



Caracterización del microambiente tumoral en síndromes de inestabilidad genómica mediante análisis topológico de datos

Eugenio Azpeitia, CCM, UNAM Morelia

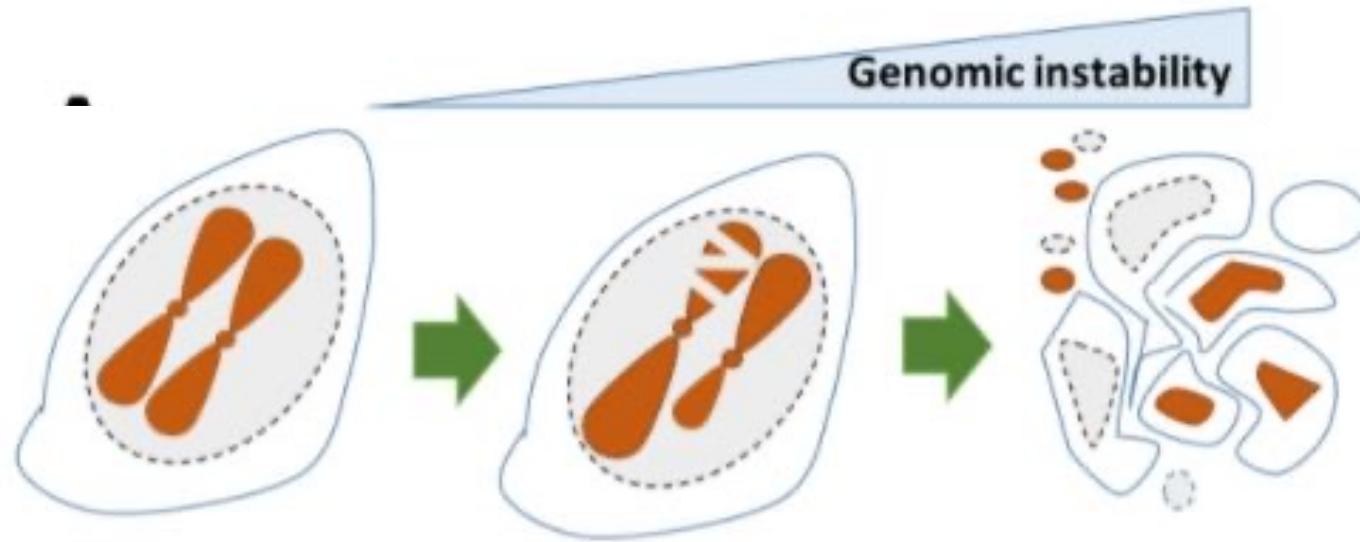
XIV Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Biología Matemática

San Lorenzo, Paraguay

5 al 9 de octubre del 2026

eazpeitia@matmor.unam.mx

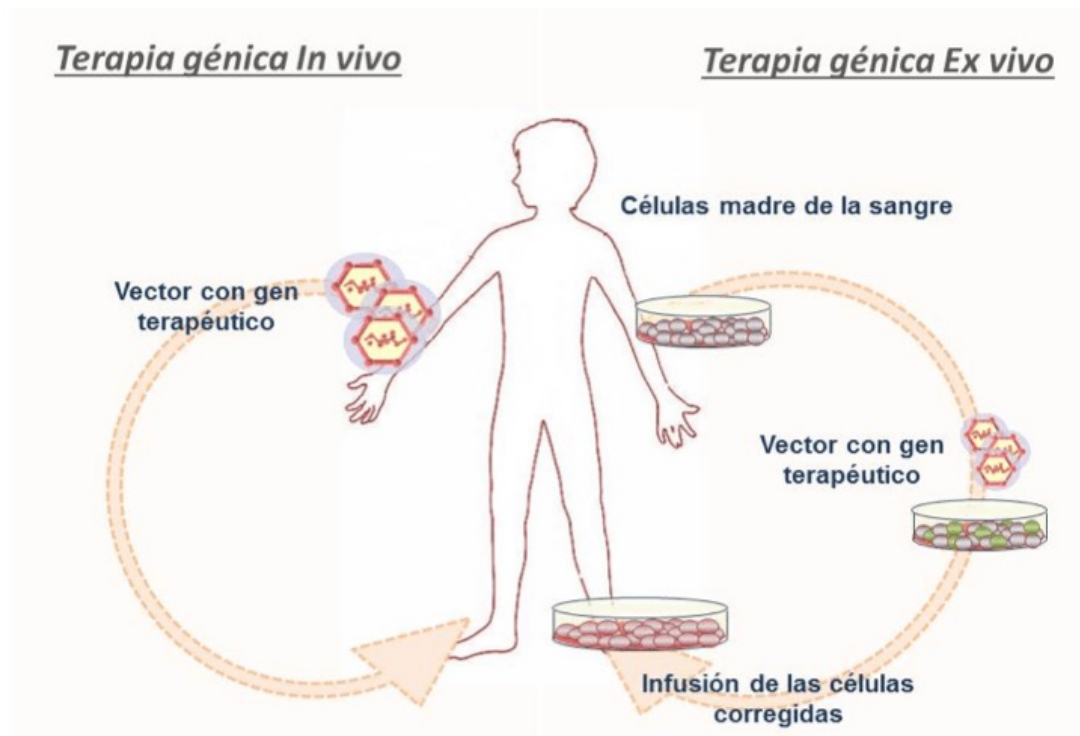
Síndromes de inestabilidad genómica



Defectos en la reparación del ADN lo que conlleva

- Acumulación de mutaciones
- Aberraciones cromosómicas
- Fallas en la médula ósea (producción baja de células sanguíneas)
- Predisposición a diabetes, envejecimiento prematuro
- Elevada predisposición al desarrollo de carcinomas**

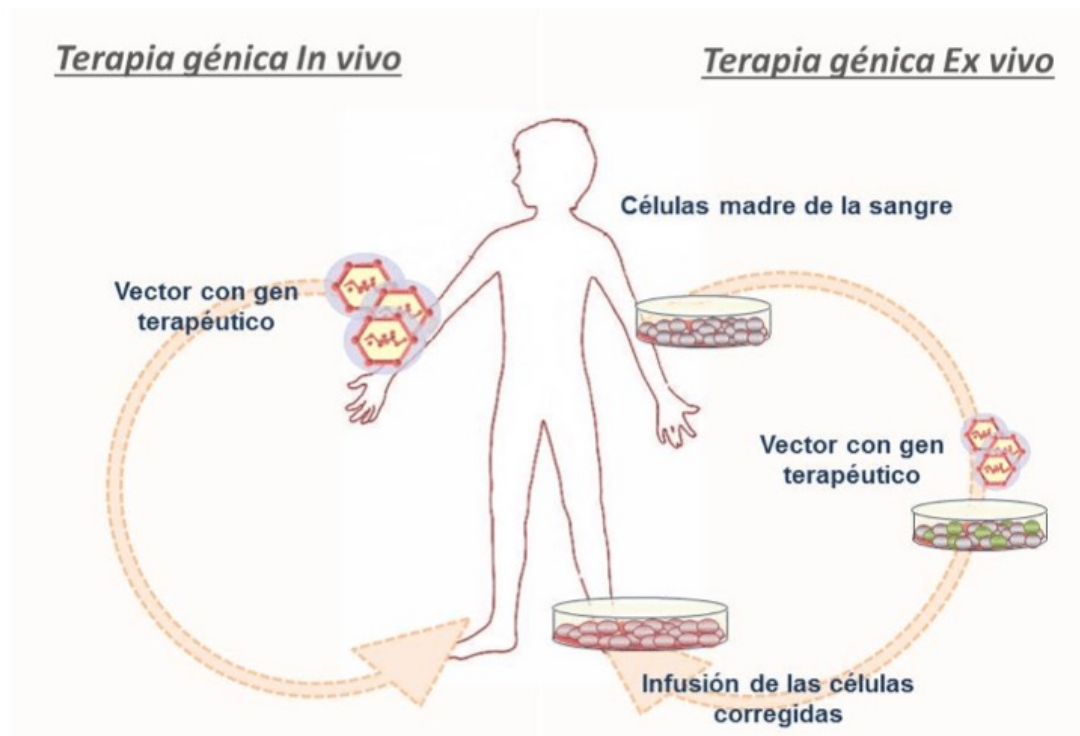
Tratamientos actuales



En médula osea esto permite subsanar:

- Acumulación de mutaciones
- Aberraciones cromosómicas
- Fallas en la médula osea (producción baja de células sanguíneas)

Tratamientos actuales



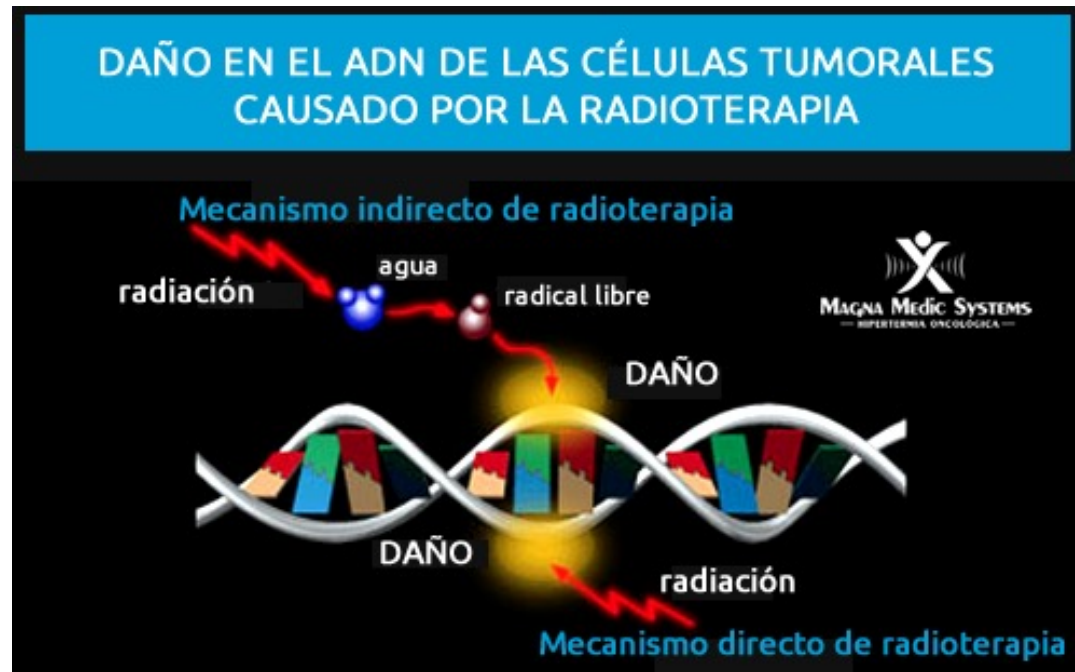
En médula osea esto permite subsanar:

- Acumulación de mutaciones
- Aberraciones cromosómicas
- Fallas en la médula osea (producción baja de células sanguíneas)

