

Predyspozycja genetyczna do zachorowania na ostrą białaczkę limfoblastyczną w erze przed i po badaniach całego genomu

Genetic susceptibility to acute lymphoblastic leukemia pre- and post genome-wide association studies era

Patryk Górniak, Agata Pastorczak, Wojciech Młynarski

Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Streszczenie

Analiza predyspozycji genetycznej w patogenezie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) jest trudna ze względu na bardzo niską zachorowalność w ogólnej populacji. Prowadzone przez lata analizy populacyjnej zmienności genów kandydatów wskazywały na wiele regionów związanych z zachorowaniem na ALL, takich jak geny kodujące białka zaangażowane w metabolizm karcynogenów czy białka szlaków naprawy DNA. Wyników tych badań często nie replikowano w innych populacjach. Przełom nastąpił w momencie wprowadzenia badań zmienności całego genomu, czyli jednoczesnego badania 500 000–2 000 000 mln polimorfizmów w populacjach przekraczających 1000 pacjentów. Metoda ta pozwoliła na zidentyfikowanie kilku miejsc w genomie, które są związane z patogenezą ALL, a wyniki tych badań potwierdzono w wielu populacjach. Należy podkreślić, że większość genów (IKZF1, ARID5B i CEPBE) wiąże się z różnicowaniem limfocytów, co rzuca nowe światło na patogenezę ALL u dzieci i wskazuje, że w tej chorobie może dochodzić do genetycznie uwarunkowanego zaburzenia różnicowania limfocytów lub/i zaburzeń immunologicznych prowadzących do nieefektywnej eliminacji klonów białaczkowych.

Słowa kluczowe: ostra białaczka limfoblastyczna, badania zmienności całego genomu, genetyka

Hematologia 2012; 3, 4: 281–287

Abstract

Analysis of genetic predisposition in pathogenesis of acute lymphoblastic leukemia (ALL) is very difficult because of very low rate of morbidity in general population. Candidate gene approaches have revealed many loci associated with ALL e.g. genes encoding proteins taking part in carcinogen metabolism or DNA repairing pathways. Results of these studies often were not replicated in other populations. The breakthrough took place at the moment of introduction of genome-wide association studies, which allow to analyze 500 000–2 000 000 polymorphic sites in population exceeding 1000 people. This method contributed to identification of new regions in the genome, that are related to ALL pathogenesis and results of these studies were

confirmed in other populations. Interestingly, the most of these genes (IKZF1, ARID5B, CEBPE) are involved in the regulation of lymphocytes differentiation which sheds a new light on unknown aspects of pathogenesis of ALL in children. It seems that in ALL may occur as a result of genetically determined disturbance of lymphocytes differentiation or/and inherited immunological dysfunctions leading to inefficient elimination of leukemic clones.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, genome-wide association studies, genetics

Hematologia 2012; 3, 4: 281–287

Wprowadzenie

W przeciwieństwie do występowania u osób dorosłych ostra białaczka limfoblastyczna (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) jest najczęstszym typem nowotworu wieku dziecięcego i każdego roku jest rozpoznawana u 30–45 na milion dzieci. Na podstawie cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych można stwierdzić, że ALL to grupa nowotworów biologicznie heterogennych, które charakteryzuje klonalna proliferacja komórek progenitorowych linii limfoidalnej [1]. Mimo że wyleczalność ALL u dzieci jest dość wysoka i utrzymuje się na poziomie około 80%, to niewiele wiadomo na temat samej leukemogenezy i czynników prowadzących do rozwoju ALL [2]. Jak dotąd, wyniki badań, w których zakładano wpływ czynników środowiskowych na ryzyko wystąpienia ALL, w dużej mierze były niespójne. Dane epidemiologiczne z badań weryfikujących hipotezę infekcyjnego podłoża tego nowotworu wydają się przekonujące, lecz są one jedynie pośrednie [3]. Niemniej jednak hipoteza tłumacząca proces leukemogenezy współwystępowaniem wielu dziedzicznych czynników, które w połączeniu z różnymi czynnikami środowiskowymi zwiększają ryzyko zachorowania, wydaje się słuszna i wydaje się tłumaczyć większość obserwacji [4]. Niepodważalnym dowodem na istnienie genetycznych czynników predysponujących do rozwoju tego nowotworu było wykazanie, że około 5% ALL jest związanych ze zdefiniowanymi zespołami genetycznymi, takimi jak zespół Downa, zespół Blooma, ataksje–teleangiectazje, zespół Nijmegen czy beta-talasemia [4, 5].

