

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

EPIDEMIOLOGIA GENETICĂ A CANCERULUI PULMONAR ȘI COLORECTAL

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. STREINU-CERCEL ADRIAN

Student-doctorand:

MATEI ADRIAN

2024

Cuprins

Introducere	3
I. Partea generală.....	4
1. Cancerul pulmonar	4
1.1. Epidemiologia cancerului pulmonar	4
1.2. Factorii de risc asociați cancerului pulmonar.....	4
1.3. Screeningul cancerului pulmonar.....	6
1.4. GWAS în cancerul pulmonar	6
2. Cancerul colorectal	7
2.1. Epidemiologia cancerului colorectal.....	7
2.2. Factorii de risc asociați cancerului colorectal.....	7
2.3. Screeningul cancerului colorectal	8
2.4. GWAS în cancerul colorectal	8
II. Contribuții personale	8
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	8
4. Metodologia generală a cercetării.....	9
5. Epidemiologia genetică a cancerului pulmonar	9
5.1. Introducere	9
5.2. Material și metodă.....	10
5.3. Rezultate.....	11
5.4. Discuții.....	13
5.5. Concluzii.....	15
6. Epidemiologia genetică a cancerului colorectal.....	15
6.1. Introducere	15
6.2. Material și metodă.....	15
6.3. Rezultate.....	16
6.4. Discuții.....	17
6.5. Concluzii.....	19
7. Concluzii și contribuții personale	19
7.1. Concluzii.....	19
7.2. Contribuții personale	20
Bibliografie.....	21

Introducere

În secolul XXI, cancerul este o problemă socială, de sănătate publică și economică semnificativă. La nivel internațional, acesta este responsabil pentru aproape unul din șase decese (16,8%) și unul din patru decese (22,8%) cauzate de boli netransmisibile, respectiv trei din zece decese premature cauzate de boli netransmisibile sunt cauzate de această boală (30,3% la persoanele cu vârsta de 69 de ani și peste), iar în 177 din 183 de țări, cancerul este una dintre primele trei cauze de deces pentru această grupă de vârstă [1].

Cancerul nu numai că reduce semnificativ speranța de viață, dar implică și costuri sociale și economice semnificative care diferă în funcție de tipul, zona geografică și sexul pacientului [2].

Având în vedere ocuparea a câte unui loc în top 5 cancere la nivel mondial în 2022 din punct de vedere al incidenței și mortalității conform Agenției Internaționale de Cercetare a Cancerului (Tabel 1) [1,3], am considerat că abordarea cancerului pulmonar și colorectal aduce o contribuție importantă comunității științifice la nivel internațional.

Tabel 1. Top 5 incidență și mortalitate prin cancer la nivel mondial în 2022 [1,3].

Top	Localizare cancer	Incidență	Top	Localizare cancer	Mortalitate
1	Trahee, bronhii și plămâni	2480675	1	Trahee, bronhii și plămâni	1817469
2	Sân	2296840	2	Colorectal	904019
3	Colorectal	1926425	3	Ficat și căile biliare intrahepatice	758725
4	Prostată	1467854	4	Sân	666103
5	Stomac	968784	5	Stomac	660175

În ceea ce privește incidența și mortalitatea pe tipuri de cancer în România în anul 2022, datele raportate către Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului coincid pentru mortalitatea prin cancer pulmonar și colorectal, dar incidența cancerului colorectal este pe primul loc (Tabel 2) [1,3].

Tabel 2. Top 5 incidența și mortalitate prin cancer în România în 2022 [1,3].

Top	Localizare cancer	Incidență	Top	Localizare cancer	Mortalitate
1	Colorectal	13541	1	Trahee, bronhii și plămâni	10530
2	Sân	12685	2	Colorectal	7381
3	Trahee, bronhii și plămâni	11716	3	Sân	3877
4	Prostată	10442	4	Ficat și căile biliare intrahepatice	3495
5	Vezica urinară	5157	5	Pancreas	3209

I. Partea generală

1. Cancerul pulmonar

1.1. Epidemiologia cancerului pulmonar

Cancerul pulmonar ocupă primul loc în incidența cancerelor la nivel mondial, în 2022 înregistrând un număr de 2,48 milioane de cazuri noi și primul loc în rândul deceselor prin cancer cu un număr de 1,8 milioane de decese [1].

În 2022, potrivit Agenției Internaționale de Cercetare a Cancerului, în România au fost diagnosticate 104.661 de cazuri noi de cancer și au fost înregistrate 56.216 decese cauzate de acesta. România are una dintre cele mai mari rate de mortalitate din Europa pentru majoritatea cancerelor [4].

Conform unui studiu recent, adenocarcinomul a fost cel mai răspândit subtip de cancer pulmonar la nivel mondial în 2020, cu rate de incidență mai mari decât cele ale carcinomului cu celule scuamoase în majoritatea țărilor cu predominanță masculină și în toate cele 185 de țări cu predominanță feminină [5].

Rata de supraviețuire la cinci ani pentru cancerul pulmonar este de obicei mai mică de 20 % în majoritatea țărilor [6], cu puține variații în funcție de dezvoltarea societății [7].

Un studiu efectuat în țările dezvoltate privind diferențele de supraviețuire în funcție de stadiu, subtip histologic și sex a arătat că factorii legați de tratament, sistemele de asistență medicală și gradul de comorbiditate pot să aibă un rol important [8].

1.2. Factorii de risc asociați cancerului pulmonar

Cancerul pulmonar este asociat cu alterări ale genelor supresoare de tumori din cadrul genomului. Prezența unui eveniment inițiator, cum ar fi o mutație, poate modifica gena

supresoare de tumori prin ștergerea sau adăugarea de segmente de perechi de baze ADN. În plus, expresia genelor erbB1 și/sau erbB2 contribuie la inhibarea apoptozei (moartea celulară programată). Modificările modelelor de expresie ale acestor gene conduc la transformarea celulelor țintă, în special a celulelor pulmonare, în celule canceroase cu capacități proliferative necontrolate [9,10].

Aceste cancere sunt marcate de anumiți factori de risc de mediu și ocupaționali, cum ar fi genul, vârsta, fumatul, radonul și poluarea aerului [11–15] și, mai ales, de factori genetici.

Principalii factori de risc implicați în apariția cancerului pulmonar sunt:

- a) Genul
- b) Vârsta
- c) Istoricul familial
- d) Fumatul
- e) Radonul
- f) Poluarea aerului
- g) Factori genetici

Relevanța istoricului familial de cancer, în special pentru persoanele cu cancer pulmonar cu debut precoce, a fost subliniată prin încorporarea acestor informații în diverse modele de evaluare a riscului de cancer pulmonar [16,17].

În special, fumătorii cu un istoric familial de cancer pulmonar se confruntă cu un risc de două ori mai mare de a dezvolta boala și chiar și nefumătorii cu un istoric familial prezintă un risc ridicat [18].

Studiile au identificat asociații genomice cu efect mare între variantele genetice rare din BRCA2 și CHEK2 și un risc crescut de cancer pulmonar cu celule scuamoase, aspecte descrise într-o cohortă de populație europeană [19].

Un studiu a raportat 22 din 21 de gene (incluzând ATM, CXCR2, CYP1A1, CYP2E1, ERCC1, ERCC2, FGFR4, SOD2, TERT și TP53) ca prezentând asocieri semnificative cu susceptibilitatea la cancer pulmonar [20].

Studiile de asociere la nivelul întregului genom au identificat 18 loci genetici asociați cu susceptibilitatea la diferite subtipuri histologice de cancer pulmonar [21]. Această cercetare a evidențiat RNASET2, SECISBP2L și NRG1 ca potențiale gene candidate, în plus față de receptorul nicotinic colinergic CHRNA2 și genele OFBC1 și RTEL1 legate de telomeri, demonstrând complexitatea genetică care stă la baza dezvoltării acestei malignități [21].

Factorii genetici implicați în susceptibilitatea la cancer pulmonar includ gene legate de ciclul celular, cum ar fi genele supresoare de tumori p53 și p73, precum și genele de apoptoză FAS și FASL. În plus, biomarkeri precum ADN adducts (o bucată de ADN legată covalent de o substanță chimică precum safrole, benzopirenediol epoxid, acetaldehidă) pot fi utilizați pentru a evalua gradul de carcinogeneză și riscul de cancer pulmonar. În plus, modificările epigenetice ale ADN-ului, inclusiv metilarea ADN-ului, deacetilarea histonelor și fosforilarea, au fost legate de creșterea susceptibilității la cancerul pulmonar prin influențarea expresiei genelor [22].

1.3. Screeningul cancerului pulmonar

Cancerul pulmonar are, în general, un prognostic nefavorabil, deoarece majoritatea pacienților sunt diagnosticați într-un stadiu avansat, ceea ce duce la o rată de supraviețuire la cinci ani de numai 13%, cu disparități regionale notabile în Europa. Acest rezultat nefavorabil este legat de identificarea târzie a bolii, 50-70% dintre cazuri prezentându-se de obicei într-un stadiu avansat, spre deosebire de 15-25% depistate precoce [23].

Punerea în aplicare a programelor de screening pentru a permite detectarea precoce a cancerului pulmonar are potențialul de a reduce ratele de mortalitate și de a îmbunătăți rezultatele pentru pacienți, în special în rândul populațiilor cu risc ridicat [24].

Deși cercetări semnificative au explorat potențialul biomarkerilor ca indicatori ai cancerului pulmonar, integrarea acestora în protocoalele studiilor de screening al cancerului pulmonar rămâne limitată până în prezent [25–28].

1.4. GWAS în cancerul pulmonar

În ultimii zece ani, studiile de asociere la nivel de genom privind cancerul pulmonar au reușit să identifice mai mult de 45 de loci genomici [19,21,29–37]. O mare parte din acești loci au fost asociați cu diferite subgrupe corelate cu subtipurile histologice și cu statutul de fumător, indicând un proces biologic complex care stă la baza procesului oncogenic al cancerului pulmonar.

Biomarkerii pot fi clasificați în mai multe grupuri: cei utilizați pentru diagnostic, stadializarea bolii, prognostic și orientarea deciziilor terapeutice. În special, există un corp substanțial de cercetare axat pe detectarea precoce a cancerului pulmonar fără celule mici (NSCLC), în timp ce studiile de evaluare și predicție a răspunsului terapeutic s-au extins, de asemenea, rapid [38–40].

Evaluarea celulelor tumorale circulante (CTC) prezintă o mare valoare în evaluarea atât a markerilor de diagnostic, cât și a eficacității terapeutice [38].

Evaluarea expresiei ACE, aldosteronului, timidilat-sintetazei, PD-1/PD-L1 și ERCC1 s-a dovedit a fi esențială în evaluarea eficacității terapeutice, aliniindu-se la abordarea tratamentului personalizat pentru cancerul pulmonar fără celule mici [38].

Cuantificarea expresiei ARN-ului lung necodificator SPRY4-IT1 a oferit informații valoroase cu privire la mecanismele de dezvoltare și prognostic ale cancerului pulmonar, făcându-l o țintă promițătoare pentru cercetări și investigații viitoare [40].

Printre biomarkeri identificați în diferite studii, receptorii de folat exprimați pe celulele tumorale circulante, care pot fi detectați în probele de sânge periferic, și-au demonstrat eficacitatea în distingerea între bolile pulmonare benigne și cancerul pulmonar fără celule mici (NSCLC). În plus, alți biomarkeri s-au dovedit promițători în evaluarea eficacității terapeutice, în sprijinirea evaluării prognostice și în orientarea selectării celei mai adecvate abordări terapeutice [38].

2. Cancerul colorectal

2.1. Epidemiologia cancerului colorectal

Conform estimărilor globale, în 2022 au existat peste 1,9 milioane de noi cazuri de cancer colorectal și aproximativ 904000 de decese atribuibile acestei boli, ceea ce reprezintă aproximativ o zecime din povara totală a cancerului la nivel mondial [1].

Cancerul colorectal ocupă locul 3 în incidența cancerelor la nivel mondial, în 2022 înregistrându-se 1,92 milioane de cazuri noi și locul 2 în ceea ce privește decesele prin cancer, cu 903.859 de decese [1].

Ca indicator al dezvoltării socioeconomice, ratele de incidență a cancerului colorectal au crescut constant în țările aflate în curs de dezvoltare [41,42], inclusiv în țările din Europa de Est, Asia de Sud-Est și Asia Centrală de Sud și America de Sud [43,44].

2.2. Factorii de risc asociați cancerului colorectal

Se estimează că aproximativ 20% din cazurile de cancer colorectal au un istoric familial al bolii. În plus, anumite sindroame genetice, precum cancerul colorectal ereditar fără polipoză, reprezintă aproximativ 3% din cazurile de cancer colorectal, în timp ce afecțiuni precum sindromul Gardner și polipoza adenomatoasă familială sunt puternic asociate cu cancer colorectal și sunt responsabile pentru aproximativ 1% din totalul cazurilor. Cu toate acestea, factorul predominant care determină majoritatea cazurilor de cancer colorectal pare să fie influența mediului, mai mult decât alterările genetice ereditare [45].

Apariția cancerului colorectal pare să fie influențată de o serie complexă de factori, inclusiv obiceiurile alimentare, comportamentele legate de stilul de viață și diversele

expuneri la mediu. Factori precum mutagenii de mediu și de origine alimentară, pot contribui la dezvoltarea acestei malignități [46]. În plus, tulburările microbiomului intestinal și inflamația cronică ulterioară au fost identificate ca factori de risc suplimentari pentru cancerul colorectal, contribuind la aproximativ 20% din totalul cazurilor [47–49]. Dereglarea microbiotei intestinale pare să promoveze o stare inflamatorie cronică care poate precede și poate conduce la dezvoltarea tumorilor colorectale [47,50].

Aproximativ 5% din toate cazurile de cancer colorectal sunt atribuite celor mai frecvente sindroame de cancer denumite, polipoză adenomatoasă familială și sindrom Lynch [51,52].

Această secțiune va examina diverșii factori de risc asociați cu cancerul de colorectal:

- a) Vârsta
- b) Istoricul familial și genetica
- c) Factori legați de stilul de viață

2.3. Screeningul cancerului colorectal

S-a demonstrat că screeningul și supravegherea colonoscopică reduc riscul de cancer colorectal, permițând îndepărtarea directă a leziunilor precanceroase și detectarea precoce a cancer colorectal [53,54].

Studiile au demonstrat că testul ADN SEPT9 prezintă o sensibilitate și o specificitate rezonabil de ridicate pentru detectarea cancerului colorectal [53].

Testele genetice pot ajuta la determinarea dacă persoanele aparținând anumitor familii au un sindrom de cancer moștenit care le crește riscul de cancer de colon [55].

2.4. GWAS în cancerul colorectal

Studiile de asociere la nivel de genom nu numai că au identificat variante genetice comune asociate cu susceptibilitatea la cancerul colorectal, dar au evidențiat, de asemenea, importanța variantelor missense rare în riscul de boală [56].

Studiile de asociere la nivelul întregului genom au explorat în continuare interacțiunea dintre variațiile genetice și factorii de mediu, cum ar fi consumul de alcool [57].

II. Contribuții personale

3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Studiile de asociere la nivelul întregului genom folosind cohorte mari de populație de origine est-europeană pot fi un prim pas spre identificarea pacienților predispuși la boli oncologice cum ar fi cancerul pulmonar și colorectal în România.

Stabilirea unor asocieri între profilul genetic al populației și mecanismele care stau la baza etiopatogeniei genetice a cancerului colorectal și pulmonar este obiectivul acestei teze.

Asocierea unei boli infecțioase la o boală oncologică, afectează în mod negativ calitatea vieții, numărul de spitalizări, complicațiile și prognosticul ratei de supraviețuire a pacienților.

Menționez că există foarte puține studii genetice naționale privind cancerul colorectal și pulmonar până la momentul publicării acestei teze.

4. Metodologia generală a cercetării

Datele studiului provin din grantul de cercetare ROMCAN (*Genetic epidemiology of Cancer in Romania*). Acest proiect, care a fost coordonat de către Universitatea de Medicină și "Farmacie Carol Davila", Facultatea de Medicină din București, în colaborare cu Institutul "DeCode Genetics" din Islanda., a fost realizat în perioada 2014 – 2017. Proiectul a evaluat factorii de risc pentru cancerul de prostată, sân, colon, plămân și rect.

Studiul retrospectiv transversal a inclus pacienții din două clinici din București (Clinica de Urologie "Theodor Burghel" și Clinica de Chirurgie Generală "Sfânta Maria") pentru diverse afecțiuni medicale.

Pacienții cu cancer pulmonar și colorectal care au fost tratați la clinicile participante la proiect au alcătuit cohorta de cazuri. Pacienții fără neoplazii au constituit cohorta de control.

Înainte de înscriere în cadrul studiului, pacienții și-au dat consimțământul informat în scris pentru utilizarea datelor personale, clinice și a probelor biologice pentru cercetarea genetică. Studiul a fost aprobat de către Comisia de Bioetică a Colegiului Medicilor din România, iar protocoalele studiului au fost aprobate de către Comisia Națională de Etică a Colegiului Medicilor din România.

Interviurile față în față au fost realizate de către interviuatori instruiți, folosind chestionare standardizate, pentru a colecta date personale (etnie, stare civilă, educație, înălțime și greutate), date privind stilul de viață (ocupație, fumat, consum de cafea, alcool și ceai) și istoricul medical (personal și familial). Pacienții incluși în studiu au fost de origine

5. Epidemiologia genetică a cancerului pulmonar

5.1. Introducere

Obiectivele specifice sunt identificarea markerilor cu cele mai bune rezultate de asociere cu cancerul pulmonar și identificarea celor comuni cu cei prezenți în asociațiile fenotipului pentru infecțiile tractului respirator.

5.2. Material și metodă

5.2.1. Populația studiată

Cohorta de studiu a fost constituită din 2165 de pacienți spitalizați, după cum urmează: 1092 de cazuri de cancer pulmonar confirmate pe baza rapoartelor anatomopatologice de la intervenția chirurgicală precum rezultatele biopsiei sau citologiei și utilizând criteriile clinice, respectiv 1073 de cazuri de control constituită prin includerea pacienților internați pentru patologii medicale non-oncologice.

Infecțiile au fost definite cu ajutorul datelor privind pacienții internați în spital, pe baza codurilor clasificării internaționale a bolilor (ICD)-10. Entitățile relevante din punct de vedere clinic, cum ar fi infecțiile tractului respirator inferior în contextul bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC), aspirația, obstrucția și infecțiile oportuniste cauzate de imunosupresie, au fost definite prin revizuirea tuturor codurilor ICD-10 disponibile.

5.2.2. Genotiparea și analiza datelor

ADN-ul a fost extras utilizând probe de tampon bucal și analizat la deCODE Genetics (Reykjavik, Islanda). Platforma de genotipare utilizată a fost Infinium OmniExpress-24 bead chips (Illumina). Datele bioinformatică au fost analizate utilizând Plink! v1.07 [58,59]. 10% din markerii disponibili au fost filtrați utilizând pragul de semnificație al echilibrului Hardy-Weinberg de 5×10^{-6} . SNPS cu o frecvență a alelei minore sub 1% au fost excluse. Fiecare cromozom a fost fazat utilizând SHAPEIT [59,60]. Pentru imputare am folosit setul de date 1,000 Genomes [59,61], faza 3 octombrie 2014 utilizată pentru pacienții genotipați în 2024 cu software-ul IMPUTE2 [59,62].

Pentru testul de asociere a fost utilizat SNPTEST [63], folosind o singură variabilă binară de fenotip. Toate valorile p sunt bilaterale.

5.2.3. Selectarea SNP pentru reproducerea rezultatelor anterioare

Pe baza rezultatelor revizuirii sistematice a literaturii catalogului NHGRI a rezultatelor variantelor anterior asociate cu cancerul pulmonar din GWAS [64], finalizată la 11 august 2022, a fost completată o interogare de căutare cu "cancer pulmonar" ca și cuvânt-cheie.

În urma filtrării variantelor observate, am obținut un set final de 49 de variante unice utilizate în replicarea noastră.

Infecțiile sunt în continuare evenimente frecvente în evoluția naturală a cancerului. În timpul evoluției bolii, pacienții cu cancer pulmonar prezintă frecvent o infecție care poate fi fatală în cele din urmă. Infecțiile asociate cancerului pulmonar includ infecțiile tractului respirator inferior în contextul bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC) concomitente, aspirația, obstrucția și infecțiile oportuniste datorate imunosupresiei [65].

A fost efectuată o interogare de căutare cu "boli infecțioase ale tractului respirator" ca și cuvânt cheie. Un total de 63 de markeri au fost obținuți inițial din catalogul GWAS pe baza căutării prin cuvinte-cheie.

5.3. Rezultate

Au fost analizați în total un număr de 24.295.558 de markeri. Zece dintre variantele testate în GWAS-ul românesc au atins semnificația statistică la nivelul întregului genom (valoare $p < 5 \times 10^{-8}$), iar 34 au avut valori $p < 10^{-6}$. Fig. 5.1 prezintă un grafic Manhattan al rezultatelor. Cele mai puternice asocieri au fost observate în cromozomii 5,6,8,10,12 și 15.

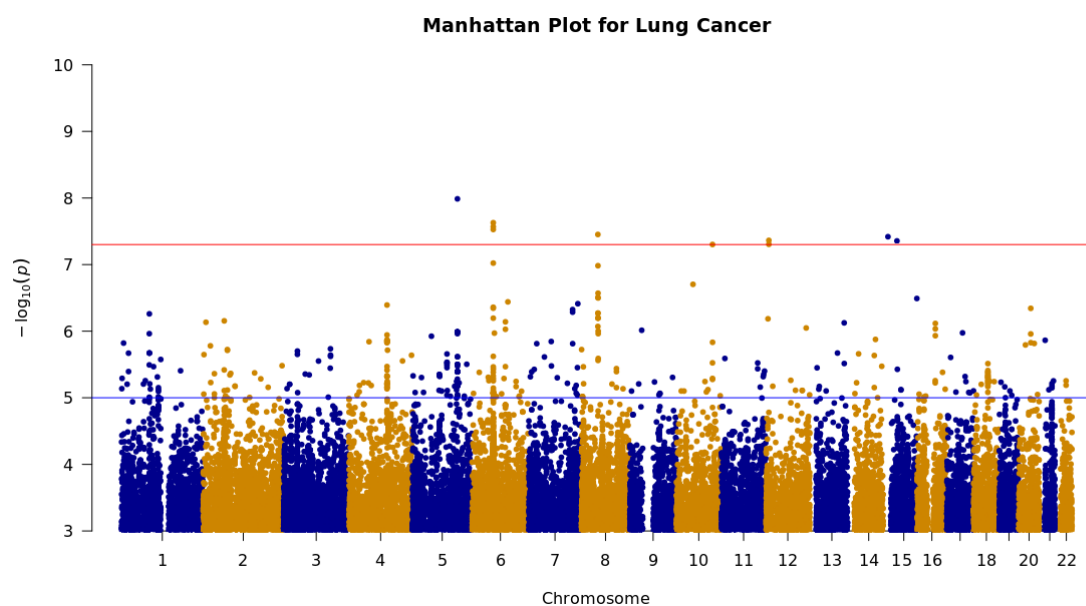


Fig. 5.1. Diagrama Manhattan a valorilor $-\log_{10}(p)$ pentru variantele genetice ale cancerului pulmonar. Axa Y arată valorile p $-\log_{10}$, iar axa X arată poziția cromozomială.

5.3.1. Analiza genetică a SNP-ului RS2808630 – varianta genei CRP

Testul de asociere a evidențiat o valoare p de 7×10^{-6} pentru SNP RS2808630, care se găsește în poziția 159711078 a cromozomului 1.

O variantă localizată după gena CRP este reprezentată de acest marker.

5.3.2. Analiza genetică a SNP-ului RS10849605 – varianta genei RAD52

Testul de asociere a evidențiat o valoare p de 6×10^{-7} pentru SNP RS10849605, care se găsește în poziția 1064438 a cromozomului 12.

O variantă intronică a genei RAD52 este reprezentată de acest marker.

5.3.3. Analiza genetică a SNP-ului RS8042374 – varianta genei CHRNA3

Testul de asociere a evidențiat o valoare p de 8×10^{-12} pentru SNP RS8042374, care se găsește în poziția 78908032 a cromozomului 15.

O variantă intronică a genei CHRNA3 este reprezentată de acest marker.

5.3.4. Analiza genetică a SNP-ului RS8034191 – varianta genei HYKK

Testul de asociere a evidențiat o valoare p de 3×10^{-18} pentru SNP RS8034191, care se găsește în poziția 78806023 a cromozomului 15.

O variantă intronică a genei HYKK este reprezentată de acest marker.

5.3.5. Analiza genetică a SNP-ului RS481519 – varianta genei NEK10

Testul de asociere a evidențiat o valoare p de 2×10^{-9} pentru SNP RS481519, care se găsește în poziția 27327214 a cromozomului 3.

O variantă intronică a genei NEK10 este reprezentată de acest marker.

5.3.6. Analiza genetică a SNP-ului RS55781567 – varianta genei CHRNA5

Testul de asociere a evidențiat o valoare p de 1×10^{-9} pentru SNP RS55781567, care se găsește în poziția 78857986 a cromozomului 15.

O variantă 5 UTR prime a genei CHRNA5 este reprezentată de acest marker.

5.3.7. Analiza genetică a SNP-ului RS748404 – varianta genei TGM5

Testul de asociere a evidențiat o valoare p de 1×10^{-6} pentru SNP RS748404, care se găsește în poziția 43559231 a cromozomului 15.

O variantă localizată înaintea genei TGM5 este reprezentată de acest marker.

5.3.8. Analiza genetică a SNP-ului RS402710 – varianta genei CLPTM1L

Testul de asociere a evidențiat o valoare p de 4×10^{-6} pentru SNP RS402710, care se găsește în poziția 1320722 a cromozomului 5.

O variantă intronică a genei CLPTM1L este reprezentată de acest marker.

5.3.9. Analiza genetică a SNP-ului RS13181 – varianta genei ERCC2

Testul de asociere a evidențiat o valoare p de 9×10^{-7} pentru SNP RS13181, care se găsește în poziția 45854919 a cromozomului 19.

O variantă intronică a genei ERCC2 este reprezentată de acest marker.

5.3.10. Analiza genetică a SNP-ului RS1530057 – varianta genei RBMS3

Testul de asociere a evidențiat o valoare p de 3×10^{-6} pentru SNP RS1530057, care se găsește în poziția 29575463 a cromozomului 3.

O variantă intronică a genei RBMS3 este reprezentată de acest marker.

Am examinat poziția de expresie a fiecărei genei de mai sus în țesuturile pulmonare prin comparație cu celelalte țesuturi disponibile, utilizând datele care pot fi găsite în baza de date publică The Human Protein Atlas versiunea 23.0 [66].

Expresia fiecărei gene în diferite probe de țesut pulmonar a fost analizată utilizând The Human Protein Atlas versiunea 23.0 [66] și am analizat expresia ARN a fiecărei gene în țesuturile de la nivelul plămânului, iar rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos:

SNPs	Gena	pTPM	nTPM consens
rs2808630	CRP	0,63	0,4
rs10849605	RAD52	10,02	3,9
rs8042374	CHRNA3	0,08	0,2
rs8034191	HYKK	1,26	2
rs481519	NEK10	0,69	2,2
rs55781567	CHRNA5	0,21	0,5
rs748404	TGM5	0,14	0
rs402710	CLPTM1L	91,99	48,2
rs13181	ERCC2	9,76	5,6
rs1530057	RBMS3	10,05	12,2

5.4. Discuții

Analizând rezultatele cu privire la locii asociați cancerului pulmonar și infecțiilor tractului respirator, am identificat o serie de puncte importante care sunt implicate în mecanismele biologice și căile pentru ambele patologii. Un marker interesant este RS115602847, o variantă intronică a genei SPOCK1. Se știe că gena SPOCK1 este implicată în proliferarea și migrația celulelor cancerului pulmonar fără celule mici prin semnalizarea Wnt/ β -catenină [67].

Citând bazele de date de expresii genetice, am observat că expresia SPOCK1 atât la nivel de proteine, cât și la nivel de ARNm a fost, de asemenea, crescută în țesuturile și liniile celulare NSCLC umane. Se știe că activarea căii Wnt/ β -catenin este suprimată prin inactivarea SPOCK1 [67]. Calea Wnt/ β -catenin joacă un rol important în dezvoltarea embrionară și homeostazia țesuturilor adulte [68]. Dereglarea semnalului Wnt/ β -catenin conduce la diverse boli canceroase și necanceroase [69].

Studii similare arată că SPARC/osteonectina, cwcv și kazal-like domains proteoglican 1 (SPOCK1) este o nouă genă țintă a factorului de creștere transformant- β 1 (TGF- β) care modulează tranziția epitelio-mezenchimală a celulelor cancerului pulmonar. TGF- β a fost cunoscut anterior ca fiind un inductor important al tranziției epitelio-mezenchimale. Am observat că expresia SPOCK1 în țesuturile tumorale de cancer pulmonar este semnificativ mai mare comparabil cu țesuturile pulmonare normale [70]. Expresia SPOCK1 a fost, de asemenea, semnificativ mai mare în țesuturile tumorale cu metastaze decât în țesuturile tumorale fără metastaze [71].

RS553613132 este o variantă în susul genei SorCS1, o genă despre care se știe că este semnificativ corelată cu prognosticul în mai multe tipuri de cancer [72]. Studii recente indică o asociere puternică între SorCS1 și SKAM (adenocarcinom de stomac), TGCT (tumori ale celulelor germinale testiculare), THCA (carcinom tiroidian), UVM (melanom uveal) și alte tipuri de cancer. Același studiu prezintă o extensie crescută a ratei de mutație în SorCS1 [73].

De asemenea, o analiză cuprinzătoare a expresiei genelor și analiza distribuției în timpul carcinogenezei în carcinomul cu celule scuamoase al plămânului a indicat o asociere puternică între SorCS1 și fenotipul studiat ($2,51 \times 10^{-4}$).

De asemenea, rezultatele anterioare sugerează un rol important pentru regiunea CHRNA5 ca factor de risc genetic pentru obstrucția fluxului aerian puternic corelată cu fenotipul pneumoniei [74]. Identificarea unui semnal candidat pentru această genă în rezultatele din România poate oferi perspective viitoare cu privire la corelația dintre cancerul pulmonar și pneumonie.

Deși există o serie de date corelate genetic și fenotipic în țările din Europa de Est, studiul a furnizat informații valoroase cu privire la aceste două patologii, care indică conform datelor epidemiologice faptul că mai mult de jumătate dintre persoanele cu cancer pulmonar dezvoltă o infecție a tractului respirator.

Rezultatele puternice de replicare validează descoperirile studiului și evidențiază asocieri genetice între aceste două fenotipuri specifice populației românești.

În ciuda faptului că studiile de asociere a genomului sunt un tip de studiu care a fost intens utilizat în trecut pentru prognosticul genetic, noutatea abordării studiului se bazează pe compararea a trei factori: asocierea a două fenotipuri corelate cu o bază de date genetică mare, lipsa de informații similare în limba română și rezultatele acestui studiu se pot dovedi utile pentru dezvoltarea unor teste de prognostic genetic.

Studiul ne permite să rafinăm rezultatele asocierii și să excludem asocierile datorate diferențelor în definirea fenotipurilor între cohorte. Comparativ cu studiile anterioare, studiile de replicare pot utiliza cohorte cu caracteristici etnice și patologice diferite.

Diferențele în caracteristicile etnice și genetice conduc la rezultate de asociere diferite și, în consecință, markerii care s-au dovedit anterior a fi corelați cu o variantă de risc pot să nu prezinte o asociere într-o populație de etnie diferită. Rezultatele prezentate indică faptul că cel puțin nouă variante genetice ating nivelul de semnificație statistică la nivelul întregului genom în cohorta de cancer pulmonar din România.

5.5. Concluzii

Markerii identificați care au arătat anterior o asociere cu infecțiile tractului respirator prezenți în rezultatele GWAS pot indica un mecanism biologic similar pentru ambele patologii.

Rezultatele studiului validează SNP-urile cunoscute anterior asociate cu riscul de cancer pulmonar în populația românească.

6. Epidemiologia genetică a cancerului colorectal

6.1. Introducere

În studiul de față încerc să identific markerii genetici asociați cu susceptibilitatea la cancer colorectal utilizând un studiu de asociere pe întreg genomul și să evaluez markerii genetici identificați în contextul infecțiilor asociate SARS-CoV-2 în populația României.

6.2. Material și metodă

6.2.1. Populația studiată

Cohorta de studiu a fost constituită din 1645 de pacienți spitalizați, după cum urmează: 576 de cazuri de cancer colorectal confirmate histopatologic și 1069 de cazuri de control constituită prin includerea pacienților internați pentru patologii medicale non-oncologice.

6.2.2. Genotiparea și analiza datelor

ADN-ul a fost extras din sângele integral, analizat la deCODE Genetics (Reykjavik, Islanda) și genotipat cu ajutorul Infinium OmniExpress-24 bead chips (Illumina). Datele de genotip au fost filtrate utilizând Plink! v1.07 [58,59]. Aproximativ 10% din SNP-urile genotipate au fost eliminate folosind un prag de semnificație al echilibrului Hardy-Weinberg de 5×10^{-6} și prin excluderea markerilor cu o frecvență a alelei minore mai mică de 1%. Înainte de imputare, fiecare cromozom a fost fazat într-o singură rulare utilizând SHAPEIT [59,60]. Markerii din faza 3 octombrie 2014 a 1.000 de genomuri [59,61] au fost imputați în 2024 de cipuri individuale utilizând software-ul IMPUTE2 [59,62] cu o probabilitate ulterioară de 0,9 ca prag pentru a determina genotipurile. Setul de genotipuri a fost testat pentru eterogenitatea populației utilizând analiza componentelor principale în software-ul ADMIXTURE [59,75], iar rezultatele au fost în concordanță cu o populație omogenă.

Testul de asociere a fost calculat utilizând SNPTTEST [59,63], folosind o singură variabilă binară ca răspuns; toate valorile p raportate sunt bilaterale.

6.2.3. Selectarea SNP pentru reproducerea rezultatelor anterioare

La data de 4 august 2023, utilizând catalogul NHGRI de studii de asociere la nivel de genom publicate [59,64] ca punct de plecare, a fost finalizată o revizuire sistematică a

literaturii de specialitate privind variantele asociate cu cancerul colorectal din GWAS anterioare.

După filtrarea rezultatelor am folosit un set final de 35 de variante distincte pentru replicare.

A fost efectuată o revizuire sistematică secundară a literaturii utilizând catalogul NHGRI al studiilor de asociere la nivel de genom publicate [59,64] căutând SNPs asociate cu măsurarea simptomelor COVID-19 ca și cuvânt cheie de căutare. Pentru numărul de 15 markeri comuni identificați, am găsit 5 markeri în rezultatele GWAS românești .

6.3. Rezultate

Analiza a fost efectuată pe un număr total de 24.295.558 markeri. Dintre toate variantele testate în probele din România, doi markeri au semnificație la nivel de genom ($p < 5 \times 10^{-8}$). Graficul Manhattan al rezultatelor este prezentat în Fig. 6.1.

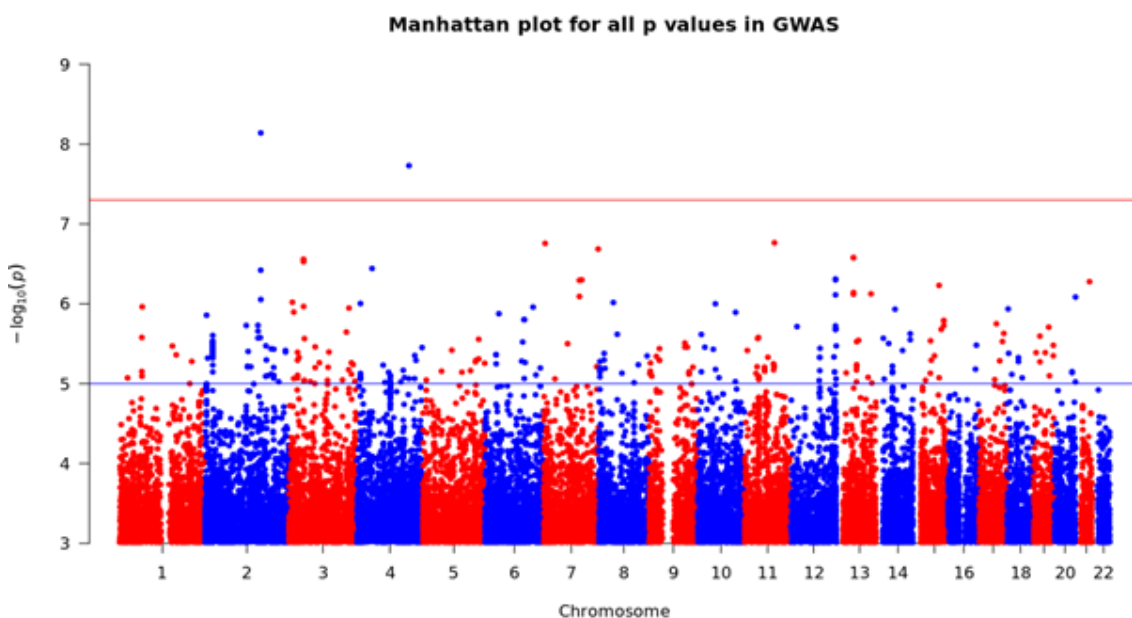


Fig. 6.1. Diagrama Manhattan a valorilor $-\log$ (valoarea-p) pentru variantele genetice ale cancerului colorectal. Axa Y arată valorile p $-\log_{10}$, iar axa X arată poziția cromozomială.

6.3.1. Analiza genetică a SNP-ului RS10411210 – varianta genei RHPN2

Testul de asociere a evidențiat o valoare p de 5×10^{-9} pentru SNP RS10411210, care se găsește în poziția 33532300 a cromozomului 19.

O variantă intronică a genei RHPN2 este reprezentată de acest marker.

6.3.2. Analiza genetică a SNP-ului RS73376930 – varianta genei GREM1

Testul de asociere a evidențiat o valoare p de 1×10^{-11} pentru SNP RS73376930, care se găsește în poziția 33012502 a cromozomului 15.

O variantă intronică a genei GREM1 este reprezentată de acest marker.

6.3.3. Analiza genetică a SNP-ului RS12241008 – varianta genei VTI1A

Testul de asociere a evidențiat o valoare p de 1×10^{-9} pentru SNP RS12241008, care se găsește în poziția 114280702 a cromozomului 10.

O variantă intronică a genei VTI1A este reprezentată de acest marker.

6.3.4. Analiza genetică a SNP-ului RS4939827 – varianta genei SMAD7

Testul de asociere a evidențiat o valoare p de 1×10^{-12} pentru SNP RS4939827, care se găsește în poziția 46453463 a cromozomului 18.

O variantă intronică a genei SMAD7 este reprezentată de acest marker.

6.3.5. Analiza genetică a SNP-ului RS10936599 – varianta genei MYNN

Testul de asociere a evidențiat o valoare p de 3×10^{-8} pentru SNP RS10936599, care se găsește în poziția 169492101 a cromozomului 3.

O variantă intronică a genei MYNN este reprezentată de acest marker.

Am examinat poziția de expresie a fiecărei gene în țesuturile tractului gastrointestinal prin comparație cu celelalte țesuturi disponibile, utilizând datele care pot fi găsite în baza de date publică The Human Protein Atlas versiunea 23.0 [66].

Expresia fiecărei gene în diferite probe de țesuturi ale tractului gastrointestinal a fost analizată utilizând The Human Protein Atlas versiunea 23.0 [66] și am analizat expresiei ARN a fiecărei genei în țesuturile de la nivelul colonului și rectului, iar rezultatele se regăsesc în tabelul de mai jos:

SNPs	Gena	pTPM	nTPM consens colon	nTPM consens rect
rs10411210	RHPN2	12,16	22,9	18,4
rs73376930	GREM1	11,67	34,9	25,9
rs12241008	VTI1A	4,3	6,2	7,2
rs4939827	SMAD7	20,45	13,7	13,1
rs10936599	MYNN	20,45	5,5	6,8

6.4. Discuții

În urma pandemiei COVID-19, programele de screening ale cancerului au fost reduse sau întrerupte, ceea ce a creat dificultăți pentru diagnosticarea cancerelor, inclusiv a cancerului colorectal [76]. Având în vedere acest lucru, este logic să fie necesară o abordare diferită care presupune testarea genetică a persoanelor cu risc ridicat după depistarea inițială a mutațiilor de reparare a mismatch-urilor prin evaluarea riscului utilizând calculatoarele de risc disponibile pentru persoanele neafectate [77,78].

În majoritatea cazurilor de cancer, impactul infecțiilor din sindromului respirator acut sever cu coronavirus (SARS-CoV-2) este deosebit. Ca urmare a condițiilor de imunosupresie

asociate bolii oncologice, majoritatea pacienților cu cancer sunt mai vulnerabili la infecțiile cu SARS-CoV-2, prezentând semne și simptome mai severe decât populația generală sau decât majoritatea pacienților [79,80].

Efectele COVID-19 asupra pacienților cu cancer au făcut obiectul mai multor studii publicate. Un studiu anterior a demonstrat că, deoarece tratamentele anticancer, cum ar fi chimioterapia și chirurgia, induc o stare de imunosupresie sistemică, persoanele cu cancer sunt mai susceptibile la infecții decât persoanele fără această boală [81,82].

Prin compararea rezultatelor GWAS din România pentru cancerul colorectal cu markerii publicați anterior asociați cu măsurarea simptomelor COVID-19, am reușit să identificăm mai mulți loci care pot fi utili în viitor pentru evaluarea tratamentului, prognosticului și rezultatelor.

