

PREUČEVANJE GENSKO OKOLJSKIH INTERAKCIJ NA PRIMERU AZBESTNIH BOLEZNI



V prihodnost na
izkušnjah preteklosti

prof. dr. Alenka Franko, dr. med.

BOLEZNI, POVEZANE Z IZPOSTAVLJENOSTJO AZBESTU

Še vedno predstavljajo
problem tako v Sloveniji kot
drugod po svetu



BOLEZNI, POVEZANE Z IZPOSTAVLJENOSTJO AZBESTU

- bolezni plevre
- azbestoza
- pljučni rak
- maligni mezoteliom
- druge vrste rakov (larinksa, ovarijev, bukalne sluznice, farinksa, gastrointestinalnega trakta in ledvic)

IZPOSTAVLJENOST AZBESTU

poklicna

nepoklicna

IZPOSTAVLJENOST AZBESTU

POKLICNA

- pri odstranjevanju azbestcementnih streh, azbestnih odpadkov in materialov
- v gradbeništvu
- v azbestcementni industriji
- v proizvodnji strojev in izolacijskih materialov
- pri gradnji in popravilu ladij
- v proizvodnji zavor in sklopk
- v avtomobilski industriji
- pri popravilu avtomobilov, avtobusov, tovornjakov, železniških vagonov in letal
- v opekarnah
- v tekstilni industriji



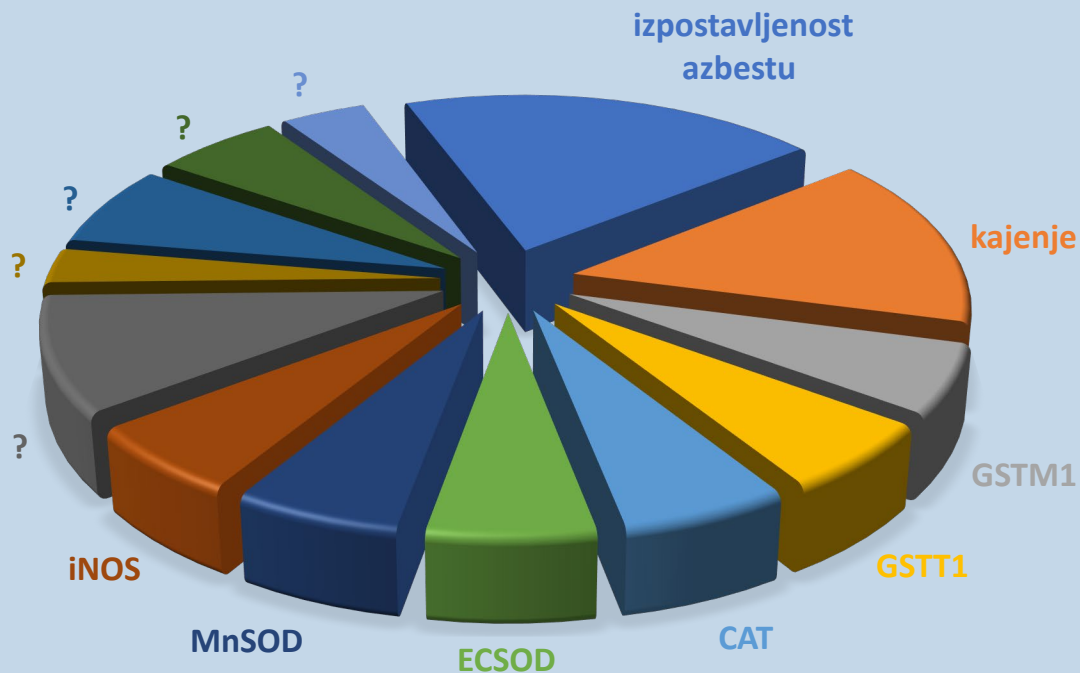
BOLEZNI, POVEZANE Z IZPOSTAVLJENOSTJO AZBESTU

