TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster Universitario Oficial en Ciencia de Datos e Ingeniería de Computadores

Epidemiología y detección de biomarcadores en cáncer

Autor:
Daniel Redondo Sánchez

Tutores:
Ignacio Rojas
Luis Javier Herrera
Daniel Castillo

Granada, septiembre de 2020

UNIVERSIDAD DE GRANADA

0. Índice general

Abstract

Abstract en inglés

Resumen

Abstract en español

1. Introducción

1.1. Objetivos del trabajo

En el presente Trabajo Fin de Máster se analiza la epidemiología de los cánceres de hígado y colon-recto y se detectan genes que permiten identificar tumores.

- En el capítulo 1,
- En el capítulo 2,
- En el capítulo 3,
- En el capítulo 4,
- En el capítulo 5,
- En el capítulo 6,
- En el capítulo 7,

1.2. Cáncer

El cáncer es una enfermedad en la que se produce una división incontrolada de las células [1]. Aunque generalmente se habla del cáncer como una única enfermedad se trata en realidad de un conjunto de enfermedades, existiendo más de 100 tipos distintos de cáncer [2].

El cáncer es una enfermedad genética, esto es, causada por cambios en los genes que controlan las funciones celulares [2]. En general, el proceso de creación del cáncer es complejo y multifactorial: a menudo el causante no es un solo elemento, sino la combinación e interacción de distintos factores ambientales y genéticos [3].

Los factores causantes del cáncer se pueden clasificar principalmente en tres categorías:

1. Factores no modificables. Son elementos que no se pueden cambiar, como la edad o la herencia genética [4, 5].

2. Factores modificables o prevenibles, como el tabaco, el alcohol, la dieta o la exposición a distintos carcinógenos [6].

3. Otros factores. Algunas circunstancias no se corresponden a ninguna de las categorías anteriores ya que algunos de sus aspectos no se pueden cambiar. Es el caso de factores socioeconómicos (como cobertura sanitaria en el lugar de residencia o privación económica) y factores reproductivos u hormonales (como toma de anticonceptivos, lactancia materna o terapia hormonal sustitutiva en mujeres menopáusicas) [5].

A continuación se introducen dos tipos de cáncer con los que se trabajará más adelante: el cáncer de hígado y el cáncer de colon-recto.

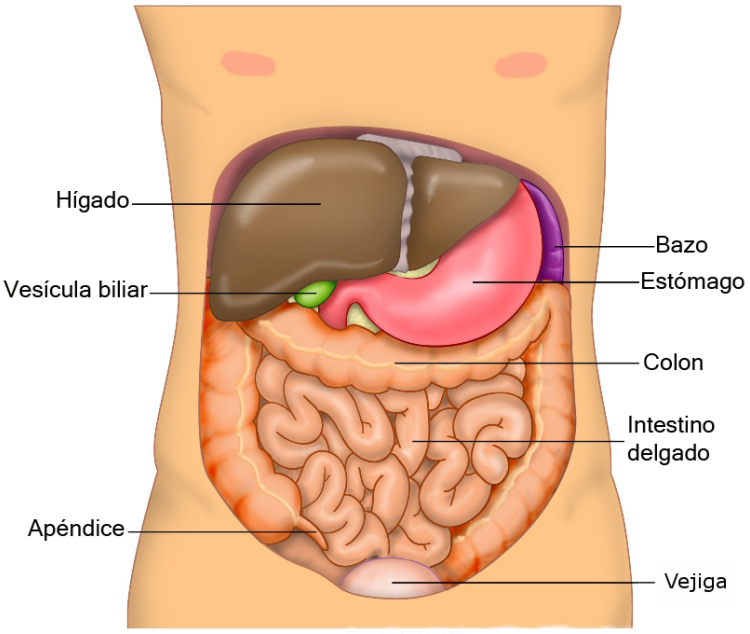
1.2.1. Cáncer de hígado

El cáncer de hígado se corresponde con el código C22 de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión, integrando las neoplasias malignas de hígado y vías biliares intrahepáticas [7, 8].

Anatomía y funciones del hígado

El hígado es el órgano interno más grande y pesado del cuerpo humano, está situado en el cuadrante superior derecho del abdomen, debajo de las costillas, y está compuesto principalmente por dos lóbulos [9].

