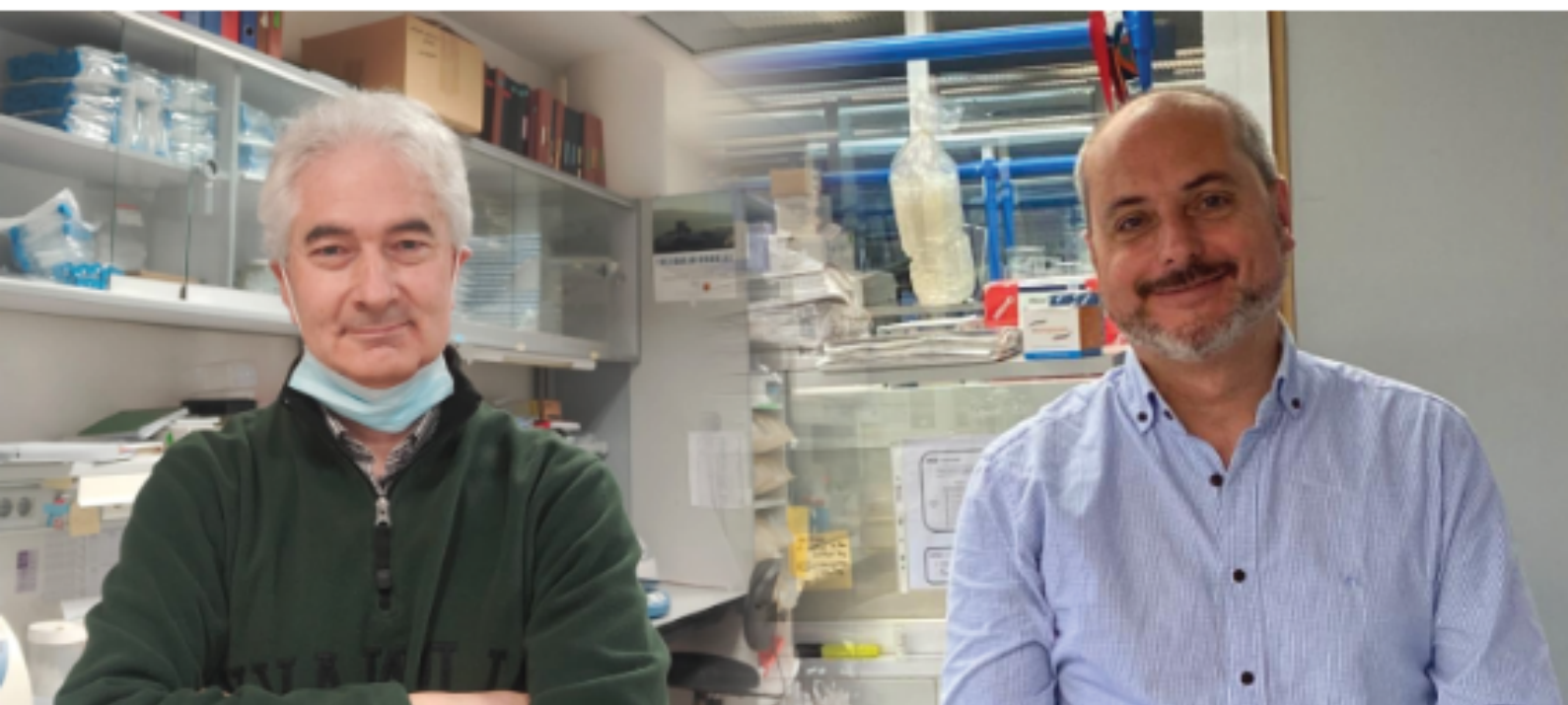




Proyecto CRIS de Cáncer de Ovario

Investigadores: Dr. Atanasio Pandiella y Dr. Alberto Ocaña

Centro: Complejo Hospitalario Universitario Albacete (CHUA), Albacete - Hospital Clínico San Carlos, Madrid - Centro de Investigación del Cáncer (CIC-CSIC), Salamanca.



Introducción

El cáncer de ovario continúa siendo una de las causas de mayor mortalidad de mujeres, y pese a su baja incidencia en comparación con otros tumores (aproximadamente 3600 casos al año), causa 2100 fallecimientos al año. Es un tipo de cáncer que cuando se diagnostica a tiempo tiene un buen pronóstico, pero con frecuencia se diagnostica cuando ya se encuentra en fases avanzadas.

