

**Barcelona, Marzo de 2020**

**Apreciados miembros y presidente de la Asociación pablo Ugarte (APU):**

Después de tantos años de colaboración y reconocimiento de la APU a nuestro grupo, os presento un resumen amplio y detallado de los muchos trabajos que en el ámbito del estudio de los sarcomas hemos podido realizar en gran parte gracias a vuestro soporte.

**Programa de trabajo del grupo de investigación en sarcomas del HSJD**

En Diciembre de 2014 completamos el reclutamiento del primer estudio multicéntrico en España para el estudio del sarcoma de Ewing en un ensayo clínico titulado “Phase II Study of Intensive Chemotherapy including Gemcitabine/Docetaxel for the treatment of Ewing Sarcoma of Children and young Adults (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00006734). Los objetivos principales de dicho estudio fueron en primer lugar reproducir la experiencia del centro HSJD con el uso del protocolo mP6 (Mora J., *Pediatr Blood Cancer* 2011) con una supervivencia libre de eventos superior al 80% a los 3 años para pacientes con sarcoma de Ewing (ES) de riesgo estándar; y en segundo lugar comprobar la tasa de respuesta objetiva y libre de progresión con el uso de la combinación Gemcitabina/Docetaxel (G/D) en pacientes con ES de alto riesgo. El esquema de G/D lo utilizamos por primera vez en pacientes con ES en recaída en nuestro grupo y lo reportamos en 2009 (Mora J., *J Ped Hem/Onc* 2009).

Este ensayo clínico fue inicialmente esponsorizado por el premio en oncología traslacional de la asociación FERO y subsecuentemente con una beca del ministerio español (EudraCT: 2009-016027-62. PI: J Mora). Este ensayo clínico ha sido prospectivo, multicéntrico (9 centros en España han reclutado pacientes tanto adultos como niños), no-randomizado para pacientes con ES con reordenamiento del gen NEWS comprobado, y no tratados previamente con edades inferiores a 40 años. Se han reclutado 43 pacientes de 9 instituciones desde Abril de 2010 hasta Diciembre de 2014.

Los resultados del primer análisis con un año de seguimiento mínimo para todos los pacientes se presentaron en una comunicación oral en el congreso de la sociedad americana de Oncología (ASCO) en Junio de 2016. El análisis final ha sido mandado a publicación y estamos en revisión. Los resultados demuestran que después de una media de seguimiento de todos los pacientes vivos de 43 meses (rango: 18.1 a 72.8 meses), la supervivencia global a 5 años para todo el grupo es de 55.0% y la supervivencia libre de evento del 50.0%.

Es importante resaltar que tanto las curvas de EFS como de OS se estabilizan a los 33 meses, sin que ocurran eventos más allá de ese corte. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de riesgo y también según la edad con un corte óptimo a los 18 años. La supervivencia global (OS) para los pacientes de riesgo estándar (SR) es del 76% a 5 años y para los de alto riesgo (HR) de 36,  $p=0.0051$ . La OS a 5 años para pacientes más jóvenes de 18 años es de 74% y del 31% para los mayores de 18 años,  $p<0.001$ . Los estudios

multivariados demuestran diferencias significativas en OS para los pacientes con HR y mayores de 18 años con respecto a los otros 3 grupos.

En conclusión, en este ensayo clínico hemos podido mostrar que el régimen de G/D proporciona un beneficio clínico para aquellos pacientes con ES de alto riesgo sobre todo si son de menos de 18 años. Además el esquema de G/D posibilita un tratamiento de mantenimiento para el manejo de la denominada enfermedad residual mínima que seguiremos estudiando para mejorar la supervivencia de los pacientes con ES de alto riesgo.

---

Hace unos años nuestro grupo como parte del proyecto SIGMA, llevamos a cabo la secuenciación completa del SE. El estudio co-dirigido por el Dr Jaume Mora culminó con la publicación de Crompton BD., et al en Cancer Discovery de Noviembre de 2014. Al mismo tiempo se formó un grupo cooperativo para el estudio de la biología del sarcoma de Ewing en España con Enrique de Avala en Sevilla y Oscar Martinez en el IDIBELL de Barcelona. La propuesta de este consorcio se premió en la convocatoria de grupos cooperativos de 2013 por parte de la AECC. Desde entonces los esfuerzos de investigación se han plasmado en una serie de publicaciones científicas: Huertas-Martínez J., Oncotarget 2014; Mora J., Future Oncology 2015; Ordoñez JL., Oncotarget 2015; Kovar H., Oncotarget 2016; Hernandez-Muñoz I., Oncotarget 2016; Bukchin A, J Control Rel 2018; García-Domínguez DJ, Oncotarget 2018; Puerto-Camacho P, Clin Cancer Res 2019.

