

Haplogenotypy variant genů pro epidermální růstový faktor a jeho receptor asociované s gastroezofageální refluxní chorobou a jejími komplikacemi

Deissová T¹, Izakovičová Hollá L², Kala Z³, Kunovský L^{3,4}, Dolina J⁴, Slabý O⁵, Bořilová Linhartová P^{1,2}

¹Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Kamenice 5, 625 00 Brno

²Stomatologická klinika, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice u svaté Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno

³Chirurgická klinika, Fakultní nemocnice Brno Bohunice, Jihlavská 340/20, 625 00 Brno

⁴Interní gastroenterologická klinika, Fakultní nemocnice Brno Bohunice, Jihlavská 340/20, 625 00 Brno

⁵CEITEC Masarykova univerzita, Kamenice 5, 62500 Brno

MUNI

FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO



Úvod

Refluxní choroba jícnu (GERD) je multifaktoriální onemocnění v jehož etiopatogenezi hraje roli i genetická predispozice jedince (heritabilita 30-40 %). Reflux žaludečního obsahu do jícnu může vyvolat obtíže a/nebo komplikace, kterými jsou refluxní ezofagitida (RE), Barrettův jícn (BE) a adenokarcinomu ezofágu (EAC).¹

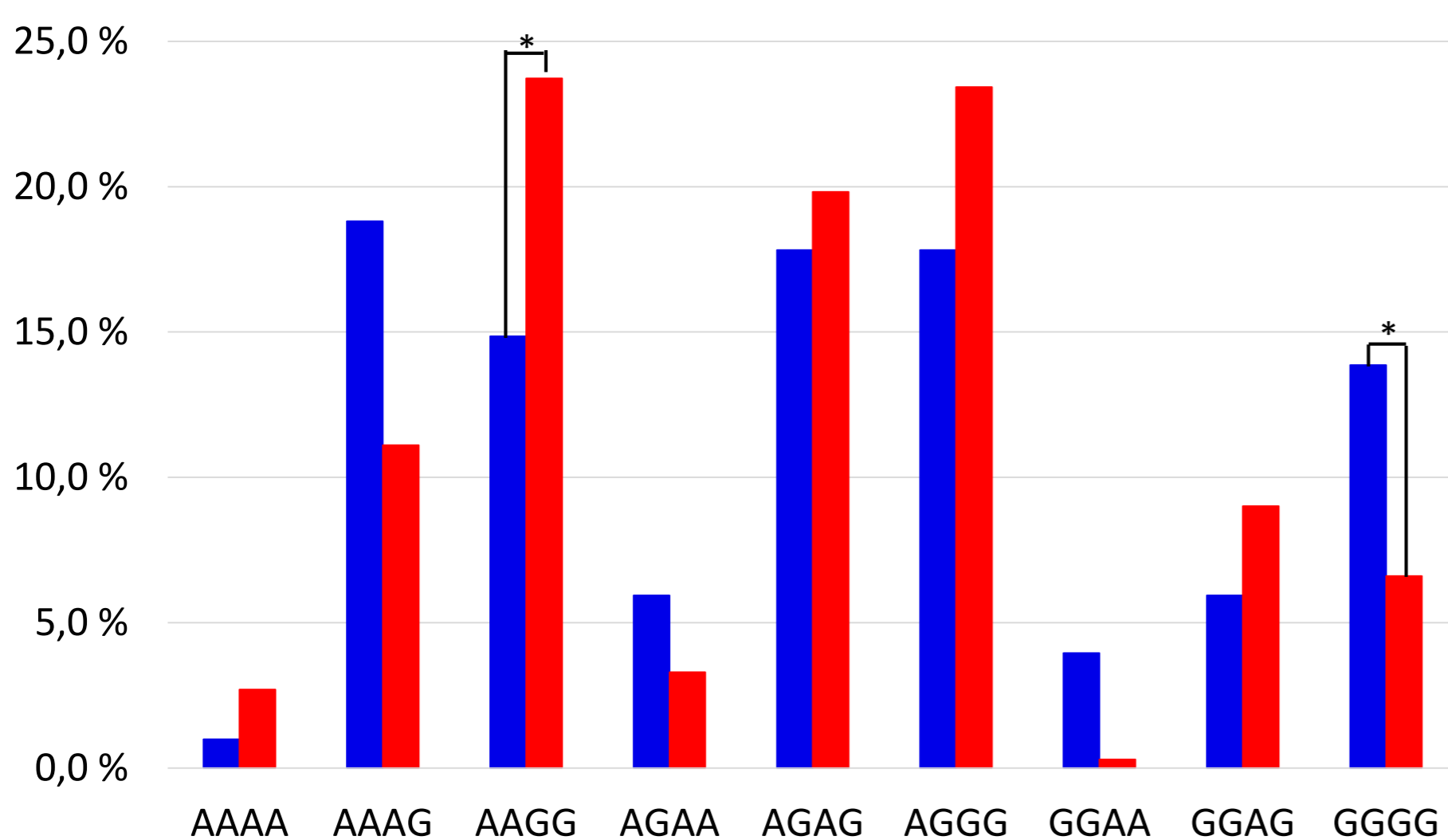
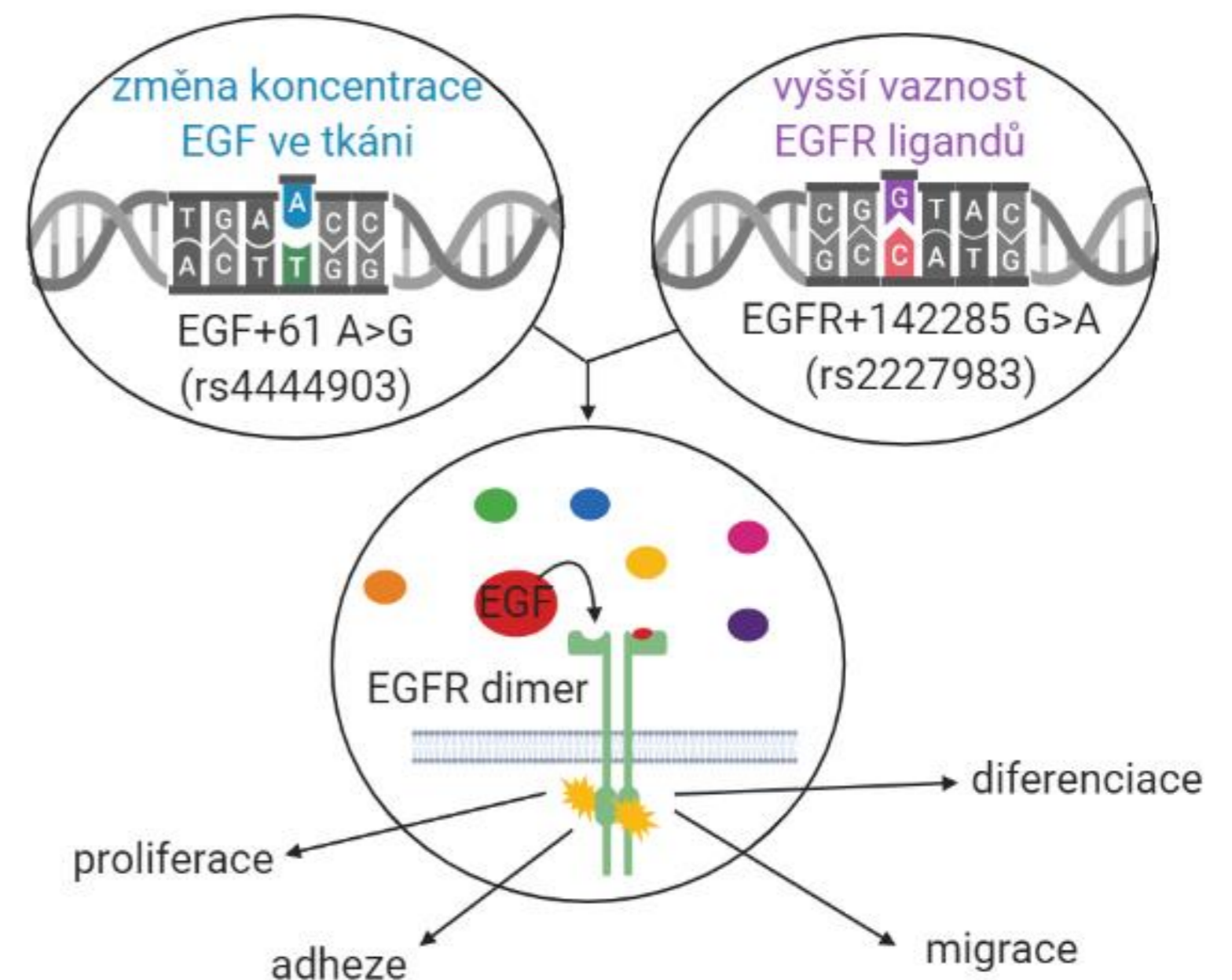
- Signální dráha epidermálního růstového faktoru (EGF) a jeho receptoru (EGFR) aktivuje buněčné pochody uplatňující se v reparaci tkání ale i karcinogeneze.²
- Genové alterace *EGF* +61 A>G (rs4444903) a *EGFR* +142285 G>A (rs2227983) významně ovlivňují odpověď na anti-EGFR terapii u metastatického kolorektálního karcinomu.^{3,4}



