

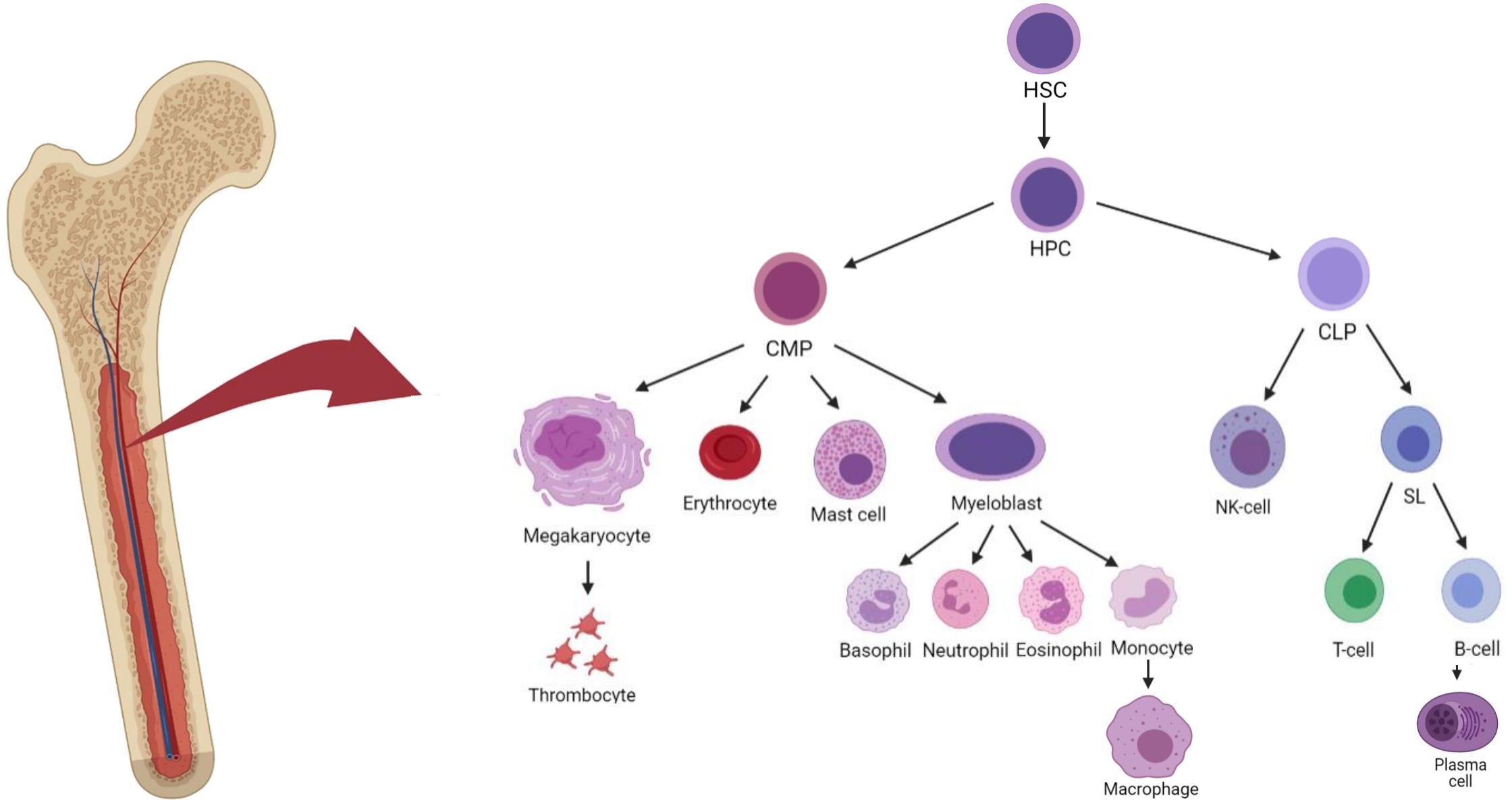
EXPLORANDO LOS MECANISMOS MOLECULARES Y FUNCIONALES DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA ESPORÁDICA Y FAMILIAR

Hematología Experimental

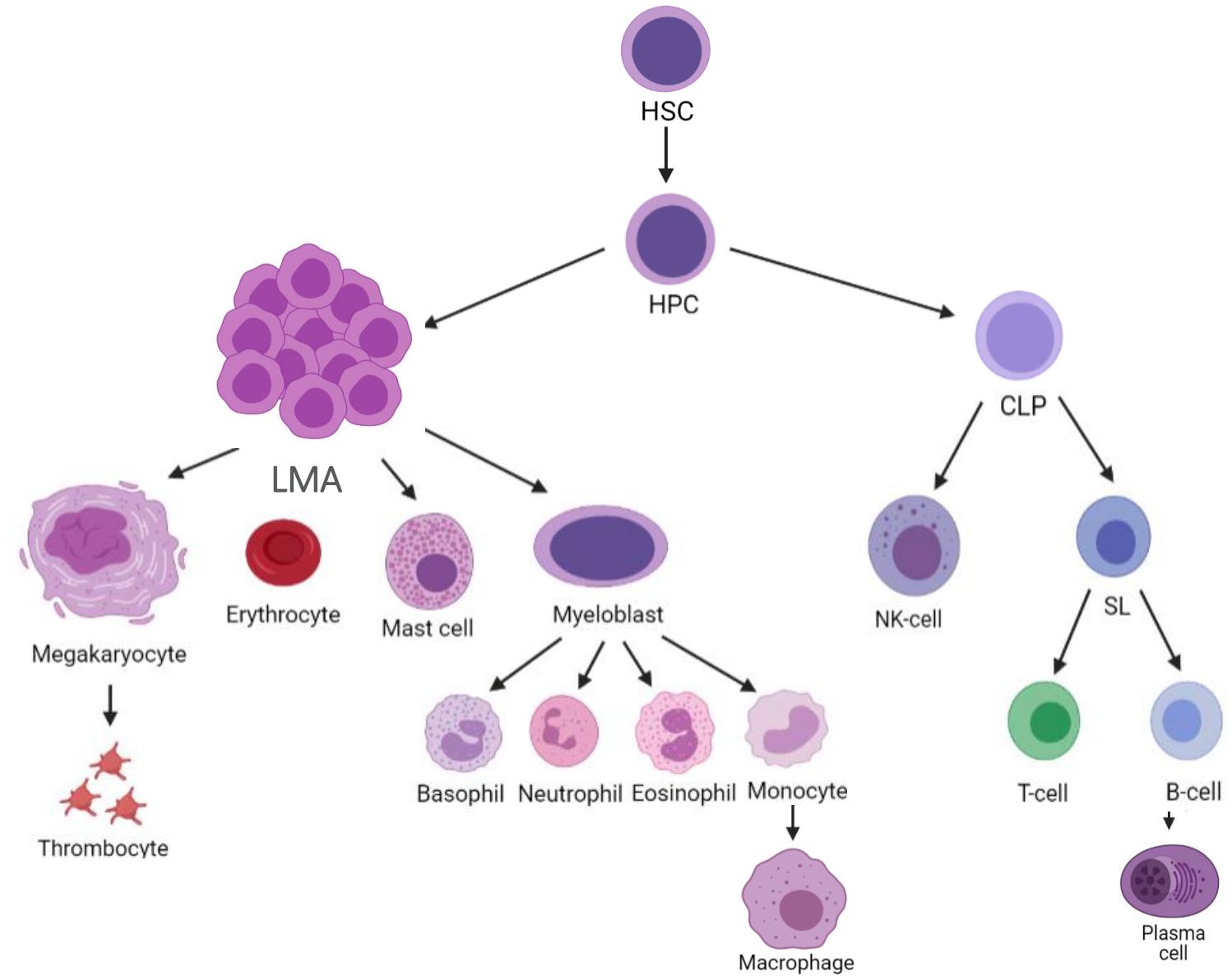
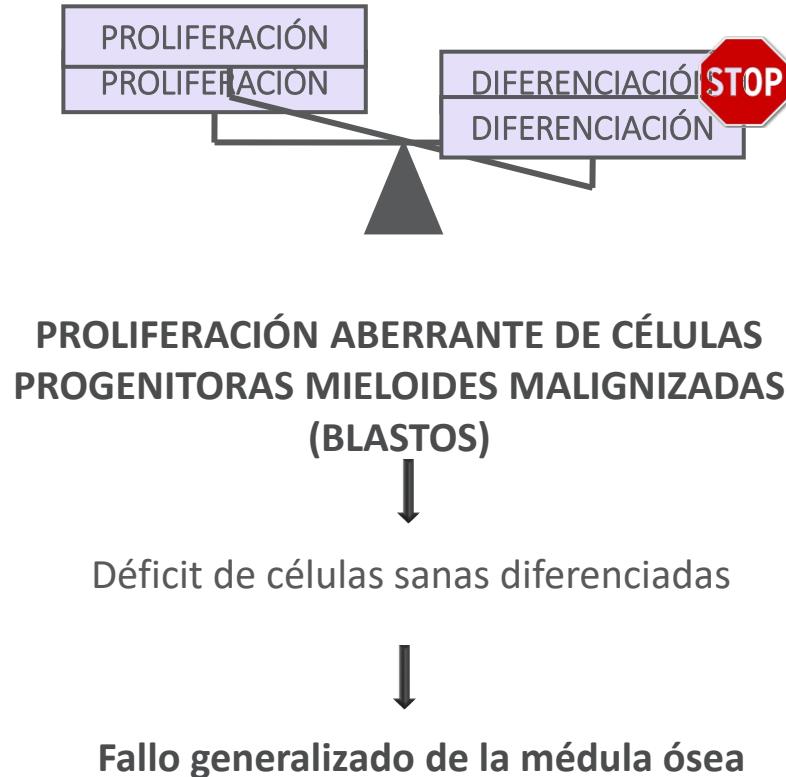
Ana del Río Machín
ana.rmachin@iis-fjd.es

VII REUNIÓN ANUAL DEL ÁREA DE CÁNCER DEL IIS-FJD
18 de junio del 2025

Leucemia mieloide aguda (LMA)

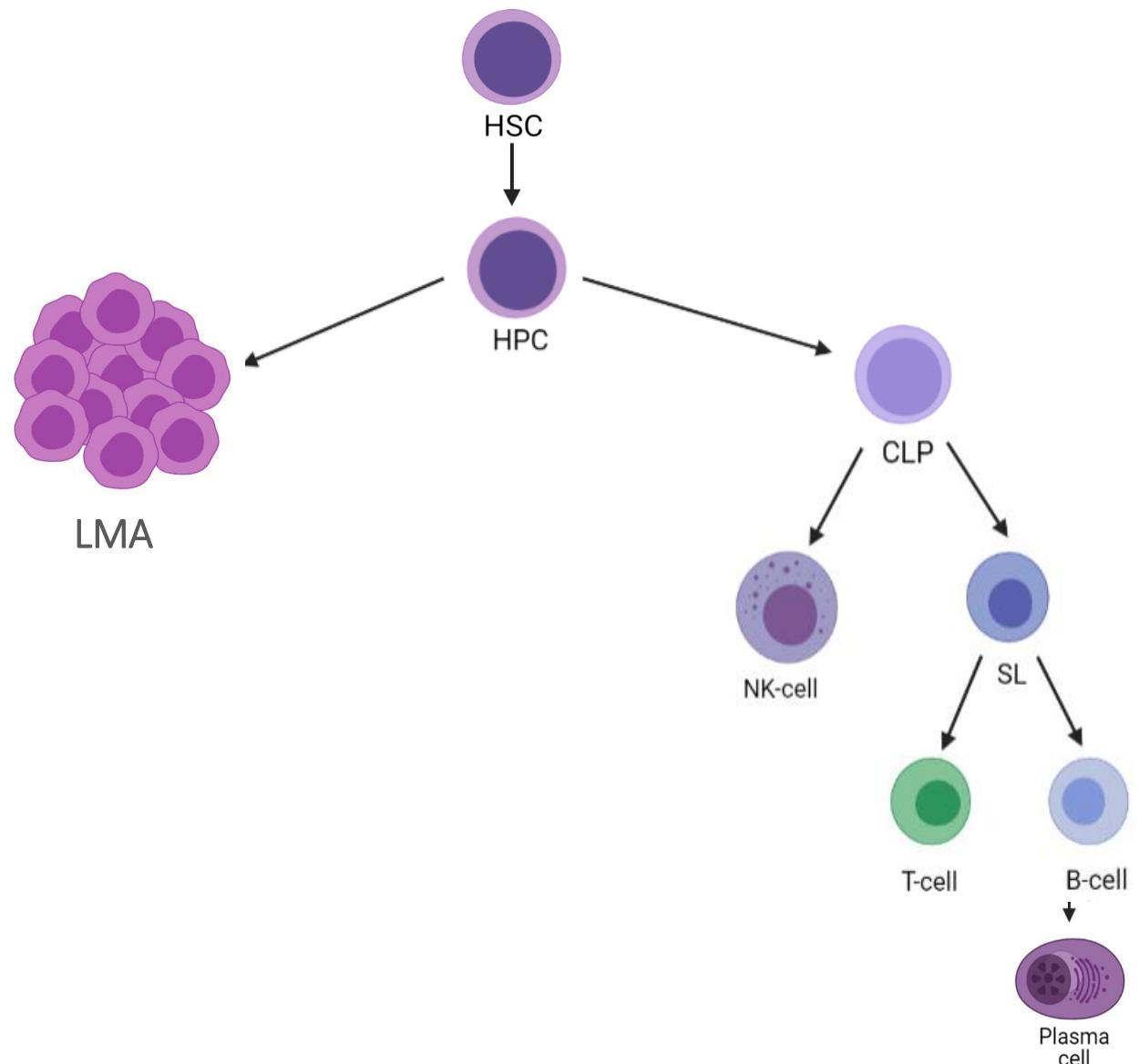


Leucemia mieloide aguda (LMA)



