

Proyecto CRIS de Cáncer Cerebral en Niños

Investigador Principal: Dr. Chris Jones
Centro: Institute of Cancer Research (ICR), Londres



Introducción

Los tumores cerebrales infantiles continúan siendo un reto médico de primer nivel. No sólo por su heterogeneidad, sino por el mal pronóstico que suelen tener. Su aparición de tumores es con frecuencia un acontecimiento devastador, ya que hoy por hoy para algunos tipos apenas existen tratamientos efectivos. Si bien globalmente alrededor del 70% de los niños diagnosticados con cáncer cerebral sobreviven más de 5 años (según el estudio [CONCORD3](#)), **en algunos tipos de tumor este porcentaje es solamente del 20%** (según la [American Cancer Society](#)). Para algunos de estos tumores apenas existen tratamientos efectivos y la media de **supervivencia de los niños tras la diagnosis en ocasiones no pasa de un año**. Además, los tratamientos a veces tienen que ser muy agresivos, y pueden dejar **secuelas** muy importantes en los pacientes.

Por lo tanto son **imprescindibles métodos para mejorar los diagnósticos** e identificar **qué características tiene el tumor de cada paciente**, para poder aplicar terapias más especializadas y personalizadas. Los tumores cerebrales infantiles son muy diferentes de los que desarrollan los adultos, y presentan una serie de características biológicas que hacen que no se puedan tratar de la misma manera. Si se pueden identificar características o debilidades en los tumores de cada niño que permitan escoger de manera más adecuada la terapia, estaremos aumentando mucho las **probabilidades de éxito y evitando efectos secundarios** de terapias que quizá ni siquiera funcionen.

El proyecto

El Profesor Chris Jones, de **The Institute of Cancer Research de Londres (UK)**, trabaja en buscar todo tipo de alteraciones moleculares (genéticas y todo tipo de modificaciones que ocurren en las células) en los tumores cerebrales permitan diferenciar mejor cada tipo de tumor, especialmente algunas de sus variantes más agresivas, como **Glioma Pediátrico de Alto Grado**, el **Glioma Pontino Intrínseco Difuso (o DIPG)**, el tipo de tumor en el que se centra el proyecto [CRIS de Tumores Cerebrales en Francia](#) o el **Glioma Difuso de la Línea Media (DMG)**, en el que se centra un ensayo clínico apoyado por CRIS en el Great Ormond Street Hospital). Esto ayuda a comprender mejor los procesos que llevan a una célula a perder el control y desarrollar una patología. De esta manera se puede mejorar el pronóstico del paciente y ayudar a los médicos a escoger una terapia más adecuada.

Un aspecto importante de este trabajo de caracterización consiste en ir mejorando la precisión de los métodos de clasificación de los tumores cerebrales infantiles. Si se consiguen agrupar los pacientes que tienen tumores con apariencia y mutaciones o alteraciones genéticas similares, se puede tratar a cada grupo de una manera diferente. **Cuanto más finamente se definan estos grupos de enfermedades, más adecuados y específicos serán los tratamientos.** Este grupo es líder en Europa en este tipo de estudios, y en casi todos sus estudios incluyen un gran número de países.



Pero es que además, si conocemos bien los tumores a nivel molecular, **podríamos ser capaces de encontrar terapias dirigidas a los puntos débiles de los tumores.**

Buena prueba de esto es un estudio que publicaron en 2020 en la prestigiosa revista [Nature Communications](#), donde observaron que los pacientes de Glioma Pontino Intrínseco Difuso (DIPG) menores de 4 años, con frecuencia presentan mutaciones en una proteína llamada ALK2 contra la que hay **fármacos**, algo que redujo el tamaño de los tumores de algunos pacientes. En la misma línea, en un estudio sobre el **Glioma Difuso de Línea Media**, publicado [en la revista internacional Cancer Discovery](#), identificaron una combinación de (vantedanib y everolimus) que en modelos de laboratorio mostraron resultados excelentes. Esta combinación se utilizó como uso compasivo en 4 pacientes de diversos puntos de Europa, y logró prolongar la vida 20 meses en buenas condiciones a uno de ellos.

