



IKER
GAZTE
NAZIOARTEKO
IKERKETA EUSKARAZ

VI. IKERGAZTE

NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2025eko maiatzaren 28, 29 eta 30a
Bilbo, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)



Aitortu-PartekatuBerdin 4.0

OSASUN ZIENTZIAK

**Aptameroak Mieloma
Anizkoitzaren aurkako RNA-n
oinarritutako terapien
garapenerako**

*Ane Amundarain,
Fernando Cartón-García,
Arantxa Carrasco-León,
Leire Garate, Estibaliz Miranda,
Edurne San José-Enériz,
Helena Villanueva, Fernando Pastor,
Felipe Prósper eta Xabier Agirre*

13-20 or.

<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.vi.04.01>

ANTOLATZAILEA



BABESLEAK



LAGUNTZAILEAK



BERGARA

Aptameroak Mieloma Anizkoitzaren aurkako RNA-n oinarritutako terapien garapenerako

Ane Amundarain^{1,3,*}, Fernando Cartón-García², Arantxa Carrasco-León^{1,3}, Leire Garate^{1,3,4},
Estibaliz Miranda^{1,3}, Edurne San José-Enériz^{1,3}, Helena Villanueva², Fernando Pastor²,
Felipe Prósper^{1,3,4}, Xabier Agirre^{1,3}

¹*Hemato-Onkologia Programa, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), IDISNA, Nafarroako Unibertsitatea.*

²*Aptamero Unitatea, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), IDISNA, Nafarroako Unibertsitatea.*

³*Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC).*

⁴*Hematología Departamentua, Nafarroako Unibertsitate Klinikak.*

**Oraingo helbidea: RNA biologi og innovation, Molekular Biologi og Genetik Department, Aarhus Universitet, Aarhus, Danimarka.
aneamun@mbg.au.dk*

Laburpena

Mieloma Anizkoitza hezur-muineko zelula plasmaticoen minbizia da, hein handi batean oraindik sendagaitz dirauena. Berriki, RNA ez-kodetzaileak (lncRNA) gaixotasun honen tratamendurako itxaropagarri bezala proposatu dira. Hala ere, molekula hauek isilarazteko proteinen aurka erabilitako molekula txiki edo antigorputzak erabilgarriak ez direnez, proiektu honetan RNA-n oinarritutako terapia berrien garapena proposatzen dugu. Honetarako, minbizi zeluletan espezifikoak barneratzeko gai diren RNA aptameroak identifikatu ditugu, eta hauek mielomaren garapenean eragina duten RNA-k isilaraz ditzaketan oligonukleotido terapeutikoekin elkartuko ditugu. Tratamenduak mieloma zelulei bakarrik eragingo dienez, espezifikotasuna handitu eta albo-kaiteak murriztea espero dugu.

Hitz gakoak: Mieloma, RNA, aptameroak, RNA ez-kodetzaileak, terapia zuzenduak

Abstract

Multiple Myeloma (MM), the cancer affecting bone-marrow plasma cells, remains largely incurable. Recently, long non-coding RNAs (lncRNAs) have been proposed as therapeutic targets for MM treatment. However, classical protein targeted therapeutic approaches such as small molecules or antibodies are not useful for their modulation, therefore, this project proposes the development of RNA-based therapies for their targeting. With that aim, we have identified RNA aptamers able to recognize and internalize specifically into MM cells, and we will conjugate them to therapeutic oligonucleotides able to silence RNA molecules involved in MM development. As the treatment will only affect MM cells, we expect to increase specificity while reducing off-target effects.

Keywords: Multiple Myeloma, RNA, aptamers, lncRNAs, targeted therapies

1. Sarrera eta motibazioa

Hezur muineko zelula plasmatisako giza immunitatearen ezinbesteko osagaia dira, patogeno espezifikotatik babesteko antigorputzak ekoizten dituzten B linfzito helduak baitira. Zelula plasmatisako B linfzitoen desberdintzapeneko azken etapa dira, eta Mieloma Anizkoitza zelula plasmatisako hauen minbizia da. Minbizi hematologikoen %10 inguru osatzen du, eta sintoma nagusiak hezurretako lesio litikoak, anemia, hiperkaltzemia eta giltzurrun-gutxiegitasuna dira. Azken ikerketek mieloma gaixotasun konplexu eta heterogeneo modura deskribatu dute, gaixoen lesio genetiko, adierazpen kliniko eta tratamenduari erantzunean aldakortasun handia dagoelarik (Braggio et al., 2015; Rajkumar 2020). Era berean, azken urteetan mielomaren tratamenduan aurrerapen nabarmenak egin badira ere, oraindik sendaezin dirau neurri handi batean berrerortze-tasa altuei eta sendagaiei garatutako erresistentzien ondorioz. Hau dela eta, ezinbestekoa da itu terapeutiko berrien aurkikuntza jarraitzea.