Materiál a metody

Zahrnuto celkem 434 osob: 101 zdravých jedinců, 333 pacientů s GERD (109 s neurozivní refluxní chorobou jícnu - NERD, 150 s RE, 50 s BE, nebo 24 s EAC).

- Diagnóza GERD a jejích komplikací stanovena na základě klinických symptomů (pálení žáhy, regurgitace), ezofagogastroduodenoskopie, manometrie jícnu, 24h pH-metrie a histologického vyšetření.
- Genotypizace polymorfizmů *EGF* +61 A>G (rs4444903) a *EGFR* +142285 G>A (rs2227983) provedena pomocí TaqMan PCR metod.
- Statisticky významné rozdíly mezi haplogenotypovými, genotypovými nebo alelovými frekvencemi hodnoceny pomocí software Statistica v13.2.



Výsledky

Studované polymorfizmy *EGF* +61 A>G (rs4444903) a *EGFR* +142285 G>A (rs2227983) jednotlivě nebyly v této studii spojeny se vznikem nebo závažností GERD. ($P>0,05$). Na rozvoj GERD má vliv interakce obou polymorfizmů.

- Haplogenotyp AAGG (*EGF*/*EGFR*) zvyšuje riziko vzniku GERD ($P=0,03$), haplogenotyp GGGG naopak působí protektivně ($P=0,02$).

Graf 1: Rozdíl ve frekvenci haplogenotypů SNP *EGF* +61 A>G (rs4444903)/*EGFR* +142285 G>A (rs2227983) mezi pacienty s GERD a kontrolami



Závěr

Nikoliv samostatné působení, ale interakce obou polymorfizmů *EGF* +61 A>G (rs4444903) a *EGFR* +142285 G>A (rs2227983) ovlivňuje riziko GERD u české populace.

- Upadhyay *et al.*, (2008) spojili haplogenotyp AAGG s 2,5 krát větším rizikem karcinomu jícnu (EAC i dlaždicobuněčný karcinom jícnu).⁵
- Gen *EGFR* je v EAC často overexprimován, proto by pacienti mohli být benefit z anti-EGFR terapie.⁶
- Testování anti-EGFR terapie u karcinomů jícnu zatím není úspěšné⁷, ale žádná studie u těchto karcinomů netestovala vliv genových variant v souvislosti s odpovědí na léčbu.

¹Argyrou A. *et al.* 2018. Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. *World J Clin Cases*. 6(8): 176–182.

²Seshacharyulu P. *et al.* 2012. Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 16(1): 15–31.

³Maeda H. *et al.* 2019. Association between polymorphisms in EGFR and tumor response during cetuximab and oxaliplatin-based combination therapy in metastatic colorectal cancer: Analysis of data from two clinical trials. *Oncol Lett*. 18(5):4555–4562. doi: 10.3892/ol.2019.10787. Epub 2019 Aug 29.

⁴Lu X. *et al.* 2015. Polymorphism in epidermal growth factor is related to clinical outcomes of metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 8(7): 10929–10937.

⁵Upadhyay R. *et al.* 2008. Interaction of EGFR 497Arg>Lys with EGF +61A>G polymorphism: modulation of risk in esophageal cancer. *Oncol Res*. 17(4):167-74.

⁶Birkman E. M. *et al.* 2016. EGFR gene amplification is relatively common and associates with outcome in intestinal adenocarcinoma of the stomach, gastro-oesophageal junction and distal oesophagus. *BMC Cancer*. 7;16:406. doi: 10.1186/s12885-016-2456-1.

⁷Barsouk A. *et al.* 2019. Targeted Therapies and Immunotherapies in the Treatment of Esophageal Cancers. *Med Sci*. 7(10), 100; <https://doi.org/10.3390/medsci7100100>