

## RESUMEN

Este proyecto se enfoca en generar modelos globales del metabolismo celular relacionados con el cáncer cérvico y el proceso de oncogénesis, tanto para líneas celulares como para biopsias, con el fin de entender los cambios metabólicos que surgen desde la infección por el Virus del papiloma humano hasta el tumor. Utilizando datos de transcriptoma, proteoma y metaboloma así como el enfoque de biología de sistemas llamado análisis de balance de flujos. Esto nos permite ver las diferencias en los flujos metabólicos de las diferentes etapas de la oncogénesis del cáncer cérvico.

## INTRODUCCIÓN

A nivel mundial 1 de cada 10 casos de cáncer se debe a una infección viral crónica. De estos uno de los más importantes y del que más se conoce es el Cáncer Cervicouterino (CaCu) [1], el cual tiene como principal factor etiológico el virus del papiloma humano (VPH) [2].

A pesar de que ha habido avances como el desarrollo de vacunas, aún queda mucho por entender en los mecanismos moleculares que propician el desarrollo de este y otros tipos de cáncer.[3]

Durante la oncogénesis de CaCu se dan diversos cambios, entre los cuales está la alteración del metabolismo celular, el cual se ve afectado durante las infecciones virales y se considera una marca propia del cáncer[4] y a pesar de los esfuerzos aún no está claro cómo se favorece el fenotipo metabólico asociado a la proliferación acelerada. (Fig 1)

Por lo anterior, este proyecto consiste en generar, por medio de la bioinformática y la biología de sistemas, modelos metabólicos, a partir de datos de transcriptoma, que nos permitan generar hipótesis de la actividad metabólica en líneas celulares y biopsias de cáncer de cérvix enfocándonos en explorar las alteraciones metabólicas que se observan durante la oncogénesis por efecto de los genes del VPH, que se conoce tienen una mayor influencia en el desarrollo del cáncer. (genes E2, E6 y E7)[5].