škodljivi dejavniki okolja:
azbest

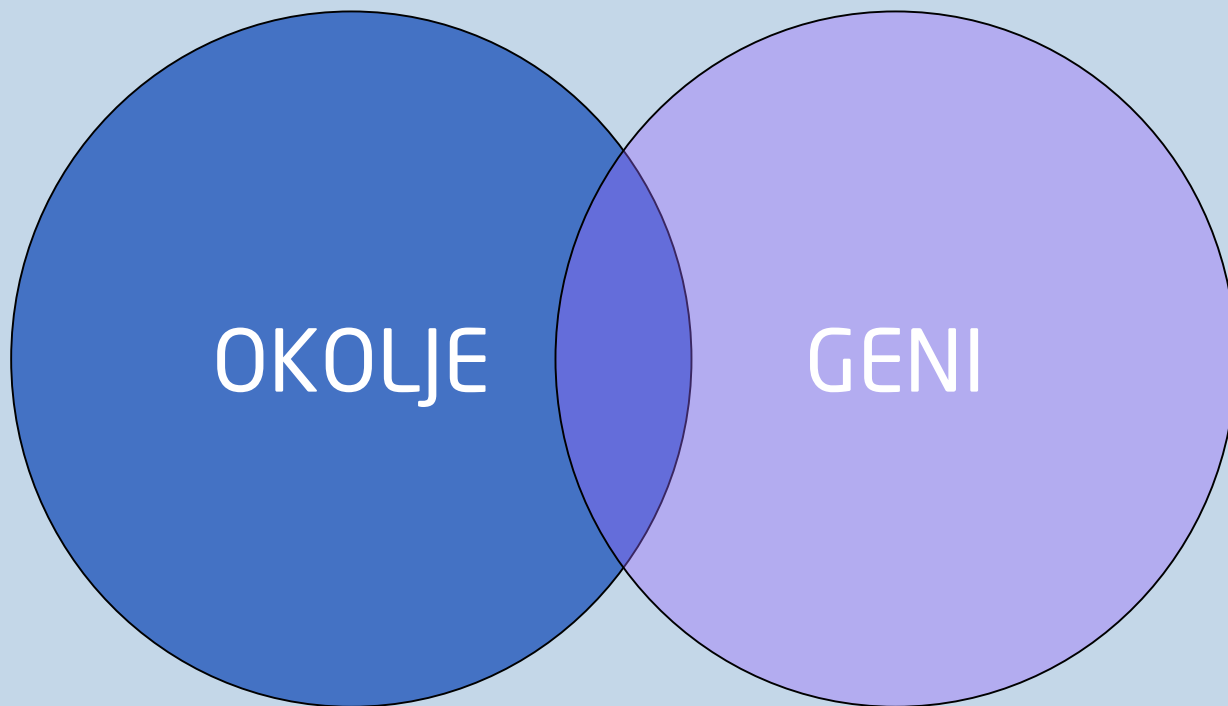
genetski dejavniki

BOLEZNI, POVEZANE Z IZPOSTAVLJENOSTJO AZBESTU

MODEL VZROČNOSTI



GENSKO-OKOLJSKE INTERAKCIJE





BOLEZNI, POVEZANE Z IZPOSTAVLJENOSTJO AZBESTU

NAMEN VEČ NAŠIH RAZISKAV

preučiti **vpliv interakcij med izpostavljenostjo azbestu in genetskimi dejavniki** na tveganje za **nastanek, odgovor na zdravljenje in napredovanje** bolezni, povezanih z izpostavljenostjo azbestu



INTERDISCIPLINARNO SODELOVANJE

KIMDPŠ, UKC

- prof. dr. Alenka Franko, dr. med.
- izr. prof. dr. Metoda Dodič Fikfak, dr. med.
- mag. Niko Arnerić, univ. dipl. psih.

MF, Laboratorij za farmakogenetiko

- prof. dr. Vita Dolžan, dr. med.
- doc. dr. Katja Goričar, univ. dipl. biokem.

