

# Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment in Pharmacogenetics

## Pharmacogenetics at Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Review

Fatma Burcu BELEN,<sup>a</sup>  
Ülker KOÇAK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Hematolojisi BD,  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 28.06.2011  
Kabul Tarihi/Accepted: 27.03.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Fatma Burcu BELEN  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Hematolojisi BD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
draida@yahoo.com

**ÖZET** Çocukluk çağı lösemi tedavisindeki gelişmeler, hastalığı ölümcül bir tanı olmaktan çıkarıp, %80'i geçen oranlarda kür sağlanabilen bir durum haline gelmesini sağlamıştır. İnsan genomunun keşfiyle tüm hastalara standart tedavi uygulamak yerine bireyin tedaviye yanıtını etkileyen genetik faktörleri inceleyerek tedavinin kişiselleştirilmesi, bu şekilde ilaçların etkinlik ve güvenilirliğinin sağlanması tedavinin daha uygun yönlendirilmesi hedeflenmiştir. Farmakogenetik, bireyler arasında ilaca yanıtı belirleyen genetik faktörleri inceler. Farmakogenetik ise; tedaviyi kişiselleştirmek, etkinlik ve güvenilirliği artırarak toksisiteyi azaltmak için yapılan, yeni ilaçların geliştirilmesi ve uygulamasında önem taşıyan bir bilimdir. Bireylerin enzim fenotipleri ilaçlara karşı davranışlarını, ilaç metabolize etme yetilerini belirler. Standart dozlar toplumun çoğunda iyi sonuç vermekle beraber, genetik polimorfizmi olan bireyler ilaçları yavaş/az veya hızlı/çok metabolize ederek hastalığın yetersiz tedavi edilmesine bağlı nükslere; ilacın metabolize edilememesine bağlı ise toksisiteye yatkınlık oluşturabilirler. Bu etkileri oluşturan polimorfizmlerin en sık görülen genetik sekans varyasyonları tekli nükleotid polimorfizm (TNP)'leridir. Şu ana dek belirlenen 12 milyon TNP'nin ancak 60000 kadarı genlerin kod bölgelerinde bulunmakta ve 30000 kadarı ise kodlanan proteinlerde fonksiyon değişikliği yapmaktadır. Kanser ilaçlarının metabolizması ile ilgili karmaşık protein sisteminin polimorfizmleri, bir taraftan tedavinin etkinliğini diğer taraftan toksik yan etkilere yatkınlığı belirlemektedir. Bugün çalışmalarda tiopürin s-metil transferaz (TPMT) polimorfizminin etkileri dışındaki diğer polimorfizmlerin tedavi sonuçlarına etkileri netleşmemiştir. Ancak bu alanda artacak çalışmalarla, hastanın ilaçtan en az toksisiteye maruz kalarak, en iyi faydayı sağlaması mümkün olabilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Lösemi; farmakogenetik; çok biçimlilik, genetik; pediatri

**ABSTRACT** Cure rate in pediatric leukemia has increased up to 80% with the recent development at the treatment strategies. After the discovery of the human genome and initiation of pharmacogenetic studies; the individualisation of chemotherapy with determination of genetic factors affecting the treatment response has led to better arrangement of treatment with increased efficacy and safety. Pharmacogenetics investigates individual genetic factors which affect the response to drugs. On the other hand, pharmacogenomics is the science of development and administration of new drugs to individualise the therapy, increase efficacy and safety and decrease toxicity. Enzyme phenotypes of individuals determine the effects of drugs and ability of patient to metabolise them. Standard doses of drugs are usually sufficient for appropriate treatment. However they may cause relapses in fast metabolisers due to undertreatment whereas they may cause increased tendency to toxicity at slow metabolisers. Most of these polymorphisms are due to single nucleotide polymorphisms (SNP). Up to now 12 million SNPs are detected, 60000 of them are found at gene encoding regions and half of them cause changes at protein functions. Individual polymorphisms affecting drug response in leukemia treatment both determines efficacy of treatment and tendency to toxicity. Up to now, polymorphisms of enzymes affecting drug responses other than thiopurine s-methyl transferase (TPMT) are not fully understood. Increasing number of studies at this field will lead to better manipulation of leukemia therapy with more efficacy and less toxicity.

