

## Streszczenie w języku polskim

### Wstęp:

Szpiczak plazmocytowy (łac. myeloma multiplex (MM), ang. Plasma Cell Myeloma (PCM), jest nieuleczalnym jak dotąd nowotworem złośliwym układu krwiotwórczego, który charakteryzuje się monoklonalnym rozrostem nieprawidłowych komórek wywodzących się z transformowanego plazmocyta, będącego końcowym stadium dojrzewania komórki B. W roku 2014 w populacji polskiej szpiczak plazmocytowy był trzecią pod względem liczby nowych zarejestrowanych przypadków chorobą nowotworową wywodzącą się z układu limfoidalnego, zaraz za przewlekłą białaczką limfocytową oraz chłoniakiem z dużych komórek B. Najczęściej występującą postacią szpiczaka plazmocytozowego jest szpiczak wydzielający białko monoklonalne w klasie IgG – 52% wszystkich przypadków, następnie szpiczak IgA - 21%, choroba łańcuchów lekkich kappa/lambda- 16%, szpiczak IgD - 2 %, szpiczak biklonalny – 2%, szpiczak IgM 0,5%, zaś szpiczak niewydzielający - 6,5%. Większość przypadków zachorowań występuje powyżej 50 roku życia, nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet. Stanem poprzedzającym wystąpienie szpiczaka plazmocytozowego jest MGUS (tzw. gammopatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu - ang. monoclonal gammopathy of undetermined significance), która występuje u ok. 3 % osób powyżej 50 roku życia i aż u 6,6% osób powyżej 80 roku życia. Bezobjawowego szpiczaka (tzw. szpiczak „tłący” – ang. SMM- Smoldering Multiple Myeloma) stwierdza się u 8 % chorych. Objawy szpiczaka plazmocytozowego mogą dotyczyć wielu różnych narządów. Najczęstszymi dolegliwościami zgłaszanymi przez chorych są bóle kostne, objawy związane z niedokrwistością, a także niewydolność nerek oraz towarzyszące infekcje. W szpiczaku plazmocytozowym bardzo często stwierdzana jest również niedokrwistość, najczęściej normocytarna i normochromiczna, która wynika z wyparcia prawidłowych komórek szpiku przez komórki nowotworowe, co w rezultacie prowadzi to do zahamowania prawidłowego wytwarzania erytrocytów. Uważa się, podobnie jak w wielu innych nowotworach złośliwych, że za rozwój szpiczaka plazmocytozowego odpowiadają zarówno określone czynniki środowiskowe oraz predyspozycja genetyczna. Ostatnie badania wskazują, że na patogenezę szpiczaka plazmocytozowego składa się kilka etapów, prowadzących od przednowotworowego stadium MGUS do fazy końcowej, jaką jest niekontrolowana proliferacja atypowych komórek plazmatycznych, zupełnie niezależnych od mikrośrodowiska szpiku kostnego. Dotychczasowe doniesienia z zakresu patologii molekularnej szpiczaka plazmocytozowego

pozwoły na wytypowanie kilku polimorfizmów genów rodziny białek palca cynkowego – IKZF1 i IKZF3, mogących korespondować z przebiegiem szpiczaka plazmocytoowego, odpowiedzią na leczenie oraz mogących wykazywać pewne znaczenie rokownicze w szpiczaku plazmocytoowym. Z racji przebiegu choroby oraz jej przewlekłego charakteru, aktualna pozostaje potrzeba, aby zdefiniować nowe markery o charakterze rokowniczym.

### **Cel pracy:**

Celem poniższej pracy była analiza polimorfizmu genów kodujących białka Ikaros i Aiolos (*IKZF1* – rs61731359 A>G, rs10272724 C>T, rs4132601 T>G i *IKZF3* - rs907091 C>T) w korelacji z parametrami klinicznymi u chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym.

### **Material i metody:**

W grupie 125 chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego przy okazji rutynowych badań zostało pobrane 10 ml krwi na EDTA oraz wyizolowane DNA. Zebrano również dokładny wywiad, parametry kliniczne oraz określono znane czynniki prognostyczne i rokownicze. Grupę kontrolną badania stanowiło 100 zdrowych osób. Z pobranej krwi, zgodnie z protokołem producenta, wyizolowano materiał DNA. Następnie, za pomocą metody reakcji łańcuchowej polimerazy analizowano polimorfizm genów kodujących *IKZF1* oraz *IKZF3*.

