



**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:

Tesisista: MARIANA BELÉN VELÁSQUEZ SOTOMAYOR			Nota (en letras): 16 (dieciséis)
Aprobado ( )	Aprobado - Muy buena (x)	Aprobado - Sobresaliente ( )	Desaprobado ( )
Tesisista: 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 Sotomayor<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3418-4090>

Jose Ricardo Asurza Montalva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3987-0049>

Ramses Salas Asencios<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4075-1736>

Anthony Vladimir Campos Segura<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5412-3191>

Obert Marín Sánchez<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2912-1191>

Alexis Germán Murillo Carrasco<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7372-2608>

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

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

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

<sup>3</sup> Departamento Académico de Microbiología Médica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

<sup>4</sup> 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

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

<sup>6</sup>Hematology Division, LIM31, Faculdade de Medicina, University of Sao Paulo, São Paulo, Brasil.

\*Autor para la correspondencia: [cesar.alexander04@gmail.com](mailto: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  $\beta$ . 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

## INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (GC) es responsable de más de un millón de casos nuevos en 2020 y de un estimado de 769.000 muertes, ocupando el quinto lugar en incidencia y el cuarto en mortalidad a nivel mundial (1). El adenocarcinoma gástrico es el subtipo más común, con más del 95% de los casos, siendo un grupo muy heterogéneo en cuanto a localización anatómica, subtipos histológicos y características moleculares (2,3). Aunque se han introducido una variedad de nuevos tratamientos contra el cáncer que han conducido a una mejora de la esperanza de vida en GC, el tratamiento estándar sigue siendo la resección quirúrgica, la quimioterapia y/o la radioterapia, con un tiempo medio de supervivencia de alrededor de 15 meses (3) y menos de 12 meses para las etapas avanzadas (4).

Se han realizado esfuerzos de secuenciación de alto rendimiento para caracterizar el panorama genómico del cáncer gástrico, permitiendo una mejor categorización de la heterogeneidad clínica entre los pacientes. El Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA, por sus siglas en inglés) desarrolló una sólida clasificación molecular e identificó vías reguladas y posibles impulsores de distintas clases de cáncer gástrico (3). Esta clasificación propone cuatro subtipos: tumores positivos para el virus de Epstein-Barr (VEB); tumores con inestabilidad de microsatélites (MSI); tumores genómicamente estables (GS); y tumores con inestabilidad cromosómica (NIC) (3). Del mismo modo, el Grupo Asiático de Investigación del Cáncer (ACRG) estableció subtipos moleculares clínicamente relevantes basados en el análisis de la expresión génica y de mutaciones. La clasificación ACRG describe cuatro subtipos moleculares relacionados con la progresión y el pronóstico de la enfermedad: MSI, transición epitelio-mesénquima (EMT), TP53 mutado y TP53 tipo salvaje (5). Aunque estas clasificaciones podrían ser valiosas para las decisiones clínicas, la estadificación del TNM (6) del American Joint Committee on Cancer (AJCC) sigue siendo el principal determinante pronóstico en GC. Dado que en algunos pacientes la enfermedad puede progresar inesperadamente a lo establecido por la clasificación TNM, aún está pendiente la aplicación clínica de los marcadores biológicos y moleculares como complementarios a la estadificación AJCC TNM para mejorar el pronóstico. Una posible razón para que esta aplicación aún no se haya expandido, es la falta de consenso sobre cómo incluir de manera eficiente en la rutina de laboratorio la determinación de mutaciones en TP53 (7), y la evaluación de la NIC (8) y del EMT (5). En este sentido, se han propuesto categorías de riesgo basadas en scores de expresión génica (9-14). La limitación de algunas de estas propuestas es el alto número de genes incluidos en las puntuaciones, lo que dificulta su uso potencial en la rutina clínica. El objetivo del presente trabajo fue 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

### Pacientes y perfiles de expresión génica

Este estudio analiza los datos clínicos y transcriptómicos disponibles públicamente para cinco cohortes de GC. En primer lugar, se incluyó la cohorte de cáncer gástrico The Cancer Genome Atlas (TCGA) (n = 345) (3) con datos de ARN-seq (tabla 1). Los datos clínicos y transcriptómicos fueron recuperados del portal de datos de Firebrowse (<http://firebrowse.org/>). A continuación, se incluyeron cuatro conjuntos de datos de transcriptomas basados en microarray: Grupo Asiático de Investigación del Cáncer (ACRG, [GSE66229](#), n = 297) (5), Hospital [de Separación de la Universidad de Yonsei \(YUSH, GSE84437](#), n = 433) (15), Hospital Guro de la Universidad de Corea (KUGH, [GSE26899](#), n = 93) (16) y el Centro Nacional del Cáncer de Singapur (NCCS, [GSE15459](#), n = 192) (17) (Tabla 1). Los datos transcriptómicos se obtuvieron de la base de datos Gene Expression Omnibus (GEO) ([www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)). Los datos del transcriptoma de la cohorte TCGA se generaron utilizando HiSeq 2000 (Illumina) e incluyeron información sobre 20 508 genes. Los datos de las cohortes ACRG y NCCS se generaron utilizando Human Genome U133 Plus 2.0 (Affymetrix), que contenía sondas para 23 520 genes, mientras que las cohortes YUSH y KUGH se generaron utilizando HumanHT-12 V3.0 (Illumina) que contenía sondas para 25 124 genes.

### Análisis estadísticos

Como se muestra en la Figura 1, las cohortes se dicotomizaron en grupos con expresión génica alta y baja después de calcular el valor de punto de corte óptimo utilizando la curva de características operativas del receptor (ROC) para los datos de supervivencia global. Luego, se calculó la regresión proporcional al riesgo univariable y multivariable de Cox. De acuerdo con la disponibilidad de datos, ajustamos la predicción del pronóstico con los siguientes factores de confusión posibles: edad (como variable continua), sexo, clasificación de Lauren, estadio T, estado N y M, sitio primario del tumor y subtipo molecular. Además, se consideran genes que generan una curva AUC > 0,5. Estos análisis se realizaron para cada gen en cada cohorte. Luego, se descubrieron genes consistentemente asociados con el pronóstico después de combinar los resultados de las cinco cohortes. Para mejorar la predicción del pronóstico de las firmas genéticas, modelamos las puntuaciones de expresión génica con los genes asociados consistentemente con el pronóstico probando todas las combinaciones posibles entre estos genes. Las puntuaciones se calcularon mediante la suma ponderada de los valores de expresión génica, utilizando el coeficiente  $\beta$  de la regresión de Cox según la siguiente fórmula:  $\text{score} = \text{Gene1}\beta_1 + \dots + \text{Genei}\beta_i$ . El valor  $\beta$  corresponde al coeficiente  $\beta$  combinado

calculado a partir de las cinco cohortes por gen y estimado mediante un modelo de efectos fijos y aleatorios según la heterogeneidad entre estudios. La heterogeneidad se evaluó utilizando el estadístico  $I^2$  de Higgin y la prueba Q de Cochran (18). Se consideró una puntuación altamente predictiva cuando el HR del análisis univariado era  $> 2$  ( $p < 0,05$ ), el HR del análisis multivariable  $> 1,5$  ( $p < 0,05$ ), la AUC  $> 0,5$ , la sensibilidad  $> 0,5$  y la especificidad  $> 0,5$ . Finalmente, para evaluar la capacidad de la puntuación para mejorar la clasificación del riesgo TNM del AJCC, se normalizaron los valores de la puntuación entre las cinco cohortes dividiendo por la mediana calculada para cada cohorte; luego, se estableció 0.9 y 1.1 como puntos de corte para definir categorías de puntajes bajos, intermedios y altos. Se realizaron gráficos de Kaplan-Meier (KM) para demostrar el poder de estratificación. Se utilizó la prueba de Mann-Whitney y la prueba exacta de Fisher para comparar las características clínicas y biológicas de los pacientes. Para comparar la expresión génica entre el tumor y los tejidos adyacentes normales, se realizó una comparación de muestras emparejadas en 32 pacientes (obtenida de [www.tsvdb.com](http://www.tsvdb.com)). Todos los cálculos se realizaron utilizando R 4.1.1 (El proyecto CRAN, [www.r-project.org](http://www.r-project.org)) software.