OI Ljubljana:

- izr. prof. dr. Viljem Kovač, dr. med.



V prihodnost na
izkušnjah preteklost

ARRS PROJEKTI

2005- 2008	ARRS projekt L3-7123: Zgodnje odkrivanje pljučnega raka pri ljudeh s poklicno azbestno boleznijo
2007- 2009	ARRS projekt L3-9129: Molekularna epidemiologija bolezni povezanih z izpostavljenostjo azbestu in presejalno testiranje na zgodnje odkrivanje mezotelioma
2010- 2013	ARRS projekt L3-3648: Molekularna epidemiologija bolezni povezanih z izpostavljenostjo azbestu in novi pristopi za zgodnje odkrivanje in zdravljenje mezotelioma
2020- 2023	ARRS projekt L3-2622: Biološki označevalci nastanka, napredovanja in odgovora na zdravljenje bolezni, povezanih z izpostavljenostjo azbestu: vodenje projekta na UKC Ljubljana.

ČLANKI

- Franko Alenka, Budihna Metka, Dodič-Fikfak Metoda. Long-term effects of elemental mercury function in miners of the Idrija mercury mine. The annals of occupational hygiene, (ISSN 0003-4878), 2005; 49 (6): 521- 7. [COBISS.SI-ID [21513177](#)]
IF = 1,144, (x = 2,001), CI = 19
- Franko Alenka, Dodič-Fikfak Metoda, Arnerić Niko, Dolžan Vita. Glutathione S-transferases GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and asbestosis. Journal of occupational and environmental medicine, (ISSN 1076-2752) 2007; 49 (6): 667-71. [COBISS.SI-ID [22939353](#)]
IF = 2,097 (x = 1,974), CI = 8
- Franko Alenka, Dolžan Vita, Arnerić Niko, Dodič-Fikfak Metoda. The influence of genetic polymorphisms of GSTP1 on the development of asbestosis. Journal of occupational and environmental medicine, (ISSN 1076-2752) 2008; 50 (1): 7-12. [COBISS.SI-ID [23762649](#)]
IF = 2,085 (x = 2,149), CI = 3
- Franko Alenka, Kotnik Nika, Goričar Katja, Kovač Viljem, Dodič-Fikfak Metoda, Dolžan Vita. The influence of genetic variability on the risk of developing malignant mesothelioma. Radiology and oncology, (ISSN 1318-2099) 2018; 52 (11): 105-11.
IF = 1,846, (x = 5,368), CI = 0
- Franko Alenka, Dolžan Vita, Arnerić Niko, Dodič-Fikfak Metoda. Asbestosis and catalase genetic polymorphism. Arhiv za higijenu rada i toksikologiju, (ISSN 0004-1254), 2008; 59 (4): 233-40, doi: [10.2478/10004-1254-59-2008-1907](#). [COBISS.SI-ID [25490393](#)]
IF = 0,826, (x = 2,584), CI = 12
- Franko Alenka, Dodič-Fikfak Metoda, Arnerić Niko, Dolžan Vita. Manganese and extracellular superoxide dismutase polymorphisms and risk for asbestosis. Journal of Biomedicine and Biotechnology (Online), (ISSN 1110-7251), 2009, str. 1-6
IF = 1,750, (x = 2,944), CI = 5
- Franko Alenka, Dodič-Fikfak Metoda, Arnerić Niko, Dolžan Vita. Inducible nitric oxide synthase genetic polymorphism and risk of asbestosis. Journal of Biomedicine and Biotechnology (Online), (ISSN 1110-7251) 2011; 2011:1-4. [COBISS.SI-ID [29376473](#)]
IF = 2,436, (x = 2,978), CI = 3

