

Streszczenie

Gen BRCA1, będący genem supresorowym nowotworów na chromosomie 17q21, odgrywa kluczową rolę w mechanizmach obronnych przed rakiem piersi i jajnika. Nosicielki mutacji BRCA1 są narażone na wysokie ryzyko zachorowania, sięgające 70% dla raka piersi i około 40% dla raka jajnika. Szacuje się, że w Polsce aż 200 tysięcy osób posiada mutację BRCA1, z czego ponad 10 tysięcy zostało zidentyfikowanych w poradniach genetycznych na terenie kraju. Rozpoczęte w 1995 roku badania nad mutacjami BRCA1 przyczyniły się do pogłębienia wiedzy o zapobieganiu nowotworom w tej grupie. Profilaktyczne zabiegi chirurgiczne, takie jak BMP i BSO pozostają kluczowym zaleceniem wśród nosicielek mutacji BRCA1, znacząco obniżając ryzyko nowotworowe. Ponadto, wiele innych czynników, takich jak wiek, historia reprodukcyjna, stosowanie terapii hormonalnych czy doustnej antykoncepcji, może wpływać na ryzyko wystąpienia nowotworów w tej grupie pacjentek.

Badania wskazują, że stężenia mikroelementów, takich jak arsen i selen, jod, molibden, ołów mogą również modulować ryzyko nowotworów u nosicielek BRCA1. Obecna praca badała wpływ cynku i miedzi jako markerów ryzyka nowotworów złośliwych u nosicielek mutacji BRCA1 w tym raka piersi i jajnika. Przeprowadzono badanie prospektywne na grupie 1119 nosicielek BRCA1, które wyraziły zgodę na udział w badaniach w Zakładzie Genetyki i Patomorfologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Uczestniczki wypełniły ankiety obejmujące dane dotyczące wcześniejszych operacji, masy ciała, nawyków zdrowotnych i stylu życia. Monitorowano ich stan zdrowia co pół roku.

Wszystkie uczestniczki w momencie włączenia do badania były wyjściowo zdrowe- co oznacza w tej sytuacji brak historii choroby nowotworowej. Podczas 7,5-letniej obserwacji pojawiły się 174 nowe przypadki nowotworów złośliwych, w tym 122 raki piersi i 29 raków jajnika. Stężenia cynku i miedzi we krwi mierzono metodą spektrometrii mas ICP-MS. Uczestniczki podzielono na grupy według stężeń tych mikroelementów i zastosowano analizę regresji COXa, aby ocenić wpływ stężeń cynku i miedzi na ryzyko nowotworowe.

Wyniki pokazały, że wysokie stężenia miedzi we krwi korelowały ze zwiększonym ryzykiem raka jajnika, natomiast nie zauważono takiej zależności dla raka piersi. Badanie wykazało także, że istnieje potencjalna korzyść (nieistotna statystycznie) z utrzymywania niskiego (<863,33) stężenia miedzi u nosicielek mutacji BRCA1.

Z kolei niskie stężenia cynku zdawały się być wskaźnikiem zwiększonego ryzyka raka jajnika. Wyjściowo zdrowe kobiety z stężeniem cynku we krwi > 5797 µg/L wykazywały

dwukrotne (nieistotne statystycznie) zmniejszenie ryzyka raka jajnika w porównaniu do kobiet z stężeniem cynku we krwi ≤ 5797 (HR = 0,51, 95% CI: 0,24-1,09). Nie stwierdzono związku między stężeniem cynku a rakiem piersi lub innymi nowotworami.

Co istotne, nasze badanie wykazało, że około 33% kobiet wykazywało niskie wartości cynku i byłoby kandydatkami do bogatocynkowej diety i/lub suplementacji.

Stosunek cynku do miedzi (Zn/Cu) służy jako bardziej precyzyjny wskaźnik prognostyczny w porównaniu z indywidualnymi stężeniami miedzi lub cynku. Brak równowagi między stężeniami cynku i miedzi może sprzyjać powstawaniu nowotworów.

Ustalając punkt odcięcia na poziomie 6,38 dla stosunku Zn/Cu, stwierdziliśmy, że wskaźniki poniżej tej wartości znacznie zwiększały ryzyko zachorowania na raka, podczas gdy wartości równe lub większe niż 6,38 reprezentowały optymalny zakres przy stosunkowo niskim ryzyku nowotworowym. Uzyskaliśmy prawie 1,5-krotne, statystycznie istotne obniżenie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek nowotworu (HR = 1,48; CI = 1,07–2,04; p = 0,018) u kobiet, u których stosunek cynku do miedzi (Zn/Cu) był równy lub większy niż 6,38. Podobna tendencja, choć statystycznie nieistotna, wystąpiła w przypadku raka piersi, gdzie odnotowaliśmy ponad 1,3-krotne zwiększenie ryzyka u kobiet z wartościami poniżej punktu odcięcia (HR = 1,31; CI = 0,90–1,93; p = 0,2). Najbardziej wyraźne, ponad 1,75-krotne zwiększenie ryzyka zaobserwowano w przypadku raka jajnika, jednak wynik ten również nie osiągnął istotności statystycznej (HR = 1,78; CI = 0,77–4,11; p = 0,2).

Na podstawie niniejszej rozprawy wyciągnięto następujące wnioski:

1. Stosunek cynku do miedzi (Zn/Cu) stanowi marker ryzyka nowotworowego. Zoptymalizowanie tego stosunku, poprzez regulację stężeń tych pierwiastków, może potencjalnie obniżyć ryzyko wystąpienia nowotworów.
2. Konieczne jest pogłębianie badań nad rolą pierwiastków jako markerów nowotworowych, co pozwoli na ich skuteczniejsze wykorzystanie w ocenie ryzyka. Badania na większych kohortach mogą pomóc w określeniu optymalnych zakresów stężeń cynku i miedzi dla różnych grup ryzyka nowotworowego.
5. Optymalne stężenia cynku i miedzi mogą być osiągnięte poprzez modyfikacje diety i/ lub suplementację.

6. Nieprawidłowe wartości cynku i miedzi mogą być wskaźnikiem do podjęcia bardziej zdecydowanych działań profilaktycznych, takich jak profilaktyczna BSO u kobiet z grup podwyższonego ryzyka.