



### Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinde Serum Tümör Nekroze Edici Faktör (TNF) İlişkili Apoptoz İndükleyici Proteinin (TRAIL) Prognostik Önemi

The Prognostic Significance of Serum Tumor Necrosis Factor (TNF)-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL) in Childhood Acute Leukemias

Zeliha Haytöglu<sup>1</sup>, Barbaros Karagün<sup>2</sup>, Bülent Antmen<sup>2</sup>, İlgen Şaşmaz<sup>2</sup>, Yurdanur Kılınç<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji ve Onkoloji bölümü, ADANA

*Cukurova Medical Journal 2015;40(4):774-781.*

#### ABSTRACT

**Purpose:** Tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) is a TNF superfamily member. TRAIL is transmembrane protein expressed on cell surfaces and has a broad expression pattern in a variety of organs. Cleavage of its C-terminal part (extracellular domain) allows for a soluble form of TRAIL. TRAIL induces apoptosis with its receptors TRAIL-receptor 1 (TRAIL-R1), TRAIL-receptor 2 (TRAIL-R2) however apoptosis can not be induced by receptors TRAIL-receptor 3 (TRAIL-R3) and TRAIL-receptor 4 (TRAIL-R4). There are many trials to search the correlation between leukemia and apoptotic pathway disorders. In this study we determined the serum levels of TRAIL in acute childhood leukemias at first diagnose. We aimed to determine the relation between the levels of serum TRAIL and patient's survey, clinical parameters.

**Material and Methods:** The study was performed in patients admitted to Pediatric Hematology and Pediatric Oncology Department of Çukurova University Medical Faculty between October 2009 and July 2010. Twenty-three cases with new diagnosis acute lymphoblastic leukemia (ALL) at the age distribution 9-months-12-year and 8-months and fourteen cases with new diagnosis acute myeloblastic leukemia (AML) at the age distribution of 9 days-18 years are included in this study. Twenty-one healthy children with no blood disease with similar sex and age with leukemia group was chosen as the control group. Serum TRAIL levels were determined by using ELISA method.

**Results:** The comparison of the average values of the TRAIL levels in acute leukemia patients and control group have shown that patients with leukemia have low serum TRAIL levels ( $p=0.002$ ). In patients with high-risk-grade (HRG) of ALL compared with control group have shown low serum TRAIL levels in HRG of ALL ( $p=0.008$ ). In patients with common acute lymphoblastic leukemia antigen(CALLA)(-) B ALL compared with control group have shown low serum TRAIL levels in CALLA(-) B ALL ( $p=0.004$ ). Children with acute leukemias (ALL, AML) who died during treatment compared with survived group have shown low levels of serum TRAIL in expired patients ( $p=0.004$ ).

**Conclusion:** As a result, serum TRAIL might play a role in leukomogenesis. The low levels of serum TRAIL detected in our patients may be associated with leukomogenesis and impaired TRAIL-mediated apoptosis. To suggest soluble TRAIL's role in acute leukemias detection of TRAIL-mediated apoptosis is needed. The low serum TRAIL may be used as a sign of bad prognosis. For more comprehensive results prospective studies with greater number of patients are needed.

