



# BRECANRISK

**TEST NO INVASIVO DE SUSCEPTIBILIDAD AL  
DESARROLLO DE CÁNCER DE MAMA**



 **SISTEMAS  
GENÓMICOS**

# ÍNDICE

1. ¿QUÉ ES BRECAN RISK®? _____	3
¿CÓMO SE REALIZA BRECAN RISK®? _____	4
VENTAJAS DE BRECAN RISK® _____	4
¿PARA QUIÉN ESTÁ INDICADO BRECAN RISK®? _____	5
2. BASES CIENTÍFICAS DE BRECAN RISK® _____	6
PUBLIBACIONES MÁS RELEVANTES _____	7
3. VALIDACIÓN CIENTÍFICA DE BRECAN RISK® _____	8
RESULTADOS _____	9
4. EXPERIENCIA SISTEMAS GENÓMICOS _____	9
NUESTROS PROYECTOS RELACIONADOS _____	10
ARTÍCULOS IMPORTANTES DEL GRUPO _____	11



# 1. ¿QUÉ ES BRECAN RISK®?

**BRECAN RISK®** es un **test no invasivo de susceptibilidad al desarrollo de cáncer de mama esporádico** que permite establecer el riesgo de desarrollar la enfermedad a lo largo de la vida de la mujer, permite estratificar a la población general y seleccionar a las mujeres de alto riesgo a desarrollar un cáncer de mama. Se trata de una **prueba personalizada** única que integra el mayor número de factores de riesgo en base a los descritos en la actualidad como estadísticamente significativos.

Los factores analizados son:

- 1 **Single Nucleotide Polymorphism (SNPs) modificadores de riesgo genético.**
- 2 **Historial familiar.**
- 3 **Resultado de la Densidad Mamográfica (DDM).**
- 4 **Otros factores reproductivos.**

# ¿CÓMO SE REALIZA BRECAN RISK®?

A partir de una simple **extracción de sangre**, un sencillo **cuestionario** y una **mamografía**, los expertos de Brecan Risk® obtienen información sobre los **datos demográficos y clínicos de la mujer**.

El estudio genético, que se realiza una **única vez en la vida de la mujer**, detecta polimorfismos genéticos, lo que permite la estratificación personalizada de la mujer según su riesgo de padecer cáncer de mama esporádico. Esto permite un **seguimiento personalizado y la determinación de pautas médicas según el tipo de riesgo**, beneficiando **la prevención individual y un diagnóstico precoz en el subgrupo de mujeres de mayor riesgo**.

## VENTAJAS DE BRECAN RISK®

### ANÁLISIS INTEGRAL



**Complementa la mamografía clásica e integra los principales factores de riesgo** relacionados con la susceptibilidad al desarrollo de cáncer de mama. Estos parámetros permiten obtener un **riesgo cuantificado** que dota al facultativo de un dato objetivo sobre el cual basar un **seguimiento completamente personalizado**.

### PRUEBA GENÉTICA ÚNICA



**El perfil genético no cambia a lo largo de la vida de la mujer**. El resto de factores estudiados varían con la edad y se puede reevaluar su riesgo si alguno de ellos se ve modificado.

