



## RESUMEN ANUAL DE ACTIVIDADES DE EQUIPOS DE INVESTIGACIÓN APOYADOS POR LA APU

**CENTRO DE INVESTIGACIÓN:** Unidad de Tumores Sólidos Infantiles. Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III

**AÑO:** 2017

**NOMBRE DEL PROYECTO:** Fondo Pablo Ugarte para la Investigación en Sarcoma de Ewing

**BREVE DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS DEL AÑO (no más de cinco o seis líneas):**

Durante el año 2017 nuestras investigaciones se han centrado en el estudio del microentorno tumoral en el sarcoma de Ewing. En particular, se han desarrollado varios modelos animales que intentan simular el microambiente del sarcoma de Ewing y se han realizado diferentes experimentos para caracterizar el perfil de expresión génica en cada una de las situaciones experimentales. Gracias a este abordaje hemos identificado una serie de genes que podrían ser importantes para el desarrollo y progresión del sarcoma de Ewing.

## RESUMEN ANUAL DE ACTIVIDADES DE EQUIPOS DE INVESTIGACIÓN APOYADOS POR LA APU

Para contestar solo SI, NO o un número, y en su caso comentarios. Son 5 tablas.

### 1. SOBRE LAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

PREGUNTA	NÚMERO SI/NO	comentarios
Líneas de investigación apoyadas por la APU	1	Sarcoma de Ewing: Identificación de genes diana de EWS-FLI1. Papel del microentorno tumoral.
Número de líneas de investigación no apoyadas por la APU que se han cerrado por falta de fondos.	1	En marzo de 2018 se cerrará una línea de investigación de estudios genéticos (medicina personalizada) por falta de fondos.
Número de líneas de investigación cerradas que requerirían apoyo para continuar.	2	Más que líneas cerradas, me refiero aquí a nuevas líneas con resultados preliminares que necesitarían apoyo financiero para continuar 1) Desarrollo de una terapia vanguardista en sarcoma de Ewing 2) Cribado molecular para la identificación de nuevas dianas.
Numero de Objetivos parciales concretos conseguidos de acuerdo a los convenios	2	1) Desarrollo de varios modelos animales 2) Identificación de nuevos genes diana EWS-FLI1
Resultados obtenidos, tanto esperados como no esperados		Se han desarrollado varios modelos animales que simulan el

## RESUMEN ANUAL DE ACTIVIDADES DE EQUIPOS DE INVESTIGACIÓN APOYADOS POR LA APU

		microambiente en el que se desarrolla el sarcoma de Ewing. Se han identificado varios genes implicados en la organización del microambiente, potencialmente implicados en el desarrollo y progresión del tumor
Objetivos para el nuevo año.	1	1) Analizar el papel funcional de los nuevos genes diana identificados en el desarrollo del sarcoma de Ewing
¿Se han obtenido conclusiones positivas?	SI	Se han identificado nuevos actores no estudiados previamente
En general, ¿está satisfecho con la marcha del proyecto?	SI	

### Comentarios sobre las líneas de investigación

Las investigaciones que se han llevado a cabo durante el último año nos han permitido descubrir nuevos actores implicados en la patogénesis del sarcoma de Ewing. Los resultados obtenidos hasta el momento son muy interesantes y nos están permitiendo identificar un nuevo grupo de proteínas implicadas en el desarrollo del tumor y que no habían sido estudiadas hasta el momento en este tipo de cáncer.

Por otro lado hemos iniciado experimentos preliminares en dos nuevos proyectos relacionados con el sarcoma de Ewing. Uno encaminado a desarrollar una terapia vanguardista y el otro enfocado a identificar nuevos actores utilizando técnicas modernas de cribado genético. Los resultados preliminares son esperanzadores pero para desarrollar estos proyectos con garantías se necesitaría más financiación, principalmente para la contratación de personal.

