

MEMORIA EXPLICATIVA, PROPUESTA DE GASTO

SUMINISTRO A LA FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL DE LA PLATAFORMA INTEGRAL DE CULTIVO CELULAR EN DISPOSITIVOS MICROFLUÍDICOS (Organ-on-Chip) EMULATE.

EXPEDIENTE: PN2-26 EMULATE

I. ANTECEDENTES. EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN RUMBA.

El proyecto RUMBA (Reprogramming The Tumor Microenvironment Through Microbiome Derived Immunomodulatory Molecules) es un esfuerzo colaborativo altamente interdisciplinar entre grupos de investigación especializados en la ciencia del microbioma y la inmunoterapia; que integra la experiencia de microbiología, bioquímica, biología molecular y celular, inmunooncología, genómica, biología computacional, física aplicada e ingeniería de materiales.

RUMBA investiga el microbioma intestinal de pacientes con respuestas excepcionales a la inmunoterapia, explorando su potencial como fuente de moléculas inmunomoduladoras capaces de revertir el agotamiento de los linfocitos T en el microambiente tumoral. Planteamos la hipótesis de que las moléculas derivadas del microbioma, incluidos metabolitos y péptidos, pueden mitigar o revertir la disfunción de las células T dentro del microambiente tumoral al modular vías metabólicas, reducir la señalización inhibitoria de los puntos de control inmunitarios y mejorar la persistencia y proliferación de las células T. Proponemos que la eficacia de estas moléculas se optimiza mediante la aplicación de intervalos de estimulación cíclica calibrados, facilitando la recuperación metabólica y funcional de las células T.

Para abordar estos objetivos, RUMBA emplea una metodología multifacética que incluye el análisis del microbioma intestinal de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico con respuestas divergentes a la inmunoterapia, el cribado de moléculas diferenciales basado en aptámeros, la integración multiómica, sistemas de co-cultivo de medio rendimiento, protocolos de estimulación cíclica, modelado avanzado organ-on-chip y pruebas preclínicas en modelos de ratón modificados genéticamente. Estas estrategias están orientadas a identificar y caracterizar moléculas inmunomoduladoras derivadas del microbioma (MIMOs) que modulen el microambiente tumoral para mejorar la respuesta a la inmunoterapia en cánceres refractarios.

Inicialmente, determinaremos en nuestras cohortes establecidas de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico y respuestas divergentes a la inmunoterapia las características distintivas del microbioma asociadas a respuestas protectoras. Además, desarrollaremos un sistema de co-cultivo organoide de paciente de medio rendimiento que activa y descansa cíclicamente las células T, imitando la dinámica del microambiente tumoral y determinando los intervalos temporales óptimos para la activación de células T que reviertan eficazmente su agotamiento, lo que permitirá una evaluación sistemática de las MIMOs.

II. JUSTIFICACIÓN DE LA NECESIDAD Y DE LA INEXISTENCIA DE MEDIOS PROPIOS.

Para la ejecución del proyecto RUMBA se requiere un sistema avanzado de simulación para evaluar los efectos de las MIMOs en sistemas organ-on-chip con integración estromal, lo que permitirá una simulación más precisa de los entornos

tumorales in vivo en comparación con modelos convencionales en 2D y 3D. Este enfoque proporcionará una mejor replicación de las interacciones celulares y los gradientes de señalización del microambiente tumoral. Además, cuantificaremos el impacto de los parámetros de estimulación cíclica y de los MIMOs sobre la funcionalidad de las células T y la erradicación de células tumorales.

Este equipamiento es la última tecnología existente en simulación avanzada de órganos, de la que no se dispone en el Instituto de Investigación.

La plataforma abierta Zoë del sistema EMULATE dispone además de una cartera de consumibles que se pueden reutilizar para ampliar a otras indicaciones oncológicas sin necesidad de reconstruir la plataforma, lo que permitirá a otros investigadores de distintos ámbitos del Instituto construir una amplia variedad de modelos de órganos, para múltiples aplicaciones: desde modelización de enfermedades, hasta validación de blancos y fármacos; lo que le confiere utilidad transversal y refuerza el interés de su adquisición.

III. OBJETO DEL CONTRATO

El objeto del contrato es la adquisición del sistema EMULATE, PLATAFORMA INTEGRAL DE CULTIVO CELULAR EN DISPOSITIVOS MICROFLUÍDICOS (Organ-on-Chip).

Fabricante:

EMULATE INC.

27 Drydock Avenue, 5ª planta

Boston. Massachusetts

Comercializadora exclusiva para Europa:

EMULATE GERMANY GMBH

Breite Str. 22

40213 Düsseldorf. Alemania

IV. JUSTIFICACIÓN DE LA EXCLUSIVIDAD DEL PROVEEDOR POR RAZONES TECNOLÓGICAS

La biología del pulmón está intrínsecamente ligada a su dinamismo mecánico. Para identificar y validar moléculas inmunomoduladoras (MIMOs) que reviertan el agotamiento de los linfocitos T en el cáncer de pulmón, los modelos estáticos que ignoran la biofísica del órgano son insuficientes.

