

## العلاقة بين التعدد الشكلي rs7088318 للجين PIP4K2A والجنس والعمر والنمط المناعي لدى مرضى سوريين مصابين بالابيضاض اللمفاوي الحاد

محمد موسى<sup>1</sup> د. شادي سكرية<sup>2</sup> د. نسرین خازم<sup>3</sup>

<sup>1</sup> طالب دراسات عليا، كلية العلوم الطبيعية، جامعة دمشق.

[mohammad.moussa@damascusuniversity.edu.sy](mailto:mohammad.moussa@damascusuniversity.edu.sy)

<sup>2</sup> استاذ مساعد، قسم علم الحياة الحيوانية، كلية العلوم ، جامعة دمشق.

[chadi.soukkaieh@damascusuniversity.edu.sy](mailto:chadi.soukkaieh@damascusuniversity.edu.sy)

<sup>3</sup> مدرس، كلية الطب البشري ، جامعة دمشق.

[Nisreen.khazem@mail.damascusuniversity.edu.sy](mailto:Nisreen.khazem@mail.damascusuniversity.edu.sy)

### المُلخَص

تُرْمَز الجين PIP4K2A لإحدى أنزيمات الكيناز التي تنتمي إلى الصف الثاني لعائلة من عائلات الكينازات تعرف بالفوسفوتيديل إنوزيتول 5 فوسفات 4 كيناز (PIP4K)، والتي تضم فضلاً عن PIP4K2A كل من PIP4K2B و PIP4K2C. يمتلك الأنزيم PIP4K2A أعلى فعالية أنزيمية من بين أفراد هذه العائلة. قد أشارت العديد من الدراسات إلى أهمية الجين PIP4K2A كإحدى مواقع الاختطار Risk Loci التي تؤهب جينياً Genetic Predisposition للإصابة بابيضاض الدم اللمفاوي الحاد ALL وبيئت دراسات أخرى أن التعبير عن PIP4K2A

يتأثر بشدة بالأنماط الجينية Genotypes للتعددات الشكلية مفرد النكليوتيد SNPs المجاورة لموقع هذه الجين، مما يجعل هناك ارتباطاً بين SNPs هذه الجين وخاصة rs7088318 وحادثة تشكل الابيضاضات Leukemogenesis من خلال تحريض زيادة التعبير Overexpression عن الجين. وفي نفس الوقت، أظهرت الأدلة الحالية ارتباطاً بين قابلية الإصابة بـ ALL والجين PIP4K2A خاص بالعرق Ethnicity-Specific وخاص بتحت النمط Subtype-Specific المناعي للابيضاض. هدفت هذه الدراسة إلى استعراف تواتر أليلا التعدد الشكل rs7088318 لدى جمهرة من مرضى سوريين مصابين بابيضاض لمفاوي حاد واستقصاء العلاقة بين النمط الجيني وكلاً من جنس المصاب وعمره ونمطه المناعي. تضمّنت دراستنا الوصفية المقطعية 114 مريضاً مصاباً بـ ALL من الجنسين ومن أطفال وبالغين ومن أنماط مناعية مختلفة، استعرف نمطهم الجيني عن طريق تفاعل البوليميراز السلسلي من نمط (ARMS-PCR). حُلّت البيانات اعتماداً على البرمجية الإحصائية SPSS بإصدارها 23. بلغ تواتر الأليل المتغاير T نسبة قدرها 80% في جمهرة الدراسة، ولم يكن هناك فوارق يعتد بها إحصائياً بين تواتر هذا الأليل وتحت المجموعات المرضية

تاريخ الإيداع: 2022/08/03

تاريخ الموافقة: 2022/09/8



حقوق النشر: جامعة دمشق -

سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق

النشر بموجب الترخيص

CC BY-NC-SA 04

مما يظهر عدم وجود علاقة ارتباط بين التعدد الشكلي rs7088318 وكل من الجنس والعمر والنمط المناعي للمرضى السوريين المصابين بابيضاض الدم اللمفاوي الحاد. تُلقى هذه الدراسة الضوء على الحاجة لإجراء مزيد من الاستقصاءات لاستعراض تواترات الألائل في المواقع الجينية الأخرى عند المرضى السوريين المصابين بابيضاض الدم اللمفاوي الحاد وتقييم تأثيرها على القابلية لإحداث المرض، والاستجابة للعلاج الكيميائي، والتنبؤ بحدوث النكس عند المرضى.

**الكلمات المفتاحية:** ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد ALL، الجين PIP4K2A، التعدد الشكلي مفرد النكليوتيد rs7088318، ARMS-PCR.

