



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA “ALBERTO CAZORLA TALLERI”

**Asociación de la expresión génica y metilación de promotores
de los genes reguladores del catabolismo de glucosa con el
pronóstico en pacientes obesos con cáncer colorrectal.**

Tesis para obtener el Título Profesional de Licenciada en Nutrición

Autor

Bach. Valeria Clara Morales Ancajima

Asesora

Dra. Claudia Inés Gloria Machicado Rivero, PhD, MSc

Lima, Perú

2023

JURADOS

Teresa Victoria Barreto Gaviria
PRESIDENTE

Maria Lisseth Eguiluz Moya
VOCAL

Johnny Percy Ambulay Briceño
SECRETARIO

AGRADECIMIENTOS

Primero agradecer a mi asesora, la Dra. Claudia Machicado, por brindarme la oportunidad de realizar este trabajo, por todo el apoyo, paciencia y confianza durante este proceso.

Agradecer a la Mg. Vilma Tapia por su orientación en el manejo de datos y análisis estadística. Gracias por su paciencia y enseñanzas. También, agradecer al Prof. Miguel Campos por sus acertadas sugerencias para la realización del análisis estadístico.

Finalmente, un agradecimiento especial a mi familia: a mis padres, Eduardo y Sissy quienes me han apoyado y han sido fuente de inspiración durante toda mi carrera, les dedico este trabajo como agradecimiento. Agradecer a mis hermanos, a Gonzalo y a mis amigos por su apoyo y motivación durante la realización este trabajo.

Asociación de la expresión génica y metilación de promotores de los genes reguladores del catabolismo de glucosa con el pronóstico en pacientes obesos con cáncer colorrectal

INFORME DE ORIGINALIDAD

19%	17%	5%	2%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	4%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	2%
3	Valeria Clara Morales Ancajima, Claudia Inés Machicado Rivero. "Abstract 3037: Effect of obesity on the promoter methylation of regulators of glucose catabolism and its association with prognosis in colorectal cancer", Cancer Research, 2023 Publicación	1%
4	idoc.pub Fuente de Internet	<1%
5	core.ac.uk Fuente de Internet	<1%
6	eprints.ucm.es Fuente de Internet	<1%

Índice

1. Resumen	1
2. Abstract.....	3
3. Introducción	4
3.1 Cáncer colorrectal (CCR)	4
3.2 Obesidad	7
3.3 Regulación epigenética en CCR	9
3.4 Metabolismo de glucosa en CCR	12
3.5. Problema y justificación	14
4 Pregunta de investigación y objetivos	17
4.1 Hipótesis	17
4.2 Pregunta de investigación	17
4.3 Objetivos	17
4.3.1 Objetivo principal	18
4.3.2 Objetivos específicos	18
5 Materiales y métodos	18
5.1 Diseño de estudio	18
5.2 Población y muestra	20
5.3 Criterios de selección	21
5.3.1 Criterios de inclusión	21
5.3.2 Criterios de exclusión	22
5.4 Operacionalización de variables	22
5.5 Instrumentos para recolección de datos	26
5.6 Construcción de base de datos (BD)	27
5.6.1 Construcción de la BD de la población de estudio	27
5.6.2 Lista de genes de estudio	27
5.6.3 Construcción de la BD de expresión génica	27
5.6.4 Construcción de la BD de metilación del promotor	31
5.7 Plan de análisis	31

5.7.1	Análisis de características de la población de estudio	31
5.7.2	Análisis entre la expresión génica y el IMC de los pacientes con CCR del proyecto TCGA COADREAD	32
5.7.3	Análisis entre la metilación del promotor y el IMC de los pacientes con CCR del proyecto TCGA COADREAD	32
5.7.4	Asociación entre las categorías de IMC con la expresión de los genes seleccionados en la cohorte TCGA COADREAD.	33
5.7.5	Asociación entre las categorías de IMC con la metilación de la región promotora de los genes seleccionados en la cohorte TCGA COADREAD.	33
5.7.6	Asociación entre las variables moleculares y las características clínicas	33
5.7.7	Asociación de la metilación y la supervivencia global	34
5.8	Consideraciones éticas	34
6	Resultados	35
6.1	Características de la población	35
6.2	Expresión de genes reguladores del catabolismo de glucosa	36
6.3	Metilación de los genes reguladores del catabolismo de glucosa	52
6.4	Asociación entre categorías del IMC y expresión génica	54
6.5	Asociación entre la metilación del promotor y el IMC	55
6.6	Estudio de asociación del rasgo molecular con el pronóstico.	56
6.7	Asociación entre la expresión y metilación del promotor de los genes de interés con la respuesta al tratamiento primario	58
7	Discusión	59
8	Conclusiones	64
9	Limitaciones y recomendaciones	65
9.1	Limitaciones	65
9.2	Recomendaciones	65
10	Referencias Bibliográficas	67
11	Anexos	73
11.1	Anexo 1: Lista de genes del catabolismo de glucosa	73

Índice de tablas

Tabla 1: Riesgo estimado del aumento del IMC (por cada 5kg/m ²) en distintos tipos de cáncer	14
Tabla 2: Operacionalización de variables de características clínicas y demográficas.	22
Tabla 3: Operacionalización de variables relacionadas con datos genómicos, transcriptómicos y epigenómicos	24
Tabla 4: Herramientas utilizadas para la recolección de datos	26
Tabla 5: Características demográficas y clínicas de la población TCGA-COADREAD35	35
Tabla 6: Análisis de expresión génica de los genes involucrados en el catabolismo de glucosa en pacientes con CCR según el peso normal, sobrepeso y obesidad.	37
Tabla 7: Análisis de expresión génica de los genes involucrados en el catabolismo de glucosa en pacientes con CCR obesos y no obesos.	44
Tabla 8: Función de los 6 genes que mostraron expresión diferencial en CCR por grupos, de acuerdo al IMC, seleccionados para el análisis de metilación.	50
Tabla 9: Análisis de metilación de promotores de los genes que tuvieron expresión diferencial en CCR de acuerdo al IMC.	52
Tabla 10: Asociación entre la expresión génica de los 6 genes de interés y el IMC en CCR.	54
Tabla 11: Asociación entre la metilación del promotor de los 6 genes de interés y el IMC en CCR.	55
Tabla 12: Modelo de regresión logística que incluye la expresión génica, la metilación del promotor y la respuesta al tratamiento primario en CCR.	58

Índice de figuras

Figura 1: Diagrama de flujo de trabajo	19
Figura 2: Flujograma de selección de muestra para grupo de estudio	21
Figura 3: Flujograma de creación de base de datos para expresión.	30
Figura 4: Gráfico Kaplan-Meier para analizar la asociación entre la expresión génica y la sobrevida global.	57
Figura 5: Gráfico Kaplan-Meier para analizar la asociación entre la metilación y la sobrevida global	58

Abreviaturas

CCR: Cáncer colorectal

TCGA: The Cancer Genome Atlas

TCGA-COADREAD: The Cancer Genome Atlas Colon and Rectum Adenocarcinoma

IMC: Índice de Masa Corporal

KEGG: Enciclopedia de Genes y Genomas de Kioto

BD: Base de Datos

RSEM: RNA-Seq by Expectation-Maximization

1. Resumen

El objetivo de este estudio fue asociar la expresión génica y metilación de promotores de los genes reguladores del catabolismo de glucosa con el pronóstico del CCR en individuos obesos.

El estudio realizó un análisis secundario de datos de una población de 301 pacientes con CCR del proyecto TCGA-COADREAD (*The Cancer Genome Atlas Colon and Rectum Adenocarcinoma*), cuyos datos clínicos, genómicos y epigenómicos estaban disponibles en recursos en línea. Los pacientes se clasificaron por Índice de masa corporal (IMC) de acuerdo con las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se utilizó el análisis de regresión lineal múltiple para estimar la relación de la expresión génica y el estado de metilación del promotor con el IMC. Se utilizaron modelos de regresión logística para estimar una correlación entre la expresión génica y el estado de metilación del promotor con la respuesta al tratamiento primario contra el cáncer. Se utilizaron diagramas de Kaplan Meier (K-M) para determinar la asociación entre la metilación del promotor génico y la sobrevida global (SG).

El IMC medio fue de 25.2 kg/m² (\pm 3.8) y la prevalencia de obesidad fue del 29% en la cohorte TCGA-COADREAD. La subexpresión de los genes *ACO2*, *PGAM1* y *TPH1*, y la sobreexpresión de *GCK* se encontraron asociados con un IMC alto. Además, la hipermetilación de los promotores *ACO2* (OR: 3.62e-57, CI 3.2e-112 – 0.04) y *PGAM1* (OR: 1.75e-22, IC 0.04 – 3.8) disminuyó la probabilidad de remisión completa en pacientes con CCR. Los genes *HKDC1* y *OGDHL* resultaron metilados diferencialmente entre pacientes con CCR obesos y no obesos, pero su expresión no se asoció con la SG ($p > 0,05$).

Los cambios de expresión y metilación del promotor en un grupo de genes reguladores de catabolismo de glucosa, influenciados por la obesidad, se asocian y tienen posibles repercusiones con la sobrevida global y la remisión de la enfermedad en pacientes con CCR. Futuras investigaciones deberán validar los hallazgos de la presente tesis y determinar si el grupo de genes propuestos son candidatos a marcadores pronósticos del CCR.

Palabras claves: *Obesidad, Cáncer colorrectal, Metilación del ADN, Epigenética*

2. Abstract

The aim of this research was to associate the gene expression and methylation of promoters of glucose catabolism regulatory genes with the prognosis of CRC in obese individuals.

The study population was composed by 301 CRC patients of the TCGA-COADREAD (The Cancer Genome Atlas Colon and Rectum Adenocarcinoma) project whose clinical, genomic, and epigenomic data were available in online resources. Patients were classified by body mass index (BMI) according to the WHO guidelines. Multiple linear regression was used to estimate the relationship between gene expression and promoter methylation status with BMI. Logistic regression models were used to estimate a correlation between gene expression and promoter methylation status with response to primary anticancer treatment. Kaplan Meier (K-M) plots were used to determine the association between the gene promoter methylation and overall survival (OS).

Mean BMI was 25.2 kg/m² (\pm 3.8) and, the prevalence of obesity was 29% in the TCGA-COADREAD cohort. Under-expression of *ACO2*, *PGAMI*, and *TPII* genes, and over-expression of GCK were found with an increase in BMI. Also, hypermethylation of the *ACO2* (OR: 3.62e-57, CI 3.2e-112 – 0.04) and *PGAMI* (OR: 1.75e-22, CI 0.04 – 3.8) promoters decreases the probability of complete remission in CRC patients. Only two genes (*HKDC1* and *OGDHL*) resulted differentially methylated between obese and non-obese CRC patients, but their expression was not associated with OS ($p > 0.05$).

Changes in promoter expression and methylation in a group of obesity-influenced glucose catabolism regulatory genes are associated with and have potential impact repercussions overall survival and disease remission in patients with CRC. Future research should validate the findings of this thesis and determine whether the proposed group of genes are candidates for prognostic markers of CRC.

Key words: *Obesity, colorectal cancer, DNA methylation, glucose metabolism, epigenetics*

3. Introducción

3.1 Cáncer colorrectal (CCR)

3.1.1 Generalidades y epidemiología

El CCR afecta a 1,931590 personas al año a nivel mundial y la prevalencia es de 10%. En hombres, la prevalencia del CCR es de 23%, mientras que en mujeres es de 16% (1). La incidencia del CCR ha aumentado en personas menores de 50 años, aunque los mayores de 50 años siguen teniendo una mayor incidencia de CCR. Este tipo de cáncer representa la segunda causa de muerte más frecuente relacionada al cáncer (2,3).

El CCR es una enfermedad de progresión lenta y no suele producir síntomas hasta que el tumor aumenta varios centímetros, causando obstrucción de heces, cólicos, dolor y sangrados. Puntualmente, los tumores de colon se desarrollan en un proceso de diversos pasos involucrando una serie de cambios tanto histológicos, morfológicos como genéticos, acumulables con el tiempo (4).

3.1.2 Factores de riesgo

Diversos estudios han demostrado que factores asociados al estilo de vida, tales como el nivel de actividad física, el consumo de alcohol y tabaco, el contenido de fibra en la dieta, masa grasa, aumento de peso y obesidad, contribuyen a la etiología del CCR y están asociados con un mayor riesgo de padecer esta enfermedad (5,6). De hecho, los factores asociados al estilo de vida poco saludable pueden representar hasta el 70% de la etiología del CCR. En tanto que la obesidad es uno de los factores predisponentes más importantes (7).

También, existen otros factores no modificables que son de riesgo para el desarrollo del CCR, entre ellos encontramos la historia familiar de CCR, la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal y la edad. Además, la presencia de pólipos contribuye como factor de riesgo para el desarrollo de 1/3 de los casos de CCR. El desarrollo de los pólipos, a su vez, tienen distintos factores de riesgo asociados al estilo de vida como IMC, consumo de alcohol, consumo de tabaco, entre otros (7).

3.1.3 Los pólipos y el CCR

Se estima que entre un 15 a 30% de casos de CCR se originan por cambios morfológicos, debido a la formación de pólipos pre cancerosos (8). Los pólipos son agregaciones anormales de células en la mucosa intestinal que sobresalen en el lumen intestinal y que pueden adquirir la habilidad de invadir la pared del intestino grueso, generando el CCR. También, pueden expandirse de manera local o hacer metástasis con el tiempo (4).

Los pólipos que proliferan y aumentan su tamaño indican una acumulación tanto de mutaciones genéticas como de alteraciones epigenéticas, que reflejan cambios histológicos y morfológicos del tejido colónico y/o rectal. Si no se remueven los pólipos en los primeros estadios, estos pueden invadir tejidos cercanos y convertirse en CCR. Mientras mayor sea el tamaño del pólipo, mayor probabilidad de desarrollar CCR, por lo que la detección temprana es esencial para mejorar el pronóstico de las personas con este tipo de cáncer (4).

3.1.4 Alteraciones genéticas y epigenéticas en el CCR

Los cambios histológicos que sufre el tejido colorrectal son el resultado de una serie de acumulaciones de cambios genéticos y epigenéticos. Tres genes se consideran *drivers* o conductores de la carcinogénesis colorrectal, debido a que mutaciones en ellos son críticas para la transformación celular. Dichos genes son *APC*, *p53* y *KRAS* (9). En tanto, existen mutaciones en otros genes que han mostrado asociarse con el CCR incluyendo *MLH1*, *MSH2*, *BRAF* y *PMS2*.

Desde el punto de vista molecular, existen tres mecanismos para el desarrollo del CCR incluidos: la inestabilidad cromosómica, la inestabilidad de microsatélites y el fenotipo de islas CpG metiladas (10,11). Este último, vinculado a la regulación epigenética de la expresión. En este sentido, los estudios de epigenética se han enfocado en dos eventos claves en cáncer: la hipometilación global y la hipermetilación de las islas CpG en promotores (conocido como hipermetilación focal). Ambos mecanismos son considerados como eventos epigenéticos claves que contribuyen al desarrollo del cáncer. En el caso de la hipometilación global presente en células cancerosas, comparadas a las

células normales, tiene como consecuencia la inestabilidad genética y la sobreexpresión de oncogenes, lo cual promueve el crecimiento del tumor (12).

En contraste, existe un aumento en la metilación de islas CpG en la región promotora de algunos genes, causando el silenciamiento de los genes supresores de tumores, lo cual también contribuye a la carcinogénesis (13). Por ejemplo, la hipermetilación del promotor de los genes supresores de tumor *BMP3* y *NDRG4* reduce la expresión de dichos genes en el CCR (4).

3.1.5 Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad

Existen distintos métodos de diagnóstico para la enfermedad. La colonoscopia es el método más frecuentemente utilizado y recomendado en pacientes mayores de 50 años. Otros métodos como la sigmoidoscopia y la colonografía tomográfica computarizada también son empleados. Debido a que el CCR no muestra síntomas hasta estar en estadios intermedios o avanzados, es importante elegir un método de diagnóstico con alta sensibilidad para evitar un resultado falso negativo (4).

Una vez diagnosticado, el tratamiento primario en estadios tempranos para ambos, cáncer de colon y cáncer de recto, es la cirugía de resección del tumor (14). Sin embargo, al ser una enfermedad de progresión lenta, el 60% de los pacientes desarrollan una metástasis y no suelen ser elegibles para una cirugía (15). No existe un tratamiento estándar, pero a partir del estadio 3 se recomienda utilizar tratamiento auxiliares (14).

El abordaje más común de tratamiento para CCR en estadios avanzados incluye diversos agentes de quimioterapia, siendo el esquema principal la combinación de 5-fluoracilo (5-FU) y leucovorina. También existen otras combinaciones como 5-FU, leucovorina y oxaliplatino (FOLFOX) y 5-FU, leucovorina e irinotecan (FOLFIRI). Asimismo, se utilizan agentes biológicos incluyendo anticuerpos monoclonales como cetuximab en el tratamiento (15). Sin embargo, aún hay necesidad de optimizar la asignación de tratamientos específicos e individualizados para cada paciente.

3.2 Obesidad

3.2.1 Aspectos generales sobre la obesidad

La obesidad es una enfermedad prevenible que ha alcanzado prevalencias muy elevadas a nivel mundial. Esta se mide con el índice de masa corporal (IMC), el cuál es un indicador antropométrico definido como el peso en kilos entre la altura en metros al cuadrado. El rango de IMC considerado como peso normal es de 18 a 24.9, para el sobrepeso se considera un IMC de 25 a 29.9 y para obesidad uno mayor a 30. A nivel mundial, más de 1,900 millones de adultos se encuentran en sobrepeso y más de 650 millones de ellos se encuentran con obesidad (16). En Perú, el 40% de las personas con 15 años o más presentó sobrepeso y 26% presentó obesidad en 2020. El IMC promedio a nivel nacional es de 27.3 g/m², lo cual significa que tenemos una población prevalentemente en sobrepeso (17).

Se considera que la obesidad representa uno de los principales contribuyentes para la carga global de enfermedades crónicas no transmisibles, enfermedades coronarias, neurodegenerativas, autoinmunes, inflamatorias, incluyendo la diabetes y el cáncer. Desde el punto de vista clínico, es importante encontrar los mecanismos patológicos de las enfermedades crónicas, como el cáncer y su asociación con la obesidad. Existe una amplia evidencia de la asociación entre ambas patologías, habiéndose observado la relación entre la adiposidad y el riesgo de sufrir hasta 13 tipos distintos de cáncer (18).

La obesidad, también ha sido definida por Pasca y Montero (19) como una enfermedad sistémica, multiorgánica, metabólica e inflamatoria crónica, multideterminada por la interrelación entre lo genómico y lo ambiental. Fenotípicamente la obesidad se manifiesta por un exceso de grasa corporal (en relación con la suficiencia del organismo para alojarla), que conlleva mayor riesgo de morbimortalidad.

3.2.2 Fisiopatología de la enfermedad

La obesidad es considerada un desequilibrio entre el consumo y el aporte de energía (20). El exceso de energía consumida es almacenado en los adipocitos, célula principal del tejido adiposo, en forma de triglicéridos, en sus cuerpos lipídicos. El adipocito tiene dos

maneras de desarrollarse: aumentando su tamaño (hipertrofia) o aumentando el número de células presentes (hiperplasia) (21). Normalmente el adipocito aumenta su tamaño en caso de un exceso de energía, al aumentar su volumen este alcanzará un umbral crítico del tamaño que dará proceso a la hiperplasia.

Además, el adipocito es considerado como una célula endocrina la cual media diversos procesos fisiológicos y metabólicos. Las adipoquinas, moléculas de señalización del tejido adiposo, como los son la leptina y la adiponectina, se encuentran con niveles de concentración alterados en personas con obesidad, lo cual puede conllevar a un proceso de inflamación (22).

3.2.3 Inflamación ligada a obesidad y tumorogénesis

La obesidad es una condición que se define como un exceso del tejido adiposo y está caracterizada por diversas alteraciones metabólicas. Entre ellas, se encuentran la inflamación crónica, el estrés oxidativo y alteraciones hormonales, las cuales tienen una influencia en el desarrollo de diversas patologías, incluido el cáncer.

El estado inflamatorio crónico en la obesidad se debe al incremento en la secreción de moléculas proinflamatorias como *NF-Kb*, *TNF α* , *IL-6*, *IL-1*, entre otros. El microambiente proinflamatorio generado es un componente esencial en la aparición de tumores ya que promueve la producción de células cancerosas (23). De igual manera, el estrés oxidativo causado por el aumento de macrófagos, radicales libres y especies reactivas de oxígeno y la pérdida de expresión de marcadores tales como las hormonas adiponectina o la leptina, promueven la liberación de factores pro angiogénicos y generan un espacio favorable para el crecimiento tumoral (18).

La inflamación se puede encontrar durante todo el proceso de tumorogénesis (24) y esta predispone una transformación oncogénica de células por medio de la inestabilidad genómica, alteraciones epigenéticas y la estimulación de proliferación de células (23).

3.2.4 Estudios de asociación entre la obesidad y el CCR

A lo largo de los años se ha investigado la asociación entre la obesidad y el desarrollo de CCR. Diversos estudios han corroborado esta asociación y se conoce que el aumento de los niveles de IMC y circunferencia de cintura están asociados positivamente con el riesgo de padecer CCR, tanto en hombres como en mujeres (5,7,25). El vínculo y asociación entre ambas patologías también se da por las alteraciones metabólicas y hormonales de la obesidad. Los niveles disminuidos de adiponectina, causados por la obesidad, se ven asociados al desarrollo de tumores como el CCR y a un mayor riesgo de padecer el mismo (26). Asimismo, estudios sobre CCR, han identificado un aumento en la prevalencia de CCR en personas menores de 50 años. Ello se debería, en parte, al aumento en la prevalencia de obesidad y del sedentarismo en este grupo etario(27).

3.3 Regulación epigenética en CCR

3.3.1 Principales mecanismos epigenéticos

La contribución epigenética en el CCR continúa siendo extensamente estudiada. Existen diversas modificaciones epigenéticas descritas en el CCR incluyendo cambios en la metilación del ADN y modificación de histonas que influyen en la remodelación de la cromatina, así como alteraciones de microRNAs, entre otras. La metilación del ADN es uno de los mecanismos más estudiados, y este ocurre cuando un grupo metilo es añadido en la posición C5 de una citosina, lo cual, modifica el acceso de factores de transcripción a la cromatina y modula la expresión genética. Este mecanismo se encuentra asociado al silenciamiento transcripcional, cuando ocurre en la región del promotor y el mismo sucede en diversos tipos de cáncer (28). Por lo tanto, se utiliza como un biomarcador clínico oncológico, particularmente en términos de diagnóstico, pronóstico y tratamiento (18).

La metilación del ADN ha sido investigada con más profundidad y se presume, por ejemplo, que la distribución anormal de las regiones diferencialmente metiladas, como los sitios CpG, explicarían la inestabilidad epigenética que desencadena la aparición de cáncer en individuos con obesidad (18).

El conocimiento en torno a la regulación epigenética ha crecido exponencialmente en los

últimos 10 años. Hoy en día se conoce que cada tejido posee un conjunto propio de mecanismos reguladores epigenéticos, conocido como epigenoma (29). El epigenoma del colon humano ha sido investigado y se conoce los diversos factores que pueden influenciarlo, incluyendo los niveles de hierro en sangre (30), la inflamación crónica y las alteraciones en la microbiota intestinal (31).