ČLANKI

- Franko Alenka, Dolžan Vita, Arnerić Niko, Dodič-Fikfak Metoda. The influence of gene-gene and gene-environment interactions on the risk of asbestosis. *BioMed research international*, (ISSN 2314-6141), 2013, vol.2013. [COBISS.SI-ID [30775769](#)]
IF = 2,706, (x = 3,096), CI = 5
- Franko Alenka, Dolžan Vita, Kovač Viljem, Arnerić Niko, Dodič-Fikfak Metoda. Soluble mesothelin-related peptides levels in patients with malignant mesothelioma. *Disease markers*, (ISSN 0278-0240) 2012; 32 (2):123-31, [COBISS.SI-ID [29611737](#)]
IF = 2,14 (x = 3,075), CI = 13
- Franko Alenka, Goričar Katja, Dodič-Fikfak Metoda, Kovač Viljem, Dolžan Vita. The role of polymorphisms in glutathione-related genes in asbestos-related diseases. *Radiology and oncology*, (ISSN 1318-2099) 2021; 55, str. 1-8, doi: [10.2478/raon-2021-0002](#). [COBISS.SI-ID [43058179](#)]
IF(2019) = 1,746, (x = 5,997), CI = 0
- Kovač Viljem, Dodič-Fikfak Metoda, Arnerić Niko, Dolžan Vita, Franko Alenka. Fibulin-3 as a biomarker of response to treatment in malignant mesothelioma. *Radiology and oncology*, (ISSN 1318-2099) 2015; 49 (3): 279-85. [COBISS.SI-ID [2427564](#)]
IF = 1,736, (x = 4,405), CI = 7
- Levpušček Kristina, Goričar Katja, Kovač Viljem, Dolžan Vita, Franko Alenka. The influence of genetic variability of DNA repair mechanisms on the risk of malignant mesothelioma. *Radiology and oncology*, (ISSN 1318-2099) 2019; 53 (2): 206-12.
IF₍₂₀₁₉₎ = 1,746, (x = 5,997), CI = 0
- Šenk Barbara, Goričar Katja, Kovač Viljem, Dolžan Vita, Franko Alenka. Genetic polymorphisms in aquaporin 1 as risk factors for malignant mesothelioma and biomarkers of response to cisplatin treatment. *Radiology and oncology*, (ISSN 1318-2099) 2019; 53 (1): 96-104 [COBISS.SI-ID [3171963](#)] IF₍₂₀₁₉₎ = 1,746, (x = 5,997), CI = 0
- Piber Petra, Vavpetič Neža, Goričar Katja, Dolžan Vita, Kovač Viljem, Franko Alenka. The influence of genetic variability in IL1B and MIR146A on the risk of pleural plaques and malignant mesothelioma. *Radiology and oncology*, (ISSN 1318-2099) 2020; 54 (4):429-36. [COBISS.SI-ID [31426819](#)] IF₍₂₀₁₉₎ = 1,746, (x = 5,997), CI = 0

ČLANKI

- Goričar Katja, Kovač Viljem, Dodič-Fikfak Metoda, Dolžan Vita, Franko Alenka. Evaluation of soluble mesothelin-related peptides and MSLN genetic variability in asbestos-related diseases. Radiology and oncology, (ISSN 1318-2099) 2020; 54 (1): 86-95.
- Erčulj Nina, Kovač Viljem, Hmeljak Julija, Franko Alenka, Dodič-Fikfak Metoda, Dolžan Vita. DNA Repair Polymorphisms and Treatment Outcomes of Patients with Malignant Mesothelioma Treated with Gemcitabine-Platinum Combination Chemotherapy. Journal of thoracic oncology, (ISSN 1556-0864) October 2012; 7 (10); 1609-17. [COBISS.SI-ID [512300345](#)] IF = 4,473, (x = 4,341), CI = 5
- Erčulj Nina, Kovač Viljem, Hmeljak Julija, Franko Alenka, Dodič-Fikfak Metoda, Dolžan Vita. The influence of gemcitabine pathway polymorphisms on treatment outcome in patients with malignant mesothelioma. Pharmacogenetics and genomics, (ISSN 1744-6872) 2012; 22 (1): 58-68 [COBISS.SI-ID [29194201](#)] IF = 3,608 (x = 2,729), CI = 15
- Goričar Katja, Kovač Viljem, Franko Alenka, Dodič-Fikfak Metoda, Dolžan Vita. Serum survivin levels and outcome of chemotherapy in patients with malignant mesothelioma. Disease markers, (ISSN 1875-8630) 2015; 2015: 1-8 . [COBISS.SI-ID [32176857](#)]. IF = 2,137 (x = 3,190), CI = 8