## Correlation between the presence of rs7088318 for PIP4K2A polymorphism and the sex, age and immunophenotype of Syrian Patients with acute lymphoblastic leukemia

Mohammad Moussa<sup>1</sup> Dr. Chadi Soukkarieh<sup>2</sup>  
Dr.Nisreen khazem<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduate Student, Faculty of Natural Sciences, Damascus University

[mohammad.moussa@damascusuniversity.edu.sy](mailto:mohammad.moussa@damascusuniversity.edu.sy)

<sup>2</sup>Assistant Professor, Department of Animal Biology, Faculty of Science, Damascus University

[chadi.soukkarieh@damascusuniversity.edu.sy](mailto:chadi.soukkarieh@damascusuniversity.edu.sy)

<sup>3</sup>Lecturer, Faculty of Medicine, Damascus University.

[Nisreen.khazem@mail.damascusuniversity.edu.sy](mailto:Nisreen.khazem@mail.damascusuniversity.edu.sy)

### Abstract

The PIP4K2A gene encodes for a class II kinase of a family of kinases known as phosphatidyl inositol 5 phosphate 4 kinase (PIP4K), which in addition to PIP4K2A includes both PIP4K2B and PIP4K2C. PIP4K2A has the highest enzymatic activity of this family. Several studies have indicated the importance of the PIP4K2A gene as one of the risk loci that genetically predisposes to acute lymphocytic leukemia ALL, and other studies have shown that the expression of PIP4K2A is strongly affected by the genotypes of single-nucleotide polymorphisms, Thus, there is an association between the SNPs of this gene, especially rs7088318, and leukemogenesis through the induction of overexpression of the gene. At the same time, current evidence showed an association between susceptibility to ALL and the Ethnicity-Specific and Subtype-Specific leukemia gene PIP4K2A. This study aimed to identify the frequency of the rs7088318 polymorphism allele in a population of Syrian patients with acute lymphoblastic leukemia and to investigate the relationship between the genotype and the patient's sex, age and immunophenotype. Our cross-sectional descriptive study included 114 patients with ALL of both sex, children and adults of different immunotypes, whose genotype was identified by ARMS-PCR. The data were analyzed based on the statistical software SPSS released 23. The frequency of the heterozygous T allele reached 80% in the study population, and there were no statistically significant differences between the frequency of this allele and under the disease groups, which shows that there is no correlation between the rs7088318 polymorphism and each of the sex, Age, and immunophenotype of

Syrian patients with acute lymphocytic leukemia.

This study highlights the need for further investigations to identify frequencies of alleles at other genetic loci in Syrian patients with acute lymphocytic leukemia and to assess their impact on susceptibility to disease occurrence, response to chemotherapy, and prediction of relapse in patients.

**key words:** Acute lymphoblastic leukemia ALL, PIP4K2A gene, Single-Nucleotide Polymorphisms Rs7088318, ARMS-PCR.

2022/08/03: Received

2022/09/08 Accepted:



Copyright: Damascus University- Syria, The authors retain the copyright under a CC BY- NC-SA

## المقدمة:

يعد ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد (ALL) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) الخباثة الأكثر وقوعاً لدى الأطفال في العالم، واستناداً إلى ما أظهرته إحصائيات الوكالة الدولية لأبحاث السرطان International Agency For Research On Cancer (IARC) المنشورة في مشروع GLOBOCAN لعام 2021، والدراسة الوبائية الحديثة المنشورة عام 2020 التي قامت بدراسة حالات الابيضاض عالمياً بين الأعوام 1990-2017 فقد وُضعت سورية في المرتبة الأولى من حيث معدل الوقوع بعد توحيد العمر Age-Standardized Incidence Rate (ASIR) وينسبة تبلغ 14.83 حالة لكل 100 ألف شخص وهي النسبة الأعلى المسجلة عالمياً في الفترة المدروسة [1، 2].

يشمل الابيضاض اللمفاوي الحاد ALL مجموعة من التشنّوات اللمفية Lymphoid Neoplasms التي تشبه من حيث النمط الشكلي والمناعي خلايا سلف السلالة البائية والتائية B-Lineage and T-Lineage Precursor Cells وبذلك يسهم التتميط المناعي في تصنيف نسيلة الأرومة الابيضاضية وذلك عن طريق استخدام أعداد وحيدة نسيلة موجهة نحو واسمات معينة على سطح الخلية وبالتالي تحديد السلالة ومرحلة النضج وهي معلومات قد تساهم في التوجه نحو العلاج الأنسب وتحديد الإنذار ويتم إجراء التتميط المناعي بواسطة الكيمياء الهستولوجية المناعية Immunohistochemistry أو بواسطة تقنية التدفق الخلوي Flow cytometry حيث يتم تحديد عدة مستضدات معاً على الخلية الواحدة [3، 4]. يعد هذا التصنيف أساسياً في تشخيص وتصنيف ALL، وبذلك يقسم المرض حسب التتميط المناعي Immunophenotyping إلى:

