

Investigadores detectan diferencias en tumores chilenos que las referencias genómicas internacionales no siempre capturan

En cáncer de vesícula biliar y colon, el equipo observa patrones distintos a los descritos en grandes estudios internacionales y analiza cuánto de esas diferencias podría relacionarse con la particular ancestría genética de la población chilena.

El cáncer no es igual en todas partes y las referencias genómicas con que se estudia e interpreta la enfermedad tampoco representan de la misma manera a todas las poblaciones. Un equipo de investigadores de la Universidad de O'Higgins (UOH), que ha secuenciado tumores de cerca de 300 pacientes chilenos, está observando diferencias frente a patrones descritos en grandes estudios internacionales, particularmente en cáncer de vesícula biliar y colon.

Una de las claves está en la particular composición genética de la población chilena, producto de una historia de mezcla principalmente entre ancestrías europea y nativa americana y, en menor proporción, africana. La ancestría genética corresponde a la huella que dejan en nuestro ADN las poblaciones de las que descendemos. Esa diversidad puede modificar la frecuencia con que aparecen determinadas variantes genéticas y también influir en cómo se configura el riesgo de algunas enfermedades. Por eso, utilizar únicamente referencias construidas mayoritariamente con otras poblaciones puede dejar fuera características relevantes para interpretar lo que ocurre en pacientes del país.

Para contar con una referencia más cercana a esa realidad, el equipo generó un genoma chileno ensamblado completamente y levantó una base de datos con las mutaciones observadas con mayor frecuencia en pacientes nacionales.

“Generamos el primer genoma chileno ensamblado completo, de telómero a telómero, distinto de la referencia actual, porque esta última se construyó con personas de Occidente. Nosotros usamos el genoma chileno para identificar mejor las variantes de riesgo en nuestros pacientes”, explica Carol Moraga, académica de la Universidad de O’Higgins y coordinadora de la iniciativa.

En términos simples, se trata de contar con una referencia genética construida a partir de población chilena para complementar aquellas que han sido desarrolladas principalmente con otros grupos y reconocer con mayor precisión las particularidades que aparecen en pacientes del país.

Las diferencias ya comienzan a verse en cánceres especialmente relevantes para Chile. En vesícula biliar, estudios realizados en el país han mostrado que tanto el riesgo como determinadas características moleculares se relacionan con la ancestría genética, incluida la nativa americana presente en una proporción importante de la población chilena.

Al comparar tumores de pacientes chilenos con grupos de pacientes estudiados en Corea e India, el equipo observó además diferencias compatibles con un comportamiento más agresivo en los casos nacionales. Es precisamente el tipo de característica que una referencia construida mayoritariamente con pacientes de otras poblaciones no necesariamente permite representar de la misma manera.

También están apareciendo señales en cáncer de colon. Allí los investigadores observan asociaciones entre la ancestría nativa americana y diferencias en la frecuencia de determinados

procesos mutacionales, aunque todavía estudian cuánto de esas variaciones puede explicarse por la composición genética de la población.

Entre las diferencias que está observando el equipo aparecen determinados perfiles moleculares con mayor frecuencia en pacientes chilenos que en grupos estudiados en otros países. En cáncer de vesícula biliar, por ejemplo, encontraron una mayor presencia de un perfil denominado proliferativo, mientras que en cáncer colorrectal aparece sobrerrepresentado un subtipo más agresivo conocido como CMS4. Ambos hallazgos refuerzan la necesidad de estudiar si los tumores de pacientes chilenos siguen patrones diferentes a los descritos en las grandes referencias internacionales.

El tema cobra especial relevancia en la Región de O'Higgins, donde trabaja el equipo y donde el cáncer de colon ha aumentado en los últimos años.

Buscan obtener más información desde una biopsia

En paralelo, los investigadores están explorando otra forma de acercar esa información a la práctica clínica. Hoy, conocer las mutaciones presentes en un tumor suele requerir secuenciar su genoma, un análisis costoso que casi nunca se realiza en la salud pública.

Por eso el equipo entrena modelos de inteligencia artificial capaces de buscar señales moleculares directamente en las imágenes de biopsias que los patólogos ya utilizan habitualmente para diagnosticar el cáncer.

Uno de los primeros modelos desarrollados busca anticipar desde la propia imagen si un tumor duplicó por completo su material genético, una señal asociada a cánceres más agresivos. El trabajo se encuentra actualmente en proceso de publicación científica.

“Desde la imagen queremos predecir cosas moleculares, como

mutaciones asociadas a peor pronóstico o a un tratamiento. La biopsia con imagen ya es parte de la práctica clínica; la secuenciación del genoma completo, no. Si logramos leer eso desde la imagen, ampliamos el universo de pacientes y la tecnología se vuelve mucho más democrática”, plantea Alex Di Genova, académico de la Universidad de O’Higgins e integrante del proyecto.

La posibilidad también podría ayudar a enfrentar uno de los problemas que existen actualmente en el sistema público. Las biopsias se revisan por orden de llegada y no cuentan con una priorización automática de acuerdo con su urgencia, mientras que el número de patólogos disponibles es limitado.

“Hoy no existe una priorización de las biopsias: los pacientes se atienden por orden de llegada y no por orden de urgencia. Y los patólogos, que son quienes diagnostican el cáncer, son muy pocos, sobre todo en los hospitales públicos”, advierte Moraga.

Herramientas capaces de ordenar casos según su gravedad o de medir automáticamente determinados marcadores podrían contribuir a que estos especialistas revisen más pacientes en menos tiempo. Los investigadores recalcan, sin embargo, que estos desarrollos todavía no reemplazan al patólogo ni a la secuenciación genética y aún no forman parte de la rutina clínica.

El trabajo se sustenta en infraestructura instalada en la Universidad de O’Higgins, que incluye un clúster de supercomputación de cerca de 1.700 núcleos y el primer biobanco de imágenes digitales de biopsias de la región, con más de mil placas correspondientes a alrededor de 500 pacientes con cáncer de mama y colon.

Este material fue levantado junto a la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Dr. Franco Ravera Zunino en el marco del proyecto “Supercomputación para innovación en Salud

Regional: HPC-UOH y HFRZ Juntos hacia la Medicina de Precisión”, financiado por el Gobierno Regional a través del Fondo de Innovación para la Competitividad (FIC).

Tras una primera etapa centrada en generar infraestructura y reunir información, el equipo comenzará ahora a integrar esos datos para avanzar hacia herramientas capaces de apoyar diagnósticos más precisos.

“Ahora que levantamos la infraestructura y las bases de datos, entramos en la etapa de predicción e integración, para llegar a un diagnóstico más preciso para cada paciente. La idea es que estos programas se sumen a la rutina del equipo de Anatomía Patológica del hospital”, adelanta Moraga.

A este trabajo se suma un fondo recientemente adjudicado para secuenciar cerca de 250 genomas de personas chilenas sanas, que permitirán contar con un grupo de comparación. El objetivo de largo plazo es que la información genómica generada desde la región pueda quedar disponible para apoyar a pacientes y hospitales de distintas zonas del país.