



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ)
«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική
Βιοπληροφορική»

Τίτλος Διπλωματικής Εργασίας

**«Συστηματική ανασκόπηση όλων των μελετών οι οποίες έχουν ελέγξει τους
γενετικούς πολυμορφισμούς και την απόκριση στη θεραπεία σε ασθενείς με β-
θαλασσαιμία που έλαβαν υδροξυουρία»**

§

**« A systematic review of all studies testing genetic polymorphisms and response
to treatment in patients with b-thalassemia receiving hydroxyurea»**

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

- 1. Ραχιώτης Γεώργιος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Επιδημιολογίας και Επαγγελματικής Υγιεινής, Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (**Επιβλέπων**)
- 2. Ζιντζαράς Ηλίας**, Καθηγητής Βιομαθηματικών-Βιομετρίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 3. Δοξάνη Χρυσούλα**, Αιματολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος στην Ιατρική Βιομετρία, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Ονοματεπώνυμο φοιτήτριας: ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΔΟΥ ΜΑΡΙΑΝΝΑ

Λάρισα, 2024

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	2
Abstract	3
Εισαγωγή.....	4
Σκοπός	7
Υλικά και Μέθοδοι	8
Μέθοδοι.....	8
Κριτήρια επιλογής μελετών προς ανάλυση	8
Κριτήρια αποκλεισμού μελετών από την ανασκόπηση	8
Αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών	9
Αποτελέσματα.....	10
Αποτελέσματα αναζήτησης	10
Αποτελέσματα Αξιολόγησης της ποιότητας μελετών	12
Εξαγωγή Δεδομένων	13
Συζήτηση	16
Συμπεράσματα.....	17
Βιβλιογραφία	18
Πίνακας 1 Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα εργασία.....	12
Πίνακας 2 Αποτελέσματα αξιολόγησης της ποιότητας των μελετών	13
Πίνακας 3 Δεδομένα από τις μελέτες με αριθμό αναφοράς 39-42 και 48.	14
Πίνακας 4 Δεδομένα από τις μελέτες με αριθμό αναφοράς 49-52	14

Περίληψη

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί συστηματική ανασκόπηση μελετών που εξετάζουν τη συσχέτιση μεταξύ γενετικών πολυμορφισμών και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με υδροξυουρία σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στον πολυμορφισμό Xmn1, ο οποίος μπορεί να αποτελέσει δείκτη πρόβλεψης της θεραπευτικής απόκρισης. Η συστηματική ανασκόπηση περιλαμβάνει τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, μελέτες κοορτής, συγχρονικές μελέτες και σειρές περιστατικών. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι οι γενετικές παραλλαγές, και κυρίως ο Xmn1, επηρεάζουν την ανταπόκριση στη θεραπεία, μειώνοντας ενδεχομένως την εξάρτηση από μεταγγίσεις. Αυτό υπογραμμίζει τη σημασία της εξατομικευμένης ιατρικής στη διαχείριση της β-θαλασσαιμίας. Παρ' όλα αυτά, απαιτούνται περαιτέρω καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες για την επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων και τη βελτίωση των θεραπευτικών στρατηγικών.

Abstract

This thesis presents a systematic review of studies examining the association between genetic polymorphisms and the response to hydroxyurea treatment in patients with beta-thalassemia. The main focus is on the Xmn1 polymorphism, which may predict treatment efficacy. The systematic review includes randomized clinical trials, cohort studies, cross-sectional studies, and case series. The findings suggest that genetic variations, particularly Xmn1, influence the therapeutic response, potentially reducing transfusion dependency. This highlights the importance of personalized medicine for beta-thalassemia management. However, further well-designed clinical trials are needed to validate these findings and enhance treatment strategies.

Εισαγωγή

Η β-θαλασσαιμία αποτελεί μια σημαντική κατηγορία κληρονομικής γενετικής διαταραχής που επηρεάζει το αιμοποιητικό σύστημα [1,2]. Ο φαινότυπος της β-θαλασσαιμίας χαρακτηρίζεται κυρίως από ελαττωμένη ή πλήρη απουσία παραγωγής της αιμοσφαιρίνης των ενηλίκων (HbA) λόγω χαμηλής ή απουσίας παραγωγής της β-σφαιρίνης, που οδηγεί σε περίσσεια ελεύθερων αλυσίδων α-σφαιρίνης με επακόλουθη μη αποτελεσματική ερυθροποίηση και συνεπώς την εμφάνιση σοβαρής αναιμίας από την πρώιμη βρεφική ηλικία [1]. Αυτός ο φαινότυπος β-θαλασσαιμίας προκαλείται από περισσότερες από 350 μεταλλάξεις του γονιδίου της β-σφαιρίνης των ενηλίκων [1,3,4,5]. Ωστόσο, είναι πολύ σημαντικό να λάβουμε υπόψη ότι, εκτός από τις πρωτογενείς μεταλλάξεις που προκαλούν β-θαλασσαιμίες, έχουν μελετηθεί επίσης μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (single nucleotide polymorphisms - SNPs) στο γονιδίωμα που φαίνεται να καθορίζουν σημαντικά την απόκριση στις διάφορες θεραπευτικές επιλογές που διατίθενται για τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της ζωής τους [6].

Οι κλινικοί φαινότυποι της β-θαλασσαιμίας είναι εξαιρετικά ποικίλοι μεταξύ των ασθενών, που κυμαίνονται από ασυμπτωματικές έως σοβαρές εκδηλώσεις της νόσου [25]. Επίσης έχει παρατηρηθεί μεγάλη διαφορά ως προς την κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία με υδροξυουρία, καθώς η τελευταία φαίνεται να εξαρτάται επιπλέον από γενετικούς παράγοντες που ρυθμίζουν διαφορετικές ρυθμιστικές οδούς, συμπεριλαμβανομένων αυτών που εμπλέκονται στη ρύθμιση του γονιδίου έκφρασης της γ-σφαιρίνης. [26-31]. Η συσχέτιση των πολυμορφισμών μονονουκλεοτιδίων (SNPs), όπως του Xmn1, BCL11A κλπ, που συνδέονται με τον τόπο της ανθρώπινης β-σφαιρίνης και την επαγωγή Hb F κατά τη θεραπεία με υδροξυουρία παραμένει ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα, καθώς ο μηχανισμός της δράσης της υδροξυουρίας δεν σχετίζεται άμεσα με το γονίδιο της β-σφαιρίνης [32-38].

