

**PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES
INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO**

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Trabajo de Fin de Máster Titulado:

**“PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CÁNCER DE LOS GENES
INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO”**

Realizado por:

Andy Pérez-Villa

Directores del proyecto:

Andrés López-Cortés Ph.D.

Juan Carlos Navarro Ph.D.

Como requisito para la obtención del título de:

Máster en Biomedicina

Quito, 25 de julio de 2021

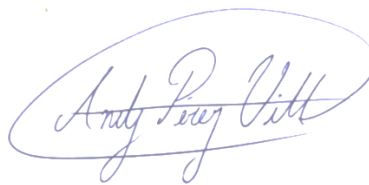
**PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS
EN EL RITMO CIRCADIANO**

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

DECLARACION JURAMENTADA

Yo, ANDY ISMAEL PÉREZ VILLA, con cédula de identidad # 171830829-7, declaro bajo juramento que el trabajo aquí desarrollado es de mi autoría, que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional; y, que he consultado las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento.

A través de la presente declaración, cedo mis derechos de propiedad intelectual correspondientes a este trabajo, a la UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK, según lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, por su reglamento y por la normativa institucional vigente.

A handwritten signature in blue ink, reading "Andy Pérez Vill", enclosed within a blue oval shape.

1718308297

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

DECLARATORIA

El presente trabajo de investigación titulado:

“Perfil genómico del TCGA Pan-Cáncer de los genes involucrados en el Ritmo Circadiano”

Realizado por:

ANDY ISMAEL PÉREZ VILLA

como Requisito para la Obtención del Título de:

MASTER EN BIOMEDICINA

ha sido dirigido por los profesores

ANDRÉS LÓPEZ-CORTÉS Ph.D.

JUAN CARLOS NAVARRO, Ph.D.

quienes consideran que constituye un trabajo original de su autor

**Andrés
López-
Cortés** Digitally signed
by Andrés
López-Cortés
Date: 2021.08.05
16:33:25 -05'00'

FIRMA



FIRMA

**PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS
EN EL RITMO CIRCADIANO**

LOS PROFESORES INFORMANTES

Los Profesores Informantes:

JOSÉ RUBÉN RAMIREZ

LINO ARISQUETA HERRANZ

Después de revisar el trabajo presentado,
lo han calificado como apto para su defensa oral ante
el tribunal examinador


Firma


Firma

Quito, 25 de julio de 2021

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

DEDICATORIA

A mis extrañados abuelos que estarían orgullosos de mí.

A mi familia Dora, Milton, David, Danny, M. José, Martín y Nacho por ser siempre mi pilar de
inspiración y fuente de apoyo incondicional.

A José Andrés por creer en mí y ser mi soporte emocional en todo momento.

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

AGRADECIMIENTO

Mi más fraterno agradecimiento a Andrés López Cortés por guiarme y alentarme en la realización
de esta investigación, y siempre brindarme su apoyo.

Estoy muy agradecido a la Universidad Internacional SEK por ser una institución inclusiva y por
velar por el bienestar de sus estudiantes durante esta pandemia.

A todos los docentes de la Maestría en Biomedicina por ser excepcionales profesionales y
personas.

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

To be submitted: *Genes*
Para ser sometido a: *Genes*

“Perfil genómico del TCGA Pan-Cáncer de los genes involucrados en el Ritmo Circadiano”

Andy Pérez-Villa¹, Andrés López-Córtes^{2,3}, Juan Carlos Navarro^{1,4}

¹Universidad Internacional SEK, Maestría en Biomedicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Calle Alberto Einstein s/n y 5ta. transversal 170134, Quito, Ecuador

²Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad UTE, Avenida Mariscal Sucre, 170129 Quito, Ecuador

³Red Latinoamericana de Implementación y Validación de Guías Clínicas Farmacogenómicas (RELIV AF-CYTED).

^{4,1}Universidad Internacional SEK, Grupo de Investigación en Enfermedades Emergentes, Desatendidas, Ecoepidemiología y Biodiversidad, Facultad de Ciencias Ambientales, Calle Alberto Einstein s/n y 5ta. transversal 170134, Quito, Ecuador

Autor de correspondencia:

Andy Pérez-Villa, email: andypzvi@gmail.com

Título corto / running title

TCGA Pan-Cáncer y el ritmo circadiano / TCGA Pan-Cancer and circadian rhythm

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

Resumen

El ritmo circadiano controla varios procesos fisiológicos, metabólicos y de conducta en respuesta a cambios periodo ambientales en un ciclo de 24h. La disrupción del ritmo circadiano esta asociada con un mayor riesgo, desarrollo y progresión del cáncer. Los ritmos circadianos están controlados por complejas redes autoreguladoras de transcripción-traducción que al verse alteradas por cambios genéticos pueden conllevar a la tumorigénesis. Aunque varios elementos del reloj circadiano han sido estudiados, existen aun limitados análisis integrativos de las alteraciones de los genes del ritmo circadiano. Por esta razón, en este análisis multiómico integrado se estudio las alteraciones genómicas de 206 genes involucrados en el ritmo circadiano en 32 tipos de TCGA Pan-Cáncer. Se encontró un total de 140,939 alteraciones genómicas, siendo mRNA low el tipo de alteración más frecuente. El estadio tumoral con mayor frecuencia de alteraciones fue T2. Consecuentemente, 50 genes estuvieron altamente alterados y las vías de señalización más significativas que abarcan fueron el ritmo y reloj circadianos. Finalmente, este set de genes esta involucrado en el establecimiento de los diferentes hallmarks del cáncer. En conclusión, este análisis bioinformático mostro el perfil genómico de las alteraciones de los genes del ritmo circadiano, mostrando genes involucrados en la tumorigénesis y que podrían ser investigados para posibles terapias contra el cáncer.

Palabras clave: TCGA Pan-Cáncer, Ritmo Circadiano, alteraciones genómicas, hallmarks del cáncer, bioinformática.

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

Abstract

The circadian rhythm governs several physiological, metabolic and behavioral functions adapted to 24h day-night periodicity. The disruption of circadian rhythms is associated with cancer risk, development and progression. Circadian rhythms operate through complex autoregulatory networks of transcription-translation, when disturbed by genetic changes, it undergoes tumorigenesis. Although elements of the circadian clock machinery have been studied, there is few integrated multi-omics analyses about the genetic alterations of the circadian rhythm. Therefore, this multi-omic analysis studied the genomic alterations of 206 genes involved in the circadian rhythm among 32 TCGA-PanCacer types. A total of 140,939 genomic alterations were found, being mRNA low the most frequent. T2 was the tumor stage with the highest genomic alteration frequency. Consequently, 50 genes were highly altered, and the most significant signaling pathways were circadian rhythm and circadian clock. Finally, this set of genes establishes different hallmarks of cancer. Overall, this bioinformatic analysis showed the genomic profiles of the alterations among the circadian rhythm related genes, showing genes involved in tumorigenesis and that could be further studies for possible therapies to treat cancer.

Key words: TCGA Pan-Cancer, Circadian Rhythm, genetic alterations, hallmarks of cancer, bioinformatics.

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

Introducción

El reloj circadiano es un sistema de tiempo biológico interno que consiste en una red jerárquica multi-osciladora de mecanismos intracelulares e intercelulares en todo el cuerpo, que ayuda a proveer actividades metabólicas y mantener la homeostasis corporal en respuesta a señales ambientales y estímulos intrínsecos (Battaglin et al., 2021). Los ritmos circadianos presentan un patrón de 24 horas y su funcionamiento depende de los relojes circadianos (Voigt, Forsyth, Green, Engen, & Keshavarzian, 2016). En los mamíferos, los ritmos circadianos han evolucionado para permitir optimizar las transiciones de día y noche para varios procesos fisiológicos y de comportamiento, como los ciclos de sueño y vigilia, temperatura corporal, horarios de comida, presión arterial, secreción hormonal, metabolismo, y procesos inmunológicos (Agarwal, 2010; Cajochen et al., 2005; Froy, 2010; Keller et al., 2009; Oster, Damerow, Hut, & Eichele, 2006; Rijo-Ferreira & Takahashi, 2019; Wulff, Porcheret, Cussans, & Foster, 2009).

El reloj circadiano esta compuesto por relojes centrales y periféricos que pueden ser instruidos por “*zeitgebers*”, señales naturales en el ambiente, como la luz, temperatura, ingesta de alimentos, ejercicio, descanso, interacciones sociales y temperatura (Battaglin et al., 2021; Golombek & Rosenstein, 2010; Li, 2019; Lowrey & Takahashi, 2011; Mohawk, Green, & Takahashi, 2012a). El reloj central localizado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) hipotalámico, que contiene cerca de 20 000 neuronas, es únicamente influenciado por señales de luz tomadas por los fotorreceptores de la retina (Li, 2019; Sulli, Lam, & Panda, 2019). De esta forma, el NSQ sincroniza varios procesos biológicos con los cambios graduales del día (Hatori & Panda, 2010). Por otra parte, los relojes periféricos están localizados fuera del NSQ, en casi todos los tejidos periféricos como hígado, cerebro, corazón, pulmón, riñón y tracto gastrointestinal (Hatori & Panda, 2010; Hofving et al., 2021), estos pueden ser influenciados por señales del NSQ a través de neurotransmisores, factores endocrinos y fluidos corporales (Dibner, Schibler, & Albrecht, 2009;

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

Lowrey & Takahashi, 2011; Mohawk et al., 2012a). Además, los relojes periféricos pueden actuar independientemente del NSQ y ser influenciados por estímulos fisiológicos de los *zeitgebers* no lumínicos; consecuentemente existe una retroalimentación al NSQ para alinear el reloj central con los periféricos (Mohawk, Green, & Takahashi, 2012b).

Estos relojes están compuestos por “genes del reloj” (clock-genes) necesarios para el funcionamiento óptimo del ritmo circadiano; dentro de los principales están *PER1*, *PER2*, *PER3*, *CRY1/2*, *CLOCK*, *BMAL1/2*, *CK1 δ/ϵ* , *NPAS2*, *NR1D*, *DEC1/2* Y *RORs* (Greene, 2012; Mohawk, Green, & Takahashi, 2012c; Reszka & Zienolddiny, 2018). A nivel molecular, el reloj circadiano opera a través de bucles de retroalimentación positiva y negativa de transcripción-traducción, que manejan la expresión de los genes controlados por el reloj (clock-controlled genes) (Battaglin et al., 2021; Li, 2019). Brevemente, BMAL1 interactúa con CLOCK para formar el heterodímero BMAL1: CLOCK en el citoplasma, que son transferidos al núcleo para reconocer los elementos E-box (CACGTG) ubicados en la región promotora de los genes downstream (que actúan posteriormente) *PER*, *CRY* y *DEC*, resultando en su activación transcripcional (Li, 2019). Cuando las proteínas PER y CRY alcanzan cierta concentración en el citoplasma, estas serán transferidas al núcleo para actuar sobre el dímero BMAL1: CLOCK, suprimiendo la expresión de *PER* y *CRY* (Li, 2019). Mientras tanto, las proteínas DEC pueden también formar dímeros para inhibir la transcripción de *PER* y *DEC* mediante una unión competitiva con BMAL1: CLOCK a los elementos E-box, y por lo tanto consiguiendo la regulación de retroalimentación negativa de los ritmos circadianos (Chaix, Zarrinpar, & Panda, 2016). Por otra parte, los dímeros BMAL1: CLOCK en el citoplasma también pueden unirse a los E-boxes de *NR1D* y *RORA* para activar su transcripción, y sus proteínas pueden servir como factores de transcripción para promover e inhibir la transcripción de *BMAL1*, respectivamente (Crumbly, Wang, Kojetin, & Burris, 2010; Mohawk et al., 2012a). Además, de estos dos bucles de retroalimentación existen otros bucles que se repiten

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

en un periodo circadiano, aunque los mecanismos exactos siguen siendo investigados (Gianluigi Mazzocchi, Laukkanen, Vinciguerra, Colangelo, & Colantuoni, 2016; Schibler, 2017; Soták, Sumová, & Pácha, 2014). Todos estos factores circadianos son regulados a niveles post-transcripcionales, traduccional y post-traduccional (Hofving et al., 2021).

