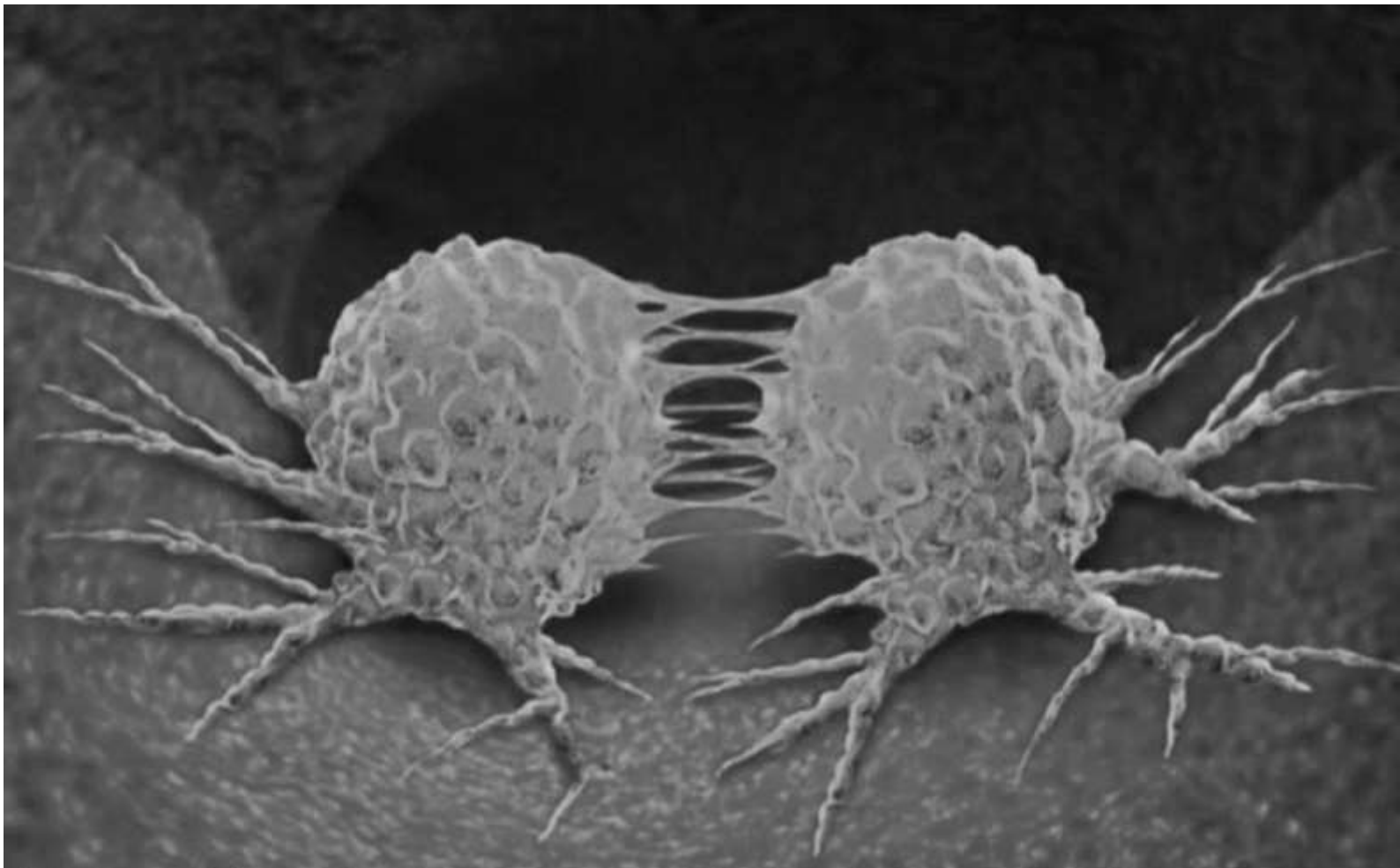


GENAMB

Genètica i Ambient



Lucky Frog

GENEAMB

**Una recerca sobre les diferències en les
característiques genètiques i els factors
ambientals del carcinoma hepatocel·lular entre
poblacions asiàtiques i no asiàtiques**

"Tumors destroy man in a unique and appalling way, as flesh of his own flesh which has somehow been rendered proliferative, rampant, predatory and ungovernable. They are the most concrete and formidable of human maladies, yet despite more than 70 years of experimental study they remain the least understood."

Francis Peyton Rous, tumor virologist, Nobel lecture, 1966

Agraïments

La realització d'aquest treball no hagués estat possible sense l'ajuda de moltes persones i m'agradaria donar-los les gràcies per la seva col·laboració.

A la meva família, per l'ajuda i l'acompanyament durant tota la recerca, gràcies.

A tots aquells metges, investigadors i científics que han compartit i divulgat la informació de les seves recerques i descobertes que tant importants són per als que segueixen investigant en l'àmbit científic, gràcies.

Al Doctor Albert Santamaria-Martínez, qui generosament em va dedicar el seu temps ajudant-me a dirigir l'àmbit teòric de la recerca proporcionant-me una àmplia bibliografia, que ha estat molt important per al meu treball, gràcies.

Als Doctors Josep Maria Llovet i Laura Torrens, qui generosament van dedicar-me el seu temps per a orientar-me en la tria de la meva recerca i per a fer-me partícip del seu estudi/recerca, donant-me l'oportunitat de poder col·laborar-hi treballant amb l'equip de recerca de l'IDIBAPS-Hospital Clínic de Barcelona; i a la Doctora Laura Torrens per a la seva dedicació, també, en tota la part pràctica d'anàlisi de dades del treball, gràcies.

I, especialment, a la meva tutora, la biòloga i antropòloga social [REDACTED], per tota la seva dedicació a l'hora de guiar-me, ajudar-me i animar-me durant la meva recerca, gràcies.

Abstract

Aquest treball de recerca tracta del tipus de càncer de fetge més important i freqüent: el carcinoma hepatocel·lular. L'estudi versa sobre les característiques genètiques i els factors ambientals d'aquesta malaltia respecte a les poblacions asiàtiques i a les poblacions no asiàtiques o occidentals, mitjançant l'estudi de les firmes mutacionals i l'estudi dels virus de l'hepatitis B i C.

L'objectiu principal fou l'anàlisi de 155 mostres o pacients asiàtics i de 189 mostres o pacients occidentals, per tal de determinar les firmes mutacionals involucrades en aquestes mostres i les diferències d'aquestes firmes en totes dues poblacions.

Després de dur a terme l'estudi, he trobat que, respecte a les *COSMIC Mutational Signatures*, trobem diferències en les firmes SBS16, SBS22 i SBS40, i, respecte a les *Environmental Mutational Signatures*, trobem diferències en les firmes "DES_0_938_mM", "S_1_8_DNP_8_uM", "AAII_37_5_uM", "Formaldehyde_120_uM" i "AZD7762_1_625_uM".

Finalment i com era d'esperar, respecte als virus de l'hepatitis B i de l'hepatitis C he trobat que aquest primer es troba amb més freqüència en els mostres asiàtiques mentre que aquest segon es troba amb més freqüència en les mostres no asiàtiques o occidentals.

Este proyecto de investigación trata el tipo de cáncer de hígado más común e importante: el carcinoma hepatocelular. El estudio versa las características genéticas y los factores ambientales de esta enfermedad respecto a las poblaciones asiáticas y a las poblaciones no asiáticas u occidentales mediante el estudio de las firmas mutacionales y, por otro lado, mediante el estudio de los virus de la hepatitis B y C.

El objetivo principal fue el análisis de 155 muestras o pacientes asiáticos i de 189 muestras o pacientes occidentales, para determinar las firmas mutacionales involucradas en estas muestras y las diferencias de estas firmas en las dos poblaciones.

Después de realizar el estudio, he encontrado que, en las *COSMIC Mutational Signatures*, hallamos diferencias en las firmas SBS16, SBS22 y SBS40, y, en las *Environmental Mutational Signatures*, hallamos diferencias en las firmas "DES_0_938_mM", "S_1_8_DNP_8_uM", "AAII_37_5_uM", "Formaldehyde_120_uM" y "AZD7762_1_625_uM".

Por último y como era de esperar, respecto a los virus de la hepatitis B y de la hepatitis C he hallado que el primero se encuentra con mayor frecuencia en las muestras asiáticas mientras que el segundo lo hace en las muestras occidentales.

This research project takes a deep dive into the most common and important type of liver cancer: hepatocellular carcinoma. The study explores the genetic characteristics and the environmental factors of this disease in Asian and non-Asian or Western populations by studying mutational signatures and analyzing hepatitis B and C viruses.

My main focus has been to analyze 155 Asian patients and 189 Western patients to determine the mutational signatures involved in both groups and come up with the differences between these signatures in the two populations.

After conducting the study, I found that in the COSMIC Mutational Signatures, there are differences in the signatures SBS16, SBS22 and SBS40; and in the Environmental Mutational Signatures, there are differences in the signatures "DES_0_938_mM", "S_1_8_DNP_8_uM", "AAII_37_5_uM", "Formaldehyde_120_uM" and "AZD7762_1_625_uM".

Finally, and as expected, regarding hepatitis B and hepatitis C viruses, I found that the former appeared more frequently in Asian samples. In contrast, the latter was found more often in Western models.

Sumari

Introducció personal i objectius del treball	11
MARC TEÒRIC DEL TREBALL	13
1. Aspectes generals del càncer.....	14
1.1 Les cèl·lules canceroses i els tumors	14
1.2 L'origen del càncer	16
1.2.1 L'àcid desoxiribonucleic	17
1.2.2 Gens i proteïnes	18
1.2.3 Síntesi de proteïnes	19
1.2.3.1 La transcripció	19
1.2.3.2 La traducció.....	21
1.2.3.3 El codi genètic.....	23
1.2.4 Les mutacions	23
1.2.4.1 Les mutacions gèniques	24
1.2.4.2 Les mutacions cromosòmiques	27
1.2.4.3 Les mutacions genòmiques.....	28
1.2.5 Els agents mutàgens.....	29
1.2.5.1 Els agents mutàgens físics.....	29
1.2.5.2 Els agents mutàgens químics	30
1.2.6 Mutacions i càncer.....	31
1.3 Gens involucrats en càncer	33
1.3.1 Els oncogens	33
1.3.2 Els gens supressors de tumors	35
1.3.3 Els gens reparadors d'ADN	38
1.4 Els tumors	38
1.4.1 "La capacitat d'invasió" de les cèl·lules tumorals i els microambients	39
1.5 La disseminació del càncer	41
1.6 Tipus de càncer	43
1.6.1 Els carcinomes	43
1.6.2 Els sarcomes	44
1.6.3 Els mielomes	44
1.6.4 Les leucèmies	45
1.6.5 Els limfomes.....	45
1.6.6 Els melanomes	46
1.7 Mortaldat i tractaments.....	46

2. El carcinoma hepatocel·lular	49
2.1 El fetge	49
2.2 Trets generals del carcinoma hepatocel·lular	50
2.3 Principals factors ambientals involucrats en el carcinoma hepatocel·lular	52
2.3.1 L'hepatitis B (HBV)	52
2.3.2 L'hepatitis C (HCV)	53
2.3.3 La cirrosi	54
2.3.4 L'esteatosi hepàtica	55
3. Les firmes mutacionals	56
3.1 Firmes mutacionals COSMIC (<i>COSMIC Mutational Signatures</i>)	57
3.2 Firmes mutacionals ambientals (<i>Environmental Mutational Signatures</i>)	59
3.3 El DMS i el carcinoma hepatocel·lular a Mongòlia	60
MARC PRÀCTIC DEL TREBALL	62
4. Preguntes i hipòtesis del treball	63
4.1 Preguntes de recerca	63
4.2 Hipòtesis de recerca	63
5. Metodologia	65
5.1 Objectius pràctics d'aquesta recerca	65
5.2 Obtenció de les dades de treball	66
5.3 Estudi de les firmes mutacionals	72
5.3.1 Estudi de les <i>COSMIC Mutational Signatures</i>	72
5.3.2 Estudi de les <i>Environmental Mutational Signatures</i>	76
5.4 Estudi de les dades dels pacients que han patit hepatitis B i/o C	76
6. Resultats i discussió dels mateixos.	78
6.1 <i>COSMIC Mutational Signatures</i>	78
6.1.1 SBS16	80
6.1.2 SBS22	81
6.2.3 SBS40	83
6.2 <i>Environmental Mutational Signatures</i>	84
6.2.1 La "DES_0_938_mM"	86
6.2.2 La "S_1_8_DNP_8_uM"	87
6.2.3 La "AAII_37_5_uM"	88
6.2.4 La "Formaldehyde_120_uM"	90
6.2.5 La "AZD7762_1_625_uM"	91
6.2.6 Altres casos a comentar: La "DMS_0_078_mM"	91
6.3 L'afectació de l'hepatitis B i l'hepatitis C	92
6.3.1 L'hepatitis B	93

6.3.2 L'hepatitis C	93
7. Conclusions i noves vies d'investigació	94
8. Referències	96
8.1 Bibliografia	96
8.2 Webgrafia	103
9. Annexos	105
9.1 Annex A: els càncers hereditaris	105
9.2 Annex B: els càncers infantils o pediàtrics	106
9.3 Annex C: la mortaldat del càncer	108
9.4 Annex D: Document Drive amb materials complementaris	109

Introducció personal i objectius del treball

Des d'un primer moment, he estat interessat en realitzar un treball de recerca científic que abastés aspectes relacionats amb la medicina, ja que sempre he tingut clara la meua vocació d'esdevenir metge. Així doncs, vaig decidir fer el meu treball de recerca sobre algun aspecte del càncer, una de les malalties més rellevants i de major afectació a nivell mundial i un dels temes mèdics més investigats actualment.

El càncer és la malaltia que afecta de manera perjudicial a més persones al món, l'any 2018 es van registrar més de 18 milions de persones amb càncer. Tot i que s'han fet grans recerques i descobertes, encara queda molt de camp per investigar, doncs actualment una de cada sis persones mor a conseqüència d'un càncer.

Un dels objectius principals del treball és aprendre i comprendre millor què és el càncer i com funciona, a la vegada que estudiar quines diferències hi ha entre els càncers hereditaris i els que no ho són i si hi ha algun tipus de càncer que estigui provocat per la mutació d'un únic gen.

El càncer és una malaltia extremadament àmplia i complexa, on hi ha molts aspectes sobre els quals investigar; per això, aconsellat per la meua tutora [REDACTED], biòloga i antropòloga social, vaig decidir consultar diversos experts en càncer per a definir millor les possibilitats de recerca.

Vaig consultar primer amb el Doctor Albert Santamaria i Martínez, professor/investigador en càncer, cel·lules mare i microambient tumoral a l'EPFL (École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Suïssa) qui em va aconsellar sobre algunes línies de recerca i oferir una àmplia bibliografia molt interessant per al treball. Després, vaig tenir una reunió amb el Doctor Josep M. Llovet, oncòleg especialitzat en càncer de fetge, director i investigador de l'IBAPS-Hospital Clínic de Barcelona, fundador i director del Programa de càncer de fetge de l'Hospital Mount Sinaí de Nova York i catedràtic d'aquests dos hospitals, i a la Doctora Laura Torrens, investigadora de l'IDIBAPS-Hospital Clínic de Barcelona, qui finalment van ser decisius a l'hora de poder focalitzar el treball de camp d'aquesta recerca. Em van obrir la possibilitat d'incorporar-me a la recerca que està duent a terme l'IDIBAPS-Hospital Clínic de Barcelona, on estan treballant per definir la classificació molecular i immunològica del carcinoma hepatocel·lular, identificar els marcadors moleculars –amb biòpsia líquida- per al diagnòstic precoç, explorar les alteracions genòmiques per inferir la presència de nous

agents genotòxics, identificar els biomarcadors de resposta o de resistència primària a noves teràpies, bàsicament els tractaments immunològics; identificar noves dianes terapèutiques per desregulació del metil·loma; identificar fàrmacs que, combinats, tinguin efectes sinèrgics, i millorar el coneixement dels mecanismes d'origen, progressió i disseminació d'aquests càncers. I dins de tot aquest ampli estudi que duen a terme, em van proposar comparar les característiques genètiques i factors ambientals entre poblacions asiàtiques i poblacions no asiàtiques/occidentals mitjançant l'anàlisi de les diferents firmes mutacionals que afecten els pacients de totes dues regions (i la proporció d'aquesta afectació). D'altra banda, un cop vaig fer la comparativa, amb l'ajut de la Dra. Torrens, vaig analitzar i comparar si els resultats obtinguts eren coherents i si aquests compartien alguna similitud amb factors de risc del carcinoma hepatocel·lular, com ara el virus de la Hepatitis B o C.

Val a dir que la proposta de recerca em va ser proposada per tots dos doctors després que aquests m'expliquessin la seva última recerca sobre el carcinoma hepatocel·lular. Aquesta recerca consisteix en la descoberta d'una nova firma mutacional, relacionada amb el carcinogen dimetil sulfur (DMS), la qual afecta un 25% dels casos de carcinoma hepatocel·lular a Mongòlia, el país amb més incidència d'aquest tipus de càncer.

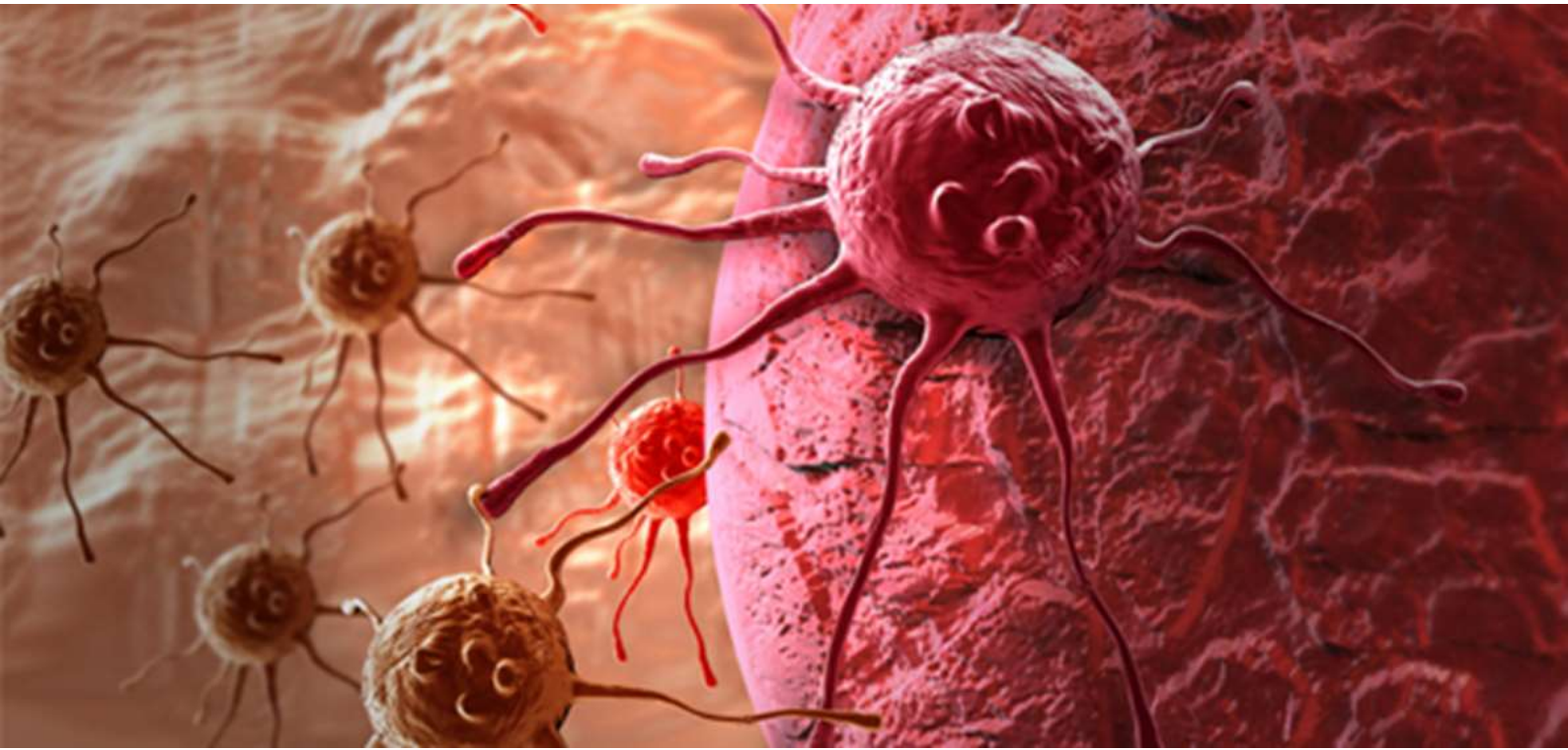
La proposta em va engrescar i motivar ja que podia ser quelcom innovador, interessant i útil per a mi i per al grup de recerca puix que aquest estudi és quelcom novedós. Així doncs vaig decidir de fer el treball de camp proposat pels doctors.

Per tal de realitzar el treball, he tingut l'ajut de la Dra. Torrens, qui em va guiar en els aspectes metodològics per treballar amb les dades i obtenir-ne els resultats adients. I com que a casa no disposava dels programes necessaris per a processar les dades, he tingut el privilegi de treballar amb el grup de recerca de l'IDIBAPS-Hospital Clínic de Barcelona als seus laboratoris els dies 21 i 25 de juny, el 7 de juliol i el 21 d'octubre de l'any 2021, on he pogut treballar amb unes eines específiques juntament amb la Dra. Torrens.

L'objectiu general de la meva recerca és estudiar les diferents característiques genètiques i ambientals entre les persones asiàtiques i les persones occidentals que pateixen carcinoma hepatocel·lular o càncer de fetge, mitjançant l'estudi de les principals firmes mutacionals relacionades amb els principals carcinògens o agents mutàgens que poden provocar aquest tipus de càncer.

Finalment m'agradaria que aquest treball fos la meva primera petita contribució al "món de la medicina" donada la meva clara vocació d'esdevenir metge des de fa molts anys.

MARC TEÒRIC DEL TREBALL



1. Aspectes generals del càncer

En aquest primer apartat del marc teòric, malgrat que el meu treball de recerca estudia una petita part relacionada amb l'origen d'un tipus de càncer en concret, resumeixo els aspectes generals del càncer, és a dir, com funciona, com s'origina, com es forma i com es desenvolupa. Aquesta informació ajudarà a entendre millor l'objectiu i la part pràctica d'aquest treball.

1.1 Les cèl·lules canceroses i els tumors

Sota el terme 'càncer' agrupem un conjunt de malalties relacionades entre elles. El càncer pot aparèixer en qualsevol lloc del cos humà, que està format per trilions de cèl·lules eucariotes¹ les quals, en condicions normals i segons cada tipus cel·lular, poden créixer, desenvolupar-se i dividir-se per formar noves cèl·lules a mesura que el cos humà les necessita.

En l'aparició del càncer, aquest procés de desenvolupament i divisió cel·lular es descontrola ja que les cèl·lules es fan més "anormals"². Així doncs, les cèl·lules velles o malmeses que haurien de morir sobreviuen i, alhora, es poden formar cèl·lules noves quan no són necessàries. Aquestes cèl·lules addicionals, que, a més, es poden dividir i reproduir sense control fins a formar tumors o neoplàsies, s'anomenen cèl·lules canceroses. Un tumor o neoplàsia és, per tant, una massa anormal de teixit que es forma quan les cèl·lules creixen i es divideixen més de l'habitual.

Les cèl·lules canceroses difereixen de les cèl·lules normals de moltes maneres, però un tret diferencial que presenten és precisament que creixen de manera descontrolada i poden tornar-se invasives. En aquest sentit, una diferència important és que les cèl·lules canceroses són menys especialitzades que les cèl·lules normals; és a dir, mentre que les cèl·lules normals maduren en tipus cel·lulars molt diferents amb funcions específiques, les cèl·lules canceroses no ho fan (i això és una de les raons per la qual, al contrari que les cèl·lules normals, les cèl·lules canceroses continuen dividint-se de manera continuada). A més, les cèl·lules canceroses poden "ignorar" els senyals moleculars que normalment "diuen" a les cèl·lules que deixin de dividir-se o que comencin un procés conegut com a

¹ Val a dir que a banda de cèl·lules eucariotes, els éssers humans som holobionts, és a dir, que també estem formats per cèl·lules procariotes.

² Aquest apartat està basat en el següent llibre: Weinberg, R. A. (2014). *The biology of cancer* (2nd ed.). Nova York i Londres: Garland Science.

mort cel·lular programada o apoptosi, el qual utilitza el cos humà per a eliminar les cèl·lules malmeses o que ja no són necessàries.

Les cèl·lules canceroses tenen la capacitat de tenir influència sobre determinades molècules, sobre les cèl·lules normals i sobre els vasos sanguinis que rodegen i alimenten les cèl·lules d'un tumor, una zona coneguda com a microambient³. Per exemple, les cèl·lules canceroses poden induir les cèl·lules normals properes al tumor a què formin vasos sanguinis que subministrin l'oxigen i els nutrients necessaris per al creixement dels tumors. Aquests vasos sanguinis també ajudaran a expulsar els productes de desfeita dels tumors⁴.

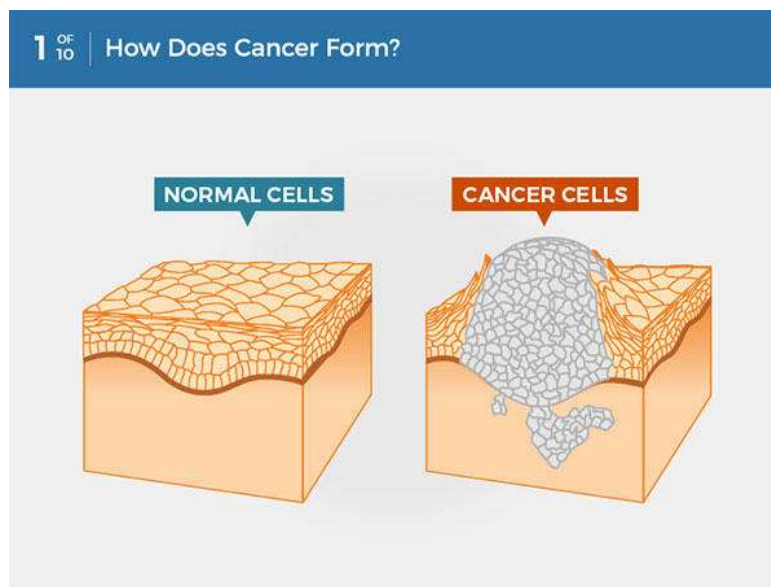


Figura 1: Mostra com es comporten les cèl·lules canceroses sobre els teixits afectats per aquestes.⁵

Les cèl·lules canceroses, amb freqüència, són també capaces d'evadir el sistema immunitari. Malgrat que de manera ordinària el sistema immunitari elimina del cos les cèl·lules malmeses o anormals, algunes cèl·lules canceroses són capaces "d'amagar-se" del sistema immunitari.⁶

Tal com he definit amb anterioritat, un tumor o neoplàsia és una massa anormal de teixit formada per cèl·lules canceroses. Se'n distingeixen dos tipus segons el seu comportament :

³ Binnewies, M., Roberts, E. W., et al. (2018). Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nature Medicine* **24**, 541-550.

⁴ Nishida, N., Yano, H., Nishida, T., Kamura, T., Kojiro, M. (2006). Angiogenesis in Cancer. *Vascular Health and Risk Management* **2**, 213-219.

⁵ Extreta de la pàgina web de "L'institut nacional del càncer": <https://www.cancer.gov/>

⁶ Kaymak, I., Williams, K. S., Cantor, J. R., Jones, R. G. (2021). Immunometabolic Interplay in the Tumor Microenvironment. *Cancer Cell* **19**, 1-10.

tumors malignes i tumors benignes. Els tumors cancerosos són malignes i es poden estendre als teixits propers o els poden envair. A més, al multiplicar-se, algunes cèl·lules canceroses poden desprendre's i moure's a llocs distants del cos per mitjà del sistema circulatori o del sistema limfàtic i formar nous tumors lluny del tumor original. Aquest procés s'anomena metàstasi. Contràriament als tumors malignes, els tumors benignes no s'estenen als teixits pròxims (no els envaeixen) i, generalment, en extirpar-los no tornen a créixer. A diferència de tots els altres tumors benignes, els cerebrals són els únics que poden arribar a ser letals.⁷

1.2 L'origen del càncer

El càncer, tot i que també es pot considerar una malaltia metabòlica⁸, és una malaltia genètica⁹ causada fonamentalment per mutacions i canvis epigenètics en els gens que controlen el funcionament de les nostres cèl·lules, especialment aquells que s'encarreguen del creixement i divisió de les cèl·lules.

Segons el tipus de mutacions tenim dos tipus de càncers, els càncers somàtics¹⁰ o no hereditaris, que representen la gran majoria de càncers, i els càncers hereditaris o síndrome de càncers familiars¹¹, que només representen el 10% dels càncers¹². Aquests primers estan provocats per mutacions adquirides durant la vida d'una persona com a resultat dels errors que ocorren en dividir-se les cèl·lules, o per danys en l'ADN causats per algunes exposicions a compostos que hi ha al medi i que anomenem agents mutàgens: com per exemple les substàncies químiques del fum del tabac, la radiació, o els rajos ultraviolats del sol, entre d'altres, per tant, estan provocats per factors genètics i/o ambientals; contràriament, aquests segons estan provocats per mutacions hereditàries (procedents dels progenitors), és a dir, són purament genètics.

L'aparició del càncer en una persona pot ser fruit d'una combinació única de canvis genètics. A mesura que el tumor continua creixent, poden aparèixer canvis addicionals. Fins i tot dins de cada tumor, cèl·lules diferents poden tenir canvis genètics diferents. En

⁷ Herholz, K., Langen, K., Schiepers, C., Mountz, J. M. (2012). Brain Tumors. *Seminars in Nuclear Medicine* **42**, 356-370.

⁸ Wishart, D. S. (2015). Is Cancer a Genetic Disease or a Metabolic Disease? *EbioMedicine* **2**, 478-479.

⁹ Quan parlem de malaltia genètica ens referim a tot tipus d'afectació al genoma humà, tot i ser produïda per causes ambientals. Ja sigui causada per causes purament genètiques o, com acabem de dir, per causes ambientals.

¹⁰ La meua recerca està basada en aquest tipus de càncer ja que les firmes mutacionals només es poden produir en càncers somàtics o no hereditaris.

¹¹ Vegeu l'apartat: "**10.1 Anex A: els càncers hereditaris**".

¹² Extret de la pàgina web de "American cancer Society": <https://www.cancer.org/>.

general, les cèl·lules canceroses tenen més canvis genètics (mutacions en l'ADN) que les cèl·lules normals. Alguns d'aquests canvis poden no ser causants de càncer, sinó que poden produir-se també com a conseqüència del càncer¹³.

Com acabem d'esmentar anteriorment, tots aquests canvis es produeixen en l'àcid desoxiribonucleic o ADN, del qual en parlarem seguidament de manera breu.

1.2.1 L'àcid desoxiribonucleic

L'àcid desoxiribonucleic o ADN és un polímer que emmagatzema la informació biològica que es transmet de progenitors a descendents. En els éssers humans està format per dues cadenes de nucleòtids complementàries i enrotllades entre si tot formant una estructura de doble hèlix. L'ADN es troba al nucli de les cèl·lules eucariotes generalment, però també en podem trobar als mitocondris i als cloroplasts; en el cas de les cèl·lules procariotes, el trobem al citoplasma.

Com dèiem, l'ADN està format per dues cadenes de nucleòtids enllaçades entre si de manera complementària. Cada nucleòtid està format per una ribosa, un grup fosfat i una base nitrogenada que es complementa amb la base nitrogenada¹⁴ del nucleòtid de l'altra cadena. Les bases nitrogenades de l'ADN poden ser la timina (T), la guanina (G), la citosina (C) i l'adenina (A). Hi ha dos tipus de bases nitrogenades, les púriques (A i G) i les pirimidíniques (T i C). Pel que fa a la direcció de la cadena, si una va de l'extrem 5' al 3', l'altra anirà de l'extrem 3' al 5'. Dins de tota la seqüència de nucleòtids hi trobem seqüències anomenades gens¹⁵ que codifiquen per proteïnes, els quals només formen l'1,5% de tota la seqüència¹⁶.

¹³ Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., Reece, J. B. (2017). *Campbell Biology* (11th ed.). Nova York: Pearson.

¹⁴ Com veurem posteriorment, les bases nitrogenades juguen un paper clau en el càncer.

¹⁵ En parlarem en el proper apartat d'aquests gens.

¹⁶ Piovesan, A., Pelleri, M. C., Antonaros, F., Strippoli, P., Caracausi, M., Vitale, L. (2019). On the length, weight and GC content of the human genome. *BMC Research Notes* **12**, 106-131.