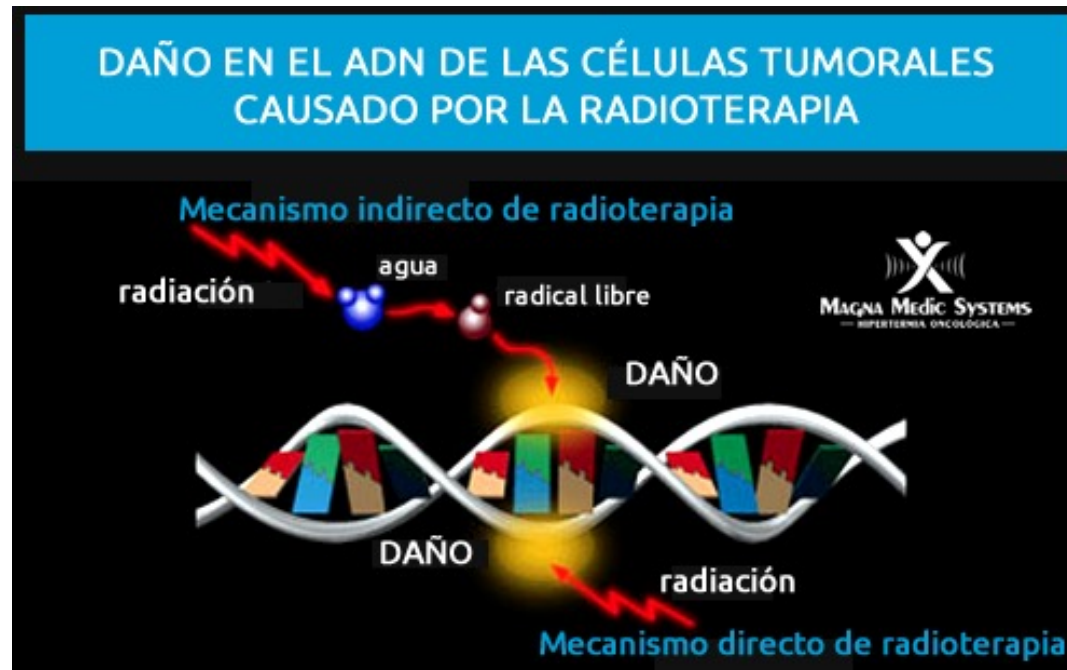
Sin embargo, en otros tejidos continúa:

- Predisposición a diabetes, envejecimiento prematuro**
- Elevada predisposición al desarrollo de carcinomas**

Tratamientos clásicos contra el cáncer



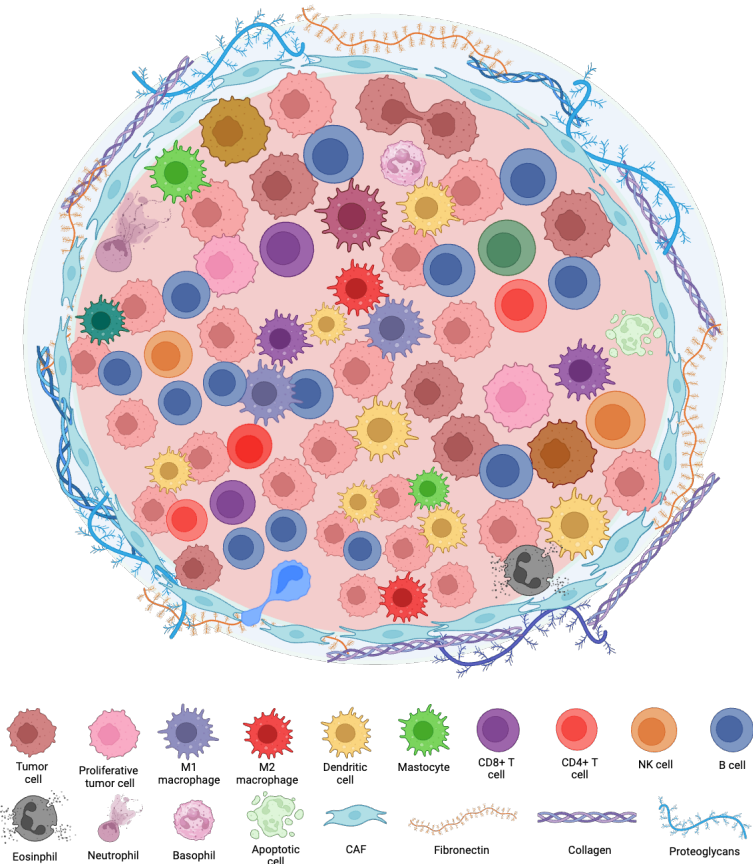
Tratamientos clásicos contra el cáncer



Los pacientes con síndromes de inestabilidad genómica, como la anemia de Fanconi, presentan una sensibilidad extrema a estos tratamientos debido a defectos en el mantenimiento de la integridad del genoma

Microambiente tumoral

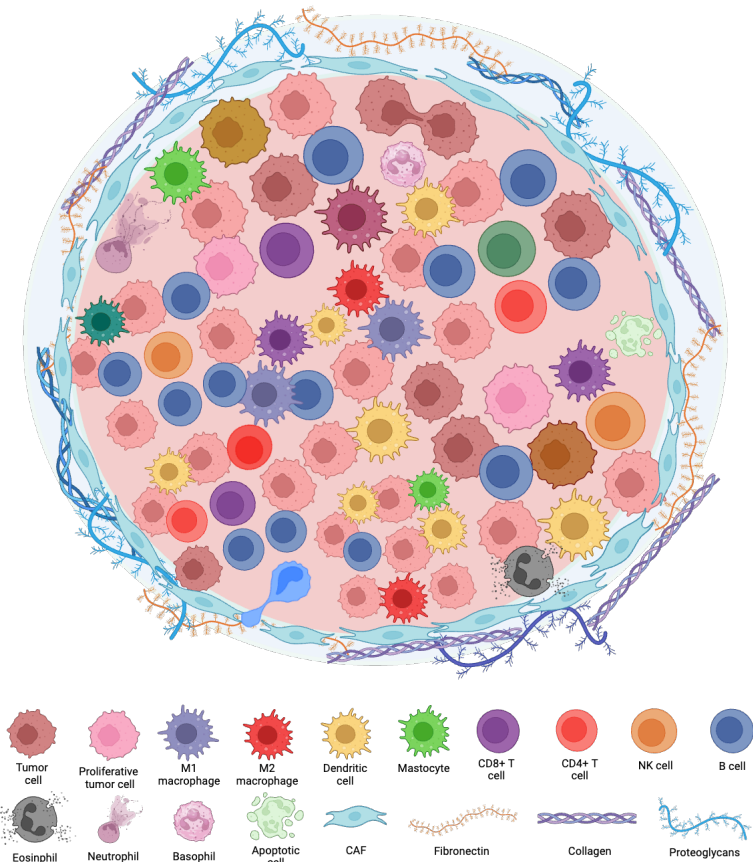
El microambiente tumoral es el ecosistema que rodea a un tumor y está compuesto por células cancerosas, células inmunitarias, vasos sanguíneos, moléculas de señalización y la matriz extracelular.



Microambiente tumoral

El microambiente tumoral es el ecosistema que rodea a un tumor y está compuesto por células cancerosas, células inmunitarias, vasos sanguíneos, moléculas de señalización y la matriz extracelular.

Trabajos previos sugieren que es posible encontrar nuevas estrategias terapéuticas por medio del estudio de las propiedades del microambiente tumoral.

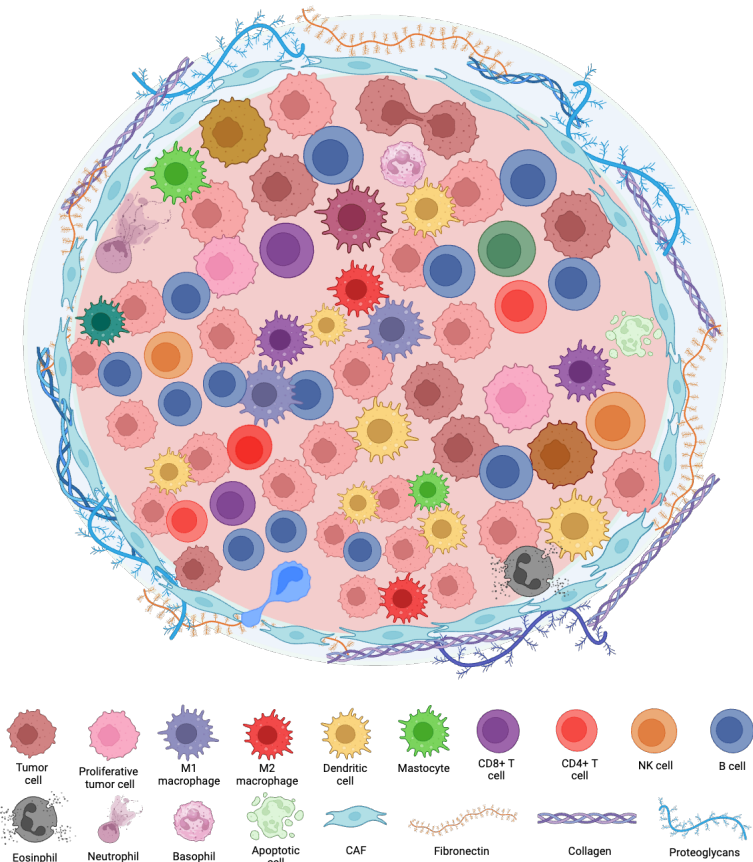


Microambiente tumoral

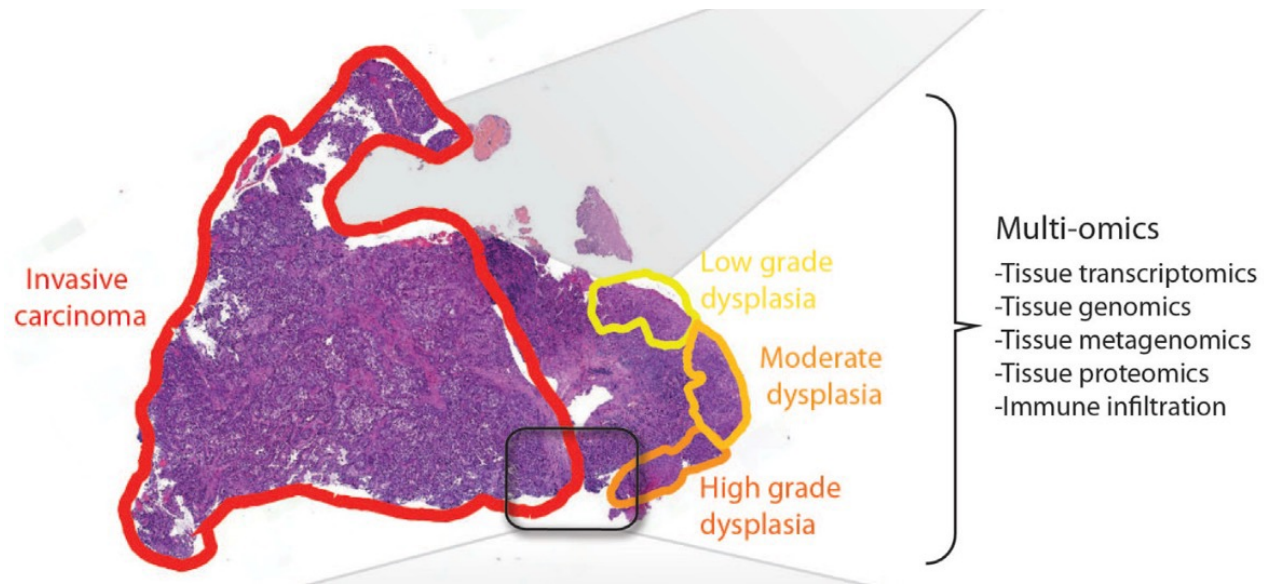
El microambiente tumoral es el ecosistema que rodea a un tumor y está compuesto por células cancerosas, células inmunitarias, vasos sanguíneos, moléculas de señalización y la matriz extracelular.

Trabajos previos sugieren que es posible encontrar nuevas estrategias terapéuticas por medio del estudio de las propiedades del microambiente tumoral.

Sin embargo, el microambiente tumoral ha sido poco estudiado.



