



Identificación de alteraciones epigenéticas funcionales y biomarcadores en el contexto de cáncer

Jornada sobre Biología Computacional, Ciencia de datos e Inteligencia Artificial

Juan Ramón Tejedor, CINN-CSIC
Madrid, 3 de Julio 2023

Epigenética del cáncer y Nanomedicina

Centro de Investigación en
Nanomateriales y Nanotecnología (CINN)



Instituto de Investigación Sanitaria
del Principado de Asturias (ISPA)



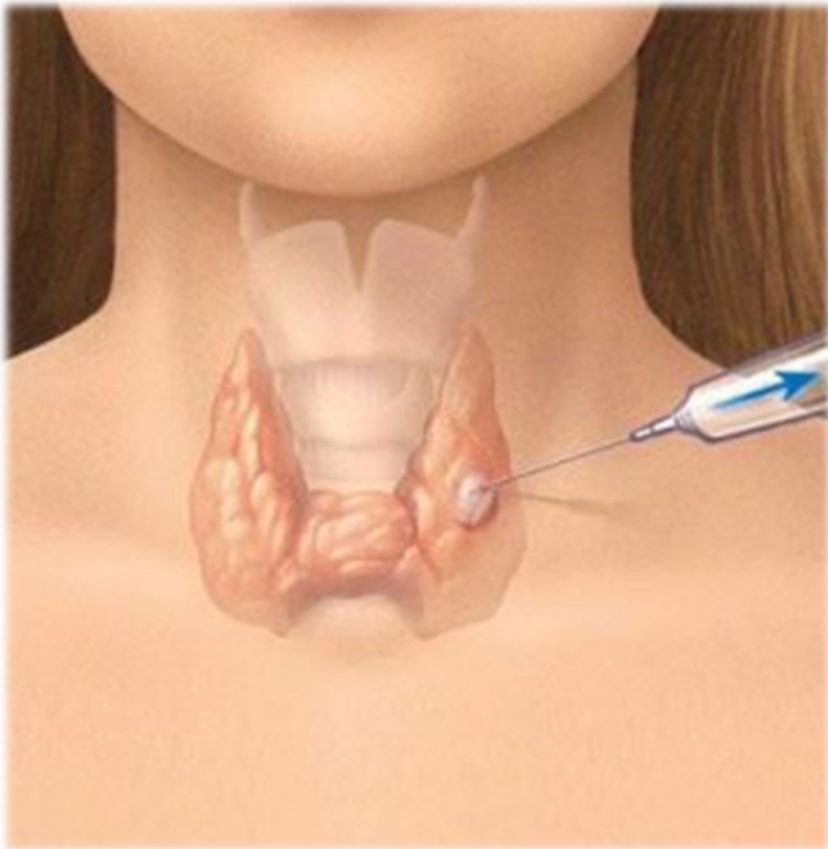
Líneas de Investigación



- **Identificación de vulnerabilidades epigenéticas en enfermedades humanas.**
 - Integración multi-ómica. Leucemia, Glioblastoma, Cáncer colorrectal.
- **Epigenética funcional**
 - Conservación envejecimiento-cáncer.
 - Metodologías de edición epigenómica y cribado de alta capacidad.
 - Epigenética ambiental, nanomateriales
- **Diagnóstico epigenético**
 - Biomarcadores de diagnóstico, pronóstico, respuesta a tratamiento.

Diagnóstico del Cáncer de Tiroides (CT)

Main diagnostic groups of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms



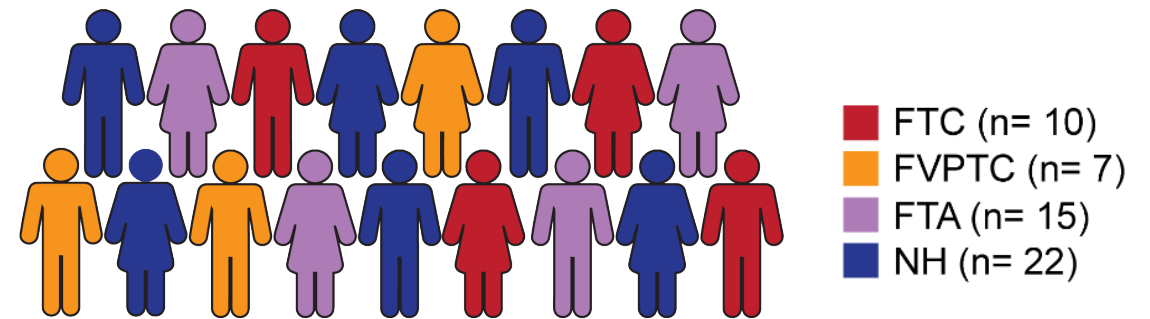
Benign Lesions	Low-risk Neoplasms	Malignant Thyroid Neoplasms	
Thyroid follicular nodular disease	Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP)	Follicular thyroid carcinoma (FTC) mi eai wi	Invasive encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma (IEFV-PTC) mi eai wi
Follicular thyroid adenoma	Follicular thyroid tumor of uncertain malignant potential (FT-UMP)	Oncocytic carcinoma of the thyroid (OCA) mi eai wi	Papillary thyroid carcinoma (PTC) <i>Subtypes</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Infiltrative follicular ○ Tall cell ○ Columnar cell ○ Hobnail ○ Solid ○ Diffuse sclerosing ○ Warthin-like ○ Oncocytic
Follicular thyroid adenoma with papillary architecture	Well-differentiated thyroid tumor of uncertain malignant potential (WD-UMP)	Differentiated high-grade thyroid carcinoma (DHGTC) <ul style="list-style-type: none"> • Papillary, follicular or solid growth <ul style="list-style-type: none"> • Invasive features • Any nuclear cytology • At least one of: <ul style="list-style-type: none"> -Mitotic count $\geq 5/2 \text{ mm}^2$ -Necrosis 	Poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC) <ul style="list-style-type: none"> • Solid, trabecular or insular growth <ul style="list-style-type: none"> • Invasive features • No PTC nuclear features <ul style="list-style-type: none"> • At least one of: <ul style="list-style-type: none"> -Mitotic count $\geq 3/2 \text{ mm}^2$ -Necrosis -Convoluted nuclei
Oncocytic adenoma	Hyalinizing trabecular thyroid tumor (HTT)		Anaplastic thyroid carcinoma (ACA) <ul style="list-style-type: none"> • Anaplastic features • Undifferentiated phenotype

