



MINISTERIO  
DE ECONOMIA  
Y COMPETITIVIDAD



Instituto de Investigación de Enfermedades Raras  
Unidad de Tumores Sólidos Infantiles

Estimado Mariano

En primer lugar quiero agradecerle de manera muy afectuosa el tiempo que nos dedicasteis en la reunión que hace ya varias semanas mantuvimos en el Instituto de Salud Carlos III en Majadahonda. Para mi colaboradora y para mí fue un verdadero placer poder explicaros los trabajos de investigación en cáncer infantil que hemos venido desarrollando durante los últimos diez años, fundamentalmente en retinoblastoma y sarcoma de Ewing, en estrecha colaboración con los miembros de la Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica (SEHOP) implicados en los correspondientes protocolos clínicos de tratamiento.

Tal y como quedamos al final de la mencionada reunión, he escrito un pequeño documento, donde os describo de forma muy breve, y espero que de manera clara y concisa, nuestras principales inquietudes en relación a la investigación en sarcoma de Ewing y las necesidades que deberíamos cubrir para poder continuar con esas líneas de investigación. Como espero hayamos sabido transmitirte, nuestro principal interés es la identificación de nuevas terapias para el cáncer infantil, y estamos convencidos que solo a través de un conocimiento más profundo de la biología molecular de cada tumor, seremos capaces de conseguirlo.

Por favor, no dudes en contactar conmigo si necesitas cualquier aclaración sobre la propuesta que os formulo o cualquier otro aspecto que consideres oportuno

Recibe un afectuoso saludo y por favor hazlo extenso al resto de tus colaboradores.

**Javier Alonso**  
Jefe de Área de Genética Humana  
Unidad de Tumores Sólidos Infantiles  
Instituto de Investigación de Enfermedades Raras  
Instituto de Salud Carlos III

## Breve resumen del proyecto de investigación

### Objetivo

Uno de los objetivos principales de nuestro grupo de investigación es la identificación de nuevas dianas moleculares que puedan conducir al desarrollo de terapias más eficaces contra el sarcoma de Ewing

### Introducción y justificación científica

El sarcoma de Ewing es un tumor muy agresivo, caracterizado desde un punto de vista molecular por la presencia de una traslocación cromosómica, un tipo de alteración genética que fusiona dos cromosomas. Esta traslocación da lugar a la aparición de una nueva proteína que está formada por la fusión de dos genes que se encuentran en cromosomas separados. A esta nueva proteína la llamamos EWS/FLI1, porque está formada por la fusión de los genes EWS y FLI1. Esta nueva proteína EWS/FLI1 solo se encuentra en los sarcomas de Ewing.

La gran mayoría de los científicos que trabajamos en sarcoma de Ewing pensamos que EWS/FLI1 es la pieza clave en el desarrollo de este tumor. Tal es así, que si pudiéramos atacar directamente a EWS/FLI1 es muy probable que fuéramos capaces de matar todas las células del tumor. Sin embargo, EWS/FLI1 es lo que se denomina un regulador de la expresión génica, es decir, una proteína que regula la expresión de otros muchos genes, y desafortunadamente este tipo de proteínas son difíciles de atacar con fármacos.

Por eso, uno de los caminos más prometedores para la identificación de nuevas terapias en el sarcoma de Ewing es el estudio de los genes que son regulados por EWS/FLI1 en las células tumorales. Algunos de estos genes regulados por EWS/FLI1 pueden ser esenciales para el desarrollo del sarcoma de Ewing, lo que abriría la puerta al desarrollo de nuevas terapias.

En los últimos años nuestro grupo ha identificado una proteína, cuyo nombre científico es lisil oxidasa, o en forma abreviada, LOX, que creemos puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de los tumores de Ewing. Esta proteína, LOX, es indetectable en los sarcomas de Ewing, ya que EWS/FLI1 impide precisamente su expresión. Lo más interesante de nuestras investigaciones es que si expresamos un fragmento de LOX en las células de Ewing, impedimos el crecimiento del tumor en ratones. En otras palabras, LOX podría ser una nueva estrategia antitumoral contra el sarcoma de Ewing.

Pero antes de valorar la verdadera utilidad terapéutica de LOX, es necesario continuar con las investigaciones en el laboratorio. A continuación se enumeran solo algunos de las cuestiones a las que sería necesario dar respuesta:

- Es necesario identificar la región más pequeña de LOX donde reside la capacidad antitumoral. Esto nos permitiría a la larga diseñar un fármaco más pequeño y eficaz.
- Sería de gran ayuda estudiar el efecto antitumoral de LOX en combinación con los fármacos convencionales, con vistas a su utilización en futuros ensayos clínicos.
- Es también muy importante conocer el mecanismo molecular de acción de LOX. Esto nos puede ayudar a conocer mejor a nuestro enemigo e identificar sus puntos más débiles.



MINISTERIO  
DE ECONOMIA  
Y COMPETITIVIDAD



Instituto de Investigación de Enfermedades Raras  
Unidad de Tumores Sólidos Infantiles

### Coste del proyecto

La continuidad de este proyecto depende de la obtención de financiación para contratar a un titulado superior durante los próximos tres años. Sin esta financiación, no será posible continuar con este proyecto.

Actualmente tenemos cubierto el primer año de un contrato en prácticas de una investigadora con categoría de titulado superior, pero carecemos de financiación para su segundo año de contrato y los dos siguientes. El coste del segundo año del contrato en prácticas es de aproximadamente 28.500 euros/año (salario del trabajador más cuota patronal de la seguridad social). Dada nuestra condición de organismo público de investigación, y la imposibilidad de endeudamiento, es necesario que esta cantidad sea transferida al ISCIII en un solo pago inicial para poder formalizar el contrato. Una vez realizado este primer ingreso, que cubriría el segundo año de contrato en su totalidad, las aportaciones adicionales para cubrir los dos años siguientes (aproximadamente 30.000 euros/año) podrían ser hechas efectivas con la periodicidad más adecuada a juicio de la APU.