O descoperire deosebit de interesantă este reprezentată de gena TANK1. Interferonii de tip I, care posedă caracteristici antivirale esențiale, cum ar fi capacitatea de a contracara SARS-CoV-2, au fost identificați anterior ca fiind generați în mare parte prin intermediul funcției de semnalizare a acestei gene [83]. Infecția asociată neoplasmelor maligne este una dintre cele mai îngrijorătoare consecințe pe termen lung care ar putea reprezenta o amenințare gravă la adresa sănătății publice în următorii ani. O serie de mecanisme esențiale cu rol în inițierea și evoluția cancerului sunt afectate de infecția cu SARS-CoV-2 [84].

Seturile de date de secvențiere ARN ale celor două boli au fost utilizate în studii anterioare pentru a identifica mai mult de 200 de gene comune exprimate diferențiat. Prin urmare, investigarea cauzei care stă la baza acestor două boli este esențială [85]. Susceptibilitatea la infecția cu SARS-CoV-2 poate fi crescută la pacienții cu cancer colorectal care supraexprimă gena TANK1 [86,87].

De asemenea, în diferite populații, polimorfismul genei TANK a fost asociat și cu efectele virusului hepatitei B, această genă fiind studiată anterior în legătură cu prognosticul diferitelor infecții și boli [88].

Gena HIGD1A este o altă genă care joacă un rol în suprimarea specifică a genelor mitocondriale de bază în timpul infecției cu SARS-CoV-2. În țesuturile pacienților infectați cu SARS-CoV-2, a existat o creștere a expresiei genelor precum C2orf69 și HIGD1A, care reglează OXPHOS, precum și transcripțiile mitocondriale MT-CO3, MT-ATP6 și MT-ND6. În plus, a existat o suprareglare a genelor care controlează apoptoza și metabolismul [89]. Gena HIGD1A a fost conservată de-a lungul evoluției și este exprimată pe scară largă într-o varietate de țesuturi. Aceasta este implicată în prevenirea apoptozei și ajută la supraviețuirea diferitelor tipuri de celule în medii hipoxice [90].

În plus, biomarkerii care pot ajuta la prognosticul afectării gustative și olfactive datorată complicațiilor COVID-19 au fost identificați prin analiză computațională. Studiile anterioare au identificat gene candidate care pot ajuta la screeningul pacienților cu COVID-19 și deficiențe olfactive și gustative pe baza unor tehnici sofisticate de învățare automată. CCDC13 a fost una dintre cele mai semnificative gene cu posibile interacțiuni între sistemul olfactiv și răspunsurile inflamatorii provocate de o infecție virală. Variantele genetice pentru această genă au fost identificate într-un studiu GWAS care s-a realizat utilizând date din România [91].

Este important să înțelegem că, în situații epidemiologice deosebite cum ar fi pandemia, reorganizarea și modificarea strategiilor privind metodele de screening pot fi benefice. COVID-19 a avut un impact semnificativ asupra screeningului cancerului colorectal, precum și asupra modului în care îl vom vedea în viitor.

6.5. Concluzii

Datele obținute de la 576 de pacienți din România cu cancer colorectal au evidențiat mai multe SNP-uri (localizate în special pe cromozomii 2 și 3) care corespundeau datelor publicate anterior (preluate din bazele de date GWAS Catalog și dbSNP).

Am comparat rezultatele GWAS realizat pe populația din România pentru cancer colorectal cu markerii cunoscuți în literatura de specialitate ca fiind asociați cu măsurarea simptomelor COVID-19. Această analiză a condus la descoperirea unor loci potențiali care ar putea fi utilizați în studii viitoare pentru evaluarea tratamentului, prognosticului și rezultatelor în viitor.

7. Concluzii și contribuții personale

7.1. Concluzii

Pe parcursul tezei de doctorat au fost redactate două articole de specialitate: „A genome-wide association study in a romanian lung cancer cohort identifies multiple loci associated with susceptibility to respiratory tract infections” și „A genome-wide association study in a romanian colorectal cancer cohort identifies genetics markers associated with susceptibility to SARS-COV-2 infections” care au fost publicate în reviste de specialitate.

La finalizarea tezei de doctorat am înființat o bază de date și o biobancă specială pentru cercetarea cancerului pulmonar și colorectal în populația României.

7.2. Contribuții personale

Am publicat două studii de tip GWAS care au investigat cancerul pulmonar și colorectal într-o populație din România, așa cum am menționat în capitolul "Lista cu lucrările științifice publicate".

Prin evaluarea profilului genetic asociat cancerului pulmonar și colorectal într-o populație din România, am identificat un set de markeri care prezintă valoare predictivă. Markerii identificați și caracteristicile acestora pentru cancerul pulmonar se răgăsesc în capitolul 5.3, iar pentru cancerul colorectal în capitolul 6.3.

Ca urmare a stabilirii frecvenței alelelor de risc pentru cancerul pulmonar în capitolele 5.3.1 până la 5.3.10 și pentru cancerul colorectal în capitolele 6.3.1 până la 6.3.5, se va putea realiza evaluarea riscului ereditar în familiile cu risc genetic.

Am realizat o bază de date și o biobancă specială pentru cercetarea cancerului pulmonar și colorectal în populația României.

Datele obținute pot să constituie baza elaborării unor programe naționale de screening genetic pentru cancerul pulmonar și colorectal.

Analiza realizată în cadrul proiectului ROMCAN a dus la o evaluare la nivelul întregului genom a unei cohorte din populația din România, aceasta reprezentând una dintre puținele studii de tip GWAS realizate la nivel național și care plasează țara noastră în comunitatea internațională de cercetare care utilizează acest tip de studii.

Bibliografie

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63.
2. Chen S, Cao Z, Prettner K, Kuhn M, Yang J, Jiao L, et al. Estimates and Projections of the Global Economic Cost of 29 Cancers in 204 Countries and Territories From 2020 to 2050. *JAMA Oncol.* 2023 Apr 1;9(4):465–72.
3. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2024 Jun 11]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
4. Cancer Today [Internet]. [cited 2024 Jun 11]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today/>
5. Zhang Y, Vaccarella S, Morgan E, Li M, Etxeberria J, Chokunonga E, et al. Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2023 Nov 1;24(11):1206–18.
6. Allemani C, Matsuda T, Carlo VD, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet.* 2018 Mar 17;391(10125):1023–75.
7. Soerjomataram I, Cabasag C, Bardot A, Fidler-Benaoudia MM, Miranda-Filho A, Ferlay J, et al. Cancer survival in Africa, central and south America, and Asia (SURVCAN-3): a population-based benchmarking study in 32 countries. *Lancet Oncol.* 2023 Jan 1;24(1):22–32.
8. Araghi M, Fidler-Benaoudia M, Arnold M, Rutherford M, Bardot A, Ferlay J, et al. International differences in lung cancer survival by sex, histological type and stage at diagnosis: an ICBP SURVMARK-2 Study. *Thorax.* 2022 Apr;77(4):378–90.
9. Lariscy JT, Hummer RA, Rogers RG. Lung cancer mortality among never-smokers in the United States: estimating smoking-attributable mortality with nationally representative data. *Ann Epidemiol.* 2020 May;45:5–11.
10. MacRosty CR, Rivera MP. Lung Cancer in Women: A Modern Epidemic. *Clin Chest Med.* 2020 Mar;41(1):53–65.

- 11.Ou JY, Fowler B, Ding Q, Kirchhoff AC, Pappas L, Boucher K, et al. A statewide investigation of geographic lung cancer incidence patterns and radon exposure in a low-smoking population. *BMC Cancer*. 2018 Jan 31;18(1):115.
- 12.Gaskin J, Coyle D, Whyte J, Krewksi D. Global Estimate of Lung Cancer Mortality Attributable to Residential Radon. *Environ Health Perspect*. 2018 May;126(5):057009.
- 13.Hamra GB, Guha N, Cohen A, Laden F, Raaschou-Nielsen O, Samet JM, et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2014 Sep;122(9):906–11.
- 14.Gharibvand L, Shavlik D, Ghamsary M, Beeson WL, Soret S, Knutsen R, et al. The Association between Ambient Fine Particulate Air Pollution and Lung Cancer Incidence: Results from the AHSMOG-2 Study. *Environ Health Perspect*. 2017 Mar;125(3):378–84.
- 15.Sembiring YE, Effendi WI, Dillon JJ, Soebroto H, Winarno DJS, Puruhito P, et al. Lung Cancer: A Literature Review. *J Respirasi*. 2023 Sep 30;9(3):246–51.
- 16.Spitz MR, Etzel CJ, Dong Q, Amos CI, Wei Q, Wu X, et al. An Expanded Risk Prediction Model for Lung Cancer. *Cancer Prev Res Phila Pa*. 2008 Sep;1(4):250–4.
- 17.Cassidy A, Myles JP, van Tongeren M, Page RD, Liloglou T, Duffy SW, et al. The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer. *Br J Cancer*. 2008 Jan 29;98(2):270–6.
- 18.Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer*. 2005 Oct 3;93(7):825–33.
- 19.Wang Y, McKay JD, Rafnar T, Wang Z, Timofeeva MN, Broderick P, et al. Rare variants of large effect in BRCA2 and CHEK2 affect risk of lung cancer. *Nat Genet*. 2014 Jul;46(7):736–41.
- 20.Wang J, Liu Q, Yuan S, Xie W, Liu Y, Xiang Y, et al. Genetic predisposition to lung cancer: comprehensive literature integration, meta-analysis, and multiple evidence assessment of candidate-gene association studies. *Sci Rep*. 2017 Aug 21;7(1):8371.
- 21.McKay JD, Hung RJ, Han Y, Zong X, Carreras-Torres R, Christiani DC, et al. Large-scale association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci

and heterogeneity in genetic susceptibility across histological subtypes. *Nat Genet.* 2017 Jul;49(7):1126–32.

22. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med.* 2020 Mar;41(1):1–24.

23. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):23–34.

24. Urgent, Coordinated Global Action on Lung Cancer [Internet]. World Economic Forum. [cited 2024 Jul 14]. Available from: <https://www.weforum.org/publications/urgent-coordinated-global-action-on-lung-cancer/>

25. Boutsikou E, Hardavella G, Fili E, Bakiri A, Gaitanakis S, Kote A, et al. The Role of Biomarkers in Lung Cancer Screening. *Cancers.* 2024 Jan;16(11):1980.

26. Carozzi FM, Bisanzi S, Carozzi L, Falaschi F, Lopes Pegna A, Mascalchi M, et al. Multimodal lung cancer screening using the ITALUNG biomarker panel and low dose computed tomography. Results of the ITALUNG biomarker study. *Int J Cancer.* 2017 Jul 1;141(1):94–101.

27. Sullivan FM, Mair FS, Anderson W, Armory P, Briggs A, Chew C, et al. Earlier diagnosis of lung cancer in a randomised trial of an autoantibody blood test followed by imaging. *Eur Respir J.* 2021 Jan;57(1):2000670.

28. Larose TL, Meheus F, Brennan P, Johansson M, Robbins HA. Assessment of Biomarker Testing for Lung Cancer Screening Eligibility. *JAMA Netw Open.* 2020 Mar 2;3(3):e200409.

29. Wang Y, Broderick P, Webb E, Wu X, Vijayakrishnan J, Matakidou A, et al. Common 5p15.33 and 6p21.33 variants influence lung cancer risk. *Nat Genet.* 2008 Dec;40(12):1407–9.

30. McKay JD, Hung RJ, Gaborieau V, Boffetta P, Chabrier A, Byrnes G, et al. Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33. *Nat Genet.* 2008 Dec;40(12):1404–6.

31. Landi MT, Chatterjee N, Yu K, Goldin LR, Goldstein AM, Rotunno M, et al. A genome-wide association study of lung cancer identifies a region of chromosome 5p15 associated with risk for adenocarcinoma. *Am J Hum Genet.* 2009 Nov;85(5):679–91.

32. Wang Y, Broderick P, Matakidou A, Vijayakrishnan J, Eisen T, Houlston RS. Variation in TP63 is associated with lung adenocarcinoma in the UK population. *Cancer*

Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2011 Jul;20(7):1453–62.

33.Hu Z, Wu C, Shi Y, Guo H, Zhao X, Yin Z, et al. A genome-wide association study identifies two new lung cancer susceptibility loci at 13q12.12 and 22q12.2 in Han Chinese. *Nat Genet.* 2011 Jul 3;43(8):792–6.

34.Dong J, Hu Z, Wu C, Guo H, Zhou B, Lv J, et al. Association analyses identify multiple new lung cancer susceptibility loci and their interactions with smoking in the Chinese population. *Nat Genet.* 2012 Jul 1;44(8):895–9.

35.Li Y, Sheu CC, Ye Y, de Andrade M, Wang L, Chang SC, et al. Genetic variants and risk of lung cancer in never smokers: a genome-wide association study. *Lancet Oncol.* 2010 Apr;11(4):321–30.

36.Lan Q, Hsiung CA, Matsuo K, Hong YC, Seow A, Wang Z, et al. Genome-wide association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci in never-smoking women in Asia. *Nat Genet.* 2012 Dec;44(12):1330–5.

37.Dai J, Lv J, Zhu M, Wang Y, Qin N, Ma H, et al. Identification of risk loci and a polygenic risk score for lung cancer: a large-scale prospective cohort study in Chinese populations. *Lancet Respir Med.* 2019 Oct;7(10):881–91.

38.Soares Costa AA, Veiga GL da, Alves B da CA, Gascón TM, Pereira EC, Azzalis LA, et al. Lung cancer biomarkers. A literature review. *J Bras Patol E Med Lab.* 2022 May 30;58:e4152022.

39.Marchetti A, Del Grammastro M, Felicioni L, Malatesta S, Filice G, Centi I, et al. Assessment of EGFR mutations in circulating tumor cell preparations from NSCLC patients by next generation sequencing: toward a real-time liquid biopsy for treatment. *PloS One.* 2014;9(8):e103883.

40.Sun M, Liu XH, Lu KH, Nie FQ, Xia R, Kong R, et al. EZH2-mediated epigenetic suppression of long noncoding RNA SPRY4-IT1 promote NSCLC cell proliferation and metastasis by affecting the epithelial–mesenchymal transition. *Cell Death Dis.* 2014 Jun;5(6):e1298.

41.BW S, CP W. World Cancer Report 2014 [Internet]. [cited 2024 Jul 16]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>

42.Fidler MM, Soerjomataram I, Bray F. A global view on cancer incidence and national levels of the human development index. *Int J Cancer.* 2016;139(11):2436–46.

43. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, et al. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology*. 2020 Jul 1;159(1):335-349.e15.
44. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017 Apr 1;66(4):683–91.
45. Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev*. 2007 Oct 15;21(20):2525–38.
46. Yang K, Kurihara N, Fan K, Newmark H, Rigas B, Bancroft L, et al. Dietary induction of colonic tumors in a mouse model of sporadic colon cancer. *Cancer Res*. 2008 Oct 1;68(19):7803–10.
47. Terzić J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(6):2101-2114.e5.
48. Chen LW, Egan L, Li ZW, Greten FR, Kagnoff MF, Karin M. The two faces of IKK and NF-kappaB inhibition: prevention of systemic inflammation but increased local injury following intestinal ischemia-reperfusion. *Nat Med*. 2003 May;9(5):575–81.
49. Hanada T, Kobayashi T, Chinen T, Saeki K, Takaki H, Koga K, et al. IFN γ -dependent, spontaneous development of colorectal carcinomas in SOCS1-deficient mice. *J Exp Med*. 2006 Jun 12;203(6):1391–7.
50. Feagins LA, Souza RF, Spechler SJ. Carcinogenesis in IBD: potential targets for the prevention of colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 May;6(5):297–305.
51. Lotfollahzadeh S, Kashyap S, Tsois A, Recio-Boiles A, Babiker HM. Rectal Cancer. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jul 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493202/>
52. Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(2):341–53.
53. Wu Z, Li Y, Zhang Y, Hu H, Wu T, Liu S, et al. Colorectal Cancer Screening Methods and Molecular Markers for Early Detection. *Technol Cancer Res Treat*. 2020 Dec 23;19:1533033820980426.
54. Doubeni CA, Corley DA, Quinn VP, Jensen CD, Zauber AG, Goodman M, et al. Effectiveness of screening colonoscopy in reducing the risk of death from right and left colon cancer: a large community-based study. *Gut*. 2018 Feb;67(2):291–8.

55. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(6):2044–58.
56. Chang J, Tian J, Yang Y, Zhong R, Li J, Zhai K, et al. A Rare Missense Variant in TCF7L2 Associates with Colorectal Cancer Risk by Interacting with a GWAS-Identified Regulatory Variant in the MYC Enhancer. *Cancer Res*. 2018 Sep 4;78(17):5164–72.
57. Song N, Shin A, Oh JH, Kim J. Effects of interactions between common genetic variants and alcohol consumption on colorectal cancer risk. *Oncotarget*. 2018 Jan 6;9(5):6391–401.
58. O’Connell J, Gurdasani D, Delaneau O, Pirastu N, Ulivi S, Cocca M, et al. A General Approach for Haplotype Phasing across the Full Spectrum of Relatedness. *PLoS Genet*. 2014 Apr 17;10(4):e1004234.
59. Iordache PD, Mates D, Gunnarsson B, Eggertsson HP, Sulem P, Guðmundsson J, et al. Profile of common prostate cancer risk variants in an unscreened Romanian population. *J Cell Mol Med*. 2018 Mar;22(3):1574–82.
60. Delaneau O, Howie B, Cox AJ, Zagury JF, Marchini J. Haplotype Estimation Using Sequencing Reads. *Am J Hum Genet*. 2013 Oct 3;93(4):687–96.
61. 1000 Genomes Project Consortium, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015 Oct 1;526(7571):68–74.
62. Howie BN, Donnelly P, Marchini J. A flexible and accurate genotype imputation method for the next generation of genome-wide association studies. *PLoS Genet*. 2009 Jun;5(6):e1000529.
63. Marchini J, Howie B. Genotype imputation for genome-wide association studies. *Nat Rev Genet*. 2010 Jul;11(7):499–511.
64. Welter D, MacArthur J, Morales J, Burdett T, Hall P, Junkins H, et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. *Nucleic Acids Res*. 2014 Jan;42(Database issue):D1001-1006.
65. Akinosoglou KS, Karkoulas K, Marangos M. Infectious complications in patients with lung cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Jan;17(1):8–18.
66. Tissue expression of CRP - Summary - The Human Protein Atlas [Internet]. [cited 2024 Jul 6]. Available from: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000132693-CRP/tissue>

67. Wang T, Liu X, Tian Q, Liang T, Chang P. Reduced SPOCK1 expression inhibits non-small cell lung cancer cell proliferation and migration through Wnt/ β -catenin signaling. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Feb;22(3):637–44.
68. Pond KW, Doubrovinski K, Thorne CA. Wnt/ β -catenin Signaling in Tissue Self-Organization. *Genes*. 2020 Aug 14;11(8):939.
69. Liu J, Xiao Q, Xiao J, Niu C, Li Y, Zhang X, et al. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Jan 3;7(1):3.
70. Miao L, Wang Y, Xia H, Yao C, Cai H, Song Y. SPOCK1 is a novel transforming growth factor- β target gene that regulates lung cancer cell epithelial-mesenchymal transition. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Nov 1;440(4):792–7.
71. Chen Q, Yao YT, Xu H, Chen YB, Gu M, Cai ZK, et al. SPOCK1 promotes tumor growth and metastasis in human prostate cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:2311–21.
72. Callari M, Sola M, Magrin C, Rinaldi A, Bolis M, Paganetti P, et al. Cancer-specific association between Tau (MAPT) and cellular pathways, clinical outcome, and drug response. *Sci Data*. 2023 Sep 20;10(1):637.
73. Deng Y, Zhang X, Li D, Xu H. Pan-cancer analysis of the oncogenic effect of SorCS1 in human tumors and its correlation with LRP2 protein [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 11]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-2186632/v1>
74. Ragland MF, Benway CJ, Lutz SM, Bowler RP, Hecker J, Hokanson JE, et al. Genetic Advances in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Insights from COPD Gene. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Sep 15;200(6):677–90.
75. Alexander DH, Novembre J, Lange K. Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals. *Genome Res*. 2009 Sep;19(9):1655–64.
76. Mazidimoradi A, Hadavandsiri F, Momenimovahed Z, Salehiniya H. Impact of the COVID-19 Pandemic on Colorectal Cancer Diagnosis and Treatment: a Systematic Review. *J Gastrointest Cancer*. 2023 Mar;54(1):171–87.
77. Chen S, Wang W, Lee S, Nafa K, Lee J, Romans K, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA*. 2006 Sep 27;296(12):1479–87.
78. Balmaña J, Stockwell DH, Steyerberg EW, Stoffel EM, Deffenbaugh AM, Reid JE, et al. Prediction of MLH1 and MSH2 mutations in Lynch syndrome. *JAMA*. 2006 Sep 27;296(12):1469–78.

- 79.Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ*. 2021 Mar 9;372:n579.
- 80.Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782–93.
- 81.Al-Quteimat OM, Amer AM. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Patients. *Am J Clin Oncol*. 2020 Jun;43(6):452–5.
- 82.Naimi A, Yashmi I, Jebeleh R, Imani Mofrad M, Azimian Abhar S, Jannesar Y, et al. Comorbidities and mortality rate in COVID-19 patients with hematological malignancies: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal*. 2022 Apr 6;36(5):e24387.
- 83.Ullah TR, Johansen MD, Balka KR, Ambrose RL, Gearing LJ, Roest J, et al. Pharmacological inhibition of TBK1/IKK ϵ blunts immunopathology in a murine model of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2023 Sep 18;14(1):5666.
- 84.Jahankhani K, Ahangari F, Adcock IM, Mortaz E. Possible cancer-causing capacity of COVID-19: Is SARS-CoV-2 an oncogenic agent? *Biochimie*. 2023 Oct;213:130–8.
- 85.Song Y, Huang T, Pan H, Du A, Wu T, Lan J, et al. The influence of COVID-19 on colorectal cancer was investigated using bioinformatics and systems biology techniques. *Front Med*. 2023;10:1169562.
- 86.Howell R, Clarke MA, Reuschl AK, Chen T, Abbott-Imboden S, Singer M, et al. Executable network of SARS-CoV-2-host interaction predicts drug combination treatments. *NPJ Digit Med*. 2022 Feb 1;5(1):18.
- 87.Jahanafrooz Z, Chen Z, Bao J, Li H, Lipworth L, Guo X. An overview of human proteins and genes involved in SARS-CoV-2 infection. *Gene*. 2022 Jan 15;808:145963.
- 88.Real CI, Lu M, Liu J, Huang X, Tripler M, Hossbach M, et al. Hepatitis B virus genome replication triggers toll-like receptor 3-dependent interferon responses in the absence of hepatitis B surface antigen. *Sci Rep*. 2016 Apr 28;6:24865.
- 89.Guarnieri JW, Dybas JM, Fazelinia H, Kim MS, Frere J, Zhang Y, et al. TARGETED DOWN REGULATION OF CORE MITOCHONDRIAL GENES

DURING SARS-COV-2 INFECTION. *BioRxiv Prepr Serv Biol.* 2022 Feb 22;2022.02.19.481089.

90.Zhu JY, Chen M, Mu WJ, Luo HY, Guo L. The functional role of *Higd1a* in mitochondrial homeostasis and in multiple disease processes. *Genes Dis.* 2022 Apr 22;10(5):1833–45.

91.Ren J, Zhang Y, Guo W, Feng K, Yuan Y, Huang T, et al. Identification of Genes Associated with the Impairment of Olfactory and Gustatory Functions in COVID-19 via Machine-Learning Methods. *Life Basel Switz.* 2023 Mar 15;13(3):798.

Lista cu lucrările științifice publicate

1. **Matei A**, Iordache P D, Mates D, Rascu S, Radavoi D, Ursu R, et al. A genome-wide association study in a romanian lung cancer cohort identifies multiple loci associated with susceptibility to respiratory tract infections. Romanian archives of microbiology and immunology, Volume 82, Issue 3, 187-195, 2023. (Capitolul 5, paginile 34-84)
Indexată în: EBSCOhost Academic Search, ProQuest, Index Copernicus, CABBELS Scholarly Analytics, CABI, Google Scholar and CAS databases.
Factor de impact: 0,242
Link publicație: <https://roami.ro/index.php/volume-82-issue-3-july-september-2023/>

2. **Matei A**, Iordache P D, Mates D, Rascu S, Radavoi D, Ursu R, et al. A genome-wide association study in a romanian colorectal cancer cohort identifies genetic markers associated with susceptibility to SARS-COV-2 infections. Romanian archives of microbiology and immunology, Volume 82, Issue 4, 251-257, 2023. (Capitolul 6, paginile 85-118)
Indexată în: EBSCOhost Academic Search, ProQuest, Index Copernicus, CABBELS Scholarly Analytics, CABI, Google Scholar and CAS databases.
Factor de impact: 0,242
Link publicație: <https://roami.ro/index.php/volume-82-issue-4-october-november-2023/>