Με βάση την απαίτηση για μεταγγίσσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων, η β-θαλασσαιμία χωρίζεται ευρέως σε δύο ομάδες: εξαρτώμενη από μετάγγιση και μη μεταγγιζόμενη β-θαλασσαιμία [7]. Οι ασθενείς με β-θαλασσαιμία εξαρτώμενη από μετάγγιση που χωρίζονται σε αυτούς με μείζονα β-θαλασσαιμία και σε αυτούς με σοβαρή β-θαλασσαιμία αιμοσφαιρίνης E (HbE), απαιτούν τακτικές μεταγγίσεις αίματος (2-5 εβδομαδιαίως) εφόρου ζωής [8]. Αντίθετα, οι ασθενείς με μη μεταγγιζόμενη β-

θαλασσαιμία, η οποία περιλαμβάνει την ενδιάμεση β-θαλασσαιμία και την ήπια έως μέτρια β-θαλασσαιμία HbE χρειάζονται μεταγγίσεις αίματος μόνο περιστασιακά [9].

Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων είναι η μόνη αποκλειστική θεραπεία για τη β-θαλασσαιμία επί του παρόντος [10]. Αρκετές νέες μέθοδοι θεραπείας που περιλαμβάνουν τη γονιδιακή θεραπεία και την επεξεργασία του γονιδιώματος έχουν αποδειχθεί πολλά υποσχόμενες σε προκλινικές μελέτες και κλινικές δοκιμές [11,12]. Ωστόσο, καμία από αυτές δεν έχει ακόμα λάβει έγκριση σε επίπεδο θεραπείας ασθενών. Ως εκ τούτου, οι περισσότεροι ασθενείς με β-θαλασσαιμία που εξαρτάται από μετάγγιση λαμβάνουν υποστηρικτική θεραπεία μόνο με τακτικές μεταγγίσεις αίματος εφ' όρου ζωής [13]. Οι τακτικές μεταγγίσεις οδηγούν σε υπερφόρτωση σιδήρου με αποτέλεσμα μη αναστρέψιμη βλάβη ζωτικών οργάνων, επιπλοκές που μπορεί να οδηγήσουν μέχρι και στο θάνατο αυτών των ασθενών, συνήθως κατά την τέταρτη ή πέμπτη δεκαετία ζωής [14]. Έτσι, υπάρχει μεγάλη ανάγκη για εναλλακτικές θεραπείες για τη μείωση του φόρτου μετάγγισης αίματος σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία που εξαρτάται από τη μετάγγιση.

Η υδροξυουρία είναι ένα φάρμακο αντιμεταβολίτη ειδικό για τη φάση S που αναστέλλει αναστρέψιμα το ένζυμο αναγωγή διφωσφορικού ριβονουκλεοτιδίου. Έχει φανεί ότι ρυθμίζει προς τα πάνω τη σύνθεση της ανθρώπινης γ-σφαιρίνης και της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HbF) σε αρκετές *in vitro* και *in vivo* μελέτες σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία [15,16]. Ομοίως, η υδροξυουρία επάγει την HbF και μειώνει τις ανάγκες μετάγγισης αίματος σε ορισμένους ασθενείς με μη μεταγγιζόμενη β-θαλασσαιμία [17]. Εκτός από την επίδρασή της στην HbF, η υδροξυουρία έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την αναποτελεσματική ερυθροποίηση σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία και β-θαλασσαιμία. Σε κυτταρικό επίπεδο, η υδροξυουρία μεταβάλλει τις επιγενετικές και πρωτεομικές διεργασίες για να προάγει τη σύνθεση αντιοξειδωτικών παραγόντων, δομικών πρωτεϊνών, καρβονικής ανυδράσης και πρωτεϊνών που απαιτούνται για τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης των πρωτεϊνών, γεγονός που μπορεί να συμβάλει στις ευεργετικές της επιδράσεις κατά της αναποτελεσματικής ερυθροποίησης [15].

Παρά το γεγονός ότι η υδροξυουρία έχει δείξει αποτελεσματικότητα στη μη εξαρτώμενη από μετάγγιση β-θαλασσαιμία, η χρήση της στη μεταγγιζόμενη β-θαλασσαιμία παραμένει αμφιλεγόμενη λόγω της έλλειψης καλά σχεδιασμένων κλινικών δοκιμών [24]. Οι περιορισμένες δημοσιευμένες μελέτες που αξιολογούν τις επιδράσεις της υδροξυουρίας σε αυτή την ομάδα ασθενών παρουσιάζουν

αντικρουόμενα αποτελέσματα και διακυμάνσεις στην ανταπόκριση [18, 22]. Μια μετα-ανάλυση έντεκα μελετών παρατήρησης ανέφερε ότι η θεραπεία με υδροξυουρία έχει ως αποτέλεσμα πλήρες ποσοστό ανταπόκρισης 26% σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία εξαρτώμενη από τη μετάγγιση [23]. Ωστόσο, δύο πρόσφατες ανασκοπήσεις του Cochrane κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα διαθέσιμα στοιχεία από κλινικές δοκιμές είναι ανεπαρκή για να δείξουν ότι η υδροξυουρία είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία που εξαρτάται από τη μετάγγιση και συνέστησαν καλά σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές [23,24].