Omicas y el microambiente tumoral



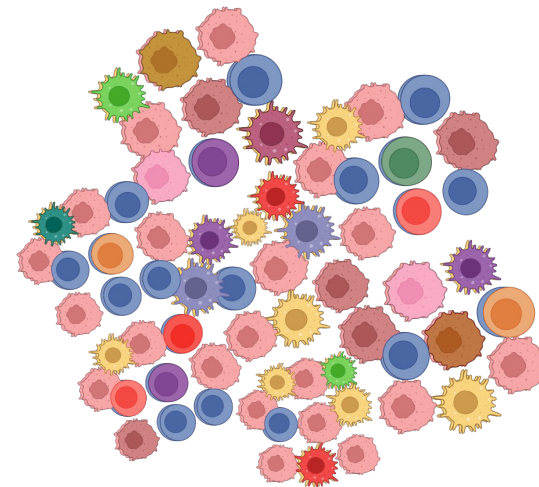
Las ómicas espaciales han permitido avanzar significativamente en la caracterización del microambiente tumoral

El microambiente tumoral

Bulk omics



RNAseq



Tumor



Célula
linfoide



Célula
Mieloide

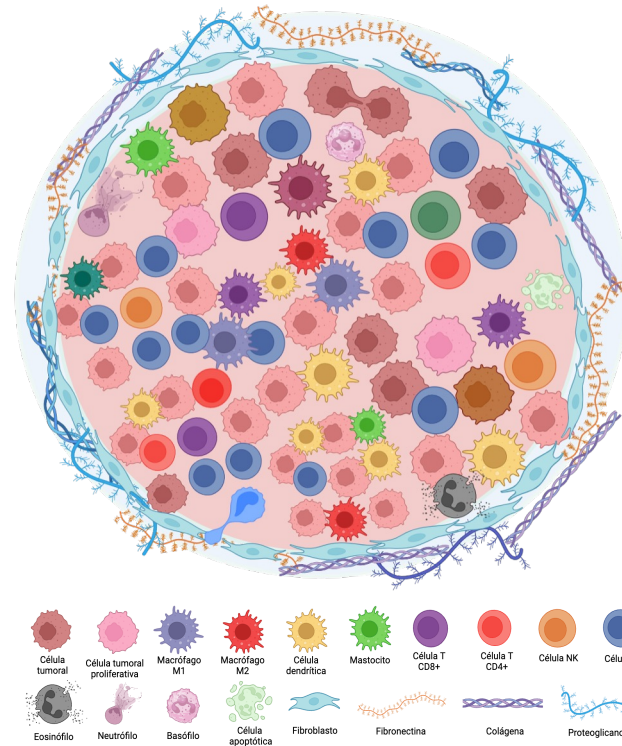
Las ómicas espaciales han permitido avanzar significativamente en la caracterización del microambiente tumoral

Single cell spatial
omics



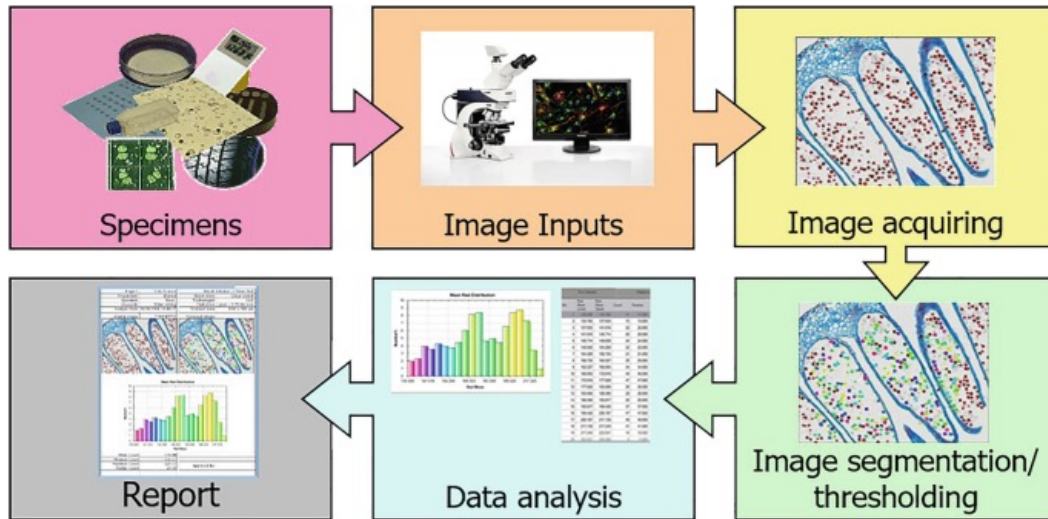
Multiplex immunofluorescence
Spatial transcriptomics

El microambiente
tumoral



Métodos tradicionales

Morfometría



Por medio de la morfometría se miden características locales, como:

- (1) Tamaño nuclear
- (2) Relación núcleo-citoplasma
- (3) Forma celular
- (4) Textura del tejido

Pros:

La morfometría permite realizar diagnósticos clínicos y conocer características del tejido

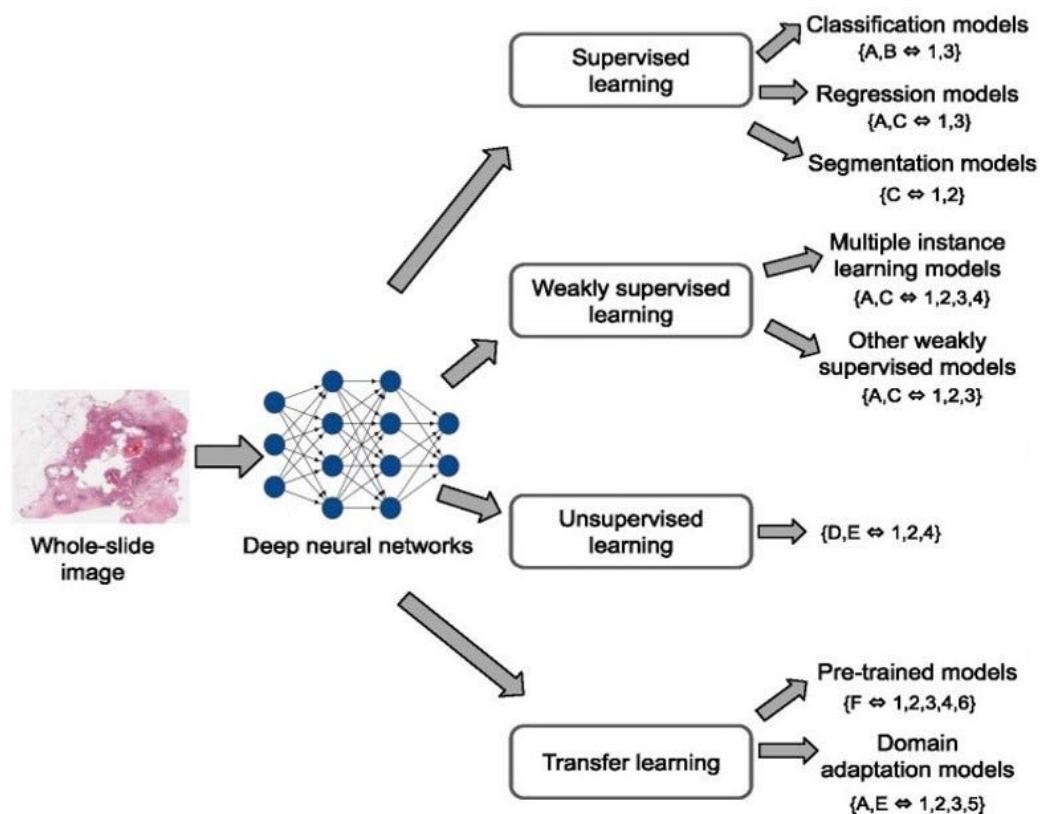
Limitaciones:

En tejidos con alta densidad celular o células con formas irregulares

Generalmente no puede manejar bases de datos grandes

No estudia la estructura espacial de los tejidos

Técnicas de machine learning



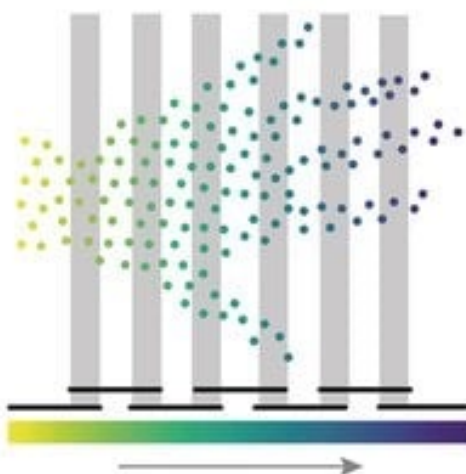
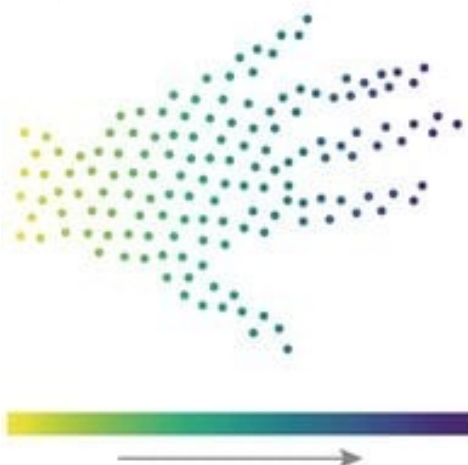
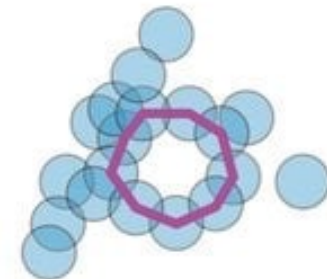
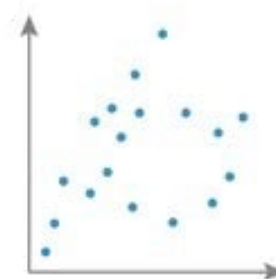
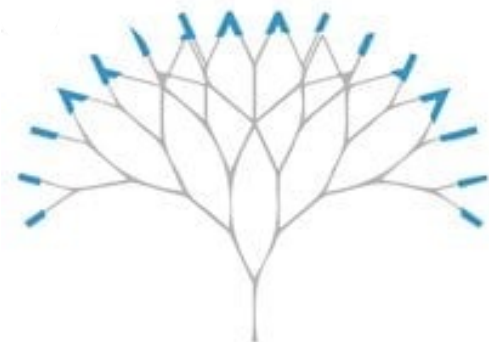
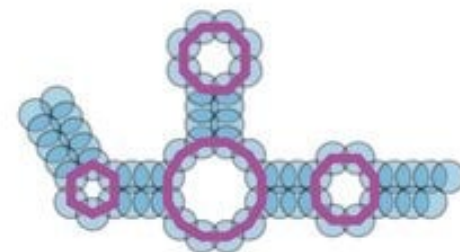
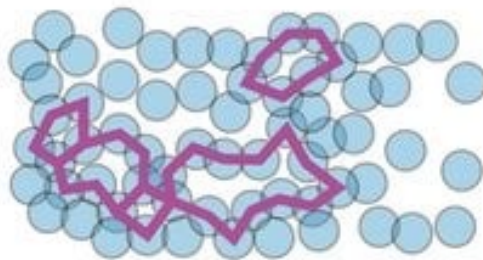
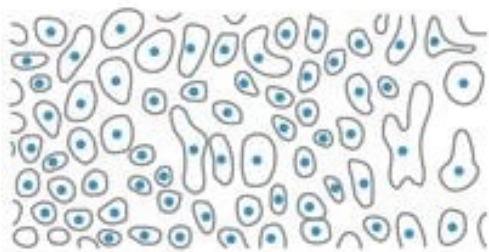
Pros:

Resuelven varias las limitaciones de las técnicas tradicionales. Por ejemplo, permiten manejar grandes cantidades de información y no es necesario que se basen en propiedades locales del tejido.

Limitación principal:

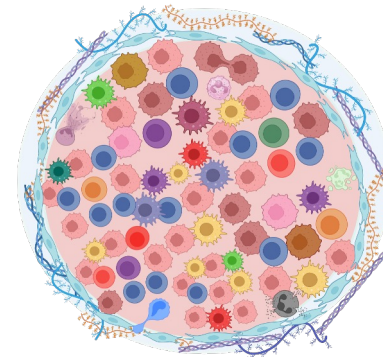
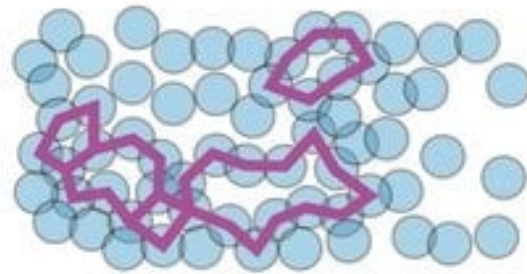
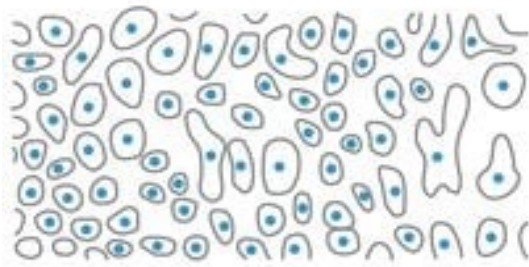
Funcionan como “cajas negras” por lo que se obtiene poca información sobre las características usadas para el proceso.



