

An endogenous DNA adduct as a prognostic biomarker for hepatocarcinogenesis and its prevention by Theaphenon E in mice

Ying Fu, Shana Silverstein, Justine N. McCutcheon, Marcin Dyba, Raghu G. Nath, Monika Aggarwal, Heidi Coia, Angela Bai, Jishen Pan, Jiji Jiang, Bhaskar Kallakury, Hongkun Wang, Yu-Wen Zhang, Giuseppe Giaccone, Aiwu Ruth He, Fung-Lung Chung

Περίληψη άρθρου:

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) είναι η τρίτη συχνότερη αιτία παγκοσμίως σχετιζόμενου με καρκίνο θανάτου, κυρίως εξαιτίας της πτωχής του πρόγνωσης. Ένας έγκυρος, σχετιζόμενος με τον παθογενετικό μηχανισμό, προγνωστικός βιοδείκτης, είναι αναγκαίος. Η γ-υδροξυ-1,Ν-προπανοδεουξγουανοσίνη (γ-hydroxy-1,Ν²-propanodeoxyguanosine (γ-OHPdG)) είναι ένα μεταλλαξιογόνο DNA σύμπλοκο ενδογενώς σχηματιζόμενο κατά τη περοξειδωση των λιπιδίων. Εξετάσαμε τη συσχέτιση της γ-OHPdG με την ηπατοκαρκινογένεση σε δύο ζωικά μοντέλα και το δυνητικό της ρόλο ως προγνωστικού βιοδείκτη στην υποτροπή της νόσου σε ασθενείς με ΗΚΚ. Οι βιομελέτες έγιναν σε 2 ζωικά μοντέλα που χαρακτηρίζονται από αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ: σε knockout ποντίκια με μελαγχρωστική ξηροδερμία ομάδας Α (xeroderma pigmentosum group A) και σε ποντικούς στους οποίους ενέθηκε διεθυλνιτροζαμίνη. Τα επίπεδα της γ-OHPdG προσδιορίστηκαν στο ήπαρ των ζώων αυτών, ενώ εξετάστηκαν οι επιδράσεις αντιοξειδωτικών θεραπειών στη γ-OHPdG και στην ηπατοκαρκινογένεση. Χρησιμοποιώντας 2 ανεξάρτητες ομάδες δειγμάτων ΗΚΚ ασθενών, εξετάσαμε τη συσχέτιση της γ-OHPdG με την επιβίωση και την επιβίωση ελεύθερη υποτροπής. Τα επίπεδα γ-OHPdG στο ηπατικό DNA εμφάνισαν σχετιζόμενη με την ηλικία αύξηση και συσχετίστηκαν σταθερά με την ανάπτυξη ΗΚΚ και στα 3 ζωικά μοντέλα. Η θεραπεία με θεαφαινόνη Ε (Theaphenon E) ελάττωσε σημαντικά τα επίπεδα της γ-OHPdG στο ηπατικό DNA των knockout ποντικών με μελαγχρωστική ξηροδερμία Α και ελάττωσε θεαματικά στους ποντικούς αυτούς την επίπτωση ΗΚΚ σε 14% έναντι 100% στην ομάδα ελέγχου. Ελάττωσε επίσης αποτελεσματικά την ανάπτυξη ΗΚΚ του στο άλλο ζωικό μοντέλο (diethylnitrosamine-injected mice). Χρησιμοποιώντας κλινικά δείγματα δυο ομάδων ασθενών η μελέτη μας ανέδειξε ότι τα υψηλότερα επίπεδα γ-

OHPdG σχετίζονται ισχυρά με πτωχότερη επιβίωση ($P < 0.0001$) και επιβίωση ελεύθερη υποτροπής ($P = 0.007$). **Συμπέρασμα:** Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν την αξία της γ -OHPdG, ως βασισμένου σε παθογενετικό μηχανισμό βιοδείκτη πρόβλεψης του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ και υποτροπής αυτού. (HEPATOLOGY 2018;67:159-170).