**Key Words:** Leukemia; pharmacogenetics; polymorphism, genetic; pediatrics

**C**ocukluk çağı lösemi tedavisindeki gelişmeler, hastalığı ölümcül bir tanı olmaktan çıkarıp, %80'i geçen oranlarda kür sağlanabilen bir durum haline gelmesini sağlamıştır. Ancak yüksek kür oranlarına rağmen nüksler çocukluk çağı lösemilerinde büyük bir sorun olmaya devam etmektedir. İnsan genomunun keşfiyle tüm hastalara standart tedavi uygulamak yerine bireyin tedaviye yanıtını etkileyen genetik faktörleri inceleyerek tedavinin kişiselleştirilmesi, bu şekilde ilaçların etkinlik ve güvenliğinin sağlanarak tedavinin daha uygun yönlendirilmesi hedeflenmiştir.<sup>1,2</sup>

Farmakogenetik, bireyler arasında ilaca cevabı belirleyen genetik faktörleri inceler. Farmakogenomik ise; tedaviyi kişiselleştirmek, etkinlik ve güvenilirliği artırarak toksisiteyi azaltmak için yapılan, yeni ilaçların geliştirilmesi ve uygulamasında önem taşıyan bir bilimdir.

Bireylerin enzim fenotipleri ilaçlara karşı davranışlarını, ilaç metabolize etme yetilerini belirler. Standart dozlar toplumun çoğunda iyi sonuç vermekle beraber, genetik polimorfizm olan bireyler ilaçları yavaş/az veya hızlı/çok metabolize ederek hastalığın yetersiz tedavi edilmesine bağlı nükslere; ilacın metabolize edilememesine bağlı ise toksisiteye yatkınlık oluşturabilirler.<sup>3</sup>

Polimorfizmlerin yol açtığı farklı ilaç yanıtları terapötik etkili olan doz ile toksik doz arasında ince bir hat oluşturabilir. Pediyatrik lösemi tedavisi farmakogenomik alandaki gelişmelerle yakından ilgilidir.

## FARMAKOGENOMİK

Lösemi ilaçlarının etkileri ilacın farmakogenetiğini (ilaç metabolizması ve dağılımı) ve farmakodinamiğini (ilaç etkinliği ve toksisitesi) belirleyen pek çok genin ortak etkileşimi sonucu oluşmaktadır. Farmakogenetik ilaç metabolize edici enzimleri, ilaçların hedeflerini, taşıyıcı proteinleri ve tüm bunlardaki genetik değişikliklerin kişisel tedaviye olan etkisini incelemektedir. Bu potansiyel genetik belirteçler hastaları, tedavi yanıtına göre alt gruplara ayırmada ve hedefe yönelik ilaç geliştirmede kullanılabilir.<sup>4,5</sup>

## TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZMİ

En sık görülen genetik sekans varyasyonları tekli nükleotid polimorfizm (TNP)'leridir. İnsan geno-

mundaki varyasyonların %90'ını oluştururlar ve her 100-300 baz çiftinde bir görülürler. Toplumun %1'inde TNP bulunur. Şu ana dek minör alel sıklığı > %5 olan 7 milyon TNP saptanmıştır.<sup>5</sup> Şu ana dek belirlenen 12 milyon TNP'nin ancak 60000 kadarı genlerin kod bölgelerinde bulunmakta ve 30000 kadarı ise kodlanan proteinlerde fonksiyon değişikliği yapmaktadır.<sup>5</sup> Bu genetik varyasyonların saptanması sırasında gen ekspresyon profillemesi (GEP) kullanılmaktadır. Gen transkriptleri (mRNA'lar) onlara karşılık gelen DNA fragmanlarının gömülü olduğu çip yüzeye bağlanır ve bağlanan hedef mRNA'lar florasan ile işaretlenerek ışımaya miktarları lazer tarayıcı ile ölçülür.<sup>6</sup> Lösemide GEP kullanımı ile;

- Spesifik gen ekspresyon paternlerine göre lösemi alt tipleri ayrılabilir (Sınıflandırma).
- Patogenez ve bilinmeyen mutasyonlar saptanabilir (Grup keşfi)
- Nüksler öngörülebilir.
- Tedaviye yanıt değerlendirilebilir.

## LÖSEMİ TEDAVİSİNİ ETKİLEYEN GENETİK POLİMORFİZMLER

İlaç metabolize edici enzimler vücutta 2 tip reaksiyonda rol alır:

- 1) Faz 1 reaksiyonlar: İlaç molekülü yüzeyindeki fonksiyonel grupların modifikasyonu.
- 2) Faz 2 reaksiyonlar: İlaçların endojen moleküllerle konjugasyonu ve ekskresyonu.

Sitokrom P450 enzimleri faz 1 reaksiyonlara örnek oluştururken, önemli faz 2 enzimlerinden bazıları: glutatyon s-metil transferaz (GST), tiopürin s-metil transferaz (TPMT) ve üridildifosfolglukuronoziltransferaz (UGT)'dir.

