

RNA EZ KODIFIKATZAILEAK: OSTEOSARKOMAREN TOXIZITATE MARKATZAILE GENETIKO BERRIAK

Nerea Bilbao-Aldaiturriaga, Idoia Martín-Guerrero, Elixabet López-López, Itsasne Granado-Tajada,, María López, Ángela Gutiérrez-Camino, María Pombar-Gómez, Marta Zalacaín, Ana Patiño-García, África García-Orad

Genetika, Antropologia Fisikoa eta Animalia Fisiologiako Saila
Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)

Univerza v Ljubljani

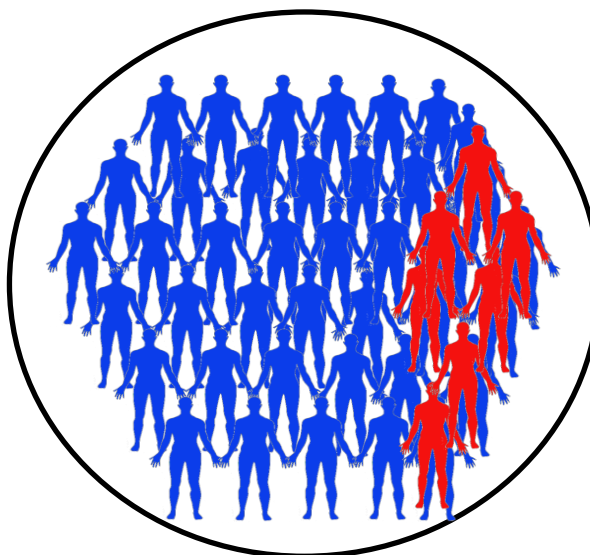
Laburpena

- Farmakogenetika
- Minbizi pediatrikoak?
- Non Coding RNA
 - miRNA
 - Long noncoding RNA
- Behin behineko emaitzak

Aurrerapenak tratamenduan eta estratifikazio hobea

%80-90

Arrakasta



%10-20

Hutsegitea

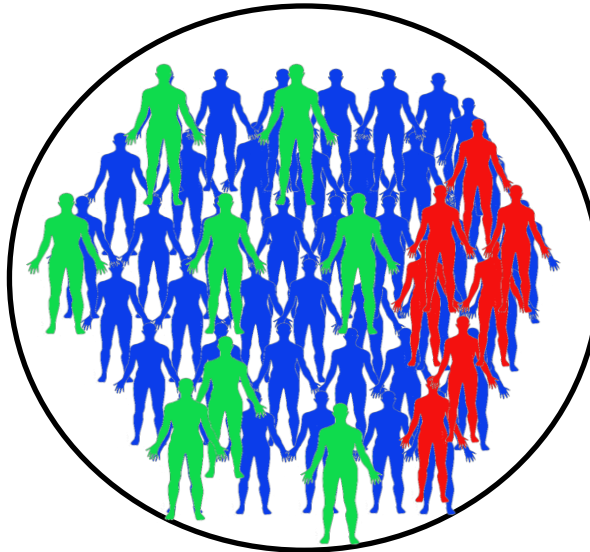
Aurrerapenak tratamenduan eta estratifikazio hobea

%80-90

Arrakasta



Kontrako ondorioak



%10-20

Hutsegitea

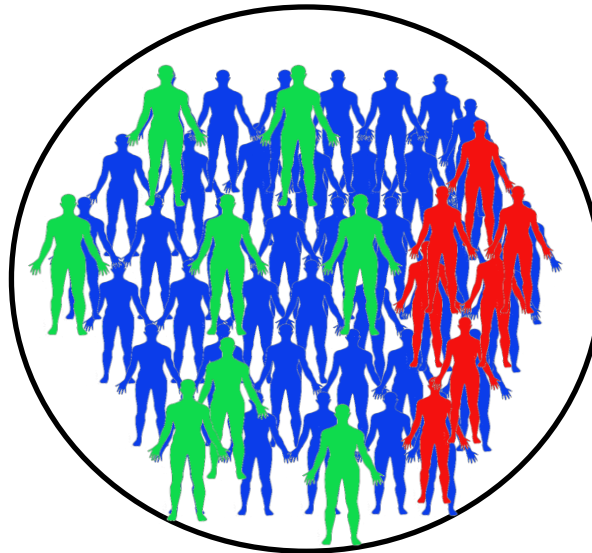
Aurrerapenak tratamenduan eta estratifikazio hobea