En particular, la microbiota es un factor regulador del epigenoma colónico ya que esta puede sintetizar enormes cantidades de compuestos biológicos utilizados como sustratos epigenéticos, cofactores o reguladores de la actividad enzimática (32). De hecho, la microbiota también es clave en el desarrollo del CCR, ya que regula procesos como el envejecimiento y procesos inflamatorios como la obesidad (33).

3.3.2 Metilación global y específica de promotores en cáncer

El desarrollo del cáncer está acompañado de muchos cambios epigenéticos, entre ellos la metilación del ADN. En células neoplásicas ocurre hipometilación global del ADN, particularmente en secuencias repetidas del genoma, la cual coexiste con la hipermetilación focal en múltiples islas CpG en promotores de diversos genes.

La hipometilación global del genoma (presente en secuencias repetitivas, como Alus o LINEs) promueve el inicio del desarrollo de CCR y otros tipos de cáncer (34). De acuerdo a Frigola *et al.* (35) se identificaron un mayor número de sitios hipometilados que hipermetilados en el CCR, comparado con sujetos sin CCR.

Los estudios de metilación se han enfocado en la hipermetilación de las islas CpG en promotores y el subsecuente silenciamiento de los genes, siendo considerado como un evento epigenético clave que contribuye al desarrollo del cáncer. Hoy en día, la reducción del nivel de metilación de dichos promotores es un objetivo prometedor para el tratamiento anticanceroso (36).

Por otro lado, en el caso del CCR, se sabe que la hipometilación global del genoma y la hipermetilación de sitios CpG específicos son procesos que contribuyen de manera

independiente al desarrollo de la carcinogénesis, lo cual se repite en distintos tipos de cánceres (28).

3.3.3 Efecto de la obesidad en la epigenética en CCR

La obesidad es considerada un factor que puede alterar ciertos mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN. Así, en individuos obesos, se ha encontrado la hipermetilación focalizada de genes como *ADRB3*, *POMC*, *SLC6A4* mientras que en otros genes como *LEP*, *PEG3*, *IGF2*, ocurre hipometilación (37–39).

Diversos estudios investigan el efecto de la obesidad sobre la metilación del ADN en el CCR. Uno de esos es el estudio realizado por Crujeiras *et al.*, (40) en 56 pacientes con CCR, el cual analizó la asociación de la metilación del ADN y la obesidad. Sus resultados mostraron una diferencia significativa del nivel de metilación en 299 sitios CpG en los promotores y la región codificadora de ciertos genes. Los sitios CpG que estuvieron hipometilados se localizaron en los promotores y en el cuerpo de los genes, en comparación con los sitios CpG en las regiones intergénicas, que se encuentran hipermetilados. Estos hallazgos indicaron que la expresión de ciertos genes está regulada epigenéticamente en CCR como efecto de la obesidad, lo cual los convierte en posibles marcadores epigenéticos en CCR.

Asimismo, Dong *et al.*, (41) analizó el ADN de 15 pacientes obesos con CCR, y encontró que el 44% del ADN en personas con obesidad y con CCR tenían alteraciones en la metilación. Así mismo, un 37% de los sitios CpG se encontraban hipermetilados y el 45% se encontraban hipometilados en ambas condiciones, obesidad y CCR. Los resultados sugieren que los cambios en los patrones de metilación en la obesidad están relacionados con el riesgo de desarrollar CCR.

Entre los genes que Dong *et al.* (41) estudió, se encuentran genes del metabolismo de lípidos y de glucosa cuyos cambios de metilación en distintas regiones génicas fue evaluado. En el caso de los promotores, se descubrió que esa región se encontraba hipometilada. Mientras que, en otras regiones, como en los intrones, se encontró tanto hipometilación como hipermetilación. En conclusión, ciertos genes del metabolismo de

glucosa y lípidos presentan alteraciones en la metilación de sus promotores, en sujetos con CCR y obesos, en comparación con sujetos con CCR no obesos.

Colectivamente, cambios en el metabolismo de glucosa y lípidos generan una reprogramación metabólica, lo cual a su vez activa al oncogen *KRAS*. Este último codifica una proteína de 21 KDa, de unión a trifosfato de guanosina (GTP)/disfosfato de guanosina (GDP), que regula la multiplicación, maduración y destrucción de las células. La reprogramación metabólica también influye en el establecimiento de un ambiente pro inflamatorio, el cual contribuye a la iniciación del cáncer (41).

En los estudios anteriormente mencionados se determinó la asociación entre el CCR y la metilación del ADN ligada a obesidad, sin embargo, la limitación de ambas investigaciones es el reducido tamaño de las muestras. De hecho, los autores sugieren realizar investigaciones en cohortes más grandes para corroborar la validez y significancia de los hallazgos (40,41).

3.4 Metabolismo de glucosa en CCR

3.4.1 Efecto Warburg

Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa en células cancerosas están caracterizadas por un incremento tanto en el consumo de glucosa como en la tasa de glucólisis, también por disminución de la fosforilación oxidativa y la acumulación del lactato (42). Este cambio metabólico adaptativo se conoce como efecto Warburg, el cual lleva a realizar una glicólisis anaeróbica, que les provee una ventaja evolutiva a las células cancerosas en comparación de las células normales, pudiendo crecer en ambientes carentes de oxígeno. Aquello provee un aumento en la bioenergética y biosíntesis de células transformadas, favoreciendo su crecimiento a un ritmo más acelerado y promoviendo así la formación de tumores (42–44).

A su vez, el efecto Warburg genera un microambiente tumoral ácido por efecto de la elevada producción y acumulación de lactato, que afecta la proliferación, invasión y migración de células cancerosas. Además, al estar inducida la angiogénesis, aumenta el

suministro de glucosa, oxígeno y otros nutrientes a las células transformadas lo cual sobre estimula el crecimiento y proporciona una ventaja *fitness* a estas células (45). También, el microambiente del tumor puede alterarse por distintos factores, como desregulación en la microbiota (disbiosis), procesos inflamatorios, especies reactivas de oxígeno (ROS), entre otros (33,45).

Cambios en el microambiente del tumor, junto con la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumores, contribuyen a la desregulación del metabolismo de glucosa (43).

3.4.2 Bases genéticas del metabolismo de glucosa en CCR

Todos los oncogenes y genes supresores de tumores tienen conexión íntima con las vías metabólicas (44). El cambio de la expresión de dichos genes puede influenciar en el metabolismo de glucosa en células cancerosas y favorecer este fenotipo metabólico, el cual promueve la formación y proliferación de células cancerosas. Esto suele estar mediado por vías de señalización oncogénicas como la vía de fosfoinositol 3-quinasa (PI3K), los factores inducidos por hipoxia (HIFs), p53, entre otras. Asimismo, las mutaciones son otro mecanismo que influyen la expresión de genes reguladores y favorecen la proliferación de células cancerosas. En CCR, se ha encontrado que el gen p53 se encuentra mutado en el 40 a 50% de los casos de CCR esporádico (46).

Las vías de señalización oncogénicas integran señales del estado de nutrientes y energía, por ello pueden controlar los genes que regulan la proliferación celular y el metabolismo energético (43). Por lo tanto, las proteínas reguladoras del metabolismo de glucosa pueden promover el crecimiento y progresión del tumor en CCR, modulando el metabolismo del cáncer.

Diversas modificaciones epigenéticas funcionan como reguladores del metabolismo glucolítico. La metilación puede cambiar la actividad y el estatus del ADN, ARN y diversas proteínas involucradas en esta vía metabólica, volviéndose responsable de las posibles aberraciones encontradas en el metabolismo del cáncer (47). Por ejemplo, los genes de la familia de la hexoquinas suelen encontrarse hipometilados en CCR (48).

3.4.3 Metabolismo de glucosa y respuesta al tratamiento anticancerígeno

El ambiente generado por las alteraciones del metabolismo de la glucosa, está asociado con el aumento de consumo de energía y biosíntesis de las células. Ello incrementa la proliferación celular y a su vez induce el desarrollo del CCR, afectando la respuesta al tratamiento anticanceroso (15).

El efecto de Warburg en las células tumorales, por su parte, podría aumentar la resistencia a los fármacos antitumorales en las células del CCR y los tumores que son más resistentes a los fármacos antitumorales tienden a ser más glucolíticos (47). También, se ha asociado que el microambiente tumoral genera resistencia a diversos fármacos para el tratamiento del CCR y del cáncer de mama (49).

Es por este motivo, que debido a la diferencias metabólicas entre células tumorales y células normales, se sugiere proponer al metabolismo glucolítico como un factor prometedor y tentador en la estrategia terapéutica contra el cáncer (47,50,51).

3.5. Problema y justificación

El aumento del IMC es considerado un factor de riesgo para el desarrollo de distintos tipos de cáncer, entre ellos el CCR. En la Tabla 1 se muestra el riesgo estimado que tiene la obesidad en distintos tipos de cáncer (52). Como se aprecia, la obesidad aumenta el riesgo de desarrollar el CCR en 1.05, es decir que aumenta el riesgo un 5% por cada 5kg/m² aumentados.

Tabla 1: Riesgo estimado del aumento del IMC (por cada 5kg/m²) en distintos tipos de cáncer

Tipo de cáncer	Riesgo estimado (Intervalo de confianza al 95% IC)
Esófago	1.48
Hígado	1.3
Mama	1.12

Páncreas	1.10
Colorrectal	1.05

Por su parte, el CCR ocupa el segundo lugar entre las causas de muerte por cáncer y se estima que su prevalencia aumentará un 60% en el 2030. El estilo de vida, tales como los hábitos de alimentación, el consumo de alcohol y tabaco, la obesidad, entre otros, son factores de riesgo de CCR y otros tipos de cáncer (53). De hecho, se estima que más del 70% de los casos de CCR tienen como principal causa un estilo de vida poco saludable (7). Puntualmente, la obesidad que es una enfermedad crónica prevenible, muy común a nivel mundial, representa el factor predisponente más significativo para el desarrollo del CCR (5). El exceso de peso corporal no sólo afecta la etiología de diversas patologías, entre ellas el cáncer, sino también influye directamente en su desarrollo y pronóstico (5).

Algunas características propias de la obesidad, como el aumento de peso, la secreción de insulina y la inflamación, se encuentran implicadas en el desarrollo del cáncer (53). A nivel molecular, la obesidad presenta una alteración de la expresión de ciertos oncogenes y genes supresores de tumor. Los cambios en el nivel de la metilación del ADN dependerán de la naturaleza del gen y de su función, pero se sabe que en algunos genes involucrados en el metabolismo de glucosa, como *GLUT*, *LDH*, *PK*, *HK* y *GAPDH*, las alteraciones en su expresión pueden ocurrir como consecuencia de cambios en la metilación del ADN, especialmente en la región del promotor (54). En conjunto, las aberraciones genéticas y moleculares generadas por la inestabilidad epigenética, en sujetos obesos, favorecen el desarrollo de CCR (18,55).

Por otro lado, la glucosa es el combustible primario de las células humanas, incluidas las células del epitelio de colon y recto. Su degradación (catabolismo) es esencial para la obtención de energía y ejecución de actividades celulares. En células transformadas, el catabolismo de la glucosa se ajusta como parte de la reprogramación metabólica, al aumentar el ritmo de la glucólisis y disminuir la función mitocondrial. Puntualmente, en cáncer, la degradación de glucosa aumenta, debido a que las células cancerosas utilizan esta molécula como principal fuente de energía para su crecimiento (43).

A nivel molecular, el ajuste del catabolismo de la glucosa y el efecto Warburg regulan varios procesos como la proliferación, el ciclo celular, la reparación del ADN e incluso

influye en la resistencia a radio y quimioterapia (56) y disminuye la sobrevida global (57). Es decir, los genes reguladores del catabolismo de glucosa, debido a sus alteraciones, se convierten en facilitadores y moduladores del CCR (56).

Dado que la obesidad influye en la metilación del ADN, es razonable pensar que la obesidad puede afectar la expresión de genes reguladores del catabolismo de glucosa a través del cambio en la metilación de sus promotores. A su vez, las alteraciones en el catabolismo de la glucosa influyen en la sobrevida global y en la respuesta al tratamiento anticanceroso (56,57), aunque no se sabe si los cambios moleculares como el cambio en los niveles de expresión génica o en los niveles de metilación en la región del promotor de los genes del catabolismo de glucosa están asociados con el pronóstico y la respuesta al tratamiento primario en pacientes con CCR.

Sumado a ello, el efecto Warburg está asociado con perturbaciones en las vías metabólicas, tales como el ciclo del ácido tricarboxílico, glucólisis y gluconeogénesis. Además, la producción de lactato, producto del efecto Warburg, genera un ambiente con condiciones favorables para el desarrollo de tumores e induce inmunosupresión, siendo ambos, factores que contribuyen a la resistencia al tratamiento anticanceroso (45).

Por lo antes expuesto, es pertinente conocer cómo varía el estado de expresión de los genes reguladores del catabolismo de glucosa en CCR, así como el nivel de metilación de sus promotores y la influencia de la obesidad en dichas alteraciones. Buscamos reconocer cambios en la metilación de los promotores que varíen en función de la obesidad y a su vez, determinar si dichos cambios se asocian con dos características clínicas/rasgos del CCR: (i) la respuesta al tratamiento primario, (ii) el pronóstico de la enfermedad, dado por el tiempo de sobrevida global.

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, es oportuno conocer si la expresión de ciertos genes reguladores del catabolismo de glucosa fluctúa con la obesidad y si ello se asocia con rasgos clínicos del CCR, incluyendo el pronóstico. En este sentido, si dichos cambios en la expresión génica y en la metilación del promotor influyen en el perfil clínico del CCR, a través de la regulación génica, no sólo sería una contribución original,

ya que no se ha estudiado en este grupo específico de genes, sino que podría generar conciencia sobre el impacto y las consecuencias negativas que trae la obesidad.

Cabe remarcar que este tipo de investigaciones son viables gracias a que se disponen de los datos genómicos, transcriptómicos y epigenómicos de muestras cancerosas provenientes de pacientes con CCR. Dichos datos ómicos son abiertos y de fácil acceso y están complementados con información del fenotipo incluidos datos clínicos y demográficos de cada paciente. En nuestro estudio, aprovechamos estos datos existentes, analizando el componente ómico del CCR junto con el fenotipo, a través de un análisis secundario de dichos datos, tal como ha sido realizado en investigaciones previas (58–60).

Esta investigación puede contribuir a resaltar el impacto de la obesidad en la expresión génica y la metilación del promotor de los genes reguladores del catabolismo de glucosa y como esos cambios pueden influir en el desenlace de CCR. Además, en un futuro, este grupo de genes y sus niveles de expresión génica y metilación podrían confirmarse y validarse como marcadores predictivos del CCR, en personas obesas.

4. Pregunta de investigación y objetivos

4.1 Hipótesis

Este estudio es de tipo exploratorio y no tiene hipótesis

4.2 Pregunta de investigación

En la presente tesis, se formularon las siguientes preguntas de investigación:

- a) En pacientes con CCR, ¿la obesidad se asocia con cambios en la metilación de los promotores de genes reguladores del catabolismo de glucosa?
- b) ¿Los cambios en la expresión y metilación, se asocian con el pronóstico del CCR?.

4.3 Objetivos

4.3.1 Objetivo principal

Asociar la expresión génica y metilación de promotores de los genes reguladores del catabolismo de glucosa con en el pronóstico del CCR en individuos obesos.

4.3.2 Objetivos específicos

- Comparar los cambios en los niveles de expresión de genes del catabolismo de glucosa, en pacientes con CCR obesos, en sobrepeso y peso normal.
- Diferenciar los cambios en los niveles de metilación de promotores de genes del catabolismo de glucosa, en pacientes con CCR obesos en sobrepeso y peso normal.
- Asociar los cambios en los niveles de expresión y metilación con rasgos de interés clínico incluidos la respuesta al tratamiento primario y sobrevida global en pacientes con CCR.

5. Materiales y métodos

5.1 Diseño de estudio

Es un estudio de tipo observacional, exploratorio, analítico de cohorte, basado en un análisis secundario de datos obtenidos de bases de datos públicas disponibles en línea. En la Figura 1 se describe el flujo de los procedimientos realizados en este estudio.

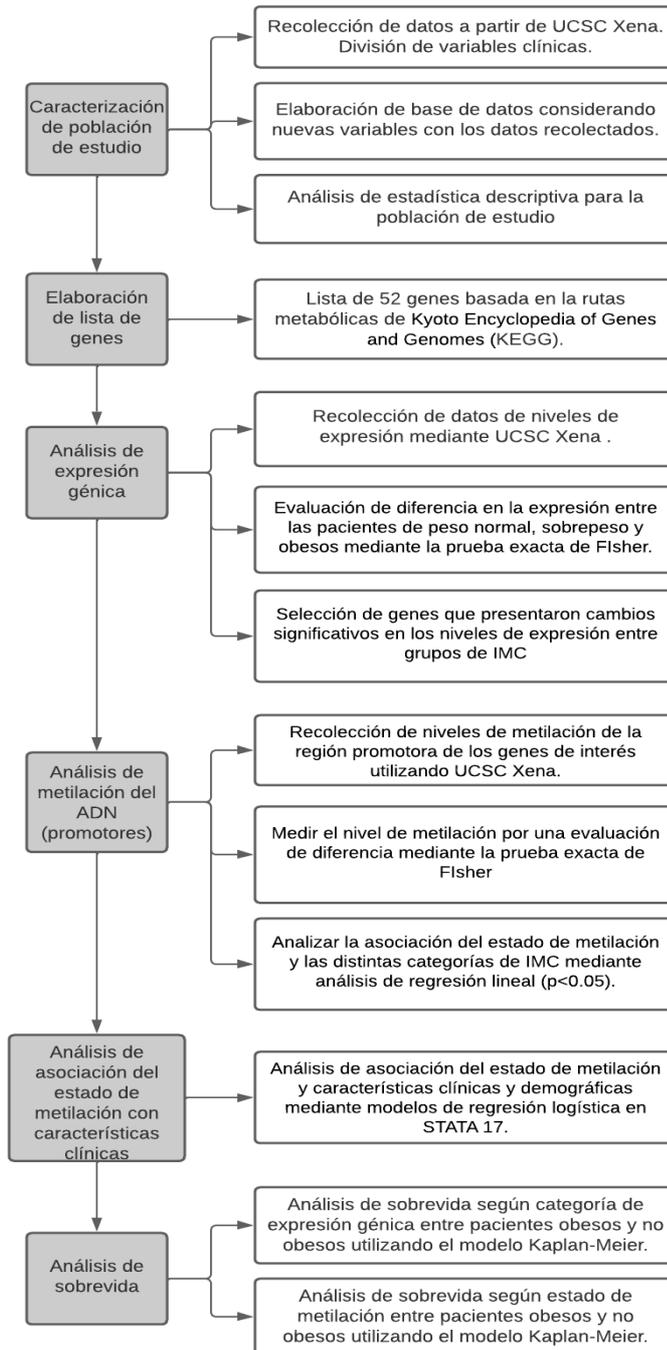


Figura 1: Diagrama de flujo de trabajo

5.2 Población y muestra

La población está constituida por pacientes del proyecto TCGA-COADREAD, ([https://xenabrowser.net/datapages/?cohort=TCGA%20Colon%20and%20Rectal%20Cancer%20\(COADREAD\)&removeHub=https%3A%2F%2Fxcena.treehouse.gi.ucsc.edu%3A443](https://xenabrowser.net/datapages/?cohort=TCGA%20Colon%20and%20Rectal%20Cancer%20(COADREAD)&removeHub=https%3A%2F%2Fxcena.treehouse.gi.ucsc.edu%3A443)).

El proyecto TCGA ha recolectado información de 33 tipos de cáncer, incluyendo CCR, cuyos datos son de libre acceso y están disponibles a través de diversas plataformas web y repositorios biológicos como UCSC Xena, Cbioportal, entre otros. Su finalidad es que la información genómica recolectada pueda ser de utilidad en la mejora de métodos de diagnóstico, tratamiento y prevención del cáncer. La población del proyecto es de procedencia americana.

La cohorte del proyecto TCGA-COADREAD fue elegida para este estudio ya que el proyecto TCGA cuenta con datos de expresión génica y metilación de una misma cohorte. Asimismo, se elige específicamente el proyecto COADREAD debido a que cuenta con variable clínica de relevancia como el peso y la altura de los pacientes, valores indispensables para el cálculo del IMC.

Las muestras obtenidas en TCGA-COAD provienen de una misma cohorte. La muestra de tejido tumoral y de tejido normal se obtienen de un mismo paciente. Es decir, la muestra de tejido normal se obtiene de un tejido cercano a la zona tumoral.

El grupo de estudio consiste de 736 muestras de pacientes con CCR del proyecto TCGA-COADREAD, cuyos datos clínicos, genómicos, transcriptómicos y epigenómicos se extrajeron del repositorio UCSC Xena (61), de los cuales se seleccionó solamente aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión.

Se realizó el cálculo del tamaño de muestra utilizando un nivel de confianza del 95%, heterogeneidad de 50% y un margen de error de 5% dando como resultado un tamaño de muestra de 253 muestras. El cálculo se realizó a través de la plataforma de cálculos muestral de Netquest (disponible en: <https://www.netquest.com/es/panel/calculadora->

[muestras/calculadoras-estadisticas](#)). La selección de los pacientes se ha dado por conveniencia dado que no hay estudios en cohortes locales de CRC.

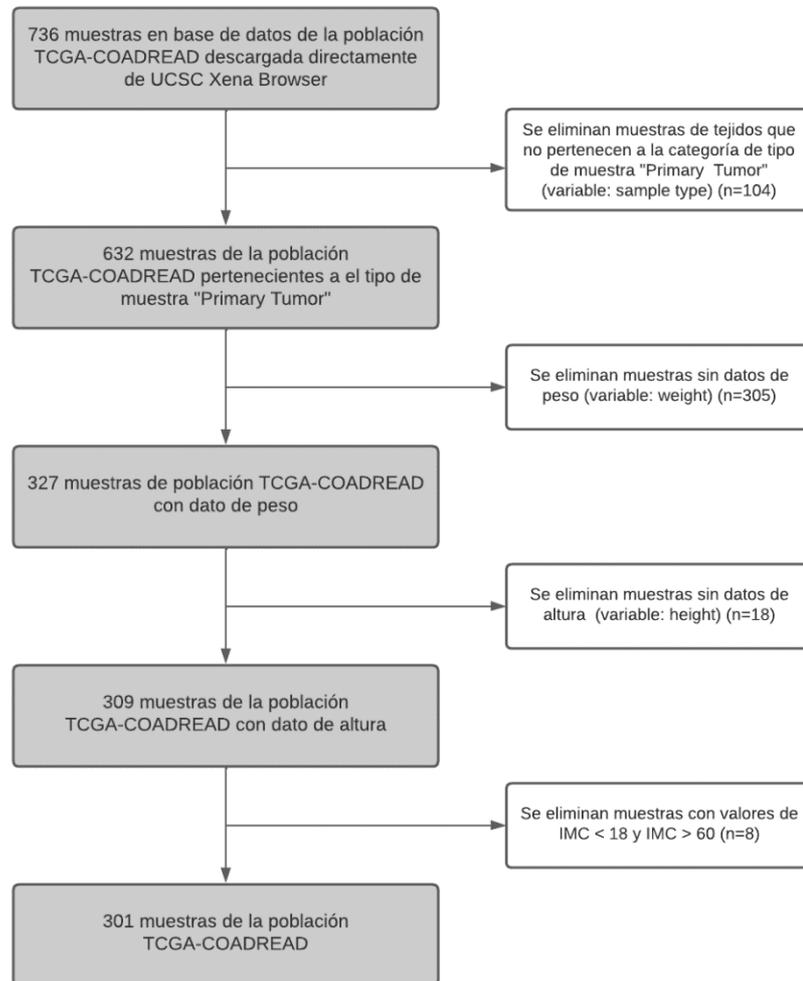


Figura 2: Flujograma de selección de muestra para grupo de estudio

5.3 Criterios de selección

5.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal
- Pacientes que cuenten con dato de peso (kg) y talla (m)
- Pacientes que cuenten con datos de respuesta al tratamiento primario, tiempo de sobrevida y presencia de pólipos.

