

Aguado-Barrera Miguel E;^{1,2} Claudio Fiorino;³ David Gibon;⁴ Sara Gutiérrez-Enriquez;⁵ Eva Onjukka;⁶ Paolo Zunino;⁷ Tiziana Rancati;⁸ Ana Vega^{1,2,9}

1. FPGMX – Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Santiago de Compostela, España.
2. Grupo C041 – Genética en Cáncer y Enfermedades Raras – IDIS – Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago, Santiago de Compostela, España.
3. IRCCS San Raffaele Scientific Institute (UNISR) Medical Physics Department, Milan, Italia.
4. Aquilab by Coexa (AQUILAB), Loos, Francia.
5. Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO). Hereditary Cancer Genetics Group.
6. Karolinska University Hospital (RS). Department of Medical Radiation Physics and Nuclear Medicine, Estocolmo, Suecia.
7. Politecnico di Milano (POLIMI). MOX Laboratory. Milan, Italia
8. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (INT). Data Science Unit. Milan, Italia.
9. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.



INTRODUCCIÓN

La radioterapia es un componente esencial del tratamiento del cáncer de mama, pero la irradiación incidental de órganos sanos como el corazón y los pulmones puede incrementar el riesgo de efectos adversos tardíos.

La identificación temprana de pacientes con mayor susceptibilidad biológica constituye uno de los principales retos para avanzar hacia una medicina de precisión en oncología radioterápica.

El proyecto europeo TETRIS tiene como objetivo desarrollar modelos de predicción de riesgo de desarrollar efectos adversos a la radioterapia mediante la integración de información clínica, dosimétrica y multi-ómica.

En este contexto, el **grupo Genética del Cáncer y Enfermedades Raras** del Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Santiago **IDIS** y la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica **FPGMX** lideran el Work Package 5 (WP5), centrado en el desarrollo de firmas transcriptómicas capaces de caracterizar el estado biológico basal de cada paciente antes del tratamiento.

