INVESTIGACIÓN PARA
**OTRA OPORTUNIDAD**

# Proyecto CRIS de Evolución del Cáncer de Próstata

## Programa de Talento Clínico 2020

**Investigador Principal**: Dr. Joaquín Mateo.
**Institución:** Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona.

### Introducción

A pesar de los avances logrados en los últimos años, el cáncer de próstata metastásico continúa siendo una enfermedad de difícil tratamiento y con una elevada mortalidad. Se han desarrollado terapias dirigidas contra alteraciones concretas de las células tumorales, pero las opciones disponibles siguen siendo limitadas. A ello se suma la gran heterogeneidad de estos tumores, que pueden presentar características muy distintas entre pacientes e incluso evolucionar dentro de una misma persona a lo largo del tiempo.

Entre las estrategias disponibles se encuentran los inhibidores de PARP. Estos fármacos pueden ser especialmente eficaces en pacientes cuyos tumores presentan alteraciones en los mecanismos de reparación del ADN. Cuando estos sistemas fallan, las células tumorales acumulan daños genéticos que favorecen su desarrollo y agresividad, pero que también pueden convertirse en su punto débil. Los inhibidores de PARP aprovechan precisamente esa debilidad para provocar la muerte de las células tumorales.

Última actualización: Junio 2026

Sin embargo, no todos los pacientes responden de la misma manera. La sensibilidad al tratamiento puede cambiar con el tiempo y verse influida por otras terapias recibidas previamente. Además, los biomarcadores utilizados actualmente para predecir qué pacientes se beneficiarán de estos fármacos no siempre son suficientemente precisos. Comprender mejor qué determina la respuesta y la resistencia a los inhibidores de PARP es, por tanto, esencial para seleccionar el tratamiento más adecuado en cada caso y mejorar el pronóstico de los pacientes.

## El Proyecto

Esta es precisamente la pregunta que intenta responder el Dr. Mateo con un ambicioso estudio en el que se estudiarán a nivel molecular miles de muestras de tumores de próstata en diferentes etapas. Se examinará en detalle cómo y cuándo aparecen las alteraciones que hacen que los tumores de próstata respondan o se vuelvan resistentes a inhibidores de PARP. El objetivo a futuro es desarrollar un método aplicable en el día a día clínico que permita identificar a los pacientes que se puedan beneficiar de los inhibidores de PARP y, en última instancia, mejorar significativamente su calidad de vida.

## Avances recientes

Durante el último año, el equipo del Dr. Joaquín Mateo ha avanzado en una cuestión fundamental: entender cómo cambia el cáncer de próstata metastásico a medida que progresa y recibe distintos tratamientos. Sus resultados muestran que el tumor no permanece igual con el tiempo, sino que va seleccionando células capaces de adaptarse, sobrevivir y desarrollar nuevas resistencias. Estudiar esta evolución permite identificar en qué momento aparecen nuevas debilidades que podrían aprovecharse para desarrollar o seleccionar tratamientos.

Una de las principales líneas del proyecto se centra en los tumores con alteraciones en los sistemas que reparan el ADN. El equipo ha analizado cientos de muestras y ha comprobado que determinadas señales de inestabilidad del ADN son más frecuentes en las fases avanzadas y resistentes de la enfermedad. También ha identificado una señal especialmente útil para reconocer los tumores con alteraciones en los genes BRCA1/2 que suelen responder mejor a los inhibidores de PARP. Estos resultados, publicados en *Cell Reports Medicine*, pueden ayudar a mejorar las pruebas que se utilizan para seleccionar a los pacientes y a detectar casos que podrían beneficiarse del tratamiento.

Además, los investigadores están estudiando no solo las mutaciones del tumor, sino también qué genes se mantienen activos. Han observado que los tumores con alteraciones en el gen BRCA2 presentan cambios profundos en su funcionamiento: pierden algunas características de las células más maduras y adquieren una mayor capacidad para transformarse y adaptarse. Esto podría ayudar a explicar por qué estos cánceres suelen ser más agresivos. El objetivo es combinar la información del ADN con la actividad de los genes para obtener una imagen más completa del tumor y desarrollar pruebas más precisas.

Otro avance importante se ha publicado en *npj Precision Oncology*. El estudio analiza por qué algunos tumores con alteraciones en el gen ATM responden inicialmente a los inhibidores de PARP, pero terminan volviéndose resistentes. El equipo descubrió que las células tumorales consiguen activar un sistema alternativo de protección que les permite seguir copiando su ADN y sobrevivir a pesar del tratamiento. Es, en cierto modo, como si encontraran una carretera secundaria cuando la vía principal ha quedado bloqueada.

A partir de este hallazgo, los investigadores probaron una combinación del tratamiento habitual con otro dirigido a bloquear esa vía de escape. En células cultivadas en el laboratorio y en modelos animales, la combinación consiguió volver a hacer sensibles a los tumores resistentes y frenar su crecimiento. Aunque todavía son resultados preclínicos, esta estrategia podría abrir una nueva opción para prolongar la eficacia de los inhibidores de PARP en determinados pacientes.

El equipo también está investigando otras alteraciones frecuentes en el cáncer de próstata avanzado. En concreto, ha creado modelos para estudiar la pérdida de una región del cromosoma 13 que contiene genes importantes como RB1 y RNASEH2B. Comprender cómo las alteraciones en estas regiones del ADN afectan a la evolución de la enfermedad y a la respuesta a los tratamientos será esencial para evitar terapias poco eficaces y escoger mejor las combinaciones para cada caso.

Paralelamente, el proyecto está incorporando la biopsia líquida para seguir la enfermedad mediante una simple extracción de sangre. El equipo ha analizado más de 260 muestras de pacientes para estudiar pequeños fragmentos de ADN liberados por el tumor. Los primeros resultados indican que la cantidad de ADN tumoral presente en la sangre y algunas de sus marcas moleculares están relacionadas con la evolución de

la enfermedad. Esta información podría ayudar a detectar antes la progresión, vigilar la respuesta al tratamiento y observar cómo cambia el tumor sin necesidad de realizar biopsias repetidas.

Estos avances están permitiendo construir una visión mucho más dinámica del cáncer de próstata metastásico. El objetivo ya no es únicamente saber qué alteraciones presenta el tumor en el momento del diagnóstico, sino comprender cómo evoluciona, qué mecanismos utiliza para escapar de los tratamientos y cuándo aparecen nuevas vulnerabilidades. Este conocimiento permitirá elegir mejor qué pacientes deben recibir inhibidores de PARP, identificar el momento más adecuado para utilizarlos y diseñar nuevas combinaciones cuando el tumor se vuelva resistente.