Juhlin et al., (2022)

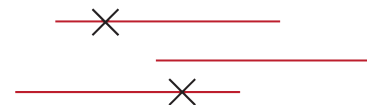
Identificación de biomarcadores de Cáncer de Tiroides

¿Es posible identificar biomarcadores moleculares fidedignos para determinar el potencial de malignidad de un nódulo tiroideo?

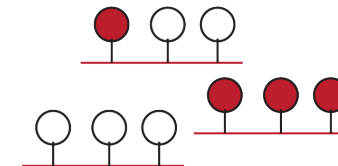
Cohorte inicial (54 muestras)



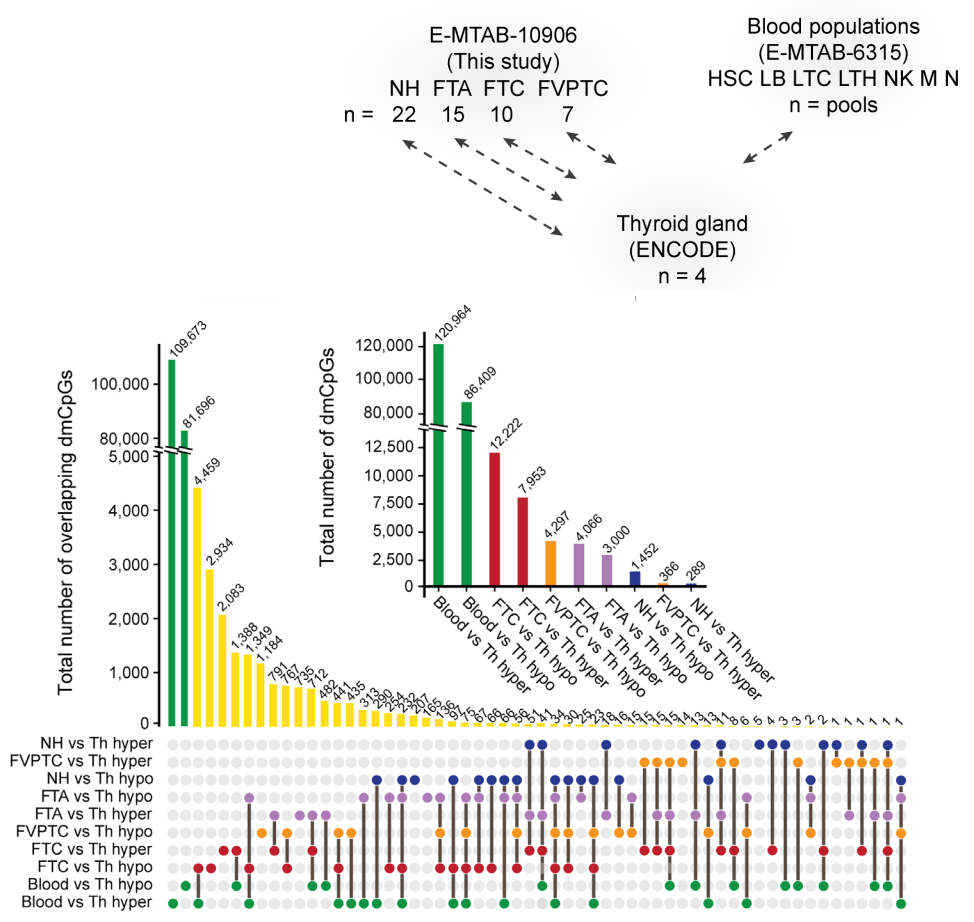
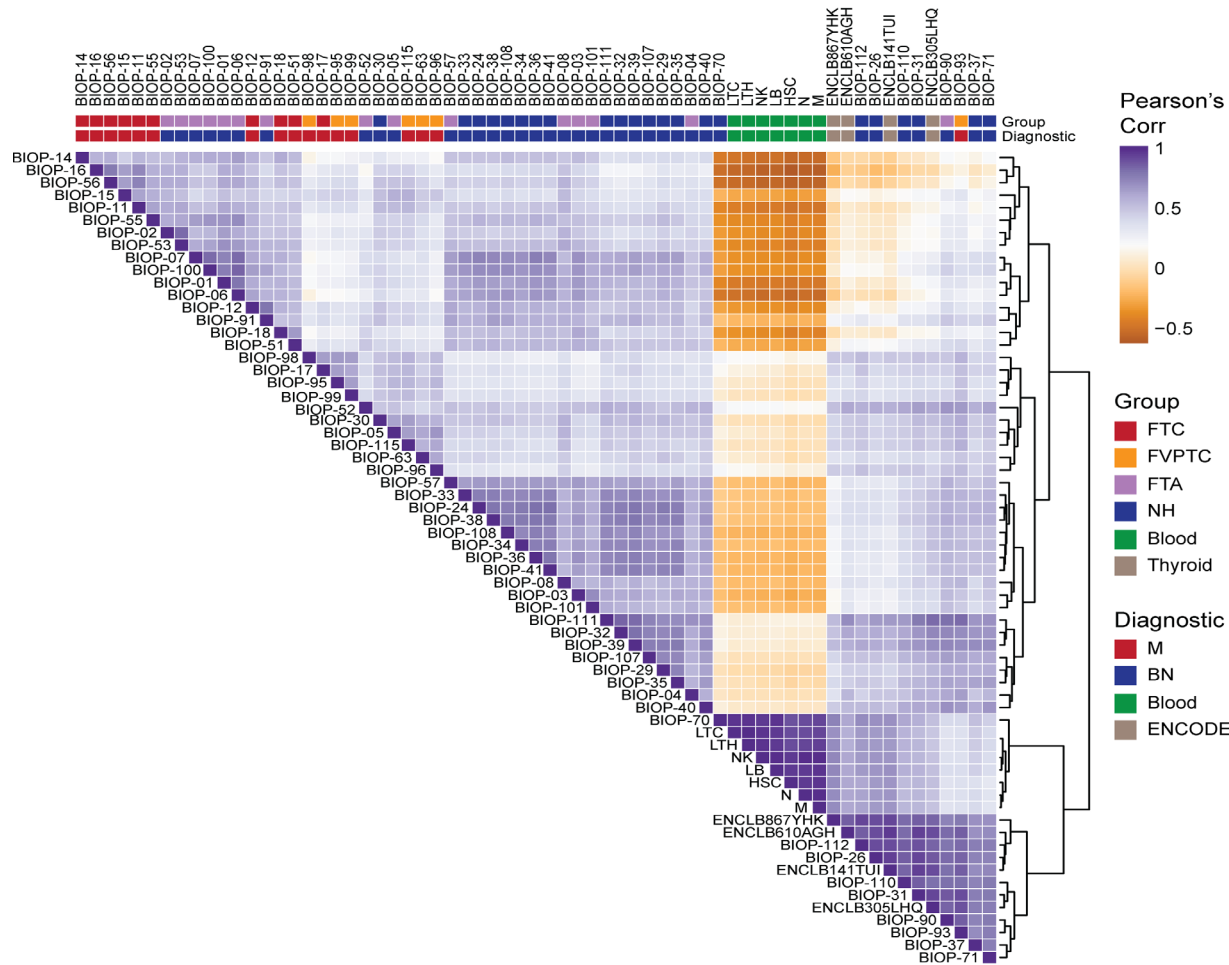
Genoma (WES)



