

Nuevas tecnologías en ensayos preclínicos: acelerando el camino hacia terapias innovadoras

Hugo Ortega^{1,2} 

Natalia R. Salvetti^{1,2} 

¹Centro de Medicina Comparada, Instituto de Ciencias Veterinarias del Litoral (ICiVet-Litoral), Universidad Nacional del Litoral (UNL) / Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Esperanza, Santa Fe, Argentina.

²Facultad de Ciencias Veterinarias; Universidad Nacional del Litoral. Santa Fe, Argentina.

✉ Hugo Ortega
hortega@hotmail.com

Recibido: 4 de diciembre de 2024

Aprobado: 9 de enero de 2025

Publicado: 22 de enero de 2025



Esta obra está bajo una licencia [Creative Commons Atribución 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) (CC BY 4.0).

El desarrollo de terapias innovadoras enfrenta desafíos importantes, desde la necesidad de predecir con mayor precisión su seguridad y eficacia hasta la reducción de costos y tiempo. Las tecnologías emergentes están transformando los ensayos preclínicos, permitiendo un enfoque más preciso, ético y eficiente. En los últimos cinco años se han visto grandes innovaciones en el desarrollo de fármacos y los ciclos de vida de los ensayos clínicos, que van desde encontrar un objetivo y diseñar el ensayo, hasta obtener la aprobación de un fármaco y lanzar el fármaco al mercado. El uso reciente de vacunas de ARNm para combatir el covid-19 es solo uno de los muchos avances en biotecnología y desarrollo de fármacos.

Este editorial explora el impacto de las tecnologías de bioimágenes en ensayos preclínicos, que han revolucionado la investigación biomédica, ofreciendo herramientas poderosas para visualizar, cuantificar y analizar procesos biológicos a nivel celular y molecular. Estas tecnologías son esenciales en los ensayos preclínicos, no solo por su capacidad para mejorar la comprensión de la enfermedad, sino también por su papel en la evaluación de terapias innovadoras en modelos vivos.

Los ensayos preclínicos en animales de laboratorio son una etapa esencial en el desarrollo de nuevas terapias biomédicas. Su objetivo principal es evaluar la seguridad, eficacia y mecanismos de acción de tratamientos antes de su aplicación en humanos, cumpliendo en muchos casos eslabones esenciales en la cadena de aprobación regulatoria de nuevos productos. En este contexto, las técnicas de bioimágenes han revolucionado la investigación al permitir la visualización no invasiva de procesos biológicos en tiempo real

y gradualmente son aceptadas por las agencias regulatorias de diferentes regiones.

El uso de bioimágenes en ensayos preclínicos complejos con animales de laboratorio ha revolucionado la forma en que se estudian diversas patologías y se evalúan nuevos tratamientos. Las técnicas de bioimágenes, sin uso de radioactivos, como la fluorescencia, la bioluminiscencia, la imagenología por infrarrojo cercano (NIR), la microtomografía e incluso la ecografía Doppler, permiten obtener información detallada sobre procesos biológicos en tiempo real y con alta resolución. Además, estas tecnologías han tenido un impacto significativo en el cumplimiento del principio de las 3R (Reemplazo, Reducción y Refinamiento en el uso de animales de laboratorio), promoviendo prácticas éticas en la investigación con menor requerimiento de ensayos en animales.

Tecnologías de bioimágenes disponibles para ensayos preclínicos

Las tecnologías de bioimágenes comprenden un conjunto de técnicas que permiten observar procesos biológicos en organismos vivos de forma no invasiva. Estas herramientas ofrecen ventajas significativas frente a los métodos tradicionales, como la posibilidad de realizar estudios longitudinales en un mismo animal, reduciendo el número de sacrificios y mejorando la calidad de los datos obtenidos. Por otra parte, las tecnologías mencionadas previamente, a diferencia de otras como la tomografía por emisión de positrones (PET) no implican el uso de isótopos lo que posibilita la obtención de resultados de alta calidad con menores requisitos de bioseguridad, con excepción de la microtomografía que implica el uso de rayos X. Sin embargo, gracias a su

alta sensibilidad y resolución resulta posible analizar la dinámica de los procesos celulares, moleculares y tisulares en tiempo real, lo que ha abierto nuevas oportunidades para comprender enfermedades complejas y evaluar tratamientos en fases tempranas.

La posibilidad de observar los tejidos y órganos y de realizar estudios de farmacodinamia y farmacocinética sin necesidad de procedimientos destructivos es una de las principales ventajas de estas tecnologías.