**Keywords:** Apoptosis; childhood acute leukemias; serum TRAIL

## ÖZET

**Amaç:** Tümör nekroze edici faktör(TNF) ilişkili apoptoz indükleyici protein (TRAIL) TNF süper ailesinin bir üyesidir. TRAIL pek çok organda ekprese edilen, hücre yüzeyinde yer alan transmembran bir proteindir. C-domainin (hücre dışında yer alan) ayrılması sonucunda serumda bulunan formunun oluşmasına izin verir. TRAIL, reseptörlerinden TRAIL reseptör 1 (TRAIL-R1) ve TRAIL reseptör 2 (TRAIL-R2)' ye bağlanarak apoptozu indükler bununla birlikte apoptoz sinyali TRAIL reseptör 3 (TRAIL-R3) ve TRAIL reseptör 4 (TRAIL-R4) ile bağlanması sonucunda indüklenemez. Apoptotik yolak bozuklukları ve lösemi gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda akut lösemi hastalarında ilk tanı anında serum TRAIL miktarını tespit etmek istedik. Serum TRAIL'ın akut lösemi hastalarında hasta sağkalımı ve klinik parametrelerle ilişkisini incelemeyi amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışma Ekim 2009– Temmuz 2010 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Çocuk Onkoloji Bilim Dalına başvuran hastalarda yapıldı. Çalışmaya 9 ay-12 yaş 8ay yaş dağılımında yeni tanı almış 23 akut lenfoblastik lösemili (ALL) hasta ile, 9 gün-19 yaş dağılımında yeni tanı almış 14 akut miyeloblastik lösemili (AML) hasta dahil edildi. Sağlıklı, kan hastalığı olmayan, lösemi grubuna benzer yaş ve cinsiyetteki 21 çocuk, kontrol grubu olarak seçildi. Serum TRAIL düzeyleri Elisa yöntemi ile araştırıldı.

**Bulgular:** Akut lösemi tanılı hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında akut lösemi hastalarında ortalama serum TRAIL düzeyi sağlıklı kontrollerden düşük tespit edildi ( $p=0,002$ ). ALL'li yüksek risk grubundaki (HRG) hastalarda, TRAIL düzeyi kontrol grubuna göre düşük tespit edildi ( $p=0,008$ ). Common akut lenfoblastik lösemi antijeni (CALLA )(-) B ALL grubunda TRAIL düzeyi kontrol grubuna göre düşük tespit edildi ( $p=0,004$ ). Lösemi tanısı alan ve eksitus olan hastalarla yaşayan hastalar kıyaslandığında TRAIL düzeyi eksitus olan grupta düşük tespit edildi ( $p=0,004$ ).

**Sonuç:** Serum TRAIL lösemi hastalarında lökomogeneze rol oynayabilir. Hastalarımızda tespit edilen düşük serum TRAIL düzeyleri azalmış TRAIL aracılıklı apoptoz ve lökomogeneze neden olmuş olabilir. Akut lösemi patogenezinde serum TRAIL'ın rol aldığını önermek için eş zamanlı bakılmış TRAIL aracılıklı apoptotik aktivitenin ölçülmesi gereklidir. Düşük serum TRAIL düzeyi kötü prognozu gösteren bir belirteç olarak kullanılabilir. Daha kapsamlı sonuçlar elde etmek için daha çok sayıda vaka ile yapılmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Apoptoz; Çocukluk çağı akut lösemileri; serum TRAIL

## GİRİŞ

Akut lösemi, normal lenfoid ve miyeloid ana hücrelerin hematopoezin özgün bir evresinde durarak, klonal genişlemesi sonucu oluşan, çocukluk çağının en sık görülen hematolojik malin hastalığıdır. Tüm çocukluk çağı lösemilerinin % 97'sini akut lösemiler oluşturmaktadır.

15 yaş altındaki çocuklarda görülen malin hastalıkların yaklaşık olarak % 23'ünü Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) oluşturur. ALL yalnız çocukluk çağının en sık görülen malin hastalığı olması açısından değil tedavide elde edilen başarılar açısından da bu yaş grubunun en önemli malin hastalığıdır.<sup>1</sup>

Apoptoz özellikle hematopoetik sistemde hücrelerin homeostazında anahtar rol oynayan iyi düzenlenmiş, kontrollü hücre ölüm programıdır. Karsinogenezdeki yeni elde edilen bilgiler lösemilerde apoptozun inhibisyonun, en az