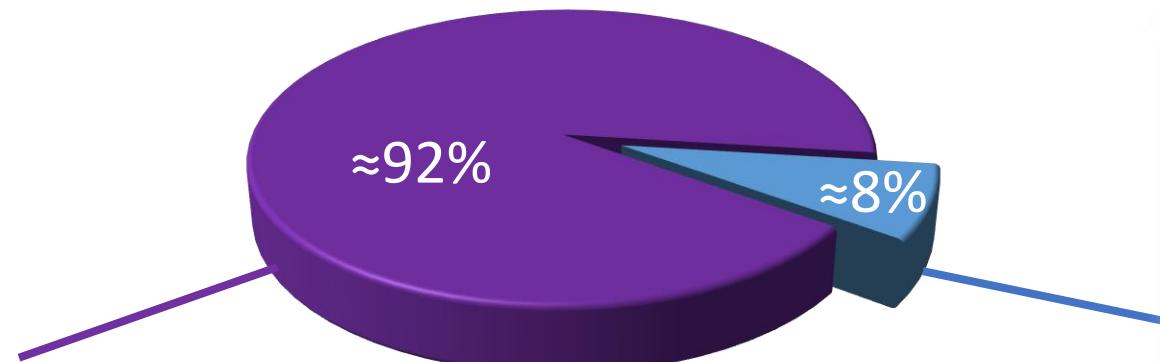
Leucemia mieloide aguda (LMA)

- La leucemia más frecuente en adultos (25% de todas ellas)
- **Edad media de diagnóstico:** 68 años
- **Incidencia:** 3/100.000 en Europa



Leucemia mieloide aguda (LMA)

LEUCEMIA ESPORÁDICA

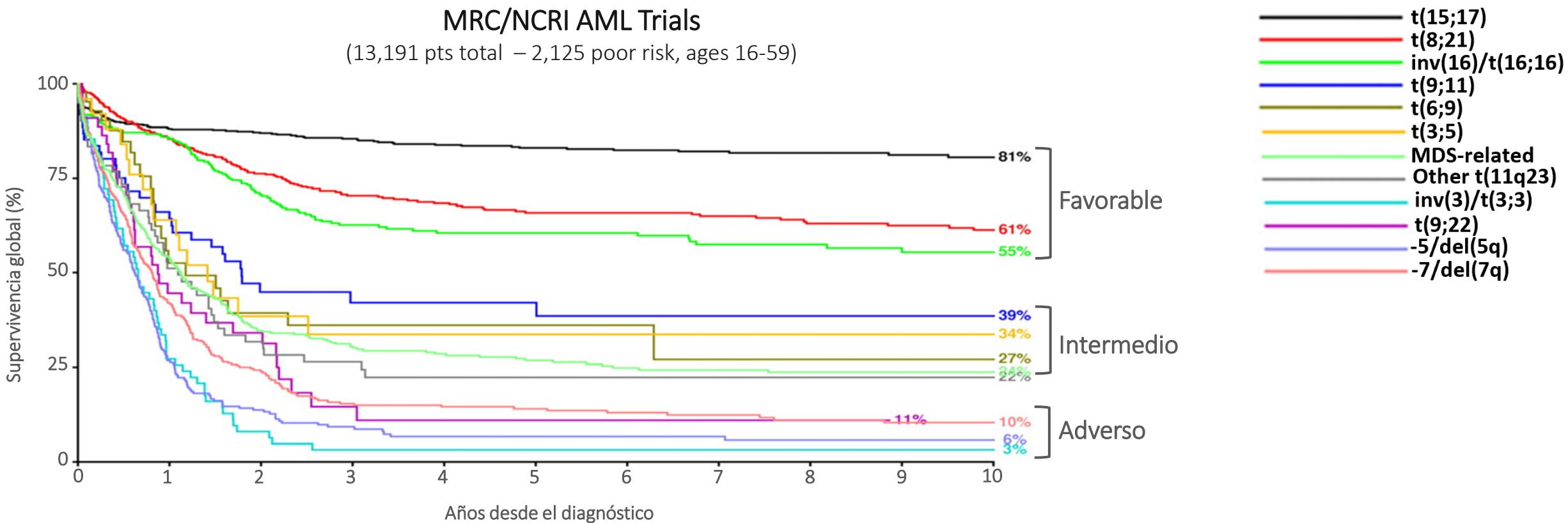


LEUCEMIA FAMILIAR



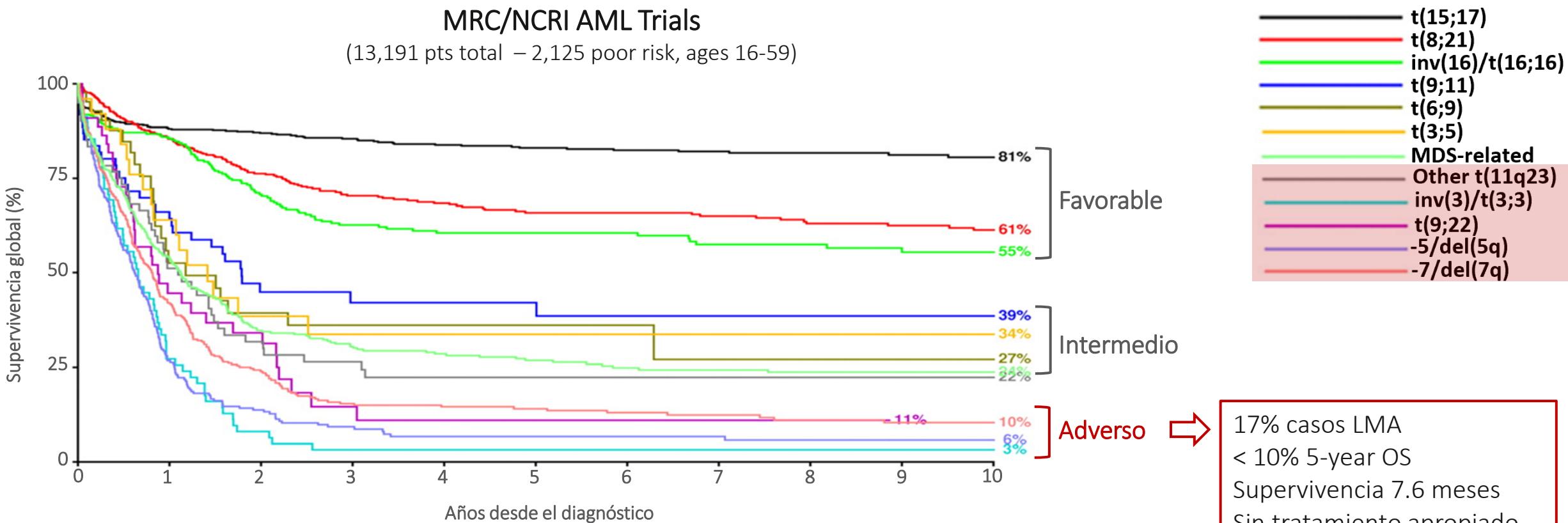
Pronóstico de la LMA

Supervivencia global basada en características citogenéticas



Pronóstico de la LMA

Supervivencia global basada en características citogenéticas

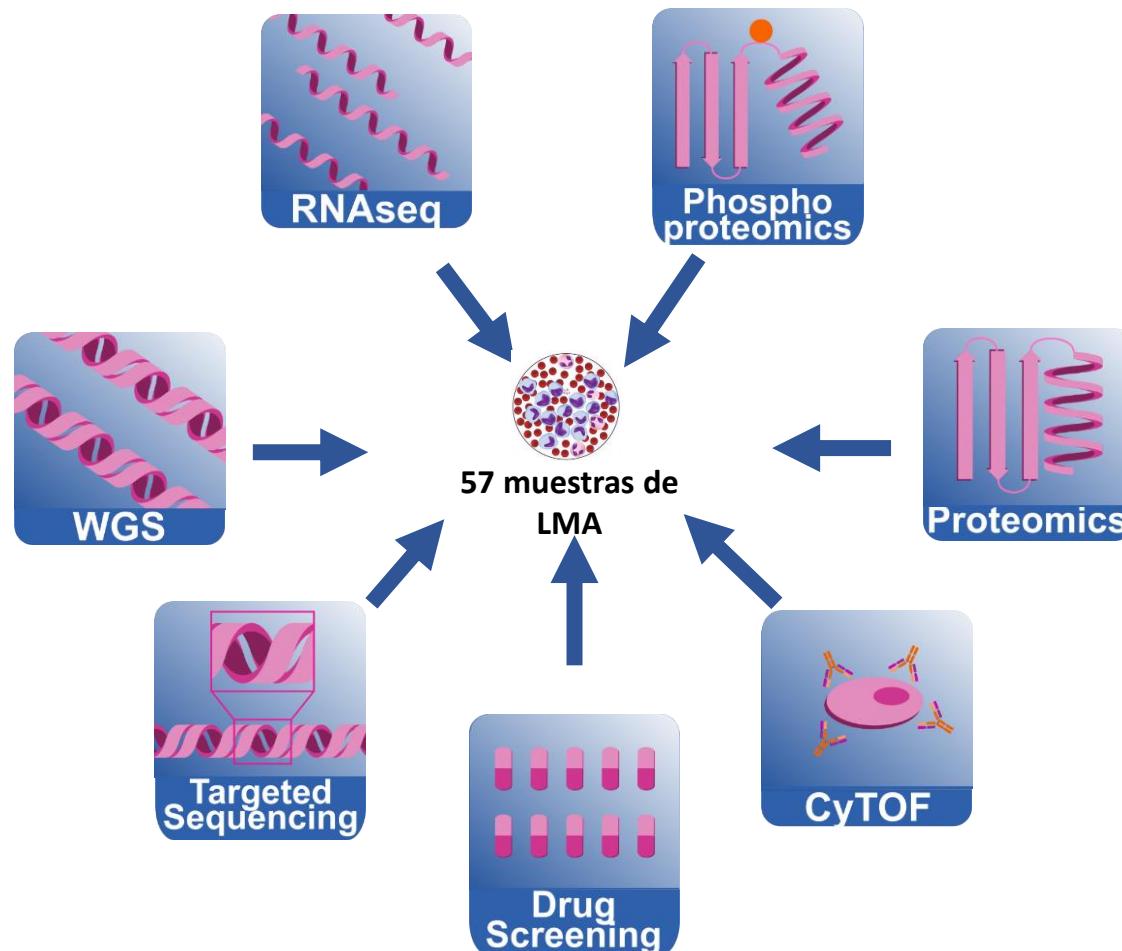


Hipótesis

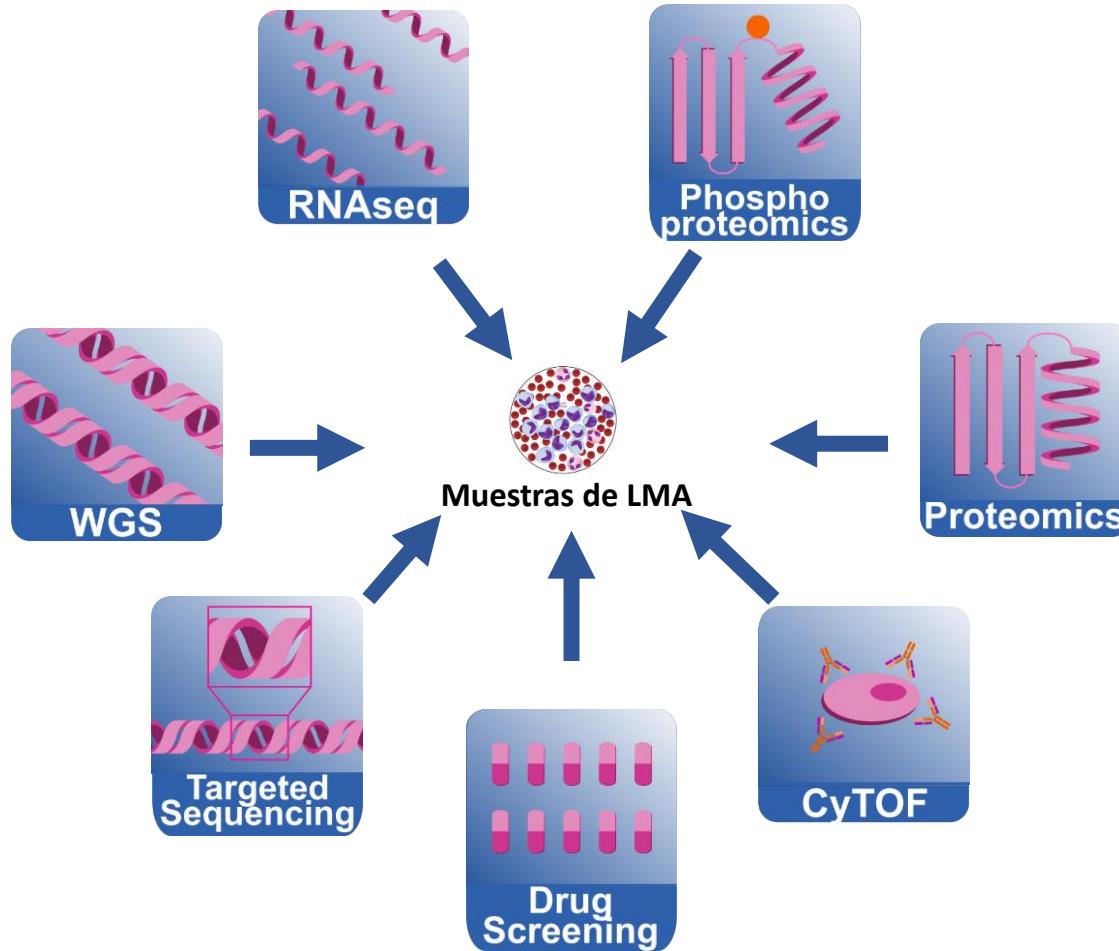
Una **caracterización fenotípica más profunda** de muestras primarias de LMA de mal pronóstico podría ofrecer nuevas perspectivas sobre la **biología** de estas leucemias y permitir el **desarrollo de nuevas dianas**