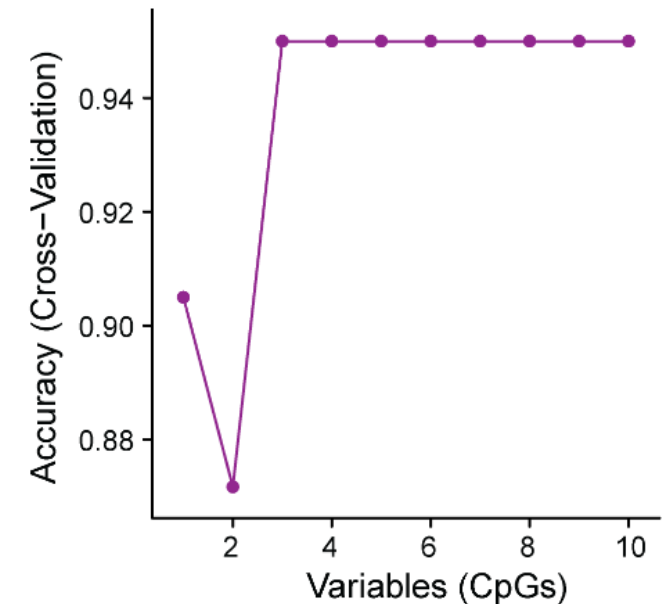
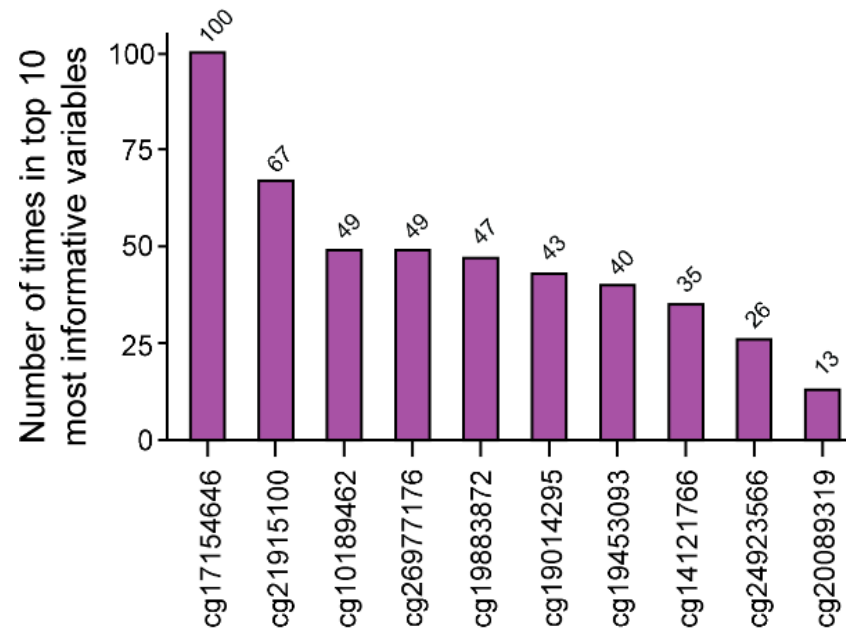
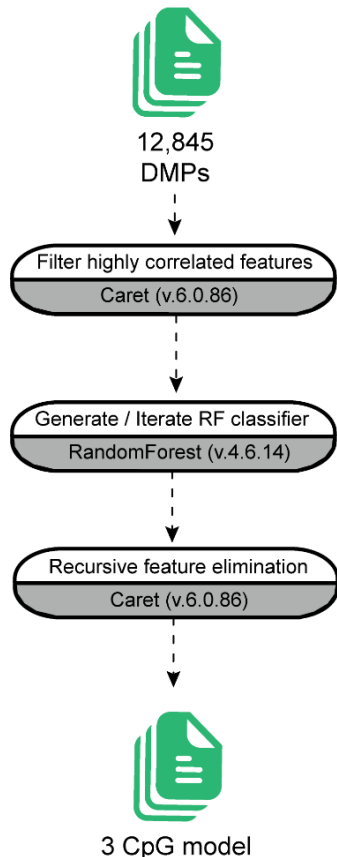
Epigenoma (EPIC)



