

الأشكال الجينية تؤثر على النتيجة وسمية الاستيرويد في سرطان الدم الليمفاوي الحاد عند الأطفال السعوديين

إعداد: ابتسام محمد جهانقير الهندي

بإشراف:

دكتور/ طلعت مرزا

دكتور/ رفعت الفيومي

ملخص البحث

الهدف: يلعب الجلايكورتيكود (الاستيرويد) دورا أساسيا في علاج سرطان الدم الليمفاوي الحاد عند الأطفال في المملكة العربية السعودية، ولكن العلاج مع هذه المواد الكيميائية ينتج آثار جانبية متعددة بسبب تعدد الأشكال الجينية. هذه الدراسة هي أول مسح من نوعه في الأطفال السعوديين. ومن هذا نقيم العلاقة بين تعدد الأشكال للجينات مستقبلية الستيرويد (NR3C1) ومقاومة الأدوية المتعددة (ABCB1) ترميز للبروتين المشاركة في تأثير الدوائية للجسم و تأثير الجسم للدوائية من هذه الأدوية وظهور الآثار الجانبية، وخاصة الإصابة بالعدوى، في عدد قليل من السكان المصاب بسرطان الدم الليمفاوي الحاد عند الأطفال السعوديين.

الأساليب: تم تحليل تعدد الأشكال للجينات NR3C1 و ABCB1 في ٧٠ طفلا سعوديا مصابون بسرطان الدم الليمفاوي الحاد، وتمت معالجتهم وفقا لبروتوكول الدراسة السرطان الليمفاوي الحاد ٢٠٠٠. تم تقييم السمية وتم تقييم ارتباطها مع الأنماط الجينية وفقا لمعايير السمية المشتركة (NCI-CTC)

النتائج: ارتباط كبير ($p \leq 0.009$) عند المرضى المصابون بسرطان الدم تحمل تعدد الأشكال N363S (NR3C1 جين) وحدث تغير غير طبيعي في استقلاب الجلوكوز. وأيضا وجدت عند المرضى تحمل (ABCB1) C3435T واصابتهم بالعدوى ($p = 0.05$) عند معالجتهم بهرمون الستيرويد.

الخلاصة: تشير هذه الدراسة إلى أن تعدد الأشكال في N363S هو أكثر حساسية للجلوكوكورتيكويد وأنها قد تساهم في شذوذ الجلوكوز لهؤلاء المرضى. أما فيما يتعلق بحدوث سمية العدوى، فإن تعدد الأشكال من C3435T (الجين ABCB1)، قد تسهم في احتمال سمية العدوى التي تهدد الحياة.

MDR1 and NR3C1 Genes Polymorphisms Affect the Outcome and Toxicity of Glucocorticoid in Saudi Children Acute Lymphoblastic Leukemia

By Ebtisam Mohammed Alhindi

Supervised by:

Dr. Talaat Mirza

Dr. Refaat Al-Fayoumi

ABSTRACT

Background: Glucocorticoids (GCs) play an essential role in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) in Saudi Arabia, but treatment with these agents overwhelmingly results in several severe side effects due to gene polymorphisms. This study is the first survey of its kind in Saudi children. The aim of this study was to evaluate the association between polymorphisms of genes multidrug resistance 1 (MDR1, ABCB1, P-gp) and glucocorticoid receptor (GR, NR3C1) encoding for protein involved in the pharmacokinetics /pharmacodynamics of these drugs and the appearance of side effects, particularly infections, in a small population of ALL Saudi children.

Methods: Polymorphisms of NR3C1 and MDR1 genes were analyzed in 70 Saudi children with ALL, treated according to the ALL 2000 study protocol. Toxicities were assessed and their association with genotypes was evaluated according to Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Results: Significant association ($p \leq 0.009$) between the polymorphism of N363S (NR3C1 gene) and the occurrence of glucose metabolism abnormalities in ALL

patients' carriers of genotype AG, showing an increase of 40% in the risk to develop glucose abnormality when treated with GC. Also found the polymorphism C3435T (ABCB1) (TT, CT) genotype had an incidence of infection toxicity ($p=0.05$) more than CC genotype.

Conclusion: This study suggests that the polymorphism in N363S is more sensitive to glucocorticoids and it may contribute to the glucose abnormality for these patients. Regarding the incidence of infection toxicity, the polymorphism of the C3435T (ABCB1 gene), may contribute to potential life-threatening infection toxicity.