



# MEMORIA

## 25.º RETORNO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN CÁNCER

### **DESENMASCARANDO LA CÉLULA DE ORIGEN DEL SARCOMA DE EWING: UN PROCESO DE TRANSFORMACIÓN SECUENCIAL QUE PRECISA DE UNA PRIMERA ALTERACIÓN GENÉTICA PRENATAL Y UN CONTEXTO EPIGENÉTICO POSNATAL**

**Dr. Jaume Mora Graupera**

Hospital Sant Joan de Déu –

FSJD Fundació per a la Recerca i la Docència Sant Joan de Déu

**Dra. Inmaculada Hernández Muñoz**

IMIM Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques

## 1. Resumen

La familia de tumores del sarcoma de Ewing (ESFT) es un conjunto de neoplasias que afectan prioritariamente a los adolescentes y que se caracterizan por el reordenamiento de los genes EWSR1/ETS, que se transforman en oncogén. La expresión ectópica de EWSR1/ETS solo se tolera en células madre embrionarias y mesenquimales (huESC y huMSC) que, a pesar de adoptar el transcriptoma de los ESFT, carecen de capacidad tumorigénica. La tumorigénesis inducida por EWSR1/ETS necesita o bien un contexto genético específico o bien un estado epigenético que permita una reprogramación suficiente para ser tumorigénicas. La naturaleza de estas precondiciones puede ser intrínseca (estado de diferenciación) o extrínseca (señales del ambiente). Nuestros resultados indican que el oncogén de fusión es la única alteración genética necesaria para los ESFT cuando se expresan en el contexto de diferenciación prenatal adecuado y se estimulan en condiciones de pubertad. El objetivo del proyecto era estudiar la introducción del oncogén responsable del sarcoma de Ewing en células totipotenciales embrionarias humanas y describir las alteraciones inducidas a todos los niveles, incluyendo la capacidad de maduración en las diversas capas embrionarias, la capacidad de inmortalizar algún tipo de células embrionarias, la capacidad de generar tumores en modelos animales y las características epigenéticas y de remodelación de la cromatina.

## 2. Resultados

El estudio se ha realizado con éxito y revela que, efectivamente, las células embrionarias humanas son capaces de tolerar el oncogén y diferenciar en las 3 capas embrionarias. En el estudio se describen alteraciones moderadas en la arquitectura de la célula mesenquimal que ha incorporado el oncogén y cómo estas células no se inmortalizan. La capacidad de las células para tolerar el oncogén y no inmortalizarse es en sí misma una gran sorpresa. Es más, cuando estas células infectadas con el oncogén se inyectan en animales inmunodeprimidos les cuesta mucho generar tumores. Algunos de los factores que aumentan la capacidad de estas células para generar tumores *in vivo* incluyen el grado de inmunosupresión de la estirpe murina utilizada y el sexo del animal, ya que los machos son más susceptibles de desarrollar tumores. Experimentos subsiguientes más sofisticados derivados del estudio aquí

presentado demuestran que, si los niveles del oncogén se elevan mediante reinfecciones en las células que ya tienen el oncogén incorporado, la capacidad de generar tumores en los animales se incrementa de manera muy significativa.

### **3. Relevancia y posibles implicaciones futuras**

El modelo desarrollado nos permite estudiar cualquier tumor embrionario derivado de translocaciones oncogénicas. Como en el modelo del sarcoma de Ewing, hemos incluido otras translocaciones (CIC-DUX, EWS-ERG...) tanto de sarcomas como de leucemias o tumores del sistema nervioso central.

Los resultados del estudio nos confirman en sarcomas el modelo del *double hit* desarrollado por Mel Greaves en leucemia, en el que la primera alteración (genética) ocurre durante el período prenatal, durante el desarrollo fetal, y el contexto de crecimiento posnatal es el que acaba determinando la aparición del tumor. Con este conocimiento se pueden iniciar estrategias de prevención de estos tumores raros, como ya se está empezando a hacer en la leucemia infantil.

### **4. Bibliografía científica generada**

Manuscrito en preparación.