



Uso de la bioinformática y biología de sistemas para comprender aspectos del desarrollo y progresión del cáncer gástrico

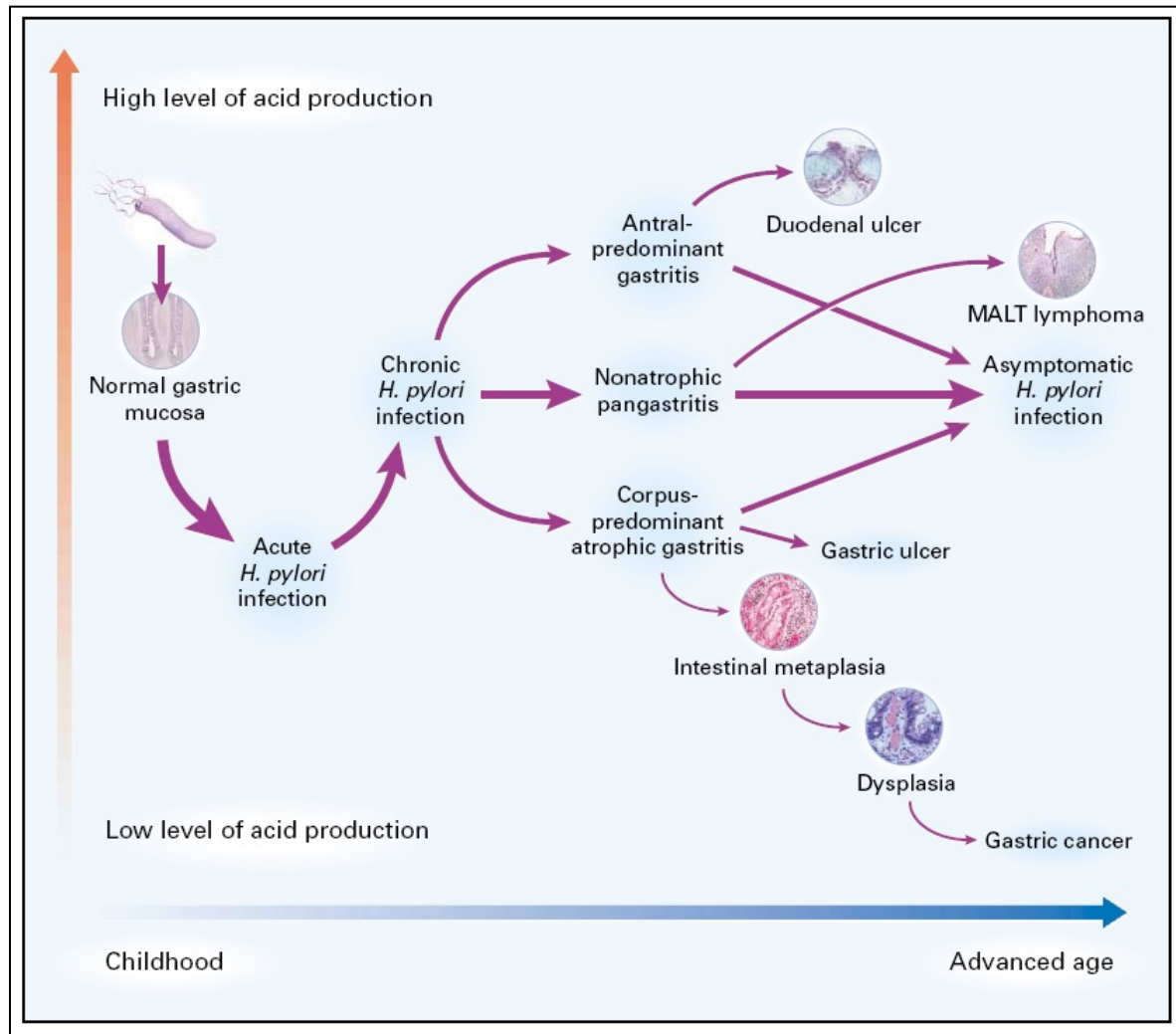
Warner Alpízar Alpízar, PhD.