El funcionamiento de los relojes circadianos puede ser alterado por factores genéticos, ambientales e intrínsecos (Sulli et al., 2019); la desincronía circadiana puede causar patologías como el cáncer (Chaix et al., 2016). Estudios epidemiológicos fueron los primeros en confirmar que la disrupción del ritmo circadiano por factores como las jornadas laborales por turno estaba asociada con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, próstata y rectal (Flynn-Evans, Mucci, Stevens, & Lockley, 2013; Papantoniou et al., 2018; Salamanca-Fernández et al., 2018; Schernhammer, Kroenke, Laden, & Hankinson, 2006; Viswanathan, Hankinson, & Schernhammer, 2007; Walasa et al., 2018; Wegrzyn et al., 2017). Debido al alto riesgo de cáncer en trabajadores de turno, desde el 2007 el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer de la OMS estableció a la disrupción del ritmo circadiano como probable carcinógeno humano (grupo 2A) (Straif et al., 2007). Cabe recalcar que en este mundo industrializado varias personas imitan patrones de los trabajadores de turno, como estar expuesto a ondas de luz por las noches, ingerir altas porciones calóricas diurnamente e invariables horas de descanso, mismas que alteran la homeostasis de los relojes biológicos (Li, 2019; Sulli et al., 2019).

Por otra parte, el uso de modelos animales como ratones demostró que el Jet lag crónico o la ablación del NSQ acelera dramáticamente la iniciación y progresión de tumores (Filipski et al., 2002; Kettner et al., 2016; S. Lee, Donehower, Herron, Moore, & Fu, 2010; Papagiannakopoulos et al., 2016). Además, en ratones que contienen mutaciones en *p53* o *Ras*, las alteraciones o knock-out de los principales genes del reloj como *Bmal1* y *Per* pueden acelerar el inicio y progresión de diferentes tipos de cáncer (Fu, Pelicano, Liu, Huang, & Lee, 2002a; Papagiannakopoulos et al.,

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

2016). Por ejemplo, mutaciones en *Per1* y/o *Per2* causa hiperplasia de las glándulas salivales, teratomas, linfomas, y cánceres de hígado y ovario (Fu, Pelicano, Liu, Huang, & Lee, 2002b; S. Lee et al., 2010).

Asimismo, estudios que involucran muestras biológicas de humanos relacionan significativamente la alteración de ritmos circadianos con el desarrollo de cáncer y un mal pronóstico (Eckel-Mahan & Sassone-Corsi, 2013). La metilación de las regiones promotoras o polimorfismos de los genes del reloj están asociados con varios tipos de cáncer como mama, próstata, pulmón, colorrectal, carcinoma hepatocelular y otros (S. T. Chen et al., 2005; Lesicka et al., 2018; Lin et al., 2008; G. Mazzocchi et al., 2011; Gianluigi Mazzocchi, Colangelo, et al., 2016; Qi et al., 2009; R. Xiang et al., 2018; Zhu et al., 2009). De hecho, en células cancerosas de mama la expresión de los genes *PER* es desregulada (S. T. Chen et al., 2005). Mutaciones en *NPAS2* está asociado con un alto riesgo de cáncer de mama y linfoma no Hodgkin (Hoffman, Zheng, Ba, & Zhu, 2008). Para entender el perfil global de los cambios de los genes del reloj y los genes controlados por el reloj, estrategias bioinformáticas mostraron que el patrón de expresión del 90.2% de estos genes es significativamente diferente en muestras no tumorales (de Assis et al., 2018; Ye et al., 2018). Curiosamente, el gen *BMAL2* se sobre regulaba en varios tipos de cáncer, mientras que los represores circadianos (PER, CRY Y ROR) estaban fuertemente sub regulados (Ye et al., 2018). Este enfoque ómico establece la importancia de la sincronía circadiana en el mantenimiento de la homeostasis celular y además implica que la interrupción de los genes del reloj está involucrada en varios cánceres humanos (Verlande & Masri, 2019). Sin embargo, no existen estudios que tomen en cuenta todos los genes involucrados en el ritmo circadiano, es por eso que, en este estudio se pretende analizar el perfil de las alteraciones genómicas de los genes del ritmo circadiano en individuos con diferentes tipos de cáncer.

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

Materiales y Métodos

Selección de genes

MGI (<http://www.informatics.jax.org/>) es un recurso de base de datos internacional de ratones experimentales que provee datos genéticos, genómicos y biológicos integrados para facilitar el estudio de la salud y enfermedades humanas. Dentro de este se encuentra la Ontología Génica (GO) (<http://geneontology.org/>), aplicado para determinar los genes relacionados con el ritmo circadiano. La base de datos con 208 genes en murinos fue descargada y posteriormente filtrada para seleccionar los genes relacionados al ritmo circadianos que están presentes únicamente en humanos, consecuentemente se logro homologar 206 genes, mismos que fueron utilizados para análisis posteriores.

OncroPrint de las alteraciones genómicas

Las alteraciones genómicas mRNA high (ARNm alto), mRNA low (ARNm bajo), Copy Number Variation: amplification (variación en el numero de copias: amplificación), CNV: deep deletion (CNV: deleción profunda), fusion gene (gen de fusión), inframe mutation (mutación por desplazamiento), truncating mutation (mutación de truncamiento) y missense mutation (mutación con cambio de sentido) fueron analizadas en 10,918 individuos con 32 tipos de cáncer, provenientes del Proyecto Pan-Cáncer (PPC) que forma parte de El Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA). Los diferentes estudios de Pan-Cancer fueron los siguientes: glioblastoma multiforme (GBM), carcinosarcoma uterino (UCS), carcinoma endometrial del cuerpo uterino (UCEC), carcinoma de tiroides (THCA), timoma (THYM), tumores de células germinales testiculares (TGCT), sarcoma (SARC), feocromocitoma y paraganglioma (PCPG), melanoma cutáneo de piel (SKCM),

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

adenocarcinoma de próstata (PRAD), mesotelioma (MESO), adenocarcinoma de páncreas (PAAD), cistadenocarcinoma seroso de ovario (OV), carcinoma de células escamosas de pulmón (LUSC), adenocarcinoma de pulmón (LUAD), carcinoma hepatocelular de hígado (LIHC), carcinoma de células papilares renales de riñón (KIRP), cromóforo de riñón (KICH), carcinoma renal de células claras de riñón (KIRC), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSC), melanoma uveal (UVM), adenocarcinoma de estómago (STAM), adenocarcinoma de esófago (EAC), carcinoma de células escamosas de cuello uterino (CESC), glioma cerebral de grado inferior (LGG), carcinoma invasivo de mama (BRCA), adenocarcinoma colorrectal (CRC), carcinoma urotelial de vejiga (BLCA), colangiocarcinoma (CHOL), carcinoma de la corteza suprarrenal (ACC), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y leucemia mieloide aguda (LAML) (Bhandari et al., 2019; Bonneville et al., 2017; Ding et al., 2018; Ellrott et al., 2018; Q. Gao et al., 2018; Hoadley et al., 2018; Liu et al., 2018; Poore et al., 2020; Sanchez-Vega et al., 2018; Taylor et al., 2018). Información genómica y clínica relacionada al estadio tumoral (T1 - T4) y metástasis (M0 y M1) fue tomada de The Genomics Data Commons of the National Cancer Institute (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) y de cBioPortal (<http://www.cbioportal.org/>) (Cerami et al., 2012; J. Gao et al., 2013). Por ultimo, la prueba de U de Mann-Whitney y la corrección de Bonferroni como prueba de comparación múltiple fueron aplicadas para determinar diferencias significativas entre alteraciones genómicas, información clínica y los tipos de TCGA Pan-Cáncer, mediante el programa SPSS Statistics Software (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

Análisis de enriquecimiento funcional

El análisis de enriquecimiento funcional proporciona una interpretación curada de un conjunto de proteínas a partir de experimentos de escala ómica (Raudvere et al., 2019). Las proteínas más relevantes relacionadas con el ritmo circadiano fueron analizadas, utilizando la herramienta g:Profiler versión e101_eg48_p14_baf17f0 (<https://biit.cs.ut.ee/gprofiler/gost>), para obtener datos significativos (Benjamini-Hochberg false discovery rate < 0.05) relacionados a la GO función molecular, GO procesos biológicos, y vías de señalización del Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) y REACTOME (Jassal et al., 2020; Ogata et al., 1999; Raudvere et al., 2019). Únicamente las proteínas de los genes relacionados al ritmo circadiano que pasaron la media de las frecuencias totales de las alteraciones genómicas fueron analizadas, y visualizados mediante Manhattan plots. Finalmente, términos clave relacionados con los hallmarks del cáncer fueron manualmente establecidos para encontrar su vínculo con los genes relacionados al ritmo circadiano y su GO.

Resultados

Alteraciones genómicas

Se analizaron las alteraciones genómicas de 10,918 individuos con 32 diferentes tipos de cáncer tomados del TCGA Pan-Cáncer en 206 genes involucrados en el ritmo circadiano. En la tabla 1 se puede observar el número de individuos por cada estudio y su porcentaje respectivo de individuos al total.

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

Tabla 1. Lista de los estudios del TCGA Pan-Cáncer con el numero de individuos y porcentaje.

Estudio TCGA	<i>n</i>	%	Estudio TCGA	<i>n</i>	%
Carcinoma invasivo de mama (BRCA)	1084	9.9	Carcinoma de células escamosas de cuello uterino (CESC)	297	2.7
Adenocarcinoma colorrectal (CRC)	594	5.4	Carcinoma de células papilares renales de riñón (KIRP)	283	2.6
Glioblastoma multiforme (GBM)	585	5.4	Sarcoma	255	2.3
Cistadenocarcinoma seroso de ovario (OV)	585	5.4	Adenocarcinoma de páncreas (PAAD)	184	1.7
Adenocarcinoma de pulmón (LUAD)	566	5.2	Adenocarcinoma de esófago (EAC)	182	1.7
Carcinoma endometrial del cuerpo uterino (UCEC)	529	4.8	Feocromocitoma y paraganglioma (PCPG)	178	1.6
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSC)	523	4.8	Leucemia mieloide aguda (LAML)	165	1.5
Glioma cerebral de grado inferior (LGG)	514	4.7	Tumores de células germinales testiculares (TGCT)	149	1.4
Carcinoma renal de células claras de riñón (KIRC)	512	4.7	Timoma (THYM)	123	1.1
Carcinoma de tiroides (THCA)	499	4.6	Carcinoma de la corteza suprarrenal (ACC)	92	0.8
Adenocarcinoma de próstata (PRAD)	494	4.5	Mesotelioma (MESO)	87	0.8
Carcinoma de células escamosas de pulmón (LUSC)	487	4.5	Melanoma uveal (UVM)	80	0.7
Melanoma cutáneo de piel (SKCM)	442	4.0	Cromóforo de riñón (KICH)	65	0.6
Adenocarcinoma de estómago (STAM),	440	4.0	Carcinosarcoma uterino (UCS)	57	0.5
Carcinoma urotelial de vejiga (BLCA)	411	3.8	Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL)	48	0.4
Carcinoma hepatocelular de hígado (LIHC)	372	3.4	Colangiocarcinoma (CHOL)	36	0.3

Un total de 140,939 alteraciones genómicas fueron identificadas en los 206 genes del ritmo circadiano entre todos los individuos de los 32 tipos de cáncer. La **tabla 2** presenta el numero total de alteraciones correspondiente a cada alteración genómica; mRNA low fue la alteración más alta con 44.8% mientras que la más baja fue inframe mutation con el 0.1% (Tabla 2).