Figura 1. Anatomía del abdomen humano. Ilustración de Ties van Brussel.



Las funciones del hígado son múltiples y diversas. Las principales son procesar, particionar y metabolizar macronutrientes, regular el volumen de sangre, apoyar al sistema inmune, eliminar sustancias químicas como el alcohol y otras drogas y producir bilis para absorber grasas [10]. Es un órgano imprescindible para la vida.

Factores de riesgo

Uno de los factores de riesgo más comunes del cáncer de hígado es la presencia de cirrosis, o sustitución de células sanas de hígado por tejido cicatrizado. La cirrosis puede producirse por varias causas, siendo las más habituales el consumo excesivo de alcohol y la infección con el virus de la hepatitis B o C [11]. Otros factores de riesgo son el tabaco, la obesidad, padecer diabetes tipo II y consumir esteroides anabólicos [11, 12].

La prevención del cáncer de hígado se basa en reducir la exposición a factores de riesgo como el tabaco y el alcohol, y en vacunarse contra la hepatitis B [11].

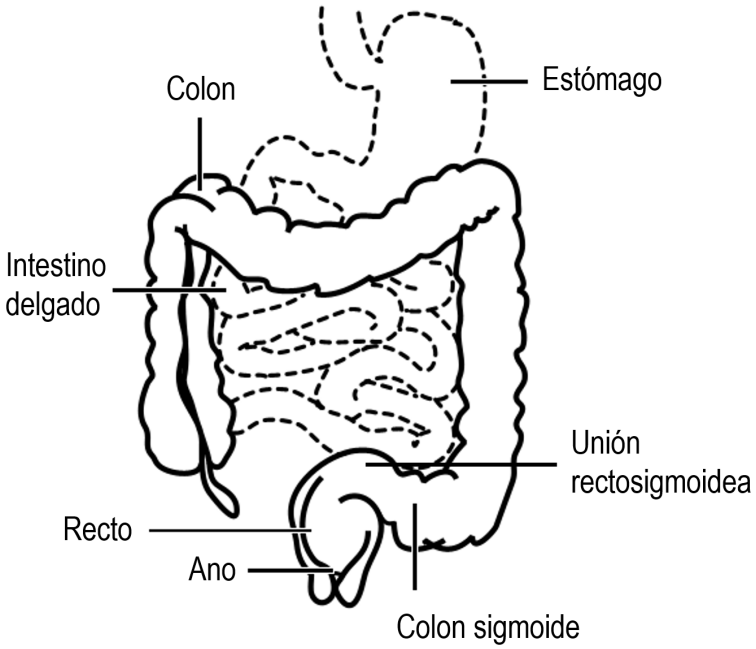
1.2.2. Cáncer de colon-recto

Las neoplasias malignas de colon, recto, unión rectosigmoidea, ano y canal anal (códigos C18-C21 según la Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión [7, 8]) a menudo se estudian agrupadas por tener características muy similares.

Anatomía y funciones del colon-recto

El colon tiene 3 funciones principales: absorción de agua y electrolitos, producción y absorción de vitaminas y movimiento de heces hacia el recto para su eliminación por el ano [13].

Figura 2. Anatomía del intestino humano. Ilustración de Ties van Brussel.



Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo del cáncer de colon-recto se puede distinguir entre factores modificables y no modificables.

Entre los factores de riesgo que son modificables destacan el sobrepeso, la inactividad física, las dietas con alto consumo de carnes rojas o procesadas, y el consumo

de tabaco y alcohol [14].

Una edad superior a 50 años, padecer diabetes tipo 2 y tener antecedentes personales o familiares de cáncer de colon-recto, pólipos o enfermedad intestinal inflamatoria, como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, son algunos de los factores de riesgo no modificables [14]. También existen algunos síndromes hereditarios como el síndrome de Lynch que aumentan las posibilidades de padecer cáncer de colon-recto [15].

Para intentar prevenir el cáncer de colon-recto se deben cambiar aquellos factores que son modificables: realizar ejercicio, mantener una dieta saludable y evitar el consumo de tabaco y alcohol. Además, en los últimos años se están implementando programas de cribado de cáncer de colon-recto para detectar pólipos o diagnosticar el cáncer en etapas iniciales mediante análisis como pruebas de sangre oculta en heces o colonoscopias [16].