Centro de Investigación en Estructuras Microscópicas (CIEMic), UCR

Departamento de Bioquímica, Escuela de Medicina, UCR

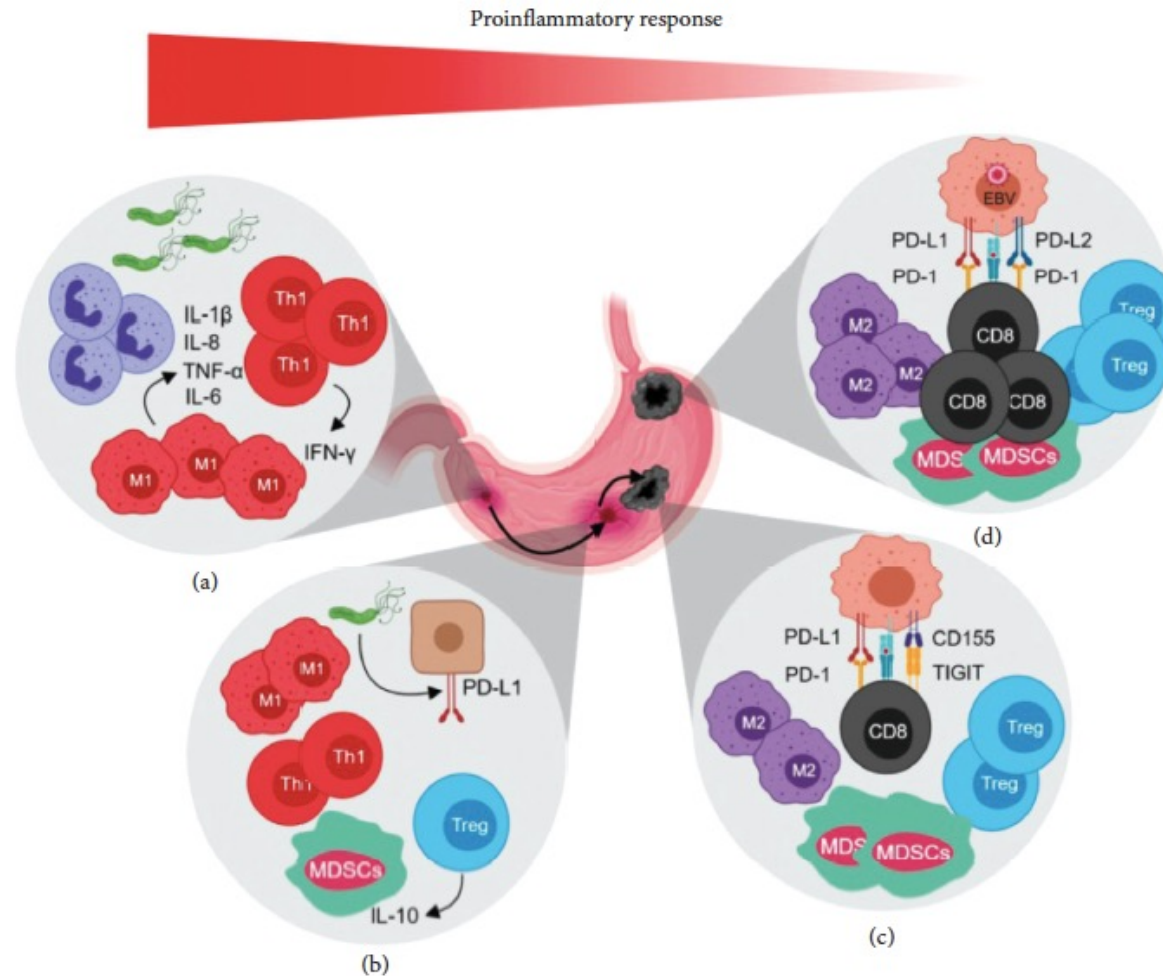
e-mail: warner.alpizar@ucr.ac.cr

H. pylori y cáncer gástrico



Suerbaum S & Michetti P. N Engl J Med 2002; **437**:1175

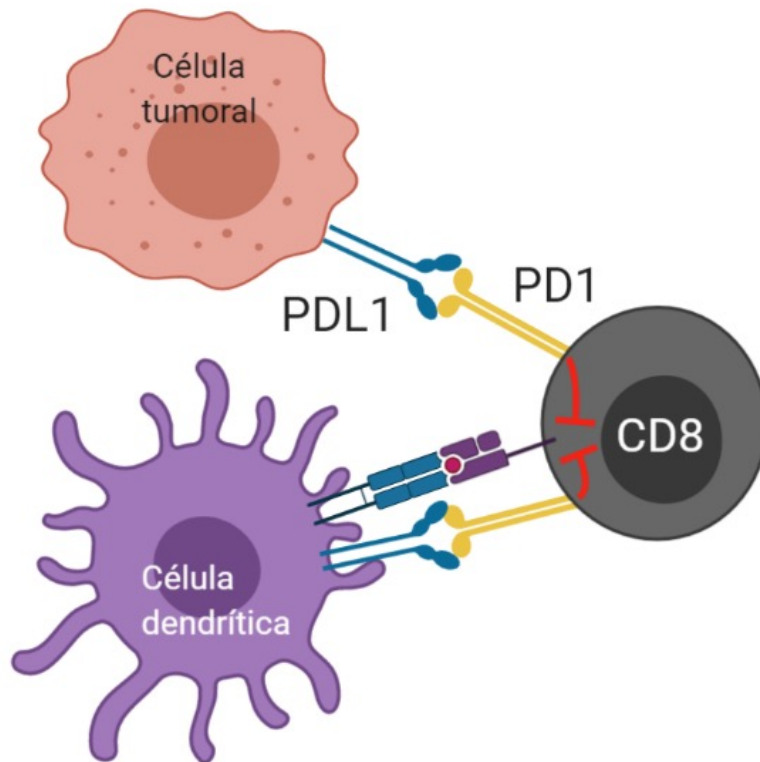
H. pylori, inflamación y cáncer gástrico



Figueroa-Protti *et al.* J Oncol 2019; <https://doi.org/10.1155/2019/1079710>

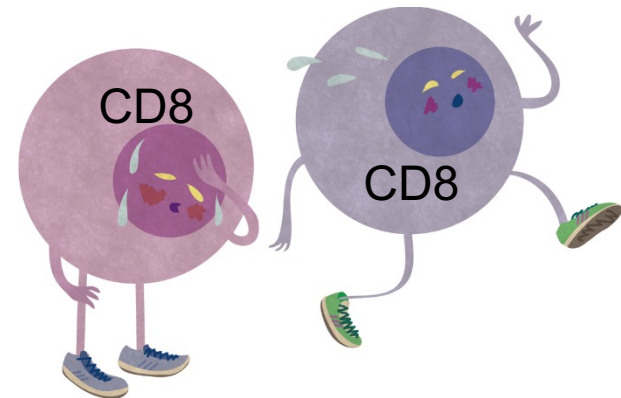
► Zhang *et al.* Curr Opin Microbiol 2020; **54**: 1