V prihodnost na
izkušnjah preteklosti

POGLAVJA V KNJIGAH

- FRANKO, Alenka, DOLŽAN, Vita, GORIČAR, Katja, DODIČ-FIKFAK, Metoda. Asbestos-related diseases and blood biomarkers. V: OTSUKI, Takemi (ur.). *Asbestos-related diseases*. London: IntechOpen. 2020, str. 15-29. <https://www.intechopen.com/books/asbestos-related-diseases/asbestos-related-diseases-and-blood-biomarkers>. [COBISS.SI-ID [17842179](#)]
- DOLŽAN, Vita, FRANKO, Alenka. Asbestos-related pleural diseases : the role of gene-environment interactions. V: STOJŠIĆ, Jelena (ur.). *Diseases of pleura*. London: IntechOpen. 2020, str. 13-33. <https://www.intechopen.com/books/diseases-of-pleura/asbestos-related-pleural-diseases-the-role-of-gene-environment-interactions>. [COBISS.SI-ID [16466691](#)]
- DOLŽAN, Vita, DODIČ-FIKFAK, Metoda, FRANKO, Alenka. Gene-environment interactions : the case of asbestosis. V: WANG, Mu (ur.), KORHAN, Orhan (ur.). *Occupational health*. Rijeka: InTech. 2017, str. 159-178. <http://www.intechopen.com/books/occupational-health/gene-environment-interactions-the-case-of-asbestosis>, doi: [10.5772/66120](https://doi.org/10.5772/66120). [COBISS.SI-ID [33080537](#)], [WoS do 10. 8. 2020: št. citatov (TC): 1, čistih citatov (CI): 0]

POMEN RAZISKOVANJA GENSKO OKOLJSKIH INTERAKCIJ

za izpostavljene in
bolnike

znanstveno
raziskovalni



POMEN ZA KIMDPŠ

- kliničnost
- prepoznavnost
- doktorati
- docenture
- izredne profesure
- redna profesura

METODE

- primer kontrola raziskave
- podatki o izpostavljenosti azbestu
- jemanje venske krvi
- genski dejavniki: PCR metode
- biomarkerji v serumu oz. plazmi
- statistika: logistična regresija



