



L'ordre de les mutacions genètiques condiciona l'evolució i la resposta a la teràpia d'un grup de malalties cròniques de la sang

L'Hospital del Mar és l'únic centre espanyol que ha participat en l'estudi liderat per la Universitat de Cambridge i publicat per la revista The New England Journal of Medicine

Aquestes malalties són neoplàsies mieloproliferatives que poden evolucionar cap a una leucèmia aguda

Els mecanismes descrits en aquest estudi poden produir-se en l'evolució d'altres tipus de càncers.

Barcelona, a 25 de maig de 2015.- Les neoplàsies mieloproliferatives, objecte de l'estudi, són malalties hematològiques cròniques en les quals la medul·la òssia produeix un excés de glòbuls vermells, plaquetes o glòbuls blancs. Aquesta alteració provoca una tendència a la trombosi, hemorràgies i pot evolucionar cap a leucèmia aguda.

Un treball internacional amb la participació d'investigadors de l'Hospital del Mar ha identificat les implicacions que l'ordre de les mutacions genètiques té en la biologia d'un tipus de càncer de la sang. Segons l'article publicat a la revista científica *The New England Journal of Medicine*, l'ordre en què tenen lloc les mutacions en les neoplàsies mieloproliferatives influeix l'evolució clínica del tumor, el risc de complicacions com ara la trombosi i també l'efecte del tractament. Aquests resultats podrien tenir implicacions en altres tipus de càncers de la sang.

Carles Besses, cap de servei d'Hematologia de l'Hospital del Mar i coordinador del grup d'investigació clínica aplicada en neoplàsies hematològiques de l'IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques) i Beatriz Bellosillo, cap de secció de biologia molecular del servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital del Mar i investigadora del Programa de recerca en càncer de l'IMIM, són els únics investigadors d'un centre espanyol que han participat en l'estudi internacional liderat per la Universitat de Cambridge.

Els diferents tipus de càncers són resultat de l'acumulació de mutacions genètiques somàtiques (que no passen a la descendència ni s'hereten). Tot i així, se sap molt poc sobre quins són els efectes de l'ordre en el qual s'adquireixen les mutacions sobre el comportament dels tumors. Són malalties de curs crònic amb tendència a l'evolució cap a una fallida de producció de cèl·lules sanguínies (mielofibrosis) o, més infreqüentment, cap a una leucèmia aguda .

Mutacions presents en el 10% d'aquests tipus de càncers

Aquestes malalties es relacionen freqüentment amb un defecte genètic que provoca que una proteïna estigui constantment activada donant lloc a un creixement incontrolat de les cèl·lules de la sang. En concret, l'estudi s'ha centrat en les mutacions en els

gens Januskinase 2 (JAK2) i TET2, ja que mutacions en ambdós gens estan presents en aproximadament el 10% dels pacients amb neoplàsies mieloproliferatives.

Els investigadors van analitzar mostres de sang de pacients amb l'objectiu d'identificar mutacions en els gens JAK2 i TET2. Després van seqüenciar les colònies de cèl·lules hematopoètiques, les cèl·lules mare que originen les cèl·lules sanguínies, d'aquells pacients que tenien mutacions en els dos gens per determinar l'ordre en el qual tenien lloc les mutacions. Per últim, van aïllar les colònies segons l'ordre de les mutacions per veure in vitro les implicacions que aquest ordre té en l'evolució del tumor.

Els resultats de l'estudi van mostrar que mutacions en TET2 o JAK2 poden ocórrer en primer lloc en els tres subtipus de neoplàsies mieloproliferatives, però la biologia del tumor i els efectes clínics eren diferents segons quina de les mutacions ocorria primer. **“Els pacients que adquireixen la mutació del gen JAK2 en primer lloc són significativament més propensos a manifestar policitemia vera (excés de producció de glòbuls vermells) i tenen menys propensió a desenvolupar trombocitèmia (quan es produeix un excés de plaquetes a la sang). Aquests pacients també tindrien un risc més alt de trombosis”**, explica Carles Besses. Segons l'estudi, l'ordre en el qual els gens TET2 i JAK2 s'adquireixen marquen la biologia del tumor i quines mutacions posteriors tenen lloc i per tant influeixen la patogènesi de la malaltia.

Potencial indicador de l'efectivitat del tractament

L'equip investigador també va estudiar les implicacions de l'ordre de les mutacions respecte al tractament farmacològic. Així van mesurar l'efecte d'un fàrmac inhibidor del gen JAK2, el ruxolitnib, en la formació i evolució de colònies cel·lulars. **“El fàrmac només va reduir el creixement de les colònies en les mostres on la mutació del gen JAK2 havia ocorregut en primer lloc, mentre que en els casos on el gen TET2 havia mutat en primer lloc no es va produir cap canvi”**, explica l'investigador.

Segons els investigadors, els mecanismes detallats en aquest estudi poden tenir implicacions en l'evolució d'altres tipus de càncers. **“La freqüència amb què els reguladors epigenètics estan mutats en els càncers hematològics i també en els no hematològics planteja la possibilitat que l'ordre de les mutacions influeixi en la biologia de molts altres tipus de càncers”**, conclou Carles Besses.

Article de referència

“Effect of Mutation Order on Myeloproliferative Neoplasms” Christina A. Ortmann, M.D., David G. Kent, Ph.D., Jyoti Nangalia, M.B.Chir., F.R.C. Path., Yvonne Silber, M.Sc., David C. Wedge, Ph.D., Jacob Grinfeld, M.B., Ch.B., F.R.C.Path., E. Joanna Baxter, Ph.D., Charles E. Massie, Ph.D., Elli Papaemmanuil, Ph.D., Suraj Menon, Ph.D., Anna L. Godfrey, F.R.C.Path., Ph.D., Danai Dimitropoulou, B.Sc., Paola Guglielmelli, M.D., Ph.D., Beatriz Bellosillo, Ph.D., Carles Besses, M.D., Ph.D., Konstanze Döhner, M.D., Claire N. Harrison, D.M., F.R.C. Path., George S. Vassiliou, F.R.C. Path., Ph.D., Alessandro Vannucchi, M.D., Peter J. Campbell, M.B., Ch.B., Ph.D., and Anthony R. Green, F.R.C. Path., F.Med.Sci. **The New England Journal of Medicine**. DOI: 10.1056/NEJMoa1412098

Més informació

Verònica Domínguez (93 248 30 72) / Rosa Manaut (618509885). Servei de Comunicació Hospital del Mar.