### **Enriquecimiento de las vías biológicas, evaluación de las firmas de las células del microambiente y sensibilidad a los medicamentos**

Para encontrar las razones biológicas de la capacidad de predicción de supervivencia de la puntuación, realizamos el análisis de enriquecimiento de conjuntos de genes (GSEA) utilizando el software del Broad Institute (<http://software.broadinstitute.org/gsea/index.jsp>). En nuestro análisis se incluyeron las bases de datos Gene Ontology (GO), Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) y Reactome. Las puntuaciones de enriquecimiento se calcularon sobre la base de las estadísticas de Kolmogorov-Smirnov analizadas para determinar la significación utilizando 1000 permutaciones. Además, la correlación de Pearson se utilizó como métrica para clasificar los genes. Una vía se consideró enriquecida cuando un valor p nominal y un valor q FDR fueron  $< 0,05$ . A continuación, para predecir la complejidad del microambiente tumoral en pacientes con diferentes puntuaciones, se evaluaron las firmas de células inmunes y estromales de las herramientas web CIBERSORT (19), EPIC (20), xCell (21), MCP-counter (22) y quanTlseq (23). Finalmente, decidimos explorar la respuesta farmacológica en células cancerosas gástricas con diferentes valores de puntuación. Para ello se calculó la puntuación de expresión génica en las siguientes líneas celulares de cáncer gástrico: AGS, FU97, GCIY, HGC-27, Hs-746T, IM-95, MKN45, MKN7, NCI-N87, NUGC-3, RERF-GC-1B, SNU-1, SNU-16, SNU-5, TG11TKB y 23-132-87. Los datos de expresión génica se obtuvieron de la base de datos Expression Atlas ([www.ebi.ac.uk/gxa/experiments/E-MTAB-2770/](http://www.ebi.ac.uk/gxa/experiments/E-MTAB-2770/)). Luego, correlacionamos las puntuaciones con la concentración inhibitoria 50 (IC50) para 448 fármacos (<https://www.cancerrxgene.org/>). Se consideró que los coeficientes rho de

Spearman  $> 0.25$  o  $< -0.25$  con  $p < 0,05$  identificaban las respuestas farmacológicas.

## RESULTADOS

### **La detección de genes relacionados con la supervivencia identificó un score basado en la expresión de 7 genes que es muy eficiente para estratificar la supervivencia en cáncer gástrico**

Para identificar los genes relacionados con la supervivencia en el cáncer gástrico (GC), se analizaron los datos del transcriptoma de cinco cohortes de GC (tabla 1). Se dicotomizaron las cohortes de acuerdo a la expresión génica mediante el uso de la curva ROC de supervivencia. Luego, se establecieron categorías de expresión alta y baja para cada gen en cada cohorte para la evaluación del pronóstico (Figura 1). Se identificaron 48 genes cuya alta expresión se relaciona con una supervivencia general corta (figura 2A). Además, 40 genes se asociaron consistentemente con supervivencia libre de enfermedad y sin recaída en cohortes de TCGA, ACRG y KUGH (Figura 2B). Al combinar estos resultados, identificamos 11 genes que podían predecir el pronóstico independientemente de las cohortes y los parámetros analizados (figura 2C). Estos genes están involucrados en una variedad de procesos biológicos como el transporte intracelular, la adhesión biológica, la organización cromosómica, el ciclo celular, la poliubiquitinación de proteínas y la regulación de la transducción de señales intracelulares (Figura 2C). Por otro lado, la alta expresión de tres genes se asoció con una supervivencia general favorable en las cinco cohortes, pero ninguna de ellas fue capaz de predecir una supervivencia larga sin enfermedad (SSE) o una supervivencia sin recaída (SSR) (figura 2D-E). Sobre la base de los 11 genes identificados, modelamos las puntuaciones de expresión génica mediante la prueba de todas las combinaciones únicas entre estos genes. Como resultado, 2047 puntuaciones se modelaron utilizando un coeficiente  $\beta$  agrupado por gen (Cifras complementarias 1-3). Después de aplicar la regresión de Cox y la discriminación de las AUC, 9 puntajes mostraron un poder mejorado de predicción de supervivencia en las cinco cohortes (Figura 2F). Seleccionamos el más parsimonioso que se basó en 7 genes, aquí referido como GES7, que se compone de *CCDC91*, *DYNC111*, *FAM83D*, *LBH*, *SLITRK5*, *WTIP* y *NAP1L3* (Figura 2G y Figura Suplementaria 4). Las gráficas de Kaplan-Meier que muestran el poder individual de estratificación de estos 7 genes se muestran en las Figuras Suplementarias 5-8.

Como se muestra en las Figuras 3A, nuestro GES7 fue altamente eficiente en la estratificación de la supervivencia general en pacientes con CG. Por lo tanto, los pacientes con GES7 alto tuvieron tasas de supervivencia claramente inferiores (mediana de  $OS_{TCGA} = 19,9$  vs. 69 meses, mediana de  $OS_{ACRG} = 27,5$  meses vs.



no alcanzado, mediana de  $OS_{YUSH} = 44$  meses vs. no alcanzado, mediana de  $OS_{KUGH} = 22,1$  meses vs. no alcanzado y mediana de  $OS_{NCCS} = 20,3$  meses vs. no alcanzado), con valores de AUC superiores a 0,5 hasta 5 años de seguimiento (figura 3B). En línea con estos resultados, se encontró que la covariabilidad GES7 con estimaciones puntiagudas de las relaciones generales de riesgo de supervivencia (HR) (Figura 3C). Además, los pacientes con GES7 alto tuvieron más probabilidad de recaída según el análisis de supervivencia sin enfermedad y sin recaída (figura 3D). Como se indica en la sección del método y en la figura 1, se realizó un análisis de regresión de Cox para todas las puntuaciones modeladas después de incluir variables clínicas relevantes para el pronóstico. El GES7 siguió siendo un marcador pronóstico relevante después de este ajuste, con HR = 1,75 para TCGA, 1,88 para ACRG, 2,01 para YUSH, 3,8 para KUGH y 3,59 para NCCS (figura 4 y figura 9 suplementaria). Curiosamente, demostramos que los subtipos moleculares de TCGA y ACRG no son variables de confusión, los pacientes con MSI fueron más frecuentes en la categoría baja de GES7 tanto en cohortes de TCGA como de ACRG (tabla complementaria 1-2). Asimismo, los subtipos CIN y GS de TCGA, y los subtipos EMT de ACRG, fueron más frecuentes en pacientes con GES7 alta. El subtipo molecular de EMT representa un fenotipo invasivo tumoral. Un subtipo molecular similar se describe en la cohorte de NCCS y se define como invasivo, y encontramos que casi todos los pacientes con GES7 alto pertenecen a esta categoría (tabla suplementaria 5). Cualquier otra variable clínica se asoció de forma consistente con el GES7 (tabla complementaria 1-5).