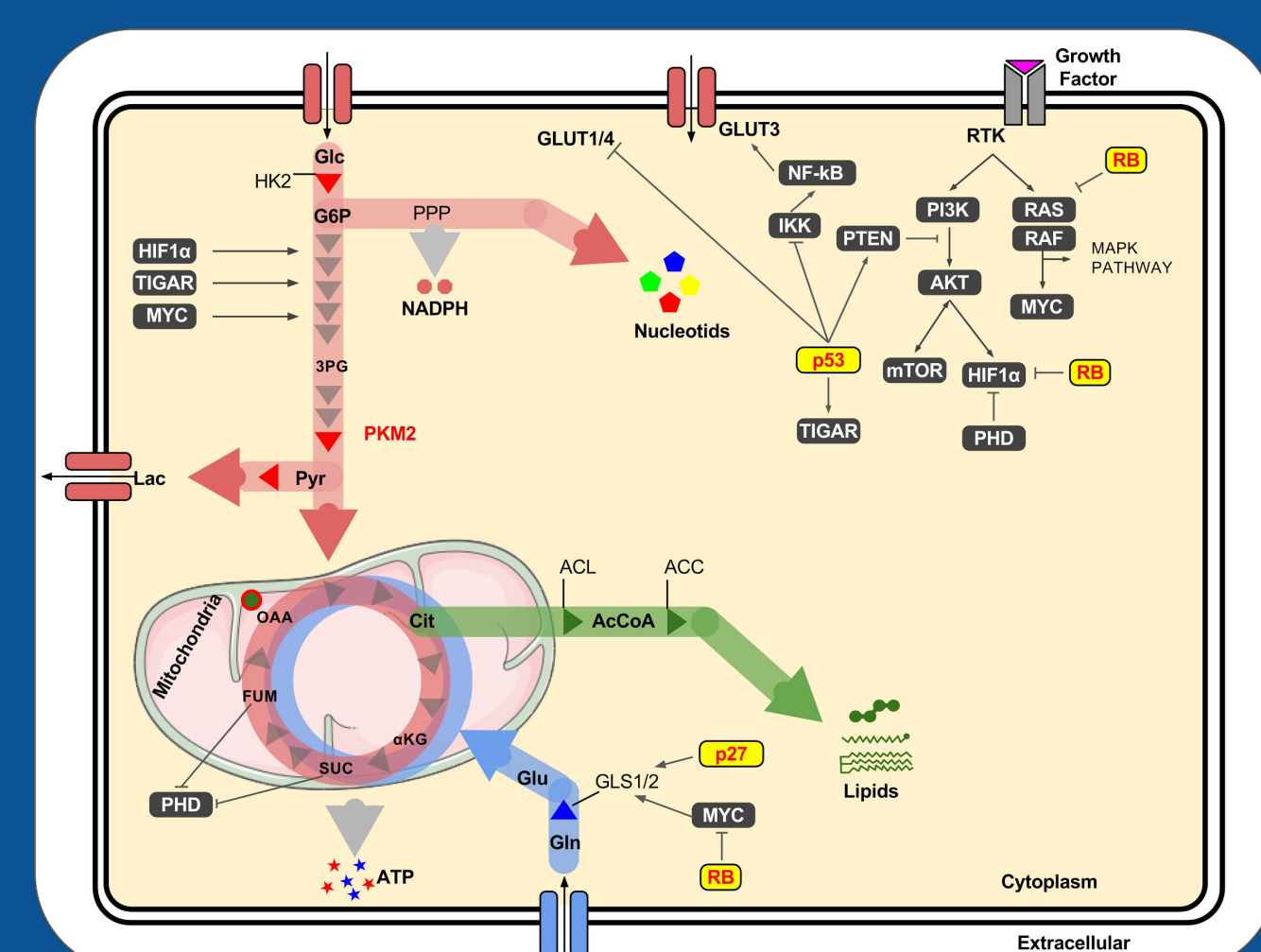


Fig 1. Vías metabólicas que pueden ser afectadas por los genes de HPV E2, E6 y E7

## MÉTODOS Y RESULTADOS

Se obtuvieron los datos de microarreglos disponibles en la base de datos GEO[10] y se clasificaron en: biopsias normales, biopsias de cáncer, línea celular normales y línea celular de cáncer (HaCaT y HeLa). Con estas muestras se normalizaron por diferentes métodos[6] y evaluamos sus respectivos controles de calidad para minimizar el ruido de las muestras[7], con ello nos quedaron 18 muestras de HaCaT, 37 de biopsias normales, 42 de HeLa y 114 biopsias de Cáncer Cérvico.

Por cada muestra y por cada tipo de microarreglo, clasificamos los genes en “encendidos” o “apagados” utilizando el z-score[8], obtuvimos el porcentaje de aparición de cada gen (Tabla 1).

Con estos datos realizamos un mapeo a las reacciones utilizando RECON 1 [9] junto con CORDA [10] (Fig 2), para obtener una red que representa el metabolismo de cada tipo de biopsia o línea celular particular.

	$N_1$	$N_2$	$N_3$	...	$N_i$	
$g_1$	1	1	1	...	1	1.0
$g_2$	0	0	0	...	0	0.0
$g_3$	1	0	1	...	1	0.8
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\ddots$	$\vdots$	
$g_j$	1	0	0	...	0	0.3

Tabla 1. Representación de la binarización de los datos de microarreglos.