1.3. Ciencias -ómicas

Principales con descripción + mencionar otras
Ver apuntes asignatura bioinformática

1.3.1. ¿Secuenciación del genoma?

Human Genome Project, ...
DEGs,

1.3.2. Transcriptómica y ARN

Daniel: La genómica estudia el genoma como tal (Cromosomas, mutaciones y variaciones tanto de nucleótidos concretos como de regiones del genoma), sin embargo la transcriptómica estudia las transcripciones de los genes, transcripciones que luego son convertidas a proteínas. Tanto RNA-seq como microRNA, se enmarcan en el ámbito de transcriptómica.

2. Epidemiología del cáncer

Definición epidemiología [17].

2.1. Indicadores epidemiológicos

Para medir en la población el impacto del cáncer se utilizan principalmente cuatro indicadores:

- **Incidencia** (casos nuevos). Mide el riesgo de presentar cáncer.
- **Mortalidad** (defunciones). Mide el riesgo de morir por cáncer.
- **Supervivencia** (porcentaje de casos vivos). Mide la historia natural del cáncer y efectividad del tratamiento.
- **Prevalencia** (casos nuevos y antiguos, vivos). Mide la carga asistencial de la enfermedad.

Añadir tendencias

Referencias:
GLOBOCAN - [18, 19]
ECIS - [20, 21]
REDECAN - [22]
Población INE - [23]
Defunciones Ministerio - [24].

2.2. Incidencia de cáncer

Para medir de manera precisa la incidencia de cáncer en una población es necesaria la existencia de un Registro de Cáncer Poblacional. Estas entidades se dedican a registrar exhaustivamente todos los casos de cáncer diagnosticados en un área geográfica, y sus datos son muy útiles para todo tipo de estudios epidemiológicos. Algunos de estos Registros cubren la población de todo un país (por ejemplo,

Canadá) mientras que otros cubren regiones concretas (por ejemplo, la provincia de Granada). Desgraciadamente, muchas áreas geográficas no están cubiertas por un Registro de Cáncer Poblacional. Es el caso de España, en el que sólo el 27 % de la población está cubierta por un Registro de Cáncer Poblacional [25]. Para conocer de manera estimada la incidencia de cáncer en territorios sin Registro de Cáncer Poblacional o proyectar la incidencia a años posteriores se utilizan diversos métodos matemáticos y estadísticos [18–22, 25].

Con respecto a las medidas usadas para reportar la incidencia, la más sencilla y fácil de interpretar es el número nuevo de casos de cáncer, enmarcado siempre en un periodo concreto de tiempo y un área geográfica. A partir del número de casos se puede calcular la tasa bruta (TB), un indicador que tiene en cuenta el tamaño de la población [26].

$$\text{TB} = \frac{\text{Número de casos nuevos}}{\text{Personas-año a riesgo}} \cdot 100.000 = \frac{N}{P} \cdot 100.000$$

$$\text{ASR} = 100.000 \cdot \sum_{i=1}^{N} \omega_i \frac{N_i}{P_i}$$

Tasa bruta. Tiene problemas por estructura de población. Tasas estandarizadas (mundiales, europeas viejas y nuevas). Se usan a veces otros indicadores como tasas acumulativas.

Las poblaciones estándar más utilizadas son:

- Antigua población estándar europea. Propuesta en 1976 [27] basándose en la estructura de edad de varias poblaciones escandinavas.
- Nueva población estándar europea. En el año 2013 se realiza una revisión de la población estándar europea de 1976 por parte de la Oficina Europea de Estadística (EUROSTAT) para que la población refleje fielmente el envejecimiento existente en la población europea [28]. Debido a su novedad, el uso de esta población aún no está ampliamente extendido en los organismos

internacionales [21] y en ocasiones se reportan las dos tasas estandarizadas por las poblaciones estándar antigua y nueva [20].

- Población mundial. Propuesta por primera vez en 1960 [29] y modificada más tarde en 1966 [30], permite realizar comparaciones a nivel mundial.

Tabla 1. Poblaciones estándar más frecuentes para el cálculo de tasas estandarizadas por edad.