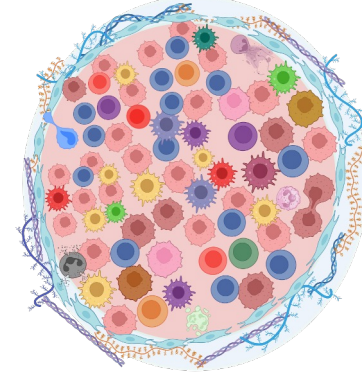


La topología es una manera de cuantificar patrones espaciales que permanecen aunque cambie la geometría exacta, es decir, patrones compartidos entre muestras de distintos pacientes.

Análisis topológico de datos y microambiente tumoral



Paciente 1



Paciente 2

Preguntas del proyecto

- ¿Es posible clasificar los tumores de pacientes con y sin síndromes de inestabilidad genómica por medio del análisis topológico de datos de su microambiente tumoral?
- De ser este el caso, ¿es posible identificar cuáles son las propiedades de la organización espacial que los distinguen?
- ¿Sería posible emplear estas propiedades como posibles caminos en la búsqueda de terapias alternativas?

Muestras tumorales

1. Sample collection

33 SCC samples

10 non-FA

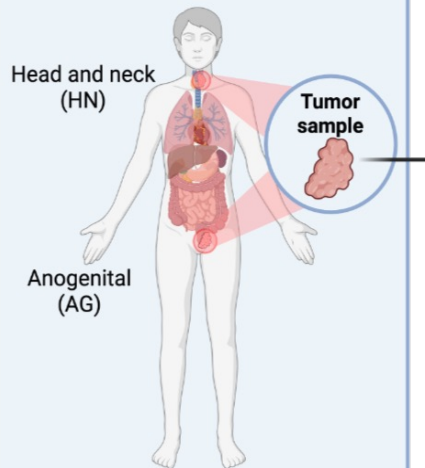
23 FA

4 HN

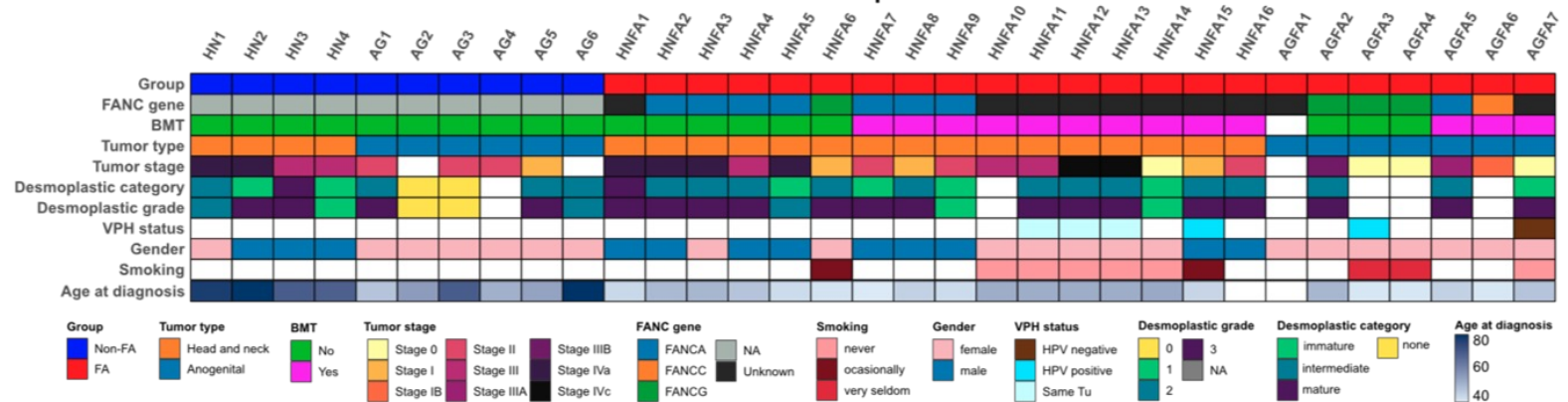
6 AG

15 HN

7 AG

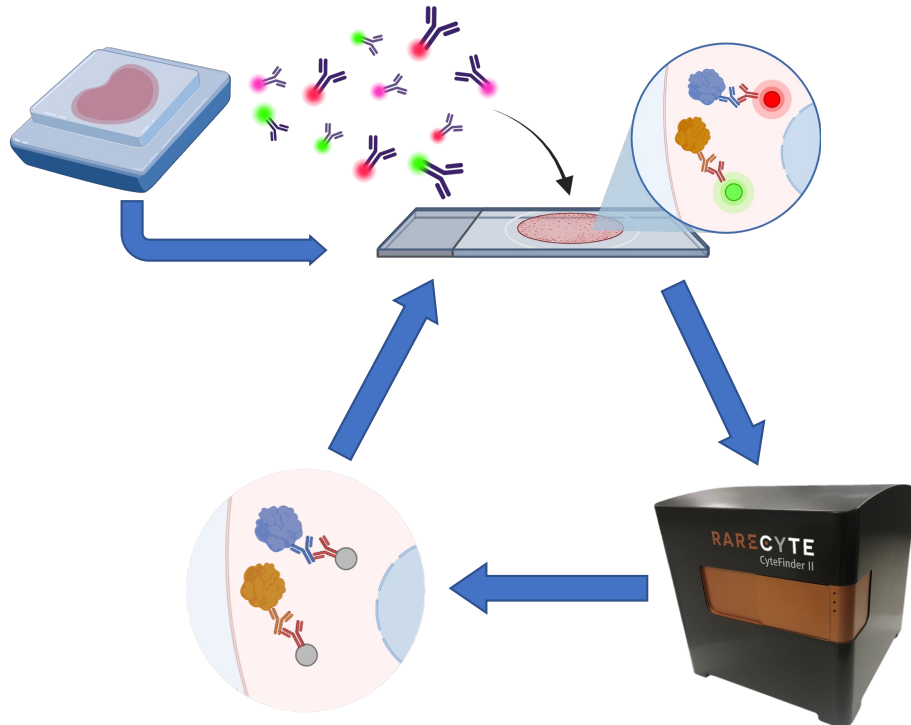


(29 patients)



Inmunofluorescencia cíclica de tejidos (t-CyclF)

Formalin fixed
paraffin embedded
samples (FFPE)



Cycle	Target	Marker	Fluorochromo
1	DNA	Hoechst_1	DAPI
1	Helper T cells	CD4	488
1	Regulatory T cells	FOXP3	555
1	Immune checkpoint	PD-L1	647
1	Stromal cells	Vimentin	750
2	DNA	Hoechst_2	DAPI
2	M2 macrophages	IBA1	488
2	Tumor cells	SOX2	555
2	Immune checkpoint	PD-1	647
2	Lymphocytes	CD45	750
3	DNA	Hoechst_3	DAPI
3	M2 macrophages	CD163	488
3	Tumor cells	PAN-CK	eFluor570
3	DNA damage	gH2AX	647
4	ADN	Hoechst_4	DAPI
4	Exhaustion	TIM3	488
4	Dendritic cells	CD11c	555
4	Cytotoxic T cells	CD8a	647
5	DNA	Hoechst_5	DAPI
5	Tumor cells	E-cadherin	488
5	Neutrophils	CD66b	555-PE
5	B cells	CD20	eFluor 660
6	DNA	Hoechst_6	DAPI
6	Proliferating cells	Ki67	488
6	PI3K/mTOR pathway	p-S6	555
6	Endothelial cells	CD31	647
7	DNA	Hoechst_7	DAPI
7	Memory cells	CD45RO	488
7	Antigen presenting cells	HLA-DPB1	555
7	NK cells	NKG2A	647

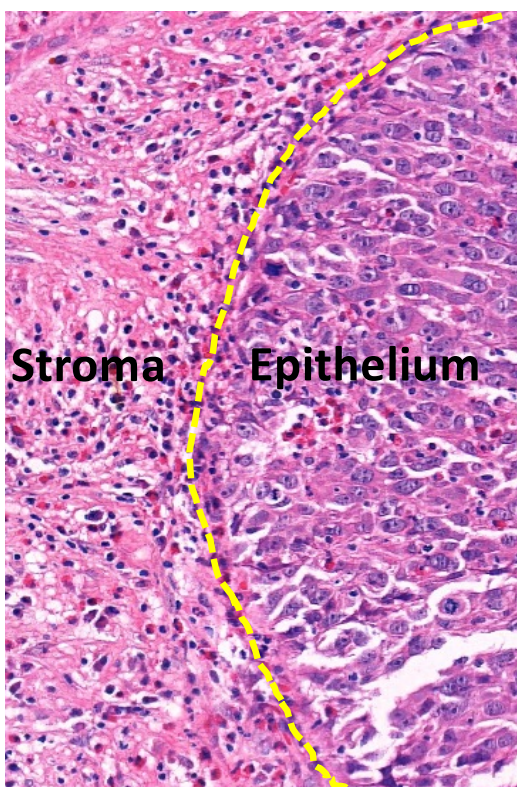
El procesamiento de estas técnicas nos permite obtener imágenes precisas de la organización espacial del tejido