kontROLSÜZ hücre çoğalması kadar önemli olduğunu ortaya koymuştur. Apoptozun inhibisyonu yalnız lösemi etyopatogenezinde değil, aynı zamanda tedavi sırasında ciddi problem oluşturan ve sağkalımı olumsuz yönde etkileyen kemoterapi direncinden de sorumlu tutulmaktadır. Apoptoz iki farklı mekanizma ile uyarılabilir. Ekstrinsik yolakta ölüm reseptörleri aktive edilirken, intrinsik yolakta mitokondriyal apoptotik işlemler aktive olur<sup>2</sup>. Ölüm reseptörleri arasında tümör nekroze edici faktör ilişkili apoptoz indükleyici protein (TRAIL) ve reseptörleri eşsiz bir özelliğe sahiptir. TRAIL tümör hücrelerinde apoptozu uyarırken normal hücrelere zarar vermez ve bu eşsiz özelliğinden ötürü yakın zamanda hatırısayılır bir ilginin odağı olmuştur<sup>3</sup>. Bu çalışmada, hematolojik tümörlerden biri olan çocukluk çağı akut lösemilerinde, apoptoz ile ilgili yolakta anahtar rol oynadığı birçok çalışmayla gösterilmiş olan TRAIL proteinin klinik önemini ve sağkalım ile ilişkisini göstermek istedik.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmamız için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinden etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen çocukların vasilerinden yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Bu çalışmada Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uyulmuştur. Çalışmamız Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir. Çalışma prospektif olarak tasarlanmıştır. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı ve Pediatrik Onkoloji Bilim Dalına Ekim 2009 ile Temmuz 2010 tarihleri arasında başvuran yeni tanı alan tüm akut lösemi hastaları, toplamda 37 hasta çalışmaya dahil edildi. Sitomorfolojik, immünohistokimyasal ve akım sitometrik çalışmalar ile ALL tanısı alan 23 hasta, Akut Miyeloblastik Lösemi (AML) tanısı alan 14 hasta ile kontrol grubu olarak 21 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. ALL'ler immünofenotipik olarak Common akut lenfoblastik lösemi antijeni (CALLA) (+) Pre B-ALL, CALLA (+) erken pre- B-ALL, Matür B-ALL, ve T-ALL alt gruplarına ayrıldı. Risk gruplarına göre ALL'ler standart risk (SRG), orta risk (MRG), yüksek risk (HRG) olarak gruplandırıldı. Çukurova Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Çocuk Polikliniğine genel muayene amaçlı başvuran, fizik muayenesi normal saptanan ve tam kan sayımı ile hematolojik olarak normal bulunan 21 çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edildi. Hastalar Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji veya Pediatrik Onkoloji Bilim Dalları tarafından takip edildi ve tedavileri yapıldı. ALL tanılı hastalara British-France-Münster(BFM) TR-ALL 2000 (akut lenfoblastik lösemi tedavi protokolü) kemoterapi protokolleri risk gruplarına göre uygulandı. AML tanılı hastalara AML-BFM 2000 protokolü uygulandı. TRAIL serum düzeylerinin tespiti için hastalardan ilk tanı anında kemoterapi başlanmadan önce ve sağlıklı kontrol grubundan 2 mL kan alınarak serumları ayrıldı ve çalışmanın yapılacağı güne kadar -80 °C'ta derin dondurucu içinde saklandı. Serum TRAIL tespiti için Cusabio

Biotech TRAIL Elisa kit (catalog no CSBE04747h) kullanıldı. 450 nm da Medispec ESR 200 ELISA PLATE READER ile absorbans değerleri ölçüldü.

## İSTATİKSEL YÖNTEMLER

Araştırmada kullanılan veri seti SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programında analiz edilmiştir. Verilerin analizinde tek yönlü varyans analizi (One Way Anova), bağımsız örnekleme, t testi ve Pearson korelasyon analizinden faydalanılmıştır. Grupların karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi, 2'den fazla düzeye sahip grupların karşılaştırılmasında ise varyans analizi uygulanmıştır.

