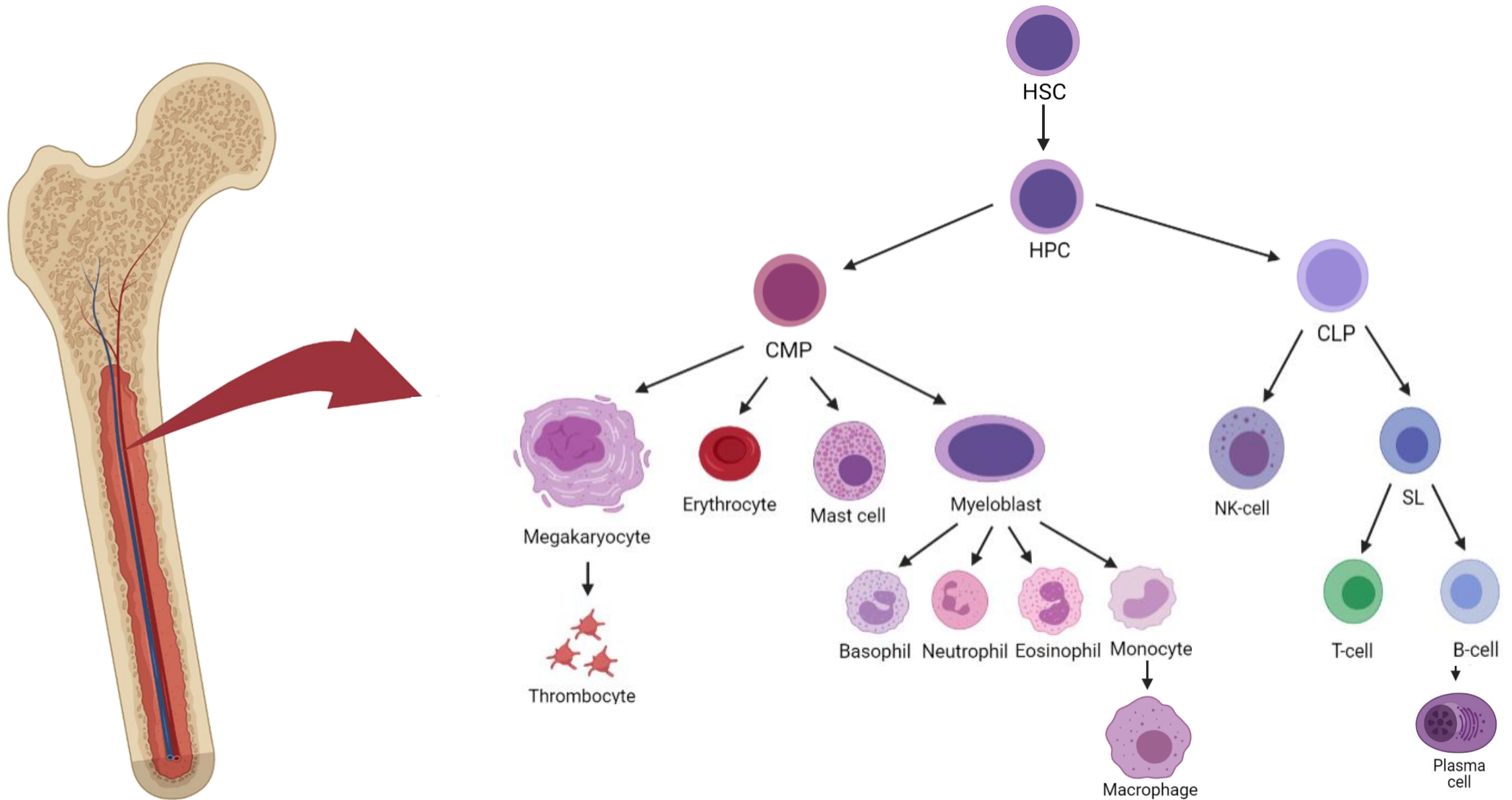


EXPLORANDO LOS MECANISMOS MOLECULARES Y FUNCIONALES DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA ESPORÁDICA Y FAMILIAR

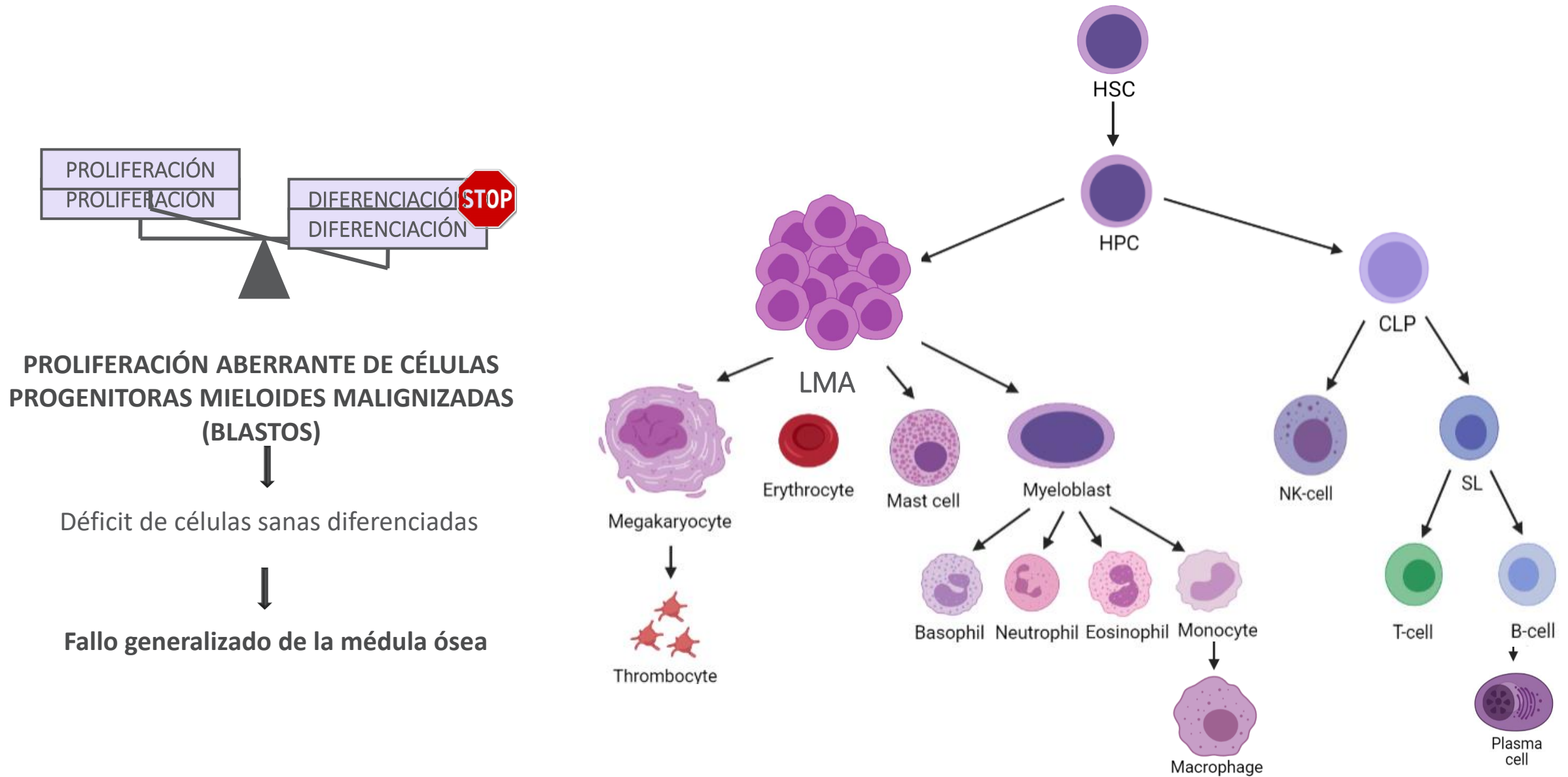
Hematología Experimental

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

Leucemia mieloide aguda (LMA)

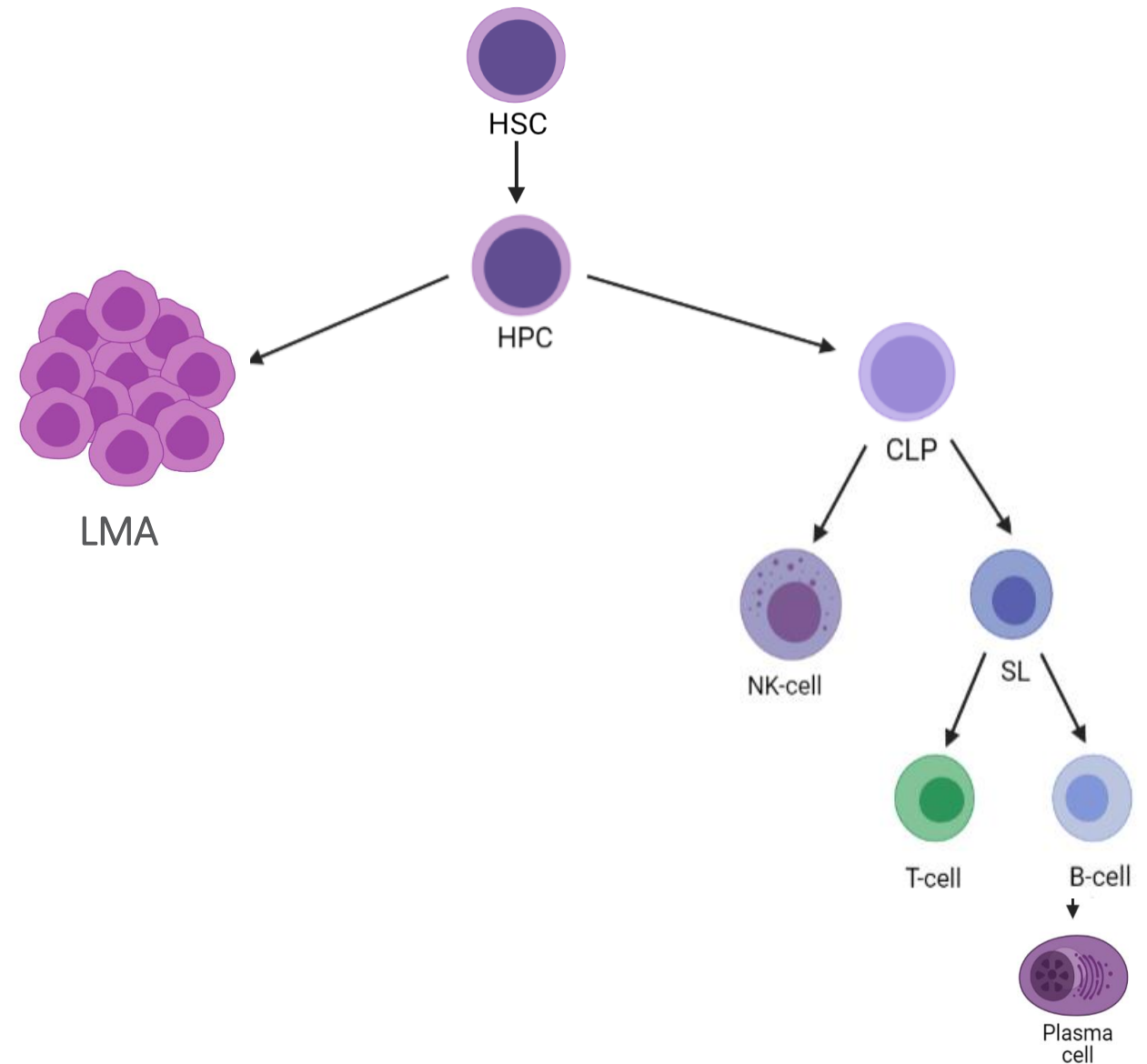


Leucemia mieloide aguda (LMA)



