



Proyecto CRIS para Frenar la Resistencia a Terapias en Cáncer de Próstata

Investigador Principal: Dr. Dimitrios Doultinos
Centro: Oxford University, Oxford.



Introducción

El cáncer de próstata es uno de los tumores más frecuentes en hombres y, aunque muchos pacientes responden bien al tratamiento inicial, algunos tumores aprenden a adaptarse y se acaban volviendo resistentes. Este proceso no es inmediato: es el resultado de una evolución progresiva del tumor, impulsada por el estrés al que se ve sometido durante el tratamiento.

Las células del cáncer de próstata funcionan como auténticas fábricas que producen proteínas sin descanso para poder crecer y multiplicarse. Cuando esta producción se descontrola y la fábrica se somete a demasiado estrés, las proteínas empiezan a fallar y la célula tumoral puede morir. Para evitarlo, el tumor activa mecanismos de control interno que le ayudan a sobrevivir.

Uno de esos mecanismos es IRE1, una proteína que de manera natural actúa como un supervisor de la fábrica, que detecta el estrés y ayuda a la célula a mantener el equilibrio. En fases tempranas de la enfermedad, este sistema permite a las células adaptarse y seguir funcionando. Sin embargo, a medida que el cáncer avanza, algunas células aprenden a prescindir de este supervisor, lo que tiene consecuencias importantes: cambia la identidad del tumor, aumenta su agresividad y lo hace mucho más resistente a los tratamientos actuales.

Comprender este cambio es clave para anticipar la evolución del cáncer de próstata y diseñar nuevas estrategias terapéuticas.

El proyecto

Este proyecto, liderado por el Dr. Dimitrios Doultinos en la Universidad de Oxford, investiga cómo la modulación de la proteína IRE1, uno de los supervisores del estrés celular, puede emplearse para frenar la evolución hacia formas más agresivas y resistentes en el cáncer de próstata. La hipótesis principal es que IRE1 no solo responde al estrés celular, sino que también define el tipo de célula tumoral y su sensibilidad al tratamiento.



El proyecto parte de un hallazgo clave: la actividad de IRE1 puede utilizarse como una huella molecular del estado del tumor, y reflejar si se encuentra en una fase temprana, sensible al tratamiento, o en una fase avanzada y resistente. A partir de grandes conjuntos de datos clínicos y modelos experimentales avanzados, el equipo ha desarrollado una firma génica de actividad de IRE1, es decir, una especie de patrón molecular que refleja la actividad de IRE1, que permitiría seguir la evolución del cáncer de próstata a lo largo del tiempo y predecir su comportamiento.

A diferencia de otros enfoques que buscan bloquear completamente esta vía, el proyecto propone una estrategia más fina: modular la actividad de IRE1 para influir en la identidad de las células tumorales y reducir su capacidad de adaptación. En modelos celulares, organoides (cultivos 3D) y muestras derivadas de pacientes, se estudia cómo ajustar esta vía puede llevar a las células hacia estados más vulnerables a los tratamientos.

Además, el proyecto combina tecnologías punteras, como los análisis a nivel de célula única y estudio espacial de tejidos, para entender no solo qué hacen las células tumorales, sino cómo interactúan con su entorno durante la progresión de la enfermedad. Este enfoque integral permitirá identificar qué pacientes podrían beneficiarse más de terapias combinadas que incluyan la modulación de IRE1 como posible tratamiento adicional.

En conjunto, este proyecto aspira a anticiparse a la resistencia antes de que aparezca, mejorar la estratificación de los pacientes y sentar las bases para nuevas combinaciones terapéuticas que frenen la evolución del cáncer de próstata avanzado y mejoren la calidad de vida de los pacientes.