



MINISTERIO
DE CIENCIA E
INNOVACIÓN

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Área de Comunicación y Divulgación

Un estudio del ISCIII demuestra en modelo celular el potencial terapéutico de CRISPR/Cas9 en sarcoma de Ewing.

- La revista 'Cancers' ha publicado una investigación, liderada por un equipo del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del ISCIII, que ha confirmado en un modelo celular que la tecnología CRISPR de edición genética muestra resultados positivos contra el sarcoma de Ewing. El uso de estas tijeras moleculares ha permitido desactivar la función del gen EWSR1-FLI1, responsable del desarrollo de este tipo de tumor raro infantil.

7 de septiembre de 2021. Un [estudio publicado en la revista Cancers](#) por un equipo del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) concluye que una estrategia basada en la tecnología CRISPR/Cas9 de edición genética ha demostrado buenos resultados en el tratamiento de un modelo celular de sarcoma de Ewing, un tipo de cáncer infantil considerado una enfermedad rara y para el que ha habido pocos avances terapéuticos en los últimos años.

Aunque el uso de CRISPR analizado en este estudio aún está lejos de poder aplicarse en pacientes, este hallazgo abre puertas para seguir investigando en modelos preclínicos de esta enfermedad, con más estudios *in vitro* y en modelo animal, que facilitarían nuevas evidencias en torno a la efectividad de esta posible terapia.

El sarcoma de Ewing es un tumor maligno que afecta a niños y adolescentes y del que se diagnostica cada año en nuestro país aproximadamente 25 nuevos casos, por lo que esta enfermedad se considera también, como la mayoría de los tumores infantiles, una enfermedad rara. Aunque actualmente se consiguen tasas de supervivencia de aproximadamente el 70%, desde hace años no se vislumbran avances significativos en los tratamientos, por lo que es necesario avanzar en terapias innovadoras que tengan menos efectos secundarios que los tratamientos actuales (radioterapia y quimioterapia) y que permitan mejorar las tasas de supervivencia, especialmente en los pacientes con metástasis y recaídas, que tienen mucho peor pronóstico.

La tecnología CRISPR/Cas9 de edición genética, que representa uno de los mayores avances en investigación biomédica de este siglo, permite provocar 'cortes' en determinadas zonas del genoma, como si de unas precisas tijeras moleculares se tratara. Utilizando la herramienta CRISPR/Cas9 es posible cortar, y de esta manera inactivar, cualquier gen de manera muy específica, modificando su actividad y su efecto.

Los investigadores del ISCIII han utilizado este sistema para inactivar el oncogén EWSR1-FLI1, que debido a una traslocación cromosómica -una alteración genética que afecta a la labor de algunos cromosomas- es determinante en el desarrollo de los tumores de Ewing.

Opciones de la terapia génica

Los resultados de la investigación demuestran que la inactivación del gen EWSR1-FLI1 en un modelo celular de sarcoma de Ewing bien establecido -es decir, una imitación de este tipo de cáncer realizada en células de laboratorio- permitió inhibir totalmente la proliferación de las células de sarcoma de Ewing, provocando un fenómeno conocido como senescencia celular que mantiene bloqueada la proliferación de las células y que, por tanto, impide la aparición y crecimiento del tumor.

El investigador predoctoral del IIER Saint T. Cervera, primer firmante del artículo, y Javier Alonso, director de la investigación, explican que todavía se está muy lejos de poder aplicar este tipo de estrategias en la práctica clínica, pero que es un primer paso para seguir avanzando en el desarrollo de este tipo de terapias avanzadas: "Nuestro trabajo ha permitido demostrar que esta estrategia funciona de manera eficaz en un modelo celular de Sarcoma de Ewing, pero necesitamos saber cómo se comporta en otros modelos preclínicos más complejos de la enfermedad; los

avances que podamos conseguir en este sentido serán de gran utilidad para el desarrollo de posibles terapias avanzadas aplicadas al cáncer”.

Cervera y Alonso añaden que, aunque la aplicación de la terapia génica en cáncer todavía tiene muchas limitaciones -como, por ejemplo, la estrategia para transportar el tratamiento a las células afectadas-, estudios como el ahora publicado muestran que la terapia génica puede ser una alternativa prometedora, particularmente en los tumores que dependen fundamentalmente de la actividad de un oncogén, como sucede en el Sarcoma de Ewing con EWSR1-FLI1.

Además de la Unidad de Tumores Sólidos Infantiles del IIER-ISCIII, también perteneciente al CIBERER (U758), ha participado en la investigación el Servicio de genética del Hospital Ramón y Cajal, dirigido por Miguel Ángel Moreno-Pelayo y que también pertenece al CIBERER, cuyo trabajo ha permitido caracterizar con herramientas bioinformáticas los tipos de ‘cortes’ provocados en el ADN por la herramienta CRISPR/Cas9.

El estudio ha sido financiado con un proyecto de Desarrollo Tecnológico en Salud del ISCIII y por donaciones de las asociaciones Pablo Ugarte (que financia el contrato predoctoral del primer autor del artículo), Todos Somos Iván, Candela Riera y la Fundación Sonrisa de Alex, todas ellas dedicadas a la financiación de la investigación en cáncer infantil.

- **Referencia del artículo:** Cervera, S.T.; Rodríguez-Martín, C.; Fernández-Tabanera, E.; Melero-Fernández de Mera, R.M.; Morin, M.; Fernández-Peñalver, S.; Iranzo-Martínez, M.; Amhih-Cardenas, J.; García-García, L.; González-González, L.; Moreno-Pelayo, M.A.; Alonso, J. Therapeutic Potential of EWSR1–FLI1 Inactivation by CRISPR/Cas9 in Ewing Sarcoma. *Cancers* 2021, 13, 3783. <https://doi.org/10.3390/cancers13153783>.