



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο μεταγραφικός παράγοντας NF-κΒ (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) έχει συσχετιστεί με την καρκινογένεση, εξέλιξη και κλινική έκβαση του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC). **Σκοπός:** Σκοπός της εν λόγω μελέτης ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs) των γονιδίων της οικογένειας NF-κΒ με την κλινική έκβαση ασθενών με NSCLC που υποβάλλονται σε θεραπεία με nivolumab ή pembrolizumab. **Μέθοδοι:** Στη μελέτη αυτή έχουν συμπεριληφθεί μέχρι στιγμής 90 ασθενείς με μεταστατικό NSCLC που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά στο Ογκολογικό Τμήμα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών με τη χορήγηση anti-PD-1 παραγόντων (nivolumab ή pembrolizumab) ως μονοθεραπεία. Στους ασθενείς αυτούς αλληλουχήθηκαν σημαντικές ρυθμιστικές περιοχές των 5 γονιδίων της οικογένειας του NF-κΒ (*NF-κΒ1*, *NF-κΒ2*, *RELA*, *RELB* και *CREL*). **Αποτελέσματα:** Από τις περιοχές που μελετήθηκαν ανεδείχθησαν 157 SNPs για το *NF-κΒ1*, 100 SNPs για το *NF-κΒ2*, 63 SNPs για το *RELA*, 73 SNPs για το *RELB* και 32 SNPs για το *CREL*. Οι γονότυποι των SNPs σχετίστηκαν με τα κλινικά δεδομένα και την κλινική έκβαση των ασθενών. Τα σημαντικότερα αποτελέσματα μέχρι στιγμής, όσον αφορά την κλινική έκβαση των ασθενών, έδωσαν οι SNPs rs998849975, rs2061060103, rs156202066, rs1572532 και rs756034348 που εντοπίζονται σε ρυθμιστικές περιοχές του γονιδίου *NF-κΒ2*, οι οποίοι συσχετίστηκαν με την καλύτερη ανταπόκριση, με τη συνολική επιβίωση, με το διάστημα μέχρι την υποτροπή της νόσου και με τις παρενέργειες. **Συμπεράσματα:** Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, SNPs σε ρυθμιστικές περιοχές του γονιδίου *NF-κΒ2* φαίνεται να έχουν προγνωστική σημασία σε ασθενείς με μεταστατικό NSCLC που αντιμετωπίζονται με nivolumab ή pembrolizumab ως μονοθεραπεία.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Φωτεινός-Ιωάννης Δημητρακόπουλος
Εργαστήριο Μοριακής Ογκολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών
Email: fodimitrakopoulos@upatras.gr

ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΜΟΝΟΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΚΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΤΗΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ NF-κΒ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΜΗ-ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΠΟΥ ΥΠΕΒΛΗΘΗΣΑΝ ΣΕ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ REMBROLIZUMAB Ή NIVOLUMAB

Δημητρακόπουλος Φωτεινός-Ιωάννης^{1,2,*}, Λουκοπούλου Μαρία^{2,*}, Κοττόρου Αναστασία^{2,*}, Πυρούσης Ιωάννης², Μπαλτούμας Φώτιος³, Παυλόπουλος Γεώργιος³, Χρυσανθακόπουλος Φώτιος-Ανδρέας¹, Αργυριάδη Ραφαέλλα¹, Πανδή Μαρία¹, Μακατσώρης Θωμάς¹, Καλόφωνος Χαράλαμπος¹, Κούτρας Άγγελος¹

