

Glutasyon S-Transferaz Gen Polimorfizmleri ve Kronik Miyeloproliferatif Hastalığa Yatkınlık

Glutathione S-Transferase Gene Polymorphisms and Susceptibility to Chronic Myeloproliferative Disease

Ali TOPAK¹, Özlem GÖRÜKMEZ¹, Orhan GÖRÜKMEZ¹, Şebnem ÖZEMRİ SAĞ²,
Serdar ŞAHİNTÜRK³, Tahsin YAKUT⁴, Mehmet TÜRE⁵

¹ Bursa Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Bursa, Türkiye

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

³ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

⁴ İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵ Özel Jimer Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Bursa, Türkiye

ÖZ

Amaç: Ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda yer alan enzimleri kodlayan genlerin polimorfizmleri ile çeşitli kanserlere yatkınlık arasındaki ilişkiler, farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, Türk popülasyonunda GST gen polimorfizmleri ile JAK2 pozitif miyeloproliferatif hastalıklara yatkınlık arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmaya polisitemi veralı (PV) 57 hasta, esansiyel trombositozu (ET) olan 61 hasta ve kanser öyküsü olmayan 108 kontrol deneği dahil edildi. GSTP1 (Ile105Val) gen polimorfizmini saptamak amacıyla hasta ve kontrol gruplarına ait arşivlenmiş DNA materyallerine polimeraz zincir reaksiyonu-kısıtlama fragman uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi uygulandı. GSTT1 ve GSTM1 genlerinin polimorfizmlerini araştırmak için multipleks PCR yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Miyeloproliferatif hastalık ile GSTT1 delesyon polimorfizmi ve GSTP1 (Ile105Val) gen polimorfizmi arasında bir ilişki bulamadık. Ancak GSTM1 delesyon polimorfizmi hasta grubunda anlamlı olarak daha sıktı. Miyeloproliferatif hasta grubunda kronik hastalık birlikteliği ile vasküler olay geçirme oranının arttığını saptadık.

Sonuç: Mevcut çalışmanın sonuçları, miyeloproliferatif hastalık ile GSTM1 delesyon polimorfizmi arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. GST gen polimorfizmleri ile miyeloproliferatif hastalıklar arasındaki ilişkiyi kanıtlamak için daha geniş hasta grupları üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Miyeloproliferatif hastalık; GSTM1; GSTT1; GSTP1

ABSTRACT

Objective: Associations between polymorphisms of genes encoding enzymes involved in biotransformation of xenobiotics and susceptibility to several cancers have been shown in several studies. The aim of this study is to evaluate the association between GST gene polymorphisms and susceptibility to JAK2 positive myeloproliferative diseases in Turkish population.

Patients and Methods: In this study, 57 patients with polycythemia vera (PV), 61 patients with essential thrombocytosis (ET), and 108 control subjects without history of cancer were enrolled. Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method was applied to archived DNA materials of patient and control groups in order to detect the GSTP1 (Ile105Val) gene polymorphism. Multiplex PCR was performed to research polymorphisms of GSTT1 and GSTM1 genes. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Makale atfı: Topak A, Görükmez Ö, Görükmez O, Özemri Sağ Ş, Şahintürk S, Yakut T ve ark. Glutasyon S-transferaz gen polimorfizmleri ve kronik miyeloproliferatif hastalığa yatkınlık. LLM Dergi 2023;7(2):65-72.

Yazışma Adresi

Ali TOPAK

Bursa Şehir Hastanesi,
Tıbbi Genetik Kliniği,
Bursa-Türkiye

Geliş: 18.04.2023 - Kabul: 13.07.2023

E-posta: at204986@hotmail.com

Results: We did not find a relationship between myeloproliferative disease and GSTT1 deletion polymorphism and GSTP1 (Ile105Val) gene polymorphism. However, GSTM1 deletion polymorphism was significantly more frequent in the patient group. We detected that the rate to have a vascular incident increased with coexistence of chronic diseases in myeloproliferative patients' group.

Conclusion: Results of the current study suggest that there is a relationship between myeloproliferative disease and GSTM1 deletion polymorphism. Further studies on larger patient groups are required in order to substantiate the relationship between GST gene polymorphisms and myeloproliferative diseases.

Key Words: Myeloproliferative disease; GSTM1; GSTT1; GSTP1

GİRİŞ

Kronik miyeloproliferatif hastalıklar multipotent kök hücrelerin bir veya birkaç kan hücre serisinde aşırı çoğalması ile karakterize hastalıklardır (1). İlk kez 1951'de miyeloproliferatif bozuklukları William Dameshek tanımlamıştır. Philadelphia (Ph) translokasyonunun varlığına göre BCR-ABL füzyon geni pozitif ve negatif olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. BCR-ABL füzyon geni pozitif grupta kronik miyeloid lösemi (KML) bulunurken, Polisitemia vera (PV), esansiyel trombositoz (ET) ve idiyopatik miyelofibrozis (IMF) BCR-ABL füzyon geni negatif miyeloproliferatif neoplazmlardır (2). Yapılan bir çalışmada PV insidansı 1.9 olgu/100.000 popülasyon/yıl olarak bildirilmiştir (3). Epidemiyolojik çalışmalarda ET'nin yıllık insidansı 100.000 popülasyonda 2.5 yeni vaka olarak saptanmıştır (4). JAK2 mutasyonu miyeloid neoplazmlara spesifiktir ve polisiteminin diğer nedenlerinde bulunmamaktadır. JAK2 mutasyonu PV hastalarının %90-95' inde, ET hastalarının %50-70'inde gösterilmiştir (5-7).

