

GENETSKI OZNAČEVALCI PRI MEZOTELIOMU

Danijela Štrbac^{1,2}, Katja Goričar³, Vita Dolžan³, Viljem Kovač^{1,2}

¹ Sektor Radioterapije, Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija;

² Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

³ Laboratorij za farmakogenetiko, Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana, 1000, Slovenija

Elektronski naslov: dstrbac@onko-i.si

Izvleček

Maligni mezoteliom je redka, vendar agresivna bolezen, ki ima še vedno malo diagnostičnih in terapevtskih možnosti. Pri raziskovanju bioloških označevalcev smo izbrali deset polimorfizmov v treh različnih genih za metaloproteinaze: rs243865, rs243849 in rs7201 v *MMP2*; rs17576, rs17577, rs20544 in rs2250889 v *MMP9*; rs1042703, rs1042704 in rs743257 v *MMP14*. V študijo napovednih dejavnikov smo vključili 199 bolnikov z mezoteliomom, v študijo tveganja za nastanek mezotelioma pa 236 bolnikov in 161 zdravih krvodajalcev. Dokazali smo vpliv *MMP9* rs2250889 alela na krajše preživetje ter vpliv *MMP9* rs20544 in *MMP14* rs1042704 na pomembno daljše preživetje bolnikov z mezoteliomom. Nosilci *MMP2* rs243865 alela so imeli manjše tveganje za nastanek mezotelioma.

Ključne besede: maligni mezoteliom, genetski označevalec, polimorfizem proteinaz, folatna pot pemetreksed

Uvod

Maligni mezoteliom je v Sloveniji redka bolezen s približno 40-50 novimi primeri na leto (1).

Diagnostika je pogosto zahtevna, saj biopsija plevre vedno ne potrdi bolezni. Že pred približno 50 leti so pričeli iskati serumske označevalce, ki bi lahko služili v diagnostiki in za sledenje mezotelioma. Med njimi je mezotelin prvi in trenutno tudi edinim uveljavljen serumski označevalec. Sledile so raziskave z drugimi označevalci, kot sta survivin in fibulin (2, 3). Naša skupina je raziskala polimorfizme v genih, ki sodelujejo pri metabolizmu folatne poti pemetrekseda. Polimorfizem v *MTHFD1* je vplival na odgovor na zdravljenje in preživetje (4). Raziskovanje smo nadaljevali s preučevanjem polimorfizmov v genih za metaloproteinaze (*MMP*) *MMP2*, *MMP9* in *MMP14*. Z raziskovanjem polimorfizmov pogostih proteinaz smo želeli ugotoviti, ali ti lahko napovejo čas do napredovanja bolezni, celokupno preživetje in kateri posamezniki imajo večje tveganje za nastanek mezotelioma.

Bolniki in metode

Genotipizacijo smo opravili pri 199 bolnikih z mezoteliomom, pri katerih smo vrednotili čas do napredovanja bolezni in celokupno preživetje. Izbrali smo deset polimorfizmov: rs243865, rs243849 in rs7201 v *MMP2*; rs17576, rs17577, rs20544 in rs2250889 v *MMP9*; rs1042703, rs1042704 in rs743257 v *MMP14*. Vpliv na preživetje smo izračunali s Coxovo regresijo.

Pri raziskovanju tveganja za nastanek mezotelioma smo uporabili serume 236 bolnikov z

mezoteliomom, ki smo jih zdravili na Onkološkem Inštitutu in 161 zdravih krvodajalcev. Izbrali smo deset istih polimorfizmov, kot pri bolnikih z mezoteliomom. Genotipizacija smo naredili s testom KASPer. Pri statistični analizi smo uporabili dominantne in aditivne genetske modele. Pri izračunu tveganja za nastanek mezotelioma v povezavi s polimorfizmi *MMP* pa smo uporabili logistično regresijo in rezultat izrazili z razmerjem obetov s 95 % intervalom zaupanja.