- Precursor B-cell ALL (B-ALL)
- Precursor T-cell ALL (T-ALL)

تتمثل إحدى الخصائص الرئيسية لـ ALL في عدم تجانسه الكبير، مع وجود اختلافات ملحوظة بين الأفراد في التشخيص والسلوك السريري والاستجابة للعلاج الكيميائي. تشمل العوامل الإنذارية الأكثر استخداماً في تصنيف درجة خطورة ALL والتي تم تحديدها في السنوات الأخيرة، العمر، وتعداد كريات الدم البيضاء عند التشخيص، ووجود الارتشاح خارج النقي، والحد الأدنى من بقايا المرض Minimal Residual Disease بعد حدوث الهدأة الكاملة والتركيبية الجينية للفرد [5].

بالرغم من الفهم الجيد للمظاهر السريرية والإمراضية للابيضاض اللمفاوي الحاد ALL، إلا أنّ تأثير الجينات على الاستعداد Susceptibility للإصابة بهذا المرض غير واضح تماماً. في السنوات الأخيرة ومع تطور علوم الجينوم بدأت تختلف مناهج الدراسات الهادفة لتحديد الأسباب الجينية وعوامل الإختطار الجينية للأمراض البشرية، حيث بدأت هذه الأبحاث الجينومية اعتماد منهج دراسة الارتباط على نطاق كامل الجينوم Genome Wide Association Studies واختصاراً GWAS وهي إحدى أنماط الدراسات الرصدية Observational Study التي تستخلص الاستنتاجات من دراسة عينة من المجتمع وتعمم النتائج على المجتمع ككل. تقوم دراسات GWAS على مراقبة مجموعة من التغيرات الجينية في كامل الجينوم وذلك عند عدد كبير من الأفراد المختلفين بهدف إيجاد ارتباط بين تغير معين وسمة معينة. عادة ما تركز هذه الدراسات على علاقة التعددات الشكلية مفردة النكليوتيد SNPs بالسمات الكبرى كالأزمات البشرية [6، 7].

بيّنت دراسات الجينوم واسعة النطاق GWAS تورط مواقع الجين PIP4K2A في تطور سرطان الدم اللمفاوي الحاد، ومن بين هذه المواقع يعد الموقع rs7088318 الذي من نمط تعدد شكلي مفرد النكليوتيد SNP أحدى أوائل الألائل المدروسة في علاقته مع ابيضاض الدم، إذ يحل نكليوتيد الثايمين (T) مكان نكليوتيد السيتوزين (C) في الموقع 22564019 ضمن الإنترون التاسع من جين PIP4K2A، يؤدي هذا الاستبدال إلى خلل في التضفير Splicing Defect وبالنتيجة تغير في التعبير عن الإنزيم، يعد الموقع rs7088318 بحسب الدراسات الجينومية موقع سمة تعبير كمي Loci expression Quantitative Trait (eQTL) قوي للجين PIP4K2A وذلك في الخطوط الخلوية للابيضاضات اللمفاوية Lymphoblastoid Cell Lines وفي الزراعات الخلوية الأولية المحضرة من المرضى [8، 9]، وعليه تم عدّ هذا الموقع المرتبط إيجاباً بالتعبير المرتفع عن الجين PIP4K2A أليل

اختطار للإصابة ب ALL. أكدت دراسة من نمط تحليل تلوي Meta-Analysis ضمت عينة ضخمة الحجم تألفت من 3508 حالة و12446 شاهد ارتباط الموقع rs7088318 مع خطر الإصابة ب ALL وكان لتعدد الشكلي في الموقع rs7088318 أليلين؛ أليل النمط الوحشي Wild-Type C والأليل المتغير T Variant. وبينت نتائج تحليل الارتباط للتعدد الشكلي في الموقع rs7088318 عند مرضى ALL أن النمطين الجينين الشائعان هما TT و TC، وأن هذين النمطين مرتبطين بشدة مع قابلية الإصابة ب ALL في المجموعات العرقية المدروسة (الأوروبيين الأمريكيين، الأفارقة الأمريكيين، واللاتينيين) [9]. وأظهرت دراسة الباحث Urayama وزملائه التي انجزت على أطفال يابانيين مصابين ب ALL وجود علاقة ارتباط بين الأليل T في الموقع rs7088318 وقابلية الإصابة بالمرض حيث كان أكثر تواتراً عند مجموعة المرضى 61%، كما أظهرت دراسة الباحث Deng وزملائه وجود ارتباط إيجابي بين الأليل T وقابلية الإصابة ب ALL عند الأطفال الصينيين [10-12]. بالمقابل أظهرت دراسات أخرى أن أليل الاختطار T غير مرتبط بالمرض كما في دراسة الباحث Lopez-Lopez وزملائه وذلك لدى المجتمع الإسباني، ودراسة الباحث Bekker-Méndez وزملائه لدى أطفال المكسيك [13، 14].