Glutasyon (y glutamil sisteinil glisin) glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptiddir. Glutasyon ile ksenobiyotiklerin reaksiyonunu katalizleyen enzimlere "glutasyon S-Transferazlar" kısaca "GST" denir (8,9). Glutasyon S-Transferaz genleri birçok çevresel karsinojenin de dahil olduğu elektrofollere karşı hücre korunmasında rol alan ve oksidatif stresin endojen ürünlerine karşı savunmada rol alan bir gen ailesidir (10). İnsan genlerindeki üç bilinen fonksiyonel polimorfizmleri GSTM1, T1, P1 olarak adlandırılır. GSTM1 ve GSTT1'in her ikisi için varyant allel, genin delesyonudur. Homozigot allel delesyonu olan bireyler null genotip olarak adlandırılır ve bunlarda enzim ekspresyonu görülmez. GSTP1'in fonksiyonel polimorfizmi (rs1695, Ile105Val) daha düşük enzim aktivitesi ile sonuçlanır (11-13).

Literatürde miyeloproliferatif hastalık ile GST gen polimorfizmlerini inceleyen çok az sayıda çalışma vardır. Biz çalışmamızda GST gen polimorfizmi ile miyeloproliferatif hastalık arasındaki ilişkiyi tahmin etmeyi ve GST gen polimorfizmleri ile klinik özellikler arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

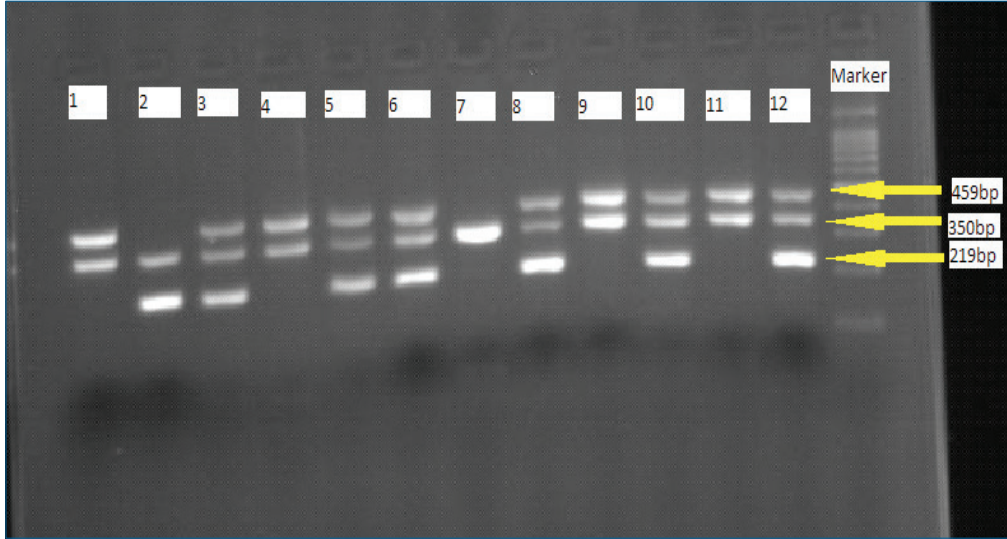
Bu çalışmaya 2009-2013 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalına periferik kanları gelmiş JAK2 V617F mutasyonu pozitif 118 hasta, bilinen herhangi bir kanser hikayesi olmayan 108 kontrol dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), vasküler olay (derin ven trombozu, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık) öyküsü ve kronik hastalık (diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi) öyküsünden oluşan klinik özellikleri kaydedildi. Bu çalışma için lokal etik komiteden onay alındı.

