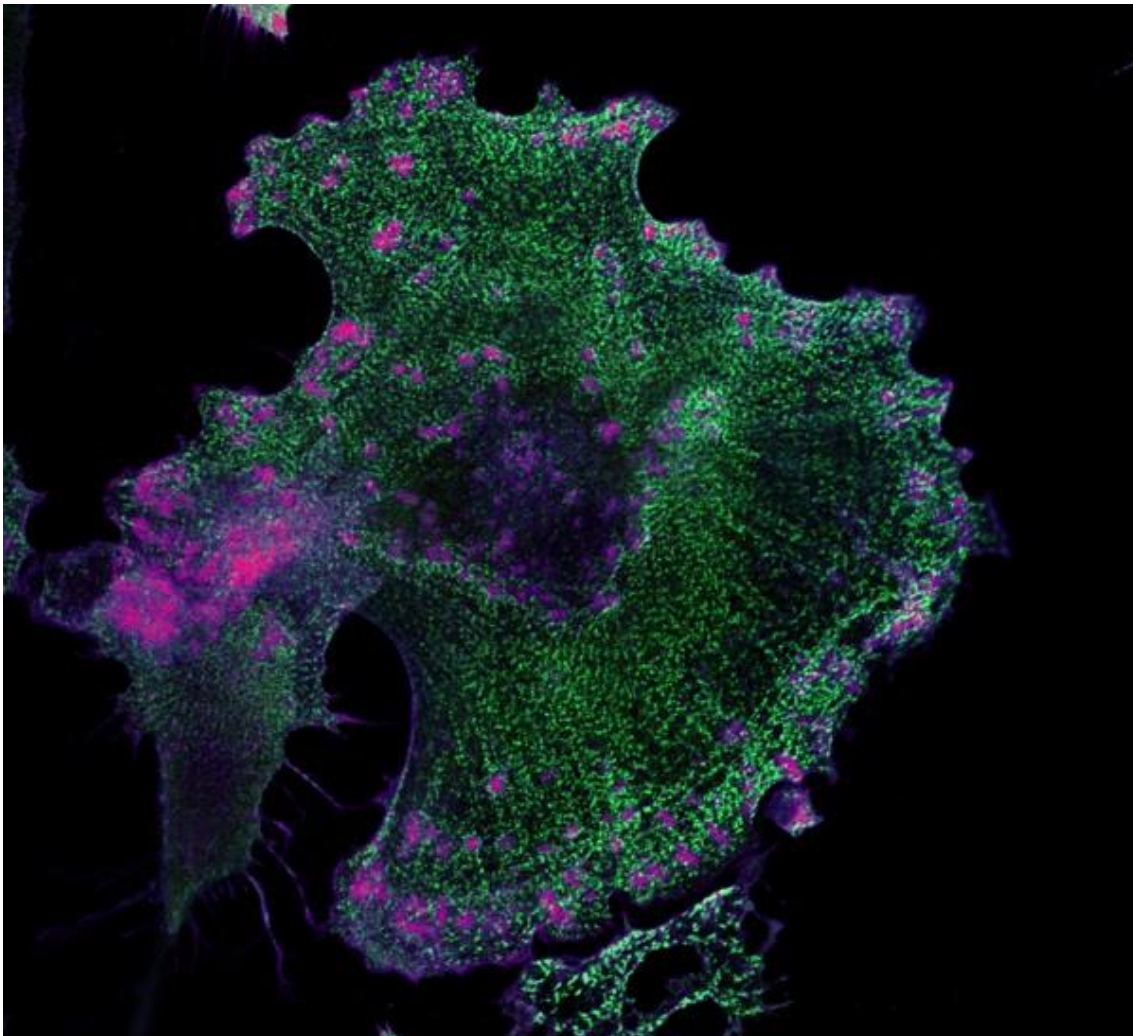




Madrid, miércoles 12 de mayo de 2021

Hidrogeles para inmunoterapia y nanomedicinas para atacar el cáncer

- Equipos del CSIC logran dispositivos para obtener mamografías más eficaces, prueban nuevos biomarcadores y ensayan nanomedicinas para atacar el cáncer



Célula innata del sistema inmune que detecta antígenos tumorales. / CIC

Los investigadores del CSIC han desarrollado nuevas tecnologías para lograr una detección precoz del cáncer y un mejor tratamiento: dispositivos para obtener

mamografías más eficaces, métodos para lograr biopsias en tiempo real, hidrogeles para cultivar linfocitos T y aplicarlos en inmunoterapia, y nanopartículas para atacar el cáncer. Mediante estas tecnologías innovadoras, el CSIC busca superar la brecha entre el laboratorio y la práctica clínica.

