

# En busca de una radioterapia más efectiva contra el cáncer

Aunque la respuesta varía mucho de un paciente a otro, una de las alternativas idóneas para el tratamiento del cáncer es la radioterapia. Un proyecto colombiano, apoyado por otros países, busca respuestas al porqué de esa variabilidad y cómo optimizar su uso.

Por Marisol Ortega Guerrero  
Fotos Milagro Castro

**U**n grupo de científicos colombianos, franceses y canadienses espera dar buenas noticias a los pacientes con cáncer de tiroides y gliomas (tumores que se desarrollan en el cerebro y en la médula espinal). Con rigurosidad está explorando la manera de optimizar el uso de la radioterapia para mejorar los resultados.

El cáncer de tiroides es el noveno de mayor incidencia en el mundo y el séptimo en Colombia en ambos sexos y en todas las edades, según datos del **Centro Internacional de Investigación sobre Cáncer** de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Además, es el cuarto más frecuente en las mujeres. Los gliomas, por su parte, representan el 15 por ciento de los tumores cerebrales.

Tecnologías de última generación, como nanotecnología y metabolómica, son las herramientas que más están aplicando los médicos para entender por qué la radioterapia a veces no funciona y cómo elevar su efectividad. La primera estudia y utiliza materiales

con dimensiones que están en el rango de 1 a 100 nm (nanómetros), y la segunda estudia los metabolitos, las huellas únicas que dejan todos los procesos celulares.

La iniciativa surgió en 2018 en el Semillero de Investigación en Bioquímica, Cáncer y Radiobiología (**SiBio**), de la Universidad del Rosario, para apoyar la construcción y el desarrollo del ecosistema de investigación traslacional de la **Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**. Es decir, para potenciar el estudio interdisciplinario dirigido a responder preguntas de carácter científico que surgen de problemas clínicos y proponer soluciones.

“Escogimos los gliomas porque responden a un modelo que ya veníamos trabajando, sobre todo el glioblastoma, un cáncer muy resistente a la radioterapia. Nos pareció un prototipo muy interesante para explorar los marcadores de resistencia. También consideramos el cáncer diferenciado de tiroides porque si bien es radiosensible, hay pacientes que desarrollan resistencia y por ello se quedan sin tratamiento”, explica **Alejandro Oyono Ondo Méndez**, doctor en Bioquímica y Biología Celular y Molecular de la Unidad de Bioquímica del Departamento de Ciencias Biomédicas de la Universidad del Rosario.

Tres años después, la idea se convirtió en un proyecto interinstitucional y multidisciplinario en el que participan inves-



tigadores de tres universidades del país y de otras instituciones nacionales y foráneas, llamado **Determinación de perfiles metabólicos de radio-sensibilidad y optimización de la radioterapia usando nanopartículas en tumores tiroideos y gliomas: un enfoque traslacional**.

Su objetivo es **establecer el perfil metabólico de los pacientes con tumores de tiroides o cerebrales que pueden hacer resistencia a la radioterapia**. Así, los investigadores podrán sugerir nanoplataformas o estructuras de nanosistemas de liberación de fármacos a las cuales se les pueden adicionar diferentes elementos o moléculas de interés biomédico, lo que se convertiría en una herramienta terapéutica que permita aumentar la sensibilidad de los tumores a la radiación, y de esa manera optimizar el uso de la radioterapia.

El profesor Ondo es uno de los investigadores que hacen parte de esta misión. También

la integran **Diana Rodríguez Burbano**, doctora en Química, especialista en diseño y síntesis de nanomateriales para aplicaciones biomédicas, del programa de Ingeniería Biomédica del Rosario en convenio con la Escuela Colombiana de Ingeniería Julio Garavito; y **Mónica Cala**, doctora en Química, experta en análisis metabólico y directora del Centro Metabólico-MetCore de la Universidad de los Andes.

Entre las instituciones que se han interesado en el estudio se destacan el **Servicio Geológico Colombiano**, que con su dirección de Asuntos Nucleares regula el uso de las radiaciones ionizantes en Colombia; el **Centro de Control del Cáncer**, institución especializada en radioterapia oncológica, y el **Hospital Universitario Mayor Mederi**. Igualmente participan grupos de investigación de la Universidad ECCI, de Colombia; de la Université Côte d'Azur, de Francia, y de Concordia University, de Canadá.