قليلة هي الدراسات التي بحثت في علاقة الموقع rs7088318 مع العمر والجنس والنمط المناعي للمرضى. فعلى الرغم من أن ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد (ALL) أقل شيوعاً عند المراهقين والشباب adolescents and young adults (AYAs) والبالغين مقارنة بالأطفال، إلا أن معدلات البقاء على قيد الحياة وإنذار المرض يعتبر أسوأ عندهم مقارنة بالأطفال، وبالتالي، يبقى ALL مرضاً صعب العلاج عند AYA والبالغين غالباً بسبب انخفاض معدل انتشار تحت الأنواع الفرعية الجينية المرتبطة بإنذار جيد لديهم مقارنة بالأطفال. سمحت التطورات الأخيرة في التتميط الجينومي عبر مختلف الأعمار تعزيز معرفتنا حول الاختلافات في بيولوجيا المرض بين الأطفال والبالغين وتقديم رؤية مهمة حول الأهداف العلاجية الموعودة لتحسين نتائج العلاج ل AYAs والبالغين الذين يعانون من ALL [15].

على الرغم من أهمية الاختلافات القائمة على الجنس في الدراسات الجينومية إلا أن هذه الاختلافات تعد من بين أقل العوامل التي درس تأثيرها في رفع أهبة الإصابة بالسرطان عموماً وتطوره، والبقاء على قيد الحياة، والاستجابة العلاجية. الآليات الجزيئية التي تقود الاختلافات بين الجنسين غير مفهومة جيداً، علماً أن الدراسات البحثية الأخيرة قد أوصت بتضمين عامل الجنس كمتغير بيولوجي عند انتقاء عينة الدراسة [16، 17].

تنوعت الطرق المستخدمة في التحري عن هذا الأليل ولكن تعتبر طريقة The Amplification Refractory Mutation System (ARMS-PCR) من أبسط الطرق وأقلها تكلفةً لكشف التعدد الشكلي rs7088318، كما تتمتع هذه الطريقة بالسرعة والموثوقية العالية مما يجعل منها في نظر الكثير من الباحثين من الطرق الهامة لكشف ال SNPs [18].

تهدف دراستنا إلى تحري التعددية الشكلية في الموقع rs7088318 لجين PIP4K2A لدى مرضى سوريين يعانون من ابيضاض اللمفاوي الحاد ALL لنقصي العلاقة بين تواتر الألائل و جنس المريض وعمره ونمطه المناعي. وبذلك تكون دراستنا محاولة لتكريس مفاهيم علم الوراثة والبحث في مجال تطبيقها في أحد أهم ميادين الممارسة السريرية ألا وهو طب الأورام.

## المواد والطرق Materials and Methods:

### 1 - مجموعات الدراسة

تألفت جمهرة الدراسة من 114 مريضاً من 83 ذكراً و 31 أنثى يعانون من ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد، راجعوا مستشفى الأطفال الجامعي والمواساة في دمشق في الفترة الممتدة بين كانون الثاني 2020 وشباط 2021، تتراوح أعمارهم بين 2 إلى 40 عاماً (متوسط العمر 10.3 ± 0.84)، شخّصت الإصابة لديهم وحُددت تحت النمط Subtype المناعي B-ALL أو T-ALL باستخدام تقنية مقايسة بالتدفق الخلوي Flow Cytometry assay بالاعتماد على أضداد نوعية تميز الخلايا البائية B cells عن الخلايا التائية T cells.

## 2 - التمييز الجيني:

أستخلص الـ DNA الجينومي من الدم المحيطي بطريقة معيارية Standard Method، وأستقصى التعدد rs7088318 باستخدام طريقة Tetra ARMS-PCR التي تم تطبيقها من قبل الباحث Gutierrez-Camino 2017 [5].

جرى تضخيم شدة DNA بطول (163، 248، 348) شفع من الأسس Base Pair في مزيج تفاعل حجمه النهائي 50 µL يحتوي 20 ng من الـ DNA الجينومي و 0.1 µm/L من المرئسات الأربع:

(البادئة التقدمية 1 Forward Primer) F1: CCTATGAAAAGAGAATAATAGAATTTGTTTG

(البادئة العكسية 1 Reverse Primer) R1: CAACCAGTGCCAGTTGTGAC

(البادئة التقدمية 2 Forward Primer) F2: ACAGAGAGGAAAGCCACACG

(البادئة العكسية 2 Reverse Primer) R2: CCGAGAAAGATGAGTTCTCGGTA

و 25 µL من مزيج PCR Master Mix 2X (Thermo Fisher Scientific Inc).

