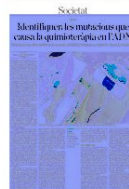




Investigadors catalans identifiquen mutacions cel·lulars provocades per la quimioteràpia



SALUT

Identifiquen les mutacions que causa la quimioteràpia en l'ADN

Els pacients que reben teràpia tenen una alteració idèntica als gens, anomenada empremta mutacional

GEMMA GARRIDO GRANGER
 BARCELONA



És el primer cop que es caracteritza un patró mutacional de l'ADN provocat per la quimioteràpia. GETTY

Que la quimioteràpia té efectes secundaris és un fet. En funció del fàrmac, de la durada del tractament i de l'organisme de cada persona, els pacients que s'hi sotmeten poden experimentar reaccions indesitjades com nàusees, cansament generalitzat i caiguda dels cabells. Uns canvis físics i fisiològics que es deuen a la toxicitat dels medicaments que es fan servir i que ataquen indistintament les cèl·lules canceroses i les sanes. Ara, però, investigadors de l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona) han identificat que la quimioteràpia també causa unes mutacions concretes al genoma i que, a llarg termini, aquestes alteracions genètiques poden generar efectes secundaris, com ara l'aparició de neoplàsies malignes.

És la primera vegada que es caracteritza un patró mutacional de l'ADN, provocat per l'exposició directa de les cèl·lules a la teràpia. La troballa obre la porta a conèixer millor els efectes secundaris que deriven de la quimioteràpia i, així, optimitzar els tractaments existents contra el càncer. Per exemple, regulant la dosi i la durada dels cicles que reben els pacients per evitar danyar les cèl·lules sanes.

La quimioteràpia afecta l'ADN de les cèl·lules tumorals per destruir-les, però també el de les cèl·lules sanes. "Les que sobreviuen a l'acció dels fàrmacs acaben acumulant alteracions causades directament per la teràpia. Es repliquen i muten i els pacients que s'hi sotmeten comparteixen aquesta mena de senyal, que rep el nom d'empremta mutacional", explica a l'ARA la cap del laboratori de genòmica biomèdica de l'IRB, Núria López-Bigas. Dependrà de la dosi i de la durada del tractament que els fàrmacs deixin un senyal específic en els gens. "Com més cicles i més temps de tractament, més gens mutats", resumeix la investigadora.

Dos malalts que reben el mateix fàrmac durant un període de temps similar presenten una alteració idèntica als gens, fet que ha servit als investigadors per confirmar la seva tesi: la quimioteràpia causa una acumulació de mutacions a les cèl·lules. "Hi ha diferents fàrmacs per tractar els tumors i hem observat que els pacients que han fet servir el mateix medicament presen-

ten les mateixes alteracions genètiques", assegura López-Bigas. Les teràpies farmacològiques enverinen les cèl·lules i s'aprofiten de la falta de control i el creixement descontrolat de les cèl·lules tumorals per expandir el seu efecte. "Un cop identificada aquesta petjada als gens podem quantificar les mutacions a l'ADN produïdes per cada quimioteràpia", detalla.

L'IRB Barcelona va analitzar la seqüència dels genomes de tumors metastàtics de més de 3.500 pacients de la Hartwig Medical Foundation d'Holanda. Els investigadors van partir de la base que analitzar teixits metastàtics era més revelador per dos motius: primer, perquè les cèl·lules canceroses que fan metastasi s'expandeixen a altres zones del cos i, segon, perquè a la resta de teixits és difícil mesurar les alteracions perquè tenen "mutacions privades" i molt diverses que costen d'identificar. Reconeixen, però, que el següent pas és mesurar la incidència de la quimioteràpia en els teixits sans. Per ara, l'equip de López-Bigas va comparar les 3.500

Futur
 L'alteració als gens pot causar efectes secundaris, com neoplàsies malignes

mostres amb la informació dels tractaments que van rebre els pacients –el total de cicles, la durada i el fàrmac emprat– i van poder identificar, per a cadascun dels medicaments més comuns, un patró concret de mutacions cel·lulars.

Una teràpia eficaç

Els resultats de l'estudi –finançat amb fons europeus, del ministeri de Ciència espanyol i del departament d'Empresa i Coneixement de la Generalitat– van publicar-se ahir a la revista *Nature Genetics*. "Totes les quimioteràpies causen efectes secundaris, però alguns reben el nom de *late effects* (efectes tardans, en anglès) perquè poden manifestar-se fins a dècades més tard. Per exemple, en forma de neoplàsies", assenyalava la cap del laboratori de genòmica biomèdica de l'IRB.

Se sap que les persones que han rebut quimioteràpia tenen més risc de patir un altre càncer en el futur, però els investigadors encara no saben per quin motiu. Aquesta troballa podria fer llum sobre aquesta incògnita. "Estudiar les mutacions

produïdes per les quimioteràpies a l'ADN de les cèl·lules dels pacients és un primer pas per comprendre la relació del tractament amb la proliferació d'aquestes mutacions i, d'aquestes, amb els efectes secundaris a llarg termini", subratlla el primer autor de l'estudi i estudiant predoctoral, Oriol Pich.

Segons els investigadors, aquest coneixement permetrà optimitzar els tractaments contra el càncer i administrar als pacients una combinació equilibrada de les dosis amb una durada adequada, que no danyi els teixits sans. "L'objectiu és maximitzar els efectes beneficiosos de les quimioteràpies alhora que es minimitza la quantitat de mutacions induïdes en les cèl·lules sanes", reflexiona la científica.

De fet, López-Bigas remarca que en cap cas s'ha de creure que la quimioteràpia és perjudicial per a la salut: la teràpia és molt eficaç per tractar el càncer i, malgrat els possibles efectes secundaris que se'n deriven, ha revolucionat el terreny de la cura del càncer i ha fet possible la supervivència de molts pacients. ■