5.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con información genómica y/o clínica incompleta
- Pacientes con un IMC mayor a 60
- Pacientes con enfermedad metastásica
- Pacientes con tumores recurrentes

5.4 Operacionalización de variables

Las variables de estudio y su operacionalización se presentan en las Tablas 2 y 3.

Tabla 2: Operacionalización de variables de características clínicas y demográficas.

Nombre de la variable	Definición operacional	Valores	Tipo de variable según su naturaleza	Escala de medición	Fuente
Edad	Años cumplidos al momento del diagnóstico del cáncer	18 años a más	Cuantitativa discreta Variable independiente	Razón	UCSC Xena
Sexo	Sexo del paciente	Varones o mujeres	Cualitativa dicotómica Variable independiente	Nominal	UCSC Xena
Código del paciente	Código de identificación del paciente en TCGA – COADREAD	Ejemplo: TCGA-WS-AB45-01	Cualitativa polinómica	Nominal	UCSC Xena
Peso	Peso de la paciente (en kilogramos).	Mayores a 0	Cuantitativa continua	Razón	UCSC Xena

Talla	Estatura de la paciente (en centímetros).	Mayores a 0	Cuantitativa continua	Razón	UCSC Xena
IMC	Peso del paciente (en kilogramos) dividido por la estatura del paciente (en metros) elevada al cuadrado.	Mayor a 18 y menor de 60	Cuantitativa continua Variable independiente	Razón	Excel (calculado a partir de los datos de peso y talla)
Estado de peso	Según la clasificación del IMC para definir presencia o ausencia de obesidad.	Peso normal ($18 \leq \text{IMC} < 25$) Sobrepeso ($25 \leq \text{IMC} < 30$) Obesos ($\text{IMC} \geq 30$)	Cualitativa dicotómica Variable independiente	Ordinal	Excel (calculado a partir del IMC)
Respuesta al tratamiento	La respuesta que el paciente tuvo al tratamiento anti cancerígeno primario.	-Remisión completa: La desaparición de todos los signos de cáncer en respuesta al tratamiento. -Remisión parcial: Hallazgo que indica que hay	Cualitativa polinómica Variable dependiente	Nominal	UCSC Xena

		<p>una disminución en el tamaño y extensión del tejido afectado por un tumor maligno de un paciente</p> <p>-Enfermedad progresiva: El curso de la enfermedad está empeorando en términos de extensión o gravedad.</p> <p>-Enfermedad estable: Cáncer que no está disminuyendo ni aumentando en extensión o gravedad.</p>			
Sobrevida global	Sobrevida global luego del diagnóstico de cáncer, expresado en días	0 a más días (tal como aparece en la base de datos de consulta)	Cuantitativa continua Variable dependiente	Razón	UCSC Xena
Presencia de pólipos	Presencia de pólipos previos al diagnóstico de cáncer	Si o no	Cualitativa dicotómica	Nominal	UCSC Xena

			Variable independiente		
--	--	--	------------------------	--	--

Tabla 3: Operacionalización de variables relacionadas con datos genómicos, transcriptómicos y epigenómicos

Nombre de la variable	Definición operacional	Valores	Tipo de variable según su naturaleza	Escala de medición	Fuente
Nombre del gen	Nombre del gen identificado (lista de genes en ANEXO 1)	Ejemplo: PDK1	Cualitativa polinómica	Nominal	KEGG/Uniprot
Nivel de expresión	Valores de expresión expresados como RSEM transformados a $\log_2(x+1)$ donde x es el valor RSEM	0 a más	Cuantitativa continua	Razón	UCSC Xena
Categoría de expresión	Categoría que indica el estado de expresión del gen mediante el uso de “ <i>Fold change</i> ”	Valores de <i>Fold change</i> : - Sub expresado (1.5 veces por debajo del normal) - Sin cambios en la expresión - Sobre expresado (1.5 veces por encima del normal)	Cualitativa polinómica Variable dependiente	Ordinal	UCSC Xena

Nivel de metilación	Valores de metilación expresados como coeficiente β	Valores de β entre 0 y 1	Cuantitativa continua	Razón	UCSC Xena
Estado de metilación	Categoría que indica el estado de metilación del gen	<ul style="list-style-type: none"> • Hipometilado ($\beta \leq 0.1$) • Metilación normal ($0.1 < \beta \leq 0.3$) • Hipermetilado ($\beta \geq 0.3$) 	Cualitativa polinómica Variable dependiente	Ordinal	UCSC Xena

5.5 Instrumentos para recolección de datos

El estudio usó diversas herramientas y bases de datos ómicos, enlistadas en la Tabla 4.

Tabla 4: Herramientas utilizadas para la recolección de datos

Nombre	Descripción	Herramienta utilizada	Sitio web
UCSC Xena	Base de datos de los proyectos TCGA (The Cancer Genome Atlas) que contiene datos genómicos, epigenómicos, clínicos y demográficos	Xena Functional Genomics Explorer	https://xenabrowser.net/
cBioPortal for Cancer Genomics	Fuente de libre acceso para visualización, análisis de bases de datos de gran escala	Clinical data	http://cbioportal.org
GeneMeth	Base de datos que contiene datos de la metilación de genes en diversos tipos de cánceres.	Gene Methylation Data	http://119.3.41.228/static/data/download/GeneMeth/COAD.txt.gz http://119.3.41.228/static/data/download/GeneMeth/READ.txt.gz

Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG)	Recurso web con datos con información biológica de secuencias del genoma y otros datos de alto rendimiento.	KEGG Pathways	https://www.kegg.jp/kegg/
UniProt	Repositorio central de datos gratuito sobre proteínas.	UniProtKb	https://www.uniprot.org

5.6 Construcción de base de datos (BD)

5.6.1 Construcción de la BD de la población de estudio

Los datos de las variables clínicas y demográficas de la población de este estudio fueron recolectados de la cohorte TCGA-COADREAD, disponible en UCSC Xena Browser (<https://genome-cancer.soe.ucsc.edu/>). La variable clínica “Raza” fue descargada *de The cBioPortal for Cancer Genomics* (<http://cbiportal.org>) **partir de esos datos, se construyó una base de datos propia, utilizando el programa Microsoft Excel.** En el caso de la variable IMC, esta se calculó utilizando los datos disponibles de peso (en kg) dividido entre la talla (en metros) elevada al cuadrado. A continuación, se realizó la clasificación del estado de peso tomando en cuenta los parámetros de diagnóstico de IMC establecidos por la OMS, considerando que sujetos con un $IMC \geq 30$ son obesos, mientras que pacientes con un $IMC \geq 25$ y < 30 tienen sobrepeso y aquellos con un $IMC \geq 18$ y < 25 son sujetos con IMC normal (16). La BD de la población de estudio se encuentra disponible en el Anexo 2.

5.6.2 Lista de genes de estudio

Los genes de estudio estuvieron comprendidos por un total de 52 genes, todos ellos reguladores del catabolismo de glucosa, de acuerdo a las rutas KEGG M00001, KEGG M00002, KEGG M00010, disponibles en <https://www.genome.jp/pathway/map00010>. El

símbolo de cada gen fue extraído de KEGG e ingresado a Uniprot para obtener su nombre completo (Anexo 1).

5.6.3 Construcción de la BD de expresión génica

La información de los niveles de expresión génica se obtuvo a partir de la plataforma de UCSC Xena, extrayendo los valores de expresión génica del estudio TCGA-COADREAD. En la cohorte TCGA-COADREAD, el perfil de expresión génica fue medida experimentalmente utilizando el secuenciamiento de ARN por IlluminaHiSeq, experimento conducido por la Universidad de Carolina del Norte (61).

El secuenciamiento de ARN permite identificar y cuantificar transcripciones, isoformas, fusión de genes, y ARN no codificantes. El alineamiento de secuencias de ARN proporciona información sobre la cobertura de la secuencia, variantes de la secuencia, el perfil de la expresión génica o de exones, entre otros. Para mayor información visitar: <https://ucsc-xena.gitbook.io/project/faq/advanced-data-and-datasets#tcga-gene-expression-rnaseq-illuminahiSeq>

Los datos disponibles provenientes de experimentos de RNASeq se encontraron en Xena Browser siguiendo los siguientes pasos: sección de “gene expression”: configuración avanzada: “IlluminaHiSeq”. Los datos representan la transformación logarítmica del nivel de transcripción de cada gen. Ello significa que los valores de la expresión génica han pasado por la siguiente transformación:

$$\log_2(x+1)$$

Donde x es RSEM (RNA-Seq by Expectation-Maximization) (conteo normalizado).

Se obtuvo estos valores para cada gen de estudio, ingresando el nombre de los mismos (Anexo 1) en UCSC Xena. Los datos completos, tanto de tejido canceroso como de tejido normal, se descargaron en formato Excel desde UCSC Xena (para mayor información visitar: <https://ucsc-xena.gitbook.io/project/faq/advanced-data-and-datasets#tcga-gene-expression-rnaseq-illuminahiSeq>). Con los valores de expresión de tejido normal se calculó un promedio, el cual fue utilizado como el valor estándar para calcular el *fold change*.

El *fold change* es una variable útil para determinar el cambio en el nivel de expresión del gen. La fórmula para obtener el *fold change* es:

$$\log \log \left(\frac{A}{B} \right) = \log \log (A) - \log \log (B)$$

Se comparó el valor del *fold change* de la expresión de tejido normal con el valor del *fold change* de la expresión de tejido canceroso de cada paciente del proyecto TCGA-COADREAD.

El *fold change* es utilizado usualmente con la transformación logarítmica para facilitar el análisis estadístico. A partir de los resultados del *fold change*, se clasificó la expresión génica en 3 categorías: “sobrexpresado” donde el *fold change* tenía un valor > 1.5 ; “subexpresado” donde el *fold change* tenía un valor < -1.5 ; y “sin cambios” cuando el *fold change* tenía un valor entre -1.5 y 1.5 (62).

Los genes que mostraron un cambio estadísticamente significativo en su expresión (subexpresión o sobrexpresión), en muestras de CCR, con relación a muestras normales, fueron considerados para la siguiente fase del estudio.

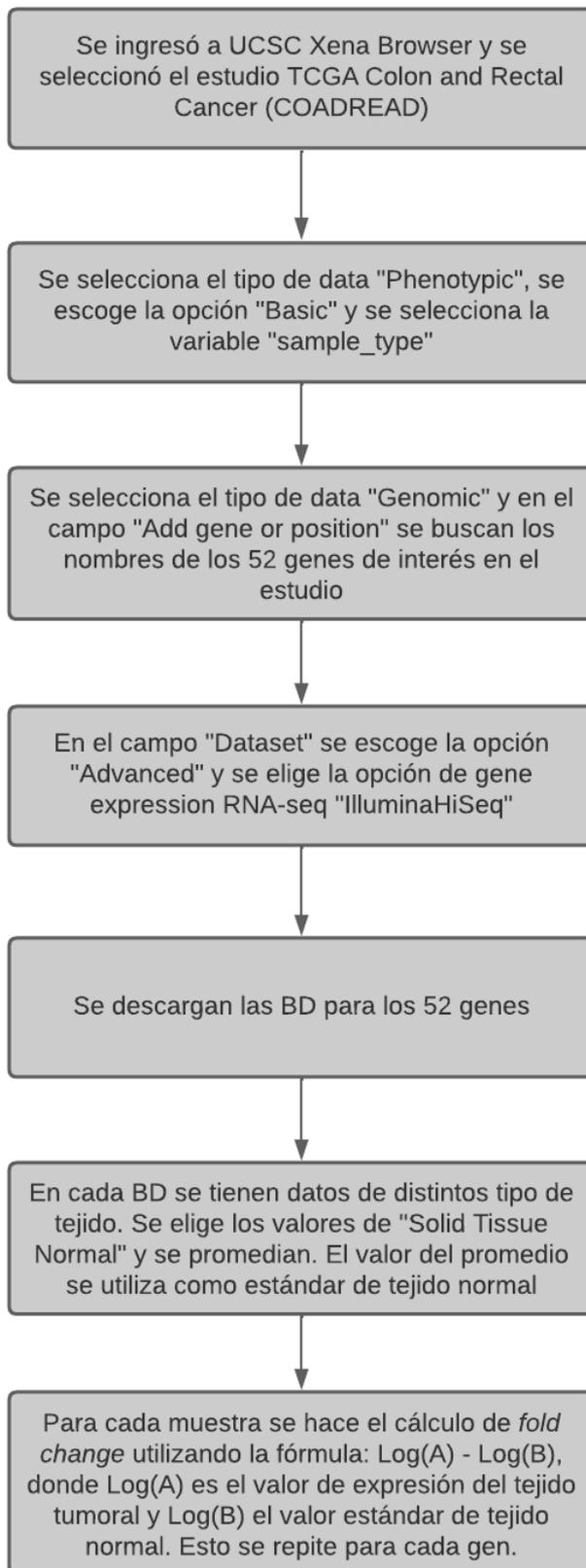


Figura 3: Flujograma de creación de base de datos para expresión.

5.6.4 Construcción de la BD de metilación del promotor

En este estudio, se consideraron los valores de metilación únicamente de la región promotora de los genes de interés (*ACO2*, *GCK*, *HKDC1*, *OGDHL*, *PGAM1* y *TP11*), los cuales fueron obtenidos del proyecto TCGA-COADREAD. El perfil de metilación en la cohorte TCGA-COADREAD fue medido experimentalmente por la Universidad Johns Hopkins y la Universidad de Carolina del Sur, utilizando la plataforma Illumina Infinium Human Methylation 450 (46). Las tecnologías de elaboración de perfiles de metilación se basan en un genotipado altamente multiplexado de ADN genómico convertido con bisulfito. Para mayor información: <https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga/using-tcga-data/technology>

Los datos se descargaron a través de los siguientes enlaces: <http://119.3.41.228/static/data/download/GeneMeth/COAD.txt.gz> <http://119.3.41.228/static/data/download/GeneMeth/READ.txt.gz>. Esto fue posible gracias a una solicitud que se realizó para poder descargar únicamente la data de la región promotora de los pacientes TCGA-COADREAD a través de los enlaces indicados. Los datos incluían valores β de muestras con CCR y controles.

Los valores de metilación, descritos como valores β , son valores continuos que oscilan entre 0 y 1, representando la intensidad de la metilación. En este estudio, un valor de $\beta \geq 0.3$ significó hipermetilación del promotor, mientras que un valor de $\beta \leq 0.1$ indicó hipometilación del promotor. Valores entre 0.1 y 0.3 fueron indicadores de no cambio de metilación en promotor (63).

5.7 Plan de análisis

5.7.1 Análisis de características de la población de estudio

Las variables clínicas y demográficas fueron asociadas con las categorías de IMC (peso normal, sobrepeso y obesidad). Se utilizaron las pruebas exactas de Fisher o Chi cuadrado para las variables cualitativas, y la prueba de ANOVA de una vía para las variables cuantitativas con distribución normal, o bien la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para las variables cuantitativas sin distribución normal. La prueba de Shapiro-Wilks fue

utilizada para medir si los datos tenían una distribución normal. Los resultados se tabularon de una hoja de Excel, donde también se generaron gráficas.

Todas las pruebas estadísticas de la presente tesis se corrieron con el programa estadístico STATA 17. El nivel de significancia estuvo dado por un valor de $p < 0.05$.

5.7.2 Análisis entre la expresión génica y el IMC de los pacientes con CCR del proyecto TCGA COADREAD

Para describir la relación entre la expresión génica con los grupos de IMC se utilizó la prueba de exacta de Fisher. La expresión génica estuvo clasificada de acuerdo al valor de *fold change*, y la misma se dividió en las categorías subexpresado ($fold\ change \leq -1.5$), “sobreexpresado” ($fold\ change \geq 1.5$) y “sin cambios” ($-1.5 < fold\ change \leq 1.5$).

El IMC tuvo dos categorizaciones para realizar dos análisis distintos. El primer análisis utilizó las siguientes categorías de IMC: Obesidad ($IMC \geq 30$), sobrepeso ($25 \leq IMC < 30$) y peso normal ($18 \leq IMC < 25$). El segundo análisis dividió a los pacientes en dos grupos: Obesos ($IMC \geq 30$) y No obesos ($IMC < 30$). Se realizó la dicotomización de la variable ya que los grupos categorizados en el primer análisis tenía un tamaño de muestra pequeño y se quiso evaluar si en esta agrupación obteníamos resultados diferentes. Ambos análisis utilizaron la prueba exacta de Fisher para describir su relación con la expresión génica.

Los genes que mostraron cambios de expresión (subexpresado o sobreexpresado) con un valor de p significativo, entre los distintos grupos de IMC en ambos análisis, fueron seleccionados para realizar el análisis de metilación de la región del promotor.

5.7.3 Análisis entre la metilación del promotor y el IMC de los pacientes con CCR del proyecto TCGA COADREAD

Se utilizó la prueba exacta de Fisher para describir la relación entre los estados de metilación, categorizados como “hipermetilado” “hipometilado” y “sin cambios”, y los grupos de IMC.

5.7.4 Asociación entre las categorías de IMC con la expresión de los genes seleccionados en la cohorte TCGA COADREAD.

Se realizó una regresión lineal múltiple para asociar el estado de expresión (subexpresado, sin cambios y sobre expresado) en las distintas categorías del IMC (peso normal, sobrepeso y obesidad). Se corrió un modelo crudo y otro ajustado para las siguientes variables: sexo, edad, raza, presencia de pólipos y tiempo de supervivencia global.

5.7.5 Asociación entre las categorías de IMC con la metilación de la región promotora de los genes seleccionados en la cohorte TCGA COADREAD.

Se realizó una regresión lineal múltiple para asociar el estado de metilación del promotor (hipometilado, sin cambios e hipermetilado) y las distintas categorías del IMC (peso normal, sobrepeso y obesidad). Se corrió un modelo crudo y un modelo ajustado por las siguientes variables: sexo, edad, raza, presencia de pólipos y tiempo de supervivencia global. En los modelos, la variable dependiente era el estado de metilación y la variable independiente era la categoría del IMC.

5.7.6 Asociación entre las variables moleculares y las características clínicas

Primero se analizó la asociación del estado de expresión génica y de la metilación del promotor con la variable respuesta al tratamiento primario. Para ello se realizó un modelo de regresión logística. La variable respuesta al tratamiento fue dicotomizada a: remisión completa y remisión incompleta remisión parcial, enfermedad estable y enfermedad progresiva).

Con la nueva variable dicotómica, se corrió el modelo de regresión logística para ambas variables moleculares mencionadas, en aquellos genes que mostraron un cambio significativo en sus niveles de expresión (Tabla 7). Para cada uno de los genes seleccionados, se corrió un modelo crudo y un modelo ajustado por las siguientes variables: edad, IMC y presencia de pólipos, con la finalidad de estudiar la asociación entre la respuesta al tratamiento y ambas variables moleculares (expresión génica y metilación de la región del promotor). El evento fue considerado como probabilidad de remisión completa, por lo cual una respuesta negativa indica una menor probabilidad de remisión completa, mientras que una respuesta positiva una mayor probabilidad de remisión completa.

5.7.7 Asociación de la metilación y la sobrevida global

Los datos de sobrevida global (en días) de pacientes de CCR se obtuvieron de UCSC Xena. Se utilizó el método de Kaplan-Meier (K-M) en el programa STATA 17 para graficar la sobrevida global, según el estado de metilación de aquellos genes que mostraron diferencia de expresión asociada al IMC. Se aplicó la prueba de *log-rank* para evaluar diferencias entre las curvas de sobrevida.

5.8 Consideraciones éticas

El proyecto de tesis fue registrado en el Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación (SIDISI), y posteriormente APROBADO por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, bajo la categoría de revisión EXENTO. El código de inscripción en SIDISI del proyecto es el 207799 y el número de carta de constancia es el 221-20-22. No se cuentan con los datos personales de los participantes del Proyecto TCGA-COADREAD.

6. Resultados

6.1 Características de la población

El estudio TCGA-COADREAD, disponible en el repositorio de Xena Browser, comprende una cohorte de 571 pacientes, de los cuales se excluyeron 207 debido a que no contaban con los datos de peso y/o talla y 63 que no contaban con información de respuesta al tratamiento. En total, en este estudio se utilizaron los datos de 301 pacientes con CCR. Las principales características de la población de estudio se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5: Características demográficas y clínicas de la población TCGA-COADREAD

	Categorías	Obesidad (n = 88)	Sobrepeso (n= 119)	Peso normal (n=94)	Total (n=301)
Sexo	Mujer	44 (50)	44 (37)	48 (51)	136
	Hombre	44 (50)	75 (63)	46 (49)	165
Edad (al momento del diagnóstico)		63.2 ± 11.2	62.2 ± 13.1	64.7 ± 14.3	63.2 ± 12.9
Raza	Indio americano	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	1
	Asiático	0 (0)	0 (0)	8 (8.5)	8
	Afroamericano	23 (26.2)	18 (15.1)	15 (16)	56
	Blanco	64 (72.3)*	101 (84.9)*	71 (75.5)*	236
Peso (kg)		101.1 ± 18.6 ⁺	80.4 ± 10.9 ⁺	63.4 ± 9 ⁺	81.1 ± 19.6
Talla (cm)		167.9 ± 11.6	171.1 ± 10.6	168.5 ± 9.3	169.4 ± 10.6
Tiempo de supervivencia global (días)		865.9 ± 736	970.1 ± 841	924.8 ± 828	925.5 ± 806
Resultado de éxito de la terapia primaria	Remisión completa	26 (83.8)	40 (81.6)	43 (93.5)	109
	Remisión parcial	1 (3.2)	1 (2)	0 (0)	2

	Enfermedad progresiva	3 (9.8)	7 (14.4)	3 (6.5)	13
	Enfermedad estable	1 (3.2)	1 (2)	0 (0)	2
Presencia de pólipos	No	54 (68)	69 (66)	56 (77)	179
	Si	26 (32)	35 (34)	17(23)	78

Los valores están expresados en frecuencias y porcentajes (%) y en promedio \pm DS. * $p < 0.01$ en prueba exacta de Fisher; $^{\dagger}p < 0.05$ en prueba de ANOVA de una vía.

Se observó que los 301 pacientes tienen edades que fluctúan entre 31 y 90 años, de los cuales 165 son varones y 136 son mujeres. La edad promedio fue de 63.2 ± 12.9 años al momento del diagnóstico del cáncer. Así mismo, la media de la supervivencia global fue de 925.5 ± 806 días en el grupo de estudio.