Alteraciones epigenéticas en Cáncer de Tiroides (CT)



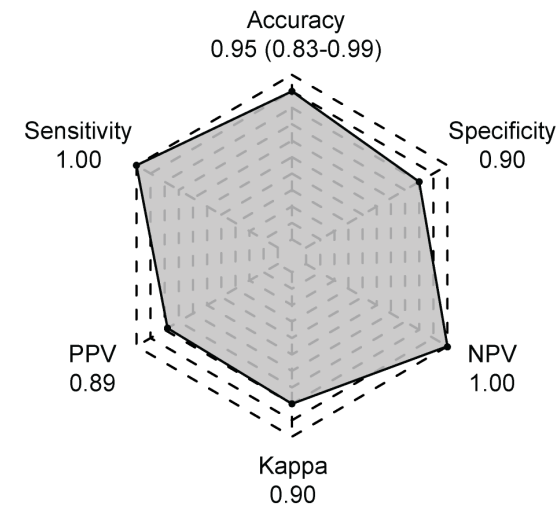
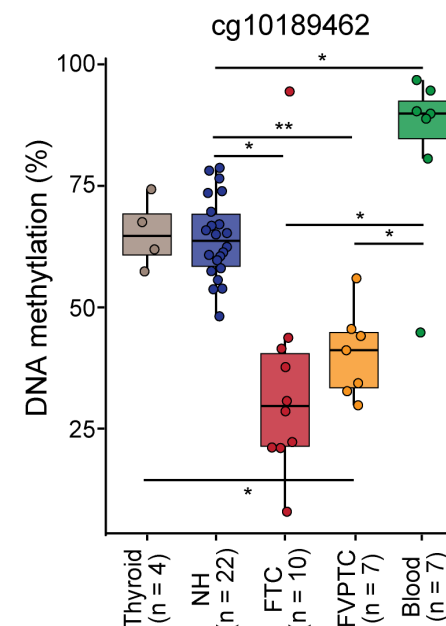
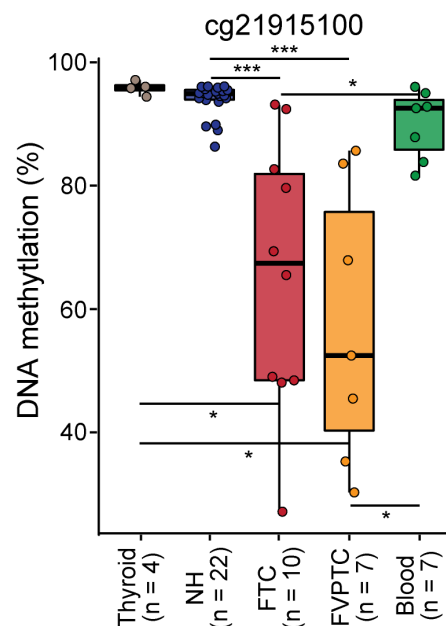
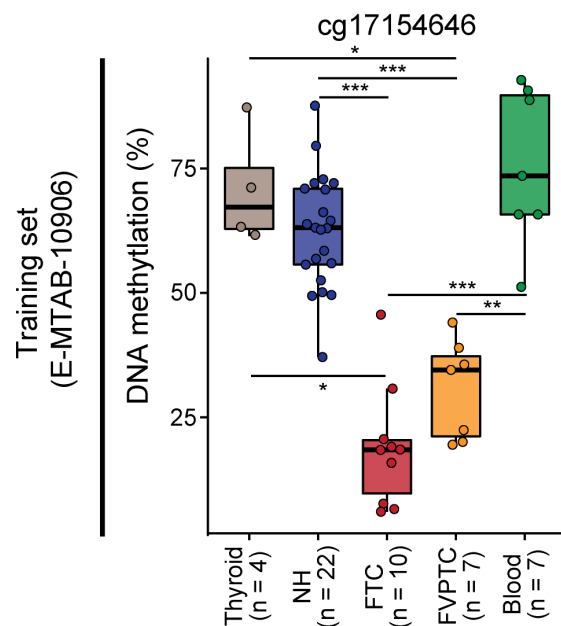
Metodología de reducción de dimensionalidad



Identificación de un número mínimo de 3 CpGs con potencial discriminativo de malignidad de CT