H. pylori, inflamación y cáncer gástrico



Estímulos persistentes

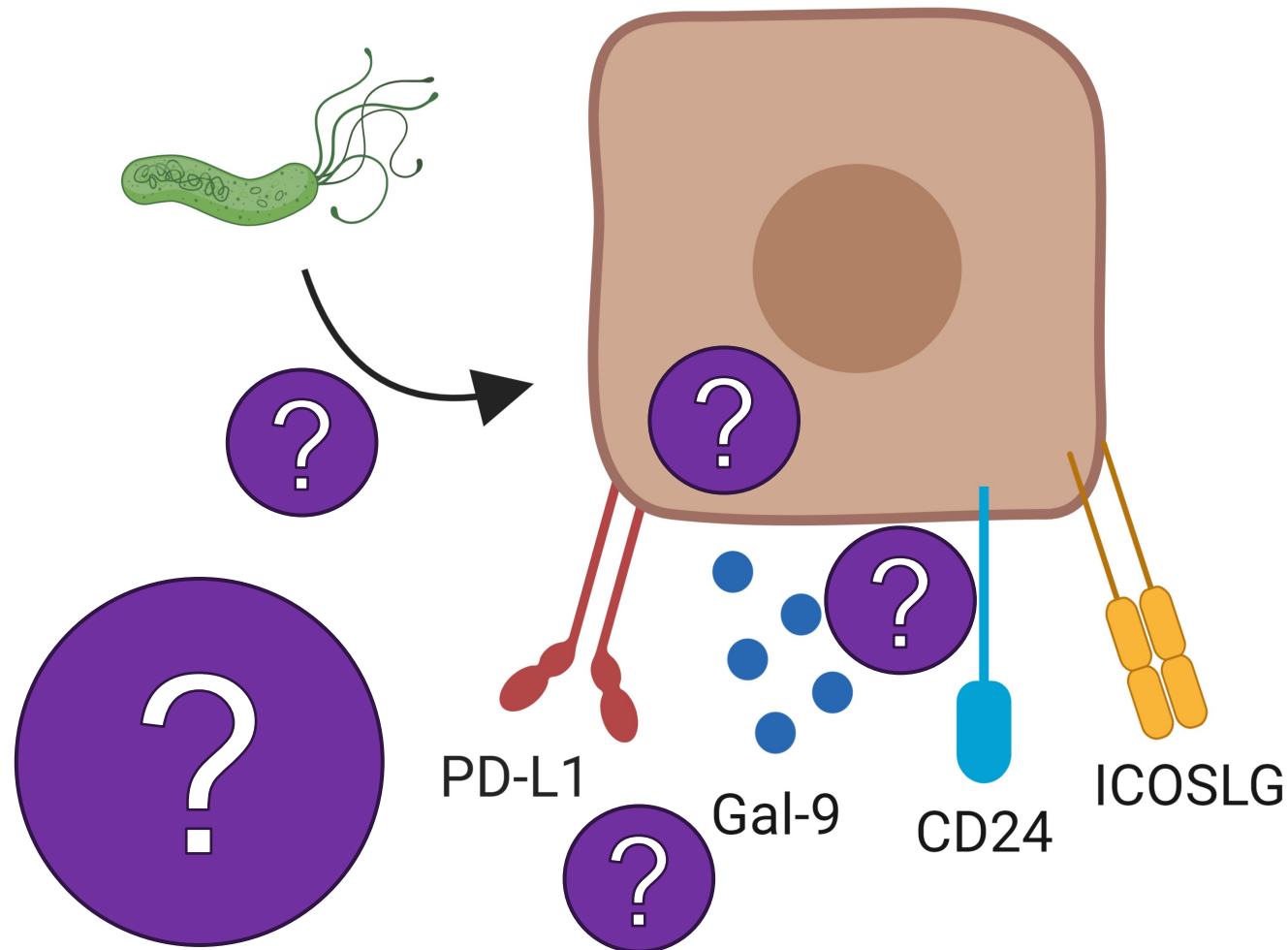
- Infección crónica
- Cáncer



Agotamiento de células T

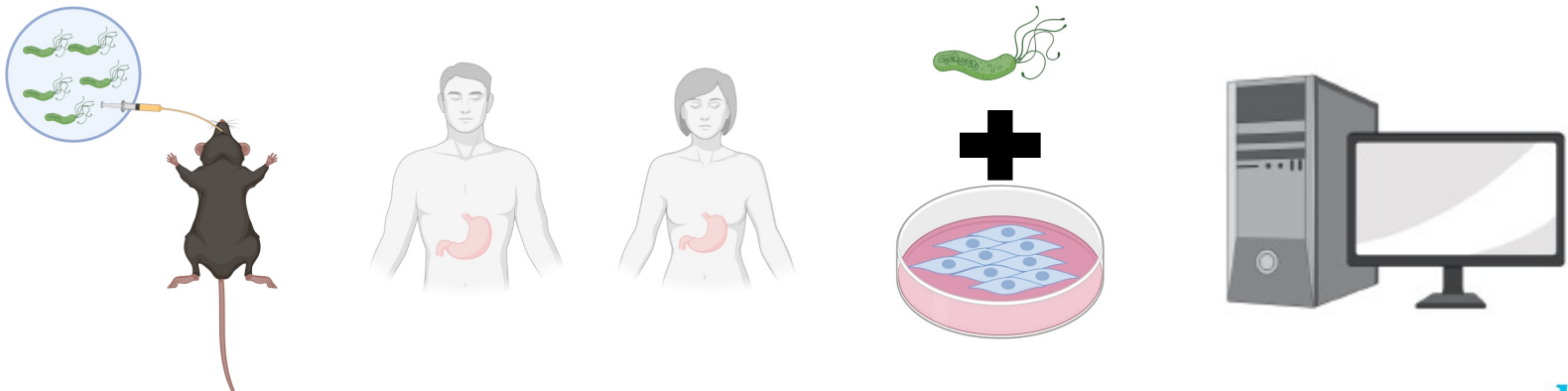


H. pylori, inflamación y cáncer gástrico

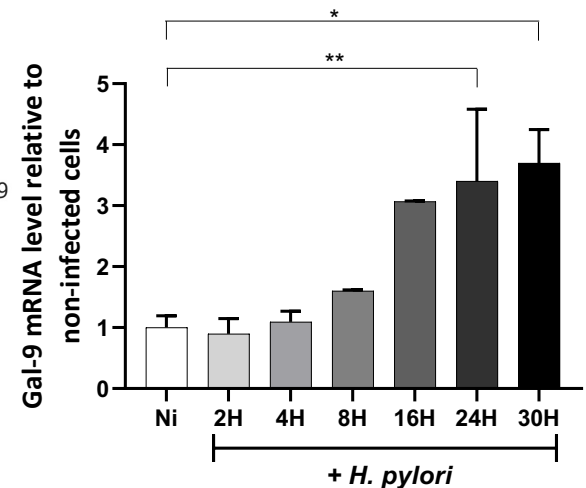
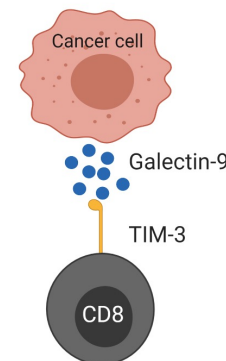
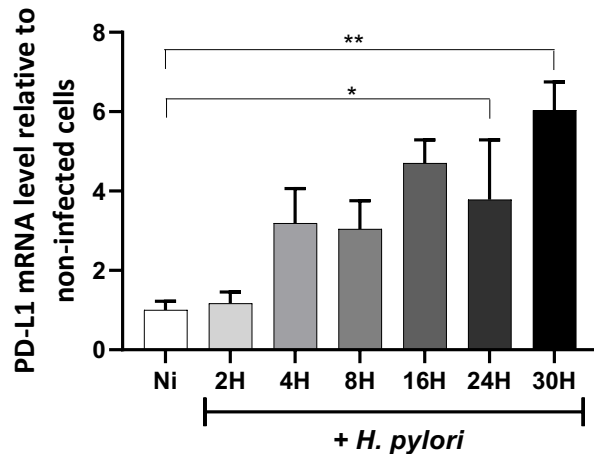
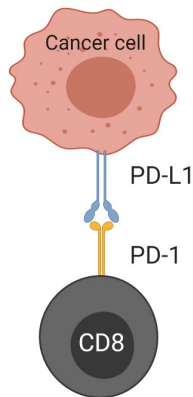
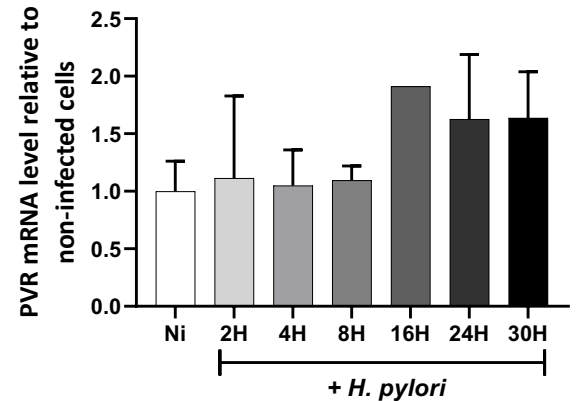
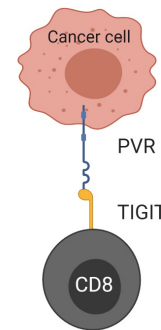
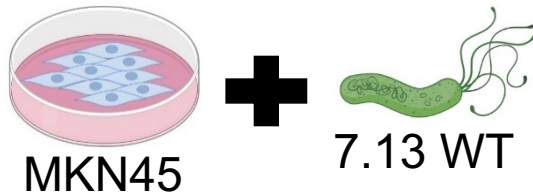


