



Proyecto CRIS de Cáncer Cerebral en niños

Investigador: Professor Chris Jones.

Centro: The Institute of Cancer Research de Londres (UK).

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 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.

El proyecto

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

Durante los últimos años han analizado una gigantesca cantidad de muestras de tumores cerebrales infantiles agresivos (glioma de alto grado, glioma intrínseco pontino difuso, DIPG y glioma difuso de la línea media). Esto les ha permitido crear un inmenso catálogo de alteraciones genéticas que pueden distinguir unos tumores de otros y explicar el comportamiento de cada uno de ellos. Este catálogo, que es público y se puede consultar en PedcBioPortal (<https://pedcbioportal.org/>) es la base de gran parte de sus proyectos actuales.

Además, el conocimiento adquirido y el apoyo de CRIS les ha permitido llevar varios estudios de alcance internacional, en los que se ha tratado a pacientes de toda Europa y se ha recogido datos que pueden ser vitales para el tratamiento de los futuros pacientes de tumores cerebrales infantiles.

Actualmente también están centrando sus esfuerzos en comprender mejor la relación del sistema inmunitario con el desarrollo del tumor en los niños con cáncer cerebral, para evaluar si la inmunoterapia puede ser útil para algunos



de estos niños.

Análisis de los largos supervivientes:

Durante este último año el equipo ha conseguido reunir muestras e información de miles de gliomas de todo el mundo, de todo tipo de características. En estos momentos están preparando el análisis molecular en profundidad, que permitirá comprender qué características tienen los pacientes que sobreviven más de 3 años, y cómo aplicar este conocimiento a los pacientes con enfermedades más agresivas.

Establecimiento de buenos modelos de laboratorio:

El equipo del Dr. Jones ha creado más de 100 modelos de laboratorio a partir de muestras de pacientes, una increíble cantidad teniendo en cuenta la dificultad de esta tarea y que provienen de muestras de pacientes. Se trata de tejido tumoral que crece en 3 dimensiones y reproduce las condiciones del tumor, una extraordinaria plataforma para estudiar los diferentes subgrupos de tumores cerebrales y experimentar con los tratamientos.

Estudio de las características espaciales de los tumores cerebrales infantiles:

A partir de las muestras y los modelos 3d del anterior punto, el equipo ha utilizado tecnología puntera para estudiar la localización de todo tipo de células y moléculas. Gracias a esto han podido comprobar que, eliminando cierta proteína en algunos de estos modelos, se podría combatir células de gliomas de alto grado. Estos resultados, que abren una nueva posible vía terapéutica, están siendo revisados en importantes revistas científicas.

Caracterización de las causas de la resistencia a tratamientos del Glioma Difuso de la Línea Media:

Durante este año el equipo ha puesto a punto toda la tecnología para analizar un gran número de muestras de pacientes con este agresivo tipo de tumores. Se espera completar el análisis y determinar potenciales causas de la resistencia a los tratamientos durante el próximo año.