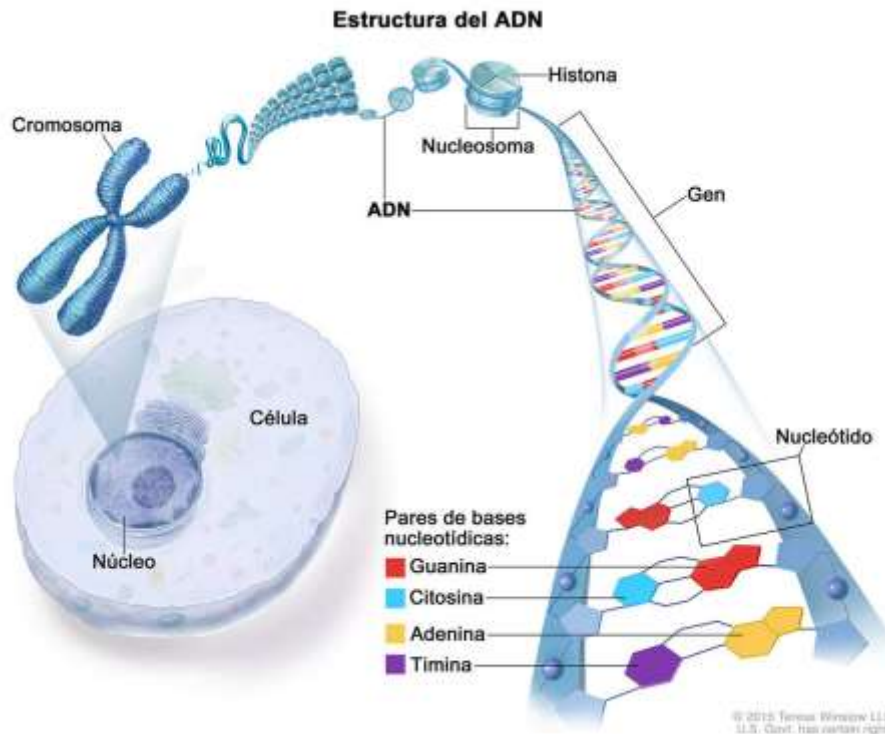


Figura 2: Esquema que mostra com està estructurat l'ADN dins les cèl·lules eucariotes, des de l'estructura dels nucleòtids, els seus components més simples, fins als cromosomes, les estructures més complexes que formen. Cal esmentar que dins les cèl·lules eucariotes, el DNA està empaquetat unit a unes proteïnes anomenades histones.¹⁷

1.2.2 Gens i proteïnes

Un gen és una seqüència de nucleòtids que, estructuralment, és la unitat física bàsica de l'herència; es troba en l'ADN i, per tant, es transmet dels pares a la descendència. Els gens estan disposats, l'un darrere l'altre, en estructures anomenades cromosomes. Un cromosoma conté una única molècula llarga d'ADN, només una part de la qual correspon a gens individuals. Els éssers humans tenen aproximadament 20.300 gens organitzats en els seus cromosomes, que són 46 (23 parells).

Funcionalment, els gens són paquets d'informació que, en general, codifiquen per a una proteïna. Una proteïna és una macromolècula formada per una cadena d'aminoàcids units per enllaços peptídics. És la proteïna i no el gen la que realitza una funció específica al cos: el gen només conté la informació necessària per a fer aquella proteïna. Normalment, cada gen codifica per a una sola proteïna tot i que hi ha gens que ho fan per a diverses proteïnes i també n'hi ha que només codifiquen per molècules d'ARN. Aquestes proteïnes

¹⁷ Extreta de la pàgina web de "L'institut nacional del càncer": <https://www.cancer.gov/>

codificades acostumen a ser enzims, que són proteïnes que actuen com a catalitzadors biològics (biocatalitzadors), fent possibles les reaccions bioquímiques que fan funcionar el cos.



Figura 3: Esquema que mostra el dogma central de la biologia molecular, i que podríem resumir dient : 1gen – 1proteïna.¹⁸

1.2.3 Síntesi de proteïnes

Per passar d'una seqüència d'ADN (gen) a una seqüència d'aminoàcids (proteïna) la cèl·lula realitza dos processos: la transcripció i la traducció.

Tot seguit descriurem com es duen a terme aquests processos a les cèl·lules humanes.¹⁹

1.2.3.1 La transcripció

La transcripció és el pas d'una seqüència de bases nitrogenades d'un gen a una seqüència de bases nitrogenades complementàries pertanyents a un ARN (àcid ribonucleic) que habitualment és ARNm (ARN missatger), però que també pot ser ARNt (ARN de transferència) o ARNr (ARN ribosòmic). Aquest procés es duu a terme al nucli de la cèl·lula eucariota i es divideix en 4 fases:

- **Iniciació.** Abans de cada regió d'ADN que s'ha de transcriure, l'anomenada unitat de transcripció, hi ha una regió que no es transcriu anomenada promotor, on s'hi fixa un enzim, l'ARN polimerasa, i unes proteïnes anomenades factors de transcripció. Tot el conjunt rep el nom de complex d'iniciació de la transcripció.

¹⁸ Extreta de la pàgina web de "HyperPhysics" : <http://hyperphysics.phyastr.gsu.edu/hbasees/hph.html>

¹⁹ Aquests processos no es duen a terme així en totes les cèl·lules.

L'activitat inapropiada dels factors de transcripció ha estat identificada en gairebé tots els tipus de càncers que es coneixen actualment²⁰. Com que aquests factors són essencials per a l'activitat correcta de les cèl·lules, un component erràtic dels mateixos pot tenir efectes desastrosos per a totes les altres parts de la cèl·lula.

- **Allargament.** L'ARN-polimerasa comença a afegir nucleòtids d'ARN en sentit 5'→3', complementaris a la seqüència de nucleòtids de la cadena de DNA a transcriure. Per exemple, si la seqüència d'ADN transcrita fos 3'...TAGCGCT...5', la seqüència d'ARNm seria 5'...AUCGCGA...3'. Cal esmentar, també, que un mateix gen pot ser transcrit per diverses ARN-polimerases al mateix temps.

- **Finalització.** La finalització de la síntesi de l'ARNm es produeix en arribar a una seqüència determinada d'ADN anomenada terminador. Aleshores, l'ARN-polimerasa "es desprèn" de l'ADN i l'ARNm es desenganxa de la cadena d'ADN.

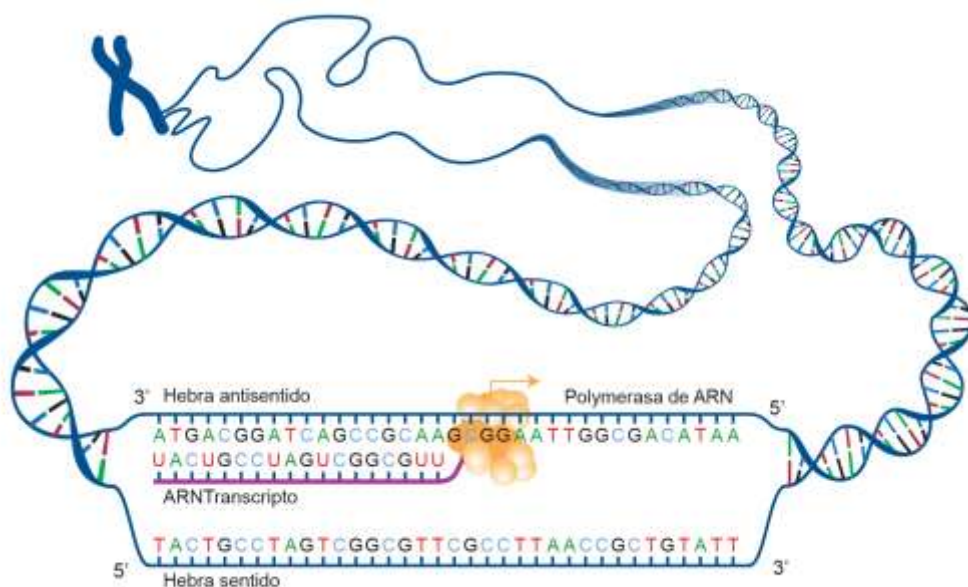


Figura 4: Esquema simplificat que mostra el procés de la transcripció.²¹

- **Maduració.** La maduració és un procés que es produeix al nucli cel·lular i en el qual els introns (segments sense informació codificant) són eliminats de la cadena d'ARNm per l'acció d'un enzim anomenat ribonucleoproteïna petita nuclear (RNPPn). Un cop eliminats

²⁰ Weinberg, R. A. (2014). *The biology of cancer* (2nd ed.). Nova York i Londres: Garland Science.

²¹ Extreta de la pàgina web de "L'institut nacional de la recerca del genoma humà".

els introns, cal "lligar" els exons i la cadena queda únicament formada pels exons o segments amb la informació per a fer proteïnes.

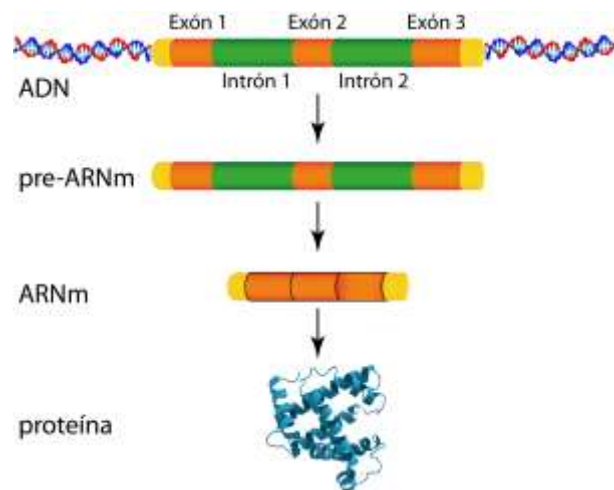


Figura 5: Esquema que mostra el procés de maduració en les cèl·lules eucariotes.²²

1.2.3.2 La traducció

La traducció és el segon procés necessari per a la síntesi proteica que té lloc en totes les cèl·lules dels éssers vius. L'ARNm, després d'haver estat transcrit, passa al citoplasma cel·lular, on es troben els ribosomes, que s'ocuparan de sintetitzar les proteïnes: l'ARNm és reconegut per les subunitats ribosòmiques i el missatge és "llegit" pel ribosoma per a produir una proteïna. La informació que determina la direcció en la qual es formarà la proteïna està continguda en la mateixa seqüència de nucleòtids de l'ARNm. Grups de tres nucleòtids (anomenats codons) són "llegits" pel ribosoma i condueixen a la inserció d'un aminoàcid en particular al polipèptid (proteïna) en formació. La traducció consta de tres parts, de les quals n'explicarem el procés més detalladament:

- **Iniciació.** La iniciació és l'etapa de la traducció on el ribosoma es troba amb l'ARNm i el primer ARNt. Així doncs, per a què es realitzi la traducció es necessiten un ribosoma, format per dues subunitats, una de gran i una de petita, una molècula d'ARNm i un ARNt d'iniciació que transporti el primer aminoàcid de la proteïna, que acostuma a ser la metionina. Aquests tres components units formen l'anomenat complex d'iniciació.

- **Allargament o Elongació.** L'elongació és el procés per mitjà del qual la cadena d'aminoàcids augmenta la seva longitud. En el ribosoma hi destaquen tres parts: la part A, la part P i la part E. La part A és la part receptora de molècules d'ARNt, en la qual s'hi

²² Figura extreta de: <https://naukas.com/2017/12/04/blade-runner-ajuste-alternativo-arn/splicing/>.

troben els codons amb els anticodons (complementaris als codons) de cada molècula diferent d'ARNt. La part P és la part on, per mitjà d'un enllaç peptídic, l'aminoàcid que es trobava unit a l'ARNt passa a formar part de la cadena polipeptídica. Finalment, la part E és la part on la molècula d'ARNt, ja sense l'aminoàcid, "marxa" i, així doncs, el procés es va repetint successivament.

- **Finalització.** La finalització correspon al procés en què finalitza la traducció. Això succeeix quan s'arriba a uns codons d'ARNm anomenats codons de terminació (que són els codons UAA, UAG o AGA), els quals són reconeguts per proteïnes d'alliberació. Aquestes proteïnes trenquen l'enllaç peptídic entre l'últim aminoàcid i l'ARNt terminador. Per tant i conseqüentment, la cadena d'aminoàcids és alliberada del ribosoma, aquesta es va plegant en funció de l'estructura química dels seus aminoàcids i ja pot exercir les funcions que li corresponen. No obstant això, hi ha proteïnes que per a ser completades abans de poder realitzar la seva funció, passen per un altre procés, ja fora del ribosoma, on són modificades o editades²³.

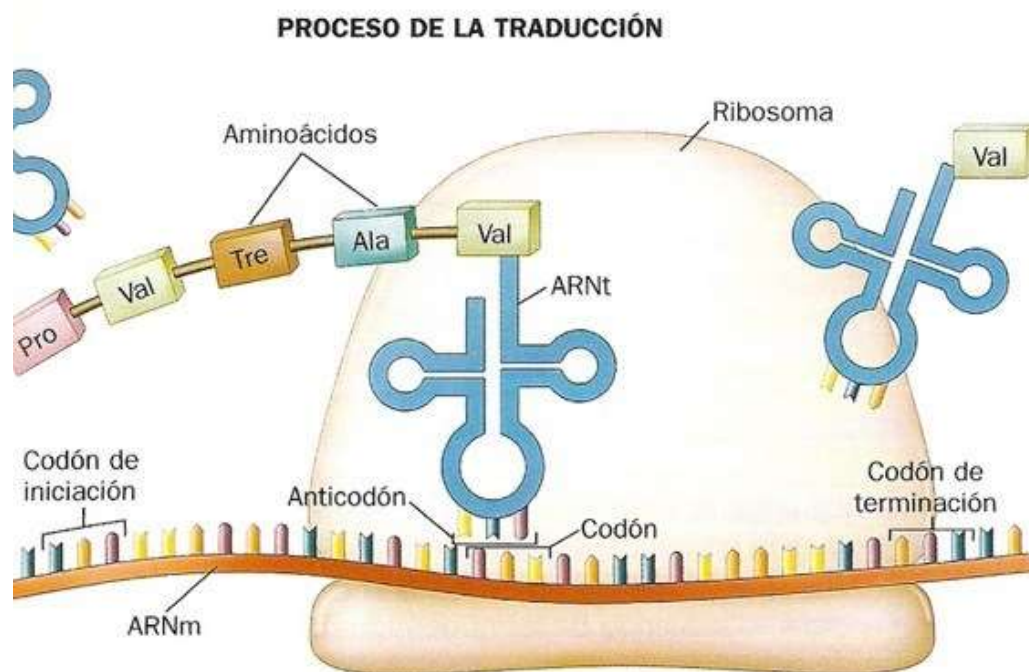


Figura 6: Esquema que mostra el procés de la traducció (noti's la seqüència d'aminoàcids units en la proteïna en formació).²⁴

²³ Aquest procés consisteix en l'addició de grups glicosídics a les proteïnes produïdes, per exemple, per tal de completar-les.

²⁴ Figura extreta de: <https://www.mindomo.com/es/mindmap/sintesis-de-la-proteinas-7a411473c78a4257ab1ae2c123cf6af0>

1.2.3.3 El codi genètic

Com hem vist amb anterioritat, les instruccions per a construir una nova proteïna es troben en els codons de la molècula d'ARNm (i que, per tant, alhora venen determinats per la seqüència de nucleòtids del DNA). Hi ha 61 codons diferents i, tal com hem explicat abans, n'hi ha 3 d'aturada o de terminació i un d'iniciació. El codi genètic és la relació establerta entre els diferents codons i els aminoàcids corresponents.

D'altra banda, cal remarcar que el codi genètic és universal i degenerat o redundat, és a dir, el mateix triplet codifica en diferents espècies per el mateix aminoàcid.

		Segona lletra				
		U	C	A	G	
Primera lletra (extrem 5')	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } Ser UCC } UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA } stop UAG } stop	UGU } Cys UGC } UGA } stop UGG } Trp	Tercera lletra (extrem 3')
	C	CUU } Leu CUC } CUA } CUG }	CCU } Pro CCC } CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } Arg CGC } CGA } CGG }	
	A	AUU } Ile AUC } AUA } Met AUG }	ACU } Thr ACC } ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	
	G	GUU } Val GUC } GUA } GUG }	GCU } Ala GCC } GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } Gly GGC } GGA } GGG }	

Figura 7: S'hi mostra el codi genètic, amb els diferents codons i els seus aminoàcids corresponents.²⁵

1.2.4 Les mutacions

Les mutacions són alteracions atzaroses del material genètic (ADN en el cas de les cèl·lules però també ARN en el cas dels virus). Aquestes mutacions, tot i que poden ser neutres o beneficioses per l'espècie, en l'individu poden implicar deficiències en els processos cel·lulars i poden arribar a ser letals. Poden ser alteracions molt petites, que afecten només a un o uns pocs nucleòtids o poden ser molt grans, la qual cosa pot comportar canvis importants fins i tot en l'estructura i/o el nombre dels cromosomes. En qualsevol dels casos, aquests canvis poden afectar el funcionament de les cèl·lules. Les combinacions de mutacions en gens concrets poden conduir al desenvolupament de càncer.²⁶

²⁵ Extreta de: https://quadradonatural.com/bat2/14_ADN/ADN.php

²⁶ Weinberg, R. A. (2014). *The biology of cancer* (2nd ed.). Nova York i Londres: Garland Science

Recordem que les mutacions poden ser naturals, si apareixen de manera espontània degudes a un mal funcionament en l'ADN durant els processos de duplicació, transcripció i traducció d'aquest, o poden ser mutacions induïdes, si són provocades per radiacions o per determinades substàncies químiques, que anomenem agents mutàgens.

Segons l'extensió del material genètic afectat, es distingeixen tres tipus de mutacions:

1.2.4.1 Les mutacions gèniques

Les mutacions gèniques són alteracions en la seqüència de nucleòtids d'un gen i per això també s'anomenen mutacions puntuals. Segons el tipus d'alteració, poden ser:

- **Mutacions per substitució de bases:** són canvis d'una base per una altra. Com que hi ha dos tipus de bases, com hem esmentat amb anterioritat, es distingeixen dos tipus de substitucions de bases: **les transicions**, que són substitucions d'una purina per una altra purina (G-->A) o d'una pirimidina per una altra pirimidina (C-->T); i **les transversions**, que són substitucions d'una purina per una pirimidina o a l'inrevés (A-->T / T-->C).

Les substitucions provoquen l'alteració d'un únic triplet i, per tant, tret que indiquin un codó d'aturada, o un aminoàcid diferent que formi part del centre actiu de l'enzim²⁷ o que canviïn molt l'estructura terciària de la proteïna i, per tant, el seu funcionament, no solen ser perjudicials. No obstant això, l'acumulació d'aquestes substitucions pot provocar un patró concret de mutacions i, consegüentment, càncer, com veurem posteriorment²⁸.

- **Mutacions per pèrdua o inserció de nucleòtids:** anomenem deleció a la pèrdua d'un nucleòtid, i addició si se'n guanya un. Com que l'ARNm es va traduint en grups de tres nucleòtids, les delecions i les addicions (tret que s'equilibrin entre si) produeixen una alteració important en l'ordre de la lectura de la seqüència de nucleòtids i, per tant, alteren tots el triplets següents.

²⁷ Es tracta de la zona de l'enzim que s'uneix el substrat i on es dona la reacció.

²⁸ Vegeu l'apartat: **3. Les firmes mutacionals.**

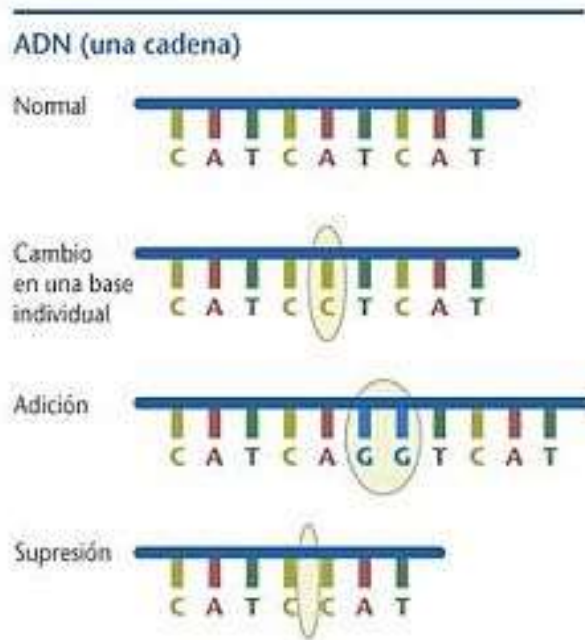


Figura 8: Esquema que mostra els diferents tipus de mutacions gèniques i com aquestes poden afectar al corriment de la seqüència de bases nitrogenades i, per tant, la pauta de "lectura" de l'ADN.²⁹

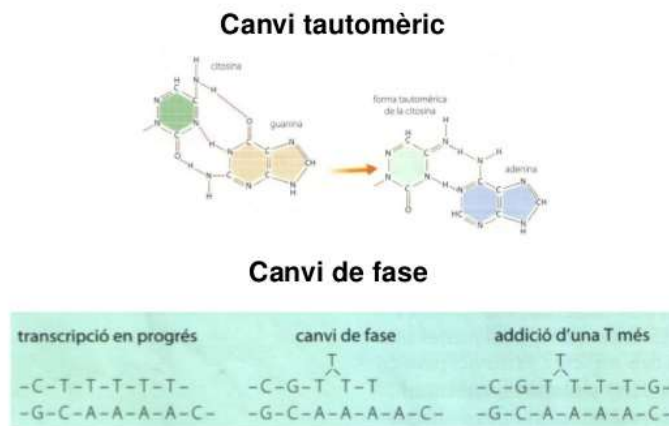
Les mutacions gèniques es poden produir per tres causes: per errors de lectura durant la duplicació de l'ADN, per lesions fortuïtes o per transposicions d'uns segments del gen.

- **Errors de lectura:** poden ocórrer durant la replicació de l'ADN. Poden ser deguts a canvis tautomèrics o a canvis de fase. Els **canvis tautomèrics** són canvis espontanis en els quals es passa d'una forma tautomèrica³⁰ normal a una altra de rara; si això succeeix durant la replicació de l'ADN, implica mutacions ja que canvia la base complementària en la nova cadena d'ADN. D'altra banda, els **canvis de fase** són lliscaments del filament que es forma sobre el filament motlle³¹, de manera que queden bucles quan es tornen a aparellar; el creixement continua i la diferència queda fixada, i així s'origina la mutació.

²⁹ Extreta de: <https://www.slideshare.net/daniribo/67-les-mutacions-gniques>

³⁰ Les formes tautomèriques són formes que assolixen les bases nitrogenades en les quals no hi trobem els grups funcionals corresponents a aquella base nitrogenada.

³¹ Es tracta del filament d'ADN primari o original en el procés de la duplicació d'aquest.



15

Figura 9: Esquema que mostra què són un canvi tautomèric i un canvi de fase.³²

• **Les lesions fortuïtes** són alteracions de l'estructura d'un o d'uns quants nucleòtids i que apareixen de manera natural. Les més freqüents són la **despurinització**, o la pèrdua de purines per ruptures entre els enllaços d'aquestes i les desoxiriboses; la **desaminació** o pèrdua de grups amino a les bases nitrogenades (aquestes, aleshores, s'aparellen amb una base diferent de la normal); i el **dímer de timina**, que és la unió covalent de dos residus de timina adjacents dins d'una molècula d'ADN, sovint causada per l'efecte de la radiació ultraviolada.

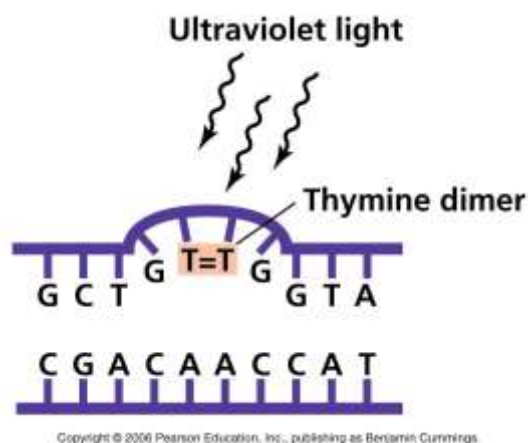


Figura 10: Esquema que mostra la formació d'un dímer de timina.³³

³² Extreta de: <https://es.slideshare.net/oribara/biologia-2n-batxillerat-ud15-alteracions-de-la-informaci-gentica>

³³ Extreta de: https://gl.wikipedia.org/wiki/D%C3%ADmero_de_pirimidina

• **Les transposicions** són canvis de lloc espontanis de determinats segments d'ADN, anomenats **elements genètics transposables**. Aquests poden ser més petits que un gen (seqüències d'inserció) o de l'ordre d'un gen o un grup de gens (els transposons). Les transposicions poden produir mutacions gèniques si l'element transposat se situa dins d'un gen, o mutacions cromosòmiques si passa a un lloc on no hi ha cap gen, tant dins del mateix cromosoma com fins i tot en un altre cromosoma.

1.2.4.2 Les mutacions cromosòmiques

Les mutacions cromosòmiques originen canvis en l'estructura interna dels cromosomes, i n'hi ha de diversos tipus:

• **La deleció** és la pèrdua d'un fragment del cromosoma. Si el fragment conté una gran quantitat de gens, la deleció pot tenir conseqüències patològiques o fins i tot letals (per exemple en la leucèmia limfocítica crònica són característiques les delecions en els cromosomes 11, 13 i 17³⁴).

• **La duplicació** és la repetició d'un segment d'un cromosoma, i pot trobar-se en el mateix cromosoma unint-se a un cromosoma no homòleg, o independitzant-se amb un centròmer³⁵ propi. La duplicació permet augmentar la quantitat de material genètic i, gràcies a mutacions posteriors, pot determinar l'aparició de nous gens durant el procés evolutiu.³⁶

• **La inversió** és el canvi de sentit d'un fragment en el cromosoma. Quan en el segment invertit es troba inclòs el centròmer, s'anomena **inversió pericèntrica**; si no, s'anomena **inversió paracèntrica**. Les inversions no solen ser perjudicials a l'individu però sí per als seus descendents si durant la meiosi es produeix un encreuament³⁷ dins la inversió. Aquest procés pot conduir a una expressió genètica anormal, ja sigui activant un oncogen o desactivant un gen supressor de tumors.³⁸

³⁴ Kiefer, Y., Schulte, C., Tiemann, M., Bullerdiek, J. (2012). Chronic lymphocytic leukemia-associated chromosomal abnormalities and miRNA deregulation. *The Application of Clinical Genetics* **5**, 21-28.

³⁵ És una regió dels cromosomes amb una seqüència d'ADN específica, on contacten les dues cromàtides. El centròmer juga un paper important en la divisió cel·lular.

³⁶ Per a més informació: <https://www.imim.cat/noticias/448/genes-de-novo-%C2%BFcomo-se-originan>

³⁷ Els encreuaments dins les inversions produeixen cromàtides anormals i, consegüentment, una expressió gènica anormal.

³⁸ Jimeno, A., Ugedo, L., Rodríguez, S. (2016) *Biologia 1 Batxillerat*. Barcelona: Santillana.

• La **translocació** és el canvi de posició d'un segment de cromosoma; si es produeix per intercanvi de segments entre un parell de cromosomes no homòlegs, s'anomena **translocació recíproca**. Si tan sols hi ha translocació d'un segment a un altre del mateix cromosoma o d'altres cromosomes, sense reciprocitat, s'anomena **transposició**. Les translocacions no solen perjudicar l'individu que les ha sofert, però sí que ho poden fer a la seva descendència, donat que aquesta pot heretar un cromosoma incomplet o amb duplicacions.

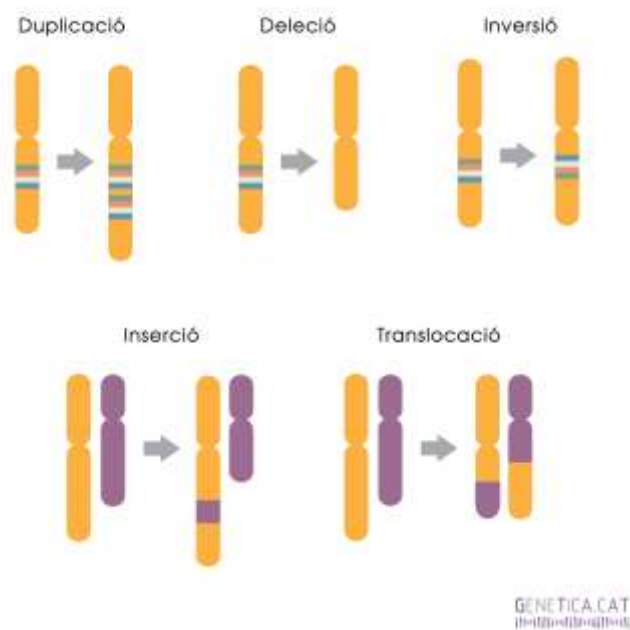


Figura 11: Mostra dels diferents tipus de mutacions cromosòmiques.³⁹

1.2.4.3 Les mutacions genòmiques

Les mutacions genòmiques són alteracions en el nombre de cromosomes propi d'una espècie, i se'n distingeixen dos tipus:

• **L'aneuploidia** és el canvi genètic que implica pèrdua o guany de cromosomes complets i, per tant, l'alteració en el nombre normal d'un o més tipus de cromosomes. A causa de problemes que poden succeir durant el procés de la divisió cel·lular, és possible que els cromosomes duplicats no se separin amb precisió en les cèl·lules filles.⁴⁰

³⁹ Extreta de: <https://genetica.cat/pregunta/que-es-una-mutacio-i-quins-tipus-de-mutacio-existeixen/>

⁴⁰ Un dels exemples més comuns d'afecció aneuploide no relacionada amb el càncer és la síndrome de Down, on hi ha una còpia extra del cromosoma 21 en totes les cèl·lules de l'individu afectat.

L'aneuploidia és una característica comuna de les cèl·lules canceroses. Els éssers humans normalment tenen 46 cromosomes en les seves cèl·lules, però les cèl·lules canceroses solen tenir-ne molts més, a vegades més de 100. La presència de cromosomes addicionals fa que les cèl·lules siguin inestables i altera severament el control de la divisió cel·lular.⁴¹

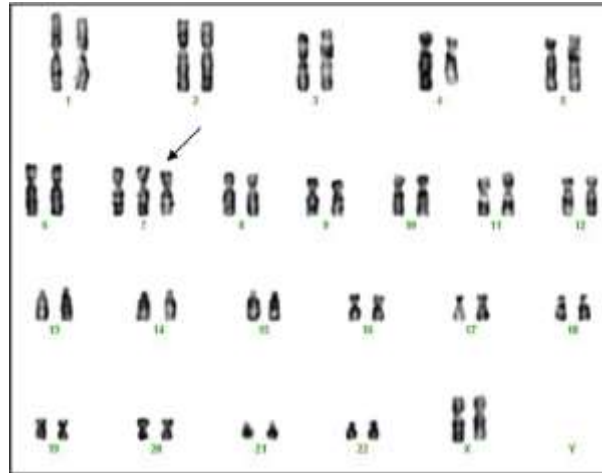


Figura 12: Mostra el cariotip d'una persona amb càncer de colon, on hi podem observar una aneuploidia en el cromosoma 3.⁴²

• **L'euploidia** és l'alteració en el nombre normal de dotacions haploides d'un individu. Inclou la monoploidia (l'existència d'un sol exemplar de cada tipus de cromosoma) i la poliploidia (l'existència de més de dos exemplars de cada tipus de cromosoma). La majoria d'éssers humans que pateixen aquest tipus de mutació genòmica no sobreviuen⁴³; per tant, no són mutacions comunes en el càncer.

1.2.5 Els agents mutàgens

Els agents mutàgens són substàncies, compostos o radiacions capaces d'induir mutacions en les cèl·lules humanes; poden ser agents físics o químics.

1.2.5.1 Els agents mutàgens físics

Inclouen diferents tipus de radiacions i es classifiquen en 2 tipus principals segons els efectes que causen:

⁴¹ Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., Reece, J. B. (2017). *Campbell Biology* (11th ed.). Nova York: Pearson.

⁴² Extreta de: Enriquez, M. L., Cabral, L. K., et al. (2008). Cytogenetic Findings Among Filipinos with Colorectal Carcinoma. *Revista mèdica St. Luke's* **04**, 49-54.

⁴³ Pennetta, F., Lagalla, C., Borini, A. (2018). Embryo morphokinetic characteristics and euploidy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* **30**, 185-196.

- **Les radiacions no ionitzants** són radiacions electromagnètiques molt energètiques, com els coneguts rajos ultraviolats (UV); quan l'ADN les absorbeix en gran quantitat provoquen l'aparició de mutacions gèniques. Poden ser molt perjudicials i, tot i que les veiem implicades en diversos tipus de càncers, tenen una major importància en els melanomes o càncers de pell⁴⁴.

- **Les radiacions ionitzants** són molt més energètiques que les no ionitzants, pròpies de zones amb activitat radioactiva, com són les centrals nuclears, o pròpies també d'algunes zones que han patit algun accident nuclear, i normalment provoquen la pèrdua d'electrons en alguns àtoms de l'ADN, que queden en forma d'ions reactius provocant la ruptura de l'ADN i, per tant, dels cromosomes. Són molt perilloses i poden provocar tot tipus de càncer, a més d'altres malalties⁴⁵.

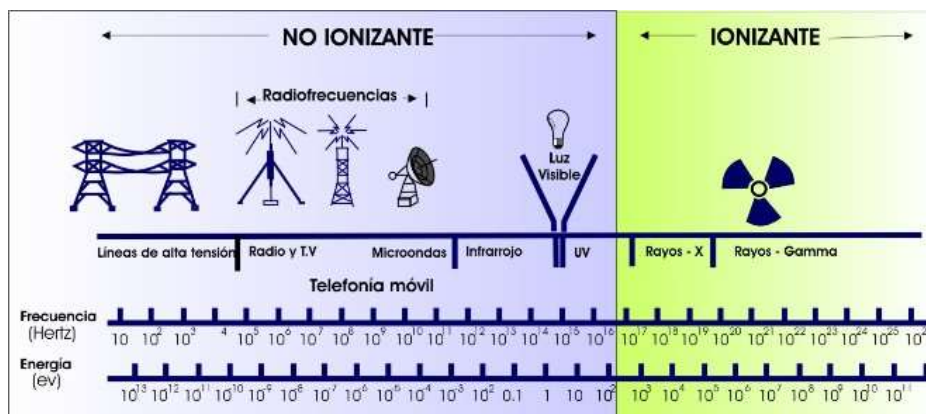


Figura 13: Mostra dels diferents tipus de radiacions segons l'energia i la freqüència que presenten.⁴⁶

1.2.5.2 Els agents mutàgens químics

Són substàncies que reaccionen amb l'ADN i poden provocar principalment tres tipus d'alteracions:

- **Les modificacions de les bases nitrogenades:** són modificacions que produeixen algunes substàncies químiques en les bases nitrogenades, com per exemple la hidroxilamina, que les hi afegeix grups hidroxils.