1. Ογκολογικό Τμήμα και Εργαστήριο Μοριακής Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, 2. Εργαστήριο Μοριακής Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, 3. Ερευνητικό Κέντρο Βιοϊατρικών Επιστημών (ΕΚΕΒΕ) "Αλέξανδρος Φλέμιγκ", * Ισότιμη συνεισφορά στη μελέτη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο μεταγραφικός παράγοντας NF-κΒ (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) εμπλέκεται σε πληθώρα λειτουργιών, με κυρίαρχες αυτές της ρύθμισης της ανοσοαπόκρισης και της απόπτωσης, ελέγχοντας τη μεταγραφή εκατοντάδων γονιδίων. Μεγάλος αριθμός μελετών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων της ομάδος μας, έχουν συνδέσει τον NF-κΒ με την καρκινογένεση, εξέλιξη και κλινική έκβαση του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC). Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα μας έχει δείξει ότι η έκφραση των *NF-κΒ2* και *RELB* σχετίζεται με την πρόγνωση ασθενών με NSCLC (1). Ακόμα έχει δείξει ότι SNPs στο γονίδιο *NF-κΒ2* σχετίζονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης NSCLC και με την πρόγνωση ασθενών με NSCLC (2).

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

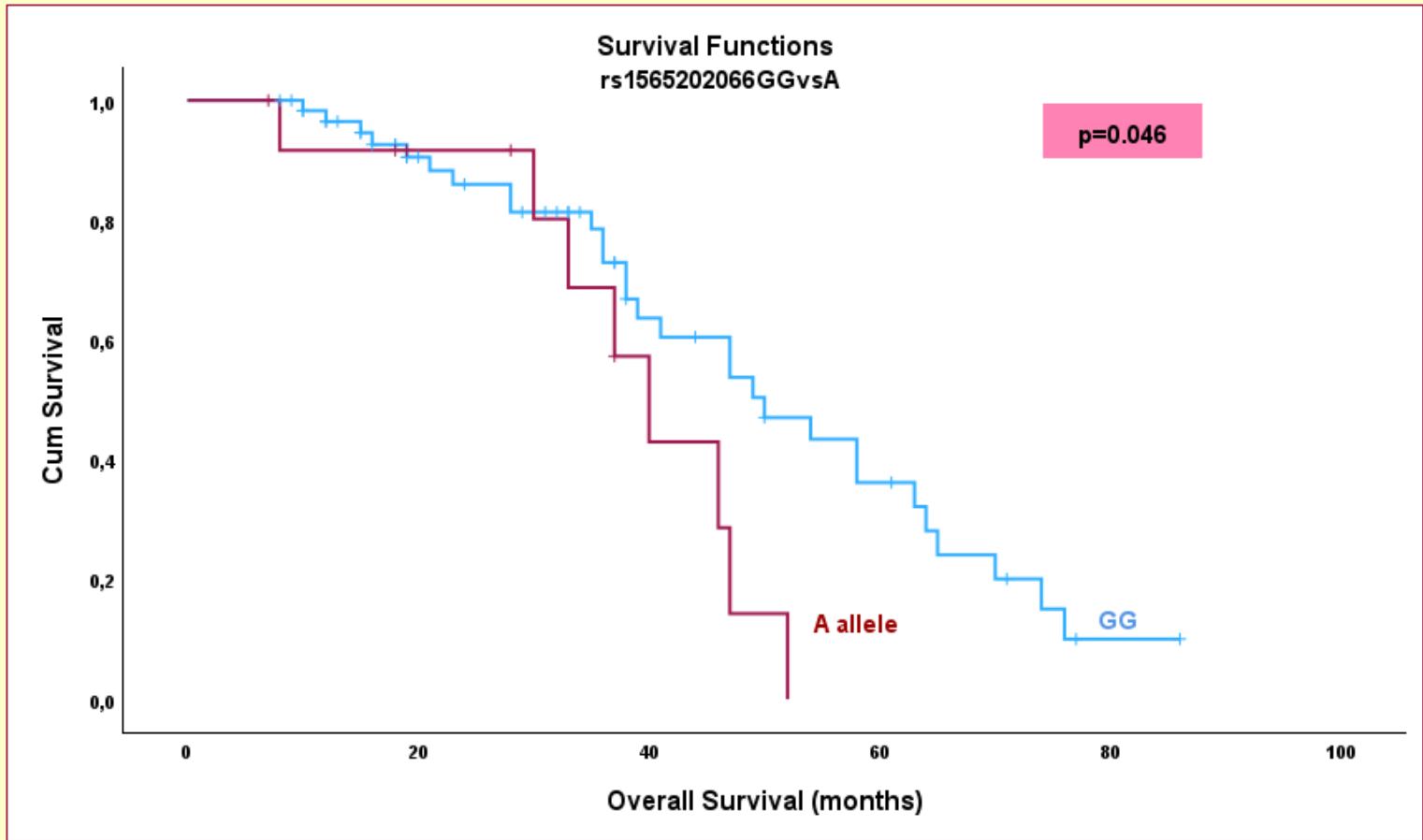
Στη μελέτη αυτή έχουν συμπεριληφθεί μέχρι στιγμής 90 ασθενείς με μεταστατικό NSCLC που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά στο Ογκολογικό Τμήμα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών με τη χορήγηση anti-PD-1 παραγόντων (nivolumab ή pembrolizumab) ως μονοθεραπεία. Από τους ασθενείς αυτούς απομονώθηκε DNA από δείγματα περιφερικού αίματος και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε απλή PCR με ειδικά σχεδιασμένους εκκινητές που προσδένονται σε σημαντικές ρυθμιστικές περιοχές των 5 γονιδίων της οικογένειας του NF-κΒ (*NF-κΒ1*, *NF-κΒ2*, *RELA*, *RELB* και *CREL*). Τα προϊόντα των PCR αλληλουχήθηκαν κατά Sanger και οι συχνότητες των γονοτύπων των εκάστοτε πολυμορφισμών συσχετίστηκαν με την κλινική έκβαση των ασθενών.