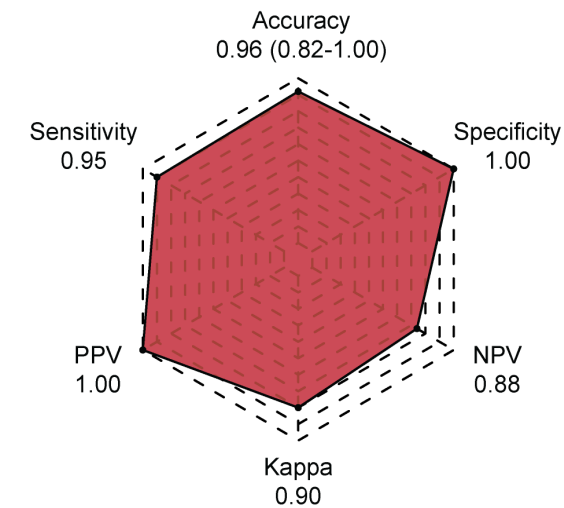
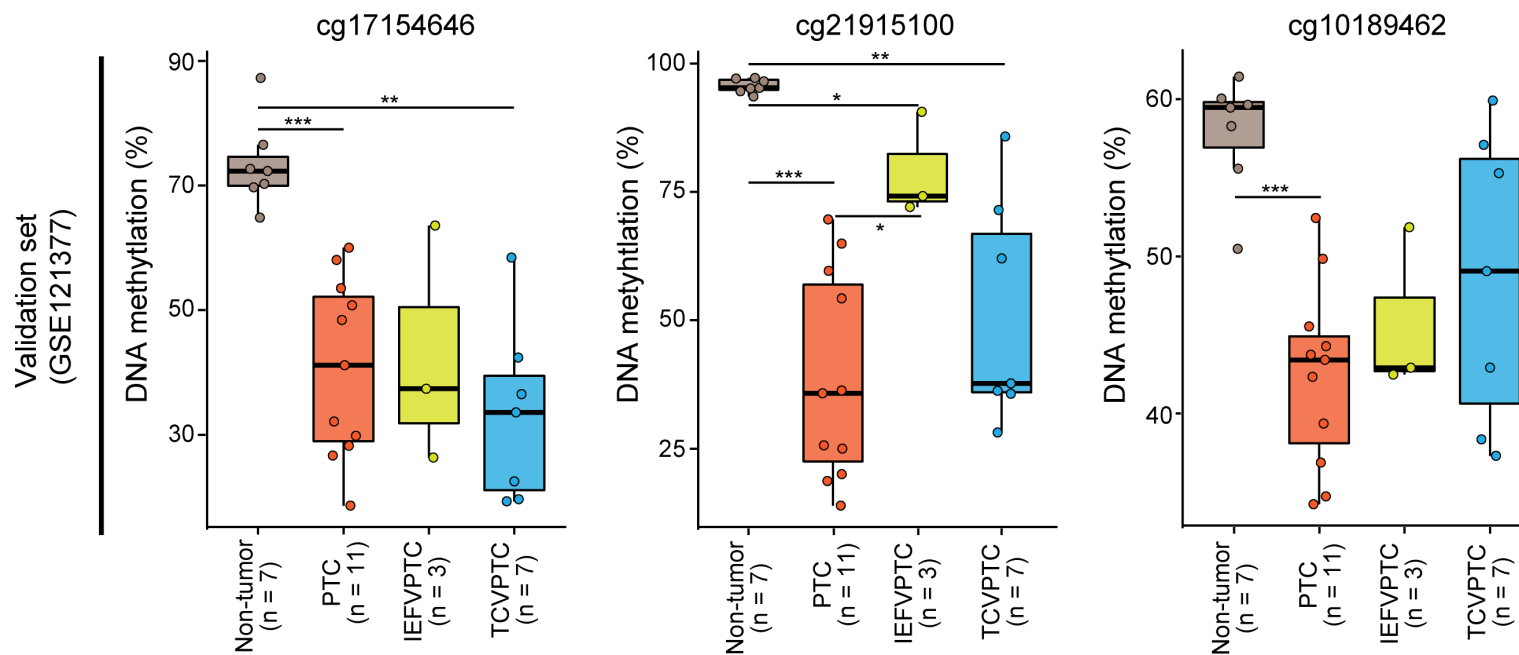
Identificación de biomarcadores epigenéticos en CT

Set de entrenamiento (39 muestras)

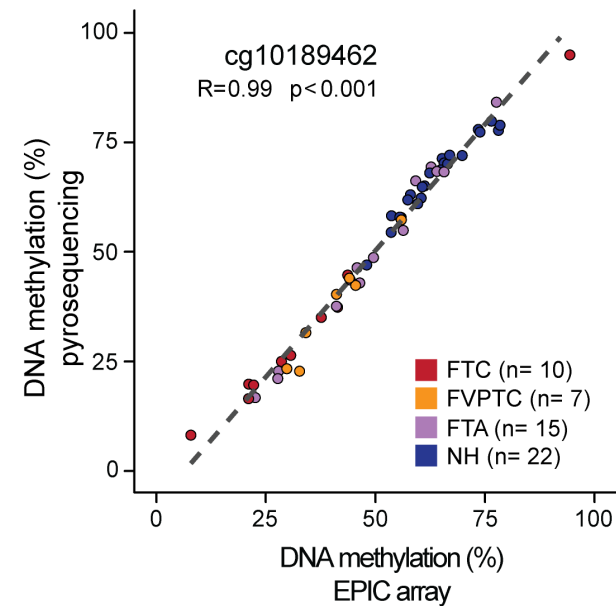
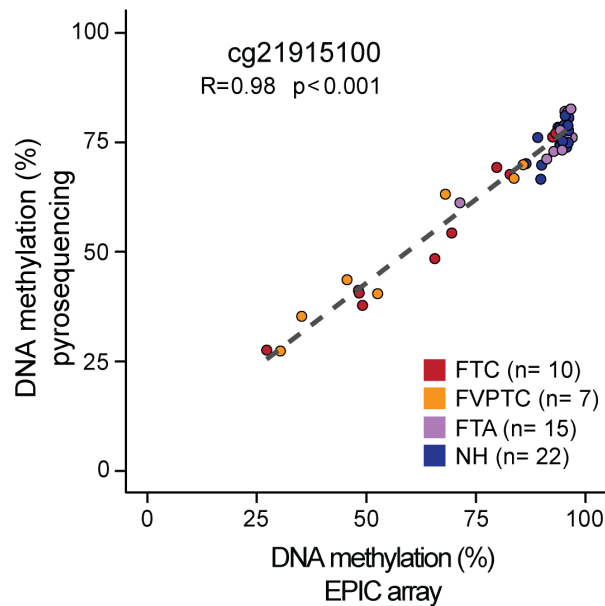
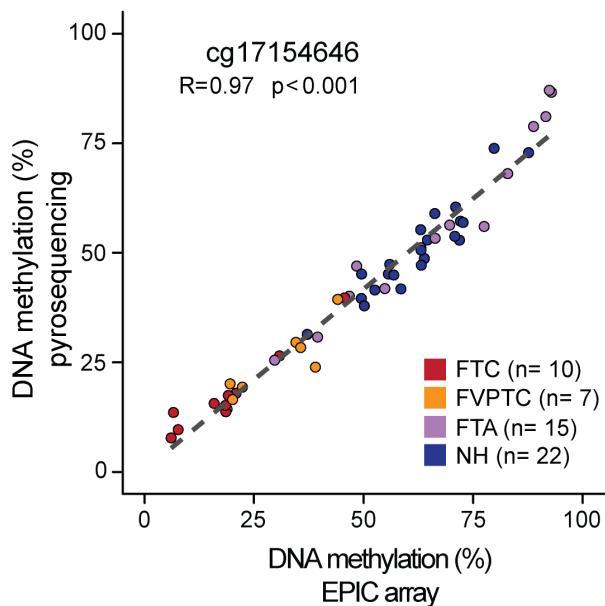