H&E

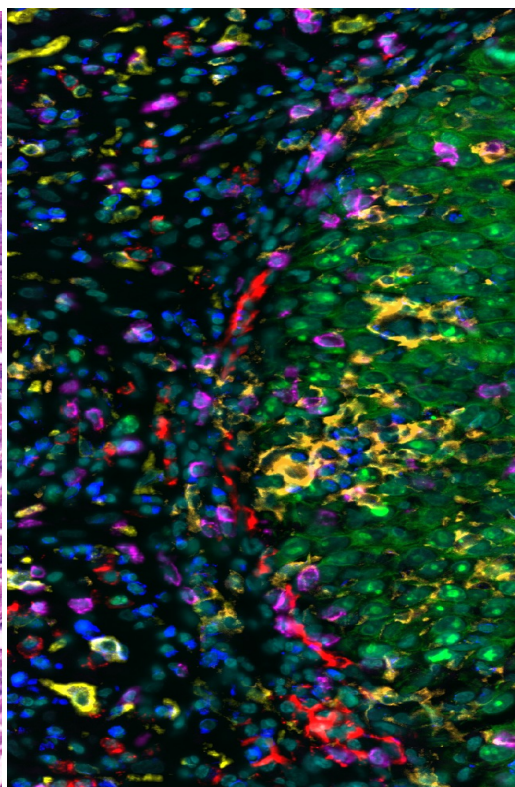
T-CyclIF image

Segmentation mask

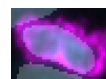
Celltypes



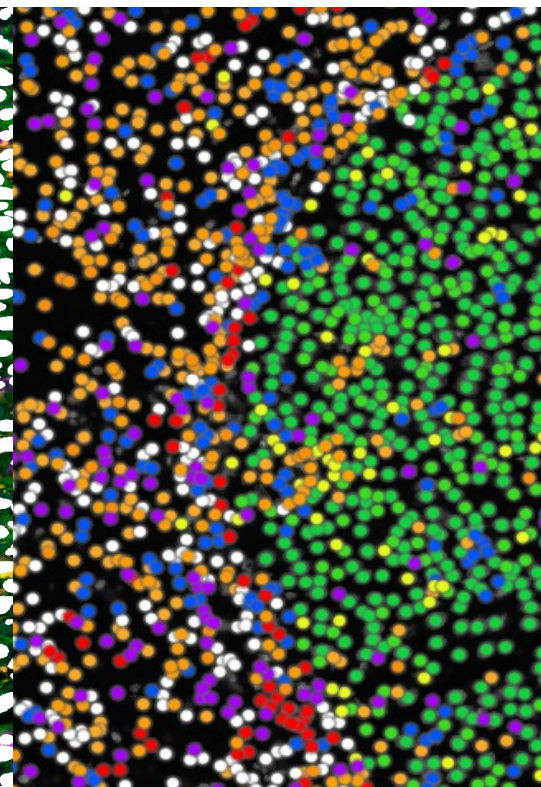
Pathology annotations



DNA CD31 CD11c CD4 CD8
CD163 E-cadherin PANCK

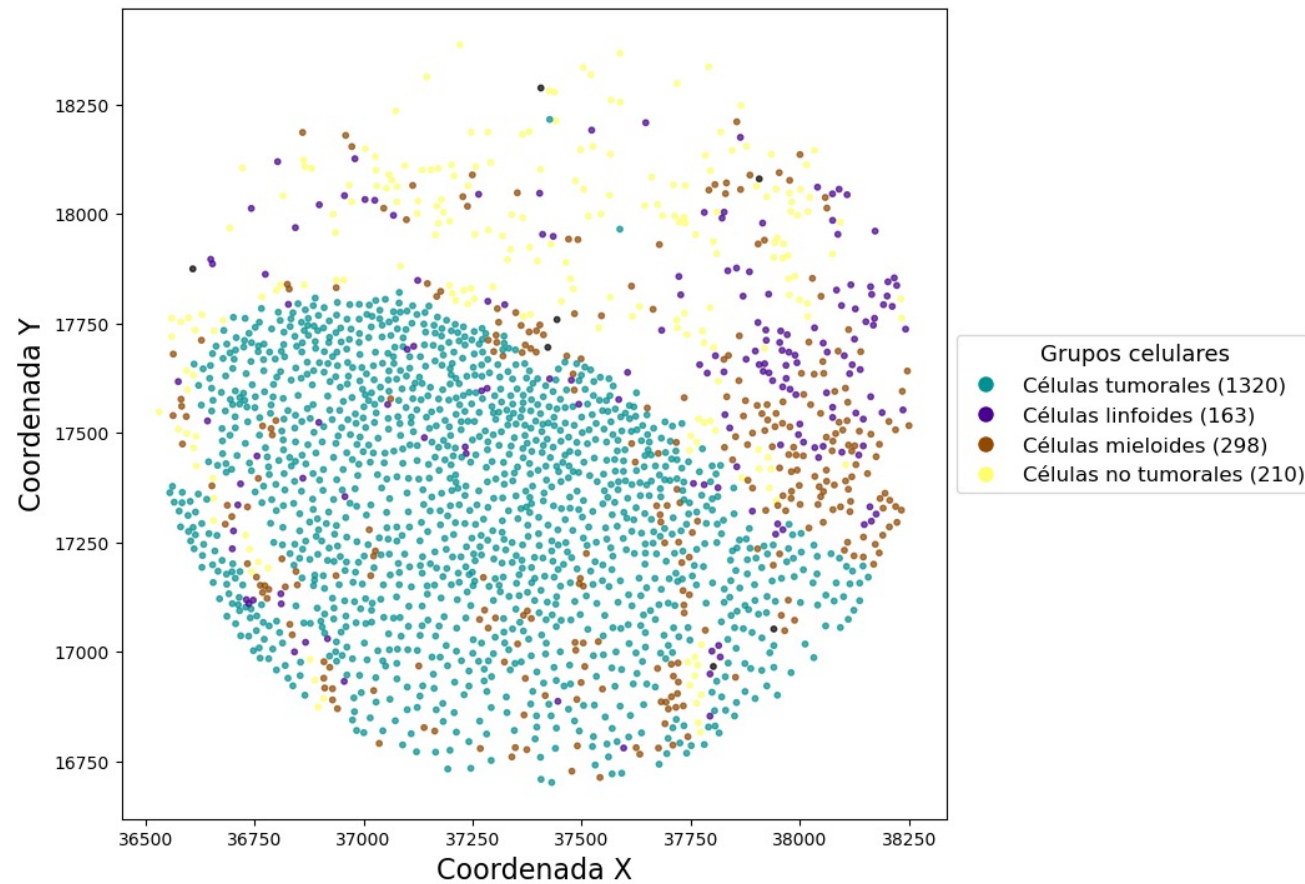


Marker quantification

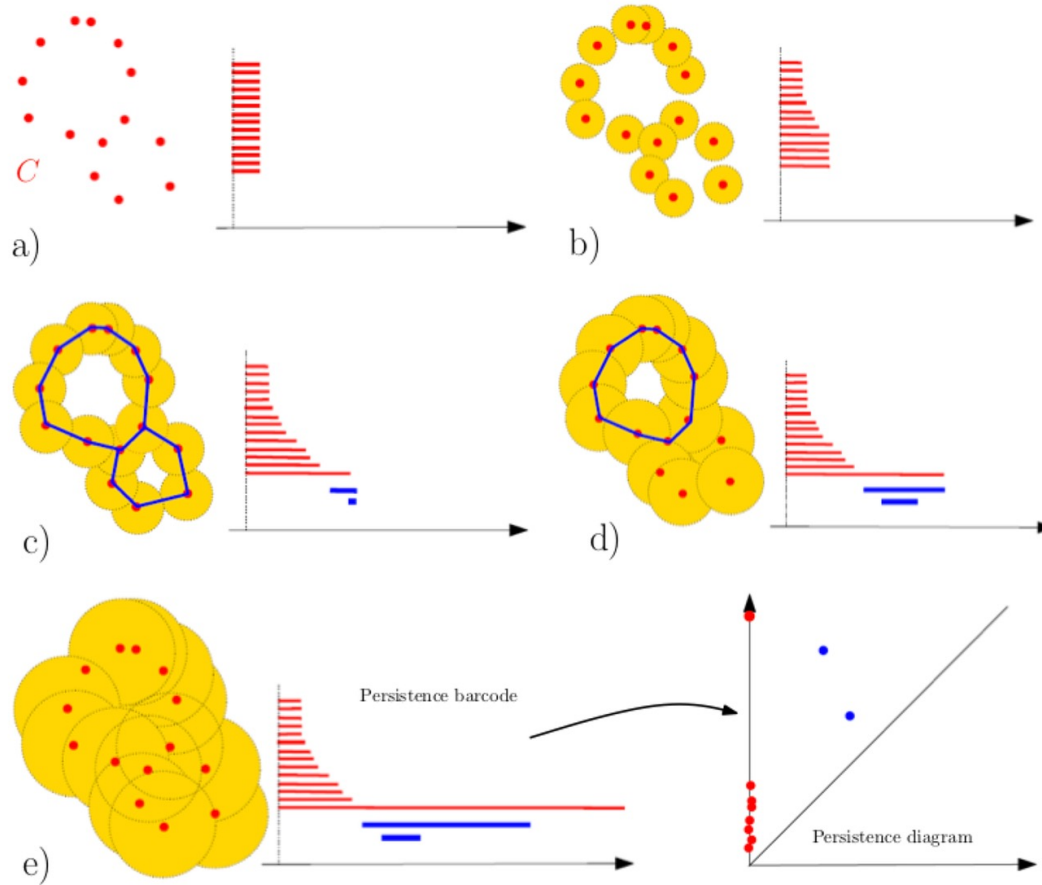
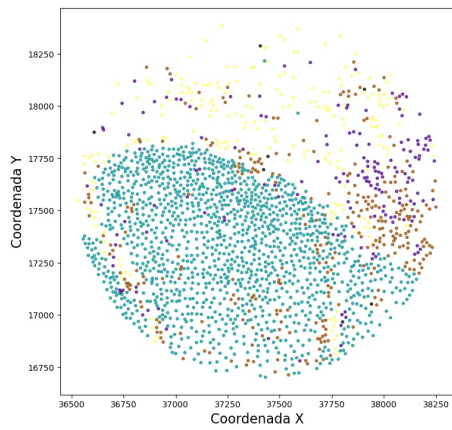


Tumor cells CD4+ T cells M2 Macrophages
CD8+ T cells Endothelial cells Dendritic cells

Centroides clasificados por función celular



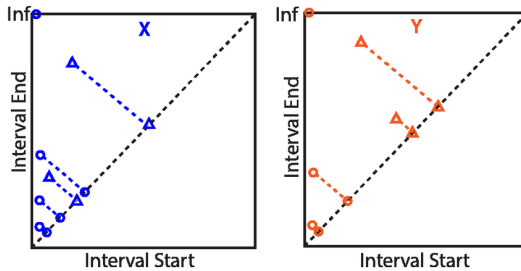
Análisis topológico de datos



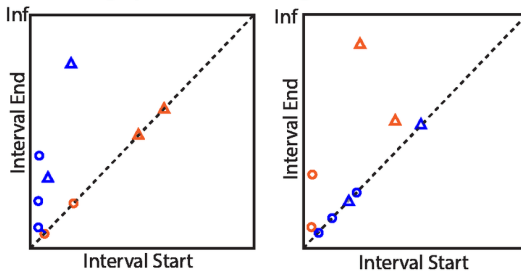
D1

D2

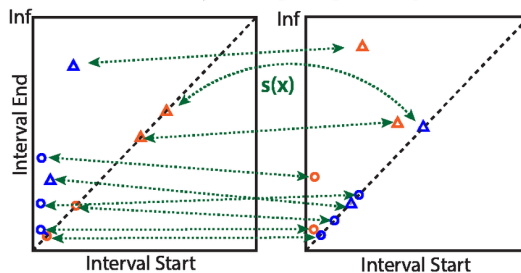
a) Compute projections to diagonal



b) Exchange points on the diagonal



c) Obtain matches by solving assignment problem



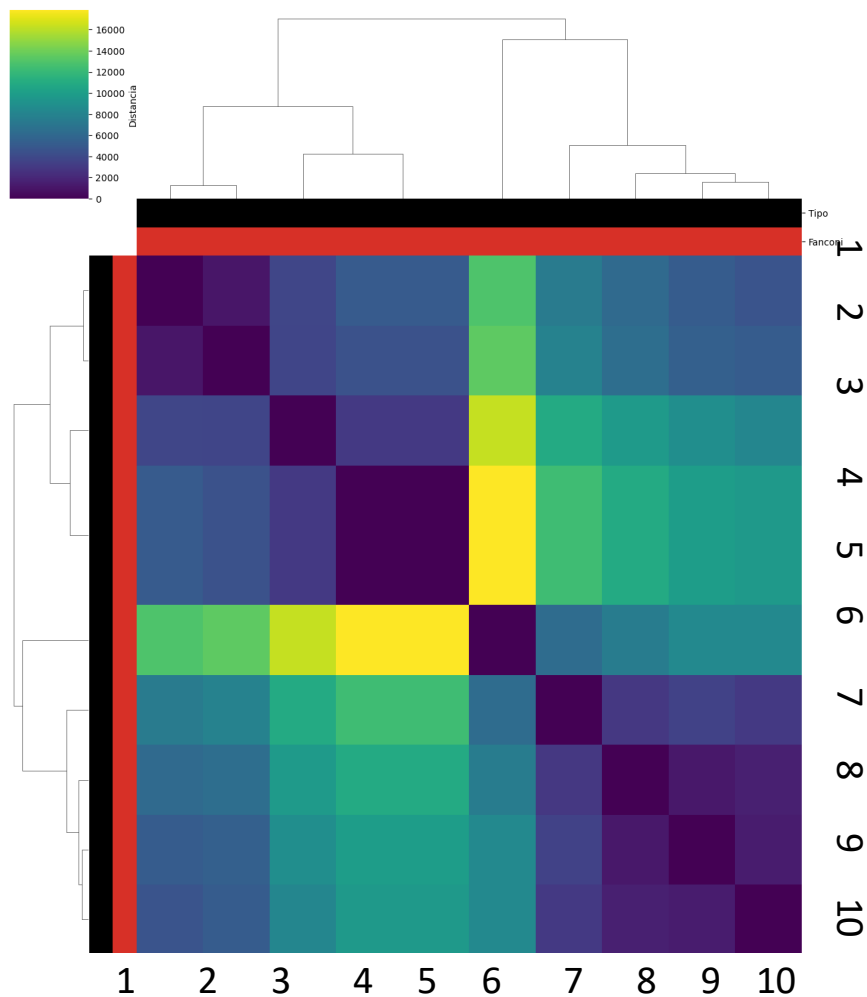
La distancia de Wasserstein

La distancia de Wasserstein mide cuán diferentes son dos diagramas de persistencia, calculando el ‘trabajo mínimo’ necesario para mover los puntos de un diagrama al otro.