V prihodnost na
izkušnjah preteklosti

REZULTATI

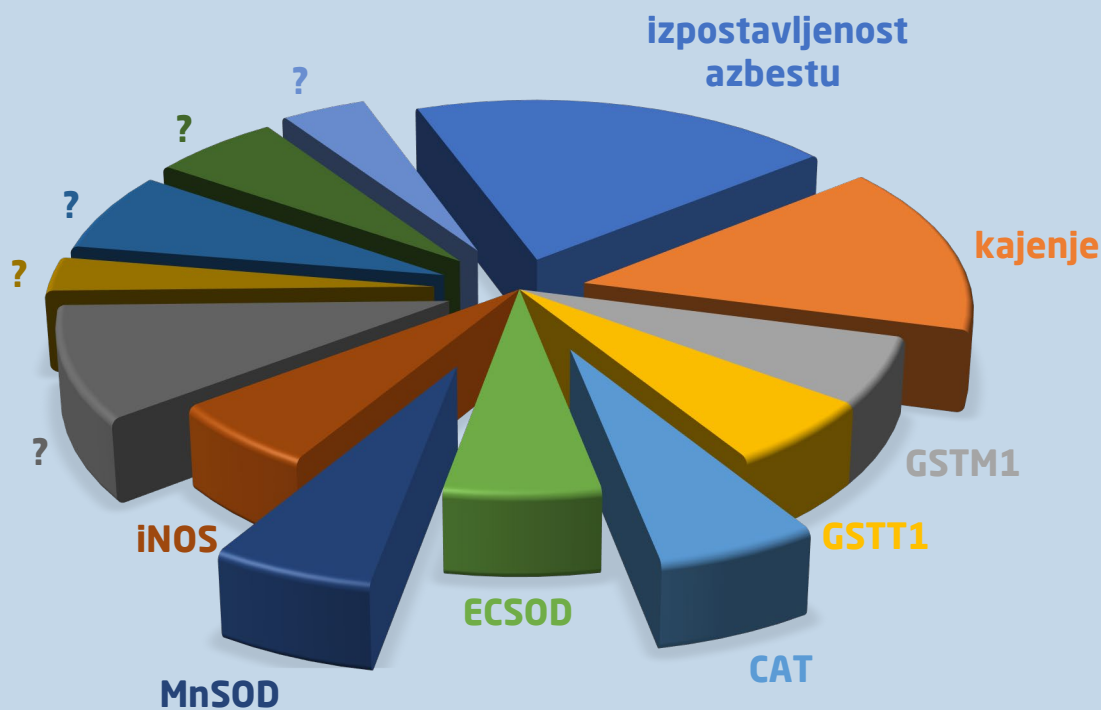
AZBESTOZA

Sprejemljivke	RO	95% IZ
kajenje	0.98	0.69–1.39
kumulativna doza	3.21	2.4–4.23
MnSOD –9Ala/Ala vs. Ala/Val+Val/Val	1.50	1.01–2.24
ECSOD Arg/Gly vs. Arg/Arg	1.63	0.62–4.27
CAT –262 TT vs. CT+CC	1.36	0.70–2.62
GSTM1-nični vs. prisoten	1.01	0.71–1.43
GSTT1-nični vs. prisoten	0.61	0.40–0.94
GSTP1 105Ile/Ile vs. Ile/Val+Val/Val	1.52	1.08–2.15
GSTP1 114Ala/Ala vs. Ala/Val+Val/Val	0.97	0.64–1.48
GSTP1 visoka vs. srednja + nizka konjugacijska kapaciteta	1.49	1.06–2.10
iNOS LL vs. SL+SS	1.20	0.85–1.69

