Correlación entre roturas de doble cadena de ADN y muerte celular en linfocitos de sangre periférica de pacientes con cáncer de mama.

Ángela Solana-Peña¹, Monica Pujol-Canadell¹, Juan-Sebastián López¹, Ferran Guedea^{2,3,4}, Víctor González-Rumayor⁵, Gemma Armengol¹, Joan Francesc Barquineró^{1*}

1. Unidad de Antropología Biológica, Departamento de Biología Animal, Biología Vegetal y Ecología, Universidad Autónoma de Barcelona, 08193 Cerdanyola del Vallès, España.
2. Radiobiología y Cáncer, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (ONCOBELL-IDIBELL), Hospital Duran i Reynals, Gran Via de l'Hospitalet, 199-203. 08908 Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.
3. Departamento de Oncología Radioterapéutica. Instituto Catalán de Oncología, Gran Via de l'Hospitalet, 199-203. 08908 Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.
4. Departamento de Ciencias Clínicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona, 08908 Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España
5. Atrys Health, Príncipe de Vergara 132, 28002 Madrid, España

La radioterapia es un tratamiento eficaz para combatir el cáncer. Sin embargo, no solo afecta a las células cancerosas sino también a los tejidos sanos, provocando efectos secundarios [1,2]. En el caso de cáncer de mama, podemos distinguir dos tipos de efectos secundarios, agudos y tardíos. Los efectos secundarios agudos son los que aparecen durante o poco después del tratamiento, como pueden ser el enrojecimiento o inflamación de la zona irradiada y fatiga. En el caso de los efectos secundarios tardíos aparecen meses o años después del tratamiento, dando lugar a daños como fibrosis mamaria o incluso la aparición de segundas neoplasias. Algunos de estos efectos secundarios suponen una peor calidad de vida para el paciente, por lo que el identificar la aparición de toxicidad en el tejido sano sigue siendo objeto de estudio, de cara a aplicar los resultados en la medicina personalizada[3,4].

Diferentes factores pueden influir en la aparición de radiotoxicidad, como la dosis total administrada o las características individuales del paciente, como la variabilidad genética [5,6]. Se han propuesto varios biomarcadores para predecir la radiotoxicidad [7], especialmente aquellos basados en la apoptosis[8,9], daño al ADN, por ejemplo, γ -H2AX, que se correlaciona con roturas de doble cadena de ADN, así como su cinética de desaparición se relaciona con el funcionamiento de las vías de reparación del ADN [10,11], aberraciones cromosómicas, ensayo de micronúcleos, [12] así como estudios de variables genéticas, estudios de expresión génica, entre otros [13,14].

Nuestro propósito es analizar dos potenciales biomarcadores como son la apoptosis radioinducida y γ -H2AX se correlacionan entre sí, además de vincular estos resultados con SNPs seleccionados asociados con la apoptosis. Para llevar esto a cabo, se reclutaron muestras de sangre de 60 pacientes con cáncer de mama en remisión. Después del aislamiento de células mononucleares, las muestras fueron irradiadas. Luego, evaluamos la inducción y la cinética de la desaparición de γ -H2AX en diferentes momentos después de la irradiación de 2 Gy y la apoptosis inducida 24 y 48 h después de la irradiación de 8 Gy. Se observó una correlación negativa entre el γ -H2AX basal y residual y la apoptosis a las 48 h post-irradiación. Este resultado respalda estudios previos con pacientes con cáncer que muestran una correlación negativa entre estos dos biomarcadores. Considerando la alta variabilidad de la apoptosis radioinducida, realizamos un estudio de Genotipado. Dos SNP ubicados en los genes TP53 y FAS se asociaron con apoptosis.

En base a estos resultados, deducimos los individuos con menor eficiencia en la eliminación de células dañadas, probablemente debido a polimorfismos genéticos, presentaron niveles más basales y residuales de daño en el ADN.