Da como resultado una:

Matriz de distancias

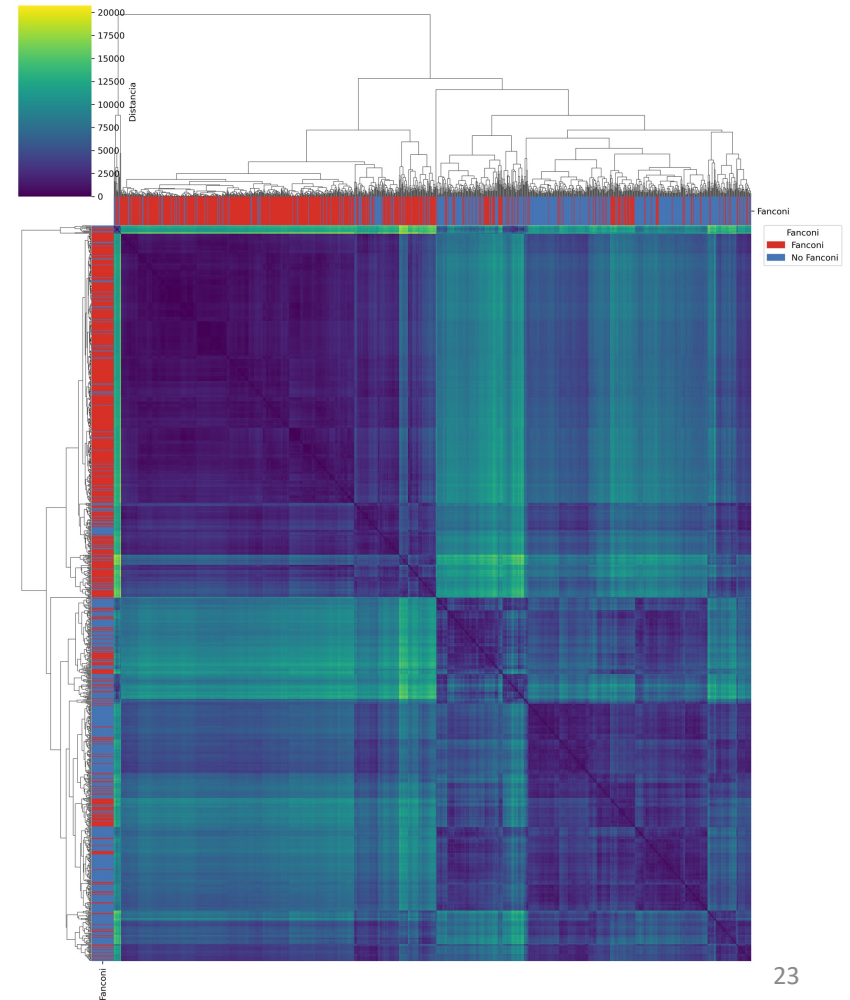
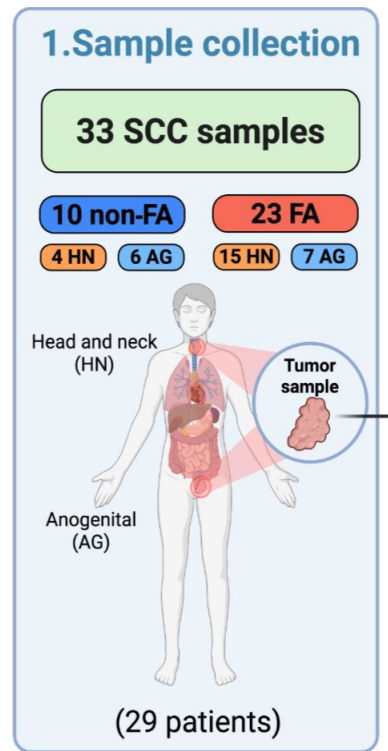
	D1	C1	S1	C2	S2	S3	D2	C3
D1	0.0	5457.3	3518.3	3746.9	6803.5	9423.7	4091.2	5581.7
C1	5457.3	0.0	4578.2	2547.6	3385.4	9023.8	1693.7	621.1
S1	3518.3	4578.2	0.0	4145.0	5105.9	6813.6	3877.0	4588.7
C2	3746.9	2547.6	4145.0	0.0	5145.4	9360.4	1327.0	2815.3
S2	6803.5	3385.4	5105.9	5145.4	0.0	8792.8	4379.6	3042.2
S3	9423.7	9023.8	6813.6	9360.4	8792.8	0.0	9045.2	9015.2
D2	4091.2	1693.7	3877.0	1327.0	4379.6	9045.2	0.0	1915.8
C3	5581.7	621.1	4588.7	2815.3	3042.2	9015.2	1915.8	0.0



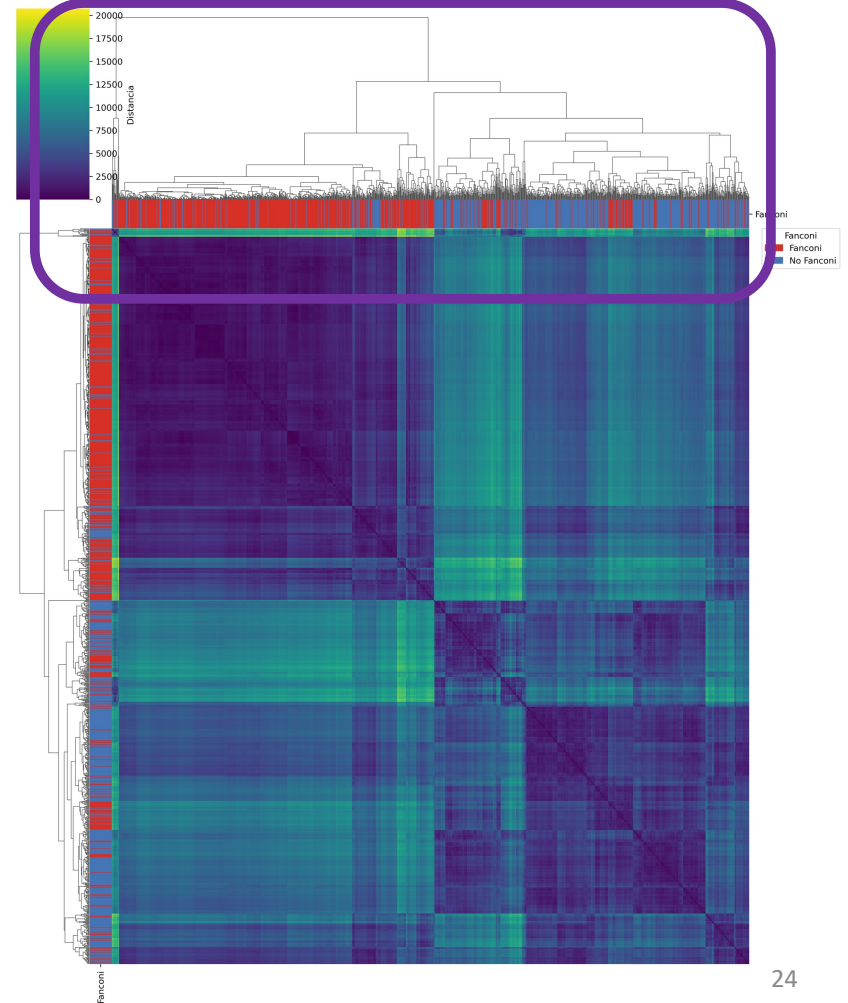
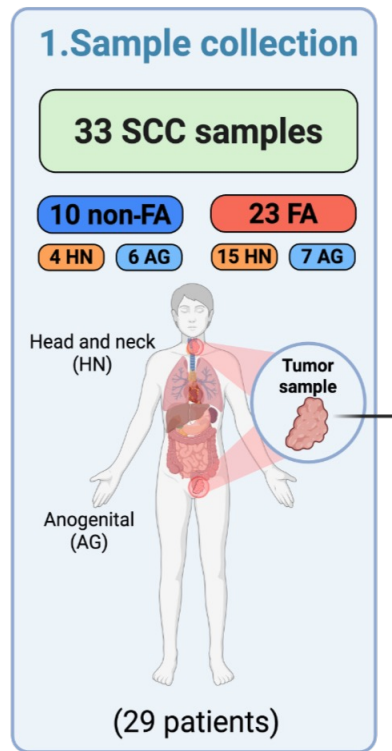
Las matrices de distancias obtenidas con Wasserstein permiten agrupar muestras mediante dendrogramas jerárquicos

	D1	C1	S1	C2	S2	S3	D2	C3
D1	0.0	5457.3	3518.3	3746.9	6803.5	9423.7	4091.2	5581.7
C1	5457.3	0.0	4578.2	2547.6	3385.4	9023.8	1693.7	621.1
S1	3518.3	4578.2	0.0	4145.0	5105.9	6813.6	3877.0	4588.7
C2	3746.9	2547.6	4145.0	0.0	5145.4	9360.4	1327.0	2815.3
S2	6803.5	3385.4	5105.9	5145.4	0.0	8792.8	4379.6	3042.2
S3	9423.7	9023.8	6813.6	9360.4	8792.8	0.0	9045.2	9015.2
D2	4091.2	1693.7	3877.0	1327.0	4379.6	9045.2	0.0	1915.8
C3	5581.7	621.1	4588.7	2815.3	3042.2	9015.2	1915.8	0.0

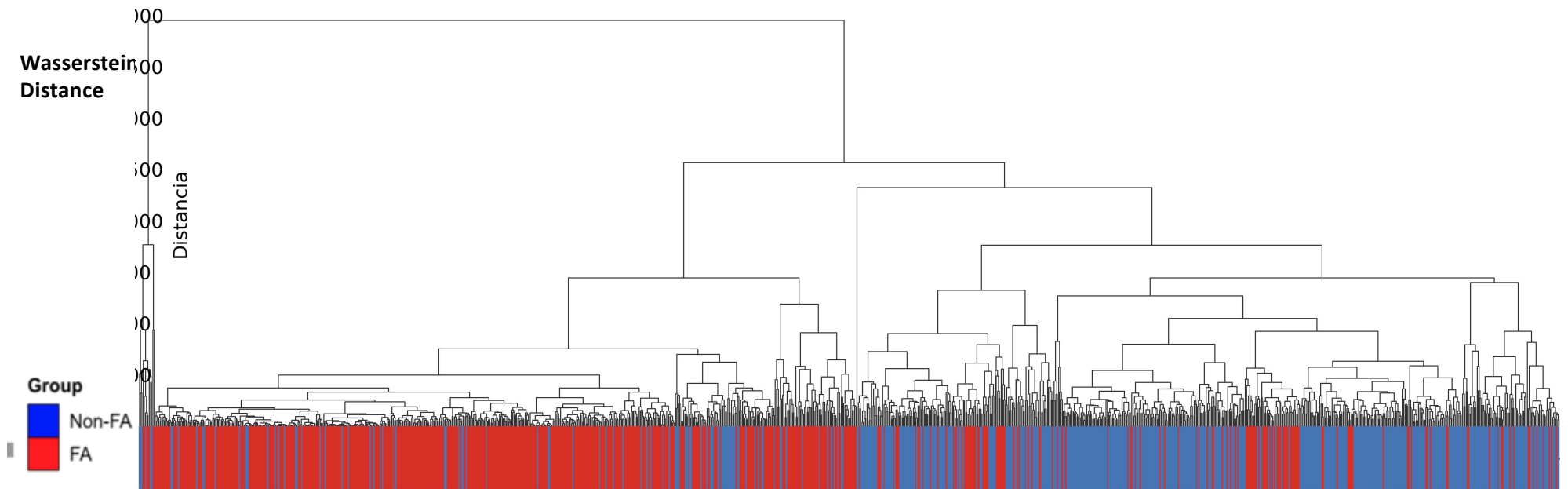
Clasificación del tejido usando células tumorales