### **Wyniki:**

Otrzymane wyniki badań wskazują, że zmienność genetyczna w obrębie genów kodujących białko Ikaros (*IKZF1*) ma wpływ na przeżycie całkowite, zaś pacjenci z allelem rs4132601 G (TG i GG) mają krótsze przeżycie całkowite niż pacjenci, którzy nie wykazali ekspresji tego allelu. W pracy nie potwierdzono jednak wpływu polimorfizmu genów kodujących białko *IKZF1* oraz *IKZF3* na odpowiedź kliniczną na leczenie z wykorzystaniem talidomidu i lenalidomidu. Remisję osiągnęto u znacznie mniejszego odsetka chorych z allelem rs907091 C (*IKZF3*), niż u chorych bez tego allelu. Potwierdzono istotne statystycznie związki z parametrami biochemicznymi (B2M, wapń, białko całkowite, dehydrogenaza mleczanowa), zaawansowaniem choroby w chwili jej rozpoznania a

polimorfizmami rs907091 i rs4132601. Nie wykazani wpływu badanych polimorfizmów na ryzyko zachorowania na szpiczaka plazmocytozowego.

### **Wnioski:**

Na podstawie przeprowadzonych badań potwierdzono przydatność prognostyczną oceny polimorfizmów genów kodujących *IKZF1* i *IKZF3* u chorych na szpiczaka plazmocytozowego. Kontynuacja badań na większej grupie chorych, uzupełniona o ocenę ekspresji białek Ikaros i Aiolos wydaje się być uzasadniona.

### **Streszczenie w języku angielskim**

#### **Introduction:**

Multiple myeloma is an incurable malignant tumor of the hematopoietic system, which is characterized by monoclonal growth of abnormal cells derived from transformed plasmocyte, which is the final stage of B cell maturation. In 2014 in the Polish population, multiple myeloma was the third in terms of the number of new registered cases of cancer originating from the lymphoid system, just after chronic lymphocytic leukemia and large B-cell lymphoma. The most common form is the IgG-secreting monoclonal protein myeloma - 52 % of all cases, followed by IgA myeloma - 21% and kappa/lambda light chain disease - 16%. MM mostly occurs in people above 50 years of age, slightly more often in men than women. Symptoms of multiple myeloma can affect many different organs. The most common complaints reported by patients are bone pain, symptoms associated with anemia, as well as renal failure and infections. It is believed that, as in many other malignancies, both: environmental factors and genetic predisposition are responsible for the development of plasma myeloma. Previous reports on the molecular pathology of plasma cell myeloma have allowed for the selection of several polymorphisms of the zinc finger protein family genes - *IKZF1* and *IKZF3*, which may correspond to the course of plasma myeloma, response to treatment and which may have some prognostic significance in plasma myeloma, but none of them so far entered into clinical practice. Due to the disease character and its chronic nature, the need remains to define markers that correspond strictly with the response to the treatment used and that indicate primary resistance of multiple myeloma to some types of drugs.

#### **Aim:**

The goal of the following work is to examine polymorphisms of genes encoding Ikaros and Aiolos proteins in correlation with clinical parameters in patients with plasma myeloma.

### **Material and methods:**

In a group of 125 patients diagnosed with multiple myeloma, 10 ml of blood was collected for EDTA for DNA isolation during routine lab tests. Accurate history, other clinical parameters were also collected, and well-known prognostic factors were determined. The control group of the study consisted of 100 healthy people. DNA material was isolated from the collected blood according to the manufacturer's protocol. Next, polymorphisms of genes encoding IKZF1 and IZKF3 were analyzed using the PCR.

### **Results:**

The results obtained indicate, that the genetic variation within the genes encoding the Ikaros protein (IKZF1) has an effect on overall survival, while patients with the rs4132601 G allele (TG and GG) have a shorter overall survival than patients who did not express this allele. However, the study did not confirm the impact of genes encoding IKZF1 and IZKF3 proteins on the clinical response to treatment with thalidomide and lenalidomide. Remission was achieved in a much smaller percentage of patients with the rs907091 C allele (IKZF3) than in patients without this allele. Statistically significant relationships in biochemical parameters (B2M, calcium, total protein, lactate dehydrogenase) and polymorphisms rs907091 and rs4132601 were confirmed. The impact of the polymorphisms studied on the risk of plasma myeloma has not been confirmed. The rs4132601, rs10272724 or rs907091 alleles are not risk factors for multiple myeloma. Based on the conducted analyzes, diagnostic and prognostic usefulness was confirmed. The impact of the polymorphisms studied on the risk of plasma myeloma has not been confirmed.

### **Conclusions:**

Based on the analyzes carried out, prognostic usefulness of the assessment of polymorphisms of IKZF1 and IKZF3 coding genes in patients with plasma cell myeloma was confirmed. Further studies on the polymorphisms of the genes encoding Ikaros and Aiolos seem to be very promising, so it is reasonable to continue analyses improved with protein expression in the bigger group of patients.

