

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

A Pepe

A Aitana, la meva estrella (i la meva lluna)



A Pau, el meu sol (i la meva lluna)



Vosaltres sóu el millor que mai m'ha passat

Al Dr. Jordi Esteve Reyner

A mis padres, M^a Pilar y Santiago, con mucho cariño y respeto

(Mamá, no es el Nobel, pero por algo se empieza, ¿verdad?)

Índice

Agradecimientos	III
Abreviaturas y definiciones	XI
Glosario de genes	XV
I Introducción	1
1. <u>LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA</u>	3
1.1. Definición	3
1.2. Incidencia	4
1.3. Etiología	4
1.4. Manifestaciones clínicas	7
1.5. Clasificación	10
1.5.1. FAB	11
1.5.2. MIC	12
1.5.3. WHO	13
1.6. Pronóstico	15
1.6.1. Cariotipo	15
1.6.1.1. LMA de pronóstico favorable	17
1.6.1.2. LMA de pronóstico desfavorable	18
1.6.1.3. LMA de pronóstico intermedio	18
1.6.2. Otros factores pronósticos	18
1.7. Tratamiento	20
1.7.1. Principios generales	20
1.7.2. Tratamiento adaptado al riesgo	22
1.7.2.1. Tratamiento en la LPA	23
1.7.2.2. Tratamiento en la LMA-CBF	24
1.7.3. Trasplante de progenitores hematopoyéticos	25
1.7.4. Nuevos tratamientos	27
1.8. Mecanismos de leucemogénesis	28
1.8.1. Alteraciones de factores de transcripción	29
1.8.1.1. Proteínas de fusión	29
a) Alteraciones del complejo de transcripción CBF	30
a.1. RUNX1-RUNX1T1	32
a.2. CBFβ-MYH11	33
b) LPA con reordenamiento de <i>RARα</i>	34
1.8.1.2. Mutaciones somáticas de factores de transcripción	36
a) Mutaciones de <i>c/EBPα</i>	36
b) Otras mutaciones	36
1.8.1.3. Alteraciones del gen <i>MLL</i>	37
1.8.1.4. Genes Homeobox	43

Índice

1.8.2. Alteraciones en vías de transducción de señales	46
1.8.2.1. Mutaciones de <i>FLT3</i>	47
1.8.2.2. Mutaciones de <i>KIT</i>	51
1.8.2.3. Mutaciones de <i>RAS</i>	51
1.8.2.4. Activación de proteínas STAT	52
1.8.3. Mutaciones de <i>Nucleofosmina</i>	52
1.9. Estudios genómicos en la LMA	54
2. <u>LMA CON TRANSLOCACIÓN t(8;16)(p11;13)</u>	61
2.1. Definición e incidencia	61
2.2. Características clínico-biológicas	62
2.2.1. MYST3	64
2.2.2. CREBBP	66
2.2.3. MYST3-CREBBP	69
II Hipótesis y objetivos del estudio	77
1. Hipótesis	75
2. Objetivos	79
III Resultados	81
1. Primer trabajo	83
1.1. Resumen	85
1.2. Type I <i>MOZ/CBP (MYST3/CREBBP)</i> is the most common chimeric transcript in acute myeloid leukemia with t(8;16)(p11;p13) translocation. <i>Genes Chromosomes & Cancer</i> , 2004; 40:140-145.	89
2. Segundo trabajo	95
2.1. Resumen	97
2.2. Gene expression profiling of acute myeloid leukemia with translocation t(8;16)(p11;p13) and <i>MYST3-CREBBP</i> rearrangement reveals a distinctive signature with a specific pattern of <i>HOX</i> gene expression. <i>Cancer research</i> , 2006; 14:6947-6954.	105
2.3. Material suplementario	113
IV Discusión	137
V Conclusiones	153
VI Material derivado de los trabajos	156
VII Financiación de los trabajos	163
VIII Bibliografía	165

AGRADECIMIENTOS

Escribir una tesis doctoral requiere mucho trabajo y mucho esfuerzo. Durante mucho tiempo. También requiere una gran dosis de comprensión y paciencia por parte de las personas que te rodean. Por eso, al llegar este momento y mirar hacia atrás, comprendo que éste es un proyecto en el que han participado de una u otra forma, directa o indirectamente, muchas personas a las que quiero agradecer su esfuerzo. Mi trayectoria profesional en los últimos años ha sido, por definirla de algún modo, compleja. He tenido la oportunidad de conocer la Hematología desde múltiples vertientes, al trabajar de hematóloga clínica en un hospital comarcal por las tardes, dedicarme al diagnóstico biológico en un hospital de tercer nivel por las mañanas y, además, poder realizar un proyecto de investigación para realizar esta tesis. Ha sido agotador, para mí y para los míos, pero a la vez ha sido una experiencia muy enriquecedora. En todos estos ámbitos tan diferentes he tenido la suerte de conocer a personas eficientes, admirables, encantadoras, que me han ayudado y han hecho más fáciles los momentos difíciles y han conseguido que siga apasionándome la medicina y la hematología.