## BULGULAR

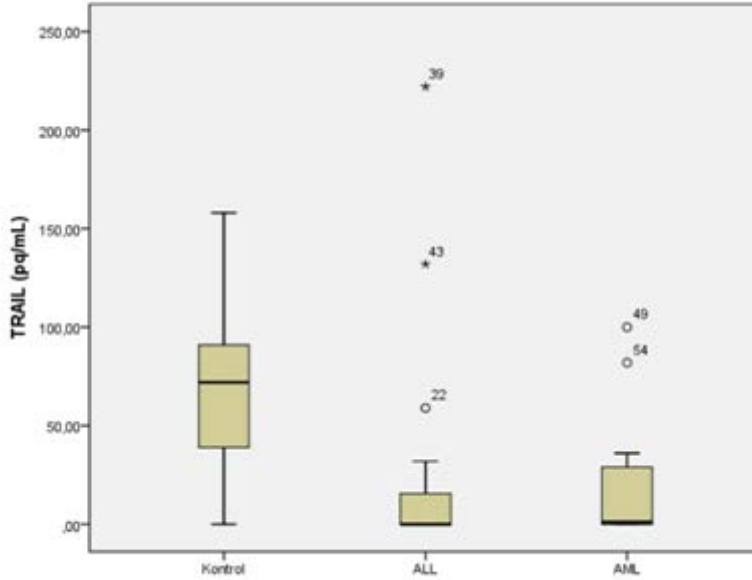
Hasta grubunu 23 ALL'li, 14 AML'li çocuk oluşturuyordu. ALL'li hastalar 9 ay ile 12 yaş 8 ay arasında olup, yaş ortalamaları  $7,5\pm 4,8$  yıl (ortanca 6,3 yıl) idi. ALL'li hastaların 15'i erkek (% 65), 8'i (% 35) kız olup kız/erkek oranı 0.5/1 idi. AML'li hastalar 9 gün ile 19 yaşları arasında, yaş ortalamaları  $7,7\pm 4$  (ortanca 7,5 yıl) idi. AML'li hastaların 7'si erkek (% 50), 7'si (% 50) kız olup, kız/erkek oranı 1/1 dir. Kontrol 21 sağlıklı çocuğun yaşları 3 ay ile 17 yaş arasında, ortalama yaş  $7,53\pm 3,7$  yıl (ortanca 7 yıl) idi. Kontrol grubundaki 21 çocuğun 12'si erkek (%57) ve 9'u (%43) kız olup, kız/erkek oranı 0.75/1 idi. ALL'li ve AML'li olgular ile kontroller arasında yaş bakımından istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p=0,07$ ).

BFM grubunun prognostik kriterlerine göre hastaların 3'ü (%13) SRG, 14'ü (%61) MRG ve 6'sı da (%26) HRG idi. Akım sitometri ile yapılan immünofenotipik incelemede ALL'li (n=23) hastaların 7'si (%31) CALLA (+) pre B-ALL, 12'si (%52) CALLA (-) pre B-ALL ve 4'ü (%17) T-ALL olarak sınıflandırıldılar.

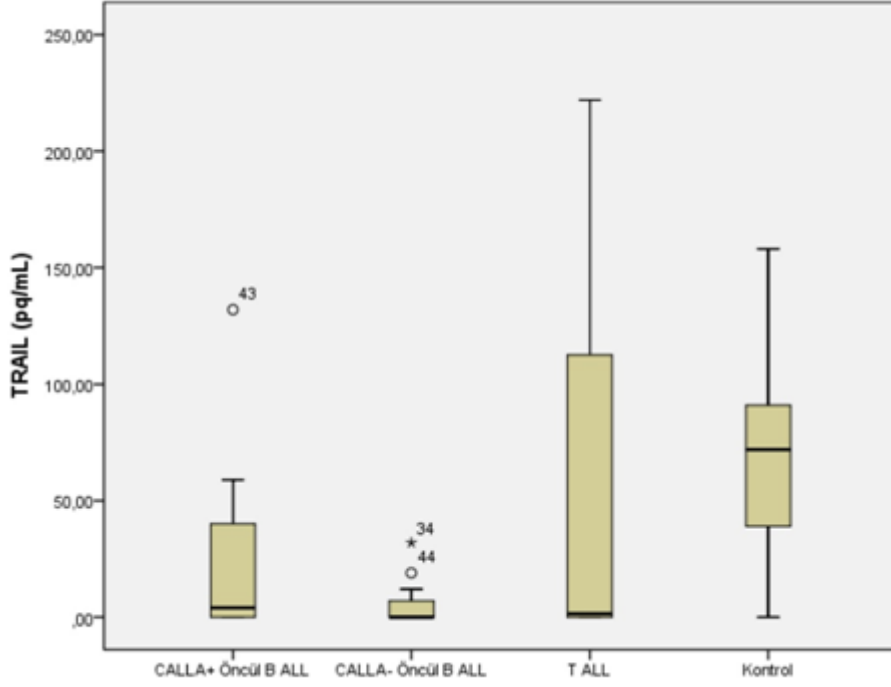
Akut lösemi tanılı (n=37) hastaların 6'sı (%16,2) eksitus oldu. Hastaların 3'ü ALL, 3'ü AML idi. ALL'li eksitus gelişen hastalar FAB sınıflamasına göre incelendiğinde, 3 hasta ALL-L1 idi. Eksitus olan hastalardan, 1'i MRG risk

