

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**UNIVERSITAS**  
*Miguel Hernández*

**Mutación germinal en DDX41 en leucemia  
mieloide aguda, ¿qué significa?**

**AUTOR:** LÓPEZ-NIETO SEMPERE, ÁLVARO

**TUTOR:** FERNÁNDEZ ABELLÁN, PASCUAL

**Departamento y Área.** Departamento de Medicina Clínica. Área de Medicina

**Curso académico** 2023 - 2024

**Convocatoria de** JUNIO

# ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS .....	3
RESUMEN .....	4
ABSTRACT.....	6
INTRODUCCIÓN.....	8
Caso clínico.....	8
Leucemia mieloide aguda .....	8
HIPÓTESIS.....	12
OBJETIVOS.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS .....	13
Diseño.....	13
Fuentes de información .....	13
Estrategia de búsqueda.....	13
Selección de estudios .....	14
Metodología de la casuística del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante....	14
RESULTADOS .....	16
Resultados de la búsqueda bibliográfica.....	16
Resultados de la casuística .....	22
DISCUSIÓN .....	25
CONCLUSIONES.....	28
FORTALEZAS Y LIMITACIONES.....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29
ANEXO. COIR .....	32

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ARN: ácido ribonucleico

DDX41: *DEAD-box Helicase 41*

ELN: *European LeukemiaNet*

FISH: hibridación fluorescente *in situ*

IC: intervalo de confianza

LMA: leucemia mieloide aguda

LMAe: leucemia mieloide aguda esporádica

NA: no alcanzado

NGS: *Next-Generation Sequencing*

NM: neoplasias mieloides

NMP: neoplasias mieloproliferativas

NOS: *not otherwise specified* (sin otras consideraciones)

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

P/LP: patógena/probablemente patógena

SG: supervivencia global

SMD: síndrome mielodisplásico

TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas

VUS: variante de significado incierto



## RESUMEN

**Introducción.** La leucemia mieloide aguda (LMA) es un trastorno clonal neoplásico de células mieloides cuya clínica se debe a la insuficiencia medular. Las nuevas clasificaciones de la LMA otorgan mayor importancia a las mutaciones genéticas tanto para su clasificación como para la estratificación del riesgo. Algunas mutaciones germinales, como DDX41, predisponen a su desarrollo, aunque su prevalencia y características clínicas no están definidas claramente.

**Objetivos.** Determinar la prevalencia de la mutación en el gen DDX41 en los pacientes diagnosticados de LMA y las características clínicas y pronósticas de la LMA con mutación germinal en DDX41. Comparar con la casuística de pacientes diagnosticados de LMA en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.

**Material y métodos.** Se ha realizado una búsqueda bibliográfica empleando PubMed y Scopus de la LMA con mutación germinal en DDX41. Se ha estudiado su prevalencia y la SG de los pacientes diagnosticados de LMA con estudio de secuenciación disponible en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.

**Resultados.** En la bibliografía, la prevalencia de las mutaciones germinales en DDX41 en pacientes con SMD/LMA oscila entre el 0,57% y el 5,09%. En ella, la mediana de edad al diagnóstico oscila entre 61 y 72 años, con un predominio de hombres, de entre el 56% y el 79,4%, y de citogenética normal. Respecto a la casuística del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante la prevalencia es del 1,03% y la mediana de SG de 19,5 meses (IC 95%: 14-NA) en los pacientes diagnosticados de LMA.

**Conclusión.** La prevalencia de la mutación germinal de DDX41 oscila entre el 0,5% y el 5% de las LMA. La LMA con mutación germinal en DDX41 suele presentarse en hombres, de edad más avanzada, con citogenética generalmente normal, con una mutación somática de DDX41 asociada a la mutación germinal, que suele ser P/LP. La mayor mediana de SG de la LMA con mutación germinal P/LP en DDX41 indica un pronóstico favorable. La SG de la muestra del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante es similar a la LMA no mutada en DDX41.

**Palabras clave:** Leucemia Mieloide Aguda, Síndrome Mielodisplásico, mutación germinal, DDX41.



## ABSTRACT

**Introduction.** Acute myeloid leukaemia (AML) is a neoplastic clonal disorder of myeloid cells whose clinical manifestations are due to marrow failure. New classifications of AML give increased importance to genetic mutations for both classification and risk stratification. Some germline mutations, such as DDX41, predispose to its development, although their prevalence and clinical features are not clearly defined.

**Objectives.** To determine the prevalence of the DDX41 gene mutation in patients diagnosed with AML and the clinical and prognostic features of AML with germline mutation in DDX41. To compare with the casuistry of patients diagnosed with AML at the Hospital General Universitario Dr. Balmis in Alicante.

**Materials and methods.** A bibliographic search was carried out using PubMed and Scopus on AML with germline mutation in DDX41. The prevalence and OS of patients diagnosed with AML with available sequencing study at the Hospital General Universitario Dr. Balmis in Alicante was studied.

**Results.** In the literature, the prevalence of germline mutations in DDX41 in patients with MDS/AML ranges from 0.57% to 5.09%. The median age at diagnosis ranges between 61 and 72 years, with a male predominance of between 56% and 79.4% and normal cytogenetics. Regarding the casuistry of the Hospital General Universitario Dr. Balmis in Alicante, the prevalence is 1.03% and the median OS is 19.5 months (95% CI: 14-NA) in patients diagnosed with AML.

**Conclusion.** The prevalence of germline DDX41 mutation ranges from 0.5% to 5% of AML. AML with germline DDX41 mutation usually occurs in males, older, with generally normal cytogenetics, with a somatic DDX41 mutation associated with the germline mutation, which is usually P/LP. The higher median OS of AML with germline P/LP mutation in DDX41 indicates a favourable prognosis. The OS of the sample from the Hospital General Universitario Dr. Balmis in Alicante is similar to AML not mutated in DDX41.

**Key words:** Acute Myeloid Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, germline mutation, DDX41.



## INTRODUCCIÓN

### Caso clínico

Acude una mujer de 53 años diagnosticada de leucemia aguda mieloblástica para recibir su tratamiento quimioterápico. Sus antecedentes personales comprenden hábito tabáquico de 21 paquetes-año y osteoporosis en tratamiento con ácido alendrónico, calcio y vitamina D. Sus antecedentes familiares incluyen una hermana fallecida a los 53 años por neoplasia de mama, sin tener otros hermanos ni hijos.