Efecto de la infección por *Helicobacter pylori* sobre marcadores inmunológicos, moleculares y microbianos clínicamente relevantes para la predicción de la respuesta a agentes inmunoterapéuticos en cáncer gástrico (Proyecto ITCG)

UCR-CCSS-MIT

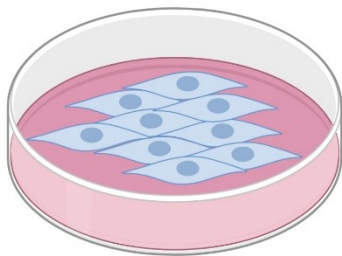


H. pylori, inflamación y cáncer gástrico

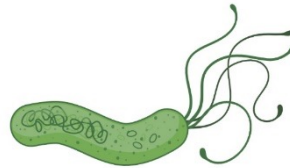


* $p<0.05$
 ** $p<0.01$
 *** $p<0.001$

H. pylori, inflamación y cáncer gástrico



MKN45
MKN74
AGS

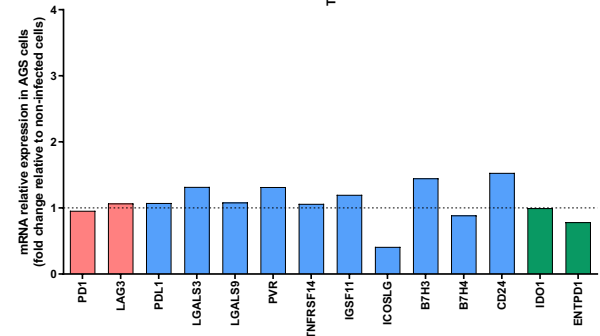
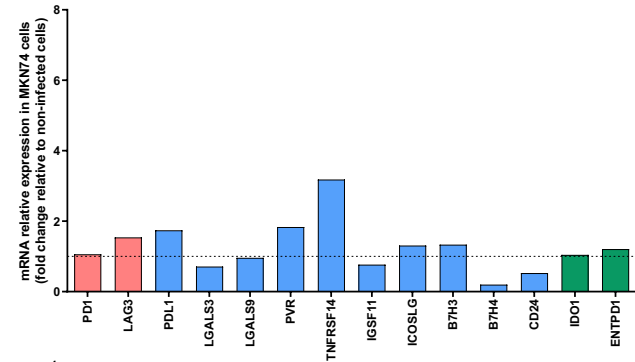
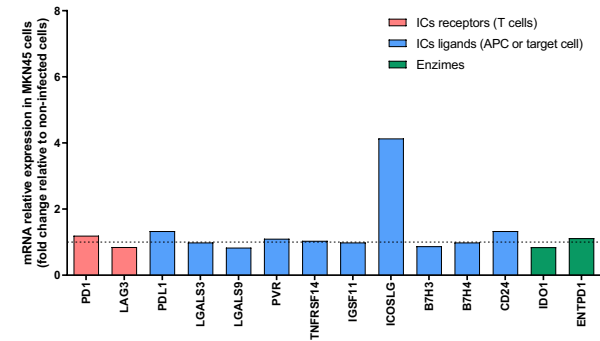


7.13 WT



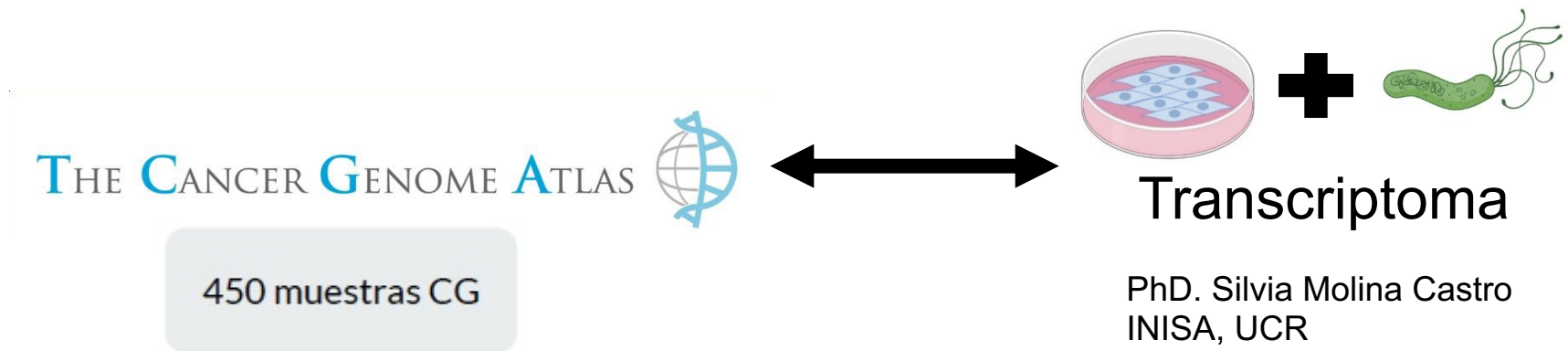
GeTRix Platform
Agilent G3 HGE 8 x 60 microarray

Molina-Castro S
Universidad de Bourdeaux, Francia



H. pylori, inflamación y cáncer gástrico

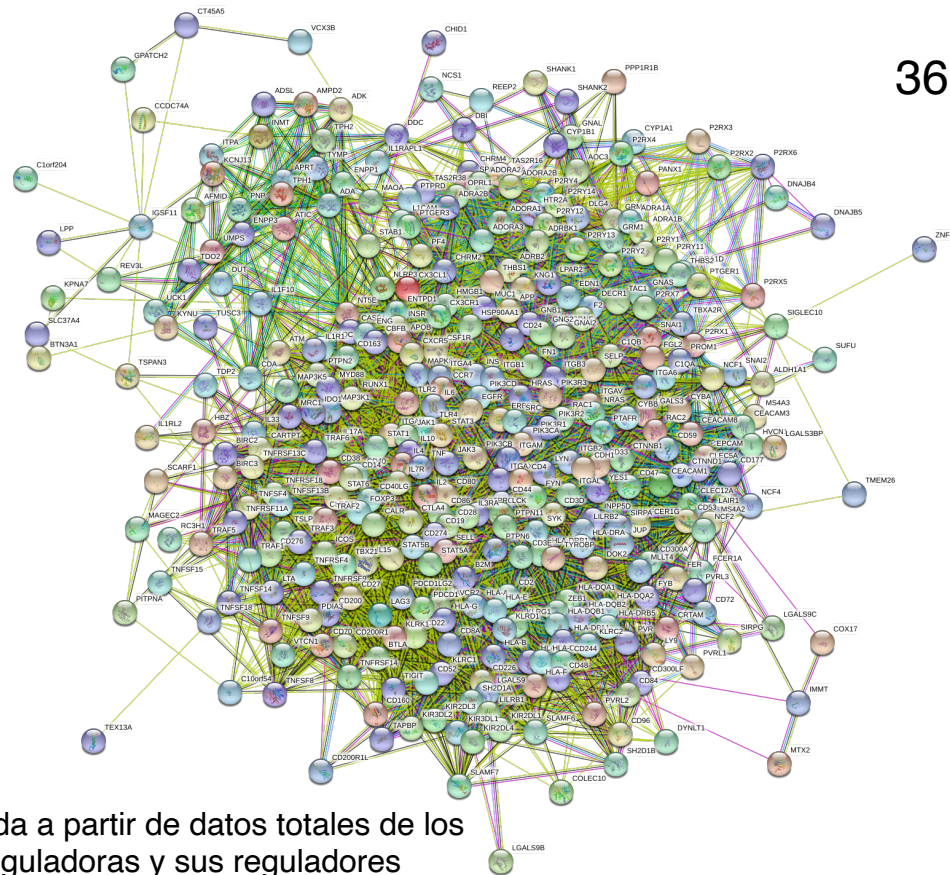
- ▶ Caracterización transcriptómica de moléculas inmunorreguladoras en la carcinogénesis gástrica mediante biología de sistemas