A pesar de las categorizaciones moleculares propuestas para GC, el sistema de estadificación TNM del AJCC sigue siendo el patrón de referencia para definir el pronóstico. En este sentido, se decidió evaluar la utilidad del GES7 en la recategorización de pacientes de los subgrupos AJCC TNM en una categoría de riesgo mejor ajustada. Con ese propósito, decidimos normalizar los valores de GES7 entre las cinco cohortes para encontrar puntos de corte que puedan aplicarse a todas las cohortes independientemente de las técnicas utilizadas para la medición de la expresión génica. Después de una simple normalización de 0 a 1, encontramos que los datos de ARN-seq (TCGA) tenían una distribución diferente en comparación con los conjuntos de datos de microarray (Figura Suplementaria 10A). Estas diferencias se corrigieron cuando se normalizaron los datos por mediana (Figura Suplementaria 10B). A continuación, para mejorar la precisión del GES7, establecimos tres categorías, baja, intermedia y alta, aplicando 0,9 y 1,1 puntos de corte para todas las cohortes. Con ello propusimos una estrategia integradora entre la estadificación AJCC TNM y el GES7 (tabla 2). Como se ve en la Figura 5A, las tres categorías de GES7 identificaron pacientes con diferentes tasas de supervivencia en la cohorte ACRG. Como era de esperar, la estadificación TNM del AJCC (7.<sup>a</sup> edición) también fue eficaz para distribuir a los pacientes en diferentes grupos de pronóstico (Figura 5B). Tras la integración de ambos sistemas, observamos una mejora en la identificación de

pacientes con riesgo adverso (Figura 5C). Considerando la categoría IIIA como intermedia para el pronóstico (mediana  $OS_{III A} = 68,1$  meses), y las categorías IIIB y IV como adversas (mediana  $OS_{II B} = 28,2$  meses y mediana  $OS_{IV} = 17,4$  meses), tuvimos que el GES7 reestructuró estos grupos mediante la formación de un grupo de riesgo adverso constituido por pacientes de IIIA, IIIB y IV (mediana  $OS_{adverso} = 25,2$  meses), quedando el resto de pacientes del grupo IV formando el grupo de riesgo muy adverso (mediana  $OS_{adverso} = 12,7$  meses) (Figura 5C-D). Esta mejora continua de 1 a 5 años de seguimiento (Figura 5E). Estos resultados se validaron en la cohorte TCGA, donde los grupos de riesgo adverso y muy adverso se diferenciaron claramente de los grupos intermedios y favorables en comparación con el sistema AJCC TNM solo (Figura complementaria 11A-E).

### **Valores elevados de GES7 predicen un fenotipo tumoral invasivo, con enriquecimiento del estroma tumoral y poca infiltración de células inmunitarias innatas**

Para explorar las explicaciones biológicas de la capacidad de pronóstico de GES7, evaluamos las vías biológicas enriquecidas en pacientes con GES7 alto. Como se muestra en la Figura 6A, 579 vías se enriquecieron constantemente en pacientes con GES7 alto. La principal vía enriquecida fue la activada por el TGF- $\beta$ , un importante agente fibrogénico que puede promover un fenotipo invasivo, inmunosupresión y una interacción entre las células tumorales y del estroma (24) (Figura 6C). De acuerdo con este resultado, se enriquecieron las vías relacionadas con la fibra elástica, lo que indica un fenotipo de motilidad. Asimismo, se inactivarían 12 procesos biológicos, destacando el procesamiento de antígenos y presentando vías relacionadas, prediciendo baja actividad del sistema inmunitario innato en estos tumores (Figura 6B y 6D). Probamos esta última hipótesis evaluando la asociación de GES7 con firmas de células inmunes y estromales en las cinco cohortes. Encontramos que los tumores con GES7 alto están enriquecidos con células estromales como fibroblastos asociados con el cáncer y tienen una presencia reducida de células inmunitarias innatas (Figura 12A complementaria). Finalmente, encontramos que las líneas celulares GC con alto GES7 responden bien al tratamiento in vitro con PAK\_5339, un fármaco que inhibe las quinasas 1 (PAK1) y 2 (PAK2) activadas por p21. La inhibición de PAK1 y 2 reduce la motilidad celular al modular la actividad del citoesqueleto (25). Además, otros medicamentos podrían ser valiosos para el tratamiento de pacientes con GES7 alto (Figura 12B complementaria).

## DISCUSION

Muchos estudios han demostrado que las firmas de expresión génica podrían mejorar notablemente la precisión predictiva en pacientes con CG (10,26). En este estudio, construimos una puntuación que consta de siete genes que es altamente eficiente para predecir las tasas de supervivencia. Tres de ellos, *WTIP*, *NAP1L3* y *CCDC91*, no han sido descritos previamente como predictores pronósticos en cáncer gástrico; aunque sus posibles implicaciones en la biología tumoral han sido estudiadas en otros cánceres (27–30). Por otro lado, las mutaciones *SLITRK5* (*SLIT* y *NTRK-like protein 5*) se han descrito como predictores de supervivencia prolongada en pacientes con GC con *TP53* en estado de tipo salvaje; sin embargo, no se cubrió el impacto de su expresión en el pronóstico (31). Por otro lado, la alta expresión de *DYNC111* (cadena intermedia de dineína citoplasmática) ya ha sido propuesta como marcador de mal pronóstico (32). Al modular al *P65*, *DYNC111* regula positivamente el eje *IL-6/STAT3*, promoviendo la proliferación y migración de células tumorales (33). *FAM83D* (Familia con similitud de secuencia 83 miembro D) (34) y *LBH* (Desarrollo elevado de la extremidad y del corazón) (35,36) se describieron previamente como marcadores pronósticos en el cáncer gástrico. Funcionalmente, *FAM83D* se localiza en el huso mitótico donde interactúa con un conjunto de proteínas ligadas al huso, incluidas *HMMR*, *TPX2* y *AURKA*, lo que contribuye a la progresión del tumor (37). Por otro lado, al regular al alza la integrina  $\alpha 5\beta 1$ , *LBH* puede activar la señalización de integrina/*FAK/Akt*, promoviendo así la proliferación e invasión de GC (35).

En apoyo de estos hallazgos, encontramos que los tumores con valores altos de *GES7* predicen la formación de fibras elásticas y la modulación de las interacciones con la matriz extracelular (ECM). La ECM es esencial para la interacción con las células estromales e inmunes en el microambiente tumoral (38). Por lo tanto, nuestra predicción de la composición del microambiente confirma un enriquecimiento de células estromales. Además, el proceso de presentación de antígenos endógenos se correlacionó negativamente con el *GES7*. Normalmente, los antígenos derivados de mutaciones específicas de tumores, o neoantígenos, deben mostrarse en la superficie de las células por *MHC-I* (*HLA-I*). Sin embargo, los tumores tienen múltiples mecanismos de escape para evadir el reconocimiento inmunológico (39). En este contexto, encontramos que los valores altos de *GES7* predicen la evasión inmune en los tumores GC.

Otra vía de señalización suprimida fue la vía de la replicación del ADN y del ciclo celular. Durante este proceso ocurren selecciones múltiples, no todas las selecciones son corregidas por el mecanismo de reparación del ADN, estos eventos dan lugar a defectos de reparación (40). Los defectos de reparación del ADN son causados por carcinógenos o producidos durante la destrucción celular descontrolada provocada por cambios durante el ciclo celular, estos defectos

provocan inestabilidad genómica y determinantes en protooncogenes y genes supresores de tumores. probablemente GES7 promueve estos defectos en la maquinaria de reparación del ADN y, por lo tanto, contribuiría al desarrollo de GC (41).

La estadificación del cáncer es una de las actividades fundamentales para clasificar a los pacientes con cáncer, definir el pronóstico y determinar los mejores enfoques de tratamiento (6). El sistema de estadificación TNM es un estándar en la clasificación de la enfermedad. Sin embargo, la 7ª edición del AJCC tuvo cambios en ciertos aspectos como el número de ganglios linfáticos regionales resecaados con metástasis histológicas en comparación con la 6ª edición. Los pacientes clasificados como estadio IV por T4/N3 en el sistema de la 6ª edición fueron reclasificados al estadio III en el sistema de la 7ª edición y tuvieron una supervivencia significativamente mejor que los que permanecieron en el estadio IV según la 7ª edición (42). En 2016 se publicó el sistema de estadificación AJCC 8th TNM para GC, que ha representado un avance en la categoría N, tiene homogeneidad de estadificación y reproducibilidad para la predicción de GC (43). Con la incorporación del GES7 observamos una mejora en la identificación de pacientes con riesgo adverso. El sistema de estadificación TNM se potenciará mediante la incorporación de biomarcadores y el GES7.

