RESEARCH FOR
ANOTHER CHANCE

Proyecto CRIS para Frenar las Resistencias en Cáncer de Próstata

Investigador Principal: Dr. Dimitrios Doultsinos
Centro: University of Oxford, Oxford

Introducción

El cáncer de próstata es uno de los tumores más frecuentes en los hombres y, aunque muchos pacientes responden bien al tratamiento inicial, algunos tumores aprenden a adaptarse y acaban volviéndose resistentes. Este proceso no ocurre de un día para otro, sino que es el resultado de la evolución gradual del tumor, impulsada por el estrés que experimenta durante el tratamiento.

Las células del cáncer de próstata funcionan como auténticas fábricas, que producen proteínas de forma constante para crecer y multiplicarse. Cuando esta producción se descontrola y la fábrica se somete a demasiada presión, las proteínas pueden empezar a funcionar mal y la célula tumoral puede morir. Para evitarlo, las células tumorales activan mecanismos internos de control de calidad que las ayudan a sobrevivir. Uno de estos mecanismos es IRE1, una proteína que actúa de forma natural como supervisora dentro de la fábrica, detectando el estrés y ayudando a la célula a mantener su equilibrio.

En las primeras etapas de la enfermedad, este sistema permite a las células tumorales adaptarse y seguir funcionando. Sin embargo, a medida que el cáncer avanza, algunas

células aprenden a sobrevivir con niveles muy bajos de actividad de esta supervisora. Esto tiene consecuencias importantes: el tumor cambia de identidad, se vuelve más agresivo y desarrolla una mayor resistencia a los tratamientos actuales. Comprender este cambio es esencial para anticipar la evolución del cáncer de próstata y diseñar nuevas estrategias terapéuticas.

El proyecto

Este proyecto, liderado por el Dr. Dimitrios Doultsinos en la Universidad de Oxford, investiga cómo la modulación de IRE1, uno de los principales supervisores del estrés celular, podría utilizarse para frenar la evolución del cáncer de próstata hacia formas más agresivas y resistentes al tratamiento.

La hipótesis principal es que IRE1 no solo responde al estrés celular, sino que también contribuye a definir la identidad de las células tumorales y su sensibilidad al tratamiento. El proyecto se basa en que la actividad de IRE1 puede utilizarse como una huella molecular del estado del tumor, que refleja si se encuentra en una fase más temprana y sensible al tratamiento o en un estadio más avanzado y resistente.

Utilizando grandes conjuntos de datos clínicos y modelos experimentales avanzados, el equipo ha desarrollado una firma génica de la actividad de IRE1, un patrón molecular que refleja cómo de activo está IRE1 dentro del tumor. Esta firma podría ayudar a seguir la evolución del cáncer de próstata a lo largo del tiempo y a predecir su comportamiento. A diferencia de otros enfoques que buscan bloquear por completo esta vía, el proyecto propone una estrategia más refinada: modular la actividad de IRE1 para influir en la identidad de las células tumorales y reducir la capacidad del cáncer de adaptarse.

En modelos celulares, organoides (cultivos tridimensionales generados a partir de muestras tumorales) y muestras derivadas de pacientes, el equipo estudiará cómo el ajuste fino de esta vía puede empujar a las células tumorales hacia estados más vulnerables al tratamiento.

El proyecto combina además tecnologías de vanguardia, como el análisis de células individuales y la caracterización espacial de los tejidos, para entender no solo qué hacen las células tumorales, sino también cómo interactúan con el entorno que las rodea durante la progresión de la enfermedad.

Este enfoque integral ayudará a identificar qué pacientes podrían beneficiarse más de combinaciones terapéuticas que incluyan la modulación de IRE1 como posible tratamiento adicional. En conjunto, el proyecto aspira a ir un paso por delante de la resistencia antes de que aparezca, mejorar la estratificación de los pacientes y sentar las bases de nuevas combinaciones de tratamiento capaces de frenar la evolución del cáncer de próstata avanzado y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Avances recientes

El Dr. Dimitrios Doultsinos y su equipo en la Universidad de Oxford han logrado avances muy alentadores en la comprensión de cómo el cáncer de próstata evoluciona y se vuelve resistente al tratamiento. Uno de los avances clave del proyecto ha sido el desarrollo de una firma molecular que refleja la actividad de IRE1 en el cáncer de próstata. Esta puntuación molecular funciona como una lectura de cómo de activa está esta vía de respuesta al estrés en un tumor, y puede ayudar a identificar si la enfermedad todavía se encuentra en un estadio más sensible al tratamiento o si avanza hacia un estado más agresivo y resistente. Trabajos previos del grupo ya han demostrado que la actividad de IRE1 puede ayudar a estratificar a los pacientes con cáncer de próstata y a predecir el comportamiento del tumor, lo que proporciona una base sólida para el proyecto actual.

