



## 1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

**Título:** Desarrollo de un GWAS para la identificación de marcadores genéticos asociados con leucemia mieloide aguda

**Descripción general (resumen y metodología):**

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad hematológica caracterizada por la infiltración de la médula ósea con células hematopoyéticas anormales y poco diferenciadas. El desarrollo de LMA se asocia a alteraciones genéticas como mutaciones puntuales, traslocaciones cromosómicas, deleciones, amplificaciones y cambios epigenéticos. A pesar de los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares y la clasificación de pacientes según esas alteraciones, aún hay poca información sobre el desencadenamiento de la enfermedad y los procesos biológicos responsables de la resistencia a la terapia y la recaída. Los tratamientos convencionales muestran resultados decepcionantes, con la mayoría de los pacientes en recaída tras los primeros 5 años. Las razones incluyen disfunción del sistema inmune, activación de mecanismos inmunosupresores, evasión del sistema inmune y ventajas de supervivencia adquiridas por las células tumorales.

Dada la alta prevalencia, la limitada efectividad de los tratamientos actuales y el envejecimiento de la población, existe una creciente necesidad de identificar nuevos marcadores asociados con LMA, la respuesta terapéutica y la progresión de la enfermedad.

Nuestra hipótesis de partida es que la identificación de alteraciones somáticas y germinales asociadas con el desarrollo de LMA y la resistencia a los tratamientos y la progresión de la enfermedad, podría facilitar el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento más eficaces y mejorar el manejo de los pacientes con esta grave enfermedad.

**Tipología:** Trabajos experimentales, de toma de datos de campo o de laboratorio.

**Objetivos planteados:**

El objetivo principal de este proyecto es realizar un estudio de GWAS (genoma completo) para:

1. Identificar marcadores genéticos asociados con el riesgo a desarrollar LMA.
2. Identificar marcadores genéticos germinales asociados con el fracaso terapéutica y la supervivencia global de los pacientes.
3. Caracterizar funcionalmente los marcadores genéticos más relevantes.

**Bibliografía básica:**

- 1 Dohner, H., Weisdorf, D. J. & Bloomfield, C. D. N Engl J Med 373, 1136-1152, (2015).
- 2 Byrd, J. C. et al. Blood 100, 4325-4336, (2002).
- 3 Bennett, J. M. et al. Ann Intern Med 103, 620-625, (1985).
- 4 Harris, N. L. Ann Oncol 8 Suppl 2, 11-16, (1997).
- 5 Ebert, B. L. Best Pract Res Clin Haematol 23, 457-461, (2010).
- 6 Nagarajan, L. Cancer Treat Res 145, 59-66, (2010).
- 7 Grimwade, D. et al. Blood 92, 2322-2333, (1998).
- 8 Zatkova, A. et al. Genes Chromosomes Cancer 45, 798-807, (2006).
- 9 Cheson, B. D. et al. J Clin Oncol 8, 813-819, (1990).
- 10 Harris, N. L. et al. Mod Pathol 13, 193-207, (2000).
- 11 Jaffe, E. S., Harris, N. L., Diebold, J. & Muller-Hermelink, H. K. Am J Clin Pathol 111, S8-12, (1999).
- 12 Thiede, C. et al. Blood 99, 4326-4335, (2002).

- 13 König, H. & Levis, M. Expert Opin Ther Targets 19, 37-54, (2015).
- 14 Gale, R. E. et al. Blood 111, 2776-2784, (2008).
- 15 Paschka, P. et al. J Clin Oncol 24, 3904-3911, (2006).
- 16 Oki, Y. & Issa, J. P. Cancer Treat Res 145, 19-40, (2010).
- 17 Jordan, C. T. & Guzman, M. L. Oncogene 23, 7178-7187, (2004).
- 18 Testa, U. Ann Hematol 90, 245-271, (2011).
- 19 Van De Velde, A. L., Anguille, S. & Berneman, Z. N. Acta Clin Belg 67, 399-402, (2012).
- 20 Anguille, S., Willemsen, Y., Lion, E., Smits, E. L. & Berneman, Z. N. Cytotherapy 14, 647-656, (2012).
- 21 Estey, E. H. Am J Hematol 87, 89-99, (2012).
- 22 Vergez, F. et al. Haematologica 96, 1792-1798, (2011).
- 23 Gerber, J. M. et al. Blood 119, 3571-3577, (2012).
- 24 Bonnet, D. & Dick, J. E. Nat Med 3, 730-737, (1997).
- 25 Shlush, L. I. et al. Nature 506, 328-333, (2014).
- 26 Buccisano, F. et al. Br J Haematol 125, 203-212, (2004).
- 27 Jin, L. et al. Cell Stem Cell 5, 31-42, (2009).
- 28 Majeti, R. et al. Cell 138, 286-299, (2009).
- 29 van Rhenen, A. et al. Blood 110, 2659-2666, (2007).
- 30 Ran, D. et al. Exp Hematol 37, 1423-1434, (2009).
- 31 Ran, D. et al. Exp Hematol 40, 155-165 e151, (2012).
- 32 Jan, M. et al. Proc Natl Acad Sci U S A 108, 5009-5014, (2011).
- 33 Takahashi, S. J Hematol Oncol 4, 36, (2011).
- 34 Gentles, A. J., Plevritis, S. K., Majeti, R. & Alizadeh, A. A. JAMA 304, 2706-2715, (2010).
- 35 Ding, L. et al. Nature 481, 506-510, (2012).
- 36 Lane, S. W., Scadden, D. T. & Gilliland, D. G. Blood 114, 1150-1157, (2009).
- 37 Zlotnik, A. & Yoshie, O. Immunity 12, 121-127, (2000).
- 38 Colmone, A. et al. Science 322, 1861-1865, (2008).
- 39 Peled, A. & Tavor, S. Theranostics 3, 34-39, (2013).
- 40 Mittal, D., Gubin, M. M., Schreiber, R. D. & Smyth, M. J. Curr Opin Immunol 27, 16-25, (2014).
- 41 Teague, R. M. & Kline, J. J Immunother Cancer 1, (2013).
- 42 Riccioni, R. et al. Haematologica 90, 612-624, (2005).

#### **Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:**

Revisar la bibliografía propuesta y comenzar a familiarizarse con los GWAS y su análisis.

**Plazas:** 1

#### **2. DATOS DEL TUTOR/A:**

**Nombre y apellidos:** JUAN SAINZ PÉREZ

**Ámbito de conocimiento/Departamento:** BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR I

**Correo electrónico:** jsainz@ugr.es

#### **3. COTUTOR/A DE LA UGR (en su caso):**

**Nombre y apellidos:**

**Ámbito de conocimiento/Departamento:**

**Correo electrónico:**

**4. COTUTOR/A EXTERNO/A (en su caso):**

**Nombre y apellidos:**

**Correo electrónico:**

**Nombre de la empresa o institución:**

**Dirección postal:**

**Puesto del tutor en la empresa o institución:**

**Centro de convenio Externo:** GENYO

**5. DATOS DEL ESTUDIANTE:**

**Nombre y apellidos:** MAGDALENA ANA BUSTOS ROMANO

**Correo electrónico:** malenabr@correo.ugr.es