



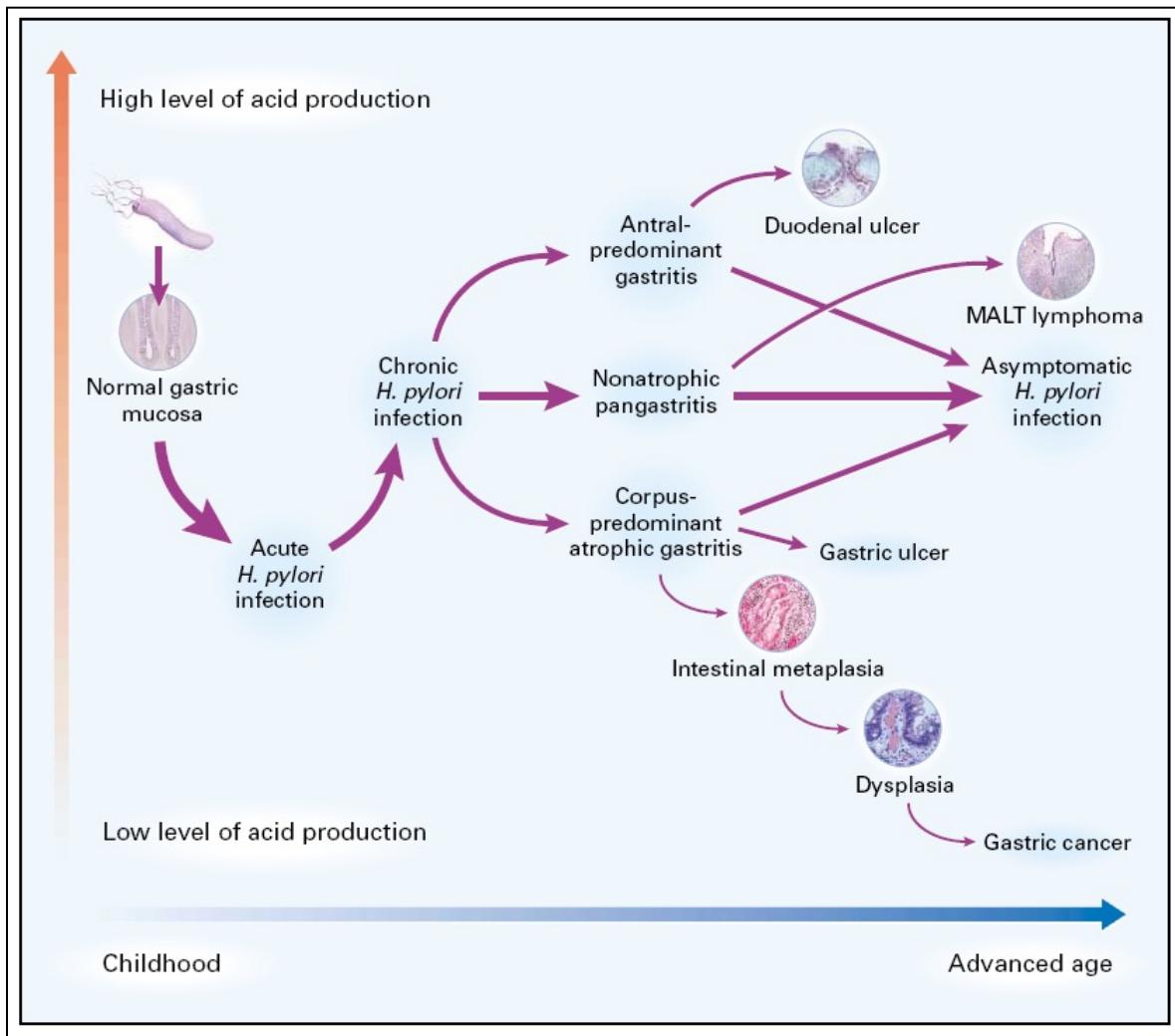
Uso de la bioinformática y biología de sistemas para comprender aspectos del desarrollo y progresión del cáncer gástrico

Warner Alpízar Alpízar, PhD.