La razón es que son más frecuentes en personas de edad avanzada, y estas pacientes muchas veces han dejado de asistir regularmente a revisiones ginecológicas. Como estos tumores no suelen producir síntomas hasta que se encuentran en fases avanzadas, el diagnóstico ocurre muchas veces cuando la enfermedad ha avanzado o se ha extendido, y es más difícil de combatir. En muchas ocasiones para estas pacientes no existe una terapia específica ni efectiva. Por lo tanto, necesitamos con urgencia terapias específicas y eficaces para tratar el cáncer de ovario avanzado.

El proyecto



Una de las vías de investigación más prometedoras en la búsqueda de nuevos tratamientos contra el cáncer de ovario consiste en la manipulación del sistema inmunitario, la llamada Inmunoterapia. Actualmente el proyecto se está enfocando en diversos aspectos de este tipo de terapias. En la actualidad están desarrollando varios proyectos que se centran en el sistema inmunitario como palanca para lograr mejores terapias, pero con especial énfasis en un tipo de estrategia denominado Antibody Drug Conjugate (ADC), es decir, atacar las células tumorales de con anticuerpos unidos a fármacos.

Muchas veces es difícil encontrar buenos tratamientos dirigidos contra las células de cáncer de ovario que no dañen otras células sanas. Para solucionar esto se puede utilizar anticuerpos, que funcionan como misiles teledirigidos biológicos. Si identificamos una molécula que aparezca principalmente en la superficie de las células tumorales y no en las células sanas, podremos dirigir anticuerpos contra esa molécula. Si además le acoplamos a ese anticuerpo un fármaco de quimioterapia podemos dirigir la quimioterapia contra las células de cáncer de ovario. Este enfoque ya ha dado buenos resultados a los Dres. Pandiella y Ocaña en cáncer de mama.

Hasta ahora la mayoría de los anticuerpos unidos a fármacos se han construido uniendo anticuerpos a fármacos de quimioterapia, pero estos fármacos no se dirigen contra un punto débil característico de las células de cáncer de ovario. Eso es porque muchas terapias más dirigidas pierden parte de sus funciones al unirlas a los anticuerpos. Para solucionar esto, el equipo del Dr. Ocaña está trabajando con nanopartículas, que actúan como paquetitos nanotecnológicos que contienen estas terapias dirigidas sin alterarlas. Si unimos estos paquetes a los anticuerpos por primera vez tendremos terapias dirigidas contra células de cáncer de ovario que además atacan debilidades específicas del cáncer de ovario.

Avances recientes

Los diferentes enfoques de las investigaciones sobre Inmunoterapia en Cáncer de Ovario continúan su avance con buen ritmo, pese a las dificultades derivadas de la pandemia.

Anticuerpos Unidos a Fármacos:

Nuestros investigadores llevan ya un tiempo trabajando en desarrollar Anticuerpos unidos a fármacos para luchar contra las células tumorales de ovario. De hecho, este sistema ya lo están desarrollando con bastante éxito en el proyecto CRIS de Cáncer de Mama, y son considerados expertos internacionales en estas técnicas. Como decíamos antes, los anticuerpos son como misiles teledirigidos que detectan y se unen a una molécula en concreto. Utilizando técnicas de última generación, los investigadores están identificando elementos en la superficie de las células tumorales de ovario que no estén presentes en otras células y permiten diferenciarlas. Se trata de un proceso complejo y delicado, con gran cantidad de pasos. Al fin y al cabo, buscamos moléculas que sólo estén en la superficie de los tumores, y que no aparezcan en células sanas. Hay que evitar a toda costa que los anticuerpos se unan accidentalmente a nuestras células sanas y las dañen.

Se han analizado un gran número de muestras de pacientes de cáncer de ovario. Durante el análisis se han identificado numerosas proteínas que sólo están presentes en células tumorales de ovario y no en células sanas. De ellas, interesa identificar aquellas que se encuentren en la mayoría de los tumores de ovario, y tras ello, desarrollar los anticuerpos (a los que más tarde se les acoplará un fármaco).

