

2018 European Phoniatics Hearing EUHA Award

**Der SNP rs316019 im Gen des
organischen Kationentransporters 2
schützt vor Cisplatin-induzierter
Ototoxizität**

Verfasserin: Claudia Lanvers-Kaminsky, Münster

EUHA

Europäische Union der
Hörakustiker e.V.

Herausgeber: Europäische Union der Hörakustiker e. V.
Neubrunnenstraße 3, 55116 Mainz, Deutschland
Tel. +49 (0)6131 28 30-0
Fax +49 (0)6131 28 30-30
E-Mail: info@euha.org
Internet: www.euha.org

Alle hier vorhandenen Dateien, Texte und Grafiken sind urheberrechtlich geschützt. Eine Verwertung über den eigenen privaten Bereich hinaus ist grundsätzlich genehmigungspflichtig.

© EUHA 2019

Zusammenfassung

Die irreversible Schädigung des Innenohrs gehört zu den dosislimitierenden Nebenwirkungen des Zytostatikums Cisplatin. Trotz aller Bemühungen, das Risiko für eine Cisplatin-induzierte Ototoxizität zu reduzieren, sind immer noch zu viele Krebspatienten nach einer erfolgreichen Chemotherapie mit Cisplatin auf ein Hörgerät angewiesen. Neben klinischen und therapieassoziierten Faktoren können Einzelnukleotid-Polymorphismen (engl. *single nucleotide polymorphism* (SNP)) im menschlichen Genom das individuelle Risiko eines Patienten, durch die Behandlung mit Cisplatin eine Hörstörung zu entwickeln, beeinflussen. Die Beobachtung, dass neben der Niere speziell das Innenohr von den toxischen Eigenschaften des Cisplatins betroffen ist, legt die Vermutung nahe, dass spezielle Transportproteine für eine Anreicherung in den betroffenen Organen sorgen. Sowohl für den organischen Kationentransporter 2 (hOCT2, SLC22A2) als auch den Kupfertransporter 1 (CTR1, SLC31A1) konnte eine Beteiligung am Cisplatin-Transport nachgewiesen werden. Beide Transporter werden offenbar auch im Innenohr exprimiert.

Vor diesem Hintergrund haben wir untersucht, ob SNPs in den Genen, die für SLC22A2 und SLC31A1 kodieren, mit dem Auftreten einer Cisplatin-induzierten Ototoxizität assoziiert sind. Initial wurden 64 Kinder mit und ohne Ototoxizität nach Cisplatin Behandlung auf 11 SNPs im SLC22A2-Gen und den SNP rs10981694 im SLC31A1-Gen untersucht. Signifikante Assoziationen wurden an einer Kohorte von 66 Erwachsenen überprüft.

Der SNP rs316019 im SLC22A2-Gen, welcher durch den Basenaustausch G gegen T charakterisiert ist und zu einem Austausch der Aminosäure Serin gegen Alanin in Position 270 des SLC22A2-Transporters führt, wurde signifikant häufiger bei den Kindern gefunden, die durch die Behandlung mit Cisplatin keine Hörstörung erfahren hatten ($p=0.022$, exakter Fisher-Test). Dies traf auch auf die internistischen Patienten zu ($p = 0.048$; exakter Fisher-Test). Dieser Zusammenhang konnte durch multiple logistische Regressionsanalyse, in welcher neben dem SNP rs316019 auch das Alter als signifikante Einflussgröße für eine Cisplatin-induzierte Ototoxizität identifiziert werden konnte (rs316019: OR (G/T vs. G/G)= 0.12, $p = 0.009$; Alter: OR (pro Jahr): 0.84, $p = 0.02$), bestätigt werden.

Mit diesen Untersuchungen konnte der Polymorphismus rs316019 als potenzieller pharmakogenetischer Marker mit einem reduzierten Risiko für eine Cisplatin-induzierte Ototoxizität assoziiert werden. Des Weiteren unterstreichen die Untersuchungen die Bedeutung des organischen Kationentransporters 2 für die organspezifischen Nebenwirkungen des Cisplatin.