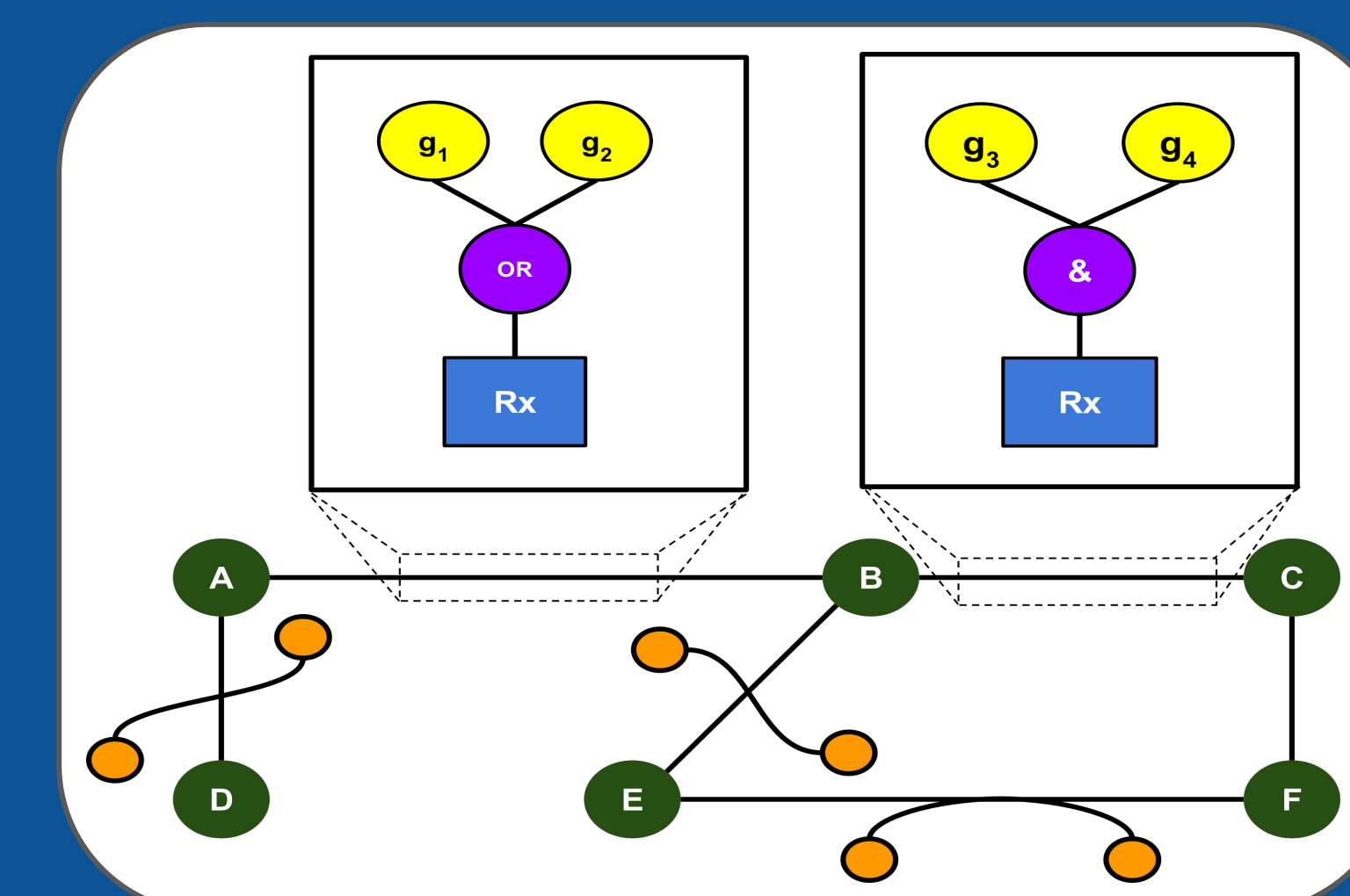


Fig 2. Mapeo de Genes a reacciones basados en datos de transcripción

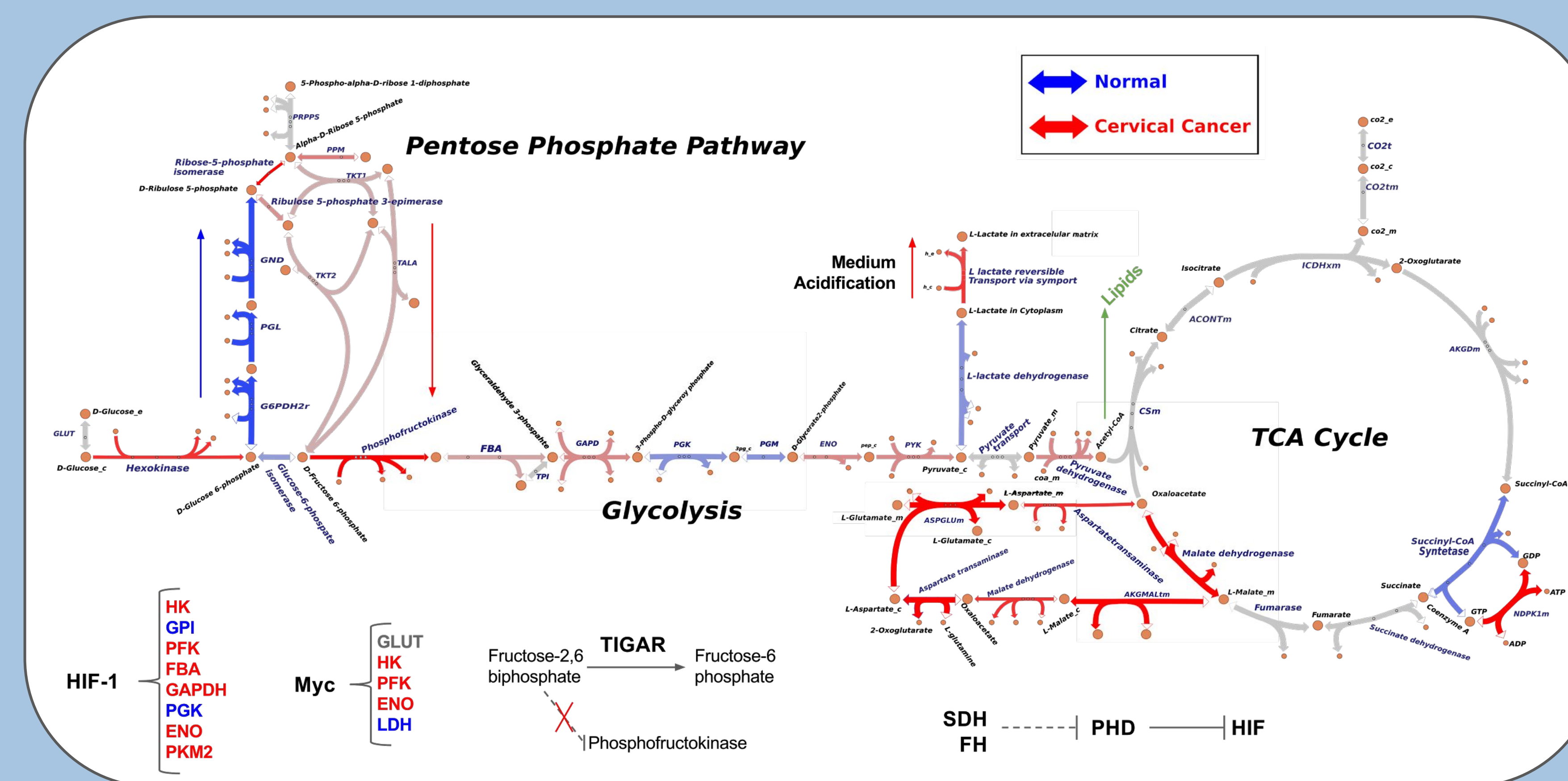


Fig 3. Representación del Análisis de Balance de Flujos de las biopsias de cáncer cérvico y normales, en rojo son las reacciones con mayor flujo metabólico en cáncer y en azul las de mayor flujo en normal. Adicionalmente se presentan algunos de los genes alterados por HPV.

## Oncogenesis de Cáncer Cervicouterino

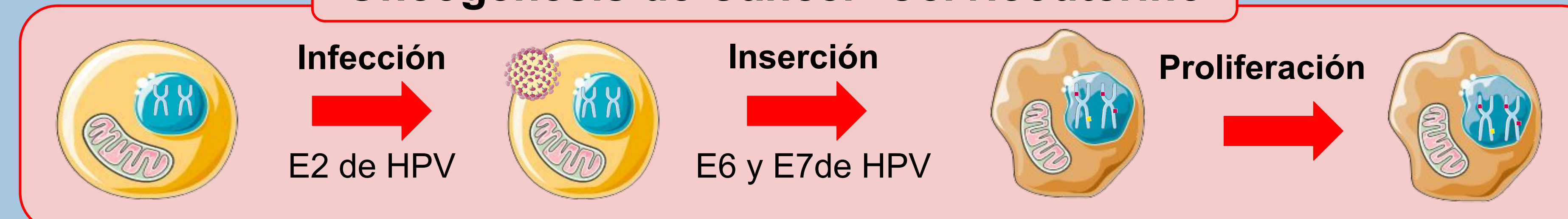


Fig 4. Representación de las etapas que consideramos importantes con respecto al virus del papiloma humano durante la carcinogénesis. De izquierda a derecha: Normal, episomal, inserción y cáncer.

Para la validación de los modelos contamos con el metaboloma de las líneas celulares, que comparamos con el modelo, asegurando que se produzcan todos y en la proporción adecuada y utilizaremos el Atlas del Proteoma Humano (HPA) para verificar que los modelos maximizan el número de proteínas presentes y minimizan las que no están presentes.

Después utilizamos el análisis de Balance de Flujos (FBA) en cada modelo y comparamos las vías que se están utilizando [11,12]. (Fig 3)

Para finalizar, simulamos los cambios que se generan por las proteínas de VPH en el modelo normal para ver cuáles son los cambios generados que pudieran dirigir el proceso de carcinogénesis. (Fig 4)

