



1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

Título: Estudio Bioinformático de Mecanismos Moleculares en Metástasis de Cáncer de Mama I

Descripción general (resumen y metodología):

Las metástasis son la principal causa de muerte por cáncer y, sin embargo, nuestro conocimiento acerca de esta fase de la enfermedad es escaso y, por tanto, las opciones terapéuticas disponibles son muy limitadas. La metástasis es un proceso complejo por el que las células tumorales abandonan el tumor original o primario y se diseminan a través de la sangre por todo el organismo, hasta alojarse en un órgano diferente a aquel donde se desarrolló el tumor primario. Las células tumorales diseminadas (CTDs) son células con unas características genotípicas y fenotípicas especiales, que les permiten sobrevivir en condiciones en que otro tipo de células tumorales no lo harían. Uno de los procesos que ha despertado más interés en los últimos años entre la comunidad científica y biosanitaria, por su elevado potencial en la identificación de nuevas dianas terapéuticas en el cáncer, es la dormancia tumoral.

La dormancia tumoral es un fenómeno observable en diversos tipos de tumores (cáncer de mama, próstata, cabeza y cuello...) que explica por qué los pacientes de cáncer desarrollan metástasis años (incluso décadas) después del tratamiento de su tumor. Una vez que las CTDs se alojan en un órgano diferente a aquel donde se originó el tumor primario y si las condiciones son adecuadas, pueden empezar a proliferar hasta formar una lesión metastásica. Sin embargo, si las condiciones no son adecuadas para la proliferación, un subgrupo de CTDs tiene la capacidad de activar un mecanismo de supervivencia que consiste en la detención del ciclo celular y permanencia en un estado durmiente reversible. De este modo las CTDs durmientes permanecen en un estado no proliferativo y silente, pero son viables y capaces de re-iniciar la proliferación celular en las circunstancias adecuadas y generar una metástasis clínicamente activa que amenaza la vida del paciente años después del diagnóstico y tratamiento del tumor primario.

El estudio y caracterización de esta fase de la enfermedad metastásica es de enorme interés clínico ya que el descubrimiento de los mecanismos moleculares que la regulan permitiría diseñar nuevos fármacos dirigidos que erradicaran el tipo celular que da origen a las metástasis. Por otra parte, la dormancia o quiescencia celular es un proceso observable en otros contextos biológicos tales como la generación y supervivencia de las células madre o de los linfocitos T memoria y, por tanto, los descubrimientos en esta área de conocimiento son de elevado impacto en el avance de otros campos de la investigación biomédica como la Medicina Regenerativa o la inmunoterapia.

En la actualidad, llevamos a cabo la validación funcional de varios marcadores genéticos identificados en experimentos previos como nodos centrales para la supervivencia de las CTDs durmientes y su transición a un estado proliferativo. Se trata de un conjunto de 14 genes identificados a través de un screening funcional in vivo usando ADN móvil.

El objetivo principal de estos experimentos in silico es validar la relevancia de los 12 marcadores genéticos identificados experimentalmente en bases de datos genómicas y clínicas de pacientes con cáncer de mama metastásico. Para ello, se empleará la herramienta cBioportal (<https://www.cbioportal.org>) que incluye 3 bases de datos genómicas de pacientes con cáncer de mama metastásico (MSK, the Metastatic Breast Cancer Project e INSERM) sumando información clínica y genómica de un total de 1818 muestras. La herramienta cBioportal permite la descarga y el análisis de los datos de mutaciones, variaciones en el número de copia y expresión génica y su correlación con datos clínicos como la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de las pacientes. Además, se utilizará las bases de datos clínicos y genómicos del proyecto AURORA USA, disponibles en Garcia-Recio, S., et al., Nat Cancer **4**, 128-147 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s43018-022-00491-x>.

El proyecto de trabajo de fin de grado consistirá en la elaboración de un análisis bioinformático que complementa los datos experimentales que hemos obtenido en el laboratorio y los datos sobre muestras clínicas que estamos adquiriendo actualmente, con el objetivo de caracterizar con metodología complementaria y de modo transversal las rutas moleculares que regulan la dormancia tumoral en el cáncer de mama y permitir la traslación de los resultados hacia futuros ensayos clínicos basados en la interferencia con los procesos que permiten la supervivencia de CTDs y la enfermedad metastásica. Este proyecto se ha diseñado para ser desarrollado por dos alumnos que trabajaran en un subgrupo de 7 marcadores genéticos de interés, cada uno.

