



## 1ª FASE: COMFUTURO

### **NANOSENSOR ULTRASENSIBLE PARA LA DETECCIÓN PRECOZ EN SANGRE DEL CÁNCER DE MAMA**

Durante los 3 años del proyecto ComFuturo “Nanosensor ultrasensible para la detección precoz del cáncer de mama” he podido avanzar en el desarrollo de una nueva tecnología que combina nuevos fenómenos físicos observados en dos campos prometedores de la nanotecnología, la nanóptica y la nanomecánica, para detectar biomarcadores de cáncer de mama circulando en sangre y que actualmente sólo se detectan por biopsias.

Los tumores secretan proteínas conocidas como proteínas circulantes específicas de tumor (PCT) a la corriente sanguínea y que señalizan la iniciación de la enfermedad. La detección de los PCT promete revolucionar el tratamiento del cáncer, permitiendo la detección temprana de la enfermedad. Sin embargo, actualmente no existe ninguna tecnología capaz de “encontrar” PCT en concentraciones ultrabajas y que coexisten con más de 103 proteínas diferentes, algunas de ellas en concentraciones 12 órdenes de magnitud mayor, en una misma muestra.

El cáncer de mama es el tipo más común de cáncer y la mayor causa de muerte por cáncer entre las mujeres en países industrializados. Así, dada la considerable importancia para la salud pública del cáncer de mama, es crucial poder identificar rápidamente PTC con el potencial de mejorar el diagnóstico precoz, lo que podría salvar un millón de vidas en todo el mundo cada año.

Este proyecto persigue desarrollar un análisis de sangre simple y asequible para la detección de PCT en pacientes con cáncer de mama. Se pretende:

- i) desarrollar una tecnología de alto rendimiento para la identificación y cuantificación en un amplio rango dinámico de los biomarcadores con baja tasa de error y
- ii) aplicar esta tecnología en ensayos clínicos y formular una lista de biomarcadores potenciales para la detección temprana del cáncer de mama en sangre.

Para cumplir plenamente la promesa de la medicina personalizada, el desarrollo de plataformas fiables y robustas no invasivas para el diagnóstico, la estratificación del paciente y la monitorización de la respuesta al tratamiento son primordiales.

El descubrimiento de biomarcadores serológicos permitirá estratificar rápidamente a los pacientes con cáncer de mama para terapias dirigidas, lo que superará los complejos problemas éticos que rodean las biopsias múltiples de los tumores. En estos 3 años he avanzado en (i) la instrumentación y desarrollo de software de medida y tratamiento de datos para las medidas de los dispositivos sensores para la



detección de los biomarcadores; (ii) en la identificación de proteínas para la estratificación de pacientes con cáncer de mama y tratamiento personalizado, más específicamente la K-Ras mutada y la AKT fosforilada; (iii) realizar los primeros experimentos con muestras de sangre de pacientes de cáncer de mama, los resultados preliminares se han presentado prometedores

## **2ª FASE**

### **EXPLORANDO LA VALIDEZ DE LOS NANOSENSORES PARA LA DETECCIÓN DE BIOMARCADORES DE CÁNCER CIRCULANDO EN LA SANGRE**

En la actualidad, la toma de biopsias sólidas para el diagnóstico del cáncer solo es posible cuando los síntomas del tumor ya han sido desarrollados y este se encuentra en un estado avanzado para realizar una posible intervención quirúrgica eficiente. Los tumores y otras enfermedades secretan proteínas al torrente sanguíneo, conocidas como proteínas específicas circulantes de tumores (PCT), las cuales se encuentran en concentraciones ultrabajas e indican el inicio de la enfermedad. La detección temprana de estas proteínas a partir de una muestra de fluidos corporales (por ejemplo, la sangre) promete ser un revolucionario tratamiento en el cáncer, permitiendo una detección temprana de la enfermedad, cuando el tratamiento es bastante eficaz. Además, debido al bajo coste y a la predisposición clínica que supone realizar un análisis de sangre, se permitiría una mejora en la monitorización de la enfermedad adoptando la mejor medida y terapia para cada paciente. El seguimiento de biomarcadores potenciales en un análisis de sangre nunca ha sido realizado debido a la falta de una tecnología con una sensibilidad capaz de detectar PCTs. Recientemente, en nuestro grupo hemos desarrollado un nanosensor ultrasensible que será usado en este proyecto para corroborar la presencia y fuga de biomarcadores de cáncer de mama, leucemia mieloide crónica y otros tipos de cáncer al torrente sanguíneo, ya identificados mediante inmunohistoquímica y técnicas de biología molecular en biopsias.

