

Abstrakt

Genetický polymorfismus biotransformačních enzymů a riziko vzniku karcinomu pankreatu v České republice

Úvod: Karcinom pankreatu patří díky své prognóze k jednomu z největších problémů současné onkologie. Postihuje nejčastěji pacienty v šesté a vyšší dekádě a díky minimálním příznakům v časných stádiích je diagnostikován většinou ve fázi lokálně pokročilého či metastatického onemocnění. Jedinou modalitou představující pro pacienta šanci na dlouhodobé přežívání je radikální chirurgická resekce. Chemoterapie i možná cílená léčba má pouze paliativní charakter. Vzhledem k tomuto by bylo nanejvýš užitečné identifikovat takové genetické faktory, predisponující ke vzniku karcinomu pankreatu a vytvořit jakýsi skrínigový program s cílem zachytu časných stádií. V naší práci jsme se zaměřili na polymorfizmy v biotransformačních enzymech, které ovlivňují metabolismus karcinogenů a prokarcinogenů a mohly představovat riziko karcinomu pankreatu.

Metodika: Do naší studie bylo zařazeno 278 pacientů s karcinomem pankreatu. Jako kontrolní skupinu jsme použili skupinu zdravých dobrovolníků z ambulancí praktických lékařů a transfuzních stanic. Zaměřili jsme se na studium polymorfismů biotransformačních enzymů CYP1B1, EPHX, NQO1 GSTP1, GSTT1, GSTM1. DNA byla amplifikována PCR, následně štepena restričními enzymy a velikost restričních produktů stanovena horizontální elektroforézou na agarózovém gelu. Statistická analýza byla zpracována pomocí statistického softwaru CRAN 2.4.0. Celkové přežívání daných skupin a podskupin bylo stanoveno pomocí Kaplan-Maierovy distribuční funkce. Pro hodnocení rozdílu přežívání mezi jednotlivými studovanými skupinami byl použit log-rank test. Odds ratio (odhad relativního rizika) a konfidenční intervaly pro stanovení vztahu mezi polymorfizmy a rizikem karcinomu pankreatu byly stanoveny logistickou regresí.

Výsledky: Hodnocení distribuce alel mezi případy a kontrolami ukázalo, že nosiči genotypu Val/Val v kodonu 432 genu CYP 1B1 mají nižší riziko než nosiči divoké alely (OR 0,59, 95%CI 36-0,96, $p=0,035$). Heterozygoti měli rovněž riziko nižší (OR 0,69, 95%CI 0,49-0,97, $p=0,033$). V případě analýzy histologicky verifikovaných případů byl nalezen ještě signifikantnější vztah. Variantní alela v GSTP1 kodonu 105 byla spojena se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu pankreatu (OR 1,38, 95%CI 0,96-1,97), stejně tak delece v GSTT1 představovala zvýšené riziko (OR 1,56, 95%CI 0,93-2,61), kombinace null genotypu v GSTT1 a variantní alely v kodonu 105 GSTP1 dále riziko zvyšovalo (OR 2,5, 95% CI 1,20-5,20). V ostatních polymorfizmech nebyl nalezen statisticky signifikantní vztah. Stejně tak nebyl nalezen signifikantní vztah studovaných polymorfismů a délkou přežívání pacientů s karcinomem pankreatu.

Závěr: Naše studie byla první takovou studií v České republice, je třeba dalších dat a větších souborů pacientů k potvrzení nalezených asociací polymorfismů v biotransformačních enzymech a rizikem karcinomu pankreatu.