جرى تطبيق تفاعل PCR على الشكل التالي:

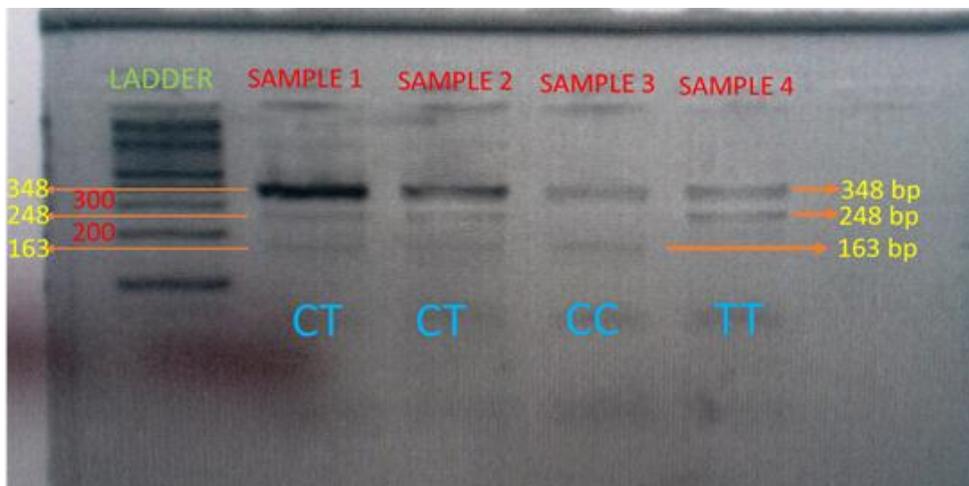
خطوة صهر بدئية لمدة 5 دقائق بالدرجة 94 °م و 40 دورة من: 1 دقيقة بالدرجة 94 °م و 1 دقيقة بالدرجة 60 °م لتشفاع المرئسات Annealing بالدرجة 72 °م، وخطوة إطالة نهائية لمدة 10 دقائق بالدرجة 72 °م. جرى بعدها تعيين الأنماط الجينية بترحيل منتجات التفاعل على هلامه الأغاروز 2% الحاوية على بروميد الايثيديوم.

## الدراسة الإحصائية Statistical Study

جرى تقييم الأهمية الإحصائية للاختلاف في تواتر الأنماط الجينية ودرس تأثير كل من الجنس والعمر والنمط المناعي على توزع الأنماط الجينية لدى مجموعة المرضى وذلك باستخدام اختبار كاي مربع Chi-Squared. جرى إنجاز التحليل الإحصائي باستخدام برنامج SPSS الإصدار 23.

## النتائج Results

نمط جميع أفراد جمهرة الدراسة وعددهم 114 مريضاً جينياً باستعمال تقانة Tetra ARMS-PCR، ويظهر الشكل 1 صورة هلامه رحلان كهربائي، يظهر عليها عصابات DNA لمنتجات PCR بأطوال مختلفة وذلك لأربع عينات من المرضى تمثل الأنماط الجينية الثلاثة: متمائل الزيجوت TT ومتمائل الزيجوت CC ومتخالف الزيجوت TC. حسب نسبة انتشار أليلي الدراسة T و C بالاعتماد على هذه البيانات وتبين أن تواتر الأليل T بلغ 80% بمقابل 20% لتواتر الأليل C.



الشكل 1: صورة هلامية رحلان كهربائي لمنتجات تفاعلات الـ PCR

يمثل البئر الأول من اليسار سلم الدنا DNA Ladder بفارق 100pb بين العصائب، وتمثل العينات الأربعة الأخرى عينات لمرضى مختلفي الأنماط الجينية فتمثل العينة الأولى والثانية النمط متغاير الزيجوت (CT)، والعينة الثالثة تمثل النمط متماثل الزيجوت (CC)، والعينة الأخيرة تمثل النمط متماثل الزيجوت (TT)، حددت هذه الأنماط من عدد وأطوال العصائب الناتجة عن تفاعل PCR، إذ ستظهر رغم اختلاف الأنماط الجينية عصابة بطول 348bp وإذا ترافقت بظهور عصابة بطول 248bp كان الأليل T بينما إذا ترافقت بعصابة بطول 163bp كان الأليل C، ظهور العصابتين في نواتج نفس التفاعل دليل تخالف الزيجوت.

