



Proyecto CRIS de Metástasis en Cáncer de Próstata: Programa CRIS de Talento Post-Doc 2020

Investigadora: Dra. Isabel Mendizábal

Centro: Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias (CIC bioGUNE), Bilbao



Introducción

El cáncer de próstata avanzado es la segunda causa de mortalidad por cáncer en varones. Generalmente, la causa de la muerte de estos pacientes es la aparición de metástasis, contra las que los tratamientos suelen ser poco efectivos.

Uno de los mayores retos del cáncer de próstata es lo difícil que resulta predecir el desarrollo de metástasis en el momento del diagnóstico. Cuando un médico diagnostica cáncer de próstata a sus pacientes, tiene que tomar una elección de tratamiento, y debe hacerlo sin poder predecir si ese paciente en el futuro desarrollará metástasis o recaídas.

No conocer el futuro del paciente es un problema muy relevante por varias razones. En primer lugar, hay



pacientes que podrían tener formas tan poco agresivas que podrían evitar las cirugías y otros tratamientos agresivos (con las complicaciones en la calidad de vida que conllevan), y someterse simplemente a un programa de seguimiento activo. Por otro lado, si supiésemos que un paciente va a tener un tumor muy agresivo y metastásico, podríamos actuar de manera mucho más temprana y efectiva.

La comprensión de los mecanismos de las metástasis, no obstante, es compleja. Los tumores no son homogéneos, no todas las células tumorales son iguales, presentan múltiples alteraciones, y no está clara la cascada de procesos que hace que unas células anormales creen una metástasis.



El proyecto

La Dra. Mendizábal utiliza un enfoque totalmente novedoso para comprender este proceso. Partiendo de una gigantesca cantidad de información sobre tumores localizados y tumores metastásicos, utilizará técnicas computacionales para trazar la evolución de las células tumorales hacia células metastásicas, hasta comprender cuáles son las causas originales que desembocan en que un tumor se disemine. Los beneficios de este conocimiento son enormes: conociendo esto, se podrá determinar de manera temprana qué pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar metástasis y tratarlos adecuadamente. Además, se podrán diseñar terapias dirigidas contra los mecanismos concretos que hacen que los tumores empiecen a metastatizar.

Gracias a una importante colaboración con hospitales y biobancos, se han conseguido muestras de pacientes de cáncer de próstata muy valiosas, y también la información de muchos de estos pacientes a lo largo de un seguimiento de más de 10 años. Por lo tanto, no sólo tenemos las muestras de los pacientes, sino que sabemos todo el desarrollo del tumor y del paciente durante un periodo enorme. Estas muestras y datos, muy difíciles de conseguir y de un gigantesco valor para la investigación, se agrupan en 3 bloques:

- Pacientes que tenían tumores localizados y no desarrollaron metástasis ni recaídas (tumores bastante indolentes, por tanto)
- Pacientes que tenían tumores localizados y desarrollaron metástasis (tumores agresivos, por tanto)
- Pacientes que ya tenían metástasis en el momento del diagnóstico, es decir, tumores muy rápidos en generar metástasis.

Estas muestras son procesadas en el laboratorio y se realizan procesos de secuenciación de ciertas moléculas (principalmente ARN), que son como los manuales de instrucciones que la célula va leyendo y extrayendo del



ADN para saber cómo comportarse. Luego los resultados se analizan computacionalmente. Analizar el ARN de todas las células de la zona en lugar del ADN de los tumores (que es lo habitual) permite conocer no sólo a las células tumorales, sino comprender cómo se están comportando todas las células de la zona, tanto las del andamiaje y estructura como las del sistema inmunitario.

Se trata de la primera vez que se realiza un estudio tan profundo incluyendo muestras de pacientes que tienen metástasis ya en el momento del diagnóstico, ya que estos casos son muy infrecuentes y son muestras muy difíciles de conseguir.

Avances recientes

La Dra. Mendizábal avanza de forma muy positiva en su investigación para mejorar las perspectivas de un grupo de pacientes con cáncer de próstata especialmente complicado: aquellos que, en el diagnóstico, ya presentan metástasis en el organismo.