En particular, podemos describir algunas prestaciones de los equipos actualmente disponibles, desarrollados específicamente para animales de laboratorio:

Sistemas basados en Bioluminiscencia: La bioluminiscencia es un fenómeno natural en el que ciertos organismos emiten luz mediante reacciones químicas catalizadas por enzimas como la luciferasa. En investigación biomédica, este sistema ha sido adaptado mediante la inserción de genes reporteros en células o patógenos, permitiendo su visualización en organismos vivos. Es muy utilizada en oncología, para rastrear el crecimiento y la metástasis de células tumorales, proporcionando información crucial sobre la progresión del cáncer y la respuesta a tratamientos. También en el estudio de enfermedades infecciosas, donde permite monitorear la propagación de bacterias o virus en tiempo real, facilitando la evaluación de antimicrobianos o vacunas. Recientemente se ha sumado como herramienta en investigaciones de terapia génica, donde se emplea para medir la actividad y eficacia de genes terapéuticos. La bioluminiscencia destaca por su alta sensibilidad y especificidad, ya que solo genera señal en presencia del sustrato adecuado.

Sistemas basados en Fluorescencia: Por su parte, la fluorescencia se basa en la emisión de luz por ciertas moléculas al ser excitadas por una longitud de onda específica. El desarrollo de proteínas fluorescentes, como la GFP (Green Fluorescent Protein), ha ampliado enormemente su aplicación en ensayos preclínicos. Sumado a ello, da

fluorescencia en el rango cercano al infrarrojo (NIR, por sus siglas en inglés) representa una evolución significativa en las técnicas de bioimágenes debido a sus propiedades únicas. A diferencia de la fluorescencia convencional, la fluorescencia NIR utiliza longitudes de onda más largas (700-900 nm), lo que reduce la interferencia de la auto fluorescencia natural de los tejidos y mejora la penetración óptica. Esto permite la visualización de estructuras y procesos biológicos a mayor profundidad en modelos animales vivos. En ensayos preclínicos, esta tecnología se utiliza ampliamente para estudiar la biodistribución de fármacos y nanopartículas, así como para el rastreo de células marcadas en tiempo real. Además, su alta relación señal-ruido la convierte en una herramienta ideal para aplicaciones oncológicas y cardiovasculares, mejorando la precisión y sensibilidad de los experimentos. También posibilita monitorear la actividad asociada con el metabolismo energético, mediante moléculas modificadas como la 2-desoxi-D-glucosa marcada con fluorocromos que es útil para estudiar enfermedades inflamatorias e identificar pequeños tumores en pruebas de eficacia de terapias oncológicas.

La tomografía computada se usa comúnmente combinada con los métodos descritos para observar las estructuras anatómicas. Define claramente el sistema óseo y las imágenes se obtienen a partir de la absorción diferencial de los rayos X a través de los distintos tejidos.

Por último, aunque no tan compleja, la ecografía es una técnica *in vivo en tiempo real* que permite una rápida adquisición de imágenes y es económica y de fácil aplicación. La ecografía puede utilizarse para evaluar la cardiotoxicidad y puede monitorizar otros movimientos fisiológicos. Para muchas otras aplicaciones, las técnicas de ultrasonido sufren de un contraste tisular subóptimo y de dependencia del operador. Cuando se combina ultrasonido doppler, permite evaluar la velocidad, dirección y frecuencia espectral, así como los índices de resistencia y de pulsatilidad del flujo sanguíneo. Estas prestaciones resultan fundamentales

durante la evaluación de desarrollo tumoral y respuesta a tratamientos en modelos in vivo aplicados a oncología, entre muchas otras prestaciones.

Facilidades disponibles en Argentina

En los últimos años, diversos centros de investigación del CONICET y Universidades han incorporado equipos de bioimágenes que están siendo utilizados en el desarrollo de modelos para diversas enfermedades. Si bien estos avances han permitido importantes desarrollos científicos, la evaluación preclínica de nuevos principios activos requiere cumplir con altos estándares y buenas prácticas de laboratorio (BPL), lo que representa un desafío para muchos laboratorios.

En este contexto, instituciones como el Centro de Medicina Comparada (www.cmc.unl.edu.ar) se destacan por haber constituido una plataforma tecnológica alineada con los mayores estándares regulatorios y de calidad. Desde el año 2007 cumple con las disposiciones 6344/96 y 9236/23 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y forma parte de la Red Nacional de Laboratorios Autorizados por el Servicio Nacional de Calidad Agroalimentaria (SENASA). Sumado a ello, desde 2014, su sistema de gestión de calidad ha sido certificado bajo norma ISO 9001. Además, es la primera entidad estatal en obtener el certificado de reconocimiento de estudios preclínicos en conformidad con los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL-OECD) por el Organismo argentino de acreditación.

Como mencionamos, la evaluación de nuevos productos farmacéuticos asociados al desarrollo de terapias para diferentes enfermedades requiere de datos sobre pruebas preclínicas para asegurar que los beneficios excederán cualquier riesgo potencial. En este sentido, son permanentes los esfuerzos para mejorar la eficiencia de este proceso siendo implementadas nuevas tecnologías en el

ámbito de la investigación traslacional.