Genotipleme

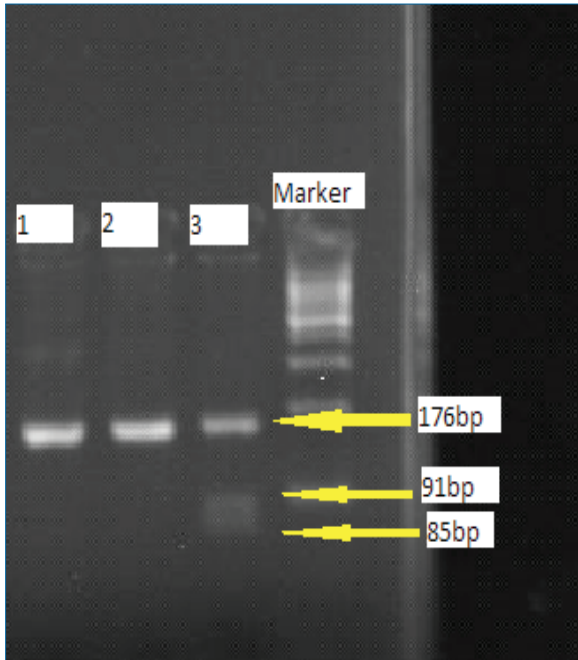
Hasta ve kontrol gruplarından alınan periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldı. GSTT1 ve M1 gen polimorfizmini belirlemede MultiplexPCR kullanıldı. GSTP1 (Ile105Val) gen polimorfizmi için PCR-RFLP yöntemi kullanıldı. GSTT1, GSTM1 polimorfizmlerini ve Albumini (internal kontrol) tanımlamak için forward ve reverse primerler kullanıldı (14). PCR sonrasında ürünler %2'lik agaroz jelde analiz edildi. Albumin 350 bp, GSTM1 219 bp, GSTT1 459 bp büyüklüğünde PCR ürünleri oluştu (Şekil 1). GSTP1 polimorfizmini tanımlamak için forward ve reverse primerler kullanılarak yapılan PCR reaksiyonu sonucu elde edilen ürünlerin genotip tayininde BsmAI (New England Biolabs) kesim enzimi kullanıldı. Enzim kesiminden sonra %4'lük agaroz jelde yapılan analizde genotipler belirlenmiştir. GSTP1 genine ait 176 bp'lik PCR ürünü 85 bp ve 91 bp iki ayrı ürün oluşursa Ile/Ile (AA) genotipi, 176 bp, 91 bp ve 85 bp üç ayrı ürün oluşursa Ile/Val (AG) genotipi ve 176 bp şeklinde olursa Val/Val (GG) genotipini göstermektedir (Şekil 2).

İstatistiksel Analiz

Verinin istatistiksel analizi SPSS21 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson ki-kare testi, Fisher Exact ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.



Şekil 1. GSTM1, GSTT1 polimorfizmlerinin PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu) ürünlerinin %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü. Marker: 100 bp DNA marker. Sırasıyla 3,5,6,8,10 ve 12 nolu kuyucuklar GSTT1 + (459bp)/M1 + (219bp), 1,4,9 ve 11 nolu kuyucuklar GSTT1 + (459bp), 2 nolu kuyucuk GSTM1 + (219bp), 7 nolu kuyucuk GSTT1-, GSTM1-. (null).



Şekil 2. GSTP1 polimorfizmlerinin PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ürünlerinin %4'lük agaroz jeldeki görüntüsü. Marker= 100 bp DNA marker. 1 ve 2 nolu kuyucuklar Ile/Ile genotipi (176 bp), 3 nolu kuyucuk Ile/Val genotipi (176 bp, 91 bp, 85 bp).

BULGULAR

Miyeloproliferatif hasta grubunun (PV ve ET) medyan yaş değeri 63 (20-96) yıl olarak 59'u erkek (%50), 59'u kadın (%50) olarak saptandı. Kontrol grubunun medyan yaş değeri 56 (45-86) yıl olarak 55'i erkek (%50.9), 53'ü (%49.1) kadın olarak saptandı. Kontrol grubu ve hasta

grubu arasında cinsiyet ($p > 0.05$) açısından istatistiksel bir fark bulunmamıştır. PV ve ET hasta grubunun klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

GSTT1, GSTM1 ve GSTP1 genotip dağılımı ve allel frekanslarının dağılımı Tablo 2'de karşılaştırmalı olarak hasta ve kontrol grubu arasında verilmiştir. GSTT1 ve GSTP1 genotip dağılımı açısından hasta ve kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) GSTM1 polimorfizmi için hasta grubunda null genotipi %59.3 GSTM1 pozitif genotip (%40.7) saptandı. Kontrol grubunda ise GSTM1 polimorfizmi için null genotipi (%41.7) GSTM1 pozitif (%58.3) saptandı. GSTM1 null genotipi miyeloproliferatif hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

Polisitemia vera hasta grubu, ET hasta grubu ve kontrol grubu arasında GSTT1, GSTM1 ve GSTP1 genotip dağılımı ve allel frekansları karşılaştırmalı olarak Tablo 3'te verilmiştir.

GST polimorfizmleri genotip dağılımı ve allel frekansı açısından PV ve kontrol grubu arasında fark saptanmazken ET ve kontrol grubu arasında GSTM1 polimorfizmi açısından anlamlı fark saptandı. GSTM1 polimorfizmi için ET grubunda null genotipi (%62.3) GSTM1 pozitif genotip (%37.7) saptandı. GSTM1 null genotipi ET hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p = 0.024$). GST polimorfizmlerinin hasta ve kontrol grubu arasında ikili ve üçlü kombine genotip dağılımı sırasıyla Tablo 4'te gösterilmiştir. GSTT1 GSTM1 ikili kombine genotipi ve GSTT1 GSTM1, P1 üçlü kombine genotipi açısından miyeloproliferatif hasta grubu ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 1. PV ve ET hasta grubunun klinik özellikleri