ΣΚΟΠΟΣ

Αυτή η συστηματική ανασκόπηση έχει ως στόχο να αξιολογήσει και να συγκεντρώσει τα τρέχοντα δεδομένα σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ γενετικών πολυμορφισμών και της ανταπόκρισης στην υδροξυουρία σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία, εστιάζοντας ιδιαίτερα στον πολυμορφισμό *Xmn1*. Η ανασκόπηση αυτή επιδιώκει να προσδιορίσει τον *Xmn1* ως πιθανό γενετικό δείκτη πρόβλεψης της θεραπευτικής απόκρισης στην υδροξυουρία, παρέχοντας παράλληλα πολύτιμες πληροφορίες για τους μοριακούς μηχανισμούς που επηρεάζουν την απόκριση στη θεραπεία. Σκοπός είναι να αναδείξει τη σημασία του *Xmn1* στην εξατομίκευση της θεραπείας και να εντοπίσει κενά στη γνώση που θα μπορούσαν να αποτελέσουν βάση για μελλοντική έρευνα, με στόχο τη βελτίωση της διαχείρισης της β-θαλασσαιμίας και την ανάπτυξη πιο στοχευμένων και αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Υλικά και Μέθοδοι

Μέθοδοι

Για την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων: MEDLINE PubMed και Scopus. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τις εξής λέξεις-κλειδιά, σε ποικίλους συνδυασμούς: "beta-thalassemia" OR "b-thalassemia" OR "β-thalassemia", "hydroxyurea" OR "hydroxycarbamide", "patients" OR "subjects" OR "individuals", "efficacy" OR "treatment response" OR "response", "variant" OR "mutation", "allele", "polymorphism" OR "GAS" OR "genetic variation" OR "genetic marker" OR "genotype" OR "gene" OR "SNPs". Η αρχική αξιολόγηση των δημοσιευμένων μελετών που προέκυψαν από την παραπάνω αναζήτηση έγινε με βάση τον τίτλο και την περίληψη του κάθε άρθρου, προκειμένου να εντοπιστούν τα άρθρα τα οποία δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στην παρούσα μελέτη. Επόμενο βήμα αποτέλεσε η λεπτομερής ανάγνωση του πλήρους κειμένου για τα άρθρα τα οποία ήταν αρχικά επιλέξιμα με βάση τον τίτλο και την περίληψη.

Κριτήρια επιλογής μελετών προς ανάλυση

- Μελέτες σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με β-θαλασσαιμία.
- Μελέτες οι οποίες αναφέρουν τη συσχέτιση μεταξύ γενετικών πολυμορφισμών και ανταπόκρισης στη θεραπεία με υδροξυουρία.
- Μελέτες οι οποίες αναφέρουν τον πολυμορφισμό Xmn1 μεταξύ των γενετικών πολυμορφισμών.
- Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, μελέτες κοορτής, μελέτες ασθενών-μαρτύρων, συγχρονικές μελέτες, μελέτες σειράς και μελέτες συσχέτισης γονιδίων.
- Μελέτες δημοσιευμένες σε έγκυρα περιοδικά και στην αγγλική γλώσσα, για τις οποίες ήταν δυνατή η ανάκτηση του πλήρους κειμένου.

Κριτήρια αποκλεισμού μελετών από την ανασκόπηση

- Κριτικές, μετα-αναλύσεις, συντακτικά άρθρα και επιστολές.
- Μελέτες χωρίς σαφή εστίαση σε γενετικούς πολυμορφισμούς που σχετίζονται με τη θεραπεία της υδροξυουρίας στη β-θαλασσαιμία.
- Μελέτες χωρίς σαφή εστίαση στον γενετικό πολυμορφισμό Xmn1.

- Μελέτες σε ζώα ή in vitro μελέτες.

Αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών

Η αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα εργασία έγινε με την εφαρμογή των κατάλληλων εργαλείων, ανά τύπο μελέτης. Έτσι, για την Randomized Clinical Trial χρησιμοποιήθηκε το Cochrane Risk of Bias Tool, για τις Observational Cohort Studies χρησιμοποιήθηκε η Κλίμακα Newcastle-Ottawa (NOS) , για τις Cross-Sectional studies χρησιμοποιήθηκε το STROBE checklist και για την Case-series το JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series.

