



El orden de las mutaciones genéticas condiciona la evolución y la respuesta a la terapia de un grupo de enfermedades crónicas de la sangre

El Hospital del Mar es el único centro español que ha participado en el estudio liderado por la Universidad de Cambridge y publicado por la revista New England Journal of Medicine

Estas enfermedades son neoplasias mieloproliferativas que pueden evolucionar hacia una leucemia aguda

Los mecanismos descritos en este estudio pueden producirse en la evolución de otros tipos de cánceres.

Barcelona, a 25 de mayo de 2015.- Las neoplasias mieloproliferativas, objeto del estudio, son enfermedades hematológicas crónicas en las que la médula ósea produce un exceso de glóbulos rojos, plaquetas o glóbulos blancos. Esta alteración provoca una tendencia a la trombosis, hemorragias y puede evolucionar hacia leucemia aguda.

Un trabajo internacional que ha contado con la participación de investigadores del Hospital del Mar, ha identificado las implicaciones que el orden de las mutaciones genéticas tiene en la biología de un tipo de cáncer de la sangre. Según el artículo publicado en la revista científica *New England Journal of Medicine*, el orden en el que tienen lugar las mutaciones en las neoplasias mieloproliferativas influye en la evolución clínica del tumor, el riesgo de complicaciones tales como la trombosis y también el efecto del tratamiento. Estos resultados podrían tener implicaciones en otros tipos de cánceres de la sangre.

Carles Besses, jefe de servicio de Hematología del Hospital del Mar y coordinador del grupo de investigación clínica aplicada en neoplasias hematológicas del IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas) y Beatriz Bellosillo, jefe de sección de biología molecular del servicio de Anatomía Patológica del Hospital del Mar e investigadora del Programa de investigación en cáncer del IMIM, son los únicos investigadores de un centro español que han participado en el estudio internacional liderado por la Universidad de Cambridge.

Los diferentes tipos de cánceres son resultado de la acumulación de mutaciones genéticas somáticas (que no pasan a la descendencia ni se heredan). Sin embargo, se sabe muy poco sobre cuáles son los efectos del orden en el que se adquieren las mutaciones sobre el comportamiento de los tumores. Son enfermedades de curso crónico con tendencia a la evolución hacia una quiebra de producción de células sanguíneas (mielofibrosis) o, más infrecuentemente, hacia una leucemia aguda.

Mutaciones presentes en el 10% de estos tipos de cánceres

Estas enfermedades se relacionan frecuentemente con un defecto genético que provoca que una proteína esté constantemente activada dando lugar a un crecimiento incontrolado de las células de la sangre. En concreto, el estudio se ha centrado en las mutaciones en los genes Januskinase 2 (JAK2) y TET2, ya que mutaciones en ambos genes están presentes en aproximadamente el 10% de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas.

Los investigadores analizaron muestras de sangre de pacientes con el objetivo de identificar mutaciones en los genes JAK2 y TET2. Después secuenciaron las colonias de células hematopoyéticas, las células madre que originan las células sanguíneas, de aquellos pacientes que tenían mutaciones en los dos genes para determinar el orden en el que tenían lugar las mutaciones. Por último, aislaron las colonias según el orden de las mutaciones para ver in vitro las implicaciones que este orden tiene en la evolución del tumor.

Los resultados del estudio mostraron que mutaciones en TET2 o JAK2 pueden ocurrir en primer lugar en los tres subtipos de neoplasias mieloproliferativas, pero la biología del tumor y los efectos clínicos eran diferentes según cuál de las mutaciones ocurría primero. **"Los pacientes que adquieren la mutación del gen JAK2 en primer lugar son significativamente más propensos a manifestar policitemia vera (exceso de producción de glóbulos rojos) y tienen menos propensión a desarrollar trombocitemia (cuando se produce un exceso de plaquetas en la sangre). Estos pacientes también tendrían un mayor riesgo de trombosis"**, explica Carles Besses. Según el estudio, el orden en el que los genes TET2 y JAK2 se adquieren marcan la biología del tumor y qué mutaciones posteriores tienen lugar y por tanto influyen la patogénesis de la enfermedad.

Potencial indicador de la efectividad del tratamiento

El equipo investigador también estudió las implicaciones del orden de las mutaciones respecto al tratamiento farmacológico. Así midieron el efecto de un fármaco inhibidor del gen JAK2, el ruxolitinib, en la formación y evolución de colonias celulares. **"El fármaco sólo redujo el crecimiento de las colonias en las muestras donde la mutación del gen JAK2 había ocurrido en primer lugar, mientras que en los casos donde el gen TET2 había mutado en primer lugar no se produjo ningún cambio"**, explica el investigador.

Según los investigadores, los mecanismos detallados en este estudio pueden tener implicaciones en la evolución de otros tipos de cánceres. **"La frecuencia con la que los reguladores epigenéticos están mutados en los cánceres hematológicos y también en los no hematológicos plantea la posibilidad de que el orden de las mutaciones influya en la biología de muchos otros tipos de cánceres"**, concluye Carles Besses.

Artículo de referencia

"Effect of Mutation Order donde Myeloproliferative neoplasma" Christina A. Ortmann, MD, David G. Kent, Ph.D., Jyoti Nangal, MBChir., FRCPath., Yvonne Silber, M.Sc., David C. Wedge, Ph.D., Jacob Grinfeld, MB, Ch.B., FRCPath., E. Joanna Baxter, Ph.D., Charles E. Massie, Ph.D., Elli Papaemmanuil, Ph.D., Suraj Menon, Ph.D., Anna

L. Godfrey, FRC Path., Ph.D., Danai Dimitropoulou, B.Sc., Paola Guglielmelli, MD, Ph.D., Beatriz Bellosillo, Ph.D., Carles Besses, MD, Ph.D., Konstanze Dohna, MD, Claire N. Harrison, DM, FRC Path., George S. Vassiliou, FRC Path., Ph.D., Alessandro VANNUCCHI, MD, Peter J. Campbell, MB, Ch.B., Ph.D., and Anthony R. Green, FRC Path., F.Med.Sci. *New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056 / NEJMoa1412098

Más información

Verónica Domínguez (93 248 30 72) / Rosa Manaut (618509885). Servicio de Comunicación Hospital del Mar.