De igual manera, el 29% ($n=88$) de la población de estudio presentó obesidad ($IMC > 30$), mientras que el 40% ($n=119$) tuvo sobrepeso ($25 < IMC < 30$) y el 31% ($n=94$) tuvo un peso normal ($18 < IMC < 25$). Se demuestra una diferencia significativa en el peso entre los pacientes, lo cual concuerda con lo esperado por los puntos de corte utilizados en base al IMC (Tabla 5).

La mayoría de los pacientes eran de raza blanca por los sitios de reclutamiento (Norteamérica), seguida de afroamericanos. Por otro lado, entre los grupos clasificados por el IMC, se observó una diferencia significativa entre las diferentes razas de pacientes (blanca, afroamericana, asiática e india-americana), siendo la raza blanca la cual predomina en todas las categorías de IMC.

6.2 Expresión de genes reguladores del catabolismo de glucosa

En este trabajo, se consideraron un total de 52 genes reguladores del catabolismo de glucosa (KEGG M00001, KEGG M00002, KEGG M00010), según se indica en el Anexo

1. Dichos genes codifican para factores que regulan la glucólisis y la primera etapa del ciclo del ácido tricarbóxico.

Se analizó el cambio de la expresión génica de los genes de interés, agrupando a la población de estudio de acuerdo con las categorías de IMC (obesidad, sobrepeso y peso normal). Se observó en 3 de los 52 genes estudiados una diferencia de expresión, estadísticamente significativa ($p < 0.05$), incluyendo Aconitasa 2 (*ACO2*), Glucoquinasa (*GCK*) y Oxoglutarato deshidrogenasa (*OGDHL*) (Tabla 6). Así, observamos que el gen *ACO2* estaba subexpresado ($p < 0.05$) en pacientes con obesidad, comparados con pacientes con sobrepeso y peso normal. En el caso del gen *GCK*, se obtuvo que se subexpresa o no sufre cambios ($p < 0.05$) al agrupar los pacientes con CCR por su IMC. También, en el gen *OGDHL* hubo expresión diferencial significativa ($p < 0.05$) entre las categorías de IMC.

Tabla 6: Análisis de expresión génica de los genes involucrados en el catabolismo de glucosa en pacientes con CCR según el peso normal, sobrepeso y obesidad.

Nombre del gen	Categoría de expresión	Clasificación IMC			Total	Valor de p (Prueba de Fisher)
		Obesidad	Sobrepeso	Peso normal		
HK1	Subexpresado (<-1.5)	3	3	2	8	p: 0.818
	Sin cambios	76	107	81	264	
	Sobre expresado ($>+1.5$)	0	0	0	0	
	Total	79	110	83	272	
HK2	Subexpresado (<-1.5)	27	33	16	76	p: 0.1
	Sin cambios	52	76	67	195	
	Sobre expresado ($>+1.5$)	0	1	0	1	
	Total	79	110	83	272	
HK3	Subexpresado (<-1.5)	0	0	0	0	p: 0.47
	Sin cambios	43	67	53	163	
	Sobre expresado ($>+1.5$)	36	43	30	109	

	Total	79	110	83	272	
HKDC1	Subexpresado (<-1.5)	2	1	1	4	p: 0.077
	Sin cambios	54	61	42	157	
	Sobre expresado (>+1.5)	23	48	40	111	
	Total	79	110	83	272	
GCK	Subexpresado (<-1.5)	23	40	41	104	p: 0.046
	Sin cambios	49	65	39	153	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	0	
	Total	72	105	80	257	
GPI	Subexpresado (<-1.5)	0	0	0	0	p:0.597
	Sin cambios	80	110	82	272	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	1	1	
	Total	80	110	83	273	
GPIHBP 1	Subexpresado (<-1.5)	57	77	61	195	p: 0.452
	Sin cambios	20	31	17	68	
	Sobre expresado (>+1.5)	2	2	5	9	
	Total	79	110	83	272	
TALDO 1	Subexpresado (<-1.5)	0	0	0	0	p: 1
	Sin cambios	79	109	82	270	
	Sobre expresado (>+1.5)	2	2	5	9	
	Total	81	111	87	279	
MPI	Subexpresado (<-1.5)	15	24	18	57	p: 0.896
	Sin cambios	64	86	65	215	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	0	
	Total	79	110	83	272	
PFKL	Subexpresado (<-1.5)	1	2	0	3	p: 0.574
	Sin cambios	78	108	82	268	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	1	1	
	Total	79	110	83	272	
PFKM	Subexpresado (<-1.5)	1	0	1	2	p: 0.223
	Sin cambios	74	109	80	263	

	Sobre expresado (>+1.5)	4	1	2	7	
	Total	79	110	83	272	
PFKP	Subexpresado (<-1.5)	2	3	7	12	p:0.286
	Sin cambios	76	106	75	257	
	Sobre expresado (>+1.5)	1	1	1	3	
	Total	79	110	83	272	
PFKFB1	Subexpresado (<-1.5)	0	0	0	0	p: 0.148
	Sin cambios	69	95	70	234	
	Sobre expresado (>+1.5)	6	2	6	14	
	Total	75	97	76	248	
ALDOA	Subexpresado (<-1.5)	1	0	0	1	p: 0.293
	Sin cambios	79	110	83	272	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	0	
	Total	80	110	83	273	
ALBOB	Subexpresado (<-1.5)	19	18	19	56	p: 0.209
	Sin cambios	33	46	24	103	
	Sobre expresado (>+1.5)	28	46	40	114	
	Total	80	110	83	273	
ALDOC	Subexpresado (<-1.5)	3	2	2	7	p: 0.482
	Sin cambios	66	87	61	214	
	Sobre expresado (>+1.5)	11	21	20	52	
	Total	80	110	83	273	
TPII	Subexpresado (<-1.5)	1	0	0	1	p: 0.053
	Sin cambios	78	110	80	268	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	3	3	
	Total	79	110	83	272	
GAPDH	Subexpresado (<-1.5)	0	0	0	0	p: 0.338
	Sin cambios	77	107	77	261	
	Sobre expresado (>+1.5)	3	3	6	12	
	Total	80	110	83	273	
	Subexpresado (<-1.5)	0	0	0	0	p: 0.339

GAPDH S	Sin cambios	63	88	72	223	
	Sobre expresado (>+1.5)	11	19	8	38	
	Total	74	107	80	261	
PGK1	Subexpresado (<-1.5)				0	p: 0.205
	Sin cambios	75	96	76	247	
	Sobre expresado (>+1.5)	4	14	7	25	
	Total	79	110	83	272	
PGAM1	Subexpresado (<-1.5)	15	9	8	32	p: 0.074
	Sin cambios	64	101	75	240	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	0	
	Total	79	110	83	272	
PGAM2	Subexpresado (<-1.5)	16	18	16	50	p: 0.876
	Sin cambios	62	91	67	220	
	Sobre expresado (>+1.5)	1	1	0	2	
	Total	79	110	83	272	
PGAM4	Subexpresado (<-1.5)	6	2	3	11	p: 0.130
	Sin cambios	73	108	80	261	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	0	
	Total	79	110	83	272	
PGAM5	Subexpresado (<-1.5)	0	0	0	0	p:0.841
	Sin cambios	74	105	78	257	
	Sobre expresado (>+1.5)	5	5	5	15	
	Total	79	110	83	272	
ENO1	Subexpresado (<-1.5)	0	0	0	0	p: 0.435
	Sin cambios	75	101	73	249	
	Sobre expresado (>+1.5)	5	9	10	24	
	Total	80	110	83	273	
ENO2	Subexpresado (<-1.5)	11	7	4	22	p: 0.164
	Sin cambios	59	94	68	221	
	Sobre expresado (>+1.5)	10	9	11	30	
	Total	80	110	83	273	

ENO3	Subexpresado (<-1.5)	52	77	59	188	p: 0.663
	Sin cambios	28	33	24	85	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	0	
	Total	80	110	83	273	
PKLR	Subexpresado (<-1.5)	26	32	30	88	p: 0.627
	Sin cambios	31	42	27	100	
	Sobre expresado (>+1.5)	14	28	20	62	
	Total	71	102	77	250	
CS	Subexpresado (<-1.5)	1	0	0	1	p: 0.293
	Sin cambios	79	110	83	272	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	0	
	Total	80	110	83	273	
ACO1	Subexpresado (<-1.5)	2	0	0	2	p: 0.085
	Sin cambios	78	110	83	271	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	0	
	Total	80	110	83	273	
ACO2	Subexpresado (<-1.5)	24	15	13	52	p: 0.015
	Sin cambios	56	95	70	221	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	0	
	Total	80	110	83	273	
IDH1	Subexpresado (<-1.5)	0	0	1	1	p: 0.596
	Sin cambios	79	110	82	271	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	0	
	Total	79	110	83	272	
IDH2	Subexpresado (<-1.5)	1	0	0	1	p: 0.381
	Sin cambios	77	106	79	262	
	Sobre expresado (>+1.5)	1	4	4	9	
	Total	79	110	83	272	
IDH3A	Subexpresado (<-1.5)	7	10	12	29	p: 0.421
	Sin cambios	72	100	71	243	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	0	

	Total	79	110	83	272	
IDH3B	Subexpresado (<-1.5)	0	1	0	1	p: 1
	Sin cambios	79	108	82	269	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	1	1	2	
	Total	79	110	83	272	
IDH3G	Subexpresado (<-1.5)	0	1	0	1	p: 1
	Sin cambios	79	108	83	270	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	1	0	1	
	Total	79	110	83	272	
OGDH	Subexpresado (<-1.5)	0	6	3	9	p: 0.107
	Sin cambios	79	104	80	263	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	0	
	Total	79	110	83	272	
OGDHL	Subexpresado (<-1.5)	38	62	51	151	p: 0.029
	Sin cambios	33	27	22	82	
	Sobre expresado (>+1.5)	4	16	6	26	
	Total	75	105	79	259	
DHTKD 1	Subexpresado (<-1.5)	0	0	2	2	p: 0.177
	Sin cambios	80	110	81	271	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	0	
	Total	80	110	83	273	
DLST	Subexpresado (<-1.5)	6	2	4	12	p: 0.15
	Sin cambios	74	108	79	261	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	0	
	Total	80	110	83	273	
DLD	Subexpresado (<-1.5)	0	1	0	1	p: 1
	Sin cambios	80	109	83	272	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	0	
	Total	80	110	83	273	
SUCLG1	Subexpresado (<-1.5)	78	100	79	257	p: 0.065
	Sin cambios	1	10	4	15	

	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	0	
	Total	79	110	83	272	
SUCLG2	Subexpresado (<-1.5)	25	36	20	81	p: 0.391
	Sin cambios	54	74	63	191	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	0	
	Total	79	110	83	272	
SDHA	Subexpresado (<-1.5)	8	12	9	29	p: 1
	Sin cambios	71	98	74	243	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	0	
	Total	79	110	83	272	
SDHB	Subexpresado (<-1.5)	6	6	5	17	p: 0.818
	Sin cambios	73	104	78	255	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	0	
	Total	75	105	79	259	
FH	Subexpresado (<-1.5)	3	1	0	4	p: 0.143
	Sin cambios	77	109	83	269	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	0	
	Total	80	110	83	273	
MDH1	Subexpresado (<-1.5)	0	0	1	1	p: 0.596
	Sin cambios	79	110	82	271	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	0	
	Total	79	110	83	272	
MDH1B	Subexpresado (<-1.5)	5	5	4	14	p: 0.225
	Sin cambios	68	90	72	230	
	Sobre expresado (>+1.5)	2	12	4	18	
	Total	75	105	79	259	

Más adelante, al agrupar a los pacientes con CCR en dos categorías, obesos ($IMC \geq 30$) y no obesos ($IMC < 30$), resultó que 4 genes, incluyendo *ACO2*, Hexoquinasa dominio conteniendo 1 (*HKDC1*),

Oxoglutarato deshidrogenasa (*OGDHL*) y Fosfoglicerato mutasa (*PGAMI*), mostraron tener cambios estadísticamente significativos en su expresión (Tabla 7).

Los resultados mostraron que los pacientes con obesidad tuvieron una subexpresión de Aconitasa 2 (*ACO2*), en comparación a pacientes sin obesidad, no existiendo pacientes con sobreexpresión en ninguno de los dos grupos ($p < 0.05$). Caso contrario, en el gen Hexoquinasa dominio conteniendo 1 (*HKDC1*), se encontró una mayor cantidad de pacientes obesos con sobreexpresión del gen ($p < 0.05$). En tanto, en pacientes obesos predominó la subexpresión del gen *OGDHL* ($p < 0.05$) mientras que en el gen *PGAMI* predominaron los casos sin cambios en el nivel de expresión. Se han incluido los genes *TPII* y *GCK* en el siguiente análisis debido a que salieron significativos en el análisis anterior.

Tabla 7: Análisis de expresión génica de los genes involucrados en el catabolismo de glucosa en pacientes con CCR obesos y no obesos.

Nombre del gen	Categoría de expresión	Diagnóstico de obesidad		Total	Valor de p (Prueba de Fisher)
		Obesos (IMC \geq 30)	No obesos (IMC < 30)		
HK1	Subexpresado (<-1.5)	5	3	8	p:0.695
	Sin cambios	188	76	264	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	
	Total	193	79	272	
HK2	Subexpresado (<-1.5)	49	27	76	p:0.29
	Sin cambios	143	52	195	
	Sobre expresado (>+1.5)	1	0	1	
	Total	193	79	272	
HK3	Subexpresado (<-1.5)	0	0	0	p:0.28
	Sin cambios	120	43	163	
	Sobre expresado (>+1.5)	73	36	109	
	Total	193	79	272	
HKDC1	Subexpresado (<-1.5)	2	2	4	p:0.022

	Sin cambios	103	54	157	
	Sobre expresado (>+1.5)	88	23	111	
	Total	193	79	272	
GCK	Subexpresado (<-1.5)	81	23	104	p:0.091
	Sin cambios	104	49	153	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	
	Total	185	72	257	
GPI	Subexpresado (<-1.5)	0	0	0	p:1
	Sin cambios	192	80	272	
	Sobre expresado (>+1.5)	1	0	1	
	Total	193	79	272	
GPIHBP1	Subexpresado (<-1.5)	138	57	195	p:1
	Sin cambios	48	20	68	
	Sobre expresado (>+1.5)	7	2	9	
	Total	193	79	272	
TALDO1	Subexpresado (<-1.5)	0	0	0	p:1
	Sin cambios	191	79	270	
	Sobre expresado (>+1.5)	2	0	2	
	Total	193	79	272	
MPI	Subexpresado (<-1.5)	42	15	57	p:0.743
	Sin cambios	151	64	215	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	
	Total	193	79	272	
PFKL	Subexpresado (<-1.5)	2	1	3	p:1
	Sin cambios	190	78	268	
	Sobre expresado (>+1.5)	1	0	1	
	Total	193	79	272	
PFKM	Subexpresado (<-1.5)	1	1	2	p:0.141
	Sin cambios	189	74	263	
	Sobre expresado (>+1.5)	3	4	7	
	Total	193	79	272	

PFKP	Subexpresado (<-1.5)	10	2	12	p:0.616
	Sin cambios	181	76	257	
	Sobre expresado (>+1.5)	2	1	3	
	Total	193	79	272	
PFKFB1	Subexpresado (<-1.5)	0	0	0	p:0.37
	Sin cambios	165	69	234	
	Sobre expresado (>+1.5)	8	6	14	
	Total	173	75	248	
ALDOA	Subexpresado (<-1.5)	0	1	1	p:0.293
	Sin cambios	193	79	272	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	
	Total	193	80	273	
ALBOB	Subexpresado (<-1.5)	37	19	56	p:0.327
	Sin cambios	70	33	103	
	Sobre expresado (>+1.5)	86	28	114	
	Total	193	80	273	
ALDOC	Subexpresado (<-1.5)	4	3	7	p:0.313
	Sin cambios	148	66	214	
	Sobre expresado (>+1.5)	41	11	52	
	Total	193	80	273	
TPI1	Subexpresado (<-1.5)	0	1	1	p:1
	Sin cambios	190	78	268	
	Sobre expresado (>+1.5)	3	0	3	
	Total	193	79	272	
GAPDH	Subexpresado (<-1.5)	0	0	0	p:1
	Sin cambios	184	77	261	
	Sobre expresado (>+1.5)	9	3	12	
	Total	193	80	273	
GAPDHS	Subexpresado (<-1.5)	0	0	0	p:1
	Sin cambios	160	63	223	
	Sobre expresado (>+1.5)	27	11	38	

	Total	187	74	261	
PGK1	Subexpresado (<-1.5)	0	0	0	p:0.167
	Sin cambios	172	75	247	
	Sobre expresado (>+1.5)	21	4	25	
	Total	193	79	272	
PGAM1	Subexpresado (<-1.5)	17	15	32	p:0.023
	Sin cambios	176	64	240	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	
	Total	193	79	272	
PGAM2	Subexpresado (<-1.5)	34	16	50	p:0.581
	Sin cambios	158	62	220	
	Sobre expresado (>+1.5)	1	1	2	
	Total	193	79	272	
PGAM4	Subexpresado (<-1.5)	5	6	11	p:0.085
	Sin cambios	188	73	261	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	
	Total	193	79	272	
PGAM5	Subexpresado (<-1.5)	0	0	0	p:0.771
	Sin cambios	183	74	257	
	Sobre expresado (>+1.5)	10	5	15	
	Total	193	79	272	
ENO1	Subexpresado (<-1.5)	0	0	0	p:0.482
	Sin cambios	174	75	249	
	Sobre expresado (>+1.5)	19	5	24	
	Total	193	80	273	
ENO2	Subexpresado (<-1.5)	11	11	22	p:0.067
	Sin cambios	162	59	221	
	Sobre expresado (>+1.5)	20	10	30	
	Total	193	80	273	
ENO3	Subexpresado (<-1.5)	136	52	188	p:0.391
	Sin cambios	57	28	85	

	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	
	Total	193	80	273	
PKLR	Subexpresado (<-1.5)	62	26	88	p:0.506
	Sin cambios	69	31	100	
	Sobre expresado (>+1.5)	48	14	62	
	Total	179	71	250	
CS	Subexpresado (<-1.5)	0	1	1	p:0.293
	Sin cambios	193	79	272	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	
	Total	193	80	273	
ACO1	Subexpresado (<-1.5)	0	2	2	p:0.085
	Sin cambios	193	78	271	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	
	Total	193	80	273	
ACO2	Subexpresado (<-1.5)	28	24	52	p:0.004
	Sin cambios	165	56	221	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	
	Total	193	80	273	
IDH1	Subexpresado (<-1.5)	1	0	1	p:1
	Sin cambios	192	79	271	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	
	Total	193	79	272	
IDH2	Subexpresado (<-1.5)	0	1	1	p:0.222
	Sin cambios	185	77	262	
	Sobre expresado (>+1.5)	8	1	9	
	Total	193	79	272	
IDH3A	Subexpresado (<-1.5)	22	7	29	p:0.667
	Sin cambios	171	72	243	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	
	Total	193	79	272	
IDH3B	Subexpresado (<-1.5)	1	0	1	p:1

	Sin cambios	190	79	269	
	Sobre expresado (>+1.5)	2	0	2	
	Total	193	79	272	
IDH3G	Subexpresado (<-1.5)	1	0	1	p:1
	Sin cambios	191	79	270	
	Sobre expresado (>+1.5)	1	0	1	
	Total	193	79	272	
OGDH	Subexpresado (<-1.5)	9	0	9	p:0.063
	Sin cambios	184	79	263	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	
	Total	193	79	272	
OGDHL	Subexpresado (<-1.5)	113	38	151	p:0.016
	Sin cambios	49	33	82	
	Sobre expresado (>+1.5)	22	4	26	
	Total	184	75	259	
DHTKD1	Subexpresado (<-1.5)	2	0	2	p:1
	Sin cambios	191	80	271	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	
	Total	193	80	273	
DLST	Subexpresado (<-1.5)	6	6	12	p:0.116
	Sin cambios	187	74	261	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	
	Total	193	80	273	
DLD	Subexpresado (<-1.5)	1	0	1	p:1
	Sin cambios	192	80	272	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	
	Total	193	80	273	
SUCLG1	Subexpresado (<-1.5)	179	78	257	p:0.075
	Sin cambios	14	1	15	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	
	Total	193	79	272	

SUCLG2	Subexpresado (<-1.5)	56	25	81	p:0.664
	Sin cambios	137	54	191	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	
	Total	193	79	272	
SDHA	Subexpresado (<-1.5)	21	8	29	p:1
	Sin cambios	172	71	243	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	
	Total	193	79	272	
SDHB	Subexpresado (<-1.5)	11	6	17	p:0.585
	Sin cambios	182	73	255	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	
	Total	193	79	272	
FH	Subexpresado (<-1.5)	1	3	4	p:0.077
	Sin cambios	192	77	269	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	
	Total	193	80	273	
MDH1	Subexpresado (<-1.5)	1	0	1	p:1
	Sin cambios	192	79	271	
	Sobre expresado (>+1.5)	0	0	0	
	Total	193	79	272	
MDH1B	Subexpresado (<-1.5)	9	5	14	p:0.221
	Sin cambios	162	68	230	
	Sobre expresado (>+1.5)	16	2	18	
	Total	187	75	262	

A continuación, los genes que obtuvieron significancia estadística en los análisis anteriores fueron seleccionados para continuar con el análisis de metilación. Los 6 genes seleccionados regulan al catabolismo de glucosa, sin embargo, cada gen codifica proteínas que participan en distintos procesos y cumplen distintas funciones, las cuales están descritas con mayor detalle en la Tabla 8.

Tabla 8: Función de los 6 genes que mostraron expresión diferencial en CCR por grupos, de acuerdo al IMC, seleccionados para el análisis de metilación.

Símbolo del gen	Nombre del gen	Nombre de la proteína	Función de la proteína
<i>ACO2</i>	Aconitasa 2	Aconitasa hidratasa (mitocondrial)	Cataliza la isomerización del citrato a isocitrato por vía de la cis-aconitasa.
<i>GCK</i>	Glucocinasa	Hexocinasa (familia de hexocinases)	Cataliza la fosforilación de las hexosas, de D-glucosa, D-fructosa y D-manosa. Cataliza a hexosa-6-fosfato (D-glucosa-6-fosfato, D-fructosa-6-fosfato y D-manosa-6-fosfato respectivamente)
<i>HKDC1</i>	Hexocinasa dominio conteniendo 1	Hexocinasa HKDC1	Cataliza la fosforilación de las hexosas a hexosa-6-fosfato, pero en menor nivel a comparación de otras hexocinases. Involucrada en la homeostasis de glucosa y acumulación hepática de lípidos. Requerida para mantener la homeostasis de glucosa de todo el cuerpo durante el embarazo.
<i>OGDHL</i>	Oxoglutarato deshidrogenasa	Oxoglutarato deshidrogenasa	La proteína codificada es similar a la oxoglutarato deshidrogenasa del complejo OGDH, la cual degrada glucosa y glutamato, es intermediario de la descarboxilación de alpha-cetoglutarato en el TCA. Se codifican isoformas incluyendo aquellas que aparecen en la

			mitocondria. La proteína codificada regula a la baja la cascada de señalización de AKT y puede suprimir el crecimiento de células de cáncer de cuello uterino.
<i>PGAM1</i>	Fosfoglicerato mutasa 1	2,3-difosfoglicerato dependiente de fosfoglicerato mutasa	Cataliza la interconversión de 2-fosfoglicerato y de 3-fosfoglicerato (paso crucial en la glucólisis) utilizando el 2,3-bifosfoglicerato. También cataliza la interconversión de (“R)-2,3-bifosfoglicerato y (2R)-3-fosfoglicerolfosfato.
<i>TPI1</i>	Triosafofato isomerasa 1	Triosafofato isomerasa	Triosafofato isomerasa es una enzima metabólica muy eficiente que cataliza la interconversión entre dihidroxiacetona fosfato (DHAP) y D-gliceraldehído-3-fosfato (DG3P) en la glucólisis y gluconeogénesis.