## ANTİLÖSEMİK İLAÇLAR VE İLAÇ POLİMORFİZMLERİ

### A- TIOPÜRİNLER

#### 1. TPMT

Tiopürin ilaçlar olan merkaptopürin (6-MP) ve tioguanin (TG) çocukluk çağı lösemi tedavisinde anahtar rolü oynayan pürin analoglarıdır. Hücre

içine alındıktan sonra, kemoterapötik etkiden (sitotoksitesite) asıl sorumlu olan tioguanin nükleotidlerine (TGN) çevirilirler. TPMT, tiopürinlerin, s-metilasyon ile hematopoetik dokularda inaktivasyonunu sağlayan enzimdir.<sup>7</sup> TPMT geninde 23 farklı polimorfizm saptanmıştır. Bunların bir kısmında enzim aktivitesi düşüktür. Toplumda bireylerin %89-94'ünde enzim aktivitesi yüksek (yabancı TPMT homozigotları), %6-11'inde aktivite orta düzeyde (TPMT düşük tip için heterozigot), %0,33'ünde aktivite çok düşük/yok (TPMT düşük tipler için homozigot/birleşik heterozigot) şeklindedir.<sup>7</sup> Bunlardan 3 tanesinin (TPMT\*3A, TPMT\*3C, TPMT\*2) düşük ve orta dereceli TPMT aktivitesinin %95'inden sorumlu olduğu bildirilmektedir.<sup>8,9</sup> Polimorfik varyantların sıklıkları ırksal ve coğrafi farklılık gösterir. Beyaz ırk ve Latin Amerika toplumunda TPMT\*3A en sık mutant alel iken TPMT\*3C Afrika-Amerikalı, Çinli ve Mısırlılarda en sık mutant aleldir.<sup>10,11</sup> Singapur'da sağlıklı yendiöğannlarda kordon kanından TPMT polimorfizminin belirlendiği bir çalışmada Çinli, Malezyalı ve Hintli etnik gruplar karşılaştırılmış ve TPMT\*3C polimorfizminin alel frekansı bu gruplarda sırasıyla %3, %2,3 ve %0,5 saptanmıştır. TPMT\*3A Hintlilerde sadece %5 oranında bulunmuştur.<sup>12</sup> Ülkemizde, pediatrik lösemi olgularında TPMT polimorfizmlerinin incelendiği iki çalışma mevcuttur. İlk çalışmada, pediatrik akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı almış 106 olguda TPMT\*3A ve TPMT\*3C her ikisi için de %0,9 alel frekansı saptanan polimorfizmler olmuştur. TPMT\*3C alel frekansı Asya ve Avrupa toplumlarıyla benzerlik gösterirken, TPMT\*3A alel frekansı bu toplumlara göre anlamlı düşük bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).<sup>13</sup> Bir diğer çalışmada 58 pediatrik ALL olgusunda TPMT\*3A alel frekansı %3,6 TPMT\*3C alel frekansı ise %0,9 saptanmıştır, bu dağılım Avrupa toplumlarındaki dağılıma benzer bulunmuştur.<sup>14</sup> TPMT eksikliği olan olgularda epipodofilotoksin ilişkili akut miyeloid lösemi ve radyoterapi ilişkili beyin tümörü riski de artmıştır.<sup>8</sup> Varyant TPMT'li hastalarda eritrosit içi TGN düzeyi artışı kemik iliği toksisitesi ile doğru orantılıdır. Düşük TGN düzeyi ise relaps riskini arttırır. TPMT homozigot mutant/birleşik heterozigot olup enzim düzeyi çok

düşük hastalarda standart MP dozunun %6-10'u ile aşırı kemik iliği toksisitesi olmadan yeterli antitümör aktivite sağlanmaktadır.<sup>7,9</sup>

## 2. İnozin Trifosfatpirofosforilaz

Trifosfatpirofosforilaz (İTPA), tiopürin metabolizmasında yer alan bir ara ürün olan inozintrifosfat (İTP)'i inozinmonofosfat (İMP)'a çeviren bir enzimdir. İTP, DNA/RNA'yla birleşerek sitotoksitesiteye yol açan bir ara metabolittir. İTPA enzimini kodlayan genin ekzon 2 bölgesinde TNP polimorfizmi bulunan bireyler İTPA açısından heterozigot olup, homozigot (TNP negatif) bireylerin %25'i kadar İTPA aktivitesine sahiptirler. Beyaz ırkta İTPA rs1127354 alel frekansı %5-7 olarak bildirilmiştir.<sup>15</sup> İTPA polimorfizmi olan hastalarda İTP miktarında artış ve ciddi febril nötropeni riski bildirilmiştir.<sup>16</sup> TPMT polimorfizmlerine göre kemo-terapi dozları ayarlandıktan sonra, TGN düzeyleri incelendiğinde klinik önemi ortaya konan ek genetik polimorfizmlerden biri İTPA' dır.<sup>17,18</sup>

