



Unidad de Nuevas Terapias Experimentales.

Investigadores Principales: Dr. Alberto Ocaña y Dr. Pedro Pérez Segura
Centro: Hospital Clínico San Carlos, Madrid

¿En qué consiste?

La Unidad CRIS de Terapias Experimentales es un centro de referencia en investigación oncológica dedicado a: 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; y crear y liderar ensayos clínicos innovadores, asegurando que los pacientes tengan acceso a tratamientos experimentales de última generación.

¿Por qué lo hacen?

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de muerte en el mundo. A pesar de los avances, muchos tumores siguen siendo difíciles de tratar y presentan altas tasas de recaída. Además, cada cáncer es único, pero algunas mutaciones se repiten en distintos tipos de tumores. En lugar de desarrollar tratamientos específicos para cada tipo de cáncer, la investigación moderna ha demostrado que es más eficaz identificar alteraciones genéticas comunes entre distintos tumores y desarrollar terapias dirigidas contra ellas.

Los tratamientos estándar no funcionan para todos los pacientes. La personalización del tratamiento es clave para aumentar la eficacia y reducir los efectos secundarios. Esto requiere ensayos clínicos innovadores que integren nuevos fármacos, inmunoterapia y medicina de precisión.

Se necesita acelerar el desarrollo de fármacos y reducir los costes. Tradicionalmente, diseñar un fármaco puede tardar más de 10 años y costar hasta 2.500 millones de dólares. La Inteligencia Artificial y el Big Data ofrecen nuevas oportunidades para acelerar este proceso y reducir los tiempos de espera para los pacientes.

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

¿Cómo lo hacen?

La Unidad CRIS de Nuevas Terapias Experimentales está compuesta por cuatro estructuras coordinadas:

- 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

¿Quiénes?

El equipo está liderado por los Drs. Alberto Ocaña y Pedro Pérez Segura, junto con un equipo multidisciplinar de investigadores, informáticos, químicos, etc.

Proyectos destacados

• 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 inmune, las células T reguladoras puede estar relacionada con una peor respuesta a inmunoterapia en cáncer de mama.

Asimismo, han creado una patente de nuevas firmas genéticas para su uso 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, una especie de misiles teledirigidos moleculares, que lleven acoplados potentes fármacos.

Finalmente, están implicados en el diseño de una innovadora terapia celular, denominada TIL (Tumor Infiltrating Lymphocytes): Nueva estrategia terapéutica en cáncer de ovario. Se extraen linfocitos T de los tumores de la propia paciente y se activan, mediante fármacos, para que ataquen a las células tumorales → Tratamientos enormemente personalizados



- **LABORATORIO DE SCREENING DE FÁRMACOS**

Unidad con capacidad de evaluar masivamente, con técnicas de alto rendimiento, grandes cantidades de fármacos y compuestos. Para ello, hace uso de técnicas punteras para detectar aquellas moléculas (o combinaciones de terapias) que tienen más potencial como nuevas terapias. Actualmente, están desarrollando estudios de nuevas aplicaciones en distintos tipos de cáncer de compuestos y fármacos que ya estén aprobados para otras patologías.

- **UNIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS DE FASE I**

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.

En esta área se están probando nuevas estrategias en inmunoterapia, incluyendo:

- Interleukina 2 modificada (IL2) para tratamiento del cáncer de pulmón: molécula que estimula la activación de linfocitos T sin activar otras células que podrían frenar la respuesta inmune. Gracias a esta IL2 modificada, tenemos una herramienta para potenciar nuestras propias células para que luchen contra el cáncer de pulmón
- Nuevos tratamientos con inhibidores de checkpoints inmunológicos: Estos ensayos estarán dirigidos a unos interruptores moleculares que poseen los linfocitos T. Los tumores suelen accionar estos interruptores y apagar a los linfocitos. Los tratamientos que evitan que los tumores accionen estos interruptores se llaman Inhibidores de Checkpoints Inmunológicos, y han revolucionado la medicina contra el cáncer.

- **LABORATORIO DE QUÍMICA COMPUTACIONAL**

Nuevo laboratorio impulsado por CRIS en 2023-2024, que revoluciona el desarrollo de fármacos mediante IA y Big Data. 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.

Con este enfoque, se logra una reducción del tiempo de descubrimiento de fármacos de 5-10 años a unos pocos meses, y con un coste un 80% menor que los métodos tradicionales. Para ello, se sigue un proceso de desarrollo acelerado en 5 pasos:

1. Screening masivo de millones de moléculas: Selección de los compuestos con mayor potencial terapéutico.
2. Simulación 3D (Docking): Para predecir cómo interactúan los compuestos con las células tumorales. Este paso es vital para predecir si estos potenciales tratamientos serían verdaderamente útiles, y poder descartar los que no lo son.
3. Molecular Dynamics: Permite refinar y evaluar la estabilidad de los compuestos elegidos dentro de la diana elegida (señal tumoral).
4. Optimización: 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
5. Pruebas en modelos experimentales, llevando los compuestos más prometedores a ensayos clínicos.

Entre los avances de la Unidad, se puede destacar la puesta a punto y prueba de concepto para validar todo el proceso y el efectivo diseño de compuestos experimentales en meses, con actividad comparable a fármacos ya aprobados.

Esta Unidad puede favorecer el rápido desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para tumores sin opciones de tratamiento

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.
- 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.