grubunda (n=12) (%8,3) 2'si HRG (n=6) risk grubunda (%33,3) olduğu görüldü. Eksitus olan hastalar immünofenotiplemeye göre değerlendirildiğinde 1'i CALLA (+) öncül B-ALL, 1'i CALLA (-) öncül B-ALL, 1'i T-ALL idi. AML'li 3 hasta (%21,4) eksitus oldu. Bu araştırma için takip edilen akut lösemi tanısı almış hastaların ortalama yaşam süresi  $26 \pm 11$  hafta idi. ALL'lilerde ortalama  $24 \pm 10$  hafta (1-37 hafta) iken AML'lilerde ortalama  $14 \pm 28$  hafta (3-40 hafta) bulundu. İki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. ALL'li hastalarda serum TRAIL düzeyi ortalama  $22 \pm 52$  pg/mL (0-222 pg/mL) bulundu. AML'li hastalarda serum TRAIL düzeyi ortalama  $20,4 \pm 32,6$  pg/mL (0-132 pg/mL) idi. Kontrol grubunda serum TRAIL düzeyi ortalama  $72 \pm 45$  pg/mL (0-157 pg/mL) saptandı. Akut lösemi tanılı hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında akut lösemi hastalarında ortalama serum TRAIL düzeyi sağlıklı kontrollerden düşük tespit edildi ( $p=0,002$  grafik 1) İmmünofenotipe göre serum TRAIL düzeyleri CALLA (+) pre B-ALL'de ortalama  $30,8 \pm 49,5$  pg/mL (0-59 pg/mL), CALLA (-) pre B-ALL'de ortalama