Adrián Cabezas, TFG Lic. Microbiología y Química Clínica

- ▶ PhD. Jose Molina Mora, Facultad de Microbiología, UCR

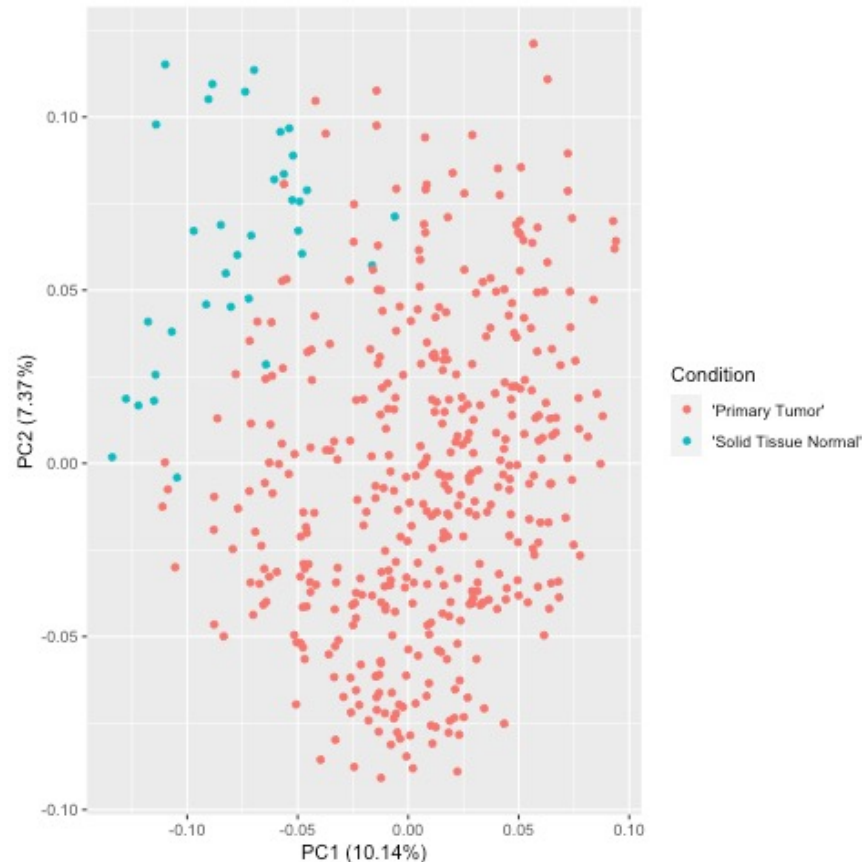
365 genes



- ▶ Los genes presentan una interacción cercana entre sí, ya que muchos participan de vías de señalización similares

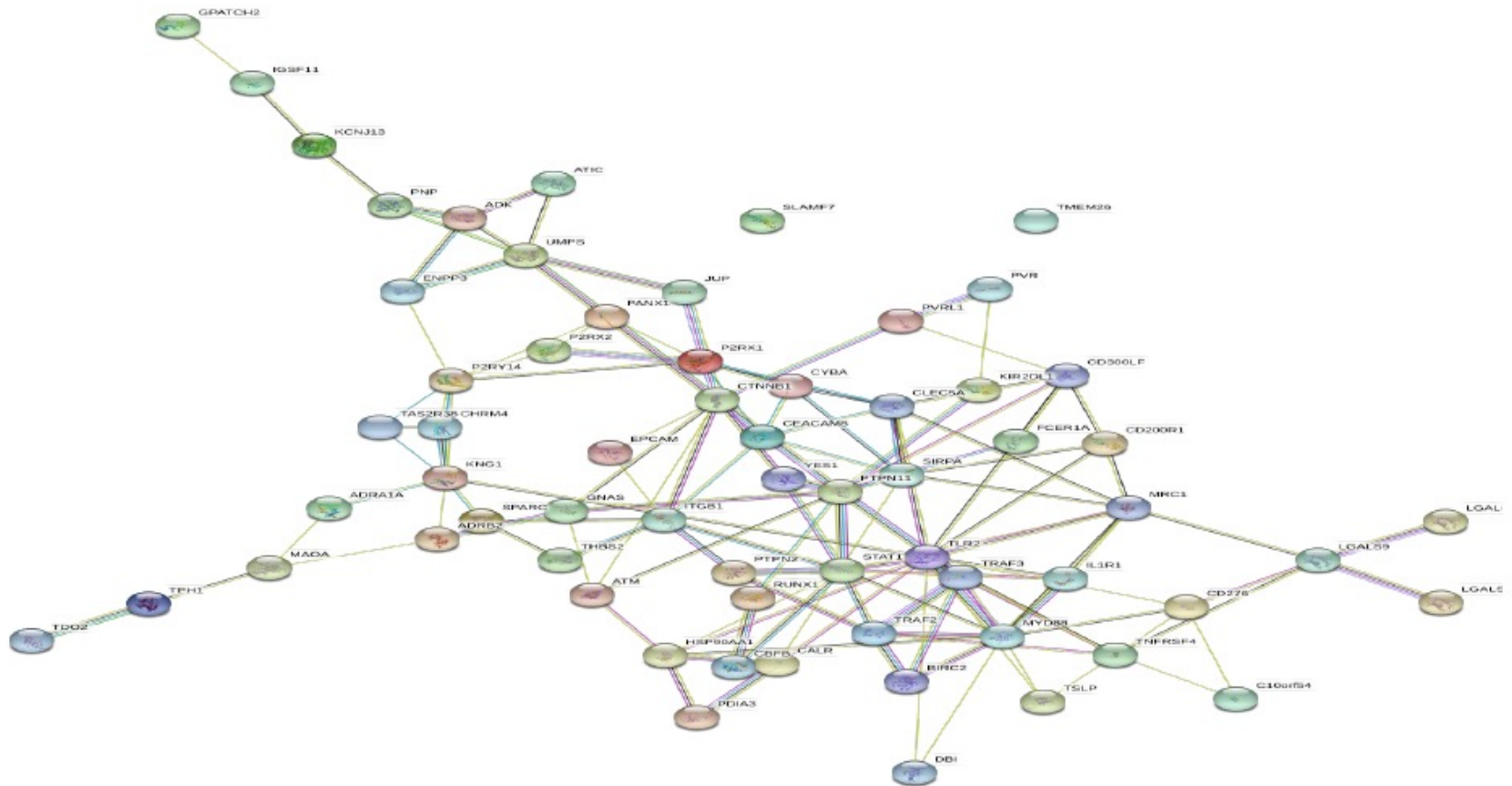
▶ Adrián Cabezas, Lic. Microbiología y Química Clínica