⁴⁴ Ghiasvand, R., Robsahm, T. E., Green, A. C., et al. (2019). Association of Phenotypic Characteristics and UV Radiation Exposure With Risk of Melanoma on Different Body Sites. *JAMA Dermatology* **155**, 39-49.

⁴⁵ Hauptmann, M., Daniels, R. D., et al. (2020). Epidemiological Studies of Low-Dose Ionizing Radiation and Cancer: Summary Bias Assessment and Meta-Analysis. *JNCI Monographs* **2020**, 188-200.

⁴⁶ Extreta de: <https://www.sensibilidadquimicamultiple.org/2013/08/cem-radiaciones-no-ionizantes-y-salud.html>

• **Les substitucions de bases nitrogenades** són substitucions d'alguna base per una altra d'anàloga. Per exemple, la timina pot ser substituïda pel 5-bromuracil.

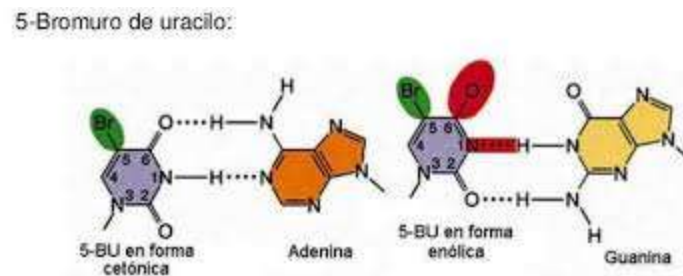


Figura 14: Mostra com el 5-bromouracil substitueix a la timina.⁴⁷

• **Les intercalacions de molècules** són modificacions similars al que succeeix amb les bases enllaçades, com per exemple l'acridina, les quals són capaces d'introduir-se en l'ADN i actuar com a bases nitrogenades. Si aquest ADN s'ha de duplicar, la nova cadena d'ADN pot aparèixer amb insercions i, per tant, amb el consegüent corriment en l'ordre de lectura.

A part dels agents mutàgens vistos anteriorment, també hi ha uns altres agents o factors mutàgens que són els genètics. Hi ha una sèrie de gens, anomenats gens mutadors⁴⁸, que tendeixen a augmentar la freqüència de mutació d'altres gens⁴⁹.

1.2.6 Mutacions i càncer

Els comportaments anormals que mostren les cèl·lules canceroses són el resultat d'una sèrie de mutacions en gens reguladors⁵⁰ clau, dels quals en parlarem posteriorment. Les cèl·lules es tornen progressivament més anormals a mesura que es malmeten més gens. Sovint, els gens danyats són aquells que controlen la reparació de l'ADN, cosa que fa que les cèl·lules siguin encara més susceptibles de patir un desordre genètic.

Les mutacions en gens reguladors clau (gens supressors de tumors i oncogens), com dèiem, alteren el comportament de les cèl·lules i poden conduir potencialment al creixement desregulat que s'observa en el càncer.

⁴⁷ Extreta de: <https://dspace.ups.edu.ec/bitstream/123456789/9410/1/UPS-QT07131.pdf>

⁴⁸ Són gens capaços de desplaçar-se per l'ADN i provocar possibles mutacions en altres gens.

⁴⁹ Diaz-Uriarte, R., (2017). OncoSimulR: genetic simulation with arbitrary epistasis and mutator genes in asexual populations. *Bioinformatics* **33**, 1898-1899.

⁵⁰ Són els anomenats gens supressors de tumors, oncogens i gens reparadors d'ADN.

Per a gairebé tots els tipus de càncer estudiats actualment, sembla que la transició d'una cèl·lula normal i sana a una cèl·lula cancerosa és una progressió esglaonada que requereix molts canvis genètics que se sumen per a crear la cèl·lula cancerosa⁵¹. Com explicarem seguidament, aquesta és una de les raons per les quals el càncer és molt més freqüent en persones grans.

Per a generar una cèl·lula cancerosa, han d'ocórrer una sèrie de mutacions en la mateixa cèl·lula. Atès que la probabilitat que qualsevol gen muti és molt baixa, d'un 10% aproximadament⁵², és lògic que la possibilitat que ocorrin diverses mutacions diferents en la mateixa cèl·lula és realment molt poc probable. Per aquesta raó, malgrat tenir casos de càncers infantil o pediàtrics⁵³, els quals només representen el 0,08% del total de càncers⁵⁴, és molt més freqüent l'aparició del càncer en persones grans, degut a què les cèl·lules d'un cos de 70 anys han tingut més temps per a acumular els canvis necessaris per a formar cèl·lules canceroses.

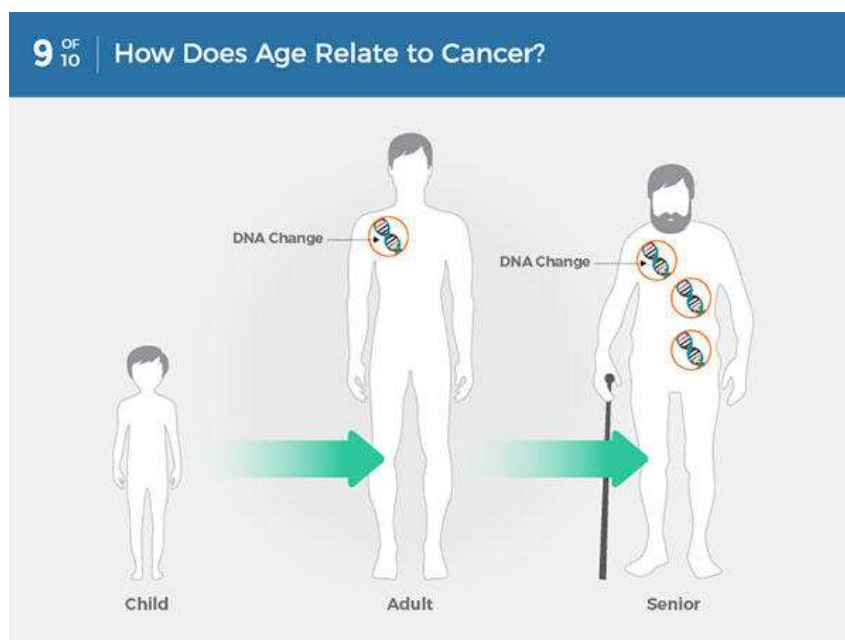


Figura 15: Il·lustració esquemàtica del dany acumulat en el genoma d'una persona, en forma de mutacions, segons l'edat que aquesta tingui.⁵⁵

⁵¹ Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., Reece, J. B. (2017). *Campbell Biology* (11th ed.). Nova York: Pearson.

⁵² Supek, F., Lehner, B. (2015). Differential DNA mismatch repair underlies mutation rate variation across the human genome. *Nature* 521, 81–84.

⁵³ Per a més informació, vegeu l'apartat: "**10.2 Els càncers infantils o pediàtrics**".

⁵⁴ Extret de la pàgina web de "L'associació americana contra el càncer": <https://beta.asco.org/>

⁵⁵ Extreta de la pàgina web de "L'institut nacional del càncer": <https://www.cancer.gov/>

1.3 Gens involucrats en càncer

Com hem esmentat anteriorment, recordem que actualment es coneixen aproximadament uns 20.300 gens humans, dels quals hi ha alguns que semblen ser particularment importants en la prevenció, desenvolupament i/o progressió del càncer, ja que s'han detectat mutacions en aquests gens en molts tipus de càncers.

Aquest conjunt de gens implicats en el càncer es divideix en tres grans grups segons la funció que realitzen dins la cèl·lula: els oncogens, els gens supressors de tumors i els gens reparadors de l'ADN.

Els protooncogens codifiquen per a proteïnes que acceleren el creixement i divisió cel·lular normals. No obstant això, quan aquests gens s'alteren de certes maneres o són més actius d'allò normal, poden convertir-se en gens causants de càncer o oncogens, en permetre a les cèl·lules que creixin i es divideixin massa ràpid.

Els gens supressors de tumors també controlen el creixement i la divisió cel·lular, però ho fan de manera diferent: regulen la divisió i mort cel·lular.

Els gens reparadors de l'ADN es dediquen a arreglar un ADN danyat.

Les cèl·lules amb mutacions en aquests tipus de gens tendeixen a formar mutacions addicionals en altres gens^{56,57}. Juntes, aquestes mutacions poden causar que les cèl·lules es tornin canceroses.

1.3.1 Els oncogens

Els protooncogens són gens que normalment ajuden a les cèl·lules a créixer. Quan un protooncogen muta o hi ha massa còpies d'aquest, es converteix en un oncogen, el qual pot activar-se permanentment quan no hauria de fer-ho. Quan això succeeix, la cèl·lula creix de manera descontrolada, i pot ser un dels motius de l'aparició del càncer.

⁵⁶Wang, L.H., Wu, C. F., Rajasekaran, N., Shin, Y., K. (2018). Loss of Tumor Suppressor Gene Function in Human Cancer. *Revista Cellular Physiology and Biochemistry* **51**, 2647–2693.

⁵⁷ Weinberg, R. A. (2014). *The biology of cancer* (2nd ed.). Nova York i Londres: Garland Science.

Per comprendre millor el funcionament dels protooncogenes i dels oncogenes, pot ser útil pensar en una cèl·lula com si fos un cotxe. Per a què avanci de manera correcta, hi ha un sistema que acciona i regula la seva velocitat. Podríem dir que un protooncogen funcionaria com l'accelerador d'un cotxe, ajudant a la cèl·lula a créixer i dividir-se. L'oncogen, en canvi, és com un accelerador espatllat, que en el cas del cotxe faria que aquest perdés el control i en el cas del cos fa que la cèl·lula es divideixi sense control.

Protooncogen	Funció biològica
Abl	Tirosiquinasa que controla la dinàmica del citoesquelet.
Bcl2	Senescència i mort cel·lular.
C-erbB2	Receptor de membrana per a EGF
C-myc (c, l y n), c-myb, c-fos, c-jun	Factors de transcripció (proteïnes nuclears)
Sos i grb	Molècules que transfereixen grups funcionals d'una molècula a una altra.
Raf	Serrin – Treoninquinasa (senyal mutagènica ⁵⁸)
Ras (h i K)	GTP- asas (senyal mutagènica)
RAR	Receptor Nuclear per a l'àcid retinoic, que és un metabòlit de la vitamina A.
Src	Tirosiquinasa de molècules transductores de senyals.
Trk	Tirosiquinasa de receptors de membrana
Sis	Receptor de PDGF

Taula 1: Els principals protooncogenes (noms abreviats) i la seva funció biològica, és a dir, la funció biològica que realitzen les proteïnes que produeixen.⁵⁹

Malgrat que alguns casos de càncer són causats per mutacions heretades en protooncogenes que fan que l'oncogen s'activi, la majoria de les mutacions causants de càncer que afecten els oncogenes són adquirides i no heretades⁶⁰. En general, els oncogenes s'activen per:

- **Reordenaments cromosòmics:** canvis en els cromosomes que posen un gen al costat d'un altre, la qual cosa permet que un gen activi l'altre. Si aquest altre està involucrat en el creixement cel·lular i és un protooncogen, aleshores la cèl·lula començarà a reproduir-se de manera descontrolada, cosa que pot provocar l'aparició d'una neoplàsia.

⁵⁸ Hawkins, C. J., Miles, M. A. (2021). Mutagenic Consequences of Sublethal Cell Death Signaling. *Molecular Sciences* **22**, 44-61.

⁵⁹ Font: Jameson, J. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., Loscalzo, J. (2019). *Harrison. Principios de Medicina Interna* (20va ed.). Alabama: McGraw-Hill Education.

⁶⁰ Chial, H. (2008). Proto-oncogenes to Oncogenes to Cancer. *Nature Education* **01**, 33-38.

- **Duplicació de gens:** tenir còpies addicionals d'un gen, la qual cosa pot portar al fet que produeixi massa quantitat d'una determinada proteïna i això, si es tracta d'un gen que produeix qualsevol proteïna que ajudi a la cèl·lula a reproduir-se, també pot provocar l'aparició d'una neoplàsia.

1.3.2 Els gens supressors de tumors

Tal com hem esmentat amb anterioritat, els gens supressors de tumors són gens normals que alenteixen la divisió cel·lular o indiquen a les cèl·lules quan han de morir, un procés conegut com a 'apoptosi' o mort cel·lular programada. Quan els gens supressors de tumors no funcionen correctament, les cèl·lules també creixen de manera descontrolada, la qual cosa pot provocar l'aparició i desenvolupament de càncer.

Seguint l'exemple del cotxe, el gen supressor de tumors actuaria com el pedal de fre, impedit que el cotxe acceleri massa i, en el cas del cos, que la cèl·lula es divideixi massa ràpid. Quan el gen pateix alguna mutació, aquest deixa de funcionar de manera adequada i la divisió cel·lular pot descontrolar-se.

Una diferència important entre els oncogens i els gens supressors de tumors és que els oncogens són el resultat de l'activació ('encesa') dels protooncogens, però els gens supressors de tumors causen càncer quan estan inactivats ('apagats').

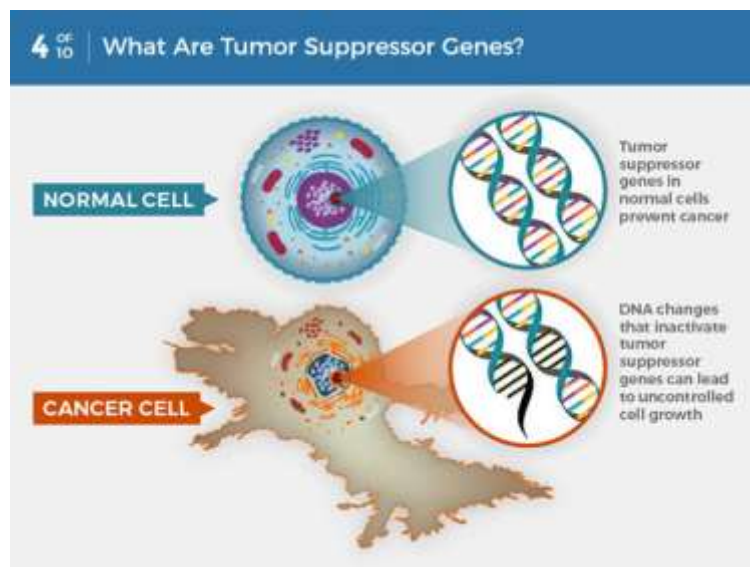


Figura 16: Mostra els efectes dels canvis en un gen supressor de tumors.⁶¹

⁶¹ Extreta de la pàgina web de "L'institut nacional del càncer": <https://www.cancer.gov/>

Tot i això, han aparegut alguns casos d'anomalies heretades en gens supressors de tumors en alguns síndromes familiars de càncer. Són la causa que certs tipus de càncer siguin hereditaris. Per exemple, quan trobem mutacions hereditàries o germinals ens els gen BRCA1 i BRCA2, augmenta el risc a desenvolupar càncers de mama o d'ovaris en dones, i de mama o de pròstata (hereditari) en homes⁶². No obstant això, en la majoria de casos les mutacions dels gens supressors de tumors són adquirides o somàtiques, no heretades o germinals.

Hi ha un gen supressor de tumors, anomenat gen TP53, que codifica per a la proteïna P53, que realitza una funció crucial per a la cèl·lula, per això, en més del 50% dels càncers coneguts actualment s'ha trobat aquest gen afectat (mutat)⁶³. La proteïna P53 té com a funció determinar si paga la pena reparar els danys en l'ADN, o si la cèl·lula ha de prosseguir amb l'apoptosi. Per això també se l'anomena el 'guardià del genoma'.

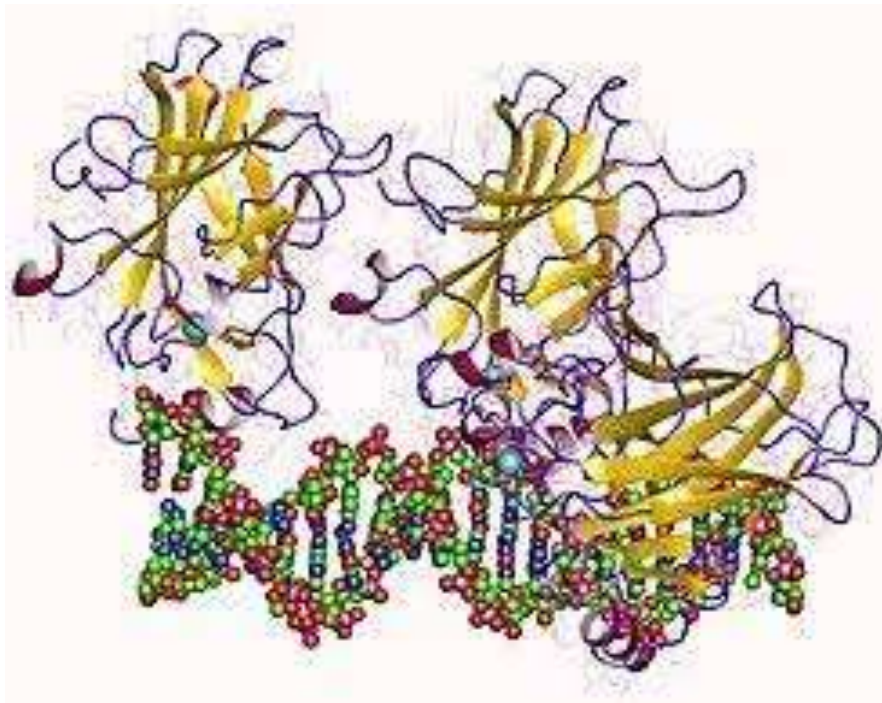


Figura 17: Esquema que mostra una representació en 3D l'estructuraterciària de la proteïnaP53.⁶⁴

⁶² Petrucelli, N., Daly, M. B., Pal, T. (2016). BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *GeneReviews* **06**, 23-72.

⁶³ Ha estat extret de l'*American Society of Clinical Oncology*, el novembre de 2021.

⁶⁴ Extreta de la pàgina web de "Wikipedia": <https://es.wikipedia.org/wiki/P53>

Gens supressors de tumors	Localització dels seus productes	Implicació biològica
APC	Proteïnes del citoplasma	Involucrat en càncer de colon y estómac.
DPC4	Proteïnes del citoplasma	Codifica per a una molècula d'una ruta de senyalització que inhibeix la divisió cel·lular. Involucrat en càncer pancreàtic.
NF-1	Proteïnes del citoplasma	Codifica per a una proteïna que inhibeix una proteïna (Ras) estimulatòria. Involucrat en neurofibroma i feocromocitoma (càncers del sistema nerviós perifèric) i leucèmia mieloide.
NF-2	Proteïnes del citoplasma	Involucrat en meningioma i apendimoma (càncers de cervell) i schwannomes (afecta la beina que envolta los nervis perifèrics).
RB	Proteïnes del nucli	Codifica per a la proteïna pRB, una de les principals controladores del cicle cel·lular. Involucrat en el retinoblastoma i càncers de os, bufeta, cèl·lules petites de pulmó i càncer de mama.
P53	Proteïnes del nucli	Codifica per a la proteïna p53, la qual pot aturar la divisió cel·lular i induir a les cèl·lules anormals a realitzar la apoptosis. Està involucrat en una gran quantitat de càncers.
WT1	Proteïnes del nucli	Involucrat en el tumor de Wilm del ronyó.
MTS1	Proteïnes del nucli	Codifica per a la proteïna p16, un component del rellotge del cicle cel·lular. Involucrat en un ampli rang de càncers.
BRCA1	Proteïnes amb una localització cel·lular no definida	Involucrat en càncers de mama i ovari.
BRCA2	Proteïnes amb una localització cel·lular no definida	Involucrat en càncers de mama.
VHL	Proteïnes amb una localització cel·lular no definida	Involucrat en càncers de cèl·lules renals.

Taula 2: Mostra d'alguns dels principals gens supressors de tumors amb la localització cel·lular de les proteïnes que aquests produeixen i la seva implicació biològica.^{65, 66}

⁶⁵ Font: Jameson, J. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., Loscalzo, J. (2019). *Harrison. Principios de Medicina Interna* (20va ed.). Alabama: McGraw-Hill Education.

⁶⁶ Vegeu l'apartat: **1.6 Tipus de càncers.**

1.3.3 Els gens reparadors d'ADN

Com hem esmentat amb anterioritat, els gens reparadors d'ADN s'encarreguen de reparar l'ADN danyat, per tant, s'encarreguen de produir les proteïnes amb funció de reparar els errors produïts durant el processos de la duplicació, transcripció i traducció de l'ADN.

Molts d'aquests gens també funcionen alhora com a gens supressors de tumors, com és el cas dels gens BRCA1, BRCA2, i p53 o TP53⁶⁷.

Si una persona té un gen reparador d'ADN danyat, és a dir, mutat, els errors produïts en l'ADN no són reparats i es converteixen en mutacions. Així doncs, posteriorment, aquestes mutacions poden esdevenir factors de risc genètics si afecten a un protooncogen o a un gen supressor de tumors.

1.4 Els tumors

Un cop les cèl·lules han mutat i s'han transformat en cèl·lules canceroses, tal i com hem explicat prèviament, aquestes poden dividir-se i reproduir-se sense control fins a formar masses de teixit anormals anomenades tumors o neoplàsies. Per a poder formar un tumor, les cèl·lules canceroses han de realitzar un procés conegut com a **creixent tumoral** o proliferació de cèl·lules tumorals, el qual té les següents característiques:

- És un procés accelerat, això és degut a l'augment de la divisió cel·lular que, com hem vist anteriorment, és característic de les cèl·lules canceroses. Aquest augment fa que les cèl·lules tumorals es trobin en cicle cel·lular de manera contínua i, per tant, hi hagi un excés de proliferació cel·lular.
- És un procés descontrolat ja que, com dèiem, les cèl·lules canceroses no són influenciades ni pels factors de creixement ni per altres estímuls externs.
- És un procés autònom atès que la divisió cel·lular de les cèl·lules canceroses és independent i no està coordinada amb les divisions cel·lulars de la resta de cèl·lules del seu entorn.

⁶⁷ Wood, R. D., Mitchell, M., Sgouros, J., Lindahl, T. (2001). Human DNA Repair Genes. *Science* **291**, 1284-1289.

· És un procés que escapa al sistema immunitari, el qual pot reconèixer a les cèl·lules tumorals o canceroses com a pròpies. A banda d'això, els tumors també poden utilitzar el sistema immunitari per seguir creixent. Per exemple, amb l'ajuda d'algunes cèl·lules del sistema immunitari que impedeixen de manera ordinària una resposta immunitària descontrolada, les cèl·lules canceroses poden tornar-se poc immunogèniques⁶⁸ i aconseguir que el sistema immunitari no les destrueixi⁶⁹.

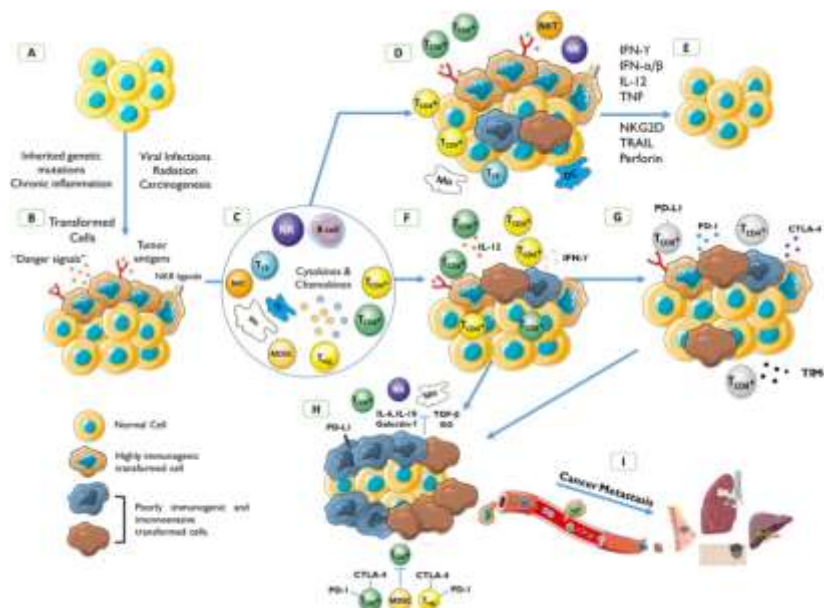


Figura 18: Esquema que representa com les cèl·lules canceroses "s'escapen" del sistema immunitari de manera que aquest no les reconeix.⁷⁰

· És un procés que inhibeix els processos de mort cel·lular ja que, com hem vist abans quan parlàvem de la proteïna P53, les cèl·lules tumorals o canceroses mai no entren en apoptosi o mort cel·lular programada.

1.4.1 "La capacitat d'invasió" de les cèl·lules tumorals i els microambients

Les cèl·lules canceroses o tumorals tenen la capacitat d'infiltrar-se o penetrar en els teixits normals i en els vasos sanguinis, i envair-los. Aquesta capacitat s'anomena d'**invasió**. Conseqüentment i amb freqüència, però no en tots els casos, aquestes cèl·lules poden produir metastasi.

⁶⁸ Les cèl·lules immunogèniques són aquelles que quan moren provoquen una resposta immunitària.

⁶⁹ Janssen, L. M., Ramsay, E. E., Logsdon, C. D., Overwijk, W. (2017). The immune system in cancer metastasis: friend or foe? *BMJ Journals* **5**, 1-14.

⁷⁰ Mendes, F., Domingues, C., et al. (2016). The role of immune system exhaustion on cancer cell escape and anti-tumor immune induction after irradiation. *Science* **1865**, 168-175.

La invasió produïda per aquestes cèl·lules no és deguda solament a la pressió del creixement tumoral, sinó que també és deguda a característiques fenotípiques que adquireixen les cèl·lules canceroses o els tumors sobre les molècules del seu entorn, en la zona anomenada **microambient**. Les cèl·lules canceroses o tumorals produeixen diferents processos que caracteritzen aquests microambients, els quals són:

- **L'angiogènesi o neovascularització**, que és la capacitat de formar nous vasos sanguinis, propers als tumors, mitjançant la secreció de factors de creixement com el factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGF)⁷¹. Els nous vasos són indispensables per a la nutrició de les cèl·lules tumorals i per a poder metastatitzar.

- **L'adherència**, que és l'ancoratge de les cèl·lules tumorals mitjançant l'adquisició de receptors específics a la membrana basal⁷² i a la matriu extracel·lular⁷³. Aquests receptors són per a integrines, molècules d'adhesió cel·lular i cadherines⁷⁴.

- **La proteòlisi**, que és la destrucció de la membrana basal i de la matriu cel·lular mitjançant la secreció d'enzims (com les col·lagenases, que destrueixen el col·lagen) i així poder obrir-se camí entre aquestes estructures.

- **La mobilitat**, que és la migració o locomoció de les cèl·lules canceroses o tumorals a través de la matriu cel·lular per a poder accedir o arribar a un vas sanguini o limfàtic, introduir-se dins d'aquest vas, ser transportades pel corrent sanguini o limfàtic fins a capil·lars distants, extravasar-se o abandonar aquests vasos i migrar a una certa distància per iniciar la formació d'un nou tumor (metàstasi).

⁷¹ El factor de creixement de l'endoteli vascular és una proteïna senyalitzadora implicada en la vasculogènesi i l'angiogènesi.

⁷² La membrana basal és una fina capa de fibres que envolta els epitelis per sota i que pot ser de gruix variable.

⁷³ La matriu extracel·lular és un producte de secreció de les cèl·lules que s'acumula més enllà de la membrana plasmàtica.

⁷⁴ Les cadherines són una classe de proteïnes transmembrana que tenen implicació en l'adhesió de les cèl·lules.

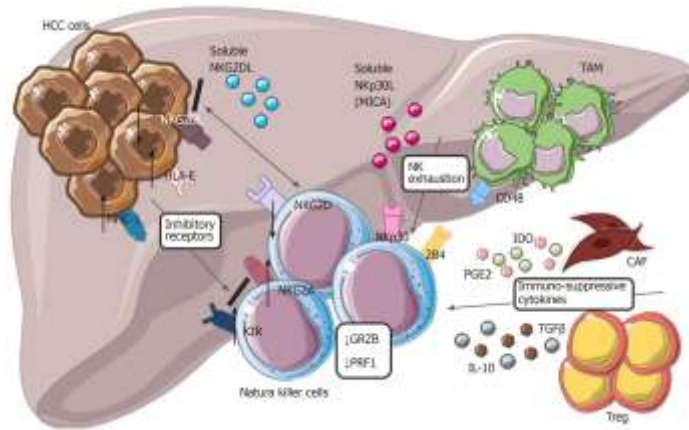


Figura 19: Esquema que representa el microambient tumoral d'un càncer de fetge primari.⁷⁵

1.5 La disseminació del càncer

Un càncer que s'ha disseminat des del lloc d'origen a altres parts del cos s'anomena **càncer metastàtic**.

La metastasi, per tant, és un procés en el qual les cèl·lules canceroses se separen del lloc on es van originar inicialment (càncer primari), i es desplacen a través del sistema circulatori o del sistema limfàtic, formant nous tumors (tumors metastàtics) en altres parts del cos. El tumor metastàtic és del mateix tipus de càncer que el tumor primari, amb el mateix nom i el mateix tipus de cèl·lules. Per exemple, el càncer de mama que es dissemina als pulmons i forma un tumor metastàtic, l'anomenarem càncer de mama metastàtic i no càncer de pulmó.

Les cèl·lules del càncer metastàtic tenen en general el mateix aspecte que les cèl·lules del càncer original. A més, les cèl·lules del càncer metastàtic i les cèl·lules del càncer original tenen d'ordinari algunes característiques moleculars en comú, com la presència de canvis específics, en forma de mutacions, en els cromosomes⁷⁶.

El càncer pot disseminar-se a gairebé totes les parts del cos. No obstant això, alguns tipus de càncer tendeixen a disseminar-se a determinades parts del cos. Per exemple^{77, 78}:

⁷⁵ Extreta de: Polidoro, M. A., Mikulak, J., Cazzetta, V., Lleo, A., Mavilio, D., Torzilli, G., Donadon, M. (2020). Tumor microenvironment in primary liver tumors: A challenging role of natural killer cells. *World J. Gastroenterol* **26**, 4900-4918.

⁷⁶ Ganesh, K., Massagué, J. (2021). Targeting metastatic cancer. *Nature Medicine* **27**, 34-44.

⁷⁷ Seyfried, T. N., Huysentruyt, L. C. (2013). On the Origin of Cancer Metastasis. *Critical Reviews in Oncogenesis* **18**, 43-73.

⁷⁸ Mehta, K. S., Mahajan, V. K., et al. (2012). Metastatic Basal Cell Carcinoma: A Biological Continuum of Basal Cell Carcinoma. *Case Rep Dermatol Medicine* **6**, 157-187.

- El càncer de mama tendeix a disseminar-se als ossos, al fetge, als pulmons, a la paret toràcica i al cervell.
- El càncer de pulmó tendeix a disseminar-se al cervell, els ossos, el fetge i les glàndules suprarenals.
- El càncer de pròstata tendeix a disseminar-se als ossos.
- El càncer rectal i de còlon tendeix a disseminar-se al fetge i als pulmons.

Finalment, cal remarcar que els tumors metastàtics poden causar un greu mal al funcionament del cos, i la majoria de la gent que mor per càncer mor per malaltia metastàtica.

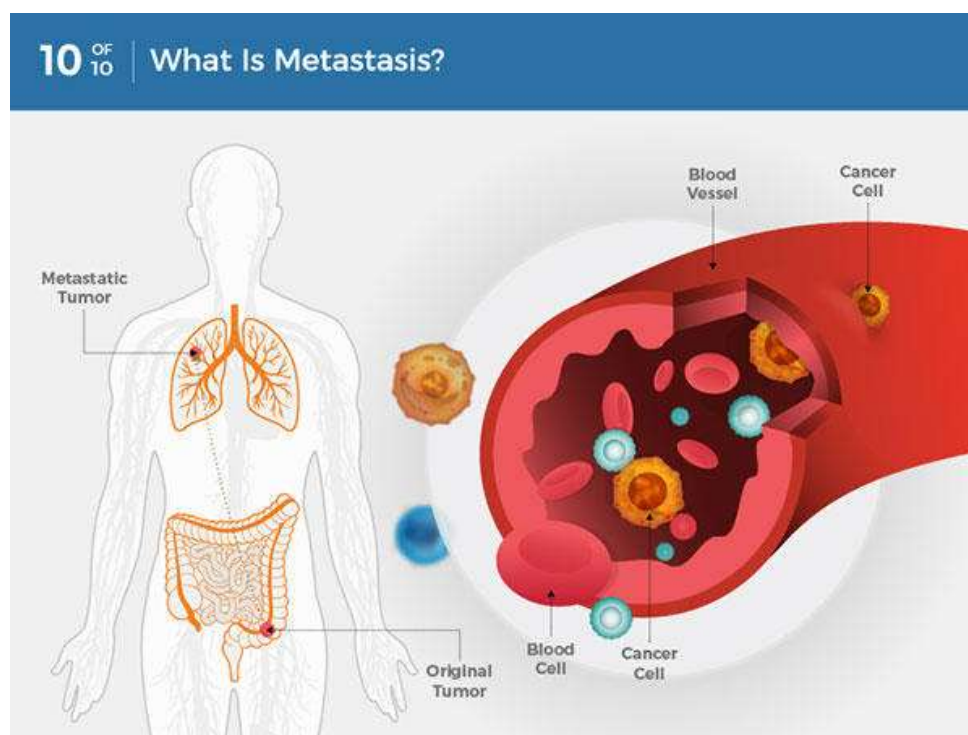


Figura 20: Mostra el procés de la metastasi (en un càncer de còlon).⁷⁹

⁷⁹ Extreta de la pàgina web de "L'institut nacional del càncer": <https://www.cancer.gov/>

1.6 Tipus de càncer

Actualment es coneixen més de 200 tipus de càncers, cadascun dels quals s'origina en una determinada zona del cos humà. No obstant això, aquests més de 200 càncers diferents es poden classificar en diferents grups segons el tipus de teixit afectat.

