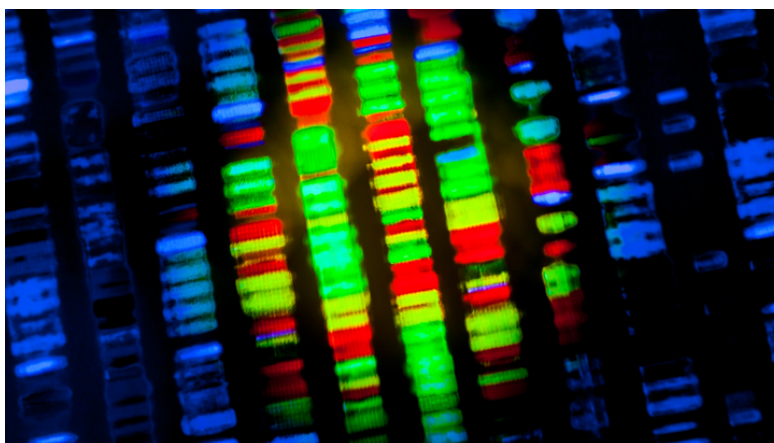


20/11/2019

Posible implicación de los genes MDM2 y TP53 en el riesgo a desarrollar neoplasias mieloides secundarias



En los últimos años, la incidencia de cánceres secundarios a la terapia (desarrollo de otro cáncer tras superar el primero) ha aumentado considerablemente. Este hecho supone un problema grave ya que muchas veces no responden a los tratamientos convencionales y tienen una peor evolución. Por lo tanto, comprender su origen, riesgo y funcionamiento es clave para futuros diagnósticos y tratamientos. En este artículo, se ha investigado si las variantes genéticas de los genes *MDM2* y *TP53*, implicados en la vía p53, pueden estar asociadas con la susceptibilidad a las neoplasias mieloides (cánceres secundarios más frecuentes) relacionadas con la terapia.

Después de superar un cáncer, una de las complicaciones más graves que puede surgir es el desarrollo de otro cáncer relacionado con la terapia. La incidencia de cánceres secundarios a la terapia ha aumentado considerablemente en los últimos años, debido a que tanto el número de pacientes que reciben quimio/radioterapia como el tiempo que sobreviven los pacientes después del tratamiento han aumentado. Las neoplasias mieloides relacionadas con la terapia (t-NM) constituyen las neoplasias secundarias más frecuentes. Los datos epidemiológicos sugieren que alrededor del 20% de los pacientes tratados por un cáncer primario desarrollan una t-NM, con

períodos de latencia entre el diagnóstico del cáncer primario y la aparición de t-NM que oscilan entre varios meses y varios años. Los pacientes con t-NM son resistentes al tratamiento convencional para neoplasias mieloides y tienen una peor evolución en comparación con los casos de novo. Está ampliamente asumido que es probable que la variación genética constitucional repercuta en el riesgo de presentar una t-NM. El estudio de la predisposición hereditaria a t-NM es primordial, ya que la identificación de pacientes que sean propensos a desarrollarla podría permitir planificar protocolos de tratamiento diseñados para minimizar el riesgo. Según la literatura, parece que las variantes genéticas de la vía p53 podrían estar relacionadas con un mayor riesgo de t-NM, aunque estos estudios deberían replicarse y ampliarse con aproximaciones funcionales. La proteína p53, cuando se activa después del estrés genotóxico causado, por ejemplo, por la terapia antitumoral, induce, entre otras, las vías que conducen a la parada del ciclo celular y la reparación del daño en el ADN o la muerte celular programada (apoptosis).

En el presente estudio, nuestro grupo (Unidad de Antropología Biológica, Facultad de Biociencias, UAB) investigó si las variantes genéticas (polimorfismos) en dos genes de la vía p53 (*TP53* y *MDM2*) pueden estar relacionadas con la susceptibilidad a t-NM. Primeramente, se realizó un estudio de asociación, que reveló que la variante Pro en el polimorfismo de *TP53* y la variante G en el polimorfismo de *MDM2* estaban asociadas con un mayor riesgo de t-NM, comparado con la variante Arg y la variante T, respectivamente. Se conoce que estas variantes son menos eficientes en inducir la apoptosis, mientras que son inductores más potentes de la parada del ciclo celular y la reparación del ADN. Posteriormente, para evaluar el efecto biológico de estas variantes genéticas, establecimos dos líneas celulares que expresaban las variantes del gen *TP53* (Arg o Pro). Las células p53Pro presentaban menos daño al ADN y un menor potencial apoptótico que las células p53Arg, después del tratamiento con agentes quimioterápicos. Además, sólo las células p53Pro presentaron después de cultivo a largo plazo la translocación t(15;17) y la delección del(5q), que son anomalías cromosómicas características de la t-NM.

A partir de los resultados sugerimos que la falta de reparación de las lesiones en el ADN en las células p53Arg las llevaría a apoptosis, mientras que algunas células p53Pro, propensas a la parada del ciclo celular y la reparación del ADN, podrían cometer errores, generando anomalías cromosómicas típicas de t-NM. La figura muestra un modelo para explicar las diferencias subyacentes en el riesgo de t-NM en pacientes tratados con las mismas dosis de quimioterapia y/o radiación según la capacidad de los individuos de sufrir apoptosis o de reparar las lesiones en el ADN de manera más o menos eficiente según las variantes genéticas de *TP53*.

Gemma Armengol, Maria Cabezas, María Rosa Caballín

Unidad de Antropología Biológica

Departamento de Biología Animal, Biología Vegetal y Ecología

Universitat Autònoma de Barcelona

gemma.armengol@uab.cat

Referencias

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](#)