

Disseny d'un teranòstic bacterià basat en *Escherichia coli* per al carcinoma serós d'alt grau

Introducció

El **carcinoma serós d'alt grau (HGSC)**, de l'anglès *High-Grade Serous Carcinoma*) és la forma més comuna i mortal de càncer d'ovari epitelial.¹ Tot i que la seva incidència global és només d'un **1'6%**², la majoria de casos es diagnostiquen en estadis avançats i desenvolupen resistència a la quimioteràpia, fet que manté la taxa de supervivència en cinc anys en un **30-40%**¹. A més, l'HGSC es caracteritza sovint per un **microambient tumoral immunosupressor**. Aquesta realitat subratlla la necessitat urgent de noves eines diagnòstiques i terapèutiques.

En aquest context, els **teranòstics bacterians** emergeixen com una estratègia prometedora. *Escherichia coli* **Nissle 1917** és un probiòtic **GRAS** amb capacitat demostrada per colonitzar tumors sòlids³. A més, presenta **dos plasmidis endògens** que ofereixen una plataforma d'enginyeria genètica modular i estable que permet incorporar les funcions desitjades sense marcadors de selecció⁴, convertint-lo en un **xassís ideal** per al disseny d'un teranòstic bacterià.

Hipòtesi

Un sistema teranòstic basat en *E. coli* Nissle 1917 pot permetre la **detecció no invasiva de l'HGSC** i, alhora, **modular el microambient tumoral** mitjançant la regulació de l'eix **IL-6/STAT3**, promovent un entorn **més immunoreactiu** i potencialment reduint la càrrega tumoral.

