

Glutathion S-transferases en hoofd-halskanker

M.B. Oude Ophuis



Michel Oude Ophuis
VieCuri Medisch Centrum
Tegelseweg 210
5912 BL Venlo

De mate van voorkomen van plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) is sterk gerelateerd aan de consumptie van alcohol en roken. Echter, bij het merendeel van de personen die alcohol gebruiken of roken ontstaat uiteindelijk geen hoofd-halstumor. Het lijkt erop dat er behoorlijke verschillen bestaan tussen personen onderling in de detoxificatiecapaciteit van de carcinogene stoffen uit alcohol en tabaksproducten. Dit kan vooral

worden veroorzaakt door genetische polymorfismen in detoxificatie enzymen.

Dit proefschrift heeft tot doel meer informatie te verschaffen over de verschillende genetische polymorfismen van de detoxificatie enzymen cytochroom P450 1A1 (CYP1A1) en glutathion S-transferase (GSTM1, GSTT1 en GSTP1) in relatie tot de vatbaarheid voor HNSCC.

Via polymerase kettingreactiemethoden (PCR) werden de verschillende CYP en GST genotypen aangetoond in DNA, verkregen uit bloedmonsters van patiënten met HNSCC, een gelijkwaardig aantal gezonde bloed-donoren en een extra controlegroep van patiënten met goedaardige hoofd-halsaandoeningen (BHNL).

Het GSTM1 null genotype en de polymorfismen in het GSTP1 gen kwamen even vaak voor bij patiënten met HNSCC, BHNL en de bloed-donoren. Aanvankelijk kwam het GSTT1 null genotype significant vaker voor bij patiënten met BHNL dan bij bloed-donoren, echter bij vergelijking van GSTM1, T1 en P1 genotypefrequenties van twee groepen gezonde bloed-donoren uit de regio's Nijmegen en Maastricht, bestonden aanwijzingen voor mogelijke regionale verschillen bij het GSTT1 genotype. Hierdoor was het nodig een conclusie uit een eerder verricht onderzoek te herzien. Het GSTT1 null genotype kwam nu minder vaak voor bij patiënten met HNSCC dan bij bloed-donoren. Gezien het feit dat studies naar genetische polymorfismen meestal in internationaal verband plaatsvinden, waarbij patiënt en donormateriaal afkomstig kan zijn uit verschillende regio's en/of landen, kan deze bevinding implicaties hebben voor de uitkomsten van betreffende onderzoeken. Gelijktijdige afwezigheid dan wel functieverlies van één of meer GST genen en het Epoxide

Hydrolase (EPHX) gen lijken de vatbaarheid voor HNSCC eveneens niet te beïnvloeden. Een internationale meta-analyse laat slechts een zwakke relatie zien tussen GSTM1, GSTT1 en CYP1A1 genotypen en risico voor hoofd-halskanker.

Ook de bruikbaarheid van het GSTP1-1 enzym in plasma als tumormarker in patiënten met verschillende typen hoofd-halstumoren werd beoordeeld. Deze plasma spiegel werd bepaald in plasma van patiënten en controles via Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA). Slechts 13 van 93 patiënten met HNSCC had een verhoogde plasma spiegel van GSTP1-1, waardoor dit enzym niet geschikt lijkt als plasma tumormarker voor hoofdhalstumoren. De relatie tussen het GSTP1 genotype en de fenotypische GSTP1-1 enzym waarden in plasma bij patiënten en een controle groep is bekeken. Er werd echter geen significant verschil gezien in de GSTP1-1 plasma waarden tussen de verschillende GSTP1 genotypen in patiënten met HNSCC.

In de studies verricht in dit proefschrift was het aantal niet-rokende patiënten met HNSCC schaars, terwijl in de gezonde controlegroepen vrijwel geen zware rokers en/of drinkers voor kwamen. Met name deze groepen zijn van bijzonder belang voor hoofd-halskankeronderzoek, omdat deze personen wellicht een extreem goed of extreem slecht functionerend detoxificatie systeem hebben.

In dit proefschrift hebben wij laten zien dat hoofd-halskanker, welke duidelijk een relatie heeft met overmatig roken en alcoholgebruik, niet beïnvloed lijkt te worden door polymorfismen in een aantal enzymen die tabak en alcohol detoxificeren. Niet roken en niet drinken lijkt nog steeds de beste bescherming te zijn tegen het ontstaan van hoofd-halskanker.

Samenvatting van het proefschrift "Glutathione S-transferases and head and neck cancer",

Michel Oude Ophuis.

Verdedigd op 26 september 2003 te Maastricht

Promotor: Prof.dr. J.J. Manni

Co-promotor: Dr. W.H. M. Peters