Objetivo

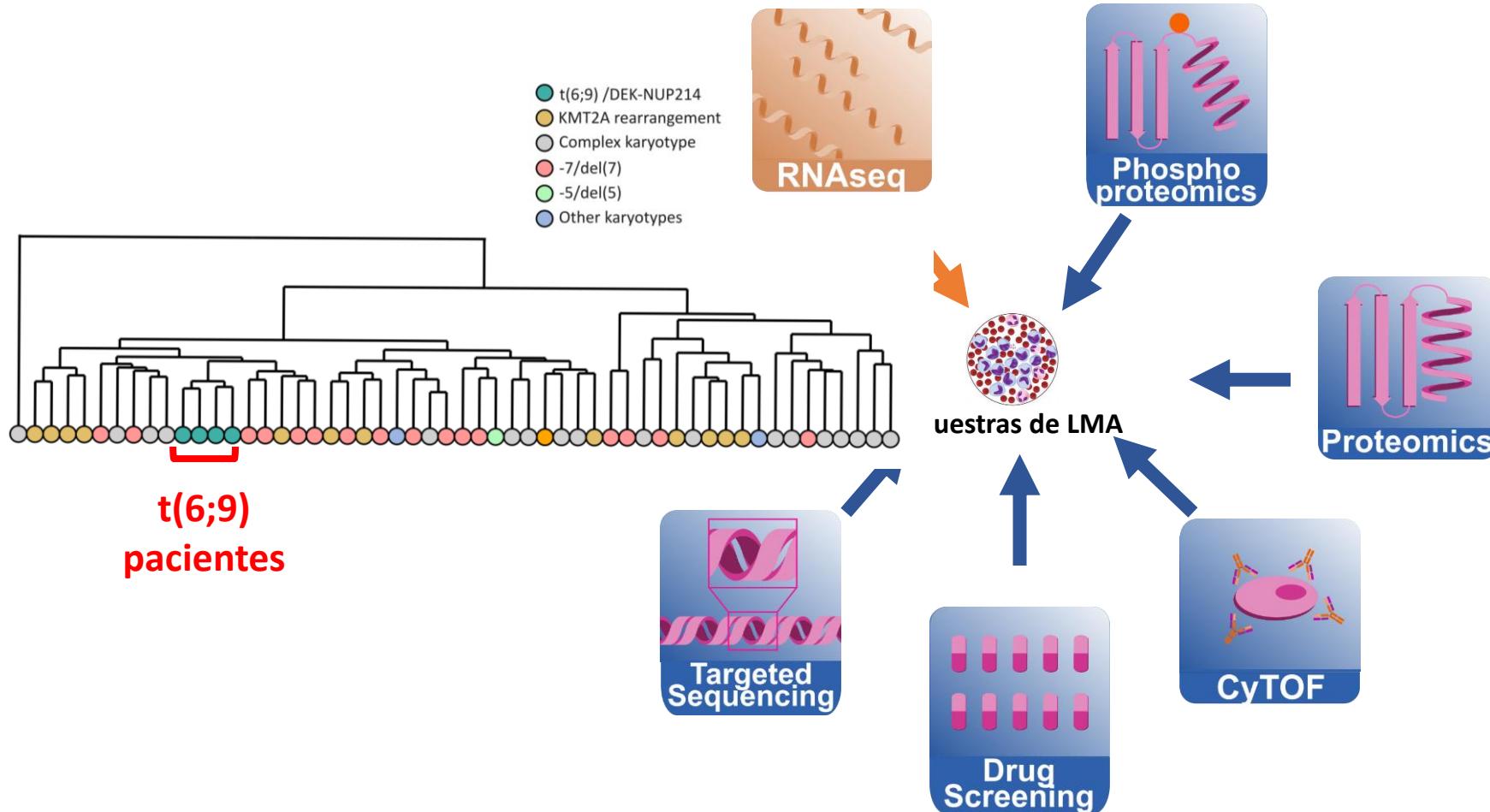
Aplicación de un enfoque multi-ómico para descifrar la complejidad de la LMA con mal pronóstico citogenético



Mecanismos y vulnerabilidades en LMA con t(6;9)

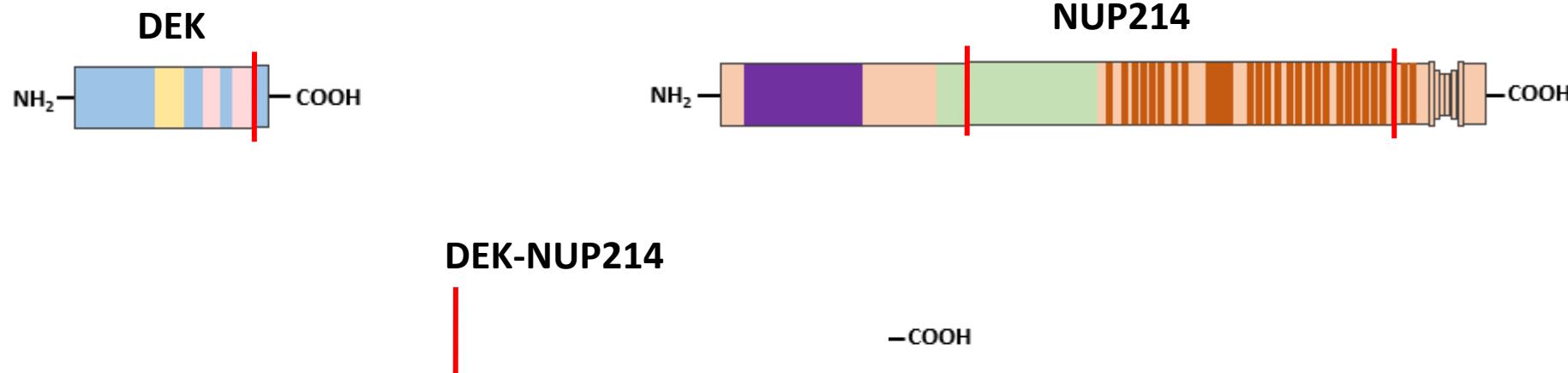
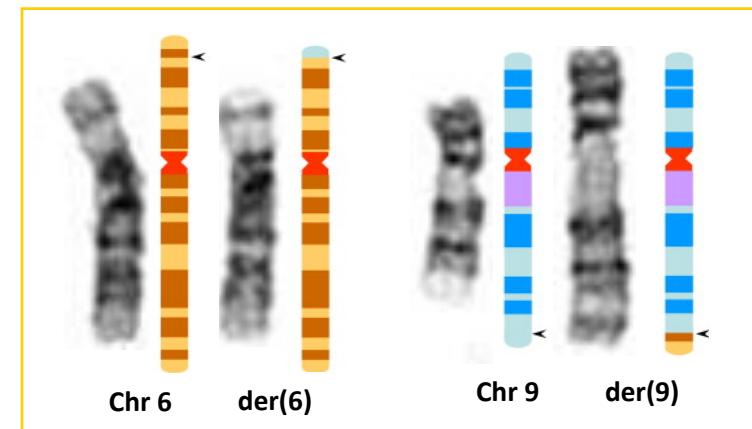


Mecanismos y vulnerabilidades en LMA con t(6;9)

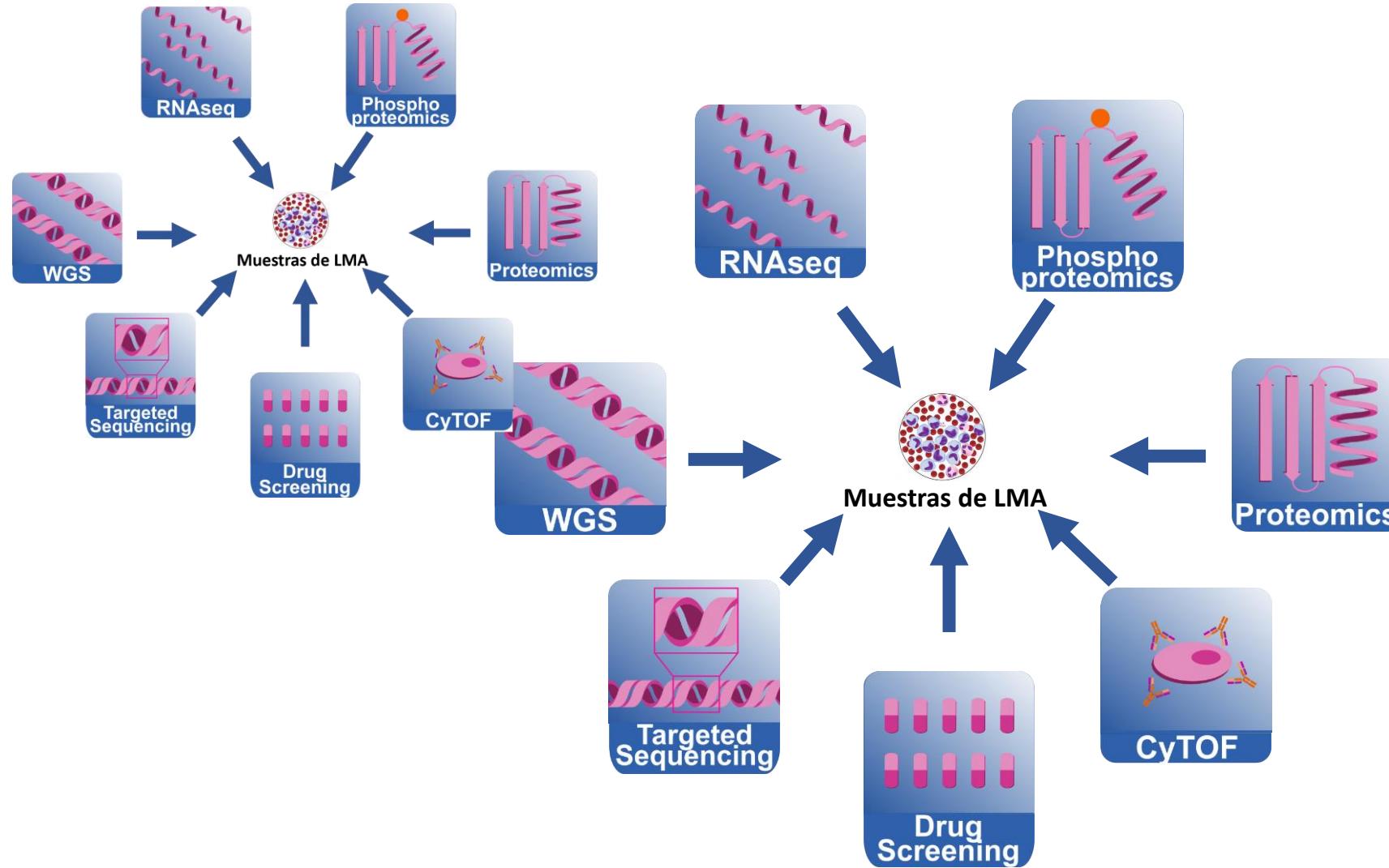


Leucemia mieloide aguda con t(6;9)

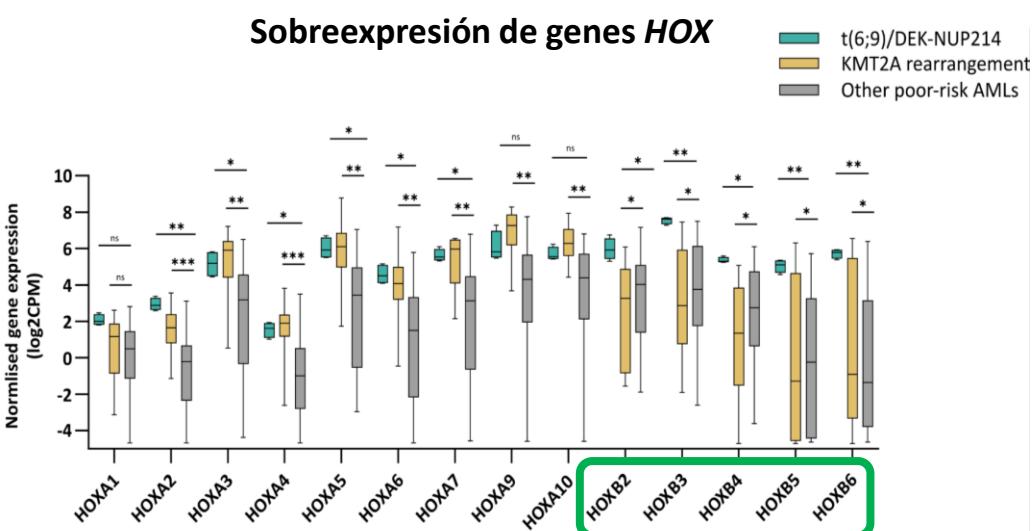
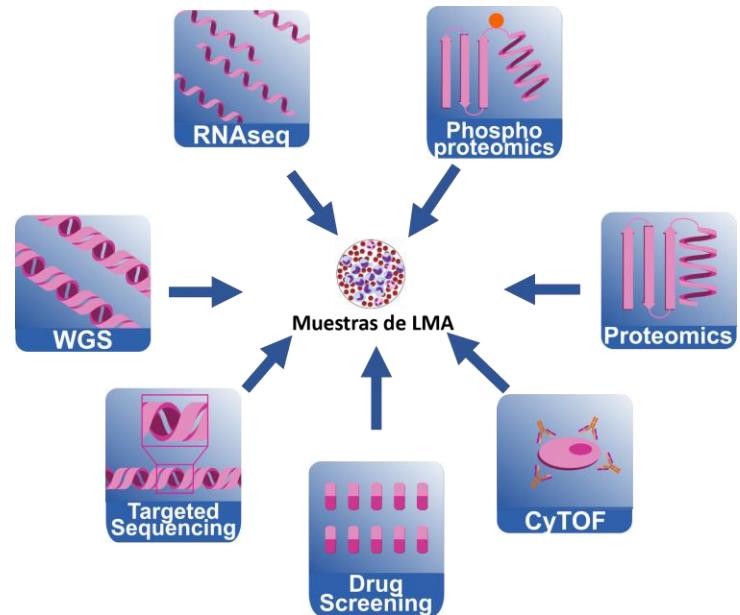
- Mal pronóstico
- Jóvenes al diagnóstico
- Sin tratamiento eficaz
- Entidad independiente en la clasificación de la OMS
- Mecanismo molecular desconocido