En este proyecto han logrado incluir muestras de 110 pacientes. Gracias a las avanzadas técnicas computacionales del equipo, curiosamente han observado que los tumores localizados (tanto los indolentes como los agresivos) son bastante parecidos entre sí, pero los que son metastásicos ya en el diagnóstico son extraordinariamente diversos y variados. Además, los datos preliminares apuntan a que son diversos ya no solamente en el comportamiento del tumor, sino de las células de alrededor y del sistema inmunitario. La hipótesis que manejan los investigadores apunta a que, para que aparezca y progrese el cáncer, no solo tienen que ocurrir las alteraciones en el ADN que lo puedan iniciar, sino que también debe existir un entorno propicio para que progrese la enfermedad.

Tras los primeros análisis, llegaron a la conclusión de que no era suficiente con estudiar a la vez todas las células de cada una de las muestras. Cada muestra tiene muchos tipos de célula diferente, y según la proporción de cada una de ellas en cada muestra, se puede complicar mucho sacar conclusiones claras. Por eso, decidieron ampliar el proyecto y utilizar una tecnología puntera, denominada single cell sequencing, una innovadora técnica que consiste en estudiar célula a célula cada muestra. Esto permite comprender con una resolución y profundidad nunca vistas el comportamiento de los tumores, diferenciar entre cada una de las células, comprender por qué una célula determinada realiza tal o cual cosa, etc. Esta tecnología acaba de incorporarse recientemente al CIC Biogune y será un gran impulso para este proyecto.

Todos estos estudios que están realizando empiezan a dar importantes pistas de cómo se comportan las células del cáncer de próstata y qué mecanismos pueden ser importantes en el desarrollo de las metástasis. Los resultados preliminares parecen apuntar a que las células de los tumores que producen metástasis tienen un comportamiento que produce alteraciones en el sistema inmunitario y en el entorno que rodea el tumor, algo que podría favorecer su salida de la localización original.

Con estos experimentos de análisis de genes, los investigadores han identificado una molécula clave, SOX11, incrementada en las muestras de pacientes con cáncer de próstata metastásico. No solo eso, sino que, al aumentar la presencia de este factor en modelos animales, se observó que desarrollaban más metástasis. Este descubrimiento, publicado en la revista [Genome Biology](#), (artículo que también firma el Dr. Arkaitz Carracedo, investigador CRIS de Excelencia) es especialmente relevante, pues indica que podría emplearse esta molécula, y otras con las que establece interacciones para predecir qué pacientes de cáncer de próstata desarrollarán metástasis y actuar antes de que ocurra.

Además, con datos de seguimiento de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado, el equipo de la Dra. Mendizábal ha identificado un conjunto de genes activos, en el entorno del tumor, solamente en aquellos pacientes que han tenido un peor pronóstico de la enfermedad. Estos descubrimientos podrían servir para desarrollar un test, que, en el futuro, ayudase a los médicos en la toma de decisiones, por ejemplo, al decidir entre vigilancia activa o cirugía, basándose en los datos moleculares del paciente.



Las aplicaciones de los resultados de estas publicaciones son muy importantes. Los tratamientos del cáncer de próstata pueden tener efectos secundarios, y no todos los pacientes de cáncer de próstata van a tener una enfermedad agresiva. Si somos capaces de predecir de manera temprana qué pacientes van a desarrollar metástasis podremos diseñar estrategias específicas para ellos y mejorar la calidad de vida de otros que no precisen intervenciones agresivas para controlar su enfermedad

Paralelamente, la Dra. Mendizábal participa en un consorcio de investigadores, para desentrañar el origen del cáncer de próstata y el riesgo de desarrollarlo, de manera individual. Recientemente han publicado un trabajo en la prestigiosa revista [Cell](#), en el que han analizado cómo las variantes genéticas heredadas (las que recibimos de nuestros padres) pueden influir en las proteínas y en el riesgo de desarrollar cáncer. Al estudiar más de 1.000 pacientes con 10 tipos distintos de cáncer, han logrado determinar cómo estas mutaciones heredadas pueden predisponernos al cáncer y modular su comportamiento.

En resumen: este trabajo demuestra que nuestro ADN heredado puede tener un papel muy relevante en cómo aparece y evoluciona el cáncer, y ofrece nuevas pistas para avanzar hacia una medicina más personalizada, basada no solo en los tumores, sino también en la genética única de cada paciente.