ΣΚΟΠΟΣ

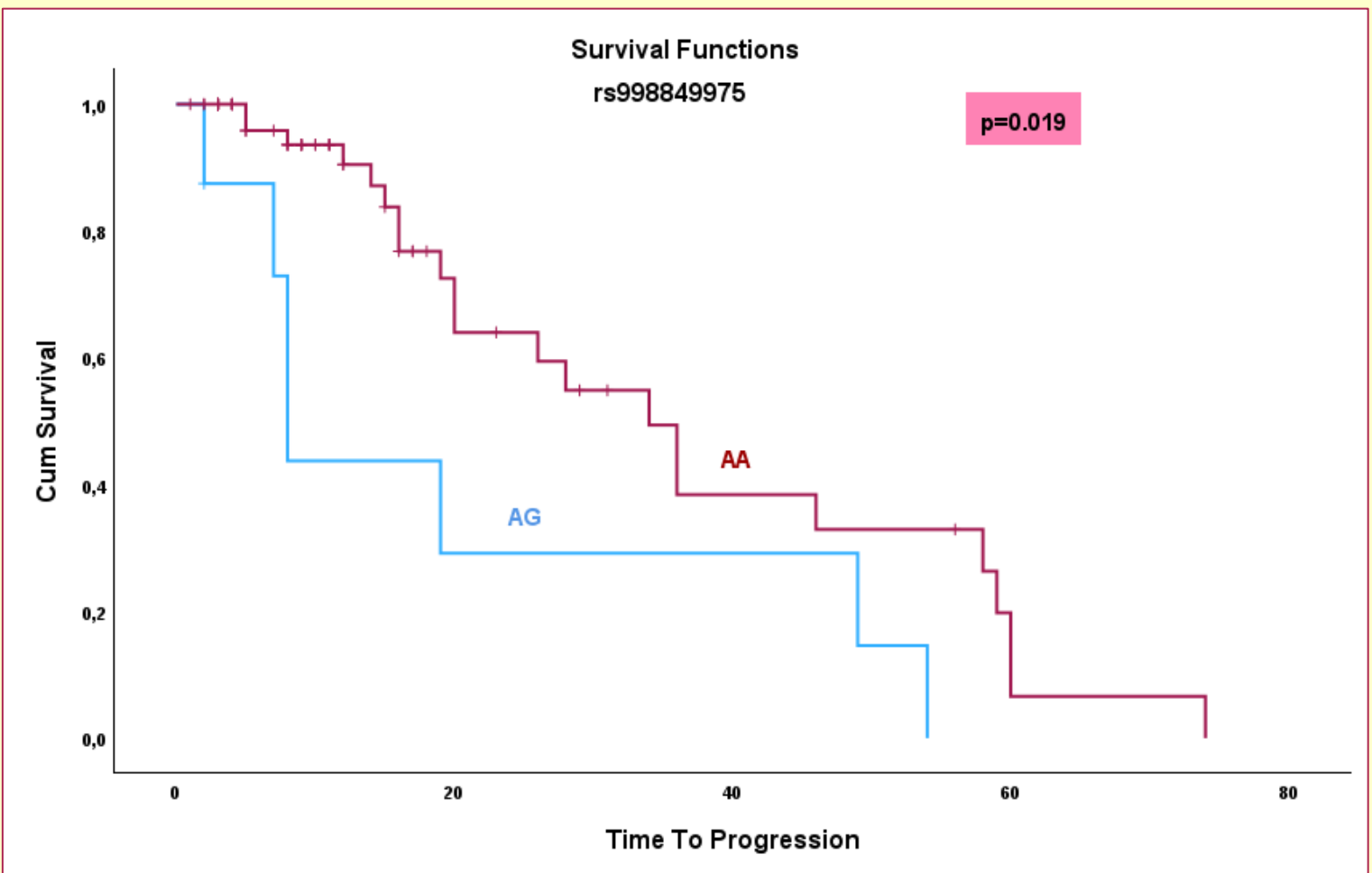
Σκοπός της εν λόγω μελέτης ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs) των γονιδίων της οικογένειας NF-κΒ με την κλινική έκβαση ασθενών με NSCLC που υποβάλλονται σε θεραπεία με nivolumab ή pembrolizumab.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