الجدول 1 توزيع أليلي الدراسة للموقع rs7088318 لدى تحت مجموعات مرضى ابيضاض الدم للمفاوي الحاد

تحت المجموعات المرضية	المجموع 114	الأليل المتغاير T	الأليل البشري C	P value
الجنس				
ذكور	83(72.8%)	138(83%)	28(16%)	0.65
إناث	31(27.2%)	50(80%)	12(20%)	
العمر				
0-2	3	6(100%)	0(0%)	0.29
2-6	52	82(78%)	22(21%)	
6-13	38	61(80%)	15(20%)	
>14	21	37(88%)	5(11%)	
النمط المناعي				
B-ALL	108(94.73%)	172(79%)	44(20%)	0.07
T-ALL	6(5.26%)	12(100%)	0(0%)	

جرى تقسيم المرضى إلى مجموعات بالاعتماد على الجنس والعمر والنمط المناعي. بلغت نسبة الذكور 72.8% ونسبة الإناث 27.2%، بينما قسم المرضى إلى أربع فئات عمرية؛ الفئة الأولى من 0 إلى سنتين بلغ عدد المرضى فيها 3، الفئة الثانية من سنتين إلى 6 سنوات بلغ عدد مرضاها 52، الفئة الثالثة من 6 إلى 13 عاماً عدد مرضاها بلغ 38، الفئة الرابعة أكبر من 14 عاماً عدد مرضاها 21. كما بيّن فحص النمط المناعي للمرضى أن ما نسبته 94.73% مصابين بالنمط البائي B-ALL وأن 5.266%

مصابين بالنمط التائي T-ALL. يظهر الجدول 1 توزيع أليلي الدراسة للموقع rs7088318 في كل مجموعة من هذه المجموعات. كان تواتر الأليل المتغاير T 79% في مجموعة المرضى ذوي النمط المناعي B-ALL بالمقارنة مع 100% لدى مرضى النمط المناعي T-ALL ولم تكن هذه الفوارق معتد بها إحصائياً إذ كانت قيمة  $P=0.07$ . كما توزع الأليل عند المرضى بشكل متساوي تقريباً بين الذكور 83% والإناث 80% أكدت قيمة  $P=0.65$  عدم وجود فوارق إحصائية. أما عن توزيع الأليل عند المرضى حسب العمر عند تشخيص ابيضاض الدم للمفاوي الحاد فقد كانت النسبة لدى المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 0-2 عاماً 100% ولدى المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 2-6 أعوام كانت النسبة 78% ولدى المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 6-13 عاماً كانت النسبة 80%، وعند المرضى البالغين فوق 14 عاماً 88% ولم يكن الفارق معتداً به إحصائياً بين الفئات العمرية الأربعة إذا ما قورنت فيما بينها  $P=0.29$ .

## المناقشة:

في الآونة الأخيرة وبفضل هذا الاهتمام المتنامي بعلم الوراثة تمكن الباحثون من تفسير العديد من عوامل الاختطار للإصابة بالأمراض بعد أن عجزت العوامل الفردية اللاجينية الأخرى عن تفسيرها، علاوة على ذلك فقد ساعد هذا الاهتمام المتنامي في التنبؤ بالأفراد الأكثر عرضة لاختطار النكس أو المقاومة الدوائية، وبالتالي فإن الحد من التأثيرات غير المرغوبة سينعكس تحسناً في جودة حياة المريض Quality Of Life، ويقلل من مجمل تكاليف الرعاية الصحية المترتبة على التأثير الضائر في حال حدوثه، ويوفر الجهد والوقت المتطلب من طاقم الرعاية الطبيّة.

في دراسة حديثة نشرت عام 2019 من نمط تحليل ارتباط التعبير الجيني على مستوى الجينوم كاملاً، عند مرضى النمط الأكثر شيوعاً من ALL وهو B-ALL، تم التعرف على 214 جيناً يمكن أن يكون لها علاقة بالتعبير عن الجين PIP4K2A عند مرضى ALL، ومنها جينات معروفة أنها ذات علاقة بالسرطان كـ RAC2 و RBL2 وغيرها، وتوصلت هذه الدراسة إلى الدور المحتمل للجين PIP4K2A في التتميط الجزيئي لتحت أنماط الأورام وبالتالي في مخرجات المعالجة الدوائية، كما وجدت أن الزيادة في التعبير عن PIP4K2A في الأنواع المختلفة من السرطانات يرتبط مع الإنذار السيء للمرض ومع انخفاض معدل البقيا [19].

أظهرت دراستنا أن انتشار الأليل T للتعدد الشكلي في الموقع rs7088318 لدى مرضى ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد السوريين قد بلغ 80%، توافقت دراستنا مع الدراسات السابقة من حيث انتشار الأليل المتغاير T لدى مجموعات مرضى ALL، إذ كان متوافقاً مع الهسبان 0.81 [9]، والمكسيكيين 0.86 [13]، بنما كانت نسبة انتشاره أقل لدى الإسبان 0.68 [14]، واليابانيين 0.67 [11]، والأوروبيين الأمريكيين 0.65 [9]، والصينيين 0.63 [7، 20]، والقوقازيين 0.58 [9]، الأفارقة الأمريكيين 0.50 [9].

