

## PLAN DEL CURSO DE MÁSTER

### Datos

- Nombre: Patología Molecular de los sarcomas
- Departamento: Instituto Universitario de Biología Molecular y Celular del Cáncer, USAL
- Número de créditos ECTS \* aproximados: 3
- Numero de horas de trabajo del alumno\*\* : 75
- Requisitos (haber cursado...). Cualquier Grado en Biomedicina. Estar inscrito en el programa de Máster de Biología y Clínica del Cáncer
- Profesor responsable: Enrique de Álava
- Profesor(es) que la imparte(n). Enrique de Álava, José Luis Ordóñez, Teresa Hernández.
- Tipo de asignatura. Optativa (preferiblemente)
- Página web de la asignatura:  
<http://www.cicancer.org/vergrupo.php?IdGrupo=10&Contenido=Proyectos>
- Idioma en que se imparte. Castellano.

## **Objetivos de la asignatura**

Definir:

### **Objetivos de contenidos:**

- **Comprender la variabilidad morfológica de los sarcomas**
- **Comprender la variabilidad molecular de los sarcomas**
- **Conocer los principales sarcomas ligados a translocaciones**
- **Conocer las principales vías de señalización de los sarcomas**
- **Conocer cuáles son las principales dianas terapéuticas de los sarcomas**
- **Conocer las principales técnicas de diagnóstico molecular en sarcomas**
- **Conocer los aspectos básicos de la gestión de calidad en un laboratorio de patología molecular**
- 

**Objetivos de Competencias y habilidades que el alumno debe desarrollar**

- **Reconocer los patrones morfológicos básicos de los sarcomas**
- **Experimentar un protocolo de extracción de ARN**
- **Saber cómo realizar una técnica de FISH empleando un kit comercial**
- **Saber interpretar imágenes de FISH en interfase compatibles con translocaciones en sarcomas**
- **Saber interpretar imágenes de electroforesis de ADN tras una PCR de translocaciones en sarcomas.**

## **Metodología**

**El alumno debe asistir a las sesiones teóricas del curso (10) habiendo estudiado previamente la bibliografía recomendada; se centrarán sobre todo en la discusión de las dudas y comentarios de los alumnos.**

**El alumno debe asistir a las sesiones bibliográficas (4) en las que expondrá un trabajo de investigación publicado por otro grupo, y lo expondrá al resto de los alumnos con sentido crítico; se establecerá un diálogo.**

**Asistencia a las sesiones prácticas (2 días) de realización de FISH en interfase de translocaciones, que tendrán lugar en el laboratorio PMD-BT del CIC**

## **Distribución del tiempo**

**10 horas de clases teóricas**  
**27 horas de preparación de las clases teóricas**  
**4 horas de sesiones bibliográficas**  
**13 horas de preparación de las sesiones bibliográficas**  
**10 horas de prácticas**  
**5 horas de tutoría con el profesor**  
**5 horas de preparación del examen final**  
**1 hora de examen final del curso**

## **Evaluación**

Examen final: tipo respuesta escrita corta (60%)  
Evaluación de la calidad de la participación en las sesiones teóricas, prácticas, y bibliográficas (30%)  
Realización de la evaluación del curso por escrito (10%)

## **Programa de la asignatura**

### Clases teóricas:

Introducción a los sarcomas  
Diagnóstico citogenético de los sarcomas  
Diagnóstico molecular de los sarcomas  
Diagnóstico anatomopatológico de los sarcomas  
Control local de la enfermedad. Cirugía.  
Control local de la enfermedad. Radioterapia.  
Control a distancia de la enfermedad. Quimioterapia.  
Nuevas dianas terapéuticas en sarcomas  
Investigación de transferencia en sarcomas  
Biobancos-bancos de tumores.

### Prácticas:

Realización de FISH en interfase para detección de reordenamientos de EWS en una muestra de tumor de Ewing.

### Sesiones bibliográficas:

Centradas en los 4 artículos más relevantes del área en el último año.

## **Plan de clases**

Lo más conveniente sería los meses de Abril-Mayo.

## **Bibliografía**

1. Kovar H, Aryee D, Zoubek A. The Ewing family of tumors and the search for the Achilles' heel. *Current opinion in oncology* 1999; 11: 275-84.
2. Maire G, Brown CW, Bayani J, et al. Complex rearrangement of chromosomes 19, 21, and 22 in Ewing sarcoma involving a novel reciprocal inversion-insertion mechanism of EWS-ERG fusion gene formation: a case analysis and literature review. *Cancer Genet Cytogenet* 2008; 181: 81-92.
3. Rossi S, Szuhai K, Ijszenga M, et al. EWSR1-CREB1 and EWSR1-ATF1 fusion genes in angiomatoid fibrous histiocytoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 7322-8.
4. de Alava E, Kawai A, Healey JH, et al. EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1248-55.
5. Arvand A, Denny CT. Biology of EWS/ETS fusions in Ewing's family tumors. *Oncogene* 2001; 20: 5747-54.
6. Lessnick SL, Braun BS, Denny CT, May WA. Multiple domains mediate transformation by the Ewing's sarcoma EWS/FLI-1 fusion gene. *Oncogene* 1995; 10: 423-31.
7. Bailly RA, Bosselut R, Zucman J, et al. DNA-binding and transcriptional activation properties of the EWS-FLI-1 fusion protein resulting from the t(11;22) translocation in Ewing sarcoma. *Molecular and cellular biology* 1994; 14: 3230-41.
8. Sharrocks AD. The ETS-domain transcription factor family. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 827-37.
9. Jaishankar S, Zhang J, Roussel MF, Baker SJ. Transforming activity of EWS/FLI is not strictly dependent upon DNA-binding activity. *Oncogene* 1999; 18: 5592-7.
10. Kim S, Denny CT, Wisdom R. Cooperative DNA binding with AP-1 proteins is required for transformation by EWS-Ets fusion proteins. *Molecular and cellular biology* 2006; 26: 2467-78.
11. Huang HY, Illei PB, Zhao Z, et al. Ewing sarcomas with p53 mutation or p16/p14ARF homozygous deletion: a highly lethal subset associated with poor chemoresponse. *J Clin Oncol* 2005; 23: 548-58.