Terapia zuzenduen helburua, minbizi zelulen biziraupenerako beharrezkoak diren molekula espezifikoaren gain eraginez zelula hauen heriotza eragitea da. Orokorrean, edozein minbiziren (eta mielomaren) aurkako tratamendu zuzenduen gehiengoa gaixotasunaren garapenean inplikaturako proteinen aurkako molekulak osatzen dute (molekula kimiko txikiak, antigorputzak,...). Hala ere, estrategia hauekin oraindik mielomaren garapenean inplikaturako proteina oso gutxi eragin daitekeenez, azken urteetan RNA molekulak itu terapeutiko modura erabiltzeko aukerak interesa piztu du. Tradizionalki, RNA molekulak DNA-ko informazio genetikoaren eta proteinen arteko mezuari hutsal modura ikusi dira. Hala ere, azken hamarkadetak ikerketek biologia molekularren dogma hau irauli dute, proteinak kodetzen dituzten RNA mezulariak (RNA) zelulako RNA osoaren zati oso txiki bat besterik ez direla erakutsiz. Izan ere, gaur egun jakina da giza genomaren ~%70 RNA-ra transkribatzen bada ere, ~%1.5-ak bakarrik kodetzen dituela proteinak, gainontzekoak RNA ez-kodetzaileak izanik (Warner et al., 2018). Hauen artean, RNA ez-kodetzaile luzeak (*long non-coding RNA*, lncRNA) 200 nukleotidotik gorako RNA molekulak dira, beraien funtzioak RNA modura burutzen dituztenak eta zelulako prozesu biologiko gehienetan ezinbestekoak direnak (Goodall eta Wickramasinghe, 2021). Mielomari dagokionez, azken urteetan gaixotasunaren garapenean zuzenki inplikaturako lncRNA ugari identifikatu dira, hauen modulazio terapeutikoa gaixoentzat onuragarria izan daitekeela adieraziz. Hala ere, aurrez aipaturako terapiak (molekula txikiak edo antigorputzak) ez dira gai RNA molekulak blokeatzeko. Beraz, RNA mekulengan eragitea ahalbidetzen duten estrategia terapeutiko berriak ezinbestekoak zaizkigu gaixoen tratamendurako aukera berriak zabaltzeko (Amundarain A., 2023).

2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

RNA-n oinarritutako terapiak RNA molekulen erabilera medikoa dute helburu, berezko RNA-en funtzioak kopiatu edo blokeatu. Hauen artean, katea bikoitzeko interferentzia-ko RNA motzak (siRNA, *small interfering RNA*) RNA molekula espezifikoaren degradazioa ahalbidetzen duten oligonukleotido terapeutikoak dira, mielomaren garapenean inplikaturako zelularen berezko RNA molekulak inhibitzeko erabilgarriak izanik (El Moukhtari et al., 2023).

Gure taldeko aurretiazko ikerketa batek B linfzitoen desberdintzapen osasuntsu eta mielomako lncRNA-en paisaia deskribatu du, desberdintzapeneko etapa bakoitzean eta gaixotasunean adierazten diren lncRNA espezifikoak identifikatuz. Horien artean, *SMILO* lncRNA mielomaren garapenean inplikaturako dagoela ikusi da, eta bere isilarazpenak mieloma-zelulen heriotza dakarrenez, pazienteen tratamendurako itu terapeutiko berritzailea izan daiteke (Carrasco-León et al., 2021). Hau dela eta, proiektu honetan *SMILO*-ren isilarazpen terapeutikoa proposatzen dugu siRNA molekulak erabiliz.