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

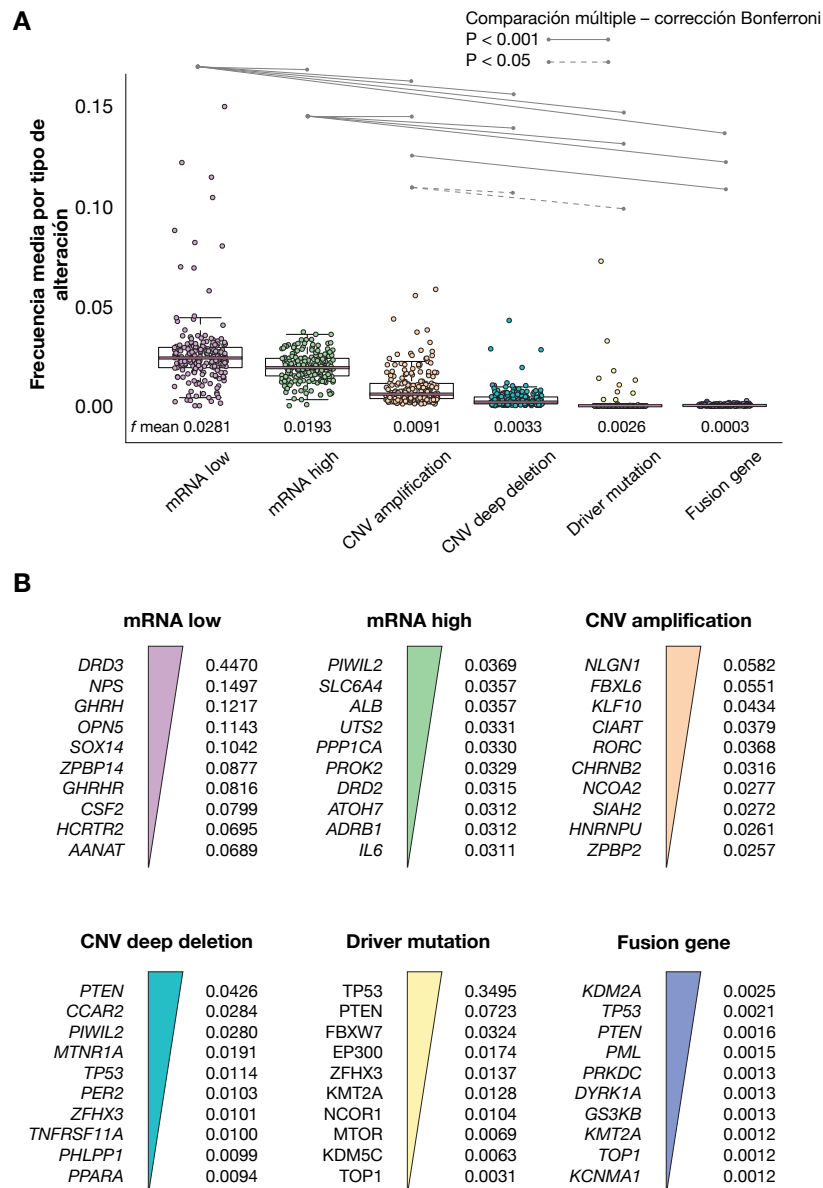
Tabla 2. Número y porcentaje de cada tipo de alteración genómica en los 206 genes del ritmo circadiano.

Alteración genómica		Total	%
mRNA	mRNA Low	63,123	44.8
	mRNA High	43,401	30.8
Copy Number Variation (CNV)	Amplification	20,421	14.5
	Deep deletion	7,441	5.3
Mutation	Missense (Putative driver)	2,949	2.1
	Truncating (Putative driver)	2,755	2.0
	Inframe mutation (Putative driver)	86	0.1
Fusion gene	Fusion	763	0.5
Total		140,939	100.0

La **figura 1A** muestra la frecuencia media de cada alteración genómica, obtenida al normalizar con el número total de individuos. La alteración genómica con la frecuencia media más alta fue mRNA low (0.0281), seguido de mRNA high (0.0193), CNV amplification (0.0091), CNV deep deletion (0.0033), driver mutation (0.0026) y fusion gene (0.0003). Se realizó la corrección de Bonferroni como prueba de comparación múltiple para obtener alteraciones significativas en el Atlas TCGA Pan-Cancer. Consecuentemente, mRNA low y mRNA high muestran alteraciones altamente significativas ($P < 0.001$) entre ambas y con el resto de los tipos de alteraciones genómicas; existen alteraciones significativas ($P < 0.05$) entre CNV amplification con CNV deep deletion y driver mutation. La frecuencia media total de las alteraciones genómicas fue de 0.0626 (**Fig. 1A** y Tabla Anexa 1).

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

Figura 1. Frecuencias medias de los genes del ritmo circadiano A) Frecuencia media por tipo de alteración. Diferencias significativas entre alteraciones después de la corrección de Bonferroni como prueba de comparación múltiple ($P < 0.001$) B) Genes más alterados por tipo de alteración.



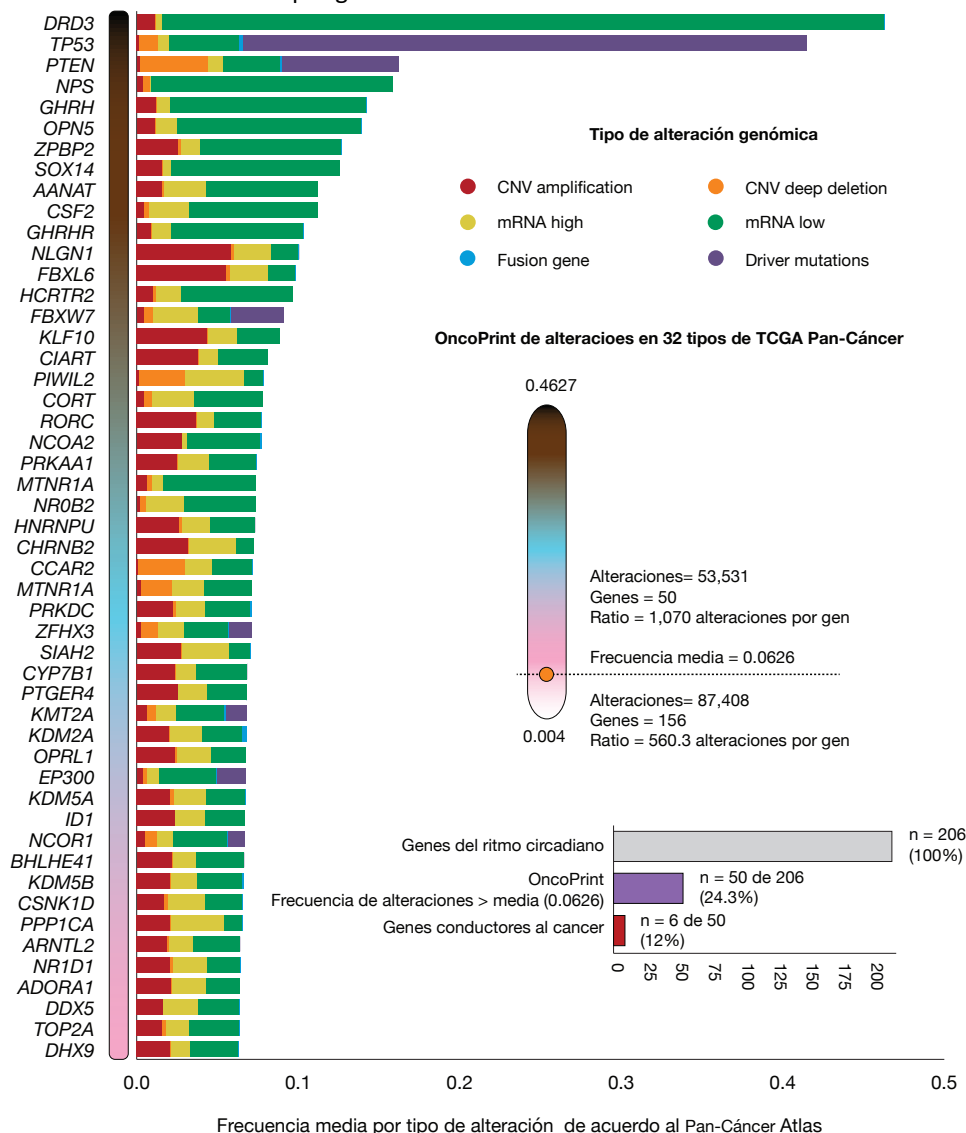
Además, los genes con la frecuencia media más alta para mRNA low fueron *DRD3* (0.4470), *NPS* (0.1497) y *GHRH* (0.1217); para mRNA high fueron *PIWIL2* (0.0369), *SLC6A4* (0.0357) y *ALB* (0.0357); para CNV amplification fueron *NLGN1* (0.0582), *FBXL6* (0.0551) y *KLF10* (0.0434); para CNV deep deletion fueron *PTEN* (0.0426), *CCAR2* (0.0284) y *PIWIL2*

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

(0.0280); para driver mutation fueron *TP53* (0.3495), *PTEN* (0.0723) y *FBXW7* (0.0324); para fusion gene fueron *KDM2A* (0.0025), *TP53* (0.0021) y *PTEN* (0.0016) (**Fig. 1B** y Tabla A1).

De los 206 genes relacionados con el ritmo circadiano, 50 genes, es decir un 24.3%, sobrepasaron la frecuencia media total que se pueden ver en el OncoPrint de la **Figura 2**. Cada gen ilustra su respectiva frecuencia media por cada tipo de alteración. Los genes con la frecuencia media total más alta fueron *DRD3* (0.4627), *TP53* (0.4149), *PTEN* (0.1623), *NPS* (0.1585) y *GHRH* (0.1420). Por otra parte, el resto de los 156 genes no pasaron la frecuencia media total (**Fig. 2** y Tabla A1).

Figura 2. Oncoprint de los 50 genes más alterados en los tipos de TCGA Pan-Cáncer. El tipo de alteración más frecuente por gen esta marcado con diferentes colores.



PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

Alteraciones genómicas por cada tipo de TCGA Pan-Cáncer.

