

L'estroma, millor factor pronòstic que el subtipus molecular en càncer de còlon

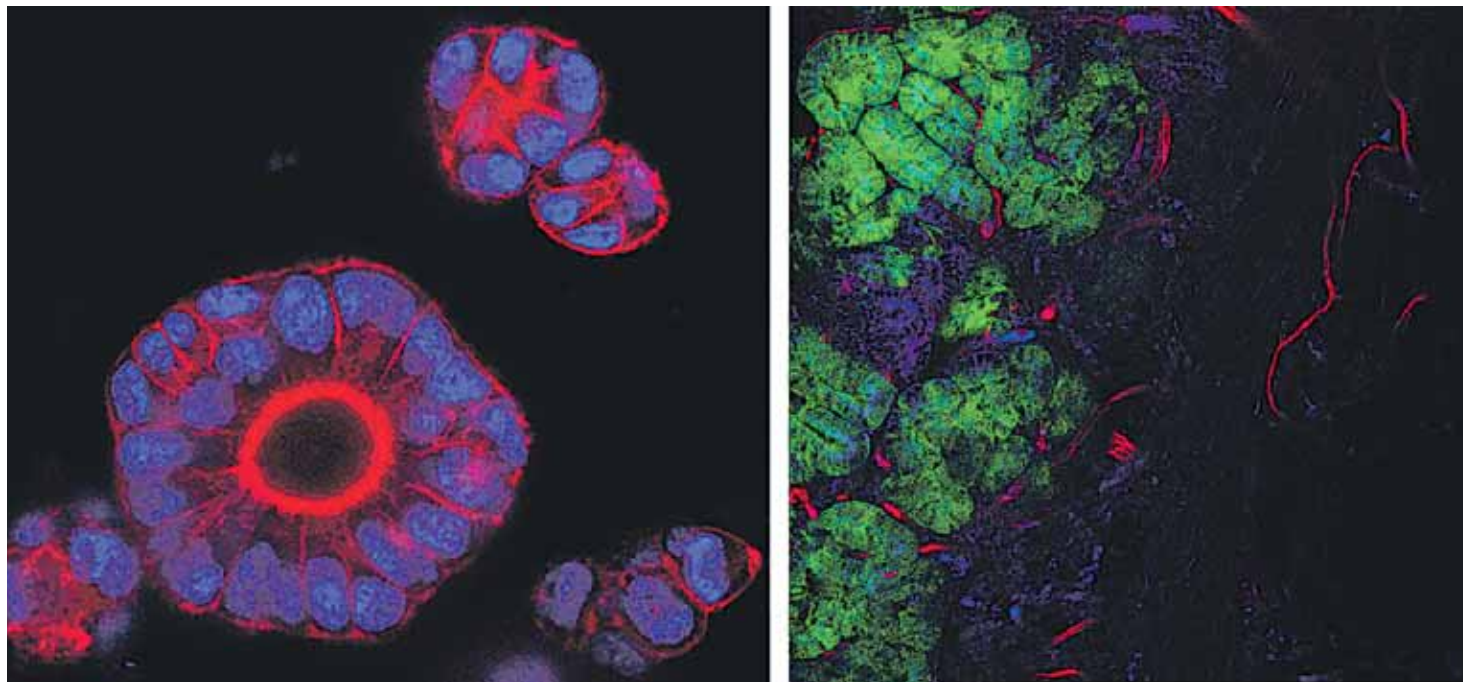
Inhibir la molècula TGF-beta permet bloquejar la metàstasi en organoids de càncer de còlon

JOSÉ A. RODRÍGUEZ

Barcelona

Un estudi realitzat per investigadors de l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRB Barcelona) assenyala que el pronòstic dels pacients amb càncer de còlon depèn més de la signatura genètica de les cèl·lules de l'estroma que del subtipus molecular del tumor. Els resultats d'aquest treball es publiquen a la revista *Nature Genetics*.

En els últims anys s'ha avançat en la classificació molecular del càncer de còlon. Al mateix temps, diferents estudis han assenyalat la importància de l'estroma en la metàstasi. Ara, un nou treball permet afinar molt més en el pronòstic dels pacients. Com explica Eduard Batlle, investigador ICREA a l'IRB Barcelona, el seu grup ha reavaluat les classificacions i ha confirmat que "el càncer de còlon reapareix en forma de metàstasi en aquells pacients en què les cèl·lules tumorals són capaces de pervertir l'entorn del tumor". Per tant, "el pronòstic depèn més de les cèl·lules de l'estroma que de la classificació molecular", continua aquest expert. Per arribar a aquesta conclusió, els investigadors van analitzar el perfil genètic de prop de 1.000 tumors de pacients d'arreu del món. "La clau és si l'estroma del tumor està alterat o no", afegeix Batlle. D'aquesta manera, dues persones que pateixen el mateix subtipus de tumor poden tenir diferents pronòstics



A l'esquerra, una imatge d'organoids tumorals que es fan créixer en col·lagen i desenvolupats a partir de mostres de pacients. A la dreta, una imatge d'un tumor de còlon.

en funció de la signatura genètica de l'estroma. "Qui té la molècula TGF-beta activada presenta pitjor pronòstic", diu Batlle.

