



ASOCIACION ESPAÑOLA
Primera en Salud
DESDE 1853

Departamento de Genética
Facultad de Medicina Universidad de la República

“Relevancia pronóstica del perfil genético y epigenético integrado en Leucemia Mieloblástica Aguda”

Proyecto Alianza
para la Innovación
ALI_2_2013_1_4204



Responsables: **Dra. María Noel Zubillaga**
Laboratorio de Biología Molecular
Asociación Española Primera en Salud
Bvar. Artigas 1525, Piso 1 - Tel: 1920 int. 6542

Dra. Mónica Cappetta
Departamento de Genética - Facultad de Medicina
Universidad de la República
Avda. Gral. Flores 2125 - Tel: 2924 3414 int. 3497

RESUMEN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Las leucemias agudas mieloblásticas (LAM) y Síndromes Mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo de enfermedades malignas que ocurren predominantemente en la edad adulta y comparten una etiopatogenia común evidenciada por alteraciones genéticas y epigenéticas. Estas son relevantes para el diagnóstico, pronóstico (estratificación de pacientes en grupos de riesgo), implementación terapéutica (identificación de blancos moleculares) y clasificación en distintas entidades clínico-patológicas.

En Uruguay la caracterización/estratificación de LAM se realiza mediante la citomorfología, inmunofenotipo, citogenética y biología molecular (mutaciones en genes FLT3, NPM1, c-KIT y CEBPA). Ello permite la correcta estratificación de nuestros pacientes en grupos de riesgo y la racionalización terapéutica. Recientemente, las técnicas de secuenciación masiva (NGS) han detectado nuevas alteraciones genéticas y epigenéticas en LAM/SMD (genes: IDH1, IDH2, DNMT3A,

WT1, TET2, MLL, ASXL1, CBL, NRAS, KRAS, Tp53; EZH2, entre otros) siendo algunas de ellas, blancos de nuevas terapias con inhibidores de tirosinquinasa y agentes hipometilantes. La utilización racional de estas drogas y la evaluación de la respuesta a ellas requiere un diagnóstico y seguimiento preciso basados en técnicas moleculares de última generación.

El objetivo de este proyecto de investigación es profundizar en el abordaje diagnóstico molecular de LAM, optimizar los tratamientos mediante la incorporación de marcadores moleculares emergentes a los ya existentes; y contribuir a los estudios que permitirán seguir ajustando la estratificación de los pacientes en grupos pronósticos.

Se estableció una alianza estratégica empresa-academia (Asoc. Española - Fac. Medicina), que potenciará la incorporación de NGS aplicada al estudio de neoplasias hematológicas de gran impacto en salud.

Específicamente se analizarán al menos 100 pacientes adultos con diagnóstico de LAM proveniente de las distintas instituciones de salud del país. Al debut de la enfermedad, se analizará en la muestra hematológica un panel de 17 genes candidatos por secuenciación masiva, se buscará detectar mutaciones asociadas a la enfermedad, y se estudiarán posibles alteraciones epigenéticas tanto a nivel genómico global como gen específico. Junto con los análisis genéticos y epigenéticos, se evaluarán datos clínicos y epidemiológicos de los pacientes participantes. Para ello, los participantes deberán firmar un consentimiento informado*.

Esta investigación contribuirá a profundizar en el conocimiento básico de la biología de las LAM, el análisis de los datos obtenidos podrá eventualmente brindar información en relación a la evolución clínica y respuesta a tratamientos de los pacientes con esta patología. También aportará datos epidemiológicos a nivel poblacional. Esto permitirá el diseño de nuevas herramientas aplicadas al diagnóstico y realizará una eventual contribución a la estratificación de riesgos. Al finalizar el proyecto se espera que estos nuevos estudios moleculares se encuentren disponibles para todos los pacientes del país que lo requieran.

* Tanto el proyecto de investigación como el consentimiento informado a ser firmado por los pacientes participantes fueron aprobados por los Comités de Ética de la Facultad de Medicina (Udelar) y de la Asociación Española.