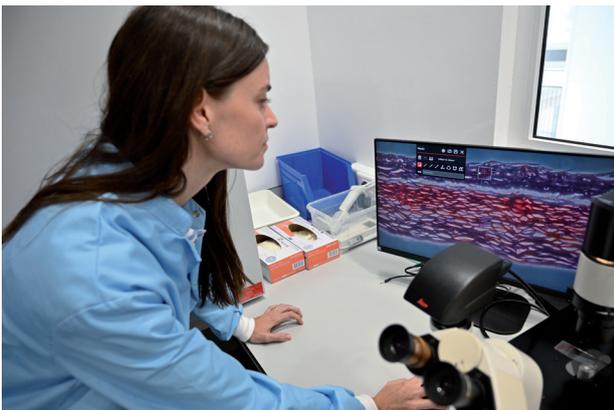




TECNOLOGÍAS EMERGENTES EN LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA: ESTRATEGIAS INNOVADORAS PARA EL DESARROLLO DE FÁRMACOS NATURALES

Uno de los principales retos en la investigación biomédica es desarrollar estrategias terapéuticas innovadoras que permitan abordar enfermedades complejas de manera más eficaz y con menores efectos adversos. En este contexto, las biomoléculas naturales, provenientes de microorganismos, plantas y otros organismos vivos, representan una fuente prometedora para el diseño de nuevas terapias dirigidas. La aplicación de tecnologías avanzadas en su identificación, optimización y validación está permitiendo acelerar su desarrollo como agentes terapéuticos.

DRA. LIDIA TOMÁS COBOS,
Responsable de estudios preclínicos in vitro en AINIA.



Innovación en la investigación y desarrollo de nuevas terapias

La investigación en biomedicina se ha beneficiado de avances en tecnologías ómicas, bioquímica, biotecnología y modelos celulares in vitro, que facilitan la identificación

de biomoléculas con actividad terapéutica. Estas herramientas permiten estudiar su mecanismo de acción y su efecto en dianas moleculares específicas, fundamentales en patologías como enfermedades inflamatorias intestinales y cáncer colorrectal.

El cáncer colorrectal (CCR) es el tumor más diagnosticado a nivel mundial, con más de 1,88 millones de

casos reportados en 2020 y una alta tasa de mortalidad. Investigaciones recientes han demostrado la relación entre la inflamación crónica intestinal y el desarrollo del CCR, destacando la importancia de explorar nuevos enfoques terapéuticos que aborden este mecanismo patológico.

Inflamación crónica e implicaciones terapéuticas

Las enfermedades inflamatorias intestinales, como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, incrementan el riesgo de CCR debido a la persistente inflamación del epitelio intestinal. Durante este proceso, se liberan mediadores inflamatorios como citoquinas y especies reactivas de oxígeno que favorecen mutaciones genéticas, proliferación celular descontrolada y alteraciones en el microambiente tumoral, promoviendo la progresión del cáncer.

Si bien los tratamientos convencionales incluyen aminosalicilatos, corticosteroides e inmunosupresores, estos presentan limitaciones y efectos adversos. En este sentido, la búsqueda de biomoléculas naturales con propiedades antiinflamatorias y anticancerígenas representa una alternativa prometedora para el desarrollo de nuevas terapias.

Enfoques tecnológicos en la identificación y validación de biomoléculas naturales

Los avances tecnológicos están revolucionando la investigación de compuestos bioactivos, facilitando su cribado, caracterización y validación mediante modelos *in vitro* y preclínicos. En este sentido AINIA ha llevado a cabo el proyecto Pharmanova I "*Estrategias tecnológicas avanzadas para la búsqueda y el desarrollo de terapias dirigidas a partir de biomoléculas naturales*", y actualmente está llevando a cabo Pharmanova II, con el apoyo de la Conselleria d'Innovació, Indústria, Comerç i Turisme de la Generalitat Valenciana, en el marco del programa FEDER, y cuyo objetivo es investigar tecnologías avanzadas en la identificación y desarrollo de biomoléculas naturales con propiedades terapéuticas. Entre las estrategias que se están utilizando destacan:

Tecnologías para la búsqueda de compuestos con potencial efecto: cribado de alto rendimiento (HTS)/Discovery.

1. Desarrollo de plataformas de cribado para uso terapéutico basadas en células intestinales y colónicas. Como parte del proyecto PHARMANOVA I y II, se están desarrollando líneas celulares modificadas genéticamente para identificar compuestos con potencial terapéutico en

patologías gastrointestinales. Mediante estrategias de edición génica, se creó una plataforma celular con gen reportero de Nkcb que permite evaluar la respuesta inflamatoria a diferentes compuestos en condiciones de inflamación sistémica. Se realizaron ensayos con extractos naturales de granada (Monteloeder, empresa colaboradora del proyecto) y aceite cáñamo (comercial), optimizando su fraccionamiento mediante fluidos supercríticos para eliminar componentes tóxicos y maximizar la viabilidad celular. Los resultados confirmaron que ciertos extractos fraccionados reducen la activación de NF-κB, lo que sugiere un potencial efecto antiinflamatorio. En el marco de Pharmanova II se está desarrollando otra línea celular reportera con otra diana funcional.

2. Desarrollo de plataformas de cribado de compuestos potencialmente terapéuticos de origen microbiano.

Se ha desarrollado una plataforma miniaturizada de cribado rápida y replicable para evaluar microorganismos capaces de producir metabolitos con actividad terapéutica. En este contexto, se seleccionó el ácido butírico como metabolito modelo beneficioso para la salud intestinal. Se llevaron a cabo estudios de crecimiento de cepas anaerobias del género *Clostridium*, adaptando metodologías para su cultivo y detección de metabolitos.