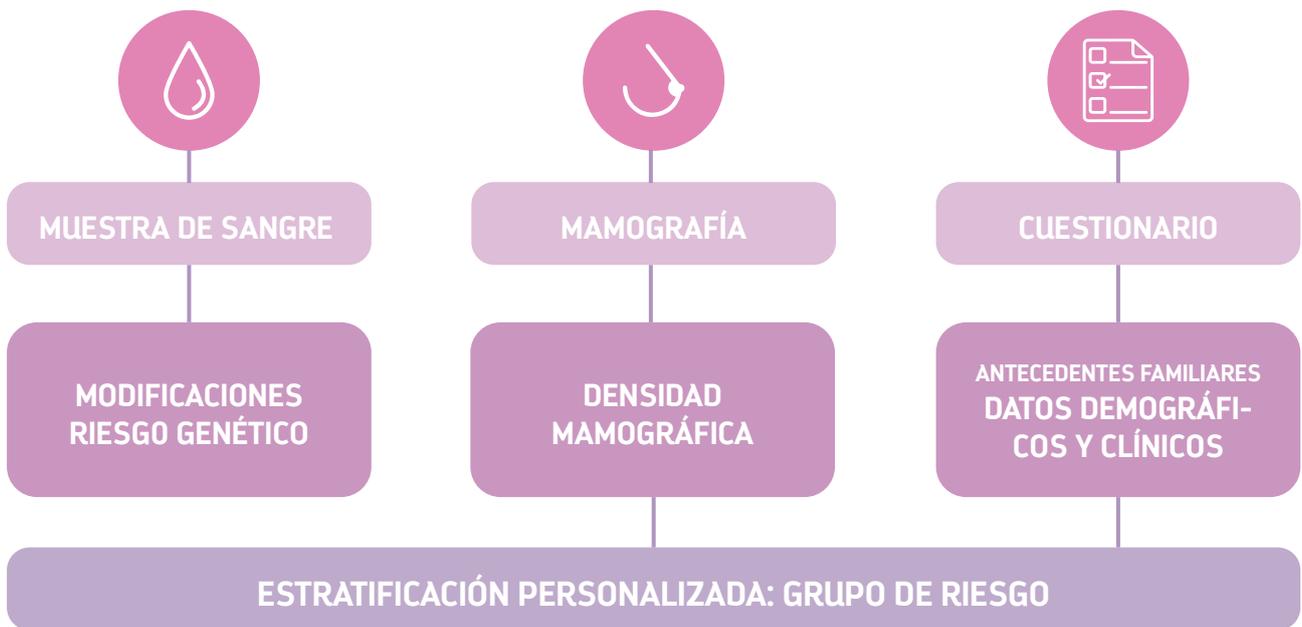
### PRECISIÓN



Un cribado más preciso beneficia a la **salud de la mujer**. La estratificación de la población general de mujeres según su riesgo al desarrollo de la enfermedad permitirá poder llevar a cabo un **seguimiento personalizado** según su grupo de riesgo. Permitiendo de esta manera poder **intensificar el control a aquellas que presenten un alto riesgo**.

# ¿PARA QUIÉN ESTÁ INDICADO BRECAN RISK®?

Mujeres sanas de la población general que quieran conocer su riesgo a desarrollar cáncer de mama esporádico.



RIESGO **ALTO**



RIESGO **MEDIO**



RIESGO **BAJO**  
por debajo del nivel basal



## 2. BASES CIENTÍFICAS DE BRECAN RISK®

**BRECAN RISK®** estratifica a las mujeres, a partir de la combinación del análisis de su perfil genético y de factores fenotípicos, incluyendo tanto factores reproductivos, como la densidad mamográfica y la historia familiar, con el fin de poder llevar a cabo un seguimiento personalizado.

Asumiendo que el riesgo basal de desarrollar cáncer de mama en población sana se sitúa en torno al 10%, el riesgo a lo largo de la vida (hasta 80 años) para una mujer que presenta una **combinación de SNPs determinada, el riesgo genético puede incrementar en 2 ó 3 veces el riesgo basal o reducirlo hasta la tercera parte.**

Brecan Risk® se basa en el **genotipado de más de 100 SNPs relacionados con susceptibilidad a padecer cáncer de mama.** Estos polimorfismos están relacionados con la modulación del riesgo tanto en familiares de portadores de mutación en los genes BRCA en relación con cáncer de mama familiar, como con el riesgo de cáncer de mama esporádico.