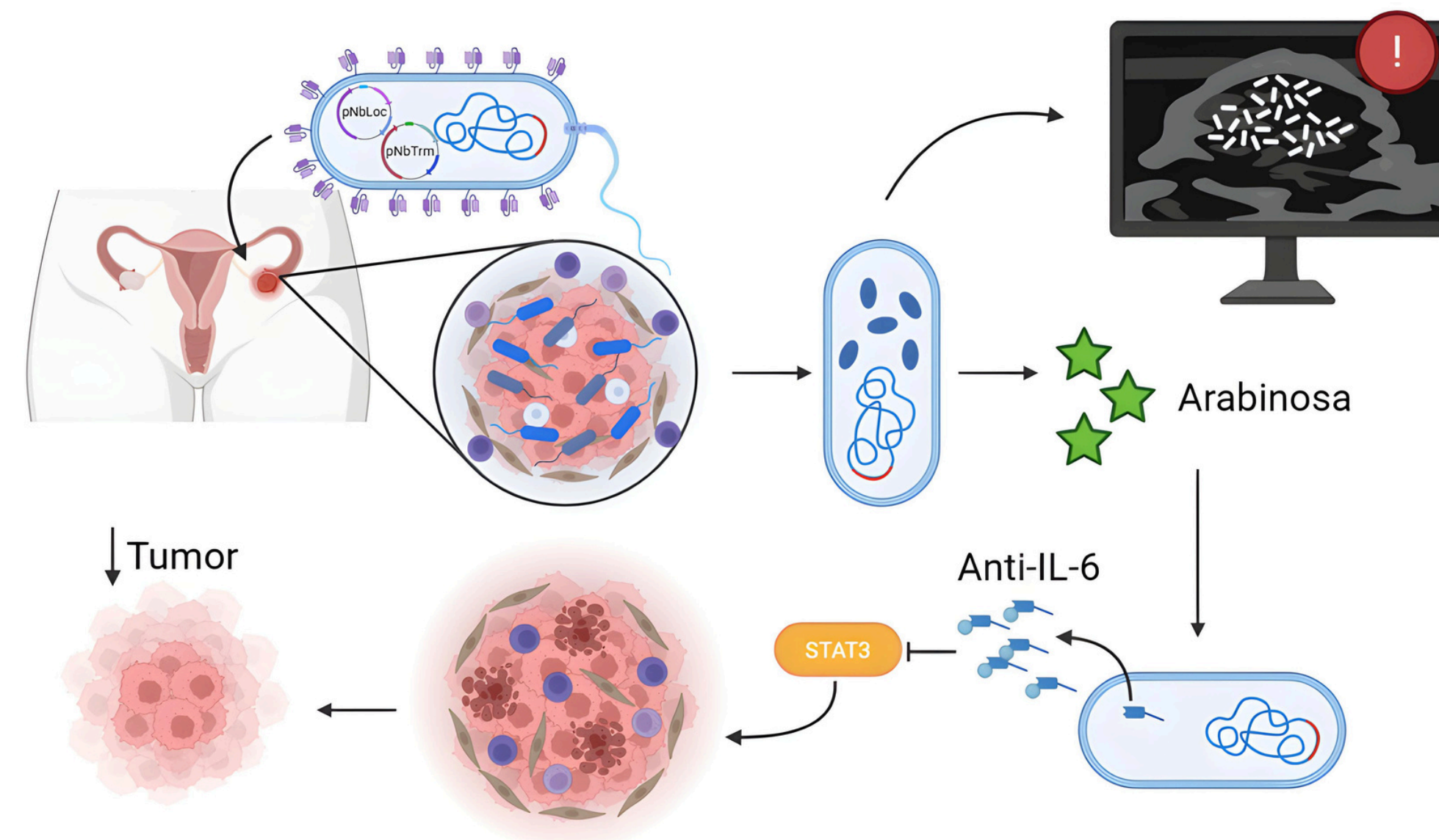


Figura 1. Esquema general del funcionament del teranòstic. El bacteri localitza el tumor ovàric, arriba a una densitat bacteriana suficient, es sintetitzen vesícules de gas que actuen com agent de contrast a l'ultrasò, permetent la detecció no invasiva del tumor. L'administració d'arabinosa induirà la producció de nanoanticossos anti-IL-6 que inhibiran la senyalització IL-6/STAT3 ajudant a revertir el microambient tumoral immunosupressor. Figura creada amb BioRender.