Klinik özellikler	PV (n= 57)	ET (n= 61)	p değeri
Yaş (yıl), ortanca (min-maks)	61 (28-84)	63 (20-96)	0.817
Cinsiyet (%erkek)	57.9	42.6	0.251
Cinsiyet (%kadın)	42.1	57.4	
Hb (g/dL), ortanca (min-maks)	17.5 (7-21.3)	13.8 (5-16.7)	0.000
PLT (X10 ⁹ /L), ortanca (min-maks)	508 (173-1990)	803 (288-10580)	0.000
WBC (10X10 ⁹ /L), ortanca (min-maks)	12.1 (5.2-408)	12.4 (5-60)	0.660
Splenomegali, n (%)	16 (51.6)	15 (48.4)	0.668
Vasküler olay, n (%)	8 (30.8)	18 (69.2)	0.043
Kronik hastalık, n (%)	15 (44.1)	19 (55.9)	0.563

PV: Polisitemia vera, ET: Esansiyel trombositoz, PLT: Platelet, Hb: Hemoglobin, WBC: Beyaz kan hücresi.

Tablo 2. Miyeloproliferatif hastalık ve kontrol grubu arasında GSTT1, GSTM1 ve GSTP1 genotip ve allel frekanslarının dağılımı açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması

Genotip	Hasta (n= 118) (%)	Kontrol (n= 108) (%)	p değeri
GSTM1			0.008
Pozitif	48 (%40.7)	63 (%58.3)	
Null	70 (%59.3)	45 (%41.7)	
GSTT1			0.906
Pozitif	91 (%77.1)	84 (%77.8)	
Null	27 (%22.9)	24 (%22.2)	
GSTP1 Ile105Val			0.367
Ile/Ile	58 (%49.2)	57 (%52.8)	
Ile/Val	52 (%44.1)	48 (%44.4)	
Val/Val	8 (%6.8)	3 (%2.8)	
Allel			0.362
Ile*	71.2	75	
Val*	28.8	25	

*(%) Allel sıklığı, Null: Gen delesyonu (polimorfizm) taşıyan, Pozitif: Gen delesyonu (polimorfizm) taşımayan.

GSTT1 GSTM1 ikili kombine genotipi ve GSTT1, GSTM1, P1 üçlü kombine genotipi açısından ET hasta grubu, PV hasta grubu ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Vasküler olay geçiren miyeloproliferatif hasta grubu ve vasküler olay geçirmeyen miyeloproliferatif hasta grubu arasında klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Kronik hastalık, vasküler olay geçiren miyeloproliferatif hasta grubunda istatistiksel olarak yüksek oranda bulunmaktadır. Vasküler olay geçiren miyeloproliferatif hasta grubu ile vasküler olay geçirmeyen hasta miyeloproliferatif grubu arasında GSTT1, GSTM1 ve GSTP1 genotip ve allel frekanslarının dağılımı benzer saptandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda GST polimorfizmleri ile miyeloproliferatif hastalık gelişimleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Kronik miyeloproliferatif hastalıklar (KMH), kemik iliğindeki multipotent hematopoetik kök ve progenitör hücrelerde ortaya çıkan genetik mutasyonlar sonucu hücre yapımının anormal bir şekilde artması ve periferik kanda olgun hücrelerin sayısında kalıcı ve ilerleyici artış ile giden bir hastalık grubudur (15). Glutasyon S-Transferaz genleri, çeşitli çevresel karsinojenler de dahil olmak üzere elektrofillere karşı hücrel savunmada rol oynayan ve hücreleri oksidatif stresin endojen ürünlerinden koruyan bir gen ailesidir. İlgili genlerin homozigot delesyonundan kaynaklanan GSTM1 ve GSTT1 null genotipleri, aktif enzimlerin eksikliğine yol açar. Bu enzim aktivitesi kaybı, çeşitli kanserojenlerin metabolizmasını etkiler ve bu nedenle bireyin kanser gelişimi riskini etkileyebilir (10). GST alellerinin dağılımı insan popülasyonunda tek tip değildir ve etnik olduğu kadar coğrafi varyasyonlar da gözlemlenmiştir.

Tablo 3. PV hasta grubu, ET hasta grubu ve kontrol grubu arasında GSTT1, GSTM1 ve GSTP1 genotip ve allel frekanslarının dağılımı açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması

Genotip	PV (n= 57) (%)	ET (n= 61) (%)	Kontrol (n= 108) (%)	p değeri
GSTM1				0.024
Pozitif	25 (%43.9)	23 (%37.7)	63 (%58.3)	
Null	32 (%56.1)	38 (%62.3)	45 (%41.7)	
GSTT1				0.993
Pozitif	44 (%77.2)	47 (%77)	84 (%77.8)	
Null	13 (%22.8)	14 (%23)	24 (%22.2)	
GSTP1Ile105Val				0.314
Ile/Ile	28 (%49.1)	30(%49.2)	57 (%52.8)	
Ile/Val	23 (%40.4)	29 (%47.5)	48 (%44.4)	
Val/Val	6 (%10.5)	2 (%3.3)	3 (%2.8)	
Allel				0.540
Ile*	69.2	72.9	75	
Val*	30.8	27.1	25	

*(%) Allel sıklığı, Null: Gen delesyonu (polimorfizm) taşıyan, Pozitif: Gen delesyonu (polimorfizm) taşımayan.

