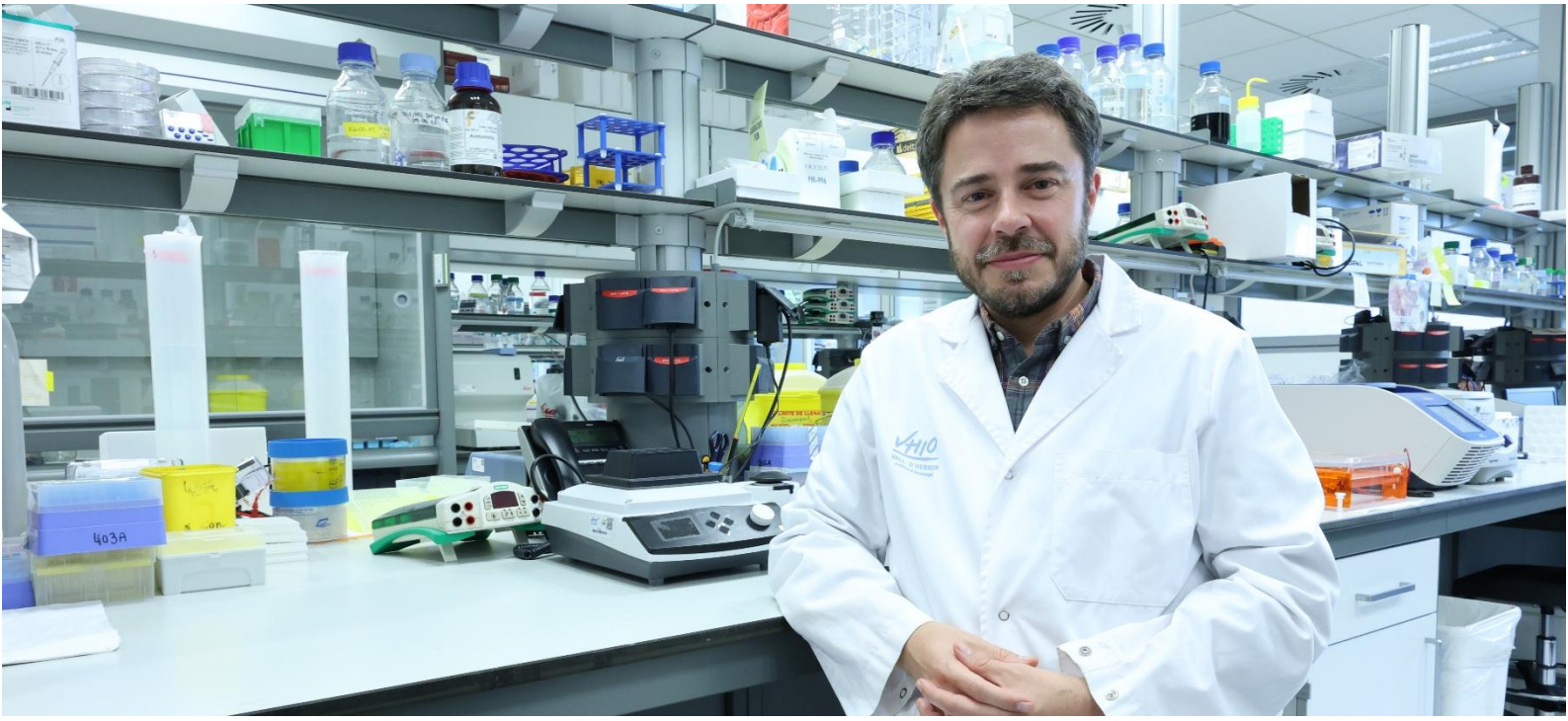
INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Sarcomas Gastrointestinales

Programa CRIS de Excelencia 2023



Investigador Principal: Dr. César Serrano.
Institución: Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO), Barcelona.