%80-90

Arrakasta

Kontrako ondorioak

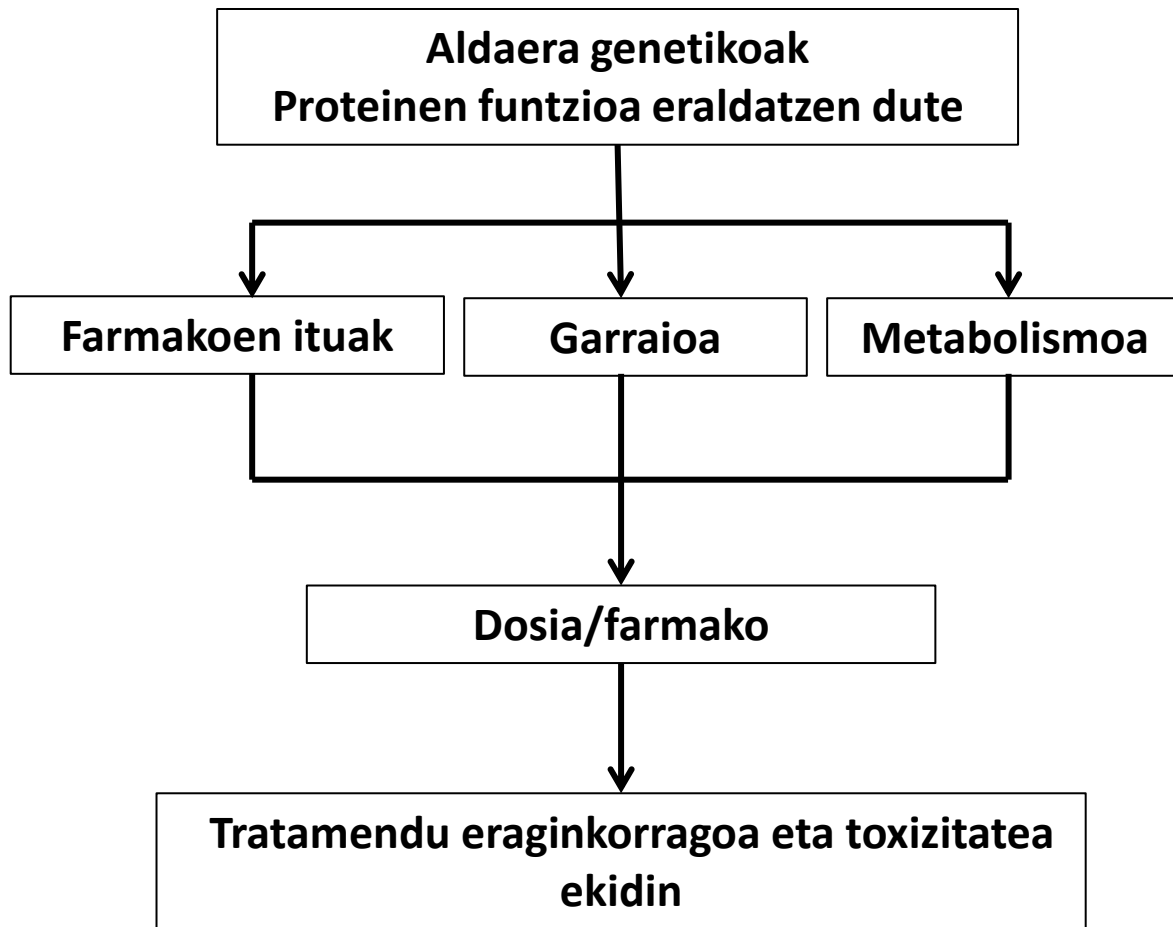
Farmakogenetika: Paziente hauen
identifikazioa