Cal remarcar, però, que dins d'aquesta classificació no hi trobem ni els tumors cerebrals ni els tumors de medul·la espinal, els quals formarien altres tipus de càncer que no agrupem en la classificació següent.

1.6.1 Els carcinomes

Els carcinomes són els tipus més comuns de càncer. Es formen en les cèl·lules epitelials, que són les cèl·lules que cobreixen les superfícies internes i externes del cos. Hi ha molts tipus de cèl·lules epitelials en el nostre cos, en concret 11 tipus diferents.⁸⁰

Els carcinomes que comencen en diferents tipus de cèl·lules epitelials tenen noms específics:

L'adenocarcinoma és un càncer que es forma en les cèl·lules epitelials que produeixen fluids o mucositat. Els teixits amb aquesta mena de cèl·lules epitelials s'anomenen de vegades teixits glandulars. La majoria dels càncers de pit, de còlon i de pròstata són adenocarcinomes.

El **carcinoma de cèl·lules basals** és un càncer que comença en la capa més baixa o basal (en la base) de l'epidermis, la qual és la capa exterior de la pell d'una persona (es tracta dels càncers de pell).

El **carcinoma de cèl·lules escatoses**⁸¹ és un càncer que es forma en les cèl·lules escatoses, les quals són cèl·lules epitelials que estan sota la superfície exterior de la pell o que revesteixen també molts altres òrgans, com l'estómac, els intestins, els pulmons, la bufeta urinària i els ronyons. Els carcinomes de cèl·lules escatoses algunes vegades es diuen carcinomes epidermoides.

El **carcinoma de cèl·lules de transició** és un càncer que es forma en una mena de teixit epitelial anomenat epiteli de transició o ureotèlic. Aquest teixit, el qual està format per moltes capes de cèl·lules epitelials que poden fer-se més grans o més petites, es troba en

⁸⁰ Mescher, A. L. (2013). *Junquiera's Basic Histology* (13th ed.). New York: McGraw-Hill Education.

⁸¹ Les cèl·lules escatoses es veuen planes, com a escates de peixos, quan es veuen al microscopi.

el revestiment de la bufeta, dels urèters i en part dels ronyons (pelvis renal), i en alguns altres òrgans. Alguns càncers de bufeta, dels urèters i dels ronyons són carcinomes de cèl·lules de transició.

1.6.2 Els sarcomes

Els sarcomes són uns tipus de càncer que s'originen en els ossos o en els teixits tous del nostre cos com els músculs, els cartílags, el greix, els vasos sanguinis i limfàtics, els teixits fibrosos i els teixits conjuntius.⁸²

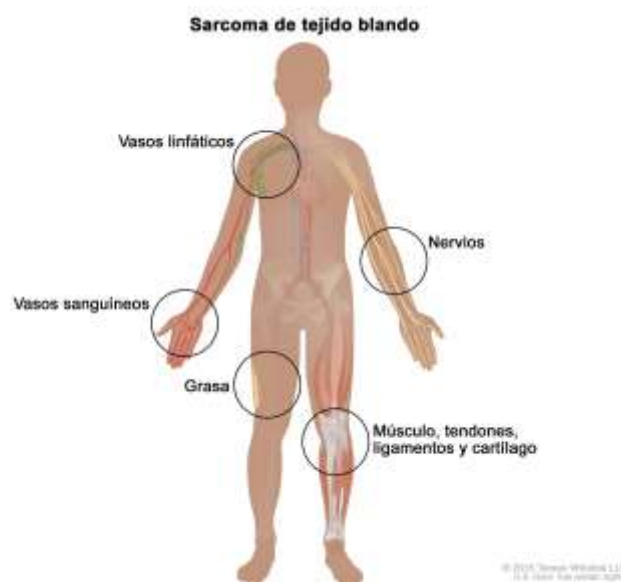


Figura 21: Il·lustració que mostra els diferents teixits on es poden formar sarcomes.⁸³

1.6.3 Els mielomes

Els mielomes són un tipus de càncer que s'origina en les cèl·lules plasmàtiques de la medul·la. Les cèl·lules plasmàtiques estan estretament relacionades amb el sistema immunitari ja que s'encarreguen de produir diversos tipus d'anticossos com a resposta a infeccions. Els mielomes són, per tant, un tipus de càncer de sang.⁸⁴

⁸² Burningham, Z., Hashibe, M., Spector, L., Schiffman, J. D. (2012). The Epidemiology of Sarcoma. *BMC Medicine* **2**, 14-16.

⁸³ Extreta de la pàgina web de "L'institut nacional del càncer": <https://www.cancer.gov/>

⁸⁴ Boyd, K. D., Pawlyn, C., Morgan, G. J., Davies, F. E. (2012). Understanding the molecular biology of myeloma and its therapeutic implications. *Expert Review of Hematology* **5**, 603-617.

1.6.4 Les leucèmies

Les leucèmies són els càncers que s'originen en les cèl·lules sanguínies de la medul·la òssia. Aquests càncers, a diferència de molts altres tipus de càncers, no formen tumors sòlids. En comptes d'això, un gran nombre de glòbuls blancs anormals o cancerígens (cèl·lules leucèmiques i blastòcits leucèmics) s'acumulen a la sang i a la medul·la òssia i desplacen als glòbuls blancs normals o no cancerígens de la sang. Les leucèmies acostumen a ser bastant perjudicials ja que un augment de cèl·lules sanguínies cancerígenes porta a un descens en la concentració de cèl·lules normals de la sang, cosa que pot fer que el cos porti amb dificultat oxigen als teixits, que no controli les hemorràgies o que no pugui combatre les infeccions.⁸⁵

Hi ha quatre tipus de leucèmia comuns, els quals s'agrupen segons la velocitat a la qual empitjora la malaltia (aguda o crònica) i del tipus de glòbul on s'origina el càncer (linfoblàstica o mieloide).

1.6.5 Els limfomes

El limfoma és un tipus de càncer que s'origina als limfòcits (cèl·lules T o cèl·lules B). Aquests cèl·lules són glòbuls blancs, la funció dels quals és immunològica; per tant, formen part del sistema immunitari. En els limfomes, els limfòcits anormals o cancerígens i s'acumulen en els ganglis limfàtics i en els vasos limfàtics, així com en altres òrgans del cos.

Hi ha dos tipus principals de limfomes:

- **Limfomes de Hodgkin:** Aquests tipus de limfomes produeixen en les persones que pateixen aquestes malalties un tipus de limfòcits anormals anomenats cèl·lules de Reed-Sternberg. Aquestes cèl·lules es formen, en general, a partir de limfòcits B.⁸⁶
- **Limfomes que no són de Hodgkin:** Aquests tipus de limfomes s'originen en els limfòcits, poden créixer amb molta rapidesa o amb una certa lentitud i es poden formar a partir de cèl·lules B o de cèl·lules T.

⁸⁵ Döhner, H., Weisdorf, D. J., Bloomfield, C. D. (2015). Acute Myeloid Leukemia. *The New England Journal of Medicine* **373**, 1136-1152.

⁸⁶ Küppers, R. (2009). The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nature* **9**, 15-27.

1.6.6 Els melanomes

Els melanomes són un tipus de càncer que s'originen en un tipus de cèl·lules anomenades melanòcits, que són les cèl·lules encarregades de produir la melanina, el pigment que dona color a la pell. Així doncs, la majoria dels melanomes es formen a les capes de la pell, tot i que també ho poden fer en alguns teixits pigmentats, com és el cas del teixit ocular.⁸⁷

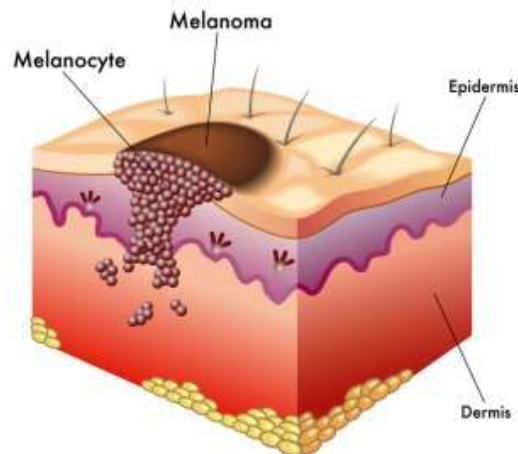


Figura 22: Esquema que mostra la formació d'un melanoma a partir de melanòcits cancerosos.⁸⁸

1.7 Mortaldat i tractaments

Avui en dia, malauradament, el càncer és la malaltia que causa més víctimes mortals, essent la segona causa que ocasiona més morts del món, després de les cardiopaties isquèmiques, provocant, segons l'OMS⁸⁹, unes 10 milions de víctimes mortals cada any (aproximadament, una de cada sis persones en el món mor de càncer).^{90,91}

D'altra banda, els tractaments contra el càncer més comuns són els que involucren cirurgia, medicaments i radiació. Normalment, més d'un tipus de tractament és utilitzat per a curar un mateix càncer, en funció del tipus i de l'etapa d'aquest.

Un dels principals tipus de tractament és la cirurgia, la qual s'utilitza per a extirpar el tumor. Habitualment, els metges acostumen a extirpar al complet la part del cos afectada pel càncer, no obstant això, els metges també poden extirpar només alguna part del teixit afectat. Per exemple, en el cas del càncer de mama, és possible que s'extirpi part del pit

⁸⁷ Miller, A. J., Mihm, M. C. (2006). Melanoma. *The New England Journal of Medicine* **355**, 51-65.

⁸⁸ Figura extreta de la pàgina web: <https://www.medicalindependent.ie/treating-actinic-keratosis-and-bowens-disease-can-help-prevent-skin-cancer/>

⁸⁹ Sigles de l'Organització Mundial de la Salut.

⁹⁰ Dades extretes de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

⁹¹ Per a més informació sobre la mortaldat del càncer vegeu l'apartat: "**10.3 La mortaldat del càncer**".

o tot el pit, en el cas de càncer de pròstata, també és possible que s'extirpi part de la glàndula prostàtica o tota la glàndula prostàtica. Tot i això, la cirurgia no és útil per a tots els tipus de càncer. Per exemple, els tipus de càncer relacionats amb el sistema sanguini és millor tractar-los amb medicaments pel fet que aquests no formen tumors sòlids que pugui ser extirpats.

Endemés, diversos medicaments són utilitzats majoritàriament per a combatre les cèl·lules canceroses o per a frenar el seu creixement, impedit que aquestes continuïn reproduint-se. Alguns d'aquests medicaments es poden administrar per via intravenosa (mitjançant una injecció en una vena), mentre que d'altres consisteixen de píndoles que es poden prendre per via oral. Cada medicament funciona de manera diferent i a vegades s'utilitza un o més medicaments conjuntament per al tractament d'un sol càncer.

Els diferents tipus de tractaments que impliquen medicació usats contra el càncer són:

- La quimioteràpia és un tractament que consisteix en l'ús de fàrmacs per tal que aquests evitin la divisió de les cèl·lules de la zona afectada pel tumor.
- La teràpia dirigida és un tractament similar a la quimioteràpia però, en aquest cas, els fàrmacs només destrueixen les cèl·lules canceroses i no les normals.
- La immunoteràpia és un tractament que consisteix en l'estimulació de les defenses naturals del cos humà per a què aquestes destrueixin el càncer.
- La teràpia hormonal és un tractament que consisteix en alentir o parar el desenvolupament del càncer mitjançant la destrucció de les hormones⁹² que l'ajuden a créixer.

Finalment, la radioteràpia és un altre tipus de tractament que també s'utilitza per a eradicar o disminuir el creixement de les cèl·lules canceroses. La radioteràpia pot ser utilitzada sola o també pot ser utilitzada juntament amb cirurgia o amb quimioteràpia, segons sigui convenient. La radioteràpia seria un tractament similar al de sotmetre's a una radiografia. Algunes vegades es pot administrar implantant en l'àrea cancerosa un compost que actua com a "llavor" que alliberarà radiació en aquella zona afectada.

⁹² Les hormones, tot i ser beneficioses per l'organisme, poden esdevenir agents cancerígens, com és el cas dels estrògens.

Aquests tipus de tractaments, normalment, s'utilitzen per a combatre el càncer i intentar curar al pacient. No obstant això, en alguns càncers, els quals acostumen a ser metastàtics, aquests tractaments poden ajudar a perllongar les vides d'algunes persones que pateixen aquests tipus de càncers ja que, en general, l'objectiu principal dels tractaments per a càncer metastàtic és controlar el creixement del càncer o alleujar els símptomes que causa.

2. El carcinoma hepatocel·lular

En aquesta recerca, tal i com hem esmentat amb anterioritat, parlarem en concret d'un tipus de càncer de fetge, el carcinoma hepatocel·lular, que s'origina en les cèl·lules del fetge anomenades hepatòcits. Aquest és la forma més comuna de càncer de fetge: aproximadament un 90% dels càncers de fetge són carcinomes hepatocel·lulars⁹⁵. Per a poder comprendre millor aquest tipus de càncer, primer cal explicar de manera breu què és el fetge i el seu funcionament.

2.1 El fetge

El fetge és l'òrgan intern més voluminós del cos humà. Es troba situat a la part superior dreta de la cavitat abdominal i es divideix en dos lòbuls o seccions.

El fetge està compost principalment per unes cèl·lules anomenades hepatòcits. També té altres tipus de cèl·lules, incloent-hi les cèl·lules que revesteixen els seus vasos sanguinis i les cèl·lules que revesteixen els conductes biliars, que porten bilis des del fetge fins a la vesícula biliar o directament als intestins.

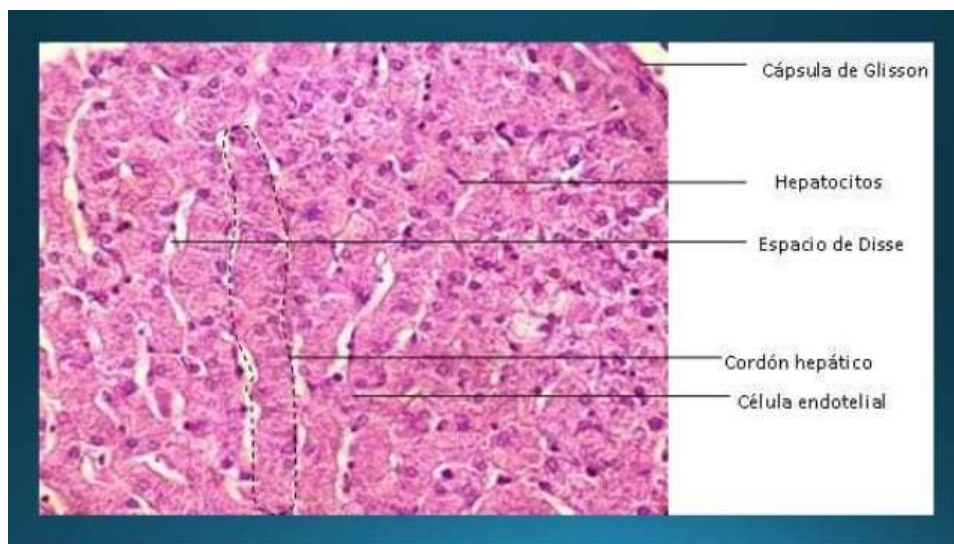


Figura 23: Imatge que representa un tall histològic de fetge sa.

⁹⁵ Llovet, J. M., Torrens, L., *et al.* Molecular Characterization of Hepatocellular Carcinoma in Mongolia Delinates Unique Genomic Features. *Article en revisió.*

El càncer de fetge és la quarta causa de mortalitat relacionada amb el càncer, és a dir, és el quart tipus de càncer que provoca més morts atès que no és possible sobreviure sense el fetge, ja que aquest òrgan realitza funcions essencials en l'organisme. Aquestes són algunes de les principals funcions que duu a terme el fetge:

- Descompon i emmagatzema molts dels nutrients que l'intestí absorbeix i que el cos necessita per a funcionar. Alguns nutrients han de ser transformats (ser metabolitzats) en el fetge abans de ser utilitzats com a font d'energia o per a crear i reparar teixits.
- Produueix la majoria dels factors de coagulació que eviten la desagnació massiva quan els vasos sanguinis es danyen.
- Segrega bilis als intestins per a ajudar a absorbir els nutrients (especialment greixos).
- Descompon alcohol, medicaments i també desfetes tòxiques de la sang, que després sortiran del cos a través de l'orina i les femtes.

Els diferents tipus de cèl·lules del fetge poden formar diversos tipus de tumors malignes i benignes. Aquests tumors tenen causes diferents, es tracten de maneres diferents i tenen un pronòstic diferent⁹⁶. Nosaltres, tal i com acabem d'explicar, només tractarem el càncer en què es veuen afectats els hepatòcits: el carcinoma hepatocel·lular.

2.2 Trets generals del carcinoma hepatocel·lular

El carcinoma hepatocel·lular, tal i com hem esmentat, és la forma més comuna del càncer de fetge, englobant el 90% dels casos de càncer de fetge. Actualment, es diagnostiquen uns 800.000 casos de càncer de fetge anuals però s'estima que, al 2025, aquesta xifra superi el milió.⁹⁷

El fet de patir hepatitis B o hepatitis C, fetge gras o esteatosi hepàtica, o ingerir una quantitat excessiva d'alcohol augmenta el risc de desenvolupar aquest tipus de carcinoma, especialment en persones amb cirrosi hepàtica, que a grans trets provoca la formació de grans i greus cicatrius al fetge.

⁹⁶ Llovet, J. M., Montal, R., Sia, D., Finn, R. S. (2018). Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nature Clinical Oncology* **15**, 599-616.

⁹⁷ Extreta de: Llovet, J. M., Kelley, R. K., et al. (2021). Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers* **7**, 1-28.

Els principals símptomes que presenta una persona amb carcinoma hepatocel·lular són dolor abdominal, pèrdua de pes i la presència d'una gran massa tumoral en la part superior dreta de l'abdomen.

Com veurem posteriorment, en certes zones d'Àfrica i, sobretot, en l'Àsia Oriental, el carcinoma hepatocel·lular o hepatocarcinoma és més freqüent que en zones d'occident (com podrien ser els Estats Units d'Amèrica) i constitueix una causa freqüent de mort: el 8.2% de les persones que pateixen aquest tipus de càncer no sobreviuen⁹⁸. En aquestes àrees, existeixen molts casos d'hepatitis crònica per virus B (hepatitis B). La presència d'aquest virus en l'organisme multiplica el risc que aquest pateixi un hepatocarcinoma; de fet, en el 50% dels casos mundials de carcinoma hepatocel·lular, aproximadament, aquest virus s'hi veu involucrat⁹⁹. L'hepatitis B, a més, també pot causar cirrosi, tot i que el carcinoma hepatocel·lular pot aparèixer tant si es desenvolupa la cirrosi com si no ho fa. D'altra banda, la cirrosi causada per l'hepatitis C crònica, pel fetge gras o per un consum excessiu d'alcohol també augmenta el risc de patir aquest càncer.

Un altre factor que pot provocar aquest tipus de càncer és l'hemocromatosi, que es tracta d'un trastorn hereditari que provoca que el cos absorbeixi massa ferro, el qual pot acumular-se en el teixits del fetge i malmetre'l.

A més, el carcinoma hepatocel·lular a vegades es produeix per l'exposició a carcinògens o agents mutàgens. Per exemple, en moltes regions de l'Àsia oriental i subtropicals, en les quals dèiem que l'hepatocarcinoma és molt freqüent, els aliments estan sovint contaminats amb uns compostos carcinògens anomenats aflatoxines, que són produïts per certs tipus de fongs¹⁰⁰; si s'ingereixen aliments contaminats per aquests tipus de fongs, aquests poden produir aflatoxines dins el nostre organisme.

D'altra banda, a Amèrica del Nord, Europa i altres zones geogràfiques occidentals en les quals el carcinoma hepatocel·lular és menys comú, la causa més freqüent de l'aparició d'aquest és l'hepatitis C crònica (hepatitis C). No obstant això, la cirrosi (tot i que generalment està estretament relacionada amb l'hepatitis C crònica), el fetge gras o el consum crònic d'alcohol també poden provocar carcinoma hepatocel·lular en aquestes zones occidentals.

⁹⁸ Bray, F., et al. (2018). GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer Journal for Clinicians* **68**, 394-424.

⁹⁹ Extreta de: Llovet, J. M., Kelley, R. K., et al. (2021). Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers* **7**, 1-28.

¹⁰⁰ Són produïts, principalment, per els *Aspergillus flavus* i els *Aspergillus parasiticus*.

Tot seguit veurem amb molt més detall els factors ambientals que poden provocar el carcinoma hepatocel·lular.

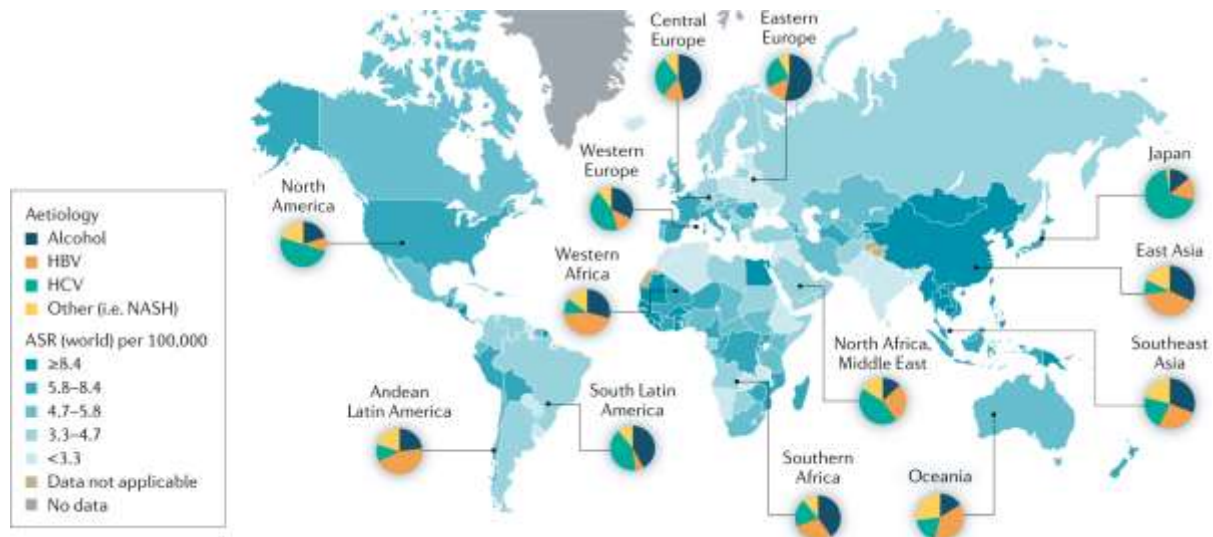


Figura 24: Mapa que mostra l'afectació dels diferents factors de risc en el carcinoma hepatocel·lular segons les diferents regions del món.¹⁰¹

2.3 Principals factors ambientals involucrats en el carcinoma hepatocel·lular

Tal i com acabem d'explicar de manera resumida, hi ha diversos factors ambientals i carcinògens o agents mutàgens que es veuen involucrats en l'aparició del carcinoma hepatocel·lular. No obstant això, a continuació explicarem els més rellevants que, a més, estan relacionats amb altres afectacions al fetge.

2.3.1 L'hepatitis B (HBV)

L'hepatitis B és una malaltia infecciosa causada pel virus de l'hepatitis B (HBV) que afecta al fetge; es tracta d'un tipus d'hepatitis vírica. Aquest virus pot provocar tant una infecció aguda com una infecció crònica.

Les persones que s'infecten al llarg de la seva vida, acostumen a patir una infecció aguda, la qual, generalment, no presenta símptomes durant l'inici de la infecció; no obstant això,

¹⁰¹ Extreta de: Llovet, J. M., Kelley, R. K., *et al.* (2021). Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers* **7**, 1-28.

quan la infecció es desenvolupa, les persones afectades presenten la pell groga, malestar general, fort dolor abdominal, vòmits i l'orina fosca.

D'altra banda, un 90% de les persones que s'infecten al néixer presenten una infecció crònica de l'hepatitis B¹⁰², la qual no acostuma a provocar símptomes; no obstant això, aquesta pot provocar l'aparició de càncers de fetge com el carcinoma hepatocel·lular.

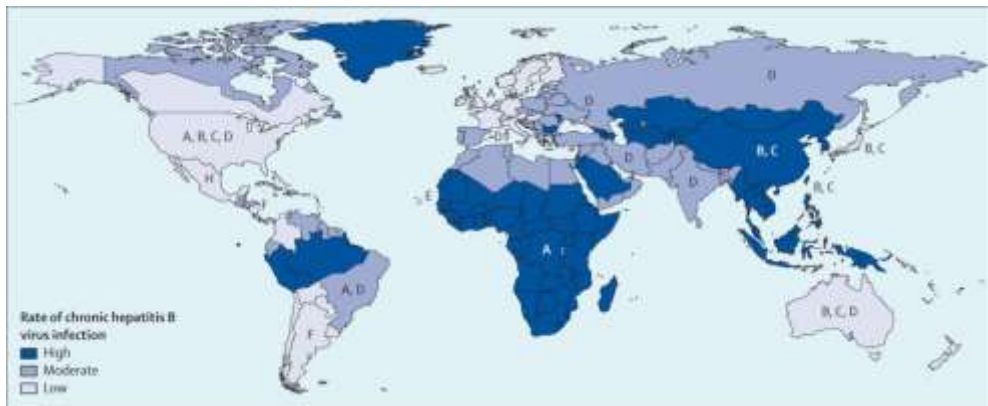


Figura 25: Mapa que mostra la distribució dels casos d'hepatitis B arreu del món¹⁰³.

2.3.2 L'hepatitis C (HCV)

L'hepatitis C és una malaltia infecciosa causada pel virus de l'hepatitis C (HCV) que afecta també principalment al fetge; es tracta d'un altre tipus d'hepatitis vírica.

Les persones que s'infecten, inicialment no acostumen a patir símptomes. Durant el desenvolupament de la infecció les persones afectades presenten els mateixos símptomes que veiem en l'hepatitis B: pell groga, malestar general, febre, dolors abdominals i orina fosca.

Entre el 75% i el 85% de les persones que s'infecten per aquest virus pateixen una infecció crònica¹⁰⁴, la qual no acostuma a produir símptomes. No obstant això, al cap dels anys, aquesta pot provocar malalties hepàtiques, cirrosi i càncers de fetge com el carcinoma hepatocel·lular.

¹⁰² Liang, T. J. (2009). Hepatitis B: The Virus and Disease. *Hepatology* **49**, 13-21.

¹⁰³ Extreta de: Trépo, C., Chan, H. L., Lok, A. (2014). *Hepatitis B virus infection*. The Lancet **384**, 2053-2063.

¹⁰⁴ Millman, A. J., Nelson, N. P., Vellozzi, C. (2017). Hepatitis C: Review of the Epidemiology, Clinical Care, and Continued Challenges in the Direct Acting Antiviral Era. *Current Epidemiology Reports* **04**, 174-185.

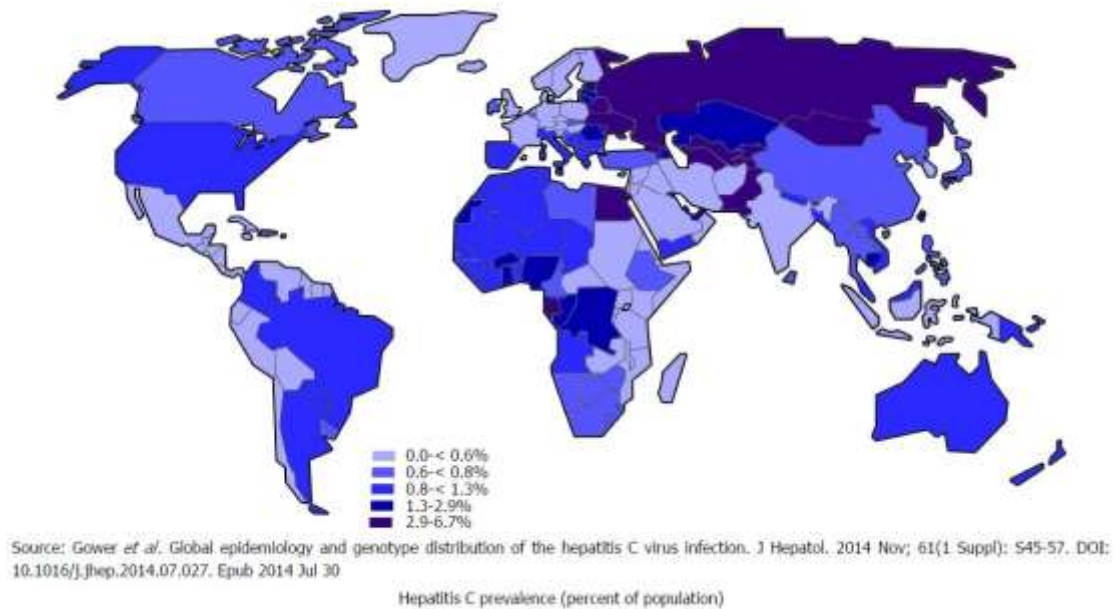


Figura 26: Mapa que mostra la distribució dels casos d'hepatitis C arreu del món¹⁰⁵.

2.3.3 La cirrosi

La cirrosi, també coneguda com a cirrosi hepàtica, és una malaltia que consisteix en el deteriorament del funcionament del fetge, causat per la formació de teixit cicatritzat o fibrosi degut a danys provocats per altres malalties hepàtiques. Aquest teixit cicatritzat pot reemplaçar el teixit funcional del fetge i, per tant, comportar un deteriorament de la funció del fetge.

Aquesta malaltia se sol desenvolupar de manera perllongada. Els primers símptomes que apareixen són debilitat muscular, pèrdues de gana i de pes, dolors abdominals, vòmits i nàusees. A mesura que la malaltia es desenvolupa, els símptomes van agreujant-se i les seves conseqüències empitjoren fins a provocar encefalopatia hepàtica, hemorràgies internes i càncers de fetge com el carcinoma hepatocel·lular.

¹⁰⁵ Jefferies, M., Rauff, B., Rashid, H., Lam, T., Rafiq, S. (2018). Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies. *World Journal of Clinical Cases* **6**, 589-599.

2.3.4 L'esteatosi hepàtica

L'esteatosi hepàtica, també coneguda com a "fetge gras", és una afecció en la qual s'acumula un excés de greix al fetge. Les persones que la pateixen no acostumen a presentar símptomes i, en cas de presentar-los, aquests són escassos i lleus. No obstant això, el fetge gras pot provocar malalties greus com la cirrosi o càncers de fetge com el carcinoma hepatocel·lular.

Hi ha dos tipus diferents d'esteatosi hepàtica: l'alcohòlica i la no alcohòlica. Les principals causes del fetge gras són l'alcohol, en el cas de l'esteatosi hepàtica alcohòlica, i l'obesitat i la diabetis tipus 2, en el cas de l'esteatosi hepàtica no alcohòlica.

3. Les firmes mutacionals

Com hem vist prèviament, en el genoma de les cèl·lules canceroses hi trobem un seguit de mutacions; si aquestes són adquirides, és a dir, que tenen lloc en cèl·lules somàtiques, seran causades per múltiples processos mutacionals no hereditaris, cadascun dels quals genera el que s'anomena una firma mutacional determinada.

Així doncs, les firmes mutacionals es podrien considerar patrons de mutacions que alteren l'ADN i que estan produïts per un determinat agent o factor mutagènic. Alguns d'aquests patrons estan associats a tòxics específics, d'altres a la ingesta de components com l'alcohol, d'altres al fum del tabac i d'altres a factors com l'edat.

Per a comprendre millor què és una firma mutacional, primer explicarem què són les firmes mutagèniques o dels agents mutàgens i les firmes tumorals.

Les **firmes mutagèniques** són aquelles que han estat produïdes per un únic agent mutagen o factor ambiental, és a dir, són els diferents patrons de mutacions que produeix cada tipus d'agent mutagen en concret. D'altra banda, les **firmes tumorals** són aquells patrons de mutacions que observem en el tumor d'algun pacient en concret. Per tant, si totes dues coincideixen, apareix el que anomenem **firma mutacional**¹⁰⁶.

El descobriment d'aquestes firmes mutacionals ha permès conèixer millor els mecanismes biològics de l'aparició del càncer i a quins determinats carcinògens han estat exposats els pacients, sempre i quan se'ls hi seqüenciï el genoma. A més, aquesta descoberta ha ajudat als científics a l'hora de prevenir i tractar molts tipus de càncer, com el càncer de mama¹⁰⁷.

Aquestes firmes mutacionals, segons el tipus d'agent que les produeix i el tipus de substitucions que les formen es poden classificar en dos grans grups: les Catalogue of somatic mutations in cancer (COSMIC) Mutational Signatures i les Environmental Mutational Signatures.