## RESUMEN ANUAL DE ACTIVIDADES DE EQUIPOS DE INVESTIGACIÓN APOYADOS POR LA APU

### 2. SOBRE EL RECURSO ECONÓMICO.

PREGUNTA	NÚMERO SI/NO	comentarios
Cantidad en euros donada por la APU al proyecto	4.250	
Cantidad utilizada en personal	70%	
Cantidad utilizada en material	30%	
¿Tiene salida todo el recurso económico?	SI	
¿Es necesario mayor recurso?	NO	No para el proyecto en curso
¿Más recurso económico implicaría mejor investigación?	SI	Se podrían iniciar nuevos proyectos
¿La investigación deriva en mejores precios en los tratamientos de los ensayos?		No aplica
En general, ¿está satisfecho con la cantidad aportada por la APU al proyecto?	SI	
¿Cree que hay algún otro proyecto que la APU podría financiar, teniendo en cuenta la forma de financiar y las cantidades que la APU aporta?	SI	1) Desarrollo de una terapia vanguardista en sarcoma de Ewing 2) Cribado molecular para la identificación de nuevas dianas.

#### Comentarios sobre el recurso económico

Las cantidades donadas son suficientes para el desarrollo del proyecto en curso. Sin embargo, sería necesario obtener financiación adicional para desarrollar los dos nuevos proyectos propuestos.

## RESUMEN ANUAL DE ACTIVIDADES DE EQUIPOS DE INVESTIGACIÓN APOYADOS POR LA APU

### 3. SOBRE EL PERSONAL DE LOS EQUIPOS.

PREGUNTA	NÚMERO SI/NO	comentarios
¿Es suficiente el personal actual que forma el equipo?	NO	Se necesita personal con cierta estabilidad para garantizar la actividad del laboratorio a partir del próximo año
¿Cuántas personas están contratadas subvencionadas por la APU?	2	1 estudiante predoctoral y 1 técnico de laboratorio
¿Es necesario la renovación/contratación de personal?	SI	Si, a largo plazo. Los contratos actuales terminan el 31/12/2019 y tras esa fecha el laboratorio no dispondrá de ningún personal
¿Más personal implica mejor investigación?	SI	
Número de cursos efectuados durante el año.	6	Nos referimos aquí a la asistencia a congresos (presentación de resultados y conferencias)
¿Es necesaria la realización de cursos?	SI	En concreto asistencia a congresos
En general, ¿está satisfecho con la cantidad y calidad del personal del proyecto?	SI	

#### Comentarios sobre el personal.

En enero de 2018 el laboratorio contaba con el siguiente personal (se indica entre paréntesis la fuente de financiación y la fecha de terminación de los contratos):

- Postdoctoral (Fundación Sonrisa de Alex) (31/04/2018)



## RESUMEN ANUAL DE ACTIVIDADES DE EQUIPOS DE INVESTIGACIÓN APOYADOS POR LA APU

- Predoctoral (APU) (31/12/2019)
- Técnico de laboratorio (APU) (31/12/2019)
- Técnico de laboratorio (Instituto de Salud Carlos III) (31/07/2018)
- Técnico de laboratorio (Instituto de Salud Carlos III) (31/12/2019)

Como se puede observar, el laboratorio cuenta en estos momentos con cinco personas.

Dos de estas personas finalizarán su contrato en los primeros meses de 2018. Especialmente significativa es la terminación del contrato en abril del 2018 del investigador postdoctoral, que nos impedirá seguir con el proyecto de estudios genéticos que estábamos llevando a cabo para varios hospitales infantiles (70 casos estudiados hasta el momento)

El personal restante (1 investigador predoctoral y 2 técnicos de laboratorio) finalizará sus contratos el 31/12/2019 sin posibilidad de renovación, por lo que a partir de ese momento el laboratorio no dispondrá de personal. Es necesario por tanto, anticiparse a esta situación para poder mantener al menos 1 investigador predoctoral y 1 técnico de laboratorio.