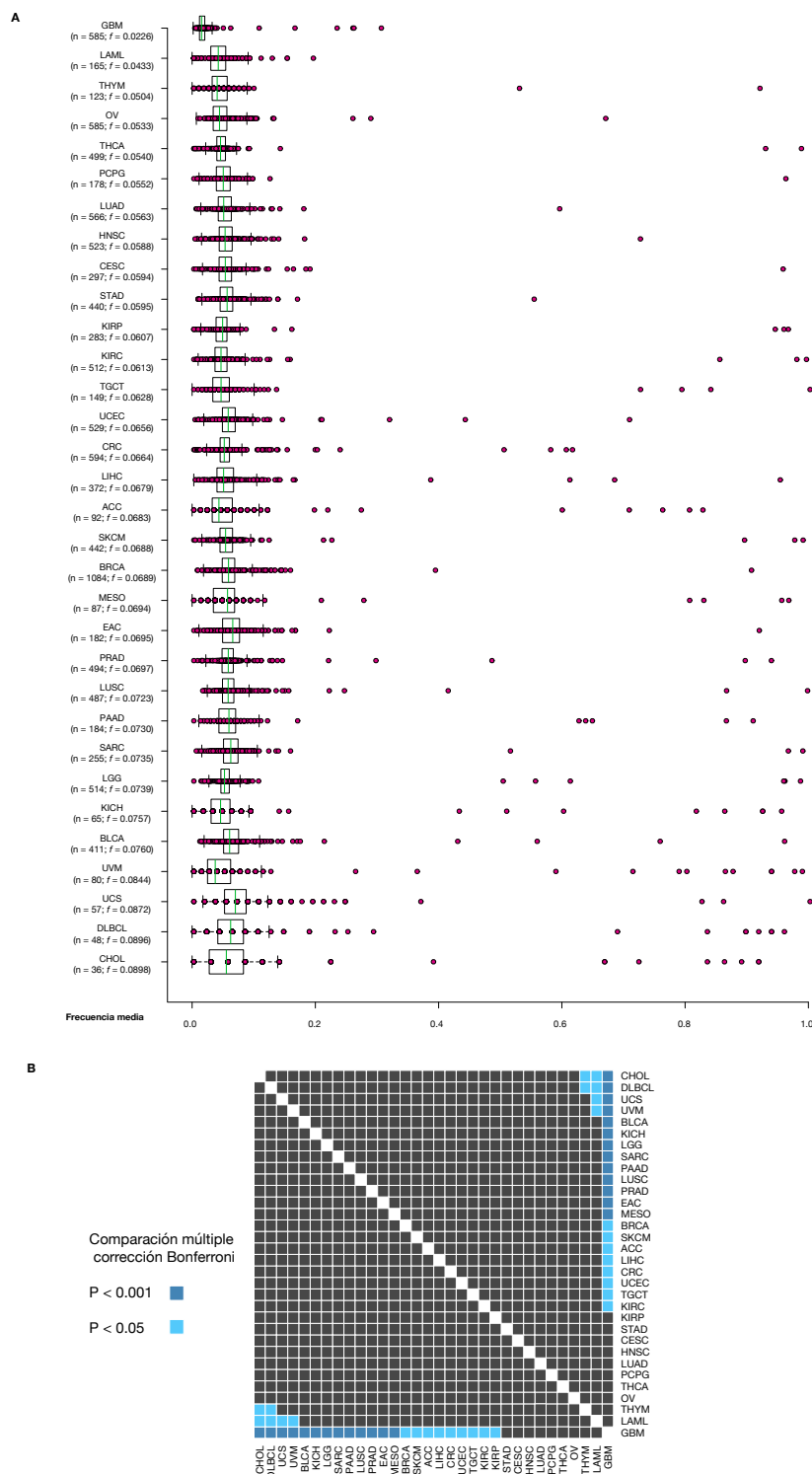
La **figura 3A** muestra box plots representando la frecuencia media de las alteraciones genómicas por cada tipo de TCGA Pan-Cáncer; los 10 tipos de cáncer con las frecuencias medias más altas de alteraciones genómicas fueron CHOL (0.0898), DLBCL (0.0896), UCS (0.0872), UVM (0.0845), BLCA (0.0761), KICH (0.0757), LGG (0.0739), SARC (0.0735), PAAD (0.0731) y LUSC (0.0723). Del mismo modo, la figura 3B muestra un heatmap de correlación de matrices para identificar los tipos TCGA Pan-Cáncer significativamente alterados ($P < 0.001$) mediante la corrección de Bonferroni como prueba de comparación múltiple. De hecho, CHOL, DLBCL, UCS, UVM y BLCA están altamente alterados a comparación de THYM, LAML y GBM (Figura 3B). Posteriormente, los tipos de TCGA Pan-Cáncer con la frecuencia media más alta de acuerdo al tipo de alteración genómica fueron UVM (0.0647), CHOL (0.0564) y DLBCL (0.0561) para mRNA LOW; MESO (0.0237), EAC (0.0226) y BRCA (0.0226) para mRNA High; OV (0.0228), UCS (0.0227) y EAC (0.0181) para CNV: amplification; DLBCL (0.0074), PRAD (0.0070) y EAC (0.0062) para CNV: deep deletion; UCEC (0.0075), UCS (0.0073) y LUSC (0.0049) para putative driver mutations; TGCT (0.0024), UCS (0.0010) y SARC (0.0009) para fusion genes (Tabla A2-A33).

Estadio tumoral y metástasis.

La **figura 4A** muestra la frecuencia media de las alteraciones genómicas de 21 tipos de TCGA Pan-Cáncer por estadio tumoral. El estadio tumoral con la frecuencia media más alta fue T2 con 0.0685 (n=2,562), seguido de T4 con 0.0684 (n=739), T3 con 0.0676 (n=2,338), y T1 con 0.0574 (n=1,767) (Tabla A34-A37). La prueba Mann-Whitney U mostro diferencias significativas ($P < 0.001$) en las alteraciones genómicas entre el estadio T1 con T2, T3 y T4. La figura 4B expone la asociación entre el tipo de la alteración genómica y el estadio tumoral con su frecuencia media.

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

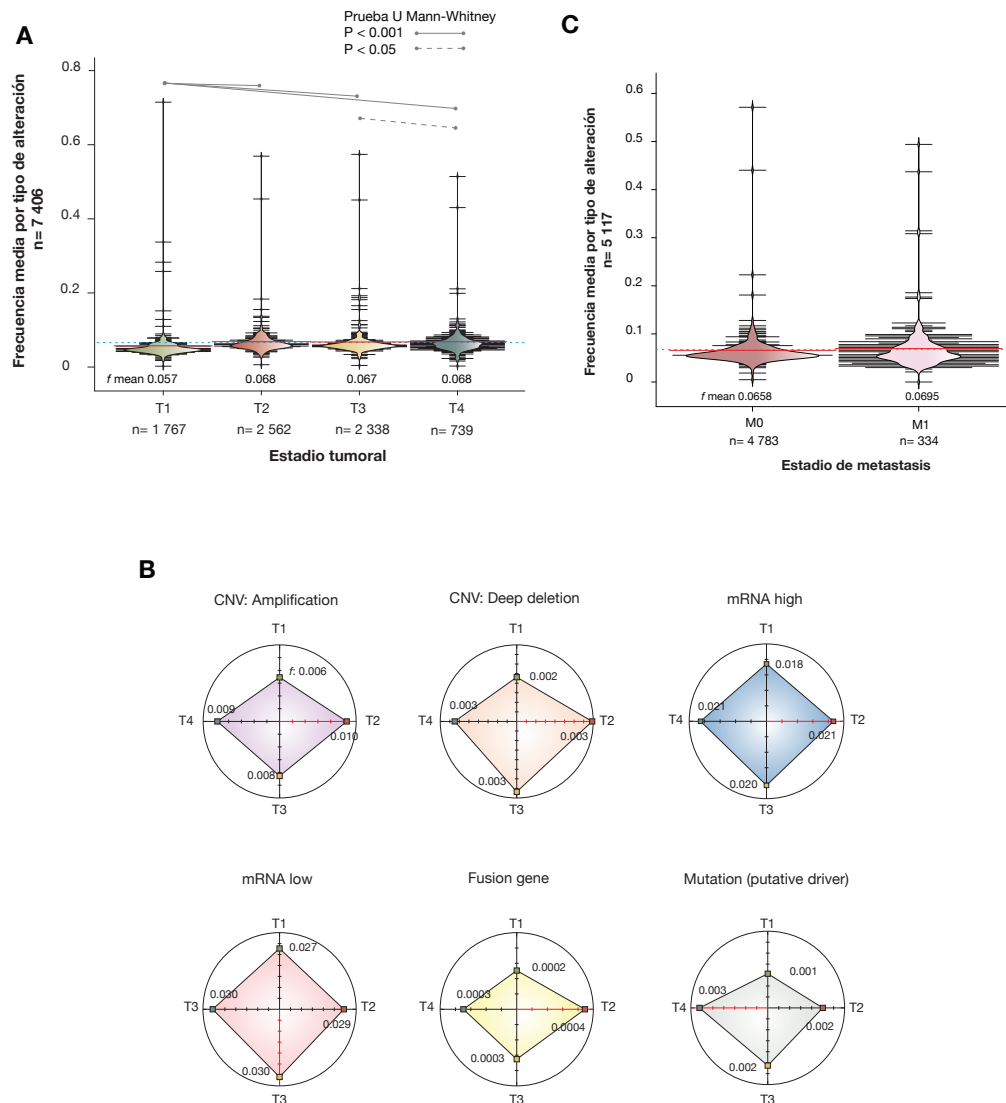
Figura 3. Alteraciones genómicas con el tipo de TCGA Pan-Cáncer A) Box plot de la frecuencias media de todas las alteraciones genómicas por tipo de cáncer B) Heatmap de correlación de matrices de los tipos TCGA Pan-Cáncer. Diferencias significativas ($P < 0.001$) mediante la corrección de Bonferroni como prueba de comparación múltiple.



PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

El estadio T2 presenta la frecuencia media más alta para CNV amplification (0.0105), CNV deep deletion (0.0039), mRNA high (0.0217) y fusion gene (0.0004); T3 presenta la frecuencia media más alta para mRNA low (0.0309); T4 presenta la frecuencia media más alta para putative driver mutations (0.0031). La figura 4C muestra la frecuencia media de las alteraciones genómicas por estadio de metástasis. La frecuencia media del estadio M0 fue 0.0658 (n=4,783) mientras que el de M1 fue de 0.0695 (n=334) (Tabla A38). No existen diferencias significativas entre M0 y M1.

Figura 4. Estadio tumoral y metástasis A) frecuencia media de todas las alteraciones genómicas por estadio tumoral en 21 tipos de TCGA Pan-Cáncer B) Frecuencia media de cada alteración genómica por estadio tumoral C) frecuencia media de todas las alteraciones genómicas por estadio de metástasis.



PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

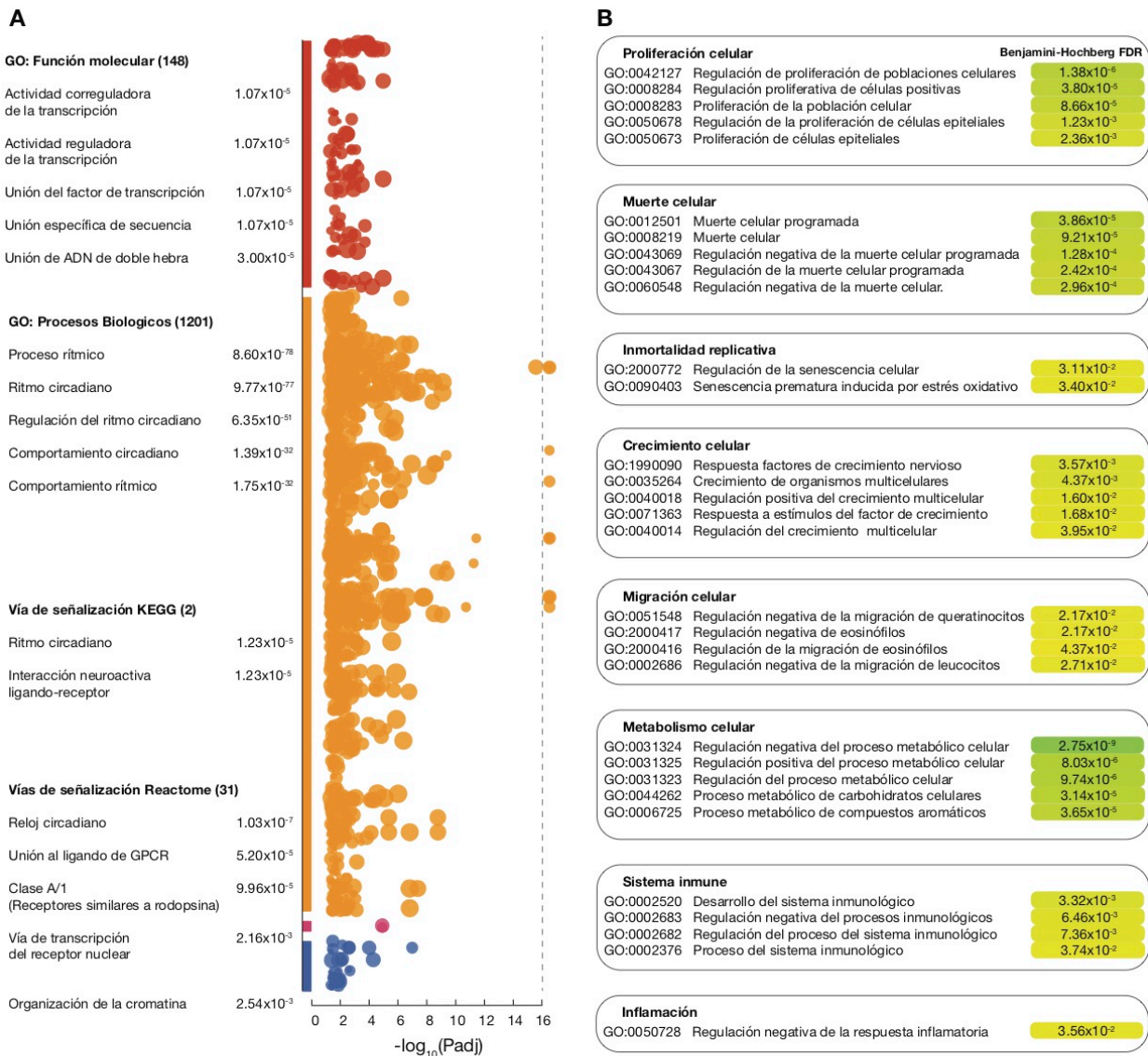
Análisis de enriquecimiento funcional y genes en los hallmark del cáncer

Se realizó un análisis de enriquecimiento funcional con las 50 proteínas más alteradas (frecuencia > 0.0626) provenientes del atlas Pan-Cáncer. El análisis de enriquecimiento funcional fue realizado mediante el software g:Profiler en donde se examinaron estas 50 proteínas con el fin de encontrar una colección de proteínas que representan vías, redes, términos de GO y fenotipos de enfermedades como el cáncer (Jassal et al., 2020; Raudvere et al., 2019). La **figura 5A** muestra el mapa de enriquecimiento funcional de las mencionadas proteínas y se aplicó la corrección Benjamini-Hochberg y false discovery rate (FDR) < 0.05 (Tabla A 39). Se encontraron 148 significativas GO funciones moleculares, siendo la actividad correguladora de la transcripción y la actividad reguladora de la transcripción dentro de las más significativas. Se encontró 1201 significativos GO procesos biológicos, siendo los procesos ritmicos y el ritmo circadiano dentro de los más significativos. También se encontraron 2 vías de señalización significativas de KEGG siendo el ritmo circadiano y la interacción neuroactiva ligando-receptor. De las 31 vías significativas de señalización del Reactome encontradas, reloj circadiano y la unión del ligando de GPCR las más significativas. Dentro de este análisis de enriquecimiento funcional, varias proteínas están involucradas en los hallmark del cáncer, principalmente abarcando procesos de GO (**Figura 5B**).

Los procesos asociados a los hallmarks del cáncer provenientes del enriquecimiento funcional fueron analizados para determinar los genes de las proteínas vinculados con cada hallmark; a este análisis se sumo los genes que son ya establecidos como genes hallmark de acuerdo al Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC) Cancer Gene Census (CGC) (<https://cancer.sanger.ac.uk/census>) (Sondka et al., 2018).

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

Figura 5. Análisis de enriquecimiento funcional mediante g:Profiler. A) Manhattan plot con los procesos y vías más significativas en GO funciones moleculares, GO procesos biológicos, KEGG y Reactome, de los 50 genes más alterados del ritmo circadiano B) Terminos clave que engloban a los hallmark del cancer con los GO más significativos.

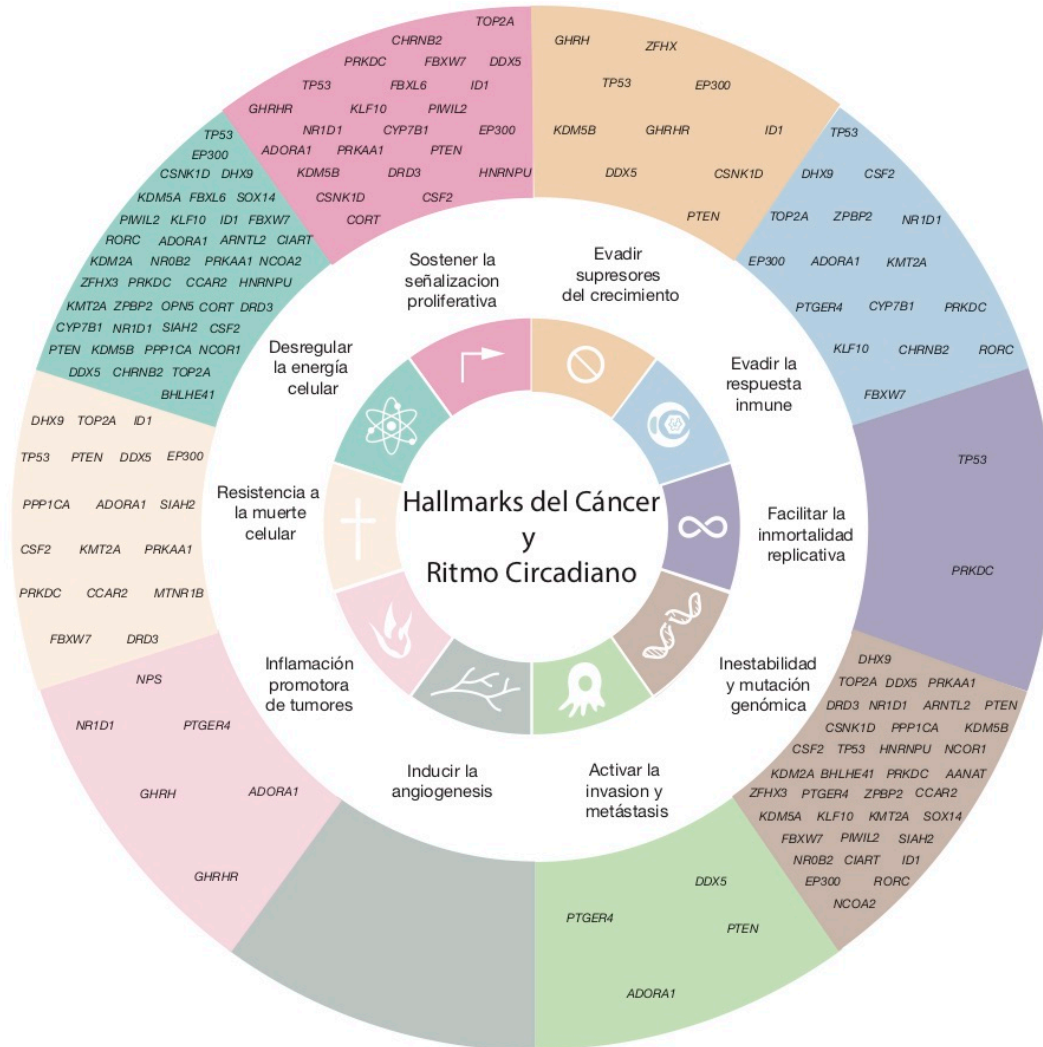


De los 50 genes altamente alterados, 24 genes estuvieron involucrados en sostener la señalización proliferativa, 18 genes involucrados con la resistencia a la muerte celular, 2 genes involucrados en facilitar la inmortalidad replicativa, 10 genes involucrados en evadir supresores del crecimiento, 4 genes involucrados en activar la invasión y metástasis, 40 genes involucrados en desregular la energía celular, 36 genes involucrados en la inestabilidad y mutación genómica, 16 genes involucrados en evadir la respuesta inmune contra el cáncer y 6 genes involucrados en la

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

inflamación promotora de tumores. En la **figura 6** se puede observar cada gen asociado con su hallmark del cáncer.

Figura 6. Hallmarks del cáncer. Lista de genes que están involucrados en los distintos hallmark.



Discusión

Los ritmos circadianos son un sistema de tiempo biológico interno que controlan actividades fisiológicas y de conducta. Los ritmos circadianos son generados a través de variaciones circadianas en la expresión de los genes del reloj en un periodo de 24 horas (Li, 2019). Se ha encontrado que hasta el 20% de los genes expresados en cualquier célula o tejido presentan

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

oscilaciones circadianas a nivel del ARNm, indicando el amplio papel de la regulación circadiana (Takahashi, 2017). De hecho, los genes del ritmo circadiano regulan aproximadamente entre el 50% y más del 80% del genoma de los mamíferos, dentro de estos existen genes supresores de tumores y oncogenes (Koike et al., 2012). La homeostasis del funcionamiento de los relojes circadianos puede ser afectada por factores ambientales, intrínsecos y genéticos. Los genes del reloj circadiano pueden participar en el desarrollo del cáncer directa o indirectamente, mediante la alteración de la expresión de los genes controlados por el reloj, que están implicados en vías de la regulación del ciclo celular, la reparación del daño del ADN, la proliferación y apoptosis celular, la desintoxicación xenobiótica, la homeostasis metabólica, el estrés oxidativo y la inmunidad tumoral (Hunt & Sassone-Corsi, 2007; Miller et al., 2007; Takahashi, 2017). Se ha visto que las alteraciones genómicas de los genes del ritmo circadiano están asociadas con riesgo de cáncer en varios estudios epidemiológicos, y los polimorfismos germinales de estos genes han sido propuestos como biomarcadores de riesgo de cáncer, aunque estas asociaciones no son siempre consistentes (Benna et al., 2017). La alteración de los ritmos circadianos acelera la progresión tumoral y la estabilización de los ritmos podría mejorar la tumorogénesis (Savvidis & Koutsilieris, 2012). En este estudio, se ha investigado el perfil genómico de las alteraciones de los genes relacionados al ritmo circadiano e identificado los genes que están altamente alterados con su relación a los hallmarks del cáncer.

Para comenzar se analizo el OncoPrint de 140,939 alteraciones genómicas en 206 genes involucrados en el ritmo circadiano de 10,918 individuos con 32 diferentes tipos de TCGA Pan-Cáncer. CHOL fue el tipo de TCGA Pan-Cáncer con la frecuencia media más alta de alteraciones genómicas, seguido de DLBCL, UCS, UVM, BLCA, KICH, LGG, SARC, PAAD, LUSC, PRAD, EAC, MESO, BRCA, SKCM, ACC, LIHC, CRC, UCEC, TGCT, KIRC, KIRP, STAD, CESC, HNSC, LUAD, PCPG, THCA, OV, THYM, LAML y GBM. Sin embargo, al comparar la

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

frecuencia media de las alteraciones genómicas entre los tipos de cáncer, se vio limitadas diferencias significativas, sugiriendo que no hay un tipo de cáncer específico asociado con el ritmo circadiano. Cabe recordar que los productos alterados de los relojes circadianos centrales o periféricos pueden influenciar en el funcionamiento de los relojes de otros tejidos, alterando toda la homeostasis corporal (Sulli et al., 2019).