Cal remarcar, però, que les firmes mutacionals només poden estar produïdes per substitucions o petites delecions i/o insercions, és a dir, per mutacions gèniques, ja que aquest tipus de mutació és l'únic que no afecta de manera única (amb una sola mutació)

¹⁰⁶ Alexandrov, L. B., Stratton M. R. (2014). Mutational signatures: the patterns of somatic mutations hidden in cancer genomes. *Science Current Opinion in Genetics & Development* **24**, 52-60.

¹⁰⁷ Chuk, M. K., Chang, J. T., et al. (2017). Accelerated Approval of Pembrolizumab for Second-Line Treatment of Metastatic Melanoma. *Cancer Clinical Research* **23**, 5666-5670.

el gen i, consegüentment, la proteïna. Ergo, l'acumulació de mutacions per tal que aquesta acumulació i, només aquesta, sigui la que afecti el gen i la proteïna només pot estar formada per substitucions o per petites delecions i/o insercions.

Finalment, val a dir que si les firma no està constituïda per un mínim de 80 substitucions, no es considera biològicament real i, per tant, no hi ha firma mutacional.

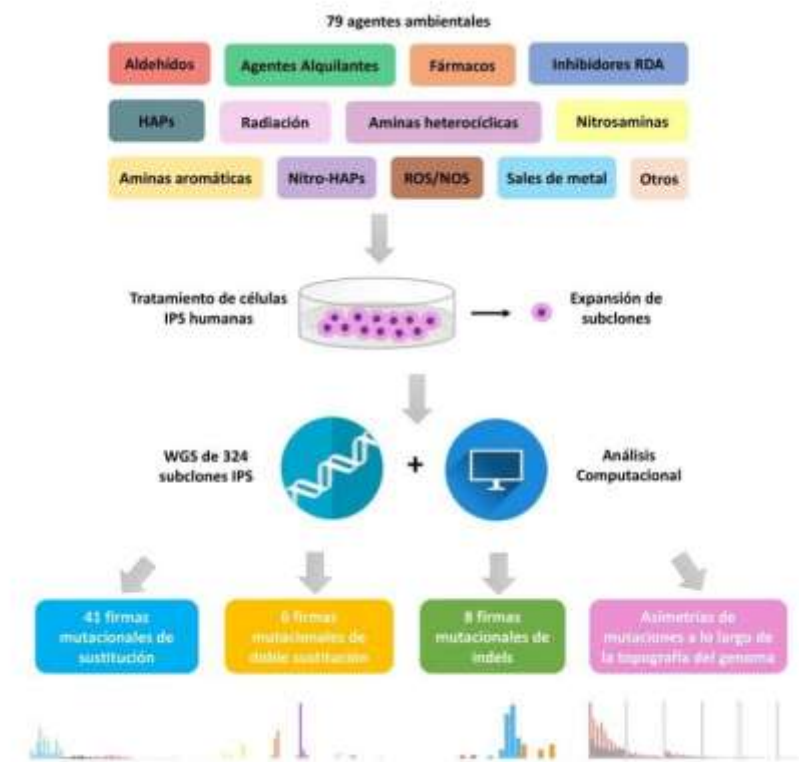


Figura 27: Esquema que mostra el procés de descoberta de les diferents firmes mutacionals.¹⁰⁸

3.1 Firmes mutacionals COSMIC (*COSMIC Mutational Signatures*)

Les *COSMIC Mutational Signatures* són aquelles firmes mutacionals produïdes per factors ambientals i genètics i per carcinògens en concret. Aquestes firmes es caracteritzen per estar constituïdes per substitucions d'una sola base nitrogenada (SBS) o variacions d'un únic nucleòtid (SNPs). Així doncs, tal i com hem observat en l'apartat en què parlàvem de l'ADN, tenint en compte els diferents tipus de bases nitrogenades que hi trobem en l'ADN, només existeixen 6 tipus de substitucions possibles: C>A, C>G, C>T, T>A, T>C i T>G.

¹⁰⁸ Extreta de la pàgina web de "genotipia": <https://genotipia.com/genetica-medica-news/>

Per tant, les *COSMIC Mutational Signatures* es podrien definir com els patrons o contextos de substitucions d'una sola base nitrogenada que cada factor ambiental o carcinogen produeix. Actualment s'han descobert i estudiat 96 contextos o patrons mutacionals diferents; és a dir, actualment es coneixen 96 tipus diferents de *COSMIC Mutational Signatures* i aquestes s'anomenen amb les sigles angleses SBS (*Single base substitutions*) i el número de la firma (per exemple, la firma mutacional relacionada amb el factor ambiental de l'edat és la SBS40).

Tot i haver 96 tipus de *COSMIC Mutational Signatures*, en la nostra recerca només en parlarem de les que es veuen involucrades en el carcinoma hepatocel·lular, en concret, de les que es veuen involucrades almenys en el 10% dels pacients¹⁰⁹. No obstant això, en la següent taula trobem les *COSMIC Mutational Signatures* més freqüents, algunes de les quals no es veuen involucrades en el carcinoma hepatocel·lular.

COSMIC Mutational Signature	Agent o factor corresponent	Càncers on es veu implicada
SBS4	Compostos del fum del tabac	Càncers de pulmó
SBS6	Error en la reparació de l'ADN	Tots els tipus de càncers
SBS7	Radiació ultraviolada	Melanomes
SBS38	Radiació Nuclear	Limfomes i Leucèmies
SBS40	Edat humana	Tots els tipus de càncer

Taula 3: Mostra les *COSMIC Mutational Signatures* que es veuen més freqüents, l'agent o factor amb el que estan relacionades i el tipus de càncers on es veuen implicades.^{110,111}

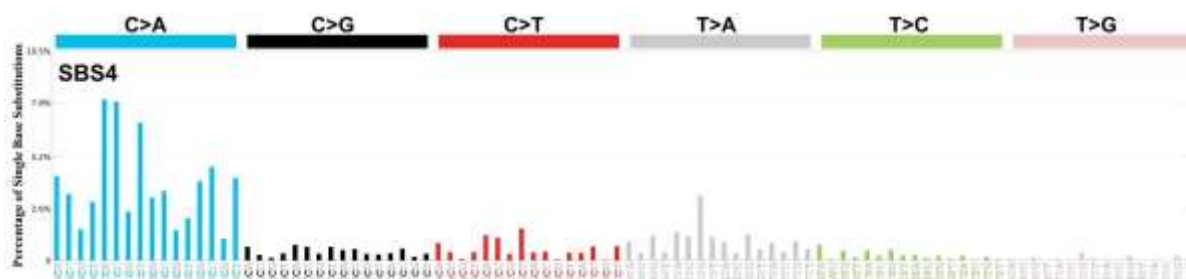


Figura 28: Gràfic que mostra el perfil mutacional de la *COSMIC Mutational Signature* SBS4, que està relacionada alguns compostos del fum del tabac.¹¹²

¹⁰⁹ Com veurem posteriorment, si la firma mutacional no es veu involucrada mínimament en el 10% dels pacients, biològicament no es considera que estigui relacionada amb aquell tipus de càncer.

¹¹⁰ Font: Elaboració personal.

¹¹¹ Val a dir que, pel que fa a les Environmental Mutational Signatures no hem pogut establir quines són les més freqüents i a quins tipus de càncers es veuen implicades a falta de informació.

¹¹² Alexandrov, L. B., Kim, J., et al. (2020). The repertoire of mutational signatures in human cancer. *Nature* **578**, 94-100.

3.2 Firmes mutacionals ambientals (Environmental Mutational Signatures)

A diferència de les *COSMIC Mutational Signatures*, les *Environmental Mutational Signatures* són aquelles firmes mutacionals que estan constituïdes, habitualment, per l'acumulació de mutacions en forma de petites insercions (ID) i/o delecions (DBS). Aquestes firmes mutacionals, a més, només poden estar produïdes per carcinògens concrets i no per factors ambientals o genètics, ja que els carcinògens concrets són els únics agents mutàgens capaços de provocar petites delecions i/o insercions.

Així doncs, les *Environmental Mutational Signatures* es podrien definir com a patrons o contextos d'insercions i/o delecions produïts per un carcinogen concret.

Actualment, es coneixen més de 79 carcinògens i s'ha descobert la firma mutacional de 41 d'aquests. Un dels exemples de *Environmental Mutational Signature* és la firma mutacional del dimetil sulfur (DMS)¹¹³.

Tal i com hem esmentat quan parlàvem de les *COSMIC Mutational Signatures*, en aquesta recerca només esmentarem les *Environmental Mutational Signatures* que es vegin involucrades en més del 10% dels pacients amb carcinoma hepatocel·lular.

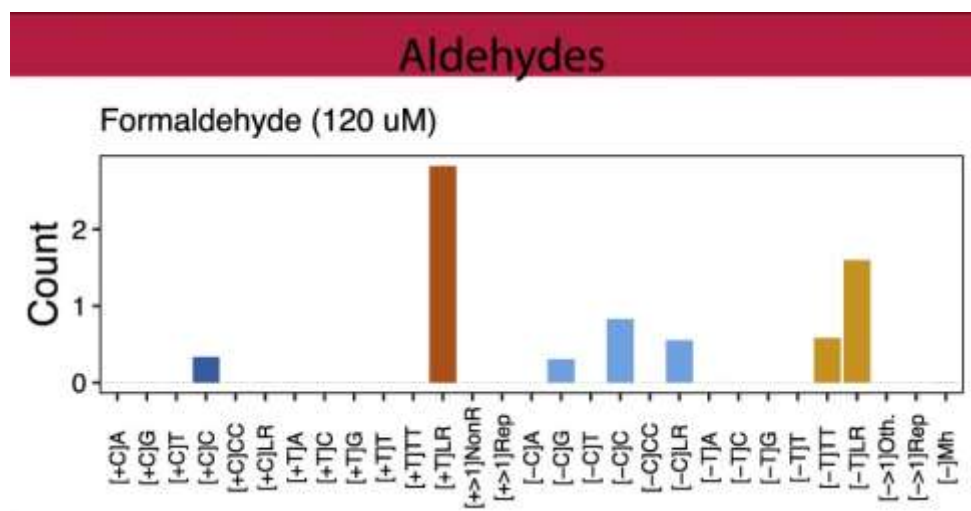


Figura 29: Mostra el perfil mutacional de la firma mutacional del formaldehid.¹¹⁴

¹¹³ Llovet, J. M., Torrens, L., *et al.* (2021) Molecular Characterization of Hepatocellular Carcinoma in Mongolia Delinates Unique Genomic Features. (Article en revisió).

¹¹⁴ Kucab, J. E., Zou, X., Morganella, S., *et al.* (2019). A Compendium of Mutational Signatures of Environmental Agents. *Science* **177**, 821-836.

3.3 El DMS i el carcinoma hepatocel·lular a Mongòlia

Per tal de poder comprendre millor la recerca realitzada en aquest treball, en aquest apartat explicaré breument la recerca esmentada en la introducció personal d'aquest treball que ha realitzat l'equip d'investigadors de l'IDIBAPS-Hospital Clínic a Mongòlia¹¹⁵.

Mongòlia és un país situat al centre d'Àsia, entre la Xina i Rússia, i amb una densitat de població molt baixa. Tanmateix, com ja he esmentat, és el país del món que presenta més incidència de carcinoma hepatocel·lular, cosa que no va sorprendre gaire al grup d'investigadors degut als elevats cassos d'hepatitis B d'aquesta regió d'Àsia. No obstant això, el que sí que va sorprendre als investigadors fou que, a diferència de la resta d'Àsia, quasi la meitat d'aquests casos de carcinoma hepatocel·lular afectaven a dones.

Així doncs, van decidir seqüenciar el genoma de diferents dones de diferents regions de Mongòlia amb carcinoma hepatocel·lular per tal de veure si aquests compartien alguna similitud. Havent esguardat i seqüenciat els genomes d'aquestes dones, els investigadors van descobrir que la major part de les dones afectades que no viuen a Ulan Bator¹¹⁶, és a dir, que viuen al camp, comparteixen un mateix perfil mutacional¹¹⁷, a banda d'altres mutacions.

Després d'aquesta descoberta van fer una anàlisi dels estils de vida d'aquestes dones i van comprovar que gairebé totes passen el dia dins les iurtes, que són grans cabanes de fusta i teles, mentre que els seus marits treballen o cacen. Per tal d'escalfar aquestes cabanes, fan grans fogueres a l'interior on hi cremen carbó, un producte força abundant a Mongòlia.

¹¹⁵ Tota la informació d'aquest apartat l'he estret d'aquest article: Llovet, J. M., Torrens, L., *et al.* (2021) Molecular Characterization of Hepatocellular Carcinoma in Mongolia Delinates Unique Genomic Features. (Article en revisió).

¹¹⁶ És la capital de Mongòlia i la ciutat més poblada del país.

¹¹⁷ Un perfil mutacional representa la probabilitat que els diferents tipus de mutacions es produeixin en un context determinat.

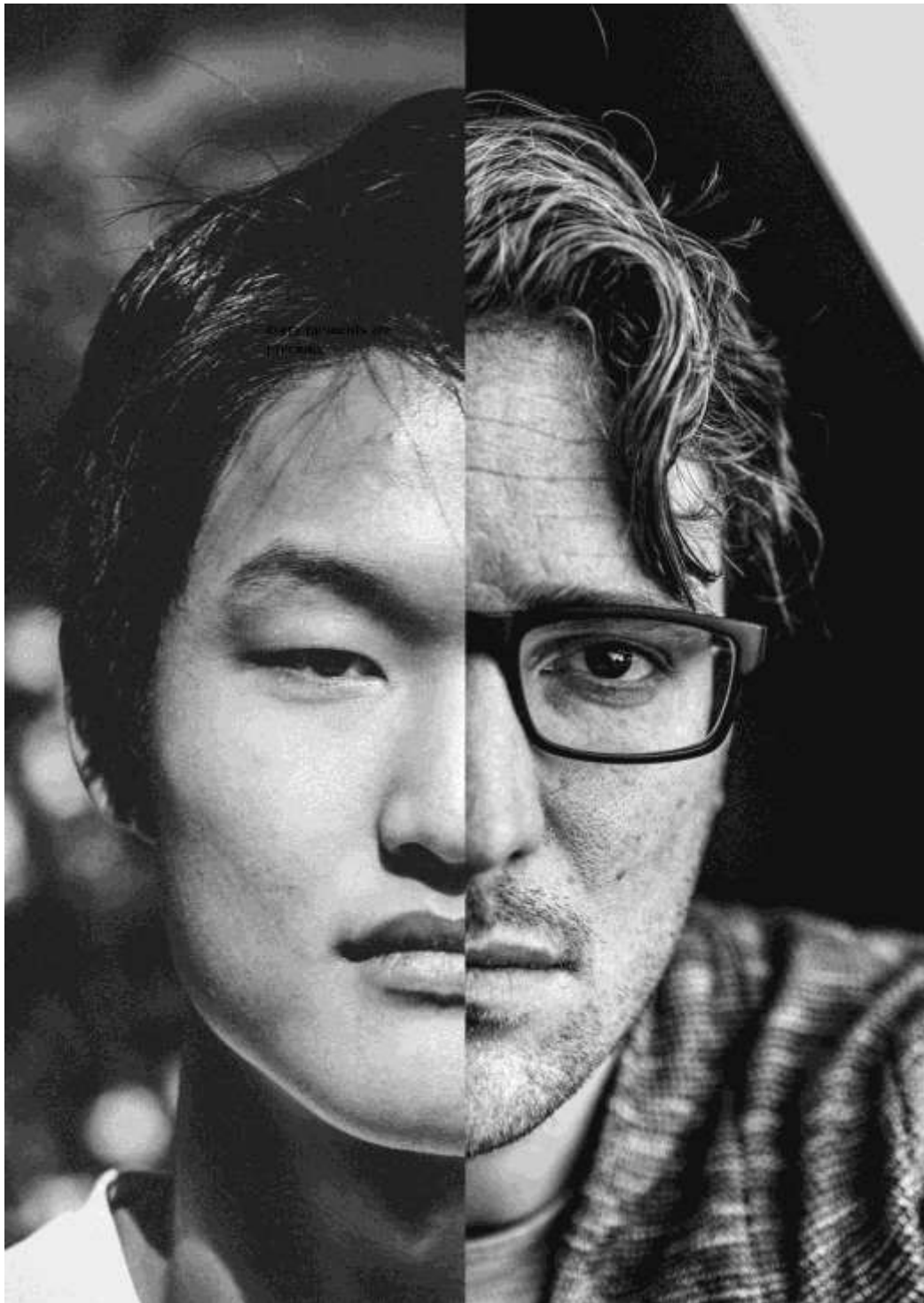


Figura 30: Imatge d'una iurta de Mongòlia¹¹⁸.

Finalment, el grup d'investigadors va descobrir que el perfil mutacional que comparteixen aquestes dones coincideix amb la *Environmental Mutational Signature* del dimetil sulfur (DMS), el qual es produeix per la crema del carbó (a banda d'altres causes) i al qual la major part de les dones que no viuen a la ciutat estan exposades.

¹¹⁸ Extreta de la pàgina web de "Wikipedia": <https://es.wikipedia.org/wiki/Yurta>.

MARC PRÀCTIC DEL TREBALL



4. Preguntes i hipòtesis del treball

Abans de començar el treball tenia diferents preguntes de treball, algunes de les quals no vaig poder respondre amb la meua recerca, d'altres que em van servir per redirigir el treball i d'altres que he pogut respondre gràcies a aquesta recerca. A continuació les exposarem i també farem esment a les hipòtesis inicials de la recerca.

4.1 Preguntes de recerca

1) Quines *COSMIC Mutational Signatures* i quines *Environmental Mutational Signatures* apareixeran en les mostres asiàtiques i en les mostres no asiàtiques o occidentals després d'analitzar-les?

2) Basant-nos en la recerca realitzada a Mongòlia pel grup d'oncòlegs investigadors de l'hospital Clínic de Barcelona, hi ha diferències significatives en la manera com apareixen implicades aquestes firmes en les poblacions analitzades?

3) Aquestes diferències, si és que n'hi ha, són degudes a les diferents exposicions a agents mutàgens que presenten totes dues poblacions?

4) Quins agents mutàgens es troben més implicats en zones asiàtiques i quins més implicats en zones occidentals?

4.2 Hipòtesis de recerca

• Segurament pot ser que les *COSMIC Mutational Signatures* i les *Environmental Mutational Signatures* que trobem corresponguin a agents mutàgens o a factors ambientals i/o genètics que puguin provocar carcinoma hepatocel·lular.

• Potser trobarem diferències entre totes dues poblacions un cop s'hagi fet l'estudi de les firmes mutacionals ja que potser les poblacions asiàtiques estan exposades a uns agents determinats i, per tant, presenten amb més freqüència unes firmes mutacionals determinades, i les poblacions no asiàtiques o occidentals estan exposades a uns altres agents determinats i, per tant, presenten amb més freqüència unes altres firmes mutacionals.

- Potser les firmes que estan més implicades en les mostres asiàtiques corresponen a agents o carcinògens més abundants a aquesta zona geogràfica; mentre que, potser, les firmes mutacionals implicades en les mostres no asiàtiques corresponen a carcinògens més típics o abundants a la zona geogràfica d'Europa i/o d'Amèrica.

5. Metodologia

En aquest segon apartat del marc pràctic exposarem els objectius pràctics d'aquesta recerca i explicarem detalladament els passos a seguir per tal d'obtenir les dades de treball i d'estudiar les firmes mutacionals i les dades dels pacients que han patit els virus de l'hepatitis B i/o C.

5.1 Objectius pràctics d'aquesta recerca

A banda de l'objectiu general d'aquesta recerca, exposat anteriorment, seguidament farem esment als objectius pràctics secundaris.

Així doncs, compararem la proporció amb la qual aquestes firmes mutacionals afecten tant els pacients asiàtics com els pacients occidentals; és a dir, observarem el percentatge de pacients asiàtics i el percentatge de pacients occidentals afectats per aquestes firmes mutacionals i, per tant, mirarem si les diferències són significatives i poden ajudar a explicar diferents característiques genètiques i factors ambientals entre les poblacions asiàtiques i les poblacions occidentals.

D'altra banda, també intentarem esbrinar a quin o a quins agents mutàgens o carcinògens pertanyen les firmes mutacionals pel que fa als percentatges de pacients asiàtics i occidentals afectats per cadascuna d'elles, i si els resultats d'aquestes relacions entre cada firma mutacional i el seu carcinogen o agent mutagen corresponent concorden de manera significativa amb l'afectació per part d'aquests agents en totes dues zones geogràfiques.

Per tant, per a poder realitzar la part pràctica d'aquest treball ens haurem d'endinsar dins el món de la genètica i dins l'estudi de la seqüenciació del genoma humà i comprendre els canvis en forma de mutacions (en concret, de substitucions) que pot patir aquest. Per a fer-ho, cal comptar amb les dades públiques disponibles de seqüenciació del genoma humà.

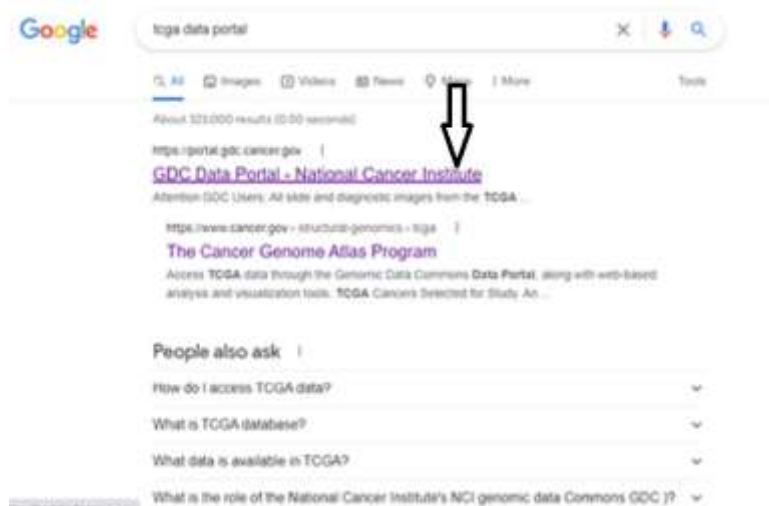
Com a objectiu, *ergo*, tenim el de familiaritzar-nos i aprendre sobre l'ús de bases de dades públiques de genètica.

5.2 Obtenció de les dades de treball

En primer lloc, es descarreguen les dades amb les quals treballarem. Aquestes dades les extraurem de la base de dades de la pàgina web de "L'institut nacional del càncer", en concret, del *TCGA Data Portal*, on s'hi troben "en obert" (a disponibilitat de tothom).

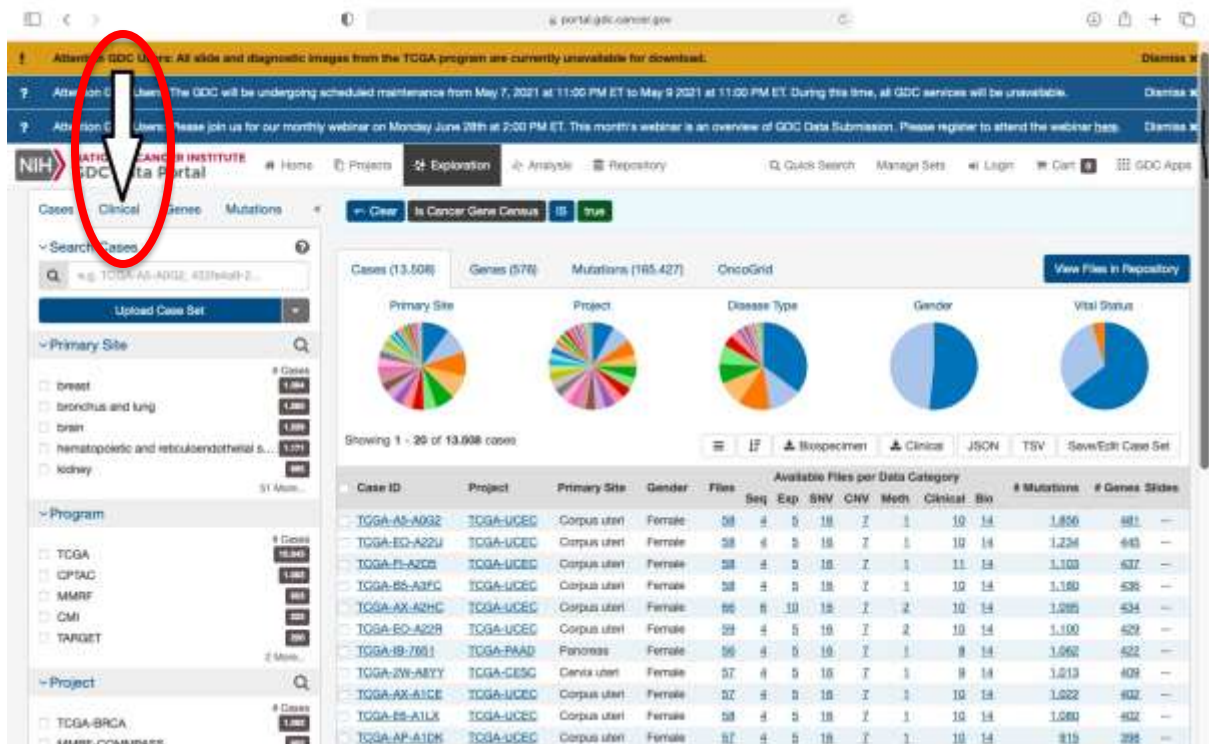
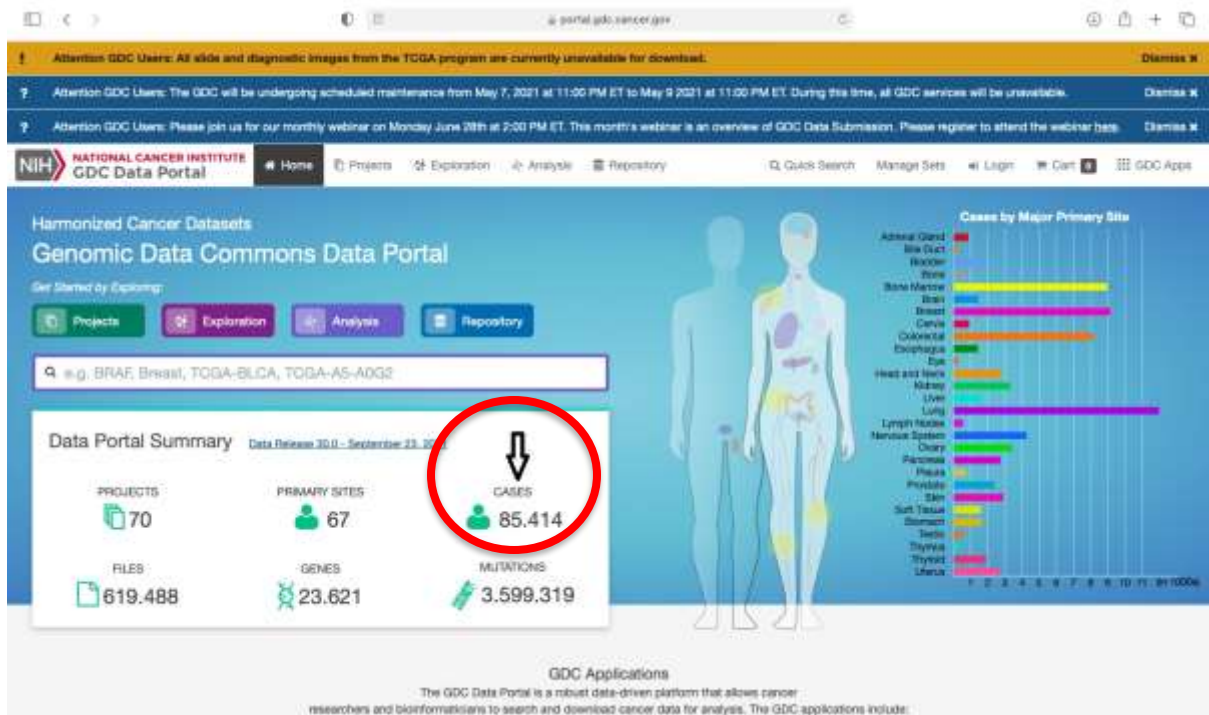
A continuació explicarem mitjançant l'ajuda d'imatges el procés que vam haver de seguir per tal de descarregar i processar les dades.

El primer pas a realitzar és buscar la pàgina web anterior en el navegador de *Google* i accedir-hi, com mostra la fletxa de la imatge següent:



Un cop dins la pàgina web, accedim a la secció de "Cases". En aquesta secció hi trobem la seqüenciació dels genomes de 85.414 pacients amb diferents tipus de càncers.

Dins de la secció de "Cases", accedim a la subsecció de "Clinical", on trobarem les dades clíniques que ens interessen sobre aquests pacients.



Dins la subsecció "Clinical", hi trobem dades o mostres sobre molts tipus de càncer. Busquem les dades sobre els pacients amb càncer de fetge ("liver cancer") tal i com indica la fletxa de la imatge següent:

The screenshot shows the GDC Data Portal interface. On the left, a sidebar lists primary sites, with 'liver and intrahepatic bile ducts' selected and circled in red. The main area displays a table of 420 cases. The table has columns for Case ID, Project, Primary Site, Gender, Files, and Available Files per Data Category. The 'Clinical' download option is circled in red in the table's action menu.

Case ID	Project	Primary Site	Gender	Files	Available Files per Data Category						# Mutations	# Genes	Slides	
					Seq	Exp	SNV	CNV	Meth	Clinical				Bio
TCGA-ZH-ARY7	TCGA-CHOL	Liver and Intrahepatic Bile Ducts	Male	40	2	0	18	0	0	9	12	99	80	-
TCGA-SR-AN8	TCGA-LHC	Liver and Intrahepatic Bile Ducts	Male	50	4	0	16	7	1	10	12	75	69	-
HGM-CSHL-0173-G22	HGM-CMDC	Liver and Intrahepatic Bile Ducts	Female	77	12	10	36	8	3	1	1	78	69	-
TCGA-UB-A7MB	TCGA-LHC	Liver and Intrahepatic Bile Ducts	Male	50	4	0	16	7	1	9	12	85	68	-
TCGA-WQ-AA29	TCGA-CHOL	Liver and Intrahepatic Bile Ducts	Male	54	4	0	16	7	1	8	12	83	82	-
TCGA-WQ-A9Q7	TCGA-LHC	Liver and Intrahepatic Bile Ducts	Female	50	4	0	16	7	1	8	12	39	37	-
TCGA-CG-A7H	TCGA-LHC	Liver and Intrahepatic Bile Ducts	Male	50	4	0	16	7	1	8	12	35	34	-
TCGA-CO-A6C8	TCGA-LHC	Liver and Intrahepatic Bile Ducts	Male	50	0	0	16	7	1	9	12	33	32	-
TCGA-CO-A1EE	TCGA-LHC	Liver and Intrahepatic Bile Ducts	Male	60	7	10	16	8	2	9	12	36	31	-
TCGA-CO-AAG	TCGA-LHC	Liver and Intrahepatic Bile Ducts	Male	50	0	0	16	7	1	9	12	23	23	-
TCGA-CO-A6DM	TCGA-LHC	Liver and Intrahepatic Bile Ducts	Male	50	4	0	16	7	1	9	12	23	22	-
TCGA-CO-A4DD	TCGA-LHC	Liver and Intrahepatic Bile Ducts	Male	50	4	0	16	7	1	9	12	22	21	-
TCGA-G3-A3CK	TCGA-LHC	Liver and Intrahepatic Bile Ducts	Male	50	4	0	16	7	1	9	12	23	21	-

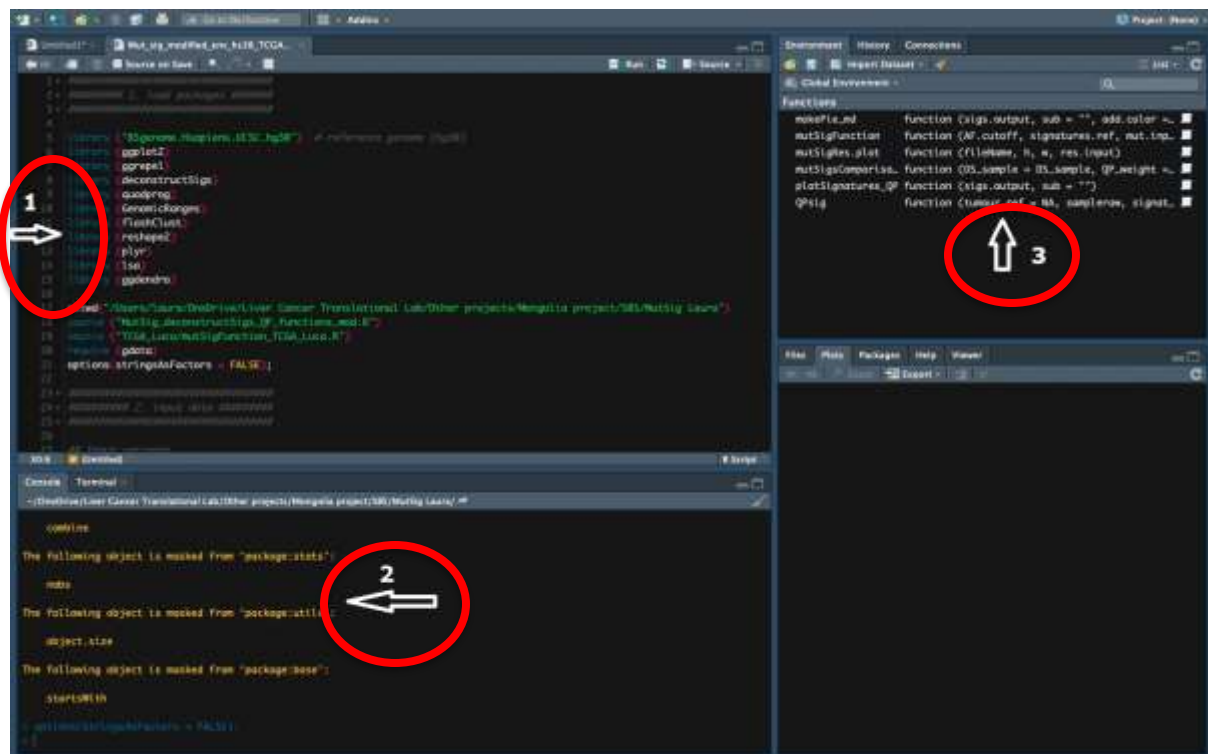
Com podem observar, trobem seqüenciats els genomes de 420 pacients amb càncer de fetge. Un cop hem trobat aquestes dades, les descarreguem amb l'opció "Clinical":

This screenshot is identical to the one above, showing the GDC Data Portal interface with the 'Clinical' download option circled in red in the table's action menu.

Aquesta opció ens descarrega les dades de manera que les mutacions adquirides per a cada pacient se'ns representen en firmes mutacionals.

Un cop tenim les dades descarregades, les carreguem i les obrim en un programa de programació mèdica anomenat *RStudio*¹¹⁹. Aquest programa ens permet manipular les dades i eliminar aquelles que no ens siguin útils, com veurem posteriorment.

Quan obrim el programa *RStudio*, hi podem observar tres seccions diferents, indicades amb les fletxes que trobem en la posterior imatge. La secció indicada amb la fletxa 1, és la secció on l'usuari del programa escriu el codi de programació amb diferents funcions que el programa ofereix. En la secció indicada amb la fletxa 2, hi trobem la secció on ens apareixeran els resultats, és a dir, les dades processades. Finalment, en la secció indicada amb la fletxa 3, hi trobem les diferents funcions que l'usuari del programa pot utilitzar, classificades segons la relació que mantenen aquestes funcions.



Després d'haver carregat les dades al programa esmentat anteriorment, amb l'ajuda de la Dra. Torrens, vam començar a programar per a poder processar les dades.

Tal i com hem comentat, les dades obtingudes pertanyen a 420 pacients amb càncer de fetge i, com ja hem explicat, el carcinoma hepatocel·lular n'és un tipus. *Ergo*, el primer procés a realitzar amb el programa *R.Studio* és l'eliminació de les dades dels pacients que no pateixin carcinoma hepatocel·lular, és a dir, l'eliminació de les dades dels pacients amb

¹¹⁹ Pàgina web del programa: <https://www.rstudio.com/products/rstudio/>

un altre tipus de càncer de fetge¹²⁰ que no sigui el carcinoma hepatocel·lular. Un cop eliminades les dades d'altres tipus de càncer, ens quedem amb 375 pacients que pateixen el càncer de fetge que ens interessa en aquesta recerca.

En segon lloc, d'aquests 375 pacients, eliminem les possibles dades que estiguin duplicades o repetides mitjançant el programa, que analitza si les mostres són iguals i, per tant, estan duplicades; en cas d'estar-ho, les elimina. Fent això ens quedem amb 365 pacients. Un cop eliminades les dades duplicades, realitzem l'últim pas per a què les dades siguin totalment fiables i per poder així operar amb elles. Aquest darrer pas consisteix en l'eliminació de les dades dels pacients que tinguin menys de 80 substitucions (mutacions) en els seus genomes ja que, com hem vist anteriorment, si aquests tenen menys de 80 mutacions, es considera que no hi ha firma mutacional.

Per tant, finalment ens quedem amb les mostres fiables de 344 pacients.

Vegeu la següent imatge, on hi trobem escrit el codi¹²¹ utilitzat en el programa per tal de dur a terme els passos que acabo d'explicar:

```
clinicalData_TCGA_Luca llibrets
Fitxer Edició Format Visualització Ajuda
library(tidyR)
library(dplyr)

myDir = "~/Users/laura/OneDrive/Liver Cancer Translational Lab/Other projects/Mongolia project/SBS/MutSig Laura/TCGA_Luca"
dbFile = "TCGA clinical data/TCGA_clinical.tsv"
mutFile = "Mutation data/TCGA_silent.csv"

### Filter and select data of interest

read.delim(paste(myDir, dbFile, sep = "/"), stringsAsFactors = T) %>%
  filter(!primary_diagnosis %in% c("Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma", "Hepatocellular carcinoma, fibrolamellar"),
         race != "not reported") %>%
  select(case_submitter_id, race) %>% distinct() %>%
  tally()

myDB = read.delim(paste(myDir, dbFile, sep = "/"), stringsAsFactors = T) %>%
  filter(!primary_diagnosis %in% c("Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma",
                                   "Hepatocellular carcinoma, fibrolamellar"),
         race != "not reported"
  ) %>%
  select(case_submitter_id, race) %>%
  mutate(case_submitter_id = gsub("-", "", case_submitter_id),
         `B1A` = `B1A`,
         race.asian = ifelse(race == "asian", "Yes", "No"), .keep = "unused") %>%
  unite(specimen, c(case_submitter_id, `B1A`), sep = "") %>%
  distinct()

myDB$specimen[myDB$specimen == "TCGABC407301A"] = "TCGABC407301B"

## Get mutation data
mutData = read.delim(paste(myDir, mutFile, sep = "/"), stringsAsFactors = T, sep = ",") %>%
  left_join(myDB, by = "specimen")
```

¹²⁰ Tal i com hem esmentat, la selecció de les dades era en base a "liver cancer" i no en base al carcinoma hepatocel·lular.

¹²¹ Val a dir que, quan en la imatge hi trobem el símbol "#", aquest representa anotacions que varem fer en el programa per tal de guiar-nos millor i no confondre els passos fets.

Tantost tenim les 344 mostres fiables, el següent pas a seguir és programar amb l'objectiu de separar-les segons la seva localització geogràfica¹²²; si els pacients són asiàtics o occidentals. El programa ens les separa i observem que ens quedem amb 155 mostres de persones asiàtiques¹²³ i 189 mostres de persones occidentals¹²⁴. En la següent imatge es pot observar el codi de programació emprat per a seguir els passos de separació de les mostres:

```
mutData %>% select(specimen) %>% distinct() %>% tally()

mutData.asian = mutData %>% filter(race.asian == "Yes") %>% select(-race.asian)
mutData.others = mutData %>% filter(race.asian == "No") %>% select(-race.asian)

write.csv(mutData,paste(myDir,"Mutation data/TCGA_silent_selected_all.csv", sep = "/"), quote = F, row.names = F)
write.csv(mutData.asian,paste(myDir,"Mutation data/TCGA_silent_asian.csv", sep = "/"), quote = F, row.names = F)
write.csv(mutData.others,paste(myDir,"Mutation data/TCGA_silent_others.csv", sep = "/"), quote = F, row.names = F)

#### number of samples

mutData.asian %>% select(specimen) %>% distinct() %>% tally() %>% paste("samples from Asian patients")
mutData.others %>% select(specimen) %>% distinct() %>% tally() %>% paste("samples from other races")
```

D'altra banda, quan ja tenim les mostres separades, a fi d'analitzar les firmes mutacionals que mostren els pacients asiàtics i els pacients occidentals i comparar-les, hem de separar les diferents firmes que cada pacient mostra segons el tipus de firma que és; és a dir, segons si la firma pertany a les *COSMIC Mutational Signatures* o si pertany a les *Environmental Mutational Signatures*¹²⁵. En la succedent imatge s'observa el codi de programació emprat per tal de separar les firmes de les diferents mostres:

```
Mut_sig_modified_env_hs38_TCGA_Luca:libreta
Fitxes Edició Format Visualització Ajuda

outPath = 'TCGA_Luca/output'
if(!dir.exists(outPath)) {dir.create(outPath)}

### Analysis

signatures.env = read.table("Signatures/Mutagen53_sub_signature_noControl.txt", header = T, sep = "\t", check.names = F, row.names="Name")
signatures.COSMIC = read.table("Signatures/SBS_COSMIC_v3_Huan_SBS.txt", header = T, sep = "\t", check.names = F, row.names="Name")

res.plot_0.05 = mutSigFunction(signatures.ref = signatures.env, # signatures
                              mut.input = mut.input.exome, # input mutation data
                              AF.cutoff = 0.05, # allele frequency cutoff
                              mutCountTotal.cutoff = 50, # mutation count cutoff
                              norm.method = "exome2genome", # normalization method
                              plot = F,
                              significantSigOnly = F, # include only significant signatures
                              significantSigMethod = '05', # method defined for choosing significant signature references
                              mutCount.cutoff = 25, # mutation cutoff for significant signatures
                              signatureWeight.cutoff = 0.25 # signature cutoff for significant signatures
                              )

## save results
```

¹²² Aquesta informació ja està inclosa en les dades que trobem en el *TCGA Data Portal*

¹²³ La majoria de les mostres asiàtiques són de pacients xinesos, coreans i japonesos.

¹²⁴ La majoria de les mostres no asiàtiques o occidentals són de pacients nord-americans i europeus.

¹²⁵ Val a dir que la informació sobre el tipus de firma que és també ens la proporcionen les dades del *TCGA Data Portal*.

Així doncs, l'últim pas a seguir en aquesta primera part de l'obtenció de dades amb el programa *R.Studio* és el traspàs de les dades d'aquest programa al full de càlcul *Excel*, amb el qual podrem comparar-les i analitzar-les. Aquest procés ens obrirà les dades en quatre documents d'*Excel* diferents, un amb les 155 mostres asiàtiques i les seves *COSMIC Mutational Signatures*, l'altre també amb les 155 mostres asiàtiques i les seves *Environmental Mutational Signatures*, l'altre amb les 189 mostres no asiàtiques o occidentals i les seves *COSMIC Mutational Signatures* i l'últim amb les 189 mostres asiàtiques i les seves *Environmental Mutational Signatures*. La posterior imatge mostra el codi emprat per a realitzar el procés que acabem d'esmentar:

```
mutSigRes.plot(fileName = paste(outPath, "/mutSig_TCGA_COSMIC.pdf", sep = "/"),
              h=6, w=17,
              res.input = res.plot_0.05)

write.table(res.plot_0.05$D5_table,
           paste(outPath, "/mutSig_TCGA_COSMIC.csv", sep = "/"),
           col.names = T,
           row.names = T,
           sep = ",",
           quote = F)

## write table mutation count per signature

#mutsign.Count = apply(res.plot_0.05$D5_table, 1,
#                      function(x){x * res.plot_0.05$mutCountTotal[colnames(res.plot_0.05$D5_table),]$mutCount})
#write.csv(mutsign.Count, paste(outPath, "MGL_Matrix_mutsig_mutationCount.csv", sep = "/"), quote = F)
```

5.3 Estudi de les firmes mutacionals

Un cop tenim els 4 documents d'*Excel* amb les dades, comencem a comparar les firmes entre els pacients asiàtics i els pacients occidentals.

5.3.1 Estudi de les *COSMIC Mutational Signatures*

Començarem comparant les *COSMIC Mutational Signatures* tot agrupant els dos documents pertanyents a aquestes; és a dir, agrupem les dades del document amb les mostres asiàtiques i *COSMIC Mutational Signatures*, que anomenarem "asian_COSMIC", i el document amb les mostres no asiàtiques o occidentals, que anomenarem "others_COSMIC".

En primer lloc, obrim el document de "others_COSMIC". En la següent imatge es mostra com se'ns presenten les dades:

	SBS1	SBS4	SBS5	SBS6	SBS12	SBS16	SBS18	SBS22	SBS26	SBS29	SBS40
TCGAFVA496	0	0	0	0	0	0,08601135	0	0,06907383	0	0	0,79565455
TCGAFVA4ZP	0	0	0,09651739	0	0	0,1276933	0	0	0	0	0,66263901
TCGAFVA3R3	0	0	0,35944546	0	0,17746502	0,17216994	0,11067732	0,09998431	0	0	0
TCGA4RAA8H	0	0	0	0,21126545	0,16821698	0	0	0	0,26569229	0,06225368	0,26571183
TCGA2YA9H7	0	0	0,44077786	0	0	0	0	0,07929535	0	0	0,45070425
TCGA2YA9H3	0	0	0,25900655	0	0,17391606	0	0	0	0	0	0,52132552
TCGA2YA9GT	0	0	0,23252862	0	0,30564688	0	0	0	0	0	0,39801802
TCGAUBA7M	0	0	0	0	0,12533848	0,07191025	0	0	0	0	0,75752774
TCGABCA10Z	0	0	0,06599866	0	0	0,13378175	0	0	0	0,08493246	0,63042416
TCGASCA9VC	0	0	0,58504829	0	0	0	0	0	0	0	0,30765043
TCGAMIA75C	0	0	0	0	0	0,402991	0,0711891	0	0	0	0,4300203
TCGASRAAAV	0	0	0,4191652	0	0,10526267	0,18771152	0	0	0	0	0,2341013
TCGADDA4N	0	0	0,26121713	0	0,16184583	0	0	0	0	0	0,54295086
TCGARCA6M	0	0	0	0	0	0,23096279	0	0,33641059	0,07167823	0	0,25416786
TCGAZPA9CY	0	0	0	0	0,3242309	0	0	0	0	0,07067647	0,53307003
TCGA2YA9HE	0	0	0,24269164	0	0	0,57900916	0	0	0,11377289	0	0
TCGAG3AAV	0	0	0,06158355	0,10177044	0	0,12959802	0	0	0,08018724	0	0,59915476
TCGAESA2HS	0	0	0,51458905	0	0	0	0	0	0	0	0,40357659
TCGAZSA9CE	0	0	0,32252331	0	0	0,11205166	0	0	0	0	0,47726501
TCGABCA10Y	0	0	0,32661658	0	0	0,44659614	0	0	0,10012933	0	0,06819738

Taula 4: Representa les diferents mostres asiàtiques i la proporció amb la qual les diferents firmes mutacionals que apareixen es veuen implicades en cada mostra en escala (0-1).¹²⁶

En obrir-lo, hem vist que ens apareixen a la columna "A", assenyalada amb un rectangle vermell, les diferents mostres i a la fila "1", assenyalada amb un rectangle verd, les diferents firmes mutacionals que es veuen implicades, com a mínim, en algun dels pacients, i en els rectangles del centre observem el nombre de mutacions del pacient que formen part de la firma en escala (0-1), és a dir, que si hi trobem un 0, significa que cap de les mutacions pertany a la firma, i que si hi trobem un 1, significa que totes les mutacions pertanyen a la firma. No obstant això, el nombre de mutacions que pertanyen a la firma és indiferent per a la nostra recerca.

Així que les 189 mostres no asiàtiques o occidentals amb les *COSMIC Mutational Signatures* se'ns han obert, per a poder treballar millor amb elles, el primer pas a seguir és demanar-li al programa d'Excel, mitjançant l'operació que mostra la imatge següent, que en cas de que la firma mutacional aparegui, hi posi un "1", i, que en cas de que la firma mutacional no aparegui, hi posi un "0".

Vegeu les dues imatges següents: en la primera, s'hi veu la operació per a realitzar aquest procés, assenyalada amb un rectangle vermell; en la segona, es mostren com es representen les dades després d'aplicar l'operació esmentada.

¹²⁶ Font: Elaboració personal.

fx =SI(B2>0,1;1;0)

M	N	O	P	Q	R	S	T
SBS1	SBS4	SBS5	SBS6	SBS12	SBS16	SBS18	SBS22
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	1	0
0	0	1	0	1	1	1	1
0	0	0	1	1	1	0	0
0	0	1	0	0	0	0	0

SBS1	SBS4	SBS5	SBS6	SBS12	SBS16	SBS18	SBS22	SBS26	SBS29	SBS40
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0
0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1
0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1
0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1
0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1
0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1
0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0

Taula 5: Representa les dades després d'aplicar l'operació de la imatge anterior¹²⁷.

Havent esguardat les dades representades amb els 0 i els 1, sumem tots els 1 que hi trobem en a cada firma, és a dir, sumem totes les mostres on per exemple la firma SBS1 s'hi vegi implicada, les quals estan representades amb un 1. Vegeu la següent imatge, on s'observa l'operació d'aquesta suma, assenyalada amb un cercle:

fx =SUMA(M2:M169)

Y	Z	AA	AB	AC	AD
	SBS1	SBS4	SBS5	SBS6	SBS12
Others_ALL	1	7	99	6	57
	0,53	3,70	52,38	3,17	30,16

Després de trobar el nombre de pacients on s'hi veu aquella firma implicada, calculem el percentatge de pacients que tenen aquella firma mutacional.

¹²⁷ Font: Elaboració personal.

Per fer-ho, dividim el nombre de pacients que tenen aquella firma que, seguint amb l'exemple de la firma SBS1, és 1, entre 189, que és el nombre de pacients no asiàtics o occidentals totals, i ho multipliquem per 100. Així doncs, obtenim el percentatge que, en el cas de la firma SBS1, és d'un 0,53%.

Vegeu la següent imatge on s'hi veu l'operació realitzada per calcular el percentatge de pacients occidentals o no asiàtics que té cada firma (l'operació és assenyalada amb un cercle):

f_x	=Z2/189*100		
Z	AA	AB	AC
SBS1	SBS4	SBS5	SBS6
1	7	99	6
0,53	3,70	52,38	3,17

Quan ja tenim les sumes i els percentatges fets de cada *COSMIC Mutational Signature* en els pacients no asiàtic o occidentals, presentem els resultats amb forma de taula i en forma de gràfic¹²⁸ amb l'ajut del programa *RStudio*.

Un cop hem realitzat tot aquest procediment amb el document d'Excel "others_COSMIC", realitzem exactament el mateix procediment però amb el document "asian_COSMIC"; és a dir, realitzem el mateix procediment però amb les mostres asiàtiques amb *COSMIC Mutational Signatures*.

Amb totes les dades processades pel que fa a les *COSMIC Mutational Signatures*, i representades en dues taules diferents, agrupem totes dues taules per tal de dur a terme l'últim pas amb *COSMIC Mutational Signatures*, que és veure si les diferències entre les mostres asiàtiques i les mostres no asiàtiques o occidentals són significatives.

Per a saber-ho, haurem de fer una anàlisi estadística, en concret, un *Test de Fischer*¹²⁹, i calcular el *p-valor*¹³⁰ mitjançant, altre cop, el programa *R.Studio*. A banda de calcular el *p-valor*, també calcularem el nombre de pacients, tant asiàtics com occidentals, que no mostren aquella firma mutacional, a través de l'operació, assenyalada amb un cercle, que mostra la següent imatge, i els inclourem a la taula amb les altres dades.

¹²⁸ Tots els resultats en forma de taules i de gràfics estan representats en l'apartat: "**6. Resultats i discussió dels mateixos**".

¹²⁹ La prova exacta de Fisher és una prova de significació estadística utilitzada en l'anàlisi de taules de contingència.

¹³⁰ El *p-valor* és el paràmetre estadístic que utilitzem per tal de determinar si els resultats són significatius (sig.) o no.

	B	C	D	E
		SBS1	SBS4	SBS5
Others_positive		1	7	99
Asian_positive		0	6	68
Others_negative		188	182	90
Asian_negative		155	149	87

Així doncs, després de calcular el *p*-valor i fer l'operació que acabem de descriure, obtenim els resultats pel que fa a les *COSMIC Mutational Signatures*, representats en una taula¹³¹.

5.3.2 Estudi de les *Environmental Mutational Signatures*

D'altra banda, tenim les *Environmental Mutational Signatures*, amb les quals realitzarem el mateix procediment que he realitzat amb les *COSMIC Mutational Signatures*. Per tant, obrirem els dos documents d'Excel restants ("asian_Environmental" i "others_Environmental") i farem les mateixes operacions que hem realitzat amb les dades de les *COSMIC Mutational Signatures*. Així doncs, després de realitzar-les podem representar les dades gràficament.

Finalment, després de fer les mateixes operacions que hem fet amb les *COSMIC Mutational Signatures* (percentatges, *p*-valor i operacions amb l'Excel), obtenim els resultats de les *Environmental Mutational Signatures*, que es poden resumir en una taula, representada també en el següent apartat d'aquest treball.

5.4 Estudi de les dades dels pacients que han patit hepatitis B i/o C

El darrer pas a seguir en la metodologia d'aquesta recerca és comprovar si els pacients han estat exposats al virus de l'Hepatitis B o al virus de l'Hepatitis C. Val a dir que les dades descarregades, a banda de la informació sobre les firmes mutacionals, també ens donen informació sobre si els pacients han estat exposats al virus de l'hepatitis B (HBV) i/o al virus de l'hepatitis C (HCV). Per a poder obtenir aquesta informació, utilitzarem altre cop el programa *R.Studio* i l'Excel.

Vegeu la següent imatge on es mostra el codi de programació utilitzat per tal que les dades se'ns obrin en un document d'Excel i només ens mostrin informació sobre els dos virus que acabem d'esmentar:

¹³¹ Els resultats en forma de taula estan representats en l'apartat: "6. Resultats i discussió dels mateixos".

```

##### Get database information #####
dbFile = "TCGA_database_included.csv"
myDB = read.delim(paste(myDir,dbFile,sep="/"),header = T,stringsAsFactors = T, sep = ";")

myDB = myDB %>%
  select(specimen,race.asian,Etiology,TMB_cat) %>%
  left_join(myDat, by = c("specimen" = "Sample")) %>%
  mutate_if(is.numeric, ~replace(., is.na(.), 0)) %>%
  rename(Sample_code = "specimen")

##### Fisher between cohorts #####
results = myFisher(myDB,1,2) # 1) data base 2) columna sample name, 3) columna d'interès
results %>% filter(Significant == "SIG")
write.csv(results,paste(myDir, "fisher_results_environmental.csv", sep = "/"), quote = F, row.names = F)

```

Així doncs, un cop hem realitzat les operacions adients, calculant els percentatges i els *p-valor*, els resultats obtinguts els representarem en una taula¹³² i els discutirem en el següent apartat d'aquest treball.

¹³² Vegeu l'apartat: "6.3 L'afectació de l'hepatitis B i l'hepatitis C".

6. Resultats i discussió dels mateixos.

Per tal d'observar i discutir millor els resultats d'aquesta recerca, hem representat els resultats en taules i gràfics, que anirem comentant a mesura que es presentin.

Parlarem de les firmes mutacionals (tant de les *COSMIC Mutational Signatures* com de les *Environmental Mutational Signatures*) i, en particular, ens fixarem en les que s'observin diferències significatives (p-valors inferiors a 0,05) pel que fa a les dues poblacions, és a dir, entre les mostres occidentals o no asiàtiques i les mostres asiàtiques.

A banda d'això, també parlarem de les diferències entre totes dues poblacions pel que fa l'aparició dels virus de l'hepatitis C i/o de l'hepatitis B i si aquestes diferències, altre cop, són significatives.

6.1 *COSMIC Mutational Signatures*

En aquest primer apartat presentarem els resultats obtinguts pel que fa a les *COSMIC Mutational Signatures* en forma de taula i gràfics, les discutirem i parlarem de les firmes on les diferències entre totes dues poblacions siguin significatives. Els resultats queden resumits en la següent taula:

COSMIC Mutational Signatures	Others_ positive	Others_ percentage	Asian_ positive	Asian_ percentage	p-value	Diferències
SBS1	1	0,53	0	0,00	1	no
SBS4	7	3,70	6	3,87	1	no
SBS5	99	52,38	68	43,87	0,129	no
SBS6	6	3,17	1	0,65	0,134	no
SBS12	57	30,16	45	29,03	0,905	no
SBS16	82	43,39	92	59,35	0,040	sig.
SBS18	15	7,94	10	6,45	0,679	no
SBS22	24	12,70	49	31,61	0,031	sig.
SBS26	28	14,81	21	13,55	0,759	no
SBS29	8	4,23	11	7,10	0,343	no
SBS40	157	83,07	111	71,61	0,012	sig.

Taula 6: Representa les diferències entre els pacients occidentals i els pacients asiàtics pel que fa a les *COSMIC Mutational Signatures*, i si aquestes diferències són significatives (sig.) o no¹³³.

¹³³ Font: Elaboració pròpia.

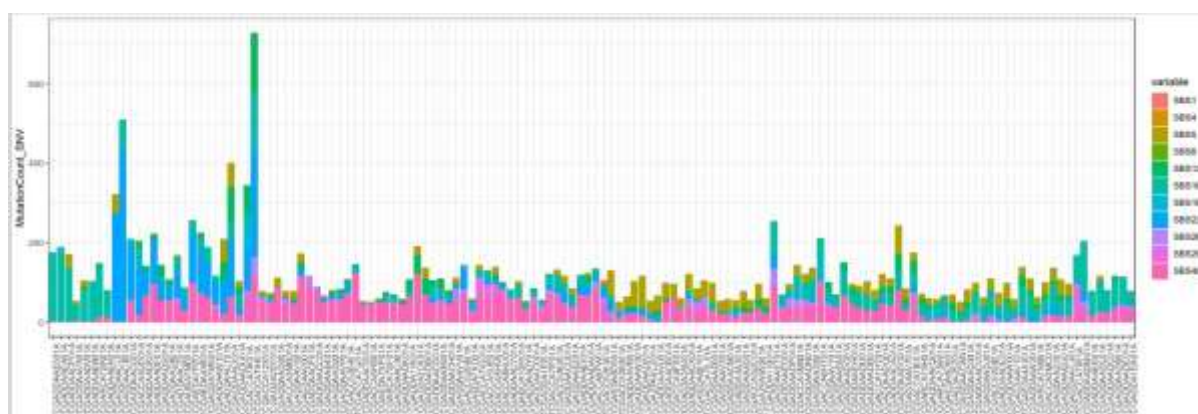
El primer que cal destacar és que hi trobem 11 COSMIC Mutational Signatures diferents en alguna de les dues poblacions i, d'aquestes 11, en només 3 les diferències entre poblacions són significatives.

A continuació s'observa una taula on s'associen aquestes firmes mutacionals amb els seus agents corresponents.

COSMIC Signature	Mutational	Agent o factor corresponent
SBS1		Desaminació de la 5-metilcitosina
SBS4		Components del fum del tabac
SBS5		Components de l'alcohol
SBS6		Error en la reparació de l'ADN
SBS12		Agent o factor desconegut
SBS16		Òxid d'estirènic
SBS18		Compostos reactius de l'oxigen
SBS22		Àcid aristolòic
SBS26		Error en la duplicació de l'ADN
SBS29		Compostos propis del tabac ¹³⁴
SBS40		Edat

Taula 7: Les 11 COSMIC Mutational Signatures i el factor o agent amb el qual s'associen.¹³⁵

D'altra banda, volem veure quines firmes són més abundants en les mostres asiàtiques i quines o són més en les mostres occidentals. Per fer-ho, representarem, amb l'ajut del programa *RStudio*, les dades en forma dels següents gràfics.

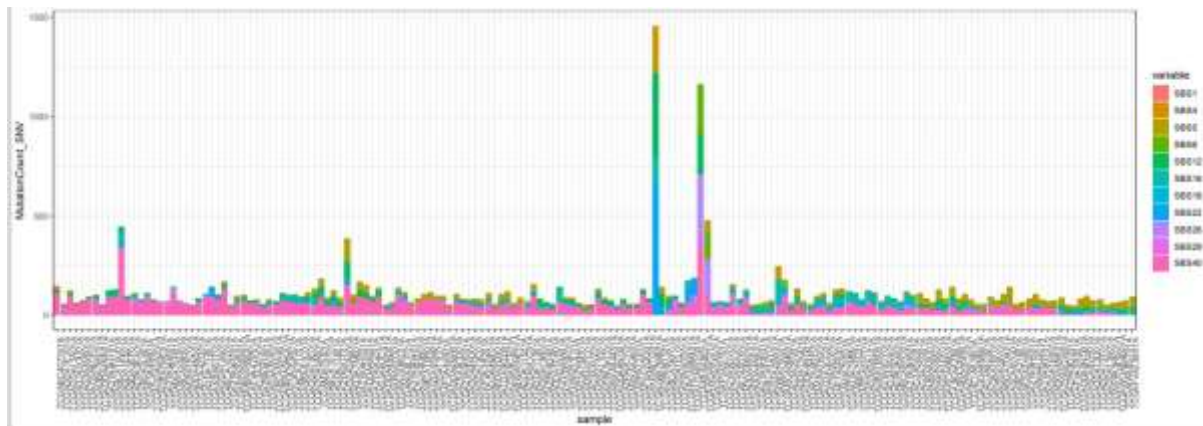


Gràfic 1: Diferents tipus de *COSMIC Mutational Signatures* que es veuen implicades en cada pacient asiàtic¹³⁶.

¹³⁴ Són propis del tabac, i no del seu fum. Una exposició a aquests compostos seria mastegar tabac.

¹³⁵ Font: Elaboració pròpia.

¹³⁶ Font: Elaboració pròpia.



Gràfic 2: Diferents tipus de *COSMIC Mutational Signatures* que trobem en cada pacient occidental¹³⁷.

Després d'haver observat els gràfics i la taula anteriors, podem concloure que, pel que fa als pacients asiàtics (Gràfic 1) les *COSMIC Mutational Signatures* que apareixen amb més freqüència són la SBS5, associada a components de l'alcohol, la SBS16, associada a l'òxid d'estirènic, i la SBS40, associada a l'edat; mentre que, pel que fa als pacients occidentals (Gràfic 2) les *COSMIC Mutational Signatures* que apareixen amb més freqüència són, també, la SBS5, la SBS16, i la SBS40.

Les *COSMIC Mutational Signatures* on s'han trobat diferències significatives entre les mostres occidentals i les mostres asiàtiques són la SBS16, la SBS22 i la SBS40. A continuació les descriurem i discutirem breument a què creiem que poden ser degudes aquestes diferències.

6.1.1 SBS16

Actualment, la firma mutacional SBS16 correspon o està relacionada amb l'agent mutagen o carcinogen òxid d'estirènic¹³⁸. Es tracta d'un òxid resultant de l'oxidació dels citocroms P450¹³⁹. La incorporació de l'òxid estirènic es relaciona amb la ingesta de rates i ratolins (o altres animals que els hagin ingerit) i pot provocar problemes hepàtics i càncers de fetge com el carcinoma hepatocel·lular.

¹³⁷ Font: Elaboració pròpia.

¹³⁸ Hu, X., Biswas, A., *et al.* (2021). Mutational signatures associated with exposure to carcinogenic microplastic compounds bisphenol A and styrene oxide. *NAR Cancer* **3**, 1-13.

¹³⁹ Els citocroms P450 són una família d'enzims que, en el cas dels mamífers, són els encarregats d'oxidar els àcids grassos i els xenobiòtics, i són importants per a la síntesi i eliminació de determinades hormones.

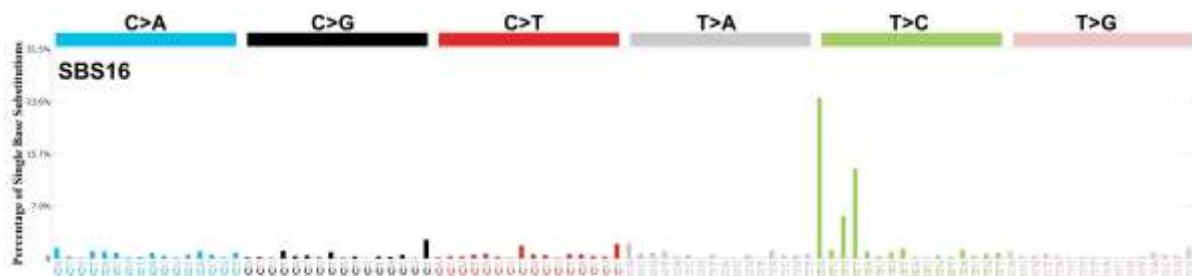


Figura 31: Gràfic que mostra el perfil mutacional de la *COSMIC Mutational Signature SBS16*, que està relacionada amb l'òxid d'estirènic¹⁴⁰.

Pel que fa als pacients asiàtics, aquesta firma mutacional es veu involucrada en el 59,3% de les mostres (és a dir, en 92 pacients) mentre que, pel que fa als pacients no asiàtics o occidentals, aquesta firma mutacional es veu involucrada en el 43,4% de les mostres, és a dir, en 82 pacients. Així doncs, i mirant els resultats del test estadístic, podem considerar que hi ha una diferència significativa (p-valor de 0,040) entre totes dues poblacions pel que fa a aquesta firma mutacional, i podem observar com aquesta es troba més en les mostres asiàtiques que en les occidentals.

Els resultats obtinguts no són sorprenents ja que des del punt de vista biològic hi ha indicis de què les poblacions asiàtiques s'alimenten d'animals que ingereixen rates o ratolins i, a més a més, sembla ser que hi ha dietes asiàtiques que directament inclouen aquests tipus d'aliments¹⁴¹. No obstant això, no hem trobat informació suficient per corroborar-ho.

6.1.2 SBS22

La firma mutacional SBS22 correspon o està relacionada amb un factor ambiental (en aquest cas, un carcinogen) anomenat àcid aristolòic¹⁴². Es tracta d'un agent mutagen que pertany a la família dels fotoquímics carcinogènics, mutagènics i nefrotòxics i el trobem, habitualment, associat a la família de les plantes amb flors Aristolochiaceae. Un exemple d'aquest tipus de planta és el gingebre silvestre (*Zingiber officinale*). Aquest àcid s'associa a molts problemes renals i càncers hepàtics o de fetge, com el carcinoma hepatocel·lular.

¹⁴⁰ Alexandrov, L. B., kim, J., *et al.* (2020). The repertoire of mutational signatures in human cancer. *Nature* **578**, 94-100.

¹⁴¹ Stenseth, N. C., Leirs, H., Skonhoft, A., *et al.* (2003). Mice, rats, and people: the bio-economics of agricultural rodent pests. *Frontiers in Ecology and the Environment* **1**, 367-375.

¹⁴² Alexandrov, L. B., kim, J., *et al.* (2020). The repertoire of mutational signatures in human cancer. *Nature* **578**, 94-100.

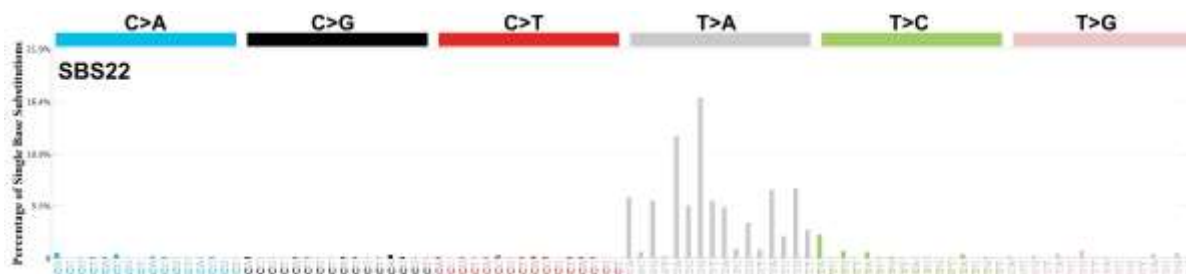


Figura 32: Gràfic que mostra el perfil mutacional de la COSMIC Mutational Signature SBS22, que està relacionada amb l'àcid aristolòic ¹⁴³.

Pel que fa als pacients asiàtics, aquesta firma mutacional es veu involucrada en el 31,6% de les mostres, és a dir, en 49 pacients asiàtics. En canvi, aquesta mateixa firma mutacional només es veu involucrada en el 12,7% dels pacients no asiàtics o occidentals (és a dir, en 24 pacients occidentals). Recordem que l'anàlisi estadística mostra que la diferència entre totes dues poblacions, pel que fa a aquesta firma mutacional, és significativa (p-valor de 0,031) i que aquesta firma es troba més implicada en les mostres asiàtiques que en les mostres occidentals o no asiàtiques.

Aquests resultats obtinguts tampoc són biològicament sorprenents puix que les plantes de la família *Aristolochiaceae* són utilitzades en molts països asiàtics, com la Xina, com a plantes medicinals i en la cuina, degut al gust picant que tenen, segons estudis realitzats per la FAO¹⁴⁴. Endemés, aquests dos països són els principals productors de gingebre silvestre¹⁴⁵.



Figura 33: Imatge que mostra la flor del gingebre silvestre ¹⁴⁶.

¹⁴³ Extreta de: Alexandrov, L. B., Kim, J., et al. (2020). The repertoire of mutational signatures in human cancer. *Nature* **578**, 94-100.

¹⁴⁴ Food and Agriculture Organization of the United Nations. Vegeu la següent nota al peu de pàgina.

¹⁴⁵ Extret del següent informe de la FAO: Ginger production in 2014, Crops/Regions/World/Production Quantity (from pick lists). Food and Agriculture Organization of the United Nations, Statistics Division. 2014.

¹⁴⁶ Extreta de: <https://www.americanmeadows.com/perennials/woodland-wildflowers/wild-ginger>

6.2.3 SBS40

Tal i com hem esmentat amb anterioritat, la firma mutacional SBS40 correspon o està relacionada amb el factor genètic de l'edat. Aquest factor té en compte, concretament, les mutacions que es produeixen de manera natural al llarg dels anys en el nostre cos¹⁴⁷. Si aquestes mutacions són substitucions d'una sola base nitrogenada, s'acumulen (en forma d'errors) en el nostre ADN i formen un patró de mutacions o perfil mutacional concret: l'anomenada firma mutacional SBS40.

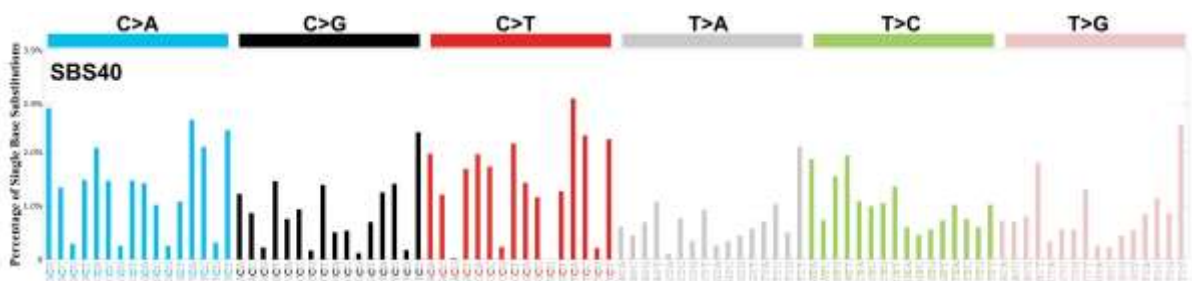


Figura 34: Gràfic que mostra el perfil mutacional de la *COSMIC Mutational Signature* SBS40, que està relacionada amb l'edat¹⁴⁸.

Pel que fa als pacients asiàtics, aquesta firma es veu involucrada en el 71% de les mostres, és a dir, en 111 pacients asiàtics. En canvi, d'altra banda, pel que fa als pacients no asiàtics o occidentals, aquesta firma es veu involucrada en el 83% de les mostres, és a dir, en 157 pacients occidentals. Segons l'anàlisi estadística realitzada, podem considerar que la diferència és significativa (p-valor de 0,012) entre totes dues poblacions i s'observa que aquesta firma mutacional es troba més implicada en els pacients no asiàtics o occidentals que en els pacients asiàtics.

Els resultats obtinguts, altre cop, no són sorprenents des d'un punt de vista biològic atès que, en les poblacions occidentals, l'esperança de vida al néixer és propera als 80 anys (78 anys a Europa i de 79 anys a Amèrica del Nord), mentre que, a Àsia, l'esperança de vida al néixer és de 72 anys, segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS) ¹⁴⁹.

¹⁴⁷ Vegeu l'apartat 1.2.6 Mutacions i càncer.

¹⁴⁸ Extreta de: Alexandrov, L. B., Kim, J., *et al.* (2020). The repertoire of mutational signatures in human cancer. *Nature* **578**, 94-100.

¹⁴⁹ Extret de la pàgina web de l'OMS: <https://www.who.int/es>

6.2 Environmental Mutational Signatures

En aquest primer apartat representaré els resultats obtinguts pel que fa a les *Environmental Mutational Signatures* en forma de taula i gràfics, les discutiré i parlaré de les firmes mutacionals on les diferències entre totes dues poblacions siguin significatives. Els resultats queden resumits en la taula següent:

Environmental Mutational Signature	Others_ total	Others_ perc	Asian_ total	Asian_ perc	p-value	diferències
MNU_350_uM	65	34,4	47	30,3	0,487	no
ENU_400_uM	51	27,0	33	21,3	0,256	no
DES_0_938_mM	50	26,5	21	13,5	0,003	sig.
S_6_Nitrochrysene_12_5_uM_plus_S9	49	25,9	50	32,3	0,231	no
DMH_11_6_mM_plus_S9	44	23,3	23	14,8	0,055	no
Mechlorethamine_0_3_uM	39	20,6	20	12,9	0,062	no
AFB1_0_25_uM_plus_S9	32	16,9	23	14,8	0,658	no
DMS_0_078_mM	31	16,4	26	16,8	1	no
S_1_8_DNP_8_uM	29	15,3	8	5,2	0,002	sig.
AAII_37_5_uM	27	14,3	36	23,2	0,036	sig.
Formaldehyde_120_uM	23	12,2	33	21,3	0,027	sig.
Temozolomide_200_uM	23	12,2	24	15,5	0,430	no
Methyleugenol_1_25_mM	18	9,5	9	5,8	0,230	no
DBP_0_0039_uM	17	9,0	13	8,4	1	no
SSR_1_25_J	15	7,9	7	4,5	0,268	no
Furan_100_mM_plus_S9	14	7,4	13	8,4	0,840	no
AZD7762_1_625_uM	14	7,4	30	19,4	0,001	sig.

Taula 8: Recull de les diferències entre els pacients occidentals i els pacients asiàtics pel que fa a les *Environmental Mutational Signatures*, i si aquestes diferències són significatives (SIG) o no¹⁵⁰.

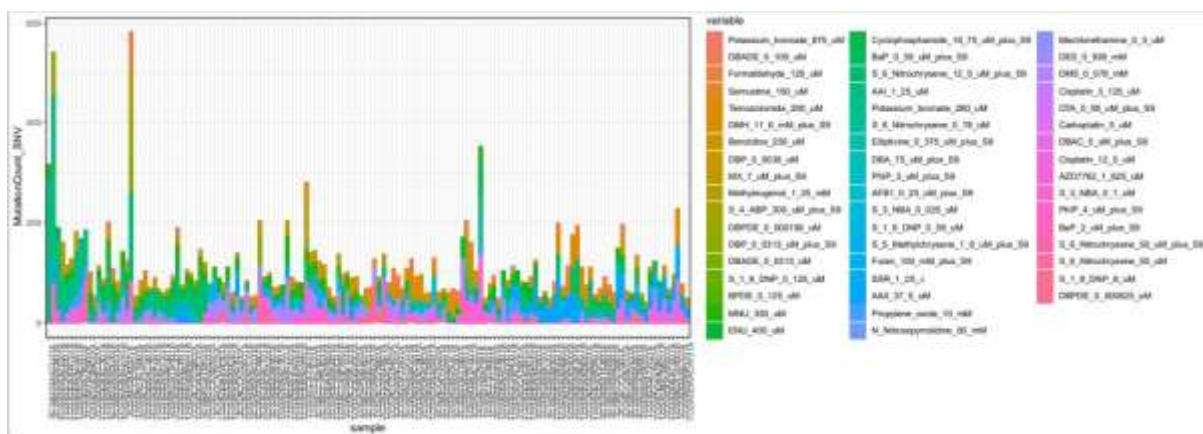
El primer que cal destacar és que hi trobem 17 *Environmental Mutational Signatures* diferents en total (tenint en compte les dues poblacions d'estudi) i, d'aquestes, en només 5 les diferències entre poblacions són significatives. A continuació s'observa una taula on s'associen aquestes firmes mutacionals amb els seus agents corresponents.

¹⁵⁰ Font: Elaboració pròpia.

<i>Environmental Mutational Sinature</i>	Agent o factor corresponent
MNU_350_uM	N-metil-N-nitrosourea
ENU_400_uM	N-etil-N-nitrosourea
DES_0_938_mM	Di-etilbestrol
S_6_Nitrochrysene_12_5_uM_plus_S9	Nitrocrisen
DMH_11_6_mM_plus_S9	Di-metilhidracina
Mechlorethamine_0_3_uM	Mecloretamina
AFB1_0_25_uM_plus_S9	Aflatoxina B1
DMS_0_078_mM	Di-metil sulfur
S_1_8_DNP_8_uM	Di-nitrofenol
AAII_37_5_uM	Angiotensina II
Formaldehyde_120_uM	Formaldehid
Temozolomide_200_uM	Temozolomida
Methyleugenol_1_25_mM	Metil eugenol
DBP_0_0039_uM	Ftalat de di butil
Furan_100_mM_plus_S9	Furan
AZD7762_1_625_uM	Azd4547
SSR_1_25_J	Inhibidors selectius de serotonina

Taula 9: Les 17 *Environmental Mutational Signatures* i el factor o agent amb el qual s'associen.¹⁵¹

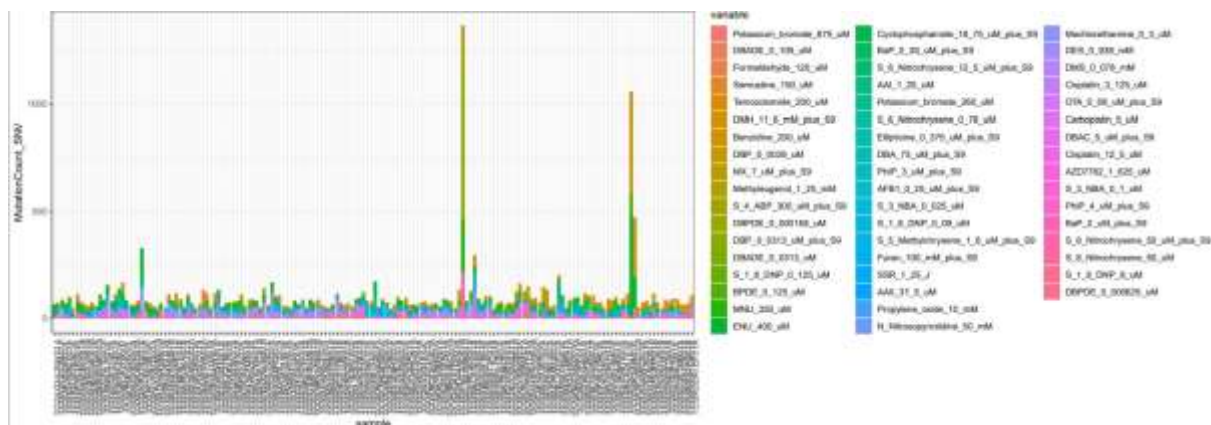
Seguidament, comentarem quines d'aquestes firmes són més abundants en les mostres asiàtiques i quines o són més en les mostres occidentals. Per fer-ho, representarem les dades en forma de gràfics amb l'ajut del programa *RStudio*.



Gràfic 3: Diferents tipus d'*Environmental Mutational Signatures* que es veuen implicades en cada pacient asiàtic¹⁵².

¹⁵¹ Font: Elaboració pròpia.

¹⁵² Font: Elaboració pròpia.



Gràfic 4: Diferents tipus d'*Environmental Mutational Signatures* que es veuen implicades en cada pacient occidental¹⁵³.

Després d'haver analitzat els gràfics i la taula, podem dir que, pel que fa als pacients asiàtics (Gràfic 3), les *Environmental Mutational Signatures* que apareixen amb més freqüència són la "S_6_Nitrochrysene_12_5_uM_plus_S9", la "MNU_350_uM" i la "AII_37_5_uM"; mentre que, pel que fa als pacients occidentals (Gràfic 4), les *Environmental Mutational Signatures* que apareixen amb més freqüència són la "MNU_350_uM", la "ENU_400_uM" i la "S_6_Nitrochrysene_12_5_uM_plus_S9".

Igualment, s'han trobat diferències significatives entre les dues poblacions en les firmes mutacionals següents: "DES_0_938_mM", "S_1_8_DNP_8_uM", "AII_37_5_uM", "Formaldehyde_120_uM" i "AZD7762_1_625_uM".

6.2.1 La "DES_0_938_mM"

Aquesta *Environmental Mutational Signature* correspon o està relacionada amb el dietilbestrol (DES), també conegut com a etilbestrol, que és un compost químic emprat com a medicament (poc utilitzat actualment¹⁵⁴). Els seus principals usos són l'ajut a les dones que avorten de manera recurrent i com a part de la teràpia hormonal per a tractar els símptomes de la menopausa. Tot i això, aquest compost pot ser molt perjudicial per a la salut humana, i està relacionat amb l'aparició de càncers de fetge (com el carcinoma hepatocel·lular), càncer de mama i càncer de vagina¹⁵⁵.

¹⁵³ Font: Elaboració pròpia.

¹⁵⁴ Palmer, J. R., Wise, L. A., Hatch, E., et al. (2006). Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* **15**, 1509-1514.

¹⁵⁵ Strohsnitter, W. C., Hyer, M., Bertrand, K. A., et al. (2021). Prenatal Diethylstilbestrol Exposure and Cancer Risk in Males. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* **10**, 1155-1165.

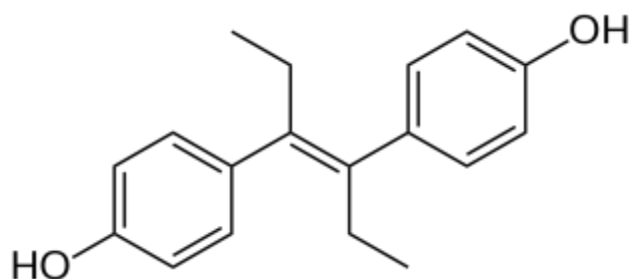


Figura 35: Esquema que mostra l'estructura molecular del dietilbestrol¹⁵⁶.

Pel que fa als pacients asiàtics, aquesta firma es veu involucrada en el 13,5% de les mostres, és a dir, en 21 pacients asiàtics. En canvi, d'altra banda, pel que fa als pacients no asiàtics o occidentals, aquesta firma es veu involucrada en el 26,5% de les mostres, és a dir, en 50 pacients occidentals. La diferència és significativa (p-valor de 0,003) entre totes dues poblacions; essent aquesta firma mutacional més freqüent en pacients occidentals o no asiàtics.

Aquests resultats obtinguts, endemés, no ens han sorprès car el di-etilbestrol és un medicament que s'utilitza sobretot en dones i, en zones asiàtiques, la majoria dels pacients amb carcinoma hepatocel·lular són homes (a excepció de Mongòlia¹⁵⁷), mentre que, en zones occidentals, hi ha més dones que pateixen carcinoma hepatocel·lular que en les zones asiàtiques¹⁵⁸. A banda d'això, aquests medicaments són més emprats a occident que a orient cosa que també podria explicar aquesta diferència¹⁵⁹.

6.2.2 La "S_1_8_DNP_8_uM"

Aquesta firma mutacional correspon o està relacionada amb el di-nitrofenol (DNP). Aquest és un compost orgànic sòlid, groc, cristal·lí i amb olor dolça que és soluble en la major part dels dissolvents orgànics. És un compost bioquímicament actiu, que intervé en processos com la respiració cel·lular¹⁶⁰ i provoca que l'energia química de les reserves energètiques de l'organisme es desprengui en forma de calor. S'utilitza (com a complement) en algunes dietes però pot ser perjudicial perquè està associat a l'aparició

¹⁵⁶ Extreta de: <https://en.wikipedia.org/wiki/Diethylstilbestrol>

¹⁵⁷ Llovet, J. M., Torrens, L., et al. (2021) Molecular Characterization of Hepatocellular Carcinoma in Mongolia Delinates Unique Genomic Features. (Article en revisió).

¹⁵⁸ Llovet, J. M., Kelley, R. K., et al. (2021). Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers* **07**, 1-28.

¹⁵⁹ Giusti, R. M., Iwamoto, K., Hatch, E. (1995). A review of the long-term health effects. *Annals of Internal Medicine* **122**, 778-788.

¹⁶⁰ La respiració cel·lular és un procés que es duu a terme dins dels mitocondris per tal d'obtenir energia oxidant compostos orgànics.

de càncers de fetge (com el carcinoma hepatocel·lular) i altres tipus de malalties hepàtiques.¹⁶¹



Figura 36: Fotografia de di-nitrofenol en pols¹⁶².

Pel que fa als pacients asiàtics, aquesta firma es veu involucrada en el 5,2% de les mostres, és a dir, en només 8 pacients asiàtics. En canvi, pel que fa als pacients no asiàtics o occidentals, aquesta firma es veu involucrada en el 15,3% de les mostres, és a dir, en 29 pacients occidentals. La diferència trobada és significativa (p-valor de 0,002) entre totes dues poblacions; veiem que aquesta firma mutacional la trobem més en pacients no asiàtics o occidentals.

Els resultats obtinguts, de nou, no ens han sigut sorprenents atès que, com hem esmentat abans, el di-nitrofenol és un compost que s'utilitza en algunes dietes per tal de reduir el sobrepès; per tant, pot ser que sigui la causa que el trobem més implicat en les poblacions no asiàtiques o no-occidentals, ja que, com hem esmentat, aquests complementos s'utilitzen per a tractar problemes de sobrepès i en aquestes regions hi ha més persones amb sobrepès que en les regions orientals¹⁶³.

6.2.3 La "AAII_37_5_uM"

Aquesta firma mutacional correspon o està relacionada amb l'angiotensina II, que és una hormona que actua en el sistema nerviós, en el múscul llis venós i arterial i en el fetge, els pulmons i el pàncrees¹⁶⁴; a banda d'això, aquest compost també es pot utilitzar com a medicament per a tractar la hipotensió¹⁶⁵. L'angiotensina II és una hormona necessària per al nostre organisme; no obstant això, si i ha un augment sobtat d'aquesta, pot

¹⁶¹ Grundlingh, J., Dargan, P. I., El-Zanfaly, M., Wood, D. M. (2011). 2,4-Dinitrophenol (DNP): A Weight Loss Agent with Significant Acute Toxicity and Risk of Death. *Journal Of Medical Toxicology* **7**, 205-212.

¹⁶² Extreta de: <https://en.wikipedia.org/wiki/2,4-Dinitrophenol>

¹⁶³ Morgen, C. S., Sørensen, T. I. (2014). Global trends in the prevalence of overweight and obesity. *Nature* **10**, 513-514.

¹⁶⁴ Takagi, H., Kaji, K., Nishimura, N., *et al.* (2021). The Angiotensin II Receptor Blocker Losartan Sensitizes Human Liver Cancer Cells to Lenvatinib-Mediated Cytostatic and Angiostatic Effects. *Cells* **10**, 575-576.

¹⁶⁵ Kaufman, M. B. (2018). Pharmaceutical Approval Update. *Pharmacy and Therapeutics* **43**, 141-142.

esdevenir cancerígena i provocar càncers hepàtics (com el carcinoma hepatocel·lular), càncer de pulmó i càncer de pàncrees¹⁶⁶.

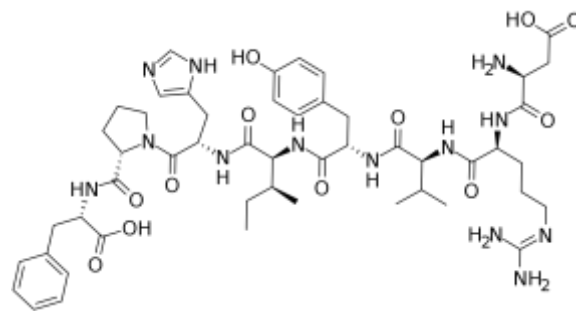


Figura 37: Estructura molecular de l'Angiotensina II¹⁶⁷.

Pel que fa als pacients asiàtics, aquesta firma es veu involucrada en el 23,2% de les mostres, és a dir, en 36 pacients asiàtics. D'altra banda, pel que fa als pacients no asiàtics o occidentals, aquesta firma es veu involucrada en el 14,3% de les mostres, és a dir, en 27 pacients occidentals. La diferència que hem trobat és significativa (p-valor de 0,036) entre totes dues poblacions i observem que aquesta firma mutacional es troba més en pacients asiàtics que en pacients no asiàtics o occidentals.

En aquest cas, els resultats ens han sorprès ja que, biològicament i de manera habitual, són les dones qui mostren concentracions circulants (a la sang) d'angiotensina II més elevades que els homes¹⁶⁸ però, en canvi, hi ha més dones que pateixen carcinoma hepatocel·lular en zones occidentals que en zones asiàtiques. Tanmateix, podria ser que la hipotensió (variable que no s'ha tingut en compte) fos més freqüent en pacients asiàtics i que, per això, s'emprin més medicaments per a tractar-la que continguin angiotensina en aquestes regions; no obstant això, no hem trobat informació per a poder contrastar aquesta hipòtesi.

¹⁶⁶ Saber, S. (2018). Angiotensin II: a key mediator in the development of liver fibrosis and cancer. *Bulletin of the National Research Centre* **42**, 1-7.

¹⁶⁷ Extreta de: <https://www.wikidata.org/wiki/Q412999>

¹⁶⁸ Sullivan, J. C., Rodriguez-Miguel, P., Zimmerman, M. A., Harris, R. A. (2015). Differences in angiotensin (1-7) between men and women. *American Journal of Physiology* **308**, 1171-1176.

6.2.4 La "Formaldehide_120_uM"

Aquesta firma correspon o està relacionada amb el formaldehid, un compost orgànic que, en estat pur, és un gas incolor amb una intensa olor que manté certa similitud amb l'àcid fòrmic. Aquest compost es pot produir en processar compostos peptídics^{169,170} i en algunes combustions incompletes¹⁷¹. S'utilitza principalment per a la producció de materials de construcció, com els revestiments i els taulers de fusta, i per a la producció de fertilitzants¹⁷². No obstant això, és una substància cancerígena que pot provocar càncers de fetge com el carcinoma hepatocel·lular¹⁷³.

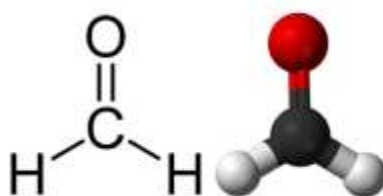


Figura 38: Estructura molecular del formaldehid¹⁷⁴.

Pel que fa als pacients asiàtics, aquesta firma es veu involucrada en el 21,3% de les mostres, és a dir, en 33 pacients asiàtics. En canvi, pel que fa als pacients no asiàtics o occidentals, aquesta firma es veu involucrada en el 12,2% de les mostres, és a dir, en 23 pacients occidentals. La diferència, segons la nostra anàlisi estadística, és significativa (p-valor de 0,027) entre totes dues poblacions, essent més freqüent en pacients asiàtics que en pacients no asiàtics o occidentals.

Aquests resultats obtinguts concorden amb el fet que, per una banda, el principal país productor i consumidor del món de formaldehid sigui la Xina¹⁷⁵ i la major part de les mostres asiàtiques emprades en aquest estudi, gairebé el 50%, són pacients xinesos; d'altra banda, altres països del sud-est asiàtic, com Indonèsia, utilitzen el formaldehid com a conservant¹⁷⁶ en la producció de conserves de peix salat.

¹⁶⁹ Són cadenes lineals d'aminoàcids units entre ells mitjançant un enllaç peptídic.

¹⁷⁰ Skrzydlewska, E. (1994). Interactions of formaldehyde with amino acids, peptides and proteins. *Polish Journal of Environmental Studies* **3**, 1230-1285.

¹⁷¹ Böhm, M., Salem, M., Srba, J. (2012). Formaldehyde emission monitoring from a variety of solid wood, plywood, blockboard and flooring products manufactured for building and furnishing materials. *Science* **221**, 68-79.

¹⁷² Gerberich, H. R., Seaman, G. C. (2013). Formaldehyde. *Chemical Technology* **17**, 10-19.

¹⁷³ Nielsen, G. D., Wolkoff, P. (2010). Cancer effects of formaldehyde: a proposal for an indoor air guideline value. *Archives of Toxicology* **84**, 423-446.

¹⁷⁴ Extreta de la pàgina web de "Wikipedia": <https://en.wikipedia.org/wiki/Formaldehyde>

¹⁷⁵ Tang, X., Bai, Y., et al. (2009). Formaldehyde in China: Production, consumption, exposure levels, and health effects. *Science* **35**, 1210-1224.

¹⁷⁶ Surahman, Z. M., Hanningtyas, I., Aristi, D., Cahyaningrum, F., Laelasari, E. (2019). Factors Related to the Presence of Formaldehyde in the Salted Fish Trade in Ciputat, Indonesia. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences* **15**, 89-94.

6.2.5 La "AZD7762_1_625_uM"

Aquesta firma correspon o està relacionada amb l'Azd4547, que és un compost orgànic que pertany a les benzamides i és un inhibidor del factor de creixement dels fibroblasts (FGFR)¹⁷⁷. Aquest factor de creixement regula la velocitat de creixement i reproducció d'aquestes cèl·lules, les quals, tal i com hem explicat durant el treball, si creixen descontroladament poden provocar càncer; l'Azd4547 es veu involucrat en càncers de fetge com el carcinoma hepatocel·lular¹⁷⁸.

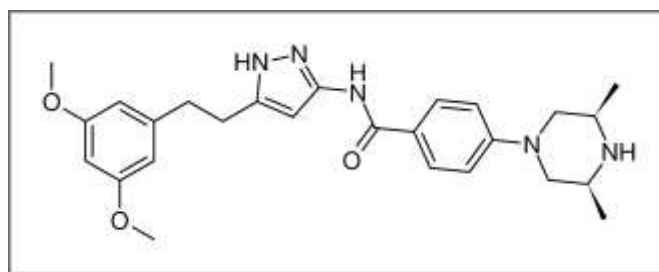


Figura 39: Estructura molecular de l'Azd4547¹⁷⁹.

Pel que fa als pacients asiàtics, aquesta firma es veu involucrada en el 19,4% de les mostres, és a dir, en 30 pacients asiàtics. En canvi, pel que fa als pacients no asiàtics o occidentals, aquesta firma només es veu involucrada en el 7,4% de les mostres, és a dir, en 14 pacients occidentals. Per tant, considerant que la diferència és significativa (p-valor de 0,001) entre totes dues poblacions, podem dir que aquesta firma mutacional es troba de manera més freqüent en pacients asiàtics que en pacients no asiàtics o occidentals.

No podem corroborar aquests resultats ja que no hem trobat informació necessària per a poder relacionar l'Azd4547 amb la diferència trobada entre ambdues poblacions. No obstant això podria ser que les concentracions d'aquest compost siguin més elevades en les regions asiàtiques que en les regions occidentals.

6.2.6 Altres casos a comentar: La "DMS_0_078_mM"

Aquesta firma correspon o està relacionada amb el dimetil sulfur (DMS), un compost químic format per un sulfur i dos grups metils i és el responsable de l'anomenada "olor de

¹⁷⁷ Els fibroblasts són un tipus de cèl·lules del teixit connectiu.

¹⁷⁸ Jin, H., Shi, Y., Lv, Y. *et al.* (2021). EGFR activation limits the response of liver cancer to lenvatinib. *Nature* **595**, 730–734.

¹⁷⁹ Gavine, P. R., Mooney, L., Kilgour, E., *et al.* (2012). AZD4547: An Orally Bioavailable, Potent, and Selective Inhibitor of the Fibroblast Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Family. *Cancer Research* **72**, 2045-2056.

mar¹⁸⁰. Malgrat que la seva toxicitat és desconeguda actualment aquest compost s'associa a l'aparició d'alguns tipus de càncer com el carcinoma hepatocel·lular¹⁸¹.

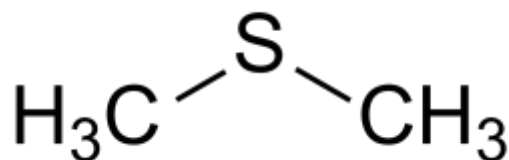


Figura 40: Estructura molecular del dimetil sulfur¹⁸².

Pel que fa als pacients asiàtics, aquesta firma es veu involucrada en el 16,8% de les mostres, és a dir, en 26 pacients asiàtics. En canvi, pel que fa als pacients no asiàtics o occidentals, aquesta firma es veu involucrada en el 16,4% de les mostres, és a dir, en 31 pacients occidentals. Per tant, la diferència entre ambdues poblacions no és significativa (p-valor de 1). No obstant això, hem volgut fer esment a aquesta firma mutacional degut a la seva importància en les mostres procedents de Mongòlia.

Malgrat que la diferència no sigui significativa, aquests resultats no ens han sorprès car només el 3% de les mostres asiàtiques són procedents de Mongòlia i, actualment, aquesta firma només s'ha trobat involucrada en aquesta regió d'Àsia.

6.3 L'afectació de l'hepatitis B i l'hepatitis C

En aquest darrer apartat de resultats representaré les dades relatives a la presència dels virus de l'hepatitis B i l'hepatitis C en forma de taula, les discutiré i parlaré de si les diferències entre totes dues poblacions són significatives. Els resultats els resumeixo en la següent taula:

Tipus d'hepatitis	Asian_pos.	Asian_perc.	Others_pos.	Other_perc	p-value	diferència
HBV	87	56,129	19	10,052	0,001	sig.
HCV	20	12,903	82	43,386	0,004	sig.

Taula 10: Diferències entre els pacients occidentals i els pacients asiàtics pel que fa als virus de l'hepatitis B i de l'hepatitis C i si aquestes són significatives (sig.) o no.¹⁸³

¹⁸⁰ Zang, B., Li, S., Michel, F. C., *et al.* (2017). Control of dimethyl sulfide and dimethyl disulfide odors during pig manure composting using nitrogen amendment. *Science* **224**, 419-427.

¹⁸¹ Llovet, J. M., Torrens, L., *et al.* (2021) Molecular Characterization of Hepatocellular Carcinoma in Mongolia Delinates Unique Genomic Features. (Artide en revisió).

¹⁸² Extreta de la pàgina web de Wikipedia: https://ca.wikipedia.org/wiki/Fitxer:Dimethyl_sulfide_structure.svg

¹⁸³ Font: Elaboració pròpia.

6.3.1 L'hepatitis B

Quant als pacients asiàtics, l'hepatitis B es veu involucrada en el 56,13% de les mostres, és a dir, en 87 pacients, mentre que, pel que fa als pacients occidentals o no asiàtics, l'hepatitis B només es veu involucrada en el 10,05% de les mostres, és a dir, en 19 pacients.

D'altra banda, aquests resultats no ens sorprenen ja que el virus de l'hepatitis B, com hem explicat abans¹⁸⁴, té molta més afectació en les poblacions o zones asiàtiques (on es diagnostiquen el 75% dels casos) que en les poblacions o zones occidentals (on només es diagnostiquen el 25% dels casos d'hepatitis B¹⁸⁵).

6.3.2 L'hepatitis C

Respecte dels pacients asiàtics, l'hepatitis C només es veu involucrada en el 12,9% de les mostres (20 pacients) mentre que, pel que fa als pacients occidentals o no asiàtics, l'hepatitis C es veu involucrada en el 43,38% de les mostres, és a dir, en 82 pacients.

