

Variantes genéticas como predictor de efectos adversos de la radioterapia en pacientes de cáncer de tiroides

Ángela Solana ¹, Elia Palma Rojo ¹, Clémence Baudin ², Charlotte Lussey-Lepoutre ^{3,4}, Alice Bressand ⁵, Camille Buffet ⁶, Fabrice Menegaux ^{6,7}, Marine Soret ^{3,8}, David Broggio ⁹, Céline Bassinet ¹⁰, Christelle Huet ¹⁰, Laurence Leenhardt ⁶, Marie-Odile Bernier ², Francesc Barquinero ¹, Gemma Armengol ¹.

1. *Departamento de Biología Animal, Biología Vegetal y Ecología, Facultad de Biociencias, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, España*
2. *Laboratorio de Epidemiología, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses, Francia*
3. *Universidad de la Sorbona, Departamento de Medicina Nuclear, AP-HP, Hospital Pitié-Salpêtrière, F-75013, París, Francia*
4. *PARCC, INSERM, Equipe Labellisée par la Ligue contre le Cancer , F-75015, París, Francia*
5. *AMAREXIA Francia, F-75016, París, Francia*
6. *Unidad de Tumores Tiroideos y Endocrinos , Hospital Pitié-Salpêtrière APHP, Universidad de la Sorbona , Groupe de Recherche Clinique Tumeurs Thyroïdiennes n°16 F-75013, París, Francia*
7. *Universidad de la Sorbona, Departamento de Cirugía General y Endocrina, APHP, Hospital Pitié-Salpêtrière, F-75013, París, Francia*
8. *Universidad de la Sorbona, CNRS, INSERM, Laboratorio de imágenes biomédicas, LIB, F-75006, París, Francia*
9. *Laboratorio de evaluación de dosis interna, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses, Francia*
10. *Laboratorio de Dosimetría de radiación ionizante, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses, Francia*

Introducción

El cáncer de tiroides (CT) es una de las neoplasias malignas endocrinas más comunes, de las cuales el cáncer de tiroides papilar representa el 96% de todos los cánceres endocrinos diagnosticados. El CT tiene una alta tasa de supervivencia y el tratamiento generalmente consiste en tiroidectomía, seguida de terapia con yodo radiactivo. Aunque el yodo radiactivo es un tratamiento altamente efectivo, alrededor del 16%-54% de los pacientes adultos desarrollan efectos secundarios. Uno de los efectos más limitantes es la disfunción de la glándula salival y especialmente la xerostomía, definida como sequedad crónica en la boca debido a una disfunción de las glándulas salivales (1,2). Este efecto secundario compromete la calidad de vida del paciente, provocando dificultades para hablar, masticar y tragar, además de cambios en el gusto, caries dental o infecciones bucales. El daño puede incluso ser irreversible cuando existe fibrosis de las glándulas salivales. Todas estas afecciones pueden llevar a un estado de desnutrición.

La aparición de estos efectos secundarios puede estar influenciada por varios factores de riesgo, entre ellos la variabilidad genética individual. Estudios previos sobre los efectos secundarios después de la radioterapia en el cáncer de cabeza y cuello mostraron evidencia preliminar de susceptibilidad genética a la xerostomía (2). Sin embargo, no existen tales estudios en pacientes con CT.

Objetivos

El presente estudio tiene como objetivo identificar posibles variantes genéticas que estén asociadas con trastornos salivales después de la terapia con yodo radioactivo en pacientes con CT papilar.

Materiales y métodos

El estudio se llevó a cabo a partir de ADN extraído de muestras de 2 mL de saliva de un total de 88 pacientes con CT tratados con yodo radiactivo (provenientes de un estudio previo (3)). De estos 88 pacientes, 21 habían desarrollado trastornos salivales 18 meses después del tratamiento. Una vez obtenido el ADN mediante el kit Oragene DNA OG-500 (DNAgenotek Inc., Ontario, Canadá), se realizó la secuenciación completa del exoma, la parte codificante para proteínas del genoma. Se utilizó el sistema NovaSeq6000 (Illumina, San Diego, CA, USA) con las siguientes características: lecturas 2x150 pb y una cobertura media >90x. A continuación, se compararon las variantes genéticas entre pacientes con y sin trastornos salivales, y se analizaron las diferencias mediante herramientas bioinformáticas.

