INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Microambiente en Cáncer de Colon

Programa CRIS Médico Traslacional 2024

Investigadora Principal: Dra. Jenniffer Linares
Instituciones: Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona.

Introducción

El cáncer colorrectal metastásico es una de las principales causas de muerte por cáncer en el mundo occidental. Algunos de los tratamientos existentes para frenar estos tumores suelen incluir quimioterapia combinada con anticuerpos dirigidos contra una molécula específica, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Este receptor se ha observado con frecuencia en el cáncer colorrectal y suele emplearse como diana para atacar esta enfermedad, con resultados positivos. Sin embargo, muchos pacientes desarrollan resistencia a esta terapia, lo que limita su eficacia y reduce las opciones de tratamiento para los pacientes. Comprender y superar estas resistencias es clave para mejorar las perspectivas de los afectados por esta enfermedad.

Hasta ahora, la mayoría de las investigaciones sobre resistencia a los tratamientos han estado centradas en alteraciones en el ADN de las células tumorales. No obstante, estudios recientes han revelado que el entorno que rodea al cáncer, especialmente unas células no tumorales denominadas fibroblastos asociados al cáncer (CAFs, por

sus siglas en inglés), también juega un papel clave en promover estas resistencias. Estos fibroblastos producen proteínas que pueden ayudar a las células tumorales a resistir los efectos del tratamiento, haciendo que las terapias sean menos efectivas.

La Dra. Jenniffer Linares y su equipo han observado que la presencia de ciertos factores secretados por los CAFs en la sangre de pacientes con cáncer colorrectal metastásico puede predecir la respuesta al tratamiento. Ahora, quieren entender exactamente cómo estos fibroblastos contribuyen a la resistencia y buscar maneras de bloquear su efecto para mejorar los tratamientos actuales.

El Proyecto

Este proyecto, liderado por la Dra. Linares en el Hospital del Mar Research Institute, tiene como objetivo estudiar cómo los fibroblastos asociados al cáncer (CAFs) contribuyen a la resistencia a la terapia anti-EGFR en cáncer colorrectal metastásico. Para ello, el equipo desarrollará modelos avanzados de laboratorio que imitan fielmente el entorno del tumor, combinando células tumorales y fibroblastos de pacientes reales. Con estos modelos, analizarán cómo los CAFs afectan la respuesta al tratamiento y probarán estrategias para neutralizar su efecto.

Además, el estudio empleará muestras de sangre y tejido de pacientes incluidos en ensayos clínicos para identificar proteínas producidas por esos CAFs. Se buscarán así marcadores en sangre que predigan la resistencia antes de que ocurra. Si se logra identificar estos marcadores, los médicos podrían anticipar qué pacientes no responderán bien al tratamiento y optar por estrategias terapéuticas más personalizadas desde el principio.

En resumen, este proyecto busca entender cómo los fibroblastos asociados al cáncer interfieren con las terapias actuales para desarrollar soluciones más efectivas y personalizadas. Los resultados obtenidos podrían cambiar la forma en que se trata el cáncer colorrectal metastásico, proporcionando herramientas para predecir la resistencia a la terapia y abriendo la puerta a nuevos tratamientos que bloqueen la acción de los CAFs y mejoren la eficacia de las terapias actuales.

Avances recientes

El proyecto avanza a muy buen ritmo y ya ha alcanzado algunos hitos clave. Uno de los mayores logros ha sido el desarrollo de un innovador modelo de laboratorio que reproduce de forma muy fiel el entorno real del tumor. Este sistema combina células tumorales, fibroblastos (CAFs) y células inmunitarias obtenidas de pacientes, lo que observar cómo interactúan entre sí y cómo influyen en la respuesta a los tratamientos. Gracias a esta herramienta, el equipo podrá estudiar con un nivel de detalle sin precedentes por qué algunos tumores responden a la terapia mientras que otros desarrollan resistencia. En total, ya se han establecido 7 modelos que permitirán estudiar estos tumores.

Para conseguirlo, ha sido necesario poner en marcha un complejo circuito de colaboración entre oncólogos, cirujanos, anatomía patológica, personal de enfermería e investigadores, logrando que las muestras de los pacientes lleguen al laboratorio en las mejores condiciones. Este esfuerzo ya está dando sus frutos: el equipo ha conseguido establecer varios modelos derivados directamente de pacientes, un recurso de enorme valor para comprender la gran diversidad que existe entre los tumores y desarrollar tratamientos cada vez más personalizados.

Además, los primeros resultados refuerzan la hipótesis con la que nació el proyecto: el microambiente tumoral, y en particular los fibroblastos asociados al cáncer (CAFs), desempeña un papel decisivo en la resistencia a las terapias. El equipo ha demostrado que los pacientes que no respondían al tratamiento presentaban niveles elevados de una determinada proteína del microambiente tumoral desde el inicio y que, tras los tratamientos, estos niveles seguían aumentando, mientras que en los pacientes que sí respondían bien permanecían bajos. Estos hallazgos apuntan a que dicha proteína podría convertirse en una buena señal capaz de identificar tanto a los pacientes resistentes desde el principio como a aquellos que desarrollarán resistencia con el tiempo.

Sin embargo, los investigadores quieren in más allá e identificar no solo una, sino conjuntos de señales que permitan predecir esta resistencia a terapia con la adecuada precisión y que reflejen la heterogeneidad de estos tumores en los pacientes. Por ello, han continuado esta línea de investigación y han logrado identificar más de una decena de posibles biomarcadores (señales moleculares que deja el cáncer), presentes en sangre, que podrían ayudar, en el futuro, a predecir qué pacientes responderán peor al tratamiento incluso antes de iniciarlo. Estos marcadores se están validando ahora en muestras procedentes de un gran ensayo clínico, un paso fundamental para facilitar su futura aplicación en la práctica clínica.

El proyecto también ha seguido creciendo a nivel humano. Durante este último año se han incorporado nuevos investigadores al grupo, que ya cuenta con cerca de ocho profesionales de perfiles complementarios, entre médicos e investigadores básicos. Este crecimiento está permitiendo acelerar el desarrollo del proyecto y combinar la experiencia clínica con la investigación básica para responder a preguntas que, de otra forma, serían muy complicadas de abordar.

El objetivo a futuro es que los médicos puedan seleccionar desde el principio el tratamiento más adecuado para cada paciente, y así evitar terapias poco eficaces y acercar la medicina personalizada a las personas con cáncer colorrectal metastásico. Este futuro solo será posible a la investigación y a proyectos como el de la Dra. Linares, que permiten desarrollar nuevas tecnologías, analizar cientos de muestras de pacientes y acelerar el camino hacia tratamientos más eficaces que mejoren la supervivencia y la calidad de vida de quienes conviven con esta enfermedad.