

# Descifrando el Glioblastoma: simulando el microentorno tumoral para la detección de nuevos biomarcadores utilizando modelos Organ-on-Chip

Clara Bayona<sup>1</sup>, Claudia Olaizola<sup>1,2</sup>, Magdalena Wrona<sup>3</sup>, Jesús Salafranca<sup>3</sup>, Cristina Nerín<sup>3</sup>, Rosa Monge<sup>2</sup>, Sara Oliván<sup>1</sup>, Iñaki Ochoa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tissue Microenvironment Lab (TME) Lab, I3A, Zaragoza, Spain

<sup>2</sup> BEONCHIP SL, Zaragoza, Spain

<sup>3</sup>Department of Analytical Chemistry, I3A, EINA-University of Zaragoza, Zaragoza, Spain

Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A)

Universidad de Zaragoza, Mariano Esquillor s/n, 50018, Zaragoza, Spain.

Tel. +34-976762707, e-mail: [cbayona@iisaragon.es](mailto:cbayona@iisaragon.es)

## Resumen

La elevada heterogeneidad y las limitaciones en las técnicas de diagnóstico del Glioblastoma (GBM) ponen de manifiesto la necesidad de desarrollar modelos celulares más complejos que permitan recrear la heterogeneidad tumoral y faciliten la identificación de nuevos biomarcadores para la detección precoz y el seguimiento del tumor. Por ello, en este trabajo se explica el uso de chips microfluídicos para la detección de Compuestos Orgánicos Volátiles (VOCs), y su aplicación como posibles biomarcadores del GBM.

## Introducción

El glioblastoma (GBM) es el tumor cerebral primario más frecuente en adultos, con una tasa de supervivencia de 14 meses incluso después del tratamiento actual. Existen dos grandes limitaciones para entender cómo funciona el tumor y qué marcadores podrían facilitar su diagnóstico. Por un lado, la gran heterogeneidad del tumor es responsable de la ineficacia de los tratamientos y del desconocimiento de los mecanismos que promueven la gran agresividad del tumor. [1] Esto subraya la importancia de desarrollar modelos más complejos que puedan simular diferentes elementos del microambiente tumoral del GBM, incluyendo los gradientes hipóxicos que conducen a la generación del núcleo necrótico característico y la infiltración de células inmunes en el tumor. Por otro lado, las dos técnicas de diagnóstico utilizadas actualmente tienen sus limitaciones inherentes. Las técnicas de Neuroimagen no son capaces de diferenciar entre la pseudoprogresión (regiones relacionadas con el tratamiento que podrían resolverse espontáneamente con el tiempo) y la progresión real; y las biopsias de tejido implican un procedimiento muy invasivo que conlleva riesgos para el paciente. [2] Por lo tanto, el

desarrollo de marcadores diagnósticos que permitan la monitorización en tiempo real del estado del tumor sin suponer un riesgo muy elevado, podría mejorar el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con GBM.

## Metodología

Nuestro enfoque consiste en un dispositivo impermeable a los gases y sin pilares, compuesto por una cámara central en la que se siembran células de GBM en una matriz de colágeno, y dos canales laterales que proporcionan nutrientes a las células. El dispositivo nos ha permitido generar la región central necrótica característica del glioblastoma y, una vez optimizado, hemos podido simular la infiltración de células inmunes en diferentes microambientes tumorales, así como su interacción directa con las células de GBM. Por otro lado, la conexión del dispositivo a un flujo estable a través de los canales laterales nos ha permitido recoger el medio en contacto con las células para medir en él algunos posibles biomarcadores tumorales. Con ello, hemos recogido muestras en diferentes días de formación del núcleo necrótico y de interacción con las células inmunes para detectar biomarcadores diferenciales. Los biomarcadores elegidos para el análisis de las muestras son los llamados Compuestos Orgánicos Volátiles (VOCs), que son pequeñas moléculas producidas por el metabolismo celular que pueden ser detectadas por Cromatografía de Gases-Espectrometría de Masas (GC-MS). Esto nos ha permitido detectar moléculas diferenciales secretadas por las células tumorales en diferentes microambientes, lo que abre un abanico de posibles biomarcadores de la evolución del GBM.

## Conclusiones

Nuestro dispositivo impermeable y sin pilares nos ha permitido simular elementos del microentorno tumoral que son difíciles de reproducir en 2D y otros dispositivos microfluídicos, como las zonas necróticas centrales rodeadas de células con disponibilidad de nutrientes o la interacción entre células tumorales e inmunitarias. Además, ofrece resultados prometedores relacionados con posibles biomarcadores de diagnóstico que nos acercan a la

monitorización en tiempo real de la enfermedad con métodos menos invasivos que los actuales.

## REFERENCIAS

- [1] Ustun M, et al., 2021, Glioma-on-a-Chip Models, Micromachines 12 490
- [2] Müller Bark J, et al., 2020, Circulating biomarkers in patients with glioblastoma, Br. J. Cancer 122 295–305



Figura 1. Detección de VOCs en nuestro dispositivo: desde la formación del Core Necrótico y la interacción immune On Chip hasta la detección de moléculas mediante GC-MS.

## **ANEXO: INSTRUCCIONES COMPLEMENTARIAS PARA LA PRESENTACIÓN DEL ABSTRACT**

**Todos los trabajos deberán presentarse obligatoriamente en formato Word y sin la inclusión de este anexo a través del sistema de depósito de trabajos en línea de la revista disponible en la siguiente dirección: <https://papiro.unizar.es/ojs/index.php/ji3a/about/submissions> . A través del sistema de depósito se indicará la sección a la que se adscribe el trabajo: “Artículos (Ingeniería Biomédica)”, “Artículos (Procesos y Reciclado)”, “Artículos (Tecnologías de la Información y las Comunicaciones)” o “Artículos (Tecnologías Industriales)”.**

**Cualquier duda respecto a la forma de presentación podrá consultarse en la dirección de correo electrónico [i3a@unizar.es](mailto:i3a@unizar.es). Los trabajos que no sigan estas indicaciones serán devueltos a los autores para su corrección.**