Resultados

Se realizó un estudio de asociación aplicando $p < 0.01$ (Figura 1). Se identificaron 202 variaciones de un único nucleótido (SNP, de *single nucleotide polymorphism*). Cuatro de ellas eran SNPs de alto impacto, ya que afectaban puntos clave de la expresión proteica, como sitios de maduración del ARN, codones STOP (codón de terminación que no determina ningún aminoácido) o codones de inicio de la traducción. Estos SNPs estaban localizados en los siguientes genes o cerca de ellos: *TOR1AIP1*, *PVRIG*, *USP17L17/18/19L*, *TAS2Rs* y *PRH1*. Las otras 198 variaciones correspondían a cambios de aminoácido no sinónimos de impacto moderado.

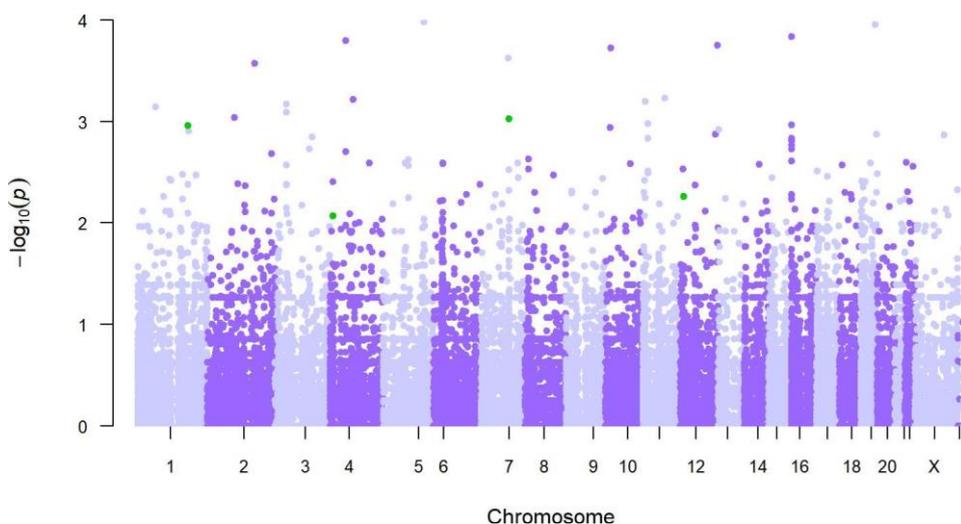


Figura 1. Diagrama de Manhattan con los diferentes SNPs en cada cromosoma (eje X) y el logaritmo del valor de p para cada SNP (eje Y). Los SNPs de alto impacto están indicados de color verde.

Discusión

Al analizar la función biológica de los genes, vimos que algunos de los genes identificados en el estudio de asociación podrían estar directa o indirectamente relacionados con los efectos adversos de la radioterapia. *TOR1AIP1*, *PRH1* y *TAS2Rs* se expresan en el tejido tiroideo y/o en la glándula salival y *TOR1AIP1* y *PRH1* se han descrito en estudios previos como genes candidatos a xerostomía.

- *TOR1AIP1* está altamente expresado en el tejido tiroideo y se ha reportado como un gen candidato de susceptibilidad a xerostomía en un estudio realizado en ratones vulnerables al síndrome de Sjögren, una enfermedad autoinmune caracterizada por xerostomía (4).
- *PRH1* codifica para una glucoproteína salival rica en prolina, secretada por las glándulas parótidas y submandibulares/sublinguales. Algunos estudios asocian los SNP de este gen con una producción inferior de saliva (6).
- *TAS2Rs* se expresa en la superficie de las células receptoras del gusto y media la percepción del sabor amargo a través de un receptor acoplado a proteína G (5).

Por otro lado, la proteína USP17L está involucrada en la degradación de otras proteínas y la regulación de los procesos de muerte celular. La proteína PVRIG está involucrada en la regulación negativa de la vía de señalización de los inmunorreceptores las células T. Hasta donde sabemos, estos genes no se han relacionado con las glándulas salivales ni con la xerostomía.