Hala ere, siRNA-k ez dira gai beren kabuz giza gorputzeko organo edo ehun itu gehienetara iristeko, beraz, siRNA-k espezifikoki tumorera eramateko molekula garraiatzaileak behar ditugu. Aptameroak, antigorputz kimiko bezala ezagutuak, itu proteina espezifikoari lotzeko diseinaturako RNA molekula

txikiak dira. SELEX (*Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment*) izeneko hautespen prozesu iteratibo baten bidez lortzen dira, non miloika sekuentzia ezberdinez ostauriko ausazko RNA aptamero “liburutegiak” behin eta berriz itu molekularekin inkubatzen diren, itura hobekien lotzen diren sekuentzia espezifikoki aberastuz. Aptameroek ezaugarri oso interesgarriak dituzte terapiari begira, molekula txikien eta antigorputzen abantailak konbinatzen dituztelako: txikiak eta ez-immunogenikoak, beste edozein molekulekin konbinatzeko errazak, ituekiko oso espezifikokiak,... Gainera, aptameroek ituari lotzean beren kabuz efektu aktibatzailea edo inhibitzailea izan dezakete, baina lotzen diren ituen arabera zeluletan barneratzeko gaitasuna dutenez, zeluletan barneratzeko zailtasunak dituzten molekulak garraiatzeko ezin aproposagoak dira (Amundarain A., 2023).

Hau dela eta, oligonukleotido terapeutikoak aptameroei lotu nahi dizkiegu RNA aptamero-siRNA molekula kimerikoak lortzeko. Hauen bidez, tratamendua espezifikoki hezur-muineko mieloma-zeluletara bideratzea espero dugu, zelula osasuntsuei eragitea ekidinez eta tratamenduaren eraginkortasuna handituz. Era berean, *SMILO* lncRNA mieloma zeluletan bakarrik aurkitzen denez, aptameroa beste zelula-motaren batean ere barneratzeak ez luke eraginik izango.

Proiektu honetan bi helburu nagusi ditugu;

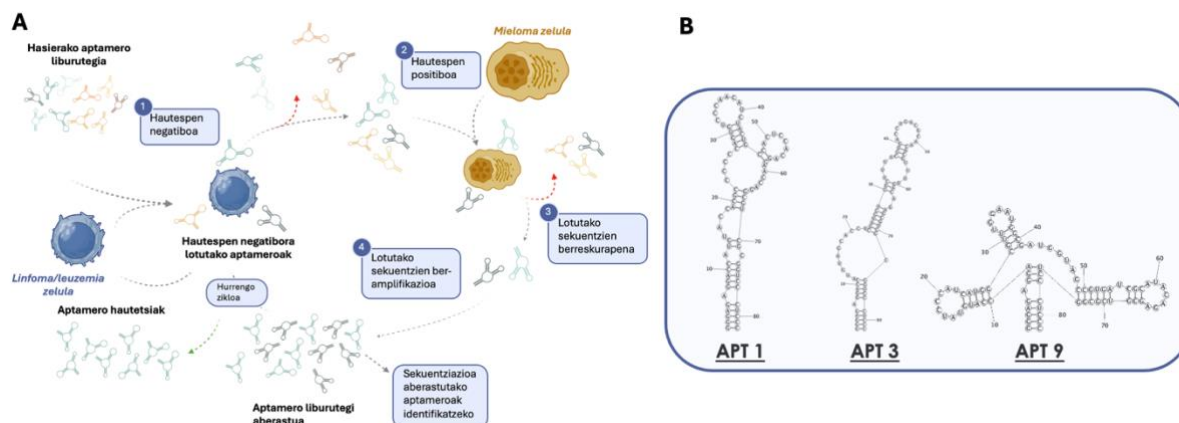
- 1) Cell-SELEX bidez mieloma zeluletara espezifikoki lotu eta barneratzeko gai diren RNA aptameroen identifikazioa.
- 2) Mielomaren garapenean inplikaturako RNA molekulen aurkako siRNA-en identifikazioa eta aptamero-siRNA kimeraren garapena.