## **CONCLUSIÓN**

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

## **CONFLICTOS DE INTERÉS**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Kupfer SS. Gaining Ground in the Genetics of Gastric Cancer. *Gastroenterology.* 2017 Apr;152(5):926–8.
3. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014 Sep;513(7517):202–9.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
5. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim K-M, Ting JC, Wong SS, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med.* 2015 May;21(5):449–56.
6. Liu J-Y, Peng C-W, Yang X-J, Huang C-Q, Li Y. The prognosis role of AJCC/UICC 8th edition staging system in gastric cancer, a retrospective analysis. *Am J Transl Res.* 2018;10(1):292–303.
7. Malcikova J, Tausch E, Rossi D, Sutton LA, Soussi T, Zenz T, et al. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-update on methodological approaches and results interpretation. *Leukemia.* 2018 May;32(5):1070–80.
8. McGranahan N, Burrell RA, Endesfelder D, Novelli MR, Swanton C. Cancer chromosomal instability: therapeutic and diagnostic challenges. *EMBO Rep.* 2012 Jun 1;13(6):528–38.
9. Li J, Pu K, Li C, Wang Y, Zhou Y. A Novel Six-Gene-Based Prognostic Model Predicts Survival and Clinical Risk Score for Gastric Cancer. *Front Genet.* 2021;12:615834.
10. Shi J, Cheng C, Ma J, Liew C-C, Geng X. Gene expression signature for detection of gastric cancer in peripheral blood. *Oncol Lett.* 2018 Jun;15(6):9802–10.
11. Wang P, Wang Y, Hang B, Zou X, Mao J-H. A novel gene expression-based prognostic scoring system to predict survival in gastric cancer. *Oncotarget.* 2016 Aug 23;7(34):55343–51.

12. Zhu L, Wang H, Jiang C, Li W, Zhai S, Cai X, et al. Clinically applicable 53-Gene prognostic assay predicts chemotherapy benefit in gastric cancer: A multicenter study. *EBioMedicine*. 2020 Nov;61:103023.
13. Cheong J-H, Yang H-K, Kim H, Kim WH, Kim Y-W, Kook M-C, et al. Predictive test for chemotherapy response in resectable gastric cancer: a multi-cohort, retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2018 May;19(5):629–38.
14. Prognostic value of a 25-gene assay in patients with gastric cancer after curative resection - PubMed [Internet]. [cited 2022 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28790411/>
15. Kim DG, An JY, Kim H, Shin S-J, Choi S, Seo WJ, et al. Clinical Implications of Microsatellite Instability in Early Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2019 Dec;19(4):427–37.
16. Oh SC, Sohn BH, Cheong J-H, Kim S-B, Lee JE, Park KC, et al. Clinical and genomic landscape of gastric cancer with a mesenchymal phenotype. *Nat Commun*. 2018 May 3;9(1):1777.
17. Ooi CH, Ivanova T, Wu J, Lee M, Tan IB, Tao J, et al. Oncogenic Pathway Combinations Predict Clinical Prognosis in Gastric Cancer. *PLoS Genet*. 2009 Oct 2;5(10):e1000676.
18. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002 Jun 15;21(11):1539–58.
19. Newman AM, Liu CL, Green MR, Gentles AJ, Feng W, Xu Y, et al. Robust enumeration of cell subsets from tissue expression profiles. *Nat Methods*. 2015 May;12(5):453–7.
20. EPIC: A Tool to Estimate the Proportions of Different Cell Types from Bulk Gene Expression Data - PubMed [Internet]. [cited 2022 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32124324/>
21. Aran D, Hu Z, Butte AJ. xCell: digitally portraying the tissue cellular heterogeneity landscape. *Genome Biol*. 2017 Nov 15;18(1):220.
22. Becht E, Giraldo NA, Lacroix L, Buttard B, Elarouci N, Petitprez F, et al. Estimating the population abundance of tissue-infiltrating immune and stromal cell populations using gene expression. *Genome Biol*. 2016 Oct 20;17(1):218.
23. Finotello F, Mayer C, Plattner C, Laschober G, Rieder D, Hackl H, et al. Molecular and pharmacological modulators of the tumor immune contexture revealed by deconvolution of RNA-seq data. *Genome Med*. 2019 May 24;11(1):34.
24. Colak S, Ten Dijke P. Targeting TGF- $\beta$  Signaling in Cancer. *Trends Cancer*. 2017 Jan;3(1):56–71.

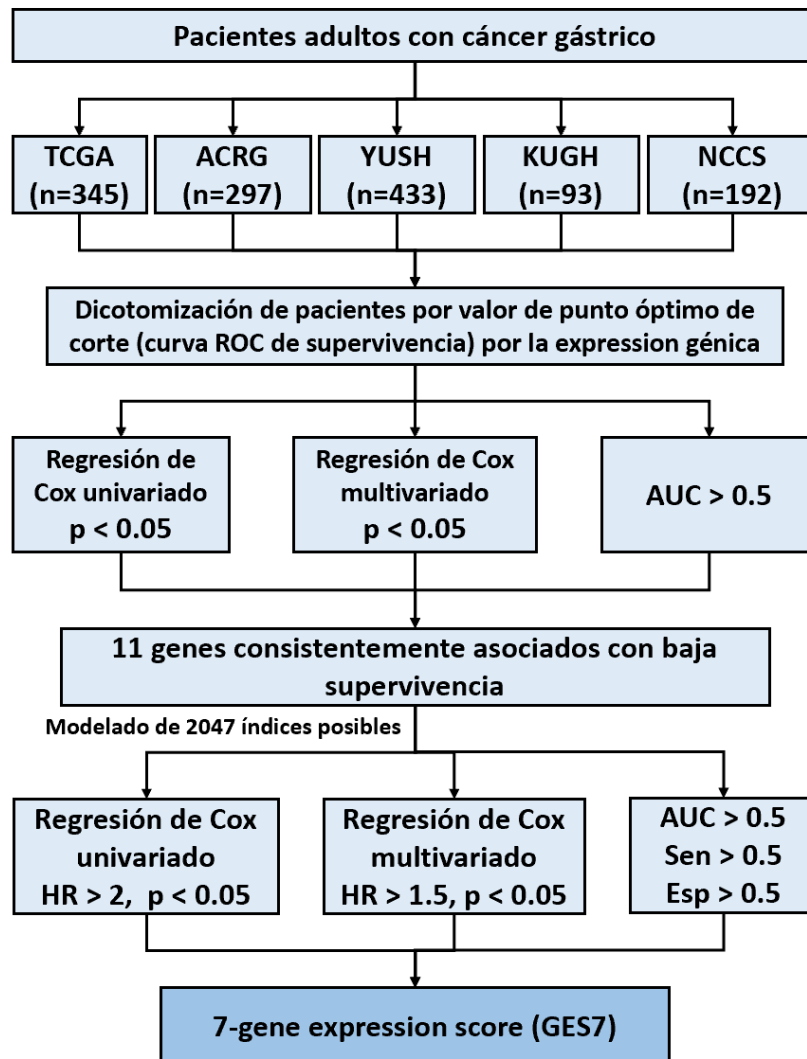
25. Yao D, Li C, Rajoka MSR, He Z, Huang J, Wang J, et al. P21-Activated Kinase 1: Emerging biological functions and potential therapeutic targets in Cancer. *Termósticos*. 2020;10(21):9741-66.
26. Chen C-N, Lin J-J, Chen JJW, Lee P-H, Yang C-Y, Kuo M-L, et al. Gene expression profile predicts patient survival of gastric cancer after surgical resection. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Oct 10;23(29):7286–95.
27. Wu Z, Qiu M, Mi Z, Meng M, Guo Y, Jiang X, et al. WT1-interacting protein inhibits cell proliferation and tumorigenicity in non-small-cell lung cancer via the AKT/FOXO1 axis. *Mol Oncol*. 2019 May;13(5):1059–74.
28. Heshmati Y, Kharazi S, Türköz G, Chang D, Kamali Dolatabadi E, Boström J, et al. The histone chaperone NAP1L3 is required for haematopoietic stem cell maintenance and differentiation. *Sci Rep*. 2018 Jul 25;8(1):11202.
29. CircRNA GFRA1 promotes hepatocellular carcinoma progression by modulating the miR-498/NAP1L3 axis | *Scientific Reports* [Internet]. [cited 2022 Feb 22]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-79321-y>
30. Zeng C, Guo X, Long J, Kuchenbaecker KB, Droit A, Michailidou K, et al. Identification of independent association signals and putative functional variants for breast cancer risk through fine-scale mapping of the 12p11 locus. *Breast Cancer Res BCR*. 2016;18:64.
31. Clinical Relevance and Molecular Phenotypes in Gastric Cancer, of TP53 Mutations and Gene Expressions, in Combination With Other Gene Mutations | *Scientific Reports* [Internet]. [cited 2022 Feb 22]. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep34822>
32. Gong L-B, Wen T, Li Z, Xin X, Che X-F, Wang J, et al. DYNC111 Promotes the Proliferation and Migration of Gastric Cancer by Up-Regulating IL-6 Expression. *Front Oncol*. 2019 Jun 12;9:491.
33. Chonov DC, Ignatova MMK, Ananiev JR, Gulubova MV. IL-6 Activities in the Tumour Microenvironment. Part 1. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Jul 20;7(14):2391–8.
34. Wang F, Zhang S, Wei Y, Chen H, Jiao Z, Li Y. Upregulation of family with sequence similarity 83 member D expression enhances cell proliferation and motility via activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and predicts poor prognosis in gastric cancer. *Cancer Manag Res*. 2019;11:6775–91.
35. Yu R, Li Z, Zhang C, Song H, Deng M, Sun L, et al. Elevated limb-bud and heart development (LBH) expression indicates poor prognosis and promotes gastric cancer cell proliferation and invasion via upregulating Integrin/FAK/Akt pathway. *PeerJ*. 2019 May 6;7:e6885.