## 3. Çoklu İlaç Direnç Proteini

Merkaptopürin farmakolojisinde etkili olan bir diğer faktör, taşıyıcı proteinlerdir. Çoklu ilaç direnç proteini-4 [multidrug resistans protein 4 (MRP4)]/ ABCC4 nükleosid taşınmasında rol alan bir taşıyıcı proteindir. Tiopürinlerin hücre dışına atılmasında rol alır. MRP4-/- genetik yapıdaki farelerle yapılan bir çalışmada miyelopoetik hücrelerde TGN birikimi ile doz bağımlı tiopürin toksisitesi görülmüş ve Japon toplumunda %18'den fazla alel frekansı olan MRP4 rs3765534 TNP bu çalışmada saptanmıştır.<sup>19</sup> 275 pediatrik ALL olgusunun incelendiği bir çalışmada, 2 TNP'nin olaysız sağkalım, metotreksat (MTX) plazma düzeyleri ve trombositopeni derecesi üzerine etkili olduğu bulunmuştur, ancak TGN metabolit ölçümü yapılmamış olduğundan, MRP4 polimorfizmlerinin klinik etkilerinin merkaptopürin farmakokinetiğine etkisinden dolayı olduğu düşünülmüştür.<sup>20</sup>

## 4. Solüt Nükleosid Taşıyıcı Ailesi 29-Element 1

Tiopürin metabolizmasında rol alan bir başka nükleosid taşıyıcı solüt nükleosid taşıyıcı ailesi 29-Element 1 (SLC29A1)'dir. SLC29A1 tiopürinlerin hücre içine alınımından sorumludur. ALL hücrele-

rinde, SLC29A1 inhibisyonu ile TGN düzeylerinde %45 azalma saptanmıştır. Bu bulgu, tedavi sonrası artmış TGN konsantrasyonu içeren ALL hücrelerine sahip olgular saptanan çalışmalar ile uyumludur.<sup>21</sup>

## B- METOTREKSAT

Bir antifolat ajan olan MTX, tüm çocukluk çağı ALL protokollerinde ana tedavilerden biridir. Optimal tedavi dozu halen saptanmamış olsa da, yüksek doz MTX konsolidasyon tedavisi, oral düşük doz MTX ise idame tedavisi olarak kullanılmaktadır. Folat metabolizmasında görevli enzimler ve bunları kodlayan genlerdeki çeşitli polimorfizmler MTX etkilerinde azalmaya neden olurlar. MTX'in ALL hücrelerine alımı indirgenmiş folat taşıyıcı (RFC) ile sağlanır. MTX'in hücre dışına atılımı ATP bağlayıcı taşıyıcı protein (ABC) ile olur.<sup>22,23</sup> MTX hücre içine girdikten sonra hızlı şekilde MTX poliglutam (MTXPG) formlarına dönüştürülür.<sup>24</sup> MTXPG formları MTX'in esas etkisinden sorumludur. ALL hücrelerinin MTXPG'leri oluşturma ve biriktirme kapasitesi çocukluk çağı ALL tedavi yanıtını ve prognozu etkiler.<sup>25</sup> Farklı polimorfizmlerin akut lösemiye yakınlığa etkisini araştıran bir pediatrik çalışmada, RFC 80/AA ve RFC80/GA polimorfizmlerin ALL'ye yakınlığı arttırdığı gösterilmiştir.<sup>26</sup> Ancak, genetik polimorfizmlerin çocukluk çağı lösemisinde hepatotoksisteye etkisi araştırıldığında araştırılan aday polimorfizmlerden RFC1/80A'nın alel frekansının hepatotoksiste gelişen hastalarda farklı olmadığı görülmüştür.<sup>27</sup>

### 1. Metilentetrahidrofolat Redüktaz

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR); 5,10 metilentetrahidrofolattan 5-metiltetrahidrofolat oluşumunu katalize eder. 5-metiltetrahidrofolat homosistein-metionin dönüşümü sırasında metil vericisi olarak çalışır. MTX bu basamağı inhibe eder. MTHFR'nin azalmış aktivitesinin görüldüğü 2 polimorfizm C667T ve A1298C'dir. C667T homozigot genotip %10-12 oranda görülür, bu kişilerde enzim aktivitesi normalin %30'u kadardır. C667T heterozigot genotip ise toplumun %40'ında bulunur, enzim aktivitesi normalin %60'ı kadardır. Pediatrik ALL'li 520 olgunun incelendiği bir çalış-