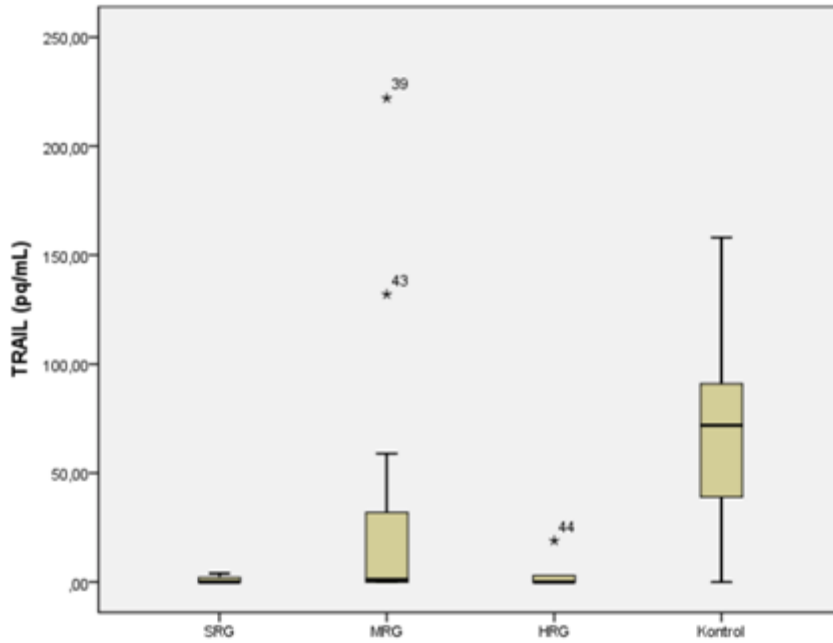
$5,4 \pm 10,3$  pg/mL (0-222 pg/mL) saptandı. T-ALL'de ise ortalama  $56,2 \pm 110$  pg/mL (59-690 pg/mL) idi. CALLA (-) B-ALL'li grupta serum TRAIL düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük saptandı ( $p=0,005$  grafik 2). ALL'li hastalarda, serum TRAIL düzeyi SRG'de ortalama  $1,3 \pm 2,3$  pg/mL (0-222 pg/mL), MRG'de ortalama  $34,2 \pm 65,2$  pg/mL (0-59 pg/mL) idi. HRG'de ise ortalama  $3,6 \pm 7,6$  pg/m (0-29 pg/mL) idi. Risk gruplarına göre serum TRAIL düzeyleri karşılaştırıldığında HRG grubunda kontrol grubuna göre daha düşük tespit edildi ( $p=0,009$  grafik 3). Kontrol grubu hastaların TRAIL değerlerinin remisyon ve relaps grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı ( $p=0,004$ ). ALL'li hastalarda serum TRAIL düzeyinin sağkalım ile ilişkisine bakıldığında, hayattaki hastalar ile eksitus olanların tanındaki serum TRAIL düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edildi ( $p=0,003$ ) AML'li hastalarda serum TRAIL düzeyi ortalama  $20,4 \pm 32,6$  pg/mL (0-132 pg/mL) idi. Remisyona giren, relaps gelişen ve tedaviye refrakter olarak seyreden AML'lilerde, tanıda bakılan serum TRAIL düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu.



**Grafik 1.** Sağlıklı kontrol grubunun, ALL'li ve AML'li hastaların serum TRAIL düzeyleri



**Grafik 2.** Sağlıklı kontrol grubunun ve ALL'li hastaların immunfenotipe göre serum TRAIL düzeyleri



**Grafik 3.** Sağlıklı kontrol grubunun ve ALL'li hastaların risk grubuna göre serum TRAIL düzeyleri

## TARTIŞMA

Biz bu çalışmamızda apoptoz ile ilgili mekanizmada kilit rol oynadığı birçok çalışmayla gösterilmiş olan TRAIL proteininin lösemi etyolojisindeki olası rolünü ve prognoz ile ilişkisini çocukluk çağı akut lösemilerinde göstermek istedik. Vardığımız sonuçlar ilk tanı anında serum TRAIL düzeyinin akut lösemi hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğunu göstermiştir. Apoptozda görev alan TRAIL proteininin akut lösemi hastalarında daha düşük düzeyde tespit edilmesi lösemi etyopatogenezinde TRAIL yetersizliğinin olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda TRAIL düzeyi ALL'de prognozun kötü olduğu HRG risk grubunda ve CALLA(-) B ALL'de kontrol grubuna kıyasla daha düşük tespit edilmiştir. Kötü pronozlu bu gruplarda tedaviye dirençte apoptotik yolağın yetersiz işleyişi bu yolda yer alan TRAIL protein yetersizliği gibi hipotezlerin ortaya konulmasına neden olmuştur. Düşük TRAIL düzeyleri, hücrenin apoptozise gidişte engel teşkil ettiğini düşündürmüştür. Ancak bu durumun hücrelerdeki apoptotik aktivitenin gösterilmesi ile de teyid edilmesinin gerekli olduğu düşünülmüştür. Akut çocukluk çağı lösemisi ile takip edilen ancak eksitus olan hastalar ile kontrol grubu kıyaslandığında eksitus olan hastalarda daha düşük TRAIL düzeyi tespit edilmiştir. Bu bulgular düşük serum TRAIL'in prognostik bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Bu sitokin tümör hücre serilerinde, hem ekstrinsik hem de intrinsik apoptotik yolları aktive ederek hücre ölümünü indükler. Apoptotik sürecin bozulması nedeniyle lösemi gelişimi veya progresyonu gösterilmiştir. Lösemide temel tedavi prensibi, asıl olarak intrinsik mitokondrial yol olmak üzere<sup>4</sup> ekstrinsik ölüm reseptör yolu ilişkili apoptozu indükleyerek kaspaz aktivasyonuna ve hücre ölümüne neden olmaktadır. Lösemik hücrelerde hedeflenen tedavi apoptozun indüklenmesi üzerinedir. Bu stratejilerde normal hematopoetik progenitör hücrelere zarar