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

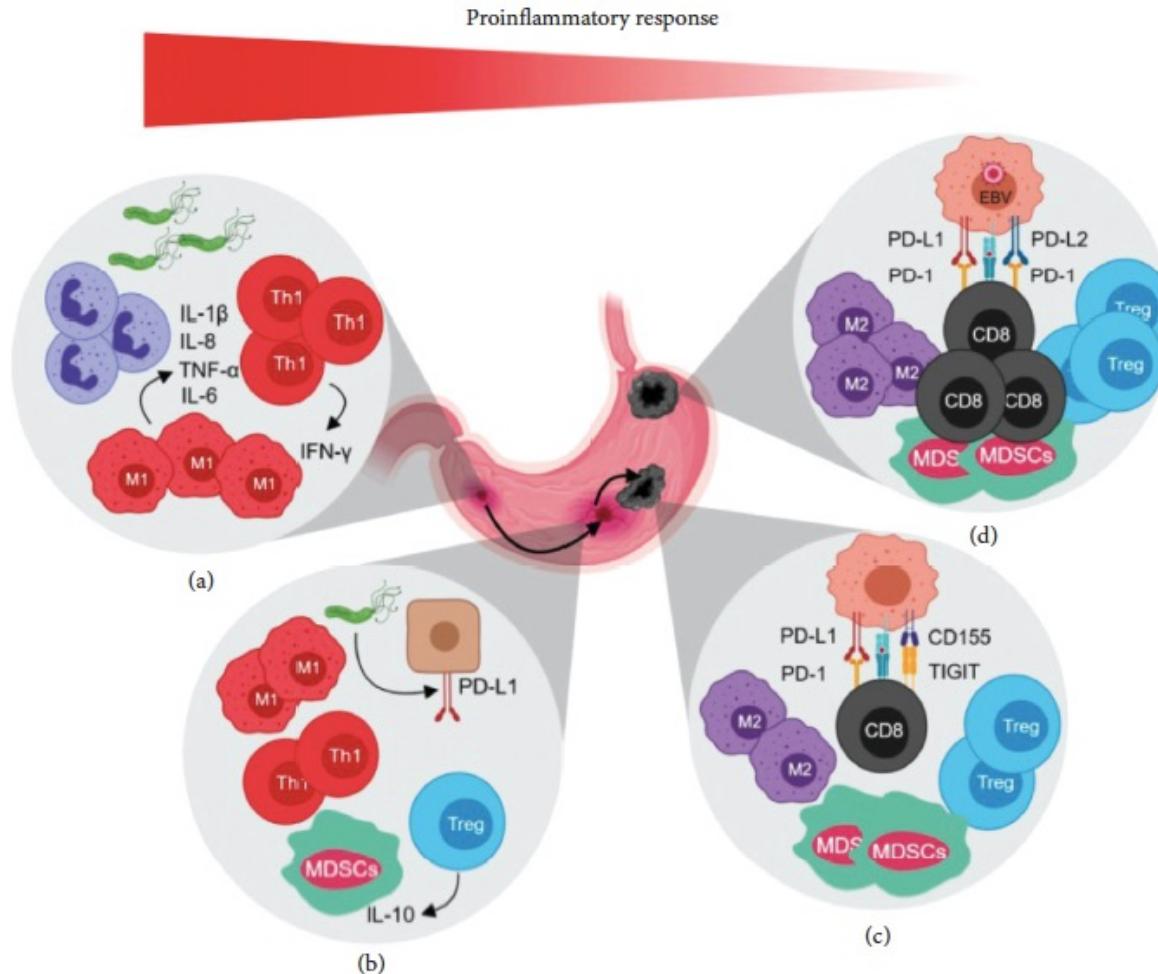
e-mail: warner.alpizar@ucr.ac.cr

H. pylori y cáncer gástrico



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

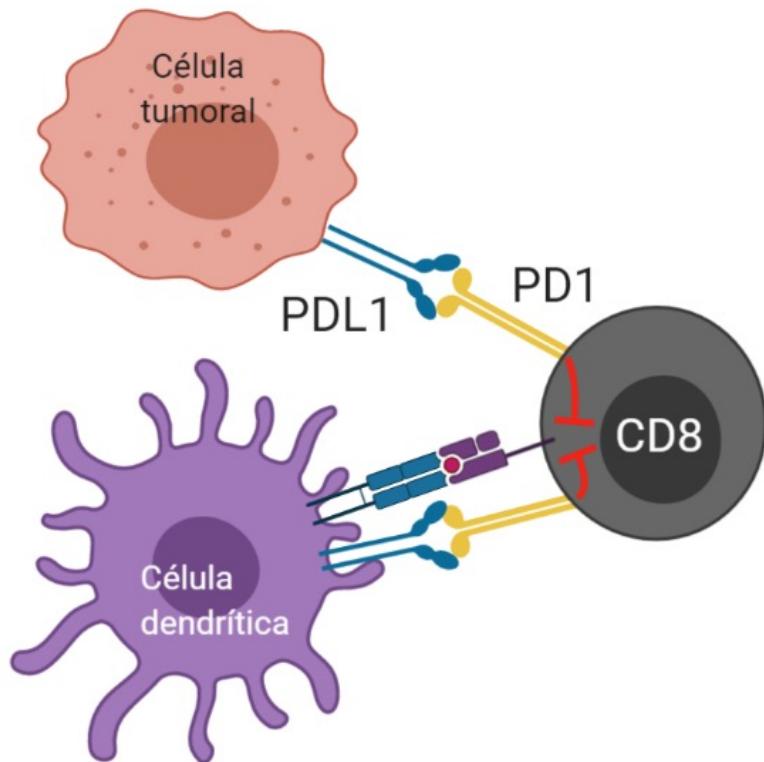
H. pylori, inflamación y cáncer gástrico



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

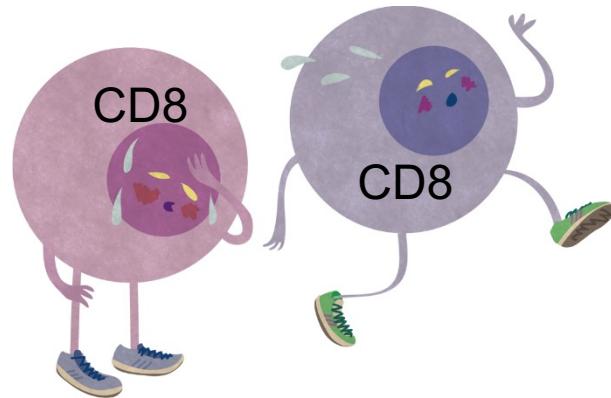
► Zhang et al. Curr Opin Microbiol 2020; 54: 1