3. Ikerketaren muina

3.1 Cell-SELEX bidezko RNA aptameroen identifikazioa eta karakterizazioa

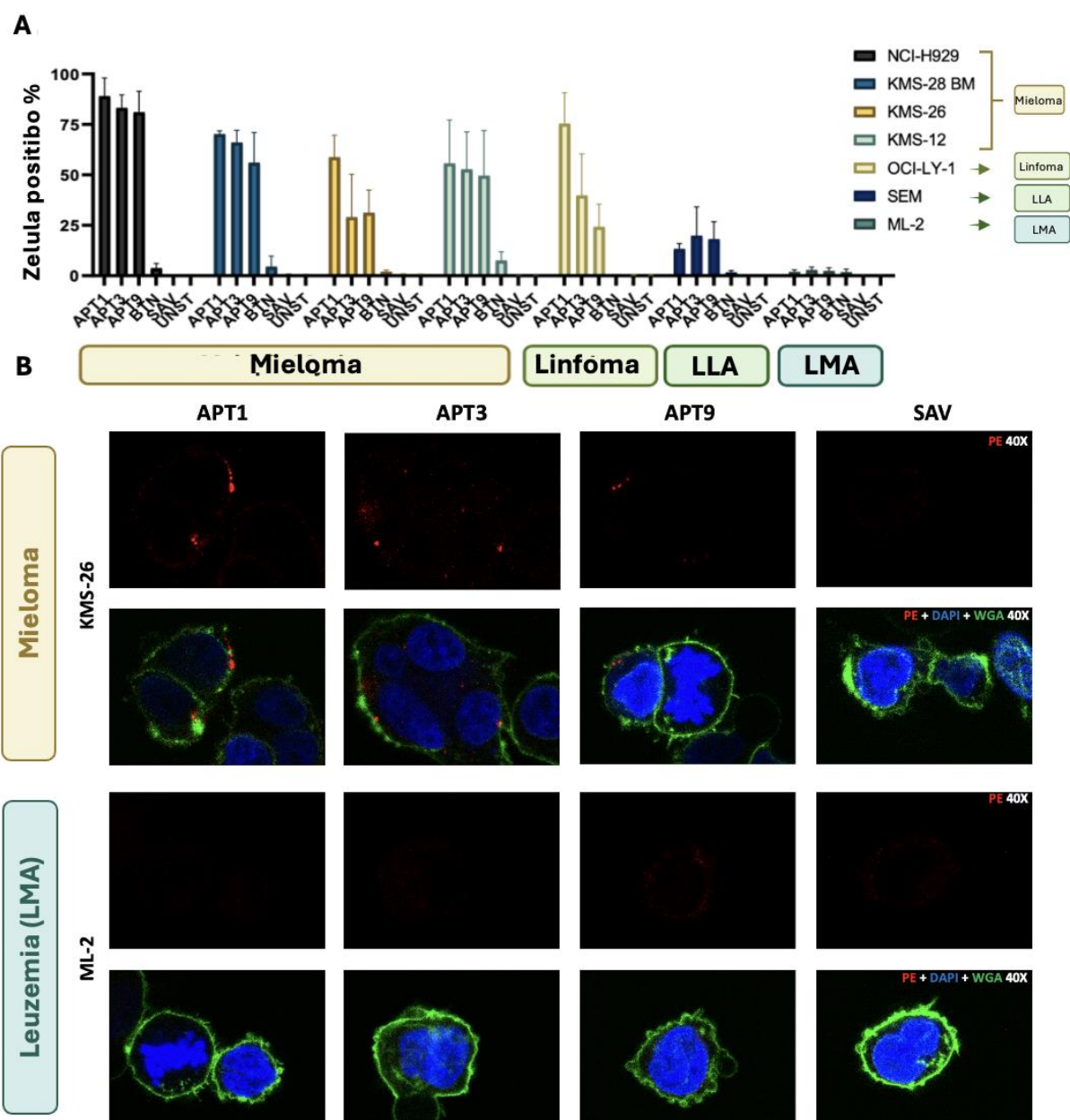
Mieloma zelulak espezifikoki ezagutu eta hauetan barneratzeko gai diren RNA aptameroak Cell-SELEX bidez identifikatu genituen (1A.Irudia). SELEX prozesu iteratiboaren moldaketa honetan zelula biziak erabiltzen dira itu moduan, eta helburua mieloma zelula gaixoetan bakarrik adierazten diren ituei lotuko zaizkien aptameroak identifikatzea da. Horretarako, Cell-SELEX-eko ziklo bakoitzean lehenik RNA aptameroen hautespen negatiboa egiten da interesekoak ez diren zelulei lotutako aptameroak kentzeko, eta ondoren hautespen positiboa egiten da intereseko zelulekin, mieloma ezagutzen duten aptameroak bertan lotuta gelditzeko. Zelula hauetatik RNA erauzi eta bertatik lotutako aptameroak anplifikatzen dira hurrengo zikloan berriro erabiltzeko. Gure aptameroak mieloma zeluletara bakarrik lotzea ziurtatzeko, hautespen positiborako 5 mieloma lerro zelular, eta hautespen negatiborako B linfzitoen desberdintzapeneko beste etapa batzuetatik datozen 5 lerro zelular (linfoma, leuzemia linfoblastiko akutua (LLA) eta leuzemia mieloide akutua (LMA)) erabili ziren. 10 hautespen zikloren ostean, gehien aberastutako 10 aptamero familiak identifikatu genituen, eta horietatik hiru hautagai aukeratu genituen (APT1, APT3 eta APT9) (1B.Irudia) mieloma-zeluletara lotzeko duten gaitasuna fluxu-zitometria eta mikroskopia fokukide bidez baieztatuz.