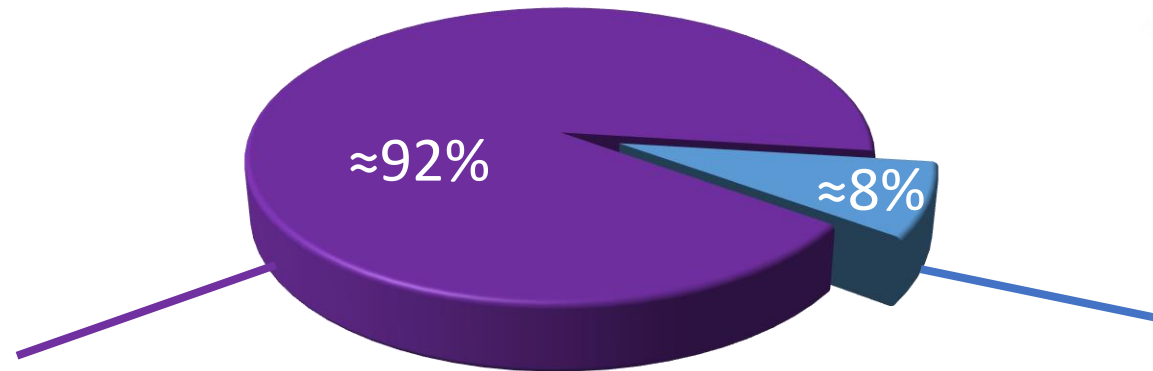
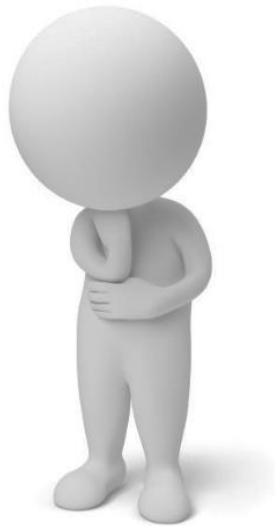
Leucemia mieloide aguda (LMA)