Z jednej strony, analiza predyspozycji genetycznej w patogenezie ALL jest trudna ze względu na bardzo niską zachorowalność w ogólnej populacji. Z drugiej strony, na podstawie analizy danych z piśmiennictwa dotyczących badań genetycznych wielu chorób można zakładać, że ryzyko (iloraz szans [OR, *odds ratio*]) wystąpienia choroby wielogenowej, takiej jak ALL, w przypadku zmienności jednego genu zawiera się między 1 a 2, czyli że prze-

widywany efekt jest słaby. W związku z tym część badań prowadzonych w małych grupach pacjentów może prowadzić do fałszywych wniosków związanych ze zbyt małą mocą statystyczną zaprojektowanego badania.

W analizach naukowych dotyczących predyspozycji genetycznej wykorzystuje się dwie metody badawcze: analizę populacyjnej zmienności genów kandydatów (*candidate gene approach*) oraz analizę polimorfizmów całego genomu (GWAS, *genome-wide association studies*). Badania genów kandydatów pozwoliły zidentyfikować pewne dziedziczne polimorfizmy powiązane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju ALL, ale wykazywano w nich jedynie niewielki wpływ na ryzyko wystąpienia choroby, a danych tych często nie udawało się potwierdzić w innych populacjach. Ponadto taka analiza może być *a priori* subiektywna w związku z dopasowaniem hipotezy badawczej do istniejącej wiedzy na temat patogenezy chorób nowotworowych. Przełom nastąpił w momencie pojawiania się metody GWAS, polegającej na analizie setek tysięcy polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP, *single nucleotide polymorphism*) w grupie tysięcy pacjentów. Mimo pewnych wad, metoda ta pozwoliła na identyfikację SNP niosących funkcjonalne konsekwencje, a tym samym istotnych dla mechanizmów powstawania chorób, zmieniając jednocześnie podejście do poszukiwania genetycznych czynników ryzyka w chorobach o złożonym podłożu genetycznym [4].

W niniejszej pracy podsumowano dane z piśmiennictwa i własne doświadczenia związane z badaniami predyspozycji genetycznej do zachorowania na ALL przed wprowadzeniem badań całego genomu i po ich wprowadzeniu.

Analizy genów kandydatów

Do 2009 roku większość badań mających na celu wyjaśnienie predyspozycji do zachorowania na ALL prowadzono metodą genów kandydatów. Badania te pozwoliły zidentyfikować pewne *loci* związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju ALL. Ana-

Tabela 1. Czynniki genetyczne związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ostrej białaczki limfoblastycznej wytypowane w badaniach genów kandydatów

Table 1. Genetic factors associated with increased risk of acute lymphoblastic leukemia development revealed in candidate-gene studies

Gen	Polimorfizm	Zmiana	Efekt
Metabolizm karcynogenów <i>CYP1A1</i> <i>CYP2D6</i>	rs4646903 rs1048943	Brak I462V	Wzrost aktywności enzymatycznej Wzrost aktywności?
<i>CYP2E1</i>	rs3892097 rs35742686	Brak Zmiana ramki odczytu	Nieprawidłowy <i>splicing</i> Przedwczesna terminacja
<i>GSTT1</i>	rs3813867/rs2031920	Brak	Zmieniona ekspresja?
<i>GSTM1</i>	Delecja	Brak	Brak aktywności
<i>GSTP1</i>	Delecja	Brak	Brak aktywności
	rs1695	I105V	Zmiana w aktywności
	rs1138272	A114V	Zmiana w aktywności
<i>NQO1</i>	rs1800566	P187S	Brak aktywności
	rs1131341	R139W	Zmiany w miejscach <i>splicing</i> owych
<i>MDR1</i>	rs1045642 rs2032582	Cicha mutacja A893S/T	Zmniejszona ekspresja? Zmiana w aktywności
Metabolizm kwasu foliowego	rs1801394	Q429A	Zmiana w aktywności?
<i>MTHFR</i>	rs1801133	A222V	Zmniejszenie aktywności
<i>MTRR</i>	rs1801394	I22M	Zmiana w aktywności?
<i>MTR</i>	rs1805087	D919G	Zmniejszenie aktywności
<i>SHMT</i>	rs1979277	L474F	Obniżenie stężenia kwasu foliowego
<i>RFC1</i>	rs1051266	R27H	Nieznany
<i>TYMS</i>	Powtórzenia tandemowe w regionie 5'-UTR <i>TYMS</i>	Brak	Wzrost ekspresji
Geny naprawy DNA	rs13181	K751G	Mała wydajność naprawy DNA
<i>ERCC2</i>	rs1799793	D312N	Mała wydajność naprawy DNA
<i>XRCC1</i>	rs1799782	R194W	Wadliwa polimeraza β
	rs25489	R280H	Wadliwa polimeraza β
	rs25487	R399Q	Wadliwa polimeraza β

