

En els darrers mesos diversos equips d'investigadors, com ara l'IMIM de Barcelona, han presentat el resultat de les seves recerques sobre les bases genètiques del càncer. Els estudis confirmen la incidència dels factors genètics, a més dels ambientals, en l'aparició de la malaltia.

## Quan l'enemic és a dins



Els factors ambientals, especialment el tabaquisme, incrementen el risc de contreure càncer, especialment si s'hi sumen factors genètics.


**Q**uè fa que una persona pateixi una determinada malaltia? Per què en dos pacients diferents un tractament idèntic no fa el mateix efecte? I què explica que alguns individus presentin una variant més virulenta i agressiva de la malaltia que altres? Des de fa uns anys, i per mà de la genètica, els científics han pogut començar a entendre molts processos fins ara ignots, i a respondre parcialment algunes d'aquestes preguntes. I és que els nostres gens, els materials bàsics que constitueixen el plànol per formar el nostre organisme, i sobretot les seves alteracions, són en major o menor mesura participants o directament responsables d'un bon nombre de malalties.

Fa poques setmanes explicàvem com s'havia descobert una base biològica en certs trastorns de la ment com l'an-

goixa, el trastorn bipolar o l'esquizofrènia: les persones amb alteracions en algunes zones del genoma són candidates a patir alguna de les patologies, que es desencadenarà o no depenent de les experiències personals viscudes (vegeu EL TEMPS, núm. 1.103). Per la seva banda, un grup d'investigadors del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas de Madrid ha trobat que la sobreactivació de la proteïna TRF2 genera un envelliment prematur de la pell i el desenvolupament del xeroderm pigmentós, una síndrome que es caracteritza per una major incidència de càncer de pell i l'envelliment prematur d'aquesta després de l'exposició al sol. Investigadors de la Universitat de Texas han esbrinat que la sobreexpressió del gen PKCi pot conduir a la proliferació del càncer d'ovari, i un

equip dels Estats Units coordinat pel català Joan Massagué ha identificat un conjunt de gens responsables de les metàstasis pulmonars en pacients afectats de càncer de mama. Les cèl·lules de l'organisme són programades per, arribat el cas, autodestruir-se. El gen FAS controla si les cèl·lules viuran o moriran mitjançant la producció de dues proteïnes lleugerament diferents: una actua com una antena que rep els senyals de mort cel·lular, i l'altra, tot i rebre els mateixos senyals, no transmet l'ordre de suïcidi. Una recerca d'investigadors del Centre de Regulació Genòmica, la Universitat Pompeu Fabra i l'Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM) de Barcelona, dirigit per Juan Valcárcel, ha escatit els mecanismes que regulen la producció d'una o altra variant del gen FAS. Esbatanar aquests mecanismes que regulen la mort cel·lular programada, així com la resta de troballes, ha d'ajudar a comprendre millor les bases moleculars –l'origen– de certes patologies per aconseguir solucions terapèutiques més eficaces.

**Càncer de bufeta.** En aquesta direcció, un altre equip de l'IMIM, encapçalat per Francisco Real, Núria Malats i Manolis Kogevinas, i en què ha participat Montserrat Garcia Closas, del National Cancer Institute d'Estats Units, ha confirmat que la presència en el material genètic de variants dels gens N-acetiltransferasa 2 (NAT2) i la glutatión S-transferasa M1 (GSTM1) augmenta significativament la probabilitat de patir càncer de bufeta. Aquests gens són els responsables de la producció d'unes proteïnes que participen en l'eliminació de fàrmacs i substàncies tòxiques, tant d'origen extern com internes. No obstant això, gairebé la meitat de la població té una variant del gen NAT2 que fa unes proteïnes més "lentes" a l'hora de metabolitzar els residus tòxics de les cèl·lules, i a més del 60 per cent els manca una o les dues



Els investigadors de l'IMIM van estudiar en més de 2.000 individus la influència d'una variant genètica en la probabilitat de patir càncer de bufeta.

JORDI PLAY

còpies del gen GSTM1. Aquests polimorfismes fan que la cèl·lula elimini menys substàncies carcinògenes i que els productes nocius s'acumulin. "Fins ara hi havia indicis que les variants genètiques augmentaven el risc de patir càncer de bufeta, però aquest és el primer estudi que, pel volum de malalts analitzats i el seu disseny, permet determinar que les sospites són certes", explica Real.

Els experts van estudiar 2.299 individus de 18 hospitals d'Astúries, Elx, Catalunya i Tenerife, dels quals 1.150 eren malalts de càncer de bufeta i 1.149 persones sanes. Les conclusions del treball, que ara s'han publicat a la revista *The Lancet*, han mostrat que les persones amb la variant lenta del NAT2 tenen fins a un 40 per cent més de risc de patir el tumor que els que tenen la versió ràpida o intermèdia del gen. Per la seva banda, els individus

als quals falta una còpia del GSTM1 veuen incrementada la probabilitat d'emmalaltir un 20 per cent, xifra que s'atansa al 90 per cent en els que no tenen cap còpia del gen. En canvi, els experts no van detectar cap associació significativa entre l'augment de la incidència del càncer i l'existència de polimorfismes en altres gens, com el NAT1, GSTT1, GSTM3 i GSTP1. "Com que les variants genètiques del NAT2 i el GSTM1 són molt freqüents, creiem que podrien arribar a explicar fins al 31% del total de tumors de bufeta", afegeix Real.

A més de l'estudi del material genètic, els científics també han posat atenció en la relació entre els factors genètics i els ambientals. Per això han analitzat aspectes com la dieta, el tabaquisme, l'exposició a substàncies químiques, la contaminació ambiental o l'origen de l'aigua ingerida. Els resultats han fet

palès que el tabac augmenta el risc de patir el procés tumoral de manera independent a tenir el polimorfisme del gen GSTM1. No obstant això, en el cas del NAT2 no hi ha un efecte sumatori d'ambdós riscos, si no multiplicador: les persones que coincideixen en el fet de ser fumadores i tenir la variant del NAT2 veuen com s'incrementen exponencialment les probabilitats d'emmalaltir. "Aquest és un dels millors exemples de com els factors genètics i els ambientals contribueixen de manera conjunta al desenvolupament de malalties", assegura Real. I és que, encara que el nostre material genètic tingui certa predisposició a generar una determinada patologia, en la majoria de casos aquesta només es manifestarà en combinació amb alguns factors ambientals concrets.

**Anna Ferrer**