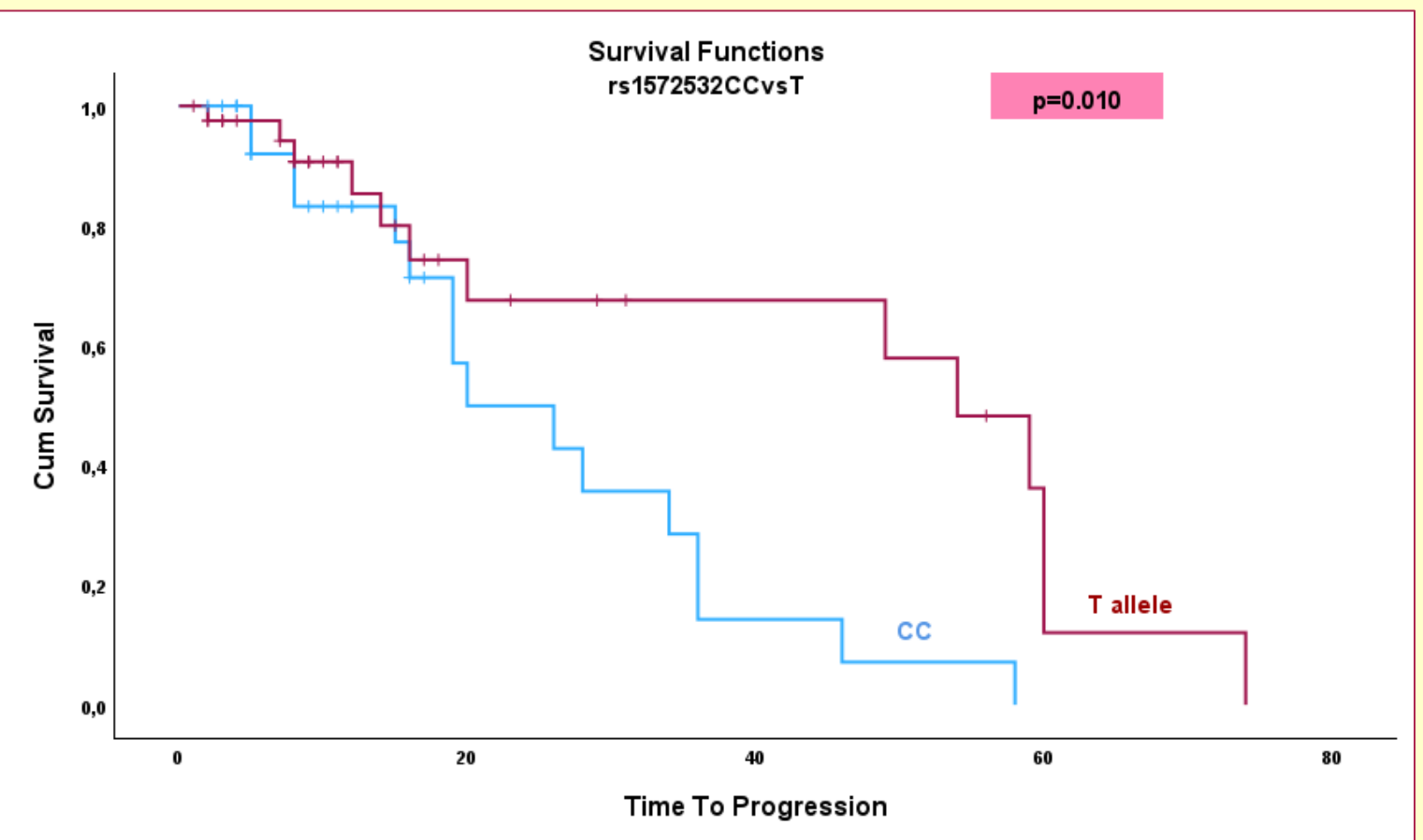
Από τις περιοχές που μελετήθηκαν ανεδείχθησαν 157 SNPs για το *NF-κΒ1*, 100 SNPs για το *NF-κΒ2*, 63 SNPs για το *RELA*, 73 SNPs για το *RELB* και 32 SNPs για το *CREL*. Τα σημαντικότερα αποτελέσματα μέχρι στιγμής, όσον αφορά την κλινική έκβαση των ασθενών, έδωσαν οι SNPs rs998849975, rs2061060103, rs156202066, rs1572532 και rs756034348 που εντοπίζονται σε ρυθμιστικές περιοχές του γονιδίου *NF-κΒ2*. Πιο συγκεκριμένα, ο GG γονότυπος του rs156202066 σχετίστηκε με μεγαλύτερη συνολική επιβίωση σε σχέση με το αλληλόμορφο A (p=0,046, Σχήμα 1). Επίσης, ο γονότυπος AA του rs998849975 σχετίστηκε με μεγαλύτερο διάστημα μέχρι την υποτροπή της νόσου, σε σχέση με τον γονότυπο AG (p=0,019, Σχήμα 2). Με μεγαλύτερο διάστημα μέχρι την υποτροπή της νόσου σχετίστηκε και το αλληλόμορφο T του rs1572532 σε σχέση με το CC γονότυπο (p=0,010, Σχήμα 3). Τέλος, το C αλληλόμορφο του rs2061060103 σχετίστηκε με την καλύτερη ανταπόκριση των ασθενών (p=0,019, Σχήμα 4). Ενώ ο γονότυπος CC του rs756034348 σχετίστηκε με καλή ανοχή στη χορηγούμενη θεραπεία, σε σχέση με το γονότυπο CG, οποίος σχετίστηκε με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης παρενεργειών από τους anti-PD-1 παράγοντες (p<0,001, Σχήμα 5).