---

Desde 2014 nuestro grupo ha generado un total de 13 modelos estables de sarcomas de Ewing implantados en ratones (conocidos como PDX) procedentes de 12 pacientes distintos de HSJD que participaron en el estudio GEIS 21. En 3 casos pudimos generar modelos PDX distintos del mismo paciente de muestras tomadas en distintos puntos de su evolución. Estos modelos preciosos para el estudio se han utilizado en nuestra plataforma de farmacología preclínica que dirige el Dr. Angel Montero para optimizar nuevos fármacos y combinaciones que pudieran ser especialmente activas frente al SE. Hemos utilizado estos modelos para estudiar de manera exhaustiva el efecto de G/D, Abraxane y la combinación de Trabectedina y Olaparib como presentamos en la publicación de Ordoñez JL., Oncotarget 2015. Actualmente estamos estudiando otros fármacos y combinaciones como Pevonedistat (MLN4924) con gemcitabina, doxorubicina y el inhibidor de PARP BMN673.

A partir de estos estudios preclínicos hemos generado el conocimiento necesario para desarrollar un nuevo ensayo clínico en pacientes que se ha puesto en marcha recientemente en el seno del grupo GEIS, el estudio GEIS 39 coordinado por el Dr. Jaume Mora. Dicho ensayo utiliza NAB-Paclitaxel (Abraxane) para el tratamiento de 1) los tumores desmoides; y 2) pacientes con ES en recaída así como pacientes con el tumor desmoplásico (DSRCT o sarcoma

de Gerald). Este estudio está esponsorizado por Celgene España. El estudio requiere de la revisión centralizada de la patología que se realizará en nuestro centro en HSJD (Dra. Mariona Suñol) y los estudios traslacionales asociados para confirmar los hallazgos preclínicos de biomarcadores de respuesta se realizarán en el laboratorio del HSJD (Dr. Angel Montero).

Recientemente hemos desarrollado un algoritmo de respuesta basado en estudios preclínicos de nuestro grupo en modelos PDX tratados con G/D o Nab-paclitaxel (Abraxane). La expresión de marcadores moleculares como SPARC junto con el marcador de sensibilidad a taxol puede predecir la respuesta a Abraxane en los modelos PDX. Esta predicción será validada en el estudio GEIS 39.

Uno de los objetivos principales de nuestro grupo durante estos años ha sido generar modelos animales específicos de cada una de las enfermedades que estudiamos. Modelos de tumores derivados de pacientes o patient-derived xenografts (PDX) tienen un especial interés en nuestro grupo. Hemos dedicado especial atención a la generación de modelos PDX tanto en rata como en ratón de neuroblastoma, Ewing sarcoma, rhabdomyosarcoma, DSRCT, DIPG, gliomas de alto grado y retinoblastoma. El procesamiento rápido de las muestras desde la sala de operaciones hasta el laboratorio de anatomía patológica y posteriormente al laboratorio experimental todo en menos de 30 minutos facilita enormemente el grado de éxito de la implantación de estos tumores. Modelos que habían sido reportados como especialmente difíciles como los de retinoblastoma o DIPG se han podido desarrollar ampliamente en nuestro laboratorio.

Estos modelos han promovido toda una línea de investigación en farmacología preclínica que dirige el Dr Angel Montero e incluyen estudios in vivo con catéteres de microdiálisis implantados en el tumor del animal. Esta investigación ha sido esponsorizada con becas de la Fundación BBVA (Limited distribution of drugs in the tumor microenvironment in neuroblastoma); el gobierno Español (MCINN. SAF2011-22660); the AECC (preclinical pharmacology in neuroblastoma); de nuestro propio centro (Fundació Sant Joan de Deu) y como no, también de la APU. Se han generado diversos artículos en este campo con el uso de estos modelos como el de Ordoñez JL et al, *Oncotargets* 2015; Taylor KR et al, *Nat Genet.* 2014; Pascual-Pasto G., 2016; Rodríguez-Hernández C, 2016 o con los detalles de la farmacología preclínica como los de Monterrubio C, 2015 and 2016; o Pascual-Pasto G, *Sci Transl Med* 2019.