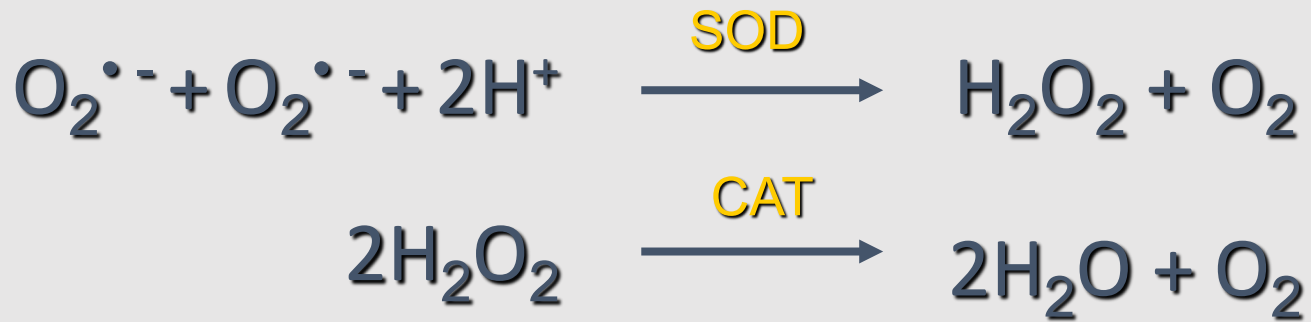


V prihodnost na
izkušnjah preteklosti

AZBESTOZA-INTERAKCIJE



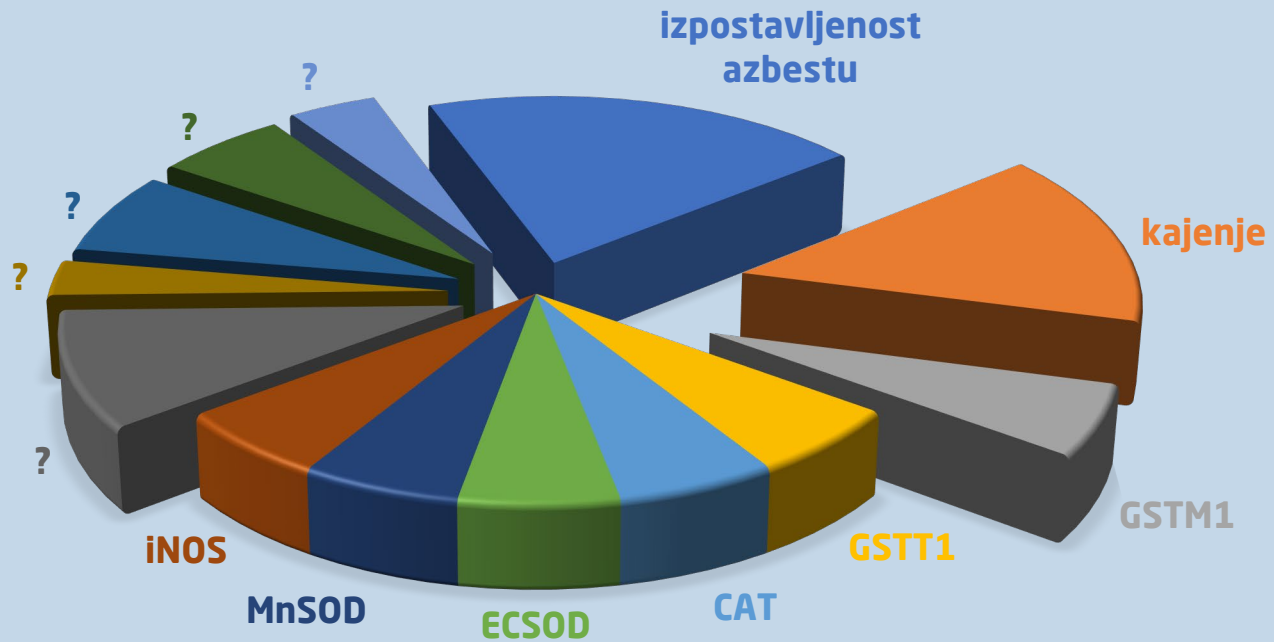
MnSOD in *CAT*





V prihodnost na
izkušnjah preteklosti

AZBESTOZA-INTERAKCIJE

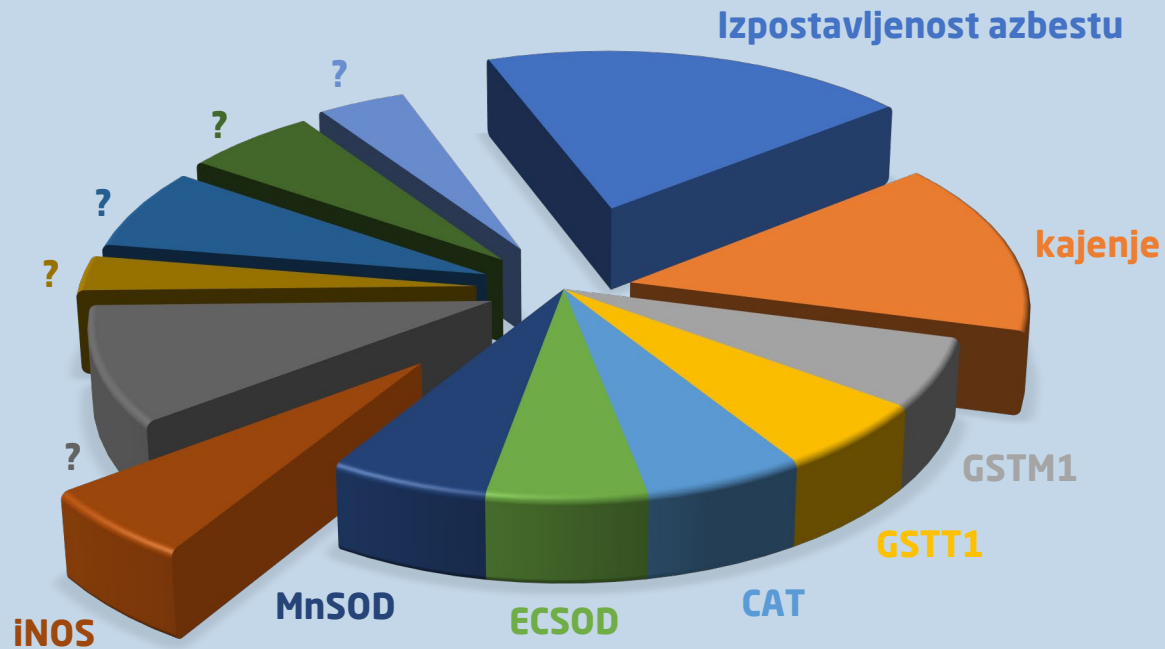


GSTM1 in kajenje

INTERAKCIJA JE BIOLOŠKO VERJETNA:

- azbest in kajenje povečata nastajanje ROS
- povzročata okvaro DNA
- vloga *GSTM1* pri odstranjevanju ROS

AZBESTOZA-INTERAKCIJE



REZULTATI

MALIGNI MEZOTELIOM

VPLIV NA TVEGANJE ZA POJAV:

- *AQP1* rs1049305 polimorfizem povezan z manjšim tveganjem
- *ERCC1* rs3212986 polimorfizem povezan z manjšim tveganjem
- *GSTP1* rs1695 AG + GG vs. AA genotip je znižal tveganje v primerjavi s plevralnimi plaki
- *MIR146A* rs2910164 je znižal tveganje
- *CARD8* rs2043211 T genotip: znižano tveganje
- *NQO1* rs1800566 je povišal tveganje

REZULTATI

MALIGNI MEZOTELIOM

VPLIV NA PREŽIVETJE:

- *RRM1 2927A* > C polimorfizem je znižal verjetnost celokupnega preživetja

REZULTATI