Estos SNPs han sido seleccionados a partir de estudios de asociación GWAS (Genome-Wide Association) previos presentados: el proyecto europeo **Estudio Oncológico Colaborativo de Genes-Ambiente (COGS), el Consorcio Internacional de Cáncer de Mama (BCAC) y el proyecto OncoArray.**

En 2013 se publicaron los resultados del estudio COGS sobre el estudio estadístico de una serie de polimorfismos genéticos relacionados con la susceptibilidad a padecer cáncer de mama, validados en una serie de aproximadamente **50.000 casos de cáncer de mama y 50.000 controles** (Michailidou et al, Nat Genet 2013). Posteriormente a este trabajo, el mismo consorcio (BCAC) ha publicado otros trabajos donde se determina el aumento de polimorfismos asociados a cáncer de mama (Michailidou et al, Nat gen 2015).

El estudio del **proyecto OncoArray** reveló polimorfismos asociados al cáncer de mama tras analizar la información genética de **275.000 mujeres**, 146.000 casos de cáncer de mama y 129.000 controles (Michailidou et al, Nat gen 2017).

Adicionalmente, el BCAC también ha relacionado ciertos **factores no genéticos** con la susceptibilidad a padecer la enfermedad: densidad mamaria, edad de menarquía, edad en los embarazos y edad del primer hijo, entre otros. **Una elevada densidad mamaria incrementa hasta tres veces el riesgo** de desarrollar tumores cancerígenos en mama, como se ha demostrado en numerosas publicaciones (Pollán et al., 2013).



# PUBLICACIONES MÁS RELEVANTES

**Michailidou K, Hall P, Gonzalez-Neira A, Ghoussaini M, Dennis J, Milne RL, et al., 2013**, *Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk*, Nat Genet, 45:353–61. 61e1-2

**Michailidou K, Beesley J, Lindstrom S, Canisius S, Dennis J, Lush MJ, Maranian MJ, Bolla MK, Wang Q, Shah M, Perkins BJ, Czene K, Eriksson M, et al., 2015**, *Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer*, Nat Genet, 47: 373-80. doi: 10.1038/ng.3242.

**Michailidou et al., 2017. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci, Nature 2; 551(7678):92-94**

**Pollán et al., Cancer Res 2013**, *Breast Mammographic density and risk of breast cancer according to tumor characteristics and mode of detection: a Spanish population-based case-control study* Cancer Research, 15:R9 <http://breast.cancerresearch.com/content/15/1/R9>

### 3. VALIDACIÓN CLÍNICA BRECAN RISK®



#### COLABORACIÓN CON DIVERSOS GRUPOS

HOSPITAL CLÍNICO DE VALENCIA, SERVICIO DE GINECOLOGÍA

HOSPITAL CLÍNICO DE VALENCIA, SERVICIO DE ONCOLOGÍA

CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLÓGICAS (CNIO): Programa de Genética del Cáncer Humano.

CENTRO NACIONAL DE GENOTIPADO: (CEGEN-Madrid).

PROGRAMA DE CRIBADO DE CÁNCER DE MAMA DE LA C. VALENCIANA: CSISP - FISABIO

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA: Instituto Universitario de Matemática Pura y Aplicada.



#### DISEÑO DE LA VALIDACIÓN

La validación clínica de BrecaRisk ha sido llevada a cabo en dos fases: una primera fase de estratificación genotípica en la que se analizaron los SNPs de una cohorte procedente de muestras del CNIO; y una segunda fase en la que se incluyó la integración de los datos genéticos y fenotípicos (Algoritmo BrecaRisk) de una cohorte conjunta de mujeres del Hospital Clínico de Valencia, así como del programa de Cribado de cáncer de mama de la Comunidad Valenciana.

En ambas fases las cohortes de trabajo han sido centradas en estudios caso/ control, realizándose, además, un estudio tanto prospectivo como retrospectivo durante la segunda fase de validación.

#### DOS FASES:

- Fase I de estratificación genotípica: Análisis de SNPs de susceptibilidad al cáncer de mama.
- Fase II Integración genotipo-fenotipo: Validación integración genotipo-fenotipo: Algoritmo BrecaRisk.