H. pylori, inflamación y cáncer gástrico



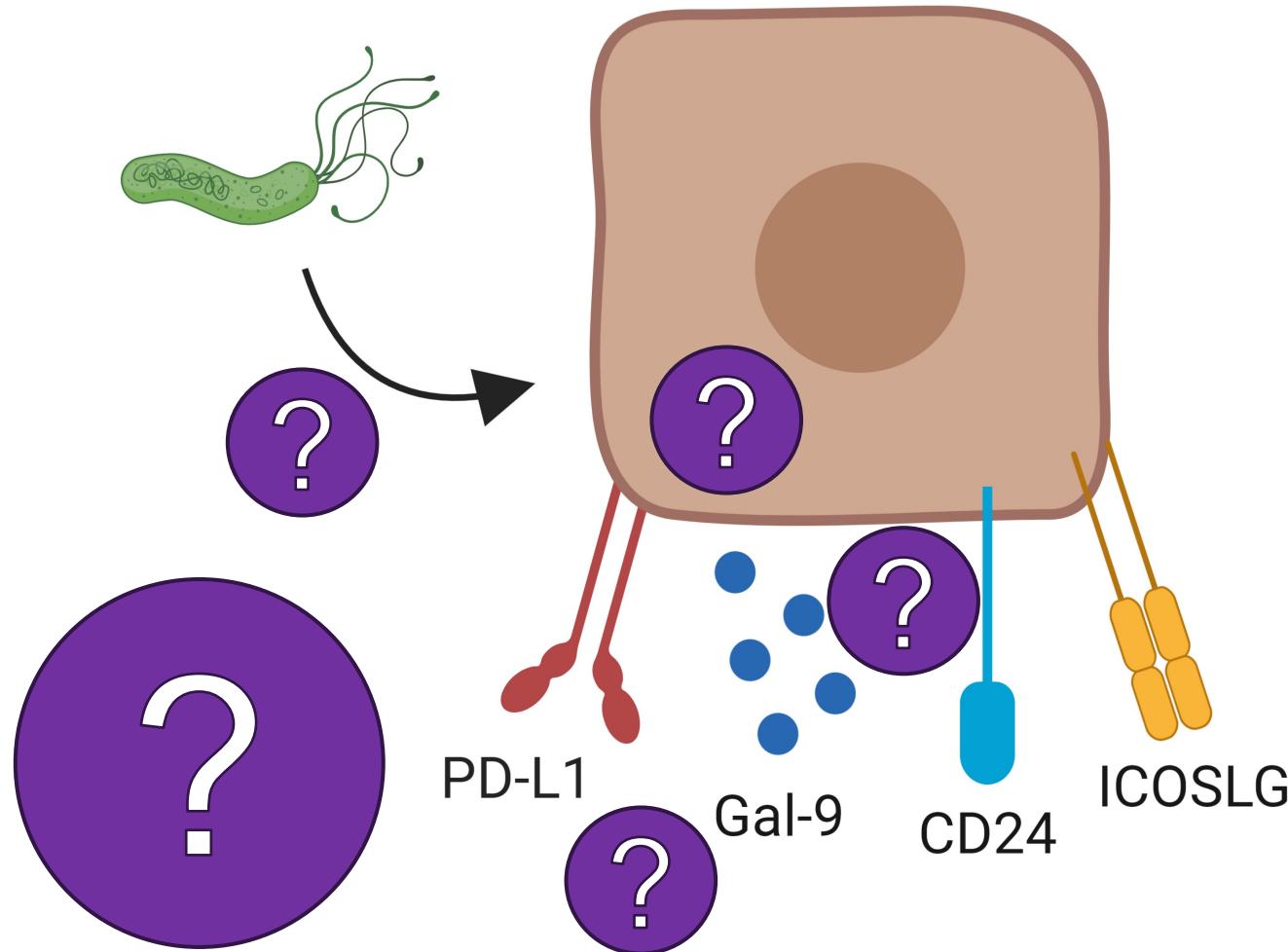
Estímulos persistentes

- Infección crónica
- Cáncer



Agotamiento de células T

H. pylori, inflamación y cáncer gástrico

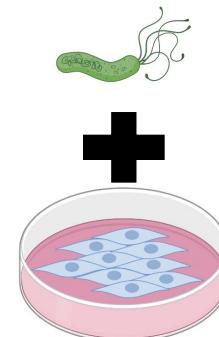
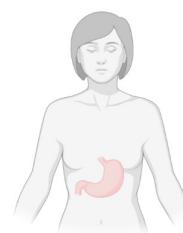
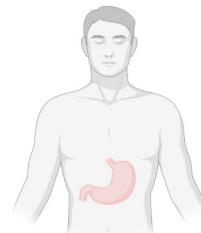
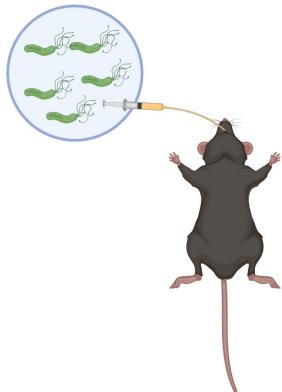


Efecto de la infección por *Helicobacter pylori* sobre marcadores inmunológicos, moleculares y microbianos clínicamente relevantes para la predicción de la respuesta a agentes inmunoterapéuticos en cáncer gástrico (Proyecto ITCG)

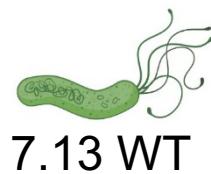
UCR-CCSS-MIT



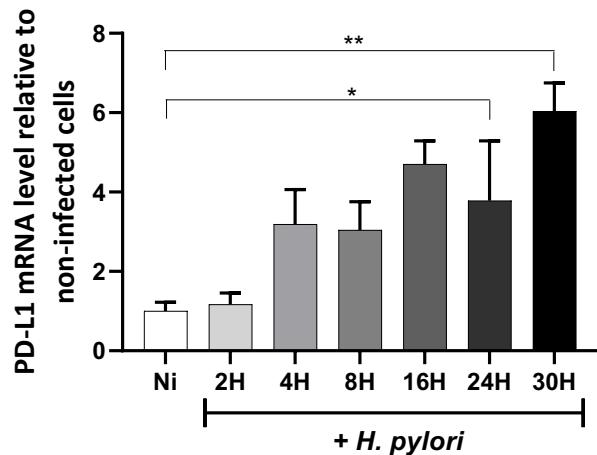
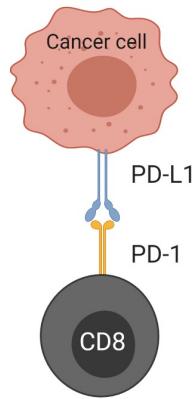
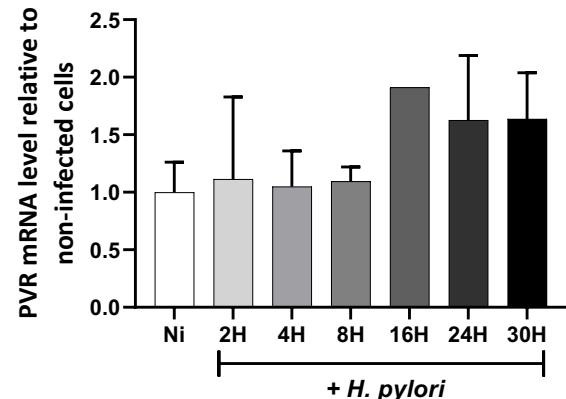
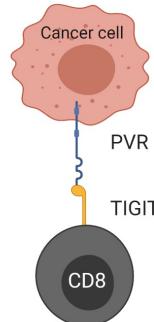
FONDO DE
GRUPOS DE
INVESTIGACIÓN