## RESUMEN ANUAL DE ACTIVIDADES DE EQUIPOS DE INVESTIGACIÓN APOYADOS POR LA APU

### 4. SOBRE LA UTILIZACIÓN PRÁCTICA DE LOS ESTUDIOS.

PREGUNTA	NÚMERO SI/NO	comentarios
Número de pacientes que se han beneficiado del proyecto		No aplica ya que el proyecto no es un ensayo clínico
Incremento / decremento de pacientes respecto al año anterior		No aplica
Se han desarrollado nuevos Elementos, pruebas o herramientas para diagnóstico		Los resultados generados en los últimos años nos han permitido demostrar que la ruta del factor de crecimiento FGF es importante para el desarrollo del sarcoma de Ewing. Esto abre la posibilidad al empleo de antagonistas de FGF en sarcoma de Ewing.
¿Se obtienen mejoras en el diagnóstico precoz de la enfermedad?		No aplica
Variación en el precio del diagnóstico gracias a la investigación		No aplica
Mejoras en tratamientos		No aplica
¿Se han modificado tratamientos en base a los resultados?		Se ha presentado un proyecto de ensayo clínico a la compañía Eisai para desarrollar un nuevo protocolo de tratamiento para el sarcoma de Ewing en recaída con un fármaco anti-FGFR, basándonos en los resultados de

## RESUMEN ANUAL DE ACTIVIDADES DE EQUIPOS DE INVESTIGACIÓN APOYADOS POR LA APU

		nuestros estudios de investigación
¿Han sido efectivos los cambios de tratamiento?		No aplica
¿Se realizan ensayos clínicos?		Estamos a la espera de la respuesta de Eisai para iniciar un ensayo clínico
Incremento respecto al año anterior		No aplica
¿Se ha incrementado la esperanza de vida de los pacientes con este proyecto?		No aplica
En general, ¿está satisfecho con la utilidad práctica del proyecto?	SI	Hemos contribuido a identificar una nueva diana terapéutica para el sarcoma de Ewing

### Comentarios sobre la utilización práctica de los estudios.

Uno de los resultados más interesantes del proyecto fue el descubrimiento de que el factor de crecimiento FGF resultaba fundamental para la proliferación de las células de sarcoma de Ewing. Esto abría la posibilidad al uso de fármacos dirigidos contra los receptores del FGF que ya estaban disponibles en el mercado para el tratamiento de determinados cánceres en el adulto. Durante el año 2017 se ha hecho una propuesta de ensayo clínico a una de las farmacéuticas que disponen de uno de estos fármacos (Eisai), encontrándonos en estos momentos a la espera de una respuesta.



### 5. SOBRE LOS RESULTADOS.

PREGUNTA	NÚMERO SI/NO	comentarios
Número de publicaciones editadas	0	
Número de artículos publicados	10	
Relaciones con otros equipos nacionales o internacionales	SI	- A. Gonzalez-Neira (CNIO) - O. Fdez-Capetillo (CNIO) - H. Kovar (Austria) - O. Delattre (Francia)
Patentes obtenidas	0	
Críticas publicadas a los trabajos	0	
En general, ¿está satisfecho con los resultados del proyecto?	SI	
¿Estaría dispuesto a compartir resultados positivos que ayuden a niños con otros equipos de la APU con la debida confidencialidad?	SI	

### Comentarios sobre los resultados.

#### Artículos

1. Ruiz-Pinto S, Pita G, Patiño-García A, Alonso J, Pérez-Martínez A, Cartón AJ, Gutiérrez-Larraya F, Alonso MR, Barnes DR, Dennis J, Michailidou K, Gómez-Santos C, Thomson DJ, Easton DF, Benítez J, González-Neira A. Exome array analysis identifies GPR35 as a novel susceptibility gene for anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Pharmacogenet Genomics*. (2017) 27(12):445-453. doi: 10.1097/FPC.0000000000000309. IF (2016): 2.184, Q2 (100/166) (Genetics & heredity) PMID: 28961156

2. Ruiz-Pinto S, Pita G, Martín M, Alonso-Gordo T, Barnes DR, Alonso MR, Herraiz B, García-Miguel P, Alonso J, Pérez-Martínez A, Cartón AJ, Gutiérrez-Larraya F, García-Sáenz JA, Benítez J, Easton DF, Patiño-García A, González-Neira A.

Exome array analysis identifies ETFB as a novel susceptibility gene for anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer patients.

Breast Cancer Res Treat. (2017) doi: 10.1007/s10549-017-4497-9.

