



Proyecto CRIS de Glioma Pontino Intrínseco Difuso Infantil

Investigadores Principales: Dr. David Castel, Dr. Jacques Grill
Centro: Institute Gustave Roussy, París.



Introducción

Dentro de los tumores infantiles, los tumores del sistema nervioso central son los segundos más frecuentes, por detrás de las leucemias agudas. Sin embargo, siguen siendo la primera causa de muerte por cáncer infantil, por su heterogeneidad y su dificultad para tratarlos de manera eficaz.

Uno de los tumores cerebrales infantiles más agresivos es el Glioma Pontino Intrínseco Difuso (DIPG, por sus siglas en inglés). Afecta casi exclusivamente a niños entre 4 y 11 años, y los niños que lo padecen tienen una esperanza de vida muy corta, de aproximadamente 1 año. Uno de sus mayores problemas es que se desarrollan en una zona del cerebro donde se contienen funciones corporales esenciales para la vida, el puente cerebral. Esa zona del cerebro regula la respiración, el movimiento ocular o incluso el latido del corazón. Por lo tanto, las intervenciones quirúrgicas en esta zona son demasiado peligrosas y no se pueden hacer.

Otra de sus particularidades es que tienden a producir metástasis en otras zonas del cerebro, que dificultan el control de la enfermedad y suponen con gran frecuencia el fracaso de los tratamientos. De hecho, las células avanzan y se extienden tan rápidamente que en muchas ocasiones el tratamiento no es capaz de eliminar las células tumorales al ritmo que se expanden.



Como este tipo de cáncer se da solamente en niños y es relativamente poco común, es complicado realizar ensayos clínicos, por la dificultad de encontrar un número suficiente de pacientes. Por otro lado, los estudios moleculares muestran que este tipo de tumores son muy diferentes de los gliomas adultos, con lo que no se pueden tratar de la misma manera. De hecho, las células de DIPG infantil se extienden 10 veces más rápidamente de lo que hacen las de pacientes adultos.

Por lo tanto, es fundamental identificar genes y mutaciones que expliquen esta capacidad de migración y de invasión, para poder identificar qué puntos débiles tienen estas células y poder desarrollar tratamientos más efectivos contra las metástasis.

Resultados Anteriores

En una **primera fase del proyecto**, el equipo del Dr. Jacques Grill se propuso comprender qué por qué esas células tumorales se vuelven tan móviles y agresivas como para causar esas metástasis. Para ello, analizaron las células de muestras de tumores de niños con DIPG y analizaron qué cambios en el ADN podrían explicar su agresividad. Se pudo determinar que las células que más se movían tenían en común un factor llamado NKX2.2, que actuaba como una especie de acelerador que ponía a las células en modo invasivo.

Para comprobar si realmente esto era lo que sucedía, los investigadores redujeron la actividad de NKX2.2 en modelos de laboratorio muy sofisticados, y los resultados confirmaron su hipótesis: las células ya no se extendían tanto y cambiaban de forma. Eso significaba que habían dado con una de las posibles claves que hacen que este tumor sea tan peligroso.

Esto ha abierto nuevas vías en el laboratorio para buscar tratamientos que puedan desactivar esos mecanismos y que puedan ayudar a frenar las metástasis en niños con DIPG.

Pero además, este trabajo ha sido esencial para dar el siguiente paso: estudiar qué otros factores pueden hacer que estos tumores se comporten de forma distinta, y qué tratamientos podrían ser más efectivos en cada caso.

A partir de los estudios anteriores, y con la idea de buscar otros factores que influyan en el desarrollo de los tumores el Dr. David Castel, del equipo del Dr. Jacques Grill identificó un subtipo raro de tumores DIPG. Curiosamente los niños que tienen este tipo concreto de DIPG responden mucho mejor a los tratamientos. Conocer cuáles son las causas de que ocurra esto tiene muchísima importancia, porque nos podría ayudar a determinar por qué otros tumores son tan agresivos.

El Proyecto

Por eso el proyecto entra **en una segunda fase**: El equipo de investigadores ha descubierto que estos tumores que responden bien a los tratamientos tienen varias particularidades en su ADN: Errores en un gen llamado H3K27M y en otros genes como BRAF, FGFR1 o IDH1. Este proyecto estudia en profundidad cómo estos cambios genéticos alteran el comportamiento del tumor, y cómo aprovechar esta información para desarrollar nuevas terapias dirigidas para tumores más agresivos.

El equipo ya ha creado modelos derivados de pacientes para probar combinaciones de fármacos y estudiar la evolución del tumor durante el tratamiento. La meta es clara: **diseñar nuevas estrategias terapéuticas personalizadas para los niños con este tipo de tumor tan agresivo.**