6.3 Metilación de los genes reguladores del catabolismo de glucosa

A continuación, se analizó el estado de metilación de los genes seleccionados, presentados en la Tabla 9. Se observó que las variaciones en la metilación del promotor de los genes *HKDC1* y *OGDHL* no dependen del IMC debido a que no se encontró un cambio significativo ($p > 0.05$) (Tabla 9). En el resto de genes, se encontró que los promotores de *ACO2*, *PGAM*, *TPI1* están siempre hipometilados en CCR, mientras que el promotor de *GCK* está siempre hipermetilado en CCR de acuerdo a las categorías establecidas, sin embargo, no hay cambios significativos.

Tabla 9: Análisis de metilación de promotores de los genes que tuvieron expresión diferencial en CCR de acuerdo al IMC.

Nombre del gen	Categoría	Obesidad	Sobrepeso	Peso normal	Total	P (Fisher)
ACO2	Hipometilados	88	122	95	305	N.A.
	Sin cambios	0	0	0	0	
	Hipermetilados	0	0	0	0	
	Total	88	122	95	305	
GCK	Hipometilados	0	0	0	0	N.A.
	Sin cambios	0	0	0	0	
	Hipermetilados	88	122	95	305	
	Total	88	122	95	305	
HKDC1	Hipometilados	2	2	2	6	0.948
	Sin cambios	19	32	22	73	
	Hipermetilados	67	88	71	226	
	Total	88	122	95	305	
OGDHL	Hipometilados	62	96	69	227	0.474
	Sin cambios	13	12	9	34	
	Hipermetilados	13	14	17	44	
	Total	88	122	95	305	
PGAM1	Hipometilados	88	122	95	305	N.A.
	Sin cambios	0	0	0	0	
	Hipermetilados	0	0	0	0	
	Total	88	122	95	305	
TPI1	Hipometilados	82	117	87	286	N.A.
	Sin cambios	0	0	0	0	

	Hipermetilados	0	0	0	0
	Total	82	117	87	286

*N.A: No aplica

6.4 Asociación entre categorías del IMC y expresión génica

A continuación, se analizó si la expresión génica de los genes *ACO2*, *GCK*, *HKDC1*, *OGDHL*, *PGAM1* y *TPII* fluctuaban en función del IMC (Tabla 9). En el caso del gen *ACO2*, se observó que en sujetos con obesidad hay una disminución significativa de la expresión génica. En tanto, el gen *GCK*, mostró una disminución de expresión, sin embargo, la disminución solo fue significativa en el grupo de pacientes con sobrepeso. En cuanto a los genes *PGAM* y *TPII*, se observó una disminución significativa de expresión génica en sujetos obesos en ambos genes. En el caso de los genes *HKDC1* y *OGDHL* no se encontró una diferencia significativa (Tabla 10).

Tabla 10: Asociación entre la expresión génica de los 6 genes de interés y el IMC en CCR.

Gen	IMC	#pacientes (n)	Coefficiente crudo	95% IC	r ²	Coefficiente ajustado	95% IC	r ²
ACO2	Peso normal	87	1.0		0.02	1.0		0.05
	Sobrepeso	117	-0.06	-0.2 – 0.56		-0.025	-0.15 – 0.10	
	Obesidad	82	-0.17	-0.3 – -0.04		-0.16	-0.3 – - 0.02	
GCK	Peso normal	84	1.0		0.02	1.0		0.02
	Sobrepeso	112	0.23	0.02 – 0.44		0.23	0.004 – 0.5	
	Obesidad	76	0.25	0.02 – 0.48		0.21	-0.01 – 0.5	
HKDC1	Peso normal	87	1.0		0.01	1.0		0.01
	Sobrepeso	117	-0.09	-0.36 – 0.19		0.04	-0.29 – 0.36	
	Obesidad	82	-0.29	-0.59 – 0.004		-0.17	-0.51 – 0.18	
OGDHL	Peso normal	83	1.0		0.001	1.0		0.07
	Sobrepeso	111	-0.02	-0.63 – 0.6		-0.4	-1.1 – 0.3	

	Obesidad	78	0.16	-0.51 – 0.83	0.12	-0.62 – 0.86	
PGAM1	Peso normal	87	1.0		0.04	1.0	0.07
	Sobrepeso	117	-0.06	-0.21 – 0.1		-0.009	-0.18 – 0.17
	Obesidad	82	-0.26	-0.43 – -0.09		-0.2	-0.38 – - 0.02
TPI1	Peso normal	87	1.0		0.03	1.0	0.06
	Sobrepeso	117	-0.08	-0.22 – 0.07		-0.07	-0.23 – 0.09
	Obesidad	82	-0.22	-0.37 – -0.64		-0.22	-0.38 – - 0.05

Peso normal: $18 \leq IMC < 25$, Sobrepeso: $25 \leq IMC < 30$, Obesidad: ($30 \leq IMC$).

Modelo ajustado por sexo, edad, raza, presencia de pólipos y tiempo de supervivencia global. Valores en negritas denotan significancia estadística ($p < 0.05$).

6.5 Asociación entre la metilación del promotor y el IMC

Se analizó la asociación entre la metilación del promotor de los genes *ACO2*, *GCK*, *HKDC1*, *OGDHL*, *PGAM1* y *TPI1* con el IMC (Tabla 10). En el caso de los genes *ACO2* y *GCK*, no hubo un cambio en la metilación entre los grupos por IMC en el modelo ajustado. Así mismo, se observó una ligera disminución de la metilación en los promotores de los genes *HKDC1* y *TPI1* en función del IMC. Mientras que los promotores de los genes *OGDHL* y *PGAM1* presentaron un ligero aumento de la metilación entre las categorías de IMC. Sin embargo, ninguno de los resultados obtuvo significancia estadística (Tabla 11). Se obtuvo una disminución de la metilación significativa en el grupo de pacientes con sobrepeso en el modelo crudo del gen *GCK*, sin embargo, aquello no se refleja en el modelo ajustado.

Tabla 11: Asociación entre la metilación del promotor de los 6 genes de interés y el IMC en CCR.

Gen	IMC	#paciente s (n)	Coefficiente crudo	95% IC	r ²	Coefficiente ajustado	95% IC	r ²
ACO2	Peso normal	87	1.0		0.002	1.0		0.03
	Sobrepeso	117	0.0002	-0.001 – 0.001		0.0004	-0.001 – 0.002	

	Obesidad	82	0.0004	-0.001 – 0.001	0.0004	-0.001 – 0.002	
GCK	Peso normal	84	1.0		0.02	1.0	0.04
	Sobrepeso	112	-0.024	-0.04 – -0.003		-0.01	-0.04 – 0.01
	Obesidad	76	-0.02	-0.4 – 0.003		-0.01	-0.03 – 0.02
HKDC1	Peso normal	87	1.0		0.001	1.0	0.01
	Sobrepeso	117	0.016	-0.05 – 0.08		0.03	-0.04 – 0.1
	Obesidad	82	0.013	-0.05 – 0.08		0.02	-0.06 – 0.09
OGDH L	Peso normal	83	1.0		0.003	1.0	0.03
	Sobrepeso	111	-0.02	-0.05 – 0.02		0.015	-0.03 – 0.05
	Obesidad	78	-0.005	-0.04 – 0.03		0.024	-0.02 – 0.07
PGAM 1	Peso normal	87	1.0		0.003	1.0	0.12
	Sobrepeso	117	0.001	-0.002 – 0.004		0.001	-0.002 – 0.004
	Obesidad	82	0.001	-0.002 – 0.005		0.0004	-0.003 – 0.004
TPI1	Peso normal	87	1.0		0.00	1.0	0.05
	Sobrepeso	117	-0.00001	-0.001 – 0.001		-0.00004	-0.001 – 0.001
	Obesidad	82	0.00001	-0.001 – 0.001		-0.0001	-0.001 – 0.001

Peso normal: $18 \leq IMC < 25$, Sobrepeso: $25 \leq IMC < 30$, Obesidad: $(30 \leq IMC)$.

Modelo ajustado por sexo, edad, raza, presencia de pólipos y tiempo de supervivencia global. Valores en negritas denotan significancia estadística ($p < 0.05$).

6.6 Estudio de asociación del rasgo molecular con el pronóstico.

A continuación, se realizó el análisis para evaluar la asociación entre los niveles de expresión génica de los 6 genes de seleccionados (Tabla 8) con la supervivencia global. De ello resultó que sólo la expresión del gen *PGAMI* influyó en el pronóstico del cáncer ($p < 0.05$). En el gráfico K-M se evidencia que para el gen *PGAMI* hay una mayor supervivencia global cuando el gen se encuentra subexpresado.

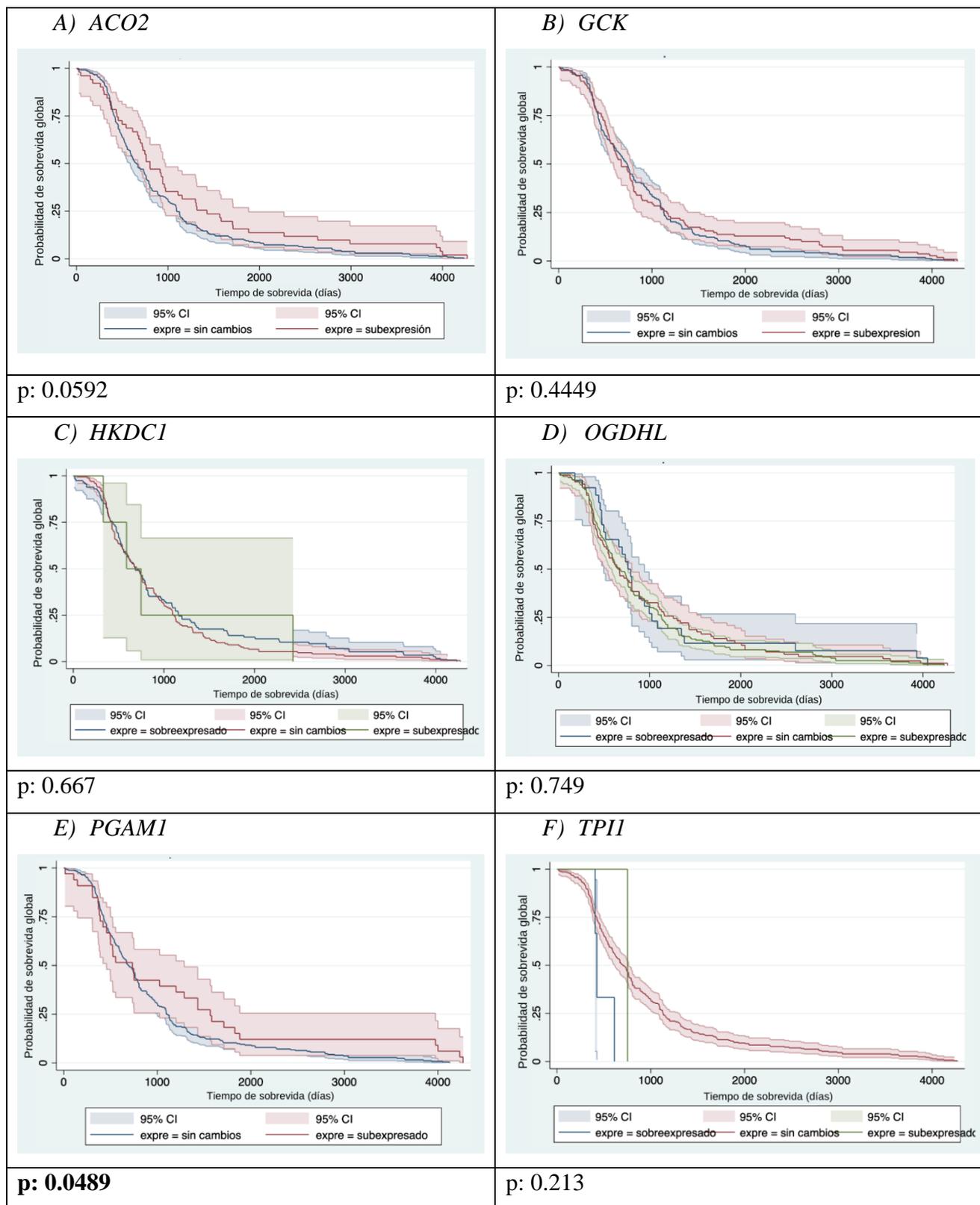


Figura 4: Gráfico Kaplan-Meier para analizar la asociación entre la expresión génica y la supervivencia global. Curvas de K-M según el nivel de expresión de cada gen. Valores en negrita denotan significancia estadística ($p < 0.05$).

A continuación, se analizó la sobrevida global asociada con el estado de metilación en la región promotora de los genes *HKDC1* y *OGDHL*. Los genes *ACO2*, *GCK*, *PGAM1*, *TPII* fueron excluidos de la prueba debido a que sólo presentaron datos para una sola categoría en el estado de metilación. En el caso del *HKDC1*, se evidencia en la gráfica K-M una menor sobrevida global en un estado de hipometilación de la región promotora. Al contrario, en el gen *OGDHL*, un estado de hipermetilación es el que denota una menor sobrevida global, mientras que un estado de hipometilación se asoció con una mayor sobrevida global. No obstante, ambos genes obtuvieron valores de p marginales en el análisis log-rank. (Fig. 3).

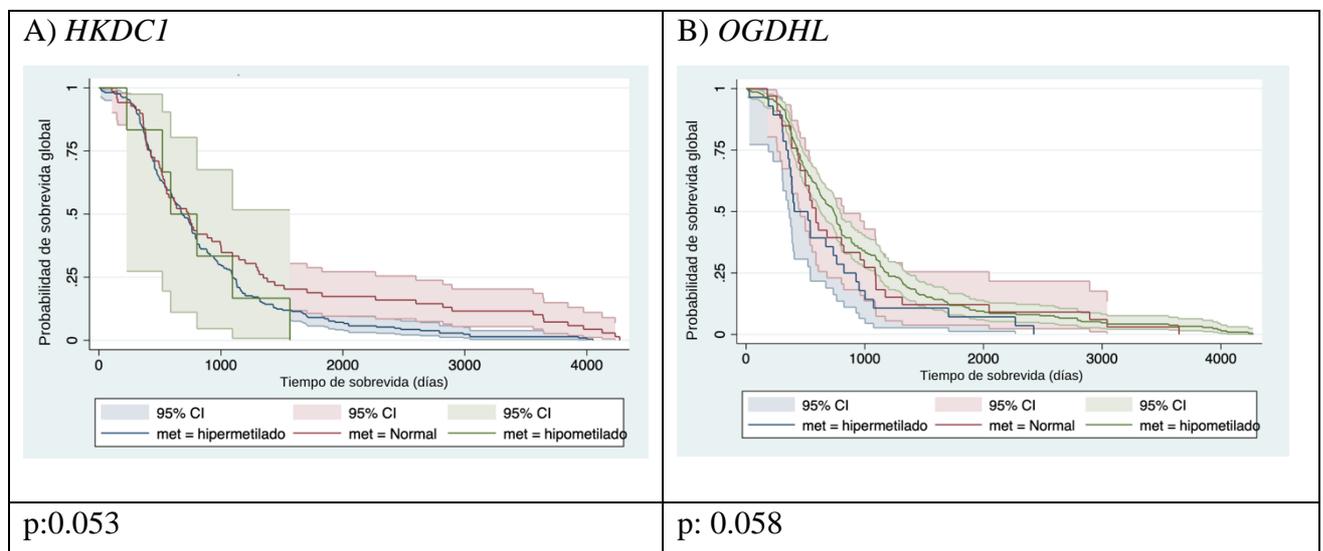


Figura 5: Gráfico Kaplan-Meier para analizar la asociación entre la metilación y la sobrevida global

Curvas de K-M según el estado de metilación de cada gen. A. *HKDC1*, $p=0.057$; B. *OGDHL*, $p=0.058$.

Verde: promotor hipometilado ($\beta \leq 0.1$), Rojo: promotor con metilación normal ($0.1 < \beta < 0.3$), Azul: promotor hipermetilado ($\beta \geq 0.3$). Se indican los valores de p obtenidos en la prueba log-rank.

6.7 Asociación entre la expresión y metilación del promotor de los genes de interés con la respuesta al tratamiento primario

Adicionalmente, determinamos si la expresión génica y la metilación del promotor en los genes *ACO2*, *GCK*, *HKDC1*, *PGDHL*, *PGAM1* y *TPII* se relacionaba con la respuesta (*outcome*) al tratamiento primario en pacientes con CCR. Como resultado se observó que al aumentar la metilación del promotor del gen *ACO2*, disminuyó la probabilidad de tener

una remisión completa en respuesta al tratamiento primario, resultando el valor del OR con una significancia estadística. Los mismo se observó en el gen *PGAMI*, en el que a mayor metilación resultó una menor probabilidad de tener una remisión completa, obteniendo un valor de OR con significancia estadística. En el caso del gen *OGDHL*, apreciamos que, al aumentar la expresión génica, también aumenta el OR, lo cual significa que a mayor expresión hay una mayor probabilidad de tener una remisión completa. Tanto el modelo crudo como el modelo ajustado cuentan con valores significativos de OR.

Tabla 12: Modelo de regresión logística que incluye la expresión génica, la metilación del promotor y la respuesta al tratamiento primario en CCR.

	Respuesta al tratamiento primario	Referencia	Modelo crudo		Modelo ajustado	
			OR	95% CI	OR	95% CI
ACO2	EG ^a	1	1.53	0.51 - 4.6	1.56	0.42 - 5.8
	MRP ^b	1	8.99e ⁻³⁶	7.6e ⁻⁸⁶ - 1.1 e ⁺¹¹	3.62e⁻⁵⁷	3.2e ⁻¹¹² - 0.04
GCK	EG ^a	1	1.52	0.77 - 3	1.24	0.5 - 2.9
	MRP ^b	1	249.8	0.3- 204182.6	341.4	0.1 - 1209515
HKDC1	EG ^a	1	1.3	0.84 - 1.92	1.4	0.87 - 2.3
	MRP ^b	1	0.28	0.03 - 2.37	0.38	0.04 - 3.8
OGDHL	EG ^a	1	1.64	1.13 - 2.37	1.93	1.2 - 3.1
	MRP ^b	1	24.99	0.09 - 6903.4	14458.21	0.01 - 1.49e+10
PGAM1	EG ^a	1	1.17	0.47 - 2.93	1.24	0.42 - 3.68
	MRP ^b	1	2.48e ⁻¹³	0.03 - 2.37	1.75e⁻²²	0.04 - 3.8
TPI1	EG ^a	1	1.62	0.53 - 4.91	1.68	0.44 - 6.49
	MRP ^b	1	1.08e ⁻³²	4.1e ⁻¹⁰⁴ - 2.84e ⁺³⁹	4.01e ⁻⁷³	5.3e ⁻¹⁶¹ - 3.1e ⁺¹⁵

EG: Expresión génica, MRP: Metilación en región del promotor. Modelo ajustado por edad, IMC y presencia de pólipos. Valores en negritas denotan significación estadística (p<0.05). ^a: fold change; ^b: valor beta. OR: Odds ratio (razón de posibilidades), Valor de 1 en OR: posibilidad de remisión completa

8. Discusión

El presente estudio tuvo como objetivo asociar la expresión génica y metilación de promotores de los genes reguladores del catabolismo de glucosa con en el pronóstico del CCR en individuos obesos, considerando la sobrevida global y la respuesta al tratamiento primario. Para ello, se hizo un análisis secundario de datos genómicos y clínicos, enfocando los genes reguladores de la glicólisis y del ciclo de ácido tricarboxílico (KEGG M00001, KEGG M00002, KEGG M00010).

El interés por este grupo de genes y rutas metabólicas se debe al rol primordial que cumple la reprogramación del metabolismo energético en el desarrollo y la subsistencia de las células cancerosas (64). Puntualmente, el catabolismo de glucosa es fundamental para el desarrollo del cáncer debido al efecto Warburg donde se aumenta el uso de la glucólisis como vía principal para la obtención energía. Así, a pesar que la glicólisis produce 28 ATP menos que la oxidación mitocondrial, se lleva a cabo a una tasa acelerada, generando así una producción más grande y rápida de ATP, comparada a otras vías (65,66).

En el presente estudio, al agrupar a los pacientes con CCR por su IMC, encontramos que sólo 6 de los 52 genes del catabolismo de glucosa analizados, incluyendo *ACO2*, *GCK*, *HKDC1*, *OGDHL*, *PGAM1* y *TPI1*, tenían distintos patrones de expresión asociados con las categorías del IMC. Al profundizar en este hallazgo, se observó que la expresión de los genes *ACO2*, *PGAM1* y *TPI1* tiene una tendencia a disminuir (subexpresarse) en pacientes con CCR y obesidad (IMC>30). Nuestros resultados muestran que, los pacientes con CCR obesos, en comparación con pacientes no obesos, presentan subexpresión del gen *ACO2* ($p<0.05$), que codifica la aconitato hidratasa, la cual cataliza la isomerización del citrato a isocitrato por vía de la cis-aconitasa en la mitocondria en el ciclo de Krebs. Esta conversión es vital para el metabolismo de glucosa y de lípidos (67), puesto que la expresión de *ACO2* generalmente se encuentra disminuida en tejido tumoral en comparación al tejido normal (68). También, la expresión génica de *ACO2* disminuye en circunstancias en las que el metabolismo de glucosa y de lípidos se encuentran alterados, por ejemplo, en personas que consumen dietas alta en grasas (69) y en pacientes con resistencia a la insulina (70). Por lo que nuestro hallazgo guarda sentido con la evidencia previa. Asimismo, encontramos que la expresión de *PGAM1* es menor en pacientes con CCR obesos en comparación con pacientes con IMC normal. El producto

de *PGAM1* es la fosfoglicerato mutasa 1, la cual cataliza la conversión reversible de 3-fosfoglicerato a 2-fosfoglicerato (71). *PGAM1* suele estar sobreexpresado en CCR, debido a que participa en el proceso de glucólisis, la principal vía energética de las células cancerosas (72,73). Sin embargo, no se encontró evidencia previa sobre el estatus de *PGAM1* en relación con la obesidad. El 3-fosfoglicerato, sustrato de la conversión que protagoniza la enzima fosfoglicerato mutasa 1, también participa en la biosíntesis de serina convirtiéndose en 3-fosfohidroxipirúvico por la enzima fosfoglicerato deshidrogenasa (PHGDH) (74). El gen PHGDH se ha registrado sobreexpresado en diversos tipos de cánceres debido a que el aumento de serina está involucrado en el desarrollo de tumores (75,76). Un análisis de los genes participantes en la biosíntesis de serina en CCR podría explicar la subexpresión presentada en *PGAM1*.

En ese sentido, también encontramos que la expresión del gen *TPI1* disminuye en pacientes con obesidad. *TPI1* codifica la triosa fosfato isomerasa, que cataliza la conversión de dihidroxiacetona fosfato (DHAP) en D-gliceraldehído-3-fosfato (DG3P) durante la glucólisis y la gluconeogénesis (77,78). Es decir, esta enzima actúa como catalizador en diversas vías metabólicas y su expresión varía en diversos tipos de cánceres (77). Puntualmente, se ha reportado la sobreexpresión de *TPI1* en CCR (79). Cabe mencionar, que el sustrato para la reacción enzimática en la glucólisis dada por *TPI1*, DHAP, participa en síntesis de triglicéridos, procesos que se da en personas con obesidad. DHAP se convierte en glicerol-3-fosfato, molécula clave para el proceso de lipogénesis, a través de la enzima GPDH, la cual se encuentra sobreexpresada en obesidad. Aquello podría sugerir por qué la expresión de *TPI1* se encuentra disminuida en pacientes obesos, sin embargo, mayores estudios en genes involucrados en el proceso de lipogénesis se necesitarían para analizar lo expuesto en líneas anteriores.

Cabe señalar que la expresión génica diferencial dependiente del IMC es un hecho previamente documentado en sujetos obesos (80,81), que sería explicado por el ajuste metabólico en la obesidad. Sin embargo, en nuestro estudio los pacientes tenían también cáncer, lo cual incrementa la demanda energética y provoca que la expresión de ciertos genes reguladores del metabolismo energético, puntualmente del catabolismo de la glucosa, se ajuste. Los genes estudiados participan en vías relacionadas con la

inflamación, el proceso metabólico de reservas de energía y la diferenciación de células grasas, siendo estas vías distintivas de la obesidad y de la patología tumoral (40,82). Asimismo, la inflamación inducida por la obesidad, promovida por la disfunción del tejido adiposo, se propone como vínculo importante entre la obesidad y CCR (18).

A continuación, analizaremos los cambios de metilación en la región promotora, para los genes. La metilación en la región promotora es un mecanismo epigenético regulador de la expresión génica. La hipermetilación de promotores está inversamente correlacionada con la expresión génica, tal que si la región promotora se encuentra hipermetilada, la transcripción del gen se inactivará, disminuyendo su expresión. Al contrario, si el promotor se encuentra hipometilado, la transcripción tiende a estar activa, aumentando la expresión génica (83).

La metilación del ADN es un potencial gatillador para la activación del efecto Warburg, responsable de alterar procesos metabólicos como la estimulación del metabolismo glucolítico en cáncer, la función mitocondrial, entre otros (47,54). Sin embargo, cuando se analizaron los 6 genes previamente encontrados con resultados significados en la expresión génica, no se encontraron cambios con significancia estadística en la metilación del promotor. Aquello no determina que la metilación en otros sitios del gen no se encuentre diferencialmente metilada y pueda alterar la expresión del gen. En distintos tipos de cáncer, incluyendo CCR, se ha encontrado que la metilación del ADN ocurre en áreas proximales a la región del promotor, hasta 2kb de distancia, y tiene un mayor impacto en la expresión génica (84,85). La metilación en dichas regiones puede explicar por qué se encuentran resultados de genes expresados diferencialmente a pesar de no haber cambios significativos en la metilación del promotor.

Un aspecto de interés en esta tesis fue conocer la influencia de la expresión génica en el pronóstico del CCR, medido por la supervivencia global, la cual es el periodo de tiempo que los pacientes diagnosticados con la enfermedad continúan vivos, desde la fecha de diagnóstico o el inicio del tratamiento (86). Se observó una mayor probabilidad de supervivencia global cuando el gen *PGAM1* (codificante para la fosfoglicerato mutasa 1) se encuentra subexpresado, lo cual fue un patrón característico en pacientes con CCR obesos. El efecto de la expresión de *PGAM1* sobre la supervivencia puede deberse a que este

factor provee una ventaja metabólica en la proliferación de células cancerosas y el crecimiento del tumor (87). Nuestros resultados concuerdan con la literatura que señala que la subexpresión de *PGAMI* se asocia con una mayor probabilidad de sobrevida y mejor pronóstico(88–90). Al contrario, la sobreexpresión de *PGAMI* se ha asociado con una menor probabilidad de sobrevida global y un peor pronóstico en diversos tipos de cáncer.

También investigamos si la expresión génica y metilación del promotor influenciaban la respuesta al tratamiento primario en CCR . De acuerdo a nuestros resultados, el aumento de expresión de *OGDHL* (codificante para la proteína parecida a 2-oxoglutarato deshidrogenasa) se asocia a un aumento en la probabilidad de tener una remisión completa. Anteriormente, *OGDHL* también fue asociado con el pronóstico, en hepatocarcinoma, donde se encontró que una menor expresión está asociada a un estadio avanzado del tumor, un peor pronóstico y una mayor frecuencia de recurrencia (91). Esto puede deberse a que el gen *OGDHL* está involucrado en el ciclo del ácido tricarbóxico, por lo cual una mayor expresión significaría un menor uso de la glucólisis como vía de obtención de energía (92).

La disminución de la enzima *OGDHL* aumenta la actividad y la estabilización del factor 1-alfa inducible por hipoxia (*HIF-1*) (93). El factor *HIF-1* induce un fenotipo del efecto Warburg al afectar el metabolismo de glucosa y piruvato y la biogénesis mitocondrial. Además, *HIF-1* juega un rol crítico en el metabolismo de la células cancerosas, las cuales hacen principalmente glucólisis antes que la fosforilación oxidativa (94). Es por ello, que recientemente el gen *OGDHL* ha recibido atención considerable al descubrir el rol crítico que tiene en el metabolismo de glucosa, inclusive se ha considerado como biomarcador para la metástasis y la recurrencia en hepatocarcinoma (93).

También, encontramos que a una mayor metilación en la región promotora de los genes *ACO2* (codificante para la proteína aconitasa hidratasa) y *PGAMI* (codificante para la proteína fosfoglicerato mutasa 1) disminuye la probabilidad de tener una remisión completa del tratamiento primario en CCR. En otros tipos de neoplasias, como el cáncer de tiroides y hepatocarcinoma, un aumento en la metilación de *ACO2* está asociado con un bajo intervalo de tiempo sin progresión del tumor (cuando aún el paciente tiene la

enfermedad, pero no empeora) (95). También, en pacientes con CCR, se ha visto que la disminución del nivel de expresión de *ACO2* está estrechamente relacionada con un mal pronóstico, incluida la disminución de la SG así como de la sobrevida libre de enfermedad, la sobrevida libre de recaída y la supervivencia específica de la enfermedad (68).

Adicionalmente, se ha correlacionado una baja expresión de *ACO2* con un mal pronóstico en cáncer gástrico (96). Por otro lado, una sobreexpresión génica de *ACO2* puede reducir la proliferación y debilitar las características del efecto Warburg en células tumorales en el cáncer de mama (68). Por lo que *ACO2* representa un gen de interés para el pronóstico del cáncer, incluido el CCR, pudiendo ser útiles su nivel de expresión y metilación en la predicción de la respuesta al tratamiento.

En el caso del gen *PGAMI*, el aumento de la metilación del promotor disminuye la probabilidad de remisión completa, de acuerdo a nuestros resultados. En trabajos previos, se reportó que la hipermetilación del promotor de *PGAMI* se asocia con un mayor SG (97), lo cual difiere con nuestros resultados.

Debido al creciente auge de información sobre el impacto del rol de la vías metabólicas en el progreso y pronóstico del cáncer, algunos estudios se han enfocado en intentar inhibir selectivamente ciertas vías metabólicas, como el catabolismo de glucosa, para privar las células cancerosas de sus necesidades metabólicas básicas y así interferir con el crecimiento tumoral (65). Dado que la glicólisis cumple un rol importante en el desarrollo de células cancerosas, tiene sentido intentar eliminarlas mediante un enfoque anti-glicolítico especializado (50). Entender el rol de las enzimas glicolíticas y sus funciones no-glicolíticas, es esencial para continuar explorando potenciales oportunidades terapéuticas (51).

Los casos de CCR siguen aumentando cada año, especialmente en adultos jóvenes, debido a la obesidad. Futuros estudios sobre los genes de catabolismo de glucosa y sus niveles de metilación ayudarán a confirmar y validar los resultados presentados en esta tesis que son de interés en el manejo de pacientes con CCR. Esta tesis puede ser útil para futuros estudios que analicen la progresión y plasticidad del metabolismo en los tumores malignos, que permitirían medir los efectos que tienen los cambios en el metabolismo de

la glucosa y cómo pueden afectar la sobrevida global y la respuesta al tratamiento (42,94,98).

9. Conclusiones

1. Se demuestra que un aumento en el IMC se asocia con cambios en la expresión génica de un grupo de reguladores del catabolismo de la glucosa en el CCR, incluidos *ACO2*, *PGAM1* y *TPII*.
2. Los cambios de expresión del gen *PGAM1*, se asocia y tiene posibles repercusiones con la sobrevida global en pacientes con CCR.
3. Los cambios en los niveles de expresión del gen *OGDHL* y cambios en la metilación de promotores de los genes *ACO2* y *PGAM1* se asocian con la respuesta al tratamiento primario en pacientes con CCR.
4. La metodología empleada en el estudio, utilizando bases de datos secundarios, permite analizar cohortes de gran tamaño.

10. Limitaciones y recomendaciones

10.1 Limitaciones

- Las bases de datos no cuentan con la información sobre qué tipo de tratamiento (nombre de la molécula o terapia) que se utilizó en cada paciente para realizar un análisis más detallado.
- No se cuenta con otros valores antropométricos (circunferencia de cintura o perímetro abdominal) ni con valores bioquímicos (glucosa, lactato, entre otros) para ser utilizados como indicadores adicionales en el análisis.
- La categorización del IMC no permite identificar valores extremos ni anomalías las cuales podrías afectar el resultado, ya que se podría tener participantes con valores en las distintas categorías de obesidad (tipo I, II y III).
- La dicotomización de la variable "Respuesta al tratamiento primario" puede generar sesgo en el análisis porque las categorías de la variable agrupadas en "Remisión incompleta" presentan distintos estadios de remisión.
- Al ser un estudio observacional, los datos presentados no pueden ser extrapolados.

- Las muestras del estudio TCGA-COADREAD provienen de un mismo paciente, por lo cual las muestras del tejido normal pueden ser influenciadas por el microambiente tumoral.

10.2 Recomendaciones

- Se recomienda para estudios posteriores evaluar la obesidad con la expresión génica y la metilación de la región promotora en distintas cohortes para corroborar lo reportado en el presente estudio.
- Se recomienda analizar la metilación de otras regiones génicas (no promotores) de genes involucrados en el metabolismo de glucosa para analizar su comportamiento y ver si están asociadas a la obesidad y a la expresión génica.
- Adicionalmente, se recomienda realizar un análisis de sobrevida global en dichos genes con cohortes de mayor tamaño.
- De igual manera, se recomienda hacer la validación de los resultados obtenidos en este estudio *in-silico*, es decir simulaciones computarizadas, como un estudio posterior.

Los resultados mostrados en esta investigación son basados en la data generada por la Red de Investigación de TCGA: <https://www.cancer.gov/tcga>.

11. Referencias Bibliográficas

1. GLOBOCAN. Cancer today [Internet]. 2021 [citado 7 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. di Martino E, Smith L, Bradley SH, Hemphill S, Wright J, Renzi C, et al. Incidence trends for twelve cancers in younger adults—a rapid review. *Br J Cancer*. 7 de febrero de 2022;1–13.
3. Wu CWK, Lui RN. Early-onset colorectal cancer: Current insights and future directions. *World J Gastrointest Oncol*. 1 de enero de 2022;14(1):230–41.
4. Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging*. 2016;11:967–76.
5. Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, et al. Obesity and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review of Prospective Studies. *PLoS ONE*. 17 de enero de 2013;8(1):e53916.
6. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control*. 1 de junio de 2013;24(6):1207–22.
7. Soltani G, Poursheikhani A, Yassi M, Hayatbakhsh A, Kerachian M, Kerachian MA. Obesity, diabetes and the risk of colorectal adenoma and cancer. *BMC Endocr Disord*. 29 de octubre de 2019;19(1):113.
8. De Palma FDE, D'Argenio V, Pol J, Kroemer G, Maiuri MC, Salvatore F. The Molecular Hallmarks of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer. *Cancers*. 20 de julio de 2019;11(7):E1017.
9. IntOGen. IntOGen - Cancer driver mutations in Colorectal adenocarcinoma [Internet]. 2020 [citado 7 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.intogen.org/search?cancer=COREAD>
10. Harada S, Morlote D. Molecular Pathology of Colorectal Cancer. *Adv Anat Pathol*. enero de 2020;27(1):20–6.
11. Müller MF, Ibrahim AEK, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch*. 2016;469:125–34.
12. Pfeifer GP. Defining Driver DNA Methylation Changes in Human Cancer. *Int J Mol Sci*. abril de 2018;19(4):1166.
13. Ahn JB, Chung WB, Maeda O, Shin SJ, Kim HS, Chung HC, et al. DNA methylation predicts recurrence from resected stage III proximal colon cancer. *Cancer*. 2011;117(9):1847–54.
14. NIH. Colorectal Cancer Treatment | SEER Training [Internet]. [citado 20 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.training.seer.cancer.gov/colorectal/treatment/>
15. La Vecchia S, Sebastián C. Metabolic pathways regulating colorectal cancer initiation and progression. *Semin Cell Dev Biol*. 1 de febrero de 2020;98:63–70.
16. WHO. Obesity and overweight [Internet]. 2021 [citado 30 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
17. INEI. Enfermedad no transmisibles y trasmisibles, 2020 [Internet]. 2020 [citado 30 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.inei.gob.pe/prensa/noticias/el-399-de-peruanos-de-15-y-mas-anos-de-edad-tiene-al-menos-una-comorbilidad-12903/>
18. Ayers D, Boughanem H, Macías-González M. Epigenetic Influences in the Obesity/Colorectal Cancer Axis: A Novel Theragnostic Avenue. *J Oncol*. 17 de marzo de 2019;2019:7406078.

19. Pasca AJ, Montero JC. El corazón del obeso [Internet]. *Inter Médica*; 2014 [citado 15 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://up-rid2.up.ac.pa:8080/xmlui/handle/123456789/1417>
20. Health NRC (US) C on D and. Obesity and Eating Disorders [Internet]. *Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk*. National Academies Press (US); 1989 [citado 15 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK218733/>
21. Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ, González-Jurado JA, Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ, González-Jurado JA. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev Chil Nutr*. 2017;44(3):226–33.
22. Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*. enero de 2015;64(1):131–45.
23. Wagner M, Samdal Steinskog ES, Wiig H. Adipose tissue macrophages: the inflammatory link between obesity and cancer? *Expert Opin Ther Targets*. 3 de abril de 2015;19(4):527–38.
24. Gutiérrez Salmerón M, Chocarro Calvo A, García Martínez JM, Vieja A de la, García Jiménez C. Bases epidemiológicas y mecanismos moleculares implicados en las asociaciones de obesidad y diabetes con cáncer. *Endocrinol Diabetes Nutr Ed Impr*. 2017;109–17.
25. Fonseca JDS, Farias RAQ. Obesidad y cáncer: fisiopatología y evidencia epidemiológica. *Rev Médica Risaralda*. 21 de diciembre de 2016;22(2):91–7.
26. Saetang J, Boonpipattanapong T, Palanusont A, Maneechay W, Sangkhathat S. Alteration of Leptin and Adiponectin in Multistep Colorectal Tumorigenesis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(4):2119–23.
27. Done JZ, Fang SH. Young-onset colorectal cancer: A review. *World J Gastrointest Oncol*. 15 de agosto de 2021;13(8):856–66.
27. Tollefsbol T. *Cancer Epigenetics - 1st Edition*. 2009.
29. Day JJ. New approaches to manipulating the epigenome. *Dialogues Clin Neurosci*. septiembre de 2014;16(3):345–57.
30. Horniblow RD, Pathak P, Balacco DL, Acharjee A, Lles E, Gkoutos G, et al. Iron-mediated epigenetic activation of NRF2 targets. *J Nutr Biochem*. 1 de marzo de 2022;101:108929.
31. Rivas-Domínguez A, Pastor N, Martínez-López L, Colón-Pérez J, Bermúdez B, Orta ML. The Role of DNA Damage Response in Dysbiosis-Induced Colorectal Cancer. *Cells*. agosto de 2021;10(8):1934.
32. Woo V, Alenghat T. Epigenetic regulation by gut microbiota. *Gut Microbes*. 14(1):2022407.
33. Yang Y, Du L, Shi D, Kong C, Liu J, Liu G, et al. Dysbiosis of human gut microbiome in young-onset colorectal cancer. *Nat Commun*. 19 de noviembre de 2021;12(1):6757.
34. Uribe Yunda DF, Cortes Mancera FM. Metilación del ADN: implicaciones en carcinogénesis. *Rev Cuba Investig Bioméd*. marzo de 2014;33(1):81–93.
35. Frigola J, Solé X, Paz MF, Moreno V, Esteller M, Capellà G, et al. Differential DNA hypermethylation and hypomethylation signatures in colorectal cancer. *Hum Mol Genet*. 15 de enero de 2005;14(2):319–26.
36. Kulis M, Esteller M. DNA methylation and cancer. *Adv Genet*. 2010;70:27–56.
37. Samblas M, Milagro FI, Martínez A. DNA methylation markers in obesity, metabolic syndrome, and weight loss. *Epigenetics*. 4 de mayo de 2019;14(5):421–44.

38. de Mello VDF. Full article: DNA methylation in obesity and type 2 diabetes [Internet]. 2014 [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07853890.2013.857259>
39. Soubry A, Schildkraut JM, Murtha A, Wang F, Huang Z, Bernal A, et al. Paternal obesity is associated with IGF2 hypomethylation in newborns: results from a Newborn Epigenetics Study (NEST) cohort. *BMC Med.* 6 de febrero de 2013;11:29.
40. Crujeiras AB, Morcillo S, Diaz-Lagares A, Sandoval J, Castellano-Castillo D, Torres E, et al. Identification of an epismature of human colorectal cancer associated with obesity by genome-wide DNA methylation analysis. *Int J Obes.* enero de 2019;43(1):176–88.
41. Dong L, Ma L, Ma GH, Ren H. Genome-wide Analysis Reveals DNA Methylation Alterations in Obesity Associated with High Risk of Colorectal Cancer. *Sci Rep.* diciembre de 2019;9(1):5100.
42. Varghese E, Samuel SM, Lišková A, Samec M, Kubatka P, Büsselberg D. Targeting Glucose Metabolism to Overcome Resistance to Anticancer Chemotherapy in Breast Cancer. *Cancers.* 12 de agosto de 2020;12(8):2252.
43. Fang S, Fang X. Advances in glucose metabolism research in colorectal cancer. *Biomed Rep.* septiembre de 2016;5(3):289–95.
44. Koppenol WH, Bounds PL, Dang CV. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat Rev Cancer.* mayo de 2011;11(5):325–37.
45. Wang G, Wang JJ, Yin PH, Xu K, Wang YZ, Shi F, et al. New strategies for targeting glucose metabolism-mediated acidosis for colorectal cancer therapy. *J Cell Physiol.* 2019;234(1):348–68.
46. Li XL, Zhou J, Chen ZR, Chng WJ. p53 mutations in colorectal cancer- molecular pathogenesis and pharmacological reactivation. *World J Gastroenterol WJG.* 7 de enero de 2015;21(1):84–93.
47. Zhong X, He X, Wang Y, Hu Z, Huang H, Zhao S, et al. Warburg effect in colorectal cancer: the emerging roles in tumor microenvironment and therapeutic implications. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol.* 1 de noviembre de 2022;15(1):160.
48. Jiang M, Liu S, Lin J, Hao W, Wei B, Gao Y, et al. A pan-cancer analysis of molecular characteristics and oncogenic role of hexokinase family genes in human tumors. *Life Sci.* 1 de enero de 2021;264:118669.
49. Andreucci E, Peppicelli S, Carta F, Brisotto G, Biscontin E, Ruzzolini J, et al. Carbonic anhydrase IX inhibition affects viability of cancer cells adapted to extracellular acidosis. *J Mol Med Berl Ger.* diciembre de 2017;95(12):1341–53.
50. Hamanaka RB, Chandel NS. Targeting glucose metabolism for cancer therapy. *J Exp Med.* 13 de febrero de 2012;209(2):211–5.
51. Ganapathy-Kanniappan S, Geschwind JFH. Tumor glycolysis as a target for cancer therapy: progress and prospects. *Mol Cancer.* 3 de diciembre de 2013;12(1):152.
52. American institute for Cancer Research. Body fatness and weight gain and the risk of cancer. 2018;142.
53. Casanello P, Krause BJ, Castro-Rodríguez JA, Uauy R. Epigenética y obesidad. *Rev Chil Pediatría.* octubre de 2016;87(5):335–42.
54. Zhu X, Xuan Z, Chen J, Li Z, Zheng S, Song P. How DNA methylation affects the Warburg effect. *Int J Biol Sci.* 2020;16(12):2029–41.
55. Vaiopoulos AG, Athanasoula KCh, Papavassiliou AG. Epigenetic modifications in colorectal cancer: Molecular insights and therapeutic challenges. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 1 de julio de 2014;1842(7):971–80.
56. Lin J, Xia L, Liang J, Han Y, Wang H, Oyang L, et al. The roles of glucose

- metabolic reprogramming in chemo- and radio-resistance. *J Exp Clin Cancer Res.* 23 de mayo de 2019;38(1):218.
57. Offermans K, Jenniskens JC, Simons CC, Samarska I, Fazzi GE, Smits KM, et al. Expression of proteins associated with the Warburg-effect and survival in colorectal cancer. *J Pathol Clin Res.* 2022;8(2):169–80.
58. Lee JH, Jung S, Park WS, Choe EK, Kim E, Shin R, et al. Prognostic nomogram of hypoxia-related genes predicting overall survival of colorectal cancer—Analysis of TCGA database. *Sci Rep.* 12 de febrero de 2019;9(1):1803.
59. Du L, Li J, Lei L, He H, Chen E, Dong J, et al. High Vimentin Expression Predicts a Poor Prognosis and Progression in Colorectal Cancer: A Study with Meta-Analysis and TCGA Database. *BioMed Res Int.* 31 de mayo de 2018;2018:e6387810.
60. Yeo H, Betel D, Abelson JS, Zheng XE, Yantiss R, Shah MA. Early-onset Colorectal Cancer is Distinct From Traditional Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 1 de diciembre de 2017;16(4):293–299.e6.
61. Muzny DM, Bainbridge MN, Chang K, Dinh HH, Drummond JA, Fowler G, et al. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature.* julio de 2012;487(7407):330–7.
62. Yuan YC, Wu X, Warden C. Optimal Calculation of RNA-Seq Fold-Change Values. *Int J Comput Bioinforma Silico Model.* 15 de noviembre de 2013;2.
63. Weisenberger CDJ, Laird PW. Comprehensive DNA Methylation Analysis on the Illumina® Infinium® Assay Platform. :4.
64. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 4 de marzo de 2011;144(5):646–74.
65. Abdel-Wahab AF, Mahmoud W, Al-Harizy RM. Targeting glucose metabolism to suppress cancer progression: prospective of anti-glycolytic cancer therapy. *Pharmacol Res.* 1 de diciembre de 2019;150:104511.
66. Pfeiffer T, Schuster S, Bonhoeffer S. Cooperation and competition in the evolution of ATP-producing pathways. *Science.* 20 de abril de 2001;292(5516):504–7.
67. Gaude E, Frezza C. Defects in mitochondrial metabolism and cancer. *Cancer Metab.* 17 de julio de 2014;2:10.
68. Wu Q, Yan T, Chen Y, Chang J, Jiang Y, Zhu D, et al. Integrated Analysis of Expression and Prognostic Values of Acyl-CoA Dehydrogenase short-chain in Colorectal Cancer. *Int J Med Sci.* 7 de septiembre de 2021;18(16):3631–43.
69. Li F, Gao C, Yan P, Zhang M, Wang Y, Hu Y, et al. EGCG Reduces Obesity and White Adipose Tissue Gain Partly Through AMPK Activation in Mice. *Front Pharmacol [Internet].* 2018 [citado 17 de mayo de 2023];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.01366>
70. Isidor MS, Dong W, Servin-Urbe RI, Villarroel J, Altıntaş A, Ayala-Summano JT, et al. Insulin resistance rewires the metabolic gene program and glucose utilization in human white adipocytes. *Int J Obes.* marzo de 2022;46(3):535–43.
71. Fothergill-Gilmore LA, Watson HC. The phosphoglycerate mutases. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol.* 1989;62:227–313.
72. Li N, Liu X. Phosphoglycerate Mutase 1: Its Glycolytic and Non-Glycolytic Roles in Tumor Malignant Behaviors and Potential Therapeutic Significance. *OncoTargets Ther.* 27 de febrero de 2020;13:1787–95.
73. Lei Y, Huang K, Gao C, Lau QC, Pan H, Xie K, et al. Proteomics Identification of ITGB3 as a Key Regulator in Reactive Oxygen Species-induced Migration and Invasion of Colorectal Cancer Cells. *Mol Cell Proteomics MCP.* octubre de 2011;10(10):M110.005397.

