INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Metástasis en Cáncer de Próstata

Programa CRIS Talento Post-Doc 2020

Investigadora Principal: Dra. Isabel Mendizábal
Institución: Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias (CIC bioGUNE), Bilbao

Introducción

El cáncer de próstata avanzado es la segunda causa de muerte por cáncer en varones, generalmente, por 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.

Última actualización: Junio 2026

La compresión 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: con esta información, se podría determinar de manera temprana qué pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar metástasis y tratarlos adecuadamente. Además, se podrían diseñar terapias dirigidas contra los mecanismos concretos que hacen que los tumores empiecen a metastatizar.

Gracias a una importante colaboración con hospitales y biobancos, el proyecto de la Dra. Mendizábal cuenta 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 cuenta con las muestras de los pacientes, sino que se sabe todo el desarrollo del tumor durante un periodo enorme de tiempo. 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
- Pacientes que tenían tumores localizados y desarrollaron metástasis (tumores agresivos)
- Pacientes que ya tenían metástasis en el momento del diagnóstico.

Estas muestras se procesan en el laboratorio mediante técnicas de secuenciación del ARN, la molécula que contiene las instrucciones que las células extraen del ADN y utilizan para llevar a cabo sus funciones. A diferencia de estudiar únicamente las alteraciones del ADN del tumor, analizar el ARN permite conocer qué genes están activos en cada momento y cómo se comportan no solo las células cancerosas, sino también las células del tejido que las rodea, como las del sistema inmunitario o las que forman el soporte estructural del tumor.

Este enfoque ofrece una visión mucho más completa del cáncer, al permitir comprender cómo interactúan las células tumorales con su entorno y cómo esa comunicación puede favorecer la aparición de metástasis. Además, se trata del primer estudio que analiza con este nivel de profundidad tumores de pacientes que ya presentan metástasis en el momento del diagnóstico, un grupo muy poco frecuente y del que resulta especialmente difícil obtener muestras.

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. Aunque representan únicamente entre un 5 y un 10% de los casos, este pequeño grupo es responsable de aproximadamente la mitad de las muertes por cáncer de próstata. Sin embargo, hasta hace muy poco apenas habían sido incluidos en los grandes estudios internacionales debido a su baja frecuencia y a la dificultad para obtener muestras de calidad.

Gracias a las avanzadas técnicas computacionales del equipo, curiosamente han observado que los tumores localizados son bastante parecidos entre sí, pero los que son metastásicos ya en el diagnóstico son extraordinariamente diversos y variados. Además, la hipótesis que manejan los investigadores plantea 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 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 permite estudiar cada muestra célula a célula, a nivel individual. Esto permite comprender con una resolución y profundidad nunca vistas el comportamiento de los tumores, diferenciar entre cada una de las células, etc. Esta tecnología se incorporó 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. Por ejemplo, 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, fue publicado en la revista Genome Biology, en un trabajo firmado también por el Dr. Arkaitz Carracedo, investigador CRIS de Excelencia. Los resultados indican que SOX11, junto con otras moléculas con las que interactúa, podría emplearse para identificar de forma temprana a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar metástasis y permitir un tratamiento más precoz y personalizado.

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.

Última actualización: Junio 2026

Tras estos descubrimientos, la investigación ha dado un paso más gracias a la incorporación de otras tecnologías de última generación como la transcriptómica espacial. Esta técnica permite conocer la posición exacta de cada célula dentro del tumor, ofreciendo una resolución sin precedentes para comprender cómo interactúan las células tumorales con el resto del tejido. Los primeros resultados apuntan a que determinadas células tumorales establecen una comunicación anómala con fibroblastos (células que sirven de estructura) y células del sistema inmunitario, lo que favorece un entorno que facilita la diseminación del cáncer.

En paralelo, el equipo ha descubierto alteraciones inesperadas en las células B del sistema inmunitario y en unas estructuras especializadas conocidas como estructuras linfoides terciarias (TLS). Estas estructuras son como pequeños centros de defensa que el propio organismo forma en los tejidos cuando hay inflamación o enfermedad, y que ayudan a coordinar la respuesta inmunitaria. Sin embargo, en el contexto del cáncer de próstata, su papel aún es poco conocido y podría ser distinto al esperado.

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.

Además de los avances biológicos, el grupo ha desarrollado una nueva metodología para estudiar la metilación con mayor resolución y menor coste que las técnicas convencionales. La metilación es un mecanismo que actúa como un interruptor, que enciende o apaga genes sin cambiar la secuencia del ADN. Este nuevo método permite analizar un mayor número de regiones reguladoras de este proceso, fundamentales para comprender cómo se activan o silencian los genes durante la progresión tumoral. La técnica ha sido desarrollada íntegramente por el equipo en colaboración con la Plataforma de Genómica del CIC bioGUNE y está siendo validada para su futura publicación.

Finalmente, el proyecto continúa ampliando su alcance e incorporando nuevas tecnologías, con el objetivo es reconstruir con un nivel de detalle sin precedentes los mecanismos que permiten que algunos tumores de próstata desarrollen metástasis desde fases muy tempranas de la enfermedad y abrir la puerta a nuevas estrategias de diagnóstico precoz y medicina personalizada.