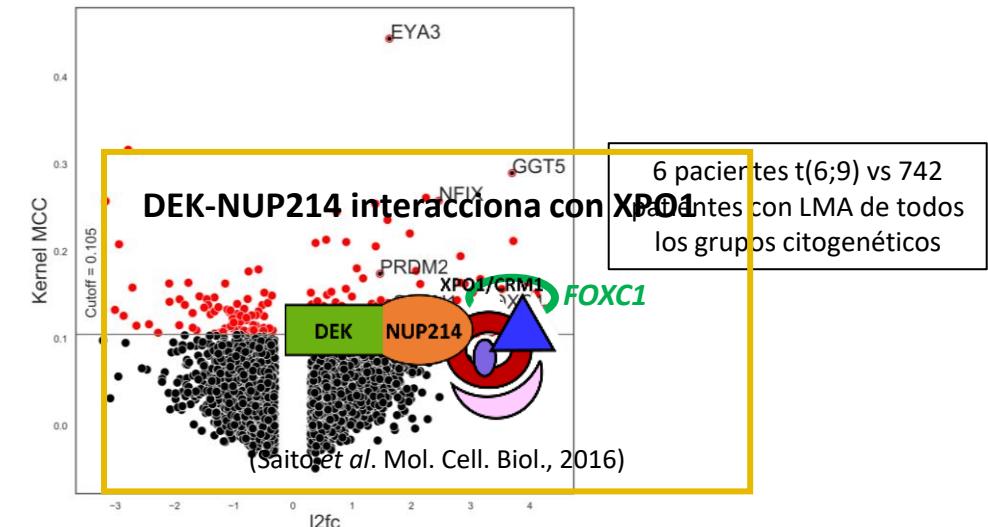
Estudio multiómico en LMA con t(6;9)



Estudio multiómico en LMA con t(6;9)



Perfil de expresión diferencial

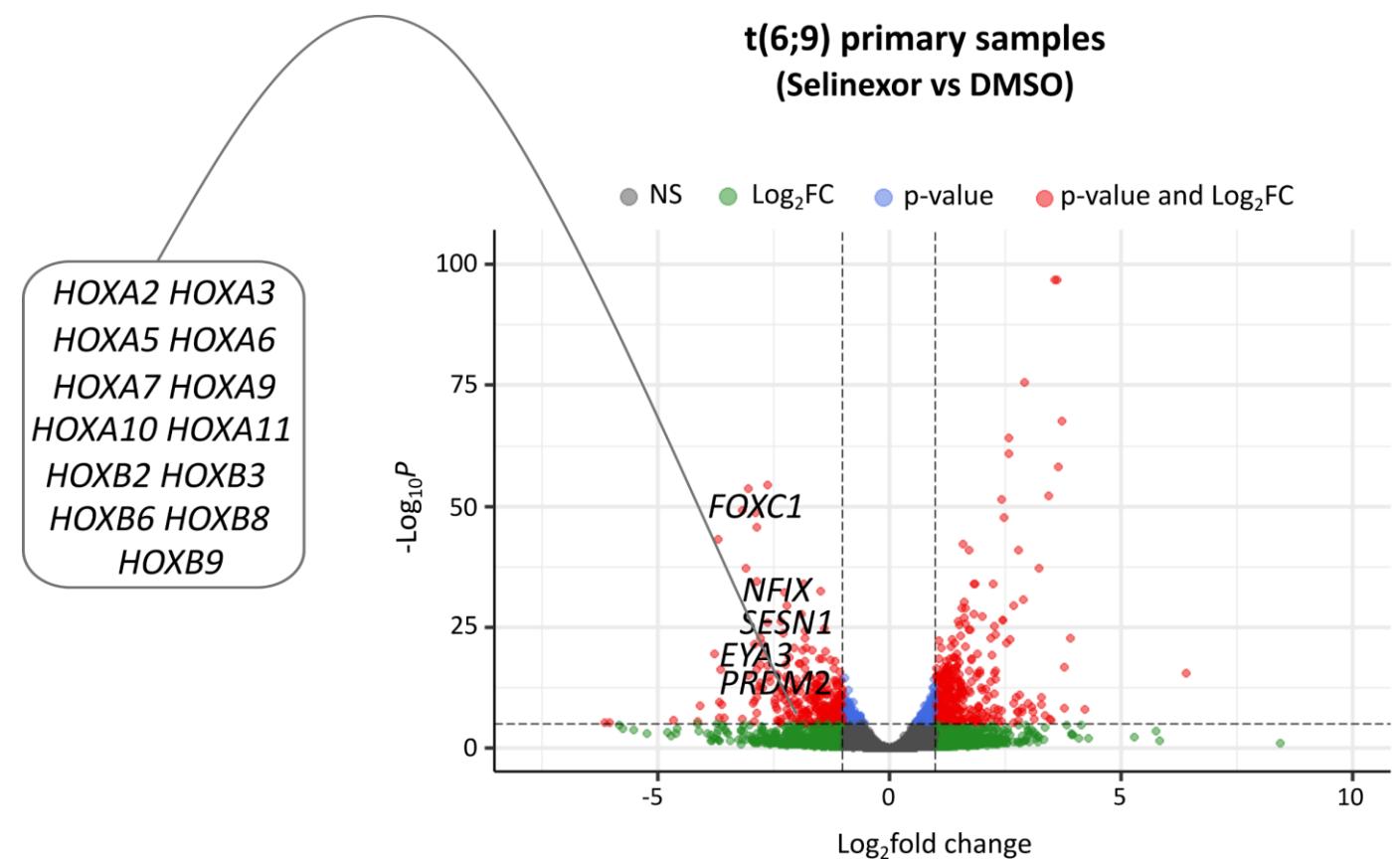
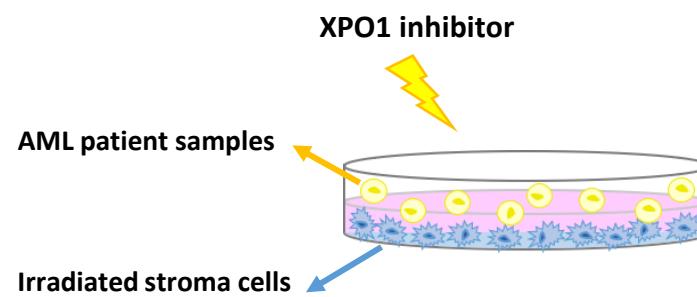


In vitro drug screening (527 compuestos) Ensayo clínico en LMA

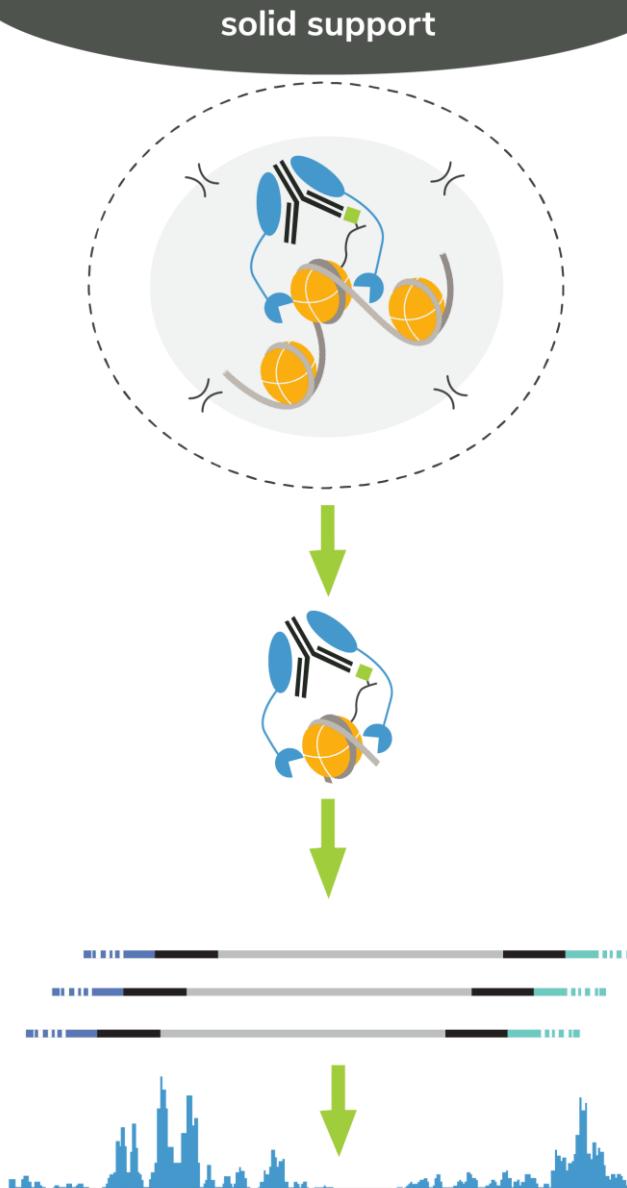
Compound	Método en ensayo	Target	DS	p-value	-DR
CUDC-907	Ensayo clínico con Selinexor	HPAC1, PI3K	15.1	0.001	0.005
Eltanexor	Ensayo clínico con Selinexor	XPO1	13.2	0.007	0.0279
Lorafarnib	Ensayo clínico con Selinexor	Farnesyl transferase	13.25	0.008	0.0296
Selinexor (Alexander et al., J Clin. Oncol. 2016)	Ensayo clínico con Selinexor	XPO1	10.88	0.003	0.011
Gilterespib	Ensayo clínico con Selinexor	HSP90	11.42	0.001	0.006
Dinaciclib	Ensayo clínico con Selinexor	CDK	10.86	3.54E-05	0.000
Omacetaxine	Ensayo clínico con Selinexor	Protein synthesis	10.58	0.010	0.038

(Kaya et al.; Leukemia; 2025)

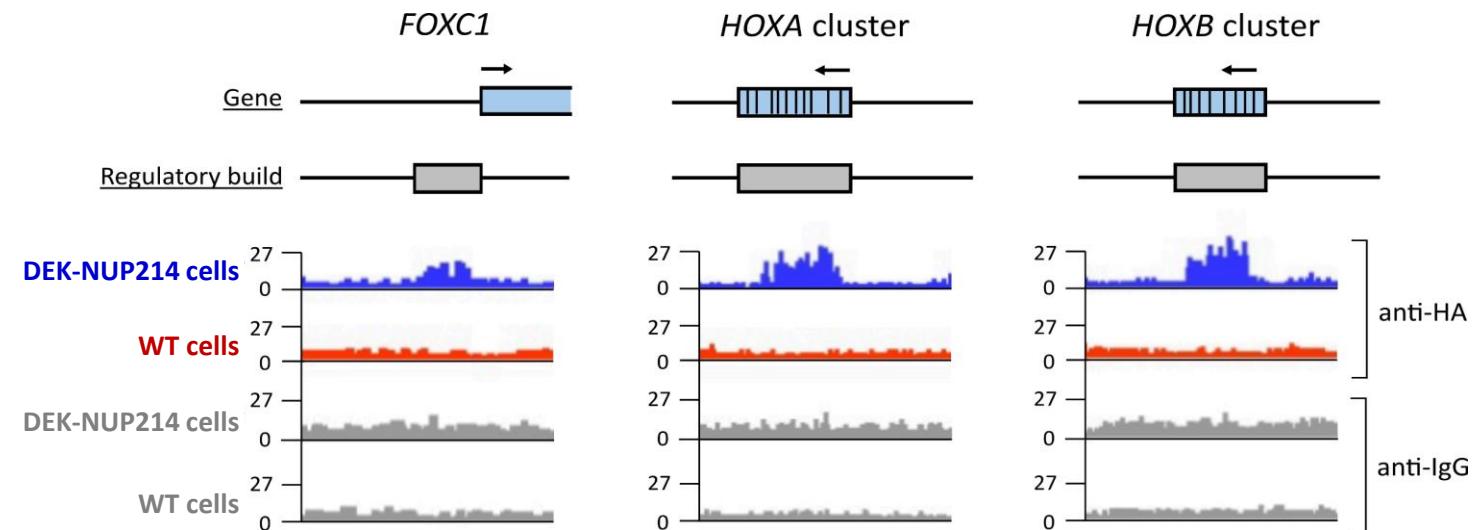
DEK-NUP214 actúa como activador trascipcional dependiente de XPO1 e induce la expresión de genes clave en la LMA



