-traduccionales que no están necesariamente relacionadas con el cáncer de mama (Jayanti Mishra et al., 2020).

Validación clínica

La validación clínica de los biomarcadores proteómicos es un paso crucial para determinar su utilidad en la práctica clínica. Sin embargo, la falta de estudios de validación clínica adecuados puede limitar la confianza en la utilidad y precisión de estos biomarcadores. Los estudios de validación clínica deben incluir grandes cohortes de pacientes con muestras bien caracterizadas y seguir estándares rigurosos para garantizar la reproducibilidad y la generalización de los resultados (Jayanti Mishra et al., 2020).

Costo y accesibilidad

Algunas tecnologías proteómicas pueden ser costosas y requerir equipos especializados y personal altamente capacitado, lo que puede limitar su acceso en entornos clínicos con recursos limitados. La implementación de biomarcadores proteómicos en la práctica clínica también puede requerir cambios en la infraestructura de los procesos clínicos existentes, lo que puede representar desafíos adicionales (Klára Brožová et al., 2023).

Discusión

La proteómica ha emergido como una herramienta crucial en la investigación del cáncer de mama, permitiendo una comprensión más profunda de las alteraciones moleculares subyacentes en esta enfermedad. Al conceptualizar su aplicación en este campo disciplinario, es esencial comprender cómo la proteómica se ha utilizado para identificar biomarcadores, aclarar vías de señalización clave y desarrollar terapias más precisas. Sin embargo, también es importante reconocer las limitaciones y los desafíos que persisten en este ámbito. Los avances en proteómica

han permitido la identificación de perfiles proteicos específicos asociados con diferentes subtipos de cáncer de mama, lo que ha llevado a una mejor estratificación de pacientes y una atención más personalizada. Por ejemplo, mediante técnicas avanzadas de espectrometría de masas y análisis bioinformáticos, los investigadores han identificado biomarcadores proteicos que pueden predecir la respuesta al tratamiento y el pronóstico del paciente.

No obstante, es importante destacar que la aplicación de la proteómica en el cáncer de mama también enfrenta desafíos significativos. Uno de los principales obstáculos es la complejidad y la heterogeneidad de las muestras biológicas, lo que puede dificultar la identificación de biomarcadores robustos. Además, la variabilidad técnica entre los diferentes métodos de análisis proteómico puede afectar la reproducibilidad de los resultados y la comparabilidad entre estudios. Comparando con investigaciones anteriores, se observa un progreso sustancial en la profundidad y la precisión de los análisis proteómicos aplicados al cáncer de mama. Los estudios previos se centraban en la identificación de proteínas individuales o vías de señalización específicas, mientras que los enfoques actuales utilizan técnicas más sofisticadas para analizar el proteoma completo y su dinámica en condiciones normales y patológicas.

En resumen, la proteómica ha revolucionado nuestra comprensión del cáncer de mama al permitir la identificación de biomarcadores predictivos, la aclaración de vías de señalización clave y el desarrollo de terapias más precisas. Aunque persisten desafíos técnicos y biológicos, los avances en esta área continúan impulsando la investigación y el tratamiento de esta enfermedad devastadora.

Conclusiones

La aplicación de la proteómica en el diagnóstico del cáncer de mama ha representado un avance prometedor hacia la detección temprana y personalizada de esta enfermedad. Al analizar el perfil proteico de muestras biológicas, como la sangre o el tejido mamario, se pueden identificar biomarcadores específicos que permiten detectar la enfermedad en etapas más tempranas, cuando las opciones de tratamiento son más efectivas. Esta capacidad de detectar la enfermedad en su fase inicial podría revolucionar los programas de detección y mejorar significativamente las tasas de supervivencia.

Sin embargo, a pesar de los avances, la aplicación clínica de la proteómica en el diagnóstico del cáncer de mama enfrenta desafíos significativos en términos de validación y reproducibilidad de resultados. La complejidad de los perfiles proteicos, la variabilidad biológica y las limitaciones técnicas en la identificación y cuantificación de proteínas pueden dificultar la obtención de resultados consistentes entre diferentes estudios y laboratorios. Esta falta de estandarización y reproducibilidad representa un obstáculo importante para la traducción de los hallazgos proteómicos en herramientas clínicas confiables y ampliamente utilizadas.

Para superar estos desafíos, se requiere una integración multidisciplinaria y tecnológica que combine la experiencia en proteómica con la bioinformática, la biología molecular y la medicina clínica. Es necesario desarrollar nuevas estrategias analíticas y plataformas tecnológicas que mejoren la sensibilidad, especificidad y robustez de los análisis proteómicos. Además, se necesita un enfoque colaborativo entre investigadores, clínicos y reguladores para establecer estándares de calidad, validar biomarcadores y facilitar la transición de la investigación básica a la práctica clínica. Solo a través de esta colaboración y avances tecnológicos continuos será posible aprovechar todo el potencial de la proteómica en el diagnóstico y manejo del cáncer de mama.

