

A Glutation-S-Transzferáz génpolimorfizmusának hatása a
ciszplatin ototoxikus mellékhatására

doktori értekezés

Dr. Prekopp Péter

Semmelweis Egyetem, Doktori Iskola

Operatív Orvostudományi Tagozat



Témavezető: Dr. Gáborján Anita, PhD, med. habil.

Hivatalos bírálók: Dr. Horváth Miklós, PhD
Dr. Magyar Márton, PhD

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Szirmai Ágnes, PhD, med. habil

Tagok: Dr. Bencsik Beáta, PhD

Dr. Horváth Tamás, PhD

Budapest
2025

Bevezetés

A gyógyszerek használhatóságának fő korlátozó tényezője a mellékhatásaik. A here csírasejt-daganatai az egyik leggyakoribb rosszindulatú betegség a 15-44 éves férfiak körében az Egyesült Államokban. Még az előrehaladott stádiumok is sikeresen kezelhetők kemoterápiás kezelések kombinációival. Ezek a kombinációk platina alapúak, és a fő dóziskorlátozó mellékhatás a halláscsökkenés, ototoxicitás. Több, más szolid tumort is kezelünk platina alapú terápiával. A heretumoros betegek egy alkalmas csoport az ototoxikus mellékhatás vizsgálatára a fiatal koruk miatti időskori halláscsökkenés minimális eredményeket befolyásoló meglete miatt. Ezen felül kiemelkedően jó túlélésük lehetővé teszi hosszútávú követésüket és nagy hangsúlyt kap életminőségük alakulása. Sikeres kutatások folynak az ototoxicitás megelőzésére szolgáló otoprotektív gyógyszerekkel, mint például az amifosztrin-N-acetilcisztein, multivitaminok, dopaminreceptor agonisták vagy szelegilin, de klinikai gyakorlatban nincs bizonyítottan otoprotektív gyógyszer az ototoxikus mellékhatások megelőzésére. A mellékhatásként, gyógyszer okozta halláscsökkenés megelőzésére kritikus fontosságú az egyéb ototoxikus gyógyszerek és halláskárosító hatások, például a túlzott zajexpozíció elkerülése. Fontos meghatározni, hogy mely betegeknél nagyobb a valószínűsége az ototoxikus mellékhatásoknak, hogy a betegeket a lehető legpontosabban tájékoztassuk a kapott kezelés előnyeiről és hátrányairól, és ez segíthet az ototoxikus szerek körültekintő alkalmazásában is.

Munkacsoportunk a ciszplatin okozta ototoxikus mellékhatást kutatja. A mellékhatás megjelenésében egyéni különbségeket észleltünk. Voltak betegek, akik minimális gyógyszerbeadást követően is panaszosak voltak, de ezt nem tudtuk objektívizálni. Voltak, akik nem voltak panaszosak, de mérni tudtuk a halláscsökkenést. Voltak, akiknél nem jelentkezett halláscsökkenés, pedig a gyógyszer dózisa alapján várható lett volna. Célunk ennek egyik lehetséges okának feltárása volt.

A disszertáció fő témája a ciszplatin okozta ototoxikus mellékhatás vizsgálata heretumoros betegeknél a GST gén polimorfizmusának fényében. Többek között a GST enzim felelős a ciszplatin lebontásáért, így a különböző hatékonyságú variánsai esetében eltérő ototoxikus manifesztációkra számíthatunk. Vizsgálatainkat disztorziós otoakusztikus emisszióval végeztük. Ez egy objektív hallásvizsgálati módszer, mely a belsőfül funkcióját vizsgálja. Egyszerű kivitelezhetősége, gyorsasága mellett azért is választottuk, mert a ciszplatin fő halláskárosító területe ugyancsak a belsőfül, így ciszplatin okozta eltérések detektálására a legalkalmasabb hallásvizsgálati módszer. Már korán, kis eltéréseket is jelez, melyek szubjektív panaszt nem okoznak, szubjektív hallásvizsgálati módszerekkel a beteg kompenzációja miatt nem feltétlenül kimutathatók.

