Becario: Darío Rocha

Título de la investigación: patrones moleculares pan-cáncer de una clasificación basada en cáncer de mama

Institución: Doctorado en Ciencias de la Ingeniería, Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Universidad Nacional de Córdoba

Director: Elmer Fernández. Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Centro de Investigación y Desarrollo en Inmunología y Enfermedades Infecciosas (CIDIE), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Universidad Católica de Córdoba (UCC).

Directora: Aldana González Montoro. Facultad de Matemática, Astronomía, Física y Computación, Universidad Nacional de Córdoba

Resumen:

La clasificación molecular del cáncer ha sido un tema central durante décadas, porque genera bases para el entendimiento y tratamiento de la enfermedad. Tradicionalmente, esa clasificación se anida en una subdivisión primordial en tejidos, desarrollándose para cada tejido una clasificación molecular separada en la que se definen subtipos específicos de ese tejido. Sin embargo, existe amplia evidencia de paralelismos entre subtipos de distintos tejidos, como por ejemplo los subtipos basales de mama, vejiga y próstata. Esos paralelismos permiten dilucidar mecanismos comunes cuyo accionar es independiente del tejido, y en consecuencia permiten hipotetizar sobre mecanismos biológicos y uso de estrategias terapéuticas en múltiples tejidos, aun cuando previamente eran exclusivas de un tejido.

En este contexto, recurrimos a una firma molecular de cáncer de mama (PAM50) que ha demostrado ampliamente su relevancia biológica, pronóstica y predictiva, y ha sido aprobada por la FDA para su uso en la clínica. Dados los paralelismos existentes entre la clasificación producida por la firma PAM50 en cáncer de mama y las clasificaciones moleculares de otros tipos de cáncer, estudiamos la relevancia de este clasificador molecular en combinación con un algoritmo de análisis de certeza con el objetivo de prevenir errores de clasificación y trabajar únicamente con las muestras correctamente clasificadas. Se estudiaron 33 tipos de cáncer de TCGA, seis tipos de cáncer de GEO, y las líneas celulares de GDSC.

Los resultados sugieren que, en un contexto pan-cáncer, los cuatro subtipos definidos por PAM50 deben agregarse en dos clases que denominamos C1 y C2. A partir de estas dos clases definimos un conjunto de 28 gene sets, 95 genes y dos factores de transcripción (E2F1 y FOXM1) que las diferencian en al menos el 90% de los tipos de cáncer estudiados. Las principales diferencias entre las clases C1 y C2 se relacionan con ciclo celular, puntos de control del ciclo celular, progresión y respuesta al daño en el ADN. La clase C2 tiene un perfil con mayor expresión de esos gene sets y genes que C1, y se presenta como tumores menos diferenciados y con un perfil más similar al de células madres embrionarias. Se encontró amplia evidencia que sugiere que estas clases presentan sensibilidades distintas a múltiples compuestos. Finalmente, los individuos de la clase C2 tienen una sobrevida más corta en algunos de los tipos de cáncer estudiados.