Grupo de edad	Población estándar mundial	Población estándar europea 1976	Población estándar europea 2013
0-4 años	12.000	8.000	5.000
5-9 años	10.000	7.000	5.500
10-14 años	9.000	7.000	5.500
15-19 años	9.000	7.000	5.500
20-24 años	8.000	7.000	6.000
25-29 años	8.000	7.000	6.000
30-34 años	6.000	7.000	6.500
35-39 años	6.000	7.000	7.000
40-44 años	6.000	7.000	7.000
45-49 años	6.000	7.000	7.000
50-54 años	5.000	7.000	7.000
55-59 años	4.000	6.000	6.500
60-64 años	4.000	5.000	6.000
65-69 años	3.000	4.000	5.500
70-74 años	2.000	3.000	5.000
75-79 años	1.000	2.000	4.000
80-84 años	500	1.000	2.500
$\geq$85 años	500	1.000	2.500

Para utilizar notación internacional, la tasa estandarizada por la población mundial se notará ASR-W (*Age-Standardised Rate, World standard population*), la tasa estandarizada por la población europea de 1976 se notará ASR-oE (*old European standard population*) y la de 2013 se notará ASR-nE (*new European standard population*).

2.2.1. Incidencia del total del cáncer excepto piel no melanoma

Poca importancia de piel no melanoma

Diagrama de Marimekko de incidencia de cáncer. Añadir categoría de Otros

2.2.2. Incidencia de cáncer de hígado

texto

2.2.3. Incidencia de cáncer de colon-recto

texto

2.3. Mortalidad por cáncer

Cómo se obtiene la mortalidad. Importancia de certif de defunción. También estimaciones y proyecciones.

2.3.1. Mortalidad del total del cáncer excepto piel no melanoma

texto

2.3.2. Mortalidad de cáncer de hígado

texto

2.3.3. Mortalidad de cáncer de colon-recto

texto

2.4. Supervivencia de cáncer

Supervivencia se calcula principalmente a partir de inc, mort y tablas de vida población general

2.4.1. Supervivencia del total del cáncer excepto piel no melanoma

texto

2.4.2. Supervivencia de cáncer de hígado

texto

2.4.3. Supervivencia de cáncer de colon-recto

texto

2.5. Prevalencia de cáncer

texto

2.5.1. Prevalencia del total del cáncer excepto piel no melanoma

texto

2.5.2. Prevalencia de cáncer de hígado

texto

2.5.3. Prevalencia de cáncer de colon-recto

texto

3. *Machine learning* aplicado a transcriptómica

3.1. Selección de características

Ver apuntes asignatura bioinformática

3.1.1. Mínima redundancia, máxima relevancia (mRMR)

3.1.2. *Random Forest* (RF)

3.1.3. Asociación de enfermedades (DA)

3.2. Algoritmos de clasificación

3.2.1. Máquinas de soporte vectorial (SVM)

3.2.2. k-vecinos más cercanos (kNN)

