

# Resumen

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo y se caracteriza principalmente por la proliferación descontrolada de las células que forman el tumor. Aunque el desarrollo de un tumor es posible debido a ciertos procesos comunes desencadenados por la desregulación del equilibrio existente entre los componentes moleculares de una célula y sus elementos de control, existe una gran heterogeneidad en los mecanismos a través de los cuales ocurre dicha desregulación. Gracias al desarrollo de nuevas tecnologías de secuenciación ha sido posible observar como esta heterogeneidad no solo se observa entre los distintos tipos de tumores sino entre las propias células de un mismo tumor.

La caracterización de la heterogeneidad tumoral ha tenido un gran impacto en la comprensión de la enfermedad y el desarrollo de nuevas terapias dirigidas. Por este motivo, con el fin de mejorar la caracterización de alteraciones en los distintos mecanismos regulatorios, en esta tesis se han desarrollado dos metodologías con gran potencial para su aplicación en la medicina personalizada y que permiten estudiar la heterogeneidad inter e intratumoral de los estados de activación de elementos reguladores.

En primer lugar, se desarrolló una metodología que permite determinar en una muestra el estado de activación de los factores de transcripción (FTs) a partir de la expresión de los genes a los que regula. Se aplicó la metodología para realizar un análisis sistemático de varios cánceres (conocido como estudios pan-cáncer) en el que se caracterizó por primera vez el escenario regulatorio de 52 FTs en 11 tipos de cáncer distintos. Además, al poder obtener valores de activación individuales para cada muestra, fue posible observar correlaciones entre la activación de algunos FTs con la supervivencia, sugiriendo así su uso como marcadores pronósticos.

En segundo lugar, se desarrolló otra metodología en la que se emplea un modelo mecanístico para determinar el estado de activación de alrededor de 1000 circuitos de señalización a partir de datos de experimentos transcriptómicos de células únicas (scRNAseq). El uso de este modelo mecanístico en datos de scRNAseq de 4 pacientes de glioblastoma, además de mostrar la heterogeneidad intratumoral presente en las muestras, ha permitido realizar intervenciones *in silico* para simular el efecto de distintas drogas sobre las células. De esta manera, ha sido posible describir posibles mecanismos mediante los cuales un grupo de células pueden evitar el efecto de una terapia dirigida.

Las metodologías desarrolladas en esta tesis, así como los resultados obtenidos tras su aplicación supone una valiosa fuente de información para el desarrollo de marcadores de diagnóstico, pronóstico y respuesta que ayuden a entender mejor los distintos niveles de heterogeneidad presentes en cáncer, y así, poder aumentar la eficacia de las terapias dirigidas.