H. pylori, inflamación y cáncer gástrico



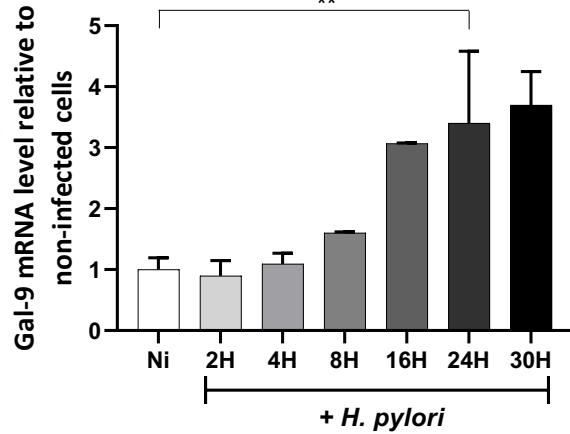
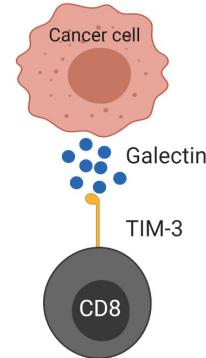
MKN45



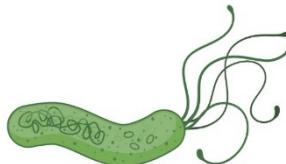
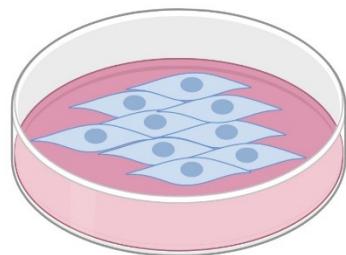
*p<0.05

**p<0.01

***p<0.001



H. pylori, inflamación y cáncer gástrico



7.13 WT

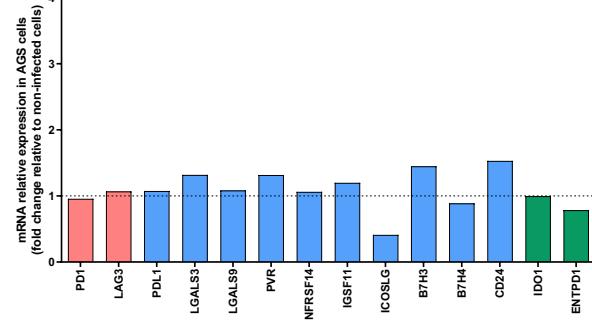
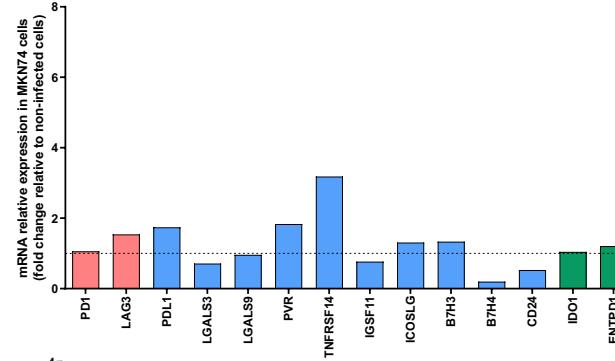
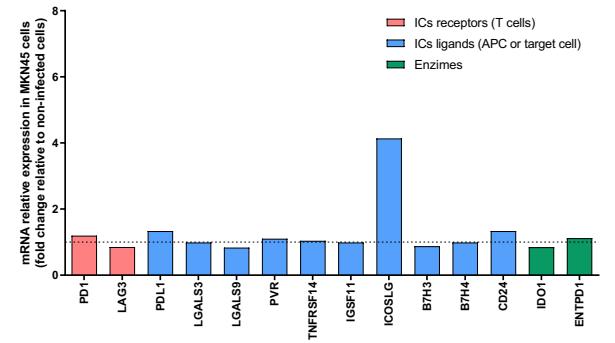
MKN45
MKN74
AGS



GeTRix Platform
Agilent G3 HGE 8 x 60 microarray

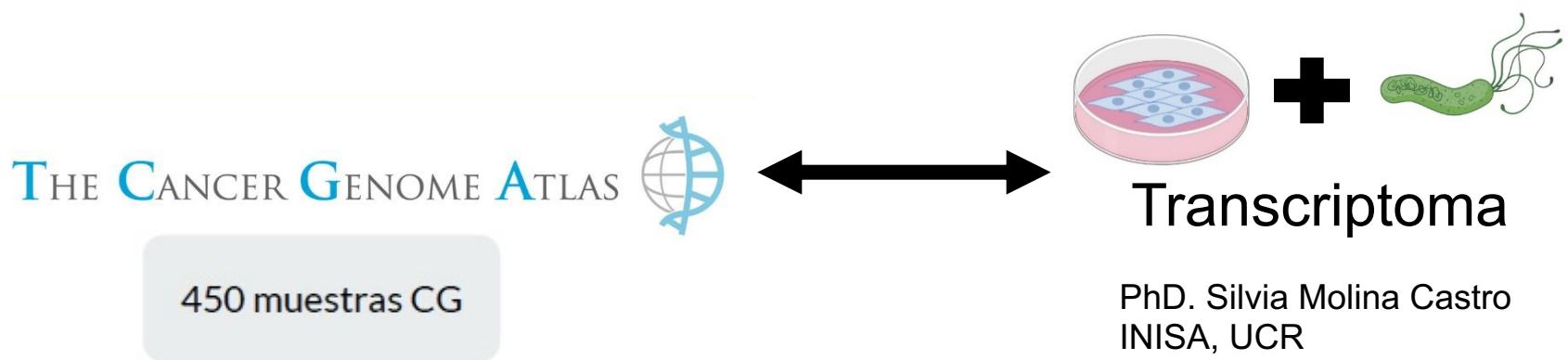
Molina-Castro S
Universidad de Bourdeaux, Francia