1. Irudia. Mieloma ezagutzen duten RNA aptameroen hautespena Cell-SELEX bidez. A) Erabilitako Cell-SELEX eskema ziklo bakoitzeko pausoekin. B) Balioztatze-esperimentuetarako aukeratutako 3 RNA aptamero hautagaien (APT1, APT3, APT9) sekuentzia eta egitura sekundarioak.



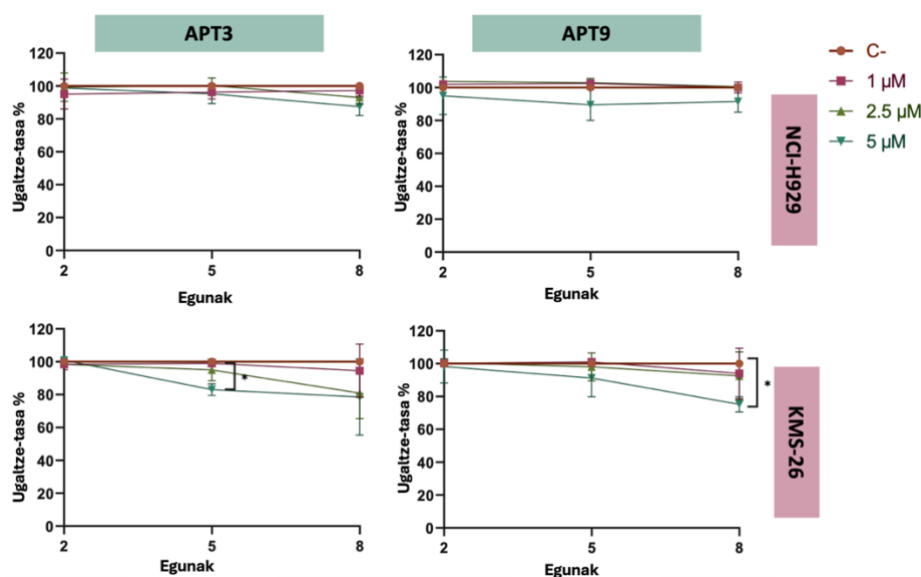
Aukeratutako aptameroak mielomarekiko espezifikoak direla baieztatzeko, balioztapen-esperimentuetan Cell-SELEX-ean erabilitako 4 mieloma lerro zelular eta linfoma zein leuzemiako 3 lerro zelular negatibo erabili genituen. Fluxu-zitometria bidez 30 minutuko inkubazioaren ondoren aptameroa lotuta duten zelulen portzentaia neurtu genuen (2A. Irudia), hiru aptamero hautagaiak testatutako 4 mieloma zelula-lerroei lotzeko gaitasun handia dutela ikusiz. Espero bezala, testatutako bi leuzemia zelula-lerroetan ez genuen ia loturarik detektatu, baina linfoma lerroan nahiko lotura handia detektatu genuen, identifikatutako aptameroek beharbada mielomaz gain B desberdintzapeneko beste zelula batzuetan adierazten diren ituak ezagutu ditzaketela adieraziz. Eraitza hauek mikroskopia fokukide bidez ziurtatu genituen, non aptameroen loturaz gain zeluletan barneratzeko duten gaitasuna neurtu genuen. Irudi errepresentatibo batean (2B. Irudia, aptameroen seinalea gorrian), aptamero hautagaiak mieloma zelulei (KMS-26, goian) lotu eta barneratzeko gai direla ikus daiteke, LMA zeluletan (ML-2, behean) seinalerik detektatzen ez den bitartean. Eraitza hauek aptamero hautagaiak mieloma zelulak errekonozitu eta beraietan barneratzeko gai direla erakusten dute, molekula garraiatzaile moduan erabilgarriak izan daitezkeela adieraziz.