IF (2016): 3.626, Q2 (82/217) (Oncology)

PMID: 28913729

3. Berdasco M, Gómez A, Rubio MJ, Català-Mora J, Zanón-Moreno V, Lopez M, Hernández C, Yoshida S, Nakama T, Ishikawa K, Ishibashi T, Boubekeur AM, Louhibi L, Pujana MA, Sayols S, Setien F, Corella D, de Torres C, Parareda A, Mora J, Zhao L, Zhang K, Leonart ME, Alonso J, Simó R, Caminal JM, Esteller M.

DNA Methylomes Reveal Biological Networks Involved in Human Eye Development, Functions and Associated Disorders.

Sci Rep. (2017) 7(1):11762. doi: 10.1038/s41598-017-12084-1.

IF (2016): 4.259, Q1 (10/64) (Multidisciplinary Sciences)

PMID: 28924151

4. Katschnig A.M., Kauer M.O., Schwentner R., Tomazou E., Mutz C.N., Linder M., Sibilia M., Alonso J., Aryee D.N.T., Kovar H.

EWS-FLI1 perturbs MRTFB/YAP-1/TEAD target gene regulation inhibiting cytoskeletal auto-regulatory feedback in Ewing sarcoma.

Oncogene (2017) doi: 10.1038/onc.2017.202

IF (2016): 7.519, D1 (24/217) (Oncology)

PMID: 28671673

5. Mutz C.N., Schwentner R., Aryee D.N.T., Bouchard E.D.J., Mejia E.M., Hatch G.M., Kauer M.O., Katsching A.M., Ban J., Garten A., Alonso J., Banerji V., Kovar H.

EWS-FLI1 confers exquisite sensitivity to NAMPT inhibition in Ewing sarcoma cells.

Oncotarget (2017) 8(15):24679-24693

IF (2016): 5.168, Q1 (44/217) (Oncology)

PMID: 28160567

6. Schwentner R., Herrero-Martín D., Kauer M.O., Mutz C.N., Katschnig A.M., Sienski G., Alonso J., Aryee D.N., Kovar H.

The role of miR-17-92 in the miRegulatory landscape of Ewing sarcoma

Oncotarget (2017) 8(7):10980-10993

IF (2016): 5.168, Q1 (44/217) (Oncology)

PMID: 28030800

7. Cidre-Aranaz F, Grünewald TG, Surdez D, García-García L, Carlos Lázaro J, Kirchner T, González-González L, Sastre A, García-Miguel P, López-Pérez SE, Monzón S, Delattre O, Alonso J.

EWS-FLI1-mediated suppression of the RAS-antagonist Sprouty 1 (SPRY1) confers aggressiveness to Ewing sarcoma.

Oncogene (2017) 36(6):766-776. doi: 10.1038/onc.2016.244.

IF (2016): 7.519, D1 (24/217) (Oncology)

PMID: 27375017

8. He T., Surdez D., Rantala JK., Haapa-Paananen S., Ban J., Kauer M., Tomazou E., Fey V., Alonso J., Kovar H., Delattre O., Iljin K.

High-throughput RNAi screen in Ewing sarcoma cells identifies Leucine rich repeats and WD repeat Domain containing 1 (LRWD1) as a regulator of EWS-FLI1 driven cell viability

Gene (2017) 596:137-146.

IF (2016): 2.415, Q3 (89/166) (Genetics and Heredity)

PMID 27760381

9. Huertas-Martinez J., Court F., Rello-Varona S., Herrero Martin D., Almacellas-Rabaiget O., Sáinz-Jaspeado M., García-Monclús S., Lagares-Tena L., Buj R., Hontecillas-Prieto L., Sastre A., Azorin D., Sanjuan X., López-Alemaný R., Moran S., Roma J., Gallego S., Mora J., García del Muro X., Giangrande P.H., Peinado M.A., Alonso J., de Alava E., Monk D., Esteller M., Tirado O.M.

DNA methylation profiling identifies PTRF/Cavin-1 as a novel tumor suppressor in Ewing sarcoma when co-expressed with Caveolin-1.

Cancer Letter (2017) 386:196-207

doi: 10.1016/j.canlet.2016.11.020

IF (2016): 6.375, Q1 (25/217) (Oncology)

PMID 27894957

10. Bardón-Cancho E.J., Haro-Díaz A., Alonso-García de la Rosa J., Huerta-Aragonés J., García-Morín M., González-Martínez F., Garrido-Colino C.

