

## PAPEL DE LOS MECANISMOS DE REGULACIÓN TRASCRIPCIONAL EN LA PATOGENIA Y EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

□ IP: Felipe Prósper ([fprosper@unav.es](mailto:fprosper@unav.es)) – CUN (Pamplona)

□ Cuantía: 275.880 €

□ **Objetivos:**

**Objetivo General:** Identificar, entre todas las lesiones transcripcionales que operan en pacientes con SMD, aquellas que contribuyen al fenotipo de esta enfermedad y caracterizar cómo pueden ser utilizadas para el tratamiento de estos pacientes.

**Objetivos Específicos:**

**1) Caracterizar el papel funcional de lesiones transcripcionales específicas identificadas en SMD:**

- 1.1. Estudiar de forma detallada los efectos funcionales y mecanismos de acción del factor de transcripción DDIT3, cuya sobreexpresión en pacientes genera una alteración de la eritropoyesis.
- 1.2. Analizar la desregulación en la respuesta a estrés e inflamación presente en las células madre hematopoyéticas de pacientes con SMD.

**2) Analizar el papel de reguladores transcripcionales sobreexpresados en progenitores hematopoyéticos de pacientes con SMD:**

- 2.1. Realización de un screening funcional mediante CRISPR de los factores de transcripción y reguladores de la cromatina sobreexpresados en SMD.
- 2.2. Determinación del efecto sobre el fenotipo mielodisplásico en células primarias de aquellos candidatos que procedan del screening.

**3) Analizar, mediante single-cell RNAseq, la heterogeneidad transcripcional y trayectorias de diferenciación alteradas de forma específica en cada paciente de SMD:**

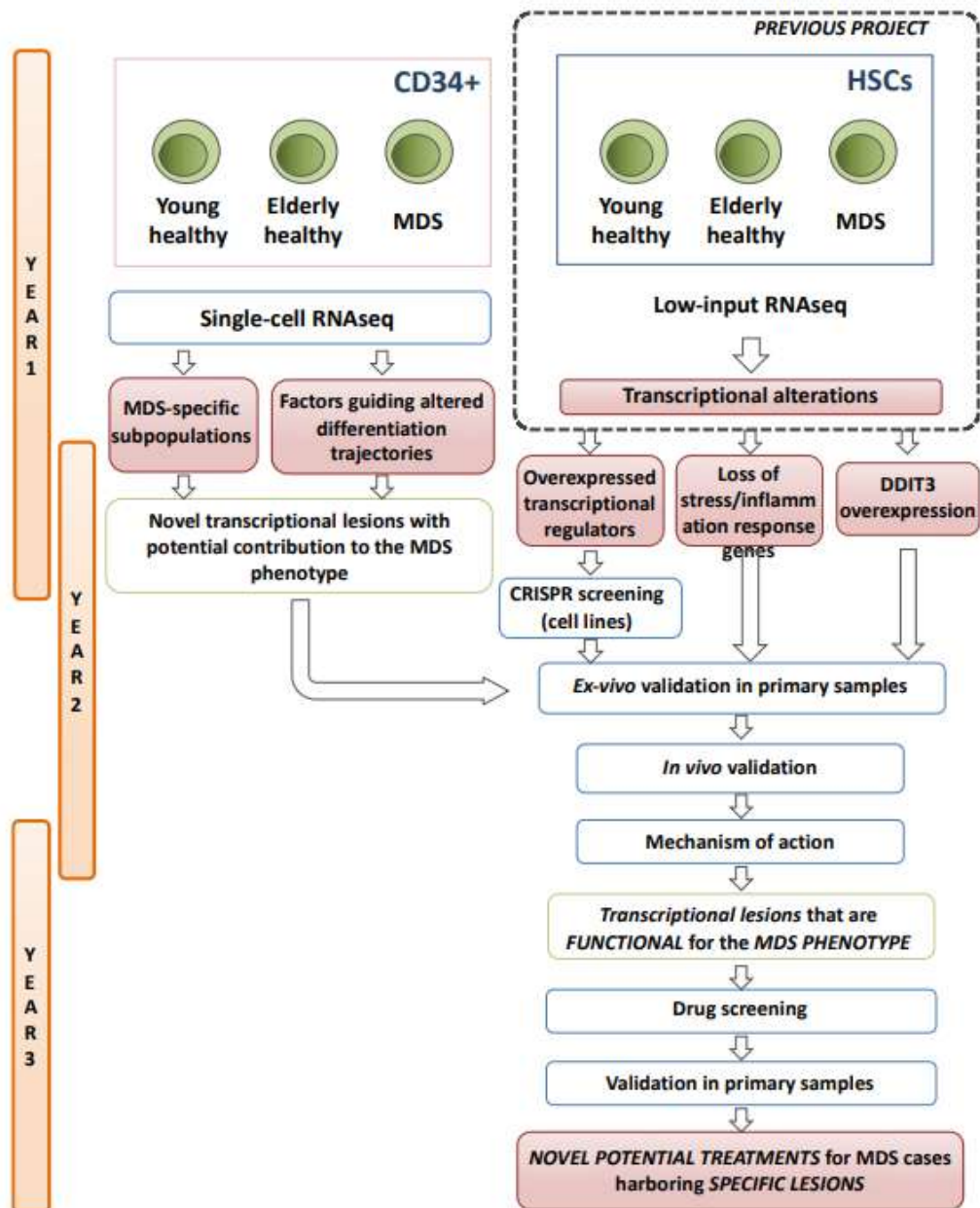
- 3.1. Identificación de subpoblaciones de células específicas de SMD
- 3.2. Determinación de alteraciones en las trayectorias de diferenciación hematopoyéticas en pacientes de SMD, identificando factores que puedan ser responsables de dichas alteraciones.
- 3.3. Estudios funcionales de genes candidatos que provengan de los dos puntos anteriores.

