



MEMORIA DE RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN (PRIMERA ANUALIDAD)

TÍTULO DEL PROYECTO

ESTUDIO DE LOS MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS EN LA PROGRESIÓN DEL SARCOMA DE EWING Y EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD METASTÁSICA

Investigador principal: Javier Alonso (Investigador Científico del Instituto de Salud Carlos III)

Lugar de realización: Unidad de Tumores Sólidos Infantiles. Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III (<https://www.isciii.es/>).

INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Ewing es un tumor muy agresivo que afecta a niños y adolescentes. La supervivencia es del 70-80% cuando la enfermedad es localizada, pero el pronóstico es mucho peor en aquellos pacientes en los que el tumor se encuentra ya diseminado (metástasis) en el momento del diagnóstico. En estos casos, más del 70% de los niños/as y adolescentes afectados fallecerán a causa de la enfermedad. Aunque en los últimos 20 años se ha avanzado bastante en el estudio de las bases moleculares que subyacen al desarrollo de este cáncer infantil, desafortunadamente, esto no se ha traducido hasta el momento en el desarrollo de tratamientos más eficaces, particularmente para el subgrupo de pacientes con enfermedad metastásica y peor pronóstico. En consecuencia, es absolutamente necesario seguir profundizando en las bases moleculares que permitan explicar la resistencia de algunos tumores a los tratamientos convencionales e identificar los mecanismos implicados en la diseminación de las células tumorales. Con este proyecto se pretende precisamente descifrar los mecanismos y actores claves implicados en los procesos de diseminación de las células tumorales y de esta manera identificar dianas moleculares susceptibles del desarrollo de nuevas terapias.

OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

El proyecto se estructura en tres objetivos fundamentales:

Objetivo 1 (años 1-2). Caracterizar los principales genes que definen el perfil de las células de sarcoma de Ewing con mayor capacidad metastásica.

Objetivo 2 (años 2-4). Evaluar en modelos preclínicos la capacidad de estos genes para desarrollar metástasis y finalmente.

Objetivo 3 (años 3-5). Evaluar abordajes terapéuticos que interfieran con la actividad de los “genes metastásicos” identificados y caracterizados en los objetivos anteriores.

El objetivo final es identificar una estrategia terapéutica que pueda reducir la aparición de metástasis.

RESULTADOS

Durante esta **primera anualidad** del proyecto (agosto 2019-julio 2019) nos hemos centrado en el desarrollo del **objetivo 1** de acuerdo con el plan de trabajo establecido. En concreto se han llevado a cabo los siguientes estudios:

- Utilizando como sistema modelo las células de sarcoma de Ewing A673 hemos identificado un grupo de genes relacionados con migración celular y que se expresan a elevados niveles en células con capacidad metastásica. Una revisión más detallada de este grupo de genes nos ha permitido identificar un gen particularmente relevante en los procesos de diseminación tumoral que hemos decidido estudiar más en detalle.
- Para estudiar más en detalle el papel de este gen se ha desarrollado mediante ingeniería genética una línea celular de sarcoma de Ewing que sobreexpresa de manera controlada el gen en cuestión. Esto nos ha permitido estudiar en detalle las funciones de este gen en las capacidades metastásicas de las células de sarcoma de Ewing.
- Para determinar la capacidad metastásica de las células tumorales se utilizan diferentes ensayos de laboratorio. Los experimentos que hemos realizado hasta el momento indican que la inducción de este gen incrementa significativamente la capacidad metastásica de las células de sarcoma de Ewing, en concreto hemos observado objetivamente una mayor capacidad de la migración celular, lo que estaría de acuerdo con que este gen puede desempeñar un papel importante en la diseminación de las células tumorales. Se han estudiado también como otros factores afectan a la capacidad de migración de las células.

PLAN DE TRABAJO PARA LA SIGUIENTE ANUALIDAD

Durante la segunda anualidad del proyecto se realizarán los siguientes estudios:

- Se terminarán los estudios encaminados a caracterizar las células de sarcoma de Ewing que sobreexpresan nuestro gen de interés, mediante la realización de experimentos complementarios y la generación de nuevas líneas celulares. La caracterización de estos modelos

celulares nos permitirá tener una visión en detalle del papel de nuestro gen de interés en el desarrollo del sarcoma de Ewing.

- Se realizarán estudios preclínicos con los modelos celulares generados, con el objeto de caracterizar la función de nuestro gen de interés en un contexto más cercano a la biología del sarcoma de Ewing.
- Se evaluará el papel de inhibidores farmacológicos como estrategia terapéutica. Existen una serie de compuestos ya creados por la industria farmacéutica que son capaces de inhibir la actividad de nuestro gen de interés. Durante la segunda anualidad se iniciarán experimentos con estas moléculas para así determinar si estas moléculas presentan potencial terapéutico, como un primer paso al desarrollo de futuro de ensayos clínicos.

NOTA SOBRE EL IMPACTO DE LA PANDEMIA COVID 19

La situación generada por la pandemia en España ha supuesto un freno temporal a las actividades de investigación. Pero se ha trabajado y se sigue trabajando incansablemente para sacar adelante de la manera más eficiente todos los ensayos planteados, y de esta manera continuar descifrando los mecanismos y actores que intervienen en el desarrollo del sarcoma de Ewing y su progresión metastásica. Nuestro grupo de investigación está especialmente comprometido e ilusionado con el desarrollo de este proyecto que esperamos a medio plazo pueda permitirnos identificar nuevas dianas terapéuticas que a la postre redunden en tratamientos más eficaces para los pacientes con sarcoma de Ewing.