

STRESZCZENIE

Wstęp:

Szpiczak plazmocytowy jest chorobą nowotworową charakteryzującą się klonalną proliferacją atypowych plazmocytów. Pomimo postępów w leczeniu tej choroby, które doprowadziły do wydłużenia życia chorych, poszukiwanie szlaków biochemicznych, mogących służyć jako punkt uchwytu nowych terapii jest nadal konieczne. W ostatnich latach postuluje się, iż inhibitory proteasomu mogą blokować proces nekroptozy, faworyzując apoptozę. Nekroptoza jest to rodzaj programowanej śmierci komórki, morfologicznie odmienny jednak od apoptozy i przypominający nekrozę. W komórce nowotworowej zaburzona zostaje równowaga pomiędzy nekroptozą i apoptozą, mającymi wspólne elementy w drodze aktywacji tych procesów. Należą do nich kluczowe białka procesu nekroptozy tj. RIPK1, RIPK3 i MAPKAPK2.

Cel pracy:

Celem pracy była analiza występowania polimorfizmów w genach kodujących białka kluczowe dla procesu nekroptozy, tj.: RIPK-1, RIPK-3 oraz MAPKAP2 oraz ocena potencjalnych związków pomiędzy występowaniem zmienności genetycznej tych genów a zachorowalnością na szpiczaka plazmocytoowego i przebiegiem klinicznym choroby.

Material i metody:

Materiał genetyczny (DNA) wyizolowano z próbek krwi obwodowej 102 chorych na szpiczaka plazmocytoowego oraz 100 osób zdrowych. Następnie przy pomocy metody RT-PCR dokonano analizy polimorfizmu w sześciu *loci* genów kodujących białka kluczowe dla tego procesu – *RIPK1* rs2272990, *RIPK1* rs9391981, *RIPK3* rs724165, *RIPK3* rs3212243, *MAPKAPK2* rs45514798 oraz *MAPKAP2* rs4073250. Wykorzystując narzędzia statystyczne porównano występowanie badanych polimorfizmów w stosunku do przebiegu klinicznego choroby, leczenia, rokowania w populacji chorującej na szpiczaka plazmocytoowego.

Wyniki:

Wykazano, iż posiadanie przez chorego homozygoty GG w rs3212243 (*RIPK3*) jest niezależnym czynnikiem prognostycznym związanym z dłuższym przeżyciem całkowitym u chorych na szpiczaka plazmocytoowego (hazard=4,40 CI=1,68÷11,5, p=0,00253).

Nosiciele genotypu GG w rs2272990 (*RIPK1*), charakteryzowali się dłuższym przeżyciem całkowitym (mediana= 29 miesięcy vs 15 miesięcy; $p=0,0284$) oraz czasem wolnym od progresji choroby (11 miesięcy vs 4,5 miesiąca; $p=0,0411$). W grupie chorych leczonych bortezomibem występowanie genotypu AA rs3212243 (*RIPK3*) wiązało się z dłuższym przeżyciem ($p=0,0228$). Chorych poddanych terapii z zastosowaniem talidomidu, noszących genotyp GG w *RIPK3* rs724165, cechowało dłuższe przeżycie całkowite (mediana OS= AG = 30 miesięcy, AA = 33,5 miesięcy, GG = 62 miesiące; $p=0,0284$). Powikłania leczenia w postaci polineuropatii występowały istotnie statystycznie częściej u chorych z wariantami AA w *loci* rs724165 ($p=0,044$) i rs3212243 ($p=0,012$) oraz GG dla rs45514798 ($p=0,0104$). Niewydolność nerek cechowała częściej chorych z genotypem GG w *loci* rs724165 ($p=0,0784$). Nie wykazano różnic w występowaniu badanych polimorfizmów pomiędzy chorymi na szpiczaka plazmocytozy a grupą kontrolną. Wariant polimorficzny AA dla *loci* rs724165 (*RIPK3*) występuje częściej u kobiet chorujących na szpiczaka plazmocytozy w porównaniu do mężczyzn obciążonych tą chorobą ($p=0,0378$).

Podsumowanie:

Niektóre z badanych SNP mają istotną wartość prognostyczną, stąd mogą posłużyć jako dodatkowe narzędzie w praktyce klinicznej, służące dobieraniu indywidualnych strategii leczniczych w szpiczaku plazmocytozy.

SUMMARY

Introduction:

Multiple myeloma is a neoplastic disease, characterized by proliferation of clonal, atypical plasmocytes. Beside new branches of the therapy, finding a new biochemical tract could be a trigger point to treat this neoplasm. In recent years it has been shown that necroptosis is blocked by proteasome inhibitors and promotes apoptosis. Necroptosis is a type of programmed death cell, which is similar to necrosis. In neoplastic cell the balance between necroptosis and apoptosis is disrupted. Two of the cell death pathways have common elements, such as kinase like RIPK1, RIPK3, MAPKAPK2.

The Aim:

The aim of this study was to analyze the occurrence of polymorphisms in genes encoding key proteins for the necroptosis process, i.e.: RIPK-1, RIPK-3 and MAPKAP2, and to assess the potential relationships between the occurrence of genetic variability of these genes and the incidence of plasma cell myeloma and the clinical course of the disease.

Material and methods:

DNA was extracted from samples of peripheral blood taken from 102 patients with diagnosis of multiple myeloma and 100 healthy volunteers. Subsequently, using real time-PCR method, made an analysis of six single nucleotide polymorphism variations– RIPK1 rs2272990, RIPK1 rs9391981, RIPK3 rs724165, RIPK3rs3212243, MAPKAPK2 rs45514798 and MAPKAP2 rs4073250. Using statistical tools, analyses of association between SNP and the course of the disease, treatment and patients' survival were performed.

Results:

Homozygote GG in rs3212243 (RIPK3) was an independent factor which improved survival (hazard=4,40 CI=1,68÷11,5, p=0,00253). Patients with genotype GG in rs2272990 (RIPK1) had statistically longer overall survival (median of OS= 29 months vs 15 months; p=0,0284) and progression free survival (median od PFS=11 months vs 4,5 months; p=0,0411). In the group of patients was treated with bortezomib, the carriers of AA rs3212243 (RIPK3) lived longer than patients with other genotypes (p=0,0228). Patients

with variant GG in RIPK3 rs724165, who underwent thalidomide therapy, had statistically longer overall survival than other genotypes (medians of OS= AG = 30 months, AA = 33,5 months, GG = 62 months; $p=0,0284$). Polyneuropathy was more common in group of patients with variant AA in loci rs724165 ($p=0,044$) and rs3212243 ($p=0,012$) as well as with genotype GG for rs45514798 ($p=0,0104$). Renal insufficiency was more common in patients with variant GG in rs724165 ($p=0,0784$). There is no significant difference in variant occurrence between clinical and the control groups of patients. The AA variant in rs724165 (RIPK3) was statistically more frequent in women than men with MM($p=0,0378$).

Conclusion:

Some of the SNPs tested have significant prognostic value, hence they can be used as an additional tool in clinical practice for the selection of individual therapeutic strategies.