36. Deng M, Yu R, Wang S, Zhang Y, Li Z, Song H, et al. Limb-Bud and Heart Attenuates Growth and Invasion of Human Lung Adenocarcinoma Cells and Predicts Survival Outcome. *Cell Physiol Biochem*. 2018 Jan 1;47(1):223–34.
37. Huang M, Ma X, Shi H, Hu L, Fan Z, Pang L, et al. FAM83D, a microtubule-associated protein, promotes tumor growth and progression of human gastric cancer. *Oncotarget*. 2017 Aug 10;8(43):74479–93.
38. Extracellular Matrix in the Tumor Microenvironment and Its Impact on Cancer Therapy [Internet]. [cited 2022 Feb 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025524/>
39. Antigen presentation in cancer: insights into tumour immunogenicity and immune evasion - PubMed [Internet]. [cited 2022 Feb 23]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33750922/>
40. Frontiers | DNA Damage, Repair, and Cancer Metabolism | Oncology [Internet]. [cited 2022 Feb 7]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2018.00015/full>
41. Moon JJ, Lu A, Moon C. Role of genomic instability in human carcinogenesis. *Exp Biol Med*. 2019 Mar;244(3):227–40.
42. Wang W, Sun X, Li C, Lv L, Li Y, Chen Y, et al. Comparison of the 6th and 7th Editions of the UICC TNM Staging System for Gastric Cancer: Results of a Chinese Single-Institution Study of 1,503 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(4):1060–7.
43. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93–9.

