

# La inteligencia artificial ha permitido identificar potenciales dianas farmacológicas para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico

**Miguel Valverde Urrea.**

Departamento de Ciencias del Mar y Biología Aplicada. Universidad de Alicante.

---

*La empresa española especializada en inteligencia artificial (IA), Topazium, en colaboración con la compañía Biomarkets, ha presentado en una reunión de la prestigiosa Sociedad Estadounidense de Oncología clínica cómo la IA puede acelerar la identificación de nuevas dianas terapéuticas para mejorar la eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, optimizando así el tratamiento basado en las características moleculares del tumor.*

---

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más frecuentes, que causa hasta el 18% de las muertes producidas por cáncer <sup>[1]</sup>. Entre los casos de cáncer pulmonar, el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) representa hasta el 85% de los casos <sup>[2]</sup>, con una mortalidad a 5 años que va desde el 54% en los primeros estadios hasta el 93% en los estadios finales <sup>[3]</sup>. Aunque la primera línea de tratamiento la conforman la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, la eficacia es bastante limitada, con una discontinuación del tratamiento destacable debido a los efectos secundarios <sup>[4]</sup>. No obstante, en los últimos años la inmunoterapia ha ganado importancia en el tratamiento de este tipo de tumores, con los fármacos inhibidores de puntos de control inmunitario. Estos se unen a las proteínas de muerte celular programada en las células cancerígenas (PD-1) o sus ligandos (PD-L1), evitando que se unan y que frenen la respuesta inmune. De esta forma, los inhibidores de PD-1/PD-L1 permiten que las células T puedan reconocer las células tumorales y las ataquen <sup>[5]</sup>, aumentando la supervivencia de los pacientes en relación con los pacientes que son tratados con quimioterapia <sup>[6]</sup>. Los inhibidores de PD-1/PD-L1 han revolucionado el tratamiento del CPNM al permitir una respuesta inmunitaria más eficiente. Sin embargo, la variabilidad en la respuesta entre los pacientes

sigue siendo un desafío, ya que algunos no responden al tratamiento. Este hecho resalta la necesidad de entender mejor los mecanismos de expresión de PD-L1 y desarrollar estrategias que personalicen las terapias según las características moleculares de cada tumor.

No obstante, el estudio y análisis de nuevas dianas, así como la clasificación de los pacientes como buenos candidatos al tratamiento por inmunoterapia, es largo y costoso. La IA ha permitido reducir estos tiempos de análisis al detectar patrones complejos que, de otro modo, pasarían desapercibidos con técnicas tradicionales, acelerando tanto la interpretación de los datos como la identificación de mutaciones clave. Este hecho permite personalizar los tratamientos y optimizar la eficacia de terapias como la inmunoterapia en un menor periodo de tiempo. Se han comenzado a desarrollar herramientas basadas en IA que permiten analizar la gran cantidad de datos que se obtienen de los diferentes estudios, encontrando patrones difíciles de detectar con técnicas analíticas tradicionales, y reduciendo el tiempo de análisis.

Topazium, una empresa española de biotecnología virtual, que desarrolla herramientas analíticas basadas

en la IA para su aplicación en medicina, se ha asociado con Biomarkers, una empresa de medicina de precisión oncológica con una plataforma genómica integral que promete cambiar la atención sanitaria actual. Esta asociación se ha centrado en el estudio del PD1/PD1-L1, con el fin de optimizar los protocolos de tratamiento y entender qué pacientes tienen más posibilidades de beneficiarse de esta terapia. Para ello, se realizó una secuenciación completa de 46 muestras de biopsias de pacientes con CPNM (subtipo carcinoma escamoso y adenocarcinoma). Los datos fueron analizados con el software GFPrint <sup>[7]</sup>, un componente crucial del estudio. Este marco de aprendizaje automático es capaz de representar virtualmente los exomas tumorales en un espacio latente; es decir, representa la totalidad de la información obtenida de una forma simple, pero sin modificar su contenido, facilitando el análisis de grandes volúmenes de datos genéticos sin perder detalles relevantes como las mutaciones presentes en los tumores. Una vez representados los datos, la IA identifica grupos de pacientes basados en la similitud genética de los tumores. Los análisis bioestadísticos encontraron 2 grupos de pacientes (C0 y C1). Ambos grupos se separaban principalmente por las características histológicas del tumor y la expresión de PD-L1. El grupo C0 estaba formado por un número significativamente menor de pacientes con adenocarcinoma, pero con una positividad significativamente mayor de PD-L1, tanto en carcinomas como en adenocarcinomas. Además, la expresión de este gen era tres veces mayor en los pacientes del grupo C0 (6.3±9.7%) respecto a los pacientes del grupo C1 (2.3±7.5%). Se encontraron 1357 genes mutados exclusivamente en el grupo C0, los cuales pertenecían a tres vías de señalización: HIF-1, señalización del Ca<sup>2+</sup> y del citoesqueleto de actina. También se identificaron 10 genes incluidos en la señalización del HIF-1 que parecen estar involucrados en la expresión de PD-L1 según datos previos, los cuales podrían ser objetivo de intervención farmacológica concomitante al bloqueo PD-1/PD-L1, así como posibles marcadores para la selección de pacientes que respondan adecuadamente a la inmunoterapia en el tratamiento del CPNM.

En este estudio no sólo se han identificado posibles marcadores y dianas para el tratamiento del CPNM, sino que se ha puesto de manifiesto la capacidad de la IA en la medicina de precisión, en especial para optimizar, analizar e interpretar grandes volúmenes de datos, lo que permitirá en un futuro una toma de decisiones más precisa y eficiente en la medicina de precisión.

## BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer (IARC); World Health Organization (WHO). Lung. Number of deaths in 2020 both sexes, all ages [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2020 Dec [cited 2021 Jan 12]. 2 p. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>
2. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. Pennsylvania: National Comprehensive Cancer Network (NCCN); c2021. Guidelines and Treatment by Cancer Type. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®). Survivorship v.2; [updated 2019 Dec 23; cited 2020 Feb 1]. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
3. Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, Rusch VW, Vallières E, Groome P, *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: external validation of the revision of the TNM stage groupings in the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thoracic Oncol* [Internet]. 2017 Jul [cited 2021 Jan 15];12(7):1109–21. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2017.04.011>
4. Wu YL, Planchard D, Lu S, Sun H, Yamamoto N, Kim DW, *et al.* Pan-Asian Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a CSCO–ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol*. 2019 Feb 1;30(2):171–210. DOI:10.1093/annonc/mdy554
5. Goldberg SB. PD-1 and PD-L1 inhibitors: activity as single agents and potential biomarkers in non-small cell lung cancer. *Am J Hematol Oncol*. 2015 Sep 13;11(9):10–3.
6. Chen, R., Tao, Y., Shan, L., Jiang, H., Cai, F., Ma, L., & Yu, Y. (2018). The efficacy and safety of nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Discovery medicine*, 26(143), 155-166.
7. Sanz-Martín, G., Migliore, D. P., del Campo, P. G., del Castillo-Izquierdo, J., & Domínguez, J. M. (2024). GFPrint™: a machine learning tool for transforming genetic data into clinical insights. *bioRxiv*, 2024-03.