Conclusiones

Los resultados preliminares sugieren que existen SNP de impacto alto y moderado relacionados con la aparición de xerostomía en pacientes con CT tratados con radioterapia. Sin embargo, es necesario ampliar la cohorte para aumentar la potencia estadística, así como realizar análisis multivariados con otros factores que pueden influir en la disfunción de las glándulas salivales.

La identificación de variantes genéticas asociadas a disfunciones salivales en pacientes con CT, si se confirma en estudios posteriores, mejoraría nuestro conocimiento sobre la susceptibilidad genética a este tipo de trastornos salivales. A largo plazo, esto permitiría ajustar el tratamiento

de los pacientes para limitar la aparición de efectos secundarios que pueden comprometer la calidad de vida del paciente.

Declaración de ética

Se han recibido las aprobaciones del comité de ética local (Comité de Protection de Personnes Sud Mediterranée III, ID: 20.01.24.56149, y Agence Nationale de Sécurité des Médicaments, ID: 2020-A00208-31). El protocolo se registró y publicó en el sitio web público ClinicalTrials.gov (NCT04876287). Los pacientes incluidos en el estudio aceptaron participar y firmaron un formulario de consentimiento.

Declaración de financiación/conflicto de intereses

El estudio START fue apoyado por una financiación interna del IRSN creada para mejorar proyectos de investigación exploratoria.

Los autores de este resumen declaran no tener ninguna relación con ninguna empresa cuyos productos o servicios puedan estar relacionados con el tema del artículo. No existe ningún conflicto de intereses que declarar.

Bibliografía

1. Aliko A, Wolff A, Dawes C, Aframian D, Proctor G, Ekström J, Narayana N, Villa A, Sia YW, Joshi RK, McGowan R, Beier Jensen S, Kerr AR, Lynge Pedersen AM, Vissink A. World Workshop on Oral Medicine VI: clinical implications of medication-induced salivary gland dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015 Aug;120(2):185-206. doi: 10.1016/j.oooo.2014.10.027. Epub 2015 Mar 7. PMID: 25861957.
2. Baudin C, Bressand A, Buffet C, Menegaux F, Soret M, Lê AT, Cardon T, Broggio D, Bassinet C, Huet C, Armengol G, Richardson DB, Leenhardt L, Bernier MO, Lussey-Lepoutre C. Dysfunction of the Salivary and Lacrimal Glands After Radioiodine Therapy for Thyroid Cancer: Results of the START Study After 6- Months of Follow-Up. *Thyroid*. 2023 Sep;33(9):1100-1109. doi: 10.1089/thy.2023.0090. Epub 2023 Jun 23. PMID: 37300484.
3. Baudin C, Lussey-Lepoutre C, Bressand A, Buffet C, Menegaux F, Soret M, Broggio D, Bassinet C, Huet C, Armengol G, Leenhardt L, Bernier MO. Salivary Dysfunctions and Consequences After Radioiodine Treatment for Thyroid Cancer: Protocol for a Self-Controlled Study (START Study). *JMIR Res Protoc*. 2022 Jul 22;11(7):e35565. doi: 10.2196/35565. PMID: 35867385; PMCID: PMC9356333.
4. Mongini PK, Kramer JM, Ishikawa TO, Herschman H, Esposito D. Candidate chromosome 1 disease susceptibility genes for Sjogren's syndrome xerostomia are narrowed by novel NOD.B10 congenic mice. *Clin Immunol*. 2014 Jul;153(1):79-90. doi: 10.1016/j.clim.2014.03.012. Epub 2014 Mar 29. PMID: 24685748; PMCID: PMC4058348.
5. Pushpass RG, Pellicciotta N, Kelly C, Proctor G, Carpenter GH. Reduced Salivary Mucin Binding and Glycosylation in Older Adults Influences Taste in an In Vitro Cell Model.

Nutrients. 2019 Sep 24;11(10):2280. doi: 10.3390/nu11102280. PMID: 31554163; PMCID: PMC6835954.

6. Sharma V, Choudhury SP, Kumar S, Nikolajeff F. Saliva based diagnostic methodologies for a fast track detection of autism spectrum disorder: A mini-review. *Front Neurosci.* 2023 Jan 4;16:893251. doi: 10.3389/fnins.2022.893251. PMID: 36685230; PMCID: PMC9846176.