

CARACTERIZACIÓN BIOLÓGICA DE LA LEUCEMIA MIELOIDE  
AGUDA CON TRANSLOCACIÓN t(8;16)(p11;p13) Y  
REORDENAMIENTO *MYST3-CREBBP*

Tesi presentada per  
**Mireia Camós Guijosa**  
per aspirar al grau de Doctora en Medicina

Director de la tesi Dr. Jordi Esteve i Reyner

Facultat de Medicina  
Universitat de Barcelona  
Tutor de la tesi: Prof. Emili Montserrat i Costa

Barcelona, 2007

## **II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

## *Hipótesis y Objetivos*

## **HIPÓTESIS DEL ESTUDIO**

La LMA es una entidad biológicamente heterogénea, que agrupa diversas enfermedades con origen, historia natural y pronóstico diferenciados. En los últimos años, el avance en el conocimiento genético y molecular de estas leucemias ha permitido descubrir diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados en su origen. Ello constituye el fundamento de las más recientes clasificaciones de la LMA, como la de la WHO, en la que se reconocen entidades nosológicas definidas por las alteraciones moleculares subyacentes. Esta identificación de los subtipos de LMA según su definición molecular permite un análisis más individualizado de su historia natural y pronóstico, lo que constituye la base para el diseño de un tratamiento más ajustado al riesgo específico. En este sentido, la incorporación de nuevas técnicas para los estudios biológicos, como son los arrays de alta densidad o microarrays, puede contribuir de forma notable a mejorar el conocimiento de los mecanismos patogénicos de las leucemias, con el consiguiente avance en la búsqueda de terapéuticas específicas.

La LMA con translocación t(8;16)(p11;p13) y reordenamiento *MYST3-CREBBP* es un subtipo de leucemia infrecuente, escasamente estudiada desde el punto de vista biológico. Hasta el momento de iniciar los trabajos que componen esta tesis tan sólo se habían descrito casos aislados de este tipo de leucemia y eran pocos los casos estudiados desde el punto de vista molecular. La existencia de una translocación con la formación de una proteína

quimérica aberrante hacía suponer que, de manera análoga a otros subtipos de LMA, esta entidad poseería una individualidad biológica propia. Para confirmar esta hipótesis general, nos planteamos realizar la caracterización biológica desde el punto de vista molecular y genético de una serie de pacientes con LMA y t(8;16)(p11;p13) y reordenamiento *MYST3-CREBBP*.

1. Para ello nos propusimos demostrar, en primer lugar, que el diseño de una técnica molecular sencilla y específica para la detección del reordenamiento *MYST3-CREBBP* permitiría mejorar el reconocimiento de este subtipo de leucemias, así como facilitar su estudio a nivel molecular. En este sentido, una prueba molecular rápida y simple podría ser una herramienta muy útil en aquellos casos en los que no se dispusiera de un estudio citogenético valorable. Por otra parte, dicha técnica permitiría comprobar una posible heterogeneidad de los casos a nivel molecular, tal y como sugerían los pocos estudios publicados hasta el momento.

2. Además, mediante el estudio con microarrays se intentaría confirmar la individualidad biológica a nivel genómico de las leucemias con reordenamiento *MYST3-CREBBP*. Para ello, se compararía el perfil genómico de estas leucemias con el de otros subtipos bien definidos de LMA, y así se intentaría identificar aquellos genes cuya expresión diferencial en las LMA con reordenamiento *MYST3-CREBBP* determinara una firma genómica específica.

3. Por último, nos propusimos comprobar si el estudio de microarrays nos ayudaría a clarificar, en alguna medida, los mecanismos de leucemogénesis implicados en las LMA con reordenamiento *MYST3-CREBBP*, y compararlos con aquellos conocidos para otros subtipos de leucemias. De esta manera, quisimos estudiar si los estudios con microarrays podían ayudarnos a identificar, en la LMA asociada a reordenamiento *MYST3-CREBBP*, similitudes o diferencias con otras leucemias.

## *Hipótesis y Objetivos*

## OBJETIVOS

### 1. OBJETIVO GENERAL

Estudiar las características biológicas de una serie de pacientes afectos de LMA con translocación  $t(8;16)(p11;p13)$  y reordenamiento *MYST3-CREBBP*.

### 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Diseñar una técnica de RT-PCR para el diagnóstico rápido y específico del reordenamiento *MYST3-CREBBP*.
2. Caracterización del punto de ruptura de los genes implicados en la translocación en nuestra serie de pacientes.
3. Estudiar el perfil genómico de las LMA con reordenamiento *MYST3-CREBBP* mediante la técnica de microarrays y compararlo con el perfil de otros subgrupos bien definidos de LMA mediante:
  - 3.1. Análisis no supervisado (*class discovery*).
  - 3.2. Análisis supervisado, con identificación de los genes característicos de esta entidad.
  - 3.3. Confirmación de los resultados mediante RT-PCR cuantitativa en una serie independiente de pacientes.

## *Hipótesis y Objetivos*