Un hallazgo especialmente interesante es que la actividad de IRE1 parece cambiar a medida que el tumor evoluciona. En las primeras etapas, a medida que el tumor crece y aumenta el estrés, la actividad de IRE1 se eleva para ayudar a sobrevivir a las células tumorales. Sin embargo, con el tiempo, algunos tumores parecen adaptarse y volverse menos dependientes de IRE1. Esta pérdida de actividad de IRE1 es importante porque se asocia a formas más resistentes de cáncer de próstata. Dicho de otro modo, el tumor primero utiliza IRE1 para sobrevivir al estrés, pero más adelante puede aprender a vivir sin él, volviéndose más flexible, más agresivo y más difícil de tratar.

El objetivo principal de este proyecto es entender cómo modular la actividad de IRE1 en el momento adecuado y en los pacientes adecuados para evitar que las células tumorales se adapten y se vuelvan resistentes. Esto podría ser especialmente relevante en combinación con tratamientos ya existentes, como la terapia hormonal o la radioterapia, que someten a las células tumorales a niveles de estrés muy elevados.

El equipo estudia ahora la actividad de IRE1 en distintos escenarios clínicos, como la respuesta al tratamiento, la agresividad del tumor, la radioterapia y la enfermedad metastásica. Para ello, analizan cohortes de pacientes y grandes conjuntos de datos clínicos, incluidos grupos de pacientes tratados por cáncer de próstata y bases de datos más amplias que les permitirán explorar cómo se relaciona la actividad de IRE1 con la progresión de la enfermedad a una escala mucho mayor. Esto será importante para determinar si IRE1 podría convertirse en un biomarcador útil (como una pista molecular) para orientar las decisiones clínicas en el futuro.

Otro logro prometedor es la identificación de marcadores adicionales que podrían complementar a IRE1. Entre ellos, una molécula en particular ha surgido como candidata especialmente interesante, porque parece ser más específica de los tumores de próstata que el PSA. El PSA es muy útil como señal de alerta, pero no es exclusivo del cáncer de próstata. Encontrar marcadores más específicos del tumor podría ayudar a mejorar la forma en que la enfermedad se detecta, se monitoriza y se trata. La idea a largo plazo es explorar combinaciones que incluyan radioterapia, modulación de IRE1 y marcadores adicionales.

Es importante destacar que el proyecto no analiza las células tumorales de forma aislada. El equipo del Dr. Doultsinos también estudia el microambiente tumoral, el tejido circundante y las células inmunitarias que interactúan con el cáncer. Esto es esencial porque el estrés inducido por el tratamiento afecta a todo el ecosistema del tumor, y no solo a las propias células tumorales. Las primeras observaciones sugieren que la actividad de IRE1 varía entre distintas regiones del tejido, lo que ayuda a distinguir el tumor, el músculo y otros tejidos. El equipo también observa cómo se distribuyen alrededor del tumor las células inmunitarias, incluidos los linfocitos B y T, lo que puede ayudar a explicar cómo contribuye la inflamación a la progresión del cáncer de próstata.

En paralelo, el equipo avanza en el desarrollo de organoides de cáncer de próstata derivados de pacientes a través de OxOrg, una plataforma de generación de organoides a partir de tumores primarios. Estos modelos tumorales en 3D son especialmente valiosos porque conservan parte de la complejidad y la heterogeneidad del cáncer de cada paciente. El equipo ya ha comenzado a generar organoides a partir de muestras de pacientes, con una tasa de éxito actual de alrededor del 50 %, un resultado muy prometedor para un modelo tan complejo desde el punto de vista técnico. Estos organoides permitirán a los investigadores comprobar de forma más personalizada cómo responden los distintos tumores al estrés, a la radioterapia y a posibles estrategias basadas en IRE1.

En conjunto, el proyecto avanza de forma muy positiva. El Dr. Doultsinos está consolidando una línea de investigación muy innovadora que conecta el estrés celular, la evolución del tumor y la resistencia al tratamiento en el cáncer de próstata. Sus publicaciones recientes y sus presentaciones en congresos científicos están ayudando a posicionar la actividad de IRE1 como una herramienta prometedora para comprender mejor cómo cambia el cáncer de próstata con el tiempo. El trabajo realizado hasta ahora refuerza la idea central del proyecto. Al comprender cómo se adaptan los tumores al estrés, podríamos ser capaces de anticipar la resistencia antes de que aparezca y de diseñar estrategias de tratamiento más inteligentes y personalizadas para los pacientes con cáncer de próstata.