**DOS COHORTES de casos y controles:** Cohorte CNIO, Cohorte de mujeres procedentes del Hospital Clínico de Valencia y del programa de Cribado CCVV: Estudio ambiespectivo

**SEGUIMIENTO CLÍNICO** de los controles y casos retrospectivos de 3 a 7 años.



#### COHORTE MUESTRAL

**PRIMERA FASE: ESTRATIFICACIÓN GENOTÍPICA Cohorte CNIO**

**SEGUNDA FASE: INTEGRACIÓN GENOTIPO Y FENOTIPO Cohorte H.U. Clínico de Valencia y Programa Cribado CCVV**

**1675**

56% CASO  
44% CONTROL



**1103**

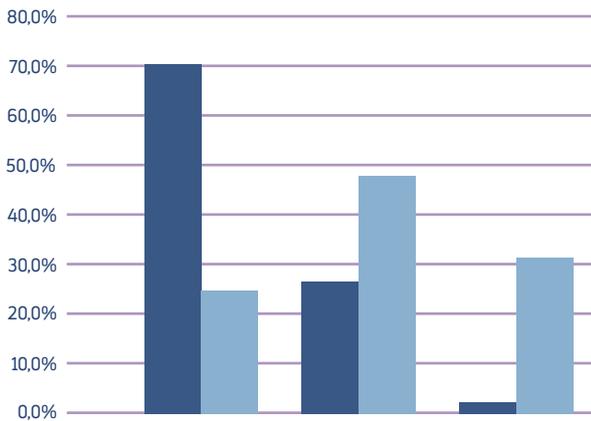
61% CASO  
39% CONTROL



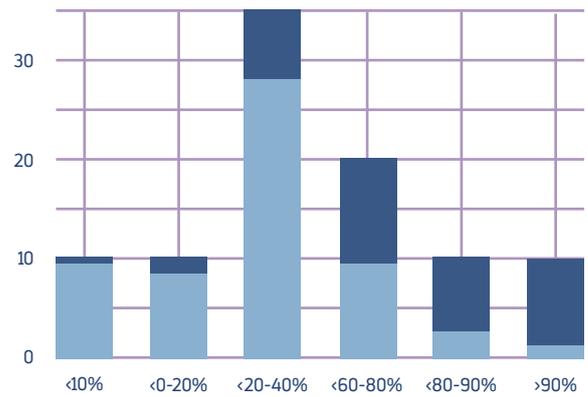
# RESULTADOS

- El 70% de los casos fueron estratificados como de alto riesgo por el algoritmo BrecaRisk frente al 2,26% de los casos en la categoría de bajo Riesgo
- La prueba identifica a un 20,5 % de mujeres sanas de alto riesgo y permite hacerles un seguimiento individualizado.

- Los deciles de los extremos presentaron una proporción inversa en la distribución de casos y controles : el primer decil incluía el 9% de controles frente al 1% de casos (Odds ratio 0.097 y p-value 1.86E-08) mientras que el último decil incluía el 1% de controles frente al 9% de casos ( Odds ratio 12.9 y p-value 3.43E 07)



Distribución casos/ controles de las cohortes de segunda fase: Cohorte H.U. Clínico de Valencia y Cohorte Programa de Cribado CCVV



■ CASOS  
■ CONTROLES

Distribución de casos y controles estratificados con Breca Risk divididos en deciles : Cohorte H.U. Clínico de Valencia y Cohorte Programa de Cribado CCVV

## 4. EXPERIENCIA SISTEMAS GENÓMICOS

Sistemas Genómicos acumula más de 20 años de trayectoria en el campo de la biología molecular, bioinformática, medicina y genética. Un equipo multidisciplinar que comparte señas de identidad como son la vocación por el paciente, pasión por la innovación tecnológica, humanización del tratamiento y creencia en la medicina personalizada como futuro de la medicina.