Validación de biomarcadores epigenéticos en CT

Set de validación obtenido de Park et al., (2020)

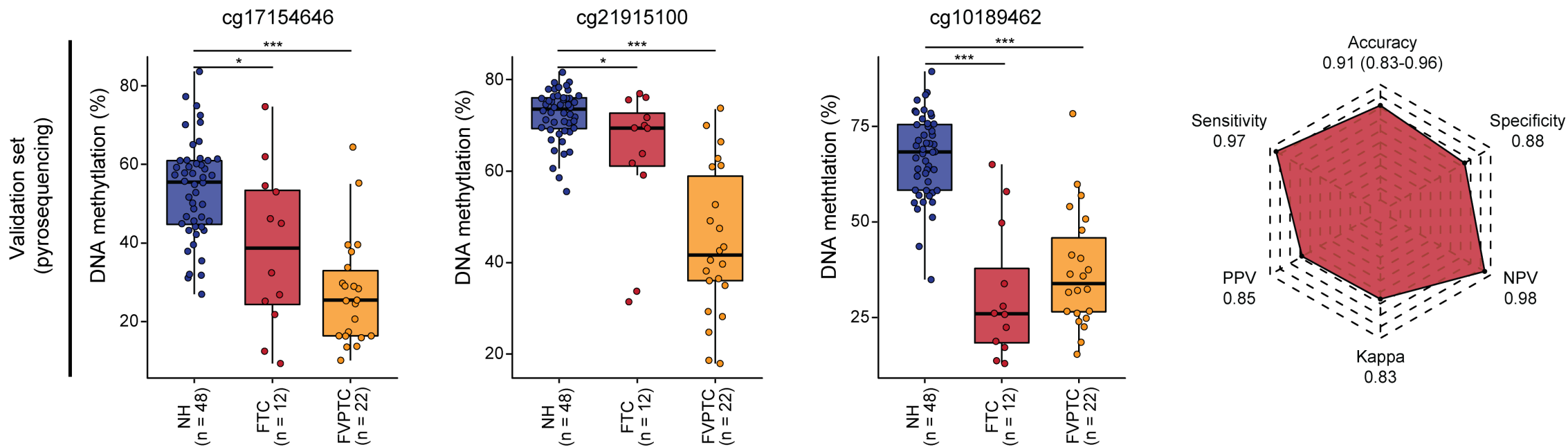


Comparación entre arrays EPIC vs pirosecuenciación