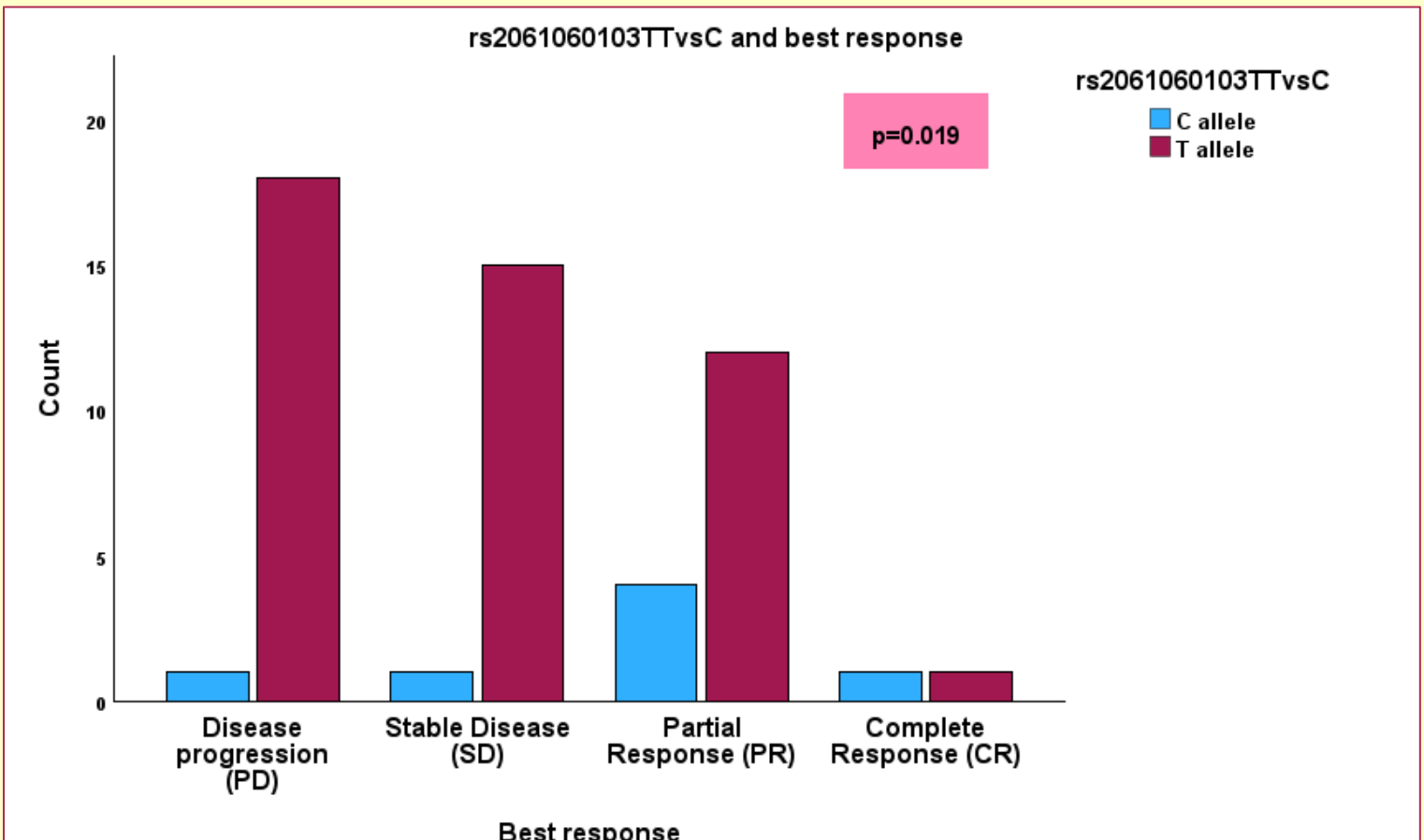
Σχήμα 1. Rs156202066 και συνολική επιβίωση.