lizowane polimorfizmy były zlokalizowane głównie w genach odpowiedzialnych za metabolizm karcynogenów, metabolizm folianów, kontrolujących przebieg cyklu komórkowego (*CDKN1B*, *CDKN2A* oraz *CDKN2B*) oraz w genach odpowiedzialnych za naprawę DNA [6].

Hipoteza zakładająca, że osoby o zmienionych zdolnościach metabolizowania karcynogenów mogą być bardziej narażone na nowotwory, zainicjowała wiele badań poświęconych genom kodującym enzymy metabolizujące związki karcynogenne. Szczególne zainteresowanie dotyczyło genów kodujących enzymy zaangażowane w I fazę detoksykacji, którymi są cytochromy P-450 (*CYPs*), oraz genów kodujących transferazę S-glutationową (*GSTs*), zaangażowaną w reakcje detoksykacji II fazy (tab. 1) [7, 8].

Inne polimorfizmy, które wiązano ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na ALL, znajdowały się w genie *NQO1*, kodującym cytozolowy enzym katalizujący redukcję chinonów (reduktaza NADPH: chi-

nony) i chroniący komórkę przed stresem oksydacyjnym oraz w genie *MDR1* kodującym P-glikoproteinę, która jest błonowym transporterem ksenobiotyków należącym do nadrodziny ABC (*ATP-binding cassette*) (tab. 1). P-glikoproteina odgrywa kluczową rolę w ochronie zdrowych tkanek przed chemotoksynami oraz w zjawisku oporności wielolekowej nowotworów [9, 10].

Ponadto polimorfizmom w wybranych genach, na przykład reduktazy N5, N10-metylenotetrahydrofolianu (*MTHFR*) czy *NQO1*, przypisywano funkcję modyfikowania podatności na rozwinięcia specyficznych podtypów ALL, tj. B-komórkowej hiperdiploidalnej czy białaczki z rearanżacją genu *MLL*, jednakże z powodu małych liczebności badanych grup wyniki te są niejednoznaczne [11, 12].

Jak wiadomo, ALL jest nowotworem, któremu bardzo często towarzyszą translokacje chromosomowe, a także inwersje oraz delecje w genach odpowiedzialnych za dojrzewanie limfocytów. Wystę-

powanie tych defektów jest tłumaczone między innymi powstawaniem pęknięć dwuniciowych w DNA, innych niż rearanżacje genów *V(D)J* [13]. W związku z powyższym kolejną grupą genów potencjalnie zaangażowanych w proces leukemogenezy są geny kodujące enzymy metabolizmu folianów, ponieważ niedobory kwasu foliowego powodują nieprawidłową inkorporację uracylu w łańcuch DNA, co skutkuje dwuniciowymi pęknięciami DNA [14]. Kolejnym faktem przemawiającym za znaczeniem genów metabolizmu folianów w powstawaniu ALL jest to, że wiele znanych translokacji (translokacje genu *MLL*, translokacja *TEL-AML1*) dotyczy niemowląt i jest bardzo prawdopodobne, że powstają one *in utero* (ciąża jest okresem, kiedy zapotrzebowanie na kwas foliowy jest ekstremalnie wysokie) [15]. Kluczowymi enzymami w metabolizmie folianów są reduktaza MTHFR, metylotransferaza homocysteinowa (MTR, *L-homocysteine S-methyltransferase*) oraz reduktaza metylotransferazy homocysteinowej (MTRR, *L-homocysteine S-methyltransferase reductase*). Wydaje się, że zwiększone ryzyko wystąpienia ALL może się również wiązać z polimorfizmami w genach syntazy tymidylanowej (*TYMS*) oraz transportera folianów (*RFC1*) (tab. 1) [16, 17].

