



Proyecto CRIS de Cáncer de Ovario

Investigador: Dr. Atanasio Pandiella y Dr. Alberto Ocaña

Centro: Complejo Hospitalario Universitario Albacete, CHUA, y 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 denominada 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.

Durante el último año 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.

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.