



PAPEL DE DIDO EN EL DESARROLLO LINFOIDE Y MIELOIDE Y SUS IMPLICACIONES EN TUMORES

Carlos Martínez Alonso (Centro Nacional de Biotecnología. CSIC. Madrid)

XVIII CONCURSO NACIONAL DE AYUDAS A LA INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA VIDA Y DE LA MATERIA

Convocatoria 2016

El síndrome mielodisplásico (SMD) comprende un amplio grupo de trastornos hematológicos caracterizados por inestabilidad genómica, hematopoyesis ineficaz, citopenia y, en muchos casos, progresión a la leucemia mieloide aguda (LMA).

La desregulación del gen Dido está relacionada con una mayor incidencia de inestabilidad genómica, mielodisplasia y mieloproliferación, melanoma e infertilidad. La eliminación del dominio amino-terminal de la proteína Dido en modelos animales murinos, genera una enfermedad trasplantable, que cursa con el aumento del número de células mieloides en la médula ósea y el bazo, un mayor número de células mieloides circulantes y esplenomegalia. Esta alteración provoca divisiones celulares anómalas, con uniones merotélicas en los cromosomas, distorsiones centroméricas y segregación de cromosomas anafásicos retardados. Estos síntomas muestran las características de SMD y desórdenes mieloproliferativos (DMP), y son similares a los SMD / DMP presente en humanos.

Los pacientes SMD / DMP humanos presentan bajos niveles de transcripción de Dido y frecuentes alteraciones cariotípicas, incluyendo microdelecciones que afectan a la banda cromosómica 20q13.33, que incluye el locus Dido. Asimismo, mutaciones puntuales de Dido se correlaciona con SMD / LMA familiar y en nuestro grupo hemos demostrado la expresión diferencial de Dido en DMP y en la leucemia mielocítica (LMC).

El proyecto tiene como objetivo estudiar y entender la función Dido en células madre hematopoyéticas, su relevancia en la generación del sistema linfoide y mieloide y su implicación en los procesos neoplásicos asociados. Se identificarán los mecanismos moleculares involucrados en la diferenciación de células progenitoras de la médula ósea hacia los linajes linfoide y mieloide. Dada la inestabilidad genómica, la división celular anormal, la amplificación centrosómica y el SMD observado en ratones con mutaciones en Dido y en células de pacientes con SMD, también estudiaremos el papel de Dido en el control del ciclo celular. Para ello, desarrollaremos nuevos modelos animales mediante técnicas de vanguardia incluyendo la generación de ratones mutantes con exones flankeados con sitios P, edición genómica de CRISPR, epigenómica, transcriptómica, ChIP-Seq, RNA-seq, caracterización de espliceosoma y técnicas de iCLIP.

Estos estudios ayudarán a comprender mejor la biología de las células madre y la progresión del cáncer en las células hematopoyéticas y a mejorar los sistemas de identificación de estrategias diagnósticas y terapéuticas para MDS / MPD.

*Todos los derechos de propiedad intelectual son del autor. Queda prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin autorización expresa del autor.

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. Todos los derechos reservados.