Tablo 4. GST polimorfizmlerinin miyeloproliferatif hasta ve kontrol grubu arasında üçlü ve ikili kombine genotip dağılımı

Kombine Genotip			Hasta (n= 118) n (%)	Kontrol (n= 108) n (%)	p değeri
GSTT1	GSTM1	GSTP1			
Pozitif	Pozitif	Ile/Ile	18 (%15.3)	26 (%24.1)	
Pozitif	Pozitif	ValVal	21 (%17.8)	26 (%24.1)	
Null	Pozitif	Ile/Ile	4 (%3.4)	6 (%5.6)	
Null	Pozitif	Val/Val	5 (%4.2)	5 (%4.6)	
Pozitif	Null	Ile/Ile	28 (%23.7)	19 (%17.6)	0.353
Pozitif	Null	ValVal	24 (%20.3)	13 (%12)	
Null	Null	Ile/Ile	8 (%6.8)	6 (%5.6)	
Null	Null	ValVal	10 (%8.5)	7 (%6.5)	
Pozitif	Pozitif		39 (%33.1)	52 (%48.1)	
Null	Pozitif		9 (%7.6)	11 (%10.2)	
Pozitif	Null		52 (%44.1)	32 (%29.6)	0.066
Null	Null		18 (%15.3)	13 (%12)	

Null: Gen delesyonu (polimorfizm) taşıyan, Pozitif: Gen delesyonu (polimorfizm) taşımayan.

Tablo 5. Vasküler olay geçiren hasta grubu ve vasküler olay geçirmeyen hasta grubu arasında cinsiyet, yaş, WBC değerleri ve kronik hastalık açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması

Klinik özellikler	Vasküler Olay Geçiren Hastalar (n= 26)	Vasküler Olay Geçirmeyen Hastalar (n= 92)	p değeri
Yaş (yıl), ortanca (min-maks)	63.5 (33-83)	62.5 (20-96)	0.561
Cinsiyet (%erkek)	61.5	46.7	0.183
Cinsiyet (%kadın)	38.5	53.3	
Yaş			0.886
60≤ n (%)	14 (53.8)	51 (55.4)	
60> n (%)	12 (46.2)	41 (44.6)	
WBC (10X10 ⁹ /L), ortanca (min-maks)	11.25 (6.3-26.6)	12.6 (5-408)	0.535
Kronik hastalık n (%)	13 (50)	21 (22.8)	0.007

WBC: Beyaz kan hücresi.

Chen ve arkadaşları (16) beyaz ırk ve Amerikan-Afrikanlarda yaptıkları çalışmalara göre GSTM1 geni null genotipi beyaz ırkta %53.5 iken Amerikan-Afrikanlarda %27.6'dır. Aynı çalışmada GSTT1 geni null genotipi ise Amerikan-Afrikanlarda %24.1 iken beyaz ırkta %15'tir. Ateş ve arkadaşları (17) 2005 yılında Türkiye'de yaptıkları çalışmada kontrol grubunda GSTM1 ve T1 null genotiplerini sırasıyla %42, %23 oranında, GSTP1 ile allel frekansını %75, Val allel frekansını %25 oranında saptamışlardır. Çalışmamızda GSTM1 ve T1 null genotipini kontrol grubunda sırasıyla %41.7 ve %22.2 oranlarında, GSTP1 ile allel frekansını %75, Val allel frekansını %25 oranında saptadık. Bu sonuçlar ile literatürdeki çalışmaların sonuçlarının uyumlu olduğu görüldü.

Şimdiye kadar GST ailesine ait enzimleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler, akciğer, meme, kolorektal, mide, larinks ve kemik iliği gibi birçok kanserde risk faktörü olarak araştırılmıştır. Kruger ve arkadaşları (18) bir çalışmada GSTM1 null genotipinin sigara içenlerdeki oral skuamöz hücreli kanserlerin gelişiminde risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Phukan ve arkadaşları (19) Hindistan'da yaptıkları çalışmada GSTM1 null genotipinin kadınlarda akciğer kanseri riskinde artışla ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Stosic ve arkadaşları (20) 45 yaş üzeri kadınlardaki uterin servikal lezyonların gelişiminde GSTM1 null genotipinin ilişkili olabileceğini bulmuşlardır. Berber ve arkadaşları (21) yaptıkları çalışmada kombine GSTM1 ve GSTT1 null genotipinin mesane kanserine yatkınlıkta ilişkili olabileceğini göstermişlerdir. Chirila ve arkadaşları (22) 420 kolorektal kanserli hastada yaptıkları çalışmada kolorektal kanserler için GSTM1 null genotipini bir risk faktörü olarak tanımlamışlardır. Bin ve arkadaşları (23) lenfomalı hastalarda yaptıkları çalışmada GSTT1 null genotipinin non-Hodgkin lenfoma riskinde artışla ilişkili olabileceğini göstermişlerdir.