Per suposat, el primer ha de ser el meu director de tesi, el Dr. Jordi Esteve. Sense tu no hagués arribat fins aquí. Et dec molt, probablement les paraules es quedaran curtes. Vaig tenir molta sort quan vas acceptar en l'any 1999 ser el director de la beca-premi fi de residència d'una aspirant a doctora apassionada pel tema de les leucèmies agudes. Durant aquests anys en els que hem treballat plegats has demostrat tenir molta paciència i ser un gran cap i una millor persona. Pots estar ben orgullós del nivell humà i professional que aportes al Servei d'Hematologia. I jo estic molt orgullosa d'haver-te tingut com a "jefe", tutor i amic durant aquests anys.

Al professor Emili Montserrat, tutor d'aquesta tesi, li agraeixo haver-me donat l'oportunitat de formar-me com a especialista en un dels millors Serveis d'Hematologia, així com el seu recolzament durant aquests anys.

Al professor Elias Campo li agraeixo que confiés en mi i em donés l'oportunitat d'integrar-me en el seu equip els últims anys. Però sobretot m'alegro d'haver-lo conegut. Per què el que inicialment era una barreja de por i respecte s'ha convertit, a mida que l'he anat coneixent, en franca admiració per ell com a professional i com a persona.

A la gent de la Unitat d'Hematopatologia:

A la Unitat d'Hematopatologia he passat els últims anys de la meua vida, en diferents llocs i situacions. A tots els agraeixo molt que m'acollissin, tot el que he après i l'afecte que m'han donat.

(Entrada):

Només entrar trobem la Sílvia Fuentes Rabasseda. Sílvia, ets un solete. Gràcies per la teua eficiència, per preocupar-te sincerament per mi, per escoltar-me, per la teua sinceritat i la paciència que has tingut.

(Primera porta a la dreta, passats els congeladors):

A la Dra. Dolors Colomer li haig d'agrair moltes coses: que m'iniciés en el món de la biologia molecular, que sempre tingués una resposta amable, malgrat l'assetjament constant amb dubtes, que fos un exemple en quant a capacitat de treball i de ser una bona jefa. A més, li agraeixo la seva amabilitat, la capacitat d'escoltar-nos a tots i la confiança que ha tingut en mi.

A la Dra. Neus Villamor li agraeixo l'oportunitat que em va donar de conèixer la citometria de fluxe, aparentment tan senzilla i en realitat tan complexa. Gràcies per ajudar-me sempre que ho he necessitat. Però gràcies Neus, també, per la companyia, pels cafés, per aquest moviment de celles tan teu, per lo bé que xiules..., per ser tu.

(Primera porta a l'esquerra):

A Elena Manrubia e Isabel Gonzalez les quiero agradecer su eficiencia y su amabilidad, pero sobre todo su paciencia: en los primeros años, cuando me enseñaban a hacer Southern Blots, y durante los últimos años, cuando me han sufrido de jefa pluriempleada.

A Judit Vela, también en el equipo, le agradezco su esfuerzo por adaptarse, su paciencia y su alegría contagiosa.

(Segona porta a l'esquerra):

A la Dra. Marta Aymerich le quiero agradecer que me enseñara, enseñara y enseñara con infinita paciencia y gran capacidad docente mucho de lo que sé de citometría de flujo. También te agradezco Marta, tu apoyo y tus palabras de ánimo, así como tu sinceridad, a veces algo dolorosa (eso de que me ves mayor...)

A la Dra. María Rozman le debo esta tesis. Porque ella fue la que inició este proyecto, la que consiguió reunir todos los casos, la verdadera culpable de iniciar estos trabajos... Gràcies Maru, a més, per ensenyar-me morfologia, per la teva ajuda, pels teus consells i la teva comprensió. I pel teu interès mieloide! Som un grup ben avingut!