DICER1 mutation and tumors associated with a familial tumor predisposition syndrome: practical considerations.

Familial Cancer (2017) 16:291-294

doi 10.1007/s10689-016-9949-6

IF (2016): 1.660, Q3 (177/217) (Oncology)

PMID 27830405

### **Presentaciones en congresos**

Autores: González-González L., Estévez-Vázquez O., Robledo C., García-García L., Cervera Saint T., Rodríguez-Martín C., Santamaría A., Gambera S., García-Castro J., Alonso J.

Título: Gene expression profile regulated by EWS-FLI1 in-vivo vs in-vitro

Nombre del congreso: PhDay CNIC

Entidad organizadora: CNIC

Ciudad de realización: Madrid

País de realización: España

Fecha de realización: 24/11/2017

Autores: González-González L., Cidre-Aranaz F., García-García L., Madrazo E., Robledo C., Cervera ST., Gambera S., Rodríguez-Martín C., García-Castro J., Alonso J.

Título: Murine animal models of Ewing Sarcoma: role of the microenvironment

Nombre del congreso: EACR-AACR-SIC Special Conference 2017: The Challenges of Optimizing Immuno- and Targeted Therapies: From Cancer Biology to the Clinic

Entidad organizadora: American Association for Cancer Research

Ciudad de realización: Florencia

País de realización: Italia

Fecha de realización: 24/06/2017 – 27/06/2017

Autores: Robledo-Montero C., Rodríguez-Martín C., Gómez-Mariano G., Sastre A., Pozo-Kreiling J.J., Mata C., Huerta J., Ramírez M., Azorín D., Alonso J.

Título: Implementation of a precision medicine program in pediatric oncology.

Nombre del congreso: EACR-AACR-SIC Special Conference 2017: The Challenges of Optimizing Immuno- and Targeted Therapies: From Cancer Biology to the Clinic

Entidad organizadora: American Association for Cancer Research

Ciudad de realización: Florencia

País de realización: Italia

C / Miguel Corral Aragón nº 12, Portal G, 1ºD Colmenar Viejo 28770 Madrid

Teléfonos: 616283255 / 636947253 / 659403323

Correo electrónico: [info@asociacionpablougarte.es](mailto:info@asociacionpablougarte.es) - [asociacionpablougarte@gmail.com](mailto:asociacionpablougarte@gmail.com)



# RESUMEN ANUAL DE ACTIVIDADES DE EQUIPOS DE INVESTIGACIÓN APOYADOS POR LA APU

Fecha de realización: 24/06/2017 – 27/06/2017

Autores: Robledo-Montero C., Rodríguez-Martín C., Gómez-Mariano G., Sastre A., Pozo-Kreilinger J.J., Mata C., Huerta J., Ramírez M., Azorín D., Alonso J.

Título: Implementación de un programa de medicina de precisión en oncología pediátrica. Resultado de un estudio piloto

Nombre del congreso: I Congreso Interdisciplinar de Genética Humana

Entidad organizadora: Asociación Española de Genética Humana

Ciudad de realización: Madrid

País de realización: España

Fecha de realización: 26/04/2017 – 28/04/2017

Autores: Gonzalez-Murillo A., Sánchez-Valdepeñas C., Robledo C., Castillo A., Abad L., Hernandez-Marques C., Ruano D., Madero L., Alonso J., Ramirez M.

Título: A bilineal acute lymphoblastic leukemia originating at a common lymphoid progenitor

Nombre del congreso: 22nd Congress of the European Hematology Association

Entidad organizadora: European Hematology Association

Ciudad de realización: Madrid

País de realización: España

Fecha de realización: 22/06/2017 – 25/06/2017

## **Conferencias Invitadas**

Papel de la secuenciación masiva y de la biopsia líquida en el diagnóstico de los tumores sólidos infantiles

X congreso nacional de la SEHOP

Madrid, 25-27 de mayo 2017

Genética Humana, ¿está el cáncer programado?

Sarcomas musculo esqueléticos. Abordaje multidisciplinar

Valencia, 26 de enero 2017