La mayoría de las muertes por cáncer se podrían evitar mediante la detección temprana del tumor, cuando este está confinado a su sitio primario y no se ha propagado a otros órganos. Desafortunadamente, el tumor en las primeras etapas suele ser asintomático. En etapas posteriores, el tumor invade el tejido circundante y hace metástasis en órganos distantes. Cuando se produce metástasis, crea complicaciones que causan la gran mayoría de las muertes por cáncer. El descubrimiento de biomarcadores de proteínas eliminados por el tumor en las primeras etapas del desarrollo del tumor podría ser la clave para la detección temprana del cáncer. Sin una detección temprana y no invasiva, los costes del tratamiento aumentan sustancialmente, los recursos se utilizan de manera ineficiente y aumenta la necesidad de servicios de cuidados paliativos. Las tecnologías proteómicas actuales, principalmente la espectrometría de masas y los inmunoensayos multiplexados, se han desarrollado rápidamente durante los últimos años con límites de detección mejorados y capacidad de multiplexación. Desafortunadamente, estos desarrollos en conjunto con grandes



inversiones y grandes esfuerzos internacionales no han resultado en nuevos biomarcadores de proteínas útiles. Hasta la fecha, todos los biomarcadores de cáncer conocidos (aprobados por la FDA) accesibles desde una simple prueba de extracción de sangre son solo marcadores de reacciones de inflamación y proliferación y no son específicos del tumor en sí, por lo que solo se pueden usar para monitorear el crecimiento oncológico de los cánceres en etapa avanzada y su respuesta al tratamiento, pero no pueden ser usados como una señal de alerta temprana eficaz para la detección del cáncer.

### **Avances recientes en nanotecnología para la detección de biomarcadores**

La nanotecnología ha proporcionado en la última década una amplia variedad de nanobiosensores que han demostrado una sensibilidad ultra alta usando pequeños volúmenes de muestra. La sensibilidad sin precedentes de estos biosensores se capitaliza mediante la reducción del tamaño de las estructuras de detección y la aparición de nuevos fenómenos en la nanoescala. Los nanobiosensores despertaron gran interés en la comunidad biomédica por su potencial para superar las limitaciones de las tecnologías contemporáneas para cuantificar biomarcadores en concentraciones muy por debajo del nivel de pg / mL. Sin embargo, las promesas de la mayoría de estas tecnologías no se han traducido en pruebas clínicas válidas. Muchos nanobiosensores han mostrado múltiples dificultades y problemas con respecto a la especificidad, reproducibilidad y confiabilidad. Ha llegado el momento de que la investigación sobre nanosensores se enfrente a los problemas reales que surgen en el camino largo e incierto desde la prueba de concepto hasta el logro de un ensayo de utilidad clínica.

### **OBJETIVOS**

La línea de investigación liderada por P. Kosaka en el laboratorio de Bionanomecánica (IMN-CSIC) tiene los siguientes objetivos:

- Desarrollar una tecnología de alto rendimiento para la detección de PCTs en la sangre en el inicio del tumor con una tasa de error baja sin precedentes. Las PCTs serán "capturadas" e identificadas por los anticuerpos de captura y los anticuerpos de detección que reconocen cada uno de ellos un epítipo de las proteínas.
- Buscar biomarcadores bien aceptados a partir de la investigación proteómica basadas en tejidos (biopsias), pero que no son accesibles a partir de muestras de sangre debido a la baja concentración en la sangre y la baja sensibilidad de las tecnologías actuales.

La importancia de esta propuesta de investigación es el uso de una tecnología innovadora para responder a una necesidad urgente en la investigación en oncología y, en última instancia, en la sociedad. Gracias al apoyo de la Asociación Elena Torres, el trabajo desarrollado en este proyecto permitirá avanzar hacia la medicina personalizada para el cáncer. La capacidad de examinar el



MINISTERIO  
DE CIENCIA, INNOVACIÓN  
Y UNIVERSIDADES



proteoma humano para la detección de PTCs poco frecuentes y poco abundantes representa un avance innovador en la investigación de la nanomedicina que será capaz de fomentar un cambio de paradigma en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer.

Sabemos que el cáncer es una enfermedad compleja y dinámica que puede cambiar rápidamente. Para cumplir plenamente la promesa de la medicina personalizada, el desarrollo de plataformas no invasivas fiables y robustas para el diagnóstico, la estratificación del paciente y el seguimiento de la respuesta al tratamiento son primordiales.