



# BIOMARCADORES MULTIÓMICOS E INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA ESTRATIFICACIÓN DE PACIENTES EN CÁNCER DE PÁNCREAS

El adenocarcinoma ductal de páncreas (PDAC) sigue siendo uno de los tumores sólidos con peor pronóstico. Su agresividad biológica, el diagnóstico tardío y la complejidad del microambiente tumoral, caracterizado por un estroma abundante y, con frecuencia, una baja fracción de célula tumoral en las muestras, limitan la eficacia de los enfoques terapéuticos one-size-fits-all <sup>(1)</sup> y subrayan la necesidad de estrategias personalizadas y multidisciplinarias.

LUCÍA GONZÁLEZ LLORENTE,  
Nexyra Advanced Research, Chief Scientific & Technological Officer.

MIGUEL A. ANDRÉS GASCO,  
Nexyra Advanced Research, Chief Executive Officer.

En paralelo, la capacidad de generar información molecular ha crecido de forma exponencial, gracias a la democratización de la genómica, transcriptómica, epigenómica, proteómica, metabolómica, así como tecnologías de célula única y transcriptómica espacial. Sin embargo, el cuello de botella actual no es la producción de datos, sino su interpretación coherente para obtener biomarcadores reproducibles y clínicamente accionables.

Este artículo revisa por qué la integración multiómica y la inteligencia artificial (IA) son especialmente relevantes en PDAC para la estratificación de pacientes.

## La integración multiómica

Los análisis ómicos individuales han sido esenciales para mapear vías alteradas y mutaciones recurrentes, pero capturan únicamente una capa del sistema biológico. En PDAC, la señal molecular está modulada por múltiples

factores, entre ellos (i) la heterogeneidad intratumoral, (ii) la contribución estromal e inmune, (iii) la plasticidad transcripcional y (iv) la reprogramación metabólica <sup>(2,3,4,5)</sup>.

La aproximación multiómica permite interpretar el fenotipo como el resultado de capas moleculares acopladas. En la práctica, este enfoque contribuye a <sup>(1)</sup> reducir falsos positivos por artefactos técnicos o de la composición celular, <sup>(2)</sup> priorizar mecanismos consistentes entre distintas capas y <sup>(3)</sup> diseñar paneles que puedan migrar a ensayos clínicos mediante mediciones más simples, como firmas compactas de expresión, proteómica o metabolómica dirigida.

## La estratificación molecular

Se ha consolidado un eje de subtipado transcriptómico en un marco ampliamente utilizado que distingue subtipos tumorales "clásico" y "basal-like", además de subtipos estromales que capturan diferencias en activación y

composición del estroma. La microdissección virtual, propuesta por Moffitt y colaboradores <sup>(7)</sup>, permitió separar señal tumoral de la estromal para revelar subtipos específicos de cada compartimento, un aspecto crítico en PDAC debido a su alto contenido estromal y al riesgo de confundir la señal del microambiente con la de la célula tumoral.

La validación clínica de estos subtipos se ha reforzado en cohortes independientes, incluyendo estudios que integran rasgos del tumor y del microambiente para estratificar el pronóstico <sup>(8, 9)</sup>. En paralelo, el desarrollo de tecnologías como *single-cell*, *RNA-seq* y transcriptómica espacial han acelerado el campo, permitiendo definir ecosistemas celulares complejos, que incluyen estados tumorales basal y clásico.