Z procesem nowotworzenia mogą być także powiązane pewne polimorfizmy zlokalizowane w genach naprawy DNA. Do genów kodujących białka zaangażowane w proces naprawy jednoniciowych pęknięć DNA należą geny *XRCC1* (*X-Ray repair-cross complementing group 1*) oraz *ERCC2* (*excision repair-complementing group 2*) i w nielicznych pracach wykazano związek polimorfizmu genów szlaków naprawy DNA z predyspozycją do zachorowania na ALL (tab. 1) [18]. Interesujące wyniki badań, dotyczące predyspozycji do zachorowania na nowotwory limfoproliferacyjne, pochodzą z populacji polskiej i wiążą się z efektem założyciela dla delecji pięciu par zasad w pozycji 657 genu *NBN* na chromosomie 8q21. Mutacja ta najprawdopodobniej powstała w populacji słowiańskiej w średniowieczu. Homozygotyczny defekt genu *NBN* prowadzi do zespołu Nijmegen (*NBS*, *Nijmegen breakage syndrome*), w którym obserwuje się wybitną skłonność do występowania nowotworów tkanki limfatycznej. Gen *NBN* koduje nibrynę (Nbs1, p95) — białko wchodzące w kompleks Nbs1/Mre11/Rad50 (MRN) i zaangażowane w mechanizm naprawy pęknięć dwuniciowych DNA [19]. W dwóch badaniach populacyjnych wykazano, że heterozygotyczni nosiciele mutacji genu *NBN* również są obarczeni zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów limfoproliferacyjnych, w tym ALL [20, 21]. Zależność ta wydaje się specyficzna dla populacji słowiańskich [21].

Wyniki większości badań przeprowadzonych metodą genów kandydatów nie są jednak obiecujące. Badania te zazwyczaj prowadzono w małych grupach, a uzyskanych wyników zwykle nie dało się potwierdzić w kolejnych eksperymentach. Dodatkowo przeprowadzone metaanalizy wykluczyły znaczenie dużej części SNP zlokalizowanych w wyżej wymienionych genach, w procesie rozwoju ALL u dzieci [4].

Badania całego genomu — GWAS

Doświadczenia zebrane w badaniach genów kandydatów i brak sukcesów w określaniu genetycznych czynników predysponujących do ALL skłoniły badaczy do opracowania alternatywnej metody poszukiwania czynników powiązanych ze zwiększonym ryzykiem jej rozwoju.

Wraz z realizacją Projektu Poznania Ludzkiego Genomu (*Human Genome Project*) w 2003 roku naukowcy zyskali nowy zestaw narzędzi badawczych, który pozwolił na identyfikację genetycznych czynników ryzyka wielu powszechnie występujących chorób [15]. Podstawą metody GWAS jest analiza setek tysięcy znanych SNP w genomach pacjentów (grupa badana) oraz osób zdrowych (grupa kontrolna). Późniejsze porównanie wyników pozwala na stwierdzenie związku badanego genu z chorobą [22–24].

W ostatnich latach na świecie przeprowadzono wiele badań metodą GWAS, w tym dwa badania dotyczące ALL. W 2009 roku w *Nature Genetics* opublikowano bardzo spójne wyniki tych badań [25, 26]. Analiza GWAS wskazała na te same czynniki ryzyka rozwoju ALL i dotyczyły one genów kodujących czynniki transkrypcyjne odpowiedzialne za rozwój i różnicowanie limfocytów *IKZF1* (7p12.2, rs4132601), *ARIDB5* (10q21.2, rs7089424) i *CEPBE* (14q11.2, rs2239633) oraz geny kodujące białka odpowiedzialne za prawidłowy przebieg cyklu komórkowego, takie jak *CDKN2A/2B* (9p21.3, rs3731217) (tab. 2) [23, 24].