Αποτελέσματα

Αποτελέσματα αναζήτησης

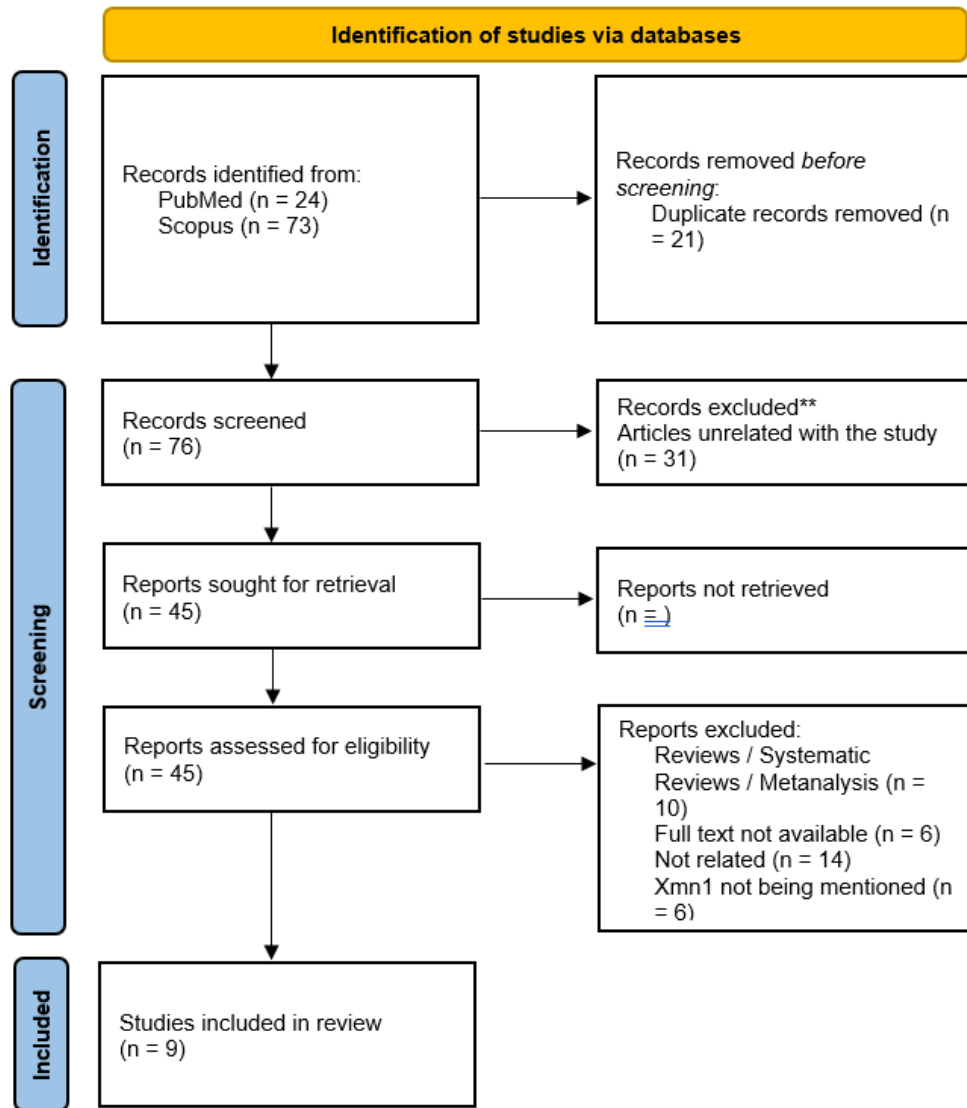
Από την παραπάνω αναζήτηση βρέθηκαν συνολικά 97 άρθρα στις δύο βάσεις δεδομένων και συγκεκριμένα 24 στο PubMed και 73 στο Scopus, ενώ 21 άρθρα ήταν κοινά και στις δύο βάσεις δεδομένων. Από αυτά τα 76 άρθρα, τα 31 αφορούσαν θέματα μη σχετικά με την παρούσα εργασία. Από τις υπόλοιπες 45 δημοσιεύσεις, οι 30 θεωρήθηκαν μη επιλέξιμες για την ανασκόπησή (reviews, δεν περιλάμβαναν πολυμορφισμούς της β-θαλασσαιμίας κλπ, δεν αναφέρονταν σε ανθρώπους).

Από τα 15 άρθρα που πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια, τα 9 συμπεριλάμβαναν τον γενετικό πολυμορφισμό *Xmn1*, τα οποία και συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση.

Πιο συγκεκριμένα, οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν αποτελούνται από:

- 1 τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (Randomized Clinical Trial)
- 6 μελέτες παρατήρησης, πιο συγκεκριμένα, μελέτες κοορτής (Observational-Cohort Studies)
- 2 συγχρονικές μελέτες (Cross-sectional studies)
- 1 σειρά περαστικών (Case series)

Η διαδικασία επιλογής συνοψίζεται στο Σχήμα 1.



Σχήμα 1 : PRISMA flow diagram που απεικονίζει τη διαδικασία επιλογής των 9 προς ανάλυση μελετών.

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται οι μελέτες που επιλέχθηκαν για την παρούσα συστηματική ανασκόπηση.

Author	Year	Journal	Ref
Yasara N. et al	2022	Sci Rep	[39]
Bradai M. et al	2007	Transfusion	[40]
Italia K. et al	2009	Clinica Chimica Acta	[41]
Karimi M. et al	2017	Journal of Pediatric Hematology/Oncology	[42]
Ansari SH. et al	2022	Journal of Pediatric Hematology/Oncology	[48]
Karimi M. et al	2021	Ann Hematol	[49]
<u>Koren A.</u> et al	2008	American Journal of Hematology	[50]
<u>Banan M.</u> et al	2012	Hemoglobin	[51]
Ehsani MA. et al	2009	Pediatr Hematol Oncol	[52]

Πίνακας 1 Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα εργασία.

Αποτελέσματα Αξιολόγησης της ποιότητας μελετών

Η αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών που συμπεριλήφθηκαν έδειξε ότι, από τις 9 μελέτες που αναλύθηκαν, η πλειοψηφία παρουσίασε χαμηλό risk of bias. Συγκεκριμένα, η τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη εμφάνισε low risk of bias σύμφωνα με το εργαλείο Cochrane, ενώ οι μελέτες παρατήρησης αξιολογήθηκαν με την κλίμακα Newcastle-Ottawa, λαμβάνοντας βαθμολογίες από 6/9 έως 8/9.

Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Athor / Ref.	Type of Study	Quality Assessment Tool	Risk of Bias
Yasara N. et al/39	RCT	Cochrane Risk of Bias Tool	Low
Bradai M. et al/40	Cohort study	Newcastle-Ottawa (NOS)	8/9 - Low
Italia K. et al / 41	Cohort study	Newcastle-Ottawa (NOS)	8/9 - Low

Karimi M. et al/42	Cross-sectional study	STROBE checklist	Moderate
Ansari SH. et al/48	Cross-sectional study	STROBE checklist	Moderate
Karimi M. et al/49	Cohort Study	Newcastle-Ottawa (NOS)	7/9 - Low
<u>Koren A.</u> et al/50	Cohort Study	Newcastle-Ottawa (NOS)	7/9 - Low
<u>Banan M.</u> et al/51	Cohort Study	Newcastle-Ottawa (NOS)	6/9 - Moderate
Ehsani MA. et al/52	Case series	JBI Critical Appraisal Checklist	Low

Πίνακας 2 Αποτελέσματα αξιολόγησης της ποιότητας των μελετών

Εξαγωγή Δεδομένων

Από όλες τις μελέτες εξήχθησαν τα ακόλουθα πρόσθετα δεδομένα:

1. Είδος β-θαλασσαιμίας
 - MT: β-thalassemia Major
 - IT: β-thalassemia Intermedia
 - NTDT: Non transfusion Dependent b-Thalassemia
 - TDT: Transfusion Dependent b-Thalassemia
2. Αριθμός ασθενών ανά μελέτη
3. Ηλικία ασθενών ανά μελέτη
4. Δοσολογία χορήγησης υδροξυουρίας
5. Περίοδος χορήγησης και παρακολούθησης
6. Αριθμός ασθενών που ανταπεξήλθαν στην υδροξυουρία και είχαν τον γενετικό πολυμορφισμό XmnI

Τα δεδομένα αυτά παρατίθενται στον Πίνακα 3 και στον Πίνακα 4 με αύξουσα σειρά αναφοράς στην βιβλιογραφία.