%10-20

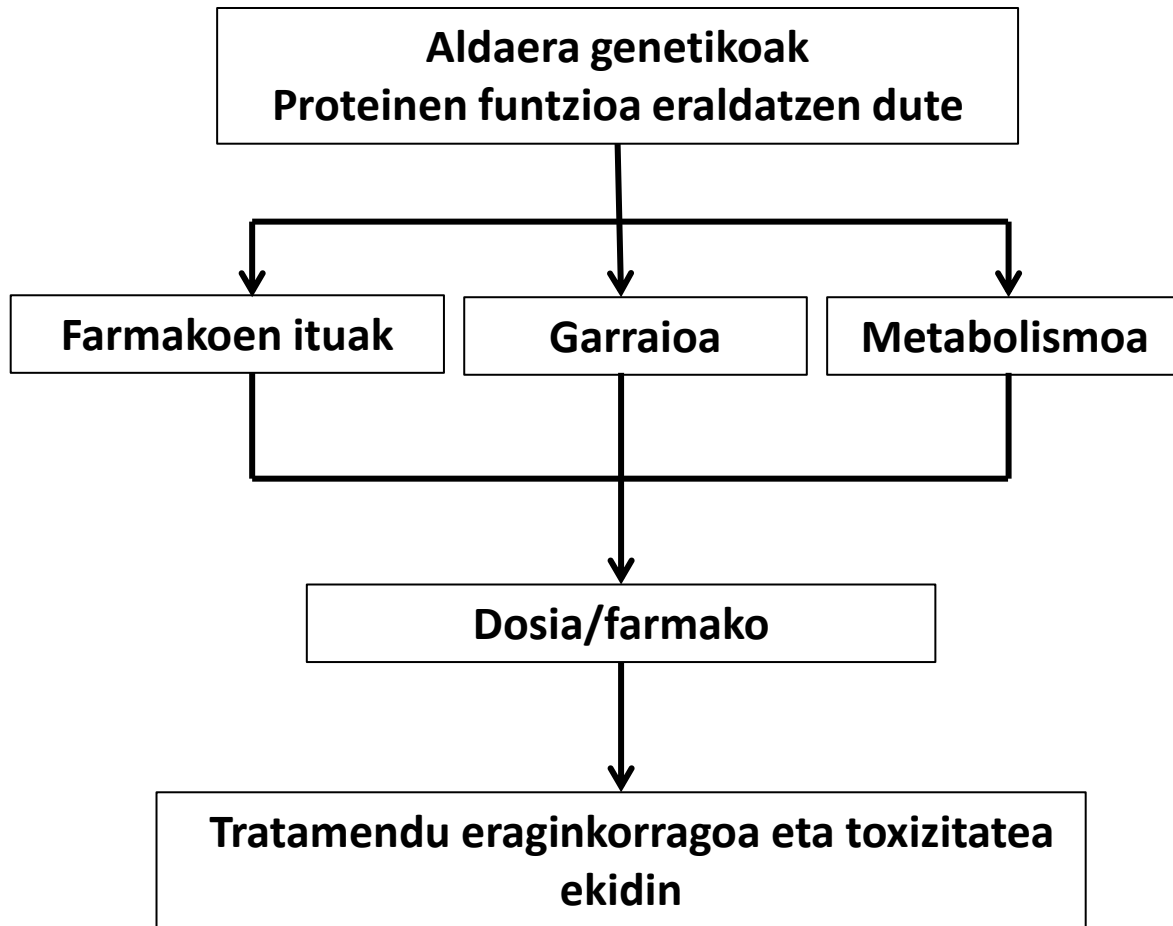
Hutsegitea

Farmakogenetika



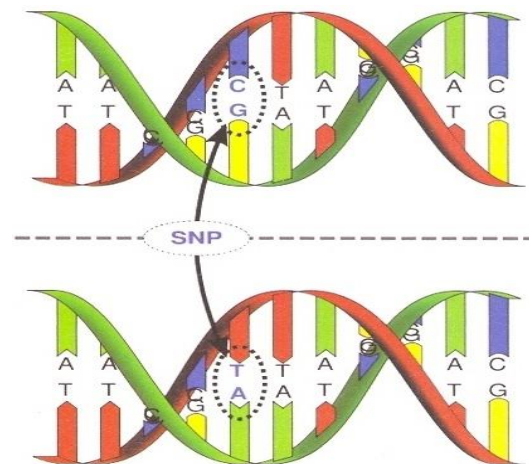
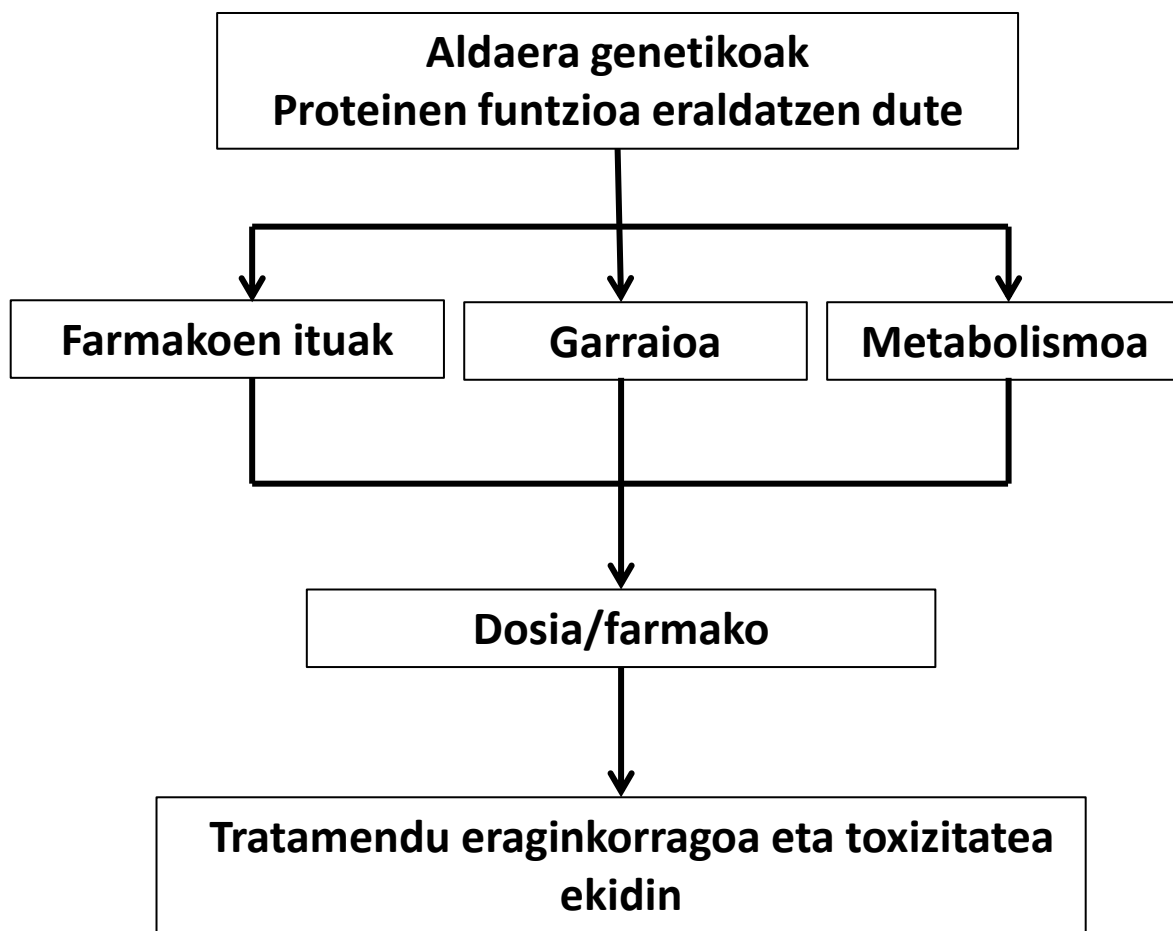
Farmakogenetika

SNPak, nukleotido bakarreko aldaketak



Farmakogenetika

SNPak, nukleotido bakarreko aldaketak



Gune:

- Kodifikatzaileak
- Erregulatzaileak
- Intronikoak
- Intergenikoak

Talde aproposa



Genetika



Ingurunea

Talde aproposa



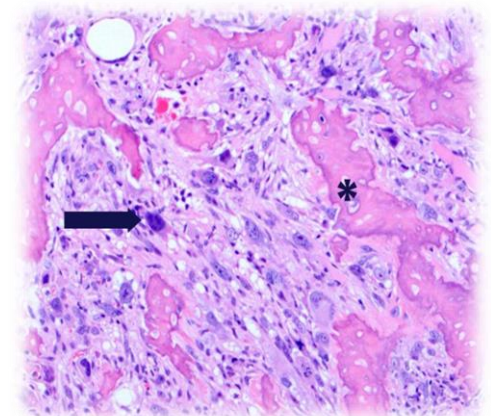
Genetika

Ingurunea

Osteosarkoma

- Ume eta nerabeetan hezurretako minbizi ohikoena
- Jatorri ezezaguna
- Tratamendua: Dosi altuak:% 60 biziraupena
- Tarte terapeutiko estua
 - Ezberdintasun txikia dosi eraginkor eta toxikoaren artean

Farmakogenetika



Osteosarkomaren tratamendua

MAP Protokoloa

Zisplatinoa

Adriamizina

Metotrexatoa

Ziklofosfamida

Aktinomizina D

Binkristina

FDA

Drug	Biomarker	Label sections
Capecitabine	DPD	Contraindications, Precautions, Patient Information
Cisplatin	TPMT	Clinical Pharmacology, Warnings, Precautions
Fluorouracil	DPD	Warnings
Irinotecan	UGT1A1	Dosage and Administration, Warnings, Clinical Pharmacology
Mercaptopurine	TPMT	Dosage and Administration, Contraindications, Precautions, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology
Nilotinib	UGT1A1	Warnings and Precautions, Clinical Pharmacology
Tamoxifen	Factor V Leiden (FV)	Warnings
Tamoxifen	Prothrombin mutations (F2)	Warnings
Thioguanine	TPMT	Dosage and Administration, Precautions, Warnings

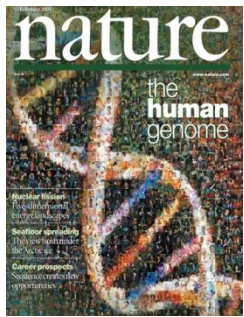
Bibliografian

Farmakoen metabolismo eta garraioaren **geneen** aldaera genetikoak **toxizitatearekin erlazionatu**