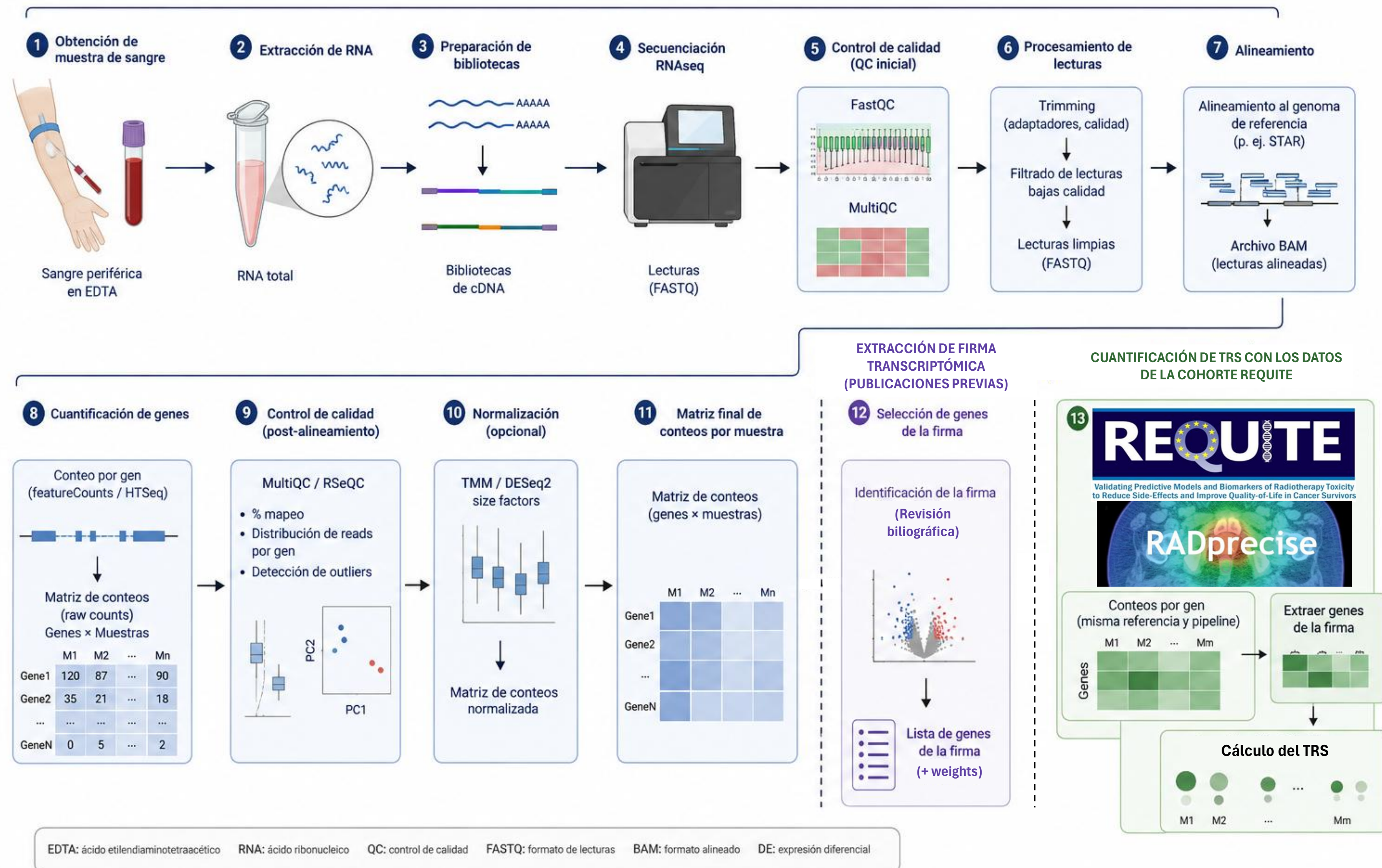
MÉTODOS

Se implementaron *Transcriptomic Risk Scores* (TRS) previamente publicados y validados mediante estudios de RNA-seq para enfermedades respiratorias como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Estos modelos utilizan pesos génicos específicos para transformar los niveles de expresión génica en puntuaciones individuales de riesgo.

Los TRS fueron aplicados a la cohorte retrospectiva REQUITE-mama (n=138), compuesta por pacientes con datos transcriptómicos basales disponibles.

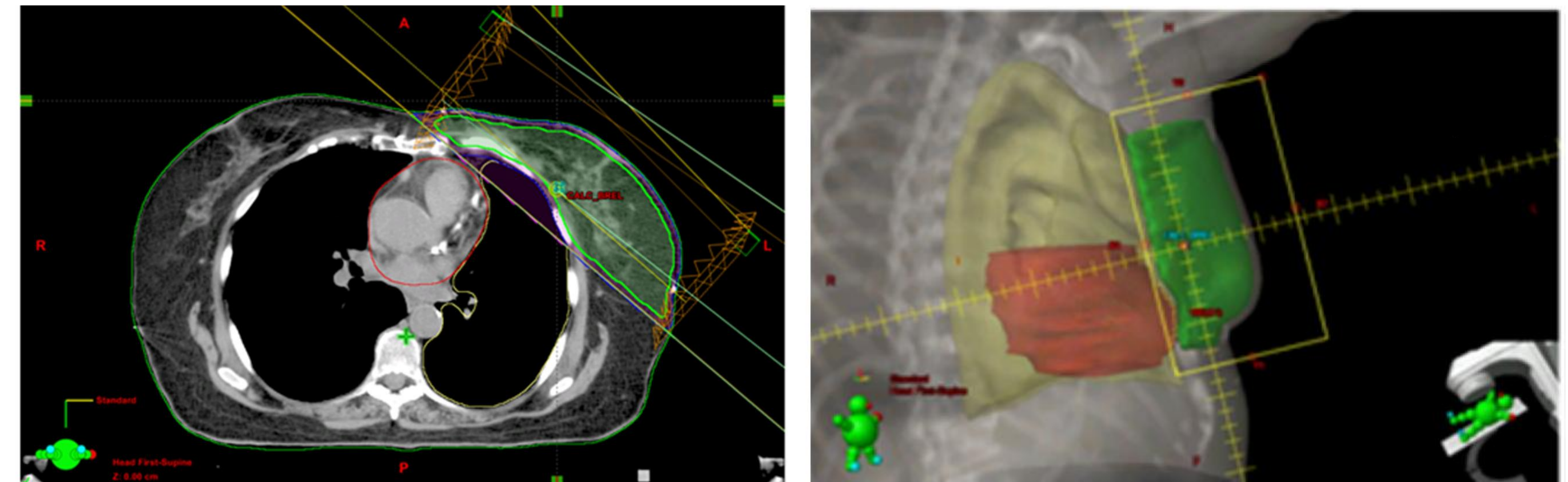
Paralelamente, se desarrollaron *pipelines* bioinformáticos reproducibles para la extracción y procesamiento de firmas transcriptómicas destinadas a su integración en modelos predictivos y gemelos digitales.



CONCLUSIONES

La aplicación de TRS basados en RNA-seq a pacientes con cáncer de mama demuestra la viabilidad de utilizar información transcriptómica para mejorar la estratificación individual del riesgo asociado a la radioterapia. Estas firmas proporcionan una medida funcional del estado biológico basal del paciente y complementan otras fuentes de información empleadas en TETRIS.

Los resultados obtenidos constituyen un paso relevante hacia el desarrollo de modelos predictivos más precisos y de gemelos digitales capaces de simular la evolución clínica de forma personalizada, contribuyendo a optimizar la toma de decisiones y el seguimiento de las pacientes.



DOI:10.1016/j.meddos.2015.05.001

BREAST RADIO-CANCER DIGITAL THERAPY TWINS

RESULTADOS

Se calcularon con éxito las puntuaciones transcriptómicas individuales para asma y EPOC en los 138 pacientes de la cohorte REQUITE-mama. Los análisis preliminares mostraron una distribución heterogénea de los TRS, permitiendo estratificar a los pacientes en diferentes categorías de riesgo transcriptómico.

Los resultados identificaron subgrupos con perfiles moleculares compatibles con una mayor susceptibilidad a complicaciones respiratorias, demostrando la capacidad de la transcriptómica para aportar información funcional complementaria a la genética y a la dosimetría convencional. Asimismo, se estableció una infraestructura analítica robusta para la incorporación de nuevas firmas transcriptómicas asociadas a otros efectos adversos de interés clínico.