H. pylori, inflamación y cáncer gástrico

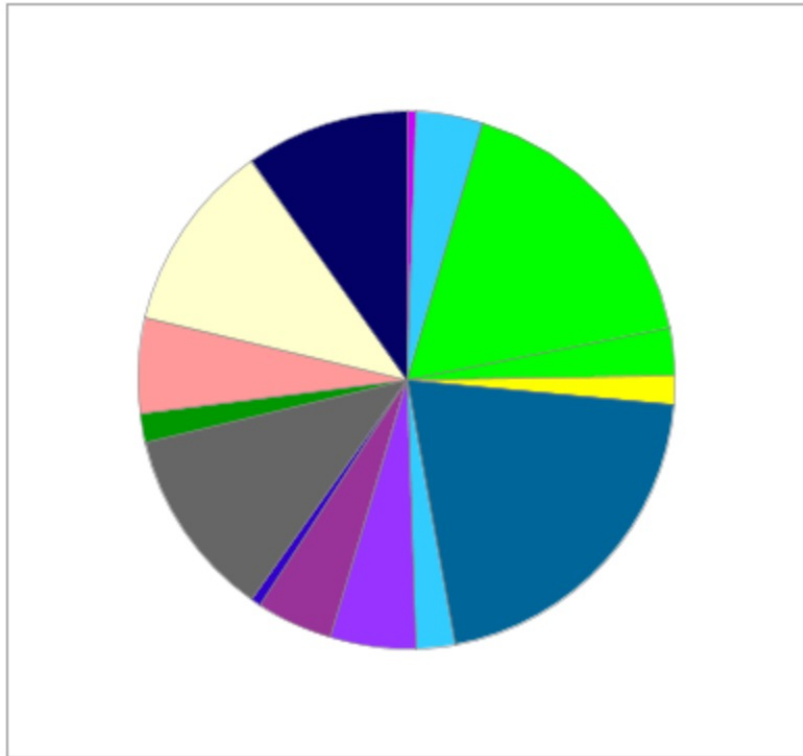


La comparación de perfiles transcriptómicos (lista reducida de 65 genes) permite distinguir entre tejido tumoral y no tumoral

H. pylori, inflamación y cáncer gástrico



H. pylori, inflamación y cáncer gástrico

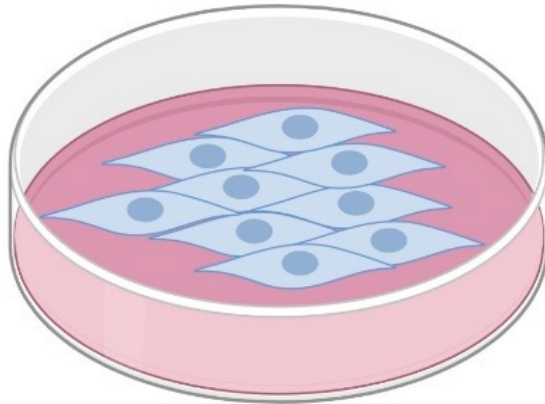


Click to get gene list for a category:

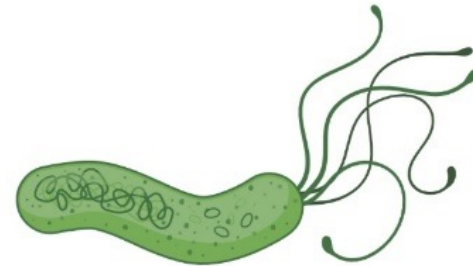
- [behavior \(GO:0007610\)](#)
- [biological adhesion \(GO:0022610\)](#)
- [biological regulation \(GO:0065007\)](#)
- [cell population proliferation \(GO:0008283\)](#)
- [cellular component organization or biogenesis \(GO:0071840\)](#)
- [cellular process \(GO:0009987\)](#)
- [developmental process \(GO:0032502\)](#)
- [immune system process \(GO:0002376\)](#)
- [localization \(GO:0051179\)](#)
- [locomotion \(GO:0040011\)](#)
- [metabolic process \(GO:0008152\)](#)
- [multi-organism process \(GO:0051704\)](#)
- [multicellular organismal process \(GO:0032501\)](#)
- [response to stimulus \(GO:0050896\)](#)
- [signaling \(GO:0023052\)](#)

Un análisis de enriquecimiento funcional (ontología de genes) revela que estos 65 genes están implicados en procesos de relevancia para la carcinogénesis