Bibliografian

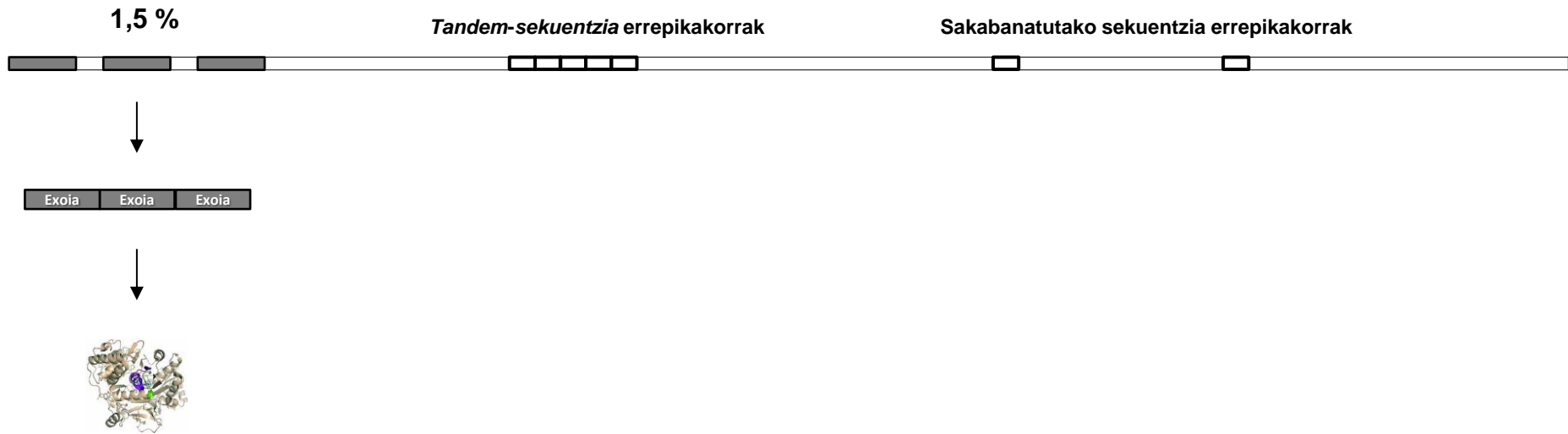
Farmakoen metabolismo eta garraioaren **geneen** aldaera genetikoak **toxizitatearekin erlazionatu**

Ondorio garbirik gabe



DNA sekuentziak

Giza Genoma Proiektua, 2001





DNA
sekuentziak

Giza Genoma Proiektua, 2001



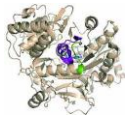
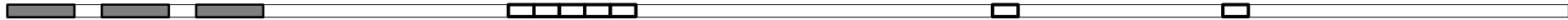
RNA
sekuentziak