4. Detección de biomarcadores en cáncer de hígado

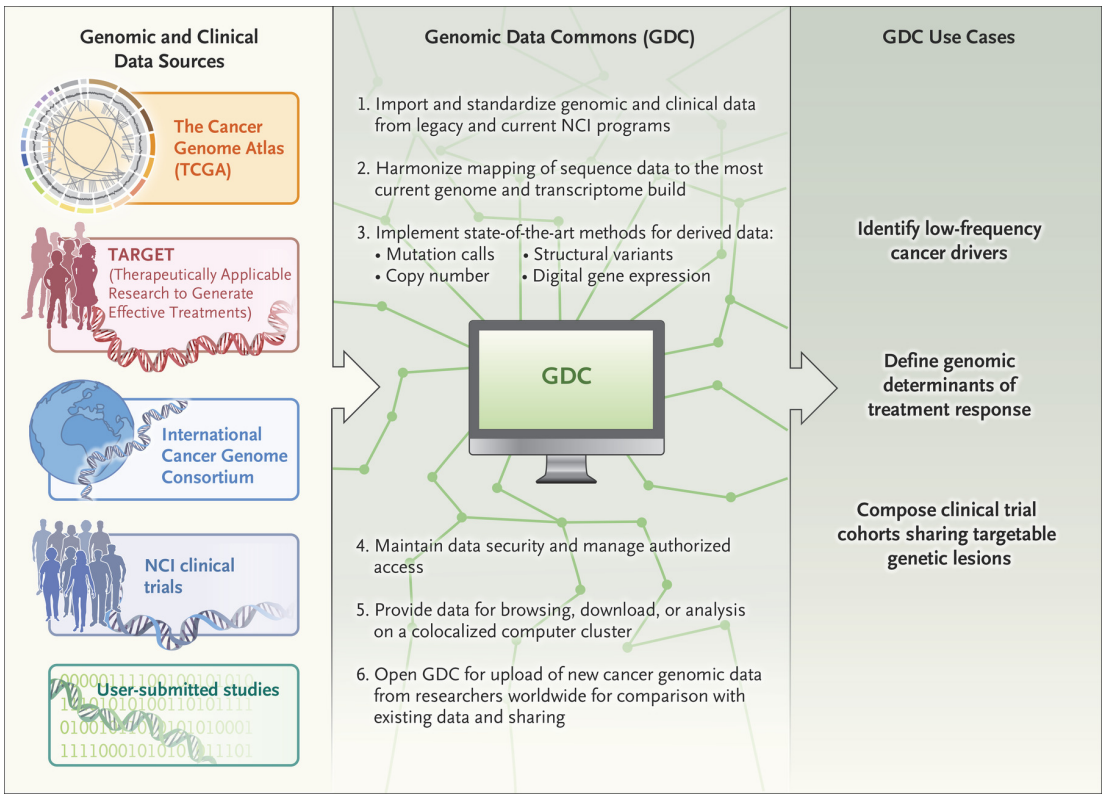
4.1. Introducción

4.2. Metodología

La fuente de los datos es GDC (Genomic Data Commons) Portal [31], una plataforma web sobre cáncer del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (*National Cancer Institute*) [32].

La plataforma GDC Portal fue desarrollada por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, la Universidad de Chicago, el Instituto de Ontario para la Investigación del Cáncer y la empresa *Leidos Biomedical Research* [33]. Su principal fortaleza reside en la integración y armonización de diversas fuentes heterogéneas, creando así un sistema de información amplio y robusto.

Figura XX. Diagrama de funcionalidad y utilidad de GDC. Extraído de Grossman et al. [33].



GDC Portal, a día 22 de Junio, contiene información sobre unos 84.000 casos, 23.000 genes y más de 3 millones de mutaciones de genes [31]. Los datos de los que dispone son muy variados, y se pueden distinguir en tres grandes categorías:

- Información clínica, como la edad del sujeto, su sexo o el estadio del cáncer del que ha sido diagnosticado.

- Información genética y transcriptómica proveniente de diversos proyectos de investigación.

- Imágenes de tejidos tumorales y sanos.

Algunos de estos datos son abiertos, mientras que para otros es necesario solicitar acceso.

4.3. Resultados

4.4. Conclusiones

5. Detección de biomarcadores en cáncer de colon-recto

5.1. Introducción

5.2. Metodología

La fuente de los datos, igual que para el cáncer de hígado, es la plataforma GDC Portal.

5.3. Resultados

5.4. Conclusiones

6. Aplicación web para detección de biomarcadores

7. Conclusiones y líneas abiertas de trabajo

Bibliografía

[1] American Cancer Society. What is Cancer? Disponible en: https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/what-is-cancer.html [Consultado 18/06/2020].

[2] National Cancer Institute. What is Cancer? Disponible en: https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer [Consultado 18/06/2020].

[3] Lucia Migliore and Fabio Coppedè. Genetic and environmental factors in cancer pathogenesis. *Mutation Research*, 512:135–153, 2012.

[4] World Health Organization. *World Cancer Report 2014*. 2014.

[5] World Health Organization. *World Cancer Report. Cancer research for cancer prevention.* 2020.

[6] V. J. Cogliano, R. Baan, K. Straif, Y. Grosse, B. Lauby-Secretan, F. El Ghissassi, V. Bouvard, L. Benbrahim-Tallaa, N. Guha, C. Freeman, L. Galichet, and C. P. Wild. Preventable Exposures Associated With Human Cancers. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 103(24):1827–1839, 2011.

[7] World Health Organization (WHO). *ICD-10: International Statistical Classification of diseases and related health problems: 10th revision.* 1990.

[8] Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Edición electrónica de la CIE-10-ES Diagnósticos. Disponible en: https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html [Consultado 21/06/2020].

