

Tabla de Contenidos

Tabla de Contenidos	2
Índice de Figuras	5
Índice de Tablas	7
Resumen	8
Abstract	9
Introducción	10
Incidencia de cáncer oral	10
Causas y Factores de Riesgo en Cáncer oral.....	13
Rol de bacterias en carcinogénesis	19
Proteómica y secretoma de mucosa oral	20
Análisis proteómico a partir de Espectrometría de Masas	23
Desafío planteado	25
Hipótesis	27
Objetivos	27
Materiales y Métodos	28
Materiales	28
Metodología	35
Resultados	41
Objetivo 1: Evaluar tres herramientas bioinformáticas para identificar proteínas del microbioma tumoral de pacientes con cáncer oral y el microbioma oral de individuos control.....	41
Objetivo 2: Cuantificar la abundancia de proteínas del microbioma tumoral de pacientes con cáncer oral y del microbioma oral de individuos control.....	64
Objetivo 3: Determinar proteínas bacterianas diferencialmente expresadas en muestras de cáncer oral en comparación a muestras de individuos control.	70
Análisis de expresión diferencial – DESeq2.....	70
Análisis de expresión diferencial – Limma	73
Análisis de expresión diferencial – EdgeR	75
Discusión	78

Objetivo 1: Evaluar tres herramientas bioinformáticas para identificar proteínas del microbioma tumoral de pacientes con cáncer oral y el microbioma oral de individuos control.	78
Objetivo 2: Cuantificar la abundancia de proteínas del microbioma tumoral de pacientes con cáncer oral y del microbioma oral de individuos control.	83
Objetivo 3: Determinar proteínas bacterianas diferencialmente expresadas en muestras de cáncer oral en comparación a muestras de individuos control.	84
Conclusiones	86
Glosario	88
Referencias	92
Anexos	105
Certificado comité de ética UdeC.....	105
Scripts	110
Tablas Suplementarias	117

Índice de Figuras

Figura 1 Estructura espectrómetro de masas timsTOF Pro.	24
Figura 2 Procesamiento de péptidos en espectrómetro de masas.....	30
Figura 3 Formato fasta.	31
Figura 4 Esquema general para evaluación de software	36
Figura 5 Esquema general de materiales y métodos de investigación.....	40
Figura 6 Diagramas de Venn de proteínas identificadas para las 3 réplicas analizadas.....	43
Figura 7 Distribución de datos en los seis experimentos antes y después del tratamiento del set de resultados.....	46
Figura 8 Proteínas únicas y comunes por condición	47
Figura 9 Proteínas bacterianas identificadas en muestras de secretoma de cáncer una vez aplicado el filtro.....	49
Figura 10 Red de interacción Proteína – Proteína: <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>subsp. polymorphum</i>	55
Figura 11 Red de interacción Proteína – Proteína: <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>subsp. nucleatum</i>	57
Figura 12 Proteínas bacterianas identificadas en muestras de secretoma de control.....	60
Figura 13 Proteínas bacterianas en común para las muestras de secretoma de cáncer y control una vez aplicado el filtro.	62
Figura 14 Datos normalizados mediante el método TIC. Distribución de los datos de abundancia normalizados bajo el método TIC.	65
Figura 15 Heatmap de Abundancia de Proteínas.....	67
Figura 16 Heatmap de proteínas bacterianas con mayor intensidad en condición cáncer.....	68
Figura 17 Proteínas identificadas en extracto de heatmap para proteínas con mayor intensidad en condición de cáncer.....	69
Figura 18 Resultado de aproximación de abundancia utilizando el paquete DESeq2.	71
Figura 19 Matriz de diseño a utilizar en cada análisis estadístico.....	72
Figura 20 Proteínas expresadas diferencialmente identificadas mediante Limma.....	74
Figura 21 Proteínas sobreexpresadas identificadas mediante Limma.	75

Figura 22 Cálculo de dispersión mediante EdgeR	75
Figura 23 Proteínas expresadas diferencialmente identificadas por EdgeR ...	77

Índice de Tablas

Tabla 1 Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer a nivel mundial en el año 2020.....	11
Tabla 2 Incidencia, mortalidad y prevalencia del cáncer en Chile en el 2020 ..	12
Tabla 3 Biomarcadores salivales detectados en pacientes con cáncer en la cavidad oral	22
Tabla 4 Proteínas identificadas en cada condición, incluyendo el medio de cultivo. Se utilizó como mínimo de 1 péptido único por proteína	42
Tabla 5 Bacterias mayormente presentes en condición Cáncer y Control.	44
Tabla 6 Proteínas removidas del set de resultados.....	45
Tabla 7 Proteínas Bacterianas en Cáncer.....	50
Tabla 8 Asociaciones funcionales predichas para <i>Fusobacterium nucleatum</i> Subsp. <i>Polymorphum</i>	56
Tabla 9 Enriquecimientos Funcionales – Interactoma <i>Fusobacterium nucleatum</i> Subsp. <i>nucleatum</i> . Principales enriquecimientos funcionales identificados por STITCH.....	57
Tabla 10 Asociaciones funcionales predichas en <i>Fusobacterium nucleatum</i> Subsp. <i>nucleatum</i>	58
Tabla 11 Proteínas Bacterianas en Control.....	60
Tabla 12 Proteínas Bacterianas en Común.....	63