INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Cáncer de Próstata

Programa CRIS de Excelencia 2019

Investigador Principal: Dr. David Olmos
Institución: Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid - Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid.

Introducción

El cáncer de próstata es el tumor más frecuente en hombres en los países desarrollados. Generalmente, la mayoría de los pacientes se diagnostican en etapas tempranas, cuando aún está localizado, y suelen curarse. No obstante, en un 5-10% de los pacientes el diagnóstico se produce cuando el tumor ya se ha extendido. Incluso entre los pacientes con el tumor localizado, existen pacientes cuyos tumores son muy agresivos y resistentes a las terapias habituales, y pueden acabar con la vida del paciente. Esto hace que cada año en España fallezcan más de 5800 hombres.

Existe una gran necesidad de poder comprender qué pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir formas de cáncer de próstata agresivas y resistentes a los tratamientos. Hoy en día apenas hay herramientas que permitan predecir esto. Si comprendemos qué pacientes tienen un mayor riesgo, se

Última actualización: Junio 2026

pueden evitar tratamientos inefectivos y optar directamente por otro tipo de terapias, además de realizar un seguimiento más exhaustivo de su enfermedad. Es en este campo de estudio donde lleva años inmerso el grupo del Dr. David Olmos.

Entre sus hallazgos más relevantes se encuentra que han conseguido relacionar las alteraciones (o ausencia) de algunas proteínas que reparan el ADN con el desarrollo de formas de la enfermedad mucho más agresivas. Entre estas proteínas se encuentra BRCA2, cuyas alteraciones son un factor de riesgo tanto de desarrollar cáncer de próstata como de que éste sea muy agresivo. Aún así, incluso en los pacientes con mutaciones en BRCA2 sus tumores son muy diferentes entre sí: son más o menos agresivos, responden mejor o peor a las diferentes terapias, tienen más o menos tendencia a producir metástasis... Por lo tanto, aún nos falta mucho por comprender para poder predecir cómo se van a comportar los tumores de próstata.

Un hallazgo reciente del grupo del Dr. Olmos consiste en que los errores en otra proteína llamada RB1 (relacionada con cuándo la célula decide que es un buen momento de dividirse) pueden también estar relacionadas con un peor pronóstico. De hecho, las se ha visto que en ciertos tumores de próstata muy letales aparecen con frecuencia alteraciones en los dos genes a la vez, en BRCA2 y RB1.

No obstante, no se sabe casi nada del papel de RB1 en el cáncer de próstata, por qué causa tumores más agresivos, y cómo colabora con las mutaciones en BRCA2. Mucho menos aún se sabe, por supuesto, de cómo dirigir terapias contra estas alteraciones.

INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

El proyecto

El equipo del Dr. Olmos ha diseñado un proyecto para afrontar de manera integral el problema de las alteraciones combinadas en los genes BRCA2 y RB1:

1. Gracias a avanzados modelos de laboratorio se estudia el mecanismo biológico que hace que las dos mutaciones combinadas induzcan la aparición, crecimiento y agresividad de los tumores de próstata
2. Desarrollarán métodos para identificar de manera precoz, durante el diagnóstico, a los pacientes con esta doble alteración, para poder actuar de manera más temprana y eficaz
3. Con la ayuda de innovadoras técnicas de modificación genética, buscarán la mejor manera de frenar los efectos devastadores de la combinación de las mutaciones en BRCA2 y RB1 y desarrollar nuevos tratamientos

En resumen, el desarrollo de nuevas maneras de identificar y tratar a estos pacientes con un riesgo tan alto de desarrollar un cáncer de próstata especialmente agresivo tiene el potencial de mejorar notablemente su pronóstico y supervivencia.

Avances recientes

Estudios y ensayos clínicos:

El equipo del Dr. Olmos ha llevado a cabo avances extraordinarios en el estudio del papel de estos genes en el desarrollo y evolución del cáncer de próstata. Tras estudiar a más de 500 pacientes, los investigadores descubrieron que casi 3 de cada 10 personas con cáncer de próstata tenían alteraciones en genes implicados en reparar el ADN (lo que hace que el tumor sea más descuidado al dividirse y tienda a ser más agresivo). En concreto, 1 de cada 8 tenía una mutación en los genes BRCA1 o BRCA2.

Lo importante de este dato es el impacto que tienen esas alteraciones en la evolución de la enfermedad de cada persona: En los casos que se identificaron esas alteraciones, el cáncer progresaba antes, la resistencia al tratamiento hormonal aparecía más rápido, y, lo más importante: los pacientes vivían menos. Y lo que es más, esto ocurre independientemente del tratamiento recibido al inicio (quimioterapia o bloqueadores hormonales) e incluso en casos con pocas metástasis (lo que normalmente se consideraría menos grave).