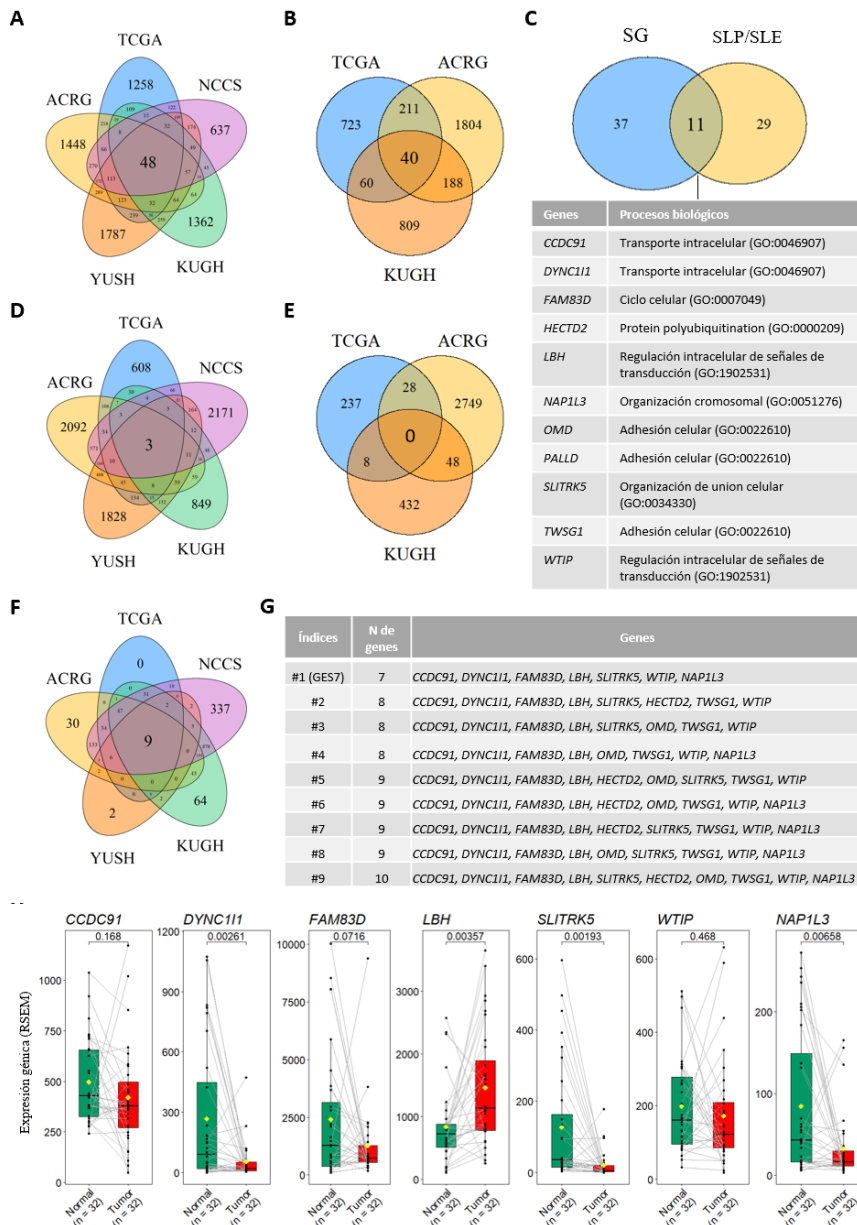


**Tabla 1. Datos clínicos y biológicos de las cohortes de cáncer gástrico**

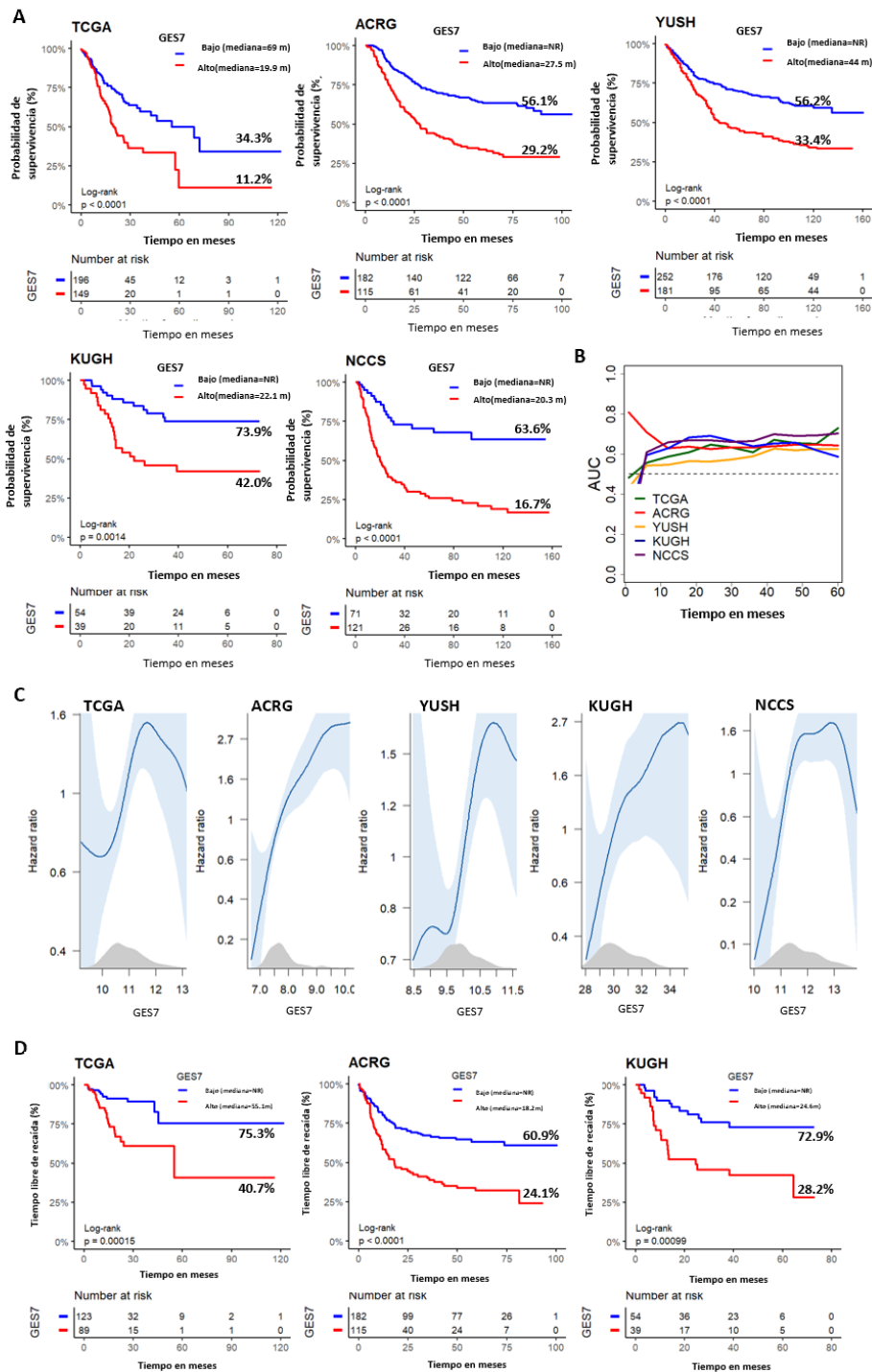
Variables	TCGA	ACRG	YUSH	KUGH	NCCS
n	345	297	433	93	192
Edad (mediana [IQR])	67.00 [58.00,72.00]	64.00 [55.00,70.00]	62.00 [53.00,68.00]	60.00 [50.00,69.00]	66.55 [56.80,73.00]
Género, n (%)					
Mujer	122 (35.4)	101 (34.0)	137 (31.6)	20 (21.5)	67 (34.9)
Varón	223 (64.6)	196 (66.0)	296 (68.4)	73 (78.5)	125 (65.1)
Grupo étnico, n (%)					
Asiático	73 (24.3)	-	-	-	-
Afroamericano	-	-	-	-	-
Americano	9 (3.0)	-	-	-	-
Blanco	218 (72.7)	-	-	-	-
Grado histológico, n (%)					
G1	6 (1.7)	-	-	-	-
G2	116 (33.6)	-	-	-	-
G3	215 (62.3)	-	-	-	-
GX	8 (2.3)	-	-	-	-
	300.00	-	-	-	-
Peso del tumor, (mediana [IQR])	[135.50,821.50]	-	-	-	-
Estadio T, n (%)					
T1/T2	88 (25.5)	185 (62.3)	49 (11.3)	-	-
T3/T4	257 (74.5)	112 (37.7)	384 (88.7)	-	-
Estadio N, n (%)					
N0	107 (31.0)	38 (12.8)	80 (18.5)	-	-
N1/N2/N3	238 (69.0)	259 (87.2)	353 (81.5)	-	-
Estadio M, n (%)					
M0	320 (92.8)	270 (90.9)	-	85 (92.4)	-
M1	25 (7.2)	27 (9.1)	-	7 (7.6)	-
Estadio TNM, n (%)					
I	-	-	-	11 (12.0)	31 (16.1)
IA	9 (2.6)	0 (0)	-	-	-
IB	3 (0.9)	31 (10.4)	-	-	-
II	54 (15.7)	94 (31.6)	-	18 (19.6)	29 (15.1)
III	-	-	-	27 (29.3)	72 (37.5)
IIIA	188 (54.5)	69 (23.2)	-	-	-
IIIB	31 (9.0)	26 (8.8)	-	-	-
IV	60 (17.4)	77 (25.9)	-	36 (39.1)	60 (31.2)
Clasificación de Lauren					
Intestinal	152 (44.1)	144 (48.5)	-	59 (64.1)	75 (39.1)
Difuso	73 (21.2)	134 (45.1)	-	31 (33.7)	99 (51.6)
Mixto	-	19 (6.4)	-	2 (2.2)	18 (9.4)
NA	120 (34.8)	-	-	-	-
Sitio primario del tumor, n (%)					
Fondo/Cuerpo	123 (35.7)	-	-	31 (33.3)	-
Cardias proximal	45 (13.0)	-	-	7 (7.5)	-
Antro distal	131 (38.0)	-	-	55 (59.1)	-
Unión	-	-	-	-	-
gastroesofágica	35 (10.1)	-	-	-	-
Desconocido	11 (3.2)	-	-	-	-
Cuerpo	-	107 (36.0)	-	-	-
Cardias o Cardias +	-	-	-	-	-
Cuerpo	-	31 (10.4)	-	-	-
Antro	-	149 (50.2)	-	-	-
Cuerpo + Antro o	-	-	-	-	-
Fondo y antro	-	6 (2.0)	-	-	-
Estómago completo	-	4 (1.3)	-	-	-
Subtipo molecular TCGA, n (%)					
MSI	66 (19.1)	-	-	-	-
EBV	27 (7.8)	-	-	-	-
CIN	198 (57.4)	-	-	-	-
POLE	7 (2.0)	-	-	-	-
GS	47 (13.6)	-	-	-	-
Subtipo molecular ACRG, n (%)					
MSI	-	68 (22.9)	-	-	-
TP53 mut	-	77 (25.9)	-	-	-
TP53 wt	-	106 (35.7)	-	-	-
EMT	-	46 (15.5)	-	-	-
Subtipo molecular NCCS, n (%)					
Invasivo	-	-	-	-	51 (26.6)
Metabólico	-	-	-	-	40 (20.8)
Proliferativo	-	-	-	-	70 (36.5)
Inestable	-	-	-	-	31 (16.1)