Se realiza estudio molecular: Negativo (NPM1, FLT3 ITD y D835, IDH 1 y 2, RUNX1 y CBF) y secuenciación masiva (NGS): DDX41 (NM\_01622.4)c.1574G>A p.(Ar9525His) 24,40%. Se diagnostica de leucemia aguda mieloblástica M2 sin displasia, con mutación germinal en DDX41.

Se inicia tratamiento de inducción de leucemia mieloide aguda con idarrubicina durante 3 días y citarabina durante 7 días.



### Leucemia mieloide aguda

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un trastorno clonal neoplásico de las células hematopoyéticas inmaduras de estirpe mieloide, conocidas como blastos, en sangre periférica y médula ósea<sup>1,2</sup>.

Etiológicamente se relaciona con mutaciones causadas por agentes endógenos y exógenos que bloquean la diferenciación celular. Aunque puede afectar a cualquier edad, la edad media de presentación es aproximadamente los 65 años, con predominio masculino, desarrollándose en unos 4 pacientes de cada 100.000 habitantes<sup>1,2</sup>.

Esta proliferación de blastos en la médula ósea conduce a eritropoyesis ineficaz e insuficiencia medular, que se traduce en leucocitosis con neutropenia, anemia y plaquetopenia en sangre periférica. Puede presentarse como un cuadro agudo o de modo más larvado. La presentación clínica incluye astenia, disnea, fatiga, palidez mucocutánea, infecciones, fiebre y sangrados mucocutáneos.



La infiltración de tejidos y órganos, si bien es menos frecuente que en la leucemia aguda linfoblástica, puede ocasionar hepatoesplenomegalia, infiltración cutánea y, menos frecuentemente, adenopatías<sup>1,2</sup>.

Ante la sospecha clínica y analítica de leucemia aguda o la presencia de blastos en frotis de sangre periférica se debe realizar un aspirado y/o biopsia de médula ósea, para el estudio inicial morfológico con recuento de blastos, y un estudio inmunofenotípico mediante inmunohistoquímica o, generalmente, citometría de flujo, que permite determinar la estirpe mieloide. Por otro lado, el análisis citogenético, que en ocasiones se apoya en FISH (hibridación fluorescente in situ), permite detectar genes de fusión comunes y mutaciones genéticas que pueden ser determinantes para establecer el diagnóstico de LMA o el pronóstico. Por último, la biología molecular, mediante PCR o NGS (*Next-Generation Sequencing*), también permitirá establecer el diagnóstico y pronóstico, mediante la detección de mutaciones somáticas o germinales, y orientar la elección del tratamiento<sup>1,2</sup>.

Según la Clasificación de las leucemias agudas de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2016) el diagnóstico de LMA se puede establecer morfológicamente con la presencia de  $\geq 20\%$  de blastos en el aspirado de médula ósea o de cualquier porcentaje en sangre periférica. Un porcentaje inferior de blastos también puede ser diagnóstico de LMA en presencia de determinadas anomalías genéticas, como t(8;21), inv(16)/t(16;16) o t(15;17), o de un sarcoma mieloide<sup>1,2</sup>.

La Clasificación de Consenso Internacional adoptada por las recomendaciones europeas de LeukemiaNet 2022 (ELN) difiere de la Clasificación de la OMS (2016). Por un lado, la clasificación de la ELN reduce el recuento de blastos a  $\geq 10\%$  en médula ósea o sangre periférica en presencia de un mayor número de anomalías genéticas recurrentes para diagnosticar de LMA y, por otro lado, clasifica las leucemias mieloides agudas en un menor número de categorías<sup>3,4</sup>.

Esta nueva clasificación de la European LeukemiaNet 2022 prioriza la presencia de mutaciones genéticas sobre otras características de la historia clínica para clasificar la LMA, dado la mayor importancia pronóstica de estas mutaciones. De esta forma, la exposición previa a terapia o los

antecedentes de displasia (SMD o SMD/NMP) no se incluyen como una categoría de LMA, sino como un calificador de diagnóstico. Además, se trata de una clasificación jerárquica, ya que la LMA con anomalías genéticas recurrentes tiene prioridad sobre el resto de categorías de LMA, y TP53 tiene prioridad sobre las mutaciones relacionadas con la displasia. Esta nueva clasificación incluye cuatro categorías y se describe en la Tabla 1<sup>4</sup>:

Tabla 1. Clasificación de la LMA de la ELN 2022

<b>LMA con anomalías genéticas recurrentes</b>	Definen la LMA con $\geq 10\%$ de blastos: t(15;17) (q24.1;q21.2)/ PML::RAR A; t(8;21) (q22;q22.1)/ RUNX1::RUNX1T1; inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22)/ CBFβ::MYH11; t(9 ;11)(p21.3;q23.3)/ MLLT3::KMT2A; t(6;9)(p22.3;q34.1)/ DEK::NUP214; inv(3)(q21 .3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)/ GATA2, MECOM(EVI1); NPM1 mutado; bZIP mutado en el marco CEBPA; t(9;22)(q34.1;q11.2)/ BCR::ABL1 (requiere un recuento de blastos $\geq 20\%$ por su superposición con la progresión de la leucemia mieloide crónica)
<b>LMA con TP53 mutado</b>	Definida por la presencia de la mutación patógena de TP53 con una frecuencia alélica de la variante $\geq 10\%$ , con o sin pérdida del alelo TP53 de tipo salvaje.
<b>LMA con mutaciones genéticas o citogenéticas relacionadas con la displasia</b>	LMA sin mutación en TP53. Con mutación genética en ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 y/o ZRSR2; o con mutaciones citogenéticas en forma de cariotipo complejo o anomalías clonales desequilibradas (del(5q)/t(5q)/add(5q); -7/del(7q); +8; del(12p)/t(12p)/(add)(12p); i(17q), -17/add(17p) o del(17p); del(20q); y/o idic(X)(q13).
<b>LMA sin otras consideraciones (LMA NOS)</b>	Incluye el resto de situaciones de LMA no incluidas en las tres categorías anteriores, independientemente de la presencia o ausencia de displasia multilinaje.

### Mutaciones germinales

La generalización de pruebas de biología molecular en los pacientes diagnosticados de LMA, como el NGS, ha permitido encontrar mutaciones germinales en genes que predisponen al desarrollo de esta patología. Se entiende como mutación germinal a aquella alteración genética detectable en las células germinales y, por tanto, transmisible a la descendencia. Las mutaciones somáticas afectan a células no germinales, no transmitiéndose a la descendencia<sup>5</sup>.