A través de su Vicepresidencia Adjunta de Transferencia del Conocimiento, el CSIC protege los resultados de sus investigadores mediante patentes u otros formatos y les da valor para licenciarlos a empresas que los conviertan en innovaciones que lleguen a los pacientes. En España, el CSIC es la institución, tanto del sector público como privado, que más patentes relacionadas con el cáncer solicitó durante el período de 2006 a 2017, según el Primer informe sobre la investigación e innovación en cáncer en España, elaborado por la Asociación Española de Investigación Contra el Cáncer (ASEICA), y la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y Fundación La Caixa.

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. Casi 10 millones de fallecimientos en 2020 según la OMS. Entre los más detectados, el cáncer de mama, el de pulmón, el colorrectal, el de próstata y el de piel (no melanoma). Además, al ser la edad otro factor de riesgo para desarrollar cáncer (el riesgo aumenta de forma importante a partir de los 45-50 años), el progresivo envejecimiento de la población aumentará las cifras: se estima que en 2040 serán casi 30 millones los muertos por cáncer en el planeta. Ante este verdadero problema de salud pública, la ciencia busca soluciones en todos los frentes, especialmente en la detección precoz y el tratamiento.

En la lucha contra el cáncer, la primera batalla se libra en mejorar el diagnóstico. A ello se dedican en el Instituto de Instrumentación para Imagen Molecular (I3M-CSIC-UPV), centro mixto del CSIC y la Universidad Politécnica de Valencia, que dirige **José María Benlloch**. Un centro que integra diversas investigaciones en nuevas técnicas de instrumentación científica para aplicaciones de imagen en el ámbito biomédico. En resumen: mejorar el diagnóstico por imagen de enfermedades como el cáncer.

Algunos de los desarrollos tecnológicos que se producen en el I3M los comercializa Oncovisión, que surgió como una spin-off del CSIC y que ahora vende sus productos en 30 países. Uno de sus productos estrella es Mammi, un dispositivo de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) que mejora sustancialmente la precisión de las mamografías de rayos X. Además, reduce tanto el tiempo de exploración como la dosis de radiación que reciben las pacientes. El dispositivo incluye una camilla para facilitar el posicionamiento de la mama en el interior del anillo PET, de forma que no existe compresión mamaria y permite exploraciones próximas a la pared torácica, pudiendo diferenciar focos activos en tumores multifocales.

Mammi no pretende desbancar a la mamografía convencional, sino aportar información complementaria para reducir el número de falsos negativos y de falsos positivos. Además, es una herramienta útil en el seguimiento de la terapia y para controlar el desarrollo del tumor. Utiliza cristales monolíticos como detectores, lo que supone una reducción del coste del equipo. Además, se han realizado mejoras (nuevo anillo detector; corrección del ruido de la imagen; compatibilidad con sistemas de información e imagen de hospitales; mejora de la ergonomía de la camilla) que han conseguido que el dispositivo esté instalado ya en 10 países.

Otro de los productos emblemáticos surgidos en el I3M y comercializados por Oncovisión es Sentinella, una innovadora cámara portátil que detecta los rayos gamma que produce un radiofármaco inyectado al paciente oncológico para detectar el ganglio centinela, ganglios linfáticos y potenciales zonas tumorales para cirugías mínimamente invasivas. En el I3M trabajan en un nuevo prototipo que mejora sus prestaciones: han desarrollado y patentado una tecnología que consiste en un colimador multi-pinhole móvil (el colimador es el dispositivo que homogeniza las trayectorias de las partículas para ser detectadas) y presenta un movimiento continuo de rotación, solucionando así los problemas de la imagen reconstruida.