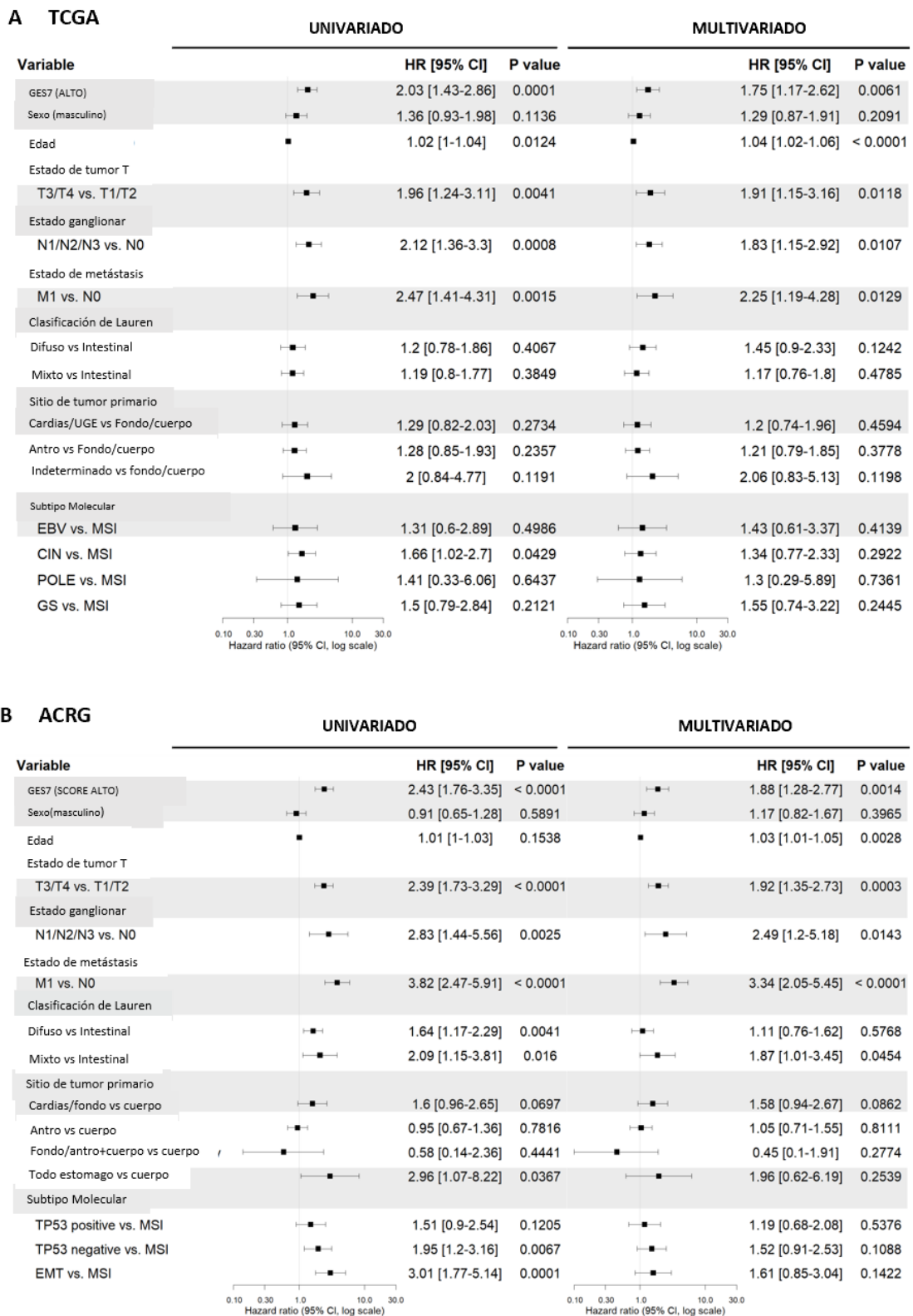
**Figura 1. Diagrama de flujo de la construcción de la puntuación basada en la expresión génica.** En este estudio se incluyeron pacientes adultos con cáncer gástrico de cinco cohortes. Después de nuestra estrategia de dicotomización por expresión génica usando la curva ROC de supervivencia, aplicamos una regresión lineal de Cox y valores de AUC para descubrir genes consistentemente asociados con el pronóstico. La puntuación se modeló a partir de los genes filtrados para encontrar la puntuación con la mayor precisión. Finalmente, establecimos un GES7 como un puntaje altamente eficiente para la predicción de supervivencia.



**Figura 2. La puntuación de expresión de 7 genes (GES7) predice el pronóstico en el cáncer gástrico.** Usando cinco conjuntos de datos de transcriptoma, encontramos 48 genes asociados con OS desfavorable (A) y 40 genes asociados con DFS desfavorable (TCGA y ACRG) o RFS (KUGH) (B). Al fusionar estos resultados, 11 genes se asociaron con el pronóstico en todos los conjuntos de datos, independientemente de los puntos finales (C). Encontramos 3 genes consistentemente asociados con OS favorable (D), pero ninguno predice DFS (TCGA y ACRG) o RFS (KUGH) (E). Nueve puntuaciones basadas en la expresión génica son altamente predictivas del pronóstico (F), siendo GES7 la más parsimoniosa (G). Comparación de la expresión génica en tejido tumoral versus tejido sano de los genes que componen GES7 (H).



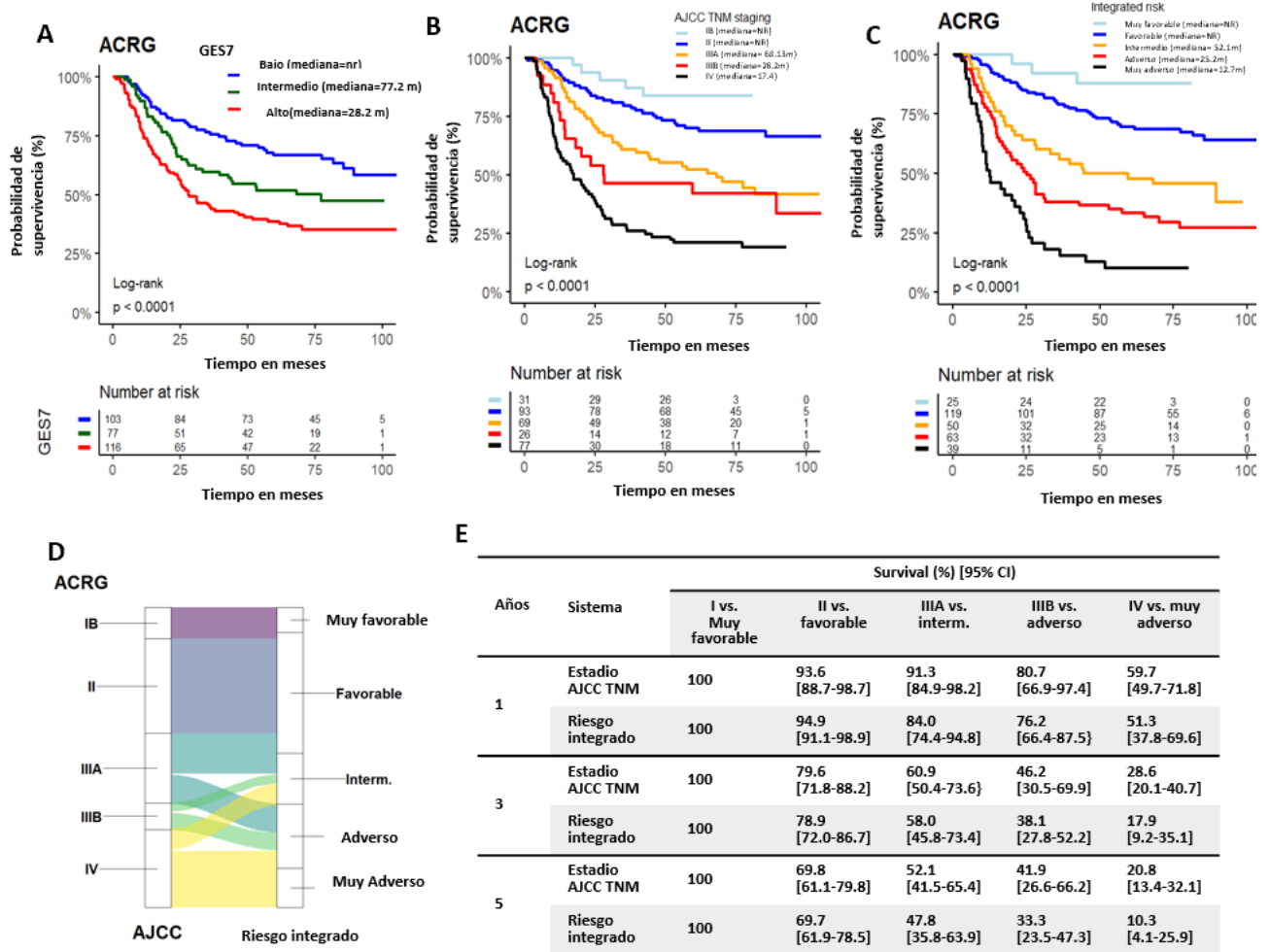
**Figura 3. Supervivencia de pacientes con GC según una puntuación de expresión de 7 genes, la GES7.** GES7 permite una buena estratificación de los pacientes con GC (A), manteniendo un mayor poder predictivo durante 5 años de seguimiento (B). Esta asociación puede explicarse por la correlación positiva entre el riesgo de muerte y los valores GES7 (C). Del mismo modo, GSE7 identifica pacientes con alta probabilidad de recaída (D)



**Figura 3. Análisis de regresión de Cox para la supervivencia global según GES7. Análisis univariante y multivariante en las cohortes TCGA (A) y ACRG (B).**