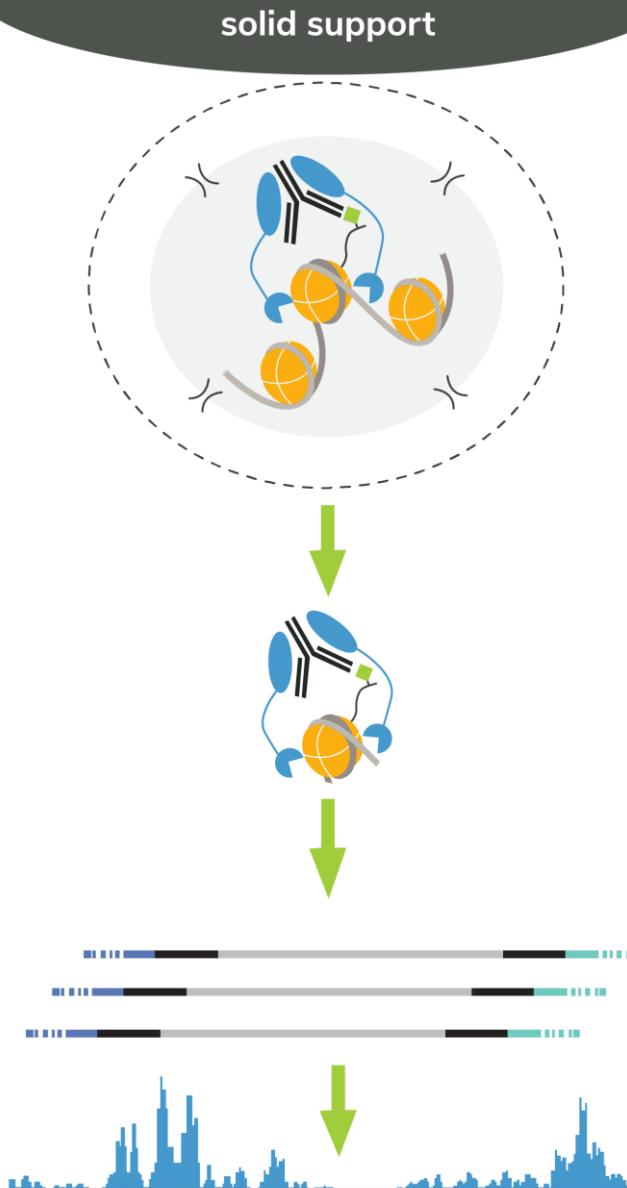
DEK-NUP214 actúa como activador trascipcional dependiente de XPO1 e induce la expresión de genes clave en la LMA



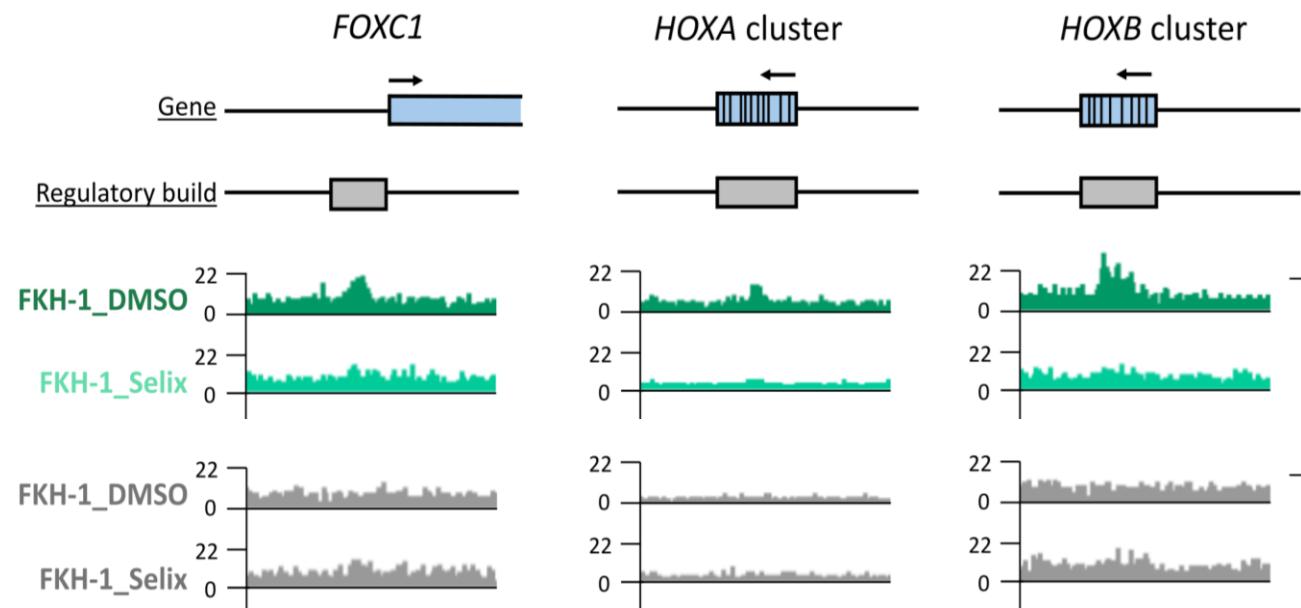
EXPERIMENTOS CUT&RUN



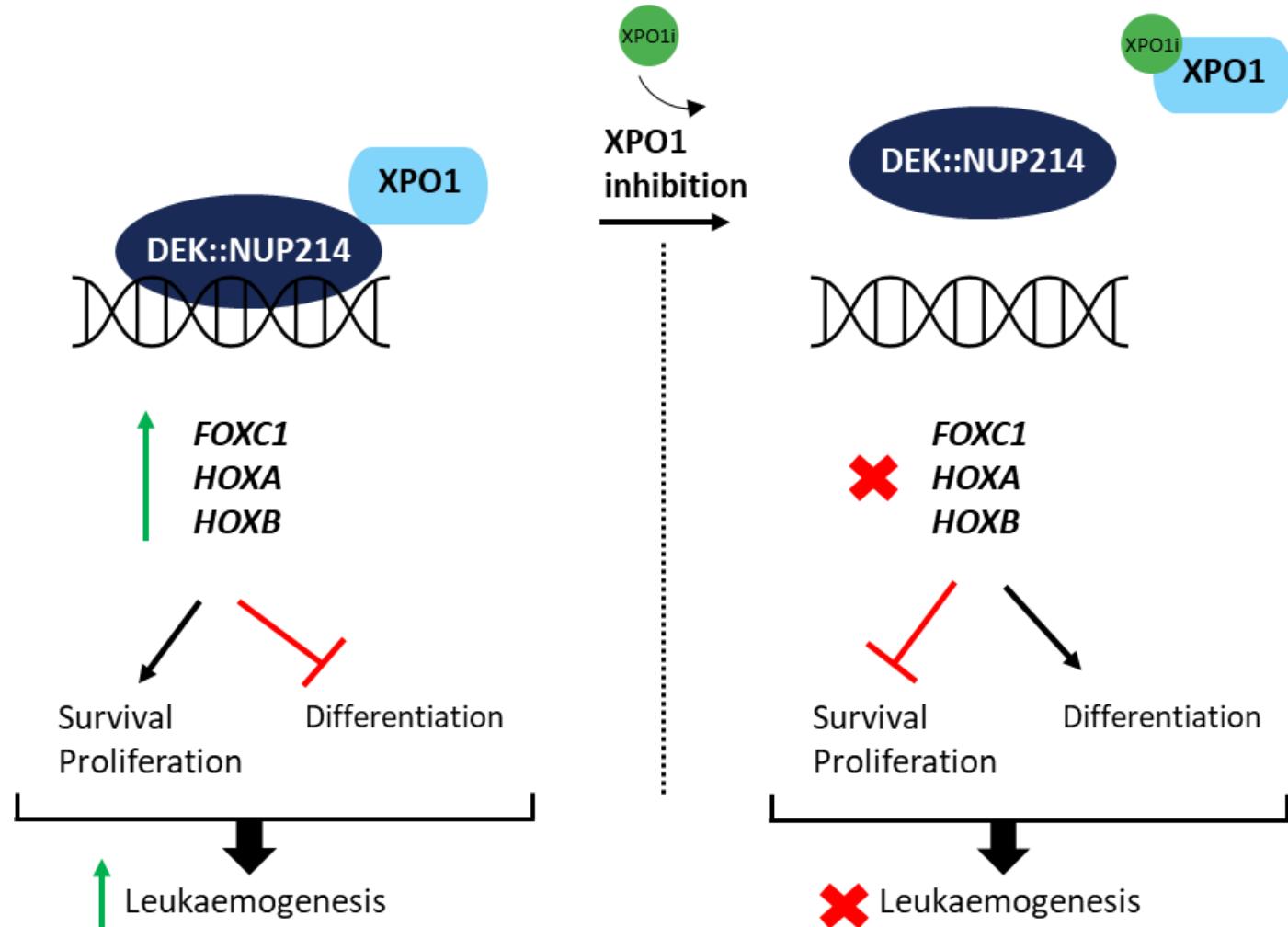
DEK-NUP214 actúa como activador trascipcional dependiente de XPO1 e induce la expresión de genes clave en la LMA



EXPERIMENTOS CUT&RUN DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDOR DE XPO1

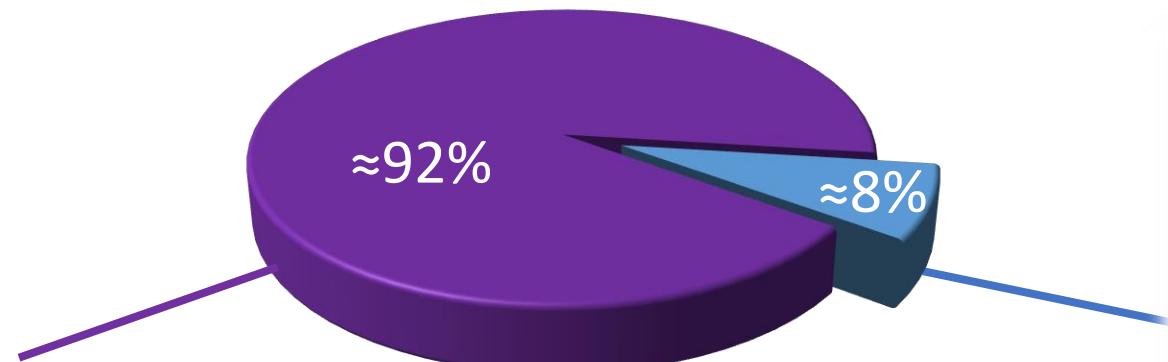


DEK-NUP214 actúa como activador trascripcional dependiente de XPO1 e induce la expresión de genes clave en la LMA



Leucemia mieloide aguda (LMA)

LEUCEMIA ESPORÁDICA

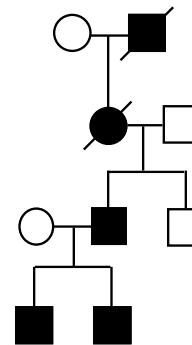
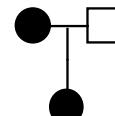
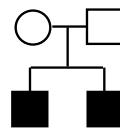
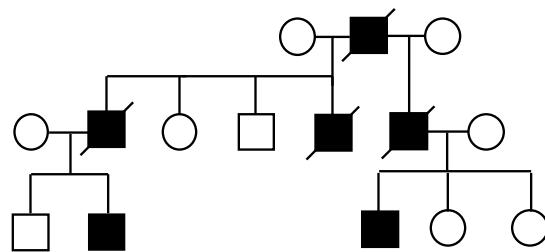


LEUCEMIA FAMILIAR



LMA familiar

- Casos familiares: 5% >> 10%
- Patrón de herencia **autosómico dominante**

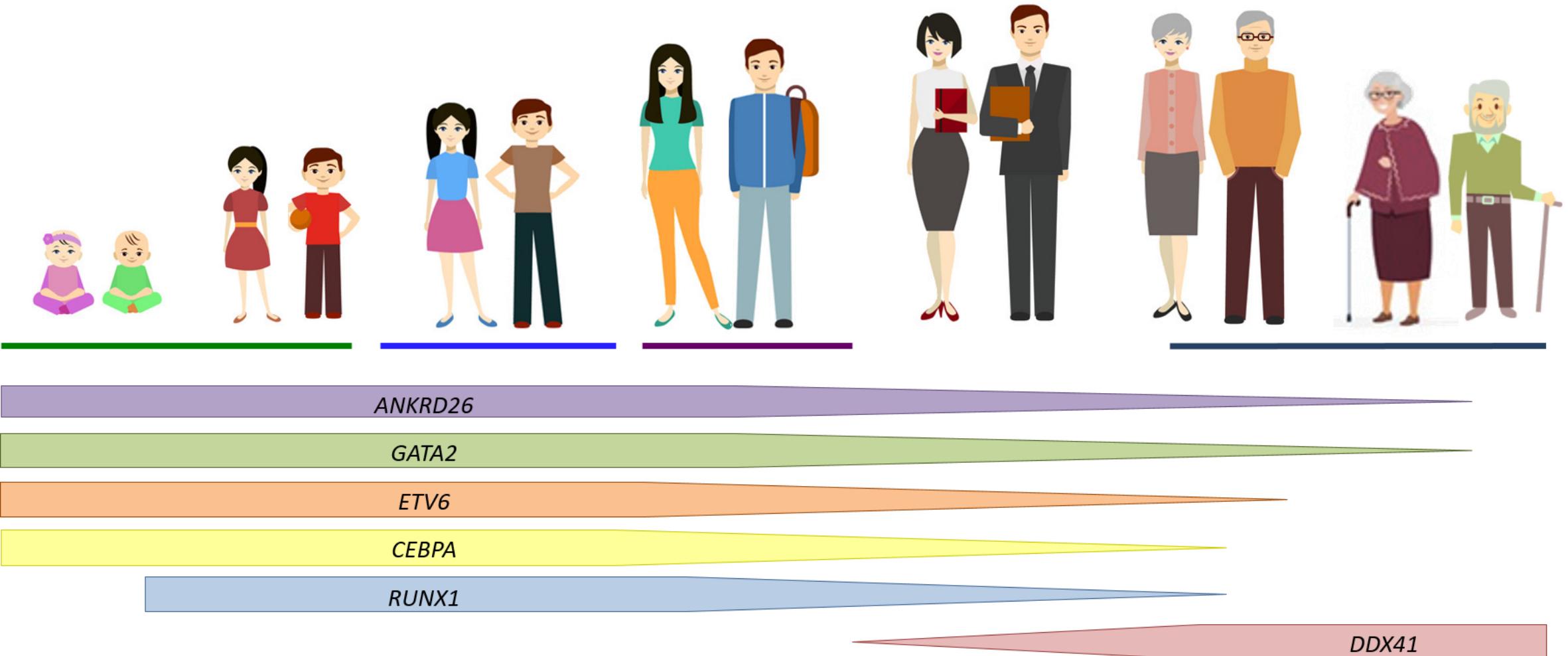


LMA familiar

- **Casos familiares:** 5% >>> 10%
- Patrón de herencia **autosómico dominante**
- **Edad** de aparición **temprana**



LMA familiar: edad de diagnóstico



LMA familiar

- **Casos familiares:** 5% >>> 10%
- Patrón de herencia **autosómico dominante**
- **Edad** de aparición **temprana**
- Se reconoce por primera vez como una **entidad independiente** por la OMS en 2016.