2003-ban csatlakoztam a munkacsoportunkhoz, amikor egy retrospektív vizsgálat keretében arra voltunk kíváncsiak, hogy heretumoros betegeket vizsgálva, a ciszplatin ototoxikus mellékhatása

hány ciklus kemoterápia után jelentkezik. Az ototoxikus mellékhatásokat disztorziós otoakusztikus emisszió (DPOAE) segítségével detektáltuk, és egy egészséges kontrolcsoporttal összehasonlítva határoztuk meg. Több mint 300 beteg vizsgálatát követően a vizsgálatba 223 beteget vontunk be. Az eredmények azt mutatták, hogy az ototoxikus mellékhatások 4 ciklus, azaz 400 mg/m² ciszplatin összdózis után, évekkal a kezelés után kimutathatók voltak. A ciszplatinnal kezelt heretumoros betegekkel végzett munka során jelentős egyéni különbségeket tapasztaltunk mind a betegek akut panaszait, mind a ciszplatin ototoxikus mellékhatásainak akut, illetve krónikus megjelenését illetően. Ezért prospektív vizsgálatokat terveztünk. Így 137 beteg bevonásával indítottunk egy prospektív vizsgálatot. A vizsgált heretumoros betegek kemoterápiás protokollja 5 napon át tart, napi 20mg/m² ciszplatin alapú kezelést kapnak. A vizsgálatba bevonható betegek kezelése során tájékoztatást, kórelőzmény felvételt, fizikális vizsgálatot követően a betegek DPOAE eredményeit az első kezelési ciklus első napján, a kezelés előtt, majd a kezelés utáni utolsó napon rögzítettük. Célunk a ciszplatin akut ototoxikus hatásának vizsgálata volt 1 ciklus kezelés esetén. Az eredmények azt mutatták, hogy a ciszplatin első ciklusa utáni szubjektív halláspanaszok szignifikánsan fokozódtak a kezelés előtti halláspanaszokhoz képest ($P = 0,003$). A ciszplatin első ciklusa előtt és után mért DPOAE értékek a betegek jobb és bal fülében szignifikáns különbségeket mutattak alacsony (750 Hz) és magas frekvenciákon (6000 és 8000 Hz). A közvetlenül kezelés előtt majd után mért DPOAE amplitúdóinak eloszlása minden frekvenciát és

mindkét fület együtt véve, a kezelés előtti eredmények esetében az alacsonyabb értékek felé történő eltolódást mutatott a kezelés utáni DPOAE eredményekhez képest. Hasonló eltolódást figyeltünk meg minden egyes frekvencián mindkét fülben. Így már az első ciklusban is kimutathattuk a ciszplatin ototoxikus mellékhatását disztorziós otoakusztikus emisszióval.

Célkitűzések

A ciszplatin kezelés ototoxikus mellékhatásának megjelenésében tapasztalt jelentős egyéni különbségek hátterére voltunk kíváncsiak. A ciszplatin lebontásáért nagyban felelős GST enzimcsalád változó, egyénre jellemző hatékonyságú működése lehet az egyik, jelentős befolyásoló tényezője a ciszplatin ototoxikus mellékhatásának változékony megjelenésére. Az emberben található főbb GST osztályok, a GSTM, GSTT és GSTP családok. Ezen enzimek természetes, leggyakrabban előforduló változatát vad típusnak nevezik, és normális funkciójúnak tekintik. Az enzimek különböző variánsai az őket kódoló gén polimorfizmusainak köszönhetők. A ritkább génpolimorfizmusok által kódolt enzimek csökkent funkcióval rendelkeznek, és null típusoknak nevezik őket. Jelen vizsgálatban az volt a célunk, hogy a fentebb említett, 1 ciklus ciszplatin alapú kemoterápiában részesülő 137 heretumoros beteg ototoxikus mellékhatásának megjelenésében van-e különbség GST génpolimorfizmust illetően.