Σχόλιο άρθρου

Στο τεύχος Ιανουαρίου του Hepatology οι Fu et al. διερευνούν τη σημασία της γ -OHPdG, ενός μεταλλαξιογόνου DNA συμπλόκου, σε τρία ζωικά μοντέλα ηπατοκαρκινογένεσης καθώς και την αξία του ως προγνωστικού βιοδείκτη σε ανθρώπινα δείγματα ΗΚΚ. Οι ερευνητές ανέδειξαν ότι τα επίπεδα της γ -OHPdG στα ζωικά αυτά μοντέλα, αυξάνονται με την ηλικία ενώ τα συνολικά ηπατικά επίπεδα της γ -OHPdG σχετίζονται με την ανάπτυξη ΗΚΚ. Η θεραπευτική παρέμβαση με αντιοξειδωτικές ουσίες και ιδίως με τη θεαφαινόνη E μείωσε τα ηπατικά επίπεδα της γ -OHPdG, ενώ οδήγησε σε θεαματική ελάττωση της συχνότητας του ΗΚΚ. Μελετώντας, τέλος, ανθρώπινα δείγματα ΗΚΚ ανεδείχθη συσχέτιση των υψηλών επιπέδων γ -OHPdG με πτωχότερη επιβίωση και ελεύθερη νόσου επιβίωση.

Η σημασία της παρούσας μελέτης έγκειται στην παροχή βιολογικών ενδείξεων χημειοπροστατευτικής επίδρασης της θεαφαινόνης E, μιας ισχυρής αντιοξειδωτικής ουσίας που προκύπτει από το απόσταγμα του πράσινου τσαγιού, στην ανάπτυξη ΗΚΚ. Βιβλιογραφικά δεδομένα της προστατευτικής αυτής δράσης του πράσινου τσαγιού υπάρχουν από το 2011, οπότε οι Li et al. σε population based case-control μελέτη ανέδειξαν συσχέτιση της κατανάλωσης πράσινου τσαγιού με ελάττωση του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ ($\text{SK}:0.44$, $95\% \text{ ΔΕ}: 0.19-0.96$)¹. Πρόσφατη μετα-ανάλυση επιβεβαίωσε τη συσχέτιση της λήψης πράσινου τσαγιού με την ελάττωση του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ ($\text{SK}:0.88$, $95\% \text{ ΔΕ}: .0.19-0.96$)². Τέλος, μια πρόσφατη Ευρωπαϊκή μελέτη επίσης επιβεβαίωσε τον προστατευτικό ρόλο του τσαγιού στην ανάπτυξη ΗΚΚ, αναδεικνύοντας ελάττωση 59% του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ σε διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 11 ετών³.

Το κλινικό ερώτημα που προκύπτει τόσο από την προϋπάρχουσα βιβλιογραφία όσο και από την ανάδειξη στην παρούσα μελέτη ενός βιολογικού μηχανισμού που

εξηγεί την προστατευτική αυτή δράση του πράσινου τσαγιού, είναι το αν πρέπει να συστήσουμε σε ασθενείς υψηλού κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ την κατανάλωση πράσινου τσαγιού. Προφανώς για να απαντηθεί το ερώτημα αυτό απαιτούνται νέες μελέτες, για την ακριβή συσχέτιση της θεαφαινόνης Ε και της κατανάλωσης πράσινου τσαγιού με τα επίπεδα της γ-OHPdG σε νεοπλασματικούς και παρακείμενους υγιείς ηπατικούς ιστούς, και τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ ή υποτροπής του ΗΚΚ, ιδίως σε Δυτικούς πληθυσμούς όπου το συγκεκριμένο θέμα έχει υπομελετηθεί. Οι περαιτέρω μελέτες του παθογενετικού ρόλου της γ-OHPdG στην ηπατοκαρκινογένεση θα επιτρέψει μάλιστα την αναγνώριση εκείνων των ασθενών που θα ωφεληθούν περισσότερο από τις αντιοξειδωτικές επιδράσεις του πράσινου τσαγιού στα πλαίσια μιας ακριβούς και εξατομικευμένης θεραπείας.

Σχετική βιβλιογραφία:

1. Li Y, Chang SC, Goldstein BY, Scheider WL, Cai L, You NC, et al. Green tea consumption, inflammation and the risk of primary hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Cancer Epidemiol* 2011;35:362-368.
2. Huang YQ, Lu X, Min H, Wu QQ, Shi XT, Bian KQ, Zou XP. Green tea and liver cancer risk: a meta-analysis of prospective cohort studies in Asian populations. *Nutrition* 2016;32:3-8.
3. Bamia C, Lagiou P, Jenab M, Trichopoulou A, Fedirko V, Aleksandrova K, et al. Coffee, tea and decaffeinated coffee in relation to hepatocellular carcinoma in a European population: multicentre, prospective cohort study. *Int J Cancer* 2015;136:1899-1908.

Link άρθρου: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29380/full>

Αστέριος Ι. Σαΐτης
Παθολόγος
Υποψήφιος Διδάκτωρ
Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας