

Unidad CRIS de Nuevas Terapias Experimentales

Investigador Principal: Dr. Alberto Ocaña
Centro: Hospital Clínico San Carlos, Madrid



¿En qué consiste?

La Unidad CRIS de Terapias Experimentales es una estructura de referencia en investigación contra el cáncer enfocada en:

- Desarrollar nuevas terapias para tumores sólidos, aplicando enfoques de medicina de precisión
- Conectar la investigación básica con la clínica, llevando rápidamente los descubrimientos del laboratorio a los pacientes
- Crear y liderar ensayos clínicos innovadores, asegurando que los pacientes tengan acceso a tratamientos experimentales de última generación.

¿Por qué lo hacen?

El cáncer es un problema complejo, y cuanto más avanza la investigación, más nos damos cuenta de que para afrontarlo tenemos que ampliar nuestra manera de enfocarlo. Pese a la importancia de realizar ensayos



clínicos con pacientes reales en los diferentes tipos de cáncer para desarrollar las terapias del futuro, en algunas situaciones debemos ir un paso más allá.

Existen alteraciones y mutaciones que son comunes en diferentes tipos de cáncer. En esos casos, en lugar de generar estudios y ensayos clínicos centrados en cada uno de los tipos individuales de cáncer, crear ensayos más abiertos, que incluyan muchos tipos de cáncer, puede aportar mucha más información y acercarnos más a tratamientos efectivos. Además, esos ensayos podrán ser mucho más ambiciosos, al incorporar un mayor número de pacientes de diferentes tipos de cáncer (pero con algunas mutaciones/alteraciones en común).

La Unidad CRIS de Nuevas Terapias Experimentales ha sido creada para abordar estos retos y transformar la forma en que se desarrollan los tratamientos en oncología.

¿Cómo lo hacen?

Con el apoyo de CRIS se ha construido un espacio exclusivo y moderno en el hospital donde se podrán visitar, tratar y realizar seguimiento a los pacientes que formen parte de los ensayos. CRIS también financia al personal, que se dedicará exclusivamente al tratamiento y seguimiento de estos pacientes. De esta manera, los pacientes que formen parte de los estudios siempre estarán seguidos por los mismos profesionales, y recibirán una atención y seguimiento muy personalizados y cercanos.

La Unidad CRIS de Nuevas Terapias Experimentales está compuesta por cuatro estructuras, que se coordinan para llevar a cabo las tres fases más importantes del desarrollo de nuevas terapias de la manera más rápida y eficaz. De manera general:

- Laboratorio de Oncología Traslacional, donde se identifican nuevas dianas terapéuticas y se estudian mecanismos de resistencia a tratamientos.
- Laboratorio de Screening de Fármacos, que permite evaluar miles de compuestos y combinaciones terapéuticas en diferentes tipos de tumores.
- Unidad de Ensayos Clínicos de Fase I, donde los pacientes acceden a nuevos tratamientos antes de su aprobación generalizada.
- Laboratorio de Química Computacional, que utiliza Inteligencia Artificial para diseñar nuevos fármacos en tiempo récord

¿Dónde?

La unidad está ubicada en el Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Con el apoyo de CRIS se ha construido un espacio exclusivo y moderno en el hospital donde se podrán visitar, tratar y realizar seguimiento a los pacientes que formen parte de los ensayos

¿Quién?

El equipo está liderado por el Dr. Alberto Ocaña, junto con un equipo multidisciplinar de investigadores, informáticos, químicos, etc., que trabajan conjuntamente para trasladar cuanto antes nuevas terapias a los pacientes.

Proyectos destacados

UNIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS DE FASE I

Este es el corazón de esta Unidad. Aquí se ponen en marcha ensayos clínicos con nuevas terapias que pueden suponer una oportunidad para los pacientes que participen y para los pacientes del futuro. Es en esta Unidad se llevarán a cabo ensayos de Fase I, que podrán ser de mayor alcance al incluir pacientes de todo tipo de tumores sólidos, pero también se llevan a cabo ensayos nacionales e internacionales de fases más avanzadas.

Este flujo de trabajo, altamente eficiente, convierte a esta unidad en una referencia en el desarrollo de nuevas terapias. En esta Unidad, están llevándose a cabo ensayos clínicos en curso con más de 165 pacientes,



probando nuevos tratamientos experimentales. Además, está en desarrollo una investigación en terapias dirigidas a mutaciones como Her2+, incluso en tumores que no sean de mama.

Desde su apertura, en esta Unidad se han desarrollado (o se están desarrollando actualmente) **22 ensayos clínicos que han beneficiado a más de 160 pacientes**. Estos ensayos se centraron en el tratamiento de pacientes con tumores sólidos avanzados o metastásicos y en la exploración de nuevas alternativas terapéuticas para casos de difícil abordaje.

De manera general, muchos estudios evaluaron nuevas inmunoterapias, tanto en como terapia única en combinación con tratamientos existentes. También se desarrollaron ensayos dirigidos a puntos débiles de los tumores, tanto en tipos de tumor concretos, como en ensayos abiertos a muchos tipos de tumores. Además, se avanzó en el estudio de anticuerpos conjugados a fármacos, una estrategia que permite atacar las células tumorales de forma precisa y reducir los efectos sobre el tejido sano.

De manera más concreta, los ensayos se han agrupado en estas categorías:

- **Tratamiento de tumores sólidos o metastásicos:** Varios de los ensayos están dirigidos a tratar tumores sólidos, tanto en monoterapia como en combinaciones de tratamientos.
- **Tratamiento del cáncer de Próstata Metastásico:** Varios estudios focalizados específicamente en cáncer de próstata resistente a la castración, que es una de las áreas de mayor necesidad médica.
- **Nuevas Inmunoterapias:** Varios ensayos investigan nuevas combinaciones de inmunoterapia o nuevas terapias que desbloquean el sistema inmunitario para mejorar la respuesta frente a los tumores.
- **Tratamiento de debilidades de los tumores compartidas entre tumores:** Estos estudios se alinean con el objetivo de la Unidad de realizar ensayos transversales (no limitados a un tipo de tumor específico).
- **Estudios centrados en nuevas moléculas o combinaciones:** Otros ensayos prueban moléculas experimentales o combinaciones de fármacos.

LABORATORIO DE ONCOLOGÍA TRASLACIONAL

Este laboratorio está dedicado a identificar nuevas dianas terapéuticas, puntos débiles de los que se pueden atacar farmacológicamente, evaluar el mecanismo de acción de nuevos compuestos y comprobar si tienen potencial como tratamiento de diferentes tipos de cáncer, estudiar mecanismos de resistencia a compuestos existentes para garantizar el éxito de las terapias y determinar nuevos biomarcadores (señales de identificación del cáncer) para: diagnosticar mejor los tumores, predecir su agresividad, saber si son susceptibles o no de ser atacadas por determinado fármaco...

Este equipo investigador lleva a cabo estudios de los tumores a nivel molecular: Para determinar si un paciente tiene buen pronóstico o no, si va a responder a inmunoterapia e identificar nuevos puntos débiles de los tumores contra los que dirigir las terapias. Han logrado, hasta la fecha, numerosos avances, de los que se han hecho eco prestigiosas revistas científicas:

- Publicación en *Frontiers in Oncology*: Estudios en cáncer de cabeza y cuello, mama y colon observaron que la presencia de ciertos elementos del sistema inmunitario puede identificar a grupos de pacientes con buen pronóstico, lo que ayudaría a los médicos a tomar mejores decisiones terapéuticas
- Publicación en *Cellular Oncology*: Identificación de "firmas" genéticas que predicen qué pacientes responderán mejor a inmunoterapia: analizando tumores de pacientes de cáncer de mama Triple Negativo o Her2+, observaron que otros elementos del sistema inmunitario (diferentes a los de cáncer de cabeza y cuello) se asocian a una mejor respuesta inmunitaria de las pacientes y a un mejor pronóstico.
- Publicación en *International Cancers*: Siguen explorando estas "firmas" genéticas en cáncer de mama y muestran que existe un grupo de pacientes de cáncer de colon que podría beneficiarse de combinar la terapia que le correspondería con inmunoterapia.
- Publicación en *Frontiers in Oncology*: La presencia de unas células específicas del sistema



immune, las células T reguladoras puede estar relacionada con la respuesta a inmunoterapia en cáncer de mama.