Study	Type of β -thalassemia	Number of patients	Age	HU dosage	Treatment/ follow up period	Response in patients with Xmn1: n (%)
39	TDT (MT / HbE β -thalassemia)	60	21.9 years (Hydroxyurea arm), 23.4 years (Placebo arm)	10–20 mg/kg/day	6 months (treatment period) + 6 months (post-treatment follow-up)	8 out of 12 patients (67%)
40	MT/ IT	54 (45 with TM, 9 with TI)	TI: 12.5 years (range: 4.5–55 years); TM: 10 years (range: 2–21 years)	TI: 17.0 mg/kg/day; TM: 17.4 mg/kg/day	26 months (range: 10–65 months)	21 out of 33 patients (63.6%)
41	MT/IT	79 (38 with IT, 41 with MT)	IT: 5–40 years; MT: 12–28 years	15–20 mg/kg/day	20–24 months	IT: 16 out of 22 responders (72.7%); MT: 0 out of 4 responders (0%)
42	IT	100	22 $\pm$ 7 years	8–15 mg/kg/day	6 months to 13 years	no significant association with hydroxyurea response.
48	MT	272	5.65 years (range: 3.98–9.87 years)	16 mg/kg/day (range: 10–20)	3 years (range: 2–5 years)	80 out of 97 patients (82.5%) responded

Πίνακας 3 Δεδομένα από τις μελέτες με αριθμό αναφοράς 39-42 και 48.

Study	Type of β -thalassemia	Number of patients	Age	HU dosage	Treatment/ follow up period	Response in patients with Xmn1: n (%)
49	NTDT	181	29.5 years (range: 13–50 years)	8–15 mg/kg/day	18.2 years (range: 8–22 years)	67 out of 128 patients (52.3%)
50	MT-TDT / IT-NTDT	18	22.6 years (range: 9–34 years)	10.9 mg/kg/day	46 months (range: 6–96 months)	7 out of 9 responders (78%) with β -thalassemia major had Xmn1 polymorphism
51	MT/IT	81 (54 MT/27 TI)	31 $\pm$ 9 years	NA	NA	30 out of 37 GR (81%); 15 out of 24 MR (62.5%) was Xmn1
52	IT	16	10.7 $\pm$ 5.0 years	20 mg/kg/day, 4 days per week	6 months	8 out of 14 patients with Xmn1 polymorphism (57.1%)

Πίνακας 4 Δεδομένα από τις μελέτες με αριθμό αναφοράς 49-52

Η τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Yasara N. Et al. (2022) [39] αξιολόγησε την επίδραση της υδροξουρίας σε ασθενείς με μεταγγιζόμενη β -θαλασσαιμία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η υδροξουρία μείωσε σημαντικά τη συχνότητα των μεταγγίσεων και βελτίωσε τα κλινικά αποτελέσματα σε ασθενείς που φέρουν τον γενετικό πολυμορφισμό Xmn1, υποδεικνύοντας ότι το Xmn1 μπορεί να αποτελεί σημαντικό δείκτη πρόβλεψης της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Αντίστοιχα, οι 5 μελέτες κοορτής ανέδειξαν συνεπή ευρήματα σχετικά με την ανταπόκριση στη θεραπεία με υδροξουρία, ειδικά σε ασθενείς με τον πολυμορφισμό Xmn1. Οι Bradai M. Et al. (2007) και Italia K. Et al. (2009) [40,41] ανέφεραν

σημαντική μείωση στις ανάγκες μεταγγίσεων σε ασθενείς με τον πολυμορφισμό Xmn1. Ωστόσο, η μελέτη των Karimi M. et al. (2021) [49] κατέδειξε μέτρια ποσοστά ανταπόκρισης, αποδίδοντας τη μεταβλητότητα στα διαφορετικά γενετικά προφίλ των ασθενών. Συνολικά, οι μελέτες κοορτής επιβεβαίωσαν ότι το γενετικό υπόβαθρο, και συγκεκριμένα ο πολυμορφισμός Xmn1, επηρεάζει σημαντικά την κλινική ανταπόκριση στην υδροξυουρία.

Οι 2 συγχρονικές μελέτες πρόσθεσαν περαιτέρω στοιχεία, επιβεβαιώνοντας τη συσχέτιση μεταξύ του Xmn1 και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με υδροξυουρία. Οι Ansari SH. Et al. (2022) [48] βρήκαν μια θετική σχέση, αν και τα αποτελέσματα ήταν λιγότερο ξεκάθαρα από τις μελέτες κοορτής, υποδεικνύοντας πιθανή επίδραση άλλων παραγόντων.

Τέλος, η σειρά περιστατικών των Ehsani MA. Et al. (2009) [52] ανέφερε αιματολογικές βελτιώσεις σε ασθενείς με μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία μετά τη θεραπεία με υδροξυουρία, προσφέροντας μια πολλά υποσχόμενη εναλλακτική για αυτή την ομάδα ασθενών.