mada, MTHFR C667T varyant aleli taşıyan olgularda nüks riskinin arttığı saptanmıştır.<sup>28</sup> A1298C polimorfizmlerinde yine düşük MTHFR düzeyi mevcuttur. Kantar ve ark.nın MTHFR gen polimorfizmlerinin MTX infüzyonu sonrası serum ilaç düzeyleri ve ilaca bağlı toksisteye etkisini araştırdıkları bir çalışmada C667T (CC,TT) polimorfizmi olan olguların MTX infüzyonu sonrası 24. saatte belirgin yüksek MTX düzeyleri olduğu ancak bu polimorfizmin toksisteye yakınlığı arttırmadığı; A1298C (AC, CC) polimorfizimli olguların 48. saatte belirgin yüksek MTX düzeyleri olduğu ve evre IV/V anemi, trombositopeni ve febril nötropeniye yakın oldukları saptanmıştır.<sup>29</sup> Balta ve ark.nın 144 ALL ve 33 akut nonlenofblastik lösemi (ANLL) olgusunda yaptığı bir çalışmada ALL'li olguların %7,7'si kontrol grubunun ise %4,3'ü MTHFR C677T genotipi için homozigot saptanmıştır, ancak iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (OR:1,74; %95 GA=0,66-4,56). Homozigot MTHFR C677T frekansı B hücreli ALL'de %10, non-B hücreli ALL'de %5, kontrol grubunda %4,3 saptanmıştır (OR: 2,32 %95 GA=0,66-4,56).<sup>30</sup>

### 2. Timidilat Sentetaz

Timidilat sentetaz (TMS) deoksiüridilatı deoksitimidilata çevirir, deoksitimidilat ise DNA sentezi için önemlidir. TMS'nin MTXPG tarafından inhibisyonu ile DNA hasarı ve hücre ölümü gerçekleşir. TMS geninde enzimin normal tip alelinde promotör bölgede 2 kopya bulunurken, bir polimorfizmde 3 kopya bulunmakta, bu da yüksek protein aktivitesine neden olmaktadır. Dana Farber Kanser Enstitüsü protokollerinde tedavi alan 205 ALL'li olguda yapılan bir çalışmada 3 kopya taşıyan hastaların nüks riskinin arttığı saptanmıştır.<sup>31</sup> ALL- (Berlin-Frankfurt-Munster) BFM 86 ve 90 protokolü ile tedavi edilen 80 çocukta ise, TMS 3R/3R varyantlarının tedavi yanıtına etkisi araştırılmış, ancak olguların sonuçları ile genotip arasında ilişki bulunmamıştır.<sup>32</sup> İki yayın arasındaki farklı bulgular her iki grubun kullandığı MTX dozlarının farklı oluşuna bağlı olabilir.

### 3. Dihidrofolat Redüktaz

Dihidrofolat redüktaz (DHFR), dihidrofolattan tetrahidrofolat oluşumunu katalize eden enzim-



dir. MTX, bu enzimi inhibe eder. Hücre içi tetrahidrofolatların azalmasıyla sitotoksik etki oluşur. DHFR geninde saptanan DHFR 829T>C polimorfizmi için homozigot veya heterozigot olan olgularda DHFR proteini yabancı genotipi olan olgulara göre 2-11 kat yüksek bulunur. Artmış DHFR proteini MTX direncine neden olur.<sup>33</sup> Başka bir çalışmada artmış DHFR ekspresyonuyla olaysız sağkalımda (EFS) azalma arasında ilişki bulunmuştur.<sup>34</sup>

### C- GLUKOKORTİKOIDLER

Glukokortikoid (GC)'ler, hücre döngüsünü G1 fazında durdurur ve ALL hücrelerinin apoptozuna neden olur.<sup>35</sup> GC'ye erken tedavi yanıtı, ALL'de uzun dönem sağkalım açısından prognostik önem taşır. GC'ler hücre içine pasif difüzyon ile girer ve intraselüler GC reseptörüne bağlanır. Bağlanma ile inaktif halde intraselüler olarak duran reseptör nükleusa transloke olur ve burada gen ekspresyonunda değişikliklere neden olur.<sup>36</sup> Prednizolon rezistan ALL hücrelerinin farklı gen ekspresyon profili içerdiği saptanmıştır.<sup>37,38</sup> Kromatin yapısı transkripsiyonel elemanların girişini engelleyerek gen transkripsiyonunu önler. Transkripsiyonun başlaması için kromatin yapısında dinamik değişiklikler gereklidir. SWI/SNF (switch-sucrase non-fermantable) nükleozom kompleksi kromatinde bu dinamik değişikliği sağlayan ve nükleozomal DNA'yı transkripsiyona açık hale getiren bir komplekstir.<sup>38</sup> ALL hücrelerinde yapılan çalışmalarda, SWI/SNF kompleksinin bazı elemanlarının azalmış ekspresyonu ile GC direnci arasında ilişki bulunmuştur.<sup>38</sup>

### D- ASPARAJİNAZ

Normal hücrelerden farklı olarak lösemi hücreleri asparajinaz sentetaz (AS) enzimi içermediğinden non-esansiyel bir aminoasit olan asparajini sentezleyemezler. Lösemi hücrelerinde AS enzim aktivitesi düşük olduğundan ALL hücreleri dolaşan asparajine ihtiyaç duymaktadır. L-asparajinin aspartik asit ve amonyağa çevrimi ile lösemi hücrelerinde asparajin eksikliği dolayısıyla apoptoz gelişir.<sup>39</sup> ALL tanılı 126 çocuk hastada L-asparajinaza dirençli ve hassas primer ALL ayırımında 25 aday gen ekspresyonu belirlenmiştir.<sup>40</sup>

## E- DİĞER ENZİMLERDEKİ POLİMORFİZMLER

### 1. Glutasyon S Metil Transferaz

Glutasyon S Metil Transferaz (GST), lösemi tedavisindeki kemoterapötiklerin detoksifikasyonundan sorumludur. Bu gruptaki en sık incelenen polimorfizmler GSTM1, GSTT1 ve GSTP1 genlerindeki polimorfizmlerdir. Toplumun %50'si GSTM1 ve %20'si GSTT1 için delesyon taşır. Rocha ve ark.nın 246 çocuk hastanın genetik polimorfizmlerini incelediği bir çalışmada, yüksek risk (HR) grubunda GSTM1 null tip alel taşıyan olguların hematolojik relaps riski daha yüksek bulunmuştur.<sup>41</sup> Ülkemizde 133 sağlıklı erişkinde yapılan bir çalışmada GSTM1 ve GSTT1 null genotip frekansı sırasıyla %51,9 ve %17,3 saptanmıştır.<sup>42</sup> Balta ve ark.nın çalışmasında ise, GSTM1 null genotipinin ALL ve kontrol gruplarında eşit olarak dağıldığı saptanmış (%55) (OR:1,03; %95 GA=0,66-1,61), null genotip B hücreli (%52) ve non-B hücreli lösemilerde (%59) ALL farklı bulunmamıştır. GSTT1 null genotip ALL'de %20,9, kontrol grubunda %22,7 saptanmıştır (OR:0,9; %95 GA=0,53-1,53).<sup>30</sup> GSTM1 ve GSTT1 çift null genotip ALL grubunda %10,1; kontrol grubunda %13 saptanmıştır. GSTM1 null genotipi ANLL grubunda (%61,3), kontrol grubuna göre (%54,6) daha sık saptanmıştır, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (OR:1,32, %95 GA: 0,61-2,87).<sup>30</sup>

### 2. Sitokrom Enzim Sistemleri

Sitokrom P450 (CYP450) enzimleri, antikanser tedavide kullanılan ilaçların aktivasyonu veya inaktivasyonundan sorumludur. Bu metabolizmanın %50'sinden Cyp3A enzimi sorumludur. Cyp1A1\*2A pediatrik ALL'de kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.<sup>43</sup> Bazı çalışmalarda ise Cyp3A4\*1B ve Cyp3A5\*3 polimorfizmlerinin vinkristin nöropatisinden koruyucu etkisinin olabileceği bildirilmiştir.<sup>44</sup> Balta ve ark.nın çalışmasında, Cyp1A1\*2A genotipinin ALL olgularında (%1), kontrole göre (%4,8) daha az görüldüğü saptanmıştır (OR: 0,21;%95 GA 0,03-1,72). Ancak bu genotipin genel taşıyıcı frekansı ALL grubunda (%32,4) kontrol grubuna göre (%29) daha sık olduğu gözlenmiştir. Yine bu çalışmada; MTHFR (MTHFR C667T); GST (GSTM1, GSTT1 null ve

GSTP1 Ile105Val) ve Sitokrom P450 (Cyp1A1\*2A) genotiplerinin çocukluk çağı lösemilerine etkisi incelenmiş ve ANLL gelişimine karşı koruyucu olduğu saptanan GSST1 null ve Cyp1A1 homozigot genotipi dışında kalan genotiplerle lösemi gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır.<sup>30</sup>

## SONUÇ

Kemoterapötik ajanların metabolizması ile ilgili bu son derece karmaşık protein sisteminin polimorfizmleri, bir taraftan tedavinin etkinliğini diğer ta-

raftan toksik yan etkilere yatkınlığı belirlemektedir. Bugün çalışmalarda TPMT polimorfizminin etkileri dışındaki diğer polimorfizmlerin tedavi sonuçlarına etkileri netleşmemiştir. Ancak bu alanda artacak çalışmalarla, hastanın ilaçtan en az toksisiteye maruz kalacak, en iyi faydayı sağlaması mümkün olabilecektir. Bu şekilde gelecekte, kişinin genetik profili ve ilaç metabolizmasındaki polimorfizmlere göre tedavinin kişiselleştirilmesi ve böylece daha etkili tedavi ve daha az toksisite mümkün olacaktır.

## KAYNAKLAR

- Cheok MH, Pottier N, Kager L, Evans WE. Pharmacogenetics in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009;46(1):39-51.
- Demirkazık A, Tükün FA. [Individualised therapy in cancer: Why pharmacogenetics?]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(Suppl 1): S1-S4.
- Sayıtoğlu M. [Cancer therapy and pharmacogenetic approach: scientific letter]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27(3):434-41.
- Evans WE, Relling MV. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 2004;429(6990):464-8.
- Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD, Marth G, et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001;409(6822):928-33.
- Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, Huard C, Gaasenbeek M, Mesirov JP, et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 1999;286(5439):531-7.
- Zhou S. Clinical pharmacogenomics of thiopurine S-methyltransferase. *Current Clin Pharmacol* 2006;1(1):119-28.
- Relling MV, Yanishevski Y, Nemeč J, Evans WE, Boyett JM, Behm FG, et al. Etoposide and antimetabolite pharmacology in patients who develop secondary acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1998;12(3):346-52.
- McLeod HL, Lin JS, Scott EP, Pui CH, Evans WE. Thiopurine methyltransferase activity in American white subjects and black subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55(1):15-20.
- Hon YY, Fessing MY, Pui CH, Relling MV, Krynetski EY, Evans WE. Polymorphism of the thiopurine S-methyltransferase gene in African-Americans. *Hum Mol Genet* 1999;8(2): 371-6.
- Collie-Duguid ES, Pritchard SC, Powrie RH, Sludden J, Collier DA, Li T, et al. The frequency and distribution of thiopurine methyltransferase alleles in Caucasian and Asian populations. *Pharmacogenetics* 1999;9(1):37-42.
- Kham SK, Tan PL, Tay AH, Heng CK, Yeoh AE, Quah TC. Thiopurine methyltransferase polymorphisms in a multiracial asian population and children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(5): 353-9.
- Tumer TB, Ulusoy G, Adali O, Sahin G, Gozdasoglu S, Arinç E. The low frequency of defective TPMT alleles in Turkish population: a study on pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2007; 82(10):906-10.
- Albayrak M, Konyssova U, Kaya Z, Gursel T, Guntekin S, Percin EF, et al. Thiopurine methyltransferase polymorphisms and mercaptopurine tolerance in Turkish children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68(5):1155-9.
- Marsh S, Van Booven DJ. The increasing complexity of mercaptopurine pharmacogenomics. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85(2):139-41.
- Stocco G, Crews KR, Evans WE. Genetic polymorphism of inosine-triphosphate-pyrophosphatase influences mercaptopurine metabolism and toxicity during treatment of acute lymphoblastic leukemia individualized for thiopurine-S-methyl-transferase status. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9(1):23-37.
- Kishi S, Cheng C, French D, Pei D, Das S, Cook EH, et al. Ancestry and pharmacogenetics of antileukemic drug toxicity. *Blood* 2007; 109(10):4151-7.
- Stocco G, Cheok MH, Crews KR, Dervieux T, French D, Pei D, et al. Genetic polymorphism of inosine triphosphate pyrophosphatase is a determinant of mercaptopurine metabolism and toxicity during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85(2):164-72.
- Sampath J, Adachi M, Hatse S, Naesens L, Balzarini J, Flatley RM, et al. Role of MRP4 and MRP5 in biology and chemotherapy. *AAPS PharmSci* 2002;4(3):E14.
- Ansari M, Sauty G, Labuda M, Gagné V, Laverdière C, Moghrabi A, et al. Polymorphisms in multidrug resistance-associated protein gene 4 is associated with outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009; 114(7):1383-6.
- Zaza G, Cheok M, Yang W, Panetta JC, Pui CH, Relling MV, et al. Gene expression and thioguanine nucleotide disposition in acute lymphoblastic leukemia after in vivo mercaptopurine treatment. *Blood* 2005;106(5):1778-85.
- Krishnamurthy P, Schwab M, Takenaka K, Nachagari D, Morgan J, Leslie M, et al. Transporter-mediated protection against thiopurine-induced hematopoietic toxicity. *Cancer Res* 2008;68(13):4983-9.
- Chen ZS, Lee K, Walther S, Raftogianis RB, Kuwano M, Zeng H, et al. Analysis of methotrexate and folate transport by multidrug resistance protein 4 (ABCC4): MRP4 is a component of the methotrexate efflux system. *Cancer Res* 2002;62(11):3144-50.
- Zeng H, Chen ZS, Belinsky MG, Rea PA, Kruh GD. Transport of methotrexate (MTX) and folates by multidrug resistance protein (MRP) 3 and MRP1: effect of polyglutamylation on MTX transport. *Cancer Res* 2001; 61(19):7225-32.