Una de estas mutaciones germinales es la del gen DDX41 (*DEAD-box Helicase 41*), localizado en el cromosoma 5q35, que codifica una helicasa de ARN tipo caja DEAD que participa en el metabolismo del ARN y la diferenciación mieloide. La mutación germinal de DDX41 es, probablemente, la mutación germinal más frecuentemente relacionada con la predisposición hereditaria a desarrollar neoplasias mieloides, aunque su prevalencia y características clínicas no están definidas claramente<sup>5</sup>.

Estas mutaciones germinales de DDX41 pueden clasificarse en variantes causales, también conocidas como patógenas/probablemente patógenas (P/LP), o variantes de significado incierto (VUS) según las directrices modificadas del *American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP)*. Se clasifican como variantes P/LP en presencia de cualquiera de los siguientes criterios: 1) variantes deletéreas (pérdida de función, cambio de marco, sin sentido, mutación en el sitio de empalme); 2) variantes recurrentes sin sentido (detectadas en más de tres pacientes no relacionados con neoplasias hematológicas); 3) nuevas variantes sin sentido asociadas a variantes somáticas patógenas. En caso de no estar presente ninguno de estos criterios se clasifican como mutaciones germinales VUS<sup>5,9</sup>.

## HIPÓTESIS

Considerando el caso clínico expuesto y la introducción, la hipótesis es que la leucemia mieloide aguda con mutación germinal en DDX41 puede ser una entidad clínica con características propias.

A partir de esta hipótesis, se plantean los objetivos del trabajo.

## OBJETIVOS

- Determinar la prevalencia de la mutación en el gen DDX41 en las leucemias mieloides agudas.
- Establecer las características clínicas e implicaciones pronósticas de las leucemias mieloides agudas con mutación germinal en el gen DDX41.
- Comparar los resultados de la bibliografía con la casuística del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.



## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño

El trabajo consta de dos partes:

- En primer lugar, se ha realizado una búsqueda bibliográfica sobre la prevalencia y las características clínicas de la leucemia mieloide aguda con mutación germinal en DDX41.
- En segundo lugar, se revisa la casuística propia del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante de los pacientes con leucemia mieloide aguda y estudios genéticos para valorar la prevalencia de la mutación germinal en DDX41 y las características clínicas de los mismos.

### Fuentes de información

Para realizar la búsqueda bibliográfica se han utilizado las bases de datos PubMed y Scopus.

La revisión de la casuística se ha realizado del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.

### Estrategia de búsqueda

La búsqueda en PubMed se llevó a cabo empleando los descriptores incluidos en el tesauro *Medical Subject Headings* (MeSH) con el objetivo de conseguir una búsqueda científica dirigida a la temática del trabajo. Para ello, se introdujeron los descriptores "Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] y "DDX41 protein, human". Se estableció el filtro de fecha de publicación "5 años". No se estableció ningún filtro de disponibilidad del texto, ni de tipo de artículo, ni de idioma de la publicación.

Posteriormente, se llevó a cabo una búsqueda similar en la base de datos Scopus. Para ello, se introdujeron en el campo de búsqueda avanzada "Article title, Abstract, Keywords" las palabras "acute AND myeloid AND leukemia" y "ddx41 AND germline AND mutation". No se empleó la misma ecuación de búsqueda que PubMed debido a la ausencia de descriptores y a que los resultados obtenidos no se centraban en el tema a estudio; por ello se decidió utilizar los términos descritos, más precisos. Se estableció como filtro temporal el rango 2019-2024 y se filtró por tipo de documento, seleccionando exclusivamente "Artículos" con el objetivo de reducir la búsqueda.

Tras aplicar las ecuaciones de búsqueda en ambas bases de datos, se exportaron sus referencias al gestor bibliográfico Mendeley y se eliminaron los resultados duplicados.

### Selección de estudios

Se decidió no excluir aquellos artículos que incluyesen otras entidades hematológicas clasificadas como neoplasias mieloides o síndrome mielodisplásicos debido a la creciente importancia de la clasificación molecular de las neoplasias hematológicas y para evitar acotar la selección de publicaciones, dado que muchos estudios valoran indistintamente las diferentes neoplasias mieloides.

Para seleccionar las publicaciones, inicialmente se analizaron los títulos. Se incluyeron aquellos artículos que evaluaban las mutaciones germinales DDX41. De los seleccionados por el título se leyó el resumen, eliminando de PubMed las revisiones bibliográficas, pues en Scopus ya se había aplicado el filtro de “Artículos” en el tipo de documento.

### Metodología de la casuística del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante

Incluimos a los pacientes diagnosticados de LMA desde el 1 de enero del 2020 hasta el 31 de diciembre de 2023 de los que se disponía de los resultados de secuenciación genómica (*Next-Generation Sequencing*, NGS). No se incluyeron pacientes diagnosticados previamente por no disponer de secuenciación. Recogimos los datos de fecha del diagnóstico, sexo, edad al diagnóstico, mutaciones genéticas, tipo de LMA según en la Clasificación de la European LeukemiaNet 2022, estatus vital, fecha de último seguimiento y/o de éxitus.

Analizamos la prevalencia de mutaciones relacionadas con la LMA y la supervivencia global conjunta y de cada categoría de LMA.

El estudio de mutaciones se ha realizado mediante secuenciación masiva (NGS) en la plataforma GENEXUS con el panel Oncomine Myeloid Assay GX v2 (Ref:A50694). Los genes incluidos en el panel de genes se detallan en la *Tabla 2*.

Tabla 2. Genes analizados mediante NGS

Panel DNA: regiones Hotspot (45)	Panel DNA: región codificante completa (17)	Panel RNA: reordenamiento en genes driver (30)	Panel RNA: expresión de genes (5)
ANKRD26, ABL1, BRAF, CBL, CSF3R, DDX41, DNMT3A, FLT3, GATA2, HRAS, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, KRAS, MPL, MYD88, NPM1, NRAS, PPM1D, PTPN11, SMC1A, SMC3, SETBP1, SF3B1, SRSF2, U2AF1 y WT1	ASXL1, BCOR, CALR, CEBPA, ETV6, EZH2, IKZF1, NF1, PHF6, PRPF8, RB1, RUNX1, SH2B3, STAG2, TET2, TP53 y ZRSR2	ABL1, ALK, BCL2, BRAF, CCND1, CREBBP, EGFR, ETV6, FGFR1, FGFR2, FUS, HMGA2, JAK2, KMT2A (MLL PTDs), MECOM, MET, MLLT10, MLLT3, MYBL1, MYH11, NTRK3, NUP98, NUP214, PDGFRA, PDGFRB, RARA, RBM15, RUNX1, TCF3 y TFE3	BAALC, MECOM, MYC, SMC1A y WT1

Para realizar el análisis de supervivencia se ha utilizado el software estadístico R, empleando el paquete estadístico *survival*. La estimación de las curvas de supervivencia se ha realizado mediante el método no paramétrico de Kaplan-Meier. Para comprobar la diferencia significativa entre la supervivencia se utilizó la prueba de log-rank o rangos logarítmicos.