Al Dr. Josep Lluís Aguilar li haig d'agrair el seu exquisit tracte, sempre tan afectuós, la seva amabilitat, que m'ensenyés el món dels brincòcits i que em perdoni les faltes que segur troba en aquesta tesi.

(Quarta porta a la dreta):

A tots els "resis" d'Hematologia que m'heu hagut de suportar per aprendre citometria i/o biologia molecular, Laia, Gonzalo, Olga, Marta... i tots els altres, gràcies per l'interés en aprendre!

(Cinquena porta a la dreta):

A la Dra. Montse Torreadell, seguidora de la recent escola mieloide, una persona dolça, treballadora i amb un dels somriures més bonics que conec, li agraeixo tot el seu esforç i la seva ajuda, al Clínic, a Mollet i on l'he necessitat.

A Rosa Arriols, Montse Ràfols, Carolina Sebastián i Jaume Muntaner els agraeixo molt la paciència i l'eficiència durant el meu pas per la citometria de fluxe, i l'alegria amb la que vam treballar aquells mesos.

(Sisena porta a l'esquerra):

A los doctores Patricia Pérez-Galán, Gaël Roué, Roberto Alonso y la casi-doctora Mónica López, estupendo equipo con intereses apoptóticos dirigido por la Dra. Colomer, les quiero agradecer su amabilidad en todo momento conmigo.

(Setena porta a la dreta):

A Montse Fàbregues, per ensenyar-me com s'ha de treballar en un laboratori: amb ordre, meticulositat i amor per la teva feina.

A Sandra Martinez, gracias también por tu trabajo bien hecho y tu sonrisa, que tanto facilitan el día a día.

A Sandra Cabezas, gracias también por tu amabilidad y tu eficiencia.

A la gent d'Hematologia

Durant la residència vaig tenir el luxe de formar-me com a especialista envoltada d'hematòlegs brillants que, a més, eren persones molt accessibles. A tots els agraeixo el haver-me ensenyat a ser una bona hematòloga.

El Dr. Francisco Cervantes fue mi tutor en el dispensario durante la residencia. De él aprendí mucho y asimilé un amor por el orden y por el trabajo bien hecho. Le agradezco mucho su ayuda y me siento orgullosa de la confianza que ha depositado en mí.

Al Dr. Joan Bladé le agradezco el tener siempre una respuesta amable y resolverme cualquier duda.

Al Dr. Armando López-Guillermo le agradezco que sea, además de un brillante hematólogo, una persona excelente y amable, que me ha ayudado siempre que lo he necesitado.

Al Dr. Francesc Bosch li agraeixo la confiança que un dia vam tenir, malgrat la distància.

A la resta de companys del Servei d'Hematologia, el Dr. Benet Nomdedeu i l'equip de transplantament (Enric Carreras, Montse Rovira, Carmen Martinez, Alvaro Urbano, Francesc Fernández), gràcies per ensenyar-me i per la vostra amabilitat.

A tots els secretaris (M^aJosé, Carme, Rosita y Pedro), a M^a José y Anabel, a les infermeres (Isabel, Roser, Núria, M^oJosé, Ana, Carme, M^a del Mar...), que tan bé han fet la seva feina durant aquests anys, facilitant la feina dels altres.

A la Unitat de Genòmica

Al Dr. Pedro Jares, de la Unitat de Genòmica, quiero agradecerle especialmente su gran esfuerzo, su trabajo bien hecho y su paciencia y comprensión conmigo mientras trabajamos juntos.

A la gent de l'Hospital de Mollet

A mi eficiente Eva Redón, una persona de professionalidad increíble en todo lo que hace.

A mi trabajadora Alba Arpal, una jovencísima promesa, le agradezco que haga tan bien su trabajo y que sea un sol.

A l'Eva Mas li agraeixo haver compartit tantes bones estones, la seva amistat i la seva ajuda.

A la Gemma li agraeixo que sigui tan bona persona, tan sencera i tan bona amiga.

A Adela, Noemí, Loli, Angeles, Núria, Javi... gracias a todos por ayudarme a hacer más fáciles unas circunstancias difíciles. Y a Rosa, Lourdes, Inma, Aurora y M^a del Valle, por lo mismo.

A la Dra. Jurado y al Dr. Lamora, por demostrarme que la falta de recursos materiales puede superarse con grandes profesionales que, además, son unas personas encantadoras.

A molts altres...