Módszerek

Ezen prospektív vizsgálatba 118 beteg került bevonásra a fentebb leírt 137 betegből. Hallásvizsgálatként a heretumoros betegek ciszplatin alapú kemoterápiás kezelése előtt és után közvetlenül disztorziós otoakusztikus emissziós vizsgálatot végeztünk 750 és 8000 Hz között 8 frekvencián. Így az akut belsőfül károsító hatásokat vizsgáltuk. Betegtájékoztatót és beleegyezést követően a kemoterápia előtt vérmintákat vettünk a betegektől genetikai vizsgálatra. A GSTT1 és GSTM1 genotípusokat, valamint a GSTP1 Ile105Val (rs1695) polimorfizmust multiplex PCR-rel és PCR-RFLP módszerrel vizsgáltuk. A GST génpolimorfizmus alapján alcsoportokat hoztunk létre és más adatok (laborvizsgálati adatok, koreloszlás, stb.) mellett az ototoxikus mellékhatások megjelenésében lévő különbségeket kerestük. A normál eloszlást követő adatokat ANOVA-val, a normál eloszlást nem követő adatokat Kruskal-Wallis-próbával hasonlítottuk össze, post hoc tesztek alkalmaztunk az alcsoportok közötti különbségek vizsgálatára. A kategorikus adatokat Chi-négyzet teszttel elemeztük.

Következtetések

Összefoglalva, a GSTM1 null és GSTT1 null genotípusok az egyoldali, illetve kétoldali ciszplatin okozta akut ototoxicitás független markereinek bizonyultak. A magas kockázatú csoport előzetes azonosítása alapul szolgálhat az egyénre szabott kezelés jobb meghatározásához és az új otoprotektív gyógyszerek célzott alkalmazásához. Ezenkívül elmondhatjuk, hogy a disztorziós otoakusztikus emisszió alkalmas módszer az ototoxikus mellékhatások vizsgálatára, elsősorba akkor, ha azok a belső fülben jelentkeznek, valamint ezen betegek hallásának követésére.

- Irodalomjegyzék

disszertációhoz kapcsolódó publikációk:

Budai B, Prekopp P, Noszek L, Kovacs ER, Szonyi M, Erdelyi DJ, et al. GSTM1 null and GSTT1 null: predictors of cisplatin-caused acute ototoxicity measured by DPOAEs. *J Mol Med (Berl)*. 2020;98(7):963-71.

Noszek L, Budai B, Prekopp P, Szechenyi R, Szonyi M, Talpai S, et al. Early ototoxic changes in patients with germ cell tumor after first cycle of cisplatin-based therapy. *Laryngoscope*. 2017;127(8):E277-E82.

Biro K, Noszek L, Prekopp P, Nagyivanyi K, Geczi L, Gaudi I, et al. Characteristics and risk factors of cisplatin-induced ototoxicity in testicular cancer patients detected by distortion product otoacoustic emission. *Oncology*. 2006;70(3):177-84.

disszertációhoz nem kapcsolódó publikációk

Horvath A, Prekopp P, Polony G, Szekely E, Tamas L, Danos K. Accuracy of the preoperative diagnostic workup in patients with head and neck cancers undergoing neck dissection in terms of nodal metastases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(6):2041-6.

Prekopp P, Konde M, Szigeti FJ, Baranyi I, Kustel M, Tamas L, et al. [Recognition and complex diagnostics of functional hearing loss]. *Orv Hetil*. 2023;164(8):283-92.

Horvath M, Herold Z, Kustel M, Tamas L, Prekopp P, Somogyi A, et al. Changes in the cochlear and retrocochlear parts of the auditory system in 19-39 and 40-60 years old patients with type 1 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2023;18(5):e0285740