Recientemente, el I3M ha presentado un nuevo dispositivo PET dedicado a la detección de cáncer de próstata. Este dispositivo, denominado ProsPET y en cuyo desarrollo participa también el Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Fe de Valencia, está dirigido a obtener un diagnóstico más preciso del cáncer de próstata basado en imágenes moleculares (obtenidas por radiofármacos), que permite una orientación más precisa de la biopsia y evita que los pacientes se sometan a técnicas más invasivas para la detección de la enfermedad.

ProsPET cuenta con unos detectores más próximos a la zona de la próstata y una resolución espacial mejorada, en comparación con un escáner PET convencional de cuerpo entero. Gracias a este nuevo dispositivo y a los nuevos radiofármacos asociados a la molécula directora PSMA, se logra una imagen de las zonas tumorales de la próstata de alta fiabilidad. Esto permite disminuir el número de muestras que se obtienen durante una biopsia de próstata (biopsia radioguiada), permitiendo un cambio importante en el protocolo de diagnóstico del cáncer de próstata, con biopsias más breves y eficaces.

Predecir la respuesta al tratamiento

Lo que hacen **Piero Crespo** y **Berta Casar** en el Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC), centro mixto del CSIC, la Universidad de Cantabria y el Gobierno de Cantabria, es tratar de predecir cuál será la respuesta de los pacientes al tratamiento más extendido contra el melanoma, el tipo más grave de cáncer de piel. Más de la mitad de los melanomas se relaciona con una mutación del gen Braf, por lo que los principales fármacos se dirigen a inhibir la proteína BRAF alterada que ayuda al cáncer a crecer. Sin embargo, un 30% de los pacientes no responde al tratamiento, sin que se sepa aún por qué. Al año se diagnostican 250.000 casos de melanoma en el mundo, por lo que unas 50.000 personas reciben un tratamiento que no les resultará efectivo, sufriendo sus efectos secundarios y consumiendo recursos del sistema de salud (el coste por paciente se estima en 30.000 euros).

Para saber si un paciente va a responder bien al tratamiento con inhibidores de BRAF, los investigadores del CSIC han identificado un biomarcador: los niveles de actividad de la enzima ERK en el citoplasma, que, a su vez, se activa por la proteína BRAF. Ya se ha comprobado en modelos preclínicos esta relación, de tal forma que “a más actividad de ERK citoplasmática, mejor respuesta a los fármacos que inhiben BRAF”, resume Piero Crespo. Así, han desarrollado un método para detectar la presencia de ERK activa en el

citoplasma mediante un anticuerpo específico, que ha sido patentado. “El sistema se podría emplear en hospitales utilizando test habituales como ELISA”, destaca Berta Casar.

En la actualidad analizan muestras de pacientes en colaboración con el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander) y el Instituto de Investigación Vall d’Hebron de Barcelona para hacer el ensayo de validación, requisito previo a iniciar los ensayos clínicos a lo largo de este año. Además, están ampliando el estudio a pacientes con cáncer de mama invasivo (el más común de este tipo de cáncer) y de pulmón, donde este biomarcador ERK también parece estar relacionado con la aparición de resistencias a los tratamientos convencionales.

Biopsias más certeras

Por su parte, **Luis Caballero** ha liderado un trabajo en el Instituto de Física Corpuscular (IFIC-CSIC-UV), centro mixto del CSIC y la Universidad de Valencia, para patentar un novedoso dispositivo que realiza biopsias guiadas en tiempo real con aplicación directa en cualquier tipo de cáncer donde haya que realizar biopsia y ecografía. El dispositivo permite dirigir la aguja de la biopsia a las zonas de mayor actividad tumoral, combinando la imagen ecográfica con la imagen procedente de la radiación gamma. Es decir, añade información metabólica, a partir de los radiotrazadores inyectados al paciente, a la información morfológica que proporcionan los ecógrafos.

El dispositivo presenta tres grandes ventajas: permite una personalización del tratamiento del cáncer, reduce el número de biopsias y puede adaptarse a distintos sistemas ecográficos, reduciendo así los costes y facilitando su inserción en el mercado. El sistema también se puede aplicar al marcaje de los propios ganglios mediante la inserción de la semilla radiactiva en el ganglio centinela para su futura identificación tras un tratamiento de quimioterapia. “Podemos realizar y controlar esta técnica por medio de la imagen gamma que proporciona nuestro sistema, al existir la posibilidad de supervisar la deposición de la semilla y cerciorarnos de que se deposita en el ganglio centinela y no en otro”, afirma Caballero.