De hecho, ya han validado estas firmas predictivas en distintas cohortes de pacientes, con cáncer de mama y de vejiga, con el fin de demostrar su eficacia.

Gracias a estos trabajos han creado una patente de nuevas firmas genéticas para su uso futuro en la práctica clínica, y trabajan en el desarrollo de estrategias combinadas, utilizando inmunoterapia junto con otros tratamientos dirigidos: por ejemplo, pretenden atacar moléculas características que aparezcan en las células tumorales, en tumores de mama y ovario, con anticuerpos conjugados a fármacos (ADCs, por sus siglas en inglés), una especie de misiles teledirigidos moleculares, que lleven acoplados potentes fármacos.

En cuanto a esto último, Han sido capaces de encontrar una molécula que aparece sobre todo en las células tumorales de cáncer de ovario, y apenas en el tejido normal. Eso les ha permitido diseñar un anticuerpo unido a fármaco contra esa molécula. En estudios de laboratorio, esta terapia detecta a las células tumorales correctamente y están obteniendo buenos resultados de eliminación tumoral en cultivos celulares. El siguiente paso en el que trabajan los investigadores se centra en continuar los experimentos en modelos animales, antes de su desarrollo para pacientes.

Finalmente, están implicados en el diseño de una terapia celular que puede tener un gran impacto en tumores sólidos, denominada TIL (Tumor Infiltrating Lymphocytes): Consisten en extraer linfocitos T de los tumores de la propia paciente y se activan, mediante fármacos, para que ataquen a las células tumorales.

Actualmente, ya han logrado desarrollar esta terapia de manera exitosa en el laboratorio y están trabajando para asegurar su llegada a pacientes. De hecho, se encuentran inmersos en la optimización del protocolo para producir TILs en la Sala Blanca de la Unidad, así como solicitar el permiso de las entidades reguladoras necesarias, para trasladar cuanto antes esta innovadora terapia a los pacientes. La Unidad CRIS del Hospital Clínico, podría convertirse en el primer centro en Madrid en administrar este tratamiento a quienes más lo necesitan.

LABORATORIO DE QUÍMICA COMPUTACIONAL

Los avances recientes en la investigación han ayudado a encontrar un gran número de puntos débiles de los tumores que no están en las células sanas (lo que en ciencia se llama dianas terapéuticas). El problema es que **diseñar fármacos** contra estas dianas es muy **lento**, extremadamente **costoso**, y **no siempre** se acaba con un fármaco totalmente **eficaz**. Incluso si las cosas van perfectamente, desarrollar un fármaco puede **llevar 5-7 años y costar unos 1000-2500 millones de dólares**.

Necesitamos urgentemente **maneras más rápidas, económicas y eficaces** para diseñar nuevos fármacos, que lleguen a los pacientes y que den una **solución a todas aquellas personas que hoy en día no tienen más opciones terapéuticas**.

Por eso CRIS ha impulsado entre 2023-2024 la creación de un nuevo Laboratorio de Química Computacional que aborde esta necesidad apremiante.

Se trata de un **laboratorio pionero** que utiliza las tecnologías más avanzadas y **herramientas de inteligencia artificial** para identificar nuevos compuestos con potencial, refinarlos, y comprobar su eficacia. El objetivo es descubrir tantos compuestos como sea posible, aquellos con mayor probabilidad de convertirse en **fármacos que lleguen a los pacientes**, en el menor tiempo posible y con un coste un 80% menor que los métodos tradicionales. Esto se logra a través de los siguientes pasos:

- ❑ Esta plataforma partirá de **inmensas colecciones de compuestos**, que contienen **millones** de moléculas diferentes, cada una con sus propiedades particulares.
- ❑ Se utilizarán algoritmos de **Inteligencia Artificial para examinar todos** estos millones de compuestos y descartar aquellos con menos probabilidades de ser efectivos. Esto es lo que se denomina un **SCREENING**.