# NUESTROS PROYECTOS RELACIONADOS

## **BRECAN RISK II. Ampliación y optimización de BrecaRisk.**

Financiación privada (2018-2019). El objetivo global del estudio es la validación clínica del sistema de prevención y screening para la estratificación y selección de pacientes de alto riesgo a padecer cáncer de mama con el fin de realizar un seguimiento dirigido mediante la determinación de marcadores circulantes de detección precoz.

## **BRECAN RISK I. Nuevo sistema de estratificación de riesgo y detección precoz basados en marcadores moleculares en cáncer de mama.**

Convocatoria IVACE pyme en colaboración con INCLIVA y fondos FEDER (2017-2018). El objetivo global del estudio es la validación clínica de un nuevo sistema de prevención y screening para la estratificación y selección de pacientes de alto riesgo a padecer cáncer de mama con el fin de realizar un seguimiento dirigido mediante la determinación de marcadores circulantes de detección precoz con el fin de realizar un seguimiento individualizado.

## **LIFE. Desafío integral al cáncer de mama.**

Convocatoria Innpronta, expediente IPT-20111027 (2011-2014). LIFE es un proyecto de investigación que aborda la problemática del cáncer de mama, un reto tecnológico y sanitario de primera magnitud. Sistemas genómicos trabaja en la identificación de marcadores de diagnóstico precoz mediante miRNAs circulantes y por otro lado en variantes de respuesta a tratamiento en pacientes con tumores triples negativos. Durante esta anualidad, y última de proyecto, Sistemas genómicos ha validado la firma de miRNAs que indica presencia o ausencia de tumor en 200 pacientes con tumores de mama y 200 controles.

## **IMAGENOMICS. Smart Diagnostic Imaging and GeNomic platfOrm.**

(2014-2015) Convocatoria AEESD, Expediente TSI-100104-2014-177. Proyecto colaborativo entre Bilbomática, Eresa y Sistemas Genómicos. IMAGENOMICS consiste en el desarrollo de una plataforma de ayuda al diagnóstico mediante información genética empleando procesamiento de datos en el entorno Cloud Computing. La plataforma abastecerá una base de conocimiento de alteraciones genómicas y un repositorio de datos clínico-genómicos de paciente, facilitando la interoperabilidad entre sistemas diversos y adoptando estándares de salud. Se ha diseñado y desarrollado la modelización que permitirá almacenar y gestionar con éxito grandes repositorios de datos biomédicos.

## **DESIREE. Decision Support and Information Management System for Breast Cancer.**

Programa Horizon2020. PHC-30-2015 subcall of H2020-PHC-2015-single-stage (2016-2019). Proposal number: 690238.

Este Proyecto tiene como objetivo principal el abordaje de las dificultades que se dan en el día a día en las unidades de cáncer de mama, incluyendo la complejidad de la enfermedad que dificulta en la gran mayoría de casos la toma de decisiones y el elevado número de pacientes y datos disponibles en esta era digital. Este abordaje se plantea a través de un ecosistema software basado en la web para ofrecer una gestión personalizada, colaborativa y multidisciplinar del cáncer de mama. Se creará un modelo digital con herramientas analíticas visuales que incorporará variables relevantes para la toma de decisiones así como novedosas fuentes de información y biomarcadores de diagnóstico y pronóstico para la caracterización del tumor proveyendo una vista holística de cada paciente.

