

Un estudio del IBiS desvela un nuevo mecanismo de sensibilidad del sarcoma de Ewing a la quimioterapia

- **La investigación, publicada en la revista Oncogene, muestra cómo una interacción molecular específica determina la eficacia del irinotecán en este tipo de tumor pediátrico.**

Sevilla, 28 de agosto de 2025

Un equipo del **Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)** ha identificado un nuevo mecanismo molecular que explica la elevada sensibilidad del **sarcoma de Ewing** —un tumor óseo agresivo que afecta principalmente a niños y adolescentes— a determinados fármacos quimioterápicos, como el irinotecán. Los resultados, publicados en la revista Oncogene, abren la puerta a estrategias más personalizadas y eficaces para el tratamiento de este tipo de cáncer.

El estudio ha sido liderado por los doctores **Enrique de Álava** y **Fernando Gómez-Herrerros**, cuyos grupos han colaborado estrechamente dentro del IBiS. Ambos han codirigido la tesis doctoral del Dr. **José Joaquín Olmedo-Pelayo**, primer autor del trabajo, que ha contado además con la participación de instituciones de referencia nacionales e internacionales.

Un talón de Aquiles molecular

El sarcoma de Ewing está caracterizado por una alteración genética muy específica: la fusión de los genes EWSR1 y FLI1, que da lugar a una proteína quimérica oncogénica denominada EWS::FLI1. Esta fusión, además de iniciar y sostener el crecimiento tumoral, altera procesos celulares esenciales. En este estudio, los investigadores han descubierto que EWS::FLI1 secuestra a una proteína clave, DHX9, impidiendo su función natural en la resolución de algunas estructuras de ADN/ARN llamadas R-loops. Como consecuencia, las células tumorales acumulan estas estructuras, lo que conduce a inestabilidad genómica, estrés

replicativo y muerte celular, especialmente tras el tratamiento con irinotecán, un inhibidor de la topoisomerasa I, que induce altos niveles de R-loops en la célula.

“Hemos identificado una vulnerabilidad específica del sarcoma de Ewing que se puede explotar terapéuticamente. Esta alteración en la maquinaria de resolución de R-loops no solo explica la sensibilidad al irinotecán, sino que también sugiere nuevas combinaciones terapéuticas con inhibidores de ATR que podrían mejorar la eficacia del tratamiento”, explica el **Dr. Fernando Gómez-Herrerros**, investigador del **IBiS** y coautor senior del estudio.

Aplicaciones clínicas

Además del valor biológico del descubrimiento, los hallazgos tienen un **potencial clínico directo**. En primer lugar, los investigadores han observado que **niveles elevados de DHX9 se asocian a peor pronóstico**, lo que plantea su uso como **biomarcador predictivo de respuesta**. En segundo lugar, bloquear la interacción entre EWS::FLI1 y DHX9, reduce la acumulación de daño genético y confiere resistencia al irinotecán, lo que refuerza la relevancia funcional de esta interacción.

“Este trabajo nos ayuda a entender por qué algunos pacientes con sarcoma de Ewing responden especialmente bien a fármacos como el irinotecán. Pero, sobre todo, nos da pistas para estratificar mejor a los pacientes y diseñar ensayos clínicos con terapias combinadas más racionales y dirigidas”, afirma el **Dr. Enrique de Álava**, jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Virgen del Rocío e investigador responsable del grupo **“Patología molecular de los sarcomas y otros tumores”** del **IBiS**. *“En un tumor tan complejo y agresivo como este, ganar precisión en el tratamiento puede marcar una diferencia real en la supervivencia.”*

Colaboración y proyección

El estudio representa un ejemplo exitoso de colaboración **multidisciplinar e interinstitucional**. Junto a los grupos del Dr. de Álava y del Dr. Gómez-Herrerros en Sevilla, han participado investigadores del CIBERONC, el Instituto de Salud Carlos III, el Hospital Sant Joan de Déu, el Instituto Valenciano de Oncología, la Universidad de Valencia, el German Cancer Research Center (DKFZ), el Hopp Children's Cancer Center en Heidelberg, el IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli de Bolonia y la Universidad de Heidelberg, entre otros.