H. pylori, inflamación y cáncer gástrico

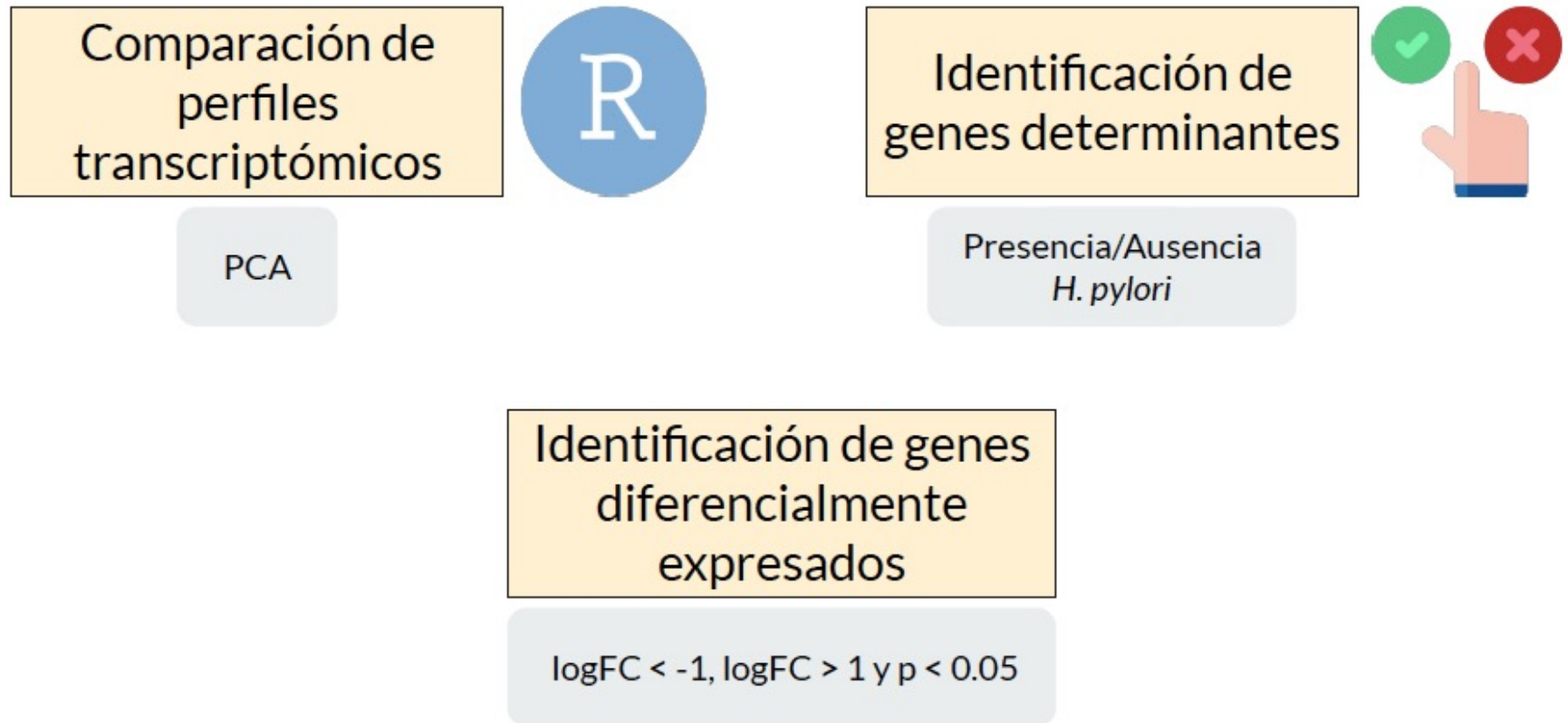


MKN45
MKN74
AGS

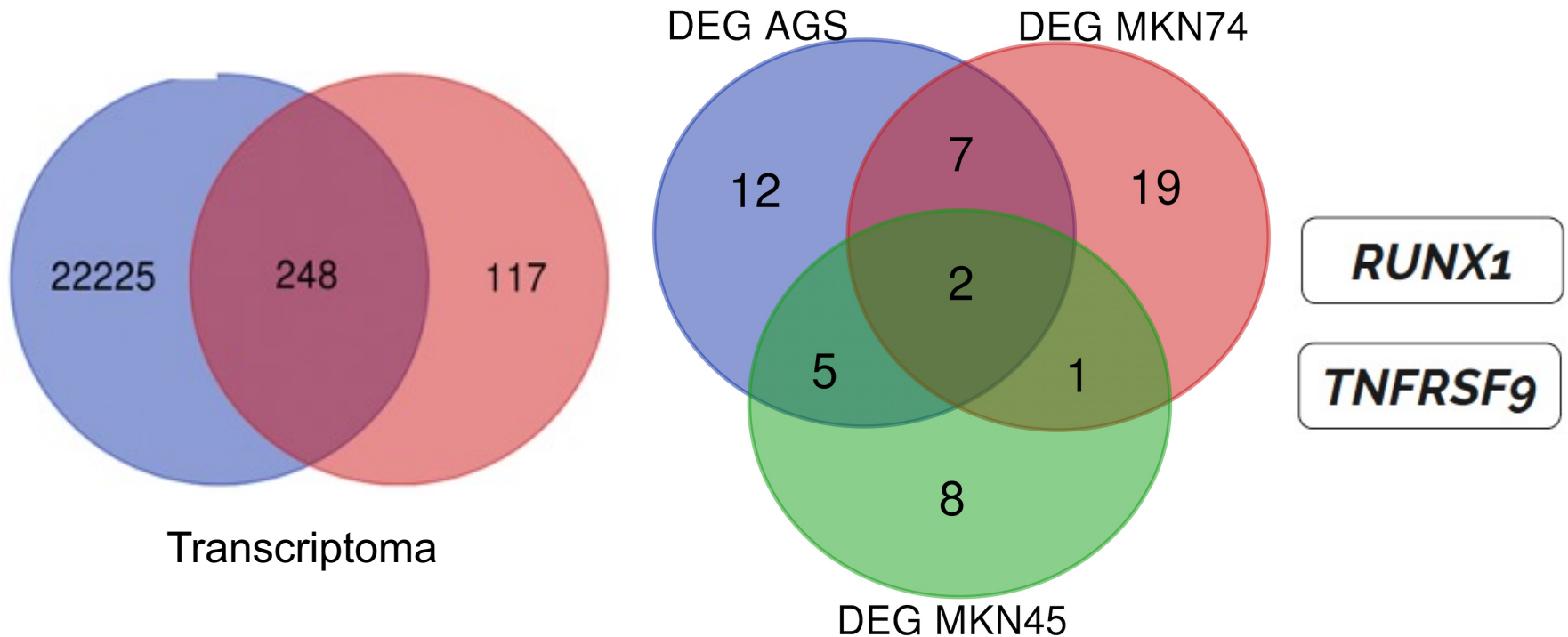


7.13 WT

H. pylori, inflamación y cáncer gástrico



H. pylori, inflamación y cáncer gástrico



H. pylori, inflamación y cáncer gástrico

RUNX1

Factor de transcripción importante en la diferenciación hematopoyética (cánceres hematológicos)

Efecto activador sobre la vía ErbB2/HER2, la cual se encuentra hiperactiva en CG

No hay estudios respecto al efecto de la infección por *H. pylori* sobre su expresión

H. pylori inactiva a *RUNX3* (estructura similar), al que se le atribuye un rol como supresor de tumores en CG



H. pylori, inflamación y cáncer gástrico

Molécula co-estimuladora inmune linfoide y mieloide

No hay estudios experimentales respecto al efecto de *H. pylori* sobre su expresión