Inhibir TGF-beta

Una segona derivada d'aquest estudi és que els científics van inhibir l'activació de la molècula TGF-beta en els tumors de pitjor pronòstic i van aconseguir bloquejar la metàstasi. Les cèl·lules tumorals es comuniquen amb l'estroma a través d'aquesta molècula i interferint en aquesta comunicació es pot prevenir la

formació de metàstasi. "Encara no se sap com TGF-beta juga aquest paper, però una de les principals hipòtesis és que contribueix amb una sèrie de factors a què els tumors generin metàstasi", afirma Batlle.

Oganoids 'in vitro'

Per provar l'eficàcia dels inhibidors d'aquesta molècula, els científics van desenvolupar una tecnologia per fer créixer *in vitro* mini tumors de còlon (organoids) a partir de mostres de pacients. Com destaca Batlle, "es tracta

d'una tecnologia que permet créixer els organoids en tres dimensions en gel de col·lagen". El principal avantatge és que aquests organoids "reflecteixen molt bé la malaltia i, per tant, són una eina poderosa per a la medicina personalitzada del càncer", diu Batlle.

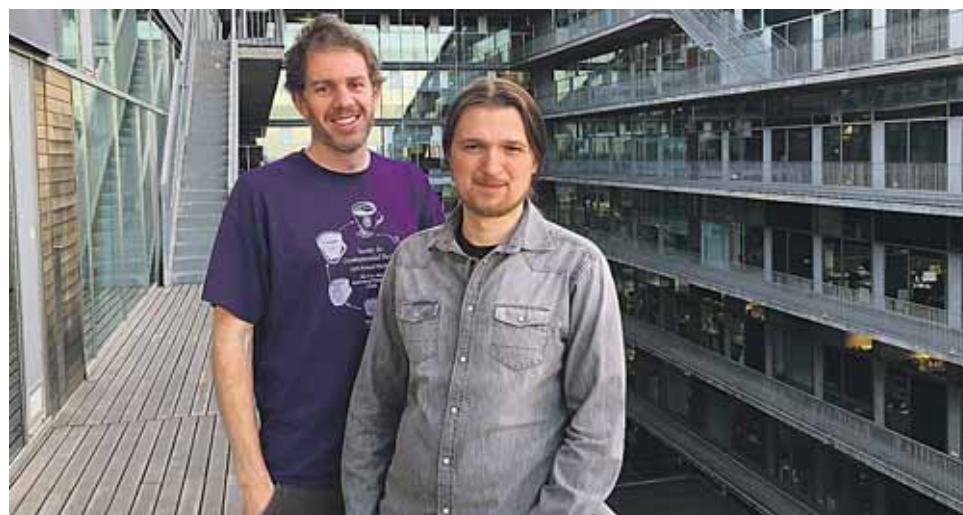
D'altra banda, Batlle i el seu grup estan desenvolupant un test de diagnòstic per identificar amb més precisió els pacients que tenen més probabilitats de recaure en la malaltia un cop extirpat el tumor, mesurant entre quatre i sis gens de l'entorn tumoral.

Els errors generats en diferents parts del genoma no es corregeixen igual

GM

Barcelona

Científics del Centre de Regulació Genòmica de Barcelona han demostrat que els errors generats en diferents parts del genoma no es revisen i corregeixen igual. Per tant, alguns gens tenen més probabilitat de mutar i de contribuir a la malaltia que altres. Els experts van analitzar 17 milions de variants d'un sol nucleòtid en 650 tumors de diferents teixits humans. Les mutacions estudiades eren somàtiques, el que significa que no són heretades sinó que s'acumulen en el cos a mesura que envellim. Aquestes mutacions somàtiques són la principal causa de càncer. Moltes d'elles són el resultat de l'exposició a agents mutàgens com fumar tabac, i altres apareixen de forma natural mitjançant els errors generats quan es copia l'ADN per renovar els teixits.



Ben Lehner, cap de grup i professor ICREA i AXA en predicció del risc i malalties relacionades amb l'envelliment al Centre de Regulació Genòmica, i Fran Supek, investigador postdoctoral al CRG i primer autor del treball.

Ben Lehner, del CRG, i el seu equip ja havien descrit que les mutacions somàtiques són més probables en algunes parts del genoma, danyant gens que podrien

causar càncer. En el nou treball, que es publica a la versió en línia de *Nature*, demostren que aquesta variació existeix perquè els errors genètics es reparen

millor en algunes parts que en d'altres. Aquesta variació la genera un mecanisme de reparació de l'ADN anomenat "reparació de malaparellament", que seria una espècie de corrector ortogràfic genòmic que ajuda a arreglar els errors en el genoma després de copiar-lo. La maquinària cel·lular de reparació de l'ADN és extremadament precisa quan es copien regions importants que contenen gens que són clau per al funcionament de les cèl·lules, però treballa de forma més relaxada quan es copien regions menys importants. Sembla que hi hagi una capacitat limitada per reparar l'ADN a les nostres cèl·lules, diuen els experts, de forma que la seva activitat es concentra on és més important.

Els investigadors també han vist que la taxa de mutació difereix prop d'un 10 per cent en el genoma humà de cèl·lules provinents de diferents teixits. Els tumors al fetge, a la zona colorectal i al sistema limfàtic presenten més mutacions en algunes parts dels cromosomes, mentre que els tumors de mama, ovaris i pulmó acumulen més mutacions en altres regions.