Al meu estimat grup de bruixes (i bruixot): Ana Ferrer, Sílvia Montoto (us estimo molt!), Alberto Alvarez, Bet Nadal (un àngel infiltrat), Laura Rosiñol, Marta Gomez, Mónica Jiménez, Deborah Abelló, Maite Cibeira (otro ángel).

A la resta d'hematòlegs i hematòlogues que he conegut durant aquests anys (Cesc C, Montse R, Carme T, Eva G, Ana M, Miquel G, Leonor A, Anna G i molts altres...), gràcies.

A la Dra. Sílvia Marcé, t'agraeixo molt la teva ajuda en el laboratori, sempre amable, i també les xerrades i confidències que vam compartir. Ets un encant i et mereixes el millor.

I a la Sílvia Pairet, també et vull agrair aquest somriure tan dolç que em regales sempre.

A la meva estimada gent tarraconina (i reusenca): Angie, Cris, Pepa, amb totes les seves famílies. Tot i que no us veig sovint, sé que sou allà, us estimo i us trobo a faltar.

Un beso a mis hermanos Paloma, Santi, Juan y Pepe, todos tan diferentes y todos tan “Camós”, y al resto de mi numerosa familia, cuñados, suegros... y en especial “als petits”: Mariona, Laura, Josep, Santi petit y África.

Por último, un recuerdo para mi abuelo, el Dr. Juan Guijosa Pernús, gran médico y pionero en el estudio del cáncer, a quien agradezco su ejemplo. Estoy convencida de que la época actual le hubiera fascinado.

Als que no hi sou i també m’heu ajudat, gràcies!!

ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

ADN: ácido desoxirribonucleico
ADNc: ADN complementario
ARN: ácido ribonucleico
ATRA: ácido *all-trans-retinoico*
CALGB: *Cancer and Leukemia Group B*
CBF: *core-binding factor*
CID: coagulopatía intravascular diseminada
DM: *double minute*, fragmentos diminutos de ADN extracromosómico
FAB: *French-American-British*, clasificación francesa-americana-británica de la LMA
FISH: *fluorescence in situ hybridization*, hibridación *in situ* por fluorescencia
FLT3-ITD: *internal tandem duplication*, duplicación interna en tándem del gen *FLT3*
FLT3-PM: *point mutation*, mutaciones puntuales del gen *FLT3*
G-CSF: *granulocyte-colony stimulating factor*, factor estimulante de colonias granulocíticas
GVL: *graft versus leukemia*, efecto del injerto contra la leucemia
HAT: *histone acetyl-transferase*, histona acetil-transferasa
HDAC: *histone deacetyl-transferase*, histona deacetil-transferasa
HMT: *histone methyl-transferase*, histona metil-transferasa
HSR: *homogeneously staining region*, regiones cromosómicas amplificadas que son visualizadas por técnica de *FISH* como una amplia área teñida
Hot spots: regiones de ADN donde se producen mutaciones con elevada frecuencia
HOX: *homeobox*, genes homeóticos
In frame: reordenamiento que da lugar a un producto funcional
LLA: leucemia linfocítica aguda
LMA: leucemia mieloide aguda
LMA-CBF: leucemia mieloide aguda con alteración del *core binding factor*
LMA-DM: leucemia mieloide aguda con displasia multilineal
LPA: leucemia promielocítica aguda
MAP-K: *mitogen activated protein kinase*
MDR: *multi-drug resistance*, resistencia a múltiples fármacos
MIC: *morphology-immunophenotype-cytogenetics*. Clasificación de la LMA
MLL-PTD: *partial tandem duplication*, duplicación parcial en tándem del gen *MLL*
MPO: mieloperoxidasa
MRC: *Medical Research Council*
MRT: mortalidad relacionada con el tratamiento
MYST: MOZ/YBF2/SAS2/TIP60. Familia de proteínas con actividad acetiltransferasa
NCG: neutropenia congénita grave
NB: *nuclear bodies*, estructuras nucleares que contienen proteínas como PML y CREBBP
NS: negro Sudán
Nt: nucleótido
Out of frame: reordenamiento que da lugar a un producto no funcional