Συζήτηση

Τα αποτελέσματα αυτής της συστηματικής ανασκόπησης υπογραμμίζουν τη σημαντική επίδραση του γενετικού πολυμορφισμού *Xmn1* στην ανταπόκριση στη θεραπεία με υδροξυουρία σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία. Σε όλες τις μελέτες, ανεξαρτήτως σχεδιασμού (τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, μελέτες κοορτής, συγχρονικές μελέτες και σειρές περιπτώσεων), παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που φέρουν τον πολυμορφισμό *Xmn1* παρουσιάζουν καλύτερη ανταπόκριση στην υδροξυουρία, κυρίως όσον αφορά τη μείωση της εξάρτησης από μεταγγίσεις αίματος.

Αν και η υδροξυουρία χρησιμοποιείται εδώ και καιρό για τη διαχείριση της μη εξαρτώμενης από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμίας [24], η αποτελεσματικότητά της στην εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία είναι ακόμα αντικείμενο συζήτησης. Τα ευρήματα από την τυχαιοποιημένη δοκιμή και τις μελέτες κοορτής δείχνουν ότι η θεραπεία με υδροξυουρία μπορεί να μειώσει τις ανάγκες για μεταγγίσεις, αν και η επιτυχία εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το γενετικό προφίλ του ασθενούς, με το *Xmn1* να διαδραματίζει κεντρικό ρόλο. Αυτή η παρατήρηση ενισχύει την αξία της εξατομικευμένης ιατρικής, όπου οι θεραπευτικές αποφάσεις προσαρμόζονται με βάση τις γενετικές παραλλαγές κάθε ασθενούς.

Ωστόσο, παραμένουν ορισμένα αναπάντητα ερωτήματα. Παρόλο που οι μελέτες παρατήρησης προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες, δεν έχουν την ίδια επιστημονική βαρύτητα με τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Η μεταβλητότητα των αποτελεσμάτων υποδηλώνει ότι και άλλοι γενετικοί ή περιβαλλοντικοί παράγοντες ενδέχεται να επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της υδροξυουρίας, κάτι που θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω με μελλοντική έρευνα.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, τα δεδομένα αυτής της συστηματικής ανασκόπησης δείχνουν ότι η υδροξυουρία μπορεί να αποτελέσει μια αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με β-θαλασσαιμία, ιδιαίτερα για εκείνους που φέρουν τον πολυμορφισμό *Xmn1*. Οι μελέτες που αναλύθηκαν υποστηρίζουν τον σημαντικό ρόλο του *Xmn1* στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία, προσφέροντας μια ελπιδοφόρα προοπτική για την εξατομίκευση της θεραπείας στη β-θαλασσαιμία. Ωστόσο, υπάρχει ανάγκη για μεγαλύτερες και πιο αυστηρά σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της υδροξυουρίας, τόσο για ασθενείς που εξαρτώνται από μεταγγίσεις όσο και για εκείνους που δεν εξαρτώνται.

Βιβλιογραφία

1. Higgs, R.; Engel, J.D.; Stamatoyannopoulou, G. Thalassaemia. *Lancet* **2012**, *37*, 373–383.
2. Weatherall, D.J. Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: Lessons from the thalassaemias. *Nat. Rev. Genet.* **2001**, *2*, 245–255.
3. Thein, S.L. Molecular basis of β thalassemia and potential therapeutic targets. *Blood Cells Mol. Dis.* **2018**, *70*, 54–65.
4. Rao, E.; Kumar Chandraker, S.; Misha Singh, M.; Kumar, R. Global distribution of β -thalassemia mutations: An update. *Gene* **2024**, *896*, 148022.
5. Jaing, T.H.; Chang, T.Y.; Chen, S.H.; Lin, C.W.; Wen, Y.C.; Chiu, C.C. Molecular genetics of beta-thalassemia: A narrative review. *Medicine* **2021**, *100*, e27522.
6. Thein, S.L. Genetic Basis and Genetic Modifiers of β -Thalassemia and Sickle Cell Disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2017**, *1013*, 27–57.
7. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β -Thalassemias. *N. Engl. J. Med.* 2021;**384**:727–743. doi: 10.1056/NEJMra2021838.
8. Cappellini MD, Porter JB, Viprakasit V, Taher AT. A paradigm shift on beta-thalassaemia treatment: How will we manage this old disease with new therapies? *Blood Rev.* 2018;**32**:300–311. doi: 10.1016/j.blre.2018.02.001.
9. Mettananda S, et al. Blood transfusion therapy for beta-thalassemia major and hemoglobin E beta-thalassemia: Adequacy, trends, and determinants in Sri Lanka. *Pediatric Blood Cancer.* 2019;**66**:e27643. doi: 10.1002/pbc.27643.
10. Baronciani D, et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: A report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000–2010. *Bone Marrow Transplant.* 2016;**51**:536–541. doi: 10.1038/bmt.2015.293.
11. Mettananda S, et al. Editing an alpha-globin enhancer in primary human hematopoietic stem cells as a treatment for beta-thalassemia. *Nat. Commun.* 2017;**8**:424. doi: 10.1038/s41467-017-00479-7.
12. Thompson AA, et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *New Engl. J. Med.* 2018;**378**:1479–1493. doi: 10.1056/NEJMoa1705342.