2.Irudia. RNA aptamero hautagaien lotzeko eta barneratzeko gaitasunaren neurketa mieloma eta B linfozitoen desberdintzapeneko beste etapetan. A) Aptamero hautagaien lotura fluxu-zitometria bidez neurtu zen 30 minutuko inkubazio osteko zelula positiboaren portzentaia neurtuz. BTN, SAV eta UNST zutabeek fluxu-zitometriarako erabilitako kontrol ezberdinei egiten die erreferentzia. N=3 esperimentu independente burutu ziren. B) Aptamero hautagaien barneratzeko gaitasuna mikroskopia fokukide bidez neurtu zen 30 minutuko inkubazio ostean. PE seinale gorria fluoreszentez markatutako aptamerotik dator, eta DAPI-k zelularen nukleoak eta WGA-k zelularen mintza markatzen dituzte. KMS-26 mieloma zeluletan mintzean lotutako zein mintzaren barruko aptameroak ikusten dira SAV kontrolarekin alderatuz; aldiz, ML-2 LMA zeluletan ez dago aptameroaren seinalerik. Mieloma: NCI-H929, KMS-28-BM, KMS-26 eta KMS-12; Linfoma: OCI-LY-1; Leuzemia Linfoblastiko Akutua (LLA): SEM; Leuzemia Mieloide Akutua (LMA): ML-2.



Azkenik, aptamero hautagaiek beren kabuz mieloma zeluletan lotu eta barneratzean eragin toxikorik zuten ikertu genuen. Honetarako, APT3 eta APT9 hautagaiek 2 mieloma lerro zelularren ugaltzean zuten eragina neurtu genuen 8 egunez 5 mikromolar (μM)-era arteko kontzentrazioak erabiliz (3. Irudia). NCI-H929 zeluletan ez genuen efekturik ikusi, eta KMS-26 zelulen ugaritze-tasan oso jaitsiera txikia ikusi genuen kontzentrazio altuenetan. Esperimentu hauek mieloma zelula gehiagotan eta B linfzito osasuntsuetan burutzea ezinbesteko ikusten badugu ere, lehen emaitza hauek iradokitzen dute aptamero hautagaia beren kabuz ez direla toxikoak eta molekula garraiatzaile seguru modura erabili daitezkeela.

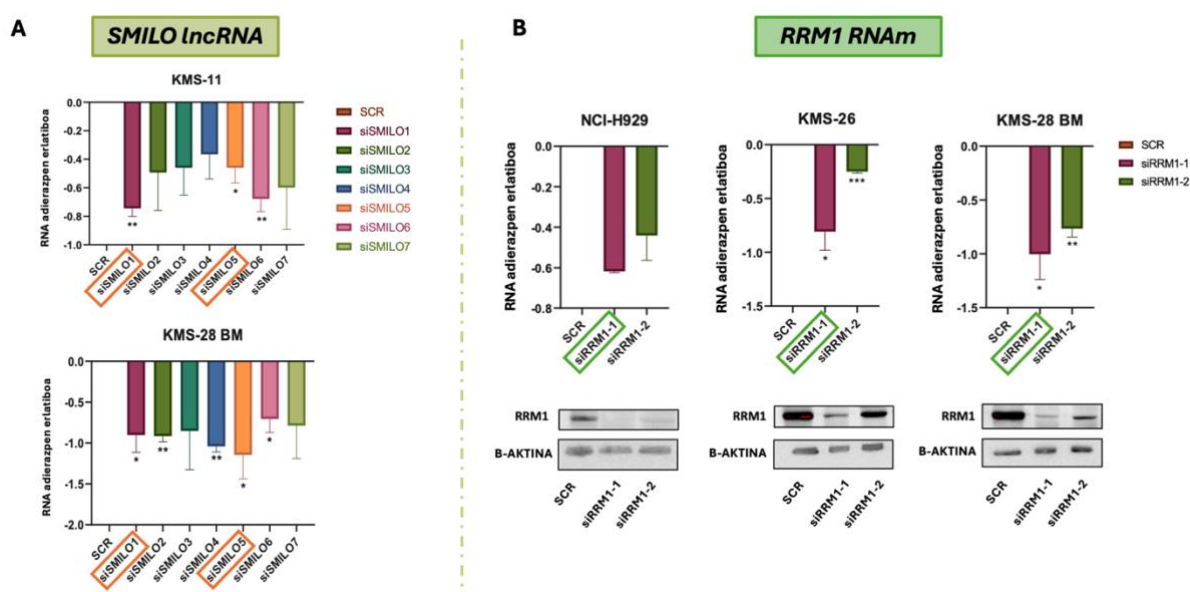
3. Irudia. Aptameroen efektua mieloma-zelulen ugaritze-tasan. NCI-H929 eta KMS-26 mieloma zelula lerroak $5\mu\text{M}$ -era arteko aptamero kontzentrazioekin tratatu ziren eta zelulen ugaltze-tasa neurtu zen 8 egunetan. Tratamenduko zelulen ugaritze-tasa tratatu gabeko kontrolarekiko (C-) erlatibizatu zen egun bakoitzean. $N=3$ esperimentu independente burutu ziren eta kalkulu estatistikoak Student-t testarekin egin ziren, $*p<0.05$ esan nahi duelarik.



