

Resumen

El curso natural de los tumores va acompañado de la acumulación progresiva de alteraciones genómicas, propiciando una cadena de eventos que resultan en inestabilidad genómica (IG). Éste fenómeno, caracterizado por alteraciones en el número de copias, constituye un *hallmark* genómico con impacto pronóstico más allá de la histología y otras características moleculares del tumor.

En el ámbito de la investigación en oncología ginecológica, la IG ha ganado fuerza en los últimos años, permitiendo la estratificación de pacientes de acuerdo al pronóstico y la respuesta a agentes que dañan el ADN, como las terapias basadas en platinos y los inhibidores de PARP. En el cáncer de ovario, en particular, se ha descrito un subgrupo molecular caracterizado por alta incidencia de alteraciones en el número de copias relacionado con un mejor pronóstico y respuesta a quimioterapia. Esta correlación presenta la IG como un buen marcador predictivo y pronóstico. Así, un modelo basado en la IG trasladable a la práctica clínica constituirá una herramienta útil para la optimización de la toma de decisiones.

La era de la medicina personalizada llegó de la mano de los estudios integrativos, donde las técnicas de alto rendimiento se aplican de manera combinada para obtener una visión molecular global de los tumores, completando y complementando la caracterización clásica a nivel anatómico e histológico.

Esta tesis propone un estudio global de la IG como biomarcador pronóstico y predictivo de respuesta en cáncer ginecológico, haciendo hincapié en el cáncer de ovario seroso de alto grado y cáncer de endometrio. A través de la aplicación de estrategias basadas en NGS con la adaptación de pipelines de análisis disponibles obtuvimos los perfiles de IG de muestras de tejido fijadas en formol y embebidas en parafina, de una manera fiable, portable y coste efectiva, combinando herramientas de *machine learning* para ajustar modelos predictivos y pronósticos.

Partiendo de esta premisa, ajustamos y validamos, en cohortes clínicas bien caracterizadas, tres modelos a partir de los datos ómicos individuales y un modelo integrativo (*Scarface Score*) que demostró la capacidad de predecir la respuesta a agentes que dañan el ADN en un escenario clínico concreto de pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado.

Paralelamente, desarrollamos y validamos un algoritmo basado en el perfil de mutaciones, con impacto pronóstico, en cáncer de endometrio. Éste algoritmo consiguió una estratificación que respondía al perfil de IG de los pacientes.

Finalmente, se caracterizó un panel de líneas celulares de cáncer de ovario a nivel de respuesta, genético y genómico. Se interrogó el estatus de la vía de recombinación homóloga y su asociación a patrones de IG, completando el perfil molecular y estableciendo las bases para futuros estudios preclínicos y clínicos.

Los resultados obtenidos en esta tesis doctoral presentan herramientas de gran valor para el manejo clínico en cuanto a la búsqueda de una medicina personalizada. Adicionalmente, diferentes estudios para trasladar el modelo predictivo a otros escenarios clínicos pueden ser explorados, usando como base el planteado pero restableciendo puntos de corte nuevos y específicos.