



Propuesta de Trabajo Fin de Máster

Año académico 2022-2023

MÁSTER EN MÉTODOS COMPUTACIONALES EN CIENCIAS

Proyecto Nº 07

**Título: Búsqueda de biomarcadores de última generación para el diagnóstico temprano y estimación del pronóstico de pacientes con colangiocarcinoma**

**Departamento/ Laboratorio:**

Grupo de Enfermedades Hepáticas  
Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales  
Instituto de Investigación Biodonostia (Hospital Universitario Donostia)  
Paseo del Dr. Begiristain s/n  
20014 Donostia - San Sebastian

**Director 1:** Dr. Jesús María Bañales

**Correo electrónico:** [jesus.banales@biodonostia.org](mailto:jesus.banales@biodonostia.org) / [jmbanales@unav.es](mailto:jmbanales@unav.es)

Tel: +34 943006067

**Codirectora:** Dra. Ainhoa Lapitz Dambolenea

**Correo electrónico:** [ainhoa.lapitz@biodonostia.org](mailto:ainhoa.lapitz@biodonostia.org)

Tel: +34 943006125

**Resumen:**

El colangiocarcinoma (CCA) es un proceso tumoral de carácter maligno que afecta a las células de los conductos biliares llamadas colangiocitos. Se trata de un tipo de cáncer muy letal debido a su agresividad, diagnóstico tardío y tratamiento poco efectivo. Su incidencia está aumentando en todo el mundo y las opciones terapéuticas son muy limitadas. La etiopatogenia del CCA se desconoce en gran medida, aunque los pacientes con colangitis esclerosante primaria (*primary sclerosing cholangitis*, PSC) presentan mayor riesgo de desarrollar este cáncer (~5-15% de pacientes con PSC desarrollan CCA). Sin embargo, no existen biomarcadores no invasivos precisos para el diagnóstico temprano del CCA, particularmente importante para grupos de riesgo como PSC, así como para predecir su pronóstico, lo que puede mejorar en gran medida el tratamiento clínico y supervivencia de los pacientes. Nuestro grupo ha descrito recientemente la existencia de perfiles proteómicos específicos en vesículas extracelulares (VEs) de suero de pacientes con PSC, CCA y el carcinoma hepatocelular (HCC) [Arbelaiz A, *et al. Hepatology* 2017; 66(4):1125-1143].

En este proyecto, proponemos analizar el perfil proteómico de VEs de suero de pacientes con PSC, PSC-CCA, CCA sin etiología de PSC, e individuos sanos con el objetivo de identificar nuevos biomarcadores individuales y algoritmos combinatorios diagnósticos y/o pronósticos específicos para el CCA en pacientes con PSC, y otros comunes a todos los CCAs, independientemente de su etiología. Además, con el objetivo de comprender el origen de dichos biomarcadores proteicos presentes en VEs de suero, se analizará su expresión en datos transcricptomicos de múltiples órganos/tejidos humanos, en distintos tipos celulares hepáticos y en tumores de CCA humano mediante el análisis de datos de secuenciación de célula única (*single-cell RNA sequencing*, scRNA-seq).

**Objetivos:**

El objetivo principal de este proyecto es **identificar biomarcadores precisos y no invasivos para el diagnóstico temprano del CCA, así como para estimar el pronóstico de dichos pacientes**. Para ello, esta propuesta de Trabajo de Fin de Máster plantea los siguientes objetivos parciales:

1. Aislamiento, caracterización y análisis proteómico mediante espectrometría de masas de alto rendimiento de VEs de suero de pacientes con PSC, PSC-CCA concomitante, CCA aislada e individuos sanos.
2. Identificación de biomarcadores proteicos en VEs de suero para el CCA mediante la determinación estadística del valor diagnóstico de las proteínas identificadas (i.e., AUC, sensibilidad, especificidad, valores predictivos, índice de precisión etc.).
3. Determinación de algoritmos combinatorios de proteínas óptimos para el diagnóstico y/o pronóstico mediante técnicas de aprendizaje automático (*machine learning*) como la regresión logística binaria.



4. Evaluación del posible origen de los biomarcadores proteicos de VEs de suero a través del análisis de su expresión en datasets transcriptómicos de múltiples tejidos humanos, así como del procesamiento de datos de libre acceso de scRNA-seq de tejido humano tumoral de CCA.
5. Identificación de biomarcadores pronósticos para predecir la supervivencia de pacientes con CCA mediante el análisis multivariable de regresión de Cox y de curvas de supervivencia de Kaplan Meyer.

Los resultados derivados de este proyecto de investigación tendrán un gran valor traslacional debido a que este proyecto ha sido diseñado para atender a necesidades importantes de los pacientes, tales como la detección temprana de la malignidad y su monitorización, así como la estimación del pronóstico de dichos pacientes, lo que innegablemente tendrá un elevado impacto en la vida de los individuos con este tipo de cáncer biliar.

## **OPTATIVAS RECOMENDADAS**

1. Análisis e interpretación de datos de alto rendimiento
2. Machine learning I
3. Machine learning II
- 4.