- 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

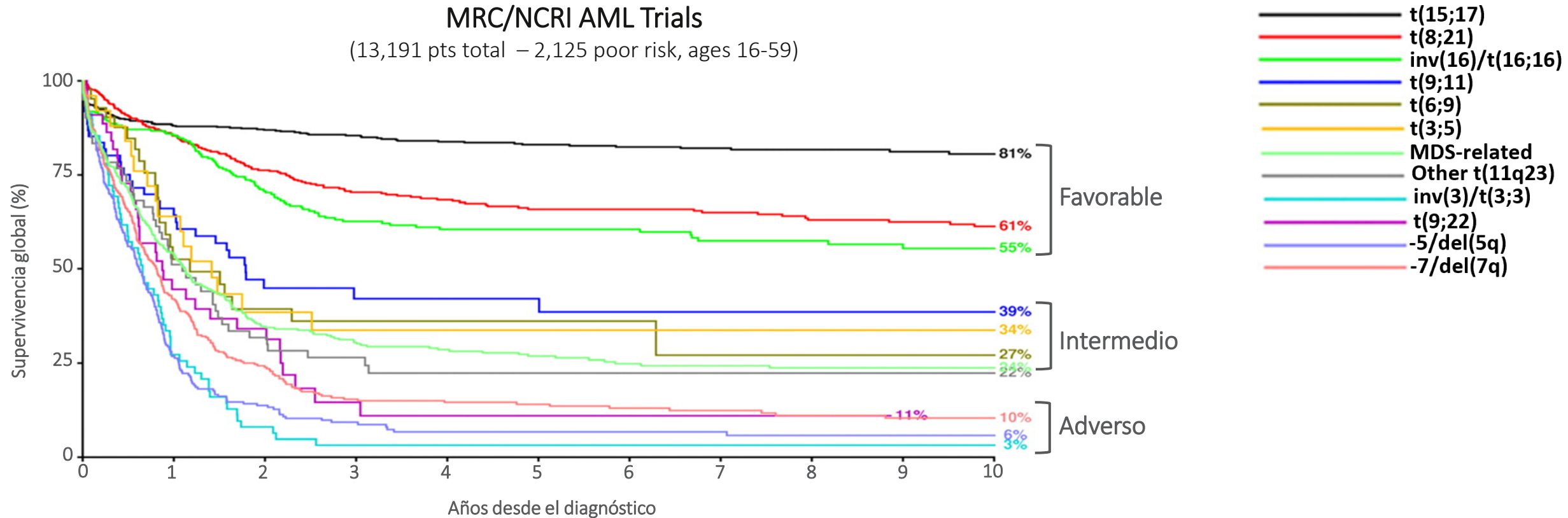


LEUCEMIA FAMILIAR



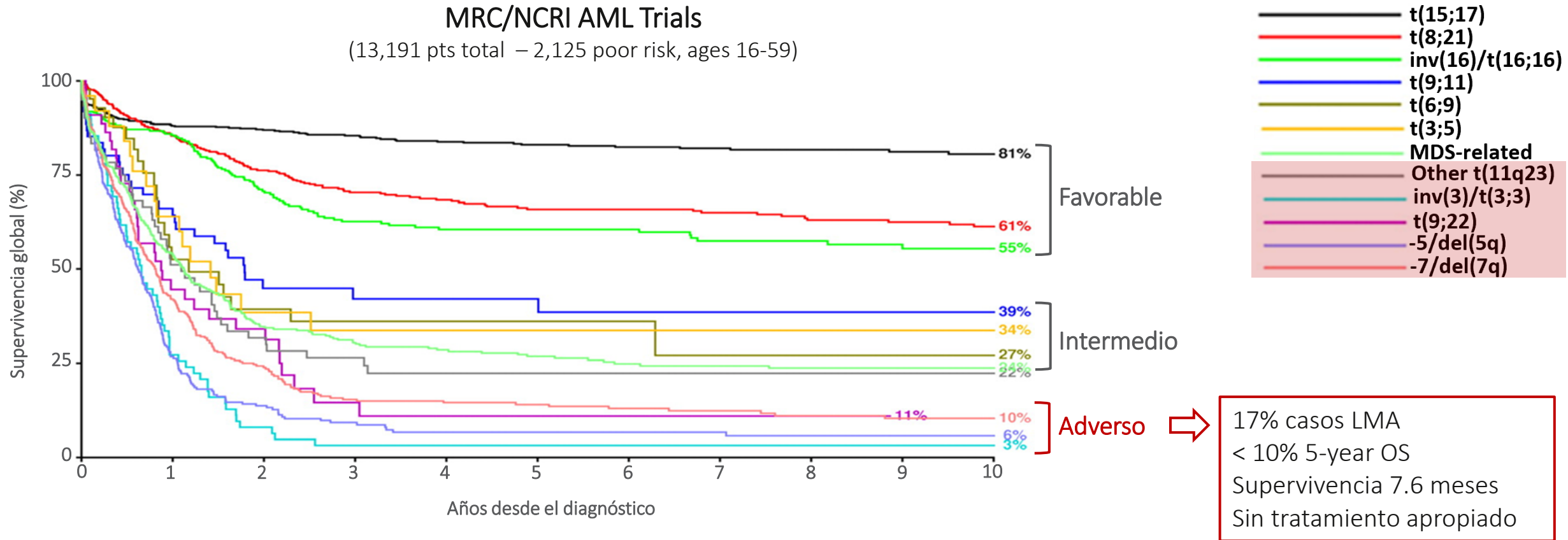
Pronóstico de la LMA

Supervivencia global basada en características citogenéticas



Pronóstico de la LMA

Supervivencia global basada en características citogenéticas

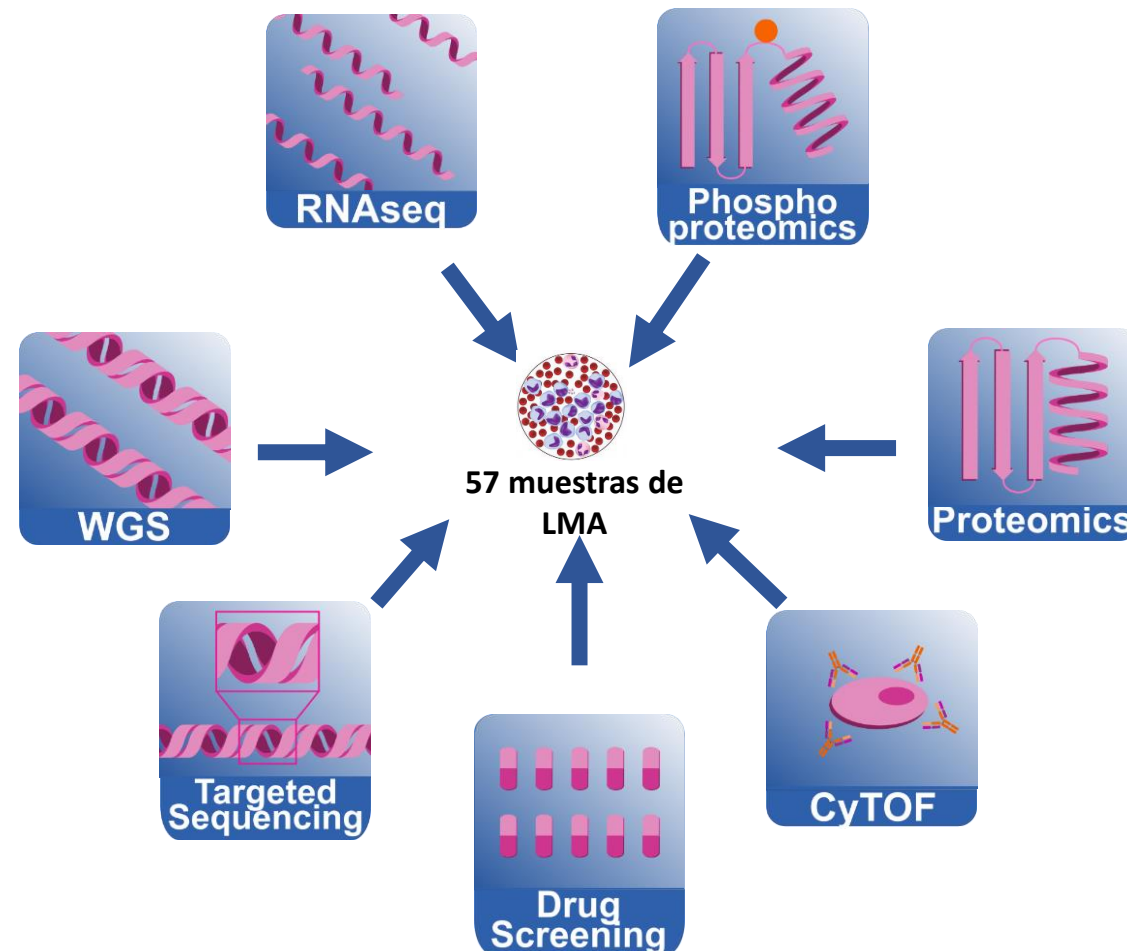


Hipótesis

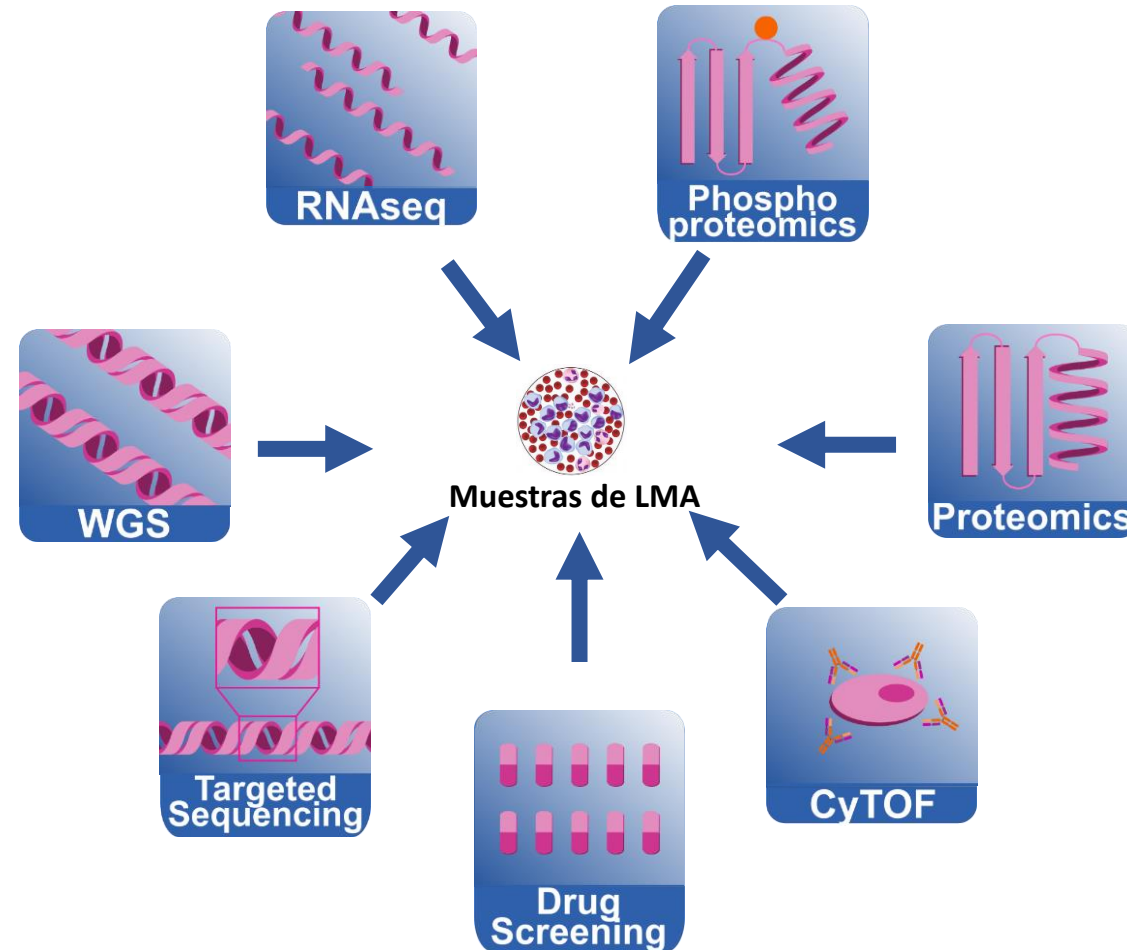
Una **caracterización fenotípica más profunda** de muestras primarias de LMA de mal pronóstico podría ofrecer nuevas perspectivas sobre la **biología** de estas leucemias y permitir el **desarrollo de nuevas dianas**

Objetivo

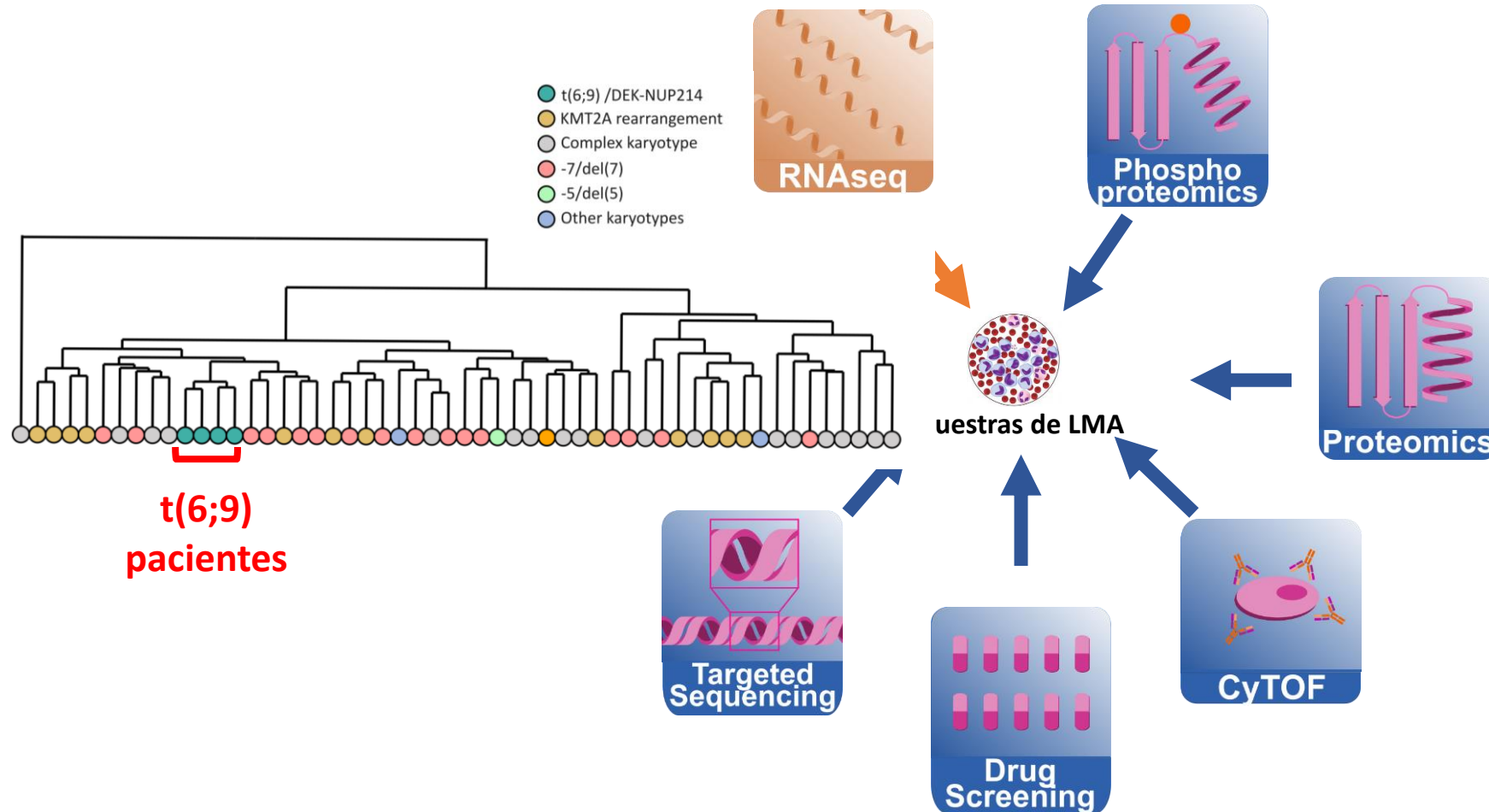
Aplicación de un enfoque multi-ómico para descifrar la complejidad de la LMA con mal pronóstico citogenético



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

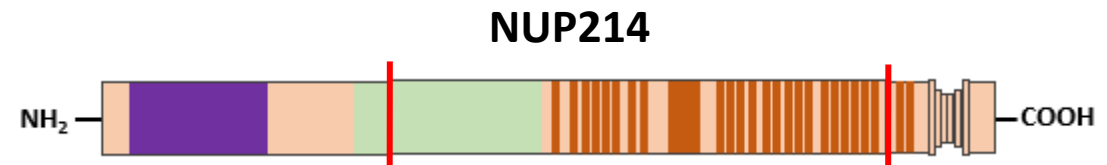
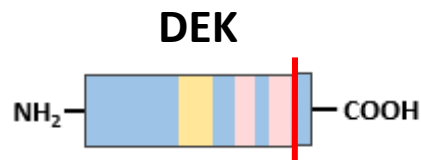
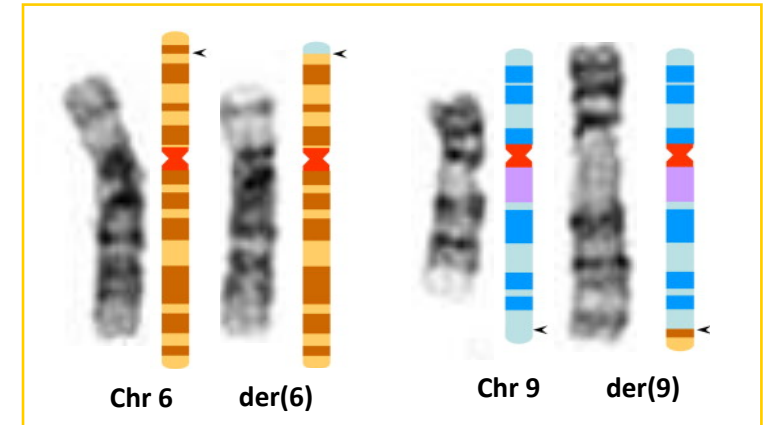


Mecanismos y vulnerabilidades en LMA con t(6;9)