Hidrogeles 3D para cultivar linfocitos T

Otro de los frentes más activos en la lucha contra el cáncer es el de los tratamientos. La inmunoterapia es uno de los más prometedores: se basa en utilizar y reforzar el sistema inmunitario del paciente para que reconozca y combata las células tumorales, sin dañar los tejidos sanos. Uno de los tratamientos posibles, la llamada terapia celular adoptiva, consiste en extraer los linfocitos T del paciente, células que tienen la capacidad de destruir las tumorales, modificarlas para que sean más activas, hacer numerosas copias y volverlas a inyectar.

En este campo, un grupo de investigación del Instituto de Ciencia de Materiales de Barcelona (ICMAB-CSIC) ha participado en el diseño de nuevos hidrogeles que permiten cultivar los linfocitos T. Los hidrogeles pueden imitar los ganglios linfáticos, donde las células T se reproducen y, por ello, proporcionan altas tasas de proliferación celular. Las investigadoras **Judith Guasch**, del ICMAB, y **Elisabeth Engel**, de la Universidad

Politécnica de Cataluña (UPC) en el Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC), desarrollan un proyecto para imprimir en 3D estos nuevos hidrogeles y acelerar así su transferencia al mercado.

Los hidrogeles 3D están hechos de polietilenglicol, un polímero biocompatible usado ampliamente en biomedicina, y heparina, un agente anticoagulante. El polímero proporciona la estructura y las propiedades mecánicas necesarias para que crezcan las células T, mientras que el anticoagulante se usa para anclar distintas biomoléculas de interés como la citoquina CCL21, una proteína presente en los ganglios linfáticos y que tiene un papel principal en la migración y proliferación tumorales.

Nanopartículas contra el cáncer de próstata

Por su parte, Investigadores del Instituto de Tecnología Química (ITQ-CSIC-UPV), centro mixto del CSIC y la Universidad Politécnica de Valencia, han desarrollado una nueva nanomedicina para terapéutica (diagnóstico y tratamiento) del cáncer de próstata basada en el uso de nanopartículas de redes covalentes orgánicas (COF, por sus siglas en inglés). El tratamiento consigue destruir de forma selectiva las células cancerosas en la glándula prostática y los ganglios linfáticos locales. De esta forma, la terapia es más eficiente y libre de efectos secundarios.

El sistema terapéutico consiste en una nanopartícula de COF en la que se inserta la molécula de un agente terapéutico; en este caso docetaxel, el fármaco más usado para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la hormonoterapia. Además, se incorpora a la nanopartícula un anticuerpo monoclonal, que interacciona selectivamente con los receptores de membrana FOHL1 presentes en células de cáncer de próstata, y un radionúcleo para tomografía de emisión de positrones (PET).

Su administración es por vía intratumoral, lo que reduce drásticamente los efectos secundarios del fármaco, cuya elevada toxicidad generada por su administración intravenosa limita tanto la dosis como la duración de la terapia. “Con nuestra nanomedicina, la dosis necesaria es menor que en la quimioterapia convencional y su efecto terapéutico es mayor. En los estudios in vitro sobre células de cáncer de próstata, el sistema ha conseguido mejorar hasta 15 veces la actividad antitumoral del docetaxel”, explica **Pablo Botella**, investigador del ITQ.

El sistema, que ha sido patentado, permite también la identificación de las células cancerosas y su destrucción gracias a la molécula directora, que interacciona con FOHL1 y a la técnica de imagen PET, que ayuda a localizar los nódulos tumorales en la próstata con precisión unicelular, lo que facilita el diagnóstico de la enfermedad en sus primeros estadios. Además, se puede monitorizar la liberación del agente terapéutico durante horas o días, y la nanopartícula utilizada es de composición 100% orgánica y completamente biodegradable, lo que facilita su eliminación completa.

Los investigadores del CSIC siguen trabajando en el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y tratamientos innovadores que consigan llevar la transferencia desde la investigación básica en los laboratorios hasta la práctica médica en los hospitales.

Isidoro García Cano / CSIC Comunicación