



## **MEMORÍA DIVULGATIVA “FONDO PABLO UGARTE PARA EL DESARROLLO DE TERAPIAS AVANZADAS EN SARCOMA DE EWING Y OTROS CÁNCERES INFANTILES”**

El sarcoma de Ewing es un tumor muy agresivo que afecta a niños y adolescentes. A pesar de los intensos tratamientos que se aplican a estos pacientes, el 40% de ellos morirán sin remedio como resultado de la enfermedad. Estas tasas de supervivencia han permanecido estancadas durante los últimos 25 años, por lo que es necesario desarrollar terapias vanguardistas (terapias avanzadas).

Este proyecto propone el desarrollo de una terapia génica para inactivar permanentemente el gen de fusión EWS-FLI1, gen que es característico del sarcoma de Ewing, considerado por todos los expertos como el primer y principal facilitador de que aparezca este tipo de cáncer.

El objetivo del proyecto es demostrar que este desarrollo tecnológico es factible, y así comenzar el desarrollo de una terapia realmente vanguardista y novedosa.

El sarcoma de Ewing es la presencia de variaciones cromosómicas específicas siendo la más frecuente la unión de los genes EWS y FLI1. Un gran número de estudios independientes han demostrado que la fusión de estos genes para crear EWS-FLI1 es absolutamente necesaria para la proliferación de las células tumorales, por lo que la eliminación de la expresión de EWS-FLI1 bloquearía el crecimiento celular y por tanto el crecimiento tumoral. Así, un medicamento dirigido contra la actividad de la proteína EWS-FLI1 debería ser una de las estrategias más efectivas para combatir este tumor. Ya se han desarrollado algunas moléculas capaces de inhibir la actividad de EWS-FLI1, pero su eficacia es baja.

Recientemente, ha surgido una nueva técnica de edición o manipulación de genes que ofrece muchas posibilidades para el tratamiento de enfermedades genéticas. La técnica se basa en el sistema CRISPR / Cas9, un mecanismo natural de defensa de ciertos tipos de bacterias y que permite editar el genoma a voluntad. De esta forma es posible introducir mutaciones, reparar mutaciones existentes, provocar grandes deleciones, reordenamientos cromosómicos o cualquier otra alteración a nivel genético o genómico. Por lo tanto, es una técnica que abre un nuevo mundo en el área de la terapia génica y ofrece un enorme abanico de posibilidades para el tratamiento mediante la reversión de las mutaciones asociadas, particularmente en el campo de las enfermedades hematológicas.



Es poco probable que esta tecnología pueda ser útil para el tratamiento de la mayoría de los cánceres, ya que sería necesario corregir muchísimas mutaciones oncogénicas existentes en la mayoría de los tumores para revertir el fenotipo tumoral ; sin embargo, esta técnica de edición de genes puede ser muy útil en tumores caracterizados por una baja cantidad de mutaciones y particularmente en aquellos caracterizados por la existencia de un único evento oncogénico inicial responsable del desencadenamiento del proceso tumoral como es el caso del sarcoma de Ewing.

En este proyecto se pretende evaluar varias alternativas para desactivar permanentemente el oncogén EWS-FLI1 utilizando el sistema CRSPR/Cas9.