Actualmente las líneas de investigación de este grupo consisten en:

1. **Estudio de las alteraciones genéticas y epigenéticas de los tumores cerebrales infantiles:** Muchos de los avances que se han realizado en el diagnóstico y tratamiento de estos tumores tienen que ver con el análisis genético, es decir, de las mutaciones el **ADN de las células tumorales**. No obstante, a veces hay

cambios que no son genéticos, que tienen más que ver con **cómo la célula lee la información** contenida en el ADN. Esto es lo que llamamos **epigenética**. Estudiar estos cambios y **combinarlos con la información genética** permite profundizar en el conocimiento de estos tumores, refinar los diagnósticos o incluso diseñar nuevas terapias.

2. **Análisis de los largos supervivientes:** Aunque los niños con gliomas de alto grado o DIPG suelen tener una supervivencia muy corta, algunos niños sobreviven mucho tiempo. El equipo del Dr. Jones está analizando las características de estos pacientes para comprender por qué ellos sobreviven y otros no. La idea consiste en utilizar este conocimiento para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas mejor dirigidas, que ayuden a sobrevivir a los niños con peor pronóstico.
3. **Establecimiento de buenos modelos de laboratorio:** Para estudiar los tumores, comprenderlos y desarrollar terapias son imprescindibles los modelos de laboratorio que reproduzcan lo más fielmente posible el comportamiento de los tumores en la vida real. Para ello el equipo del Dr. Jones está desarrollando una enorme colección de cultivos celulares en 3d, derivados de los tumores de un gran número de pacientes.
4. **Estudio de las características espaciales de los tumores cerebrales infantiles:** Durante muchos años se ha analizado las características moleculares de los tumores analizando cuánta cantidad de determinado ADN, ARN o proteína tiene la muestra que se está analizando. No obstante, los recientes estudios muestran que es muy importante saber el lugar donde se encuentran estas moléculas. Es tan importante el dónde como el cuánto. Por eso el equipo está utilizando herramientas muy avanzadas para comprender qué características tienen las células tumorales en los diferentes lugares del tumor, su relación con su entorno e incluso con el sistema inmunitario.
5. **Caracterización de las causas de la resistencia a tratamientos:** Muchos pacientes con Glioma Difuso de la Línea Media (DMG) son resistentes (o acaban volviéndose) a determinados tratamientos. En esta parte del proyecto, el equipo del Dr. Jones analiza en profundidad gran cantidad de muestras de pacientes para poder determinar qué causa estas resistencias y cómo poder buscar nuevos tratamientos contra ellas.

Avances recientes

El equipo del Dr. Chris Jones sigue siendo una referencia internacional en el estudio de los tumores cerebrales infantiles más agresivos. Prueba de ello es que uno de sus trabajos anteriores, centrado en la caracterización molecular de estos tumores, se ha convertido en uno de los **más citados del mundo en este campo**: más de **900 citas** en publicaciones científicas, lo que refleja su enorme influencia y utilidad para la comunidad médica y científica.

Con el apoyo de CRIS, en el último año han conseguido avances muy significativos, por ejemplo:

Mejora en la clasificación de diagnóstico de los tumores cerebrales:

Uno de los grandes retos de los tumores cerebrales infantiles es que no son una única enfermedad, sino **muchas enfermedades distintas** que hasta hace poco se trataban de forma casi idéntica. Esto explica por qué los tratamientos a veces no funcionan: lo que puede ser útil para un tipo de tumor puede no tener ningún efecto —o incluso ser perjudicial— para otro.

Para avanzar hacia tratamientos más precisos y eficaces, es fundamental entender **qué tipo exacto de tumor tiene cada paciente**.