### **El rol de los metabolitos**

Los estudiantes del SiBio, quienes fueron los primeros en proponer este proyecto, hicieron **un análisis sobre las herramientas adecuadas para la predicción y encontraron que la metabolómica era la más adecuada para pronosti-**

**car la respuesta a la radioterapia.** El grupo de investigación **TIRO**, de la Universidad Côte d'Azur, sugirió trabajar con nanopartículas para mejorar la respuesta del paciente a las radiaciones ionizantes.

La metabolómica es el estudio del conjunto de sustancias llamadas metabolitos — aminoácidos, carbohidratos, lípidos — presentes en los procesos biológicos de cualquier organismo, y permite estudiar el fenotipo de un organismo, es decir el conjunto de características visibles que un individuo presenta como resultado de la interacción entre su genotipo, o información genética, y el medio que lo rodea.

En el cáncer de tiroides, la metabolómica brinda una información molecular única, como una huella que dejan los procesos celulares a su paso, lo cual resulta clave en el diagnóstico y/o pronóstico de múltiples tipos de tumores. Esto facilita una detección temprana y una mejor selección de las opciones te-

rapéuticas al conocerse, por ejemplo, por qué unos individuos responden a un tratamiento y otros no.

Como señala la doctora Cala, al comparar muestras de sangre o de tejido de un grupo sano y uno con una patología, esta técnica permite detectar los metabolitos presentes y encontrar las diferencias entre ellos para dilucidar la razón por la que pueden estar aumentados o disminuidos. “Esto es muy importante en la personalización y estratificación de pacientes para comprender por qué algunos desarrollan una enfermedad o responden a un tratamiento y otros no”.

Una información que, como precisa Ondo, permite determinar qué hacen las células para protegerse de la radioterapia e identificar posibles blancos terapéuticos. En otras palabras, establecer los procesos o vías metabólicas que es necesario impactar en las células, con el fin de cambiar su forma de responder a la radioterapia. **“Si conocemos eso a profundidad lograremos proponer estrategias para transformar las células que desarrollan un alto nivel de resistencia a la radioterapia, a un fenotipo más sensible. Esto nos ayudaría a aumentar la eficacia de esta terapia”.**

Con la metabolómica, los investigadores pretenden aproximarse a la medicina personalizada, no pensando en un tratamiento para el tipo tumoral en general, sino para el de cada paciente. Su propósito es ver qué tanto va a responder ese tumor a la radioterapia para que el tratamiento sea lo más efectivo posible.

### Una mirada minuciosa

En cuanto a la nanotecnología, el grupo de trabajo busca dar la mayor precisión al tratamiento con el estudio y la manipulación de materia en tamaños increíblemente pequeños, por lo general entre uno y 100 nanómetros. Algo así como si se utilizara una paleta de colores que permite hacer miles de combinaciones.

“En el laboratorio estamos diseñando y sintetizando nanoplataformas basadas en carbono e iones lantánidos para empezar estudios a escala en ensayos biológicos, es decir, hacer los primeros experimentos de irradiación de rayos X a células previamente expuestas a las nanopartículas”, puntualiza la profesora Rodríguez, quien apoya en el diseño de la nanoplataforma y su funcionalidad, en asocio con investigadores de Concordia University, en Canadá.

Dicho trabajo se efectúa con el apoyo de físicos del Servicio Geológico Colombiano, quienes simulan la estructura de las nanopartículas que se construyen en el proyecto. Su

→  
Mónica Cala, directora del Centro Metabolómica-MetCore de la Universidad de los Andes.



←  
Alejandro Oyono Ondo Méndez, investigador de la Unidad de Bioquímica del Departamento de Ciencias Biomédicas de la Universidad del Rosario.

→  
Diana Rodríguez Burbano del programa de Ingeniería Biomédica del Rosario en convenio con la Escuela Colombiana de Ingeniería Julio Garavito.

