



# Proyecto CRIS de Sarcomas Gastrointestinales: Programa de Excelencia 2023

**Investigador Principal:** Dr. César Serrano

**Centro:** Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO), Barcelona.



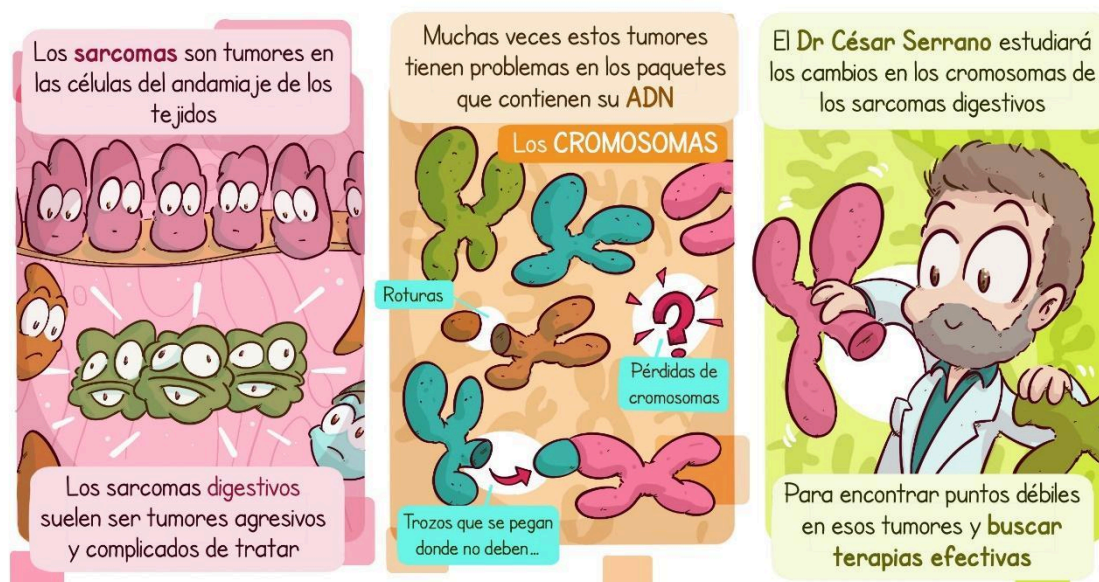
## Introducción

Los sarcomas son tumores que, en lugar de ocurrir en las células que recubren los tejidos y los órganos, componen la estructura y el andamiaje de los tejidos. Se trata de un tipo de tumores que, aunque son menos frecuentes que otros, suelen ser más agresivos y mucho más complicados de tratar.

Algo muy importante para muchos de estos sarcomas tiene que ver con sus cromosomas. El material genético de nuestras células se encuentra distribuido en una especie de paquetes moleculares llamados cromosomas.

Es muy importante para la estabilidad y el buen funcionamiento de las células, que cada una de nuestras células contenga un número concreto de estos cromosomas, que sean los cromosomas correctos y que estén en buen estado. En muchos tumores puede observarse, no obstante, la ausencia de algún cromosoma o de alguna de sus partes, cromosomas repetidos, o trozos de cromosomas pegados a otros diferentes. Además, en algunos tumores se observa lo que se denomina inestabilidad cromosómica: un caos enorme en los cromosomas. Las células de estos tumores sufren alteraciones y daños de manera constante, lo que provoca que las células de un tumor sean muy diferentes entre ellas y en algunos casos puede estar relacionado con mayor agresividad y resistencia a los tratamientos. Pues bien, existen sarcomas genómicamente simples (sin alteraciones cromosómicas) y genómicamente complejos (con alteraciones cromosómicas). ¿Qué es lo que hace que los sarcomas genómicamente simples sean tan agresivos?

Si queremos tratar de manera adecuada estos tumores y dar respuesta a los pacientes que los sufren, es esencial que comprendamos el papel de la inestabilidad de los cromosomas en estos tumores, cuando y por qué ocurren determinadas alteraciones en los cromosomas, y el papel que tienen en la evolución y avance de estos tumores. Sin embargo, al tratarse de tumores poco frecuentes, su conocimiento es escaso, y para poder dar respuesta a los pacientes es necesario desarrollar estudios mucho más profundos y extensos.



## El proyecto

El Dr. César Serrano utiliza las tecnologías más avanzadas para comprender las características moleculares de los sarcomas genómicamente simples, a través de un amplísimo estudio de muestras de sarcomas de pacientes.

El objetivo es analizar con gran detalle alteraciones en los cromosomas que habían pasado desapercibidas hasta ahora, entender los mecanismos celulares que se alteran a causa de estos cambios y definir claramente el papel que tiene la inestabilidad cromosómica en el pronóstico de los pacientes.

Con toda esta información, el Dr. César Serrano espera poder detectar puntos débiles en estos tumores que se puedan atacar con fármacos, de manera que consigamos nuevas terapias efectivas y precisas contra los sarcomas genómicamente simples.

## Avances recientes



El proyecto liderado por el equipo del Dr. Serrano avanza con paso firme. Gracias al acceso a bases de datos internacionales, ya se han recopilado más de 500 casos, inicialmente de Holanda y actualmente han comenzado también a obtener datos de Alemania, lo que permite seguir ampliando el número de muestras disponibles para el análisis. Cuantas más muestras, más relevantes serán los resultados.

