



05.20. EWS::FLI1 en células mesenquimales embrionarias induce sarcoma de Ewing y defectos en reparación del ADN

Alejandro Manzanares Quintela¹, Irene Cuervas³, Estela Prada³, Mariona Suñol⁴, Jaume Mora⁵, Inmaculada Hernández Muñoz², Inmaculada Hernández Muñoz.

1. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona
2. Group of Inflammatory and Neoplastic Dermatological Diseases, Hospital del Mar Research Institute, Barcelona.
3. Developmental Tumor Biology Laboratory, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Barcelona
4. Department of Pathology, Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona
5. Pediatric Cancer Center Barcelona (PCCB), Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona
6. Josep Carreras Leukaemia Research Institute (IJC), Badalona
7. Program for Clinical Translation of Regenerative Medicine in Catalonia (P-[CMRC]), L'Hospitalet de Llobregat
8. 0Center for Networked Biomedical Research on Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN), Madrid
9. Gene Regulation, Stem Cells and Cancer Program, Center for Genomic Regulation (CRG), The Barcelona Institute of Science and Technology, Barcelona
10. Health Research Institute Hospital La Fe, València

Introducción

El sarcoma de Ewing(SE) es un tumor agresivo caracterizado por la fusión EWSR1::ETS, cuya célula de origen permanece poco definida. Aunque la expresión de EWS::FLI1 induce un perfil transcripcional similar al SE en células madre mesenquimales(CMM), estas no desarrollan tumores. Se plantea que un contexto embrionario indiferenciado podría ser crítico para la transformación tumoral.

Objetivos

Determinar si la expresión de EWS::FLI1 en células madre mesenquimales embrionarias humanas es suficiente para inducir un programa transcripcional de SE.

Material y método

Se aislaron y caracterizaron células madre mesenquimales embrionarias humanas(heCMM) derivadas de teratomas experimentales. Las heCMM fueron transducidas con EWS::FLI1 y analizadas mediante RNA-seq, ChIP-seq, ensayos de daño y reparación del ADN, y estudios funcionales in vivo mediante xenoinjertos. Se realizaron análisis histológicos y transcriptómicos espaciales de los tumores generados.

Resultados

La expresión de EWS::FLI1 en heCMM indujo un transcriptoma característico del SE e indujo 3.836 genes diferencialmente expresados (2.204 sobreexpresados y 1.632 reprimidos; $p < 0,05$). El oncogén se unió preferentemente a regiones intrónicas e intergénicas ricas en microsatélites, regulando directamente BRCA1. A pesar de su sobreexpresión, las células mostraron defectos en la respuesta al daño del ADN y mayor sensibilidad a agentes genotóxicos. Los xenoinjertos generaron tumores y metástasis con marcadores histológicos y moleculares propios del SE.

Conclusiones

La expresión aislada EWS::FLI1 es suficiente para inducir sarcoma de Ewing cuando ocurre en un contexto embrionario indiferenciado. Este modelo identifica a las heCMM como posible célula de origen y proporciona una plataforma robusta para estudiar tumores del desarrollo con escasas alteraciones genéticas.