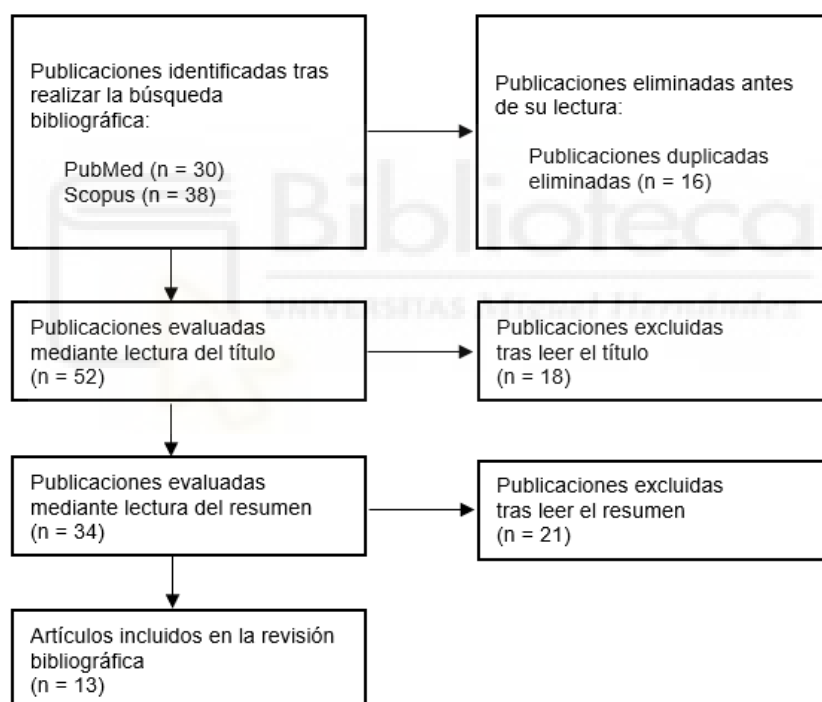


## RESULTADOS

### Resultados de la búsqueda bibliográfica

Se obtuvieron 30 resultados en PubMed y 38 en Scopus, analizando las publicaciones hasta el 17/03/24. Se seleccionaron 13 artículos, 8 de PubMed y 5 de Scopus, que, tras leer el título y el resumen, evaluasen la prevalencia y las características clínicas de una muestra de pacientes con neoplasias mieloides y mutación germinal en DDX41. En el diagrama de flujo se puede observar cómo se hizo la selección (*Figura 1*).

Figura 1. Diagrama de flujo de los resultados de la búsqueda bibliográfica



Se ha realizado una tabla con los resultados de los 13 artículos que analizan la prevalencia de las mutaciones germinales y somáticas de DDX41 y las características clínicas de la LMA con mutación germinal en DDX41 (*Tabla 3*). A continuación, se desarrollan los aspectos más relevantes por apartados para simplificar su comprensión.



Tabla 3. Resultados de los estudios obtenidos en la búsqueda bibliográfica

ESTUDIO ID											
TAMAÑO MUESTRAL (N)	N DDX41m (G + S) <sup>1</sup> (%)	N DDX41m G (%)	N DDX41m G LP/P (%)	N DDX41m G VUS	Segunda DDX41m S (%)	Sólo una DDX41m S	Hombres con DDX41m G (%)	Mediana de edad al diagn. (años)	Citogenética		Otras comutaciones en genes no DDX41
									Normal (%)	Anormal (%)	
<b>Cheloor Kovilakam et al<sup>7</sup>. 2023. (Población general)</b>											
454792		3538 Prev: 0,77%	1059 (30%)	2479 (70%)	5/45 (11,1%)	305		71			4,53% (DNMT3A, TET2, ASXL1, PPM1D, SRSF2 y TP53)
<b>Cheloor Kovilakam et al<sup>7</sup>. 2023. (SMD/LMA)</b>											
1235		45 Prev: 3,6%	34 (75,5%)	11							
<b>Bataller et al<sup>8</sup>. 2023</b>											
3795	151 Prev 4%	132 Prev: 3,48%	106 (80,3%)	26 (19,7%)	79/132 (59,9%)	19	114/151 (75,5%)	69	89/151 (58,6%)	62/151 (41,4%)	70,9% (TP53 16,6%, ASXL1 14,6%, SRSF2 11,3%, DNMT3A, 10,6%)
<b>Li et al<sup>9</sup>. 2022</b>											
9821	195 Prev: 2%	176 Prev: 1,79%	116 (65,9%)	60	77 (43,8%)		56-71%	62-69	71,4%	28,6%	52% (ASXL1 28%, DNMT3A 13% y TET2 11%)
<b>Alkhateeb et al<sup>10</sup>. 2022</b>											
4524	33 Prev: 0,73%	33 Prev: 0,73%	32 (97%)	1	5/33 (15,2%)	0	24/33 (72%)	66	29/32 (91%)	3/32 (9%)	40% (DNMT3A 38%, ASXL1 30%, JAK2 23%, EZH2 15% y TP53 3%)
<b>Goyal et al<sup>11</sup>. 2021</b>											
1371	20 Prev: 1,46%	19 Prev: 1,39%	19 (100%)		8/19 (42%)	1	10/20 (50%)	65	13/19 (68%)	6/19 (32%)	85% (TET2 20%, DNMT3A 20%, ASXL1 y CUX1 15%, SRSF2 U2AF, SF3B1 y TP53 10%)
<b>Quesada et al<sup>12</sup>. 2019</b>											
1002	34 Prev: 3,4%	32. Prev: 3,2%	19 (59,4%)	13	24/32 (75%)	2	26/34 (76%)	70	20/34 (59%)	14/34 (41%)	91,2% (TP53 32%, ASXL1 24%, JAK2 12%, EZH2, TET2, SRSF2 y U2AF1 6%)