Desafíos clínicos en la LMA familiar

1. El reconocimiento de estas formas de la enfermedad es difícil:

- Conciencia de la predisposición
- Heterogeneidad clínica
- Ausencia de guías consenso

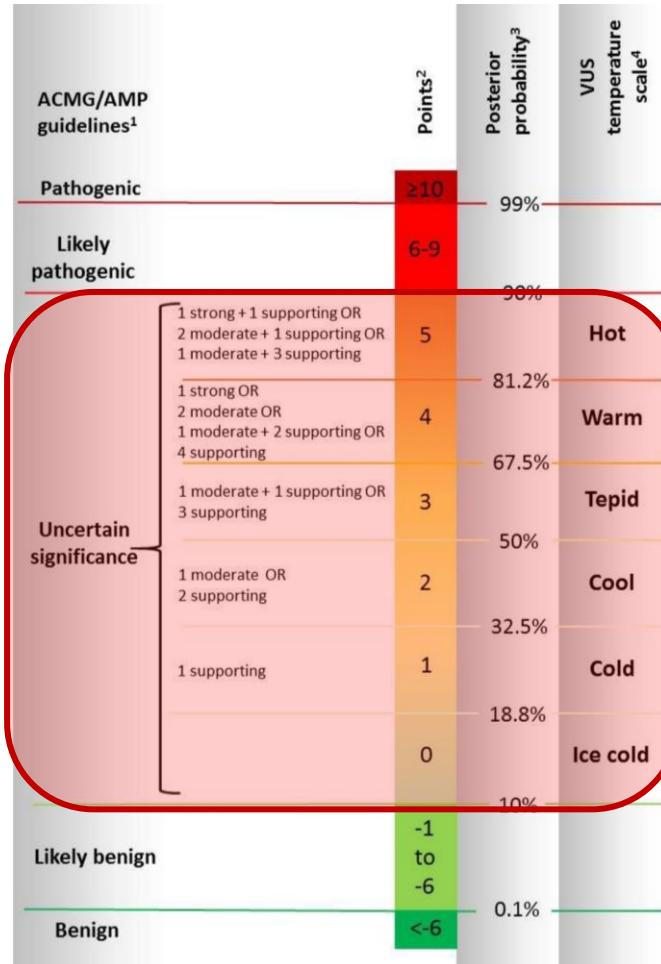
2. Penetrancia variable de las mutaciones germinales

3. Variantes de significado incierto (VUS)



Consideraciones en la interpretación de variantes

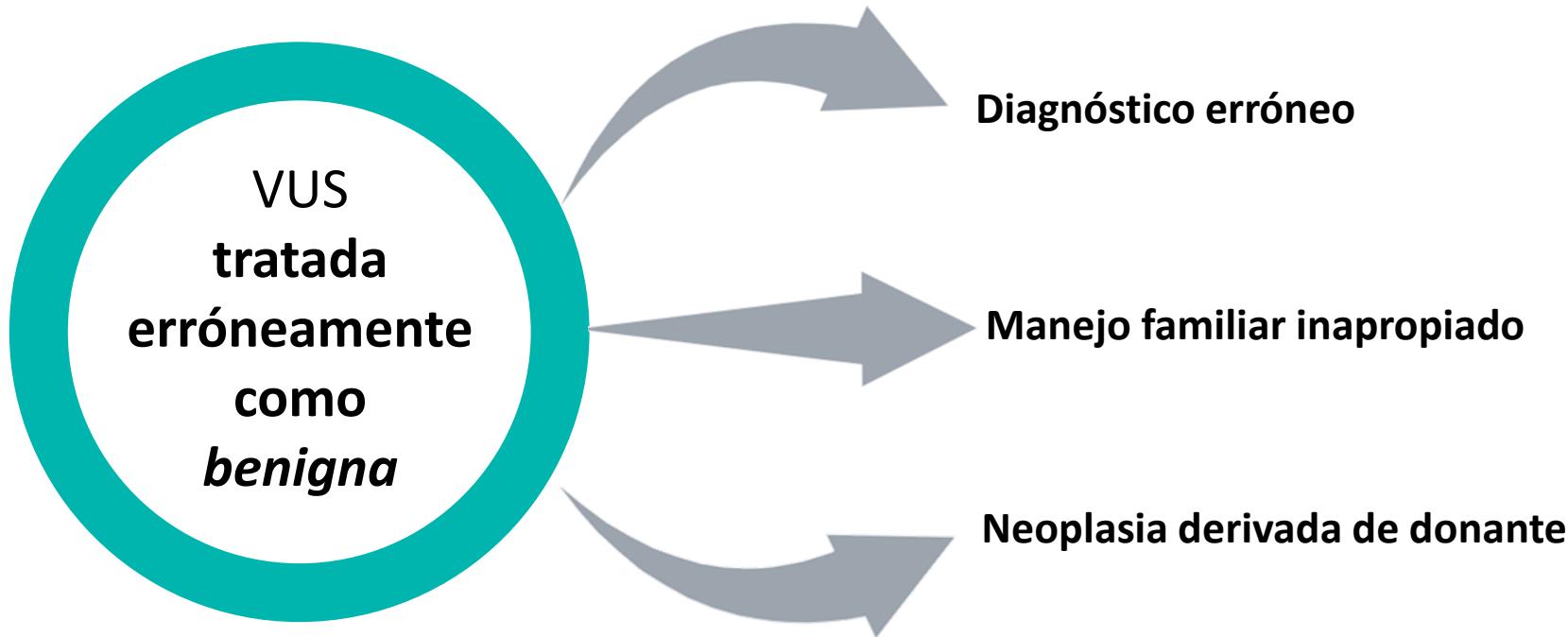
Association for Clinical Genomic Science (ACGS)
Best Practice Guidelines for Variant Classification
in Rare Disease 2020



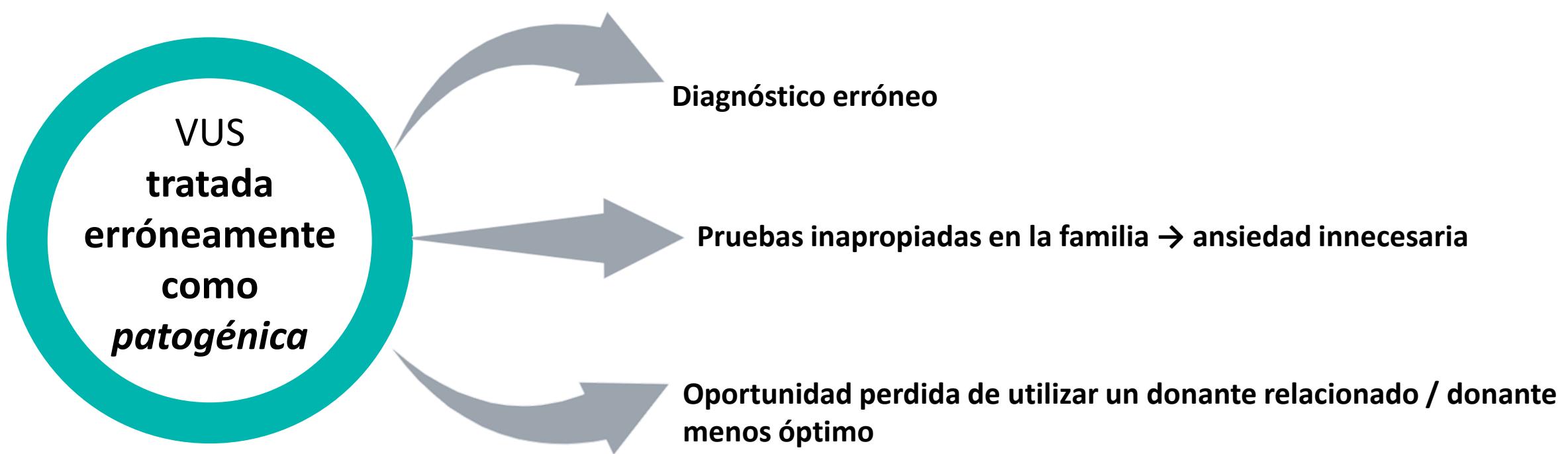
¿Debemos informarlas?



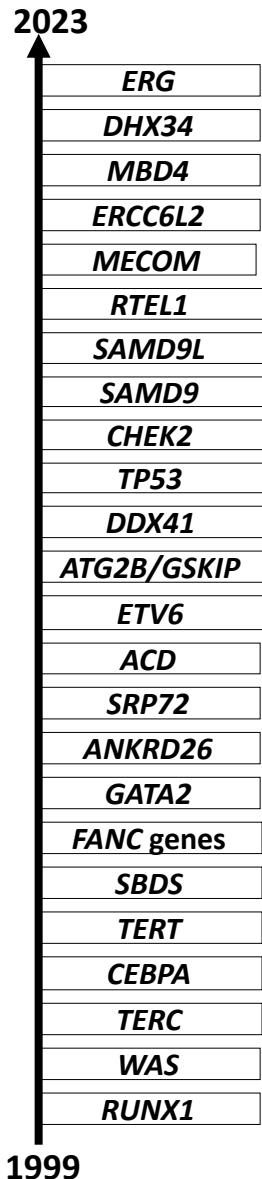
Consideraciones en la interpretación de variantes



Consideraciones en la interpretación de variantes



Genes asociados a predisposición a LMA



Genes asociados a predisposición a LMA

Myeloid malignancies only

AML: *CEBPA*

MDS/AML: *DDX41*

MPNs/AML: *ATG2B/GSKIP* (14q32 dup)

Associated platelet dysfunction

FPD/AML: *RUNX1, ERG*

Thrombocytopenia 2: *ANKRD26*

Thrombocytopenia 5: *ETV6*

Other organ dysfunction

GATA2 deficiency syndrome: *GATA2*

Telomere syndromes: *TERT, TERC, ACD, RTEL1*

Fanconi anaemia, MDS/AML: *FANC genes*

Shwachman Diamond syndrome, MDS/AML: *SBDS*

X-linked neutropenia, MDS/AML: *WAS*

BMF, MDS/AML, microcephaly: *ERCC6L2* (AR)

BMF, MDS, hearing loss: *SRP72*

RUSAT/MDS: *MECOM*

Cytopenia, immunodeficiency, MDS, and neurological symptoms: *SAMD9L*

MIRAGE syndrome: *SAMD9*

Other syndromes

CHP expansion and *DNMT3A* mutations: *MBD4* (AR)

