

Streszczenie Mgr Piotr Baszuk

MIEDŹ I ARSEN JAKO MARKERY WYSTĘPOWANIA RAKA JELITA GRUBEGO

Rak jelita grubego jest jednym z najczęstszych nowotworów występujących u mężczyzn i kobiet. Istnieje kilka sposobów wykrywania wczesnego raka jelita grubego, w tym badanie w kale lub krwi odpowiednich markerów (białek; DNA; mRNA i długich niekodujących RNA; mikroRNA; metabolitów i mikrobiomu jelit, płytek krwi), a także algorytmy wykorzystujące techniki uczenia maszynowego. Do inwazyjnych metod wczesnej diagnostyki raka jelita grubego należą: kolonoskopia, sigmoidoskopia oraz kolonografia oparta na tomografii komputerowej. Istnieje potrzeba identyfikacji nowych markerów do potencjalnego wykorzystania we wczesnej diagnostyce raka jelita grubego. W ciągu ostatnich dziesięcioleci jednym z badanych zagadnień jest wpływ pierwiastków oraz dziedzicznych zmian w obrębie genów na ryzyko i występowanie raka.

W niniejszej pracy podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, czy stężenie arsenu i/lub miedzi we krwi osobno lub w połączeniu z określonymi polimorfizmami genów może być wykorzystywane jako marker występowania raka jelita grubego?

Retrospektywne badania „*case-control*” przeprowadzono u 187 osób obu płci z rozpoznanym rakiem jelita grubego oraz równolicznej grupie kontrolnej. Od wszystkich osób włączonych do badań uzyskano pisemną, świadomą zgodę na udział w badaniach naukowych oraz informacje na temat wieku, płci, statusu palenia tytoniu oraz rodzinnej historii zachorowania na nowotwory złośliwe, a od osób chorych dodatkowo dane kliniczne odnośnie raka jelita grubego. Od każdego uczestnika badania pobrano krew obwodową przed leczeniem do pomiaru poziomu arsenu i miedzi metodą spektrometrii mas z plazmą sprzężoną indukcyjnie (ICP-MS) oraz próbkę krwi do analiz DNA. Genotypowanie dziesięciu wybranych SNP-ów w obrębie dziesięciu genów: rs13181 w *ERCC2*, rs1799782 w *XRCC1*, rs7191779 w *MT1B*, rs1695 w *GSTP1*, rs2032582 w *ABCB1*, rs1800566 w *NQO1*, rs12915189 w *CRTC3*, rs1050450 w *GPX1*, rs4880 w *SOD2* i rs1001179 w *CAT* przeprowadzono przy użyciu wcześniej zaprojektowanego testu genotypowania opartego o sondy TaqMan. Oszacowano związek pomiędzy stężeniem arsenu, miedzi we krwi lub stężeniem arsenu, miedzi i określonymi genotypami a częstością występowania raka jelita grubego. Uczestnicy badania zostali przypisani do jednej z czterech, uszeregowanych rosnąco pod względem stężenia badanych pierwiastków ćwiartek. Analizę statystyczną wykonano przy wykorzystaniu modelu regresji logistycznej opartego o środowisko programistyczno-statystyczne „R”.

-Summary-

W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że niskie stężenie arsenu we krwi (0,27–0,67µg/L) wiązało się ze zwiększoną częstością występowania raka jelita grubego u kobiet (OR: 3,69; $p=0,005$). Ta asocjacja była silniejsza u kobiet należących do ćwiartki z najniższym stężeniem arsenu będących jednocześnie nosicielkami określonych polimorfizmów genów: *CAT* rs1001179–nonCC (OR: 19,4; $p=0,001$); *ABCB1* rs2032582–CC (OR: 14,8; $p=0,024$); *GPX1* rs1050450–CC (OR: 11,6; $p=0,002$) i *CRTC3* rs12915189–nonGG (OR: 10,3; $p=0,003$).

W wyniku przeprowadzonych badań zaobserwowano również, że wysokie stężenie miedzi we krwi (931–2 043µg/L) związane jest ze zwiększoną częstością występowania raka jelita grubego (OR: 12,7; 95% CI: 4,98–32,3; $p<0,001$). Obserwowana asocjacja była silniejsza u osób należących do ćwiartki z najwyższym stężeniem miedzi będących jednocześnie nosicielami polimorfizmów genów: *ABCB1* rs2032582–nonCC (OR: 33,7; 95% CI: 4,04–281; $p=0,001$); *MT1B* rs7191779–nonGG (OR: 16,6; 95% CI: 3,32–83,4; $p<0,001$); *CAT* rs1001179–CC (OR: 16,1; 95% CI: 3,68–70,7; $p<0,001$); *SOD2* rs4880–nonGG (OR: 15,9; 95% CI: 3,27–77,0; $p<0,001$); *GSTP1* rs1695–nonAA (OR: 15,9; 95% CI: 1,54–164; $p=0,02$) i *XRCC1* rs1799782–CC (OR: 15,6; 95% CI: 5,00–48,5; $p<0,001$).

W wyniku przeprowadzonych prac sformułowano następujące wnioski:

1. Stężenie arsenu we krwi poniżej 0,67µg/L może być związane ze wzrostem częstości występowania raka jelita grubego u kobiet.
2. Stężenie miedzi we krwi powyżej 900µg/L może być związane ze wzrostem częstości występowania raka jelita grubego niezależnie od płci.
3. Oznaczenie stężeń arsenu i miedzi we krwi może stanowić marker selekcji pacjentów do dalszej diagnostyki raka jelita grubego.
4. Efekt selekcji kobiet do diagnostyki raka jelita grubego na podstawie oceny stężenia arsenu we krwi może być zwiększony w podgrupach nosicielek polimorfizmów w obrębie takich genów jak: *CAT* rs1001179–nonCC, *ABCB1* rs2032582–CC, *GPX1* rs1050450–CC, *CRTC3* rs12915189–nonGG.
5. Efekt selekcji osób (niezależnie od płci) do diagnostyki raka jelita grubego na podstawie oceny stężenia miedzi we krwi może być zwiększony w podgrupach nosicieli polimorfizmów takich genów jak: *ABCB1* rs2032582–nonCC, *MT1B* rs7191779–nonGG, *CAT* rs1001179–CC, *SOD2* rs4880–nonGG, *GSTP1* rs1695–nonAA, *XRCC1* rs1799782–CC.