► PhD. Silvia Molina Castro, INISA, UCR



H. pylori, inflamación y cáncer gástrico

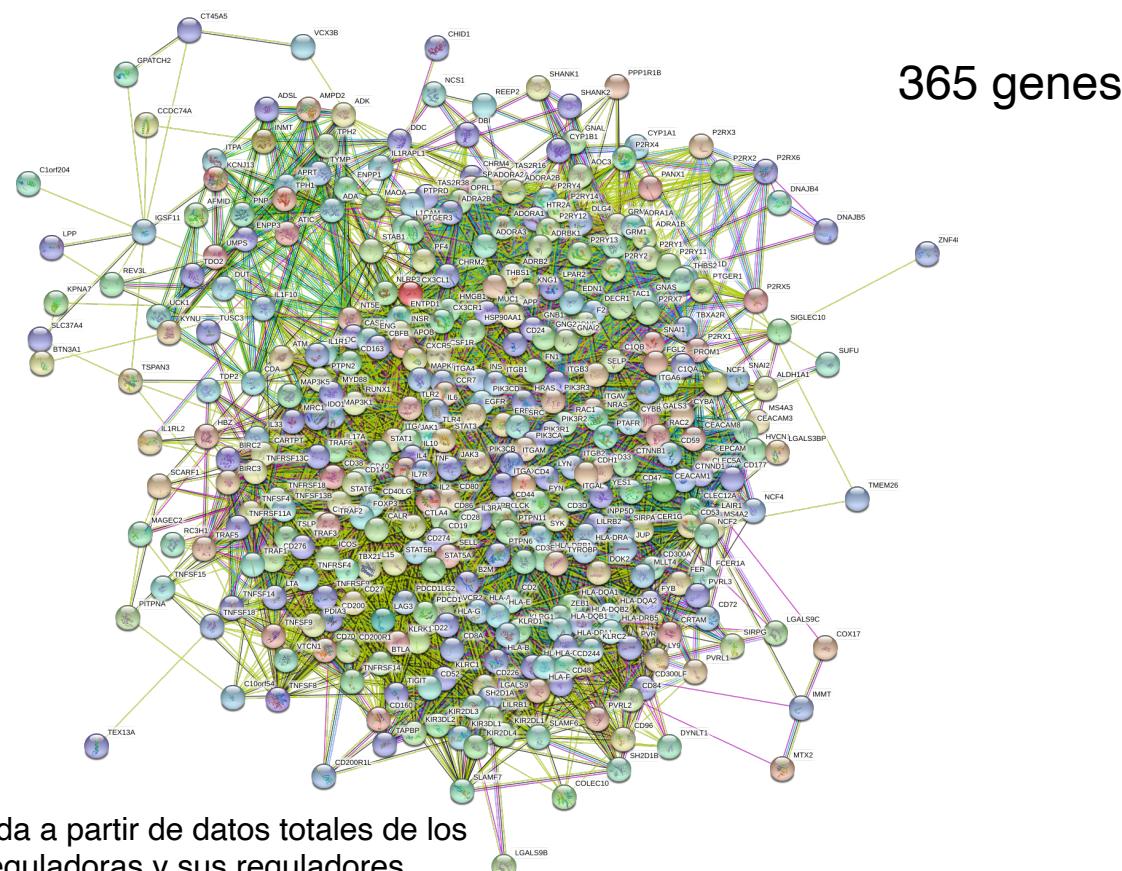
- ▶ Caracterización transcriptómica de moléculas inmunorreguladoras en la carcinogénesis gástrica mediante biología de sistemas



Adrián Cabezas, TFG Lic. Microbiología y Química Clínica

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

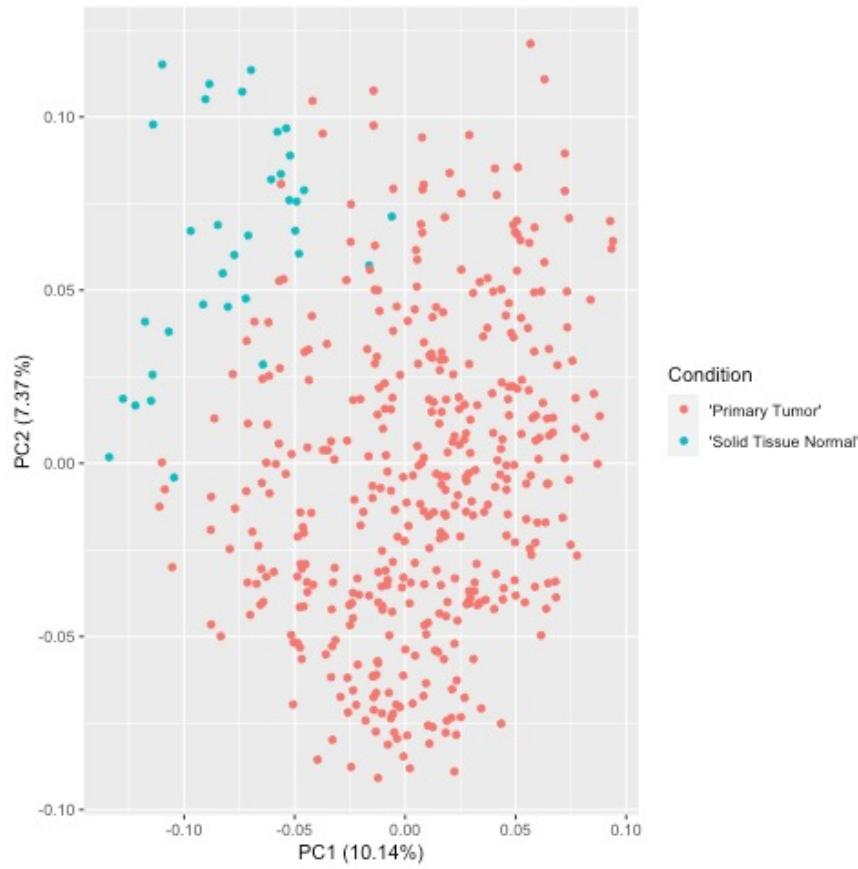
H. pylori, inflamación y cáncer gástrico