ENCODE, 2007

1,5 %

Tandem-sekuentzia errepikakorrak

Sakabanatutako sekuentzia errepikakorrak





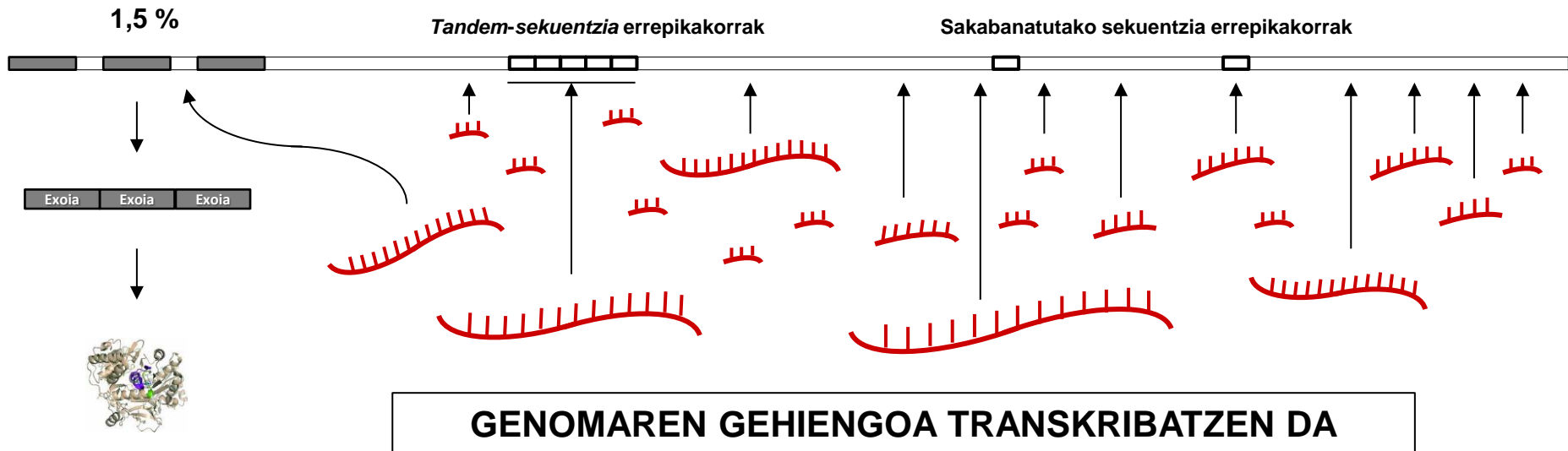
DNA sekuentziak



RNA sekuentziak

Giza Genoma Proiektua, 2001

ENCODE, 2007





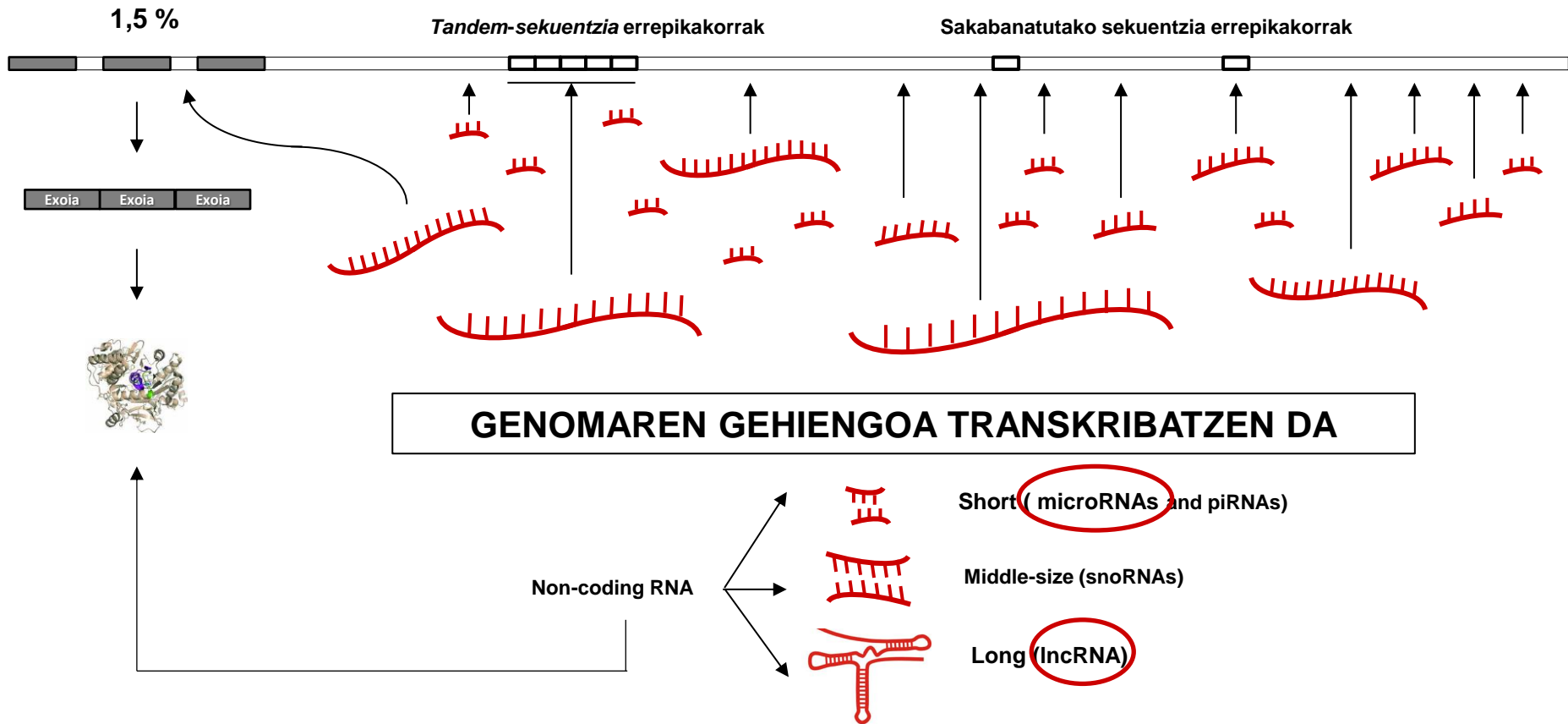
DNA sekuentziak



RNA sekuentziak

Giza Genoma Proiektua, 2001

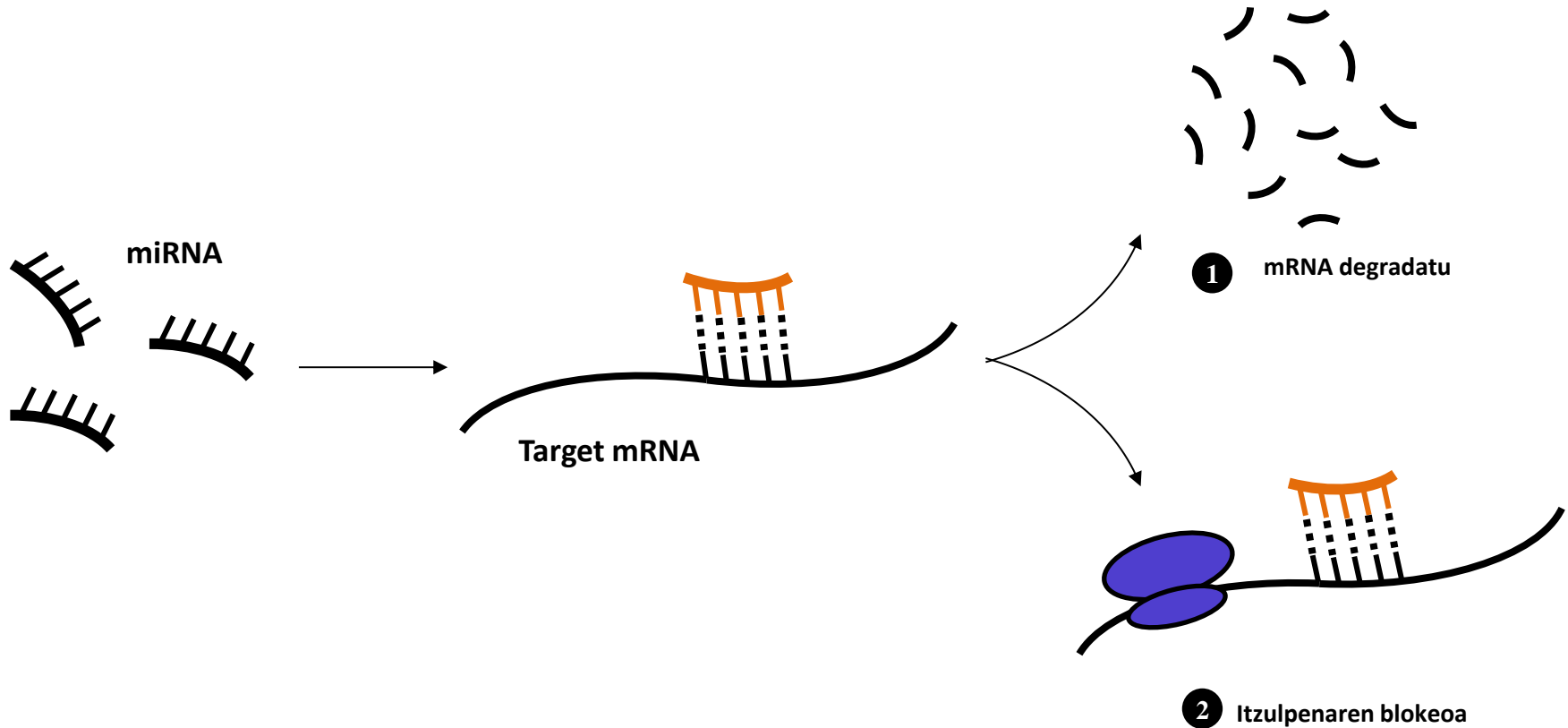