Referencias bibliográficas

- Anca-Narcisa Neagu, Danielle Whitham, Emma Buonanno, Avalon Jenkins, Teodora Alexa-Stratulat, Bogdan Ionel Tamba, & Costel C Darie. (2021, September 15). *Proteomics and its applications in breast cancer*. PubMed Central. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8493401/>
- Andrew Macklin, Shahbaz Khan, & Thomas Kislinger. (2020, May 24). *Recent advances in mass spectrometry based clinical proteomics: applications to cancer research*. Clinical Proteomic. <https://doi.org/10.1186/s12014-020-09283-w>
- Barzaman, K., Karami, J., Zarei, Z., Hosseinzadeh, A., Kazemi, M. H., Moradi-Kalbolandi, S., Safari, E., & Farahmand, L. (2020). Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *International Immunopharmacology*, 84, 106535. <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2020.106535>
- Corti, G., Buchet, R., Magrini, A., Ciancaglini, P., Mebarek, S., & Bottini, M. (2024). The surface proteomic profile of serum extracellular vesicles as a diagnostic and prognostic tool in breast cancer. *Current Opinion in Physiology*, 37, 100734. <https://doi.org/10.1016/J.COPHYS.2023.100734>
- Diana Gutiérrez Campos. (2021, July). *Técnicas utilizadas en la proteómica*. ResearchGate. https://www.researchgate.net/publication/353170170_Monografía_-_Técnicas_utilizadas_en_la_proteómica
- Duffy, M. J., O'Donovan, N., McDermott, E., & Crown, J. (2016). Validated biomarkers: The key to precision treatment in patients with breast cancer. *The Breast*, 29, 192–201. <https://doi.org/10.1016/J.BREAST.2016.07.009>
- Fadi M. Alkabban, Gopal Menon, & Troy Ferguson. (2024, February 25). *Breast Cancer*. National Center for Biotechnology Information. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>
- García-Redondo, M., Pareja López, Á., López Ruiz, N., & Rodríguez Alonso, J. M. (2023). Cáncer de mama: nueva clasificación molecular. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 36(2), 100352. <https://doi.org/10.1016/J.SENOL.2021.04.002>
- Jayanti Mishra, Bhumika Kumar, Monika Targotra, & P. K. Sahoo. (2020, October 27). *Advanced and futuristic approaches for breast cancer diagnosis*. SpringerOpen. <https://fjps.springeropen.com/articles/10.1186/s43094-020-00113-2>
- Klára Brožová, Brigitte Hantusch, Lukas Kenner, & Klaus Kratochwill. (2023, February 20). *Spatial Proteomics for the Molecular Characterization of Breast Cancer*. Proteomes. <https://doi.org/10.3390/proteomes11020017>
- Lee, Y., Ni, J., Beretov, J., Wasinger, V. C., Graham, P., & Li, Y. (2023). Recent advances of small extracellular vesicle biomarkers in breast cancer diagnosis and prognosis. *Molecular Cancer*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01741-x>
- Mardamshina, M., & Geiger, T. (2017). Next-Generation Proteomics and Its Application to Clinical Breast Cancer Research. *The American Journal of Pathology*, 187(10), 2175–2184. <https://doi.org/10.1016/J.AJPATH.2017.07.003>
- Michael A. Gillette, Connie R. Jimenez, & Steven A. Carr. (2024, February 23). *Clinical Proteomics: A Promise Becoming Reality*. PubMed Central. <https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2023.100688>
- Oleg Tutanov, Ksenia Proskura, Roman Kamyshinsky, Tatiana Shtam, Yuri Tsentalovich, & Svetlana Tamkovich. (2022, October 27). *Proteomic Profiling of Plasma and Total Blood*

- Exosomes in Breast Cancer: A Potential Role in Tumor Progression, Diagnosis, and Prognosis*. *Frontiers in Oncology*. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.580891>
- Rodrigo Reyes Hernández, & Laura Pimentel Salazar. (2022, January). *¡Proteínas al descubierto! Un vistazo biotecnológico a la proteómica mundial y nacional*. ResearchGate. https://www.researchgate.net/publication/378115768_Proteinas_al_descubierto_Un_vistazo_biotecnologico_a_la_proteomica_mundial_y_nacional
- Rui An, Haitao Yu, Yanzhong Wang, Jie Lu, Yuzhen Gao, Xinyou Xie, & Jun Zhang. (2022, August 22). *Integrative analysis of plasma metabolomics and proteomics reveals the metabolic landscape of breast cancer*. *Cancer & Metabolism*. <https://doi.org/10.1186/s40170-022-00289-6>
- World Health Organization. (2024, March 13). *Breast cancer*. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- Yang Woo Kwon, Han-Seul Jo, Sungwon Bae, Youngsuk Seo, Parkyong Song, Minseok Song, & Jong Hyuk Yoon. (2021, September 21). *Application of Proteomics in Cancer: Recent Trends and Approaches for Biomarkers Discovery*. *Frontiers in Medicine*. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.747333>
- Zeidan, B. A., Townsend, P. A., Garbis, S. D., Copson, E., & Cutress, R. I. (2015). Clinical proteomics and breast cancer. *The Surgeon*, 13(5), 271–278. <https://doi.org/10.1016/J.SURGE.2014.12.003>
- Zhu, Z., Lai, J., & Ding, X. (2023, August 18). *Advancing Breast Cancer Heterogeneity Analysis: Insights from Genomics, Transcriptomics and Proteomics at Bulk and Single-Cell Levels*. ProQuest. <https://www.proquest.com/docview/2856927403/9B73E8E65CB54864PQ/19?sourcetype=Scholarly%20Journals>