#### Otros desarrollos para el control local de tumores:

En febrero de 2015 constituimos la compañía spin-off de nuestro grupo CEBIOTEX S.L. para el desarrollo de CEB-01, un sistema de liberación local de fármacos, en este caso SN-38. El proyecto CEB-001 ganó la 6a edición de la convocatoria Bioempreneur XXI en Diciembre de 2013. La membrana "CEB-01", compuesta por nanofibras del polímero PLGA y el fármaco genérico SN-38, ha demostrado una gran actividad antitumoral local administrada sobre el lecho quirúrgico tras resecciones parciales de tumores pediátricos sólidos en animales de

laboratorio (Carles Monterrubio, et al. SN-38-loaded nanofiber matrices for local control of pediatric solid tumors after subtotal resection surgery. *Biomaterials* 2016; 79: 69-78).

En 2015 pudimos completar un desarrollo tecnológico novedoso con gran impacto para el manejo de los pacientes con tumores con gran dificultad para su control con cirugía radical. Desarrollamos modelos 3D con prototipos de tumores que englobaban los grandes vasos en zonas anatómicas de gran dificultad quirúrgica como el retroperitoneo (Krauel L, *World J Surg* 2016). Estos modelos fueron diseñados a partir de los estudios de imagen rutinarios como computed tomography (CT) o magnetic resonance image (MRI) de los pacientes con tumores considerados irresecables. Los prototipos de los modelos 3D ayudaron de manera significativa en muchos aspectos de la planificación quirúrgica y contribuyeron de manera determinante a la resección completa de pacientes con múltiples cirugías fracasadas previas.

#### **Lo más reciente (2020):**

Como colofón del proyecto AECC (2013-2019) hemos podido concluir el estudio más ambicioso sobre los mecanismos de formación del sarcoma de Ewing. En este estudio (actualmente en revisión en *Science Advances*) demostramos como una proteína (Ring1b) del grupo Polycomb (determinante para la maduración embrionaria de las células) determina donde y como se une el gen de fusión del Ewing (EWSR1-FLI1) al DNA. Ring1b parece ser la proteína que ancla EWSR1-FLI1 al DNA en unas regiones que ya conocíamos (repeticiones seriadas de GGAA) para que se transforme en nuevas regiones de control de genes próximos (nuevos enhancers), la manera como EWSR1-FLI1 cambia toda la regulación de la célula y ésta se transforma en tumoral. Pero con unas características muy peculiares: solo se transforma en un entorno muy especial, en células que tienen unas características determinadas y que deben ser muy primigenias (embrionarias). En paralelo hemos completado un trabajo revolucionario en el campo: hemos introducido el gen de fusión en células humanas embrionarias en colaboración con el grupo de medicina regenerativa de Barcelona (Dr Angel Raya) con el objetivo de aprender cómo EWSR1-FLI1 transforma el DNA y su conformación tridimensional (cromatina) en las células humanas más primigenias. Este trabajo (de 5 años) ha permitido generar células con sólo la translocación y que han sido capaces de reproducir el tumor en animales por primera vez sin otras alteraciones acompañantes. En condiciones muy restrictivas y en muy baja frecuencia. Este trabajo ha sido premiado con una Beca de la Marató de TV3 (250.000 €) recientemente que nos permitirá ampliar el estudio a otras translocaciones y a otros sarcomas siguiendo el mismo modelo.

El trabajo está siendo revisado para publicación con el agradecimiento expreso para la APU sin cuyo soporte ninguno de estos 2 trabajos claramente rompedores hubiera sido posible. Estos trabajos serán claves para entender mejor algunas de las características de la enfermedad: porque no ocurre esta enfermedad en otras especies; porque no la podemos reproducir en animales simplemente añadiendo el gen de fusión; porque el gen de fusión no necesita de otras alteraciones (mutaciones) en el DNA para transformar la célula; porque sólo se presenta

en unos tejidos determinados; porque ocurre mayormente en varones; porque ocurre en la pubertad.

Gracias al impulso tomado por el grupo en los últimos 5 años con los resultados a punto de ver la luz en 2 publicaciones de alto impacto, una tesis doctoral completada recientemente (Dra Elisabet Figuerola; Diciembre 2019) y con becas competitivas de alto impacto (Marató y FIS) que están sostenidas con estos trabajos previos, nos planteamos ahora proyecto aún más ambiciosos: utilizar el conocimiento de los mecanismos de como actúa EWSR1-FLi1 para terapia. Esta es la base de los proyectos que ahora estamos realizando: el análisis de inhibidores de AURKB.

