**Modelos animales y celulares personalizados de cáncer de pulmón para el diseño de una medicina de precisión**

**DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA**

A pesar de los rápidos avances en el desarrollo de fármacos y procedimientos quirúrgicos, el cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en todo el mundo. La tasa global de supervivencia a 5 años es de aproximadamente el 15%. La cirugía todavía se considera la mejor opción para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcitico (CPNM), sin embargo, el cáncer de pulmón se diagnostica generalmente en una etapa avanzada, y menos del 25% de pacientes con CPNM se consideran candidatos para la terapia quirúrgica. La quimioterapia es otra estrategia terapéutica importante para el tratamiento del cáncer, pero no puede eliminar todas las células tumorales debido a la resistencia a los fármacos. En los últimos años, se han identificado mutaciones oncogénicas en tumores de pulmón y se ha desarrollado terapias dirigidas contra ellas. Sin embargo, incluso proporcionando terapias individualizadas, la adquisición de resistencia al tratamiento es una de las principales causas de la alta mortalidad del cáncer de pulmón. De hecho, las metástasis y la resistencia terapéutica son las principales causas de fracaso en el tratamiento del cáncer de pulmón. Esta resistencia está mediada por múltiples y complejos mecanismos tanto genéticos como epigenéticos. Está claro que se requieren nuevas estrategias terapéuticas para tratar esta devastadora enfermedad.

Para investigar la biología de tumores de pulmón estamos desarrollando modelos de cáncer de pulmón que pueden representar adecuadamente la heterogeneidad tumoral y predecir la sensibilidad a los fármacos in vivo. En concreto estamos desarrollando:

1. **Modelos de xenoinjertos derivados de tumores de pacientes (PDX).** Esta aproximación experimental consiste en la generación de un modelo animal que funciona a modo de “avatar” del paciente. Para ello, se obtiene una muestra del tumor de un paciente y se trasplanta a un ratón inmunodeficiente, lo que permite la propagación del tumor sin necesidad de manipulación de las células en cultivo. El modelo PDX retiene en gran medida las características histológicas y genéticas del tumor original. El hecho de amplificar el tejido tumoral del paciente en varios ratones y analizarlo a diferentes tiempos, de manera relativamente rápida, permite una mejor comprensión de los cambios moleculares que impulsan la metástasis y la resistencia a las terapias. Por ello, este modelo puede utilizarse como un sistema in vivo para ensayos de eficacia de compuestos con actividad antitumoral, para orientar en el diseño de un tratamiento personalizado, o para la identificación de nuevas mutaciones y biomarcadores.

2. **Organoides tumorales de cáncer de pulmón**. En los últimos años se han descrito métodos de cultivo tridimensionales que recapitulan las características de crecimiento de las células in vivo, lo que permite la auto-organización, diferenciación y la existencia de heterogeneidad mixta dentro del ambiente de cultivo. Sin embargo estos cultivos son técnicamente difíciles. El cultivo primario de las células tumorales es útil para investigar la biología del cáncer y predecir la sensibilidad a los fàrmacos de cada paciente. En nuestro laboratorio estamos generando un biobanco prospectivo de cultivos tridimensionales u organoides derivados de tumores de pacientes no tratados con cáncer de pulmón no microcítico. Para ello disgregamos parcialmente biopsias frescas de tumores y el tejido resultante lo cultivamos en un soporte tridimensional en un medio específico para células madre embrionarias. De esta manera se forman organoides de células cancerosas que retienen en gran medida las características histológicas y subtipo molecular del tumor original, el potencial tumorigénico selectivo y la respuesta a fármacos.

Estos modelos experimentales además de identificar mutaciones específicas predictivas de la neoplasia, nos proporcionan información para deducir la estructura de la población heterogénea del tumor, y la existencia de una selección y evolución clonal. Esto junto con el cribado de drogas, nos permitirá además identificar los conductores de la resistencia terapéutica. Por lo tanto, estos modelos animales y celulares representan una plataforma preclínica con información predictiva muy valiosa sobre la respuesta de los tumores a diferentes combinaciones terapéuticas, y por lo tanto dirigida a una medicina personalizada.

**SECTORES DE APLICACIÓN EMPRESARIAL**

- Entidades de investigación públicas o privadas.

- Compañías farmacéuticas y de diagnóstico.

- Compañías biotecnológicas.

- Hospitales

**VENTAJAS TÉCNICAS Y BENEFICIOS EMPRESARIALES**

La plataforma de desarrollo de modelos animales y celulares tendrá un carácter experimental, aplicado y multidisciplinar, lo que supone la coordinación de varios laboratorios, unidades y servicios para su correcto y eficaz funcionamiento.

i. Administrativos e informáticos.

ii. Patología Molecular.

iii. Animalario.

iv. OMICs (Genómica, Proteómica, Citómica, Metabolómica).

v. Bioinformática.

vi. Cultivos celulares.

vii. Cribado de fármacos

Los recursos administrativos e informáticos apoyarán la parte burocrática de seguimiento de las muestras y el tratamiento de la información. Los recursos en bioinformática se utilizarán para la integración de todos los datos.

El CIPF dispone de un moderno animalario para desarrollar los PDX, especialmente indicado para el mantenimiento de ratones inmunodeficientes en condiciones óptimas. Además, se cuenta con un servicio de Patología Molecular para el análisis histológico y anatomopatológico de las muestras. El CIPF dispone de servicios de Genómica, Proteómica, Citómica, Metabolómica, que se utilizarán para los análisis “ómicos” de las muestras. También cuenta con un servicio de Cribado que se utilizará para testar diferentes combinaciones terapéuticas o cribado de fármacos en los cultivos celulares.

La presente propuesta aporta una plataforma experimental novedosa, en auge, y con aplicaciones tanto en el ámbito clínico como en investigación y desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer, así como una clara apuesta por el desarrollo de la medicina personalizada en el ámbito de la oncología.

**ESTADO DE DESARROLLO DE LA TECNOLOGÍA**

Disponemos actualmente de 6 modelos PDX de CPNM, y una colección de 20 organoides derivados de tumores de CPNM, así como un total de 50 muestras de tumores de pacientes y tejido sano adyacente al tumor criopreservadas y parafinadas.

**DERECHOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL E INTELECTUAL**

No aplica.

**COLABORACIÓN BUSCADA**

Contratos privados con empresas farmacéuticas, así como colaboración en proyectos de investigación a nivel nacional e internacional.

**IMÁGENES RELACIONADAS**

Adjuntas.

**DATOS DE CONTACTO**

Rosa Farràs

Laboratorio de Señalización Oncogénica

Centro de Investigación Príncipe Felipe  
Eduardo Primo Yúfera, 3 (junto Oceanográfico)  
46012 VALENCIA (Spain)  
TEL: 96 328 96 80  
[rfarras@cipf.es](mailto:otri@cipf.es)   [www.cipf.es](http://www.cipf.es/)