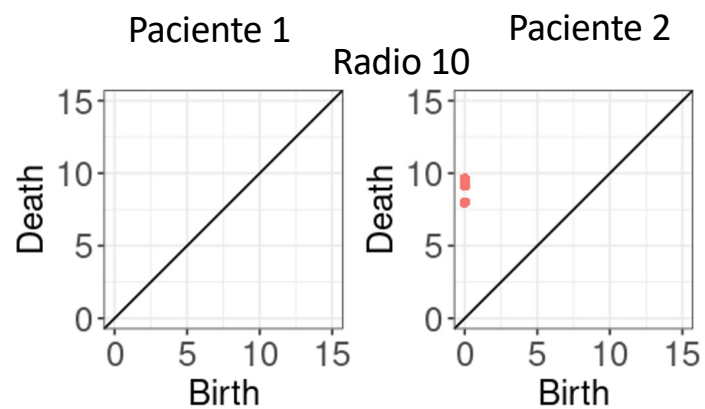
Clasificación del tejido usando células tumorales



TDA genera una buena clasificación

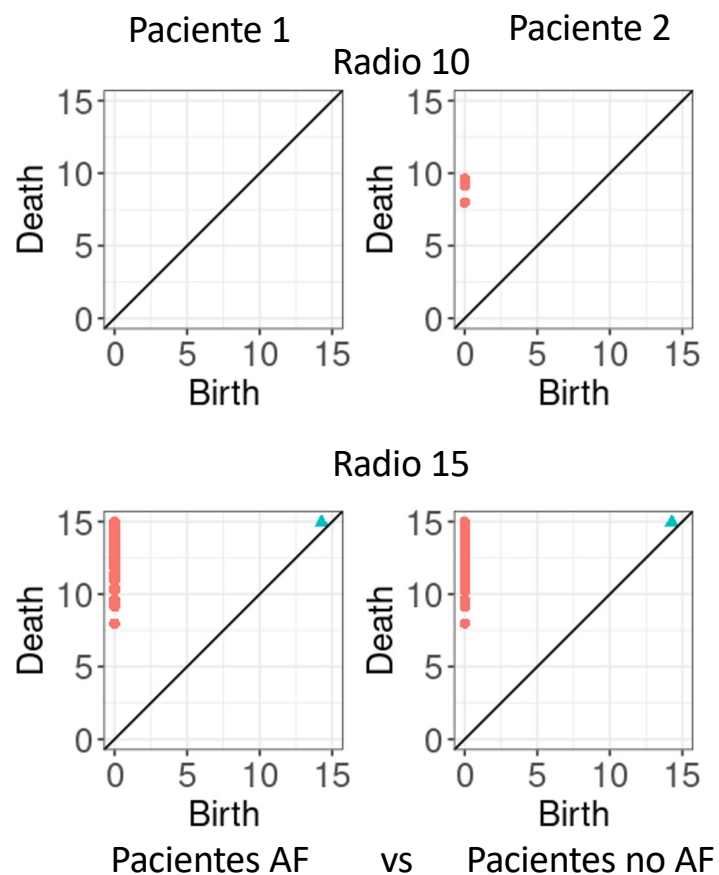


Detectando las diferencias topológicas

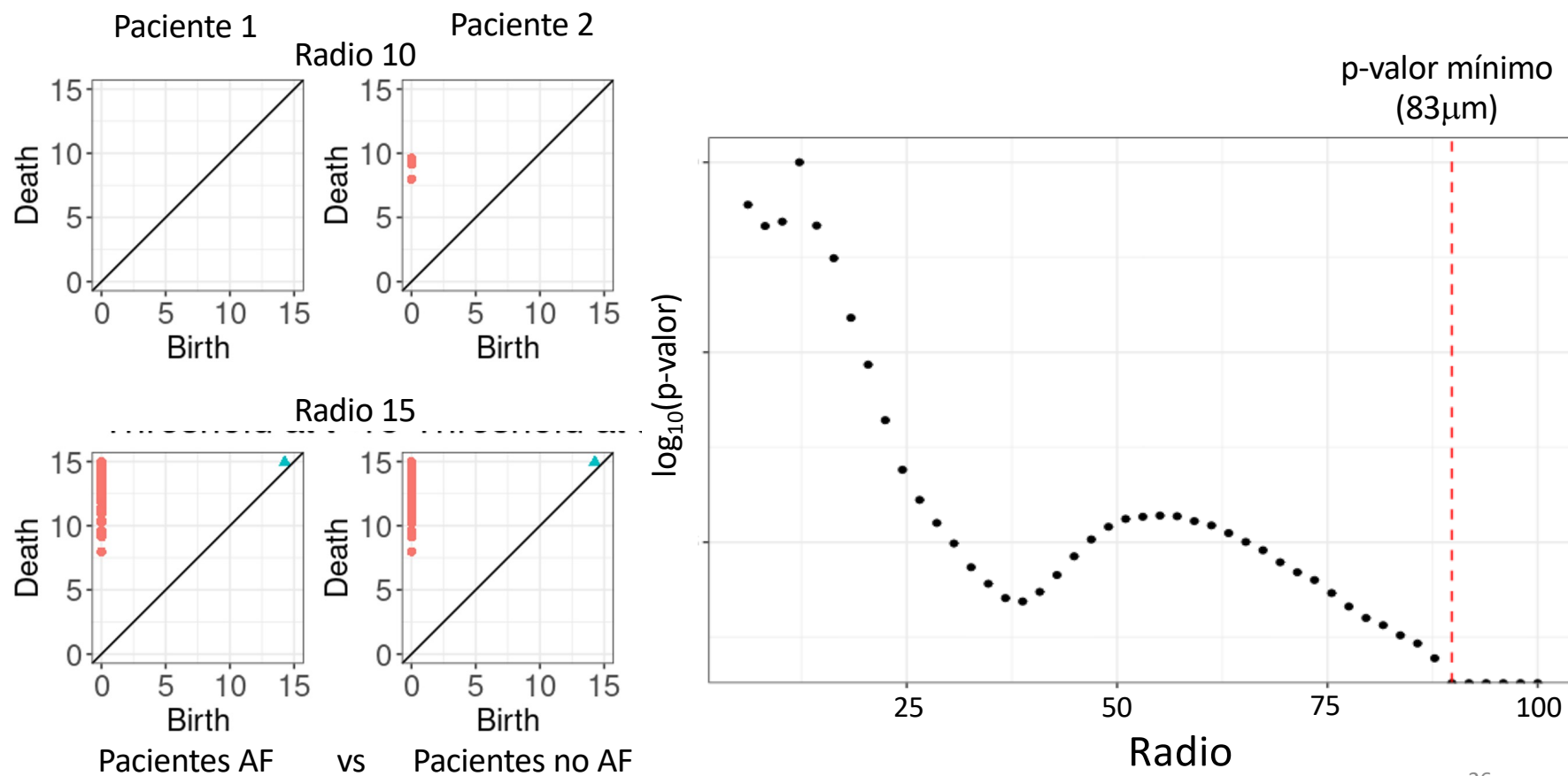


Pacientes AF vs Pacientes no AF

Detectando las diferencias topológicas

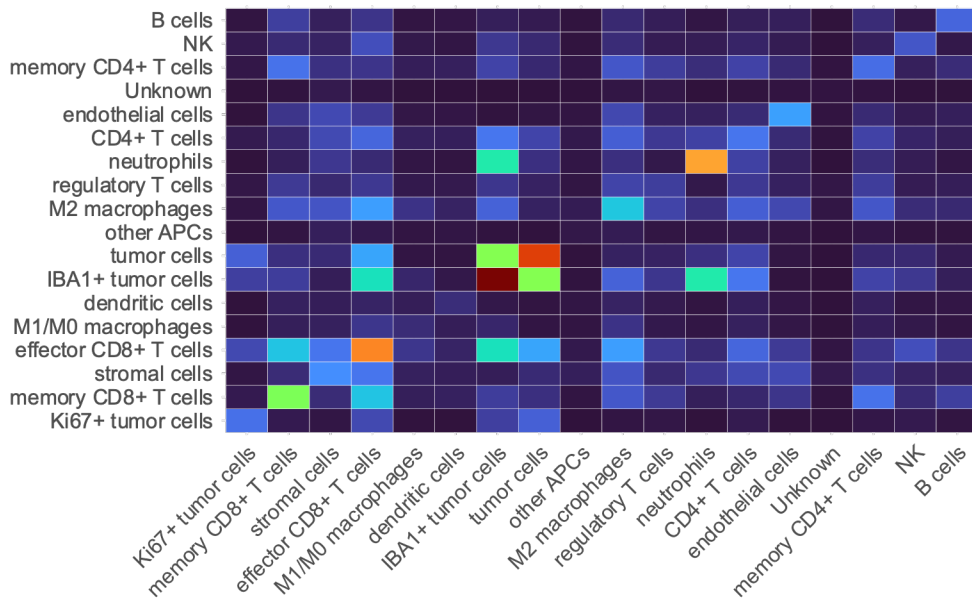


Detectando las diferencias topológicas

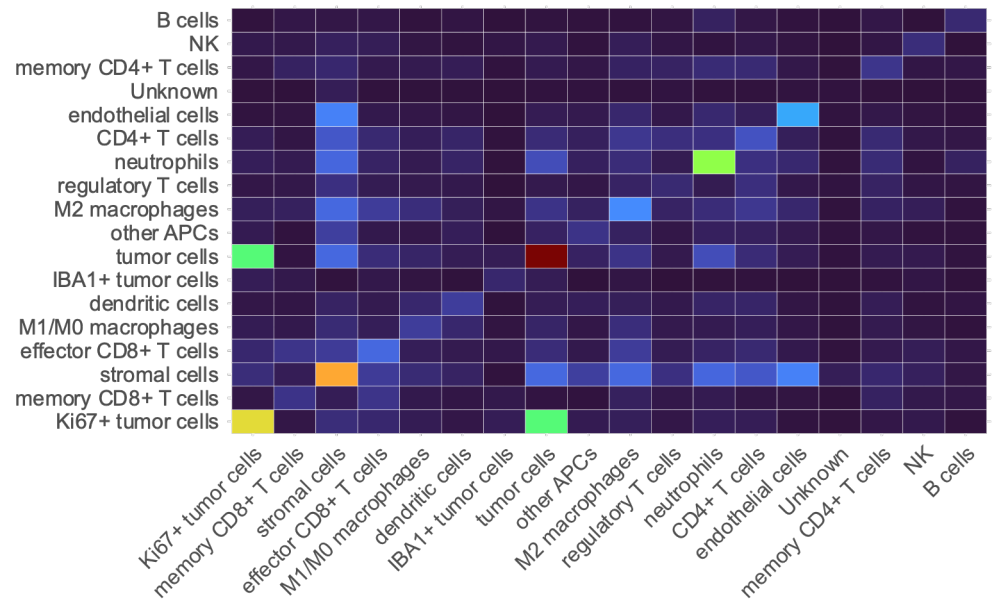


Matrices de conectividad celular para el radio con mayores diferencias

Average Connectivity Matrix (No FA) — n=157

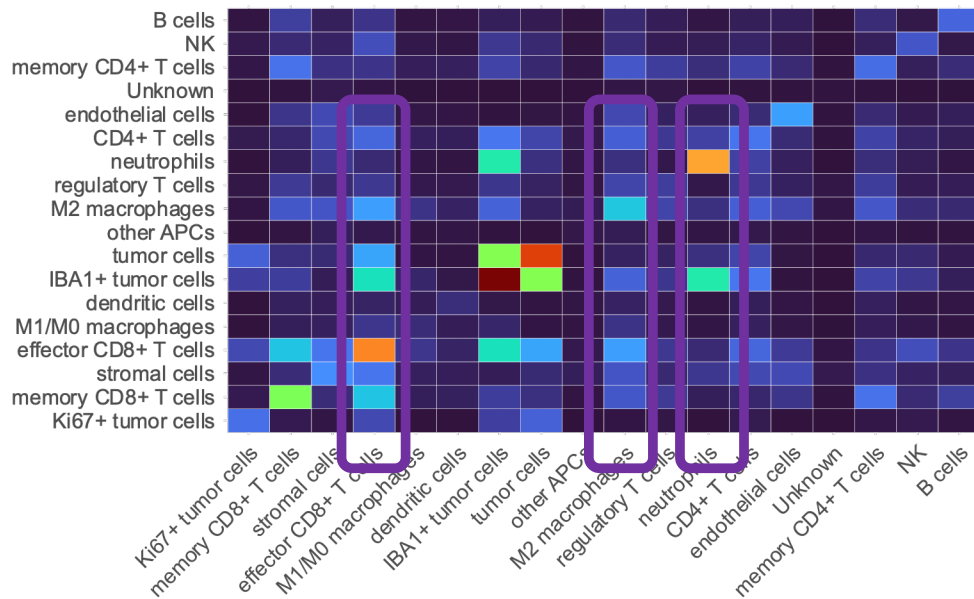


Average Connectivity Matrix (FA) — n=157

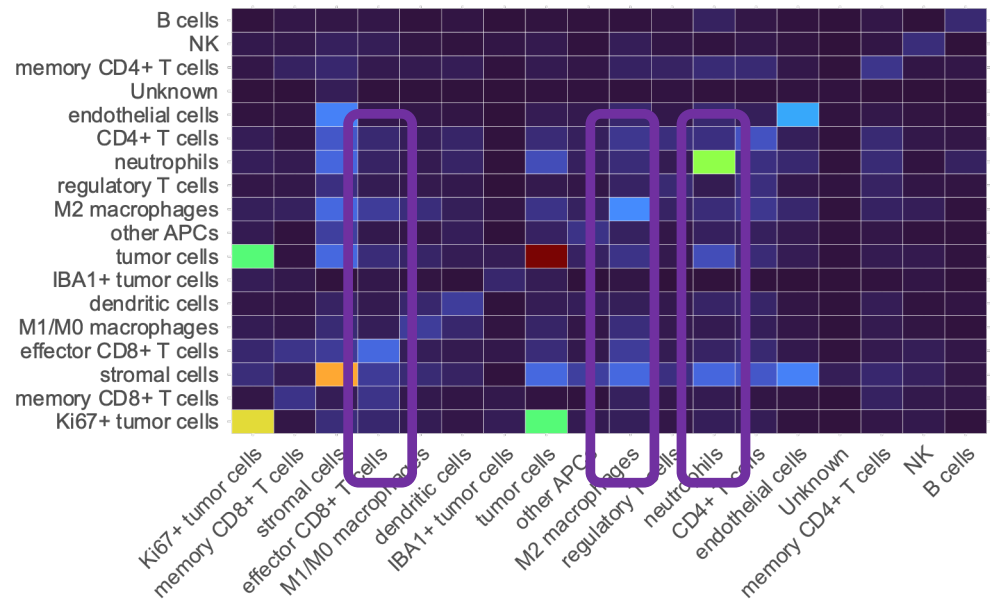


Matrices de conectividad celular para el radio con mayores diferencias

Average Connectivity Matrix (No FA) — n=157

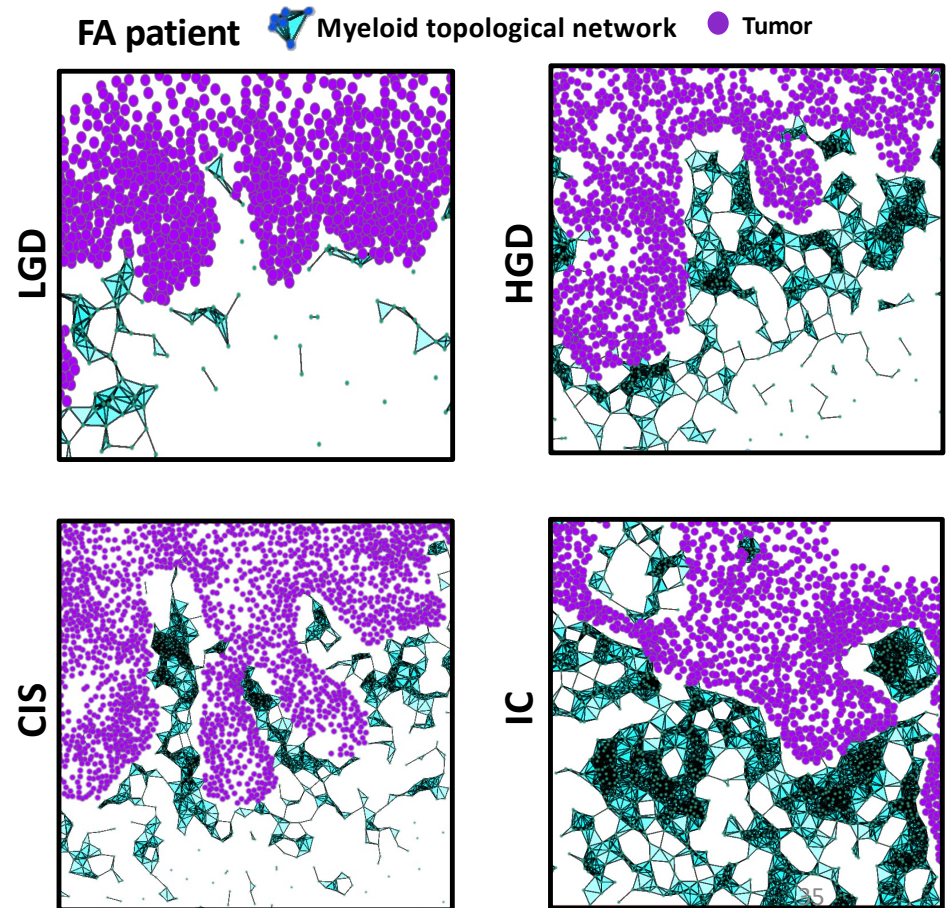
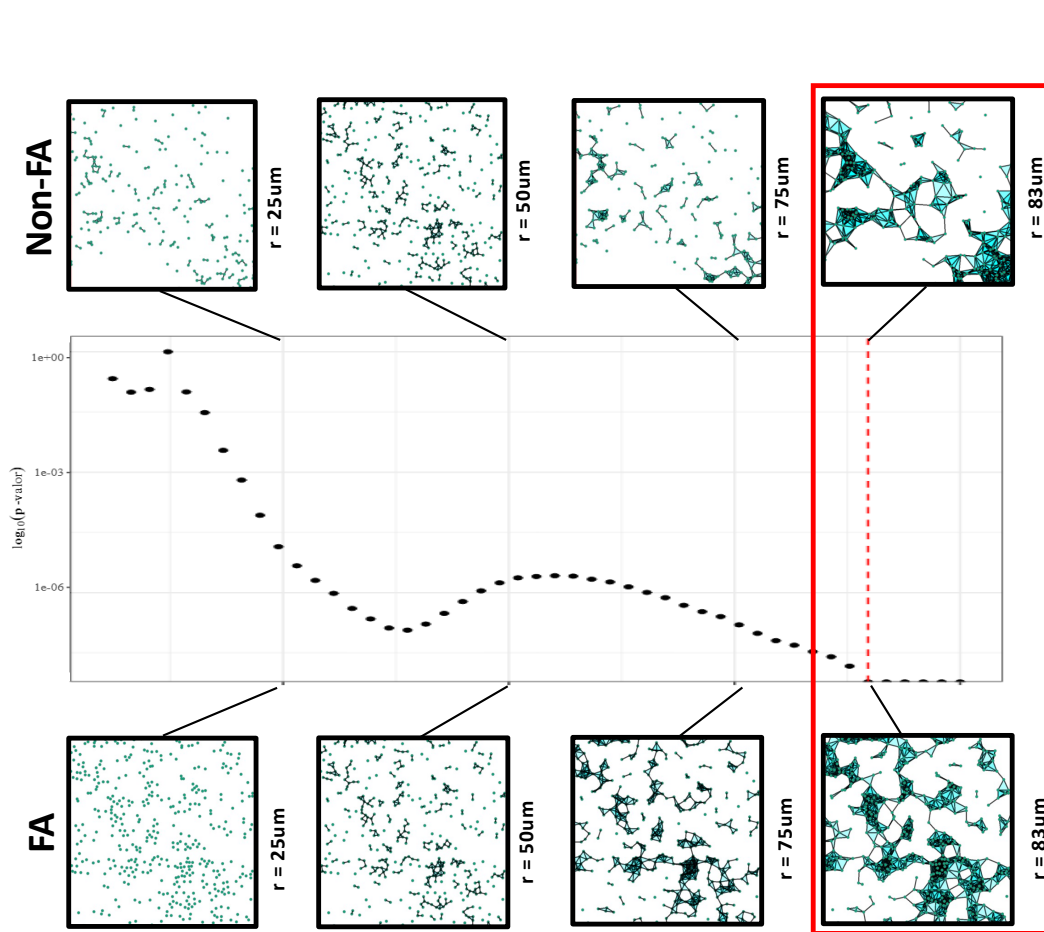


Average Connectivity Matrix (FA) — n=157



Los pacientes no AF presentan una mayor diversidad de interacciones celulares.
 Varias de estas diferencias se dan entre células mieloides y tumorales.

La topología de las células mieloides cerca del radio óptimo sugiere un agotamiento inmune



Conclusiones

- El TDA permite distinguir el microambiente tumoral de pacientes AF y no AF a pesar de su alta heterogeneidad.