### **Conclusión:**

El enorme desarrollo del equipo de laboratorio del grupo HSJD para el estudio de sarcomas no habría sido posible sin el apoyo continuado de la APU. Desde el inicio de nuestra relación en 2013 y del éxito del simposio sobre sarcoma de Ewing organizado con la APU, los avances han sido continuados y significativos. Hemos podido mostrar avances en el conocimiento de los orígenes de esta enfermedad (Inmaculada Hernandez-Muñoz, et al. Oncotarget. 2016; publicación en revisión 2020); así como en generar nuevas posibilidades de tratamiento tanto en el laboratorio como en ensayos clínicos en pacientes (GEIS 21 y 39). Todos estos desarrollos no habrían sido posibles sin el soporte de la APU y así lo hemos reconocido en nuestras publicaciones. La relación de los artículos científicos publicados en estos años por nuestro grupo en relación al estudio de sarcomas se listan a continuación como la prueba más objetiva de la calidad de los estudios realizados.

Agradezco profundamente el soporte incondicional de la APU en la investigación como el único camino posible para mejorar el futuro de nuestros pacientes con sarcomas.

Dr. Jaume Mora

Director científico Pediatric Cancer Center Barcelona (PCCB). HSJD

#### Bibliografía:

1. Brian D. Crompton, Chip Stewart, Amaro Taylor-Weiner, Gabriela Alexa, Kyle C. Kurek, Monica L. Calicchio, Adam Kiezun, Scott L. Carter, Sachet A. Shukla, Swapnil S. Mehta, Aaron R. Thorner, Carmen de Torres, Cinzia Lavarino, Mariona Suñol, Aaron McKenna, Andrey Sivachenko, Kristian Cibulskis, Michael S. Lawrence, Lauren Ambrogio, Daniel Auclair, Ivan I. Rosshandler, Angela Schwarz-Cruz y Celis, Miguel N. Rivera, Carlos Rodriguez-Galindo, Mark D. Fleming, Todd R. Golub, Gad Getz, Jaume Mora, and Kimberly Stegmaier. The Genomic Landscape of Pediatric Ewing Sarcoma. *Cancer Discovery* November 2014 4:1326-1341.
2. Mora J, Modak S, Cheung NK, Meyers P, de Alava E, Kushner B, Magnan H, Tirado OM, Laquaglia ML, Ladanyi M, Juan Rosai. Desmoplastic small round cell tumor 20 years after its discovery. *Future Oncology* 2015; 11.7 (Apr 2015): 1071-1081.
3. Carles Monterrubio, Monica Vila-Ubach, Eva Rodríguez, Romina Glisoni, Cinzia Lavarino, Paula Schaiquevich, Alejandro Sosnik, Jaume Mora, Angel M. Carcaboso. Combined microdialysis-tumor homogenate method for the study of the steady state compartmental distribution of a hydrophobic anticancer drug in animal models with patient-derived xenografts. *Pharm Res* 2015 DOI 10.1007/s11095-015-1671-9
4. Ordóñez JL, Amaral AT, Carcaboso AM, Herrero-Martín D, del Carmen García-Macías M, Sevillano V, Alonso D, Pascual-Pasto G, San-Segundo L, Vila-Ubach M, Rodrigues T, Fraile S, Teodosio C, Mayo-Iscar A, Aracil M, Galmarini CM, Tirado OM, Mora J, de Álava E. PARP inhibitor Olaparib enhances sensitivity of Ewing Sarcoma cells to Trabectedin: An in vitro and in vivo assay. *Oncotarget* 2015. 2015 Aug 7;6(22):18875-90.
5. Jaume Mora, Mariona Suñol, Eva Rodríguez, and Carmen de Torres. Vascular tumors preceding Ewing sarcoma. Clinico-pathological observations. *Sarcoma Res Int.* 2015; 2(3): 1021.
6. Carles Monterrubio, Guillem Pascual-Pasto, Francesc Cano, Monica Vila-Ubach, Alejandro Manzanares, Paula Schaiquevich, Alejandro Sosnik, Jaume Mora, Jose Antonio Tornero, Angel M Carcaboso. SN-38-loaded nanofiber matrices for local control of pediatric solid tumors after subtotal resection surgery. *Biomaterials* 2016; 79: 69-78.
7. Lucas Krauel, Felip Fenollosa, Lucia Rianza, Martin Perez, Xavier Tarrado, Andres Morales, Joan R Goma, and Jaume Mora. Use of 3D prototypes for complex surgical oncologic cases. *World J Surg.* 2016 Apr;40(4):889-94
8. Heinrich Kovar, James Amatruda, Erika Brunet, Florencia Cidre, Enrique De Alava, Uta Dirksen, Wietske van der Ent, Patrick Grohar, Thomas Gruenewald, Lee Helman, Peter Houghton, Kristiina Iljin, Eberhard Korsching, Marc Ladanyi, Elizabeth Lawlor, Stephen Lessnick, Joseph Ludwig, Oscar Martinez Tirado, Paul Meltzer, Markus Metzle, Jaume Mora, Richard Moriggl, Takuro Nakamura, Theodore Papamarkou, Branca Radic Sarikas, Francoise Rédini, Guenther Richter, Claudia Roessig, Keri Schadler, Beat Schaefer, Katia Scotlandi, Nathan Sheffield, Anang Shelat, Ewa Snaar-Jagalska, Paul