Najsilniejszy związek z rozwojem ALL odnotowano w przypadku miejsca polimorficznego rs4132601 zlokalizowanego w genie *IKZF1* (7p12.2) [23, 24, 26–28]. Gen *IKZF1* koduje czynnik transkrypcyjny Ikaros warunkujący dojrzewanie linii limfoidalnej i różnicowanie limfocytów B, którego defekty prowadzą do transformacji białaczkowej [29–32]. Jak wskazują wyniki badań na modelach zwierzęcych, u myszy z delecją w genie *IKZF1*, skutkującą powstaniem formy białka Ikaros pozbawionego domen odpowiedzialnych za wiązanie się z DNA, rozwija się agresywna forma białaczki limfoblastycznej [33].

Tabela 2. Polimorfizmy związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na ostrą białaczkę limfoblastyczną wytypowane za pomocą badań genomowych

Table 2. Polymorphic sites associated with increased risk of acute lymphoblastic leukemia development revealed in genome-wide association studies

Gen	Locus	Polimorfizm	Allel ryzyka	Częstość występowania allele	Iloraz szans	Piśmiennictwo
<i>IKZF1</i>	7p12.2	rs4132601	C	0,28	1,69	[23, 24, 26]
<i>ARID5B</i>	10q21.2	rs7089424	C	0,34	1,65	[23, 24, 26]
<i>CEBPE</i>	14q11.2	rs2239633	G	0,52	1,34	[23, 24, 26]
<i>CDKN2A/2B</i>	9p21.3	rs3731217	G	0,15	1,41	[23]

W 2008 roku Mullighan i wsp. [34] wykazali, że w komórkach blastycznych mutacje genu *IKZF1* bardzo często (87,5%) towarzyszą rearanżacji *BCR-ABL1*. W kolejnych badaniach dowiedziono, że defekty genu *IKZF1*, spośród których najczęstszymi są delecje obejmujące eksony 4-7 i 2-7 genu *IKZF1*, występują w około 25% wszystkich ostrych białaczek z linii B (B-ALL, *B-lineage acute lymphoblastic leukaemia*) i u 31% chorych na ALL zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka (po odrzuceniu pacjentów z *BCR-ABL1*, białaczki niemowlęcej i hipodiploidalnej). Poza tym defekty genu kodującego Ikaros wiążą się z 55-procentowym ryzykiem wznowy szpikowej oraz 24-procentowym ryzykiem choroby resztkowej [35]. Ponadto analiza profilu ekspresji u pacjentów z delecjami w genie *IKZF1* i bez rearanżacji *BCR-ABL1* wykazała podobieństwo do profilu ekspresji u pacjentów z *BCR-ABL1*. Różnice dotyczyły genów ulegających silnej ekspresji w komórkach progenitorowych, przy jednoczesnym zmniejszeniu ekspresji genów związanych z dojrzewaniem limfocytów B, co może tłumaczyć zatrzymanie się komórek na wczesnych etapach różnicowania i oporność na chemioterapię [36].

Kolejnym SNP (rs7089424), który wykazywał silny związek z chorobą, zidentyfikowano w genie *ARID5B* (*AT-rich interactive domain 5B*) (10q21.2) [23, 24, 26, 27, 37]. Gen *ARID5B* koduje czynnik transkrypcyjny odpowiedzialny za embriogenezę i regulację wzrostu komórek poprzez wpływ na komórkowo-specyficzny profil ekspresji genów [25, 38, 39]. Nadekspresję *ARID5B* obserwowano w ostrych białaczkach szpikowych (AML, *acute myeloid leukemia*) typu M3 i M7 według klasyfikacji FAB (*French-American-British*), natomiast utrata funkcji tego genu w modelu mysim upośledzała między innymi dojrzewanie limfocytów B, co łącznie może stanowić uzasadnienie biologiczne otrzymanych w GWAS rezultatów [38, 40, 41]. Polimorfizmy w genie *ARID5B* dyskryminowały również pacjentów

z hiperdiploidalnym podtypem ALL, a ponadto pozostawały w związku z fenotypem klinicznym pacjenta dotyczącym zwiększonej zdolności do akumulowania poliglutamylowanych metabolitów metotreksatu [25].

Trzecim miejscem polimorficznym wykazującym silny związek z ryzykiem wystąpienia ALL jest rs2239633 zmapowany w genie *CEBPE* (*CCAAT/enhancer-binding protein, epsilon*) (14q11.2), który koduje białko modulujące proliferację i dojrzewanie linii granulocytarnej [23, 24, 26, 27]. Bardzo istotnym zadaniem wyżej wspomnianego białka jest jego zaangażowanie w kontrolę różnicowania się komórek szpiku. Dlatego uznaje się je za supresora rozwoju białaczki szpikowej. Zaburzenia funkcjonalne *CEBPE* pod postacią translokacji do genu łańcucha ciężkiego immunoglobulin (*IGH, immunoglobulin heavy chain locus*) wcześniej obserwowano w 1% przypadków B-ALL. Ponadto produkt genu *CEBPE* hamuje nowotworzenie linii mieloidalnej, a jego mutacje dotyczą licznych przypadków AML, w tym również postaci rodzinnych [42].

Dodatkowo w kolejnych badaniach wykonanych metodą GWAS udokumentowano wpływ zmiany polimorficznej rs3731217 w pierwszym intronie genu *CDKN2A* (9p21.3) na ryzyko rozwinięcia dziecięcej ALL [43]. *CDKN2A* koduje zarówno białko p14 — aktywator białka p53 oraz białko p16 — negatywny regulator kinaz zależnych od cyklin. Przedstawiony związek wykazywał populacyjną heterogenność, a jego podłoże biologiczne nie zostało wyjaśnione, gdyż wbrew przypuszczeniom badaczy genotyp pacjenta nie wpływał na wystąpienie delecji genu *CDKN2A* — częstego wtórnego zaburzenia molekularnego w ALL. Interesujący jest fakt, że geny *CDKN2A* oraz *CDKN2B* bardzo często ulegają delecji w wielu nowotworach układu krwiotwórczego i zazwyczaj towarzyszą delecji w genie *IKZF1* [23, 35]. Ponadto wykazano, że inaktywacja genów *CDKN2A/2B* wiąże się z opornością na

chemioterapię i zwiększonym prawdopodobieństwem wznowy. Częstość występowania tego typu zaburzenia wynosi 50–60% u pacjentów, w których wcześniej zidentyfikowano obecność rearanżacji *BCR-ABL1* [35].

Podsumowanie

Zanim nastąpiła era badań całego genomu, głównych *loci* predyspozycji do zachorowania na ALL doszukiwano się w regionach genów kodujących białka związane z metabolizmem karcynogenów, kwasu foliowego i naprawy DNA. Badania GWAS dostarczyły nowych danych na temat występowania predyspozycji genetycznej do rozwoju ALL. Czynniki szczególnie istotnymi w rozwoju ALL wydają się geny kodujące białka odpowiedzialne za prawidłowy wzrost i różnicowanie się limfocytów oraz białka nadzorujące prawidłowy przebieg cyklu komórkowego. Jakkolwiek każde z analizowanych *loci* moduluje ryzyko ALL w sposób umiarkowany i niezależny od pozostałych, to częstość ich nosicielstwa w populacji europejskiej jest na tyle wysoka, że łącznie przyczyniają się one do wystąpienia 64% przypadków ALL. Należy jednak pamiętać, że w poszczególnych populacjach lub grupach etnicznych mogą istnieć rzadkie mutacje lub warianty genetyczne silnie modyfikujące ryzyko dziecięcej ALL. Ich wpływ pozostaje niezidentyfikowany w dotychczasowych analizach GWAS, ponieważ współcześnie dostępne platformy genetyczne umożliwiają analizowanie asocjacji z polimorfizmami, których częstość populacyjna wynosi co najmniej 5–10%. Jednym z takich zaburzeń jest prawdopodobnie delecja pięciu nukleotydów w pozycji 657 genu *NBN* (8q21), której nosicielstwo obejmuje przede wszystkim populacje słowiańskie, w tym polską.

Dane uzyskane z badań GWAS wskazują, że polimorfizmy nie tylko wpływają na zwiększone ryzyko rozwoju choroby, ale mogą także determinować ten rozwój w kierunku konkretnego podtypu, a zatem mogą być ważnymi czynnikami pomocnymi podczas doboru właściwej terapii.