ENCODE, 2007



Bibliografian

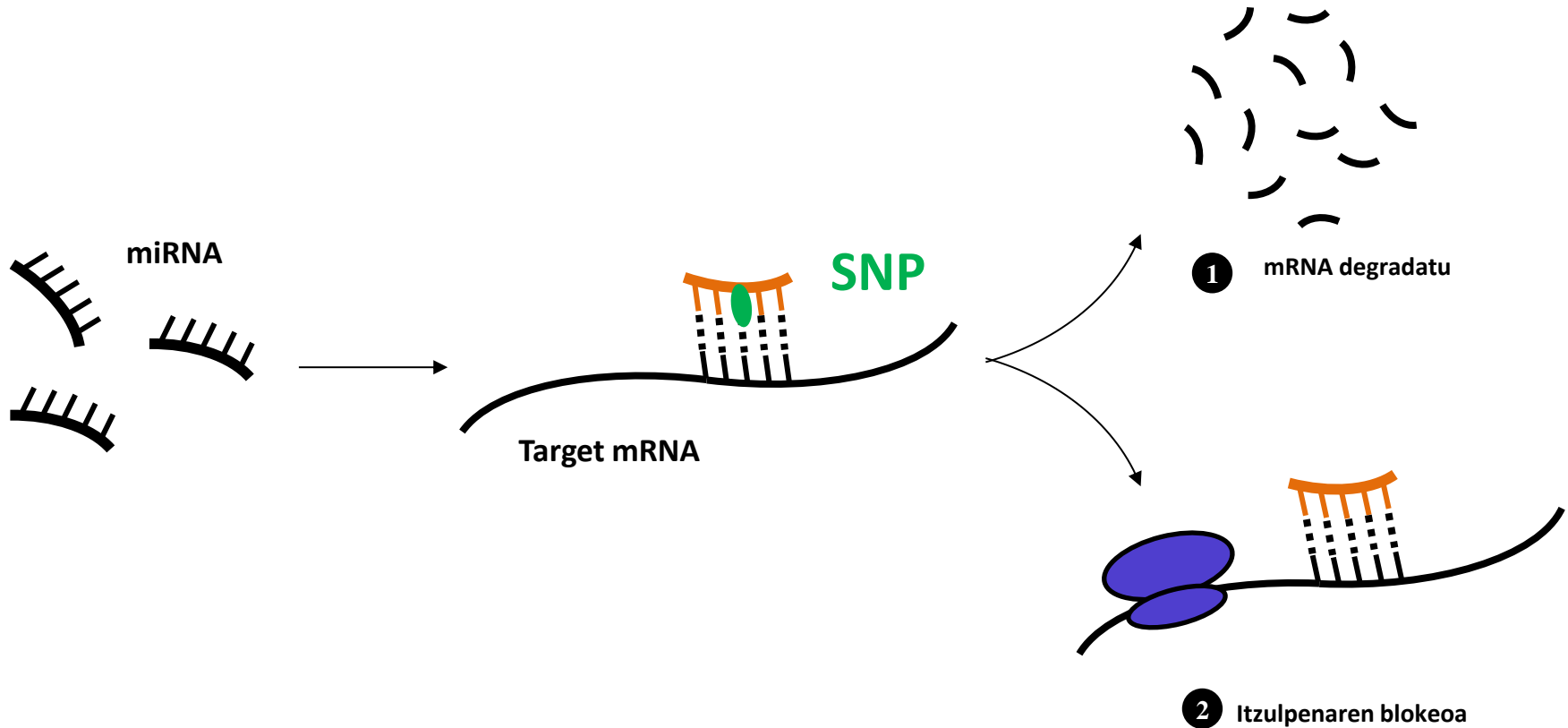
- Farmakoen metabolismo eta garraioaren **geneen** aldaera genetikoak **toxizitatearekin erlazionatu**.
Ondoriorik ez
- **ncRNA** adierazpen aldaketa eta farmakoekiko **erantzuna** asoziatu

RNA ez kodifikatzaileak (ncRNAs) miRNAs



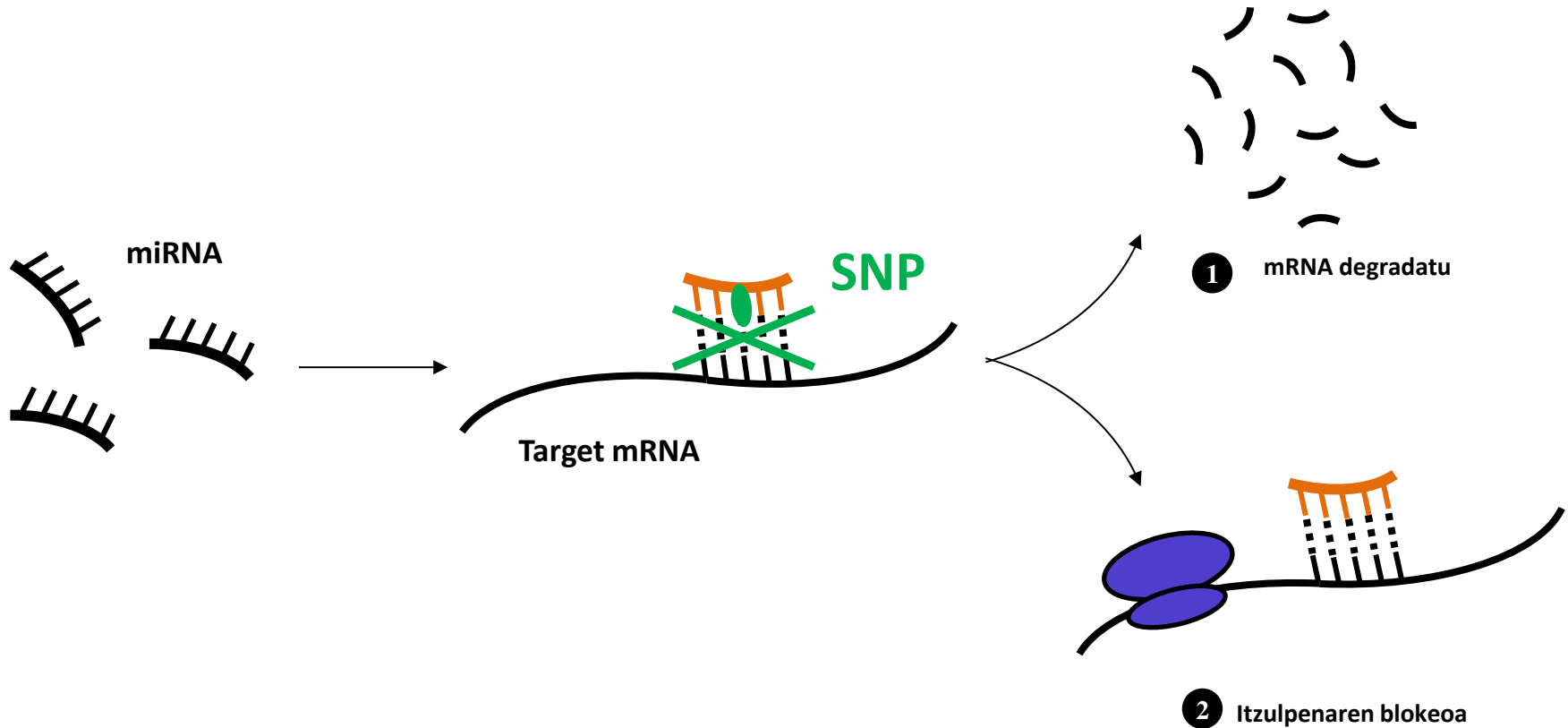
RNA ez kodifikatzaileak (ncRNAs)