- Las diferencias topológicas apuntan a una reorganización de las interacciones entre células mieloides (inmunes) y tumorales.
- Los patrones observados son consistentes con un estado de agotamiento inmune.
- ¿Será posible emplear estas diferencias para pensar en posibles terapias alternativas?

Perspectivas

- Desarrollo metodológico
 - Estandarizar el análisis de TDA y hacerlo público el pipeline propuesto.
 - Integrar Machine Learning en el procesamiento de los datos de TDA.
 - Mejorar y optimizar el TDA (e.g., análisis por vecindarios, componentes de mayor persistencia)

Perspectivas

- Validación Biológica

- Incrementar el número de muestras humanas (en búsqueda de muestras en otros laboratorios).
- Incluir muestras de ratón (contamos con decenas que hay que procesar).
- Integrar información transcriptómica y espacial (en proceso de generar las muestras por medio de Xenium).
- Incorporar el desarrollo de tumores en un mismo paciente (ya contamos con algunas muestras).



**CENTRO DE CIENCIAS
MATEMÁTICAS**



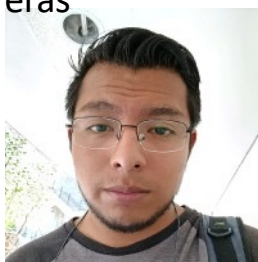
**ENES
JURIQUILLA**



**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
BIOMÉDICAS**



Dra. Haydee Contreras



M en C. Luis
Raul Figueroa

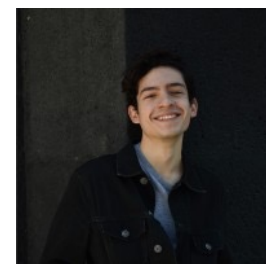
Gracias



Eugenio Azpeitia
eazpeitia@matmor.unam.mx



Dr. Alfredo Rodriguez



Biol. Pablo Siliceo



Ciencia y Tecnología

Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación