INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Metástasis en Hígado

Programa CRIS Líder Emergente 2024

Investigador Principal: Dr. Francisco Martínez
Centro: Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona

Introducción

El cáncer es una enfermedad compleja que, en muchos casos, se vuelve más peligrosa cuando se disemina a otros órganos, un proceso conocido como metástasis. De todos los órganos afectados, el hígado es el sitio más común donde el cáncer se propaga. Tumores como el de colon, páncreas o pulmón pueden extenderse allí, e incluso cánceres como el de mama o el melanoma pueden generar este tipo de metástasis, lo que reduce significativamente las opciones de tratamiento y disminuye la efectividad de las terapias actuales.

De hecho, los casos en los que el cáncer se expande hasta el hígado (metástasis hepáticas) constituyen un serio problema actualmente. Desgraciadamente estas metástasis ocurren con frecuencia y suelen ser resistentes a los tratamientos de inmunoterapia actuales. Estas metástasis, por tanto, constituyen un factor de mal pronóstico y muchas veces sólo pueden abordarse a través de cirugías (cuando la

localización de la metástasis lo permite), lo que deja pocas opciones a los pacientes cuando no se puede operar.

Uno de los principales desafíos es que, a diferencia de otros tipos de cáncer, las metástasis en el hígado no tienen mutaciones genéticas específicas, alteraciones en su ADN que las diferencien de los tumores originales, de donde venían inicialmente. Por ello, es difícil predecir, solamente a través de análisis genéticos, cuándo un tumor dará lugar a metástasis de hígado. En lugar de mutaciones específicas, lo que parece ocurrir es que las células cancerosas se adaptan al ambiente del hígado mediante cambios en la manera en la célula lee su ADN, un proceso llamado reprogramación transcripcional. A día de hoy no sabemos cómo ocurre este proceso, cómo influye en la respuesta al tratamiento, y si podemos hacer algo para frenarlo.

Este proyecto de investigación, liderado por el Dr. Francisco Martínez-Jiménez en el Instituto de Oncología Vall d'Hebron (VHIO) y con el apoyo de la Fundación CRIS contra el Cáncer, busca desentrañar estos mecanismos de 'reprogramación celular' y encontrar nuevas estrategias para mejorar el tratamiento de los pacientes con metástasis hepáticas.

El proyecto

Este estudio se centra en entender cómo se reprograman a nivel molecular las células tumorales para poder provocar metástasis en el hígado. Se pretende identificar los factores clave que regulan la metástasis en el hígado, conocidos como reguladores transcripcionales, que podrían ser esenciales, en futuras investigaciones, para desarrollar nuevos tratamientos dirigidos a frenar la expansión del cáncer en este órgano.

Para ello, un equipo multidisciplinar de científicos y médicos llevará a cabo un análisis exhaustivo de muestras de tumores primarios (en el órgano que se originaron) y sus

metástasis en el hígado, utilizando tecnologías de vanguardia y análisis computacionales. Por ejemplo, se realizará un estudio, célula a célula, de cómo estos tumores leen el ADN (proceso conocido como transcripción), para identificar los reguladores clave asociados con la metástasis hepática.

Además, los resultados obtenidos se relacionarán con bases de datos a gran escala, con información genética de miles de muestras de pacientes con metástasis hepáticas. De esta forma, intentarán determinar cómo ocurre esta reprogramación, y si de alguna manera se puede relacionar con algún cambio genético que se pueda detectar en los tumores originales.

Con este enfoque innovador, los investigadores tienen como objetivos:

1. Identificar los factores clave que permiten a las células tumorales adaptarse al hígado, y establecerse allí como metástasis hepáticas en diferentes tipos de cáncer (colon, páncreas, pulmón y próstata).
2. Descubrir cómo estos factores están influidos por las posibles alteraciones en el ADN de cada tumor y el órgano del que proviene, y analizar cómo afectan la respuesta del sistema inmunológico. Esto podría ayudar a desentrañar la reducida respuesta a la inmunoterapia que presentan estos pacientes y buscar alternativas que mejoren la efectividad de estos tratamientos en metástasis hepáticas.

Los resultados de este estudio pueden aportar información crucial sobre cómo y por qué el cáncer se propaga al hígado, identificando factores clave en este proceso, y sentando las bases para el futuro desarrollo de nuevas terapias dirigidas que frenen este proceso y aumenten la supervivencia de los pacientes.

En resumen, este proyecto permitiría predecir mejor qué pacientes tienen más riesgo de desarrollar metástasis y vigilarles de manera más estrecha, pero también identificar mecanismos que en un futuro podamos atacar mediante terapias para bloquear las metástasis. Comprender estos mecanismos permitirá desarrollar tratamientos más efectivas y personalizadas para los pacientes con metástasis en el hígado.