RESEARCH FOR
ANOTHER CHANCE

Proyecto CRIS de Evolución de las Resistencias del Cáncer

Investigadores Principales: Dr. Marcela Braga, Prof. Sir Mel Greaves.
Centro: Institute of Cancer Research (ICR), Londres.

Introducción

Gracias a la investigación, en los últimos años se han logrado grandes avances en las terapias dirigidas, la inmunoterapia y los tratamientos combinados, y la supervivencia al cáncer sigue mejorando. Sin embargo, el cáncer avanzado o metastásico sigue siendo un gran reto en oncología y hematología.

En estas situaciones, los tratamientos iniciales pueden reducir el tamaño del tumor o incluso eliminarlo, pero muchos pacientes acaban recayendo. La principal razón de estas recaídas es la aparición de células tumorales resistentes, que escapan a los efectos del tratamiento, sobreviven y, con el tiempo, empiezan a multiplicarse de nuevo. Una de las principales preguntas que los investigadores intentan responder hoy en día es cuándo y cómo se desarrolla esta resistencia. Si conseguimos desvelar estos mecanismos, quizá podamos prevenir la resistencia y mejorar la vida de millones de pacientes en todo el mundo.

Hoy sabemos que las células tumorales cambian con el tiempo y pueden adaptarse a condiciones hostiles, incluido el tratamiento, pero todavía no está claro por qué algunas lo hacen de forma mucho más eficaz que otras. Todas las células, tanto las sanas como

Última actualización: Junio 2026

las cancerosas, contienen un gen que actúa como mecanismo de seguridad cuando su ADN se daña: TP53, a menudo descrito como el guardián del genoma. Cuando TP53 detecta un problema, puede impedir que la célula se multiplique o incluso desencadenar su muerte. Esto lo convierte en una importante defensa frente al cáncer.

Sin embargo, algunas células tumorales pierden TP53. Esto no solo impide que la célula muera cuando algo va mal, sino que, según una hipótesis reciente, también podría ayudarla a evolucionar con mayor rapidez. Estas células podrían comportarse como máquinas evolutivas, volviéndose más diversas y adaptándose de forma más eficaz al tratamiento. Aunque es una idea muy sugerente, todavía no se ha demostrado experimentalmente.

El proyecto

La Dra. Marcela Mansur, miembro del equipo dirigido por Prof. Mel Greaves, uno de los mayores expertos del mundo en investigación de la leucemia, ha puesto en marcha un ambicioso proyecto para demostrar que la pérdida del gen TP53 no solo ayuda a las células cancerosas a sobrevivir, sino que también puede permitirles evolucionar a una velocidad extraordinaria. Esta evolución acelerada podría permitirles generar poblaciones de células cancerosas muy diversas, algunas de las cuales podrían ser ya resistentes a tratamientos que aún no se han administrado.

Para poner a prueba esta hipótesis, utilizará modelos de laboratorio muy avanzados de células de leucemia modificadas genéticamente para conservar o perder TP53. Mediante tecnologías de secuenciación, análisis celulares y modelos animales, estudiará cómo cambian estas células con el tiempo y si aquellas que carecen de TP53 tienen más probabilidades de desarrollar resistencia.

Si esta teoría se confirma, podría abrir una nueva vía para anticipar la resistencia, identificar los tumores más agresivos en una fase más temprana y diseñar tratamientos capaces de prevenir la resistencia antes de que aparezca. Se trata de un proyecto visionario que podría dar un gran impulso al desarrollo de terapias contra el cáncer más eficaces.

Avances recientes

El equipo ha comenzado por caracterizar de forma exhaustiva los modelos de leucemia con y sin pérdida de TP53. Los análisis preliminares realizados con colaboradores del Princess Máxima Centre, en los Países Bajos, sugieren que las células con TP53 alterado crecen más rápido y sobreviven mejor que las células en las que el gen sigue siendo funcional. Los investigadores analizarán ahora su ADN completo y sus patrones de actividad génica para identificar cualquier cambio adicional que pudiera influir en su comportamiento antes de comprobar su respuesta al tratamiento.

Para seguir la evolución de las células individuales, los investigadores están introduciendo un código de barras genético en cada modelo. Uno de los modelos ya se ha marcado con éxito, mientras que el trabajo en el segundo todavía está en curso. Esto permitirá al equipo rastrear qué grupos de células sobreviven al tratamiento, cuáles

desaparecen y cuáles acaban dando lugar a la resistencia. A las células también se les añadirá un marcador fluorescente para poder seguir su crecimiento en modelos animales.

El equipo también está afinando estos modelos animales para reproducir cómo se desarrolla la leucemia a partir de un número muy reducido de células. El objetivo es disponer de tiempo suficiente para observar si la pérdida de TP53 aumenta la probabilidad de que surjan poblaciones de células resistentes durante el tratamiento.

Por último, el proyecto investigará si es posible restaurar parte de la función de TP53 utilizando trióxido de arsénico, lo que potencialmente volvería a hacer que las células fueran sensibles a los tratamientos estándar. Para ello, los investigadores han seleccionado un panel de modelos con distintas alteraciones de TP53: algunas podrían ser reversibles con este fármaco, mientras que no se espera que otras respondan. Las células se están expandiendo y sometiendo a controles de calidad, y los experimentos con el fármaco comenzarán en la próxima fase del proyecto.