TNFRSF9

CD137/4-1BB

CANCER IMMUNOLOGY

Pan-cancer single cell landscape of tumor-infiltrating T cells

Tumors of various cancer types

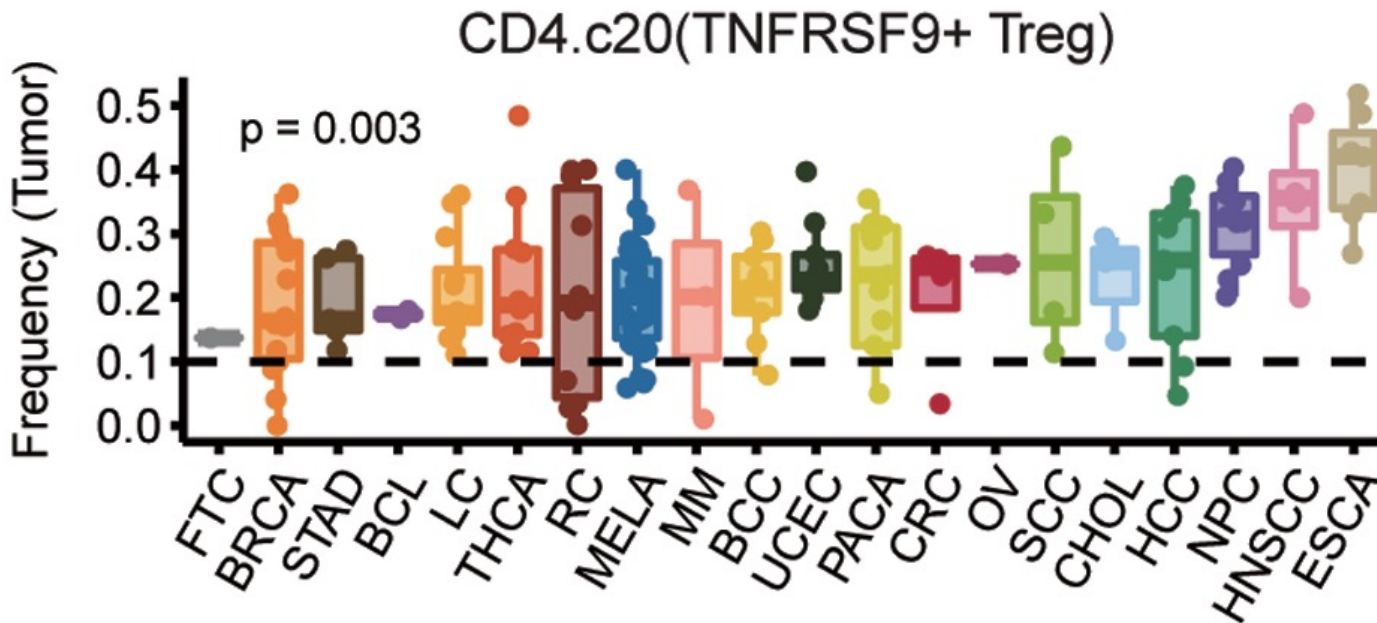


21 cancer types
316 patients
397,810 T cells



H. pylori, inflamación y cáncer gástrico

TNFRSF9 es un marcador de agotamiento, altamente expresado en células T_{reg} que infiltran los tumores; indicación de potencial reactividad tumoral



Efecto de la infección por *Helicobacter pylori* sobre marcadores inmunológicos, moleculares y microbianos clínicamente relevantes para la predicción de la respuesta a agentes inmunoterapéuticos en cáncer gástrico (Proyecto ITCG)



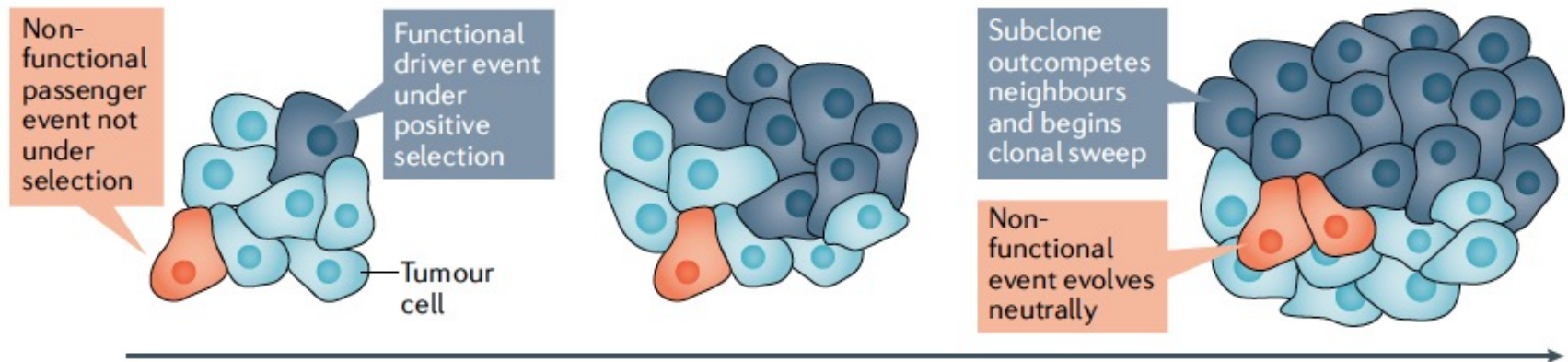
PROYECTO

Desarrollo e implementación de protocolos de análisis de datos ómicos para la identificación *in silico* de neoantígenos y patrones moleculares con potencial utilidad como biomarcadores predictivos de respuesta a la inmunoterapia en cáncer gástrico

Martín Ramírez Beirute, Maestría Bioinformática y Biología de Sistemas

► PhD. Jose Molina Mora, Facultad de Microbiología, UCR

La heterogeneidad funcional



- Más que variabilidad genética, hay **heterogeneidad funcional** definida a partir de mutaciones puntuales, alteración en el número de copias, cambios epigenéticos y transcriptómicos, variabilidad del microambiente, etc.

Agradecimientos

► Universidad de Costa Rica

- ✓ Lucía Figueroa
- ✓ Adrián Cabezas
- ✓ Luis Rojas
- ✓ Jose Molina
- ✓ Rodrigo Mora
- ✓ Javier Mora
- ✓ Allan Ramos
- ✓ Elena Vásquez
- ✓ Martín Ramirez
- ✓ Silvia Molina
- ✓ Vanessa Ramírez
- ✓ Clas Une
- ✓ Wendy Malespín
- ✓ Steve Quirós
- ✓ Ricardo Chinchilla
- ✓ Elvira Salas
- ✓ Adolfo Ortíz

• Caja Costarricense Seguro Social (CCSS)

- ✓ Carlos Santamaría
- ✓ Giovanna Mainieri
- ✓ Alexander Sánchez
- ✓ Marvin Yglesias
- ✓ Diego Guillén
- ✓ Karina Sosa
- ✓ Eduardo Trujillo
- ✓ Eduardo Alfaro
- ✓ José Murillo
- ✓ Daye Rodríguez

• Massachusetts Institute of Technology (MIT), Massachusetts, USA

- ✓ James G. Fox
- ✓ Alexander Sheh



Proyectos No.: B9-473, B9-108, B7-A35



¡Muchas gracias!

Warner Alpízar Alpízar, PhD.

Centro de Investigación en Estructuras Microscópicas (CIEMic), UCR
Departamento de Bioquímica, Escuela de Medicina, UCR

e-mail: warner.alpizar@ucr.ac.cr