- El siguiente paso es hacer **simulaciones tridimensionales** de cómo estos potenciales fármacos interactúan y entran en contacto con la molécula del tumor que queremos atacar (lo que llamábamos antes “diana”). Este paso es vital para **predecir si estos potenciales tratamientos serían verdaderamente útiles**, y poder descartar los que no lo son. A este paso se le denomina **DOCKING**.
- Los compuestos elegidos son evaluados en su pose tridimensional dentro de la diana lo que se conoce como **MOLECULAR DYNAMICS**
- Una vez seleccionados los mejores compuestos, se utilizan otras herramientas de **Inteligencia Artificial** para proponer **pequeñas modificaciones** en los compuestos, que puedan **mejorar su actividad**, el tiempo permanecen funcionando en el cuerpo o su seguridad en el paciente. Este proceso se denomina **OPTIMIZACIÓN**.
- Finalmente, tras muchos ciclos de optimización se obtienen los compuestos más prometedores y con más opciones de funcionar. Estos compuestos se analizan, ahora sí, en **modelos de laboratorio**, para certificar su eficacia, y si los resultados son buenos se pueden **llevar a ENSAYOS CLÍNICOS** donde ya beneficiarán a los primeros **pacientes**.

Todos estos pasos aceleran enormemente todas las fases previas a los ensayos de laboratorio, de manera que puede realizarse **en cuestión de meses lo que antes llevaba de 5 a 10 años**.

En resumen, gracias a la inteligencia artificial y al Big Data el Laboratorio CRIS de Química Computacional **acelera el descubrimiento de nuevos fármacos y permite que lleguen mucho antes a aquellos pacientes que todavía no tienen una oportunidad terapéutica efectiva**.

A lo largo de los primeros meses de funcionamiento de este laboratorio se ha habilitado el **espacio** para el laboratorio, se han adquirido los **equipos** necesarios para desarrollar los análisis computacionales y se ha contratado al **personal especializado** que llevará a cabo los proyectos: Un bioinformático senior y una química computacional.

Además se ha llevado a cabo **una prueba de concepto para validar** todo el proceso de descubrimiento de nuevos compuestos y comprobar que es rápido, eficaz y realista. Para ello han partido de una proteína conocida, implicada en un gran número de tumores y contra la que ya hay fármacos (no podemos decir el nombre por cuestiones de confidencialidad). Así se puede comparar el resultado de cada uno de los pasos con un fármaco ya conocido, y ver que cada paso avanza correctamente.

El resultado ha sido excelente: En **tiempo récord**, pocos meses, se ha podido encontrar compuestos que, al menos en laboratorio, tienen un funcionamiento equivalente a los fármacos que ya están utilizándose en la clínica. Partiendo de 4.3 millones de moléculas, se quedaron con una, que demostró en cultivo celular una gran capacidad para eliminar las células tumorales, lo que valida el uso de esta metodología computacional de desarrollo de fármacos.

Por lo tanto, **el flujo de trabajo funciona correctamente y tiene un enorme potencial para identificar compuestos** en un contexto real, algo en lo que el equipo de la Nueva Unidad de Nuevas Terapias ya está desarrollando.

Esto ya ha abierto numerosas puertas y ha permitido a trabajar en nuevos tratamientos contra tumores que actualmente no tienen tratamiento o tratamientos contra tumores que ya tienen tratamiento, pero más efectivos y con menos efectos secundarios. Y todo mucho más rápido, eficiente y con menos coste que los métodos tradicionales, con lo que **llegarán mucho antes a los pacientes**.

Finalmente, este proceso permite el rápido desarrollo de compuestos y fármacos que **puedan patentarse** y generar un valor económico que cree **más riqueza en nuestro país**.

IMPACTOS

Resultados y reconocimientos

- Más de 160 pacientes han accedido a tratamientos experimentales en la Unidad.



- 22 ensayos clínicos en marcha, explorando nuevas combinaciones terapéuticas.
- 10 nuevos tratamientos desarrollados.
- Descubrimiento de biomarcadores que ayudan a predecir qué pacientes responderán mejor a la inmunoterapia.
- Desarrollo de compuestos diseñados por IA, que podrían convertirse en nuevos fármacos contra el cáncer.
- Patente de "firmas" genéticas para identificar mejor a los pacientes que pueden beneficiarse de ciertos tratamientos

Impacto esperado

La Unidad CRIS tiene el potencial de revolucionar el tratamiento del cáncer y acelerar la llegada de los tratamientos del futuro a los pacientes de hoy.