12. Savola S, Klami A, Tripathi A, et al. Combined use of expression and CGH arrays pinpoints novel candidate genes in Ewing sarcoma family of tumors. *BMC cancer* 2009; 9: 17.
13. Riggi N, Suva ML, Suva D, et al. EWS-FLI-1 expression triggers a Ewing's sarcoma initiation program in primary human mesenchymal stem cells. *Cancer Res* 2008; 68: 2176-85.
14. Owen LA, Kowalewski AA, Lessnick SL. EWS/FLI mediates transcriptional repression via NKX2.2 during oncogenic transformation in Ewing's sarcoma. *PLoS ONE* 2008; 3: e1965.
15. Scotlandi K, Benini S, Nanni P, et al. Blockage of insulin-like growth factor-I receptor inhibits the growth of Ewing's sarcoma in athymic mice. *Cancer research* 1998; 58: 4127-31.
16. Martins AS, Ordonez JL, Garcia-Sanchez A, et al. A pivotal role for heat shock protein 90 in Ewing sarcoma resistance to anti-insulin-like growth factor 1 receptor treatment: in vitro and in vivo study. *Cancer research* 2008; 68: 6260-70.
17. Baird K, Davis S, Antonescu CR, et al. Gene expression profiling of human sarcomas: insights into sarcoma biology. *Cancer research* 2005; 65: 9226-35.
18. Uren A, Wolf V, Sun YF, Azari A, Rubin JS, Toretsky JA. Wnt/Frizzled signaling in Ewing sarcoma. *Pediatric blood & cancer* 2004; 43: 243-9.
19. Scotlandi K, Picci P. Targeting insulin-like growth factor 1 receptor in sarcomas. *Current opinion in oncology* 2008; 20: 419-27.
20. de Hooge AS, Berghuis D, Santos SJ, et al. Expression of cellular FLICE inhibitory protein, caspase-8, and protease inhibitor-9 in Ewing sarcoma and implications for susceptibility to cytotoxic pathways. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 206-14.
21. Lessnick SL, Dacwag CS, Golub TR. The Ewing's sarcoma oncoprotein EWS/FLI induces a p53-dependent growth arrest in primary human fibroblasts. *Cancer cell* 2002; 1: 393-401.
22. Thompson AD, Teitell MA, Arvand A, Denny CT. Divergent Ewing's sarcoma EWS/ETS fusions confer a common tumorigenic phenotype on NIH3T3 cells. *Oncogene* 1999; 18: 5506-13.
23. Hancock JD, Lessnick SL. A transcriptional profiling meta-analysis reveals a core EWS-FLI gene expression signature. *Cell cycle (Georgetown, Tex)* 2008; 7: 250-6.
24. Hu-Lieskovan S, Zhang J, Wu L, Shimada H, Schofield DE, Triche TJ. EWS-FLI1 fusion protein up-regulates critical genes in neural crest development and is responsible for the observed phenotype of Ewing's family of tumors. *Cancer research* 2005; 65: 4633-44.
25. Riggi N, Cironi L, Provero P, et al. Development of Ewing's sarcoma from primary bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells. *Cancer research* 2005; 65: 11459-68.
26. Frese KK, Tuveson DA. Maximizing mouse cancer models. *Nature reviews* 2007; 7: 645-58.
27. Torchia EC, Boyd K, Rehg JE, Qu C, Baker SJ. EWS/FLI-1 induces rapid onset of myeloid/erythroid leukemia in mice. *Molecular and cellular biology* 2007; 27: 7918-34.

28. Perez-Losada J, Pintado B, Gutierrez-Adan A, et al. The chimeric FUS/TLS-CHOP fusion protein specifically induces liposarcomas in transgenic mice. *Oncogene* 2000; 19: 2413-22.
29. Lin PP, Pandey MK, Jin F, et al. EWS-FLI1 induces developmental abnormalities and accelerates sarcoma formation in a transgenic mouse model. *Cancer Res* 2008; 68: 8968-75.
30. Keller C, Arenkiel BR, Coffin CM, El-Bardeesy N, DePinho RA, Capecchi MR. Alveolar rhabdomyosarcomas in conditional Pax3:Fkhr mice: cooperativity of Ink4a/ARF and Trp53 loss of function. *Genes & development* 2004; 18: 2614-26.
31. Haldar M, Hancock JD, Coffin CM, Lessnick SL, Capecchi MR. A conditional mouse model of synovial sarcoma: insights into a myogenic origin. *Cancer cell* 2007; 11: 375-88.
32. Forster A, Pannell R, Drynan LF, et al. The invertor knock-in conditional chromosomal translocation mimic. *Nature methods* 2005; 2: 27-30.
33. Osborne CS, Chakalova L, Mitchell JA, et al. Myc dynamically and preferentially relocates to a transcription factory occupied by Igh. *PLoS biology* 2007; 5: e192.
34. Suvà ML, Riggi N, Stehle JC, Baumer K, Tercier S, Joseph JM, Suvà D, Clément V, Provero P, Cironi L, Osterheld MC, Guillou L, Stamenkovic I. Identification of cancer stem cells in Ewing's sarcoma. *Cancer Res* 2009; 69:1776-81. Epub 2009 Feb 10.

## **Horarios de atención al alumno**

De lunes a viernes, de 9.30 a 20.00, previa cita.