<b>Duployez et al<sup>13</sup>. 2022</b>											
1795 (1690)		191 (86) Prev: 5,09%	191 (100%)		157 (82%)	0	75%	66	75%	25%	54% (ASXL1 20%, DNMT3A 15% y SRSF2 13%, NPM1 3%, FLT3 3%)
<b>Sébert et al<sup>14</sup>. 2019</b>											
1385	48 Prev: 3,5%	43 Prev 3,1%	33 (76,7%)	10	26/33 (78,8)	5	26/33 (79%)	69	85% (28/33)	15% (5/33)	67% (ASXL1 13%, SETPBP1 11%, CUX1 9%, SRSF2 9% y EZH2 8%)
<b>Makishima et al<sup>15</sup>. 2023</b>											
9082	346 Prev 3,8%	328 Prev 3,6%	293 (89,3%)	35	158/328 (48,2%)	18	79,4%	68	66,9%	33,1%	70% (ASXL1 12%, CUX1 8,5%, DNMT3A 8%, TP53 8%, SRSF2 7% y TET2 6,5%)
<b>Badar et al<sup>16</sup>. 2023</b>											
4524	107 Prev 2,36%	101 Prev: 2,23%	44 (43,6%)	63 (62,4%)	6/101 (5,9%)		59-66%	62-66	84-88%	12-16%	25-34%. (DNMT3A 5-15%, ASXL1 5-9%, JAK2 4-5%, EZH2 3-4%)
<b>Maierhofer et al<sup>17</sup>. 2023</b>											
5737	294 Prev: 5,12%	263 Prev: 4,58%	217 (82,5%)	46 (17,5%)	181/263 (61,6%)	20 (6,8%)	163/215 (75,8%)	72	1569/2637 (59,5%)	1068/263 7(40,5%)	71,7% (ASXL1 19,8%, SRSF2 17,9%, DNMT3A 17% y EZH2 11,4%)
<b>Bannon et al<sup>18</sup>. 2021</b>											
5801	90 Prev: 1,55%	33 Prev: 0,57%	30 (90,9%)	3 (9,1%)	21/33 (64%)		26/33 (79%)	67	26/33 (79%)	7/33 (21%)	55% (ASXL1 18%)
<b>Tierens et al<sup>19</sup>. 2023</b>											
1930	51 Prev: 2,6%	44 Prev: 2,28%	20/44 (45,5%)	24 (54,5%)	19/44 (43,2%)	4	38 (74,5%)	61-71	30/41 (73,2%)	11/41 (26,8%)	88,2% (ASXL1 32,6%, TET2 26,1%, CUX1 21,7% y TP53 19,6%)

DDX41m: mutación en el gen DDX41. m G: mutación germinal. m S: mutación somática. Prev: prevalencia.

<sup>1</sup> Número de pacientes únicos con mutación en el gen DDX41.

## Frecuencia y características demográficas

Cheloor Kovilakam et al<sup>7</sup> ha evaluado la prevalencia de dicha mutación en población general, empleando una base de datos con un tamaño muestral de más de 450000 personas. Identificaron mutaciones germinales en 3538 pacientes, lo que supone una prevalencia del 0,78% en la población general.

La prevalencia de las mutaciones germinales en DDX41 en pacientes con SMD/LMA oscila entre el 0,57% y el 5,09%, en función de los estudios analizados. Las mutaciones germinales P/LP representan entre el 43,6% y el 100% del total de mutaciones germinales. El porcentaje de pacientes con una mutación germinal en un alelo de DDX41 y otra mutación somática en el segundo alelo de DDX41 varía entre un 5,9% y un 82%, según las muestras de cada publicación.

La mutación germinal patogénica de DDX41 más frecuente fue la p.M1I, con una prevalencia de entre el 19% y el 31%<sup>8-12</sup>, no obstante, otros artículos no encontraron una elevada frecuencia de esta mutación<sup>13,14</sup>.

Sí hubo mayor consenso respecto a la mutación somática de DDX41 más frecuente, encontrando p.R525H en el 50%-79%<sup>8, 11-15</sup>, alcanzando incluso el 100% en algún artículo con un número muy reducido de mutaciones somáticas detectadas<sup>10</sup>.

En cuanto a las características clínicas, la mediana de edad al diagnóstico se encuentra entre los 61 y 72 años. Li et al<sup>9</sup> encontró diferencias estadísticamente significativas en la mediana de edad al diagnóstico, 69 años en los pacientes con LMA y mutaciones germinales P/LP en DDX41, frente a los 62 años de los pacientes con LMA y mutaciones germinales VUS en DDX41 (P = 0,02), y a los 64 años de la LMA esporádica (LMAe) del grupo control (sin mutación en DDX41) (P = 0,002). Duployez et al<sup>13</sup> indica lo mismo que Li et al<sup>9</sup>, la mediana de edad al diagnóstico de los pacientes con LMA con mutación germinal en DDX41 es superior a la de los pacientes con LMAe (66 años frente a 64 años respectivamente, p = 0,03).

Excepto en Goyal et al<sup>11</sup>, cuya distribución de sexo es 50% hombres y 50% mujeres, en el resto de las publicaciones analizadas hay un predominio de hombres diagnosticados de SMD/LMA con mutación germinal en DDX41, con un porcentaje comprendido entre el 56% y el 79,4%. Por un lado, Badar et al<sup>16</sup> y Li et al<sup>9</sup> compararon la prevalencia de varones con mutaciones germinales P/LP de DDX41 frente a aquellos con mutaciones VUS del mismo gen, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas; por otro lado, Makishima et al<sup>15</sup>, Li et al<sup>9</sup> y Duployez et al<sup>13</sup> valoraron esta proporción de varones en presencia de mutaciones germinales de DDX41 y en ausencia de estas mutaciones, encontrando mayor proporción de varones cuando se dan dichas mutaciones (Duployez et al<sup>13</sup>: 75% de hombres en LMA con mutación germinal en DDX41 frente al 54% en LMAe,  $p = 0,001$ ).

### **Citogenética y otras alteraciones moleculares**

También se ha analizado la citogenética de los pacientes incluidos en los artículos, con predominancia de citogenética normal respecto a la citogenética alterada, pues entre el 58,6% y el 91% del tamaño muestral presentaba una citogenética normal. Duployez et al<sup>13</sup> encontró diferencias estadísticamente significativas en la citogenética de la LMA con mutación germinal en DDX41, normal en el 75%, frente a la LMAe, normal en el 57% ( $p < 0,001$ ).

Además de las mutaciones somáticas en DDX41, entre un 25% y un 91% de los pacientes con mutaciones germinales de DDX41 presentan otras comutaciones somáticas asociadas, siendo las más frecuentemente aisladas DNMT3A (5-38%), ASXL1 (5-32,6%), TET2 (6-26,1%), SRSF2 (6-17,6%), CUX1 (9-15%) y otras incluidas en la *Tabla 3*, entre la que se incluye TP53, cuya prevalencia oscila entre el 3%-19,6%, hasta un 32% en Quesada et al<sup>12</sup>.

