



ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΟΣ NGS ΠΑΝΕΛ 1021 ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ HRD ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ

Τσαντικήδη Αικατερίνη¹ , Φούντζηλα Έλενα², Παπαδοπούλου Ειρήνη¹, Μεταξά-Μαριάτου Βασιλική¹, Μαξούρη Στέλλα¹, Χατζηγιαννίδου-Φλώρου Χρυσήδα¹, Παπαζήσης Κωνσταντίνος³, Παπαδημητρίου Χρήστος⁴, Φλώρος Θεοφάνης⁵, Λιόντος Μιχάλης⁶, Μπόκας Αλέξανδρος⁷, Τιμοθεάδου Ελένη⁸, Μπούτης Αναστάσιος⁷, Δημόπουλος Προκόπιος⁷, Τσαούσης Γεώργιος¹, Παπαθανασίου Αθανάσιος¹, Γρηγοριάδης Δημήτριος¹, Νασιούλας Γεώργιος¹
1 Genekor Ιατρική ΑΕ, 2 Κλινική «Άγιος Λουκάς», Θεσσαλονίκη , 3 Euromedica Γενική Κλινική Θεσσαλονίκης ,4 Αρεταίειο Νοσοκομείο, ΕΚΠΑ ,5 Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών ,6 Γενικό Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα» , 7 Θεαγένειο Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, 8 Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, «Παπαγεωργίου»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ασθενείς με όγκους με ανεπάρκεια στον ομόλογο ανασυνδυασμό (HRD) θεωρούνται κατάλληλοι υποψήφιοι για τη θεραπεία με PARP αναστολείς. Η αξιολόγηση της κατάστασης του HRD μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε διερευνώντας την αιτία, μέσω της χρήσης της τεχνολογίας της αλληλούχησης επόμενης γενιάς (NGS) για τον εντοπισμό μεταλλαγών σε HR γονίδια είτε διερευνώντας το αποτέλεσμα μέσω της ανάλυσης των γονιδιωματικών ουλών που προκαλούνται. Στην παρούσα μελέτη αποδείχθηκε η κλινική χρησιμότητα της ανάλυσης HRD σε μια ομάδα ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών, προσφέροντας μια θετική πρόβλεψη για την ανταπόκριση στους αναστολείς PARP σε πάνω από το 50% των ασθενών.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με τον όρο ανεπάρκεια του ομόλογου ανασυνδυασμού HRD (homologous recombination deficiency) εννοείται η αδυναμία του κυττάρου να χρησιμοποιήσει το μονοπάτι του ομόλογου ανασυνδυασμού για την επιδιόρθωση των βλαβών του με αποτέλεσμα τη συσσώρευση διπλών θραύσεων στην έλικα του DNA. Η μοριακή ανάλυση του όγκου μέσω αλληλούχησης επόμενης γενιάς (Next Generation Sequencing, NGS) παρέχει τη δυνατότητα ανίχνευσης γενετικών παραλλαγών που σχετίζονται με την ανταπόκριση σε στοχευμένες θεραπείες, καθώς και την αξιολόγηση γενωμικών ουλών που υποδηλώνουν ανεπάρκεια στο μονοπάτι του ομόλογου ανασυνδυασμού (HRD). Ασθενείς με όγκους με ανεπάρκεια στον ομόλογο ανασυνδυασμό (HRD) θεωρούνται κατάλληλοι υποψήφιοι για τη θεραπεία με PARP αναστολείς. Μια τέτοια ανεπάρκεια μπορεί να εντοπιστεί με ανάλυση μεταλλαγών στα γονίδια BRCA1/2, καθώς και σε άλλα γονίδια που συμμετέχουν στο μονοπάτι του ομόλογου ανασυνδυασμού αλλά και με τον υπολογισμό γενωμικής αστάθειας (GIS) χρησιμοποιώντας τρεις βιολογικού παραμέτρους: την απώλεια ετεροζυγωτίας, την ανισορροπία αλληλίων σε περιοχές τελομερών, και τις Μεγάλης Κλίμακας Μεταθέσεις.

ΣΚΟΠΟΣ

Στην παρούσα μελέτη, αξιολογήθηκε η αποδοτικότητα μιας NGS δοκιμής 1021 γονιδίων για την ανάλυση του HRD score, σε σύγκριση με επικυρωμένες μεθόδους, σε ιστούς καρκίνου των ωοθηκών.