Objectius específics

Millorar la seguretat del xassís bacterià

Construir tres mòduls funcionals

Avaluar la funcionalitat dels mòduls

Metodologia

Eliminació de la illa de patogenicitat pks

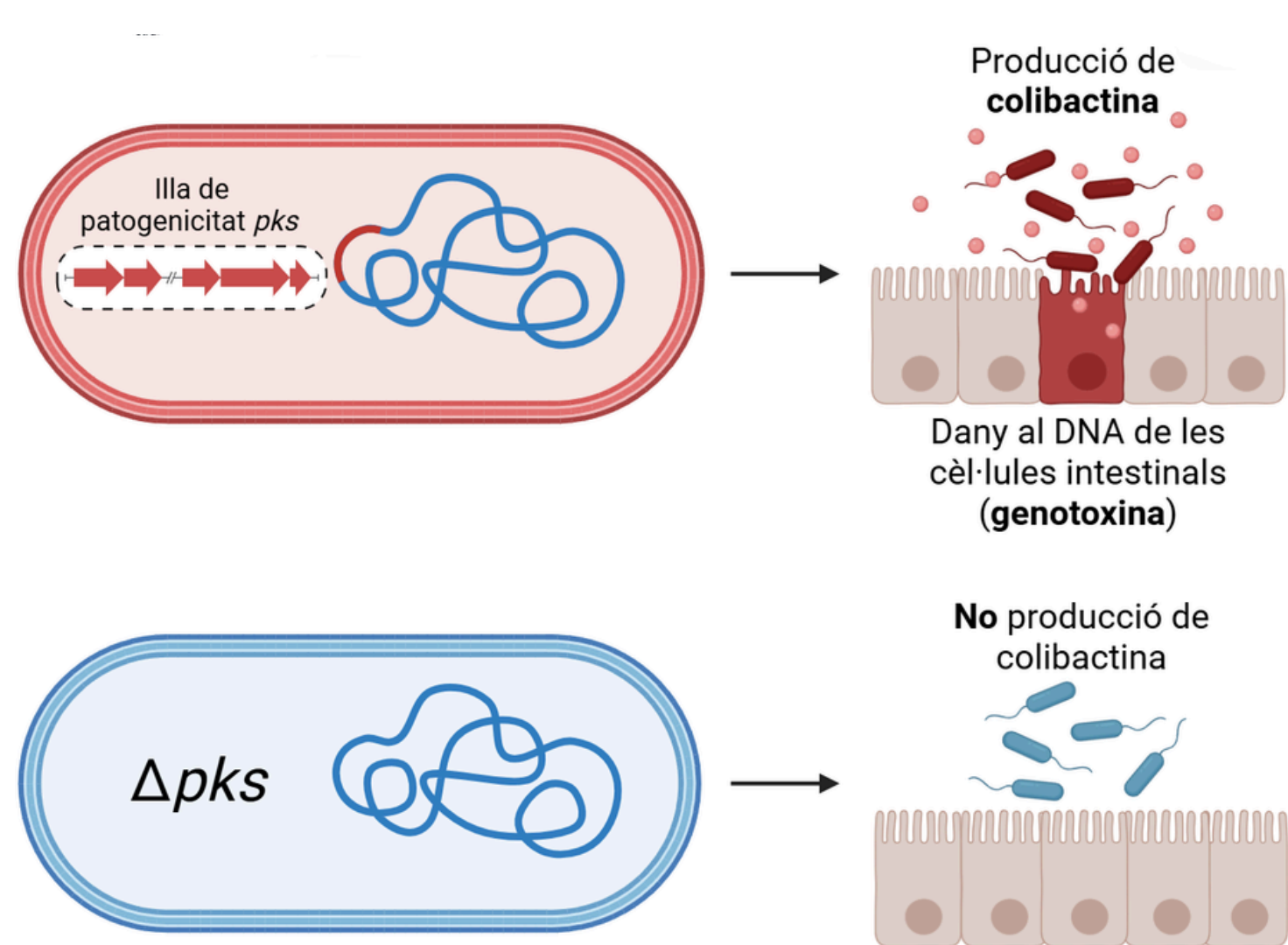


Figura 2. Delecció de la illa de patogenicitat *pks*. Les soques amb la illa poden produir colibactina, una genotoxina pot danyar el DNA i produir mutacions en les cèl·lules del colon. Figura creada amb BioRender.