Actualmente están desarrollando 3 de estos anticuerpos contra cáncer de ovario. El que está en una fase más adelantada, y que pretenden desarrollar para llevarlo a ensayos clínicos, es un anticuerpo que previamente han demostrado que podría ser muy útil para las pacientes de cáncer de mama triple negativo. La diana de este anticuerpo es CD98, una molécula que parece estar en grandes cantidades en la superficie de las células de cáncer de ovario.

Los ensayos en modelos celulares y animales han mostrado que, con este nuevo ADC, los tumores crecen mucho menos, incluso en células de metástasis obtenidas de pacientes reales y que son mucho más



agresivas. Además, se muestra seguro y potente a bajas dosis, lo facilitaría su desarrollo como una nueva terapia. Hoy en día, el cáncer de ovario cuenta con ciertas terapias dirigidas, pero este nuevo ADC podría ser incluso más efectivo que algunos de los tratamientos disponibles actualmente.

En paralelo, el equipo trabaja con una segunda proteína, presente también en distintos tipos de cáncer de ovario, llamada EGFR. A partir de un anticuerpo ya conocido y aprobado para otros tipos de tumores, han desarrollado un nuevo ADC contra esta proteína, que bloquea la capacidad de las células tumorales para dividirse y desencadena su muerte. Esta terapia ha mostrado una gran eficacia al frenar el crecimiento de los tumores en modelos experimentales, logrando inducir la muerte celular en menos de 24 horas. Además, en algunos casos se ha detectado una reducción significativa del tamaño tumoral tras el tratamiento, lo que confirma su alta toxicidad específica frente a las células cancerosas.

Ambos ADCs no solo han mostrado resultados muy prometedores en el laboratorio, con células de pacientes con cáncer de ovario obtenidas gracias a la colaboración entre el CIC y el Hospital de Salamanca, sino que además están orientados hacia futuros ensayos clínicos, abriendo así nuevas oportunidades terapéuticas para las pacientes.

Los investigadores esperan publicar próximamente estos avances en revistas internacionales de referencia en investigación sobre el cáncer, reforzando el compromiso de CRIS con una ciencia de excelencia, capaz de tender puentes sólidos entre la investigación de laboratorio y los pacientes.

La importancia de estos hallazgos no solo reside en los resultados de laboratorio, sino también en el potencial de llevarlos a la clínica. El equipo ya trabaja para avanzar hacia futuros ensayos clínicos con un objetivo claro: que los resultados de estas investigaciones lleguen cuanto antes a los pacientes.

Además, los investigadores están explorando la posibilidad de utilizar estos anticuerpos también como herramienta diagnóstica, para, a partir de muestras de sangre (lo que denominamos biopsia líquida), saber si una persona puede tener un tumor de ovario o si está respondiendo a las terapias. Si se confirma esta estrategia, permitiría no solo tratar el cáncer de manera más efectiva, sino también hacer un seguimiento de la respuesta de las pacientes de forma sencilla y menos invasiva, a través del estudio de estas proteínas con un simple análisis de sangre.

Otros avances relevantes:

Todas las células, para prevenir daños en su ADN tienen varios mecanismos diferentes para reparar roturas, errores, daños más puntuales, etc. Se ha demostrado que varios tumores tienen problemas en cierto mecanismo concreto de reparación de su ADN. Esto, de por sí, no hace que la célula tumoral muera, pero si se aplican fármacos que ataquen otro mecanismo de reparación adicional (unos fármacos llamados inhibidores de PARP), podemos forzar a que la célula tumoral acumule muchos daños en su ADN y muera. Esto se ha probado en muchos tipos de tumor y, aunque suele funcionar, a veces los tumores terminan por adaptarse a estos tratamientos. Por eso los Dres. Pandiella y Ocaña han desarrollado un trabajo (publicado en la revista internacional *Cancers*) en el que demuestran en modelos de laboratorio que se puede tratar de manera eficaz a los tumores de ovario combinando los fármacos inhibidores de PARP con otros fármacos (llamados inhibidores de BET) encapsulados en nanocápsulas lipídicas. Este trabajo allana el camino para futuras terapias que combinen fármacos encapsulados en nanopartículas con otros tratamientos que ataquen puntos débiles de los tumores de ovario.