



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

**“Estudio del transcriptoma del cáncer gástrico para la
búsqueda de perfiles de expresión génica asociados a
pronóstico”**

Tesis para optar el título profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

Presentado por:

Mariana Belén Velásquez Sotomayor (0000-0003-3418-4090)

Jose Ricardo Asurza Montalva (0000-0003-3987-0049)

Asesor:

Ramses Salas Asencios (0000-0002-4075-1736)

Lima – Perú

2022

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 4 de marzo de 2022.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Mg. Fulton Paul Rivera Albinagorta	<input type="checkbox"/>
Miembro: Méd. Junior Smith Torres Román	
Miembro: Méd. Juan Jesús Huaccho Rojas	

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:
ESTUDIO DEL TRANSCRIPTOMA DEL CÁNCER GÁSTRICO PARA LA BÚSQUEDA DE PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA ASOCIADOS A PRONÓSTICO

Presentada por los estudiantes:
MARIANA BELÉN VELÁSQUEZ SOTOMAYOR y JOSE RICARDO ASURZA MONTALVA
 Para optar el título de médico cirujano.

Asesorados por: Mg. RAMSES SALAS ASENCIOS

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado el desempeño de los estudiantes de pregrado de la carrera Medicina Humana en la sustentación, concluyen de manera unánime (x) por mayoría simple () calificar a:

Tesis: MARIANA BELÉN VELÁSQUEZ SOTOMAYOR			Nota (en letras): 16 (dieciséis)
Aprobado ()	Aprobado - Muy buena (x)	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()
Tesis: JOSE RICARDO ASURZA MONTALVA			Nota (en letras): 16 (dieciséis)
Aprobado ()	Aprobado - Muy buena (x)	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



Mg. Fulton Paul Rivera Albinagorta
 Presidente del Jurado



Mg. RAMSES SALAS ASENCIOS
 Asesor



Méd. Junior Smith Torres Román
 Miembro 1



Méd. Juan Jesús Huaccho Rojas
 Miembro 2

"Estudio del transcriptoma del cáncer gástrico para la búsqueda de perfiles de expresión génica asociados a pronóstico"

Mariana Belén Velásquez Sotomayor¹, <https://orcid.org/0000-0003-3418-4090>

Jose Ricardo Asurza Montalva¹, <https://orcid.org/0000-0003-3987-0049>

Ramses Salas Asencios¹ <https://orcid.org/0000-0002-4075-1736>

Anthony Vladimir Campos Segura², <https://orcid.org/0000-0002-5412-3191>

Obert Marín Sánchez³, <https://orcid.org/0000-0003-2912-1191>

Alexis Germán Murillo Carrasco⁴, <https://orcid.org/0000-0002-7372-2608>

César Alexander Ortiz Rojas^{5,6*}, <https://orcid.org/0000-0003-3420-803X>

¹ Escuela de Medicina Humana, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Científica del Sur. Lima, Perú.

² Laboratorio de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Naturales y Matemática. Universidad Nacional Federico Villarreal. Lima, Perú.

³ Departamento Académico de Microbiología Médica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

⁴ Centro de Investigaçã Translacional em Oncologia (LIM24), Departamento de Radiologia e Oncologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo and Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, São Paulo, Brasil

⁵ Center for Cell-Based Therapy, University of Sao Paulo, Ribeirão Preto, Brasil;

⁶Hematology Division, LIM31, Faculdade de Medicina, University of Sao Paulo, São Paulo, Brasil.

*Autor para la correspondencia: cesar.alexander04@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El cáncer gástrico (GC) ocupa el quinto lugar en incidencia y el cuarto en mortalidad en todo el mundo. La alta tasa de mortalidad en pacientes con CG requiere la investigación de nuevos biomarcadores que, junto con las clasificaciones moleculares actuales, mejoren la predicción de la supervivencia de los pacientes.

Objetivo: Identificar genes asociados consistentemente con el pronóstico en cáncer gástrico y generar un índice genético mediante el uso de base de datos de acceso público

Métodos: En este estudio, se realizó un análisis transcriptómico de cinco cohortes independientes para identificar genes consistentemente asociados con el pronóstico en GC. Para ello, se realizó un análisis del transcriptoma de tumores de cáncer gástrico (GC) a partir de base de datos públicas de cinco cohortes independientes para identificar genes consistentemente asociados con el pronóstico en el cáncer gástrico (GC). Como criterio de inclusión se consideró la disponibilidad de datos de supervivencia global de los pacientes. Los datos genéticos fueron descargados de las bases de datos Firebrowse (<http://firebrowse.org/>) y Gene Expression Omnibus del Centro Nacional de Información Biotecnológica (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>). Las cohortes se dicotomizaron en pacientes con alta o baja expresión génica utilizando el valor de corte óptimo calculado a partir de la curva ROC. Los genes asociados a pronóstico se identificaron luego del análisis de regresión de Cox y área bajo la curva (AUC) Con el objetivo de mejorar el poder de predicción, se modelaron escores de expresión génica a partir de los genes consistentemente asociados a pronóstico. Los scores de expresión génica (GES) se calcularon por suma ponderada utilizando el coeficiente de regresión de Cox β . Una vez identificado el mejor GES, se predijeron los procesos biológicos relacionados al GES mediante un análisis de enriquecimiento de vías biológicas (GSEA). Además, se predijo la complejidad del microambiente tumoral a partir de los datos del transcriptoma de los pacientes, mediante los algoritmos CIBERSORT, EPIC, xCell, MCP-counter y quanTIseq.

Resultados: Se encontraron 11 genes relacionados con la supervivencia de GC y se modelaron combinaciones ponderadas entre estos genes, encontrando un escore basado en 7 genes (GES7). El GES7 mostró ser eficiente en predecir pronóstico (TCGA. HR=2,03; 95% CI, 1.43- 2.86, $p=0.0001$; ACRG. HR=2,43; 95% CI, 1.76-3.35, $p<0.0001$; YUSH, HR=2,01; 95% CI, 1.53-2.64, $p<0.0001$; KUGH, HR=3.02, 95% CI, 1.48-6.14, $p=0.0023$; NCCS, HR=3.8, 95% CI, 2.24-6.44, $p<0.0001$; AUC > 0.5), y estuvo asociado a un fenotipo invasivo, microambiente tumoral rico en células estromales y baja infiltración de células del sistema inmune innato.

Conclusiones: En el presente estudio, creamos un escore basado en siete genes para GC que demostró ser eficiente en predecir pronóstico y validamos los hallazgos en cuadro conjuntos de datos. Considerando que la enfermedad es heterogénea, conocer el pronóstico exacto de un paciente con cáncer gástrico utilizando un escore basado en un conjunto de genes puede permitir una predicción más precisa.

Palabras clave: Expresión génica, pronóstico, cáncer gástrico, microambiente tumoral