[9] Sherif R. Z. Abdel-Misih and Mark Bloomston. Liver Anatomy. *Surgical Clinics of North America*, 90(4):643–653, 2010.

[10] Elijah Trefts, Maureen Gannon, and David H. Wasserman. The liver. *Current Biology*, 27(21):R1147–R1151, 2017.

[11] American Cancer Society. Liver Cancer Risk Factors. Disponible en: https://www.cancer.org/cancer/liver-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html [Consultado 18/06/2020], 2019.

[12] Jorge A. Marrero, Robert J. Fontana, Sherry Fu, Hari S. Conjeevaram, Grace L. Su, and Anna S. Lok. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 42(2):218–224, 2005.

[13] Laura L. Azzouz and Sandeep Sharma. *Physiology, Large Intestine*. 2020.

[14] American Cancer Society. Colorectal Cancer Risk Factors. Disponible en: https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html [Consultado 20/06/2020].

[15] Henry T. Lynch and Albert de la Chapelle. Hereditary Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 348(10):919–932, 2003.

[16] B. Levin, D. A. Lieberman, B. McFarland, R. A. Smith, D. Brooks, K. S. Andrews, C. Dash, F. M. Giardiello, S. Glick, T. R. Levin, P. Pickhardt, D. K. Rex, A. Thorson, and S. J. Winawer. Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 58(3):130–160, 2008.

[17] Isabel dos Santos Silva. *Cancer Epidemiology: Principles and Methods*. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 1999.

[18] Freddie Bray, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, and Ahmedin Jemal. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6):394–424, 2018.

[19] International Agency for Research on Cancer and World Health Organization. Global Cancer Observatory, Cancer Today. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/home [Consultado 21/06/2020].

[20] European Comission. ECIS - European Cancer Information System. Disponible en: https://ecis.jrc.ec.europa.eu [Consultado 21/06/2020].

[21] J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram, T. Dyba, G. Randi, M. Bettio, A. Gavin, O. Visser, and F. Bray. Cancer incidence and mortality patterns in

Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European Journal of Cancer*, 103:356–387, nov 2018.

[22] Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2020. Disponible en: https://funca.cat/redecan/redecan.org/es/Informe_incidencia_REDECAN_2020.pdf [Consultado 18/06/2020].

[23] Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadísticas de cifras de población. Disponible en: http://ine.es/ [Consultado 21/06/2020].

[24] Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Estadísticas de defunciones según la causa de muerte. Disponible en: https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/ [Consultado 21/06/2020].

[25] Daniel Redondo-Sánchez. Modelización Matemática de la Estimación de Incidencia de Cáncer. 2019.

[26] IARC. *Registros de Cáncer: Principios y Métodos*. 1995.

[27] editors. Waterhouse JAH, Muir CS, Correa P, Powell J. Cancer incidence in five continents, Volume III. *Lyon: IARC*, page 3:456, 1976.

[28] EUROSTAT. Revision of the European standard population: Report of the Eurostat's task force. Technical report, Luxembourg: European Union., 2013.

[29] Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950–57). *Sendai, Japan: Department of Public Health, Tohoku University of Medicine.*, 1960.

[30] Waterhouse PAH Doll R, Payne P. Cancer incidence in five continents, Volume I. *Geneva: Union Internationale Contre le Cancer.*, 1966.

[31] National Cancer Institute and National Institutes of Health. GDC Portal. Disponible en: https://portal.gdc.cancer.gov/ [Consultado 22/06/2020].

[32] National Cancer Institute. National Cancer Institute. Disponible en: https://www.cancer.gov [Consultado 22/06/2020].

[33] Robert L. Grossman, Allison P. Heath, Vincent Ferretti, Harold E. Varmus, Douglas R. Lowy, Warren A. Kibbe, and Louis M. Staudt. Toward a Shared Vision for Cancer Genomic Data. *New England Journal of Medicine*, 375(12):1109–1112, sep 2016.

Anexo I: Código de análisis en R

Anexo I: Código de análisis en R

Funciones

Caja XX. Definición de `funcion`.

```
# Ejemplo de comentario
parametro <- 24000

texto <- "texto"
```

Anexo II: Código de aplicación web

Anexo II: Código de aplicación web

Funciones

Caja XX. Definición de `funcion`.

```
# Ejemplo de comentario
parametro <- 24000

texto <- "texto"
```