Red de primer estado construida a partir de datos totales de los genes de moléculas inmunorreguladoras y sus reguladores

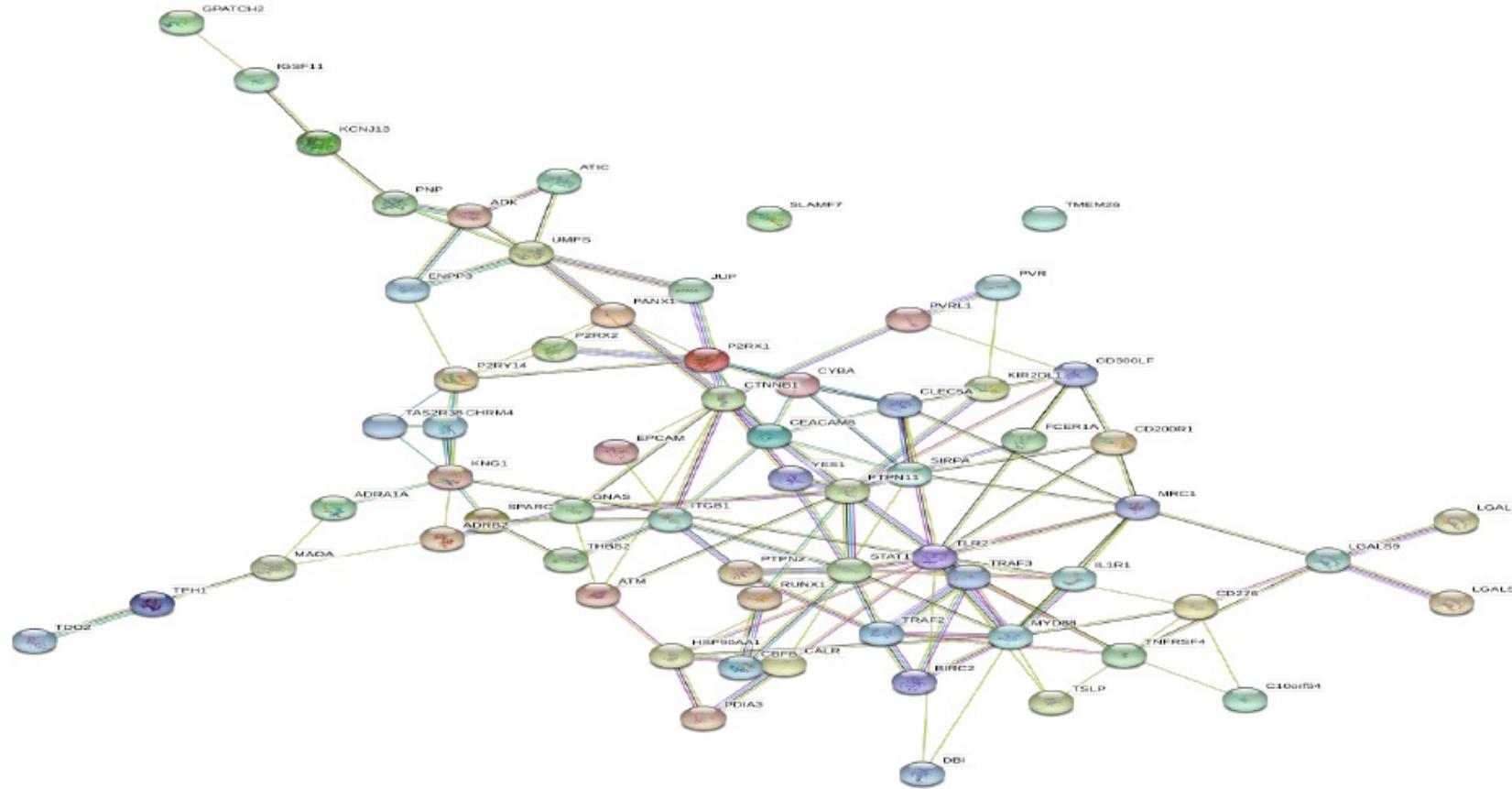
- ▶ Los genes presentan una interacción cercana entre sí, ya que muchos participan de vías de señalización similares
 - ▶ Adrián Cabezas, Lic. Microbiología y Química Clínica

H. pylori, inflamación y cáncer gástrico



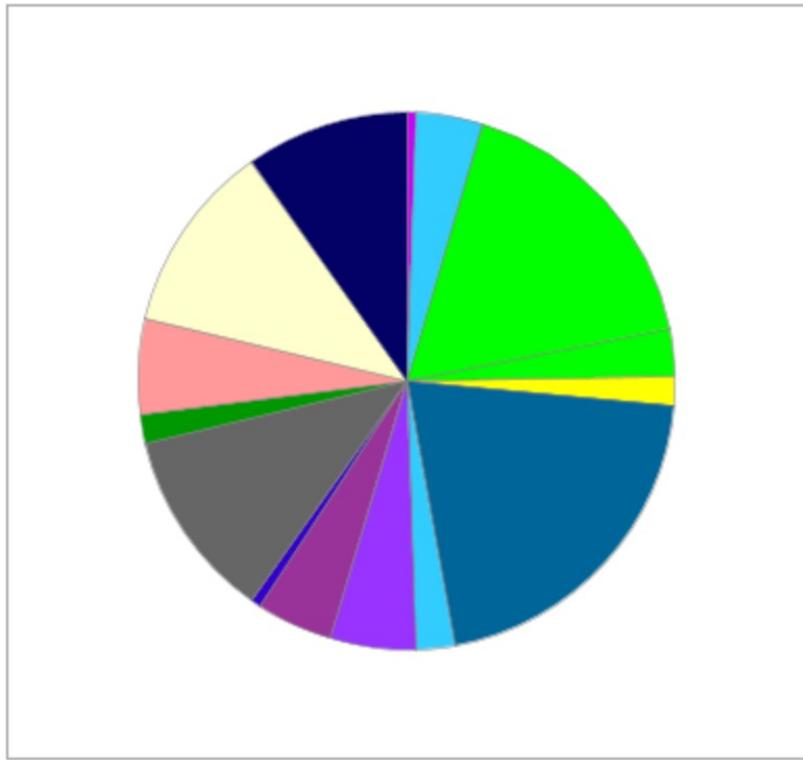
La comparación de perfiles transcriptómicos (lista reducida de 65 genes) permite distinguir entre tejido tumoral y no tumoral