PETHEMA: grupo español de protocolo de estudio de la terapéutica de las hemopatías malignas
PCA: *principal component analysis*, análisis de componentes principales
PCR: *polymerase chain reaction*, reacción en cadena de la polimerasa
PEG: perfil de expresión génica
PI3-K: *phosphoinositide 3-kinase*
RC: remisión completa
RT-PCR: *reverse transcription-polymerase chain reaction*
RTK: receptor tirosin-quinasa
SAS: *something about silencing*. Complejo proteico con actividad HAT presente en levaduras
SEER: *Surveillance Epidemiology and End Results*
SG: supervivencia global
SLE: supervivencia libre de enfermedad
SMD: síndrome mielodisplásico
SMPC: síndrome mieloproliferativo crónico
SNC: sistema nervioso central
STAT: *signal transducer and activator of transcription*. Familia de genes implicados en vías de transducción de señales
SWOG/ECOG: *Southwest Oncology Group / Eastern Cooperative Oncology Group*
t-*MLL*: translocaciones que involucran al gen *MLL*
TALE: *three amino acid loop extension*
TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos
VEGF: *Vascular endothelial growth factor*, factor de crecimiento del endotelio vascular
WHO: *World Health Organization*, Organización Mundial de la Salud

GLOSARIO DE GENES

GLOSARIO DE GENES

<i>Símbolo aprobado*</i>	<i>Nombre aprobado</i>	<i>Localización</i>	<i>Otros símbolos</i>
<i>ABL1</i>	v-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1	9q34.1	<i>ABL, JTK7, c-ABL, p150, v-abl</i>
<i>A\squareAM10</i>	ADAM metallopeptidase domain 10	15q2	<i>kuz, MA\squareM, HsT18717, C\square156c</i>
<i>AFF1</i>	AF4/FMR2 family, member 1	4q21.3	<i>AF4, MLLT2</i>
<i>ALK</i>	anaplastic lymphoma kinase (Ki-1)	2p23	<i>C\square246</i>
<i>BAALC</i>	brain and acute leukemia, cytoplasmic	8q22.3	
<i>BAX</i>	BCL2-associated X protein	19q13.3-q13.4	
<i>BCL2</i>	B-cell CLL/lymphoma 2	18q21.3	<i>Bcl-2</i>
<i>BCR</i>	breakpoint cluster region	22q11	<i>\square22S11, BCR1, \square22S662</i>
<i>CBFB</i>	core-binding factor, beta subunit	16q22.1	<i>PEBP2B</i>
<i>CCNA1</i>	cyclin A1	13q12.3-q13	
<i>C\squareKN2A</i>	cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (melanoma, p16, inhibits CDK4)	9p21.3	<i>C\squareK4I, p16, INK4a, MTS1, CMM2, ARF, p19, p14, INK4, p16INK4a, C\squareKN2, MLM</i>
<i>CEBPA</i>	CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), alpha	19q13.1	<i>CEBPa</i>
<i>CREBBP</i>	CREB binding protein (Rubinstein-Taybi syndrome)	16p13.3	<i>CBP, RTS, RSTS</i>
<i>CSF1R</i>	colony stimulating factor 1 receptor, formerly McDonough feline sarcoma viral (v-fms) oncogene homolog	5q32	<i>C-FMS, CSFR, C\square115, FMS</i>
<i>\squareEK</i>	DEK oncogene (DNA binding)	6p23	<i>\square6S231E</i>
<i>ELA2</i>	elastase 2, neutrophil	19p13.3	
<i>ELL</i>	elongation factor RNA polymerase II	19p13.1	<i>Men, ELL1, C19orf17</i>
<i>EP300</i>	E1A binding protein p300	22q13.2	<i>p300</i>
<i>EVI1</i>	ecotropic viral integration site 1	3q26	<i>M\squareS1-EVI1, PR\squareM3</i>
<i>FLT3</i>	fms-related tyrosine kinase 3	13q12	<i>FLK2, STK1, C\square135</i>
<i>GAS7</i>	growth arrest-specific 7	17p13.1	<i>KIAA0394, MGC1348</i>
<i>GATA1</i>	GATA binding protein 1 (globin transcription factor 1)	Xp11.23	<i>ERYF1, NFE1, GF1</i>
<i>HOXA9</i>	homeobox A9	7p15-p14	<i>HOX1G, HOX1</i>
<i>HOX\square13</i>	homeobox D13	2q31-q32	<i>HOX4I, SP\square</i>