Llegenda



Desenvolupament dels mòduls

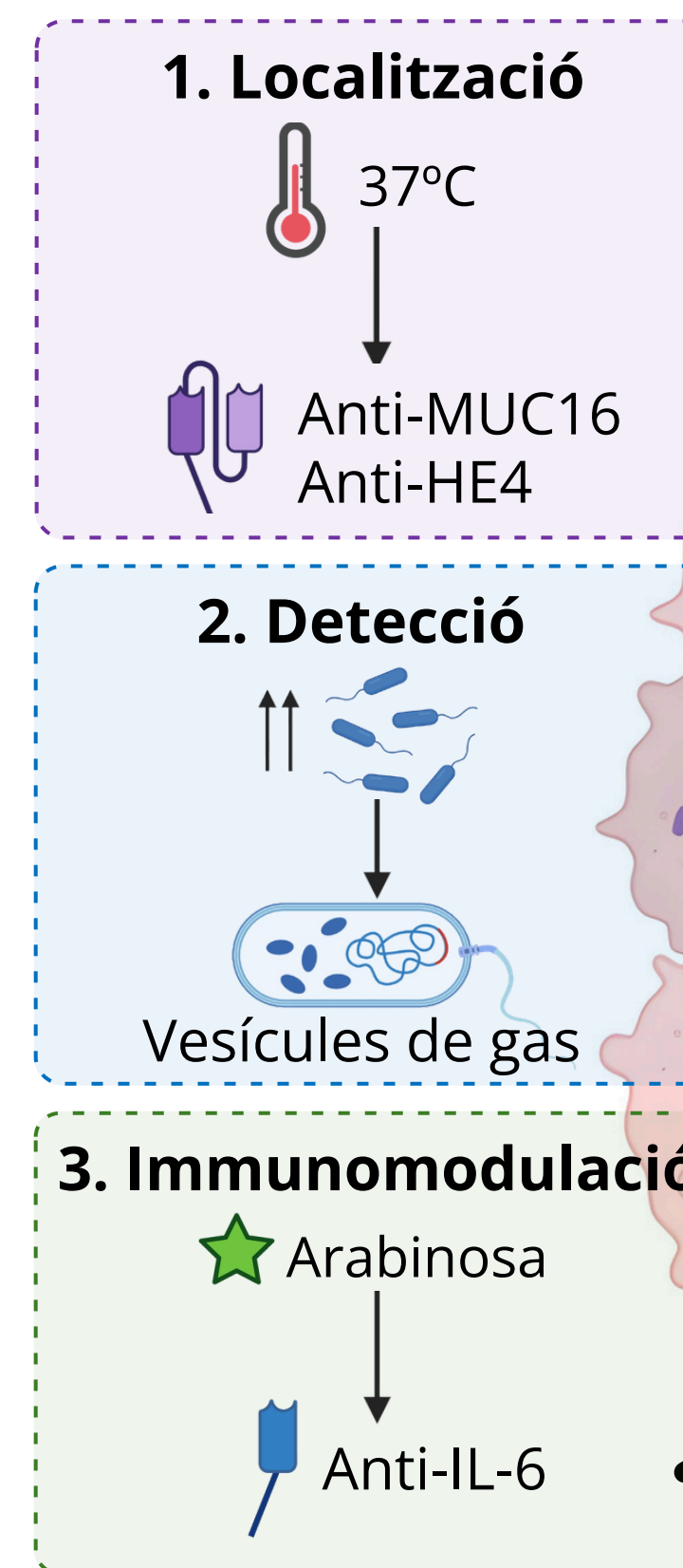


Figura 3. Diagrama sobre l'efecte dels mòduls per separat en el microambient tumoral. Cada mòdul amb el seu propi sistema d'inducció (representat a l'esquerra). Figura creada amb BioRender.

