

Els mecanismes antirebuig de la placenta podrien ser claus en càncer

Gens de regulació immune, sobreexpressats en cèl·lules canceroses, imiten les cèl·lules de la placenta

GACETA MÈDICA
Barcelona

Un equip format per oncòlegs, ginecòlegs-obstetres i patòlegs de l'Hospital Universitari Dexeus Quirón-salud i del centre Salut de la Dona Dexeus han dut a terme un estudi publicat a la revista *Oncotarget* que explica una hipòtesi sobre com les cèl·lules tumorals aconsegueixen escapar dels mecanismes naturals de vigilància immunològica. L'estudi identifica per primera vegada el patró dels gens que s'expressen imitant la placenta per evitar el rebuig i que podrien ser els responsables de silenciar el sistema de vigilància i burlar així el sistema immunitari.

El treball s'ha centrat en l'estudi de 6 teixits biològics diferents d'una mateixa pacient, embarassada, que va desenvolupar un càncer de mama al final de la seva gestació, i parteix de la proposta que el gran paradigma dels mecanismes de burla del sistema immunològic és l'embaràs, vehiculat a través del seu òrgan específic: la placenta. Gràcies a la possibilitat de disposar de diversos teixits biològics procedents de diferents òrgans d'una mateixa pacient (placenta, teixit mamari tumoral, teixit mamari normal, gangli normal, gangli metastàtic i decídua), es va iniciar un estudi genòmic per identificar quins gens de la regulació immunològica

estaven presents a la placenta de la pacient per permetre aquesta tolerància immunològica maternofetal.

Desenes de gens

"L'estudi ha identificat diverses desenes de gens de regulació immunològica que hem descobert que estan sobreexpressats en les cèl·lules canceroses, imitant les cèl·lules de la placenta, i una altra llista relativament llarga de gens immunoreguladors que les cèl·lules canceroses aconsegueixen silenciar de manera anàloga a la placenta per evitar el rebuig", explica Miquel H. Bronchud, oncòleg de l'Institut Oncològic Equip Dr. Bellmunt i responsable d'aquest estudi.

La combinació de l'expressió o silenciament d'aquests gens pot contribuir que el càncer es pugui escapar immunològicament i pot ser un determinant fonamental del desenvolupament clínic del tumor. Bronchud explica que "tots acumulem al llarg de la vida mutacions potencialment carcinògenes en el nostre cos, però no tots desenvolupem un càncer perquè el nostre sistema immunològic potser aconsegueix detectar i eliminar a temps les cèl·lules 'malignes o premalignes', excepte les que ja han 'après' a fer servir els 'vells trucs de la placenta' per eludir el control immunològic i acaben desenvolupant un càncer i les seves metastasis". En altres paraules, les cèl·lules canceroses no tenen per què inventar *de novo*



Francesc Tresserra, cap del Servei d'Anatomia Patològica i Citologia de Salut de la Dona Dexeus; Miquel H. Bronchud, oncòleg de l'Institut Oncològic Equip Dr. Bellmunt; i Bernat Serra, cap Obstetrícia de Salut de la Dona Dexeus.

mecanismes per escapar-se de la immunovigilància, sinó que en tenen prou amb copiar els programes genètics interns desenvolupats al llarg de milions d'anys durant l'evolució dels mamífers.

Aquestes dades també podrien ajudar a explicar parcialment per què els càncers més agressius en termes d'invasió local i de metastasi se solen

donar en els mamífers i no en altres animals vertebrats o invertebrats o en plantes. "Tot i que els mamífers tenen els sistemes immunològics més sofisticats i potents, també tenen intrínsecament els mecanismes placentaris per desactivar-los de forma fisiològica durant l'embaràs, i de forma patològica durant la carcinogènesi o formació d'un càncer", afegeix Bronchud.

Cartografiem els fragments de VIH inserits a tot el genoma

GM
Barcelona

Un grup d'investigadors del Centre de Regulació Genòmica (CRG) i la Universitat Pompeu Fabra (UPF) han desenvolupat una nova tecnologia que aporta llum sobre la infecció pel VIH i ofereix el primer retrat de l'expressió del VIH en el genoma humà.

Quan el virus del VIH entra en el genoma de la cèl·lula infectada, una part dels virus s'inactiva, quedant latent, i evita que el sistema immunitari el detecti. Així s'escapen de les teràpies i segueixen sent una amenaça per al pacient, ja que en qualsevol moment, es poden despertar i reiniciar el cicle d'infecció espontàniament. Moltes teràpies i medicaments disponibles avui intenten reactivar VIH latent amb l'esperança d'eliminar els virus latents en la població. Malauradament, cap dels tractaments proposats ha demostrat ser eficaç per curar els pacients infectats.



Guillaume Filion, cap del grup d'Arquitectura del Genoma al CRG.

L'ADN forà es troba silenciament en el genoma humà per la cromatina hoste, que és un complex d'ADN i proteïnes que embolica i condensa l'ADN per formar els cromosomes. Hi ha diversos mecanismes que regulen el silenciament de la cromatina i, ara, un equip d'investigadors dirigit per Guillaume Filion, cap del grup d'Arquitectura del Genoma al CRG, ha desenvolupat una tecnologia orientada a conèixer el paper del silenciament de la cromatina en la resposta del VIH latent als fàrmacs que hi ha disponibles actualment.

Nova tecnologia

Tal com es publica a la revista *Nature Structural and Molecular Biology*, els investigadors han desenvolupat una tecnologia anomenada B-HIVE, que els ha permès cartografiar els fragments de VIH inserits a tot el genoma humà i mesurar-ne els seus nivells d'expressió. "Hem identificat amb un codi de barres una població de virus gràcies a un identificador genètic. Amb aquests

'codis de barres', hem estat capaços de relacionar cada virus típic individual amb la seva localització cromosòmica", explica Filion, autor principal d'aquest estudi. Els 'codis de barres genètics' funcionen com els codis de barres en els productes alimentaris dels supermercats: una vegada tenim tots els articles etiquetats, podem identificar cada element amb el seu codi específic. "A més, hem estat capaços de mesurar els seus nivells d'expressió i demostrar que la resposta del VIH a les teràpies de reactivació depèn en part del lloc d'integració en el genoma humà. Per primera vegada, es demostra amb un exemple pràctic la rellevància del context de la cromatina en la lluita contra el VIH", afirma l'investigador.

Amb l'ús d'aquesta nova tecnologia, els investigadors han pogut demostrar que els diferents fàrmacs per a la reactivació del VIH ho fan en diferents llocs del cromosoma. És a dir, aquests fàrmacs són més selectius del què es pensava.