باعتبار أن المرض يصيب الذكور بتواتر أكبر كما أن معدل النكس للعلاج عندهم أعلى مقارنة بالإناث فقد قمنا بدراسة انتشار الأليل لدى الجنسين عند مرضى ALL، إذ بينت الدراسات السابقة أن الجين ARID5B التي تم التعرف عليها في نهج GWAs أيضاً وعلاقتها برفع أهبة الإصابة بالمرض، تمتلك موقعين rs10994982 و rs10740055 يرتبطا برفع أهبة الإصابة لدى الذكور أكثر من الإناث إذ بلغت نسبة الأرجحية Odds Ratio عند الذكور (OR = 3.79, 4.35) مقارنة بـ (OR = 1.03, 1.37) لدى الإناث [21].

كما بينت دراسات الترشيح الوراثي Candidate gene studies اختلاف القابلية الجينية للإصابة بين الجنسين عند ALL الطفولي عبر تعددين شكليين على الجين ERCC1 (excision repair cross-complementation group 1) يرتبط كل منهما بزيادة أهبة الإصابة بالمرض لدى الذكور دون الإناث [22].

لم تجد دراستنا فارق هام إحصائياً في توزيع الأليل المتباين T حسب الجنس بين الذكور والإناث المرضى وافقت بذلك دراستي Hao و Liao وزملائهم بعدم وجود فارق ذو أهمية إحصائية بين الذكور والإناث للموقع rs7088318 [10، 23].

تم إشراك عدد من المرضى البالغين في دراستنا، لأنه تم التحقق من القابلية الوراثية للإصابة بالمرض بشكل جيد عند الأطفال عالمياً ولكن الدراسات على البالغين ما زالت محدودة حتى الان، يرتبط العمر بالإنذار السيئ للمرض بحيث يعد المرضى البالغين ذو اختطار عالي وتنخفض لديهم معدلات البقيا مقارنة بالأطفال [15].

تم التحقق في دراسة الباحث Qing Hao وزملائه عام 2021 من 17 موقع بقابلية الإصابة بالمرض عند الأطفال والبالغين حيث خلّصت الدراسة إلى 8 مواقع تم التحقق منها عند الأطفال وموقع واحد تم التحقق منه عند البالغين، التعدادات الشكلية على الجين ARID5B هي الأكثر مشاهدة عند الأطفال ويتناقص خطرها تدريجياً مع العمر [86]. الدراسة الوحيدة التي قامت بالتعرف على التعدادات عن المرضى البالغين والأطفال وجدت أن التعدد rs73956024 على الجين GATA3 يرتبط بشكل ملحوظ بقابلية المرض عند البالغين مما يقترح اختلاف الأساس الوراثي للإصابة بالمرض عند البالغين عن الأطفال، لم تشير تلك الدراسة إلى العلاقة بين التعدد المدروس rs7088318 والإصابة بالمرض عند البالغين لديهم حيث كانت P = 0.21 [23].

أظهرت دراستنا مستويات تواتر أعلى عن النمط الجيني TT لدى إناث البالغين المرضى 5 إناث (100%) مقارنة مع إناث المرضى الأطفال 16 أنثى (64%)، بالإضافة إلى غياب النمط الجيني CC لدى الذكور البالغين بدون أي دلالة إحصائية غالباً بسبب قلة عينة مرضى البالغين.

يعد النمط B-ALL الأكثر انتشاراً عند مرضى ALL، إذ تبلغ نسبة انتشاره 85% بينما لا تتعدى نسبة انتشار النمط T-ALL حوالي 15%، بالنسبة للبالغين يصيب النمط T-ALL حوالي 10 أفراد من كل مليون شخص، ولكن يعد النمط T-ALL ذو إنذار سيئ ومعدل النكس فيه أعلى مقارنة بالنمط B-ALL عند كلا الأطفال والبالغين المرضى [24].

قليلة هي الدراسات التي بحثت في دور التعددات الشكلية مفردة النكليوتيد واختلافها بين النمطين المناعيين، لم تظهر دراستي Sentís، Lejma وزملائهم وجود علاقة بين تعدد الشكلي في الموقع rs7088318 لجين PIP4K2A والنمط T-ALL [24، 25]. ضمت دراستنا بعض مرضى T-ALL (6 مرضى فقط) وبالرغم من أن جميعهم كان من النمط الجيني متماثل الزيجوت بالنسبة للأليل المتباين T، مستويات تواتر أعلى عن الأليل المتباين T لدى مرضى النمط المناعي T-ALL (100%) بالمقارنة مع مرضى النمط المناعي B-ALL (79%)، إلا أنه لم يكن هناك دلالة إحصائية، غالباً بسبب قلة عينة مرضى النمط T-ALL مقارنة مع مرضى النمط المقابل B-ALL.