Avaluació de la funcionalitat

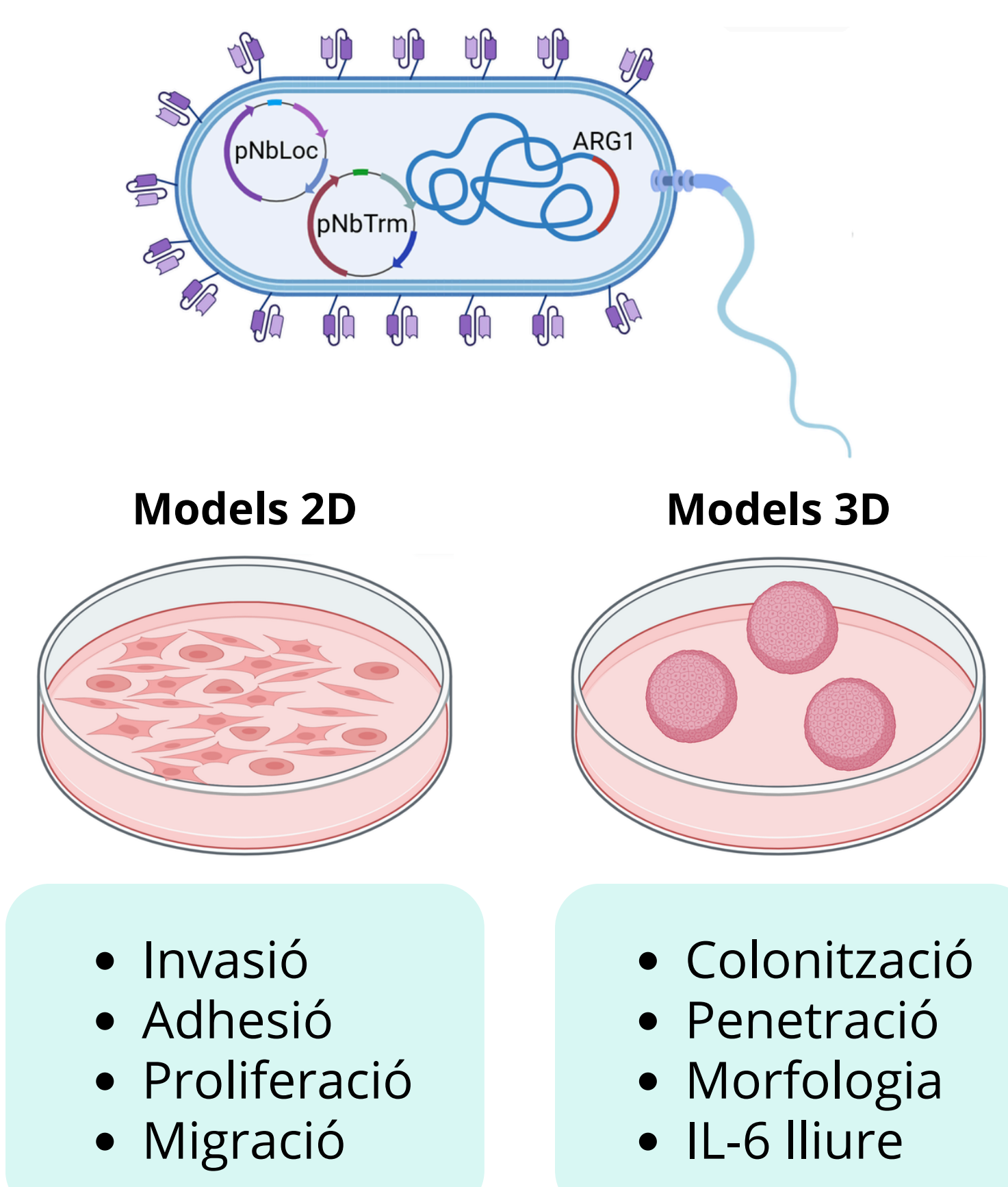


Figura 4. Esquema de la plataforma teranòstica final amb els diferents assajos a realitzar en cultius cel·lulars per avaluar la funcionalitat dels mòduls. S'avaluaran quatre soques, la final amb els tres mòduls i tres intermèdies amb dos mòduls. Figura creada amb BioRender.

Impacte esperat dels resultats

Impacte científic.

- Plataforma teranòstica que integra **localització + detecció + modulació**
- Ajuda a comprendre com *E. coli* Nissle **colonitza tumors** i actua com a **xassís terapèutic modular**.

Impacte social.

- Pot **reduir tractaments** sistèmics i **millorar la qualitat de vida**.

Impacte econòmic.

- El tractament pot superar els **100.000€ per pacient**⁵.
- L'elevada mortalitat comporta **pèrdua d'anys de vida laboral**.
- Les plataformes bacterianes són **més econòmiques i modulares** que altres teràpies emergents.