74. Lei P, Wang W, Sheldon M, Sun Y, Yao F, Ma L. Role of Glucose Metabolic Reprogramming in Breast Cancer Progression and Drug Resistance. *Cancers*. enero de 2023;15(13):3390.
75. Tan Y, Zhou X, Gong Y, Gou K, Luo Y, Jia D, et al. Biophysical and biochemical properties of PHGDH revealed by studies on PHGDH inhibitors. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 31 de diciembre de 2021;79(1):27.
76. Mattaini KR, Sullivan MR, Vander Heiden MG. The importance of serine metabolism in cancer. *J Cell Biol*. 1 de agosto de 2016;214(3):249–57.
77. Pekel G, Ari F. Therapeutic Targeting of Cancer Metabolism with Triosephosphate Isomerase. *Chem Biodivers*. 2020;17(5):e2000012.
78. Chen T, Huang Z, Tian Y, Wang H, Ouyang P, Chen H, et al. Role of triosephosphate isomerase and downstream functional genes on gastric cancer. *Oncol Rep*. 1 de septiembre de 2017;38(3):1822–32.
79. Roth U, Razawi H, Hommer J, Engelmann K, Schwientek T, Müller S, et al. Differential expression proteomics of human colorectal cancer based on a syngeneic cellular model for the progression of adenoma to carcinoma. *PROTEOMICS*. 2010;10(2):194–202.
80. Lu Z, Meng L, Sun Z, Shi X, Shao W, Zheng Y, et al. Differentially Expressed Genes and Enriched Signaling Pathways in the Adipose Tissue of Obese People. *Front Genet*. 19 de mayo de 2021;12:620740.
81. Ganekal P, Vastrad B, Kavatagimath S, Vastrad C, Kotrashetti S. Bioinformatics and Next-Generation Data Analysis for Identification of Genes and Molecular Pathways Involved in Subjects with Diabetes and Obesity. *Medicina (Mex)*. febrero de 2023;59(2):309.
82. Howe LR, Subbaramaiah K, Hudis CA, Dannenberg AJ. Molecular pathways: adipose inflammation as a mediator of obesity-associated cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 de noviembre de 2013;19(22):6074–83.
83. Lakshminarasimhan R, Liang G. The Role of DNA Methylation in Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2016;945:151–72.
84. Baylin SB, Jones PA. A decade of exploring the cancer epigenome — biological and translational implications. *Nat Rev Cancer*. 23 de septiembre de 2011;11(10):726–34.
85. Irizarry RA, Ladd-Acosta C, Wen B, Wu Z, Montano C, Onyango P, et al. Genome-wide methylation analysis of human colon cancer reveals similar hypo- and hypermethylation at conserved tissue-specific CpG island shores. *Nat Genet*. febrero de 2009;41(2):178–86.
86. NIH. Definition of overall survival - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. 2011 [citado 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/overall-survival>
87. Hitosugi T, Zhou L, Elf S, Fan J, Kang HB, Seo JH, et al. Phosphoglycerate mutase 1 coordinates glycolysis and biosynthesis to promote tumor growth. *Cancer Cell*. 13 de noviembre de 2012;22(5):585–600.
88. Liu M, Li R, Wang M, Liu T, Zhou Q, Zhang D, et al. PGAM1 regulation of ASS1 contributes to the progression of breast cancer through the cAMP/AMPK/CEBPB pathway. *Mol Oncol*. agosto de 2022;16(15):2843–60.
89. Sharif F, Rasul A, Ashraf A, Hussain G, Younis T, Sarfraz I, et al. Phosphoglycerate mutase 1 in cancer: A promising target for diagnosis and therapy. *IUBMB Life*. 2019;71(10):1418–27.
90. Gao H, Yu B, Yan Y, Shen J, Zhao S, Zhu J, et al. Correlation of expression levels

- of ANXA2, PGAM1, and CALR with glioma grade and prognosis: Laboratory investigation. *J Neurosurg.* 1 de abril de 2013;118(4):846–53.
91. Jiao Y, Li Y, Fu Z, Hou L, Chen Q, Cai Y, et al. OGDHL Expression as a Prognostic Biomarker for Liver Cancer Patients. *Dis Markers.* 2019;2019:9037131.
92. Fedorova MS, Kudryavtseva AV, Lakunina VA, Snezhkina AV, Volchenko NN, Slavnova EN, et al. [Downregulation of OGDHL expression is associated with promoter hypermethylation in colorectal cancer]. *Mol Biol (Mosk).* 2015;49(4):678–88.
93. Dai W, Li Y, Sun W, Ji M, Bao R, Chen J, et al. Silencing of OGDHL promotes liver cancer metastasis by enhancing hypoxia inducible factor 1 α protein stability. *Cancer Sci.* 31 de enero de 2023;114(4):1309–23.
94. Johar D, Elmehrath AO, Khalil RM, Elberry MH, Zaky S, Shalabi SA, et al. Protein networks linking Warburg and reverse Warburg effects to cancer cell metabolism. *BioFactors Oxf Engl.* septiembre de 2021;47(5):713–28.
95. Wang Z, Zheng W, Chen Z, Wu S, Chang H, Cai M, et al. Pan-Cancer analysis shows that ACO2 is a potential prognostic and immunotherapeutic biomarker for multiple cancer types including hepatocellular carcinoma. *Front Oncol.* 30 de noviembre de 2022;12:1055376.
96. Wang P, Mai C, Wei Y li, Zhao J jing, Hu Y min, Zeng Z lei, et al. Decreased expression of the mitochondrial metabolic enzyme aconitase (ACO2) is associated with poor prognosis in gastric cancer. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* junio de 2013;30(2):552.
97. Zhang F, Ren C, Lau KK, Zheng Z, Lu G, Yi Z, et al. A network medicine approach to build a comprehensive atlas for the prognosis of human cancer. *Brief Bioinform.* 1 de noviembre de 2016;17(6):1044–59.
98. Zhu X, Chen HH, Gao CY, Zhang XX, Jiang JX, Zhang Y, et al. Energy metabolism in cancer stem cells. *World J Stem Cells.* 26 de junio de 2020;12(6):448–61.

12. Anexos

12.1 Anexo 1: Lista de genes del catabolismo de glucosa

Gen	Nombre de proteina
HK1	Hexoquinasa 1
HK2	Hexoquinasa 2
HK3	Hexoquinasa 3
HKDC1	Hexoquinasa HKDC1 (hexokinase domain containing 1)
GCK	Glucoquinasa/Hexoquinasa 4
ADPGK	Glucoquinasa dependiente de ADP
GPI	Glucosa-6-fosfato isomerasa
GPIHBP1	Glucosilfosfadiinositol
TALDO1	Transaldolasa
MPI	Manosa-6-fosfato isomerasa
PFKL	6-fosfofructoquinasa / fosfofructoquinasa dependiente de ATP
PFKM	6-fosfofructoquinasa / fosfofructoquinasa dependiente de ATP
PFKP	6-fosfofructoquinasa / fosfofructoquinasa dependiente de ATP
PFKFB1	6-fosfofructoquinasa / fosfofructoquinasa dependiente de ATP
ALDOA	Aldosa fructosa-bifosfato
ALDOB	Aldosa fructosa-bifosfato
ALDOC	Aldosa fructosa-bifosfato
TPI1	Isomerasa triosa-fosfato
GAPDH	Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa
GAPDHS	Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa
PGK1	Fosfoglicerato quinasa 1

PGK2	Fosfoglicerato quinasa 2
PGAM1	Fosfoglicerato mutasa 1
PGAM2	Fosfoglicerato mutasa 2
PGAM4	Fosfoglicerato mutasa 4
BPGM	Bifosfoglicerato mutasa
ENO1	Alfa-enolasa / enolasa 1
ENO2	Gamma-enolasa / enolasa 2
ENO3	Beta-enolasa / enolasa 3
PKLR	Piruvato quinasa PKLR
CS	Citrato sintasa
ACO1	Aconitasa hidratasa
ACO2	Aconitasa hidratasa
IDH1	Isocitrato deshidrogenasa (NADP+)
IDH2	Isocitrato deshidrogenasa (NADP+)
IDH3A	Isocitrato deshidrogenasa (NAD+)
IDH3B	Isocitrato deshidrogenasa (NAD+)
IDH3G	Isocitrato deshidrogenasa (NAD+)
OGDH	Oxoglutarato deshidrogenasa
OGDHL	Oxoglutarato deshidrogenasa L
DHTKD1	Probable Oxoglutarato deshidrogenasa componente E1
DLST	Succiniltransferasa de residuo de dihidrolipoililisisina del complejo 2-oxoglutarato deshidrogenasa
DLD	Dihidrolipoil deshidrogenasa
SUCLG1	Succinato CoA ligasa
SUCLG2	Succinato CoA ligasa
SDHA	Succinato deshidrogenasa (sub unidad flavoproteína)
SDHB	Succinato deshidrogenasa (sub unidad hierro-sulfuro)
SDHC	Succinato deshidrogenasa citocromo
FH	Fumarato hidratasa
MDH1	Malato deshidrogenasa (citoplasmática)

MDH2	Malato deshidrogenasa (mitocondrial)
MDH1B	Malato deshidrogenasa 1B

Anexo 2: Base de datos de pacientes para el análisis

Patient ID	Sample	histological_type	gender	weight	height	imc	Respuesta al tratamiento primario	Presencia de pólipos	OStime	Raza	Edad
TCGA-DM-A282	TCGA-DM-A282-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	44	153	18.8		NO	4233	white	60
TCGA-CM-6166	TCGA-CM-6166-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	45	153	19.22		NO	669	white	48
TCGA-A6-2676	TCGA-A6-2676-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	45.9	154.9	19.13	Complete Remission/Response	NO	1305	white	75
TCGA-NH-A5IV	TCGA-NH-A5IV-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	49.5	158.5	19.7	Complete Remission/Response	NO	588	black or african american	90
TCGA-D5-6533	TCGA-D5-6533-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	51	156	20.96	Complete Remission/Response	NO	775	white	68
TCGA-A6-2672	TCGA-A6-2672-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	51.5	157	20.89	Complete Remission/Response	NO	1419	white	82
TCGA-CA-5256	TCGA-CA-5256-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	52	160	20.31	Complete Remission/Response		379	asian	54
TCGA-AF-2691	TCGA-AF-2691-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	52.4	167.6	18.65	Complete Remission/Response	NO	1309	white	48
TCGA-CM-6168	TCGA-CM-6168-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	52.5	149	23.65		NO	395	black or african american	84
TCGA-A6-2680	TCGA-A6-2680-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	52.6	151	23.07	Complete Remission/Response	NO	1068	black or african american	72
TCGA-EI-6885	TCGA-EI-6885-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	53	164	19.71		NO	415	white	57
TCGA-CM-5349	TCGA-CM-5349-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	54.4	156	22.35		NO	915	white	68
TCGA-AF-2690	TCGA-AF-2690-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	54.5	160	21.29		NO	524	white	76
TCGA-F4-6459	TCGA-F4-6459-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	55	162	20.96		NO	262	white	61
TCGA-AU-6004	TCGA-AU-6004-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	55	160	21.48		NO	824	white	69
TCGA-CA-5254	TCGA-CA-5254-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	55	154	23.19	Complete Remission/Response		386	asian	42
TCGA-A6-2677	TCGA-A6-2677-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	55.2	160	21.56		NO	740	white	68
TCGA-DC-6155	TCGA-DC-6155-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	55.3	163	20.81		NO	425	white	31
TCGA-AF-2689	TCGA-AF-2689-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	55.5	163	20.89		NO	1201	white	41
TCGA-CA-5255	TCGA-CA-5255-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	56	172	18.93	Complete Remission/Response		376	asian	45
TCGA-F4-6807	TCGA-F4-6807-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	57	166	20.69	Complete Remission/Response	NO	1309	white	51
TCGA-G4-6588	TCGA-G4-6588-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	57	166	20.69		NO	796	white	58
TCGA-CA-6715	TCGA-CA-6715-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	57	158	22.83	Complete Remission/Response		383	asian	63
TCGA-G4-6302	TCGA-G4-6302-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	FEMALE	57	152.5	24.51		YES	2047	white	90
TCGA-D5-6538	TCGA-D5-6538-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	57	152	24.67		NO	521	white	79
TCGA-F4-6461	TCGA-F4-6461-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	57	151	25		NO	338	white	41
TCGA-A6-2683	TCGA-A6-2683-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	57.5	166.3	20.79		NO	504	white	57
TCGA-G4-6315	TCGA-G4-6315-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	58	170	20.07	Complete Remission/Response	YES	1883	white	66
TCGA-CA-6717	TCGA-CA-6717-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	MALE	58	168	20.55	Complete Remission/Response		388	asian	57
TCGA-CA-6716	TCGA-CA-6716-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	58	167	20.8	Complete Remission/Response		371	asian	65

TCGA-DM-A1D4	TCGA-DM-A1D4-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	59	171	20.18			2821	white	80
TCGA-AZ-6601	TCGA-AZ-6601-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	59	162	22.48	Progressive Disease		3042	white	68
TCGA-F4-6570	TCGA-F4-6570-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	59	159	23.34			188	white	78
TCGA-CM-6678	TCGA-CM-6678-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	59	157	23.94		NO	335	white	63
TCGA-CM-6164	TCGA-CM-6164-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	59	150	26.22		NO	883	white	46
TCGA-EI-6510	TCGA-EI-6510-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	59	150	26.22		NO	556	white	77
TCGA-DC-6154	TCGA-DC-6154-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	59.4	162	22.63		NO	365	white	57
TCGA-F4-6569	TCGA-F4-6569-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	60	180	18.52	Complete Remission/Response		1087	white	60
TCGA-D5-6531	TCGA-D5-6531-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	60	167	21.51			540	white	75
TCGA-EF-5831	TCGA-EF-5831-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	60	162	22.86			127	white	72
TCGA-F4-6805	TCGA-F4-6805-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	60	162	22.86	Complete Remission/Response	NO	1047	white	58
TCGA-D5-7000	TCGA-D5-7000-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	FEMALE	60	154	25.3		NO	312	white	79
TCGA-F5-6814	TCGA-F5-6814-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	61	175	19.92	Complete Remission/Response	NO	1131	white	57
TCGA-CA-6719	TCGA-CA-6719-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	61	172	20.62	Progressive Disease		435	asian	77
TCGA-EI-6512	TCGA-EI-6512-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	61	170	21.11		NO	538	white	64
TCGA-F4-6856	TCGA-F4-6856-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	MALE	61	160	23.83	Complete Remission/Response		1074	white	45
TCGA-A6-2686	TCGA-A6-2686-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	61.4	155	25.56	Complete Remission/Response	NO	1126	white	81
TCGA-AD-6899	TCGA-AD-6899-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	MALE	62	175	20.24	Complete Remission/Response	NO	176	white	84
TCGA-F4-6463	TCGA-F4-6463-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	MALE	62	174	20.48	Complete Remission/Response		1087	white	51
TCGA-F5-6465	TCGA-F5-6465-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	62	170	21.45	Complete Remission/Response	NO	1506	white	64
TCGA-DM-A1DA	TCGA-DM-A1DA-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	62	163	23.34			228	white	71
TCGA-DM-A0XD	TCGA-DM-A0XD-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	62	160	24.22		YES	743	white	65
TCGA-DC-5869	TCGA-DC-5869-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	62.4	170	21.59		NO	943	black or african american	62
TCGA-CA-6718	TCGA-CA-6718-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	63	168	22.32	Complete Remission/Response		306	asian	46
TCGA-D5-6539	TCGA-D5-6539-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	63	165	23.14			380	white	45
TCGA-DM-A280	TCGA-DM-A280-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	FEMALE	63	159	24.92		NO	236	white	70
TCGA-DC-6681	TCGA-DC-6681-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	63.1	151	27.67		NO	790	white	70
TCGA-A6-6782	TCGA-A6-6782-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	63.2	175	20.64	Complete Remission/Response	NO	617	white	82
TCGA-G4-6586	TCGA-G4-6586-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	63.2	152.1	27.32		NO	1089	white	73
TCGA-3L-AA1B	TCGA-3L-AA1B-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	63.3	173	21.15	Complete Remission/Response	YES	475	black or african american	61
TCGA-T9-A92H	TCGA-T9-A92H-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	63.9	180	19.72	Complete Remission/Response	NO	362	black or african american	82
TCGA-F5-6861	TCGA-F5-6861-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	64	162	24.39	Complete Remission/Response	NO	1160	white	60
TCGA-DY-A0XA	TCGA-DY-A0XA-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	64	159	25.32			3846	white	57
TCGA-A6-6780	TCGA-A6-6780-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	MALE	64.1	168	22.71	Complete Remission/Response	NO	612	white	74
TCGA-AF-3914	TCGA-AF-3914-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	64.2	172.7	21.53	Complete Remission/Response	NO		white	39
TCGA-AF-2692	TCGA-AF-2692-01		FEMALE	64.4	170	22.28		YES	412	white	54
TCGA-G4-6293	TCGA-G4-6293-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	64.5	150	28.67	Complete Remission/Response	YES	4051	white	49

TCGA-CM-5344	TCGA-CM-5344-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	64.9	156	26.67		YES	670	white	39
TCGA-DM-A1D0	TCGA-DM-A1D0-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	65	170	22.49			3974	white	79
TCGA-EI-6506	TCGA-EI-6506-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	65	162	24.77		NO	625	white	78
TCGA-DM-A1D8	TCGA-DM-A1D8-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	65	158	26.04			383	white	50
TCGA-D5-6535	TCGA-D5-6535-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	65	157	26.37		YES	460	white	80
TCGA-G4-6309	TCGA-G4-6309-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	65.4	176	21.11	Complete Remission/Response	YES	2600	black or african american	40
TCGA-G4-6625	TCGA-G4-6625-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	65.5	149	29.5		YES	2792	white	77
TCGA-CM-6161	TCGA-CM-6161-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	65.6	174	21.67		YES	457	white	36
TCGA-NH-A50V	TCGA-NH-A50V-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	65.9	167.6	23.46	Complete Remission/Response	NO	588	black or african american	69
TCGA-A6-2679	TCGA-A6-2679-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	65.9	165.1	24.18	Complete Remission/Response	NO	1366	white	73
TCGA-F4-6854	TCGA-F4-6854-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	66	170	22.84	Complete Remission/Response	NO	16	white	77
TCGA-EI-6508	TCGA-EI-6508-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	66	159	26.11		NO	636	white	48
TCGA-A6-A566	TCGA-A6-A566-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	FEMALE	66.1	160	25.82	Progressive Disease	NO	758	black or african american	55
TCGA-A6-A565	TCGA-A6-A565-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	FEMALE	66.7	150	29.64	Progressive Disease	YES	494	black or african american	34
TCGA-DM-A1HA	TCGA-DM-A1HA-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	67	163	25.22		YES	4000	white	82
TCGA-A6-2671	TCGA-A6-2671-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	67.2	182.8	20.11		NO	1331	white	85
TCGA-AF-6136	TCGA-AF-6136-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	67.2	161.3	25.83	Progressive Disease	NO	741	white	72
TCGA-AY-A54L	TCGA-AY-A54L-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	68	172	22.99	Complete Remission/Response	NO	525	black or african american	74
TCGA-AD-6895	TCGA-AD-6895-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	68	170	23.53	Complete Remission/Response	NO	763	white	84
TCGA-F5-6464	TCGA-F5-6464-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	68	159	26.9		NO	303	white	77
TCGA-AM-5821	TCGA-AM-5821-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	68	148	31.04			28	white	68
TCGA-AF-2687	TCGA-AF-2687-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	68.2	163	25.67	Complete Remission/Response	NO	1427	white	57
TCGA-QG-A5YX	TCGA-QG-A5YX-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	68.49	163	25.78	Complete Remission/Response	YES	1003	black or african american	61
TCGA-AD-6901	TCGA-AD-6901-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	69	170	23.88	Complete Remission/Response	NO	682	white	78
TCGA-EI-6511	TCGA-EI-6511-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	69	165	25.34		YES	482	white	52
TCGA-A6-5661	TCGA-A6-5661-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	69.1	170	23.91	Complete Remission/Response	YES	1020	black or african american	80
TCGA-DC-5337	TCGA-DC-5337-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	69.4	165	25.49		NO	792	white	69
TCGA-G4-6311	TCGA-G4-6311-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	69.9	173.5	23.22		NO	1199	white	80
TCGA-DM-A28C	TCGA-DM-A28C-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	70	180	21.6		YES	2475	white	74
TCGA-D5-6931	TCGA-D5-6931-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	70	178	22.09		NO	365	white	77
TCGA-F4-6806	TCGA-F4-6806-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	70	172	23.66	Complete Remission/Response	NO	1260	white	59
TCGA-DM-A1HB	TCGA-DM-A1HB-01	[Discrepancy]	MALE	70	168	24.8		NO	4126	white	75
TCGA-F4-6808	TCGA-F4-6808-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	70	166	25.4	Complete Remission/Response	NO	1024	white	54
TCGA-D5-5538	TCGA-D5-5538-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	70	165	25.71	Progressive Disease	NO	1661	white	60
TCGA-DY-A1DE	TCGA-DY-A1DE-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	70	160	27.34			3932	white	56