Ostatnie badania grupy brytyjskiej wskazują, że w ALL z prekursorów linii B jedynie około 25% ryzyka wystąpienia ALL związanego z uwarunkowaniem genetycznym można przypisać częstym polimorfizmom znalezionym w badaniach GWAS. Pozostałe 75% predyspozycji prawdopodobnie wiąże się unikatowymi dla danej populacji zmianami genomowymi, takimi jak na przykład wyżej wspomniany defekt genu *NBN* w populacjach słowiańskich [44]. Dane te sugerują, że dokładna genomowa

analiza populacyjnych wariantów allelicznych umożliwi w przyszłości dokładniejsze poznanie biologii ALL, a tym samym przybliży nas do terapii spersonalizowanej oraz pozwoli zidentyfikować nowe terapeutyczne punkty uchwytu.

Źródła finansowania

Praca była realizowana w ramach projektu Naukowej Fundacji Polpharmy nr 4/19/IX/10 oraz grantu NCN N407 254 440.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów przy przygotowaniu niniejszej pracy.

Piśmiennictwo

1. Carroll W.L., Bhojwani D., Min D.J. i wsp. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2003; 102–131.
2. Mullighan C.G. Genomic analysis of acute leukemia. *Int. J. Lab. Hematol.* 2009; 31: 384–397.
3. Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat. Rev. Cancer* 2006; 6: 193–203.
4. Sherborne A.L., Hemminki K., Kumar R. i wsp. Rationale for an international consortium to study inherited genetic susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2011; 96: 1049–1054.
5. Pui C.H., Robison L.L., Look A.T. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008; 371: 1030–1043.
6. Vijayakrishnan J., Houlston R. Candidate gene association studies and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2010; 95: 1405–1414.
7. Smith G., Stanley L.A., Sim E., Strange R.C., Wolf C.R. Metabolic polymorphisms and cancer susceptibility. *Cancer Surv.* 1995; 25: 27–65.
8. Strange R.C., Fryer A.A. The glutathione S-transferases: influence of polymorphism on cancer susceptibility. *IARC Sci. Publ.* 1999; 148: 231–249.
9. Smith M.T. Benzene, NQO1, and genetic susceptibility to cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 7624–7626.
10. Jamrozik K., Mlynarski W., Balcerczak E. i wsp. Functional C3435T polymorphism of MDR1 gene: an impact on genetic susceptibility and clinical outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Eur. J. Haematol.* 2004; 72: 314–321.
11. Schnakenberg E., Mehles A., Cario G. i wsp. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and susceptibility to pediatric acute lymphoblastic leukemia in a German study population. *BMC Med. Genet.* 2005; 6: 23.
12. Wiemels J.L., Smith R.N., Taylor G.M. i wsp. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms and risk of molecularly defined subtypes of childhood acute leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 4004–4009.
13. Pui C.H., Relling M.V., Downing J.R. Acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1535–1548.