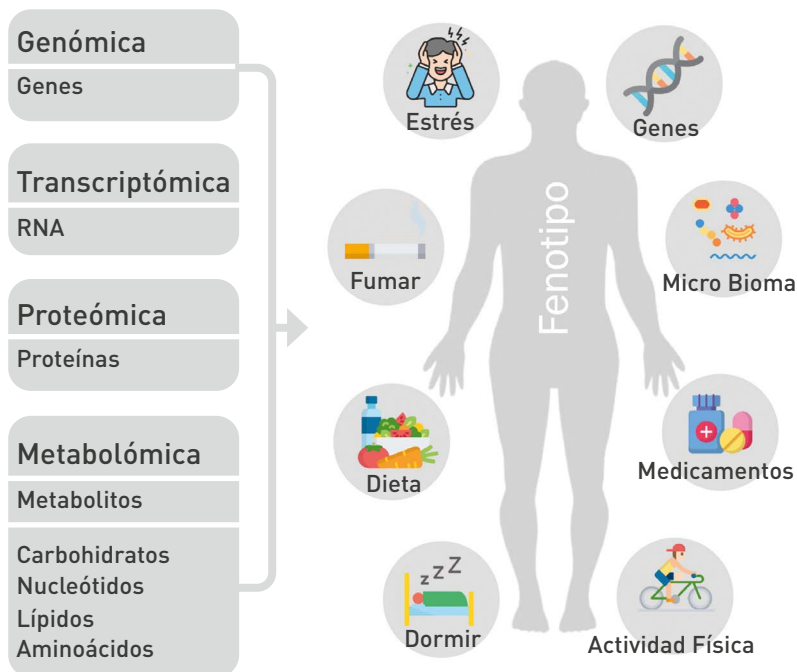






## ¿Qué es la metabolómica?

La metabolómica es la estrategia ómica más reciente y como su nombre lo indica, se basa en el estudio del conjunto completo de metabolitos o moléculas de bajo peso molecular en un organismo. Los niveles de estas pequeñas moléculas brindan información importante sobre el funcionamiento de los organismos vivos y permiten estudiar cómo se afectan estos organismos por factores biológicos y ambientales.



El objetivo de los científicos es impulsar la investigación en el área de radiobiología, es decir, el estudio del efecto de las radiaciones ionizantes y no ionizantes sobre el tejido vivo. Algo vital para Colombia y para el mundo.

misión es analizar cómo interactúan con radiaciones ionizantes, qué tantos electrones secundarios se producen y en qué condiciones.

En este momento el estudio avanza por buen camino, pese a las dificultades derivadas de la pandemia por la COVID-19, que ha limitado la consecución de muestras y otros procesos, y que obligó a detener los experimentos durante varios meses.

“Estamos reactivando los cultivos para hacer los estudios de respuesta a la radioterapia para metabolómica. Nuestro objetivo es contar con muestras de 25 tumores tiroideos y 25 gliomas”, señala Ondo.

Cada muestra de tejido tumoral se divide en dos, una parte para practicar los estudios metabolómicos y la otra, para la evaluación de la radiorresistencia. Las primeras se congelan en nitrógeno líquido y las segundas se subcultivan en el laboratorio y se irradian posteriormente en el Centro de Control de Cáncer, para analizar las respuestas. Al cruzar la información es posible definir los perfiles de expresión metabólica y de radiorresistencia.

Así mismo, los investigadores hacen simulaciones físicas en la plataforma **Geant4**, un *software* utilizado para la simulación de la interacción de la radiación con las nanopartículas, y que permite establecer el ambiente óptimo (materiales, tamaño concentración, dosis de radiación) de las posibles nanopartículas que podrían utilizarse como radiosensibilizadores.

Posteriormente, la idea es seleccionar muestras de pacientes con radiorresistencia para probar *in vitro* si aumenta la efectividad de la radioterapia al utilizar las nanopartículas y analizar los cambios metabolómicos presentados, aportando así nuevos elementos para la comprensión biológica de los tratamientos de radioterapia, que a futuro permitirán desarrollar una medicina más personalizada para cada paciente. ■