

Descobreixen una nova síndrome genètica que predisposa al càncer

Una nova síndrome causada per mutacions bial·lèliques -aquelles que es produeixen en les dues còpies del gen, procedents del pare i de la mare- en el gen *FANCM* predisposa a l'aparició de tumors i provoca rebuig a la quimioteràpia.

El gen, al contrari del què pensaven els científics, no causa anèmia de Fanconi.

Els investigadors recomanen modificar el seguiment clínic dels pacients amb aquestes mutacions.

Barcelona, 19 de setembre de 2017- Una investigació liderada per Jordi Surrallés, director del Servei de Genètica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, catedràtic del Departament de Genètica i de Microbiologia de la UAB i cap de grup del Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), ha identificat una nova síndrome genètica causada per mutacions en les dues còpies del gen *FANCM* -les anomenades mutacions bial·lèliques-. Els resultats, publicats a *Genetics in Medicine* la revista oficial de l'*American College of Medical Genetics*, del grup *Nature*, suggereixen que aquestes mutacions predisposen a l'aparició precoç de tumors i de toxicitat a la quimioteràpia.

En l'article, el primer signant del qual és l'investigador Massimo Bogliolo, contractat del CIBERER en el grup d'investigació que lidera Jordi Surrallés, s'han analitzat mutacions bial·lèliques en el gen *FANCM* en tres individus. Tot i que el nombre de pacients en aquest tipus d'estudis és sempre baix, en tractar-se de malalties rares, s'ha observat que van desenvolupar càncer d'aparició precoç i toxicitat a la quimioteràpia però no presentaven cap malformació congènita o fenotip hematològic que pogués suggerir que estaven afectats per l'anèmia de Fanconi, malaltia rara que afecta un de cada 100.000 nens. Fins al moment es pensava que el gen *FANCM* estava relacionat amb aquesta malaltia, ja que el 2005 es va observar la mutació bial·lèlica en un pacient d'anèmia de Fanconi.

En un altre article publicat en el mateix volum de la revista, en què han participat investigadors del grup del doctor Surrallés i del grup d'investigació que lidera Javier Benítez al CNIO i al CIBERER, s'ha confirmat que dones amb mutacions bial·lèliques en el gen *FANCM* tampoc desenvolupen anèmia de Fanconi, però sí que presenten un major risc de càncer de mama, toxicitat a la quimioteràpia i fragilitat cromosòmica. Aquest últim article ha estat coordinat per Paolo Peterlongo, de l'Institut d'Oncologia Molecular de Milà (Itàlia) i hi participen diversos hospitals i centres de recerca d'Itàlia, Alemanya, Espanya i Suècia.

"Fins ara es pensava que les mutacions bial·lèliques al gen *FANCM* causaven anèmia de Fanconi, però hem demostrat que no és així, ja que entre els dos treballs reportem 8 pacients

amb aquestes mutacions i cap d'ells té anèmia" afirma Jordi Surrallés. Els pacients, però, presentaven càncer a edats molt primerenques i toxicitat a la quimioteràpia. Per això, davant la nova síndrome, els autors recomanen modificar el seguiment clínic dels pacients amb mutacions bial·lèliques a *FANCM* i prendre precaucions a l'hora d'utilitzar quimioteràpia i tractaments de radiació per la toxicitat aguda que els poden provocar.

Estudi genètic de complementació

Per al treball, els investigadors han dut a terme estudis funcionals de complementació, un tipus d'anàlisi molt important en projectes de seqüenciació massiva en els quals hi ha diversos gens amb mutacions i no està clar quins són els causants de la malaltia. Les cèl·lules del pacient tenen un fenotip clar d'hipersensibilitat química a l'DEB, un agent que danya el DNA (les cèl·lules del pacient no sobreviuen bé a dosis altes de DEB). En canvi, quan es transfereix una còpia sana del gen *FANCM* dins de les cèl·lules del pacient amb l'ajuda d'un virus (mitjançant transducció lentiviral) s'observa com es reverteix aquest fenotip i les cèl·lules es comporten com si fossin sanes (resposta similar a les derivades d'un donant sa). Aquest estudi funcional és la demostració genètica que el gen causant de la malaltia és *FANCM* i, per tant, que les mutacions observades en aquest gen són patogèniques.

Articles de referència:

Massimo Bogliolo, Dominique Bluteau, James Lespinasse, Roser Pujol, Nadia Vasquez, Catherine Dubois d'Enghien, Dominique Stoppa-Lyonnet, Thierry Leblanc, Jean Soulier & Jordi Surrallés. **Biallelic truncating *FANCM* mutations cause early-onset cancer but not Fanconi anemia.** *Genetics in Medicine*. doi: 10.1038/gim.2017.124

<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/gim.2017.124>

Irene Catucci et al. **Individuals with *FANCM* biallelic mutations do not develop Fanconi anemia, but show risk for breast cancer, chemotherapy toxicity and may display chromosome fragility.** *Genetics in Medicine*. doi: 10.1038/gim.2017.123

<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/gim.2017.123>

L'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

L'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau és una institució centenària de serveis de salut de la ciutat de Barcelona i un referent a Catalunya en assistència, docència i recerca.

L'Hospital se centra en les persones i està obert al seu entorn sanitari i a la societat més propera, però també és referent com a centre d'atenció especialitzada terciària i d'alta complexitat en els àmbits nacional i internacional.

Sobre CIBERER

El Centre d'Investigació Biomèdica en Xarxa (CIBER) és un consorci dependent de l'Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Economía, Industria y Competitividad) cofinançat amb Fondos FEDER. El CIBER en la seva Àrea Temàtica de Malalties Rares (CIBERER) és el centre de referència a Espanya en recerca sobre malalties rares. El seu principal objectiu és coordinar i afavorir la investigació bàsica, clínica i epidemiològica, així com potenciar que la recerca que es desenvolupa en els laboratoris arribi al pacient, i doni respostes científiques a les preguntes nascudes de la interacció entre metges i malalts. El CIBERER es compon d'un equip humà de més de 700 professionals i integra 62 grups de recerca. A més, compta amb 20 grups clínics vinculats.

CIBERER va posar en marxa el Programa de Nous Gens en Malalties Rares a 2011. Des de llavors, s'ha consolidat com una de les seves línies estratègiques. A través de projectes col·laboratius s'han descrit dotzenes de nous gens per part dels grups d'aquest centre, contribuint decisivament a la identificació de la causa genètica de moltes malalties rares.

Més informació

Miquel Calvet
CIBERER
625 67 68 81
mcalvet@ciberer.es

Octavi López
Unitat de Comunicació
Universitat Autònoma de Barcelona
Tel. 935813301
Octavi.lopez@uab.cat

Olga Boluda
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
oboluda@santpau.cat
93 553 78 30
[@HospitalSantPau](https://www.instagram.com/HospitalSantPau)