TCGA-A6-2684	TCGA-A6-2684-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	70.1	163	26.38		NO	1127	white	75
TCGA-A6-5664	TCGA-A6-5664-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	70.3	180.3	21.63		YES	672	black or african american	80
TCGA-G4-6307	TCGA-G4-6307-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	71	166	25.77		YES	1674	white	37
TCGA-AD-A5EJ	TCGA-AD-A5EJ-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	71	163	26.72		YES	0	black or african american	74
TCGA-CM-4752	TCGA-CM-4752-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	71.2	163	26.8	Complete Remission/Response	NO	396	black or african american	58
TCGA-CM-6171	TCGA-CM-6171-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	71.2	162	27.13		NO	427	white	77
TCGA-A6-2675	TCGA-A6-2675-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	71.3	160	27.85	Complete Remission/Response	NO	1321	white	78
TCGA-DC-6158	TCGA-DC-6158-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	71.7	160	28.01		NO	334	white	70
TCGA-DM-A285	TCGA-DM-A285-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	FEMALE	72	175	23.51		YES	179	white	71
TCGA-DM-A28A	TCGA-DM-A28A-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	72	172	24.34			805	white	78
TCGA-CM-6680	TCGA-CM-6680-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	72.4	150	32.18		NO	366	white	78
TCGA-EI-6883	TCGA-EI-6883-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	73	180	22.53		NO	350	white	63
TCGA-F4-6460	TCGA-F4-6460-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	73	168	25.86	Complete Remission/Response	NO	972	white	51
TCGA-EI-6884	TCGA-EI-6884-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	73	166	26.49		NO	328	white	71
TCGA-D5-6920	TCGA-D5-6920-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	73	160	28.52		NO	377	white	77
TCGA-NH-A50T	TCGA-NH-A50T-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	73.5	160	28.71	Complete Remission/Response	NO	553	black or african american	68
TCGA-NH-A8F8	TCGA-NH-A8F8-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	74	172.7	24.81		NO	511	black or african american	79
TCGA-AF-A56L	TCGA-AF-A56L-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	74.3	159	29.39	Complete Remission/Response	NO	2007	black or african american	48
TCGA-AH-6903	TCGA-AH-6903-01	Rectal Mucinous Adenocarcinoma	MALE	74.8	183	22.34	Complete Remission/Response	NO	592	white	46
TCGA-DM-A1D7	TCGA-DM-A1D7-01	[Discrepancy]	MALE	75	175	24.49			405	white	82
TCGA-D5-5537	TCGA-D5-5537-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	75	168	26.57	Complete Remission/Response	YES	1381	white	83
TCGA-D5-6932	TCGA-D5-6932-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	75	168	26.57		YES	346	white	69
TCGA-DM-A1DB	TCGA-DM-A1DB-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	75	167	26.89			1348	white	68
TCGA-DY-A1DF	TCGA-DY-A1DF-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	75	156	30.82			734	white	73
TCGA-DM-A28E	TCGA-DM-A28E-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	75	150	33.33		YES	3648	white	72
TCGA-5M-AATE	TCGA-5M-AATE-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	75.4	177	24.07	Progressive Disease	NO	1200	black or african american	76
TCGA-CM-6163	TCGA-CM-6163-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	75.8	179	23.66		YES	427	white	74
TCGA-D5-6927	TCGA-D5-6927-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	76	177	24.26		NO	287	white	34
TCGA-A6-5667	TCGA-A6-5667-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	76	175	24.82	Complete Remission/Response	NO	887	white	40
TCGA-F5-6702	TCGA-F5-6702-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	76	172	25.69	Progressive Disease	NO	452	white	71
TCGA-A6-5656	TCGA-A6-5656-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	76.6	179	23.91	Complete Remission/Response	NO	1001	white	74
TCGA-CM-4747	TCGA-CM-4747-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	76.7	188	21.7		YES	761	white	47
TCGA-F5-6863	TCGA-F5-6863-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	77	166	27.94		NO	361	white	71
TCGA-A6-A56B	TCGA-A6-A56B-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	77.2	180	23.83	Complete Remission/Response	YES	1711	black or african american	57

TCGA-A6-2685	TCGA-A6-2685-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	77.3	171	26.44		NO	1133	black or african american	48
TCGA-G5-6235	TCGA-G5-6235-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	77.6	169	27.17		NO	1696	white	72
TCGA-CM-5862	TCGA-CM-5862-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	77.6	162.5	29.39		YES	153	white	80
TCGA-CM-6172	TCGA-CM-6172-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	77.6	151	34.03		NO	335	white	70
TCGA-EI-6513	TCGA-EI-6513-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	78	175	25.47		YES	497	white	59
TCGA-DM-A28K	TCGA-DM-A28K-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	MALE	78	174	25.76			2988	white	75
TCGA-F5-6864	TCGA-F5-6864-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	78	157	31.64			379	white	74
TCGA-AF-A56N	TCGA-AF-A56N-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	78.1	165.1	28.65	Complete Remission/Response	NO	360	black or african american	47
TCGA-AD-6548	TCGA-AD-6548-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	78.6	157.5	31.69	Complete Remission/Response	YES	650	white	81
TCGA-A6-6140	TCGA-A6-6140-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	78.9	177.8	24.96	Complete Remission/Response	NO	734	white	62
TCGA-A6-2681	TCGA-A6-2681-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	79.6	170.1	27.51	Complete Remission/Response	NO	1387	white	73
TCGA-D5-6537	TCGA-D5-6537-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	80	176	25.83		YES	146	white	64
TCGA-EI-6917	TCGA-EI-6917-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	80	176	25.83		NO	531	white	33
TCGA-G4-6627	TCGA-G4-6627-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	80	176	25.83	Complete Remission/Response	YES	2275	white	84
TCGA-DM-A1D6	TCGA-DM-A1D6-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	MALE	80	173	26.73			1518	white	88
TCGA-D5-6929	TCGA-D5-6929-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	80	167	28.69		NO	408	white	49
TCGA-F4-6855	TCGA-F4-6855-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	80	167	28.69	Complete Remission/Response	NO	1442	white	70
TCGA-F5-6571	TCGA-F5-6571-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	80	166	29.03	Complete Remission/Response	NO	1288	white	62
TCGA-CM-5341	TCGA-CM-5341-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	80.2	145	38.15	Complete Remission/Response	NO	884	white	82
TCGA-CM-6674	TCGA-CM-6674-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	80.7	167	28.94		NO	394	white	39
TCGA-D5-5541	TCGA-D5-5541-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	81	170	28.03	Complete Remission/Response	NO	1701	white	63
TCGA-EI-6509	TCGA-EI-6509-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	82	178	25.88		NO	517	white	53
TCGA-D5-6926	TCGA-D5-6926-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	82	175	26.78		NO	275	white	65
TCGA-DC-6683	TCGA-DC-6683-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	82.6	183	24.66		NO	762	white	43
TCGA-DM-A28F	TCGA-DM-A28F-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	83	182	25.06		YES	1094	white	73
TCGA-D5-5540	TCGA-D5-5540-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	83	175	27.1	Complete Remission/Response	NO	1706	white	73
TCGA-D5-6922	TCGA-D5-6922-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	83	175	27.1		NO	308	white	76
TCGA-D5-5539	TCGA-D5-5539-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	MALE	83	168	29.41			596	white	60
TCGA-NH-A6GB	TCGA-NH-A6GB-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	83	167.6	29.55	Progressive Disease	NO	476	black or african american	71
TCGA-D5-6536	TCGA-D5-6536-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	83	165	30.49		NO	543	white	73
TCGA-AU-3779	TCGA-AU-3779-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	83	157	33.67		NO	441	white	80
TCGA-A6-4105	TCGA-A6-4105-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	83.3	180.3	25.62		YES	442	white	79
TCGA-A6-A567	TCGA-A6-A567-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	84	188	23.77		YES	1881	black or african american	56
TCGA-F4-6703	TCGA-F4-6703-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	84	172	28.39	Complete Remission/Response	NO	1456	white	64
TCGA-AZ-4615	TCGA-AZ-4615-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	84	170	29.07			1002	white	84
TCGA-G4-6314	TCGA-G4-6314-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	84.1	158.5	33.48		YES	1093	white	76

TCGA-QG-A5YW	TCGA-QG-A5YW-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	FEMALE	84.37	170	29.19	Complete Remission/Response	NO	896	black or african american	55
TCGA-AH-6643	TCGA-AH-6643-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	84.4	180.5	25.91	Complete Remission/Response	NO	1314	white	50
TCGA-A6-5662	TCGA-A6-5662-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	84.4	180	26.05		NO	718	white	46
TCGA-CM-4743	TCGA-CM-4743-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	84.4	167	30.26	Complete Remission/Response	NO	701	white	69
TCGA-A6-3808	TCGA-A6-3808-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	84.5	180.3	25.99		NO	1014	white	73
TCGA-CM-4750	TCGA-CM-4750-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	84.5	173	28.23	Complete Remission/Response	YES	244	white	34
TCGA-D5-6541	TCGA-D5-6541-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	85	174	28.08			474	white	49
TCGA-F5-6813	TCGA-F5-6813-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	85	174	28.08		NO	598	white	70
TCGA-DM-A0XF	TCGA-DM-A0XF-01	[Discrepancy]	FEMALE	85	170	29.41			1162	white	68
TCGA-DM-A288	TCGA-DM-A288-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	MALE	85	170	29.41			427	white	68
TCGA-D5-6924	TCGA-D5-6924-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	85	165	31.22		NO	435	white	68
TCGA-AF-3400	TCGA-AF-3400-01	Rectal Mucinous Adenocarcinoma	MALE	85.4	177.8	27.01		YES	1049	white	54
TCGA-CM-5348	TCGA-CM-5348-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	85.5	163	32.18		YES	699	white	72
TCGA-A6-2674	TCGA-A6-2674-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	MALE	85.6	175.2	27.89	Complete Remission/Response	NO	1331	white	71
TCGA-CM-6170	TCGA-CM-6170-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	85.8	145	40.81		YES	457	white	73
TCGA-D5-6540	TCGA-D5-6540-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	MALE	86	186	24.86		YES	491	white	66
TCGA-EI-6881	TCGA-EI-6881-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	86	176	27.76		NO	499	white	60
TCGA-DY-A1DG	TCGA-DY-A1DG-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	86	175	28.08		YES	1566	white	75
TCGA-DM-A0X9	TCGA-DM-A0X9-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	86	170	29.76		YES	3641	white	71
TCGA-AY-6386	TCGA-AY-6386-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	86	153	36.74	Complete Remission/Response	YES	542	black or african american	66
TCGA-AY-A8YK	TCGA-AY-A8YK-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	86.1	185	25.16	Complete Remission/Response	NO	573	black or african american	44
TCGA-DC-6156	TCGA-DC-6156-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	86.1	175	28.11		NO	943	white	62
TCGA-AH-6897	TCGA-AH-6897-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	86.4	180.5	26.52	Complete Remission/Response	NO	804	white	48
TCGA-A6-6648	TCGA-A6-6648-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	87	182.8	26.04		NO	766	white	56
TCGA-DM-A28H	TCGA-DM-A28H-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	87	178	27.46			3561	white	50
TCGA-DC-4749	TCGA-DC-4749-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	87.1	179	27.18	Complete Remission/Response	NO	762	white	57
TCGA-A6-6781	TCGA-A6-6781-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	MALE	87.5	190.5	24.11	Complete Remission/Response	YES	598	white	43
TCGA-EI-7004	TCGA-EI-7004-01	Rectal Mucinous Adenocarcinoma	FEMALE	88	172	29.75		NO	257	white	37
TCGA-F5-6811	TCGA-F5-6811-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	88	165	32.32	Complete Remission/Response		979	white	72
TCGA-A6-6142	TCGA-A6-6142-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	88	162.5	33.33	Complete Remission/Response	NO	763	white	56
TCGA-F4-6809	TCGA-F4-6809-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	88	150	39.11		NO	403	white	52
TCGA-G4-6299	TCGA-G4-6299-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	88	130	52.07		NO	2268	white	69
TCGA-G4-6323	TCGA-G4-6323-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	88.4	171.5	30.06		NO	419	black or african american	50
TCGA-NH-A50U	TCGA-NH-A50U-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	MALE	88.5	172.7	29.67	Partial Remission/Response	YES	334	black or african american	42
TCGA-A6-6651	TCGA-A6-6651-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	88.5	162.6	33.47		YES	662	white	55
TCGA-D5-6530	TCGA-D5-6530-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	89	182	26.87		NO	621	white	53

TCGA-CM-6167	TCGA-CM-6167-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	89	174	29.4		YES	456	black or african american	57
TCGA-CM-4744	TCGA-CM-4744-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	89.7	183	26.78	Complete Remission/Response	YES	609	white	69
TCGA-CM-4748	TCGA-CM-4748-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	MALE	89.8	176	28.99	Complete Remission/Response	NO	792	white	53
TCGA-F5-6812	TCGA-F5-6812-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	90	188	25.46	Complete Remission/Response	NO	1110	white	67
TCGA-D5-6930	TCGA-D5-6930-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	MALE	90	184	26.58		YES	406	white	67
TCGA-DM-A28M	TCGA-DM-A28M-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	90	172	30.42			2895	white	63
TCGA-DM-A28G	TCGA-DM-A28G-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	90	170	31.14		YES	1849	white	75
TCGA-A6-6138	TCGA-A6-6138-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	90.7	185.4	26.39		YES	685	white	61
TCGA-A6-5665	TCGA-A6-5665-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	90.8	157	36.84		YES	671	white	84
TCGA-G4-6322	TCGA-G4-6322-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	MALE	90.9	182	27.44		YES	792	white	65
TCGA-A6-2670	TCGA-A6-2670-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	90.9	175.3	29.58		NO	775	white	45
TCGA-AD-6964	TCGA-AD-6964-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	91	183	27.17	Progressive Disease	NO	331	white	58
TCGA-AH-6544	TCGA-AH-6544-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	91	177.8	28.79	Stable Disease		1173	white	60
TCGA-G4-6628	TCGA-G4-6628-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	91	169	31.86	Complete Remission/Response	YES	2424	white	78
TCGA-A6-4107	TCGA-A6-4107-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	91.8	154	38.71	Complete Remission/Response	NO	987	white	57
TCGA-AF-4110	TCGA-AF-4110-01		MALE	92	188	26.03	Complete Remission/Response	YES	912	white	77
TCGA-D5-6532	TCGA-D5-6532-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	92	174	30.39			555	white	61
TCGA-NH-A6GA	TCGA-NH-A6GA-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	92	162.6	34.8	Progressive Disease	NO	302	black or african american	58
TCGA-EI-7002	TCGA-EI-7002-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	93	185	27.17		NO	364	white	58
TCGA-EF-5830	TCGA-EF-5830-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	93	182	28.08		NO	106	white	54
TCGA-A6-6137	TCGA-A6-6137-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	93	180.3	28.61	Complete Remission/Response	NO	824	white	55
TCGA-D5-6928	TCGA-D5-6928-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	MALE	93	174	30.72		NO	354	white	80
TCGA-AF-6672	TCGA-AF-6672-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	93.8	172.7	31.45	Progressive Disease	NO	748	white	43
TCGA-DC-4745	TCGA-DC-4745-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	93.8	165	34.45	Complete Remission/Response	NO	639	white	49
TCGA-CM-6675	TCGA-CM-6675-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	93.9	187	26.85		NO	397	black or african american	35
TCGA-D5-6534	TCGA-D5-6534-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	FEMALE	94	170	32.53	Complete Remission/Response	YES	1316	white	62
TCGA-A6-5660	TCGA-A6-5660-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	94.4	170	32.66	Complete Remission/Response	YES	888	black or african american	73
TCGA-AF-3911	TCGA-AF-3911-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	94.5	180.3	29.07	Complete Remission/Response	YES	1148	white	48
TCGA-A6-6650	TCGA-A6-6650-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	94.7	162.6	35.82		NO	627	black or african american	69
TCGA-AD-6965	TCGA-AD-6965-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	95	183	28.37	Complete Remission/Response		805	white	62
TCGA-G4-6317	TCGA-G4-6317-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	95.3	162	36.31		NO	1095	white	51
TCGA-A6-5666	TCGA-A6-5666-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	95.4	193	25.61	Complete Remission/Response	NO	995	white	78
TCGA-AF-3913	TCGA-AF-3913-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	95.5	180	29.48		YES	316	black or african american	60
TCGA-AD-6888	TCGA-AD-6888-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	96	183	28.67	Complete Remission/Response	YES	472	white	73
TCGA-A6-2678	TCGA-A6-2678-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	96.1	171	32.86	Complete Remission/Response	NO	1286	white	43
TCGA-A6-2682	TCGA-A6-2682-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	96.5	180	29.78		NO	424	white	70

TCGA-AF-5654	TCGA-AF-5654-01	Rectal Adenocarcinoma	FEMALE	96.6	165	35.48		NO	512	white	73
TCGA-A6-6141	TCGA-A6-6141-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	96.8	177.8	30.62			255	black or african american	31
TCGA-A6-6654	TCGA-A6-6654-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	97.4	173	32.54	Complete Remission/Response		726	white	65
TCGA-QG-A5Z2	TCGA-QG-A5Z2-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	97.5	183	29.11	Complete Remission/Response	YES	952	black or african american	61
TCGA-SS-A7HO	TCGA-SS-A7HO-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	97.5	167	34.96	Complete Remission/Response	NO	1829	black or african american	44
TCGA-G5-6233	TCGA-G5-6233-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	97.7	176.9	31.22		NO	556	white	74
TCGA-CM-4746	TCGA-CM-4746-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	98	175	32	Complete Remission/Response	YES	1126	black or african american	61
TCGA-AM-5820	TCGA-AM-5820-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	98	164	36.44		NO	14	white	59
TCGA-DM-A1D9	TCGA-DM-A1D9-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	98	153	41.86		YES	4270	white	67
TCGA-A6-6653	TCGA-A6-6653-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	98.3	182.8	29.42	Complete Remission/Response	NO	742	white	82
TCGA-A6-A5ZU	TCGA-A6-A5ZU-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	99.1	170	34.29	Complete Remission/Response	NO	293	black or african american	59
TCGA-5M-AAT6	TCGA-5M-AAT6-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	99.1	162	37.76	Progressive Disease	YES	290	black or african american	40
TCGA-CM-6677	TCGA-CM-6677-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	99.5	167	35.68		YES	337	white	75
TCGA-A6-5657	TCGA-A6-5657-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	99.6	172	33.67	Complete Remission/Response	NO	962	black or african american	65
TCGA-CM-5868	TCGA-CM-5868-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	99.8	171	34.13		NO	518	white	59
TCGA-AD-A5EK	TCGA-AD-A5EK-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	100	190	27.7	Complete Remission/Response	YES	500	black or african american	51
TCGA-G4-6321	TCGA-G4-6321-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	100	178.2	31.49		YES	672	white	60
TCGA-CM-6676	TCGA-CM-6676-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	100	165	36.73		NO	337	white	82
TCGA-D5-6898	TCGA-D5-6898-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	100	164	37.18		NO	229	white	51
TCGA-DC-6160	TCGA-DC-6160-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	100.1	175.4	32.54		YES	1339	white	68
TCGA-CM-6165	TCGA-CM-6165-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	100.7	189	28.19		NO	488	white	74
TCGA-CM-5860	TCGA-CM-5860-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	100.7	182	30.4		NO	974	white	44
TCGA-AY-4070	TCGA-AY-4070-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	100.8	160	39.37		NO	496	black or african american	50
TCGA-A6-3809	TCGA-A6-3809-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	FEMALE	102.1	160	39.88		YES	996	white	71
TCGA-G4-6310	TCGA-G4-6310-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	102.5	173	34.25	Complete Remission/Response	NO	1935	white	69
TCGA-CM-5864	TCGA-CM-5864-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	103	180	31.79		NO	457	white	60
TCGA-AY-A69D	TCGA-AY-A69D-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	103	165	37.83	Complete Remission/Response	NO	543	black or african american	55
TCGA-CM-5863	TCGA-CM-5863-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	FEMALE	103.4	150	45.96		NO	457	white	60
TCGA-A6-6649	TCGA-A6-6649-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	106	190	29.36	Complete Remission/Response	YES	735	white	66
TCGA-D5-6529	TCGA-D5-6529-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	106	176	34.22		NO	614	white	69
TCGA-CM-6679	TCGA-CM-6679-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	106.5	178	33.61		NO	306	white	58
TCGA-AD-6963	TCGA-AD-6963-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	107	193	28.73	Complete Remission/Response		834	white	58
TCGA-NH-A6GC	TCGA-NH-A6GC-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	FEMALE	107	165.1	39.25		NO	389	black or african american	66

TCGA-AF-2693	TCGA-AF-2693-01		MALE	107.6	180.3	33.1		NO	1155	white	75
TCGA-EI-6882	TCGA-EI-6882-01	Rectal Mucinous Adenocarcinoma	MALE	108	178	34.09		NO	262	white	59
TCGA-4T-AA8H	TCGA-4T-AA8H-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	FEMALE	108	167.6	38.45	Complete Remission/Response	NO	385	black or african american	42
TCGA-D5-6923	TCGA-D5-6923-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	109	187	31.17		NO	378	white	57
TCGA-CM-6162	TCGA-CM-6162-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	FEMALE	109	171	37.28		YES	365	white	48
TCGA-QG-A5YV	TCGA-QG-A5YV-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	109.2	173	36.49	Complete Remission/Response	NO	1301	black or african american	64
TC+264:287GA-CM-6169	TCGA-CM-6169-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	109.3	176	35.29		NO	396	black or african american	67
TCGA-A6-3807	TCGA-A6-3807-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	109.5	163	41.21		YES	1054	white	53
TCGA-G4-6306	TCGA-G4-6306-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	110	170	38.06		NO	1359	white	71
TCGA-CM-4751	TCGA-CM-4751-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	115	183	34.34	Complete Remission/Response	NO	822	white	62
TCGA-DC-6157	TCGA-DC-6157-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	116	185	33.89		NO	1581	black or african american	48
TCGA-A6-5659	TCGA-A6-5659-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	117.1	180	36.14	Complete Remission/Response	YES	926	white	82
TCGA-G5-6641	TCGA-G5-6641-01	Rectal Mucinous Adenocarcinoma	MALE	118.6	189.3	33.1		NO	804	white	67
TCGA-CM-5861	TCGA-CM-5861-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	122	164	45.36		NO	457	white	63
TCGA-A6-3810	TCGA-A6-3810-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	122.7	175	40.07	Complete Remission/Response	NO	1111	white	62
TCGA-RU-A8FL	TCGA-RU-A8FL-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	125	188	35.37	Partial Remission/Response	NO	1177	black or african american	51
TCGA-AY-A71X	TCGA-AY-A71X-01	Colon Adenocarcinoma	FEMALE	130	164	48.33	Complete Remission/Response	YES	588	black or african american	54
TCGA-4N-A93T	TCGA-4N-A93T-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	134	167.6	47.7	Stable Disease	YES	146	black or african american	67
TCGA-A6-6652	TCGA-A6-6652-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	137.6	185	40.2		YES	751	black or african american	59
TCGA-G4-6320	TCGA-G4-6320-01	Colon Adenocarcinoma	MALE	139.7	193	37.5		YES	804	white	73
TCGA-G5-6572	TCGA-G5-6572-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	140	185.4	40.73		NO	1432	white	56
TCGA-AF-A56K	TCGA-AF-A56K-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	145.5	182.5	43.69	Complete Remission/Response	NO	2635	black or african american	56
TCGA-F4-6704	TCGA-F4-6704-01	Colon Mucinous Adenocarcinoma	MALE	163	183	48.67		NO	47	american indian or alaska native	60
TCGA-DC-6682	TCGA-DC-6682-01	Rectal Adenocarcinoma	MALE	172.4	184	50.92		NO	762	white	57