Dunna ve arkadaşlarının (24) yaptığı çalışmada; 152 akut lenfostik lösemi (ALL), 142 akut miyeloid lösemi (AML) ve 251 kontrol örneğinde GSTM1 null, GSTT1 null ve kombine null genotip sıklığı kontrollerle kıyaslandığında ALL ve AML hastalarında istatistiksel olarak önemli bir şekilde arttığı tespit edilmiştir. GST enzim eksikliğinin oksidatif stres ve ardışık DNA hasarı sonrası genomik instabiliteye yol açabileceğini ortaya koyulmuştur.

Zhou ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (25) AML gelişim riski ile GSTM1 ve GSTP1 gen polimorfizmleri arasında ilişki olmadığını fakat GSTT1 null genotipi ve kombine null genotipi ile AML gelişim riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olabileceği tespit edilmiştir. AML gelişim riskini değerlendirmede GST gen polimorfizmlerinin aday biyomarker olabileceğini ifade etmişlerdir.

Mandegary ve arkadaşları (26) promiyelositik lösemili hastalarda (APML) GSTT1 null genotipinin ve GSTM1 null,

GSTT1 null, GSTP1 heterozigot/homozigot Val genotipi birlikteliğinin APML gelişim riskinde artışla ilişkili olabileceğini tespit etmişlerdir.

Al-Achkar ve arkadaşları (27) KML hastalarında kombine GSTM1/GSTT1 null genotipinin GSTM1/GSTT1 pozitif bireyler ile karşılaştırıldığında KML gelişiminde 5.47 kat tahmini artmış riske neden olduğunu tespit etmişlerdir.

Literatürde kronik miyeloproliferatif hastalık grubu içerisinde olan PV ve GST gen polimorfizmleri ile ilgili sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada Ürdün'de 61 PV'li hasta ve 70 kontrol örneğinde GST gen polimorfizmleri incelenmiştir. PV hastaları ile kontrol grubu arasında GSTM1 null genotip açısından istatistiksel olarak önemli bir farklılık gözlenmiştir. GSTM1 null genotipi PV hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu farklılık GSTT1 null genotipinde görülmemiştir (28).

He ve arkadaşları (29) literatürdeki AML ve GST gen polimorfizmleri ile ilgili 29 makaleden elde ettikleri meta-analiz sonuçlarını yayınlamışlardır. Bu sonuçlara göre; Doğu Asyalılarda GSTM1 null genotipinin, Kafkasyalılarda GSTT1 null genotipinin AML gelişimi için risk faktörü olduğu, kombine null genotipin her iki popülasyonda da AML gelişim riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Akut lösemi riski ve GST gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi konu alan başka bir meta-analizde GSTM1 null genotipi ve GSTT1 null genotipinin Asyalılarda akut lösemi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ancak GSTP1 polimorfizminin ilişkili olduğu gösterilmemiştir. Şimdiye kadar çok sayıda çalışmada kemik iliği malignensileri ile GST gen polimorfizmleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Fakat bu çalışmalarda bulgular arasında farklılıklar vardır. Bu durum etnik farklılıklar, çalışmalar arasındaki örnek büyüklükleri, yaş grupları arasındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (30).

Bizim çalışmamızda miyeloproliferatif hasta grubu ve kontrol grubu arasında GSTT1 delesyon polimorfizmi ve GSTP1 (Ile105Val) gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken, GSTM1 delesyon polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. GSTM1 null genotipi miyeloproliferatif hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. GSTT1 null, GSTM1 null ikili kombine, GSTT1 null, GSTM1 null, GSTP1 Val (Ile/Val, Val/Val) üçlü kombine genotipi açısından miyeloproliferatif hasta grubu ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Polisitemia vera hasta grubu, ET hasta grubu ve kontrol grubu GSTT1 ve GSTP1 genotipleri dağılımları açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. PV hasta grubu, ET hasta grubu ve kontrol grubu GSTM1 genotipleri dağılımları açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

GSTM1 null genotipi ET hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda saptandı.

Polisitemia vera hasta grubu, ET hasta grubu ve kontrol grubu kombine GSTT1, GSTM1 ve GSTP1 genotipleri dağılımları açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Literatürdeki daha fazla olgu sayılı çalışmalarda kombine GSTT1, GSTM1 null genotipinin hematolojik malignansiler ile olabileceği istatistiksel olarak tespit edilmiştir. Fakat bizim çalışmamızda kombine GSTT1, GSTM1 null genotipinin miyeloproliferatif hastalıkla bir ilişkisi bulunmadı. Bu durumun olgu sayımızın azlığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Tek başına GSTM1 null genotipi literatürdeki birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da anlamlı olarak hasta grupta yüksek oranda tespit edilmiştir.