vermeden, lösemi hücrelerinin hedeflenmesi ve öldürülmesi üzerine odaklanılmalıdır. Lösemi hastalarında, lösemik hücrelerde apoptoz indükleyicisi olan TRAIL ve reseptörlerini tespit etmek amacı ile pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda TRAIL ve reseptörlerinin membrana bağlı formları akım sitometri yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir. Hücre içindeki protein miktarı ise RT-PCR veya Western Blot yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir. TRAIL'in hem membrana bağlı hem de serumda serbest formu mevcuttur.

Jablonka ve arkadaşları 40 B hücreli kronik lenfositik lösemi hastasında ilk tanı anında ve tedaviden 4 hafta sonrasında serum TRAIL düzeyini araştırmıştır<sup>5</sup>. Bizim çalışmamızdaki bulguların aksine bu çalışmada ilk tanı anında kontrol grubu ile aynı düzeyde TRAIL tespit edilmiştir. Tedavi sonrası TRAIL miktarında artış olduğu gözlenmiştir. B hücreli kronik lenfositik lösemide tedavi öncesinde tespit edilen düşük miktardaki TRAIL'in hücrede bozulmuş apoptotik yolağa neden olup ,bu durumun hastalığın patogenezinde yer alabileceği önermesinde bulunumuştur. Tedavi sonrası artan serum TRAIL'in lösemik B hücrelerin büyümesini engellemek amacıyla hücreleri apoptozise yönlendirdiği düşünülmüştür.

Tanaka ve ark. yaptığı çalışmada KML hastalarında serum TRAIL düzeyinin bizim çalışmamızdaki gibi kontrol grubuna göre düşük olduğu, alfa interferon tedavisi sonrası TRAIL düzeyinin artmış olduğu gösterilmiştir<sup>6</sup>. Kronik lösemilerde yapılmış olan bu kısıtlı çalışmalar dışında daha az sayıda çalışma akut lösemi grubunda bildirilmiştir.

Mirondola ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı çocukların NK ve CD8 lenfositlerin TRAIL reseptör düzeyi incelenmiştir. RT-PCR yöntemi ile incelendiğinde bu hücrelerde TRAIL'in 4 reseptörünün de olduğu ancak akım sitometri yöntemi ile NK ve CD8 lenfositlerin yüzeyi incelendiğinde sadece R4 düzeyi tespit edilmiştir. NK ve CD8 lenfositlerin membrana bağlı TRAIL