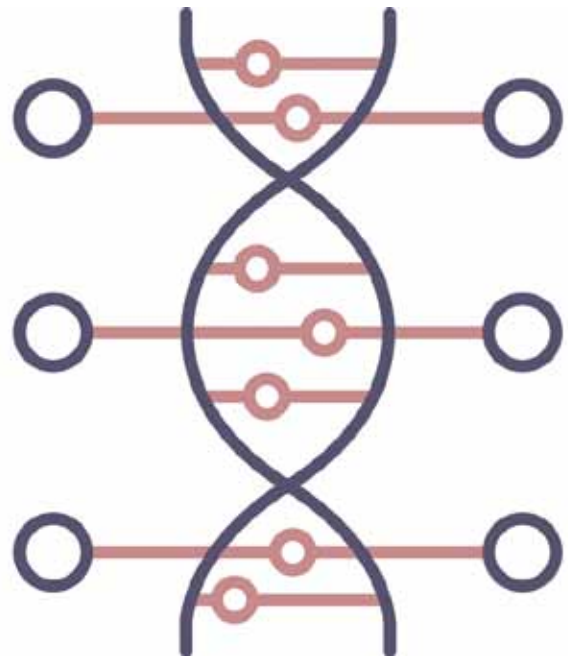
Desde una perspectiva traslacional, la hipótesis más robusta para la estratificación de pacientes no se basa únicamente en el subtipo tumoral, sino en la combinación (estado tumoral) × (estado estromal/inmune), ya que este acoplamiento condiciona la resistencia a quimioterapia, la sensibilidad a inmunoterapia y la aparición de vulnerabilidades contextuales, como la hipoxia o la exclusión inmune <sup>(10, 11)</sup>.

En la práctica, no basta con observar la sobreexpresión de un gen aislado, hay que identificar qué programa biológico domina (p. ej., hipoxia, respuesta inmune) y en qué tipos celulares se expresa. Así, una firma de matriz extracelular suele reflejar fibroblastos del estroma más que la célula tumoral, y eso cambia su interpretación clínica y la priorización de dianas terapéuticas.

Un ejemplo reciente muestra cómo una estratificación robusta emerge al conectar genética germinal, expresión tumoral e inmunofenotipo. Langtry et al. evaluaron variantes en 111 genes del complemento en PanGenEU y UK Biobank, añadieron capas funcionales y validaron pronóstico en cuatro cohortes independientes (PanGenEU, TCGA, ICGC-CA e ICGC-AU) <sup>(12)</sup>. En análisis gene-based detectaron asociaciones con riesgo para FCN1 y PLAT y señales limítrofes para VTN, CD46, F2RL2 y A2M <sup>(12)</sup>. Además, definieron una firma (IGHG3, IGKC, IGHM, F2R, F2RL2, CFI, A2M) cuya alta expresión se asoció con reducción del 32% de mortalidad y un microambiente inmune más activo, con expansión clonal de células B en tumores de alta firma <sup>(12)</sup>. En conjunto, refuerza que la estratificación clínica gana potencia cuando integra susceptibilidad germinal, consecuencias regulatorias y estados celulares del microambiente ligados a pronóstico, en lugar de limitarse a “genes diferenciales”.

### El papel de la metabolómica

El PDAC presenta una fuerte reprogramación metabólica, que incluye adaptación a la hipoxia, remodelado lipídico, alteraciones en el metabolismo de aminoácidos



y dependencia de rutas anapleróticas. Desde la perspectiva de biomarcadores, la metabolómica aporta dos ventajas traslacionales clave: (i) refleja fenotipo funcional y (ii) puede medirse en matrices accesibles, como plasma, suero u orina, lo que facilita el seguimiento longitudinal.

En los últimos años se han publicado revisiones sistemáticas y estudios de plasma prediagnóstico que proponen firmas multimetabolito para la detección temprana o la estratificación de pacientes, a menudo complementarias a marcadores clásicos como CA19-9 <sup>(13, 14)</sup>. Además, la metabolómica puede actuar como un “readout” temprano de respuesta, ya que los cambios metabólicos pueden preceder a las respuestas radiológicas o a modificaciones macroscópicas.

La metabolómica exige cautela. Muchas “firmas” funcionan bien en la cohorte de descubrimiento, pero no se reproducen fuera si no se controlan bien las variables preanalíticas, los efectos de lote y los factores de confusión (comorbilidades como diabetes o pancreatitis y la medicación). Por eso son clave la validación multicéntrica y un análisis preespecificado.

### El paso a modelos integrativos

La integración multiómica exige pasar de análisis univariantes a modelos integrativos por retos estadísticos y biológicos. En este contexto, la IA aporta estrategias complementarias como early fusion, latent fusion, ensembles, modelos guiados por redes/rutas y enfoques explicables para vincular predicción con variables o vías relevantes.

