

Científics de l'Institut Català d'Oncologia (ICO) publiquen a la revista 'Blood' un estudi que relaciona per primera vegada el gen CTLA-4 amb l'evolució dels pacients amb leucèmia que han rebut un trasplantament de cèl·lules mare hematopoètiques.

Gens contra la leucèmia

El desenvolupament científic experimentat en els darrers anys ha permès adquirir una comprensió notable de la influència del material genètic sobre el nivell de salut de les persones. Malgrat que encara som lluny d'entendre completament les conseqüències de cadascun dels gens en els diversos àmbits de la biologia humana, cada vegada són més els estudis que relacionen algun gen amb un procés biològic concret o amb una determinada malaltia.

Leucèmia i trasplantaments. Les malalties com la leucèmia aguda i altres càncers hematològics (que afecten la sang) s'acostumen a tractar, en primer lloc, amb quimioteràpia. A continuació, és necessari realitzar un trasplantament de cèl·lules mare hematopoètiques (cèl·lules procedents de la medul·la òssia, conegudes també com progenitors hematopoètics). Aquestes cèl·lules mare trasplantades poden tenir dos orígens possibles. En els casos en què pertanyen al mateix malalt, es tracta d'un trasplantament autòleg, mentre que si provenen d'una altra persona, el trasplantament s'anomena al·logènic. En aquest darrer cas, les cèl·lules mare s'extreuen d'un donant compatible, generalment un germà. La resposta dels pacients al trasplantament al·logènic, però, presenta una variabilitat força elevada. En aproximadament la meitat dels casos, les cèl·lules trasplantades entrenen una reacció

contra les cèl·lules del pacient, anomenada reacció de l'empelt contra l'hoste, i generen complicacions que poden afectar la supervivència dels pacients.

EL gen CTLA-4. Un estudi encapçalat pel doctor David Gallardo i Arianne Pérez-García, de la Unitat d'Al·loreactivitat del Laboratori de Recerca Translacional de l'Institut Català d'Oncologia (ICO), aparegut recentment a la revista que publica la Societat Americana d'Hematologia, *Blood*, descriu un mecanisme que podria explicar la variabilitat en la resposta als tractaments al·logènics. Els experiments realitzats pels científics de l'ICO indiquen que hi ha una relació directa entre un gen present al material genètic de les cèl·lules del donant i la resposta que experimenta el pacient. Aquest gen, conegut pels científics amb el nom de CTLA-4, controla l'activitat d'una proteïna que promou la inhibició dels limfòcits T (elements fonamentals del sistema immunitari) quan han d'aturar la seva activitat. De les cinc variants o polimorfismes del gen CTLA-4 que es coneixen, cadascuna dona lloc a diferents nivells d'activitat de la proteïna. Alguns estudis anteriors havien associat aquests polimorfismes a una major susceptibilitat a l'hora de desenvolupar malalties relacionades amb el sistema immunològic, però aquesta és la primera vegada que es relacionen amb la resposta a un trasplantament de cèl·lules mare hematopoètiques.

Les variants del gen CTLA-4. La troballa de l'equip liderat per Gallardo i Pérez-García indica que els pacients que reben cèl·lules procedents de donants amb alguna de dues de les variants del gen CTLA-4 (la CT60 AG o la CT60 GG) pateixen més recaigudes i presenten una pitjor supervivència





Arianne Pérez-García i David Gallardo (a dalt), de la Unitat d'Al·loreactivitat del Laboratori de Recerca Traslacional de l'Institut Català d'Oncologia (ICO) (a baix).



que els qui en reben de donants amb una altra de les variants (la CT60 AA). Els investigadors han arribat a aquesta conclusió a través de l'anàlisi de resultats obtinguts en els dinou hospitals que participen en el Grup Espanyol de Trasplantament Hematopoètic. En total, l'estudi s'ha elaborat a partir de 536 trasplantaments de cèl·lules mare hematopoètiques, procedents en tots els casos de germans compatibles. L'activitat dels científics va consistir, en primer lloc, a determinar la variant del gen CTLA-4 que presentava cadascun dels donants, per estudiar, a continuació, el resultat final de la intervenció. D'aquesta manera, es va poder observar que els pacients que rebien cèl·lules de donants amb les variants

CT60 AG o CT60 GG experimentaven una supervivència del 56,2% al cap de cinc anys. D'altra banda, els pacients que rebien cèl·lules amb la variant CT60 AA presentaven al cap del mateix temps una supervivència del 69,8%, xifra significativament superior.

Empelt contra hoste. A més de l'anàlisi de les taxes de supervivència, els científics han trobat que els casos de l'empelt contra l'hoste són més freqüents en els pacients que van rebre cèl·lules amb la variant CT60 AA. La hipòtesi que defensen els investigadors proposa que les variants CT60 AG i CT60 GG fan que el sistema immunitari presenti una tolerància major. És a dir, que doni lloc a una reacció més suau contra els teixits del pacient, de manera que l'atac contra les cèl·lules malignes residuals que han sobreviscut a la quimioteràpia és més lleu. Aquesta hipòtesi pot explicar el major nombre de recaigudes i la supervivència menor en els casos dels trasplantaments de les variants CT60 AG i CT60 GG. En el cas dels pacients que reben la variant CT60 AA succeeix el contrari: el sistema immunitari és menys tolerant, la reacció contra els teixits del pacient és més intensa, per tant, l'atac contra les cèl·lules malignes escapades de la quimioteràpia és més agressiu, de manera que les recaigudes disminueixen i la supervivència augmenta.

Trasplantaments controlats i tractaments personalitzats. Si els resultats presentats pels investigadors de l'ICO són confirmats en estudis posteriors, el gen CTLA-4 hauria de ser una de les variables que caldrà tenir en compte a l'hora de fer un trasplantament. D'aquesta manera, si el pacient que rebés el trasplantament disposés de diversos germans compatibles, s'haurien de triar, si fos possible, les cèl·lules dels que presentessin la variant CT60 AA. A més, conèixer la variant trasplantada permetria preveure l'evolució del pacient i personalitzar el tractament depenent de si aquest presenta més probabilitat de desenvolupar una reacció de l'empelt contra l'hoste o de recaure en la malaltia.

Toni Pou