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

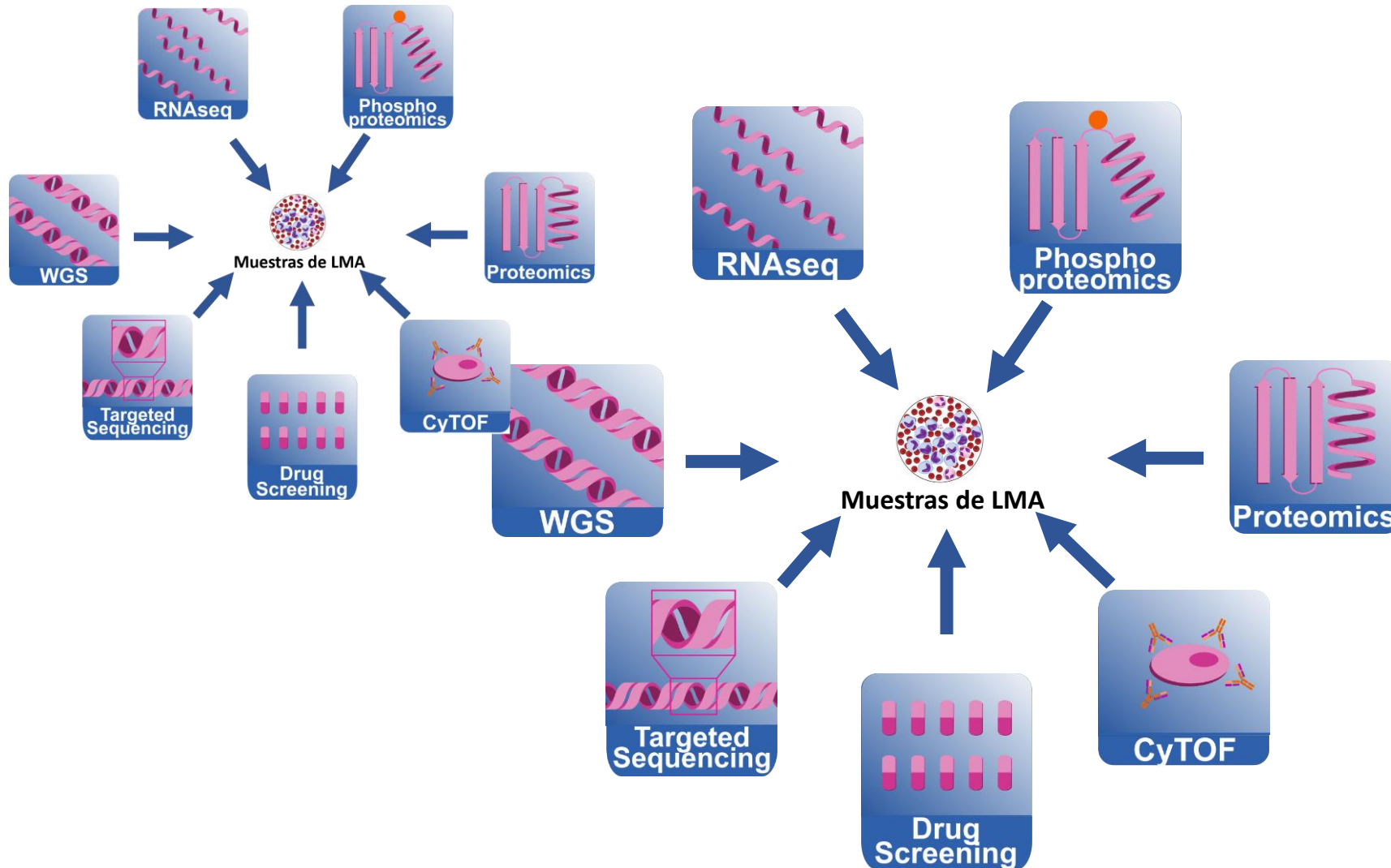


DEK-NUP214

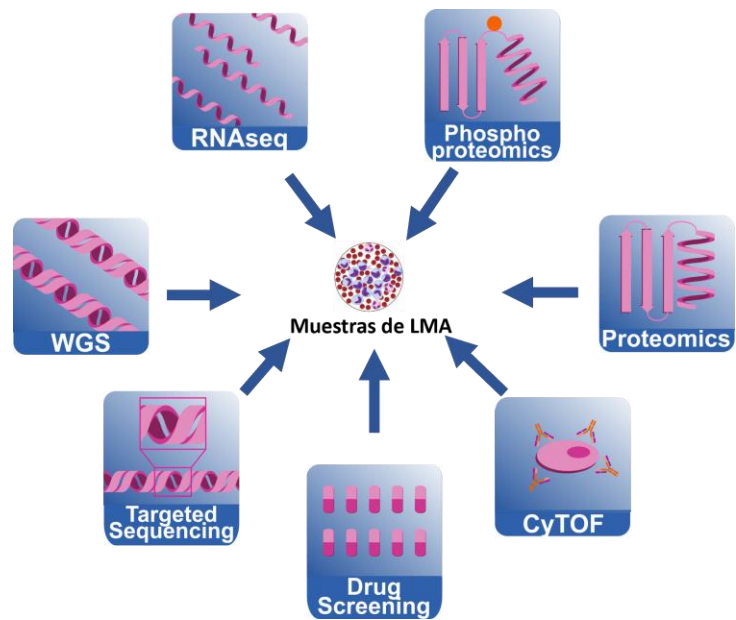


—COOH

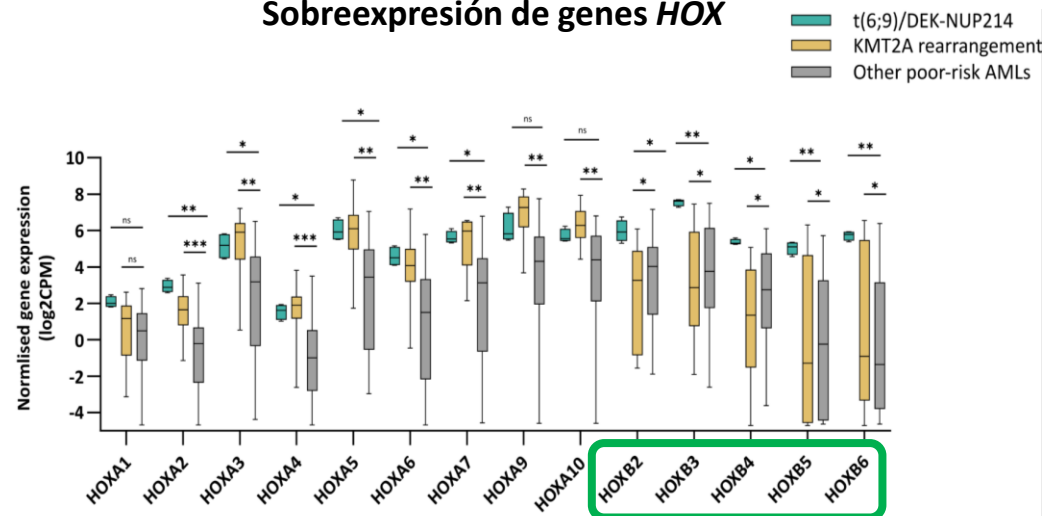
Estudio multiómico en LMA con t(6;9)



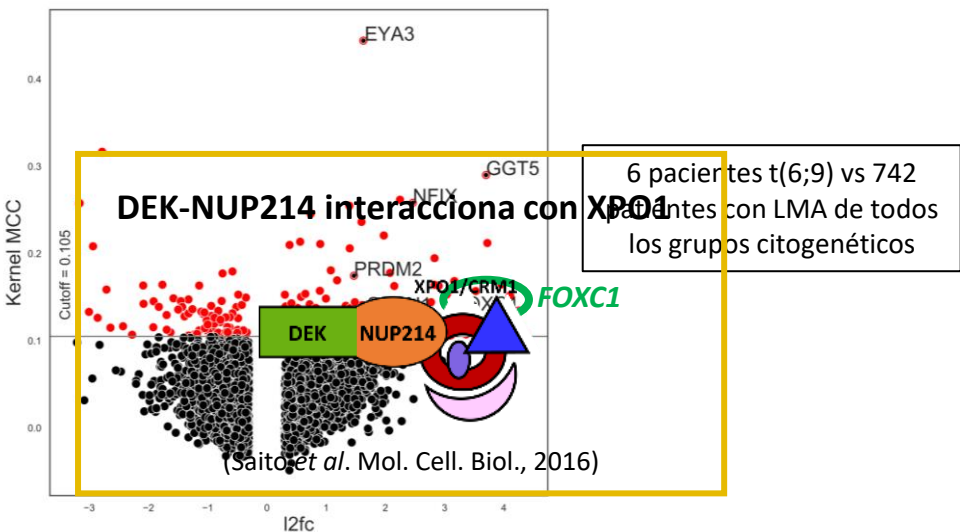
Estudio multiómico en LMA con t(6;9)



Sobreexpresión de genes *HOX*



Perfil de expresión diferencial



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

El único paciente t(6;9)

incluido en un ensayo

clínico con Selinexor

en LMA, consiguió

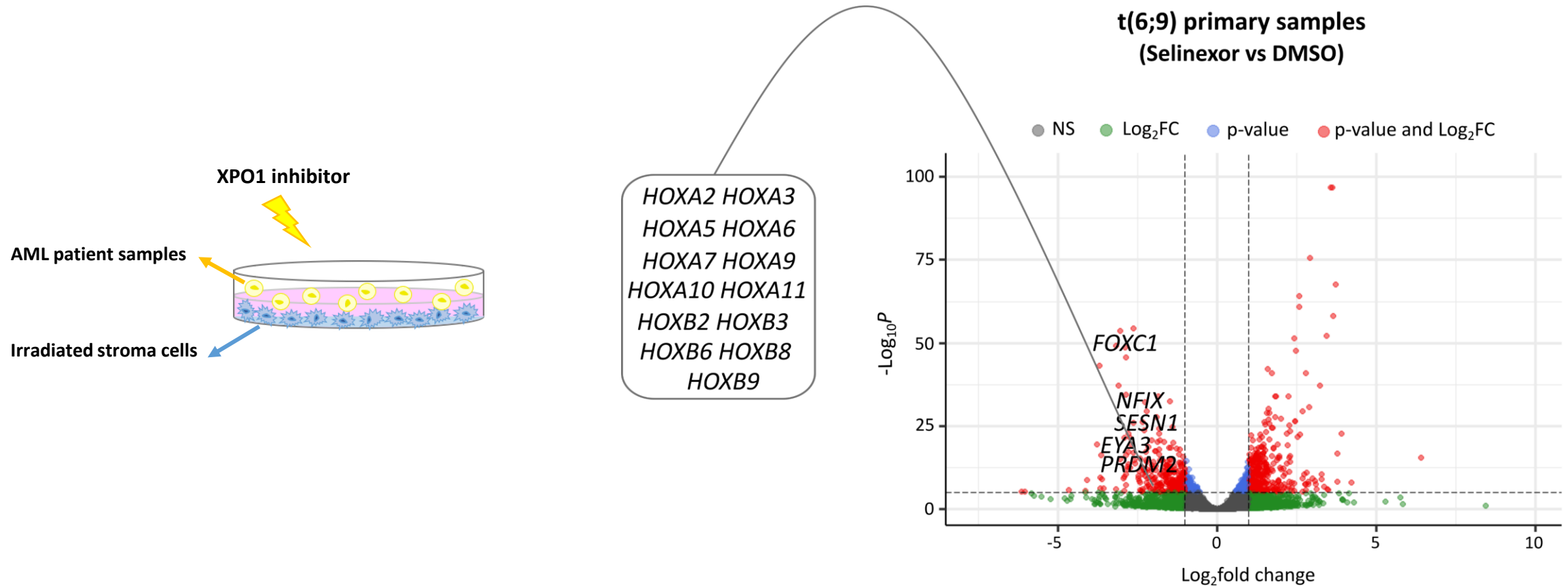
remisión completa

(Alexander et al., J Clin. Oncol., 2016)

Compound	Target	DS	p-value	FDR
CUH007	HDAC1/HDAC2	15.1	0.001	0.005
Eltanexor	XPO1	13.1	0.007	0.0279
Lorafenib	Farnesyl transferase	13.25	0.008	0.0296
Selinexor	XPO1	11.63	0.003	0.011
Garatespib	HSP90	11.42	0.001	0.006
Dinaciclib	CDK	10.86	3.54E-05	0.000
Omacetaxine	Protein synthesis	10.58	0.010	0.038

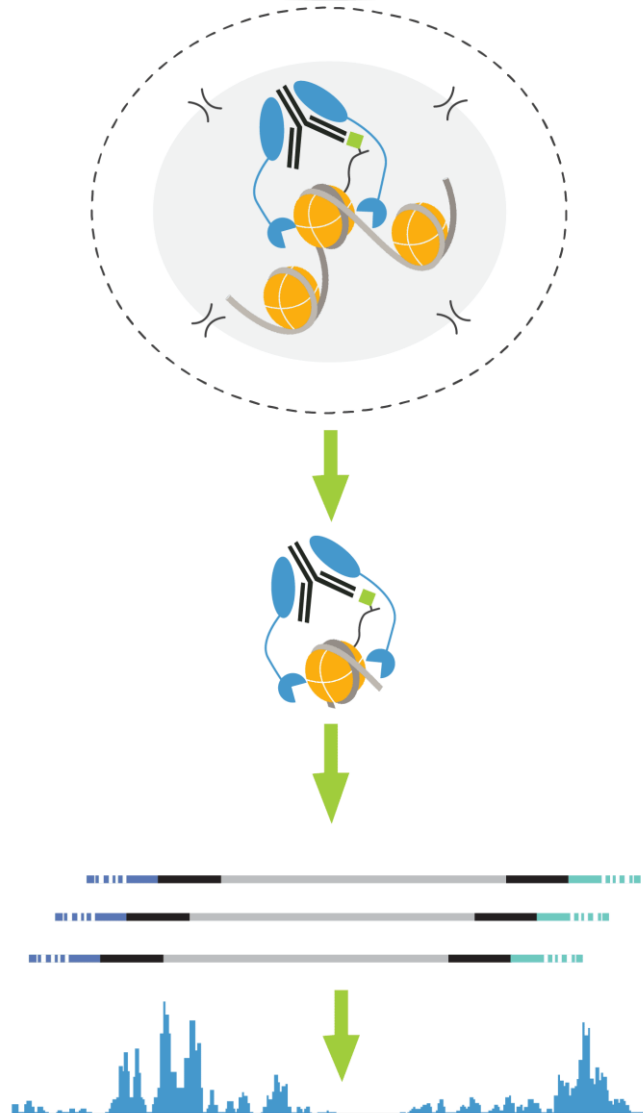
(Kaya et al.; Leukemia; 2025)