H. pylori, inflamación y cáncer gástrico



► Adrián Cabezas, Lic. Microbiología y Química Clínica

H. pylori, inflamación y cáncer gástrico

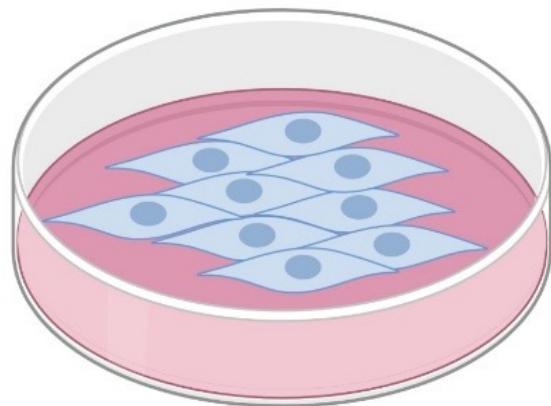


Click to get gene list for a category:

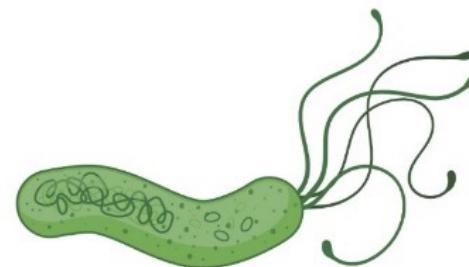
- █ [behavior \(GO:0007610\)](#) ↗
- █ [biological adhesion \(GO:0022610\)](#) ↗
- █ [biological regulation \(GO:0065007\)](#) ↗
- █ [cell population proliferation \(GO:0008283\)](#) ↗
- █ [cellular component organization or biogenesis \(GO:0071840\)](#) ↗
- █ [cellular process \(GO:0009987\)](#) ↗
- █ [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

Comparación de perfiles transcriptómicos

PCA

R

Identificación de genes determinantes

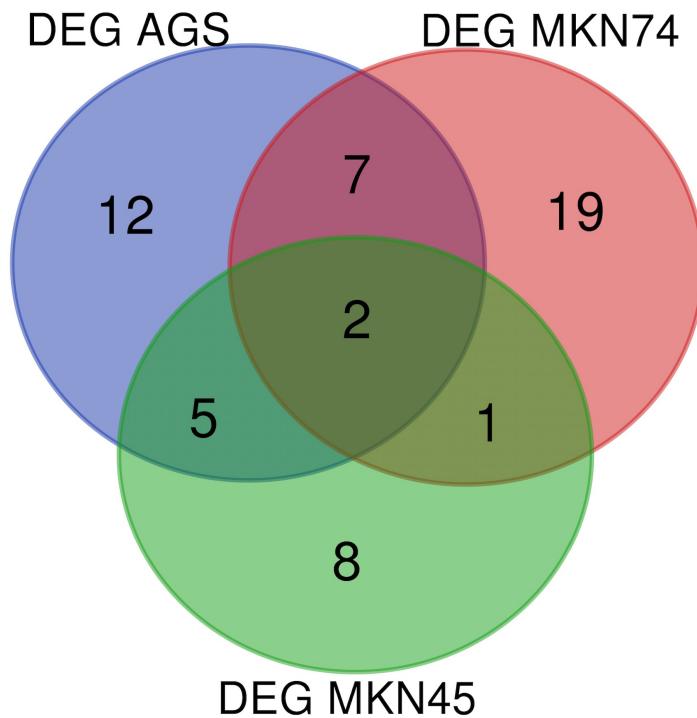
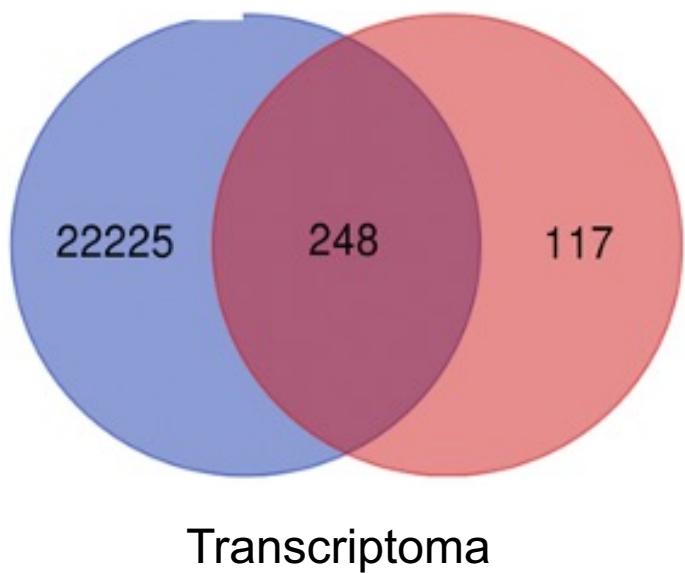
Presencia/Ausencia
H. pylori