En los últimos años, muchas entidades regulatorias a nivel mundial han incrementado las exigencias normativas para la aprobación de estudios preclínicos. Siguiendo esta demanda, el CMC, convencido de la necesidad de consolidar una plataforma tecnológica de alto nivel con el máximo equipamiento tecnológico, ha incorporado diferentes equipos constituyendo una Unidad de Bioimágenes integrada por varios equipos.

La plataforma dispone de un Ecógrafo Doppler Mindray Z6Vet, con transductores lineales y microconvexos de alta frecuencia y alta resolución permite lograr imágenes con alta resolución que facilitan la recopilación correcta de datos en diferentes estudios. Este equipo es útil en la exploración de órganos y estructuras en animales de laboratorio, incluyendo estudios abdominales, de partes pequeñas, cardiovasculares y oftalmológicos. Además, al contar con ultrasonido doppler, permite evaluar la velocidad, dirección y frecuencia espectral, así como los índices de resistencia y de pulsatilidad del flujo sanguíneo. Estas prestaciones resultan fundamentales durante la evaluación del desarrollo tumoral y respuesta a tratamientos en modelos in vivo aplicados a oncología, entre muchas otras prestaciones. Por otra parte, a través de un sistema LiCor Pearl Triology es posible capturar imágenes de pequeños animales de laboratorio y permite detectar objetivos pequeños y profundos con precisión, mediante el uso de marcadores NIR específicos para estudios de biodistribución, visualización de la red vascular y linfática, imágenes estructurales y bioluminiscencia.

Por último, recientemente se incorporó uno de los pocos equipos IVIS SpectrumCT PerkinElmer disponibles en Latinoamérica que permite generar imágenes por bioluminiscencia 2D, fluorescencia 2D de múltiples longitudes de onda, fluorescencia de transiluminación, rayos X y tomografía 3D.

Esta plataforma ha sido utilizada exitosamente por numerosos grupos de I+D y empresas tanto del país como de la región y algunos

de sus resultados han sido publicados, como la Biodistribución de CoviFab (suero equino hiperinmune para Covid-19)^[1]; evaluación de nanogeles como carriers de vacunas^[2] o actividad de antiparasitarios^[3].

Conclusiones

Como ya hemos mencionado, las técnicas de bioimágenes son cruciales para detectar biomarcadores asociados a enfermedades en estadios tempranos y evaluar efectos específicos de candidatos farmacéuticos sobre dichos blancos. Sumado a ello, ofrecen la capacidad de rastrear la distribución de un medicamento desde su administración hasta su llegada a los tejidos incluyendo su capacidad para alcanzar objetivos específicos, mejorando su diseño. El uso combinado de técnicas como fluorescencia, NIR, bioluminiscencia y microtomografía ha transformado los ensayos preclínicos complejos con animales de laboratorio. Estas tecnologías no solo mejoran nuestra comprensión sobre los mecanismos biológicos subyacentes a diversas patologías, sino que también optimizan el desarrollo y evaluación de nuevos tratamientos. A medida que estas técnicas continúan evolucionando, su integración en estudios biomédicos promete abrir nuevas fronteras en la investigación médica.

A futuro, la integración de las bioimágenes con tecnologías como la nanotecnología y la medicina de precisión promete revolucionar aún más los ensayos preclínicos, mejorando la eficacia de las terapias y reduciendo el tiempo necesario para su desarrollo. Sumado a eso, al integrar las bioimágenes en los ensayos preclínicos, se ha avanzado hacia un uso más ético y responsable de los animales de laboratorio, sin comprometer la calidad de los resultados científicos.

El avance continuo de estas tecnologías, junto con un compromiso ético, garantizará en el futuro una investigación biomédica más eficiente, precisa y compasiva.

Bibliografía

1. Salinas F, Marelli BE, Sanguineti S, Goldbaum F, Muñoz L, Etchevers L, Silvestrini P, Notaro US, Salvetti NR, Zylberman V, Ortega HH. (2022). Non-clinical safety assessment and in vivo biodistribution of CoviFab, an RBD-specific F(ab')₂ fragment derived from equine polyclonal antibodies. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1;434:115796. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115796>
2. Soriano Pérez ML, Funes JA, Flores Bracamonte C, Ibarra LE, Forrellad MA, Taboga O, Cariddi LN, Salinas FJ, Ortega HH, Alustiza F, Molina M. (2023) Development and biological evaluation of pNIPAM-based nanogels as vaccine carriers. *Int J Pharm.* 630:122435. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122435>
3. Loos JA, Negro PS, Ortega HH, Salinas FJ, Arán M, Pellizza L, Salerno GL, Cumino AC. Anti-echinococcal effect of metformin in advanced experimental cystic echinococcosis: reprogrammed intermediary carbon metabolism in the parasite. *Antimicrob Agents Chemother.* 2024 Oct 8;68(10):e0094124. Epub 2024 Sep 12. PMID: 39264188; PMCID: PMC11459915. DOI: <https://doi.org/10.1128/aac.00941-24>