

Académico participa en estudio internacional que propone nueva clasificación de tumores neuroendocrinos de pulmón

- *La investigación integró datos genómicos, transcriptómicos, epigenéticos, proteómicos e histológicos de una cohorte de 319 tumores. El trabajo identifica cuatro grupos moleculares y consolida a los supra-carcinoides como un tipo de tumor particularmente agresivo.*

Una investigación internacional publicada en la revista científica *Molecular Cancer* propone una nueva clasificación morfomolecular de los tumores neuroendocrinos de pulmón, también conocidos como carcinoides pulmonares. Los resultados permiten comprender con mayor precisión su diversidad biológica y abren nuevas posibilidades para mejorar su clasificación, pronóstico y futuro manejo clínico.

El trabajo, titulado “Deep molecular profiling of lung neuroendocrine tumours and supra-carcinoids”, contó con la participación del Dr. Alex Di Genova, académico del Instituto de Ciencias de la Ingeniería de la Universidad de O’Higgins (UOH), director del Centro UOH de Bioingeniería (CUBI) e investigador asociado al Centro de Modelamiento Matemático UMI-CNRS 2807. Su contribución se concentró en el procesamiento, análisis e interpretación de los datos genómicos y en el desarrollo de herramientas computacionales para su estudio.

La investigación forma parte de la red internacional

lungNENomics y reunió a especialistas en genómica, bioinformática, patología, oncología e inteligencia artificial de instituciones de distintos países.

Clasificación más allá de la histología

La clasificación clínica de los carcinoides pulmonares se basa principalmente en características observadas al microscopio, como el número de mitosis y la presencia o ausencia de necrosis. Estos criterios permiten distinguir entre tumores típicos y atípicos, pero no reflejan completamente sus diferencias biológicas ni explican por qué algunos presentan un comportamiento mucho más agresivo.

Para abordar este problema, el equipo estudió una cohorte de 319 tumores y combinó información proveniente de secuenciación del genoma completo, expresión génica, metilación del ADN, variantes pequeñas y estructurales, alteraciones en el número de copias, proteómica e imágenes histológicas. En muestras seleccionadas se incluyó además transcriptómica espacial, que permite observar la actividad de los genes en distintas regiones del tumor y estudiar la interacción de las células tumorales con su entorno.

La integración de estos datos confirmó la existencia de cuatro grupos moleculares con diferencias claras en sus alteraciones genómicas, expresión génica, morfología, características clínicas y microambiente tumoral. Esta clasificación explicó mejor la diversidad molecular entre pacientes que los criterios histológicos utilizados actualmente.

Supra-carcinoides

Uno de los resultados centrales fue la consolidación de los supra-carcinoides como un cuarto grupo molecular. Estos tumores habían sido descritos previamente en un número reducido de pacientes, pero el nuevo estudio permitió confirmar su existencia y caracterizarlos con mayor profundidad.

Aunque pueden presentar una apariencia histológica de bajo grado, los supra-carcinoides mostraron un comportamiento clínico y molecular más agresivo. Presentaron una mayor carga de mutaciones y alteraciones estructurales, mayor frecuencia de invasión pleural y una peor supervivencia. También exhibieron un microambiente enriquecido en células inmunes, particularmente macrófagos, y señales de interacción entre estas células y el tumor.

El análisis genómico de distintas regiones de un mismo tumor mostró además que los grupos moleculares tienden a definirse tempranamente y permanecen relativamente estables durante su evolución. Sin embargo, los resultados sugieren que algunos supra-carcinoides podrían originarse a partir de otros grupos, aunque estas transiciones serían poco frecuentes.

“Lo más interesante es que tumores que pueden parecer similares al microscopio presentan alteraciones genómicas y trayectorias evolutivas muy diferentes. Al integrar estas dimensiones podemos distinguir mejor su biología e identificar grupos agresivos que la clasificación convencional no siempre logra reconocer”, explica Alex Di Genova.

IA e investigación oncológica

La investigación también desarrolló modelos de aprendizaje profundo para analizar imágenes histológicas digitales completas. A partir de la morfología del tejido, estos modelos lograron reconocer los cuatro grupos moleculares con mayor precisión que los criterios histológicos convencionales. En combinación con un panel de marcadores de inmunohistoquímica, los resultados abren una vía para desarrollar métodos más accesibles de clasificación y evaluar, con la validación clínica necesaria, su futura incorporación al diagnóstico.

En la UOH, Di Genova lidera un programa de investigación desarrollado en el Centro UOH de Bioingeniería y el Laboratorio de Biología Computacional. Esta línea integra

genómica, transcriptómica, epigenómica, patología digital e inteligencia artificial para estudiar cánceres de alta incidencia en Chile, entre ellos los de vesícula biliar, colon y mama.

“Este trabajo se conecta directamente con las ideas que estamos desarrollando en la UOH. Nuestro objetivo no es solo aplicar clasificaciones construidas con datos de otras poblaciones, sino generar cohortes, modelos y herramientas propias que representen la diversidad genómica y clínica de los pacientes chilenos. Para ello, integramos variantes genómicas, expresión génica e imágenes histológicas con el fin de caracterizar subtipos tumorales y comprender su evolución”, explica el académico.

El programa articula las capacidades de secuenciación de SeqUOH, la infraestructura de cómputo de alto rendimiento KÜTRAL, la experiencia interdisciplinaria del CUBI y el Laboratorio de Biología Computacional. Estas capacidades permiten realizar en la UOH todo el proceso, desde la generación y el análisis de los datos hasta el desarrollo de modelos de inteligencia artificial. La participación en iniciativas internacionales como esta, fortalece una agenda de investigación concebida y liderada desde la UOH, orientada a desarrollar clasificaciones moleculares, biomarcadores y herramientas computacionales que puedan contribuir, al diagnóstico, pronóstico y selección de tratamientos para pacientes con cáncer en Chile.