düzeyinin tespiti için yapılan çalışmada sadece aktive edilmiş hücre yüzeyinde TRAIL tespit edilmiştir<sup>7</sup>. Clodi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 29 primer prekürsör B hücreli lösemi hastası incelenmiştir<sup>8</sup>. Western Blot yöntemi ile bu hücrelerde TRAIL proteini tespit edilmiştir. Ancak TRAIL proteini tespit edilmiş bu hücrelerde TRAIL aracılıklı apoptozisin gerçekleşmediği gösterilmiştir. Zaho ve arkadaşları kronik lenfositik lösemi hücrelerinin TRAIL proteini sentezlediğini ve apoptozisin bu yolla lösemi hücrelerinde uyarıldığını göstermişlerdir. Bu çelişki kullanılan yöntemler arasındaki farklılık ile açıklanmıştır. TRAIL proteinin Western Blot yöntemi ile varlığının gösterilmesinin hücre yüzeyinde de bu proteinin var olduğu anlamına gelmeyeceğini düşündürmüştür<sup>9</sup>. Zaho ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı bireylerin T lenfositlerinde, granüositlerinde, makrofajlarında TRAIL mRNA sı tespit edilmiştir. AML ve ALL serisinde hem TRAIL mRNA sı hem de Western Blot yöntemi kullanılarak TRAIL proteini tespit edilmiştir. Bu durum tümör hücrelerinin TRAIL mRNA sına proteine çevirebileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Akut promyelositik lösemilerin TRAIL duyarlılığı ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Bu AML grubunun özđün tarafı retinoik aside hassasiyet göstermesidir. Başlangıçta yapılan çalışmalarda APL blastlarının TRAIL aracılıklı apoptozise hassasiyet gösterdiği ve retinoik asidin TRAIL ekspresyonunu arttırdığı ve sonrasında lösemik hücrelerin ölümünün gerçekleştiği dökümente edilmiştir<sup>10</sup>. Bizim çalışmamızda kısıtlı sayıda hastada serum TRAIL protein düzeyleri çalışılmıştır daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalar ile sonuçların değerlendirilmesi gerekmektedir.

## SONUÇ

Serum TRAIL lösemi hastalarında lökomogeneze rol oynayabilir. Hastalarımızda tespit edilen düşük serum TRAIL düzeyleri azalmış TRAIL ilişkili apoptoza ve lökomogeneze neden olmuş olabilir. Akut lösemi patogenezinde

TRAIL'ın rol aldığını önermek için eş zamanlı bakılmış TRAIL aracılı apoptotik aktivitenin ölçülmesi gereklidir. Düşük TRAIL düzeyi kötü prognozu gösteren bir belirteç olarak kullanılabilir. Daha kapsamlı sonuçlar elde etmek için daha çok sayıda vaka ile yapılmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Fonu( TF2009LTP 60) tarafından desteklenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG (editors). Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002;489-544.
2. Schuler D, Szende B. Apoptosis in acute leukemia. Leuk Res. 2004;28:661-6.
3. Ugo T. TRAIL/TRAIL-R in hematologic malignancies. J Cell Biochem. 2010;110:21-34.
4. Hengartner MO. Death cycle and Swiss army knives. Nature. 1998;391:441-2.
5. Jablonska E, Kiersnowska-Rogowska B, Rogowski F. Soluble form of TRAIL, Fas, and FasL in the serum of patients with B-CLL. Roczn Akad Med Białymst. 2005; 50:204-7.
6. Tanaka H, Ito T, Kyo T, Kimura A. Treatment with IFN $\alpha$  in vivo up-regulates serum-soluble TNF-related apoptosis inducing ligand (sTRAIL) levels and TRAIL mRNA expressions in neutrophils in chronic myelogenous leukemia patients. Eur J Haematol. 2007; 78: 389-98.
7. Mirandola P, Ponti C, Gobbi G, Vaccarezza M. Activated human NK and CD8+ T cells Express both TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) and TRAIL receptors but are resistant to TRAIL-mediated cytotoxicity. Blood. 2004; 104: 2418-24.
8. Clodi K, Wimmer D, Li Y, Goodwin R, Jaeger U, Mann G, Gardner H, Younes A. Expression of tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis inducing ligand(TRAIL) receptors and sensitivity of TRAIL induced apoptosis in primary B-cell acute

- lymphoblastic leukemia cells. Br J Haematol. 2000;111:580-6.
9. Zaho A, Wang Y, Goodwin R, Andreeff M, Younes A. Functional expression of TRAIL by lymphoid and myeloid tumor cells. Br J Haematol. 1999;106:827-32.
10. Jimenez-Lara AM, Clarke N, Altucci L, Gronemeyer H. Retinoic-acid-induced apoptosis in leukemia cells. Trends Mol Med. 2004;10:508-15.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Dr.Zeliha Haytođlu  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakóltesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Adana, TÜRKİYE  
E-mail:zeliyahayt@yahoo.com

Geliş tarihi/Received on : 21.05.2015

Kabul tarihi/Accepted on: 08.06.2015