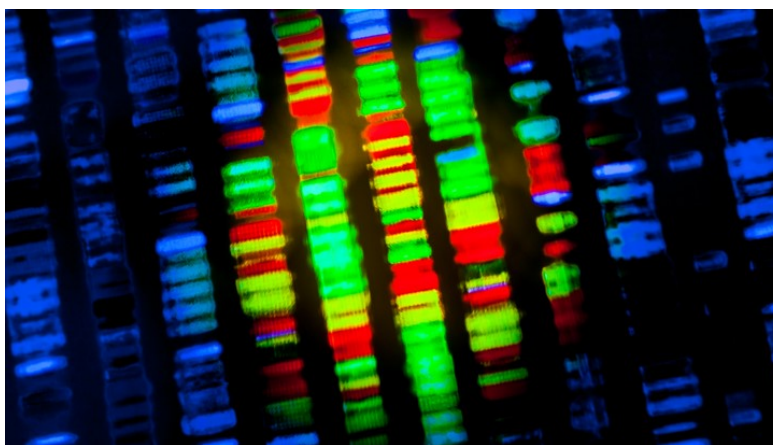


20/11/2019

Possible implicació dels gens MDM2 i TP53 en el risc a desenvolupar neoplàsies mieloides secundàries



En els últims anys, la incidència de càncers secundaris a la teràpia (desenvolupament d'un altre càncer després de superar el primer) ha augmentat considerablement. Aquest fet suposa un problema greu ja que moltes vegades no responen als tractaments convencionals i tenen una pitjor evolució. Per tant, comprendre'n el seu origen, risc i funcionament és clau per futurs diagnòstics i tractaments. En aquest article, s'ha investigat si les variants genètiques dels gens *MDM2* i *TP53*, implicats en la via p53, poden estar associades amb la susceptibilitat a les neoplàsies mieloides (càncers secundaris més freqüents) relacionades amb la teràpia.

Després de superar un càncer, una de les complicacions més greus que pot sorgir és el desenvolupament d'un altre càncer relacionat amb la teràpia. La incidència de càncers secundaris a la teràpia ha augmentat considerablement en els últims anys, degut que tant el nombre de pacients que reben quimio/radioteràpia com el temps que sobreviuen els pacients després del tractament han augmentat. Les neoplàsies mieloides relacionades amb la teràpia (t-NM) constitueixen les neoplàsies secundàries més freqüents. Les dades epidemiològiques

suggereixen que al voltant del 20% dels pacients tractats per un càncer primari desenvolupen una t-NM, amb períodes de latència entre el diagnòstic del càncer primari i l'aparició de t-NM que oscil·len entre diversos mesos i diversos anys. Els pacients amb t-NM són resistents al tractament convencional per neoplàsies mieloides i tenen una pitjor evolució en comparació amb els casos de novo. Està àmpliament assumit que és probable que la variació genètica constitucional repercuteixi en el risc de presentar una t-NM. L'estudi de la predisposició hereditària a t-NM és primordial, ja que la identificació de pacients propensos a desenvolupar-la permetria planificar protocols de tractament dissenyats per minimitzar el risc. Segons la literatura, sembla que les variants genètiques de la via p53 podrien estar relacionades amb un risc més elevat de t-NM, encara que aquests estudis haurien de ser replicats i ampliat amb aproximacions funcionals. La proteïna p53, quan s'activa després de l'estrès genotòxic causat, per exemple, per la teràpia antitumoral, indueix, entre altres, les vies que condueixen a l'aturada del cycle cel·lular i la reparació de dany a l'ADN o la mort cel·lular programada (apoptosi).

En el present estudi, el nostre grup (Unitat d'Antropologia Biològica, Facultat de Biociències, UAB) va investigar si les variants genètiques (polimorfismes) de dos gens de la via p53 (*TP53* i *MDM2*) poden estar relacionades amb la susceptibilitat a t-NM. Primer, es va realitzar un estudi d'associació, que va revelar que la variant Pro al polimorfisme de *TP53* i la variant G al polimorfisme de *MDM2* estaven associades amb un major risc de t-NM, comparat amb la variant Arg i la variant T, respectivament. És ben sabut que aquestes variants són menys eficients en induir l'apoptosi, mentre que són inductors més potents de l'aturada del cycle cel·lular i la reparació de l'ADN. En segon lloc, per avaluar l'efecte biològic d'aquestes variants genètiques, vam establir dues línies cel·lulars que expressaven les variants del gen *TP53* (Arg o Pro). Les cèl·lules p53Pro presentaven menys dany a l'ADN i un menor potencial apoptòtic que les cèl·lules p53Arg, després del tractament amb agents quimioteràpics. A més, només les cèl·lules p53Pro van presentar després de cultiu a llarg termini la translocació t(15;17) i la deleció del(5q), que són anomalies cromosòmiques característiques de t-NM.

A partir dels resultats suggerim que la manca de reparació de les lesions en l'ADN a les cèl·lules p53Arg les portaria a apoptosi, mentre que algunes cèl·lules p53Pro, propenses a l'aturada del cycle cel·lular i la reparació de l'ADN, podrien cometre errors, generant anomalies cromosòmiques típiques de t-NM. La figura mostra un model per explicar les diferències subjacents en el risc de t-NM en pacients tractats amb les mateixes dosis de quimioteràpia i/o radiació segons la capacitat dels individus de patir apoptosi o de reparar les lesions en l'ADN de manera més o menys eficient segons les variants genètiques de *TP53*.

Gemma Armengol, Maria Cabezas, María Rosa Caballín

Unitat d'Antropologia Biològica

Departament de Biologia Animal, Biologia Vegetal i Ecologia

Universitat Autònoma de Barcelona

gemma.armengol@uab.cat

Referències

Cabezas M, García-Quevedo L, Alonso C, Manubens M, Álvarez Y, Barquinero JF, Ramón Y Cajal S, Ortega M, Blanco A, Caballín MR, Armengol G. (2019). **Polymorphisms in MDM2 and TP53 Genes and Risk of Developing Therapy-Related Myeloid Neoplasms**. *Sci Rep*,

17;9(1):150. DOI: [10.1038/s41598-018-36931-x](https://doi.org/10.1038/s41598-018-36931-x).

[View low-bandwidth version](#)