### **Características clínicas y analíticas y antecedentes familiares**

Respecto a las alteraciones analíticas al diagnóstico, Duployez et al<sup>13</sup> encuentran diferencias estadísticamente significativas en el recuento de leucocitos y blastos entre pacientes con LMA y mutación germinal en DDX41 frente a LMAe. Aquellos con mutación en DDX41 presentaban

leucopenia ( $1,99 \times 10^9/L$ ) y blastos en médula ósea del 33%, frente a ausencia de leucopenia en LMAe ( $7,9 \times 10^9/L$ ) ( $p < 0,001$ ) y una infiltración de blastos en médula ósea del 58% ( $p < 0,001$ ).

Antecedentes familiares de neoplasias hematológicas mieloides se encontraron en entre un 15% y un 43% de los pacientes diagnosticados de neoplasias mieloides (NM) con mutación germinal en DDX41 y un porcentaje similar, entre el 12% y el 52%, tenían antecedentes familiares de tumores no hematológicos<sup>10,11,12,14,15,16,18</sup>.

### Supervivencia

Algunos de los estudios también valoraron la supervivencia global (SG) de los pacientes con SMD/LMA con mutación germinal en DDX41, que se detallan en la *Tabla 4*.

Tabla 4. SG de los estudios obtenidos en la búsqueda bibliográfica

ESTUDIO	TIPO SG	CARACTERÍSTICAS	MEDIANA DE SG (meses)	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
Bataller et al <sup>8</sup> , 2023	SG	LMA DDX41G P/LP	49 (27-NA)	
		SMD DDX41G P/LP	71 (63-NA)	
Li et al <sup>9</sup> , 2022	SG	LMA DDX41G P/LP	NA	P = 0,02 P = 0,0001
		LMA DDX41G VUS	20,4 (613 días)	
		LMAe no DDX41	21 (630 días)	
Alkhateeb et al <sup>10</sup> , 2022	SG	SMD/LMA DDX41G	NA	
Quesada et al <sup>12</sup> , 2019	SG	NM DDX41G	91	P = 0,05
		NM DDX41G + TP53	51	
Duployez et al <sup>13</sup> , 2022	SG tras TCMH	LMA DDX41G	36,6 (26,3-55,2)	
		LMAe no DDX41	26,8 (10,2-82,7)	
Sébert et al <sup>14</sup> , 2019	SG	SMD/LMA DDX41G	NA	
Badar et al <sup>16</sup> , 2023.	SG	SMD/LMA DDX41G P/LP	63,4	P = 0,93
		SMD/LMA DDX41G VUS	55,7	
Bannon et al <sup>18</sup> , 2021	SG	NM DDX41G	37,4	

## Resultados de la casuística

Entre 97 pacientes diagnosticados de LMA había un paciente con mutación germinal en DDX41, lo que supone una prevalencia de 1,03%. La mediana de edad al diagnóstico fue de 63 años (27-87) y la prevalencia de hombres fue del 58,76% (n = 57).

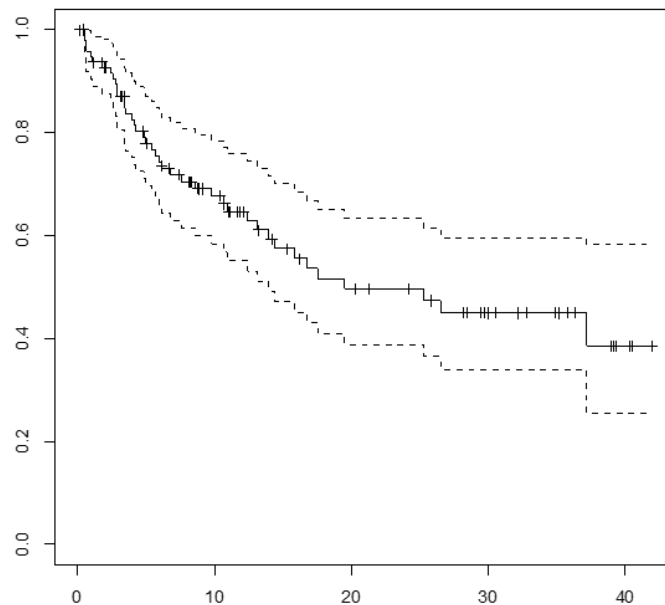
De ellos, el 47% (n = 46) fueron diagnosticados de LMA con anomalías genéticas recurrentes, el 31% (n = 30) de LMA con mutaciones genéticas o citogenéticas relacionadas con la displasia, el 13% (n = 13) de LMA con TP53 mutado y el 8% (n = 8) de LMA sin otras consideraciones (NOS).

En los casos de LMA con anomalías genéticas recurrentes, el 72% (n = 33) de ellos presentaban mutación del gen NMP1, el 7% (n = 3) mutación del gen MLLT3-KMT2A y cada uno de los siguientes genes, CBFβ-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, BCR-ABL1, CEBPA y MECOM (EVI1) se encontraban en un 4% (n = 2).

Entre los pacientes con LMA con mutaciones genéticas o citogenéticas relacionadas con la displasia, la mutación más frecuente fue RUNX1, con un 33% (n = 10), seguida de BCOR con un 20% (n = 6), ASXL1 con un 17% (n = 5), SF3B1 y SRSF2 con un 10% (n = 3) cada uno, y STAG2, U2AF1 y EZH2 con un 3% (n = 1) cada uno de ellos.

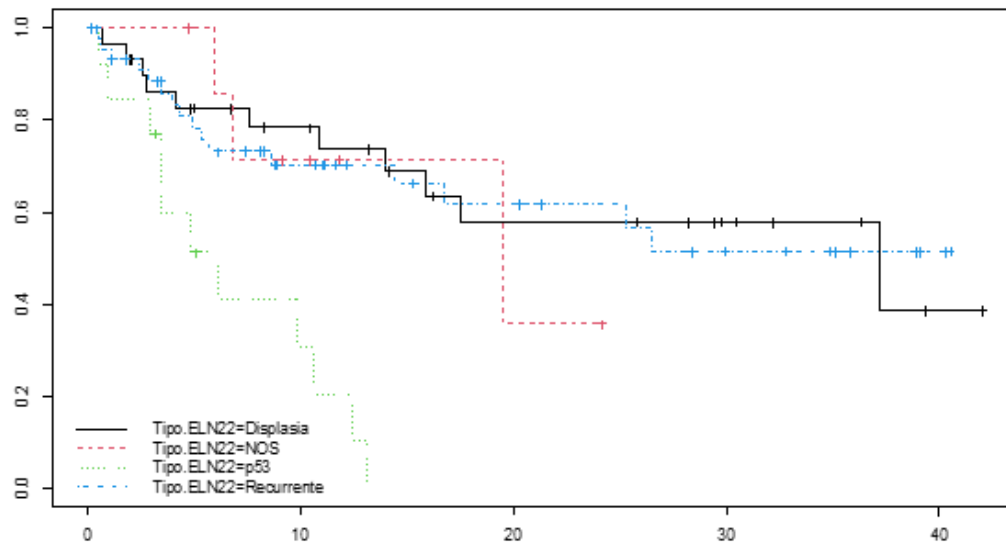
Se realizó el análisis de supervivencia de todos los pacientes, observándose una mediana de SG de 19,5 meses (IC 95%: 14-NA), que se representa en la *Figura 2*.

