

UMBRELLA-SUMMA Legacy: Unified platform for a Better integral Evaluation of myelodysplastic syndromes in Spain-Strategy for Unraveling personalized genomic Medicine in public health system incorporating patient reported outcomes.

Objetivo 1: Desarrollar una estrategia coordinada que integre los datos clínicos, genéticos y moleculares de los pacientes diagnosticados con Síndrome Mielodisplásico (SMD) a nivel nacional dentro del Sistema Nacional de Salud (SNS). Esta estrategia incluirá la incorporación de datos del registro español **(1.1)**, la creación de un biobanco de muestras específicas para SMD **(1.2)**, y la integración de Medidas de Resultados Informadas por los Pacientes (PROMs) y Medidas de Experiencia Informadas por los Pacientes (PREMs) **(1.3)**.

Objetivo 2: Validar nuevas herramientas diagnósticas en pacientes con SMD mediante:

- **Mapeo Óptico del Genoma (2.1):** Aplicación en pacientes sin alteraciones citogenéticas detectables y/o sin mitosis.
- **Digitalización de Imágenes de Médula Ósea (2.2):** Captura y procesamiento de datos para casos de diagnóstico complicado, como SMD de bajo riesgo sin exceso de blastos, SMD con fibrosis medular, y recuento incierto de blastos.

Objetivo 3: Evaluar el valor del análisis genómico, transcriptómico y/o proteico como estrategia predictiva en pacientes con SMD y hematopoyesis clonal (HC) bajo condiciones especiales, mediante:

- **Estudio de Pacientes con SMD/HC y mutaciones en TP53 (3.1):** a) Caracterización del perfil co-mutacional, transcriptómico y proteómico de los pacientes. b) Definir la presencia de posibles mecanismos asociados a la resistencia al tratamiento de estos pacientes. d) Identificar posibles biomarcadores clínicos y/o moleculares de respuesta al tratamiento en pacientes con alteraciones. e) En los casos de HC el objetivo es determinar el riesgo de progresión a neoplasia mieloide y la asociación con otras enfermedades como patología cardiovascular, enfermedades crónicas, neurodegenerativas o patología autoinmune.
- **Pacientes con Neoplasias Relacionadas con Terapia (TRMN) (3.2):** a) Evaluar el perfil de mutaciones somáticas de las TRMN en comparación con los SMD primarios para comprender la relación de la neoplasia hematológica con el tumor primario y su tratamiento. b) Determinar la prevalencia de predisposición germinal en pacientes con TRMN para completar el espectro de biomarcadores para su diagnóstico precoz y diferencial. c) Identificar las vías moleculares que presentan una expresión diferencial entre los pacientes TRMN con o sin mutaciones germinales y proponer nuevos genes que promuevan la tumorigenicidad.
- **Identificación y Caracterización de Pacientes con Predisposición Germinal (3.3):** Determinación de marcadores genéticos que indiquen predisposición hereditaria y su potencial riesgo leucémico y validación funcional variantes de significado incierto en el gen *DDX41*, responsable del 80% de los casos en adultos.

Objetivo 4: Desarrollar herramientas de inteligencia artificial (IA) interoperables que integren de manera eficiente la información clínica, molecular y morfológica de

pacientes con síndromes mielodisplásicos, para crear algoritmos avanzados que optimicen el diagnóstico, pronóstico y tratamiento personalizado. Este objetivo incluye la implementación y validación de modelos de IA preexistentes, como AIPSS-MDS, así como el desarrollo de nuevos modelos que se nutran de los datos integrados y estandarizados, garantizando su aplicabilidad clínica y cumpliendo con los estándares internacionales de interoperabilidad y seguridad de datos.

Objetivo 5: Fomentar la formación, divulgación y difusión de conocimientos mediante la organización de grupos de trabajo dirigidos a profesionales sanitarios y pacientes, utilizando todas las herramientas anteriores, incluyendo imágenes virtuales digitalizadas, para mejorar la comprensión diagnóstica y el manejo de las condiciones médicas más relevantes.