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

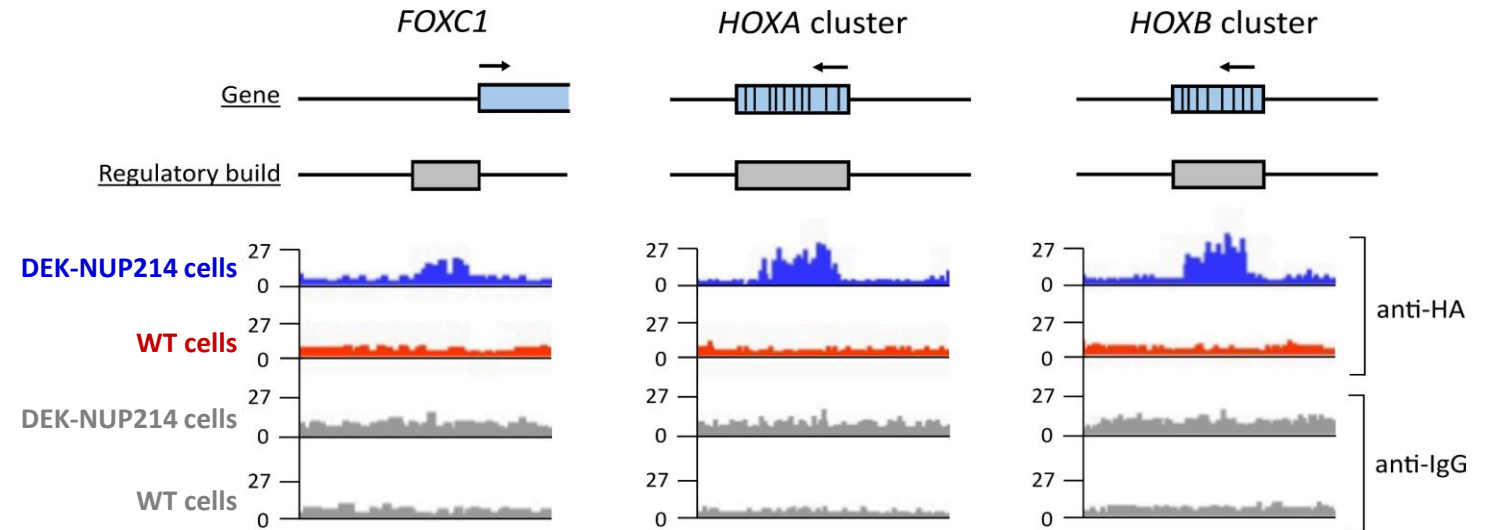


DEK-NUP214 actúa como activador transcripcional dependiente de XPO1 e induce la expresión de genes clave en la LMA

solid support

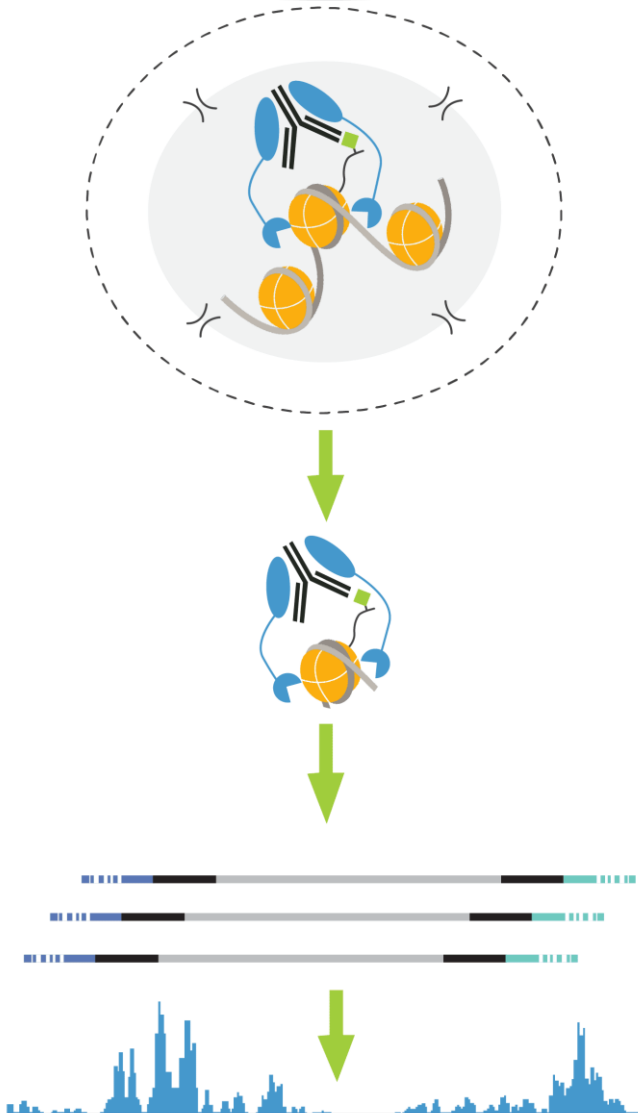


EXPERIMENTOS CUT&RUN

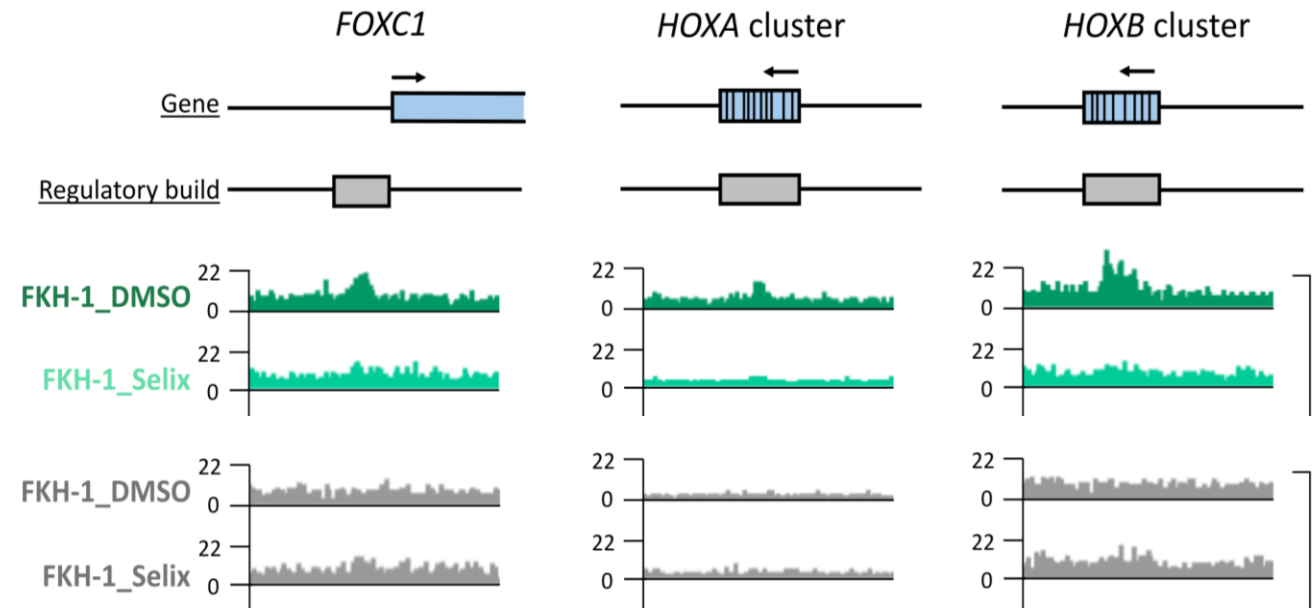


DEK-NUP214 actúa como activador transcripcional dependiente de XPO1 e induce la expresión de genes clave en la LMA

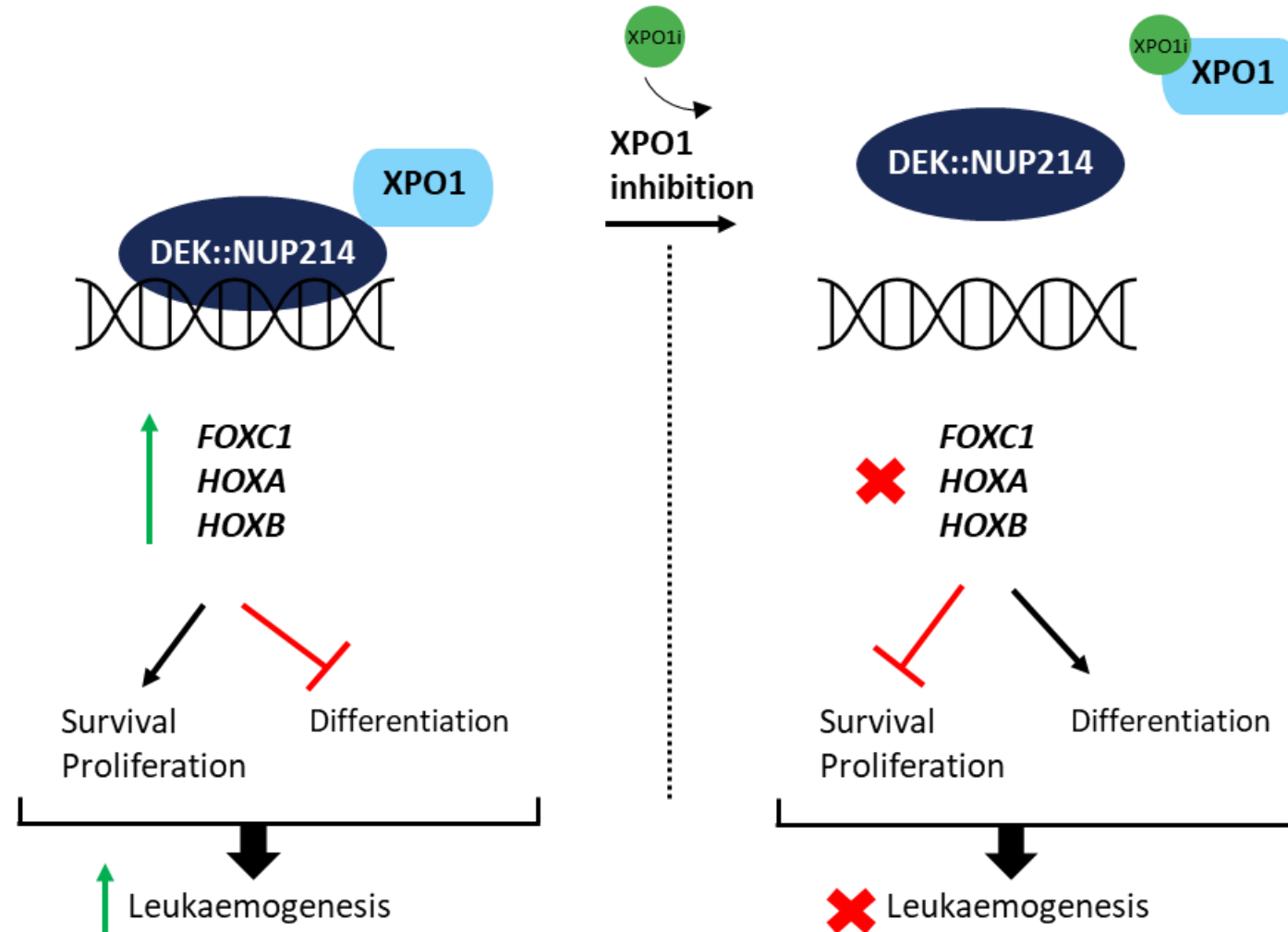
solid support



EXPERIMENTOS CUT&RUN DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDOR DE XPO1

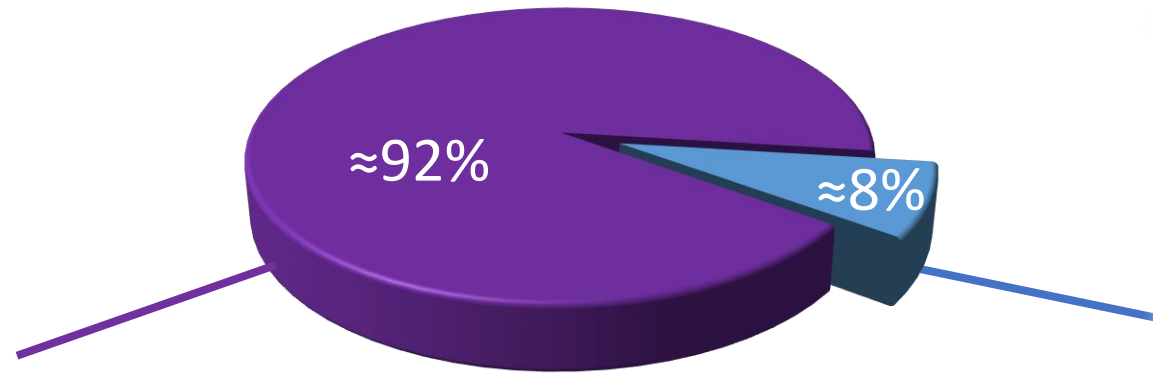


DEK-NUP214 actúa como activador transcripcional dependiente de XPO1 e induce la expresión de genes clave en la LMA



