Proyecto CRIS De Microambiente Del Cáncer De Próstata

Programa CRIS de Talento Post-Doc 2022

Investigadora: Dra Lorea Valcárcel
Centro: Universidad del País Vasco, Bilbao

Introducción

El cáncer de próstata sigue siendo uno de los mayores retos sanitarios de nuestra época. Pese a que la mayoría se pueden controlar e incluso curar, todavía existe un grupo importante de pacientes que recaen o desarrollan metástasis. Y es aquí cuando empieza a costar encontrar terapias efectivas, y el riesgo para estas personas aumenta. De hecho, sigue siendo el quinto tumor qué más fallecimientos causa en hombres, casi 6000 anuales.

Durante los últimos años se han desarrollado numerosas estrategias para combatir el cáncer de próstata avanzado y metastásico, pero en pocas ocasiones estos enfoques tienen en cuenta concepto clave: La complejidad del tumor, el entorno del tejido en el que se desarrolla y la relación de las células tumorales con los elementos que las rodean.

Dentro de estos elementos que rodean a las células tumorales, hay uno que destaca: La denominada Matriz Extracelular, una red de proteínas que actúan como andamiaje para que las células crezcan y se desarrollen correctamente. Esta matriz puede sufrir cambios importantes durante el desarrollo de los tumores, y parece tener un papel clave en la comunicación entre las células tumorales y el resto de las células sanas que las rodean.

Por lo tanto, es crucial conocer en profundidad el papel de esta Matriz Extracelular y sus cambios a lo largo del tiempo para poder diseñar terapias que sean verdaderamente efectivas contra el cáncer de próstata avanzado.

El proyecto

La Dra. Lorea Valcárcel analiza en detalle el papel de ciertos componentes de la Matriz Extracelular durante el avance del cáncer de próstata, y cómo pueden influir en el desarrollo de las metástasis. El objetivo principal consiste en identificar no sólo mecanismos clave para la formación de metástasis, sino cómo bloquear este proceso de manera eficaz.

Algo verdaderamente diferencial de este proyecto es que se trabajará con muestras de personas con cáncer de próstata para desarrollar estrategias que permitan diferenciar a los pacientes con mayor riesgo de metástasis basándonos en los componentes de su matriz extracelular. Se trata de un proyecto con un enfoque muy innovador que puede proporcionar nuevas formas de predecir qué pacientes tienen mayor riesgo y de atacar a los tumores más agresivos.

Avances recientes

En el último año, el proyecto ha experimentado un impulso notable tanto a nivel científico como institucional. La Dra. Lorea Valcárcel ha conseguido consolidar su carrera investigadora con la obtención de una beca Ramón y Cajal y una Ikerbasque Research Fellowship. Esto, junto con la financiación CRIS, ha permitido ampliar las líneas de trabajo y reforzar el equipo, que ha crecido hasta seis personas, entre ellas una investigadora postdoctoral incorporada este último año.

Gracias al esfuerzo del equipo de la Dra. Valcárcel se han completado varios experimentos clave. Por un lado, se han creado y puesto a punto unos modelos animales que permiten estudiar adecuadamente la matriz extracelular en el cáncer de próstata. Además, en este modelo se ha identificado un mecanismo clave que modifica la matriz extracelular: CTHRC1, una proteína asociada a procesos de fibrosis (excesiva reparación y endurecimiento de la matriz) y al avance del cáncer de próstata. A diferencia de otras proteínas, CTHRC1 no se une a un receptor concreto, sino que actúa directamente sobre las fibras de colágeno, cambiando su organización y su rigidez.
Este mecanismo podría convertirse en un punto débil del tumor, para poder atacarlo mediante terapias y modificar a nuestro favor la comunicación entre las células tumorales y su entorno.
Para reforzar estos resultados, el equipo ha incorporado también un modelo de ratón que ha perdido el gen PTEN, un gen que en condiciones normales ayuda a frenar el crecimiento descontrolado de las células, y que la Dra. Valcárcel ya estudió durante su tesis doctoral. Este modelo permite seguir de cerca cómo se desarrolla la metástasis. Los datos obtenidos indican que la pérdida de PTEN y el aumento de CTHRC1 actúan de forma conjunta para favorecer la metástasis: cuando se recupera la producción de CTHRC1 en tumores sin PTEN, estos se vuelven más agresivos. Esta misma relación entre PTEN y CTHRC1 se ha confirmado además en muestras de pacientes de la cohorte del Hospital de Basurto, lo que refuerza la idea de que ambos genes actúan juntos en el avance de la enfermedad.

Realizar estos experimentos no es nada sencillo. Uno de los principales retos técnicos ha sido eliminar todas las células de una muestra tumoral conservando únicamente su matriz extracelular. Esto que podría parecer fácil es un proceso muy complejo. Este procedimiento, que se ha logrado implementar en parte gracias a la colaboración con otros centros (como el CIC biomaGUNE), permitirá realizar estudios directamente sobre la estructura de soporte del tumor, analizando su impacto específico solo sobre el microambiente. El experimento se está reproduciendo también en modelos de tumores generados en embriones de pollo (modelo “huevo”), más fáciles de procesar. En estos modelos, al bloquear CTHRC1 se ha observado que las fibras de colágeno adoptan una configuración menos favorable para el avance del tumor, un resultado que respalda la idea de convertir esta proteína en una diana terapéutica. Con todo ello, se espera reproducir los resultados obtenidos en ratón, y estudiar mejor qué factores controlan la matriz extracelular.

En paralelo se han realizado estudios en diferentes líneas celulares de cáncer de próstata, y se ha confirmado **CTHRC1** como una molécula clave en esta enfermedad. De hecho, se ha observado que sus niveles están regulados por la presencia del receptor de andrógenos (AR), presente en las células del cáncer de próstata. Esto sugiere que podría tratarse de una señal que nos indique la **agresividad de la enfermedad, y la resistencia a las terapias hormonales**: Las células que pierden la expresión de AR suelen estar asociadas a enfermedad más agresiva y resistente, y en estas células se detectan niveles altos de CTHRC1. Por tanto, este factor podría ayudar a identificar pacientes que no se beneficiarán de la terapia convencional y orientarles hacia estrategias alternativas.

El equipo está trabajando confirmar estos descubrimientos modificando los niveles de CTHRC1 en líneas celulares de cáncer de próstata. Por el momento se están observando cambios que los cambios en CTHRC1 llevan a cambios en los niveles de otras proteínas de matriz. Esto significaría que podemos definir una especie de huella dactilar, lo que llamamos una **firma molecular.** Es decir, un conjunto de genes que, según si están activados o desactivados, permitan predecir el comportamiento de la enfermedad y tomar mejores decisiones clínicas.

A nivel de difusión científica, la investigadora ha sido invitada a múltiples congresos nacionales e internacionales, lo que evidencia el interés que genera este proyecto en la comunidad científica. Todo este trabajo sobre CTHRC1 se ha reunido además en un artículo científico, que ya puede consultarse como

manuscrito preliminar (preprint) en la plataforma bioRxiv y que actualmente se encuentra en proceso de revisión en una revista científica internacional. En conjunto, el trabajo de este año ha permitido no solo avanzar en los objetivos científicos iniciales, sino también ampliar el alcance del proyecto, generar nuevas colaboraciones y consolidar una línea de investigación competitiva y con gran proyección futura.