El sistema EMULATE es el único en el mercado que permite integrar las fuerzas mecánicas in vivo, dado que utiliza un mecanismo único de estiramiento cíclico impulsado por vacío diseñado específicamente para emular procesos biológicos como la respiración. Esta funcionalidad es exclusiva de su tecnología y resulta indispensable para el proyecto por:

- Fidelidad Biológica, permite que las células epiteliales alveolares y las células tumorales de pulmón (NSCLC) experimenten la deformación mecánica real que ocurre durante el ciclo respiratorio.

- Impacto en la Respuesta Inmune, el estrés mecánico influye directamente en la señalización celular y en la interacción entre el tumor y el sistema inmune. Sin este movimiento, los datos sobre la eficacia de las MIMOs carecerían de validez traslacional, ya que el agotamiento de las células T en el microambiente tumoral pulmonar ocurre en un entorno dinámico, no estático.
- Flujo de Cizallamiento (Shear Stress) y perfusión, además del movimiento respiratorio, el sistema permite recrear el flujo de cizallamiento mediante una presión unidireccional que aproxima los niveles de estrés mecánicos que experimentan las células en los capilares sanguíneos in vivo.
- Interfaz Tejido-Tejido, gracias a su arquitectura de doble canal y membrana porosa, podemos establecer una interfaz entre el epitelio alveolar y el endotelio vascular bajo flujo constante.
- Reclutamiento Celular: esta fuerza mecánica es vital para estudiar cómo los linfocitos T circundantes se reclutan y penetran en el tejido tumoral bajo la influencia de las moléculas derivadas del microbioma que estamos investigando. Los modelos convencionales de cultivo en 2D o 3D estáticos son insuficientes para capturar la complejidad del nicho tumoral pulmonar. La capacidad exclusiva del sistema de EMULATE para combinar el estiramiento respiratorio y el flujo vascular es el único medio para generar datos robustos y reproducibles que predigan con precisión la respuesta humana. Sin esta tecnología, el objetivo de RUMBA-CM de transformar tumores refractarios en sensibles a la inmunoterapia sería inalcanzable.

El sistema EMULATE es único en el mercado que integra dichas funcionalidades mecánicas y microfluídicas, las cuales resultan indispensables para alcanzar los objetivos del proyecto. No existe una alternativa o sustituto razonable que permita obtener resultados equivalentes. El fabricante es EMULATE INC. y la comercializadora exclusiva para Europa es EMULATE GERMANY GMBH, siendo esta la única entidad que puede suministrar la plataforma, sus componentes/consumibles y los planes de servicio asociados, además de garantizar la formación, instalación, puesta en marcha y soporte técnico posventa.

V. PRESUPUESTO Y FINANCIACIÓN

VALOR ESTIMADO DEL CONTRATO (sin impuestos): 128.934€

PRESUPUESTO BASE DE LICITACIÓN: 128.934€. Operación intracomunitaria.

Proyecto RUMBA-CM está financiado por la Comunidad de Madrid a través de la Convocatoria de 2024 de ayudas a proyectos de I+D realizados en colaboración entre grupos de investigación pertenecientes a las universidades y organismos de investigación de la Comunidad de Madrid, en la modalidad de proyectos sinérgicos de I+D, con código de expediente SYG-2024/SAL-GL-711, según orden 5022/2025, de 19 de octubre, del Consejero de Educación, Ciencia y Universidades.



CONSEJERÍA DE EDUCACIÓN,
CIENCIA Y UNIVERSIDADES

VI. PERSPECTIVA DE GÉNERO

La contratación que se propone y el proyecto al que sirve, contempla la perspectiva de género en alineación con la política de igualdad de la Fundación y con las prácticas de excelencia a los que está adherida la FIBiO-HRC en manejo de recursos humanos (Sello Europeo H4SRS), en ausencia de sesgos de género en la investigación y en impacto de los resultados sobre la sociedad.

En el marco del presente proyecto, no se prevé un impacto diferencial por razón de sexo en el análisis de cultivo celular en dispositivos microfluídicos. No obstante, se mantendrá una vigilancia activa para identificar posibles sesgos inadvertidos y se garantizará una recogida de datos equilibrada por sexo, en línea con los principios de equidad e inclusión promovidos por la Fundación.

El Grupo de investigación de Enfermedades Infecciosas del IRYCIS y los grupos y unidades científico-técnicas multidisciplinares colaboradoras, tienen paridad de hombres y mujeres entre sus integrantes.

Madrid a la fecha de la firma

Fdo. Dr. Sergio Serrano

**Investigador Principal del proyecto
RUMBA. SYG-2024/SAL-GL-711_Sinérgicos CAM**