Leucemia mieloide aguda (LMA)

LEUCEMIA ESPORÁDICA

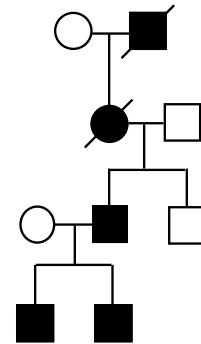
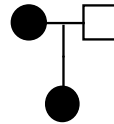
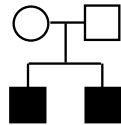
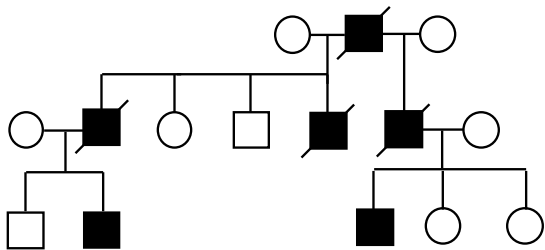


LEUCEMIA FAMILIAR



LMA familiar

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

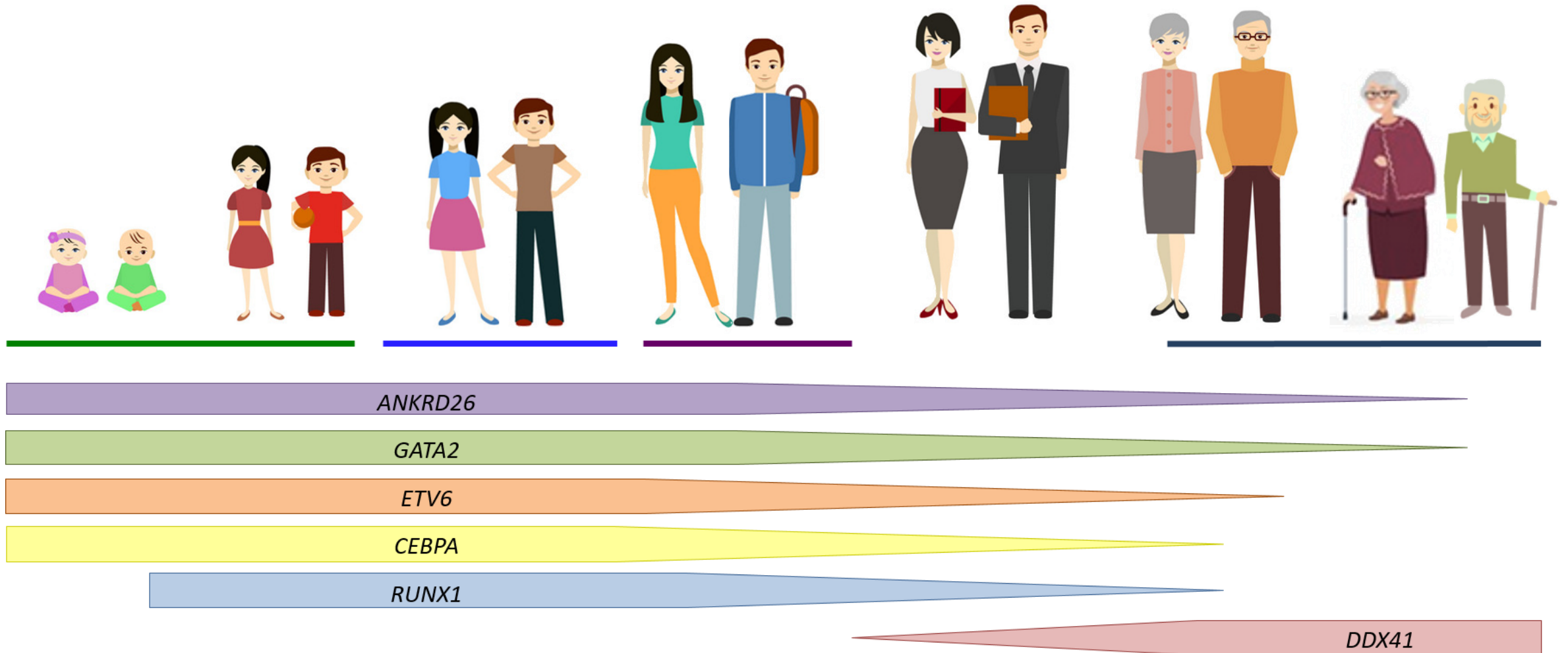


LMA familiar

- **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

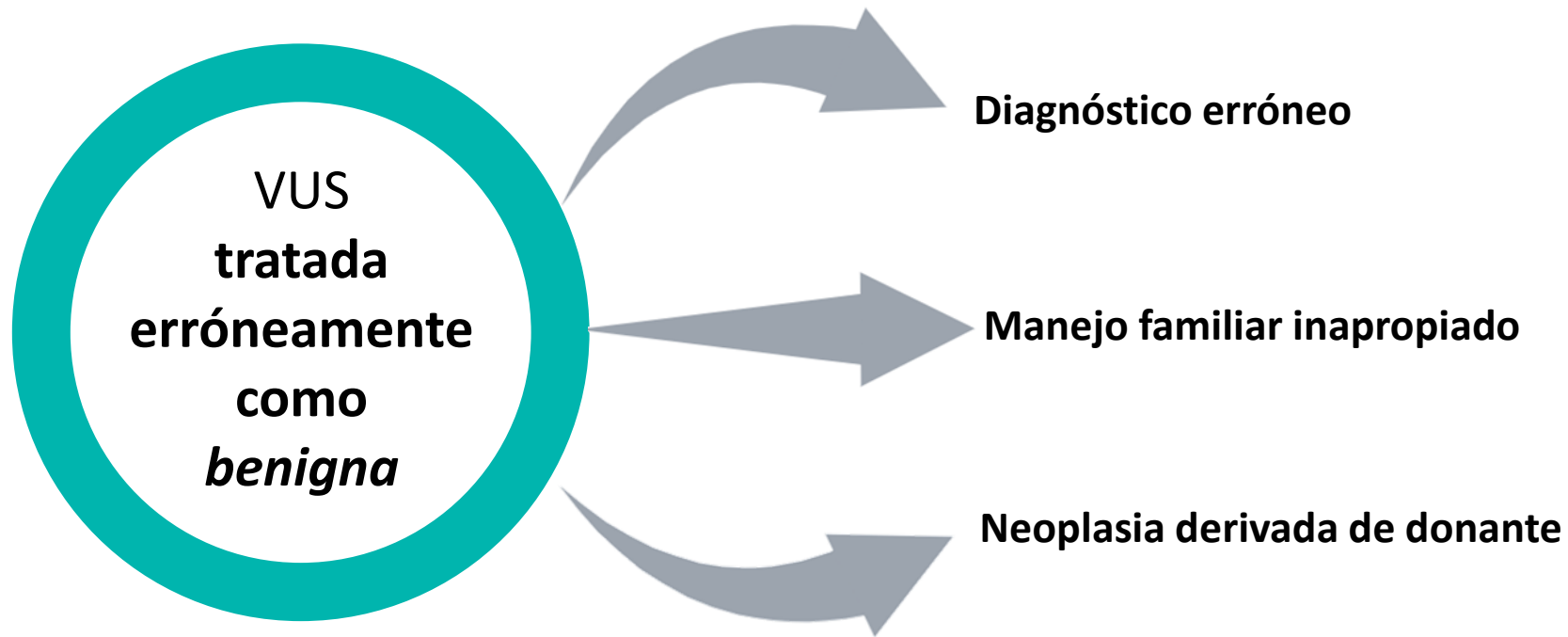
Association for Clinical Genomic Science (ACGS) Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease 2020

ACMG/AMP guidelines ¹	Points ²	Posterior probability ³	VUS temperature scale ⁴
Pathogenic	≥10	99%	
Likely pathogenic	6-9	98%	
Uncertain significance	1 strong + 1 supporting OR 2 moderate + 1 supporting OR 1 moderate + 3 supporting	5	Hot
	1 strong OR 2 moderate OR 1 moderate + 2 supporting OR 4 supporting	4	Warm
	1 moderate + 1 supporting OR 3 supporting	3	Tepid
	1 moderate OR 2 supporting	2	Cool
	1 supporting	1	Cold
		0	Ice cold
Likely benign	-1 to -6		
Benign	<-6		

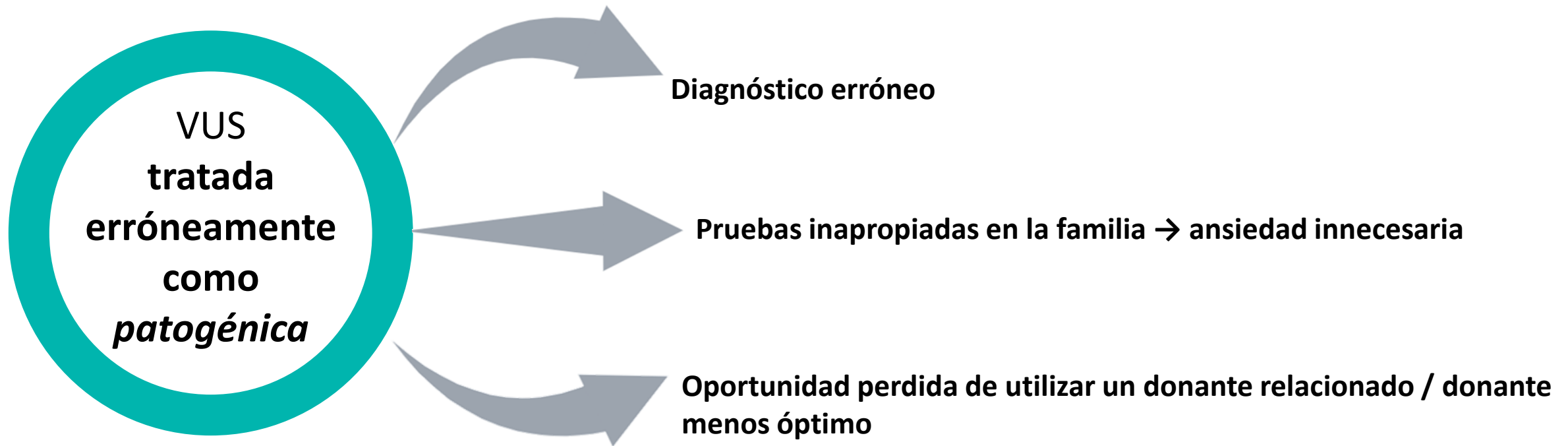
¿Debemos informarlas?

