



Η μεθυλίωση του υποκινητή του NALCN ως προγνωστικός δείκτης της μετάστασης σε ασθενείς με ΜΜΚΠ

Ελένη Θάνου¹, Αριστείδης Μπίζος³, Ασημίνα Νικολακοπούλου³, Ιωάννα Μπαλγκουρανίδου², Μαρία Γκιόκα³, Αθανάσιος Κωτσάκης⁴, Αθηνά Μάρκου¹, Αιμιλία Τσαρουχά³

¹ Εργαστήριο ανάλυσης κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων, Εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, 15771 Αθήνα, Ελλάδα.

² Ογκολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη, Ελλάδα.

³ 2η Πνευμονολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία», Αθήνα, Ελλάδα

⁴ Ογκολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Θεσσαλία, Ελλάδα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υγρή βιοψία δίνει τη δυνατότητα παρακολούθησης σε πραγματικό χρόνο της εξέλιξης της νόσου του καρκίνου και της θεραπευτικής ανταπόκρισης του ασθενούς, μέσω της ανάλυσης των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων (cfDNA) και του κυκλοφορούντος καρκινικού DNA. Το NALCN είναι ένα κανάλι νατρίου, το οποίο συχνά εμπλέκεται στην εξέλιξη του όγκου και στην ανοσία και δρα ογκοκατασταλτικά. Η απενεργοποίηση του έχει διαπιστωθεί πως αυξάνει τη μετάσταση και τον αριθμό των CTCs στο περιφερικό αίμα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Παρατηρήθηκε μειωμένη έκφραση του NALCN στο 54,5 % των ιστών ενώ τα επίπεδα έκφρασης ήταν σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς χωρίς υποτροπή της νόσου (για το διάστημα παρακολούθησης, 24μήνες) σε σχέση με τους ασθενείς που υποτροπίασαν (P=0.009). Η μεθυλίωση του NALCN συσχετίστηκε αρνητικά με την αντίστοιχη έκφραση του mRNA (P=0.439), ενώ η ανάλυση Kaplan-Meier έδειξε συσχέτιση της υπερμεθυλίωσης του υποκινητή με μικρότερο ελεύθερο νόσου διάστημα (P=0.017). Η αξιολόγηση της μεθυλίωσης NALCN στα δείγματα cfDNA αποκάλυψε ότι ανιχνεύτηκε στο 5,1% των πρώιμων και στο 10,2% των προχωρημένων περιπτώσεων.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη μας αποδεικνύει ότι η επιγενετική ρύθμιση του NALCN συνδέεται με την πρόγνωση του ΜΜΚΠ. Η υπερμεθυλίωση του υποκινητή NALCN οδηγεί σε αποσιώπησή του και συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής και μικρότερο ελεύθερο νόσου διάστημα (P=0.017). Αντιστρόφως, ασθενείς με υψηλά επίπεδα έκφρασης NALCN έχουν καλύτερα αποτελέσματα (P=0.009), υποδηλώνοντας ισχυρό ογκοκατασταλτικό ρόλο. Η απενεργοποίηση του NALCN μπορεί να διευκολύνει τη μετάσταση μέσω απώλειας του ρυθμιστικού του ρόλου στον ιοντικό ισορροπίας και στην ανοσία. Η ανίχνευση της μεθυλίωσης NALCN σε cfDNA (5,1% πρώιμη, 10,2% μεταστατική νόσος) ανοίγει τη δυνατότητα **μη-επεμβατικής παρακολούθησης** σε πραγματικό χρόνο. Περιορισμοί: μικρό μέγεθος δείγματος (n=22), περιορισμένο διάστημα παρακολούθησης (24 μήνες) και απουσία πολυμεταβλητής ανάλυσης. Συμπερασματικά, ο NALCN αποτελεί έναν **υποσχόμενο βιοδείκτη κινδύνου μετάστασης για στρωματοποίηση ασθενών**, εφόσον επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα σε μεγαλύτερες μελέτες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι η επιγενετική απενεργοποίηση του NALCN μπορεί να αποτελεί εν δυνάμει προγνωστικό δείκτη της μετάστασης στον ΜΜΚΠ, απαιτείται ωστόσο περαιτέρω επικύρωση των αποτελεσμάτων σε μεγαλύτερη ομάδα ασθενών.

ΠΗΓΕΣ

1. Thanou, E., Lontra, D., Balgouranidou, I., Efthimiadou, E., Delipetrou, A., Tsaroucha, E., Theodosiou, M., Georgoulas, V., Kotsakis, A., Lianidou, E., & Markou, A. (2024). NALCN Promoter Methylation as a Biomarker for Metastatic Risk in a Cohort of Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Biomolecules*, 14(12), 1514. <https://doi.org/10.3390/biom14121514>
2. Drilon, A., Sugita, H., Sima, C. S., Zauderer, M., Rudin, C. M., Kris, M. G., Rusch, V. W., & Azzoli, C. G. (2014). A prospective study of tumor suppressor gene methylation as a prognostic biomarker in surgically resected stage I to IIIA non-small-cell lung cancers. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 9(9), 1272–1277. <https://doi.org/10.1097/JTO.000000000000256>
3. Casagrande, G. M. S., Silva, M. O., Reis, R. M., & Leal, L. F. (2023). Liquid Biopsy for Lung Cancer: Up-to-Date and Perspectives for Screening Programs. *International journal of molecular sciences*, 24(3), 2505. <https://doi.org/10.3390/ijms24032505>

ΥΛΙΚΑ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκε για πρώτη φορά η μεθυλίωση του υποκινητή NALCN και η έκφραση του σε επίπεδο mRNA σε: α) 22 ζεύγη ιστών (καρκινικών και παρακείμενων φυσιολογικών) μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (ΜΜΚΠ), β) 39 δείγματα cfDNA από πλάσμα ασθενών με πρώιμο ΜΜΚΠ, γ) 39 δείγματα cfDNA από πλάσμα ασθενών με μεταστατικό ΜΜΚΠ δ) 10 δείγματα cfDNA από υγιείς δότες. Αρχικά μεθοδολογία PCR πραγματικού χρόνου (Methylation-Specific PCR, MSP) και PCR για την ανίχνευση της έκφρασης του και στη συνέχεια εφαρμόστηκαν οι αναπτυχθείσες μεθοδολογίες στα κλινικά δείγματα.

CONTACT

Μπίζος Αριστείδης
2^η ΠΝ Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»
E-mail: 2pneumo@gmail.com
Phone: 2107763114