# ARTÍCULOS RELEVANTES DEL GRUPO



Escanea y accede a nuestro artículo científico



## COMBINATION OF PHENOTYPE AND POLYGENIC RISK SCORE IN BREAST CANCER RISK EVALUATION IN THE SPANISH POPULATION:

A case –control study. Triviño JC, Ceba A, Rubio-Solsona E, Serra D, Sanchez-Guiu I, Ribas G, Rosa R, Cabo M, Bernad L, Pita G, Gonzalez-Neira A, Legarda G, Diaz JL, García-Vigara A, Martínez-Aspas A, Escrig M, Bermejo B, Eroles P, Ibáñez J, Salas D, Julve A, Cano A, Lluch A, Miñambres R, Benitez J. BMC Cancer Julio 2020



Escanea y accede a nuestro artículo científico



## PREDICCIÓN DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN MUJERES SANAS DE POBLACIÓN ESPAÑOLA BASADO EN EL ESTUDIO DE VARIANTES GENÉTICAS.

R. Miñambres H., G. Pita Macpherson, M. I. Sánchez G., D. Serra E., R. Rosa F., E. Rubio S. S. Palacios Gil-Antuñano, A. Llanaez-F., P. Ignacio M., S. Hoyas C., A. Lluch H., A. Cano S., A. González-Neira, J. C. Triviño P., J. Benítez O. Rev Sen Patol Mam. 2019 / Jul-Sept 32(3) 94-99

## ALMOST 2% OF SPANISH BREAST CANCER FAMILIES ARE ASSOCIATED TO GERMLINE PATHOGENIC MUTATIONS IN THE ATM GENE.

Tavera-Tapia A, Pérez-Cabornero L, Macías JA, Ceballos MI, Roncador G, de la Hoya M, Barroso A, Felipe-Ponce V, Serrano-Blanch R, Hinojo C, Miramar-Gallart MD, Urioste M, Caldés T, Santillan- Garzón S, Benitez J, Osorio A. Breast Cancer Res Treat. 2017 / Feb: 161(3): 597-604.

## FREQUENCY OF GERMLINE DNA GENETIC FINDINGS IN AN UNSELECTED PROSPECTIVE COHORT OF TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER PATIENTS PARTICIPATING IN A PLATINUM-BASED NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY TRIAL.

González-Rivera M, Lobo M, López-Tarruella S, Jerez Y, del Monte-Millán M, Massarrah T, Ramos- Medina R, Ocaña I, Picornell A, Garzón SS, Pérez-Cabornero L, García-Saenz JA, Gómez H, Moreno F, Márquez-Rodas I, Fuentes H, Martín M. Breast Cancer Res Treat / 2016 Apr: 156 (3): 507-515.

## MICRORNA DEREGLATION IN TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER REVEALS A ROLE OF MIR-498 IN REGULATING BRCA1 EXPRESSION.

Matamala N, Vargas MT, González-Cámpora R, Arias JI, Menéndez P, Andrés-León E, Yanowsky K, Llanaez-Folgueras A, Miñambres R, Martínez-Delgado B, Benítez J. Oncotarget. 2016 / Feb: 7(15): 20068-20079.

## TUMOR MICRORNA EXPRESSION PROFILING IDENTIFIES CIRCULATING MICRORNAS FOR EARLIER BREAST CANCER DETECTION.

Matamala N, Vargas MT, González-Cámpora R, Miñambres R, Arias JI, Menéndez P, Andrés-León E, Gómez-López G, Yanowsky K, Calvete-Candenas J, Inglada-Pérez L, Martínez-Delgado B, Benítez J. Clin Chem. 2015 / June: 61(8): 1098-1106.

# SISTEMAS GENÓMICOS



Desarrollado en colaboración con:  
CNIO Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas  
CEGEN Centro Nacional de Genotipado  
HCUV Hospital Clínico Universitario de Valencia  
UPV Universitat Politècnica de València

Prueba patentada y protegida  
Internacionalmente

Proyecto financiado por convocatoria IVACE pyme en  
colaboración con INCLIVA.  
Plazo Enero 2017 -Diciembre 2017



INSTITUTO VALENCIANO DE  
COMPETITIVIDAD EMPRESARIAL



**UNIÓ EUROPEA**  
Fons Europeu de  
Desenvolupament Regional