En la actualidad, apenas existen recomendaciones en este campo

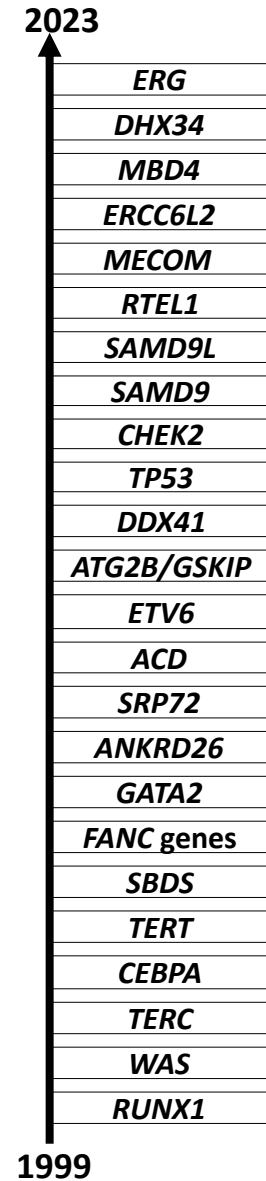
Consideraciones en la interpretación de variantes



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*

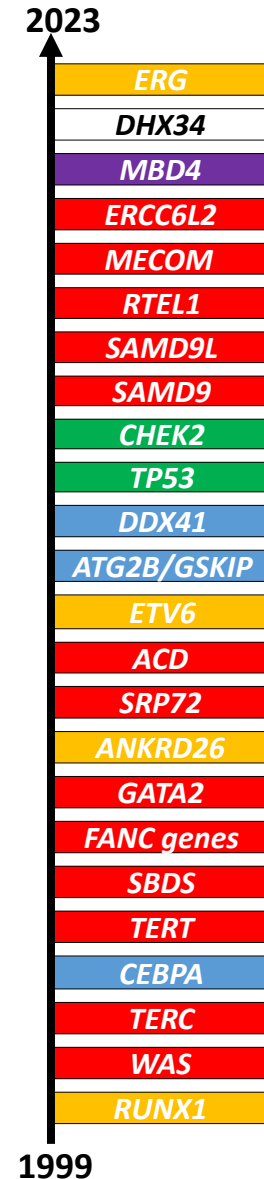
Other syndromes

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

Hereditary cancer predisposition

TP53

CHEK2



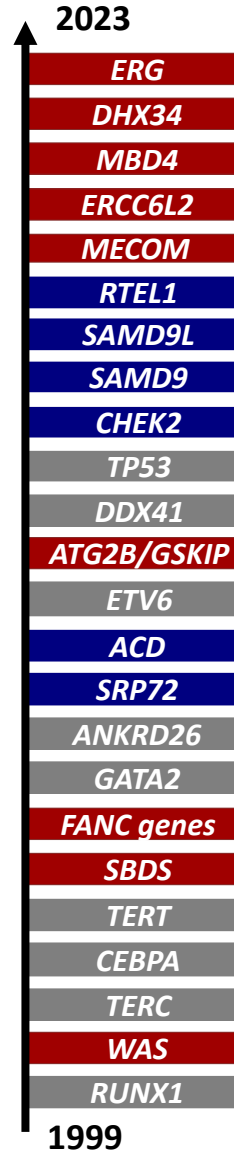
(Based on WHO 2016 classification)

Genes asociados a predisposición a LMA

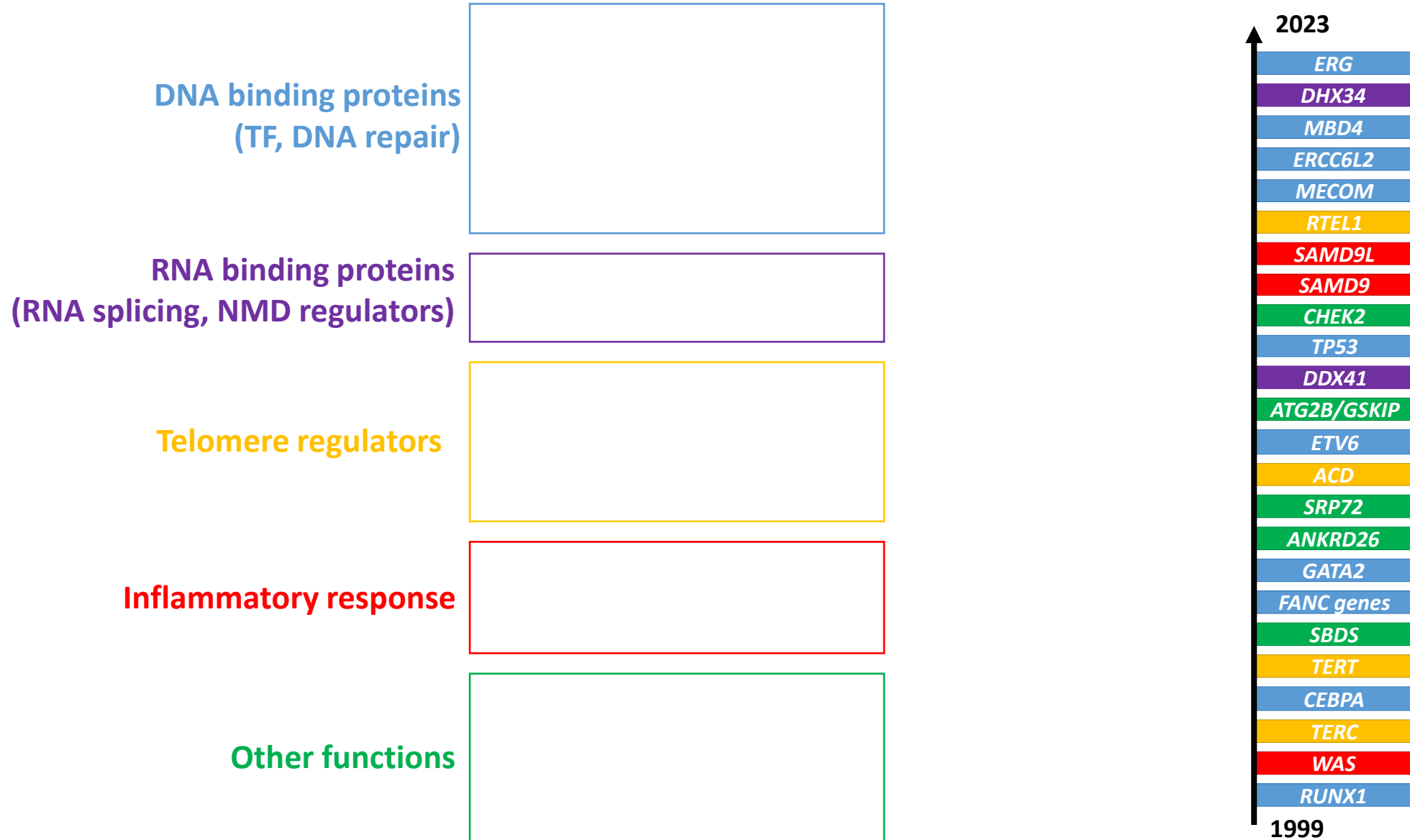
High level of evidence for gene-disease association

Moderate level of evidence for gene-disease association

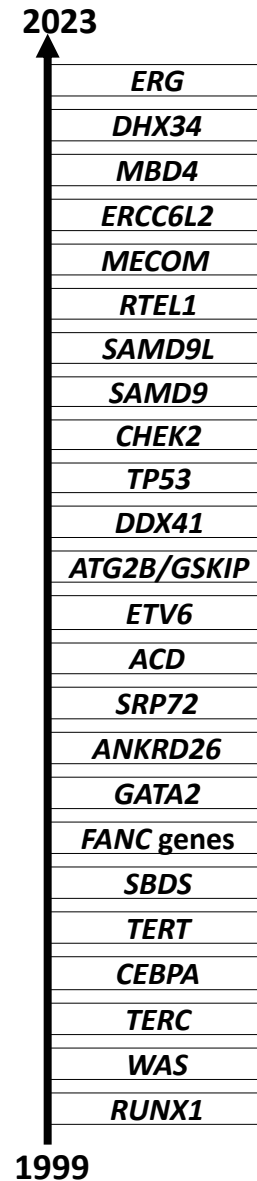
Genes emerging from basic research or mutated in other inherited haematological syndromes