Introducción

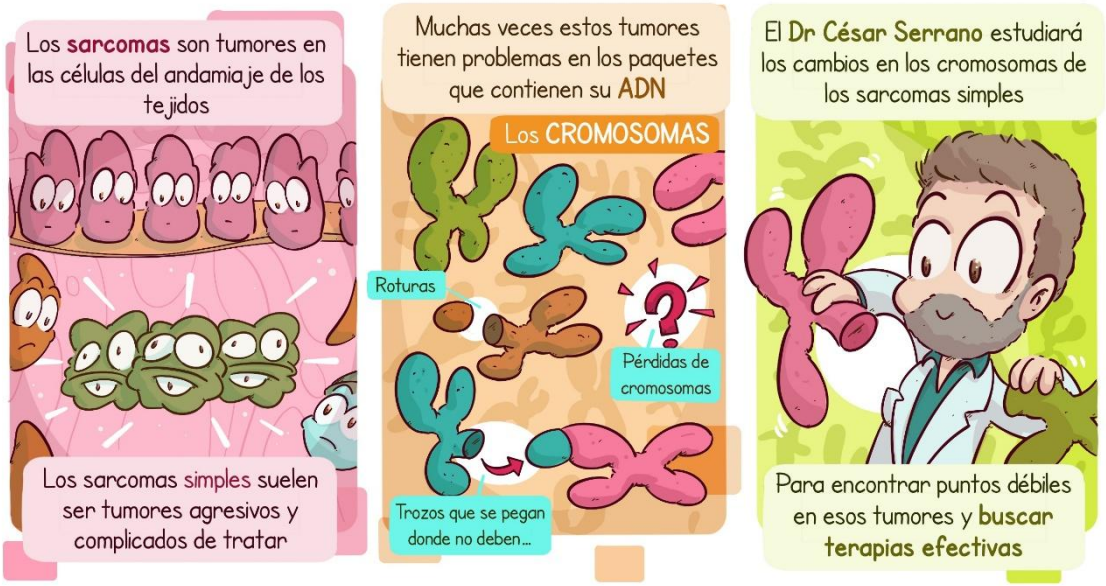
Los sarcomas son tumores que se originan en los tejidos que dan soporte, forma y movimiento al cuerpo, como los huesos, los músculos, la grasa, los vasos sanguíneos o los tendones. Son menos frecuentes que otros tipos de cáncer, pero engloban muchas enfermedades diferentes y, en algunos casos, pueden ser especialmente agresivos y difíciles de diagnosticar y 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 ocurre lo que se denomina inestabilidad cromosómica: un caos enorme en los cromosomas. El ADN de estos tumores sufre alteraciones y daños de manera constante, lo que provoca que las células de un mismo tumor sean muy diferentes entre ellas y, en algunos casos, puede estar relacionado con mayor agresividad y resistencia a los tratamientos.

Por ello, 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 tecnologías muy avanzadas para comprender las características moleculares de los sarcomas genómicamente simples (sin inestabilidad cromosómica), a través de un amplísimo estudio de muestras de sarcomas de pacientes.

El objetivo es analizar con gran detalle alteraciones en los cromosomas que habrían 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, para avanzar hacia nuevas terapias efectivas y precisas contra estas enfermedades tan poco frecuentes.

Última actualización: Junio 2026

Avances recientes

El proyecto ha dado un salto importante tanto en el volumen de información disponible como en su capacidad para transformar la atención de los pacientes. El equipo ha reunido SARComics, una de las mayores bases de datos de sarcomas desarrolladas hasta la fecha, con más de 2.300 pacientes y 71 tipos diferentes de sarcoma. Para analizar esta enorme cantidad de información, ha establecido una colaboración con el Barcelona Supercomputing Center, dentro de la Red Española de Supercomputación. Así lograrán estudiar miles de tumores con una resolución hasta ahora impensable y buscar patrones comunes incluso en subtipos muy poco frecuentes.

Sarcomas mucho más complejos de lo que se pensaba

Uno de los principales avances se ha producido en el estudio de los tumores del estroma gastrointestinal o GIST, un tipo de sarcoma que se origina en el aparato digestivo. Tradicionalmente se consideraban tumores genómicamente simples, sin inestabilidad cromosómica y surgidos principalmente por alteraciones en genes individuales. Sin embargo, el proyecto está demostrando que bajo esa aparente sencillez existen diferentes rutas de evolución y una gran diversidad molecular.

El equipo ha estudiado más de 1.400 casos de GIST, el mayor número analizado hasta el momento, y ha identificado grupos de pacientes con características biológicas, evolución y supervivencia diferentes. También ha descrito nuevas alteraciones que pueden dar lugar a la enfermedad y cambios posteriores relacionados con la aparición de metástasis, la progresión del tumor y la resistencia a los tratamientos. Estos datos podrían ayudar a afinar el diagnóstico, estimar mejor el pronóstico y seleccionar el tratamiento o el ensayo clínico más adecuado para cada paciente. Los resultados han sido publicados en *Clinical Cancer Research*.

El estudio muestra, además, que las alteraciones cromosómicas no aparecen al azar. Los tumores van perdiendo o ganando fragmentos concretos del ADN y, en muchos casos, terminan duplicando todo su material genético. Esta duplicación parece actuar como una maniobra de supervivencia: permite que las células tumorales toleren mejor el daño acumulado, los tratamientos, y continúen evolucionando. Los casos metastásicos presentan estas alteraciones con mayor frecuencia, y algunos de estos patrones se han relacionado con una peor supervivencia.