Aunque es un reto unificar los formatos y organización de todas estas bases de datos, esta fase de recolección y estandarización es esencial, ya que los sarcomas son tumores raros y, para estudiarlos con el detalle que merecen, se requiere una gran cantidad de información clínica y molecular. El equipo está actualmente transfiriendo, estandarizando y analizando de forma preliminar los datos genómicos de distintos subtipos de sarcoma, con especial atención a los GIST, un tipo de sarcoma que se produce en el sistema digestivo y que tiene un comportamiento muy impredecible, desde extremadamente agresivo a apenas sintomático.

### **Una nueva visión de la inestabilidad cromosómica**

Como decíamos en la introducción, uno de los grandes focos de este estudio está en la inestabilidad cromosómica, es decir, en la presencia de duplicaciones, pérdidas o roturas de fragmentos del ADN de los cromosomas. En los GIST, tradicionalmente considerados genómicamente simples, apenas se habían descrito alteraciones de este tipo. Sin embargo, los primeros resultados de este estudio están desmintiendo esta suposición: se han identificado duplicaciones completas del genoma en algunos casos, varios patrones de alteraciones cromosómicas y, con ellos, hasta seis subtipos diferentes de GIST según su perfil de inestabilidad, lo que ya es un claro indicio de que estos tumores son más complejos y variados de lo que se creía.

Hasta ahora, el GIST se consideraba el sarcoma más frecuente entre los genómicamente simples, y que se iniciaba debido a alteraciones en un gen denominado *KIT*. Ahora, el grupo del Dr. Serrano está demostrando que estos tumores no son tan simples como se pensaba y que la alteración en ese gen no es la única relevante. Hay algunos tumores que crecerán independientemente de la inestabilidad cromosómica que tengan, mientras que, en otros, las pérdidas cromosómicas afectarán de forma significativa a la evolución del tumor.

De hecho, las células tumorales tienden a perder material genético y, así dividirse de forma más fácil y rápida. Pero también ocurre lo contrario: a veces han perdido tantos trozos de cromosomas que está en peligro su propia supervivencia, y parece que las células tumorales a veces duplican todo su genoma como mecanismo de compensación. Es más: estas duplicaciones se detectan más habitualmente tras el tratamiento, lo que sugiere que podrían formar parte de una estrategia de defensa celular frente a la terapia.

### **El orden de las alteraciones y un patrón común**

El análisis también revela un detalle muy curioso: las alteraciones no se producen al azar, sino que en muchas ocasiones siguen un orden. Los cromosomas 1, 14, 15 y 22 parecen ser los primeros en alterarse, y este patrón se repite en diversos tipos de sarcomas. Además, se ha observado un elemento común en todos los casos: alteraciones en el brazo corto del cromosoma 5, lo que apunta a un papel clave de esta región en el origen o la evolución de estos tumores.

Actualmente el equipo trabaja en desarrollar una herramienta para agrupar los sarcomas según los fenómenos biológicos relacionados con estas alteraciones cromosómicas.

### **Clasificar fragmentos y seguir la evolución del tumor**

Otro avance relevante ha sido la incorporación de un nuevo parámetro en el estudio: la clasificación de los fragmentos cromosómicos rotos según su tamaño. Se ha observado que los sarcomas genómicamente complejos presentan más fragmentos de tamaño mediano, mientras que en los genómicamente simples predominan los fragmentos pequeños. Esto no solo ayuda a distinguir de manera más clara entre tipos de tumores, sino que también podría explicar por qué estos tumores se consideraban simples: los fragmentos más pequeños podrían haber pasado desapercibidos a las técnicas convencionales.



De forma puntual, también se han identificado en estos sarcomas pérdidas de grandes segmentos cromosómicos, que pueden llegar a suponer un tercio del brazo de un cromosoma, lo que da idea del grado de alteración genómica que puede producirse en estos sarcomas.

### **Un árbol evolutivo de las alteraciones y los genes impulsores**

Gracias al análisis comparativo de todas estas alteraciones, el equipo ha generado un árbol evolutivo que permite reconstruir cómo se han ido acumulando los cambios genéticos a lo largo del tiempo en los distintos subtipos de sarcoma. Además, se han identificado 11 alteraciones cromosómicas nuevas que son especialmente recurrentes en estos tumores.

En paralelo, los investigadores trabajan en la identificación de genes clave, cuya alteración impulsa directamente el inicio, progresión o resistencia al tratamiento del tumor.

Esta parte del proyecto será fundamental para descubrir nuevas dianas terapéuticas y comprender mejor los mecanismos de agresividad en estos tumores.

### **Una nueva era para el estudio de los sarcomas**

Este proyecto está transformando radicalmente nuestra forma de entender los sarcomas, especialmente los GIST. Gracias a la integración de grandes bases de datos internacionales, a técnicas de análisis genómico avanzadas y a una visión global de esta enfermedad, el equipo del Dr. Serrano está revelando una complejidad genómica hasta ahora infravalorada. Esta nueva información puede ser clave para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, así como para la mejora del diagnóstico, la clasificación y el manejo clínico de los pacientes que padecen este tipo de tumores.