



Proyecto CRIS DE Metástasis En Cáncer De Próstata: Programa CRIS De Talento Post-Doc 2020

Investigadora: Dra. Isabel Mendizábal
Centro: CIC bioGUNE, Bilbao

Introducción

El cáncer de próstata avanzado es la segunda causa de mortalidad por cáncer en varones. Generalmente, la causa de la muerte de estos pacientes es la aparición de metástasis, contra las que los tratamientos suelen ser poco efectivos.

Uno de los mayores retos del cáncer de próstata es lo difícil que resulta predecir el desarrollo de metástasis en el momento del diagnóstico. Cuando un médico diagnostica cáncer de próstata a sus pacientes, tiene que tomar una elección de tratamiento, y debe hacerlo sin poder predecir si ese paciente en el futuro desarrollará metástasis o recaídas.

No conocer el futuro del paciente es un problema muy relevante por varias razones. En primer lugar, hay pacientes que podrían tener formas tan poco agresivas que podrían evitar las cirugías y otros tratamientos agresivos (con las complicaciones en la calidad de vida que conllevan), y someterse simplemente a un programa de seguimiento activo. Por otro lado, si supiésemos que un paciente va a tener un tumor muy agresivo y metastásico, podríamos actuar de manera mucho más temprana y efectiva.

La comprensión de los mecanismos de las metástasis, no obstante, es compleja. Los tumores no son homogéneos, no todas las células tumorales son iguales, presentan múltiples alteraciones, y no está clara la cascada de procesos que hace que unas células anormales creen una metástasis.

El proyecto

La Dra. Mendizábal utiliza un enfoque totalmente novedoso para comprender este proceso. Partiendo de una gigantesca cantidad de información sobre tumores localizados y tumores metastásicos, utilizará técnicas computacionales para trazar la evolución de las células tumorales hacia células metastásicas, hasta comprender cuáles son las causas originales que desembocan en que un tumor se disemine. Los beneficios de este conocimiento son enormes: conociendo esto, se podrá determinar de manera temprana qué pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar metástasis y tratarlos adecuadamente. Además, se podrán diseñar terapias dirigidas contra los mecanismos concretos que hacen que los tumores empiecen a metastatizar.

Gracias a una importante colaboración con hospitales y biobancos, se han conseguido muestras de pacientes de cáncer de próstata muy valiosas, y también la información de muchos de estos pacientes a lo largo de un



seguimiento de más de 10 años. Por lo tanto, no sólo tenemos las muestras de los pacientes, sino que sabemos todo el desarrollo del tumor y del paciente durante un periodo enorme. Estas muestras y datos, muy difíciles de conseguir y de un gigantesco valor para la investigación, se agrupan en 3 bloques:

- Pacientes que tenían tumores localizados y no desarrollaron metástasis ni recaídas (tumores bastante indolentes, por tanto)
- Pacientes que tenían tumores localizados y desarrollaron metástasis (tumores agresivos, por tanto)
- Pacientes que ya tenían metástasis en el momento del diagnóstico, es decir, tumores muy rápidos en generar metástasis.

Estas muestras son procesadas en el laboratorio y se realizan procesos de secuenciación de ciertas moléculas (principalmente ARN), que son como los manuales de instrucciones que la célula va leyendo y extrayendo del ADN para saber cómo comportarse. Luego los resultados se analizan computacionalmente. Analizar el ARN de todas las células de la zona en lugar del ADN de los tumores (que es lo habitual) permite conocer no sólo a las células tumorales, sino comprender cómo se están comportando todas las células de la zona, tanto las del andamiaje y estructura como las del sistema inmunitario.

Se trata de la primera vez que se realiza un estudio tan profundo incluyendo muestras de pacientes que tienen metástasis ya en el momento del diagnóstico, ya que estos casos son muy infrecuentes y son muestras muy difíciles de conseguir.

Avances recientes

Por el momento han analizado ya casi 100 muestras de pacientes. Curiosamente, han observado que los tumores localizados (tanto los indolentes como los agresivos) son bastante parecidos entre sí, pero los que son metastásicos ya en el diagnóstico son extraordinariamente diversos y variados. Además, los datos preliminares apuntan a que son diversos ya no solamente en el comportamiento del tumor, sino de las células de alrededor y del sistema inmunitario.

Tras los primeros análisis, llegaron a la conclusión de que, para extraer conclusiones más precisas, no era suficiente con estudiar a la vez todas las células de cada una de las muestras. Cada muestra tiene muchos tipos de célula diferente, y según la proporción de cada una de ellas en cada muestra, se puede complicar mucho sacar conclusiones claras.

Por eso, decidieron ampliar el proyecto y utilizar una tecnología puntera, denominada single cell sequencing, que consiste en estudiar célula a célula cada muestra. Esto permite comprender con una resolución y profundidad nunca vistas el comportamiento de los tumores, diferenciar entre cada una de las células, comprender por qué una célula determinada realiza tal o cual cosa, etc. Esta tecnología acaba de incorporarse recientemente al CIC Biogune y será un gran impulso para este proyecto.

Todos estos estudios que están realizando empiezan a dar importantes pistas de cómo se comportan las células del cáncer de próstata y qué mecanismos pueden ser importantes en el desarrollo de las metástasis. Los resultados preliminares parecen apuntar a que las células de los tumores que producen metástasis tienen un comportamiento que produce alteraciones en el sistema inmunitario, y podría favorecer su salida del tumor original. El equipo de la Dra. Mendizábal está trabajando activamente en profundizar en estos datos y confirmarlos.

Las aplicaciones de los resultados de estas publicaciones son muy importantes. Los tratamientos del cáncer de próstata pueden tener efectos secundarios, y no todos los pacientes de cáncer de próstata van a tener una enfermedad agresiva. Si somos capaces de predecir de manera temprana qué pacientes van a desarrollar metástasis podremos diseñar estrategias específicas para ellos.