

زيادة خطر الإصابة بسرطان الدم الليمفاوي الحاد بسبب تعدد الأشكال لأنزيمات إزالة السموم CYP3A4 و CYP3A5 عند الأطفال السعوديين

عهد صالح فواز المالكي
إشراف: د. رفعت إبراهيم الفيومي

المستخلص العربي

الهدف: CYP3As هي إنزيمات حياة ميكروسومية مسؤولة عن الأيض التأكسدي للعديد من الأدوية المستخدمة وتحت على حدوث جلوكورتيكويدات طبيعية تحدث بشكل طبيعي (GC) على سبيل المثال. المضادات الحيوية ديكساميثازون، بريينولون، وماكرولايد ريفامبيسين. تلعب GC دوراً مهماً في علاج سرطان الدم الليمفاوي الحاد (ALL)، وتعتبر حجر الزاوية في علاج الأطفال الذين يعانون منه خاصة في المرحلة الأولية. ومع ذلك، فإن العلاج مع GC ينتج في الغالب العديد من الآثار الجانبية الشديدة. وقد تبين أن الاختلافات بين الأفراد في نشاط مسار إنزيمات استقلاب المنشطات التي تم تعديلها بواسطة الطفرة الجسدية الفردية تؤثر على استجابة الدواء وشدة التأثير الجانبي.

الأساليب: تم تحليل تعدد الأشكال للجينات CYP3A4 و CYP3A5 في ٧٠ طفلاً سعودياً مصاباً بسرطان الدم الليمفاوي الحاد. وتمت معالجتهم وفقاً لبروتوكول الدراسة السرطان الليمفاوي الحاد ٢٠٠٠. تم تقييم علاقة تعدد الأشكال الجينية للإنزيمين مع زيادة خطر الإصابة بسرطان الدم الليمفاوي الحاد. كما تم تقييم السمية وتم تقييم ارتباطها مع الأنماط الجينية وفقاً لمعايير السمية المشترك (NCI-CTC).

النتائج: أظهر التحليل الإحصائي فرقاً كبيراً بين عينات المرضى وعينات التحكم (الطبيعية). ($P=0.004$) وارتباط كبير ($P=0.039$) عند المرضى المصابون بسرطان الدم الذين يحملون تعدد الأشكال للجين $CYP3A5*3$ وحدثت تسمم الكبد، كما وجد زيادة خطر اصابتهم بالعدوى ما يقرب ٢,٥ مرة ($P=0.053$) عند معالجتهم بالجلابيكورتيكويد.

الخلاصة: تشير هذه الدراسة إلى أن تعدد الأشكال في CYP3A5 له علاقة مع زيادة خطر الإصابة بسرطان الدم الليمفاوي الحاد. أما فيما يتعلق بحدوث سمية الكبد وحدثت العدوى فإن تعدد الأشكال للجين CYP3A5 قد يسهم في سمية الكبد وحدثت العدوى التي تهدد الحياة.

Increase Risk of Acute Lymphoblastic Leukemia Due to Polymorphism of CYP3A4 and CYP3A5 Detoxification Enzymes in the Saudi Children

Ohood Saleh Almalki

Supervised by: Prof. Refaat Alfayoumi

Abstract

Background: CYP3As are microsomal enzymes responsible for the oxidative metabolism of used drugs. They induce naturally occurring and synthetic glucocorticoids e.g. dexamethasone, pregnenolone, and the macrolide antibiotic, rifampicin. Glucocorticoids play important roles in acute lymphoblastic leukaemia treatment and are considered key for the treatment of children with ALL, particularly during initial phases. However, glucocorticoid therapy predominantly results in numerous and severe side effects. Inter-individual variation in steroid metabolising enzyme pathways, modified by individual somatic mutation, have been shown to affect drug responses and side effect severity.

Methods: Two single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the CYP3A gene (rs2740574 CYP3A4A and rs 776746 CYP3A5) were analysed in 70 Saudi children, treated according to the acute lymphoblastic leukaemia 2000 study protocol. 60 control subjects were also used. Treatment toxicities and their associations with genotypes were assessed and evaluated according to Common Toxicity Criteria.

Results: Forty-five of 70 patients (64.29 %) were found to carry a mutated homozygous genotype of the CYP3A5*3 polymorphism. Statistical analyses using Pearson Chi-square 2 sided tests, showed a significant difference between ALL patients and control subjects ($P = 0.044$). This result was confirmed by the Fisher exact test (2 sided) ($P = 0.052$) (OR = 1.873; 0.998–1.901). CYP3A5*3 carriers also showed a significant incidence of liver toxicity ($P = 0.039$) (OR = 2.129; 1.648–2.751). The risk of infection incidence was increased to approximately 2.5 times that of patients with CYP3A5*3 polymorphisms (homozygous and heterozygous) ($P = 0.053$) (OR = 2.605; 1.318–5.149).

Conclusion: This study suggests that polymorphisms in CYP3A5*3 may be associated with the development of ALL in children. In terms of liver toxicity and infection incidence, polymorphism CYP3A5*3 may contribute to potential life-threatening toxicity during paediatric ALL therapy, through glucocorticoid therapy.