BIBLIOGRAFÍA

1. Majeed H, Gupta V. Adverse effects of radiation therapy [Internet]. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 Dec 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563259/>
2. Deloch L, Derer A, Hartmann J, Frey B, Fietkau R, Gaipl US. Modern radiotherapy concepts and the impact of radiation on immune activation. *Front Oncol*. 2016;6: 1–16. doi:10.3389/fonc.2016.00141
3. Yarnold J. Changes in radiotherapy fractionation—breast cancer. *Br J Radiol*. 2018;92: 20170849. doi:10.1259/BJR.20170849
4. Turesson I, Nyman J, Holmberg E, Oden A. Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36: 1065–1075. doi:10.1016/S0360-3016(96)00426-9
5. Barnett GC, West CML, Dunning AM, Elliott RM, Coles CE, Pharoah PDP, et al. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. *Nat Rev Cancer*. 2009;9: 134. doi:10.1038/NRC2587
6. Andreassen CN, Alsner J, Overgaard M, Sørensen FB, Overgaard J. Risk of radiation-induced subcutaneous fibrosis in relation to single nucleotide polymorphisms in TGFB1, SOD2, XRCC1, XRCC3, APEX and ATM--a study based on DNA from formalin fixed paraffin embedded tissue samples. *Int J Radiat Biol*. 2006;82: 577–586. doi:10.1080/09553000600876637
7. Greve B, Bö Lling T, Amler S, Rö Ssler U, Gomolka M, Mayer C, et al. Evaluation of Different Biomarkers to Predict Individual Radiosensitivity in an Inter-Laboratory

Comparison-Lessons for Future Studies. 2012 [cited 22 Dec 2023].
doi:10.1371/journal.pone.0047185

8. Ozsahin M, Crompton NEA, Gourgou S, Kramar A, Li L, Shi YQ, et al. CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity: A prospective study in 399 patients. *Clinical Cancer Research*. 2005;11: 7426–7433. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-2634
9. Azria D, Riou O, Castan F, Nguyen TD, Peignaux K, Lemanski C, et al. Radiation-induced CD8 T-lymphocyte Apoptosis as a Predictor of Breast Fibrosis After Radiotherapy: Results of the Prospective Multicenter French Trial. *EBioMedicine*. 2015;2: 1965–1973. doi:10.1016/j.ebiom.2015.10.024
10. Schuler N, Palm J, Kaiser M, Betten D, Furtwängler R, Rübe C, et al. DNA-Damage Foci to Detect and Characterize DNA Repair Alterations in Children Treated for Pediatric Malignancies. *PLoS One*. 2014;17;9:3 doi: 10.1371/journal.pone.0091319.
11. Adams G, Martin OA, Roos DE, Lobachevsky PN, Potter AE, Mbbbs Bm, et al. Enhanced intrinsic radiosensitivity after treatment with stereotactic radiosurgery for an acoustic neuroma. *Radiother Oncol*. 2012;103: 410–414. doi:10.1016/j.radonc.2012.03.011
12. Vinnikov V, Hande MP, Wilkins R, Wojcik A, Zubizarreta E, Belyakov O. Prediction of the Acute or Late Radiation Toxicity Effects in Radiotherapy Patients Using Ex Vivo Induced Biodosimetric Markers: A Review. *J Pers Med*. 2020;10: 1–36. doi:10.3390/JPM10040285
13. Dai YH, Wang YF, Shen PC, Lo CH, Yang JF, Lin CS, et al. Radiosensitivity index emerges as a potential biomarker for combined radiotherapy and immunotherapy. *NPJ Genom Med*. 2021;6. doi:10.1038/S41525-021-00200-0
14. Alsbeih G, El-Sebaie M, Al-Rajhi N, Al-Harbi N, Al-Hadyan K, Al-Qahtani S, et al. Among 45 variants in 11 genes, HDM2 promoter polymorphisms emerge as new candidate biomarker associated with radiation toxicity. *3 Biotech*. 2014;4: 137–148. doi:10.1007/S13205-013-0135-3