Rezultati

Rezultatih so pokazali vpliv *MMP9* rs2250889, *MMP9* rs20544 in *MMP14* rs1042704 na celokupno preživetje pri bolnikih z mezoteliomom. Nosilci *MMP9* rs2250889 alela so imeli krajše celokupno preživetje (9,23 proti 19,10 mesecev). Nosilci vsaj enega polimorfnege alela *MMP9* rs20544 in *MMP14* rs1042704 pa so imeli signifikantno daljše preživetje (19,5 proti 13,5 in 12,7 proti 17,5 mesecev).

Pri raziskovanju tveganja za nastanek mezotelioma smo ugotovili, da imajo nosilci vsaj enega *MMP2* rs243865 alela manjše tveganje za nastanek mezotelioma (razmerje obetov 0,66, 95 % interval zaupanja 0,44 - 1,00, $p = 0,05$). Povezava med tveganjem za nastanek mezotelioma in *MMP2* rs243865 alelom je bila še bolj značilna pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni azbestu (razmerje obetov 0,55, 95 % interval zaupanja 0,35-0,68, $p = 0,009$).

Razprava

Iz naših rezultatov je razvidno, da imajo genetski polimorfizmi v izbranih genih za *MMP* različen vpliv tako na celokupno preživetje kot na čas do napredovanja bolezni. *MMP2* rs243865 deluje celo protektivno in ščitijo pred razvojem mezotelijoma, še posebej posameznike, ki so bili izpostavljeni azbestu (5, 6). Rezultati izpostavljajo različen vpliv posameznih polimorfizmov v genih za *MMP* in se ujemajo z rezultati večjih tovrstnih študij pri bolj pogostih rakih (7).

Polimorfizmi v izbranih genih za *MMP* so lahko pomembni napovedni označevalci in označevalci tveganja za razvoj mezotelioma. Njihova vrednost se še poveča v kombinaciji z drugimi označevalci (8). Sodobne tehnologije z nanosenzorji bi lahko pomagale pri odkrivanju novih označevalcev (9).

Literatura

1. Incidenca - Slora. Dostopno na: <http://www.slora.si/stevilo-novih-bolnikov>
2. Kovac V, Dodic-Fikfak M, Arneric N, et al. Fibulin-3 as a biomarker of response to treatment in malignant mesothelioma. *Radiol Oncol* 2015; 49(3): 279-85.
3. Hmeljak J, Erčulj N, Dolžan V, et al. Is survivin expression prognostic or predictive in malignant pleural mesothelioma? *Virchows Arch* 2013; 462(3): 315-21.
4. Goričar K, Kovač V, Dolžan V. Polymorphisms in translesion polymerase genes influence treatment outcome in malignant mesothelioma. *Pharmacogenomics* 2014; 15(7): 941-50.
5. Strbac D, Goricar K, Dolzan V, et al. Matrix metalloproteinases polymorphisms as baseline risk predictors in malignant pleural mesothelioma. *Radiol Oncol* 2018;

52(2): 160-6.

6. Štrbac D, Goričar K, Dolžan V, et al. Matrix metalloproteinases polymorphisms as prognostic biomarkers in malignant pleural mesothelioma. *Dis Markers* 2017; 2017: 8069529.
7. Chen TY, Li YC, Liu YF, et al. Role of MMP14 gene polymorphisms in susceptibility and pathological development to hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(8): 2348-56.
8. Lacerenza S, Ciregia F, Giusti L, et al. Putative Biomarkers for Malignant Pleural Mesothelioma Suggested by Proteomic Analysis of Cell Secretome. *Cancer Genomics Proteomics* 2020; 17(3): 225-36.
9. Phan JH, Moffitt RA, Stokes TH, et al. Convergence of biomarkers, bioinformatics and nanotechnology for individualized cancer treatment. *Trends Biotechnol* 2009; 27(6): 350-8.

12