Genes asociados a predisposición a LMA



Genes asociados a predisposición a LMA

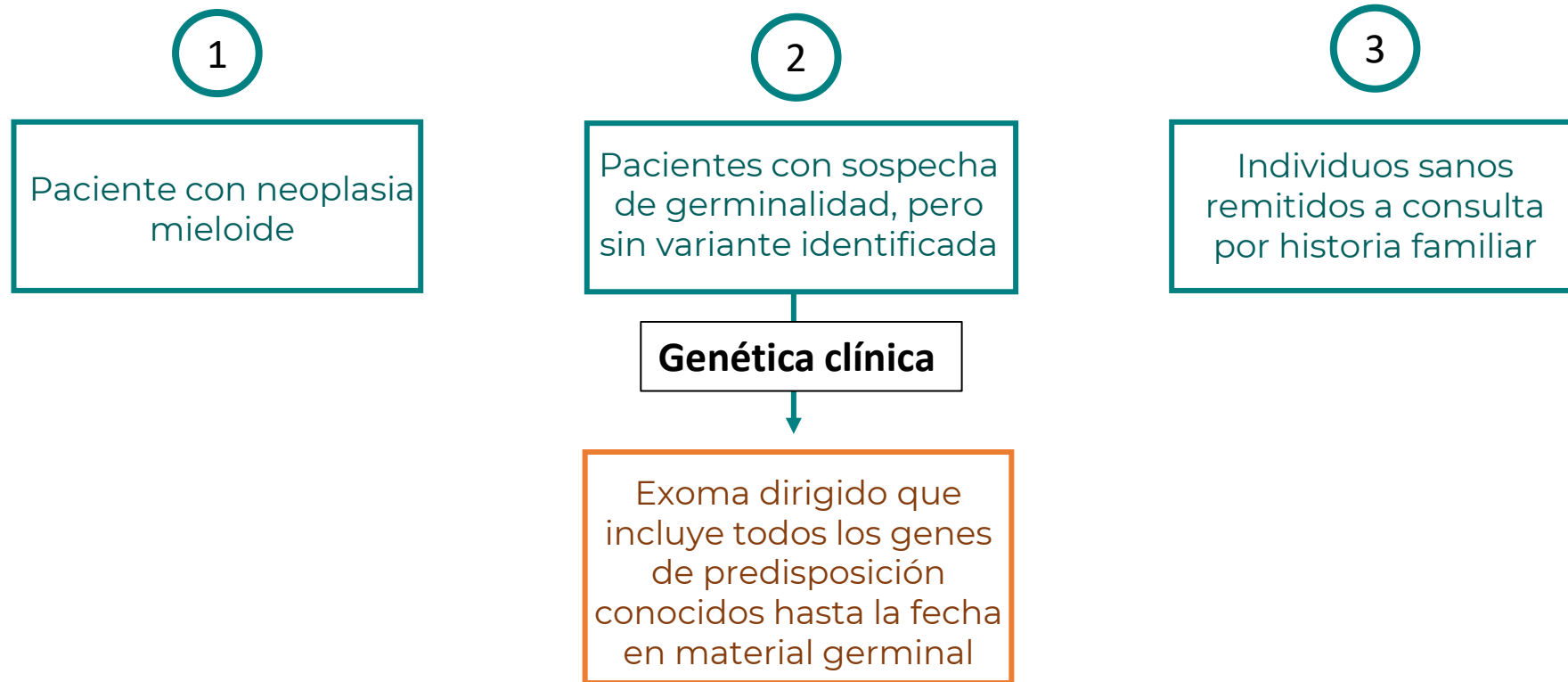


ONLY 70% OF THE
FAMILIAL AML CASES

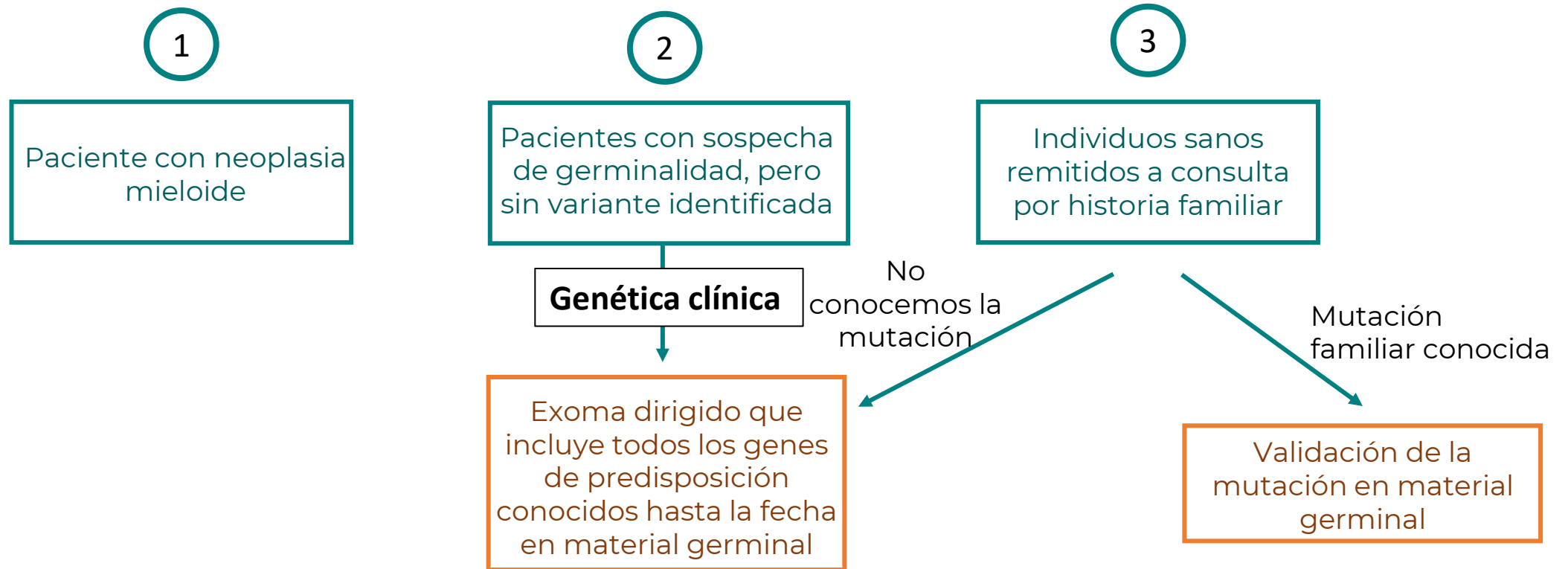
Circuito establecido en la FJD



Circuito establecido en la FJD



Circuito establecido en la FJD



Circuito establecido en la FJD



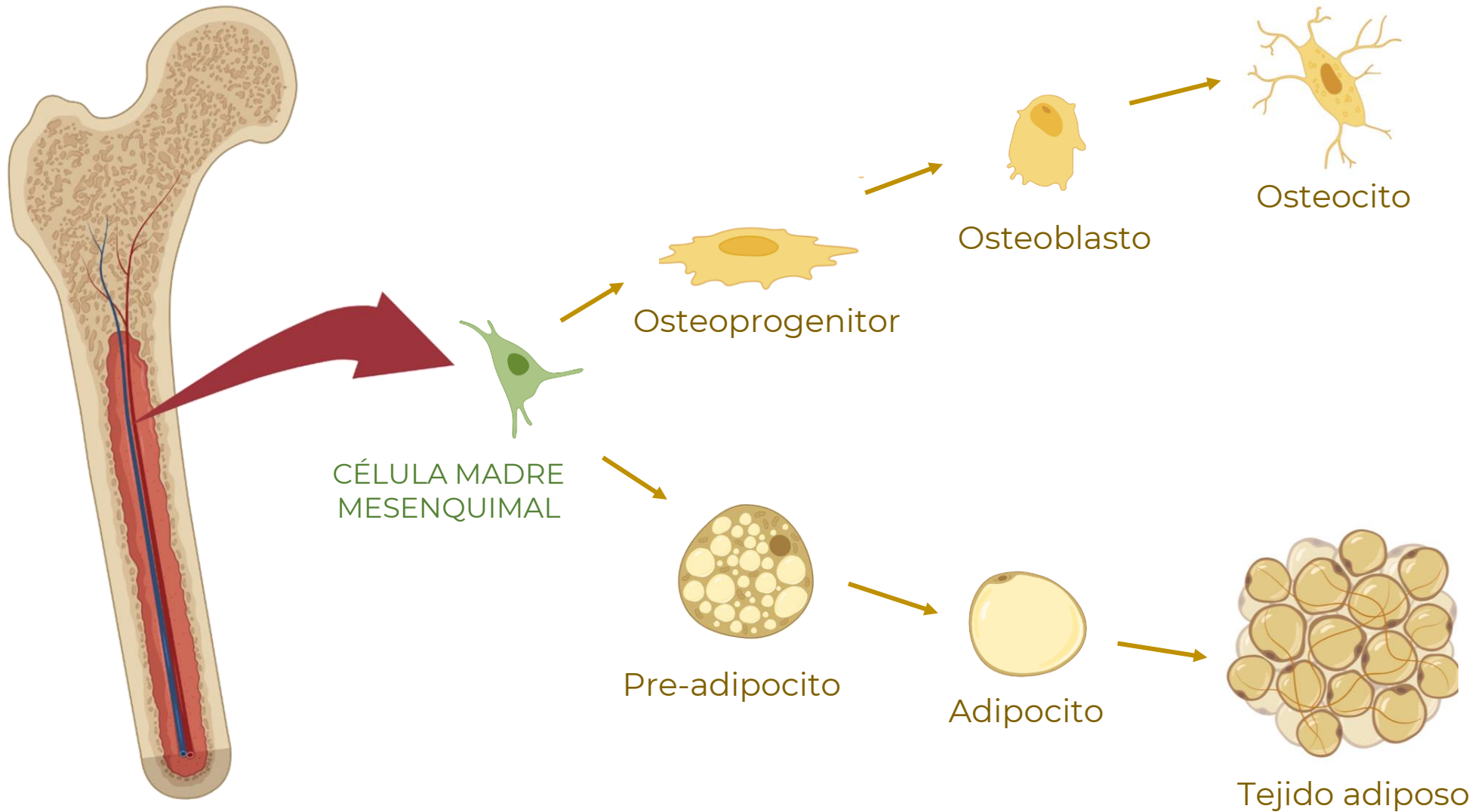
Estudios funcionales

Entender cómo las
mutaciones germinales
inducen LMA

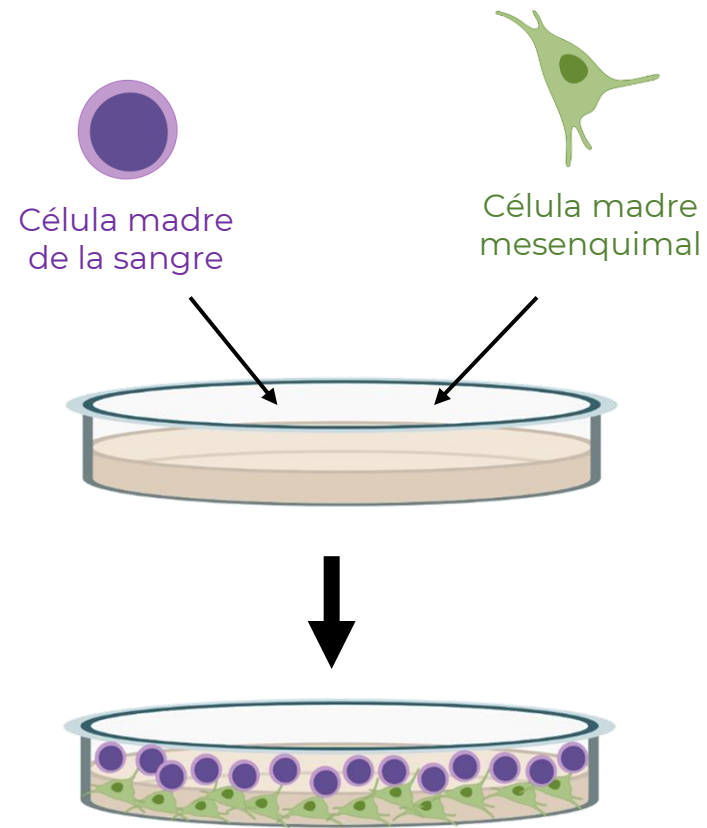
Identificar biomarcadores de
patogenicidad que nos permitan
reclasificar las variantes de
significado incierto

Estudios funcionales

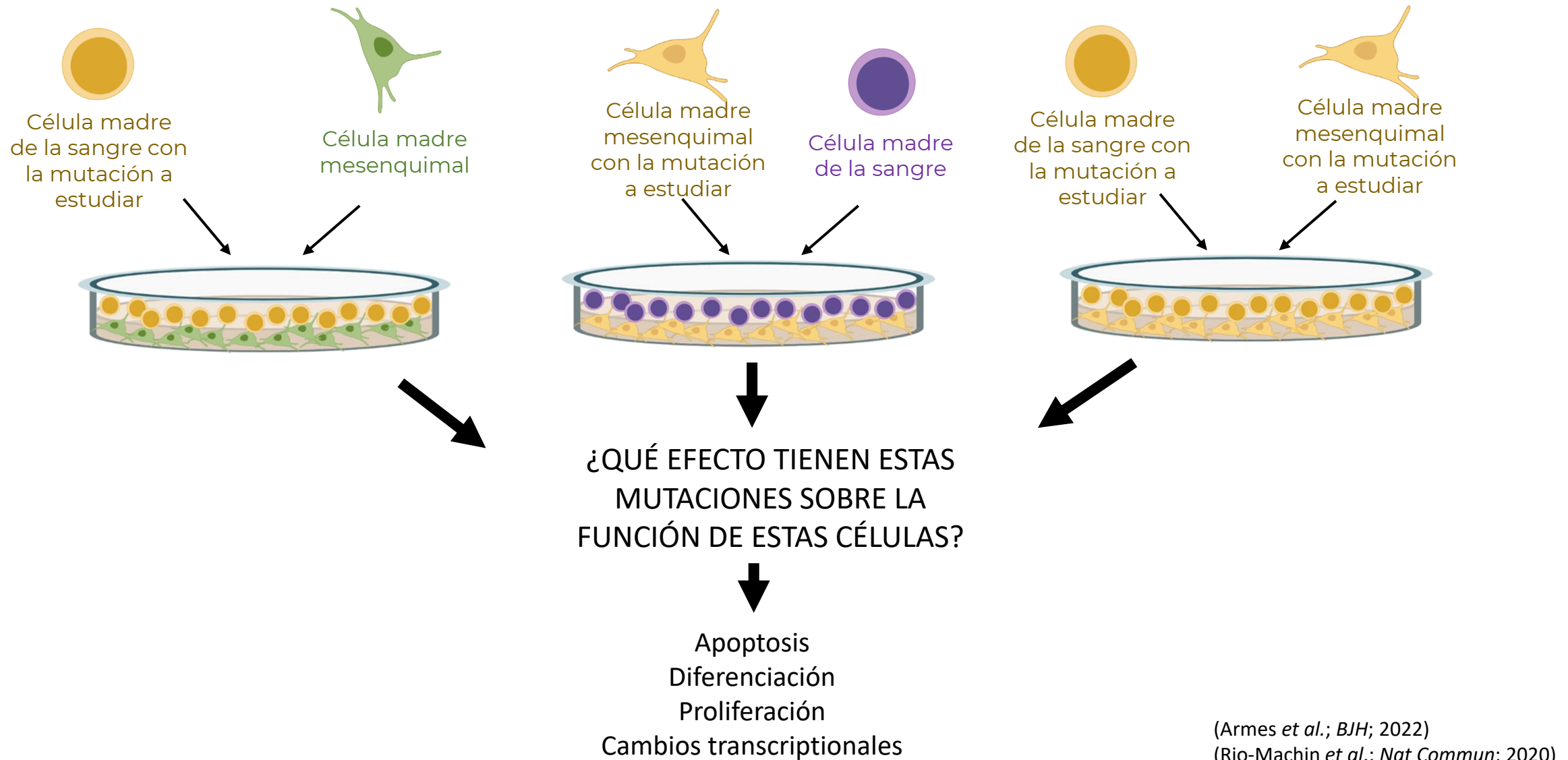
En la médula ósea hay más que células de la sangre...



Estudios funcionales



Estudios funcionales



Agradecimientos



Barts
Cancer Institute
Queen Mary University of London

COLABORADORES:



FINANCIACIÓN:



CANCER
RESEARCH
UK