Este proyecto ha sido posible gracias al Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Fundación científica de la Asociación española contra el cáncer, la Universidad de Sevilla, la Asociación Pablo Ugarte, La asociación La Sonrisa de Ale, y la Fundación María García Estrada.

Referencia: [EWS::FLI1-DHX9 interaction promotes Ewing sarcoma sensitivity to DNA topoisomerase 1 poisons by altering R-loop metabolism](#)

[DOI: 10.1038/s41388-025-03496-9](#)

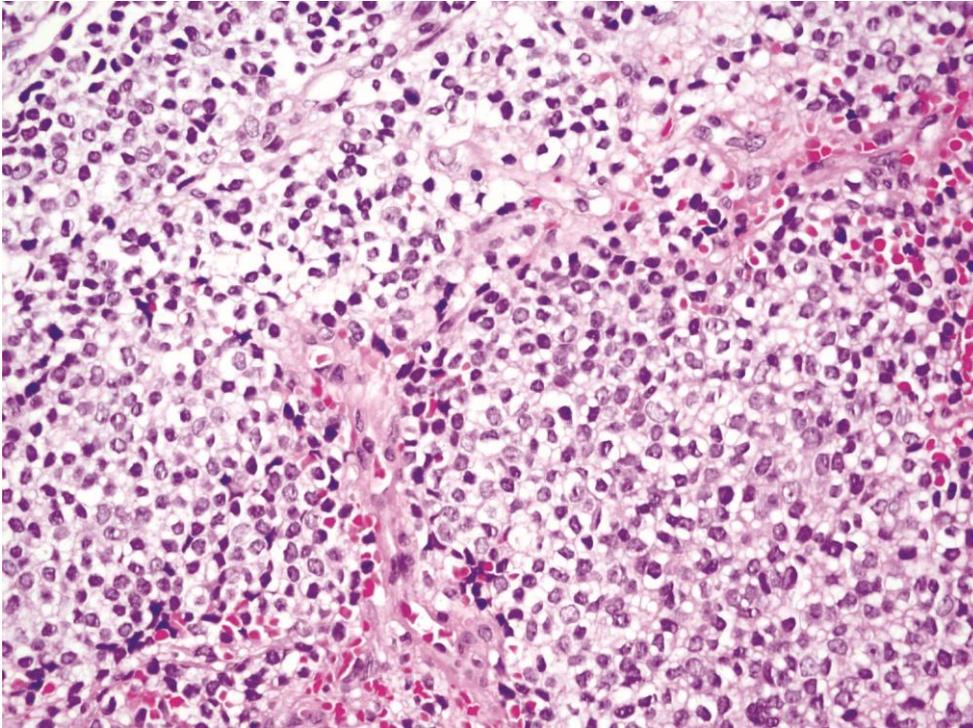


Imagen 1: Sarcoma de Ewing

Sobre IBiS

El Instituto de Biomedicina de Sevilla (**IBiS**) es un centro multidisciplinar cuyo objetivo es llevar a cabo investigación fundamental sobre las causas y mecanismos de las patologías más prevalentes en la población y el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento para las mismas.

El **IBiS** lo forman 42 grupos consolidados y 41 grupos adscritos dirigidos por investigadores de la Universidad de Sevilla, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Virgen Macarena y Virgen de Valme, organizados en torno a cinco áreas temáticas: Enfermedades Infecciosas y del Sistema Inmunitario, Neurociencias, Onco-hematología y Genética, Patología Cardiovascular, Respiratoria / Otras Patologías Sistémicas y Enfermedades Hepáticas, Digestivas e Inflamatorias.

El **IBiS** depende institucionalmente de la Consejería de Salud y Consumo de la Junta de Andalucía; el Servicio Andaluz de Salud (SAS); la Consejería de Universidad, Investigación e Innovación; la Universidad de Sevilla y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Y está gestionado por la Fundación para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI).

Para más información

Angeles Escudero / Juanjo Mariscal
Unidad de Comunicación | UCC+i
Instituto de Biomedicina de Sevilla - **IBiS**
Campus Hospital Universitario Virgen del Rocío
Avda. Manuel Siurot s/n
41013 Sevilla
Tel 682730351
Email: comunicacion-ibis@us.es