Tipología: Estudio de casos, teóricos o prácticos, relacionados con la temática del Grado.

Objetivos planteados:

Objetivo Principal

- Validar la relevancia clínica y funcional de los marcadores genéticos identificados experimentalmente en la regulación de la dormancia tumoral y la metástasis en cáncer de mama mediante análisis bioinformático.

Objetivos Específicos

- Analizar la expresión de los marcadores genéticos identificados en bases de datos genómicas de pacientes con cáncer de mama metastásico.
- Correlacionar la expresión de estos marcadores con datos clínicos relevantes como supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de las pacientes.
- Caracterizar de manera transversal las rutas moleculares que regulan estos genes y podrían estar detrás de la dormancia tumoral en el cáncer de mama.
- Analizar un subgrupo específico de 7 marcadores genéticos de interés (de los 14 identificados) asignados al alumno.

Bibliografía básica:

Dormancia tumoral en cáncer de mama

1. **Sosa MS, Bragado P, Aguirre-Ghiso JA.** "Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field." *Nature Reviews Cancer*. 2014;14(9):611-622. [Factor de impacto: 51.848]

- Revisión fundamental que establece las bases moleculares de la dormancia tumoral, incluyendo las vías de señalización clave que regulan este proceso.

- **Wan YW, Allen GI, Liu Z.** "TCGA2STAT: Simple TCGA Data Access for Integrated Statistical Analysis in R." *Bioinformatics*. 2022;38(6):1536-1537. [Factor de impacto: 6.931]
- Describe una herramienta de R que permite acceder a datos de cBioPortal para análisis estadísticos integrados.

Bertucci F, Ng CKY, Patsouris A, et al. "Genomic characterization of metastatic breast cancers." *Nature*. 2019;569(7757):560-564. [Factor de impacto: 49.962]

- Análisis genómico de metástasis de cáncer de mama utilizando datos disponibles en cBioPortal.

Sosa MS, Parikh F, Maia AG, et al. "NR2F1 controls tumour cell dormancy via SOX9- and RAR β -driven quiescence programmes." *Nature Communications*. 2020;11(1):3638. [Factor de impacto: 14.919]

- Investigación que utiliza datos de cBioPortal para correlacionar la expresión de NR2F1 con la dormancia tumoral.

Xiang L, Semenza GL. "Hypoxia-inducible factors promote breast cancer stem cell specification and maintenance in response to hypoxia or cytotoxic chemotherapy." *Advances in Cancer Research* . 2021;150:87-119. [Factor de impacto: 5.800]

- Investigación que utiliza cBioPortal para analizar la expresión de HIF en células madre de cáncer de mama y su relación con la dormancia.

Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:

Conocimientos de R y ganas de aprender en el campo.

Plazas: 1

2. DATOS DEL TUTOR/A:

Nombre y apellidos: MARÍA CORAL DEL VAL MUÑOZ

Ámbito de conocimiento/Departamento: CIENCIAS DE LA COMPUTACIÓN E INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Correo electrónico: delval@ugr.es

3. COTUTOR/A DE LA UGR (en su caso):

Nombre y apellidos: LAURA VERA RAMÍREZ

Ámbito de conocimiento/Departamento: FISIOLOGÍA

Correo electrónico: lvera@ugr.es

4. COTUTOR/A EXTERNO/A (en su caso):

Nombre y apellidos: Laura Vera Ramirez

Correo electrónico: lvera@ugr.es

Nombre de la empresa o institución: Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM)

Dirección postal: Avda. del Conocimiento 19, Laboratorio 15

Puesto del tutor en la empresa o institución: Investigador

Centro de convenio Externo: Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM)

5. DATOS DEL ESTUDIANTE:

Nombre y apellidos: MARIA JOSE RIVERA PEREZ

Correo electrónico: mjriveraperez@correo.ugr.es