Las alteraciones genómicas más significativas fueron mRNA low y mRNA high (corrección Bonferroni FDR $q < 0.001$), se ha visto que en muestras tumorales existe una expresión diferencial en los genes del reloj, sea por sobreexpresión o subexpresión (Ye et al., 2018). Los genes con la mayor frecuencia media de alteraciones para mRNA low fueron *DRD3*, *NPS*, *GHRH*, *OPN5* y *SOX14*, para mRNA high fueron *PIWIL2*, *SLC6A4*, *ALB*, *UTS2* y *PPP1CA*. Cabe recalcar que, de los 206 genes del ritmo circadiano, 50 genes presentaron frecuencias medias de alteraciones sobre el promedio (frecuencia > 0.0626). Cada tipo de cáncer presenta su respectivo perfil genómico de alteraciones, sugiriendo que los genes del ritmo circadiano presentan diferentes roles en diferentes ambientes tumorales (Han et al., 2015; Savvidis & Koutsilieris, 2012; Y. Xiang et al., 2018). Además, ciertos genes del reloj ya han sido caracterizado a nivel transcripcional, genético y epigenético. Sin embargo, dicha lista de genes fue muy limitada, aquí se puede observar la caracterización de una más amplia lista de genes del ritmo circadiano en cuanto a sus alteraciones genómicas (Ye et al., 2018).

Con referencia a las alteraciones genómicas por estadio tumoral de los 21 tipos de TCGA Pan-Cáncer, T2 mostro la frecuencia media de alteraciones más alta, seguido de T4, T3 y T1. Se observo diferencias significativas entre T1 con el resto de los estadios tumorales (prueba de Mann-Whitney U , $P < 0.001$). Por otra parte, al observar el estadio de metástasis, las frecuencias medias de las alteraciones en los genes del ritmo circadiano no muestran diferencias significativas. Es decir que las alteraciones están involucradas en la tumorigénesis, mas no en la progresión metastásica

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

de un tipo de cáncer; se ha visto que la desregulación de niveles de mRNA esta asociada con el estadio tumoral (Ye et al., 2018). Los niveles de expresión de los genes del ritmo circadiano en cada subtipo tumoral pueden ser utilizados como marcadores para predecir la prognosis de pacientes con cáncer (Han et al., 2014).

Para el análisis de enriquecimiento funcional se utilizaron las proteínas de los genes del ritmo circadiano que están altamente alteradas (frecuencia > 0.0626). Se pudo observar que el GO más significativo (Benjamini-Hochberg correction FDR < 0.05) de función molecular fue la actividad correguladora de la transcripción, y de procesos biológicos fue los procesos rítmicos. Las vías de señalización KEEG y Reactome más significativas (Benjamini-Hochberg correction FDR < 0.05) fueron del ritmo circadiano y del reloj circadiano, respectivamente. Con estos resultados se llego a determinar en que hallmark del cáncer los genes del ritmo circadiano están involucrados. Algunos de estos genes ya son caracterizados como hallmark del cáncer de acuerdo con la base de COSMIC, entre estos *TP53*, *PTEN*, *ZFHX3*, *EP300* y *DDX5*.

Se pudo observar que 24 genes están involucrados en el hallmark de sostener la señalización proliferativa. La maquinaria del reloj circadiano esta involucrada en la regulación de la replicación del ADN y el ciclo celular; varios reguladores del ciclo celular presentan una expresión rítmica diaria, siendo controlados por BMAL1: CLOCK (Gréchez-Cassiau, Rayet, Guillaumond, Teboul, & Delaunay, 2008; Matsuo et al., 2003). La disrupción del ritmo circadiano afecta el funcionamiento de los reguladores de la replicación, resultando en un incremento de la proliferación celular (Y. Lee et al., 2019; Sulli et al., 2019). También, oncogenes y genes supresores de tumores muestran una regulación circadiana. P53 es una de las principales proteínas supresoras de tumores, presenta oscilaciones circadianas y se retroalimenta a varios niveles con genes del reloj (Gotoh et al., 2016; Jiang et al., 2016). La alteración crónica del ritmo circadiano altera la

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

homeostasis y facilita la iniciación tumoral, mientras que los agentes oncogénicos alteran aún más la función del reloj circadiano para mantener la proliferación (Sulli et al., 2019).

Dentro de la inmortalidad replicativa se encuentran involucrados 2 genes TP53 y PRKDC. Las células cancerígenas tienen una capacidad replicativa infinita ya que la enzima telomerasa ayuda a mantener los telómeros de las células, evitando la senescencia replicativa. La expresión de la telomerasa esta regulada por genes del reloj BMAL1: CLOCK (W. D. Chen et al., 2014). Se ha visto que corregir los niveles de telomerasa puede reactivar los ritmos circadianos en células senescentes (Kunieda et al., 2006; Qu et al., 2008).

El hallmark de la inestabilidad y mutaciones genómicas muestra que 36 genes están involucrados. La vía de respuesta al daño del ADN (DDR), la reparación del ADN y la maquinaria circadiana están altamente comunicados. Varios genes de la reparación del ADN muestran oscilaciones circadianas tanto en expresión de ARNm y acumulación de proteínas circadianos (Mure et al., 2018; Wang et al., 2017). De hecho, el daño al ADN afecta el reloj circadiano, conllevando a cambios en las fases de los ritmos (Papp et al., 2015). También, componentes del DDR interactúan físicamente con productos de la maquinaria del reloj. Es decir que las células construyen ritmos diarios en su capacidad para para detectar y reparar el ADN dañado (Sulli et al., 2019).

El hallmark que involucra la mayor cantidad de genes fue la desregulación de la energía celular con 40 genes. Uno de los trabajos conservados del reloj circadiano en diferentes órganos es la regulación del metabolismo catabólico y anabólico, así como la regulación de las defensas celulares frente al estrés oxidativo que puede derivarse del metabolismo de los nutrientes (Papp et al., 2015). Las células cancerígenas presentan requisitos metabólicos distintos de los de las células normales, por ejemplo, un incremento en glicolisis. El reloj circadiano controla la expresión de

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

varios genes que participan en el transporte y metabolismo de la glucosa en la fosforilación oxidativa y glucolítica (Dyar et al., 2018; Vollmers et al., 2009).

Evadir la respuesta inmune y la inflamación de tumores involucraron a 16 y 6 genes del ritmo circadiano respectivamente. El reloj circadiano atribuye ritmos a importantes componentes del sistema inmunológico y mantiene la homeostasis en los procesos inflamatorios (Scheiermann, Gibbs, Ince, & Loudon, 2018). La alteración de los ritmos circadianos afecta a múltiples funciones del sistema inmunológico; el reloj regula directa o indirectamente a varias citoquinas proinflamatorias y quimiocinas que al verse desreguladas por la alteración del ritmo circadiano, conduce a una inflamación crónica (Sulli et al., 2019). Estas alteraciones fomentan el inicio, la progresión y la invasión a otros tejidos (Masri et al., 2016).

Una de las alternativas para mejorar la prognosis de tumores conlleva mantener un ritmo circadiano balanceado tomando en cuenta los patrones de sueño y vigilia y la dieta (Erren et al., 2016; Sulli, Manoogian, Taub, & Panda, 2018). Además, la sincronización de los medicamentos en la fase adecuada del ritmo circadiano (cronoterapia del cáncer) del paciente puede reducir potencialmente los efectos secundarios adversos y mejorar el pronóstico (Ballesta, Innominato, Dallmann, Rand, & Lévi, 2017). También, ahora se habla de utilizar medicamentos que se dirijan directa o indirectamente a los componentes del ritmo circadiano para tratar el cáncer. Se ha visto que los medicamentos del reloj pueden actuar en mas de un hallmark del cáncer, se puede mezclar medicamentos para que interactúen con mas de una vía de señalización y también utilizar en conjunto con otras terapias; las drogas del reloj también pueden contrarrestar la desincronía de los ritmos circadianos de tejidos normales que podrían verse afectados por factores paracrinós de tumores (Ballesta et al., 2017; Sulli et al., 2019). En este estudio se muestra una priorización de genes del ritmo circadiano candidatos para futuras terapias con el fin de utilizar el ritmo circadiano como mecanismo de tratamiento del cáncer.

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

Conclusión

En este estudio bioinformático se analizó el perfil genómico de 206 genes involucrados en el ritmo circadiano en 32 tipos de cáncer con la ayuda de diferentes enfoques in-silico. Dentro del tipo de alteraciones genómicas más frecuentes están mRNA low y mRNA high. Se pudo observar que no existe un tipo de cáncer específico asociado con las alteraciones genómicas de estos genes. Por otra parte, se evidencia que los genes del ritmo circadiano están involucrados en la progresión tumoral. Finalmente, 50 genes se encuentran altamente alterados y se definió en qué hallmarks del cáncer intervienen. Esta priorización de genes del ritmo circadiano es de vital importancia ya que podría guiar en el desarrollo de posibles terapias para el manejo del cáncer.

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

Bibliografía

Agarwal, R. (2010, January). Regulation of circadian blood pressure: From mice to astronauts.

Current Opinion in Nephrology and Hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens.

<https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e3283336ddb>

Ballesta, A., Innominato, P. F., Dallmann, R., Rand, D. A., & Lévi, F. A. (2017). Systems

chronotherapeutics. *Pharmacological Reviews*, 69(2), 161–199.

<https://doi.org/10.1124/pr.116.013441>

Battaglin, F., Chan, P., Pan, Y., Soni, S., Qu, M., Spiller, E. R., ... Lenz, H. J. (2021). Clocking cancer:

the circadian clock as a target in cancer therapy. *Oncogene*, 40(18), 3187–3200.

<https://doi.org/10.1038/s41388-021-01778-6>

Benna, C., Helfrich-Förster, C., Rajendran, S., Monticelli, H., Pilati, P., Nitti, D., & Mocellin, S.

(2017). Genetic variation of clock genes and cancer risk: A field synopsis and meta-analysis.

Oncotarget. Impact Journals LLC. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15074>

Bhandari, V., Hoey, C., Liu, L. Y., Lalonde, E., Ray, J., Livingstone, J., ... Bristow, R. G. (2019).

Molecular landmarks of tumor hypoxia across cancer types. *Nature Genetics*, 51(2), 308–

318. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0318-2>

Bonneville, R., Krook, M. A., Kautto, E. A., Miya, J., Wing, M. R., Chen, H.-Z., ... Roychowdhury, S.

(2017). Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precision*

Oncology, 2017(1), 1–15. <https://doi.org/10.1200/po.17.00073>

Cajochen, C., Münch, M., Kobialka, S., Kräuchi, K., Steiner, R., Oelhafen, P., ... Wirz-Justice, A.