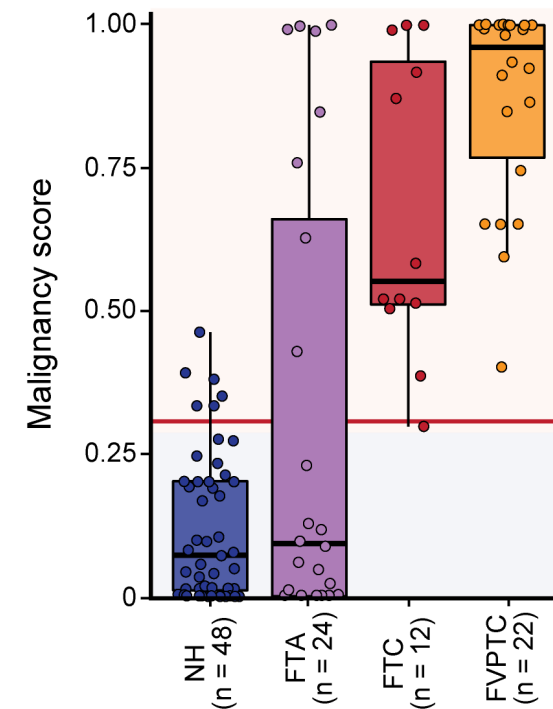
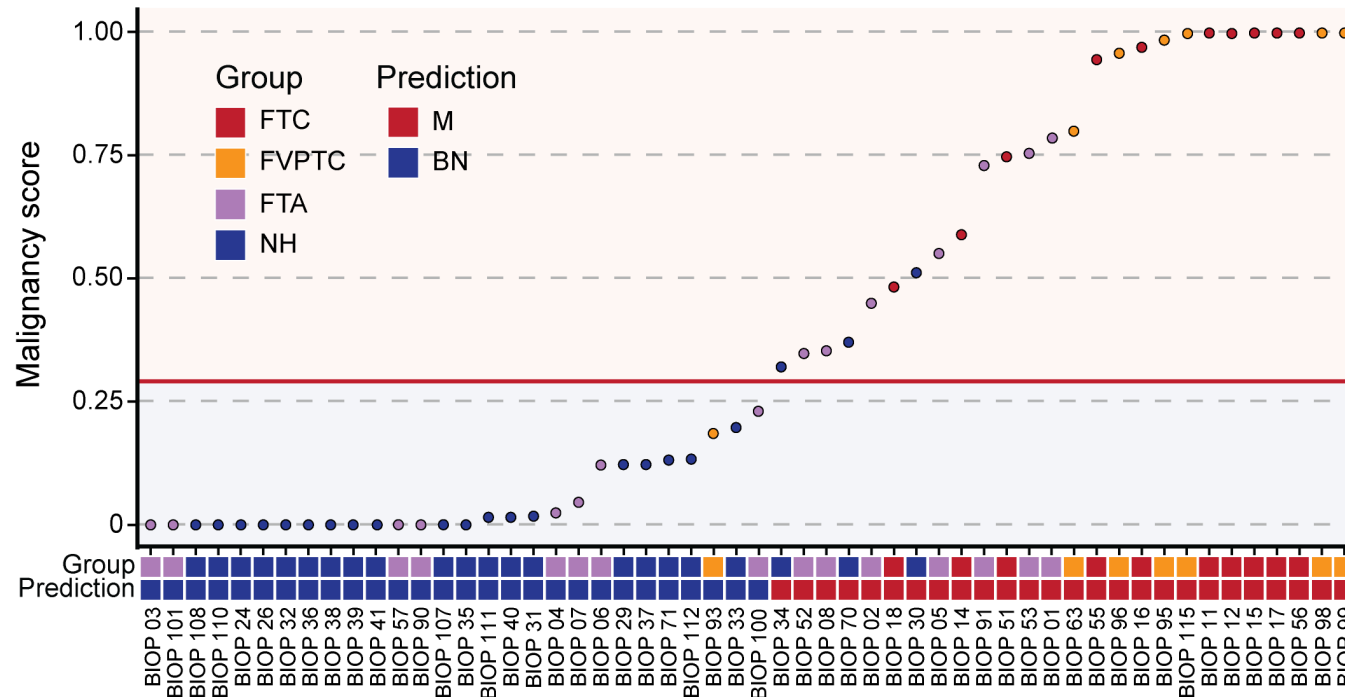


Validación de biomarcadores epigenéticos en CT

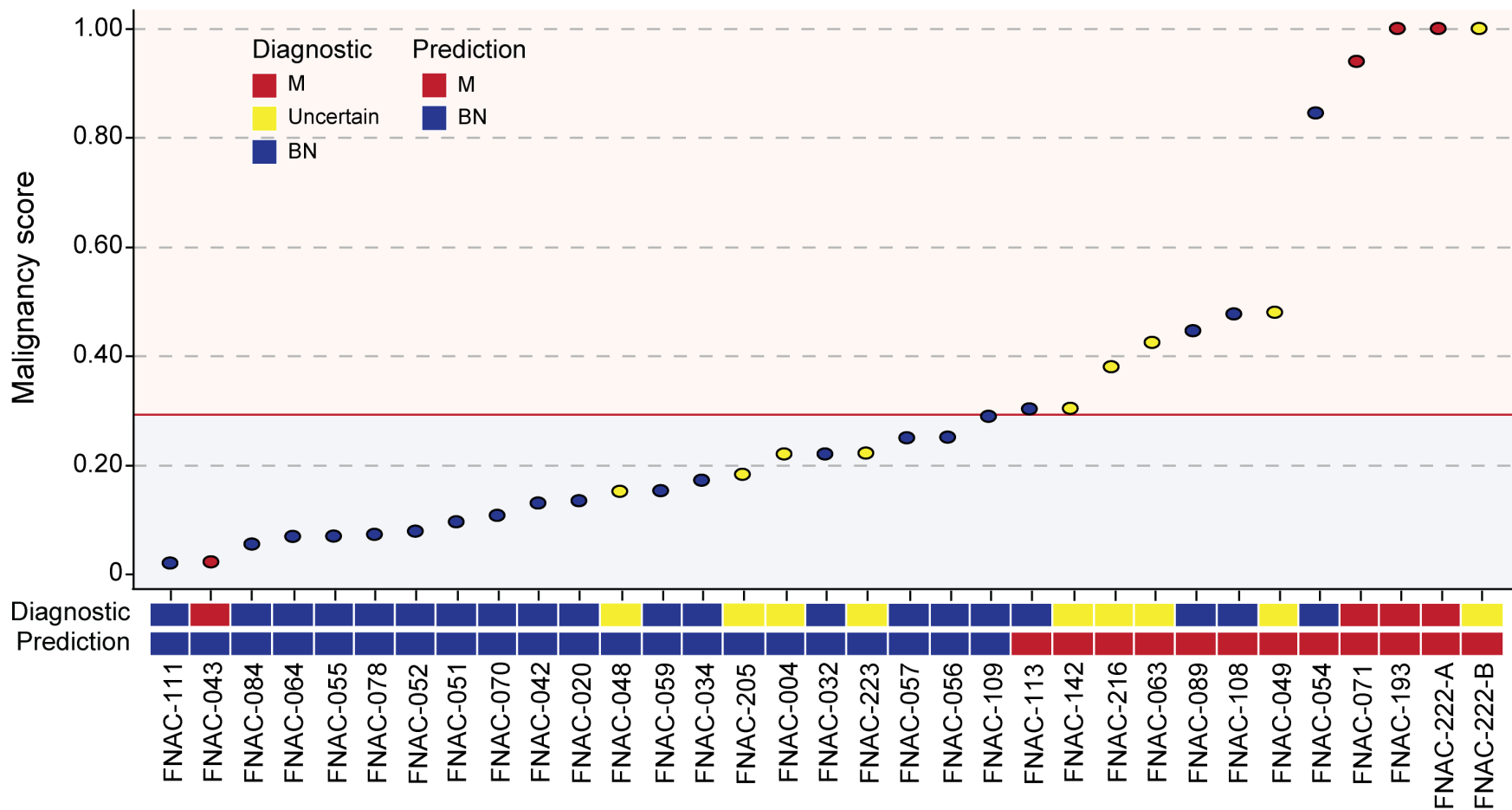
Set de validación (82 muestras) obtenido de HUCA