MALIGNI MEZOTELIOM

VPLIV NA POJAV STRANSKIH UČINKOV PO TERAPIJI:

- promotorska polimorfizma RRM1 - 524T > C in - 37C > A sta zmanjšala tveganje za slabost/bruhanje
- AQP1 rs1049305 polimorfizem povezan z manjšim tveganjem za pojav anemije

REZULTATI

MALIGNI MEZOTELIOM

INTERAKCIJE MED GETSKIMI FAKTORJI IN IZPOSTAVLJENOSTJO AZBESTU:

- med *GSTT1* nični polimorfizmom in izpostavljenostjo azbestu je znižala tveganje
- med *NLRP3* CA+AA genotipi in izpostavljenostjo azbestu je znižala tveganje

REZULTATI

MALIGNI MEZOTELIOM

INTERAKCIJE MED GETSKIMI FAKTORJI:

- med *CAT* rs1001179 in *hOGG1* rs1052133
polimorfizmom: protektivni učinek
- med *n IL1B* rs1143623 in *IL1B* rs1071676:
povišano tveganje

BOLEZNI, POVEZANE Z IZPOSTAVLJENOSTJO AZBESTU

GENI IMAJO POMEMBNO VLOGO

Delujejo

- neodvisno
- vplivajo drug na drugega
- interakcije z dejavniki okolja



GENSKO OKOLJSKE INTERAKCIJE

POMEN
INTERDISCIPLINARNEGA
SODELOVANJA





V prihodnost na
izkušnjah preteklosti

HVALA ZA VAŠO
POZORNOST