La literatura converge en que la IA es clínicamente útil cuando traduce patrones multivariantes en hipótesis

mecánicas y reglas de estratificación comprensibles, no cuando produce predicciones opacas <sup>(15)</sup>. En PDAC, el modelo ideal debe contextualizar fenotipos y proponer ejes biológicos que deben validarse experimentalmente y considerarse en el diseño de ensayos clínicos.

### Conclusión

La estratificación de pacientes en PDAC exige avanzar hacia un perfil integrativo. Un conjunto coherente de señales multiómicas y clínicas, interpretables y validadas. La inteligencia artificial no sustituye a la biología, la hace navegable cuando se aplica con rigor metodológico y un control de los sesgos.

La verdadera ventaja traslacional no está en generar más capas ómicas, sino en construir pipelines reproducibles que conecten el descubrimiento con la validación y, en última instancia, con la toma de decisiones clínicas.

### Referencias

1. Manucci A, Goel A. Advances in pancreatic cancer early diagnosis, prevention, and treatment: The past, the present, and the future. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2026;76(1):e70035. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.70035>
2. Ohara Y, Liu H, Moreno P, Suzuki S, Hussain SP. Molecular, metabolic, and histological subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and its tumor microenvironment: Insights into tumor heterogeneity and clinical implications. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2026;277(108946):108946. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2025.108946>
3. Hashimoto A, Hashimoto S. Plasticity and tumor microenvironment in pancreatic cancer: Genetic, metabolic, and immune perspectives. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2024;16(23):4094. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers16234094>
4. Jiang X, Zhao B, Wang T, Ma Y, Liu W, Sun H, et al. USP20-driven cholesterol metabolism links inflammatory signaling to malignancy and stromal co-evolution in pancreatic cancer. *Cancer Res* [Internet]. 2025; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-25-1228>
5. Thakur R, Mullen NJ, Mehla K, Singh PK. Tumor-stromal metabolic crosstalk in pancreatic cancer. *Trends Cell Biol* [Internet]. 2025;35(12):1068-83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2025.04.007>
6. Moffitt RA, Marayati R, Flate EL, et al. Virtual microdissection identifies distinct tumor- and stroma-specific subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nature Genetics*. 2015.
7. Puleo F, Nicolle R, Blum Y, et al. Stratification of pancreatic ductal adenocarcinomas based on tumor and microenvironment features. *Gastroenterology*. 2018.
8. Martens S, Lefevre P, Nicolle R, et al. Different shades of pancreatic ductal adenocarcinoma: molecular subtypes and

## La estratificación de pacientes en PDAC exige avanzar hacia un perfil integrativo. Un conjunto coherente de señales multiómicas y clínicas, interpretables y validadas.

clinical implications. *Annals of Oncology*. 2019.

9. Borgmästars E, et al. Multi-omics profiling to identify early plasma biomarkers in pancreatic ductal adenocarcinoma. 2024.
10. Hilmi M, Delaye M, Muzzolini M, Nicolle R, Cros J, Hammel P, et al. The immunological landscape in pancreatic ductal adenocarcinoma and overcoming resistance to immunotherapy. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2023;8(12):1129-42. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00207-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00207-8)  
George B, Kudryashova O, Kravets A, Thalji S, Malarkannan S, Kurzrock R, et al. Transcriptomic-based microenvironment classification reveals precision medicine strategies for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. 2024;166(5):859-871.e3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2024.01.028>
11. Perazzoli G, et al. Evaluating metabolite-based biomarkers for early diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Metabolites*. 2023.
12. Langtry A, Rabadan R, Alonso L, Filip I, Sabroso-Lasa S, Moreno-Oya A, et al. Deciphering the role of complement system genes in pancreatic cancer susceptibility and prognosis. *Nat Commun* [Internet]. 2025 [citado 13 de enero de 2026];16(1):10769. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-025-65811-y>
13. Eze-Odorukwe A, Rehman A, Ayinla L, et al. Metabolite biomarkers for early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review. 2024.
14. Wei L, Niraula D, Gates EDH, et al. Artificial intelligence (AI) and machine learning (ML) in precision oncology: enhancing discoverability through multiomics integration. *British Journal of Radiology*. 2023.
15. Hsu CY, et al. AI-driven multi-omics integration in precision oncology: bridging the data deluge to clinical decisions. 2025.