14. Blount B.C., Mack M.M., Wehr C.M. i wsp. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94: 3290–3295.
15. Greaves M.F., Wiemels J. Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *Nat. Rev. Cancer* 2003; 3: 639–649.
16. Faganel Kotnik B., Grabnar I., Bohanec Grabar P., Dolžan V., Jazbec J. Association of genetic polymorphism in the folate metabolic pathway with methotrexate pharmacokinetics and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia and malignant lymphoma. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 67: 993–1006.
17. Chiusolo P., Giammarco S., Bellesi S. i wsp. The role of MTHFR and RFC1 polymorphisms on toxicity and outcome of adult patients with hematological malignancies treated with high-dose methotrexate followed by leucovorin rescue. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2012; 69: 691–696.
18. Stanczyk M., Sliwinski T., Cuchra M. i wsp. The association of polymorphisms in DNA base excision repair genes XRCC1, OGG1 and MUTYH with the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Mol. Biol. Rep.* 2011; 38: 445–451.
19. Williams R.S., Williams J.S., Tainer J.A. Mre11-Rad50-Nbs1 is a keystone complex connecting DNA repair machinery, double-strand break signaling, and the chromatin template. *Biochem. Cell Biol.* 2007; 85: 509–520.
20. Chrzanowska K.H., Piekutowska-Abramczuk D., Popowska E. i wsp. Carrier frequency of mutation 657del5 in the NBS1 gene in a population of Polish pediatric patients with sporadic lymphoid malignancies. *Int. J. Cancer* 2006; 118: 1269–1274.
21. Pastorczak A., Górniak P., Sherborne A. i wsp. Role of 657del5 NBN mutation and 7p12.2 (IKZF1), 9p21 (CDKN2A), 10q21.2 (ARID5B) and 14q11.2 (CEBPE) variation and risk of childhood ALL in the Polish population. *Leukemia Res.* 2011; 35: 1534–1536.
22. Manolio T.A. Genome-wide association studies and assessment of the risk of the disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 166–176.
23. Sherborne A.L., Houlston R.S. What are genome-wide association studies telling us about B-cell tumor development? *Oncotarget* 2010; 1: 367–372.
24. Houlston R.S. Low-penetrance susceptibility to hematological malignancy. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2010; 20: 1–6.
25. Trevino L.R., Yang W., French D. i wsp. Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat. Genet.* 2009; 41: 1001–1007.
26. Papaemmanuil E., Hosking F.J., Vijaykrishnan J. i wsp. Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat. Genet.* 2009; 41: 1006–1011.
27. Prasad R.B., Hosking F.J., Vijaykrishnan J. i wsp. Verification of the susceptibility loci on 7p12.2, 10q21.2, and 14q11.2 in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Blood* 2010; 115: 1765–1767.
28. Mullighan C.G., Goorha S., Radtke I. i wsp. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2007; 446: 758–764.
29. Sun L., Liu A., Georgopoulos K. Zinc finger-mediated protein interactions modulate Ikaros activity, a molecular control of lymphocyte development. *EMBO J.* 1996; 15: 5358–5369.
30. Iacobucci I., Storlazzi C.T., Cilloni D. i wsp. Identification and molecular characterization of recurrent genomic deletions on 7p12 in the IKZF1 gene in a large cohort of BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia patients: on behalf of Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto Acute Leukemia Working Party (GIMEMAALWP). *Blood* 2009; 114: 2159–2167.
31. Rebollo A., Shmitt C. Ikaros, Aiolos and Helios: transcription regulators and lymphoid malignancies. *Immunol. Cell Biol.* 2003; 81: 171–175.
32. Klug C.A., Morrison S.J., Masek M. i wsp. Hematopoietic stem cells and lymphoid progenitors express different Ikaros isoforms, and Ikaros is localized to heterochromatin in immature lymphocytes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 657–662.
33. Mullighan C.G., Su X., Zhang J. i wsp. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 470–480.
34. Mullighan C.G., Miller C.B., Radtke I. i wsp. BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros. *Nature* 2008; 453: 110–114.
35. Mullighan C.G., Williams R.T., Downing J.R. i wsp. Failure of CDKN2A/B (INK4A/B-ARF)-mediated tumor suppression and resistance to targeted therapy in acute lymphoblastic leukemia induced by BCR-ABL. *Genes Dev.* 2008; 22: 1411–1415.
36. Georgopoulos K. Acute lymphoblastic leukemia — in the wings of IKAROS. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 524–526.
37. Healy J., Richer C., Bourgey M. i wsp. Replication analysis confirms the association of ARIDB5 with childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2010; 95: 1608–1611.
38. Patsialou A., Wilsker D., Moran E. DNA-binding properties of ARID family proteins. *Nucleic Acids Res.* 2005; 33: 66–80.
39. Wilsker D., Patsialou A., Dallas P.B. i wsp. ARID proteins: a diverse family of DNA binding proteins implicated in control of cell growth, differentiation, and development. *Cell Growth Differ.* 2002; 13: 95–106.
40. Bourquin J.-P., Subramanian A., Langebrake C. i wsp. Identification of distinct molecular phenotypes in acute megakaryoblastic leukemia by gene expression profiling. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2006; 103: 3339–3344.
41. Lahoud M.H., Risteovski S., Venter D.J. i wsp. Gene targeting of Desrt, a novel ARID class DNA-binding protein, causes growth retardation and abnormal development of reproductive organs. *Genome Res.* 2001; 11: 1327–1334.
42. Akasaka T., Balasas T., Russell L.J. i wsp. Five members of the CEBPE transcription factor family are targeted by recurrent IGH translocations in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL). *Blood* 2007; 109: 3451–3461.
43. Sherborne A.L., Hosking F.J., Prasad R.B. i wsp. Variation in CDKN2A at 9p21.3 influences childhood acute lymphoblastic leukemia risk. *Nat. Genet.* 2010; 42: 492–494.
44. Enciso-Mora V., Hosking F.J., Sheridan E. i wsp. Common genetic variation contributes significantly to the risk of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2012; 26: 2212–2215.