3.2. RNA onkogeniko hautagaien aurkako siRNA-en identifikazioa eta etorkizunerako norabidea

Proiektuaren bigarren helburua mielomaren garapenean inplikaturako RNA ez-kodetzaileak isilaraziko dituzten siRNA-en identifikazioa, eta aptamero-siRNA molekula kimerikoen sintesia da. Horretarako, aurrez aipaturako *SMILO* RNA ez-kodetzailearen aurkako siRNA eraginkorrenak identifikatu genituen bi mieloma lerro zelularretan, 7 siRNA hautagaik *SMILO*-ren RNA mailan eragindako adierazpen jaitsiera neurtuz RT-qPCR bidez (RNA-ren alderantzizko transkripzio-PCR kuantitatiboa) (4A. Irudia). Era berean, kontrol positibo moduan, *RRM1* gene kodetzailearen RNAm-ren aurkako 2 siRNA testatu genituen 3 mieloma lerro zelular ezberdinetan RNA eta proteina-mailako adierazpen jaitsiera RT-qPCR eta Western Blot bidez (4B. irudia). Gure taldeko aurretiazko lanek (Apaolaza et al., 2017) erakutsi dute gene honen gehiegizko adierazpena mielomaren garapenarekin lotuta dagoela eta bere inhibizioak mieloma zelulen heriotza dakarrela, beraz, *RRM1*-ren aurkako siRNA-aptamero molekulak funtzionatzen badu zelulen heriotza oso argia espero beharko genuke. Emaitza hauetatik abiatuz, *SMILO*-ren aurkako siSMILO-1 eta -5, eta *RRM1*-en aurkako siRRM1-1 aukeratu genituen siRNA onenen modura hauek APT3 eta APT9 aptamero hautagaiei lotzeko.

4. Irudia. siRNA-en eragina *SMILO* RNA ez-kodetzaile eta *RRM1* RNAm kodetzaileen isilarazpenean. A) *SMILO*-ren RNA mailako adierazpen jaitiera RT-qPCR bidez neurtu genuen. siRNA hautagaien adierazpen balioak *GUSβ* gene konstantearekiko eta SCR (Scramble) siRNA negatiboarekiko erlatibizatu ziren. Balioak eskala logaritmikoan adierazita daude, non 0.2 logaritmoko aldeak adierazpen erdia edo bikoitzari egiten dion erreferentzia. Kalkulu estatistikoak Student-t testarekin egin ziren, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ eta *** $p < 0.001$ esan nahi dutelarik. B) *RRM1* gene kodetzailearentzat, proteina mailako isilarazpena Western Blot bidez detektatu zen, karga-kontrol modura β -aktina proteina konstantea erabiliz. RT-qPCR guztietarako N=3 esperimentu independente burutu ziren.



4. Ondorioak

Cell-SELEX teknologia bidez mieloma-zelulei lotzeko gaitasunean aberastutako 10 RNA aptamero familia identifikatu ditugu, eta hauetatik 3-k (APT1, APT3 eta APT9) modu espezifikoan mieloma zeluletara lotu eta hauetan barneratzeko gaitasuna dutela balioztatu dugu fluxu-zitometria eta mikroskopia fokukide bidez, mieloma zeluletarako molekula garraiatzaile modura egokiak izan daitezkeela iradokiz. Gainera, APT3 eta APT9 aptamero molekulak ez dira mieloma zelulentzat toxikoak, potentzialki aptameroak zelula osasuntsuetara sartzeak eragin negatiborik izango ez lukeela iradokiz. Azkenik, mielomaren garapenean inplikaturako *SMILO* RNA ez-kodetzailea eta *RRM1* RNA mezularia isilarazteko gai diren siRNA-k identifikatu ditugu, aptamero-siRNA molekula kimerikoak garatzeko erabiliko direnak.