miRNAs

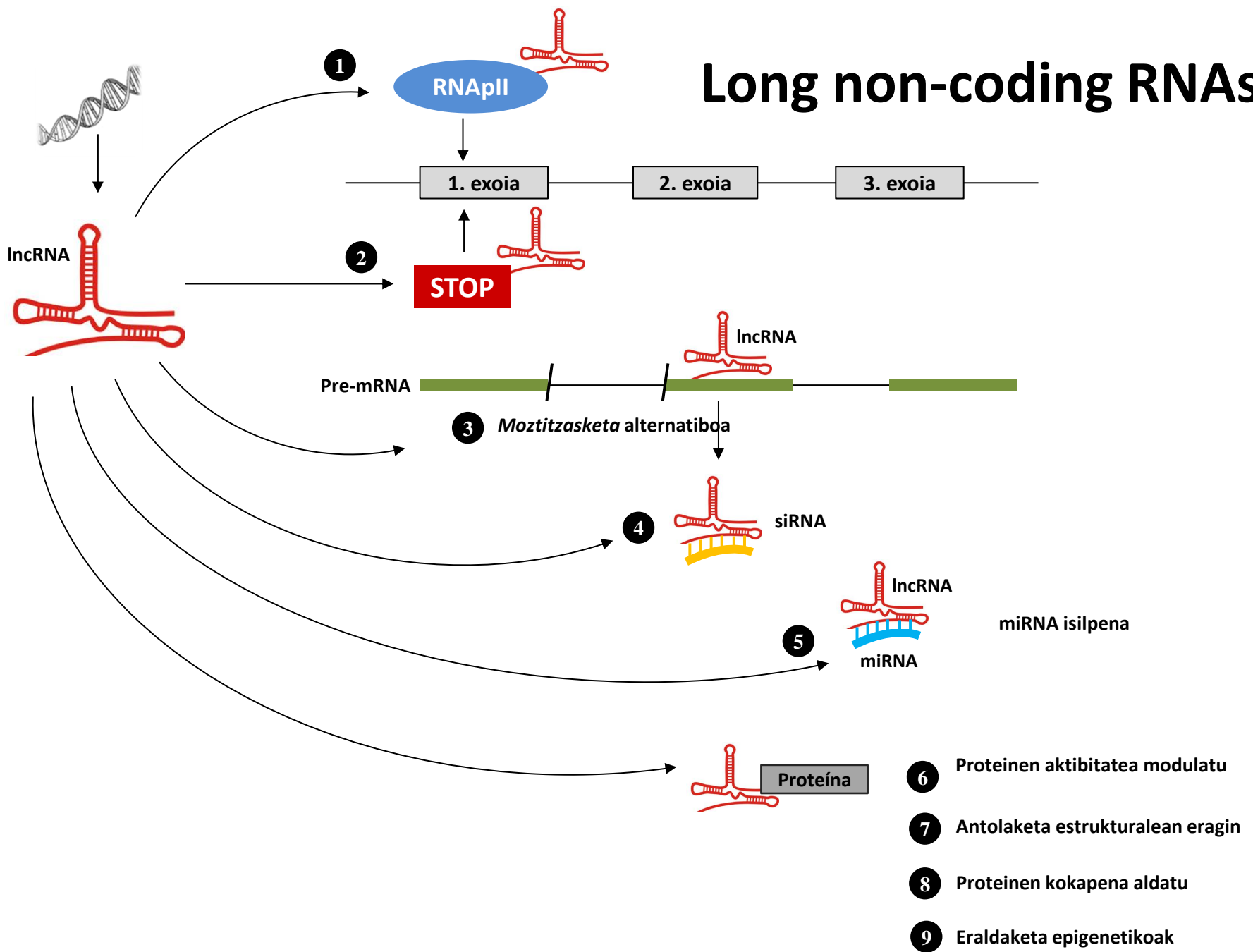


RNA ez kodifikatzaileak (ncRNAs)

miRNAs



Long non-coding RNAs



Helburua

Osteosarkomaren tratamenduarekiko toxizitatearekin erlazionatutako miRNA eta lncRNAetan dauden aldaera genetikoak aurkitu

Metodoak

Gaixo kopurua, n	101
Toxizitatea, n	62
Leukopenia (3-4 Maila)	45
Granulozitopenia (3-4 Maila)	45
Hemoglobina (3-4 Maila)	43
Plaketak (3-4 Maila)	40
[MTX] plasman 24h/48h	24
Kreatinina (2-4 Maila)	15
Ototoxizitatea (2-4 Maila)	11
Proteinuria (2-4 Maila)	5
Hiperbilirrubinemia (3-4 Maila)	3