13. Mettananda S, et al. Psychological morbidity among children with transfusion dependent beta-thalassaemia and their parents in Sri Lanka. *PLoS ONE*. 2020;**15**:e0228733. doi: 10.1371/journal.pone.0228733.
14. Mettananda S, et al. Health related quality of life among children with transfusion dependent beta-thalassaemia major and haemoglobin E beta-thalassaemia in Sri Lanka: A case control study. *Health Qual. Life Outcomes*. 2019;**17**:137. doi: 10.1186/s12955-019-1207-9.
15. Yasara N, Premawardhena A, Mettananda S. A comprehensive review of hydroxyurea for beta-haemoglobinopathies: The role revisited during COVID-19 pandemic. *Orphanet J. Rare Dis*. 2021;**16**:114. doi: 10.1186/s13023-021-01757-w.
16. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Database System. Rev*. 2017;**4**:Cd002202.
17. Foong WC, Ho JJ, Loh CK, Viprakasit V. Hydroxyurea for reducing blood transfusion in non-transfusion dependent beta thalassaemias. *Cochrane Database System. Rev*. 2016;**10**:CD011579.
18. Koren A, et al. Response to hydroxyurea therapy in beta-thalassemia. *Am. J. Hematol*. 2008;**83**:366–370. doi: 10.1002/ajh.21120.
19. Yavarian M, Karimi M, Bakker E, Harteveld CL, Giordano PC. Response to hydroxyurea treatment in Iranian transfusion-dependent beta-thalassemia patients. *Haematologica*. 2004;**89**:1172–1178.
20. Alebouyeh M, Moussavi F, Haddad-Deylami H, Vossough P. Hydroxyurea in the treatment of major beta-thalassemia and importance of genetic screening. *Ann. Hematol*. 2004;**83**:430–433. doi: 10.1007/s00277-003-0836-5.
21. Ansari SH, et al. Efficacy of hydroxyurea in providing transfusion independence in β -thalassemia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 2011;**33**:339–343. doi: 10.1097/MPH.0b013e31821b0770.
22. Bordbar M, et al. Prevalence of endocrine disorders and their associated factors in transfusion-dependent thalassemia patients: A historical cohort study in Southern Iran. *J. Endocrinol. Invest*. 2019;**42**:1467–1476. doi: 10.1007/s40618-019-01072-z.
23. Algiraigri AH, Wright NAM, Paolucci EO, Kassam A. Hydroxyurea for lifelong transfusion-dependent beta-thalassemia: A meta-analysis. *Pediatr. Hematol. Oncol*. 2017;**34**:435–448. doi: 10.1080/08880018.2017.1354948.

24. Ansari, S. H., Lassi, Z. S., Khowaja, S. M., Adil, S. O. & Shamsi, T. S. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for transfusion-dependent β -thalassaemia. *Cochrane Database System. Rev.* (2019).
25. Lohani N, Bhargava N, Munshi A, et al. Pharmacological and molecular approaches for the treatment of β hemoglobin disorders. *J Cell Physiol.* 2018;233(6):4563–4577.
26. Gravia A, Chondrou V, Kolliopoulou A, et al. Correlation of SIN3A genomic variants with β -hemoglobinopathies disease severity and hydroxyurea treatment efficacy. *Pharmacogenomics.* 2016;17(16):1785–1793.
27. Wyszynski DF, Baldwin CT, Cleves MA, et al. Polymorphisms near a chromosome 6q QTL area are associated with modulation of fetal hemoglobin levels in sickle cell anemia. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2004;50(1):23–33.
28. Thein SL, Menzel S, Peng X, et al. Intergenic variants of HBS1L-MYB are responsible for a major quantitative trait locus on chromosome 6q23 influencing fetal hemoglobin levels in adults. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(27):11346–11351.
29. Sebastiani P, Wang L, Nolan VG, et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: Bayesian modeling of genetic associations. *Am J Hematol.* 2008;83(3):189–195.
30. Banan M, Bayat H, Azarkeivan A, et al. The XmnI and BCL11A single nucleotide polymorphisms may help predict hydroxyurea response in Iranian β -thalassemia patients. *Hemoglobin.* 2012; 36(4):371–380.
31. Kumkhaek C, Taylor JG, Zhu J, et al. Fetal haemoglobin response to hydroxycarbamide treatment and sar1a promoter polymorphisms in sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 2008; 141(2), 254–259.
32. Steinberg MH, Lu ZH, Barton FB, et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: determinants of response to hydroxyurea. Multicenter Study of Hydroxyurea. *Blood.* 1997;89(3): 1078–1088.
33. Yavarian M, Karimi M, Bakker E, et al. Response to hydroxyurea treatment in Iranian transfusion-dependent β -thalassemia patients. *Haematologica.* 2004;89(10):1172–1178.
34. Alebouyeh M, Moussavi F, Haddad-Deylami H, et al. Hydroxyurea in the treatment of major β -thalassemia and importance of genetic screening. *Ann Hematol.* 2004;83(7): 430–433.

35. Dixit A, Chatterjee TC, Mishra P, et al. Hydroxyurea in thalassemia intermedia – a promising therapy. *Ann Hematol.* 2005; 84(7):441–446.
36. Patrinos GP, Grosveld FG. Pharmacogenomics and therapeutics of hemoglobinopathies. *Hemoglobin.* 2008;32(1-2):229–236.
37. Nagel RL, Fabry ME. Sickle cell anemia as a multigenetic disease: new insights into the mechanism of painful crisis. *Prog Clin Biol Res.* 1984;165:93–102.
38. Lettre G, Sankaran VG, Bezerra MAC, et al. DNA polymorphisms at the BCL11A, HBS1L-MYB, and β -globin loci associated with fetal hemoglobin levels and pain crises in sickle cell disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(33):11869–11874.
39. Yasara N, Wickramaratne N, Mettananda C, Silva I, Hameed N, Attanayaka K, Rodrigo R, Wickramasinghe N, Perera L, Manamperi A, Premawardhena A, Mettananda S. A randomised double-blind placebo-controlled clinical trial of oral hydroxyurea for transfusion-dependent β -thalassaemia. *Sci Rep.* 2022 Feb 17;12(1):2752. doi: 10.1038/s41598-022-06774-8. PMID: 35177777; PMCID: PMC8854735.
40. Bradai M, Pissard S, Abad MT, Dechartres A, Ribeil JA, Landais P, de Montalembert M. Decreased transfusion needs associated with hydroxyurea therapy in Algerian patients with thalassemia major or intermedia. *Transfusion.* 2007 Oct;47(10):1830-6. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01399.x. PMID: 17880608.
41. Italia KY, Jijina FJ, Merchant R, Panjwani S, Nadkarni AH, Sawant PM, Nair SB, Ghosh K, Colah RB. Response to hydroxyurea in beta thalassemia major and intermedia: experience in western India. *Clin Chim Acta.* 2009 Sep;407(1-2):10-5. doi: 10.1016/j.cca.2009.06.019. Epub 2009 Jun 21. PMID: 19545554.
42. Karimi M, Zarei T, Haghpanah S, Moghadam M, Ebrahimi A, Rezaei N, Heidari G, Vazin A, Khavari M, Miri HR. Relationship Between Some Single-nucleotide Polymorphism and Response to Hydroxyurea Therapy in Iranian Patients With β -Thalassemia Intermedia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017 May;39(4):e171-e176. doi: 10.1097/MPH.0000000000000779. PMID: 28121747.
43. Dehury S, Purohit P, Patel S, Meher S, Kullu BK, Sahoo LK, Patel NK, Mohapatra AK, Das K, Patel DK. Low and fixed dose of hydroxyurea is effective and safe in patients with HbS β (+) thalassemia with IVS1-5(G $\rightarrow$ C) mutation. *Pediatr Blood*