Hereditary cancer predisposition

TP53

CHEK2

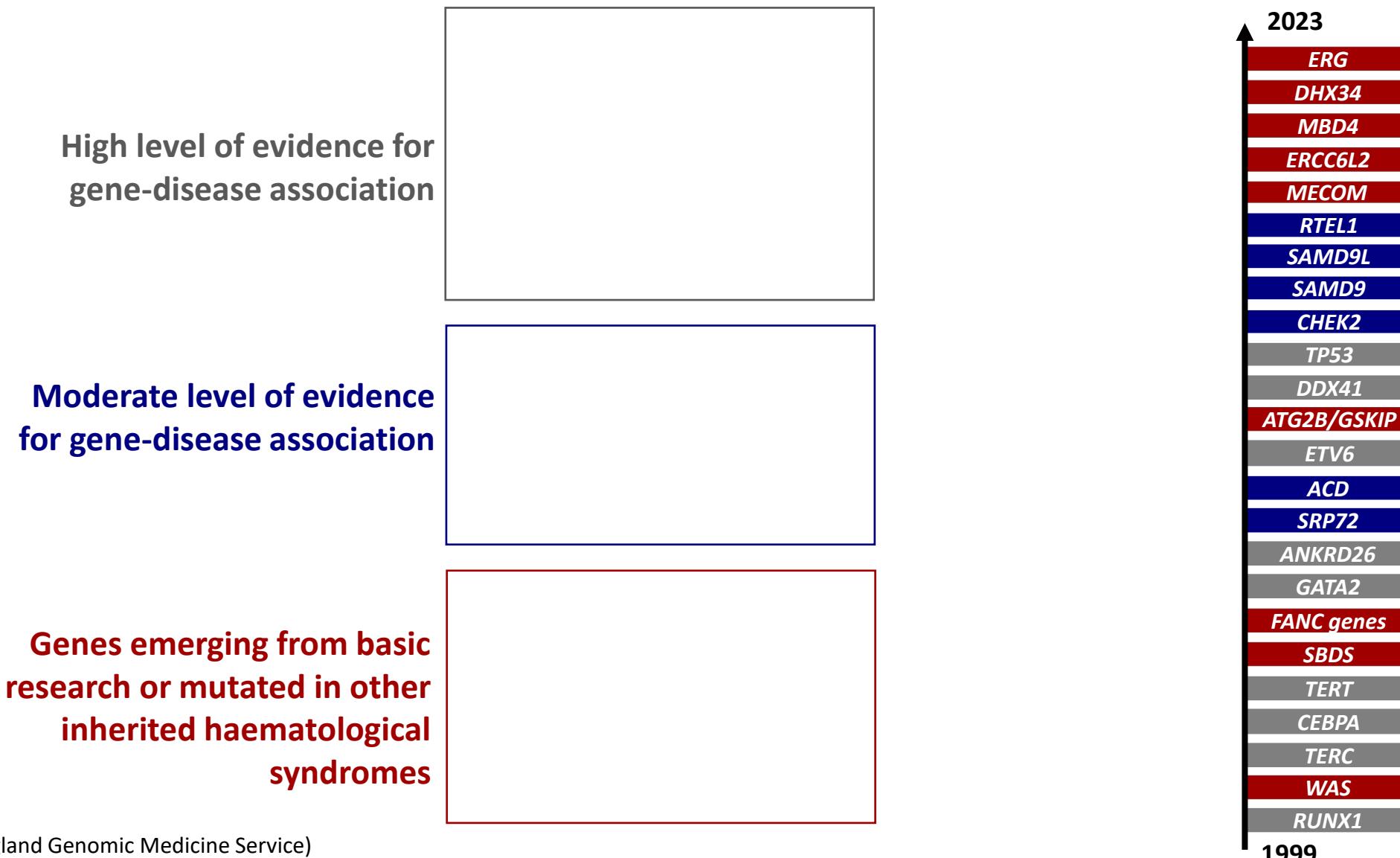
2023

<i>ERG</i>
<i>DHX34</i>
<i>MBD4</i>
<i>ERCC6L2</i>
<i>MECOM</i>
<i>RTEL1</i>
<i>SAMD9L</i>
<i>SAMD9</i>
<i>CHEK2</i>
<i>TP53</i>
<i>DDX41</i>
<i>ATG2B/GSKIP</i>
<i>ETV6</i>
<i>ACD</i>
<i>SRP72</i>
<i>ANKRD26</i>
<i>GATA2</i>
<i>FANC genes</i>
<i>SBDS</i>
<i>TERT</i>
<i>CEBPA</i>
<i>TERC</i>
<i>WAS</i>
<i>RUNX1</i>

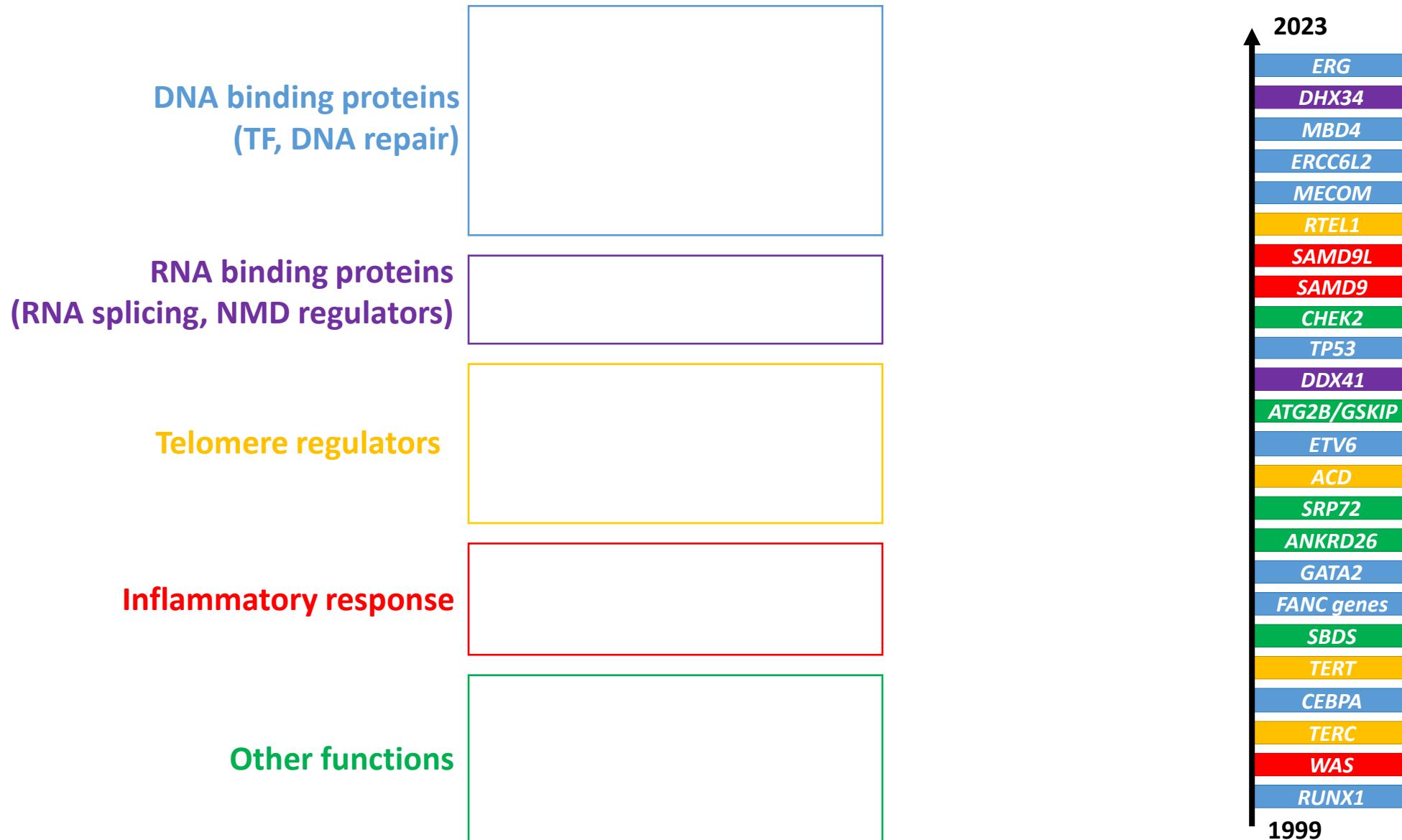
1999

(Based on WHO 2016 classification)