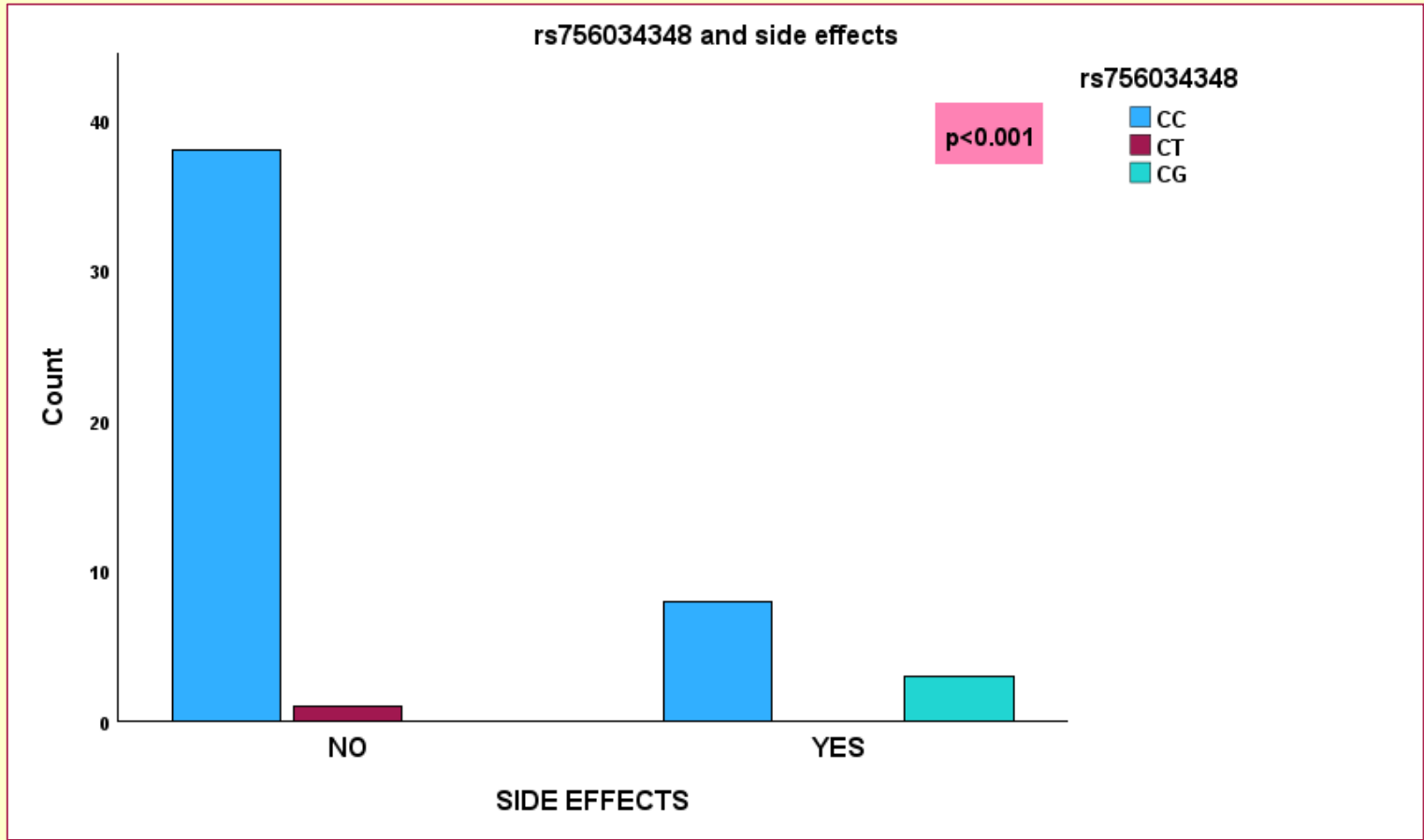
Σχήμα 2. Rs998849975 και διάστημα μέχρι την υποτροπή.



Σχήμα 3. Rs1572532 και διάστημα μέχρι την υποτροπή.



Σχήμα 4. Rs2061060103 και καλύτερη ανταπόκριση.



Σχήμα 5. Rs2061060103 και παρενέργειες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, οι SNPs rs998849975, rs2061060103, rs156202066, rs1572532 και rs756034348 του γονιδίου *NF-κΒ2* φαίνεται να έχουν προγνωστική σημασία σε ασθενείς με μεταστατικό NSCLC που αντιμετωπίζονται με nivolumab ή pembrolizumab ως μονοθεραπεία. Περαιτέρω μελέτη σε μεγαλύτερη κοόρτη ασθενών είναι σε εξέλιξη και αναμένονται επικαιροποιημένα αποτελέσματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Dimitrakopoulos FD, et al. Sci Rep 2019; 9:14299.
- Dimitrakopoulos FD, et al., Sci Rep 2018;8:5259.