Aquest resultat també són esperables atès que el virus de l'hepatitis C¹⁸⁶ té molta més afectació en les poblacions o zones occidentals, on s'enregistren el 70% dels casos (sobretot a Oceania, Àfrica i Amèrica), que en les poblacions o zones asiàtiques, on només s'enregistren el 25% dels casos (sobretot a Rússia i a Mongòlia)¹⁸⁷.

Finalment, els resultats obtinguts a partir de les nostres mostres corroboren les dades ja conegudes a nivell mundial cosa que dona robustesa a la nostra recerca.

¹⁸⁴ Vegeu l'apartat: "**2.3 Principals factors ambientals involucrats en el carcinoma hepatocel·lular**".

¹⁸⁵ Chan, H. L., Jia, J. (2011). Chronic hepatitis B in Asia—new insights from the past decade. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* **26**, 131-137.

¹⁸⁶ Vegeu l'apartat **2.3 Principals factors ambientals involucrats en el carcinoma hepatocel·lular**

¹⁸⁷ Shepard, C. W., Finelli, L., Alter, M. J. (2005). Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Science* **5**, 558-567.

7. Conclusions i noves vies d'investigació

1) La primera conclusió que podem formular després de fer aquesta recerca és que tant en pacients asiàtics com en pacients occidentals trobem quasi les mateixes firmes mutacionals, ja siguin *COSMIC Mutational Signatures* o *Environmental Mutational Signatures*. D'altra banda, aquestes firmes mutacionals que han aparegut corresponen a agents mutàgens o factors genètics i/o ambientals que tenen alguna relació amb el fetge i que, per tant, poden provocar l'aparició de carcinoma hepatocel·lular.

2) La segona conclusió que podem formular és que hi ha diferències en la freqüència d'aquestes firmes mutacionals entre les poblacions asiàtiques i les poblacions no asiàtiques o occidentals. Així doncs, es pot concloure que hi ha diferències pel que fa a les característiques genètiques i als factors ambientals entre totes dues poblacions i que aquestes diferències queden reflectides en les firmes mutacionals.

- Les poblacions asiàtiques es veuen més afectades per les *COSMIC Mutational Signatures* relacionades amb l'òxid d'estirènic i amb l'àcid aristolòic, i per les *Environmental Mutational Signatures* relacionades amb l'angiotensina II, amb el formaldehid i amb l'Azd4547; mentre que les poblacions occidentals es veuen més afectades per la *COSMIC Mutational Signature* relacionada amb l'edat i per les *Environmental Mutational Signatures* relacionades amb el di-etilbestrol i amb el di-nitrofenol. A més, hem vist que no es tracta tant de "fonts d'emissió" sinó de presència ambiental en general d'aquests compostos de manera diferencial en ambdues zones geogràfiques. Així doncs, una possible nova via d'investigació seria comprovar realment aquesta diferència geogràfica en l'ús/presència d'aquests compostos.
- D'altra banda, contràriament a allò trobat per l'equip d'oncòlegs de l'Hospital Clínic, en aquesta recerca no s'han trobat diferències significatives entre poblacions asiàtiques i no asiàtiques en la firma mutacional del DMS - que sí que és una firma de les trobades, igualment-; això pot apuntar a què aquesta firma només es vegi implicada en unes determinades subpoblacions de les nostres mostres. *Ergo*, es podria obrir una nova via d'investigació per tal de veure quines subpoblacions es veuen més afectades per aquesta firma, tant a orient com a occident.

3) Finalment, la tercera conclusió que podem formular és que, com era d'esperar, els virus de l'hepatitis B i C tenen diferents afectacions entre les poblacions d'estudi ja que, pel que fa a l'hepatitis B, aquesta es veu més involucrada en els pacients asiàtics, mentre que, pel que fa a l'hepatitis C, aquesta es veu més involucrada en els pacients occidentals o no asiàtics.

8. Referències

8.1 Bibliografia

- Alexandrov, L. B., Kim, J., *et al.* (2020). The repertoire of mutational signatures in human cancer. *Nature* **578**, 94-100.
- Alexandrov, L. B., Stratton M. R. (2014). Mutational signatures: the patterns of somatic mutations hidden in cancer genomes. *Science Current Opinion in Genetics & Development* **24**, 52-60.
- Amit, S., Kinnersley, B., Houlston, R. S. (2017). Genome-wide association studies of cancer: current insights and future perspectives. *Nature* **17**, 692-704.
- Barr, R. D., Ries, L. A., Lewis, D. R., *et al.* (2016). Incidence and incidence trends of the most frequent cancers in adolescent and young adult Americans, including "nonmalignant/noninvasive" tumors. *Cancer* **122**, 1000-1008.
- Binnewies, M., Roberts, E. W., *et al.* (2018). Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nature Medicine* **24**, 541-550.
- Böhm, M., Salem, M., Srba, J. (2012). Formaldehyde emission monitoring from a variety of solid wood, plywood, blockboard and flooring products manufactured for building and furnishing materials. *Science* **221**, 68-79.
- Boyd, K. D., Pawlyn, C., Morgan, G. J., Davies, F. E. (2012). Understanding the molecular biology of myeloma and its therapeutic implications. *Expert Review of Hematology* **5**, 603-617.
- Bray, F., *et al.* (2018). GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer Journal for Clinicians* **68**, 394-424.
- Burningham, Z., Hashibe, M., Spector, L., Schiffman, J. D. (2012). The Epidemiology of Sarcoma. *BMC Medicine* **2**, 14-16.
- Chan, H. L., Jia, J. (2011). Chronic hepatitis B in Asia—new insights from the past decade. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* **26**, 131-137.

- Chial, H. (2008). Proto-oncogenes to Oncogenes to Cancer. *Nature Education* **01**, 33-38.
- Chuk, M. K., Chang, J. T., *et al.* (2017). Accelerated Approval of Pembrolizumab for Second-Line Treatment of Metastatic Melanoma. *Cancer Clinical Research* **23**, 5666-5670.
- Diaz-Uriarte, R. (2017). OncoSimulR: genetic simulation with arbitrary epistasis and mutator genes in asexual populations. *Bioinformatics* **33**, 1898-1899.
- Dimaras, H., Corson, T. W., Cobrinik, D., *et al.* (2015). Retinoblastoma. *Nature* **1**, 15-21.
- Döhner, H., Weisdorf, D. J., Bloomfield, C. D. (2015). Acute Myeloid Leukemia. *The New England Journal of Medicine* **373**, 1136-1152.
- Enriquez, M. L., Cabral, L. K., *et al.* (2008). Cytogenetic Findings Among Filipinos with Colorectal Carcinoma. *St. Luke's Medical Journal* **04**, 49-54.
- Ganesh, K., Massagué, J. (2021). Targeting metastatic cancer. *Nature Medicine* **27**, 34-44.
- Gavine, P. R., Mooney, L., Kilgour, E., *et al.* (2012). AZD4547: An Orally Bioavailable, Potent, and Selective Inhibitor of the Fibroblast Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Family. *Cancer Research* **72**, 2045-2056.
- Gerberich, H. R., Seaman, G. C. (2013). Formaldehyde. *Chemical Technology* **17**, 10-19.
- Ghiasvand, R., Robsahm, T. E., Green, A. C., *et al.* (2019). Association of Phenotypic Characteristics and UV Radiation Exposure with Risk of Melanoma on Different Body Sites. *JAMA Dermatology* **155**, 39-49.
- Giusti, R. M., Iwamoto, K., Hatch, E. (1995). A review of the long-term health effects. *Annals of Internal Medicine* **122**, 778-788.
- Greaves, M. F., Maia, A. T., Wiemels, J. L., Ford, A. M. (2003). Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* **102**, 2321-2333.

- Grundlingh, J., Dargan, P. I., El-Zanfaly, M., Wood, D. M. (2011). 2,4-Dinitrophenol (DNP): A Weight Loss Agent with Significant Acute Toxicity and Risk of Death. *Journal Of Medical Toxicology* **7**, 205-212.
- Hauptmann, M., Daniels, R. D., et al. (2020). Epidemiological Studies of Low-Dose Ionizing Radiation and Cancer: Summary Bias Assessment and Meta-Analysis. *JNCI Monographs* **2020**, 188-200.
- Hawkins, C. J., Miles, M. A. (2021). Mutagenic Consequences of Sublethal Cell Death Signaling. *Molecular Sciences* **22**, 44-61.
- Herholz, K., Langen, K., Schiepers, C., Mountz, J. M. (2012). Brain Tumors. *Seminars in Nuclear Medicine* **42**, 356-370.
- Hu, X., Biswas, A., et al. (2021). Mutational signatures associated with exposure to carcinogenic microplastic compounds bisphenol A and styrene oxide. *NAR Cancer* **3**, 1-13.
- Jameson, J. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., Loscalzo, J. (2019). *Harrison. Principios de Medicina Interna* (20va ed.). Alabama: McGraw-Hill Education.
- Janiszewska, M., Primi, M. C., Izard, T. (2020). Cell adhesion in cancer: Beyond the migration of single cells. *Biological Chemistry* **295**, 2495-2505.
- Janssen, L. M., Ramsay, E. E., Logsdon, C. D., Overwijk, W. (2017). The immune system in cancer metastasis: friend or foe? *BMJ Journals* **5**, 1-14.
- Jefferies, M., Rauff, B., Rashid, H., Lam, T., Rafiq, S. (2018). Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies. *World Journal of Clinical Cases* **6**, 589-599.
- Jimeno, A., Ugedo, L., Rodríguez, S. (2016). *Biologia 1 Batxillerat*. Barcelona: Santillana.
- Jin, H., Shi, Y., Lv, Y. et al. (2021). EGFR activation limits the response of liver cancer to lenvatinib. *Nature* **595**, 730-734.
- Kaufman, M. B. (2018). Pharmaceutical Approval Update. *Pharmacy and Therapeutics* **43**, 141-142.

- Kaymak, I., Williams, K. S., Cantor, J. R., Jones, R. G. (2021). Immunometabolic Interplay in the Tumor Microenvironment. *Cancer Cell* **19**, 1-10.
- Kiefer, Y., Schulte, C., Tiemann, M., Bullerdiek, J. (2012). Chronic lymphocytic leukemia-associated chromosomal abnormalities and miRNA deregulation. *The Application of Clinical Genetics* **5**, 21-28.
- Kucab, J. E., Zou, X., Morganella, S., et al. (2019). A Compendium of Mutational Signatures of Environmental Agents. *Science* **177**, 821-836.
- Küppers, R. (2009). The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nature* **9**, 15-27.
- Levine, A. J., Puzio-Kuter, A. M., Chan, C. S., Hainaut, P. (2016). The Role of the p53 Protein in Stem-Cell Biology and Epigenetic Regulation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* **06**, 1-26.
- Liang, T. J. (2009). Hepatitis B: The Virus and Disease. *Hepatology* **49**, 13-21.
- Llovet, J. M. (2016). *Handbook of Translational Medicine* (1st ed.). Barcelona: Universitat de Barcelona Edicions.
- Llovet, J. M., Kelley, R. K., et al. (2021). Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers* **07**, 1-28.
- Llovet, J. M., Montal, R., Sia, D., Finn, R. S. (2018). Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nature Clinical Oncology* **15**, 599-616.
- Llovet, J. M., Torrens, L., et al. (2021) Molecular Characterization of Hepatocellular Carcinoma in Mongolia Delinates Unique Genomic Features. (Article en revisió).
- Llovet, J. M., Villanueva, A., Lachenmayer, A., Finn, R. S. (2015). Advances in targeted therapies for hepatocellular carcinoma in the genomic era. *Nature Clinical Oncology* **12**, 408-424.
- Martineorena, I., Campbell, P. J. (2015). Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science* **349**, 1483-1489.

- Mehta, K. S., Mahajan, V. K., *et al.* (2012). Metastatic Basal Cell Carcinoma: A Biological Continuum of Basal Cell Carcinoma. *Case Rep Dermatol Medicine* **06**, 157-187.
- Mendes, F., Domingues, C., *et al.* (2016). The role of immune system exhaustion on cancer cell escape and anti-tumor immune induction after irradiation. *Science* **1865**, 168-175.
- Mescher, A. L. (2013). *Junquiera's Basic Histology* (13th ed.). New York: McGraw-Hill Education
- Miller, A. J., Mihm, M. C. (2006). Melanoma. *The New England Journal of Medicine* **355**, 51-65.
- Millman, A. J., Nelson, N. P., Vellozzi, C. (2017). Hepatitis C: Review of the Epidemiology, Clinical Care, and Continued Challenges in the Direct Acting Antiviral Era. *Current Epidemiology Reports* **04**, 174-185.
- Morgen, C. S., Sørensen, T. I. (2014). Global trends in the prevalence of overweight and obesity. *Nature* **10**, 513-514.
- Nielsen, G. D., Wolkoff, P. (2010). Cancer effects of formaldehyde: a proposal for an indoor air guideline value. *Archives of Toxicology* **84**, 423-446.
- Nishida, N., Yano, H., Nishida, T., Kamura, T., Kojiro, M. (2006). Angiogenesis in Cancer. *Vascular Health and Risk Management* **02**, 213-219.
- Palmer, J. R., Wise, L. A., Hatch, E., *et al.* (2006). Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* **15**, 1509-1514.
- Pennetta, F., Lagalla, C., Borini, A. (2018). Embryo morphokinetic characteristics and euploidy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* **30**, 185-196.
- Petrucelli, N., Daly, M. B., Pal, T. (2016). BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *GeneReviews* **06**, 23-72.
- Pérez, J. L. (2019). *Sisinio de Castro. Manual de Patología general* (8va edición). Amsterdam: Elsevier.

- Piovesan, A., Pelleri, M. C., Antonaros, F., Strippoli, P., Caracausi, M., Vitale, L. (2019). On the length, weight and GC content of the human genome. *BMC Research Notes* **12**, 106-131.
- Polidoro, M. A., Mikulak, J., Cazzetta, V., Lleo, A., Mavilio, D., Torzilli, G., Donadon, M. (2020). Tumor microenvironment in primary liver tumors: A challenging role of natural killer cells. *World J. Gastroenterol* **26**, 4900-4918.
- Ross, H. M., Pawlina, W. (2011). *Histology* (6th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Ross, J. A., Spector, L. G., Robison, L. L., Olshan, A. F. (2005). Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatric Blood and Cancer* **44**, 8-12.
- Saber, S. (2018). Angiotensin II: a key mediator in the development of liver fibrosis and cancer. *Bulletin of the National Research Centre* **42**, 1-7.
- Schuppan, D., Afdhal, N. H. (2009). Liver Cirrhosis. *Lancet* **371**, 838-851.
- Seyfried, T. N., Huysentruyt, L. C. (2013). On the Origin of Cancer Metastasis. *Critical Reviews in Oncogenesis* **18**, 43-73.
- Shepard, C. W., Finelli, L., Alter, M. J. (2005). Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Science* **5**, 558-567.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Jemal, A. (2017). Cancer Statistics, 2017. *Cancer Journal for Clinicians* **67**, 7-30.
- Skrzydlewska, E. (1994). Interactions of formaldehyde with amino acids, peptides and proteins. *Polish Journal of Environmental Studies* **3**, 1230-1285.
- Sociedad Española de Oncología Médica. (2019). *Cáncer Hereditario* (3a ed.). Madrid: SEOM.
- Stenseth, N. C., Leirs, H., Skonhøft, A., et al. (2003). Mice, rats, and people: the bio-economics of agricultural rodent pests. *Frontiers in Ecology and the Environment* **1**, 367-375.

- Strohsnitter, W. C., Hyer, M., Bertrand, K. A., et al. (2021). Prenatal Diethylstilbestrol Exposure and Cancer Risk in Males. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* **10**, 1155-1165.
- Sullivan, J. C., Rodriguez-Miguel, P., Zimmerman, M. A., Harris, R. A. (2015). Differences in angiotensin (1-7) between men and women. *American Journal of Physiology* **308**, 1171-1176.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., et al. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *A Cancer Journal for Clinicians* **71**, 209-249.
- Supek, F., Lehner, B. (2015). Differential DNA mismatch repair underlies mutation rate variation across the human genome. *Nature* **521**, 81-84.
- Surahman, Z. M., Hanningtyas, I., Aristi, D., Cahyaningrum, F., Laelasari, E. (2019). Factors Related to the Presence of Formaldehyde in the Salted Fish Trade in Ciputat, Indonesia. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences* **15**, 89-94.
- Takagi, H., Kaji, K., Nishimura, N., et al. (2021). The Angiotensin II Receptor Blocker Losartan Sensitizes Human Liver Cancer Cells to Lenvatinib-Mediated Cytostatic and Angiostatin Effects. *Cells* **10**, 575-576.
- Tang, X., Bai, Y., et al. (2009). Formaldehyde in China: Production, consumption, exposure levels, and health effects. *Science* **35**, 1210-1224.
- Trépo, C., Chan, H. L., Lok, A. (2014). *Hepatitis B virus infection*. *The Lancet* **384**, 2053-2063.
- Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., Reece, J. B. (2017). *Campbell Biology* (11th ed.). Nova York: Pearson.
- Wang, L.H., Wu, C. F., Rajasekaran, N., Shin, Y., K. (2018). Loss of Tumor Suppressor Gene Function in Human Cancer. *Cellular Physiology and Biochemistry* **51**, 2647-2693.
- Weinberg, R. A. (2014). *The biology of cancer* (2nd ed.). Nova York i Londres: Garland Science.

- Wishart, D. S. (2015). Is Cancer a Genetic Disease or a Metabolic Disease? *EbioMedicine* **2**, 478-479.
- Wood, R. D., Mitchell, M., Sgouros, J., Lindahl, T. (2001). Human DNA Repair Genes. *Science* **291**, 1284-1289.
- Zang, B., Li, S., Michel, F. C., *et al.* (2017). Control of dimethyl sulfide and dimethyl disulfide odors during pig manure composting using nitrogen amendment. *Science* **224**, 419-427.

8.2 Webgrafia

- Institut Nacional del Càncer (<https://www.cancer.gov/>), consultat durant el segon trimestre, el tercer trimestre i l'estiu de 2021.
- Cancerquest (<https://www.cancerquest.org/>), consultat durant el segon i tercer trimestre de 2021.
- American cancer Society (<https://www.cancer.org/>), consultat el desembre de 2020, el segon trimestre, el tercer trimestre, l'estiu i el setembre de 2021.
- Mayo clinic (<https://www.mayoclinic.org/>), consultat el setembre i octubre de 2021.
- Wikipedia (<https://www.wikipedia.org/>), consultat durant tota la realització del treball.
- American Society of Clinical Oncology (<https://beta.asco.org/>), consultat el tercer trimestre i l'estiu de 2021.
- Cancer Net (<https://www.cancer.net/>), consultat durant el segon i tercer trimestre de 2021.
- COSMIC (<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>), consultat durant l'octubre i el novembre de 2021.
- MSD Manual (<https://www.msdmanuals.com/professional>), consultat l'agost, el setembre i l'octubre de 2021.

- OMS (<https://www.who.int/es>) , consultat el setembre de 2021.
- Asociación española contra el cáncer (<https://www.contraelcancer.es/es>), consultat el març, l'abril, el maig i el juny de 2021.
- National Human Genome Research Institute (<https://www.genome.gov/>), consultat el maig i juny de 2021.
- National Center for Biotechnology Information (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) i PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), consultats durant tota la recerca.
- FAO (<https://www.fao.org/home/en>), consultat durant el novembre de 2021.
- Genotipia (<https://genotipia.com/genetica-medica-news/>), consultat durant el novembre de 2021.
- Institut de l'Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM) (<https://www.imim.es/>), consultat durant la tardor de 2021.
- Ginger production in 2014, Crops/Regions/World/Production Quantity (from pick lists). Food and Agriculture Organization of the United Nations, Statistics Division. 2014.
- United States Environmental Protection Agency (EPA) (<https://www.epa.gov/>), consultat el desembre de 2021.

9. Annexos

9.1 Annex A: els càncers hereditaris

Els càncers hereditaris o síndromes familiars de càncer són un tipus de trastorn hereditari que provoca un risc elevat de patir alguns tipus de càncer. Aquests estan produïts per mutacions hereditàries o germinals, és a dir, per mutacions que es transmeten dels pares a la seva descendència. Es per això que se'ls reconeix com a càncers genètics. Aquestes mutacions acostumen a ocórrer en protooncogenes, tot i que en alguns casos també poden afectar a alguns gens supressors de tumors.

Els principals indicis d'un síndrome de càncer familiar són l'aparició de diferents tipus de càncer (si fos el mateix tipus de càncer, podria ésser que tots els familiars hagin estat exposats a un carcinogen concret) en diversos familiars pròxims, com ara mare, filla i àvia, l'aparició de càncer en nens o adolescents i l'aparició de diversos tipus de càncer en una mateixa persona.

Alguns dels principals síndromes de càncer familiar són la síndrome de càncer de mama i ovari hereditari, la síndrome de Li-Fraumeni, la síndrome de Cowden i la síndrome de Lynch.¹⁸⁸

¹⁸⁸ Tota la informació d'aquest apartat ha estat extreta de la pàgina web de "l'American Cancer Society": <https://www.cancer.org/es/cancer/causas-del-cancer/genetica/sindromes-de-cancer-familiar.html>

9.2 Annex B: els càncers infantils o pediàtrics

Malgrat que els càncers infantils són poc freqüents segueixen essent la principal causa de mort per malaltia en els menors de 18 anys als Estats Units, atès que l'any 2018 es van diagnosticar més de 15.500 joves d'entre 0 i 19 anys amb càncer en aquest mateix país i, d'aquests 15.500, més de 1.700 van perdre la vida com a conseqüència de la malaltia¹⁸⁹. Els càncers infantils o pediàtrics més freqüents són les leucèmies, els tumors del sistema nerviós i els limfomes¹⁹⁰.

Avui en dia se segueixen estudiant les causes de molts dels càncers infantils, no obstant això, se sap que un 10% d'aquests càncers són hereditaris, és a dir, que estan provocats per mutacions germinals. Per exemple, prop del 45% dels nens amb riboblastome, un tipus de càncer d'ulls, han heretat una mutació (germinal) en el gen RB1 d'un dels seus progenitors¹⁹¹. D'altra banda, algunes mutacions somàtiques que poden provocar càncers infantils com les leucèmies poden produir-se durant la formació del fetus en l'úter¹⁹². Finalment, els nens que pateixen Síndrome de Down tenen una probabilitat elevada de desenvolupar leucèmies¹⁹³. A banda d'això, a diferència dels càncers en persones adultes, els càncers pediàtrics necessiten moltes menys mutacions en el genoma de l'individu per a desenvolupar-se¹⁹⁴.

El càncer infantils més freqüents són les leucèmies, els melanomes i els càncers de tiroides. No obstant això, hi ha càncers, com el càncer de testicles, que també són freqüents en adolescents i adults joves¹⁹⁵.

¹⁸⁹ Siegel, R. L., Miller, K. D., Jemal, A. (2017). Cancer Statistics, 2017. *Cancer Journal for Clinicians* **67**, 7-30.

¹⁹⁰ Extret de la pàgina web de "L'institut nacional del càncer": <https://www.cancer.gov/>.

¹⁹¹ Dimaras, H., Corson, T. W., Cobrinik, D., et al. (2015). Retinoblastoma. *Nature* **1**, 15-21.

¹⁹² Greaves, M. F., Maia, A. T., Wiemels, J. L., Ford, A. M. (2003). Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* **102**, 2321-2333.

¹⁹³ Ross, J. A., Spector, L. G., Robison, L. L., Olshan, A. F. (2005). Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatric Blood and Cancer* **44**, 8-12.

¹⁹⁴ Llovet, J. M. (2016). *Handbook of Translational Medicine* (1st ed.). Barcelona: Universitat de Barcelona Edicions.

¹⁹⁵ Barr, R. D., Ries, L. A., Lewis, D. R., et al. (2016). Incidence and incidence trends of the most frequent cancers in adolescent and young adult Americans, including "nonmalignant/noninvasive" tumors. *Cancer* **122**, 1000-1008.

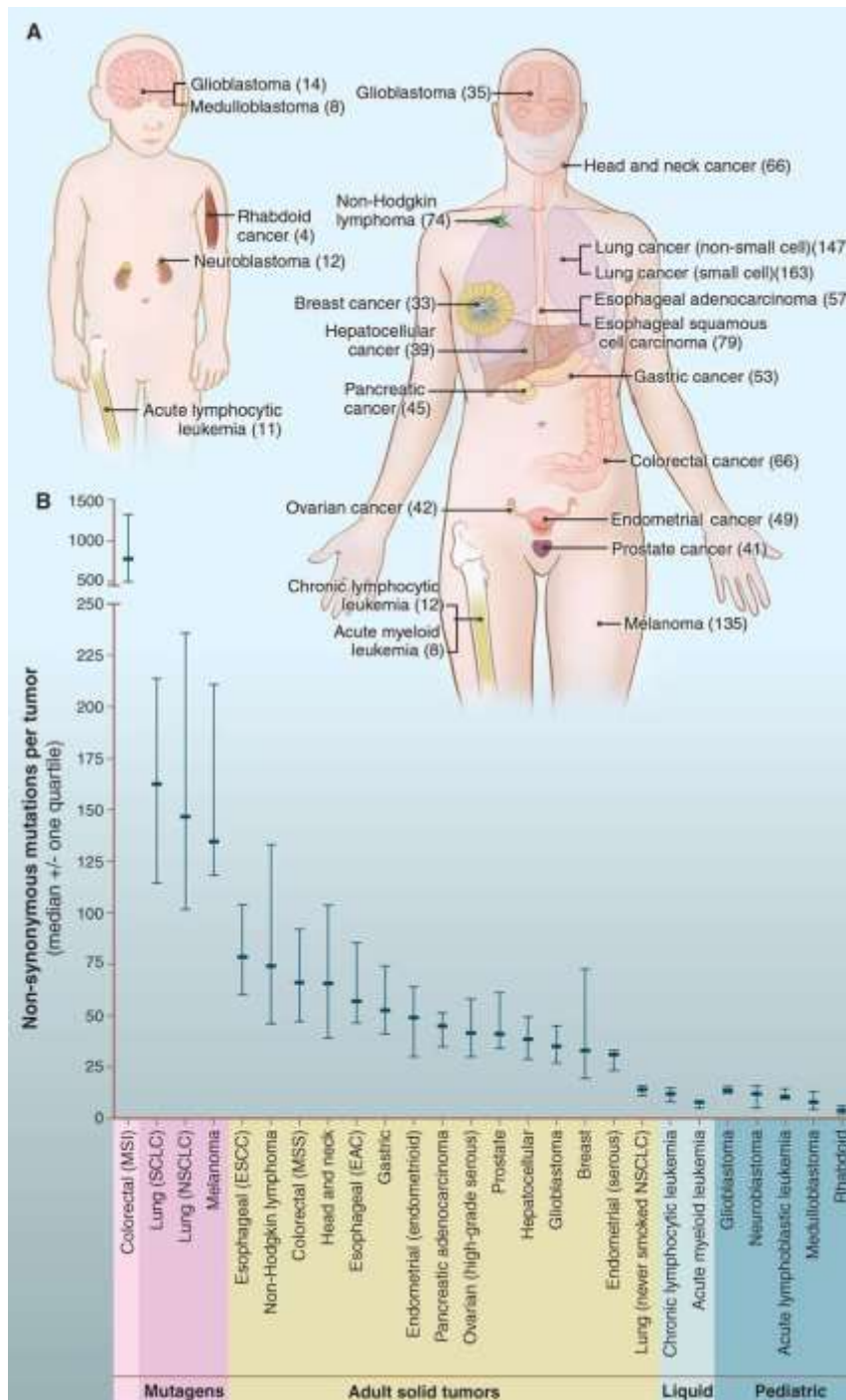


Figura 41: Nombre de mutacions somàtiques en càncers humans representatius, detectats per estudis de seqüenciació genòmica.¹⁹⁶

¹⁹⁶ Llovet, J. M. (2016). *Handbook of Translational Medicine* (1st ed.). Barcelona: Universitat de Barcelona Edicions.

9.3 Annex C: la mortaldat del càncer

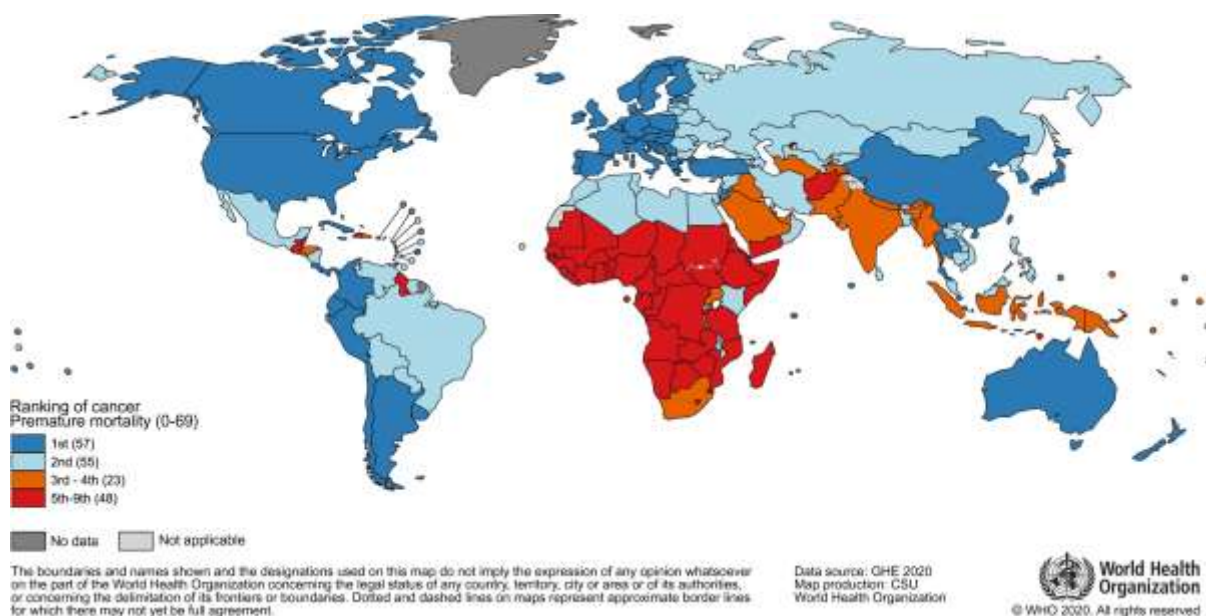


Figura 42: Classificació Nacional de l'any 2019 del càncer com a causa de mort en edats inferiors als 70 anys¹⁹⁷.

Tipus de càncer	Nombre de casos	Percentatge respecte el nombre de casos totals	Nombre de morts	Percentatge de morts respecte el nombre de morts total
Mama	2.261.419	(11.7)	684.996	(6.9)
Pulmó	2.206.771	(11.4)	1.796.144	(18.0)
Pròstata	1.414.259	(7.3)	375.304	(3.8)
Pell	1.198.073	(6.2)	63.731	(0.6)
Còlon	1.148.515	(6.0)	576.858	(5.8)
Estómac	1.089.103	(5.6)	768.793	(7.7)
Fetge	905.677	(4.7)	830.180	(8.3)
Recte	732.210	(3.8)	339.022	(3.4)
Cèrvix uterí	604.127	(3.1)	341.831	(3.4)
Esòfag	604.100	(3.1)	544.076	(5.5)
Tiroides	586.202	(3.0)	43.646	(0.4)
Bufeta	573.278	(3.0)	212.536	(2.1)
Limfomes que no són de Hodgkin	544.352	(2.8)	259.793	(2.6)
Pàncreas	495.773	(2.6)	466.003	(4.7)

¹⁹⁷ Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., et al. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *A Cancer Journal for Clinicians* **71**, 209-249.

Leucèmia	474.519	(2.5)	311.594	(3.1)
Ronyó	431.288	(2.2)	179.368	(1.8)
Corpus uterí	417.367	(2.2)	97.37	(1.0)
Llavi	377.713	(2.0)	177.757	(1.8)
Melanoma	324.635	(1.7)	57.043	(0.6)
Ovaris	313.959	(1.6)	207.252	(2.1)
Cerebral i del sistema nerviós	308.102	(1.6)	251.329	(2.5)
Laringe	184.615	(1.0)	99.840	(1.0)
Mieloma	176.404	(0.9)	117.077	(1.2)
Nasofaringe	133.354	(0.7)	80.008	(0.8)
Vesícula Biliar	115.949	(0.6)	84.695	(0.9)
Orofaringe	98.412	(0.5)	48.143	(0.5)
Hipofaringe	84.254	(0.4)	38.599	(0.4)
Limfoma de Hodgkin	83.087	(0.4)	23.376	(0.2)
Testicles	74.458	(0.4)	9.334	(0.1)
glàndules salivals	53.583	(0.3)	22.778	(0.2)
Anus	50.865	(0.3)	19.293	(0.2)
Vulva	45.240	(0.2)	17.427	(0.2)
Penis	36.068	(0.2)	13.211	(0.1)
Sarcoma	34.270	(0.2)	15.086	(0.2)
Mesoteli	30.870	(0.2)	26.278	(0.3)
Vagina	17.908	(0.1)	7.995	(0.1)
Tots els càncers	19.292.789	(100)	9.958.133	(100)

Taula 11: Mostra els nous casos de 36 tipus de càncers i les noves defuncions que hi ha hagut degudes a aquests durant l'any 2020 i els percentatges que suposen respecte el total de casos de càncer i defuncions a causa d'aquest. ¹⁹⁸

9.4 Annex D: Document Drive amb materials complementaris

En el document Drive compartit amb els correctors s'hi troben adjunts els documents d'Excel amb les dades amb les que vàrem treballar i els fitxers amb els llenguatges de programació emprats durant la recerca.

¹⁹⁸ Font: Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., *et al.* (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *A Cancer Journal for Clinicians* **71**, 209-249.