Vasküler komplikasyonlar kronik miyeloproliferatif hastalarda ana bir sorundur. ET ve PV hastalarının %12-39'u ilk olarak vasküler olay ile başvurur. Bundan daha fazlası da tanıdan sonra bir vasküler bir komplikasyon geçirir. Polisitemia veralı hastalara baktığımızda %38'inin PV tanısından önce vasküler olay öyküsü olduğunu görürüz (31). Bizim çalışmamızdaki hastaların %22'sinde vasküler olay mevcuttu. Eritrositöz ve kırmızı küre anomalileri PV'de yüksek beyaz küre değerlerinin protrombotik etkisi, kan viskozitesi ile paralellik gösteren oldukça yüksek vasküler olay riskiyle ilişkilidir (32). Çalışmamızdaki vasküler olay geçiren hasta grubu ve vasküler olay geçirmeyen hasta grubunda beyaz küre değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Vasküler olay iyi tanımlanmış bir risk faktörü olan yaş, PV ve ET'de trombotik riskin majör bir belirleyicisidir (33). Çalışmamızdaki vasküler olay geçiren hasta grubu ve vasküler olay geçirmeyen hasta grubu 60 yaş altı ve üstü olarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışmamızdaki vasküler olay geçiren hasta grubu ve vasküler olay geçirmeyen hasta grubu kronik hastalık açısından değerlendirildiğine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Kronik hastalık, vasküler olay geçiren hasta grubunda daha fazla oranda gözlemlendi.

Sonuç olarak çalışmamızda kronik miyeloproliferatif hastalık ve GSTT1 delesyon polimorfizimi ve GSTP1 (Ile105Val) gen polimorfizimleri arasında ilişki saptamazken, GSTM1 delesyon polimorfizimini hasta grubunda önemli oranda yüksek saptadık. Kronik miyeloproliferatif hastalıklarda vasküler olay geçirme oranının kronik hastalık birlikteliği ile ilişkili olduğunu tespit ettik. Literatürde miyeloproliferatif hastalık ve GST gen polimorfizmine ilişkin az sayıda olgu ile yapılan sadece bir tane çalışma mevcut olup ikisi arasındaki ilişkinin desteklenmesi için geniş olgu sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Uludağ Üniversitesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alınmıştır (Karar no: 2013-18/3, Tarih: 05.11.2013).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: AT, TY, ÖG, OG, SŞ, MT; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: AT, ÖG, OG; Verilerin toplanması: AT, OG, ŞÖS, SŞ, MT; Makalenin yazımı: AT, TY, ÖG, ŞÖS; Onaylama: SŞ, MT.

KAYNAKLAR

1. Lichtman MA, Liesveld JL. Chronic myelogenous leukemia and related disorders. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, eds. Williams Hematology. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 1085-1123.
2. Kaushansky K. Hematopoietic growth factors, signaling and the chronic myeloproliferative disorders. Cytokine Growth Factor Rev 2006;17:423-30. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2006.09.005>
3. Ania BJ, Suman VJ, Sobell JL, Codd MB, Silverstein MN, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted county, Minnesota residents, 1935-1989. Am J Hematol 1994;47:89-93. <https://doi.org/10.1002/ajh.2830470205>
4. Beer AP, Green AR. Pathogenesis and management of essential thrombocythemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Prog 2009;621-8. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.621>
5. Tefferi A. JAK2 mutations in myeloproliferative disorders. Molecular mechanisms and clinical applications. N Engl J Med 2007;356:444-5 <https://doi.org/10.1056/NEJMp068293>
6. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, Wheatley K, East CL, Marsden JT, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythemia and relation to polycythemia vera based on JAK2 V617F mutation status: A prospective study. Lancet 2005;366:1945-53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67785-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67785-9)
7. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: Document summary and in-depth discussion. Blood Cancer J 2018;8:15. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0054-y>
8. Hayes JD, Pulford DJ. The glutathione S-transferase supergene family: Regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. Crit Rev Biochem Mol Biol 1995;30:445-600. <https://doi.org/10.3109/10409239509083491>
9. Egan KM, Cai Q, Shu XO, Jin F, Zhu TL, Dai Q, et al. Genetic polymorphisms in GSTM1, GSTP1, and GSTT1 and the risk for breast cancer: Results from the Shanghai Breast Cancer Study and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13(2):197-204 <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-03-0294>