Genes asociados a predisposición a LMA



Genes asociados a predisposición a LMA

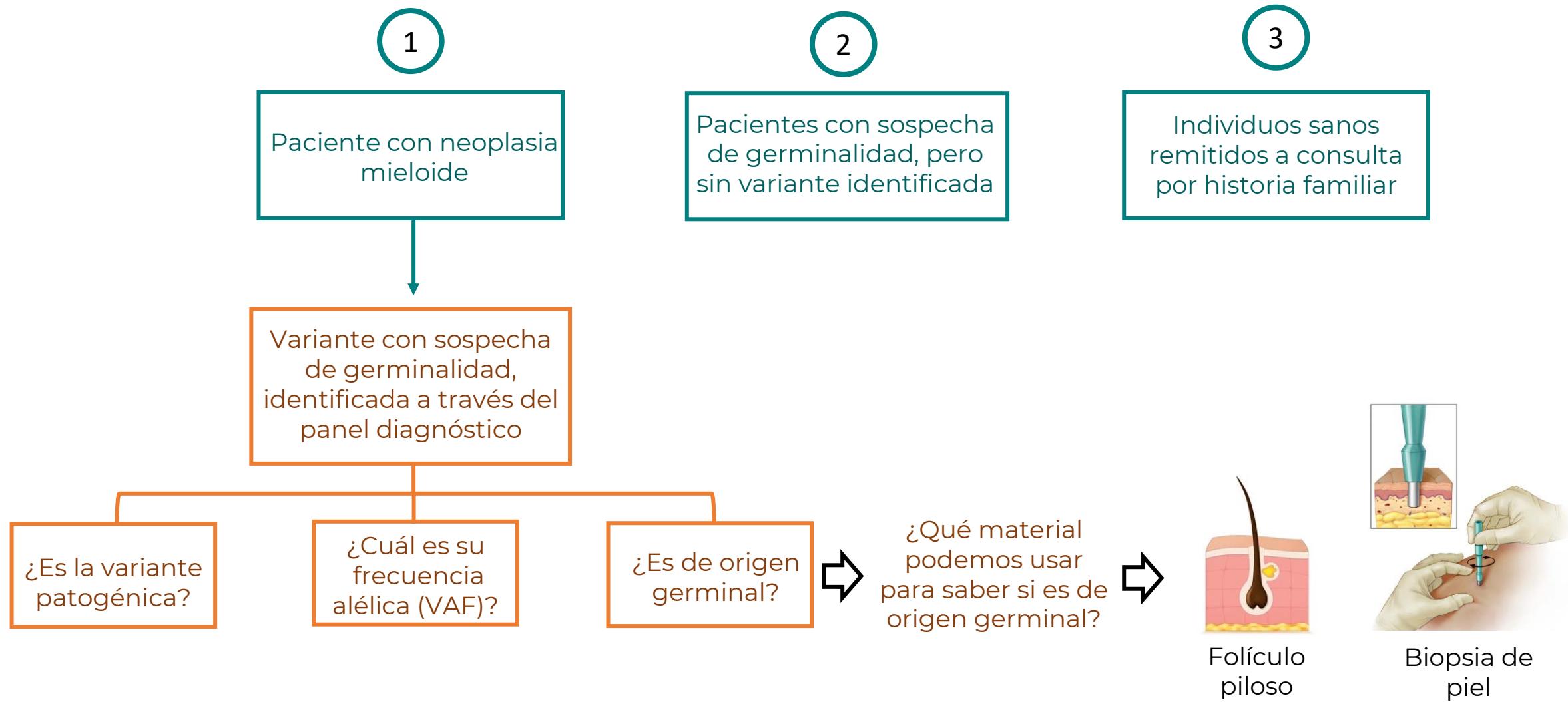


Genes asociados a predisposición a LMA

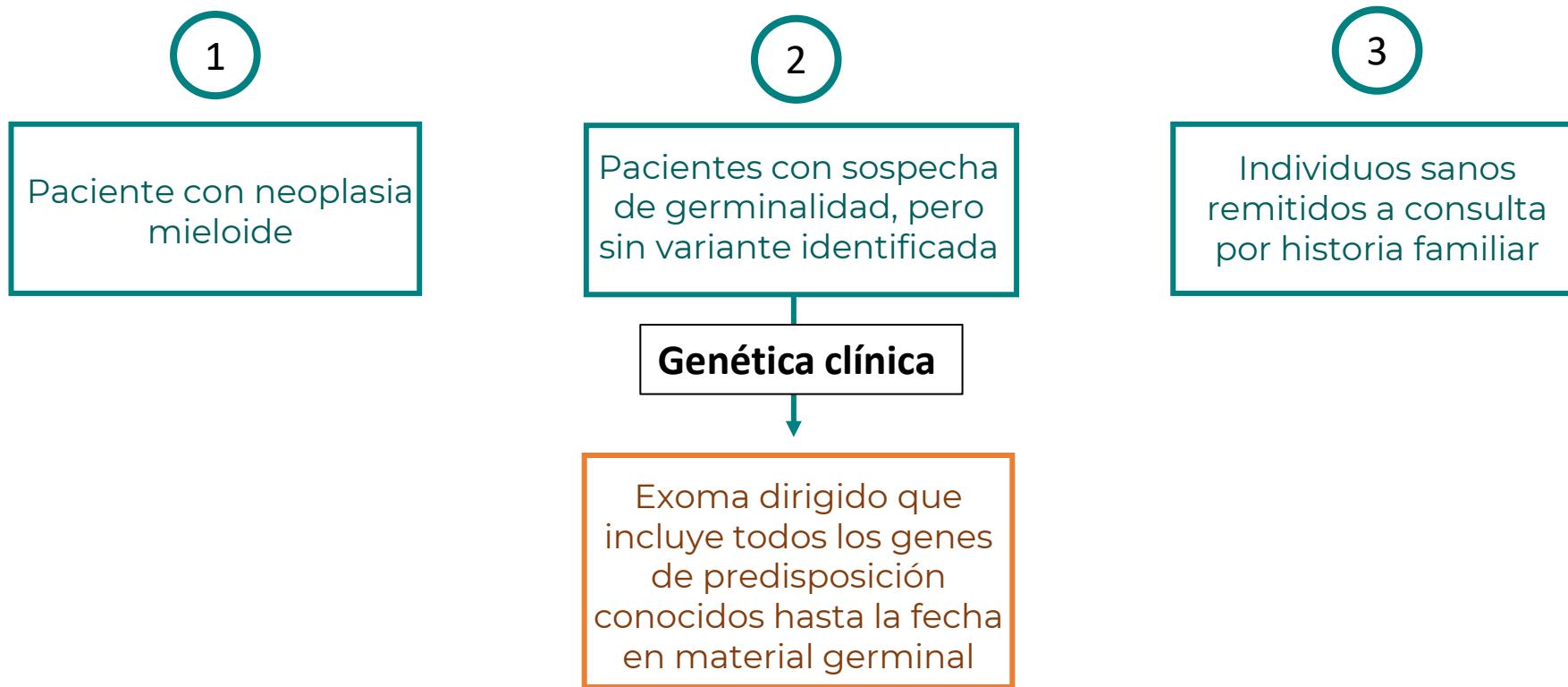


ONLY 70% OF THE
FAMILIAL AML CASES

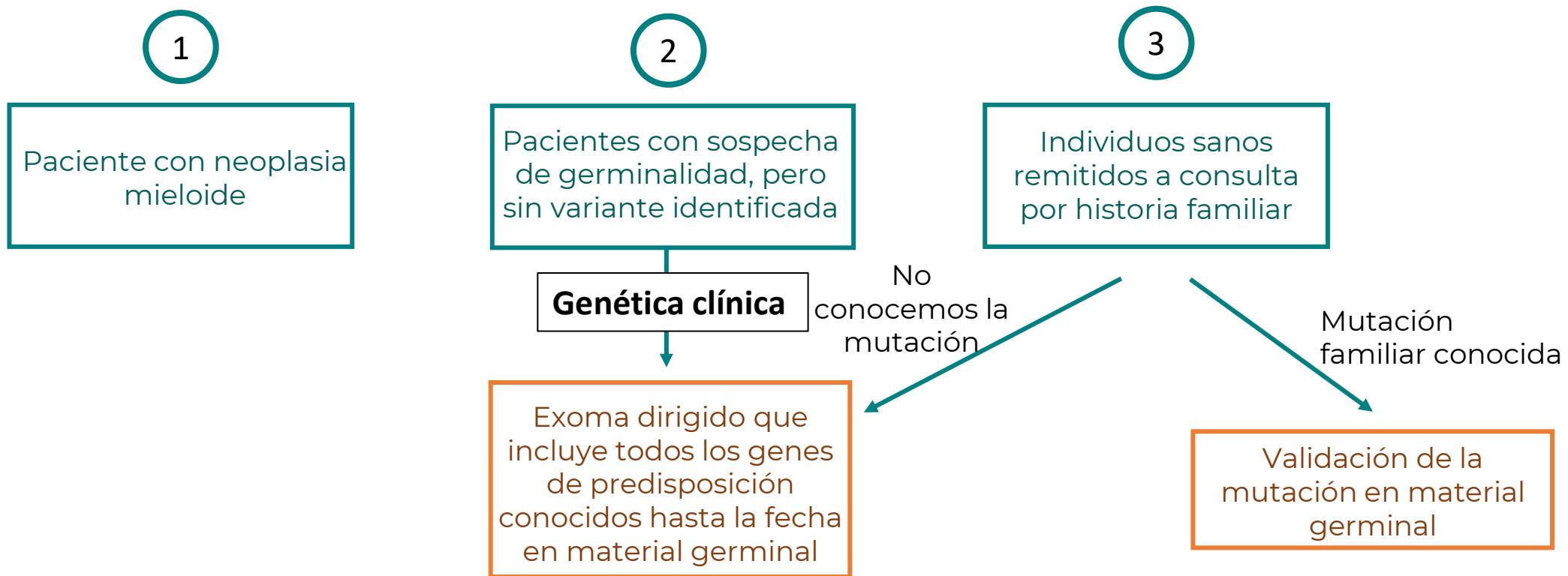
Círcito establecido en la FJD



Círcito establecido en la FJD



Círculo establecido en la FJD



Círculo establecido en la FJD



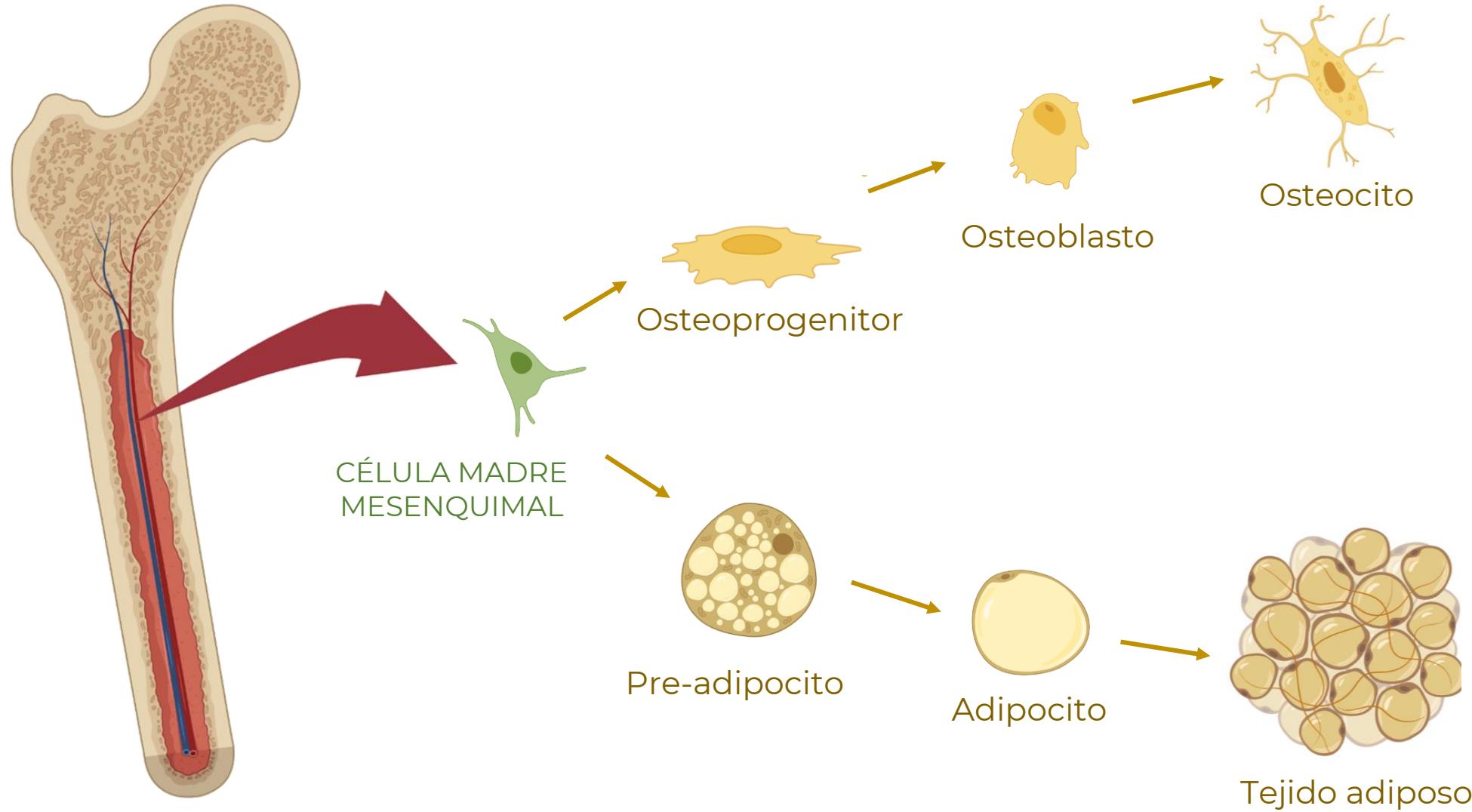
Estudios funcionales

Entender cómo las mutaciones germinales inducen LMA

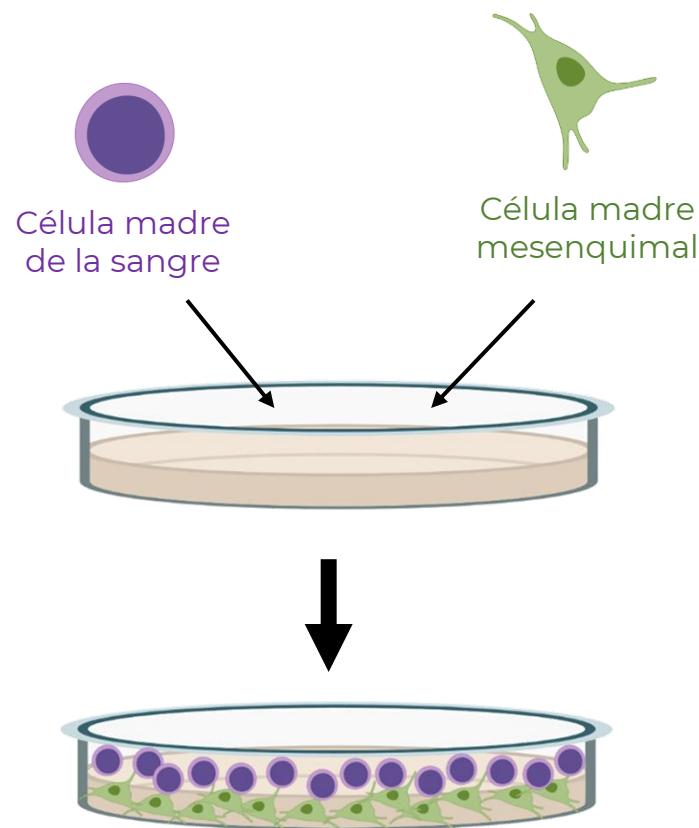
Identificar biomarcadores de patogenicidad que nos permitan reclasificar las variantes de significado incierto

Estudios funcionales

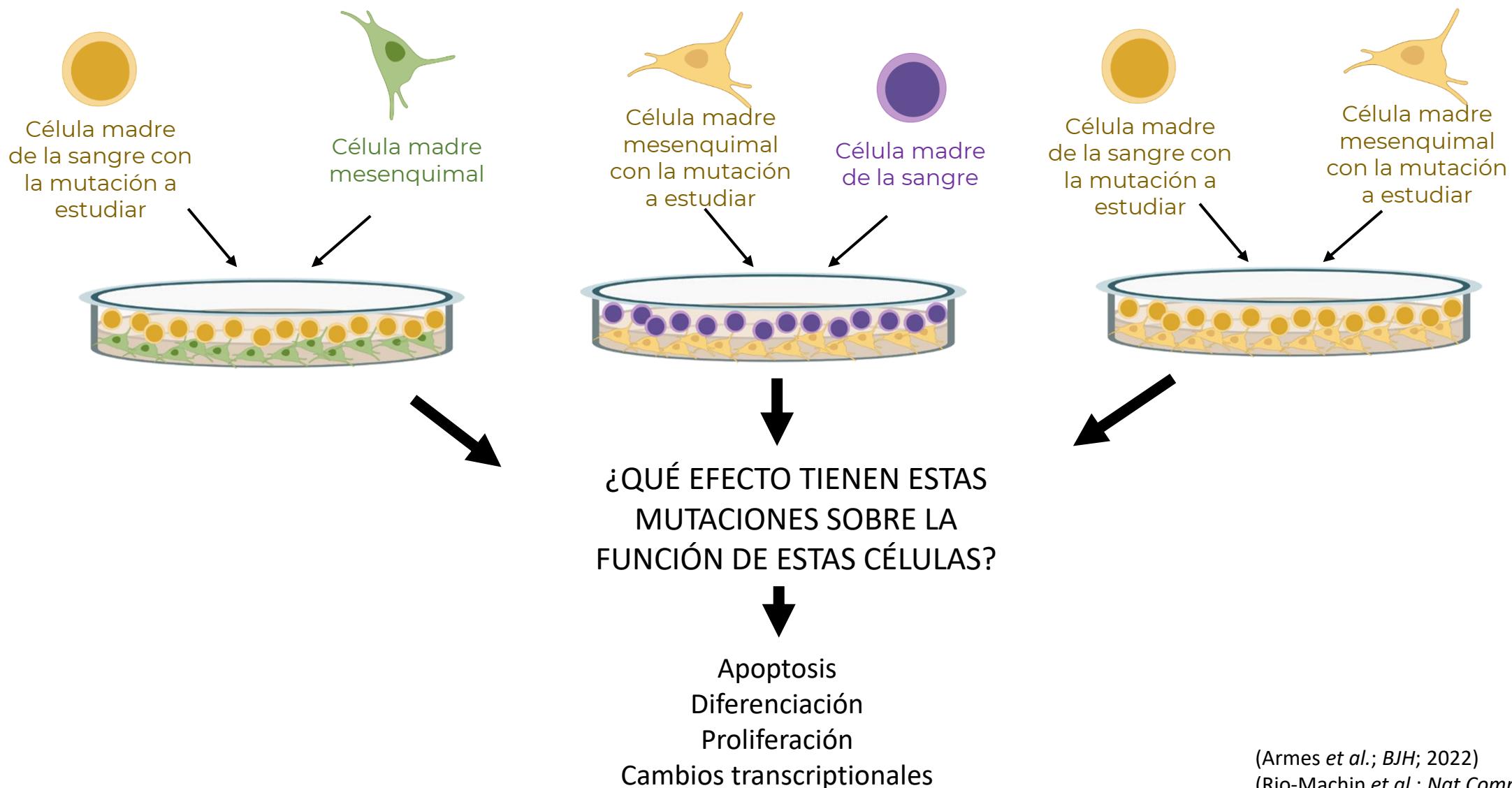
En la médula ósea hay más que células de la sangre...



Estudios funcionales



Estudios funcionales



Agradecimientos



COLABORADORES:



UNIVERSITY OF
BIRMINGHAM



ICR The Institute of
Cancer Research



Universidad
de Navarra



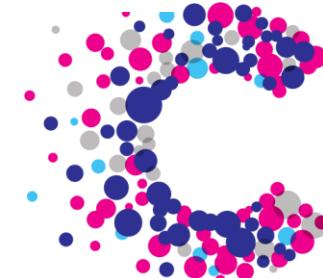
FINANCIACIÓN:



eha



MINISTERIO
DE CIENCIA, INNOVACIÓN
Y UNIVERSIDADES



CANCER
RESEARCH
UK