**Tabla 2. Estrategia de integración para la estadificación AJCC TNM y GES7**

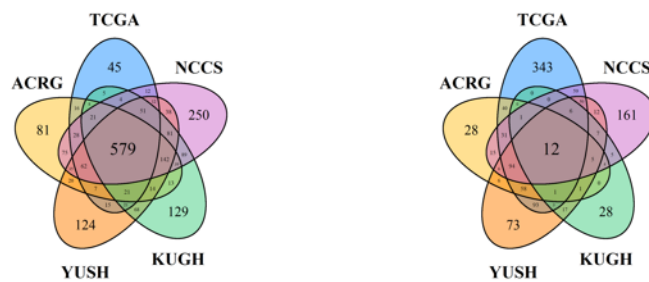
Estadio AJCC TNM	GES7	Riesgo integrado
IA	Bajo	Muy favorable
	Intermedio	Muy favorable
	Alto	Muy favorable
IB	Bajo	Muy favorable
	Intermedio	Muy favorable
	Alto	Favorable
II	Bajo	Favorable
	Intermedio	Favorable
	Alto	Favorable
IIIA	Bajo	Favorable
	Intermedio	Intermedio
	Alto	Adverso
IIIB	Bajo	Intermedio
	Intermedio	Adverso
	Alto	Adverso
IV	Bajo	Intermedio
	Intermedio	Adverso
	Alto	Muy adverso



**Figura 5. La recategorización de los pacientes de los grupos TNM del AJCC por GES7 mejora la estratificación del riesgo.** (A) Estratificación de pacientes con GC en subgrupos de PI de 4 genes bajo, intermedio y alto. (B) Estratificación de pacientes con GC por estadificación AJCC TNM. (C) Estratificación de pacientes con GC por la clasificación de riesgo integrada. NR, no alcanzado. (D) Diagrama de Sankey que muestra la recategorización de pacientes de los grupos AJCC TNM a un grupo de pronóstico mejor ajustado. (E) Tabla que muestra las tasas de supervivencia para 1, 3 y 5 años de seguimiento

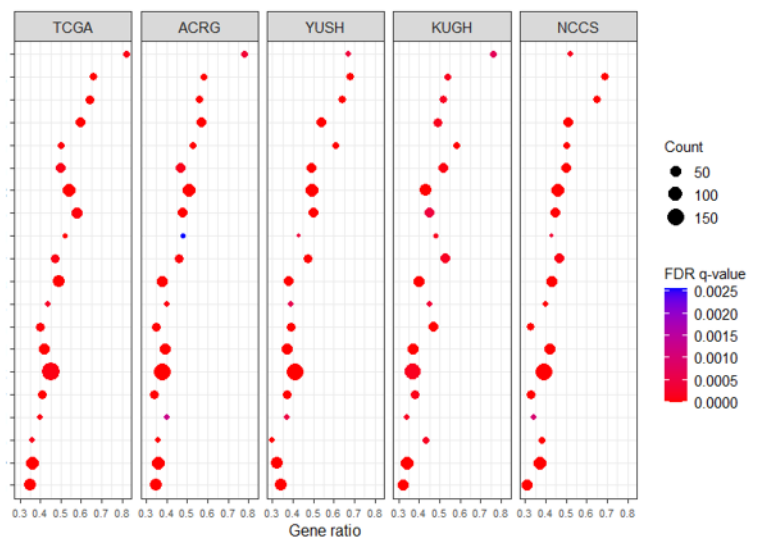
**A Vías biológicas enriquecidas positivamente.**

**B Vías biológicas enriquecidas negativamente.**



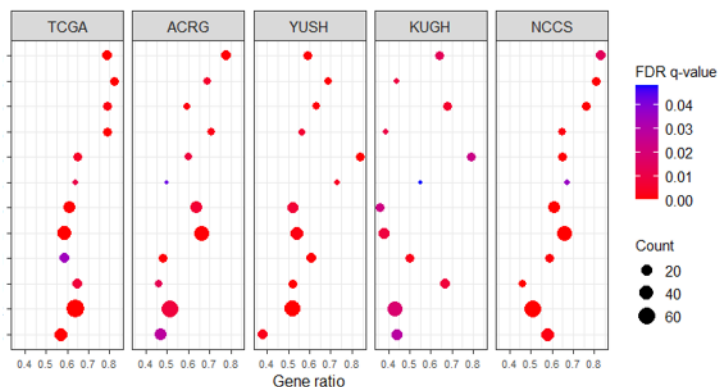
**C Vías biológicas enriquecidas positivamente**

- GOMF: Factor de crecimiento transformante beta
- REACTOME: Moléculas asociadas con fibras elásticas
- REACTOME: Formación de fibras elásticas
- REACTOME: Proteoglicanos
- REACTOME: Contracción del músculo liso
- GOBP: Unión célula-sustrato
- GOMF: Componente estructural de la matriz extracelular
- GOCC: Membrana basal
- GOBP: Potencial de acción de los miocardiocitos
- GOBP: Ensamblaje de adhesión focal
- GOBP: Sarcolema
- GOBP: Liberación de iones de calcio
- KEGG: Miocardiopatía hipertrófica
- GOCC: Banda I
- GOCC: Colágeno de la matriz extracelular
- KEGG: Miocardiopatía dilatada
- GOBP: Potencial de acción de membrana
- GOMF: Componente estructurales del músculo
- GOCC: Fibras contráctiles
- REACTOME: Contracción muscular



**D Vías biológicas enriquecidas negativamente**

- REACTOME: Aminoacilación del ARNt
- REACTOME: Enfermedades asociadas a la n-glicosilación de proteínas
- GOBP: Procesamiento y presentación de antígeno
- GOBP: Proceso biosintético intermedio de lípidos de oligosacáridos
- GOBP: Proceso metabólico del alditol
- GOBP: Proceso metabólico del pentosa
- KEGG: Biosíntesis de n-glicano
- GOBP: Glicosilación ligada a proteína n
- GOBP: Procesamiento y presentación de antígenos de la vía CMH clase I
- GOMF: Unión al antígeno peptídico
- GOCC: Complejo que contiene proteínas del retículo endoplásmico
- REACTOME: Regulación de necrosis celular



**Figura 6. Asociación del GES7 con vías biológicas.** (A) Un mayor número de vías se enriquecieron positivamente con GES7, (B) mientras que solo 12 se enriquecieron negativamente. (C) El análisis de enriquecimiento del conjunto de genes demostró un fenotipo invasivo y de motilidad en tumores con GES7 alto, mientras que (D) los procesos de presentación de antígenos se redujeron.



**RESOLUCIÓN DIRECTORAL ACADÉMICA DE CARRERA No. 044- DACMH-DAFCS-U. CIENTIFICA-2022**

Villa el Salvador, 24 de enero del 2022

**VISTO:**

El informe de revisión independiente académica del Proyecto de Investigación titulado: **“ESTUDIO DEL TRANSCRIPTOMA DEL CÁNCER GÁSTRICO PARA LA BÚSQUEDA DE PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA ASOCIADOS A PRONÓSTICO”**.

**CONSIDERANDO:**

Que, de acuerdo al Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y el reglamento y Procedimientos de trabajos de Investigación para obtener el **Título de Médico Cirujano**.

Que, de acuerdo a la Resolución Directoral No. 012-DGIDI-Cientifica-2021, con fecha 16 de agosto del 2021, que no requiere evaluación ética, según descrita en el numeral 4 y por no incluir a seres humanos ni animales en su análisis.

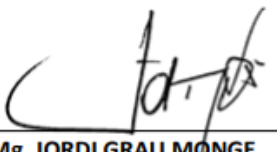
Que, de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas al Director Académico de la Carrera.

**SE RESUELVE:**

**ART. 1° Aprobar**, en vías de regularización e inscribir el Proyecto de Investigación titulado: **“ESTUDIO DEL TRANSCRIPTOMA DEL CÁNCER GÁSTRICO PARA LA BÚSQUEDA DE PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA ASOCIADOS A PRONÓSTICO”**, presentado por los alumnos **MARIANA BELÉN VELÁSQUEZ SOTOMAYOR Y JOSE RICARDO ASURZA MONTALVA**.

**ART. 2° Nombrar** al Docente **RAMSES SALAS ASENCIOS**, como asesor para el desarrollo de Proyecto de Investigación en cuestión.

Regístrese, comuníquese y archívese.

  
**Mg. JORDI GRAU MONGE**  
 Director Académico(e)  
 Carrera de Medicina Humana



c.c. Archivo