(2005). High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to

short wavelength light. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(3), 1311–

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

1316. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0957>

- Cerami, E., Gao, J., Dogrusoz, U., Gross, B. E., Sumer, S. O., Aksoy, B. A., ... Schultz, N. (2012). The cBio Cancer Genomics Portal: An open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discovery*, 2(5), 401–404. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0095>
- Chaix, A., Zarrinpar, A., & Panda, S. (2016). The circadian coordination of cell biology. *Journal of Cell Biology*. Rockefeller University Press. <https://doi.org/10.1083/jcb.201603076>
- Chen, S. T., Choo, K. B., Hou, M. F., Yeh, K. T., Kuo, S. J., & Chang, J. G. (2005). Deregulated expression of the PER1, PER2 and PER3 genes in breast cancers. *Carcinogenesis*, 26(7), 1241–1246. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgi075>
- Chen, W. D., Wen, M. S., Shie, S. Sen, Lo, Y. L., Wo, H. T., Wang, C. C., ... Wang, C. Y. (2014). The circadian rhythm controls telomeres and telomerase activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 451(3), 408–414. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.07.138>
- Crumbly, C., Wang, Y., Kojetin, D. J., & Burris, T. P. (2010). Characterization of the core mammalian clock component, NPAS2, as a REV-ERB α /ROR α target gene. *Journal of Biological Chemistry*, 285(46), 35386–35392. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.129288>
- de Assis, L. V. M., Kinker, G. S., Moraes, M. N., Markus, R. P., Fernandes, P. A., & Castrucci, A. M. de L. (2018). Expression of the circadian clock gene BMAL1 positively correlates with antitumor immunity and patient survival in metastatic melanoma. *Frontiers in Oncology*, 8(JUN). <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00185>
- Dibner, C., Schibler, U., & Albrecht, U. (2009, March 17). The mammalian circadian timing system: Organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annual Review of*

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

Physiology. Annual Reviews . <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135821>

Ding, L., Bailey, M. H., Porta-Pardo, E., Thorsson, V., Colaprico, A., Bertrand, D., ... Mariamidze,

A. (2018). Perspective on Oncogenic Processes at the End of the Beginning of Cancer

Genomics. *Cell*, 173(2), 305-320.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.033>

Dyar, K. A., Lutter, D., Artati, A., Ceglia, N. J., Liu, Y., Armenta, D., ... Sassone-Corsi, P. (2018).

Atlas of Circadian Metabolism Reveals System-wide Coordination and Communication

between Clocks. *Cell*, 174(6), 1571-1585.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.042>

Eckel-Mahan, K., & Sassone-Corsi, P. (2013). Metabolism and the circadian clock converge.

Physiological Reviews, 93(1), 107–135. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2012>

Ellrott, K., Bailey, M. H., Saksena, G., Covington, K. R., Kandoth, C., Stewart, C., ... Mariamidze, A.

(2018). Scalable Open Science Approach for Mutation Calling of Tumor Exomes Using

Multiple Genomic Pipelines. *Cell Systems*, 6(3), 271-281.e7.

<https://doi.org/10.1016/j.cels.2018.03.002>

Erren, T. C., Morfeld, P., Foster, R. G., Reiter, R. J., Groß, J. V., & Westermann, I. K. (2016). Sleep

and cancer: Synthesis of experimental data and meta-analyses of cancer incidence among

some 1,500,000 study individuals in 13 countries. *Chronobiology International*, 33(4), 325–

350. <https://doi.org/10.3109/07420528.2016.1149486>

Filipski, E., King, V. M., Li, X. M., Granda, T. G., Mormont, M. C., Liu, X. H., ... Lévi, F. (2002). Host

circadian clock as a control point in tumor progression. *Journal of the National Cancer*

Institute, 94(9), 690–697. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.9.690>

Flynn-Evans, E. E., Mucci, L., Stevens, R. G., & Lockley, S. W. (2013). Shiftwork and prostate-

specific antigen in the national health and nutrition examination survey. *Journal of the*

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

National Cancer Institute, 105(17), 1292–1297. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt169>

Froy, O. (2010, February). Metabolism and circadian rhythms - Implications for obesity.

Endocrine Reviews. Endocr Rev. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0014>

Fu, L., Pelicano, H., Liu, J., Huang, P., & Lee, C. C. (2002a). The circadian gene Period2 plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo. *Cell*, 111(1), 41–50.

[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00961-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00961-3)

Fu, L., Pelicano, H., Liu, J., Huang, P., & Lee, C. C. (2002b). The circadian gene Period2 plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo. *Cell*, 111(1), 41–50.

[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00961-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00961-3)

Gao, J., Aksoy, B. A., Dogrusoz, U., Dresdner, G., Gross, B., Sumer, S. O., ... Schultz, N. (2013).

Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal.

Science Signaling, 6(269). <https://doi.org/10.1126/scisignal.2004088>

Gao, Q., Liang, W. W., Foltz, S. M., Mutharasu, G., Jayasinghe, R. G., Cao, S., ... Ding, L. (2018).

Driver Fusions and Their Implications in the Development and Treatment of Human

Cancers. *Cell Reports*, 23(1), 227-238.e3. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.050>

Golombek, D. A., & Rosenstein, R. E. (2010, July). Physiology of circadian entrainment.

Physiological Reviews. Physiol Rev. <https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2009>

Gotoh, T., Kim, J. K., Liu, J., Vila-Caballer, M., Stauffer, P. E., Tyson, J. J., & Finkielstein, C. V.

(2016). Model-driven experimental approach reveals the complex regulatory distribution of p53 by the circadian factor period 2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(47), 13516–13521.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1607984113>

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

- Gréchez-Cassiau, A., Rayet, B., Guillaumond, F., Teboul, M., & Delaunay, F. (2008). The circadian clock component BMAL1 is a critical regulator of p21 WAF1/CIP1 expression and hepatocyte proliferation. *Journal of Biological Chemistry*, 283(8), 4535–4542.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M705576200>
- Greene, M. W. (2012, May 28). Circadian rhythms and tumor growth. *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.01.001>
- Han, L., Diao, L., Yu, S., Xu, X., Li, J., Zhang, R., ... Liang, H. (2015). The Genomic Landscape and Clinical Relevance of A-to-I RNA Editing in Human Cancers. *Cancer Cell*, 28(4), 515–528.
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.08.013>
- Han, L., Yuan, Y., Zheng, S., Yang, Y., Li, J., Edgerton, M. E., ... Liang, H. (2014). The Pan-Cancer analysis of pseudogene expression reveals biologically and clinically relevant tumour subtypes. *Nature Communications*, 5. <https://doi.org/10.1038/ncomms4963>
- Hatori, M., & Panda, S. (2010, October). The emerging roles of melanopsin in behavioral adaptation to light. *Trends in Molecular Medicine*. Trends Mol Med.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.07.005>
- Hoadley, K. A., Yau, C., Hinoue, T., Wolf, D. M., Lazar, A. J., Drill, E., ... Laird, P. W. (2018). Cell-of-Origin Patterns Dominate the Molecular Classification of 10,000 Tumors from 33 Types of Cancer. *Cell*, 173(2), 291-304.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.022>
- Hoffman, A. E., Zheng, T., Ba, Y., & Zhu, Y. (2008). The circadian gene NPAS2, a putative tumor suppressor, is involved in DNA damage response. *Molecular Cancer Research*, 6(9), 1461–1468. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-07-2094>
- Hofving, T., Sandblom, V., Arvidsson, Y., Shubbar, E., Altiparmak, G., Swanpalmer, J., ... Nilsson,

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

- O. (2021). 177Lu-octreotate therapy for neuroendocrine tumours is enhanced by Hsp90 inhibition. *Endocrine-Related Cancer*, 28(2), 437–449. <https://doi.org/10.1530/ERC-20-0372>
- Hunt, T., & Sassone-Corsi, P. (2007, May 4). Riding Tandem: Circadian Clocks and the Cell Cycle. *Cell*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.04.015>
- Jassal, B., Matthews, L., Viteri, G., Gong, C., Lorente, P., Fabregat, A., ... D'Eustachio, P. (2020). The reactome pathway knowledgebase. *Nucleic Acids Research*, 48(D1), D498–D503. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz1031>
- Jiang, W., Zhao, S., Jiang, X., Zhang, E., Hu, G., Hu, B., ... Wan, R. (2016). The circadian clock gene Bmal1 acts as a potential anti-oncogene in pancreatic cancer by activating the p53 tumor suppressor pathway. *Cancer Letters*, 371(2), 314–325. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.12.002>
- Keller, M., Mazuch, J., Abraham, U., Eom, G. D., Herzog, E. D., Volk, H. D., ... Maier, B. (2009). A circadian clock in macrophages controls inflammatory immune responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(50), 21407–21412. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906361106>
- Kettner, N. M., Voicu, H., Finegold, M. J., Coarfa, C., Sreekumar, A., Putluri, N., ... Fu, L. (2016). Circadian Homeostasis of Liver Metabolism Suppresses Hepatocarcinogenesis. *Cancer Cell*, 30(6), 909–924. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.10.007>
- Koike, N., Yoo, S. H., Huang, H. C., Kumar, V., Lee, C., Kim, T. K., & Takahashi, J. S. (2012). Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals. *Science*, 338(6105), 349–354. <https://doi.org/10.1126/science.1226339>

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

Kunieda, T., Minamino, T., Katsuno, T., Tateno, K., Nishi, J. I., Miyauchi, H., ... Komuro, I. (2006).

Cellular senescence impairs circadian expression of clock genes in vitro and in vivo.

Circulation Research, 98(4), 532–539.

<https://doi.org/10.1161/01.RES.0000204504.25798.a8>

Lee, S., Donehower, L. A., Herron, A. J., Moore, D. D., & Fu, L. (2010). Disrupting circadian

homeostasis of sympathetic signaling promotes tumor development in mice. *PLoS ONE*,

5(6), e10995. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010995>

Lee, Y., Lahens, N. F., Zhang, S., Bedont, J., Field, J. M., & Sehgal, A. (2019). G1/S cell cycle

regulators mediate effects of circadian dysregulation on tumor growth and provide targets

for timed anticancer treatment. *PLoS Biology*, 17(4), e3000228.

<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000228>

Lesicka, M., Jabłońska, E., Wieczorek, E., Seroczyńska, B., Siekierzycka, A., Skokowski, J., ...

Reszka, E. (2018). Altered circadian genes expression in breast cancer tissue according to

the clinical characteristics. *PLoS ONE*, 13(6), e0199622.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199622>

Li, H. X. (2019). The role of circadian clock genes in tumors. *OncoTargets and Therapy*, 12, 3645–

3660. <https://doi.org/10.2147/OTT.S203144>

Lin, Y. M., Chang, J. H., Yeh, K. T., Yang, M. Y., Liu, T. C., Lin, S. F., ... Chang, J. G. (2008).

Disturbance of circadian gene expression in hepatocellular carcinoma. *Molecular*

Carcinogenesis, 47(12), 925–933. <https://doi.org/10.1002/mc.20446>

Liu, J., Lichtenberg, T., Hoadley, K. A., Poisson, L. M., Lazar, A. J., Cherniack, A. D., ... Hu, H.

