

# MEMORIA PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

## RESUMEN DIVULGATIVO

TITULO DEL PROYECTO	FONDO PABLO UGARTE PARA EL DESARROLLO DE TERAPIAS AVANZADAS EN SARCOMA DE EWING Y OTROS CÁNCERES INFANTILES
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Javier Alonso, Ph. D. Investigador Científico OPIs
CENTRO DE INVESTIGACIÓN	Instituto de Salud Carlos III Instituto de Investigación de Enfermedades Raras Unidad de Tumores Sólidos Infantiles Ctra. Majadahonda-Pozuelo Km 2 28045 Majadahonda, Madrid
FECHA INICIO	Junio 2018
PERIODO	Junio 2018 – Diciembre 2019

### Introducción

El Sarcoma de Ewing es un tipo de cáncer óseo muy agresivo que afecta principalmente a niños y adolescentes. La supervivencia es del 70-80% cuando la enfermedad es localizada, pero desciende por debajo del 30% cuando existe diseminación del tumor en el momento del diagnóstico. Son también frecuentes las recaídas tardías con un resultado normalmente fatal.

Este tipo de tumores se caracterizan por una alteración a nivel genético (una traslocación cromosómica) que provoca la unión de dos genes (EWSR1 y FLI1), dando lugar a una nueva proteína (EWSR1-FLI1) que provoca un incremento en la velocidad con la que las células proliferan y alteraciones en otras funciones celulares que dan como resultado la aparición del tumor.

Los tratamientos actuales, basados en quimioterapia convencional y cirugía, aunque son efectivos en una mayoría de los casos, no son capaces de frenar el desarrollo del tumor en un porcentaje significativo de los mismos. De hecho, en los últimos 20 años no se ha observado un avance significativo en los tratamientos, de ahí que sea necesario el desarrollo de nuevos abordajes terapéuticos innovadores.

Por ello, el objetivo principal de este proyecto es desarrollar nuevas alternativas terapéuticas que persiguen la inactivación/eliminación de la proteína EWSR1-FLI1 que es la alteración molecular causante del tumor. Para ello, utilizaremos una nueva herramienta denominada CRISPR-Cas9, que permite la inactivación dirigida de un gen de interés mediante la introducción de alteraciones genéticas inactivantes. De esta manera, conseguiremos eliminar el gen EWSR1-FLI1 que es clave para la supervivencia de las células tumorales del sarcoma de Ewing.

## Resultados

Siguiendo los objetivos planteados en la memoria, durante el primer año se ha determinado la estrategia óptima para la inactivación de EWSR1-FLI1 mediante la tecnología CRISPR.

De las tres alternativas analizadas, solo una de ellas ha resultado ser suficientemente eficiente. Esta consiste en la inactivación directa de una de las partes de la proteína EWSR1-FLI1, en concreto la correspondiente al gen FLI1. Esto se ha conseguido después de un diseño minucioso de los elementos necesarios para producir la inactivación del gen.

Para demostrarlo se han tenido que desarrollar varios modelos celulares en diferentes condiciones experimentales. Estos modelos, además de ayudarnos a definir las mejores condiciones para inactivar EWSR1-FLI1 también han sido útiles para determinar las consecuencias de esta inactivación.

Así, hemos podido comprobar que la inactivación de EWSR1-FLI1 produce una disminución dramática de la proliferación celular, y por tanto hemos observado los efectos que eran de esperar tras la inactivación de EWSR1-FLI1.

Una vez caracterizadas las mejores condiciones experimentales para llevar a cabo la inactivación de EWSR1-FLI1, empezaremos a desarrollar durante la siguiente anualidad los elementos necesarios para probar esta posible terapia en animales de experimentación, tal y como se establecía en el objetivo 2 de la memoria.