De hecho, el efecto negativo de estas alteraciones en el ADN es tan fuerte que, en ciertos casos, la supervivencia media pasa de casi 6 años en pacientes sin mutación BRCA, a menos de 3 años cuando existen estas alteraciones, es decir, casi la mitad. Este estudio tiene una importancia médica enorme y se ha publicado en la revista *Annals of Oncology*. Por un lado confirma que las alteraciones en genes como BRCA y otros implicados en la reparación del ADN tienen un gran impacto negativo en el pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata metastásico, incluso en casos que con los criterios actuales se consideraría menos agresivo. Pero además, este trabajo pone de manifiesto la necesidad urgente incorporar pruebas genéticas desde el momento del diagnóstico para determinar correctamente el riesgo de cada paciente y diseñar estrategias de tratamiento más eficaces.

Última actualización: Junio 2026

Estos datos no se limitan a la enfermedad extendida o metastásica. El equipo ha comprobado que la pérdida de BRCA2 también influye en el pronóstico del cáncer de próstata localizado, es decir, antes de que se haya extendido, aunque en esta fase es menos frecuente (en torno al 7% de los casos). Un estudio con más de 150 pacientes operados hace más de diez años en los hospitales Ramón y Cajal y de Alcorcón, que forma parte de la tesis doctoral de Guillermo Conejo (calificada con Cum Laude), confirmó que perder BRCA2 y RB1 a la vez también empeora la evolución de la enfermedad en estas fases tempranas. El mismo efecto se ha confirmado, además, en pacientes con la enfermedad ya resistente a los tratamientos hormonales, en un análisis de 1250 personas.

Por otro lado, en los pacientes con mutaciones hereditarias en BRCA2, los tumores suelen perder también el gen RB1 y, a la vez, ganar copias de otro gen llamado MYC. Ambas alteraciones juntas empeoran todavía más la supervivencia, según un trabajo publicado en la revista European Journal of Cancer (Lozano et al., 2023) que fue la base de la tesis doctoral, también Cum Laude y con premio extraordinario, de la Dra. Rebeca Lozano.
Hay que tener en cuenta que los tratamientos estándar no son suficientes para los pacientes con estas alteraciones, necesitan tratamientos más específicos o que ataquen algunos engranajes concretos de las células que tienen esas mutaciones. Por eso, es crucial avanzar en terapias personalizadas, algo que ya se está explorando en ensayos clínicos.

Todo este conocimiento se está intentando trasladar a la práctica clínica. La prueba genética desarrollada por el equipo para detectar estas alteraciones ya se ha utilizado en más de 2000 pacientes en distintas fases de la enfermedad. El intento de convertirla en un producto comercial a través de una empresa, con participación de CRIS Contra el Cáncer, no pudo completarse por la aparición de nuevas barreras regulatorias europeas y la retirada del principal inversor, pero el equipo sigue utilizando y mejorando la prueba en el ámbito académico.

Además, hay varios ensayos clínicos en marcha para tratar mejor a estos pacientes: uno combina dos fármacos, enzalutamida y talazoparib, frente al tratamiento estándar y ya ha superado la mitad de los pacientes previstos; otro, con quimioterapia con carboplatino en pacientes muy pretratados, apunta a que las respuestas más duraderas se dan sobre todo en quienes pierden BRCA2 y RB1 a la vez, aunque los propios investigadores señalan que hacen falta más datos para confirmarlo; y un tercero sigue reclutando pacientes tratados con inhibidores de PARP, otro grupo de fármacos, para saber si estas mismas alteraciones predicen quién responde mejor a ellos.

Análisis en el laboratorio
Para comprobar si BRCA2 y RB1 realmente colaboran entre sí, el equipo ha desarrollado modelos animales y tumores de pacientes cultivados en el laboratorio. Los experimentos confirman que, cuando se pierden los dos genes a la vez, el tumor crece de forma mucho más agresiva que cuando falla solo uno de ellos.
Trabajando con estos modelos, los investigadores han visto también que algunos de estos tumores tan agresivos pueden transformarse en un subtipo especial, llamado neuroendocrino, que deja de responder a los tratamientos hormonales habituales. En colaboración con la farmacéutica española

PharmaMar, el equipo ha probado en el laboratorio un fármaco llamado PM54 con resultados muy prometedores frente a este subtipo, lo que abre la puerta a probarlo próximamente en pacientes, dentro de un ensayo clínico que ya está en marcha.

En resumen, no todos los cánceres de próstata se comportan igual: entender su genética puede guiarnos hacia tratamientos más personalizados y eficaces. El trabajo del Dr. Olmos deja claro que para tratar mejor a los pacientes no sólo basta con desarrollar nuevas terapias, sino crear maneras de decidir mejor qué persona va a necesitar un tratamiento u otro.