



Proyecto CRIS de Resistencias en Cáncer de Próstata: Programa CRIS de Excelencia 2021

Investigador Principal: Dr. Arkaitz Carracedo

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



Introducción

El cáncer de próstata es el más prevalente en varones, y es la causa de más de 80000 muertes al año en la Unión Europea. Aunque la mayoría responden a los tratamientos, estos tumores tienen ciertas características que los convierten en un auténtico reto médico.

Por un lado, existe una gran heterogeneidad en las células tumorales, tanto entre pacientes como dentro del propio paciente. Por otro lado, en muchos casos el tumor es capaz de resistir los tratamientos o incluso de

reaparecer tras muchos años de aparente remisión.

El equipo del Dr. Carracedo plantea la posibilidad de la existencia de ciertos tipos de células, denominadas persistentes, que podrían tener una serie de características que permitan la supervivencia a largo plazo tras los tratamientos o en ambientes hostiles (algo que facilitaría la generación de metástasis en otros puntos del organismo).

El proyecto

En este proyecto, el equipo del dr. Arkaitz Carracedo estudiará las características de estas células persistentes y sus potenciales puntos débiles para desarrollar tratamientos más eficaces. Los resultados de este proyecto podrían revolucionar el tratamiento del cáncer de próstata, al cambiar el foco de las terapias y enfocarse en estas células persistentes.



Avances recientes

El equipo del Dr. Carracedo está realizando importantes avances en la comprensión del funcionamiento de estas células persistentes.

Para estudiar estos procesos en profundidad, el equipo ha estado trabajando en diseñar unos modelos animales de laboratorio que reproduzcan el proceso en el que los tumores de cáncer de próstata desarrollan estas células persistentes y la aparición de recaídas tras los tratamientos. Gracias a estos modelos podrán aislar estas células persistentes y realizar profundos análisis de sus características, componentes, material genético, etc. El objetivo de estos estudios es identificar puntos débiles en los mecanismos de funcionamiento de estas células que se puedan atacar mediante terapias.

En primer lugar, el equipo del Dr. Carracedo se ha centrado en caracterizar el metabolismo (de dónde generan la energía y cómo la usan) de las células tumorales, y explorar si influye en el comportamiento de las mismas, favoreciendo la diseminación del cáncer o bien su persistencia en el organismo (y, por tanto, resistencia a tratamientos). Actualmente, están enfocados en rutas metabólicas relacionadas con el estrés celular, que posiblemente influya en estos aspectos.



Esto se debe a que, al expandirse por el organismo, las células tumorales dejan de estar unidas al entorno en el que se localizaban inicialmente, deben sobrevivir en circulación... lo que, sin duda, generará un estrés en estas células. Por ello, se espera que activen rutas moleculares específicas para responder a esta situación y sobrevivir. Con esta línea de trabajo, esperan identificar moléculas implicadas en la persistencia y diseminación de la enfermedad, que pudieran servir para desarrollar estrategias terapéuticas en un futuro.

Los investigadores están también estudiando en profundidad tanto las moléculas que puedan estar asociadas con la respuesta a quimioterapia, como aquellas implicadas en la diseminación del cáncer. Además, al explorar cómo influyen el sistema inmunitario en estos procesos, han descubierto que las células tumorales promueven una respuesta de carácter antiinflamatorio muy característica, que parece activarse de manera diferente a como ocurriría en las células sanas.

Asimismo, el Dr. Carracedo y su equipo exploran cómo aspectos como la obesidad pueden estar afectando a la aparición y persistencia del cáncer de próstata. Para ello, están empleando diferentes dietas para alimentar a sus modelos animales de cáncer de próstata, y sorprendentemente, ya han observado las primeras relaciones. En los modelos que simulan enfermedad resistente a tratamiento hormonal, sí que parece existir una influencia de la obesidad. Tal asociación también se ha observado en una cohorte de pacientes diagnosticados con metástasis, un escenario de mal pronóstico que la obesidad parece estar favoreciendo.

Al analizar los modelos animales a nivel molecular, han descubierto que ciertas células inmunitarias (los macrófagos) producen una gran cantidad de una proteína relacionada con la obesidad, la oncoestatina, en estas situaciones de resistencia a tratamientos. Esta molécula, por tanto, podría ser un factor clave en la aparición de células persistentes.

Los siguientes pasos consistirán en caracterizar las funciones de esta proteína en el cáncer de próstata, su relación con la obesidad en este escenario, así como la búsqueda de posibles tratamientos futuros, dirigidos a esta molécula, con el fin de evitar, todo lo posible, que las células de cáncer de próstata se vuelvan resistentes a los tratamientos convencionales, y así mejorar las perspectivas de los pacientes.