CONTACT

Τσαντικήδη Αικατερίνη
Genekor ΙΑΕ
Email: tsantikidi.k@GENEKOR.com
Phone: 210-6032138
Website: www.genekor.com

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Συνολικά, αναλύθηκαν 43 δείγματα όγκου από 34 ασθενείς με γνωστό HRD score, βάσει των επικυρωμένων μεθοδολογιών Myriad και OncoScan. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μεθοδολογίας NGS, η οποία περιλάμβανε την αλληλούχηση 1021 γονιδίων (Gene+), καθώς και την αξιολόγηση της γενωμικής αστάθειας. Η αλληλούχηση πραγματοποιήθηκε στην πλατφόρμα DNBSEQ-G400 (MGI). Η γενωμική αστάθεια υπολογίστηκε μέσω τριών βασικών βιολογικών παραμέτρων: LOH (Loss of Heterozygosity), TAI (Telomeric Allelic Imbalance) και LST (Large-Scale Transitions). Τα κύρια κριτήρια αξιολόγησης περιλάμβαναν τη συμφωνία των τιμών HRD, την ανίχνευση BRCA1/2 παραλλαγών και την επαναληψιμότητα της μεθοδολογίας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το 1021+HRD πάνελ παρουσιάζει υψηλή συμβατότητα με το εγκεκριμένο Myriad HRD test, με συνολικό ποσοστό συμφωνίας 97,1% (33/34). Μόνο μία απόκλιση εντοπίστηκε (HRD 43 με το 1021 πάνελ έναντι 35 με το Myriad HRD test), πιθανώς λόγω διαφορών κοντά στο όριο ανίχνευσης. Η ευαισθησία στην ανίχνευση BRCA1/2 παραλλαγών ήταν 100% (Πίνακας 1). Επιπλέον, η επαναληψιμότητα στην ανίχνευση του HRD score ήταν 100% σε 12 επαναλαμβανόμενα δείγματα. Υπήρξε σταθερότητα στις θετικές HRD τιμές ακόμα και σε όγκους με χαμηλό TCC (≥20%) με ποσοστό συμφωνίας 95,7% (22/23).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αξιολόγηση της κατάστασης του HRD μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε διερευνώντας την αιτία, μέσω της χρήσης της τεχνολογίας της αλληλούχησης επόμενης γενιάς (NGS) για τον εντοπισμό μεταλλαγών σε HR γονίδια είτε διερευνώντας το αποτέλεσμα μέσω της ανάλυσης των γονιδιωματικών ουλών που προκαλούνται. Μέχρι σήμερα έχουν αναπτυχθεί αρκετές εναλλακτικές μεθοδολογίες για τον υπολογισμό του GIS, παρουσιάζοντας από καλή έως σχεδόν τέλεια συμφωνία με τα αποτελέσματα που λαμβάνονται χρησιμοποιώντας την εγκεκριμένη μεθοδολογία NGS, υποδεικνύοντας έτσι την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων για τον προσδιορισμό του HRD στάτους στα διαγνωστικά εργαστήρια.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η κλινική χρησιμότητα της ανάλυσης HRD αποδείχθηκε σε μια ομάδα ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών, προσφέροντας μια θετική πρόβλεψη για την ανταπόκριση στους αναστολείς PARP σε πάνω από το 50% των ασθενών. Παρά το γεγονός του ότι οι περισσότερες κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, μέχρι σήμερα, για την απόδειξη της κλινικής σημασίας του HRD αφορούν γυναικολογικούς καρκίνους (καρκίνος ωοθηκών/καρκίνος μαστού), είναι πολύ σημαντικό να αποδειχθεί η συνεισφορά του σαν βιοδείκτης και σε άλλους τύπους καρκίνου όπως είναι ο καρκίνος του προστάτη.

Πίνακας 1 Συμφωνία μεταξύ της επικυρωμένης μεθόδου NGS και της μεθόδου 1021 γονιδίων

REFERENCES

- Paulet L, Trecourt A, Leary A, Peron J, Descotes F, Devouassoux-Shisheboran M, Leroy K, You B, Lopez J. Cracking the homologous recombination deficiency code: how to identify responders to PARP inhibitors. Eur J Cancer. 2022 May;166:87-99. doi: 10.1016/j.ejca.2022.01.037. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35279473..
- Fountzilias E, Papadopoulou K, Chatzikonstantinou T, Karakatsoulis G, Constantoulakis P, Tsantikidi A, Tsaousis G, Karageorgopoulou S, Koumarianou A, Mauri D, Ntavatzikos A, Saridaki Z, Petrakis G, Fostira F, Fountzilias G, Lontos M. Concordance between Three Homologous Recombination Deficiency (HRD) Assays in Patients with High-Grade Epithelial Ovarian Cancer. Cancers (Basel). 2023 Nov 22;15(23):5525. doi: 10.3390/cancers15235525. PMID: 38067228; PMCID: PMC10705222.
- Tsantikidi, A.; Papadopoulou, E.; Metaxa-Mariatou, V.; Kapetsis, G.; Tsaousis, G.; Meintani, A.; Florou-Chatzigiannidou, C.; Gazouli, M.; Papadimitriou, C.; Timotheadou, E.; et al. The Utility of NGS Analysis in Homologous Recombination Deficiency Tracking. Diagnostics 2023, 13, 2962. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13182962>
- Tsantikidi A, Papazisis K, Floros T, Gazouli M, Papadopoulou E, Tsaousis G, Nasioulas G, Mester A, Milan KP, Gozman B, Afrasanie V, Stanculeanu DL, Trifanescu O, Pescaru F, Militaru C, Papadimitriou C. RediScore: Prospective validation of a pipeline for homologous recombination deficiency analysis. Oncol Lett. 2023 Sep 22;26(5):480. doi: 10.3892/ol.2023.14060. PMID: 37809048; PMCID: PMC10551864.