25. Whitehead VM, Rosenblatt DS, Vuchich MJ, Shuster JJ, Witte A, Beaulieu D. Accumulation of methotrexate and methotrexate polyglutamates in lymphoblasts at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: a pilot prognostic factor analysis. *Blood* 1990; 76(1): 44-9.
26. Zhao W, Yue LJ, Chen XW. [Association of single nucleotide polymorphism of reduced folate carrier gene with susceptibility to acute leukemia]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2011;28(4):446-9.
27. Horinouchi M, Yagi M, Imanishi H, Mori T, Yanai T, Hayakawa A, et al. Association of genetic polymorphisms with hepatotoxicity in patients with childhood acute lymphoblastic leukemia or lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2010;27(5):344-54.
28. Krishnamurthy P, Schwab M, Takenaka K, Nachagari D, Morgan J, Leslie M, et al. Transporter-mediated protection against thiopurine-induced hematopoietic toxicity. *Cancer Res* 2008;68(13):4983-9.
29. Kantar M, Kosova B, Cetingul N, Gumus S, Toroslu E, Zafer N, et al. Methylene-tetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene polymorphisms and therapy-related toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009;50(6):912-7.
30. Balta G, Yuksek N, Ozyurek E, Ertem U, Hicsonmez G, Altay C, et al. Characterization of MTHFR, GSTM1, GSTT1, GSTP1, and CYP1A1 genotypes in childhood acute leukemia. *Am J Hematol* 2003;73(3):154-60.
31. Krajcinovic M, Costea I, Chiasson S. Polymorphism of the thymidylate synthase gene and outcome of acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2002;359(9311):1033-4.
32. Lauten M, Asgedom G, Welte K, Schrappe M, Stanulla M. Thymidylate synthase gene polymorphism and its association with relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2003;88(3):353-4.
33. Mishra PJ, Humeniuk R, Mishra PJ, Longo-Sorbello GS, Banerjee D, Bertino JR. A miR-24 microRNA binding-site polymorphism in dihydrofolate reductase gene leads to methotrexate resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(33):13513-8.
34. Dulucq S, St-Onge G, Gagné V, Ansari M, Sinnett D, Labuda D, et al. DNA variants in the dihydrofolate reductase gene and outcome in childhood ALL. *Blood* 2008;111(7):3692-700.
35. Compton MM, Caron LA, Cidlowski JA. Glucocorticoid action on the immune system. *J Steroid Biochem* 1987;27(1-3):201-8.
36. Zhou J, Cidlowski JA. The human glucocorticoid receptor: one gene, multiple proteins and diverse responses. *Steroids* 2005;70(5-7): 407-17.
37. Pottier N, Cheok MH, Yang W, Assem M, Tracey L, Obenauer JC, et al. Expression of SMARCB1 modulates steroid sensitivity in human lymphoblastoid cells: identification of a promoter SNP that alters PARP1 binding and SMARCB1 expression. *Hum Mol Genet* 2007; 16(19):2261-71.
38. Pottier N, Yang W, Assem M, Panetta JC, Pei D, Paugh SW, et al. The SWI/SNF chromatin-remodeling complex and glucocorticoid resistance in acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(24): 1792-803.
39. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; 354(2):166-78.
40. Holleman A, Cheok MH, den Boer ML, Yang W, Veerman AJ, Kazemier KM, et al. Gene-expression patterns in drug-resistant acute lymphoblastic leukemia cells and response to treatment. *N Engl J Med* 2004;351(6):533-42.
41. Rocha JC, Cheng C, Liu W, Kishi S, Das S, Cook EH, et al. Pharmacogenetics of outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005;105(12):4752-8.
42. Ada AO, Süzen SH, Iscan M. Polymorphisms of cytochrome P450 1A1, glutathione S-transferases M1 and T1 in a Turkish population. *Toxicol Lett* 2004;151(1):311-5.
43. Krajcinovic M, Labuda D, Mathonnet G, Labuda M, Moghrabi A, Champagne J, et al. Polymorphisms in genes encoding drugs and xenobiotic metabolizing enzymes, DNA repair enzymes, and response to treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res* 2002;8(3):802-10.
44. Aplenc R, Glatfelter W, Han P, Rappaport E, La M, Nnaan A, et al. CYP3A genotypes and treatment response in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2003; 122(2):240-4.