3. Tecnologías Ómicas para Drug Discovery. Se han empleado herramientas de metabolómica no dirigida para estudiar el secretoma microbiano, comparando perfiles metabólicos de las cepas bacterianas del género *Clostridium* y analizando la producción de compuestos bioactivos en distintas fases de la fermentación. El posterior análisis metabolómico mediante espectrometría de masas de alta resolución permitió la identificación de metabolitos con potencial antiinflamatorio, como el ácido cafeico y cromonas. Además, se desarrolló un método dirigido para cuantificar la producción de ácido butírico en función del consumo de glucosa, lo que permitió establecer una correlación entre los parámetros de fermentación y la producción del metabolito.

Tecnologías para la obtención de compuestos: Fraccionamiento con CO₂ supercrítico

Se han explorado nuevas estrategias de extracción de biomoléculas terapéuticas mediante fluidos supercríticos, favoreciendo procesos más eficientes y sostenibles para la obtención de compuestos bioactivos. Se evaluaron diversas materias primas, seleccionando extracto de granada hidrosoluble (empresa Monteloeder), aceites comerciales de cáñamo enriquecido en CBD (aceite comercial, sin TCH) y de pescado con ácidos grasos omega-3. Los ensayos experimentales, realizados en la planta piloto de fluidos supercríticos de AINIA, permitieron establecer

Drug development

estrategias de fraccionamiento según las propiedades fisicoquímicas de cada matriz. En el caso del extracto de granada, se identificaron fracciones con actividad antioxidante y antiinflamatoria mejorada en comparación con la materia prima original. En el aceite de cáñamo, se evidenció un perfil enriquecido en terpenos y CBD con menor citotoxicidad. En el aceite de pescado, se optimizó la separación de ácidos grasos insaturados de interés nutricional. Los resultados obtenidos permitieron definir condiciones óptimas para el fraccionamiento de cada matriz, con un enfoque en la optimización de procesos y la aplicación en futuras investigaciones dentro de la iniciativa PHARMANOVA II.

Tecnologías para la liberación controlada: Encapsulación de principios activos

El desarrollo de sistemas de encapsulación avanzados es clave para mejorar la estabilidad y eficacia de moléculas terapéuticas, especialmente en patologías del colon como la colitis ulcerosa y el cáncer colorrectal. En este sentido, AINIA ha desarrollado un sistema innovador de liberación dirigida al colon, que protege los compuestos terapéuticos durante su paso por el tracto gastrointestinal y mejora su biodisponibilidad mediante estrategias de **mucoadhesión y liberación controlada**. En el marco del proyecto PHARMANOVA, se exploraron diferentes estrategias de encapsulación utilizando ácido butírico como modelo de activo postbiótico con propiedades antiinflamatorias, definiendo un sistema de adecuación de dicho compuesto demostrando la mucoadhesividad. Este enfoque permite adecuar compuestos dirigidas a trastornos gastrointestinales, mejorando la biodisponibilidad y la eficacia de los tratamientos mediante enfoques innovadores como los sistemas mucoadhesivos.

Tecnologías para estudiar los mecanismos de acción de los compuestos

Dirigidas a comprender cómo estos compuestos modulan vías de señalización inflamatoria y proliferación celular. Para ello se **desarrollaron modelos celulares avanzados**, representativos del epitelio intestinal y colónico, mejorando la predicción de la respuesta a fármacos y reduciendo la dependencia de modelos animales. En Pharmanova I y II, se están empleando herramientas tisulares avanzadas basadas para estudiar el mecanismo de acción de moléculas terapéuticas en patologías del sistema gastrointestinal, como la inflamación intestinal y el cáncer de colon. En particular, en el marco de Pharmanova I se ha desarrollado un modelo celular 3D (basado en líneas Caco-2 y HT-29/MTX), logrando replicar condiciones in vivo de la barrera intestinal e inflamación mediante



sistemas microfluídicos, organ-on-chip, como el *gut-on-chip* (GoC), y en *Pharmanova II* se están desarrollando **modelos organoides**. El modelo GoC se empleó para evaluar moléculas terapéuticas como el ácido butírico, que mostró potencial antiinflamatorio al reducir la expresión de citoquinas proinflamatorias y mucinas en modelos inflamados. Además, se llevó a cabo un análisis proteómico de este sistema celular, para profundizar en el mecanismo de acción. Estos avances proporcionan un sistema celular innovador para conocer tanto la biodisponibilidad como el efecto sobre dianas biológicas específicas.

Perspectivas futuras y aplicabilidad en la industria farmacéutica

El desarrollo de estas tecnologías contribuye significativamente a la innovación en la búsqueda de nuevas terapias basadas en biomoléculas naturales, proporcionando herramientas clave para la investigación farmacéutica y biomédica. Además, se promueve el uso de metodologías alternativas a los modelos animales, alineándose con las directrices de las 3R (Reemplazo, Reducción y Refinamiento).

Los proyectos PHARMANOVA I y II, demuestran el potencial de la combinación de biotecnología, ingeniería tisular, *organ-on-chip*, microencapsulación, tecnologías de fraccionamiento y tecnologías ómicas para revolucionar la investigación y el desarrollo de terapias dirigidas. Estos avances abren nuevas vías para identificar y conocer el mecanismo de acción de nuevos compuestos el tratamiento de enfermedades inflamatorias y oncológicas, con un impacto positivo tanto en la industria farmacéutica como en la salud pública. A partir de los resultados obtenidos en las etapas iniciales, es necesario continuar con estudios preclínicos y ensayos clínicos para validar su eficacia y seguridad en humanos. Además, la colaboración entre instituciones de investigación, empresas biotecnológicas y la industria farmacéutica será clave para acelerar la transferencia de estos avances a la práctica clínica.