- Sorensen, Kimberly Stegmeier, Elizabeth Stewart, Alejandro Sweet-Cordero, Karoly Szuhai, Franck Tirode, Jeffrey Toretsky, Kalliopi Tsafou, Aykut Uren, Andrei Zinovyev, Olivier Delattre. The second European interdisciplinary Ewing sarcoma research summit - A joint effort to deconstructing the multiple layers of a complex disease. *Oncotarget*. 2016 Feb 23;7(8):8613-24.
9. Inmaculada Hernandez-Muñoz, Elisabeth Figuerola, Sara Sanchez-Molina, Eva Rodriguez, Ana Isabel Fernández-Mariño, María Isabel Bahamonde, José M. Fernández-Fernández, Daniel J. García-Domínguez, Lourdes Hontecillas-Prieto, Cinzia Lavarino, Angel M. Carcaboso, Carmen de Torres, Oscar M. Tirado, Enrique de Alava and Jaume Mora. RING1B contributes to Ewing sarcoma by repressing the Nav1.6 sodium channel and modulating the NF- $\kappa$ B pathway, independently of the fusion oncoprotein. *Oncotarget*. 2016 Jul 19;7(29):46283-46300.
  10. Guillem Pascual-Pasto, Nagore G Olaciregui, Monica Vila-Ubach, Eva Rodriguez, Ursula Winter, Mireia Batalla, Jaume Catala, Hector Salvador, Andreu Parareda, Paula Schaiquevich, Mariona Suñol, Jaume Mora, Carmen de Torres, Guillermo L Chantada, Angel M Carcaboso. Preclinical platform of retinoblastoma xenografts recapitulating human disease and molecular markers of dissemination. *Cancer Letters* 380 (2016) 10-19
  11. J. Mora, A. Castañeda, S. Perez-Jaume, A. Lopez-Pousa, E. Maradiegue, C. Valverde, J. Martin-Broto, X. Garcia del Muro, O. Cruz, J. Cruz, J. Martinez-Trufero, J. Maurel, MA. Vaz, E. de Alava, and C. de Torres. GEIS-21: A multicentric Phase II Study of Intensive Chemotherapy including Gemcitabine and Docetaxel for the treatment of Ewing Sarcoma of Children and Adults. A report from the Spanish Sarcoma group (GEIS). *Br J Cancer*. 2017 Sep 5;117(6):767-774. doi: 10.1038/bjc.2017.252
  12. Amanda Balboni Iniguez, Björn Stolte, Emily Jue Wang, Amy Saur Conway, Gabriela Alexe, Neelesh V. Dharia, Nicholas Kwiatkowski, Tinghu Zhang, Brian J. Abraham, Jaume Mora, Peter Kalev, Alan Leggett, Dipanjan Chowdhury, Cyril H. Benes, Richard A. Young, Nathanael S. Gray, Kimberly Stegmaier. EWS/FLI confers tumor cell synthetic lethality to CDK12 inhibition in Ewing sarcoma. *Cancer Cell*. 2018 Feb 12;33(2):202-216
  13. Alexandra Bukchin, Guillem Pascual-Pasto, Maria Cuadrado-Vilanova, Carles Monterrubio, Nagore G. Olaciregui, Monica Vila-Ubach, Laia Ordeix, Jaume Mora, Ángel M. Carcaboso and Alejandro Sosnik. Glucosylated Nanomicelles to Target Glucose-Avid Pediatric Sarcomas. *J Control Release*. 2018 Apr 28;276:59-71.
  14. Silvia Garcia-Monclús, Roser López-Aleman, Juan Huertas-Martinez, Laura Lagares-Tena, Olga Almacellas-Rabaiget, Piedad Alba-Pavón, David Herrero-Martin, Jaume Mora, Enrique de Alava, Santiago Rello-Varona, Paloma H. Giangrande and Oscar M Tirado. The EphA2 receptor is a key player in the metastatic onset of Ewing sarcoma. *Int J Cancer*. 2018 Sep 1;143(5):1188-1201.
  15. Alejandro Manzanares, Camilo A. Restrepo-Perdomo, Gaia Botteri, Helena Castillo-Ecija, Guillem Pascual-Pasto, Francesc Cano, Laura Garcia-Alvarez, Carles Monterrubio, Bonaventura Ruiz, Manuel Vazquez-Carrera, Mariona Suñol, Jaume Mora, Jose A. Tornero, Alejandro Sosnik, and Angel M. Carcaboso. Tissue biocompatibility of SN-38-loaded anticancer nanofiber matrices. *Adv Healthc Mater*. 2018 Aug;7(15):e1800255.