El equipo del Dr. Jones ha analizado en profundidad más de 2.300 muestras de gliomas infantiles utilizando

tecnologías de última generación (como secuenciación genética, epigenética y análisis de expresión). Este trabajo les ha permitido **refinar la clasificación de estos tumores**, identificando subtipos nuevos con características propias.

Gracias a esta nueva clasificación se puede:

- **Diagnosticar de forma más precisa** desde el principio.
- **Predecir mejor el pronóstico** de cada paciente.
- **Seleccionar terapias más adecuadas** para cada subtipo.
- Diseñar ensayos clínicos más eficaces, centrados en poblaciones bien definidas.

Este avance no solo tiene impacto científico: **se traduce directamente en oportunidades para tratar mejor a los niños con estos tumores**, algo crucial cuando se enfrentan a enfermedades tan agresivas y con pocas opciones.

Comprensión del tumor en su contexto espacial

Durante muchos años, el estudio de los tumores se ha centrado en qué moléculas están presentes (ADN, ARN, proteínas), pero no en dónde están dentro del tumor. Hoy sabemos que el lugar en el que se sitúan las células dentro del tejido tumoral es clave para entender su comportamiento, cómo se relacionan entre sí y por qué responden o no al tratamiento.

El equipo de Chris Jones ha utilizado técnicas de análisis espacial de última generación para estudiar la organización interna de los tumores. En algunos subtipos, como los gliomas con mutación en el gen H3G34, han descubierto que las células tumorales no están distribuidas al azar, sino que se **organizan en estructuras complejas** que imitan etapas del desarrollo cerebral normal: “nidos” de células madre tumorales rodeadas de células más inmaduras, como si el tumor estuviera recreando un entorno de crecimiento.

Estos hallazgos ayudan a:

- Comprender **cómo se origina y mantiene el tumor**.
- Identificar **regiones clave dentro del tumor** que podrían ser más vulnerables a determinados tratamientos.
- Desarrollar estrategias que **interrumpan la comunicación entre células tumorales**, una de las claves de su resistencia y agresividad.

En resumen, este enfoque está abriendo nuevas puertas terapéuticas en algunos de los tumores cerebrales más complejos.

Inmunoterapia y viroterapia: nuevas estrategias en marcha

Aunque la inmunoterapia ha transformado el tratamiento de muchos tipos de cáncer en adultos, **su aplicación en tumores cerebrales infantiles sigue siendo un gran reto y todavía no conseguimos que funcione bien**. El equipo del Dr. Jones está liderando nuevas líneas para cambiar esta situación, explorando el uso de virus oncolíticos (virus modificados para atacar las células tumorales) como herramienta para activar el sistema inmune contra el tumor.

Gracias al apoyo de CRIS, y a través de la iniciativa internacional **Fight Kids Cancer**, se ha puesto en marcha un ambicioso ensayo clínico llamado **ELICIT**, centrado en **inmunoterapia e inmunomodulación para niños con tumores cerebrales agresivos**. El laboratorio de Chris Jones es el **responsable del análisis biológico** de las muestras de pacientes, una tarea esencial para entender qué niños pueden beneficiarse más de estas terapias.

Con las tecnologías de análisis en el contexto espacial que han desarrollado, están caracterizando en detalle cómo es el entorno inmunitario del tumor: qué células inmunes están presentes, dónde se localizan y qué papel juegan. Estos estudios han revelado, por ejemplo, que **algunos tumores tienen muy pocas células T (células del sistema inmunitario encargadas de atacar a las células tumorales)**, lo que explica por qué ciertos tratamientos no funcionan y qué estrategias podrían cambiar ese entorno.

Este trabajo permitirá:

- Seleccionar mejor qué pacientes incluir en los ensayos.
- Identificar biomarcadores que predigan la respuesta.
- Diseñar **tratamientos combinados más inteligentes** que potencien el efecto del virus o de otros agentes inmunológicos.

Gracias a esta colaboración europea, el equipo está conectando directamente la investigación básica con nuevas oportunidades terapéuticas para niños sin alternativas.