(2018). An Integrated TCGA Pan-Cancer Clinical Data Resource to Drive High-Quality

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

Survival Outcome Analytics. *Cell*, 173(2), 400-416.e11.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.052>

Lowrey, P. L., & Takahashi, J. S. (2011). Genetics of circadian rhythms in mammalian model organisms. In *Advances in Genetics* (Vol. 74, pp. 175–230). Academic Press Inc.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387690-4.00006-4>

Masri, S., Papagiannakopoulos, T., Kinouchi, K., Liu, Y., Cervantes, M., Baldi, P., ... Sassone-Corsi, P. (2016). Lung Adenocarcinoma Distally Rewires Hepatic Circadian Homeostasis. *Cell*, 165(4), 896–909. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.039>

Matsuo, T., Yamaguchi, S., Mitsui, S., Emi, A., Shimoda, F., & Okamura, H. (2003). Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo. *Science*, 302(5643), 255–259. <https://doi.org/10.1126/science.1086271>

Mazzocchi, G., Panza, A., Valvano, M. R., Palumbo, O., Carella, M., Pazienza, V., ... Piepoli, A. (2011). Clock gene expression levels and relationship with clinical and pathological features in colorectal cancer patients. *Chronobiology International*, 28(10), 841–851. <https://doi.org/10.3109/07420528.2011.615182>

Mazzocchi, Gianluigi, Colangelo, T., Panza, A., Rubino, R., De Cata, A., Tiberio, C., ... Piepoli, A. (2016). Deregulated expression of cryptochrome genes in human colorectal cancer. *Molecular Cancer*, 15(1), 1–20. <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0492-8>

Mazzocchi, Gianluigi, Laukkanen, M. O., Vinciguerra, M., Colangelo, T., & Colantuoni, V. (2016, January 1). A Timeless Link Between Circadian Patterns and Disease. *Trends in Molecular Medicine*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2015.11.007>

Miller, B. H., McDearmon, E. L., Panda, S., Hayes, K. R., Zhang, J., Andrews, J. L., ... Takahashi, J.

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

- S. (2007). Circadian and CLOCK-controlled regulation of the mouse transcriptome and cell proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(9), 3342–3347. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611724104>
- Mohawk, J. A., Green, C. B., & Takahashi, J. S. (2012a, July). Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annual Review of Neuroscience*. Annu Rev Neurosci. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153128>
- Mohawk, J. A., Green, C. B., & Takahashi, J. S. (2012b, July). Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annual Review of Neuroscience*. Annu Rev Neurosci. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153128>
- Mohawk, J. A., Green, C. B., & Takahashi, J. S. (2012c, July). Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annual Review of Neuroscience*. Annu Rev Neurosci. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153128>
- Mure, L. S., Le, H. D., Benegiamo, G., Chang, M. W., Rios, L., Jillani, N., ... Panda, S. (2018). Diurnal transcriptome atlas of a primate across major neural and peripheral tissues. *Science*, 359(6381). <https://doi.org/10.1126/science.aao0318>
- Ogata, H., Goto, S., Sato, K., Fujibuchi, W., Bono, H., & Kanehisa, M. (1999, January 1). KEGG: Kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Research*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/nar/27.1.29>
- Oster, H., Damerow, S., Hut, R. A., & Eichele, G. (2006). Transcriptional profiling in the adrenal gland reveals circadian regulation of hormone biosynthesis genes and nucleosome assembly genes. *Journal of Biological Rhythms*, 21(5), 350–361. <https://doi.org/10.1177/0748730406293053>

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

Papagiannakopoulos, T., Bauer, M. R., Davidson, S. M., Heimann, M., Subbaraj, L., Bhutkar, A., ...

Jacks, T. (2016). Circadian Rhythm Disruption Promotes Lung Tumorigenesis. *Cell*

Metabolism, 24(2), 324–331. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.07.001>

Papantoniou, K., Devore, E. E., Massa, J., Strohmaier, S., Vetter, C., Yang, L., ... Schernhammer, E.

S. (2018). Rotating night shift work and colorectal cancer risk in the nurses' health studies.

International Journal of Cancer, 143(11), 2709–2717. <https://doi.org/10.1002/ijc.31655>

Papp, S. J., Huber, A. L., Jordan, S. D., Kriebs, A., Nguyen, M., Moresco, J. J., ... Lamia, K. A.

(2015). DNA damage shifts circadian clock time via Hausp-dependent Cry1 stabilization.

ELife, 4. <https://doi.org/10.7554/eLife.04883>

Poore, G. D., Kopylova, E., Zhu, Q., Carpenter, C., Fraraccio, S., Wandro, S., ... Knight, R. (2020).

Microbiome analyses of blood and tissues suggest cancer diagnostic approach. *Nature*,

579(7800), 567–574. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2095-1>

Qi, C., Gery, S., Dashti, A., Dong, Y., Yan, Z., Jiang, G., & Koeffler, H. P. (2009). A role for the clock

gene Per1 in prostate cancer. *Cancer Research*, 69(19), 7619–7625.

<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4199>

Qu, Y., Mao, M., Li, X., Liu, Y., Ding, J., Jiang, Z., ... Mu, D. (2008). Telomerase reconstitution

contributes to resetting of circadian rhythm in fibroblasts. *Molecular and Cellular*

Biochemistry, 313(1–2), 11–18. <https://doi.org/10.1007/s11010-008-9736-2>

Raudvere, U., Kolberg, L., Kuzmin, I., Arak, T., Adler, P., Peterson, H., & Vilo, J. (2019). G:Profiler:

A web server for functional enrichment analysis and conversions of gene lists (2019

update). *Nucleic Acids Research*, 47(W1), W191–W198.

<https://doi.org/10.1093/nar/gkz369>

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

- Reszka, E., & Zienolddiny, S. (2018). Epigenetic basis of circadian rhythm disruption in cancer. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 1856, pp. 173–201). Humana Press Inc.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8751-1_10
- Rijo-Ferreira, F., & Takahashi, J. S. (2019). Genomics of circadian rhythms in health and disease. *Genome Medicine*, 11(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0704-0>
- Salamanca-Fernández, E., Rodríguez-Barranco, M., Guevara, M., Ardanaz, E., Olry de Labry Lima, A., & Sánchez, M. J. (2018). Night-shift work and breast and prostate cancer risk: Updating the evidence from epidemiological studies. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*. Gobierno de Navarra. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0307>
- Sanchez-Vega, F., Mina, M., Armenia, J., Chatila, W. K., Luna, A., La, K. C., ... Schultz, N. (2018). Oncogenic Signaling Pathways in The Cancer Genome Atlas. *Cell*, 173(2), 321–337.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.035>
- Savvidis, C., & Koutsilieris, M. (2012). Circadian rhythm disruption in cancer biology. *Molecular Medicine*, 18(9), 1249–1260. <https://doi.org/10.2119/molmed.2012.00077>
- Scheiermann, C., Gibbs, J., Ince, L., & Loudon, A. (2018). Clocking in to immunity. *Nature Reviews Immunology*, 18(7), 423–437. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0008-4>
- Schernhammer, E. S., Kroenke, C. H., Laden, F., & Hankinson, S. E. (2006). Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology*, 17(1), 108–111. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000190539.03500.c1>
- Schibler, U. (2017, September 7). Mammalian Circadian Cogwheels Are Parts of Macromolecular Machines. *Molecular Cell*. Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.08.024>
- Sondka, Z., Bamford, S., Cole, C. G., Ward, S. A., Dunham, I., & Forbes, S. A. (2018, November 1).

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

The COSMIC Cancer Gene Census: describing genetic dysfunction across all human cancers.

Nature Reviews Cancer. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0060-1>

Soták, M., Sumová, A., & Pácha, J. (2014). Cross-talk between the circadian clock and the cell cycle in cancer. *Annals of Medicine*, 46(4), 221–232.

<https://doi.org/10.3109/07853890.2014.892296>

Straif, K., Baan, R., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., ... Coglianò, V. (2007).

Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *The Lancet Oncology*. Lancet Oncol. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(07\)70373-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(07)70373-x)

Sulli, G., Lam, M. T. Y., & Panda, S. (2019). Interplay between Circadian Clock and Cancer: New Frontiers for Cancer Treatment. *Trends in Cancer*, 5(8), 475–494.

<https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.07.002>

Sulli, G., Manoogian, E. N. C., Taub, P. R., & Panda, S. (2018, September 1). Training the

Circadian Clock, Clocking the Drugs, and Drugging the Clock to Prevent, Manage, and Treat Chronic Diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*. Elsevier Ltd.

<https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.07.003>

Takahashi, J. S. (2017, March 1). Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock.

Nature Reviews Genetics. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.150>

Taylor, A. M., Shih, J., Ha, G., Gao, G. F., Zhang, X., Berger, A. C., ... Meyerson, M. (2018).

Genomic and Functional Approaches to Understanding Cancer Aneuploidy. *Cancer Cell*, 33(4), 676-689.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.007>

Verlande, A., & Masri, S. (2019, July 1). Circadian Clocks and Cancer: Timekeeping Governs

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

Cellular Metabolism. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. Elsevier Inc.

<https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.05.001>

Viswanathan, A. N., Hankinson, S. E., & Schernhammer, E. S. (2007). Night shift work and the risk of endometrial cancer. *Cancer Research*, 67(21), 10618–10622.

<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-2485>

Voigt, R. M., Forsyth, C. B., Green, S. J., Engen, P. A., & Keshavarzian, A. (2016). *Circadian Rhythm and the Gut Microbiome. International Review of Neurobiology* (1st ed., Vol. 131). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2016.07.002>

Vollmers, C., Gill, S., DiTacchio, L., Pulivarthy, S. R., Le, H. D., & Panda, S. (2009). Time of feeding and the intrinsic circadian clock drive rhythms in hepatic gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(50), 21453–21458. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909591106>

Walasa, W. M., Carey, R. N., Si, S., Fritschi, L., Heyworth, J. S., Fernandez, R. C., & Boyle, T. (2018). Association between shiftwork and the risk of colorectal cancer in females: a population-based case-control study. *Occupational and Environmental Medicine*, 75(5), 344–350. <https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104657>

Wang, J., Mauvoisin, D., Martin, E., Atger, F., Galindo, A. N., Dayon, L., ... Gachon, F. (2017). Nuclear Proteomics Uncovers Diurnal Regulatory Landscapes in Mouse Liver. *Cell Metabolism*, 25(1), 102–117. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.10.003>

Wegrzyn, L. R., Tamimi, R. M., Rosner, B. A., Brown, S. B., Stevens, R. G., Eliassen, A. H., ... Schernhammer, E. S. (2017). Rotating night-shift work and the risk of breast Cancer in the nurses' health studies. *American Journal of Epidemiology*, 186(5), 532–540.

PERFIL GENÓMICO DEL TCGA PAN-CANCER DE LOS GENES INVOLUCRADOS EN EL RITMO CIRCADIANO

<https://doi.org/10.1093/aje/kwx140>

Wulff, K., Porcheret, K., Cussans, E., & Foster, R. G. (2009, June). Sleep and circadian rhythm disturbances: multiple genes and multiple phenotypes. *Current Opinion in Genetics and Development*. Curr Opin Genet Dev. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2009.03.007>

Xiang, R., Cui, Y., Wang, Y., Xie, T., Yang, X., Wang, Z., ... Li, Q. (2018). Circadian clock gene Per2 downregulation in non-small cell lung cancer is associated with tumour progression and metastasis. *Oncology Reports*, 40(5), 3040–3048. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6704>

Xiang, Y., Ye, Y., Lou, Y., Yang, Y., Cai, C., Zhang, Z., ... Han, L. (2018). Comprehensive characterization of alternative polyadenylation in human cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 110(4), 379–389. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx223>

Ye, Y., Xiang, Y., Ozguc, F. M., Kim, Y., Liu, C. J., Park, P. K., ... Han, L. (2018). The Genomic Landscape and Pharmacogenomic Interactions of Clock Genes in Cancer Chronotherapy. *Cell Systems*, 6(3), 314-328.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2018.01.013>

Zhu, Y., Stevens, R. G., Hoffman, A. E., FitzGerald, L. M., Kwon, E. M., Ostrander, E. A., ... Stanford, J. L. (2009). Testing the circadian gene hypothesis in prostate cancer: A population-based case-control study. *Cancer Research*, 69(24), 9315–9322. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-0648>