أظهرت دراستنا عدم وجود ارتباط بين الأليل T للتعدد الشكلي rs7088318 وأياً من العمر والجنس أو النمط المناعي ويمكن تفسير هذا الاختلاف بين المجموعات الأثنوية المختلفة بالاختلافات في الارتباط Linkage أو الترابط الجيني Genetic Association بين الأليلات في المجموعات المختلفة. تظهر هذه البيانات المختلفة بين المجتمعات والأعراق أن دراسة تعدد أشكال الجين Gene Polymorphism شيء أساسي لكل مجتمع.

#### معلومات التمويل :

هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

## المراجع:

1. Dong, Y., et al., Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Experimental Hematology & Oncology*, 2020. 9(1): p. 14.
2. Sung, H., et al., Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021. 71(3): p. 209-249.
3. Bain, B.J. and L. Estcourt, FAB Classification of Leukemia, in *Brenner's Encyclopedia of Genetics (Second Edition)*, S. Maloy and K. Hughes, Editors. 2013, Academic Press: San Diego. p. 5-7.
4. Behm, F.G. Classification of Acute Leukemias. 2003.
5. Gutierrez-Camino, A., I. Martin-Guerrero, and A. García-Orad, Genetic susceptibility in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Oncol*, 201 : (10)34 .7p. 179.
6. Sherborne, A.L. and R.S. Houlston, What are genome-wide association studies telling us about B-cell tumor development? *Oncotarget*, 2010. 1(5): p. 367-72.
7. Perez-Andreu, V., et al., A genome-wide association study of susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Blood*, 2015. 125(4): p. 680-6.
8. Lima, K. and J. Machado-Neto, PIP4K2A (phosphatidylinositol-5-phosphate 4-kinase, type II, alpha). *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*, 2016.
9. Liao, F., et al., Association Between PIP4K2A Polymorphisms and Acute Lymphoblastic Leukemia Susceptibility. *Medicine*, 2016. 95(18): p. e3542.
10. Liao, F., et al., Validations of Top and Novel Susceptibility Variants in All-Age Chinese Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Frontiers in Genetics*, 2020. 11.(1004)
11. Urayama, K.Y., et al., Regional evaluation of childhood acute lymphoblastic leukemia genetic susceptibility loci among Japanese. *Scientific Reports*, 2018. 8(1): p. 789.
12. Xu, H., et al., Novel Susceptibility Variants at 10p12.31-12.2 for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Ethnically Diverse Populations. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2013. 105(10): p. 733-742.
13. Bekker-Méndez, V.C., et al., ARID5B, CEBPE and PIP4K2A Germline Genetic Polymorphisms and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Mexican Patients: A MIGICCL Study. *Archives of Medical Research*, 2016. 47(8): p. 623-628.
14. Lopez-Lopez, E., et al., Re: novel susceptibility variants at 10p12.31-12.2 for childhood acute lymphoblastic leukemia in ethnically diverse populations. *J Natl Cancer Inst*, 2013. 105(19): p. 1512.
15. Roberts, K.G., Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* : (1)2018 .2018 ,p. 137-145.
16. Lopes-Ramos, C.M., J. Quackenbush, and D.L. DeMeo, Genome-Wide Sex and Gender Differences in Cancer. *Frontiers in Oncology*, 2020. 10.
17. Singh, S.K., et al., A childhood acute lymphoblastic leukemia genome-wide association study identifies novel sex-specific risk variants. *Medicine*, 2016. 95(46): p. e5300.
18. Little, S., Amplification-refractory mutation system (ARMS) analysis of point mutations. *Curr Protoc Hum Genet*, 2001. Chapter 9: p. Unit 9.8.
19. Zhang, S., et al ,.Regulatory network and prognostic effect investigation of PIP4K2A in leukemia and solid cancers. *Frontiers in genetics*, 2019. 9: p. 721.

20. Deng, J., et al., 10p12.31-12.2 variants and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in a Chinese population. *Leuk Lymphoma*, 2015. 56(1): p. 175-8.
21. Healy, J., et al., Replication analysis confirms the association of ARID5B with childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 2010. 95(9): p. 1608-11.
22. Wang, S.L., et al., Polymorphisms in ERCC1 and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia in a Chinese population. *Leuk Res*, 2006. 30(11): p. 1341-5.
23. Hao, Q., et al., Age-related differences of genetic susceptibility to patients with acute lymphoblastic leukemia. *Aging (Albany NY)*, 2021. 13(9): p. 12456.
24. Sentís, I., et al., The evolution of relapse of adult T cell acute lymphoblastic leukemia. *Genome Biology*, 2020. 21(1): p. 284.
25. Lejman, M., et al., Advantages and Limitations of SNP Array in the Molecular Characterization of Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Frontiers in Oncology*, 2020. 10.(1184)