<i>HRAS</i>	v-Ha-ras Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog	11p15.5	<i>HRAS1</i>
<i>HTATIP</i>	HIV-1 Tat interacting protein, 60kDa	11q13	TIP60, PLIP, cPLA2, HTATIP1, ESA1
<i>ITPA</i>	inosine triphosphatase (nucleoside triphosphate pyrophosphatase)	20p	<i>HLC14-06-P, dJ794I6.3, C20orf37</i>
<i>KIT</i>	v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog	4q11-q12	<i>PBT, C□117, SCFR, C-Kit</i>
<i>KLRK1</i>	killer cell lectin-like receptor subfamily K, member 1	12p13.2-p12.3	<i>NKG2□, KLR, NKG2-□, C□314, □12S2489E</i>
<i>KRAS</i>	v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	12p12.1	<i>KRAS1, KRAS2</i>
<i>MAL</i>	mal, T-cell differentiation protein	2cen-q13	
<i>MEIS1</i>	Meis homeobox 1	2p14-p13	
<i>MEN1</i>	multiple endocrine neoplasia I	11q13	
<i>MLF1</i>	myeloid leukemia factor 1	3q25	
<i>MLL</i>	myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia (trithorax homolog, Drosophila)	11q23	<i>TRX1, HRX, ALL-1, HTRX1, CXXC7, MLL1A</i>
<i>MLLT1</i>	myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia (trithorax homolog, Drosophila); translocated to, 1	19p13.3	<i>ENL, LTG19, YEATS1</i>
<i>MLLT3</i>	myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia (trithorax homolog, Drosophila); translocated to, 3	9p22	<i>AF-9, AF9, YEATS3</i>
<i>MYH11</i>	myosin, heavy chain 11	16p13.11	<i>SMMHC, SMHC</i>
<i>MYST3</i>	MYST histone acetyltransferase (monocytic leukemia) 3	8p11	<i>MOZ, ZNF220, RUNXBP2</i>
<i>MYST4</i>	MYST histone acetyltransferase (monocytic leukemia) 4	10q22.2	<i>querkopf, qkf, Morf</i>
<i>NCOA2</i>	nuclear receptor coactivator 2	8q13	<i>TIF2, GRIP1, NCoA-2</i>
<i>NPM1</i>	nucleophosmin (nucleolar phosphoprotein B23, numatrin)	5q35	<i>B23, numatrin, NO38</i>
<i>NRAS</i>	neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog	1p13.2	
<i>NuMA1</i>	nuclear mitotic apparatus protein 1	11q13	
<i>NUP214</i>	nucleoporin 214kDa	9q34	<i>CAIN, CAN, □9S46E</i>
<i>NUP98</i>	nucleoporin 98kDa	11p15	
<i>PBX1</i>	pre-B-cell leukemia homeobox 1	1q23	
<i>P□GFRB</i>	platelet-derived growth factor receptor, beta polypeptide	5q31-q32	<i>JTK12, C□140b, P□GFR1, P□GFR</i>

<i>PML</i>	promyelocytic leukemia	15q22	<i>MYL, TRIM19, RNF71</i>
<i>PRL</i>	prolactin	6p22.2-p21.3	
<i>PROM1</i>	prominin 1	4p15	<i>AC133, C□133, PROML1</i>
<i>RARA</i>	retinoic acid receptor, alpha	17q12	<i>RAR, NR1B1</i>
<i>RBM15</i>	RNA binding motif protein 15	1p13	<i>OTT, OTT1</i>
<i>RUNX1</i>	runt-related transcription factor 1 (acute myeloid leukemia 1; aml1 oncogene)	21q22.3	<i>AML1, CBFA2, PEBP2A2, AMLCR1</i>
<i>RUNX1T1</i>	runt-related transcription factor 1; translocated to, 1 (cyclin D-related)	8q22	<i>AML1T1, CBFA2T1, C□R, ETO, MTG8, ZMYN□2</i>
<i>S100A9</i>	S100 calcium binding protein A9	1q21	<i>P14, MIF, NIF, LIAG, MRP14, MAC387, 60B8AG, CGLB, CAGB</i>
<i>SPI1</i>	spleen focus forming virus (SFFV) proviral integration oncogene spi1	11p12-p11.22	<i>PU.1, SPI-A</i>
<i>STAT3</i>	signal transducer and activator of transcription 3 (acute-phase response factor)	17q21	<i>APRF</i>
<i>STAT5A</i>	nal transducer and activator of transcription 5A	17q11.2	<i>MGF, STAT5</i>
<i>STAT5b</i>	signal transducer and activator of transcription 5B	17q11.2	
<i>TP53</i>	tumor protein p53 (Li-Fraumeni syndrome)	17p13.1	<i>p53</i>
<i>ZBTB16</i>	zinc finger and BTB domain containing 16	11q23	<i>PLZF</i>

*Según nomenclatura HUGO (<http://www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature>)