**4) Explorar las vulnerabilidades terapéuticas generadas por las alteraciones transcripcionales patogénicas de SMD:**

- 4.1. Screening de drogas en líneas donde se hayan manipulado la expresión de genes candidatos que hayan mostrado efectos funcionales relevantes para los SMD en los puntos anteriores.
- 4.2. Validación en muestras primarias de SMD de la mayor sensibilidad generada por la alteración patogénica de interés.

## Muestras que obtener:

Trabajaremos con muestras de médula ósea (10 cc en EDTA).



**Envío de muestras:**

<b>MUESTRAS:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Pacientes con <b>SMD, cualquier estratificación de riesgo <u>NO TRATADOS</u></b></li><li><input type="checkbox"/> <b>SANOS</b> MAYORES DE 60 AÑOS</li><li><input type="checkbox"/> <b>SMD DEL(5Q), <u>al diagnóstico o tras tratamiento (recaída)</u></b></li><li><input type="checkbox"/> <b>AML DE NOVO O SECUNDARIA A SMD <u>AL DIAGNÓSTICO</u></b> (si se quiere colaborar en otro FIS que tenemos en marcha).</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>● <b>MÉDULA ÓSEA, 1 x 10 cc en EDTA</b></li></ul>
<b>ENVÍO:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>* <b>En fresco y a 4°C</b> (con hielo o bloques de frío)</li></ul>
Envío <b>MRW</b> : El cargo es a la Oficina 03210, <b>Tlf: 948.177.937</b> y <b>abonado 8027</b> .
<input type="checkbox"/> Enviar un e-mail cuando se envíen las muestras a: <a href="mailto:ezponda@unav.es">ezponda@unav.es</a> <a href="mailto:paguirreruiz@unav.es">paguirreruiz@unav.es</a>
<b>Dirección de envío:</b> At. Paula Aguirre/ Teresa Ezponda Laboratorio 1.04 Edificio CIMA Calle Fuente del Hierro s/n, CP.31008, Pamplona (Navarra)