

Subproject 5: Telomere dynamics and genomic instability in myelodysplastic syndromes.

Principal Investigator: *Rodrigo T. Calado*

Abstract

This study aims to evaluate the effects of telomere lengths in genomic instability of hematopoietic precursors CD34+ cells from patients with myelodysplastic syndromes (MDS). MDS is a myeloid malignancy characterized by inefficient hematopoiesis, peripheral blood cytopenias and risk of progression to acute myeloid leukemia (AML). Molecular changes are frequently in the malignant cell from MDS patients, especially cytogenetic changes and gene mutations. Telomere shortening is the main event implicated in the physiopathology of bone marrow failure syndromes that may evolve to MDS. CD34+CD38- cells will be obtained through flow sorting (FACS flow cytometer) from bone marrow cells of patients with myelodysplastic syndromes. Telomere length will be evaluated by flow-FISH, which combines in situ fluorescence hybridization and flow cytometry techniques. Genomic instability will be evaluated by SNP-A.

Goals

To evaluate the effects of telomere lengths in genomic instability of hematopoietic precursors CD34+ cells from patients with myelodysplastic syndromes (MDS).

Specific Goals

1. *Sample collection from patients with MDS*
2. *CD34+CD38- cell sorting*
3. *Telomere length evaluation by flow FISH analysis*
4. *SNP-array*
5. *Cytogenetic and SNP-A analysis*
6. *Data analysis*
7. *Integrated analysis of clinical data, telomere length and SNP-A results*

Implementation schedule

Specific Goals	Semesters											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	■	■	■	■								
2	■	■	■	■								
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
4									■	■	■	■
5									■	■	■	■
6									■	■	■	■
7									■	■	■	■

Team

Barbara A. Santana-Lemos

Fernanda Borges da Silva

Flávia Sacilotto Donaires Ramos

Jaqueline Cristina Fernandes

Leonardo Campos Zanelatto

Pedro Henrique Padilha

Rodrigo doTocantins Calado

Fabíola Traina

Fernanda Gutierrez Rodrigues

Gustavo Borges

Juliana Bernardes Elias Dias

Maria Florencia Tellechea

Raquel de Melo Alves Paiva

References

1. Swerdlow SH, Campo E, and H. NL. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, ed. Swerdlow SH, Campo E, and H. NL. 2008.
2. Bejar, R, Levine R, and Ebert BL. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol, 2011; 29: 504-15.
3. Paiva RM, Calado RT . Telomere dysfunction and hematologic disorders. Prog Mol Biol Transl Sci. 2014;125: 133-57.
4. Calado RT, Young NS. Telomere diseases. N Engl J Med. 2009;361:2353-65.

Subprojeto 5: Dinâmica telomérica e instabilidade genômica na célula tumoral da mielodisplasia

Pesquisador Responsável: *Rodrigo T. Calado*

Introdução

Este projeto tem por objetivo avaliar o efeito do encurtamento telomérico na instabilidade genômica em células precursoras (CD34+) de pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD). A SMD é uma neoplasia mielóide caracterizada por hematopoese ineficaz, citopenias no sangue periférico e evolução para leucemia mielóide aguda. Alterações na célula tumoral são características da SMD, em especial alterações citogenéticas e mutações. O encurtamento telomérico é o evento molecular principal da fisiopatologia de algumas síndromes de falência medular que podem evoluir para SMD. As células CD34+CD38- serão obtidas por “cell sorting” (FACS flow cytometer) a partir da medula óssea de pacientes com o diagnóstico de SMD. O comprimento telomérico será determinado por flow-FISH, uma técnica que combina a hibridização fluorescente in situ com a citometria de fluxo e a instabilidade genômica avaliada por SNP-array.

Objetivo Geral

Avaliar o efeito do encurtamento telomérico na instabilidade genômica em células precursoras (CD34+) de pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD).

Metas

- 1. Coleta de amostras de medula óssea de pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD)*
- 2. Separação por “cell sorting” de células CD34+CD38-*
- 3. Determinação do comprimento telomérico nas amostras coletadas por flow-FISH*
- 4. SNP-array*
- 5. Análise citogenética e molecular por SNP-array*
- 6. Análise de dados*
- 7. Integração dos dados clínicos, de comprimento telomérico e de SNP-array*

Cronograma de execução referente a seis anos de projeto

Metas	Semestres											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	■	■	■	■								
2	■	■	■	■								
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
4									■	■	■	■
5									■	■	■	■
6									■	■	■	■
7									■	■	■	■

Equipe

Barbara A. Santana-Lemos

Fernanda Borges da Silva

Flávia Sacilotto Donaires Ramos

Jaqueline Cristina Fernandes

Leonardo Campos Zanelatto

Pedro Henrique Padilha

Rodrigo doTocantins Calado

Fabíola Traina

Fernanda Gutierrez Rodrigues

Gustavo Borges

Iuliana Bernardes Elias Dias

Maria Florencia Tellechea

Raquel de Melo Alves Paiva

Referências

Swerdlow SH, Campo E, and H. NL. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, ed. Swerdlow SH, Campo E, and H. NL. 2008.

Bejar, R, Levine R, and Ebert BL. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol, 2011; 29: 504-15.

Paiva RM, Calado RT . Telomere dysfunction and hematologic disorders. Prog Mol Biol Transl Sci. 2014;125: 133-57.

Calado RT, Young NS. Telomere diseases. N Engl J Med. 2009;361:2353-65.