10. Strange R, Jones P, Fryer A. Glutathione S-transferase: Genetics and role in toxicology. *Toxicology Letters* 2000;112-113:357-363. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(99\)00230-1](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(99)00230-1)
11. Ali Osman F, Akande O, Antoun G, Mao JX, Buolamwini J. Molecular cloning, characterization, and expression in *Escherichia coli* of full-length cDNAs of three human glutathione S-transferase Pi gene variants. Evidence for differential catalytic activity of the encoded proteins. *J Biol Chem* 1997;272:10004-12. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.15.10004>
12. Zimniak P, Nanduri B, Pikula S. Naturally occurring human glutathione S-transferase GSTP1-1 isoforms with isoleucine and valine in position 104 differ in enzymic properties. *Eur J Biochem* 1994;224:893-9. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1994.00893.x>
13. Hezova R, Bienertova-Vasku J, Sachlova M, Brezkova V, Vasku A, Svoboda M, et al. Common polymorphisms in GSTM1, GSTT1, GSTP1, GSTA1 and susceptibility to colorectal cancer in the Central European population. *Eur J Med Res* 2012;17:17. <https://doi.org/10.1186/2047-783X-17-17>
14. Kiran B, Karkucak M, Ozan H, Yakut T, Ozerkan K, Sag S, et al. GST (GSTM1, GSTT1, and GSTP1) polymorphisms in the genetic susceptibility of Turkish patients to cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2010;21:169-73. <https://doi.org/10.3802/jgo.2010.21.3.169>
15. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 1951;6(4):372-5. <https://doi.org/10.1182/blood.V6.4.372.372>
16. Chen CL, Liu Q, Relling MV. Simultaneous characterization of glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms by polymerase chain reaction in American whites and blacks. *Pharmacogenetics* 1996;6:187-91. <https://doi.org/10.1097/00008571-199604000-00005>
17. Ateş NA, Unal M, Tamer L, Deric E, Karakaş S, Ercan B, et al. Glutathione S-transferase gene polymorphisms in presbycusis. *Otol Neurotol* 2005;26:392-7. <https://doi.org/10.1097/01.mao.0000169774.23668.f1>
18. Krüger M, Pabst AM, Mahmoodi B, Becker B, Kämmerer PW, Koch FP. The impact of GSTM1/GSTT1 polymorphism for the risk of oral cancer. *Clin Oral Investig* 2015. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1400-0>
19. Phukan RK, Saikia BJ, Borah PK, Zomawia E, Sekhon GS, Mahanta J. Role of household exposure, dietary habits and glutathione S-transferases M1, T1 polymorphisms in susceptibility to lung cancer among women in Mizoram India. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(7):3253-60. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.7.3253>
20. Stosic I, Grujicic D, Arsenijevic S, Brkic M, Milosevic-Djordjevic O. Glutathione S-transferase T1 and M1 polymorphisms and risk of uterine cervical lesions in women from central Serbia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(7):3201-5. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.7.3201>
21. Berber U, Yilmaz I, Yilmaz O, Haholu A, Kucukodaci Z, Ates F, et al. CYP1A1 (Ile462Val), CYP1B1 (Ala119Ser and Val432Leu), GSTM1 (null), and GSTT1 (null) polymorphisms and bladder cancer risk in a Turkish population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(6):3925-9. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.6.3925>
22. Chirila DN, Popp RA, Balacescu O, Turdeanu NA, Constantea NA, Pop TR, et al. GST gene variants in synchronous colorectal cancers and synchronous association of colorectal cancers with other cancers. *Chirurgia (Bucur)* 2013;108(3):365-71.
23. Bin Q, Luo J. Role of polymorphisms of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 Ile105Val in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma risk: A Human Genome Epidemiology (HuGE) review. *Leuk Lymphoma* 2013;54(1):14-20. <https://doi.org/10.3109/10428194.2012.706284>
24. Dunna NR, Vure S, Sailaja K, Surekha D, Raghunadharao D, Rajappa S, et al. Deletion of GSTM1 and T1 genes as a risk factor for development of acute leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(4):2221-4. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.4.2221>
25. Zhou L, Zhu YY, Zhang XD, Li Y, Liu ZG. Risk effects of GST gene polymorphisms in patients with acute myeloid leukemia: A prospective study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(6):3861-4. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.6.3861>
26. Mandegary A, Rostami S, Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A, Ghahremani MH. Glutathione-S-transferase T1 null genotype predisposes adults to acute promyelocytic leukemia; a case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(5):1279-82.
27. Al-Achkar W, Azeiz G, Moassass F, Wafa A. Influence of CYP1A1, GST polymorphisms and susceptibility risk of chronic myeloid leukemia in Syrian population. *Med Oncol* 2014;31(5):889. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0889-4>
28. Naffa RG, Awidi AS, Yousef AM, Ismail SI. CYP1A1, glutathione S-transferase gene polymorphisms and risk of Polycythemia vera. *Cancer Epidemiol* 2012;36(1):68-72. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2011.05.001>
29. He HR, You HS, Sun JY, Hu SS, Ma Y, Dong YL, et al. Glutathione S-transferase gene polymorphisms and susceptibility to acute myeloid leukemia: Meta-analyses. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44(11):1070-81. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyu121>
30. Tang ZH, Zhang C, Cheng P, Sun HM, Jin Y, Chen YJ, et al. Glutathione-S-transferase polymorphisms (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) and acute leukemia risk in Asians: A meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(5):2075-81. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.5.2075>
31. Streiff MB, Smith B, Spivak JL. The diagnosis and management of polycythemia vera in the era since the Polycythemia Vera Study Group: A survey of American Society of Hematology members' practice patterns. *Blood* 2002;99:1144-9. <https://doi.org/10.1182/blood.V99.4.1144>
32. Ferrant A. What clinical and laboratory data are indicative of polycythemia and when are blood volume studies needed? *Nouv Rev Fr Hematol* 1994;36:151
33. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: Prevalence, risk, and interaction. *Semin Hematol* 1997;34(3):171-87.