Estimación de los valores de malignidad de CT

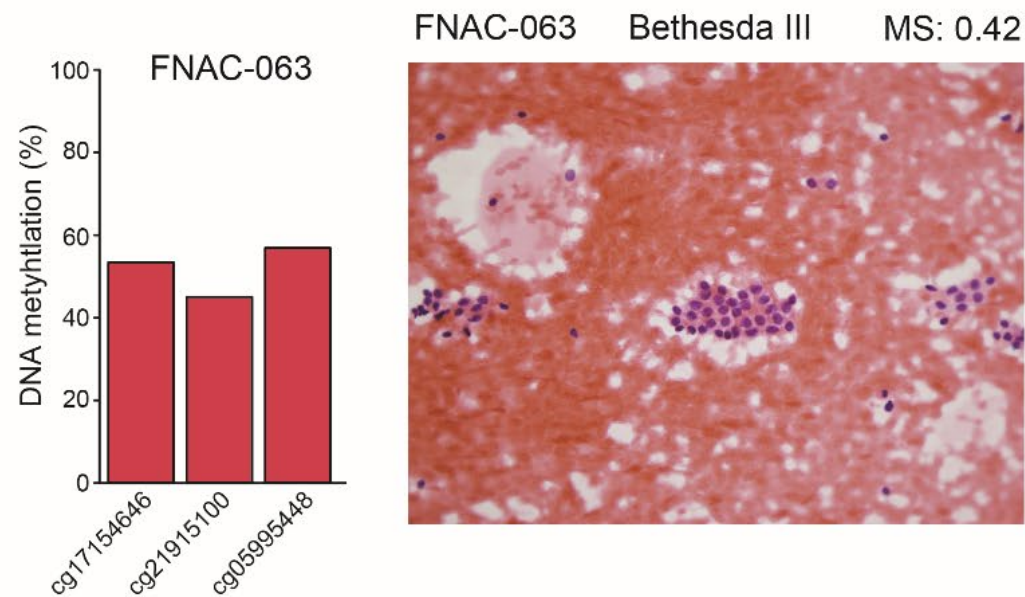


Estimación de la malignidad en PAAF's

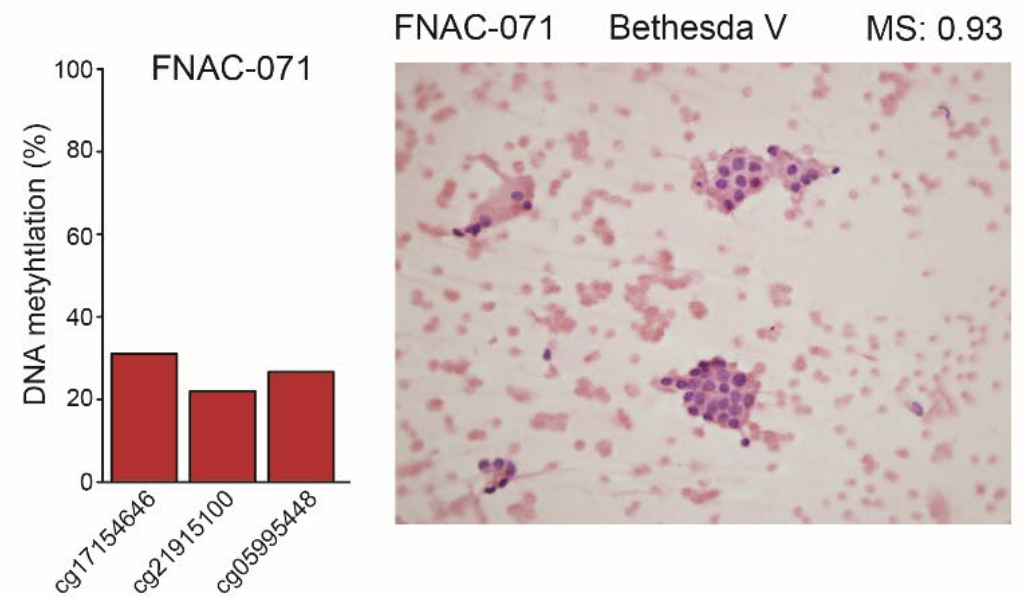


Caso de estudio, seguimiento longitudinal de pacientes

Primer diagnóstico



Segundo diagnóstico



Conclusiones

- Los perfiles epigenómicos contienen la información necesaria para identificar fenotipos de malignidad en cáncer de tiroides.
- La aplicación de técnicas de reducción de dimensionalidad es una estrategia eficiente para simplificar el descubrimiento de biomarcadores robustos en el contexto de cáncer.
- Esta metodología podría aplicarse para complementar los ensayos diagnósticos de cara a facilitar una evaluación más precisa por parte de personal clínico especializado.

Agradecimientos



Laboratorio de Epigenética del Cáncer y Nanomedicina (CINN-CSIC)

Laboratorio de Endocrinología, nutrición, diabetes y obesidad (ISPA)

Red Nacional de Biobancos