Figura 2. SG de LMA



También se analizó la mediana de SG de la LMA según la Clasificación de la European LeukemiaNet 2022, que se representa en la *Figura 3*. La mediana de SG de LMA con anomalías genéticas recurrentes no se llegó a alcanzar (IC 95%: 16,77-NA), la mediana de SG de LMA con TP53 mutado fue de 6,1 meses (IC 95%: 3,43-NA), la mediana de SG de LMA con mutaciones genéticas o citogenéticas relacionadas con la displasia fue de 37,2 meses (IC 95%: 15,87-NA) y la mediana de SG de LMA sin otras consideraciones (NOS) fue de 19,5 meses (IC 95%: 6,77-NA). Únicamente los resultados para LMA con TP53 mutado fueron estadísticamente significativos,  $p=0,0001$ .

Figura 3. SG según la Clasificación ELN 2022





## DISCUSIÓN

En nuestra muestra de pacientes diagnosticados de LMA obtuvimos una prevalencia de la mutación germinal de DDX41 del 1,03%, que se asemeja a los resultados obtenidos en la búsqueda bibliográfica. La prevalencia variable de la bibliografía puede deberse a que muchos de estos artículos la analizan conjuntamente en neoplasias mieloides, incluyendo LMA, SMD y otras entidades en las que se describe con menor frecuencia y cuya relación no es bien conocida, como las NMP o los SMD/NMP, lo que puede infraestimar dicha prevalencia en estos estudios.

Las características clínicas de nuestra muestra de pacientes son similares a las de los controles de LMA esporádica con los que se ha comparado en algunos artículos de la revisión. Nuestra mediana de edad al diagnóstico de 63 años es similar a la de la LMAe en *Duployez et al*<sup>13</sup> y *Li et al*<sup>9</sup>, y a la de la LMA con mutación germinal VUS en DDX41 de *Li et al*<sup>9</sup>; mientras que la mediana de edad al diagnóstico en la LMA con mutación germinal P/LP en DDX41 era superior, 69 años. Respecto al sexo, la proporción de hombres en nuestra muestra de LMAe también es similar a la de los pacientes con LMAe y con LMA y mutación germinal VUS de DDX41 de *Duployez et al*<sup>13</sup> y *Li et al*<sup>9</sup>.

La mayoría de las mutaciones germinales se clasifican como P/LP y la mayoría suelen acompañarse de una segunda mutación somática en DDX41. Además, generalmente, la citogenética es normal y las comutaciones asociadas difieren de las más frecuentes en la LMAe. *Quesada et al*<sup>12</sup> inicialmente describió una frecuencia de mutaciones de TP53 elevada, aunque artículos posteriores describieron una frecuencia inferior de dicha mutación. Como se ha descrito, la SG de la LMA con mutación germinal en DDX41 es superior a la LMAe, lo que parece otorgarle unos resultados favorables. Esto es así pese a que algunas de las comutaciones más frecuentes, como ASXL1 o TP53, se clasifiquen como de riesgo adverso y muchas otras como de riesgo intermedio, planteando algunos autores que, incluso, el pronóstico no se viese empeorado por la presencia de mutaciones de riesgo adverso<sup>8,9,13,15</sup>.

Respecto al análisis de supervivencia, la mediana de SG de nuestra muestra de pacientes (19,5 meses [IC 95%: 14-NA]) también es similar a la de la LMAe de la bibliografía y es inferior a la de la LMA con

mutación germinal en DDX41, cuya mediana de SG en los diferentes artículos se encuentra entre los 36,6 – 91 meses o, incluso, no se llega a alcanzar.

Esta mediana de SG también se analizó según la Clasificación de la European LeukemiaNet 2022<sup>4</sup>, corroborando que la mutación del gen TP53 es un factor pronóstico adverso, como indica la Clasificación de riesgo de la ELN de 2022, pues la mediana de SG de LMA con TP53 mutado era inferior a la mediana de SG de toda la muestra.

Por otro lado, no se llegó a alcanzar la mediana de SG en LMA con anomalías genéticas recurrentes, lo que puede estar en relación con que la mayoría de las anomalías genéticas que la definen son definitorias de las categorías de riesgo favorable o de riesgo intermedio. El 72% de los pacientes con LMA con anomalías genéticas recurrentes presentaba NPM1 mutado, que se incluye como categoría de riesgo favorable siempre que no se acompañe de FLT3-ITD. El 91% de estos pacientes con mutación en NPM1 no tenían mutado FLT3, lo que podría explicar que la mayoría se clasificaran como categoría de riesgo favorable y, por tanto, la mediana de SG no se alcanzase.

Aunque la LMA con mutación germinal en DDX41 presenta medianas de SG superior a la LMA esporádica en la bibliografía, en nuestra muestra la mediana de SG de LMA NOS, que incluye a la mutación de DDX41, fue similar a la LMA esporádica. En esto puede influir el pequeño tamaño muestral.

Todo esto orienta al planteamiento, ya establecido en otros estudios, de que la LMA con mutación germinal P/LP en DDX41 se comporta como una entidad clínica diferente a la LMAe. La proporción de hombres y la mediana de edad al diagnóstico es superior en comparación con la LMAe, por lo que debería plantearse realizar un estudio de mutaciones germinales a pacientes con estas características.

Las características clínicas propias y una SG que no se corresponde con la estratificación de riesgo junto con la citogenética mayoritariamente normal y la presencia de comutaciones somáticas diferentes a las de la LMAe parecen indicar que la fisiopatología de la LMA con mutación germinal de

DDX41 requiere de dos mutaciones -germinal y somática, en su gran mayoría- para desarrollar la LMA con mutación en DDX41; mientras que la fisiopatología de la LMA con mutaciones monoalélicas y de significado incierto de DDX41 debe buscarse en otras alteraciones genéticas asociadas<sup>9, 19</sup>.



