Académico de la Universidad de O´Higgins junto con equipo internacional publican destacada investigación sobre mesotelioma, un raro cáncer al pulmón

El Dr. Alex Di Genova, desarrolló importante investigación sobre el cáncer mesotelioma provocado por el asbesto y prepara estudios para cáncer de mama en la Región de O'Higgins.

El cáncer ha sido catalogado por la Organización Mundial de la Salud como una de las principales causas de muerte en el mundo, tanto así que el año 2020 ocasionó el fallecimiento de casi 10 millones de personas. Expertos proyectan que para el año 2040, 16.5 millones de vidas humanas podrían perderse producto de esta enfermedad, en la cual células anormales del cuerpo se multiplican de manera descontrolada destruyendo tejido normal y las células tumorales no perecen como deberían. En Chile, actualmente el cáncer es la primera causa de muerte en la población.

Frente a esta realidad, la destacada revista científica internacional Natura Genetics, publicó un artículo sobre el estudio molecular del tumor mesotelioma pleural maligno (MPM), ocasionado por la exposición al asbesto, titulado "Multiomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies molecular axes and specialized tumor profiles driving intertumor heterogeneity", sobre la investigación desarrollada en Francia por el académico del Instituto de Ciencias de la Ingeniería (ICI) de la Universidad de O'Higgins (UOH), Dr. Alex Di Genova, mientras realizaba su segundo

postdoctorado en el equipo de genomas de cáncer raros (https://rarecancersgenomics.com/) en la International Agency for Research on Cancer (IARC).

El Dr. Alex Di Genova fue parte de la investigación que el grupo Rare Cancer Genomics de IARC, liderado por Dra. Lynnette Fernandez-Cuesta y el Dr. Matthieu Foll, realizó en base a 120 muestras de pacientes que padecían esta enfermedad, secuenciando por primera vez el genoma completo de estos tumores.

“Realizamos un estudio multi-ómico (integrando genoma, transcriptoma y epigenética) de 120 tumores de mesotelioma producidos por la exposición al asbesto con el objetivo de comprender la Interacción entre la biología funcional de MPM y su historia genómica, como también, brindar información sobre las variaciones observadas en el comportamiento clínico de los pacientes con MPM. Tradicionalmente los estudios genómicos de cáncer involucran la secuenciación genómica de tejido sano y tumoral, los cuales posteriormente se comparan para determinar las mutaciones somáticas. Como los tumores de MPM son raros (poco frecuentes), abordamos el desafío de estudiar pacientes para los cuales solo contábamos con tejido tumoral. Para resolver esta problemática, desarrollé un algoritmo basado en machine learning que nos permitió descubrir a muy alta precisión todas las mutaciones somáticas que estaban en estos tumores que no tenían el control normal del tejido”, explica el académico.

Dado que esta investigación implicaba el primer estudio que se realizaba a genoma completo de estos pacientes, el Dr. Di Genova señala que, desde el punto de vista científico, se tenía conocimiento que los genes driver de este cáncer, como BAP1, NF2 y RBFOX1, estaban mutados en un 25% de los casos, pero cuando integraron la nueva información, los nuevos tipos de mutaciones y el genoma completo, observaron que esa frecuencia podría aumentar hasta un 70%. “Había un 30% de casos que sin hacer genoma completo se perdían, que no se

sabía cuál era la mutación driver de ese tumor", aclara.

Sumado a lo anterior, el académico de la UOH enfatiza que otro de los grandes beneficios de secuenciar el genoma completo para su análisis, fue lograr describir por primera vez procesos mutacionales cuya existencia era desconocida en este tipo de tumor. "Por ejemplo, en un 25% de los tumores detectamos un proceso que se llama 'cromotripsis', que es una crisis a nivel de uno o dos cromosomas, donde ese cromosoma se reorganiza, generando una ventaja y permitiendo un desarrollo celular más acelerado. Eso es un proceso de evolución puntual que no se había descrito antes", puntualiza el científico.

La investigación también destaca por determinar la gran variabilidad en la historia genómica, de cómo se desarrolló el cáncer y mutaron los genes a lo largo de los años en los 120 pacientes. Sobre esta situación, el académico comenta que se dieron cuenta que "todos los pacientes tenían una historia genómica distinta, lo que implicaba que si tengo un solo tratamiento para los 120 pacientes, claramente no todos van a responder igual. Este tumor es muy agresivo y casi el 90% de los pacientes fallece el primer año de su detección y solamente el 5% llega a los 5 años, y parte de ello se debe a que la medicina convencional, no considera esta variable genómica en etapas de tratamiento".

Sobre cómo resolvieron esta variabilidad, señala que debieron construir mapas moleculares, integrando toda la información molecular y clínica de los pacientes, ante lo cual detectaron que todos los tumores eran una combinación de 3 perfiles específicos: "Por ejemplo, había un perfil que interactuaba con el sistema inmune y esos pacientes podrían tener potencialmente algún beneficio de la inmunoterapia. En resumen, la mayor implicancia de este trabajo fue descubrir una gran variabilidad, y detallar cuáles son los perfiles extremos de este tumor, lo que permitiría avanzar en tratamientos más personalizados para cada paciente", señala Di Genova.

Investigación del Cáncer de mama en O’Higgins

La Universidad de O’Higgins, en colaboración con el Hospital Regional de Rancagua (HRR), busca replicar el estudio realizado en Francia por el IARC, formando un equipo de investigadores/as multidisciplinario, liderado por el Dr. Di Genova, que realice una caracterización molecular del cáncer de mama y de vesícula.

“En la UOH ya tenemos la capacidad de secuenciar y analizar genomas completos de cáncer. Actualmente, en conjunto con el HRR, estamos realizando un estudio piloto en cáncer de mama, que es uno de los más frecuentes en nuestra Región, para investigar cuáles son los genes que están contribuyendo a la aparición temprana de este cáncer en las mujeres. Tenemos una cohorte de 100 pacientes que desarrollaron el tumor antes de los 40 años y si logramos determinar qué o cuáles genes están mutando con este estudio molecular, los especialistas podrían aplicar procedimientos preventivos para estos casos y mejorar su expectativa de vida”, señala el académico UOH.

Agrega, además, que espera realizar esta investigación también con el cáncer de vesícula que es frecuente en Chile, pero raro en el mundo.