5. Etorkizunerako planteatzen den norabidea

Tamalez lan honetan ez dugu aptamero-siRNA molekulak probatzeko aukerarik izan, beraz hurrengo pausoa laborategian molekula hauek ekoiztu eta mieloma zeluletan duten eragina aztertzea izango da. Hasteko, molekula kimerikoek beren lana burutzen duten ziurtatuko dugu RT-qPCR eta Western Blot bidez ituak isilarazten dituztela ikusiz; eta ondoren isilarazpen honek mieloma zelulen hazkuntzan duen efektu toxikoa neurtuko dugu. Molekulek funtzionatzen badute, RNA zein proteina mailako ituen isilarazpena eta gaixotasunarentzat beharrezko diren *SMILO* zein *RRM1* kentzeak bideratutako mieloma-zelulen heriotza ikusi beharko genituzke.

Hau betetzen bada, hurrengo pausoa aptameroen eta aptamero-siRNA kimeren karakterizazioa izango da: aptameroen proteina edo molekula ituaren identifikazioa, aptameroen eta kimeren optimizazioa, dosiaren optimizazioa, molekulen egonkortasun testak,... Bestalde, estrategia hau siRNA-k garraiatzeko egokia bada, interesekoak diren beste edozein siRNA mieloma zeluletara garraiatzeko aukera ona litzateke, mielomaren tratamendurako itu posibleen aukera zabaldu eta gaixoei aukera berriak emanez. Era berean, aptameroen itua karakterizatzen badugu, lotzen diren proteina hori garrantzitsua den beste edozein gaixotasunen tratamendurako ere erabilgarriak lirateke.

6. Erreferentziak

- Amundarain, A., Pastor, F., et al. (2022). Aptamers, a new therapeutic opportunity for the treatment of Multiple Myeloma. *Cancers*, 14, 5471. DOI: 10.3390/cancers14215471.
- Amundarain, A., (2023). LncRNAs: Novel therapeutic targets to treat Multiple Myeloma with RNA-based therapies. *Doktorego Tesia-Nafarroako Unibertsitateko Medikuntza eta Zientzia Fakultateak*. DOI: 10.15581/10171/67866.
- Apaolaza, I., San José-Enériz, E., et al. An in-silico approach to predict and exploit synthetic lethality in cancer metabolism. (2017). *Nature Communications*. 8, 459. DOI: 10.1038/s41467-017-00555-y.
- Braggio E., Kortüm KM., et al. (2015). SnapShot: Multiple Myeloma. *Cancer Cell*, 28(5):678. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.10.014.
- Carrasco-León, A., Ezponda, T., et al. (2021). Characterization of complete lncRNAs transcriptome reveals the functional and clinical impact of lncRNAs in Multiple Myeloma. *Leukemia*, 35:1438-1450. DOI: 10.1038/s41375-021-01147-y.
- El Moukhtari, HS., Garbayo, E., et al. (2023). Lipid nanoparticles for siRNA delivery in cancer treatment. *Journal of Controlled Release*, 361:130-146. DOI: 10.1016/j.conrel.2023.07.054.
- Goodall, GJ., Wickramasinghe, VO. (2021). RNA in Cancer. *Nature Reviews Cancer*. 21: 22-36. DOI: 10.1038/s41568-020-00306-0.
- Rajkumar SV. (2020). Multiple Myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*, 95(5): 548-567. DOI: 10.1002/ajh.25791.
- Warner, KD., Hajdin, CE., et al. (2018). Principles for targeting RNA with drug-like small molecules. *Nature Reviews Drug Discovery*. 17: 547-558. DOI: 10.1038/nrd.2018.93.

7. Eskerrak eta oharrak

Proiektu hau ondorengo dirulaguntzei esker finantzatu da: Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) eta FEDER (PI17/00701, PI19/01352, PI22/00947), CIBERONC (CB16/12/00489), Fundació La Marató de TV3 (616/C/2019, Cancer Research UK (C355/A26819), FC-AECC-AIRC (Accelerator Award Programme), Multiple Myeloma Research Foundation Networks of excellence 2017 Immunotherapy Program Grant Award, International Myeloma Foundation (Brian Van Novis), Paula and Rodger Riney Foundation. Artikulu hau AA-ren doktoretza-tesiaren parte diren emaitzetatik eratorria da. AA-k doktoregoa Nafarroako Unibertsitatean egin du Espainiar Gobernuako Unibertsitate Ministerioko FPU (Formación de Profesorado Universitario) doktorego aurreko beka bati esker. Azkenik, nire tesiko zuzendari, laborategiko kide eta proiektu hau posible egin duten pertsona guztiak eskertu nahi nituzke.