Una nueva forma de clasificar los sarcomas

Los resultados están cuestionando la división clásica entre sarcomas simples y complejos. Algunos tumores considerados simples presentan en realidad un grado elevado de inestabilidad cromosómica, mientras que ciertos sarcomas tradicionalmente clasificados como complejos conservan un ADN relativamente estable.

Para reflejar mejor esta diversidad, el equipo ha desarrollado una nueva clasificación basada en siete patrones diferentes de inestabilidad cromosómica. Esta visión permite

agrupar los tumores según los procesos biológicos que realmente impulsan su evolución, en lugar de encajarlos en dos grandes categorías que se quedan cortas. Pasamos de una visión simplista de estos tumores a una clasificación ampliada y con más información para médicos y pacientes. Uno de los investigadores del laboratorio, David Gómez-Peregrina, ha completado este año su tesis doctoral sobre estas alteraciones y su clasificación, que pueden influir en la agresividad del tumor, su capacidad para adaptarse y su respuesta al tratamiento.

El grupo también ha estudiado una nueva técnica que permite seguir qué les ocurre a los cromosomas mientras las células se dividen. Esta herramienta ayuda a identificar en qué momento aparecen errores, qué tipo de alteraciones generan y cuáles de ellas consiguen mantenerse y pasar a las células hijas. En una reseña publicada en *Signal Transduction and Targeted Therapy*, los investigadores analizan cómo esta metodología puede ser de utilidad para comprender mejor por qué algunos tumores acumulan alteraciones, se vuelven más diversos y desarrollan mayor capacidad para progresar o resistir a los tratamientos.

Identificar qué pacientes podrían responder a inmunoterapia

Otro de los focos del proyecto es estudiar el entorno inmunitario de estos tumores. Los GIST se han considerado tradicionalmente tumores fríos, es decir, con poca presencia de células inmunitarias y, por tanto, con pocas probabilidades de responder a inmunoterapia. Sin embargo, el equipo ha observado que aproximadamente entre un 10 % y un 15 % de los casos presenta una señal inflamatoria elevada y una mayor infiltración de ciertas células inmunitarias.

Estos tumores podrían constituir un grupo de pacientes candidatos a estrategias de inmunoterapia. El siguiente paso será confirmar qué características permiten identificarlos de forma fiable y comprobar si esta inflamación se traduce realmente en una mayor respuesta al tratamiento.

Llevar la investigación a la práctica clínica

El trabajo del grupo ya está contribuyendo a definir cómo deben utilizarse las técnicas de análisis de ADN en los pacientes con sarcoma. En un consenso internacional publicado en *JAMA Oncology*, coordinado por César Serrano, especialistas de distintos países establecieron recomendaciones para emplear estas pruebas de manera rigurosa.

El documento subraya que no se trata de utilizar una tecnología simplemente porque esté disponible. Estos análisis deben solicitarse cuando puedan aportar información realmente útil para el paciente, ya sea para confirmar un diagnóstico, aclarar el pronóstico o ayudar a elegir un tratamiento. Además, sus resultados deben interpretarse en centros especializados y junto con la información clínica y patológica, porque detectar una alteración genética no significa necesariamente que exista un tratamiento eficaz contra ella. Para que estas pruebas tengan un impacto real, es

esencial saber cuándo utilizarlas, comprender bien sus limitaciones y traducir sus resultados en decisiones clínicas fundamentadas.

Nuevas líneas de investigación

El equipo estudia también si algunas alteraciones presentes desde el nacimiento pueden aumentar la predisposición a desarrollar determinados sarcomas, una línea con posibles implicaciones para el seguimiento de los pacientes y sus familias. Además, ha obtenido financiación de la convocatoria internacional Fight Kids Cancer, de la que CRIS Contra el Cáncer forma parte, para desarrollar un nuevo proyecto sobre sarcoma sinovial.

En conjunto, estos avances están cambiando la forma de entender unos tumores que durante años se habían considerado relativamente sencillos desde el punto de vista genético. El proyecto está permitiendo definir subgrupos más precisos, descubrir alteraciones relacionadas con la progresión y la resistencia, mejorar el uso de las pruebas moleculares y detectar pacientes que podrían beneficiarse de estrategias terapéuticas diferentes. En un grupo de enfermedades tan infrecuentes y heterogéneas, reducir la incertidumbre es ya un avance clínico esencial: significa diagnosticar con mayor precisión, anticipar mejor la evolución del tumor y tomar decisiones terapéuticas cada vez más sólidas.