- Cancer. 2015 Jun;62(6):1017-23. doi: 10.1002/pbc.25391. Epub 2014 Dec 24. PMID: 25546091.
44. Tafrali C, Paizi A, Borg J, Radmilovic M, Bartsakoulia M, Giannopoulou E, Giannakopoulou O, Stojiljkovic-Petrovic M, Zukic B, Poulas K, Stavrou EF, Lambropoulou P, Kourakli A, Felice AE, Papachatzopoulou A, Philipsen S, Pavlovic S, Georgitsi M, Patrinos GP. Genomic variation in the MAP3K5 gene is associated with β -thalassemia disease severity and hydroxyurea treatment efficacy. *Pharmacogenomics*. 2013 Apr;14(5):469-83. doi: 10.2217/pgs.13.31. PMID: 23556445.
 45. Stratopoulos A, Kolliopoulou A, Karamperis K, John A, Kydonopoulou K, Esftathiou G, Sgourou A, Kourakli A, Vlachaki E, Chalkia P, Theodoridou S, Papadakis MN, Gerou S, Symeonidis A, Katsila T, Ali BR, Papachatzopoulou A, Patrinos GP. Genomic variants in members of the Krüppel-like factor gene family are associated with disease severity and hydroxyurea treatment efficacy in β -hemoglobinopathies patients. *Pharmacogenomics*. 2019 Jul;20(11):791-801. doi: 10.2217/pgs-2019-0063. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31393228.
 46. Chalikiopoulou C, Tavianatou AG, Sgourou A, Kourakli A, Kelepouri D, Chrysanthakopoulou M, Kanelaki VK, Mourdoukoutas E, Siamoglou S, John A, Symeonidis A, Ali BR, Katsila T, Papachatzopoulou A, Patrinos GP. Genomic variants in the ASS1 gene, involved in the nitric oxide biosynthesis and signaling pathway, predict hydroxyurea treatment efficacy in compound sickle cell disease/ β -thalassemia patients. *Pharmacogenomics*. 2016 Mar;17(4):393-403. doi: 10.2217/pgs.16.1. Epub 2016 Feb 19. PMID: 26895070.
 47. Gravia A, Chondrou V, Kolliopoulou A, Kourakli A, John A, Symeonidis A, Ali BR, Sgourou A, Papachatzopoulou A, Katsila T, Patrinos GP. Correlation of SIN3A genomic variants with β -hemoglobinopathies disease severity and hydroxyurea treatment efficacy. *Pharmacogenomics*. 2016 Nov;17(16):1785-1793. doi: 10.2217/pgs-2016-0076. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27767389.
 48. Ansari SH, Hussain Z, Zohaib M, Parveen S, Kaleem B, Qamar H, Adil O, Khan MT, Shamsi TS. A Pragmatic Scoring Tool to Predict Hydroxyurea Response Among β -Thalassemia Major Patients in Pakistan. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022 Jan 1;44(1):e77-e83. doi: 10.1097/MPH.0000000000002136. PMID: 33710118.
 49. Karimi M, Zarei T, Bahmanimehr A, Aramesh A, Daryanoush S, Haghpanah S. Long-term safety and efficacy of hydroxyurea in patients with non-transfusion-

- dependent β -thalassemia: a comprehensive single-center experience. *Ann Hematol.* 2021 Dec;100(12):2901-2907. doi: 10.1007/s00277-021-04627-4. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34383102.
50. Koren A, Levin C, Dgany O, Kransnov T, Elhasid R, Zalman L, Palmor H, Tamary H. Response to hydroxyurea therapy in beta-thalassemia. *Am J Hematol.* 2008 May;83(5):366-70. doi: 10.1002/ajh.21120. PMID: 18181203.
 51. Banan M, Bayat H, Azarkeivan A, Mohammadparast S, Kamali K, Farashi S, Bayat N, Khani MH, Neishabury M, Najmabadi H. The XmnI and BCL11A single nucleotide polymorphisms may help predict hydroxyurea response in Iranian β -thalassemia patients. *Hemoglobin.* 2012;36(4):371-80. doi: 10.3109/03630269.2012.691147. Epub 2012 Jun 11. PMID: 22686296.
 52. Ehsani MA, Hedayati-Asl AA, Bagheri A, Zeinali S, Rashidi A. Hydroxyurea-induced hematological response in transfusion-independent beta-thalassemia intermedia: case series and review of literature. *Pediatr Hematol Oncol.* 2009 Nov;26(8):560-5. doi: 10.3109/08880010903271671. PMID: 19954365.
 53. Kolliopoulou A, Siamoglou S, John A, Sgourou A, Kourakli A, Symeonidis A, Vlachaki E, Chalkia P, Theodoridou S, Ali BR, Katsila T, Patrinos GP, Papachatzopoulou A. Role of Genomic Biomarkers in Increasing Fetal Hemoglobin Levels Upon Hydroxyurea Therapy and in β -Thalassemia Intermedia: A Validation Cohort Study. *Hemoglobin.* 2019 Jan;43(1):27-33. doi: 10.1080/03630269.2019.1597732. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31039620.