Identificación de genes diferencialmente expresados

$\log FC < -1, \log FC > 1$ y $p < 0.05$

H. pylori, inflamación y cáncer gástrico



RUNX1

TNFRSF9

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

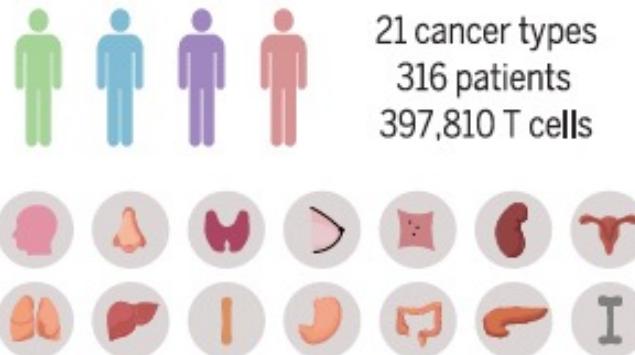


CD137/4-1BB

CANCER IMMUNOLOGY

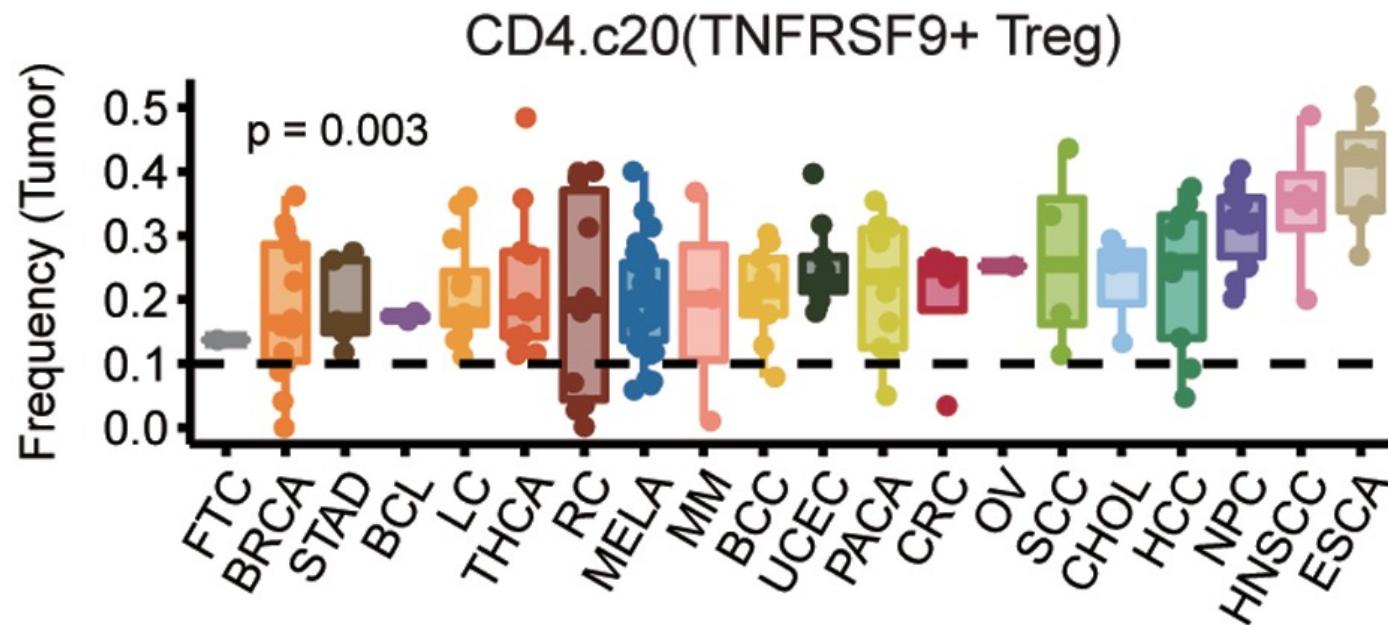
Pan-cancer single cell landscape of tumor-infiltrating T cells

Tumors of various cancer types



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)



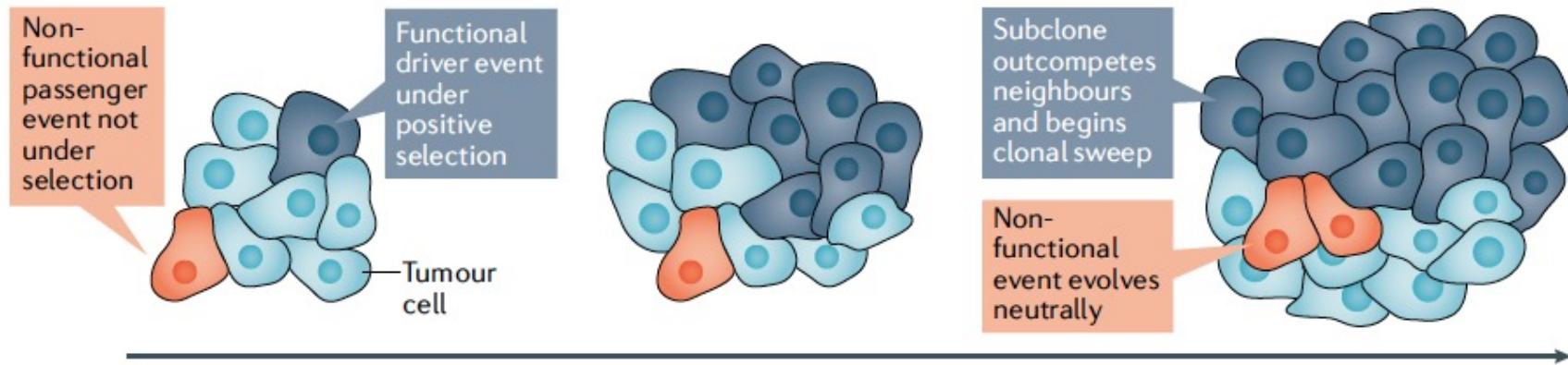
PROYECTO

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

• Caja Costarricense Seguro Social (CCSS)

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

• 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