348 SNP

135 → 15 lncRNA

213 → 206 miRNA

Behin behineko emaitzak

	Genea	SNP	Hemoglobina	Leukopenia	Granulozitopenia	Plaketak	Kreatinina
Long non coding RNA	ncRAN	rs4789911	OR 0,28 (0,0021)		OR 0,20 (0,0464)	OR 0,16 (0,0157)	
		rs2889531	OR 0,30 (0,0044)		OR 0,20 (0,0498)	OR 0,17 (0,0174)	
		rs7224728	OR 0,47 (0,0084)			OR 0,35 (0,0346)	
		rs11077410			OR 0,14 (0,0448)		
	C9orf53	rs2811708		OR 0,12 (0,0032)	OR 0,15 (0,0086)		OR 0 (0,0155)
	MYCNOS	rs4669029				OR 0,07 (0,0048)	
rs6716719					OR 0,09 (0,0175)		
rs6742384		OR 0 (0,0297)					
	LINC00210	rs2008602					OR 7,15 (0,0056)
miRNA	hsa-mir-5197	rs204253	OR 0,16 (0,0034)				
	hsa-mir-3683	rs6977967	OR 0,20 (0,026)				
	hsa-mir-3612	rs1683709		OR 0,22 (0,004)	OR 0,19 (0,02)		
	hsa-mir-4634	rs7709117		OR 0,12 (0,004)	OR 0,1 (0,002)		
	hsa-mir-5007	rs1572687		OR 6,33 (0,007)			
	hsa-mir-4274	rs12512664		OR 3,48 (0,01)	OR 6,12 (0,0089)		
	hsa-mir-3117	rs12402181				OR 0,2 (0,007)	

Behin behineko emaitzak

	Genea	SNP	Hemoglobina	Leukopenia	Granulozitopenia	Plaketak	Kreatinina
Long non coding RNA	ncRAN	rs4789911	OR 0,28 (0,0021)		OR 0,20 (0,0464)	OR 0,16 (0,0157)	
		rs2889531	OR 0,30 (0,0044)		OR 0,20 (0,0498)	OR 0,17 (0,0174)	
		rs7224728	OR 0,47 (0,0084)			OR 0,35 (0,0346)	
		rs11077410			OR 0,14 (0,0448)		
miRNA	C9orf53	rs2811708		OR 0,12 (0,0032)	OR 0,15 (0,0086)		OR 0 (0,0155)
	MYCNOS	rs4669029				OR 0,07 (0,0048)	
		rs6716719				OR 0,09 (0,0175)	
		rs6742384	OR 0 (0,0297)				
	LINC00210	rs2008602					OR 7,15 (0,0056)
	hsa-mir-5197	rs204253	OR 0,16 (0,0034)				
	hsa-mir-3683	rs6977967	OR 0,20 (0,026)				
	hsa-mir-3612	rs1683709		OR 0,22 (0,004)	OR 0,19 (0,02)		
	hsa-mir-4634	rs7709117		OR 0,12 (0,004)	OR 0,1 (0,002)		
	hsa-mir-5007	rs1572687		OR 6,33 (0,007)			
	hsa-mir-4274	rs12512664		OR 3,48 (0,01)	OR 6,12 (0,0089)		
	hsa-mir-3117	rs12402181				OR 0,2 (0,007)	

Behin behineko emaitzak

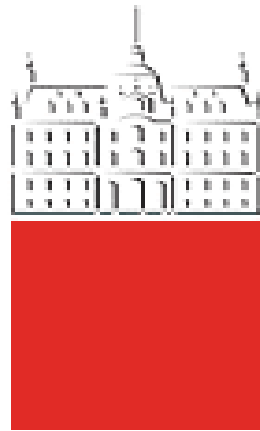
	Genea	SNP	Hemoglobina	Leukopenia	Granulozitopenia	Plaketak	Kreatinina
Long non coding RNA	ncRAN	rs4789911	OR 0,28 (0,0021)		OR 0,20 (0,0464)	OR 0,16 (0,0157)	
		rs2889531	OR 0,30 (0,0044)		OR 0,20 (0,0498)	OR 0,17 (0,0174)	
		rs7224728	OR 0,47 (0,0084)			OR 0,35 (0,0346)	
		rs11077410			OR 0,14 (0,0448)		
miRNA	C9orf53	rs2811708		OR 0,12 (0,0021)			
	MYCNOS	rs4669029					
		rs6716719					
		rs6742384	OR 0 (0,0297)				
	LINC00210	rs2008602					
	hsa-mir-5197	rs204253	OR 0,16 (0,0034)				
	hsa-mir-3683	rs6977967	OR 0,20 (0,026)				
	hsa-mir-3612	rs1683709		OR 0,22 (0,0021)			
	hsa-mir-4634	rs7709117		OR 0,12 (0,0021)			
	hsa-mir-5007	rs1572687		OR 6,33 (0,0021)			
hsa-mir-4274	rs12512664		OR 3,48 (0,0021)				
hsa-mir-3117	rs12402181						

	Leukopeniarik EZ	Leukopenia BAI
AA	7 (53,8%)	8 (23)
AG	5 (38,5%)	25 (17)
GG	1 (7,7%)	10 (3)
P = 0,01		

	Granulozitopeniarik EZ	Granulozitopenia BAI
AA	7 (58,3%)	8 (25)
AG	4 (33,3%)	26 (14)
GG	1 (8,3%)	9 (4)
P = 0,0089		

Emaitzak balidatu beharra

Univerza v Ljubljani



Ondorioak

ncRNAetan kokatutako aldakera genetikoak
minbizi pediatrikoen tratamenduaren
toxizitatearekiko markatzaile berriak izan
daitezke



A. García-Orad
 N. Bilbao-Aldaiturriaga
 A. Gutierrez
 I. Martín Guerrero
 E. López López
 M. Pombar

Univerza v Ljubljani



V. Dolzan



P. García-Miguel

ESKERRIK ASKO



A. Navajas
 MA. Piñán
 A. Echebarria
 R. López Almaraz
 S. I. Astigarraga



J. Uriz
 N. García de Andoin



R. de Jonge
 M.M. van den Heuvel-eibrink



A. Carboné

A. Patiño
 M. Zalacain-Díez