16. Kathleen I. Pishas, Christina D. Drenberg, Cenny Taslim, Emily R. Theisen, Kirsten M. Johnson, Ranajeet S. Saund, Ioana L Pop, Brian D. Crompton, Elizabeth R Lawlor, Franck Tirode, Jaume Mora, Olivier Delattre, Mary C. Beckerle, David F. Callen, Sunil Sharma, and Stephen L. Lessnick. Therapeutic targeting of KDM1A/LSD1 in Ewing sarcoma with SP-2509 engages the endoplasmic reticulum stress response. *Mol Cancer Ther.* 2018 Sep;17(9):1902-1916.
17. Daniel J. García-Domínguez, Lourdes Hontecillas-Prieto, Pablo Rodríguez-Núñez, Guillem Pascual-Pasto, Ángel M. Carcaboso, Rosa García-Mejías, María José Robles, Óscar M. Tirado, Jaume Mora, Enrique de Álava. The combination of epigenetic drugs saha and hci-2509 synergistically inhibits Ews-Flt1 and tumor growth in Ewing sarcoma. *Oncotarget.* 2018 Jul 31;9(59):31397-31410.
18. Guenther LM, Dharia NV, Ross L, Conway A, Robichaud AL, Catlett JL 2nd, Wechsler CS, Frank ES, Goodale A, Church AJ, Tseng YY, Guha R, McKnight CG, Janeway KA, Boehm JS, Mora J, Davis MI, Alexe G, Piccioni F, Stegmaier K. Targeting resistance mechanisms to CDK4/6 inhibitors with an IGF1R inhibitor drug combination strategy. *Clin Cancer Res.* 2019 Feb 15;25(4):1343-1357.
19. Pilar Puerto-Camacho, Ana Teresa Amaral, Salah-Eddine Lamhamedi-Cherradi, Brian A. Menegaz, Helena Castillo-Écija, José Luis Ordóñez, Saioa Domínguez, , Carmen Jordán-Pérez, Juan Díaz-Martin, Laura Romero-Pérez, María López-Álvarez, Gema Civantos-Jubera, María José Robles-Frías, Michele Biscuola, Cristina Ferrer, Jaume Mora, Branko Cuglievan, Keri Schadler, Oliver Seifert, Roland Kontermann, Klaus Pfizenmaier, Laureano Simón, Myriam Fabre, Ángel M Carcaboso, Joseph A. Ludwig, Enrique de Álava. Preclinical Efficacy of Endoglin-targeting antibody-drug conjugates for the treatment of Ewing sarcoma. *Clin Cancer Res.* 2019 Apr 1;25(7):2228-2240.
20. Sara Sánchez-Molina, Elisabet Figuerola, Enrique Blanco, María Sánchez, Soledad Gómez, Cecilia Ballarés, Daniel J. García-Domínguez, Estela Prada, Lourdes Hontecillas-Prieto, Ángel Montero-Carcaboso, Óscar M. Tirado, Enrique de Álava, Inmaculada Hernández-Muñoz, Cinzia Lavarino, Luciano di Croce, and Jaume Mora. RING1B recruits EWSR1-FLI1 and cooperates in the remodelling of chromatin necessary for Ewing sarcoma tumorigenesis. *Science Advances* 2020 (in revision).