Cronograma

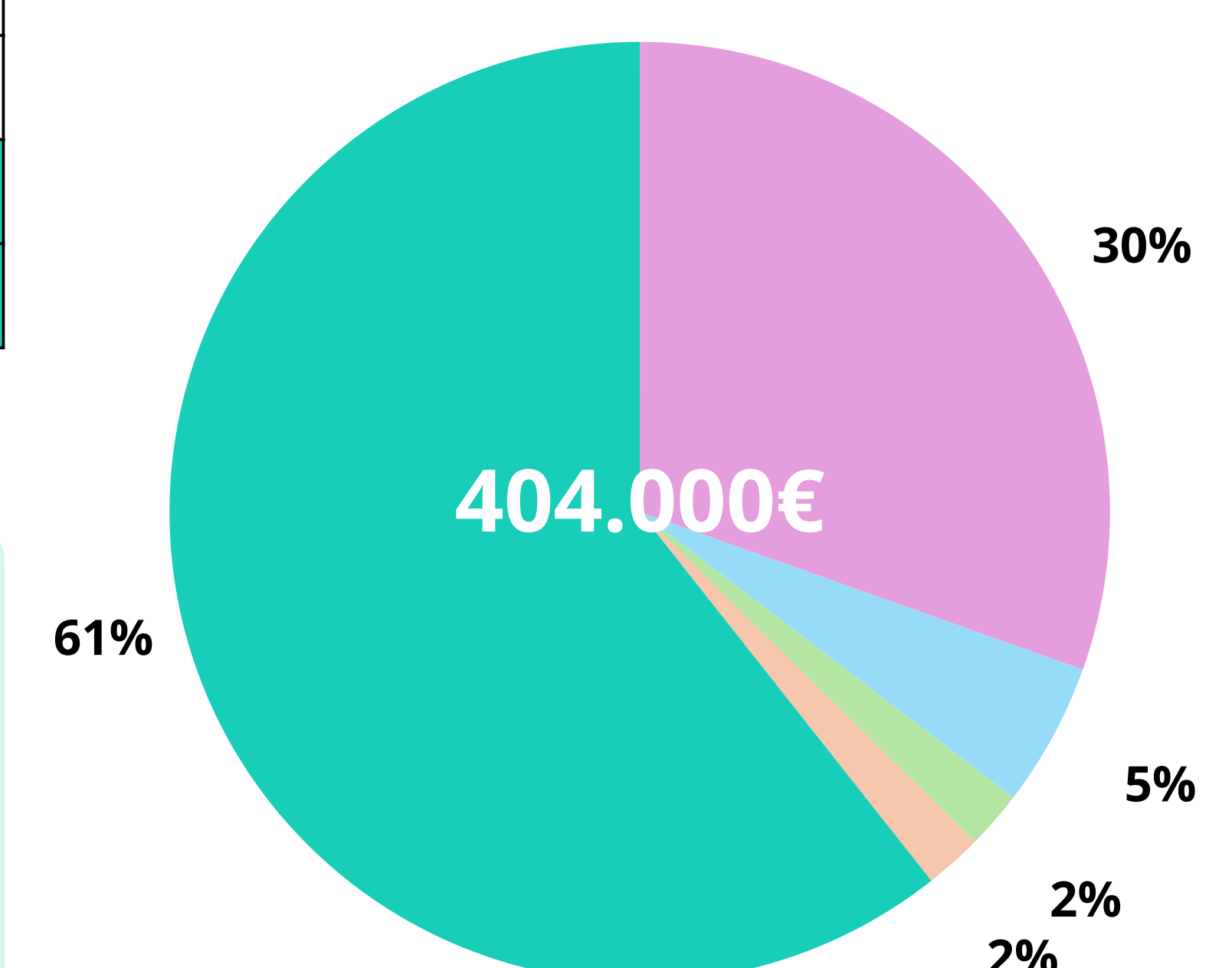
Any	1	2	3
Eliminació <i>pks</i>			
Construcció dels mòduls			
Avaluació funcional			
Redacció i difusió dels resultats			

Ètica i bioseguretat

El projecte es planteja dins de condicions **BSL-2**, adequades per treballar amb *E. coli* Nissle, un xassís **GRAS**. L'enfocament garanteix una recerca **responsable i viable** en entorns de laboratori estàndard.

Despeses

- Execució
- Inventariable
- Viatges
- Publicacions
- Personal



Bibliografia

- Smolarz, B.; Biernacka, K.; Łukaszewicz, H.; Samulak, D.; Plekarska, E.; Romanowicz, H.; Makowska, M. Ovarian Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment, and Estrogen Receptors' Molecular Backgrounds. *Int. J. Mol. Sci.* **2025**, *26*, 4611. <https://doi.org/10.3390/ijms26104611>
- Bray F; Laversanne M; Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* **2024**;74(3):229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Radford, G.A.; Vrbancac, L.; de Nys, R.T.; Worthley, D.L.; Wright, J.A.; Hasty, J.; Woods, S.L. Towards Understanding Tumour Colonisation by Probiotic Bacterium *E. coli* Nissle 1917. *Cancers* **2024**, *16*, 2971. <https://doi.org/10.3390/cancers16172971>
- Kan, A.; Gelfat, I.; Emani, S.; Praveschotinunt, P.; Joshi, N. S. Plasmid Vectors for in Vivo Selection-Free Use with the Probiotic *E. coli* Nissle 1917. *ACS Synth. Biol.* **2021**, *10* (1), 94-106. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.0c00466>
- Delgado-Ortega, L.; González-Domínguez, A.; Borrás, J. M.; Oliva-Moreno, J.; González-Haba, E.; Menjón, S.; Pérez, P.; Vicente, D.; Cordero, L.; Jiménez, M.; Simón, S.; Hidalgo-Vega, A.; Moya-Alarcón, C. The Economic Burden of Disease of Epithelial Ovarian Cancer in Spain: The OvarCost Study. *Eur J Health Econ* **2019**, *20* (1), 135-147. <https://doi.org/10.1007/s10198-018-0986-y>

Memòria