## CONCLUSIONES

- La prevalencia de la mutación germinal de DDX41 oscila entre el 0,5% y el 5% de las LMA, encontrándose nuestra muestra dentro de este rango.
- La LMA con mutación germinal en DDX41 suele presentarse, respecto a la LMAe, mayoritariamente en hombres, de edad más avanzada, con citogenética generalmente normal, con la presencia de una mutación somática de DDX41 asociada a la mutación germinal de DDX41, que suele ser P/LP, y con otras comutaciones somáticas.
- La mediana de SG de la LMA con mutación germinal P/LP en DDX41 es superior a la de la LMAe en DDX41, lo que orienta a un pronóstico favorable.
- La mediana de SG de la muestra del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante es similar a la LMAe.

## FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Considero que se ha podido analizar la prevalencia de la mutación germinal DDX41 y las características clínicas de la LMA con esta mutación, esto último mediante la bibliografía.

Como limitaciones, cabría destacar el menor tamaño muestral en comparación con los de la bibliografía consultada, lo que nos ha impedido definir las características propias de nuestros pacientes con LMA y mutación germinal en DDX41. Además, la inclusión de exclusivamente de pacientes con LMA también ha supuesto una posible limitación, dado que la gran mayoría de artículos evalúan indistintamente los SMD y la LMA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. DiNardo CD, Erba HP, Freeman SD, Wei AH. Acute myeloid leukaemia. Lancet [Internet]. 2023;401(10393):2073-2086. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00108-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00108-3)
2. Vakiti A, Mewawalla P. Acute Myeloid Leukemia. [Actualizado 2023 ag. 8]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507875/>
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood [Internet]. 2016. 19;127(20):2391-405. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
4. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood [Internet]. 2022. 22;140(12):1345-1377. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>
5. Rio-Machin A, Fitzgibbon J. DDX41: the poster child for familial AML. Blood [Internet]. 2022;140(7):667-669. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2022016598>
6. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ [Internet]. 2021;372:n71. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
7. Cheloor Kovilakam S, Gu M, Dunn WG, Marando L, Barcena C, Nik-Zainal S, et al. Prevalence and significance of DDX41 gene variants in the general population. Blood [Internet]. 2023;142(14):1185-1192. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2023020209>
8. Bataller A, Loghavi S, Gerstein Y, Bazinet A, Sasaki K, Chien KS, et al. Characteristics and clinical outcomes of patients with myeloid malignancies and DDX41 variants. Am J Hematol [Internet]. 2023;98(11):1780-1790. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.27070>

9. Li P, Brown S, Williams M, White T, Xie W, Cui W, et al. The genetic landscape of germline DDX41 variants predisposing to myeloid neoplasms. *Blood* [Internet]. 2022;140(7):716-755. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2021015135>
10. Alkhateeb HB, Nanaa A, Viswanatha D, Foran JM, Badar T, Sproat L, et al. Genetic features and clinical outcomes of patients with isolated and comutated DDX41-mutated myeloid neoplasms. *Blood Adv* [Internet]. 2022;6(2):528-532. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005738>
11. Goyal T, Tu ZJ, Wang Z, Cook JR. Clinical and Pathologic Spectrum of DDX41-Mutated Hematolymphoid Neoplasms. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2021;156(5):829-838. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqab027>
12. Quesada AE, Routbort MJ, DiNardo CD, Bueso-Ramos CE, Kanagal-Shamanna R, Khoury JD, et al. DDX41 mutations in myeloid neoplasms are associated with male gender, TP53 mutations and high-risk disease. *Am J Hematol* [Internet]. 2019;94(7):757-766. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.25486>
13. Duployez N, Largeaud L, Duchmann M, Kim R, Rieunier J, Lambert J, et al. Prognostic impact of DDX41 germline mutations in intensively treated acute myeloid leukemia patients: an ALFA-FILO study. *Blood* [Internet]. 2022;140(7):756-768. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2021015328>
14. Sébert M, Passet M, Raimbault A, Rahmé R, Raffoux E, Sicre de Fontbrune F, et al. Germline DDX41 mutations define a significant entity within adult MDS/AML patients. *Blood* [Internet]. 2019;134(17):1441-1444. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2019000909>
15. Makishima H, Saiki R, Nannya Y, Korotev S, Gurnari C, Takeda J, et al. Germ line DDX41 mutations define a unique subtype of myeloid neoplasms. *Blood* [Internet]. 2023;141(5):534-549. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2022018221>
16. Badar T, Nanaa A, Foran JM, Viswanatha D, Al-Kali A, Lasho T, et al. Clinical and molecular correlates of somatic and germline DDX41 variants in patients and families with myeloid

- neoplasms. Haematologica [Internet]. 2023;108(11):3033-3043. Disponible en:  
<https://doi.org/10.3324/haematol.2023.282867>
17. Maierhofer A, Mehta N, Chisholm RA, Hutter S, Baer C, Nadarajah N, et al. The clinical and genomic landscape of patients with DDX41 variants identified during diagnostic sequencing. Blood Adv [Internet]. 2023;7(23):7346-7357. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023011389>
18. Bannon SA, Routbort MJ, Montalban-Bravo G, Mehta RS, Jelloul FZ, Takahashi K, et al. Next-Generation Sequencing of DDX41 in Myeloid Neoplasms Leads to Increased Detection of Germline Alterations. Front Oncol [Internet]. 2021;10:582213. Disponible en:  
<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.582213>
19. Tierens A, Kagotho E, Shinriki S, Seto A, Smith AC, Care M, et al. Biallelic disruption of DDX41 activity is associated with distinct genomic and immunophenotypic hallmarks in acute leukemia. Front Oncol [Internet]. 2023;13:1153082. Disponible en:  
<https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1153082>

## ANEXO. COIR



### INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a

Nombre del tutor/a	Pascual Fernández Abellán
Nombre del alumno/a	Álvaro López-Nieto Sempere
Tipo de actividad	Adherido a un proyecto autorizado
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Mutación germinal en DDX41 en leucemia mieloide aguda, ¿qué significa?
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	231120124416
Código de autorización COIR	TFG.GME.PFA.ALS.231120
Caducidad	2 años

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: Mutación germinal en DDX41 en leucemia mieloide aguda, ¿qué significa? ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se autoriza la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos  
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable  
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

Página 1 de 2





Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>