## CONCLUSIONES

Particularmente como se muestra en la figura 4 los cambios metabólicos entre el tejido del cérvix normal y cáncer se ven diferencias significativas lo cual indica que este tipo de modelado puede obtener información para el establecimiento de nuevas hipótesis sobre el metabolismo en cáncer.

Este tipo de acercamientos permite ver y analizar a nivel global el metabolismo de esta u otras enfermedades, lo cual podrá ayudar a mejorar nuestro entendimiento y posibles tratamientos en un futuro no muy lejano.

## REFERENCIAS

1. Lévy P. Oncogene. 2015; PMID: 26686092
2. Samarzija I. Biochem Biophys Res Commun. 2012; PMID: 22820185
3. WHO | Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. World Health Organization; 2012;
4. Hanahan D. Cell. 2011; PMID: 21376230
5. Smith JS. Int J Cancer. 2007; PMID: 17405118
6. Sharma AK. 2013; Semin Cancer Biol. PMID: 23680724
7. Vousden KH. Oct 2009 Nat Rev Cancer PMID: 19759539
8. Clough E. 2016; PMID: 27008011
9. McCall MN. Biostatistics. 2010; PMID: 20097884
10. Kauffmann A. Bioinformatics. 2009; PMID: 19106121
11. McCall MN. Nucleic Acids Res. 2011; PMID: 21177656
12. Schultz A. PLoS Comput Biol. 2016; PMID: 26942765

## CONTACTO

Felipe de J. Muñoz González  
fmunoz@icg.unam.mx



QR CODE

Human  
SYSTEMS  
BIOLOGY