

BIAŁACZKOWE KOMÓRKI MACIERZYSTY A EKSPRESJA GENÓW WIELOLEKOWEJ OPORNOŚCI U CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ

Karolina Radońska¹, Maria Cioch¹, Dariusz Jawniak¹, Aneta Gorący¹, Anna Bogucka-Kocka², Janusz Kocki³, Marek Hus¹

1. Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
2. Zakład Biologii z Genetyką Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
3. Zakład Genetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Wstęp

Mimo postępu w diagnostyce i leczeniu, ostra białaczka szpikowa (Acute Myeloid Leukemia, AML) nadal związana jest z poważnym rokowaniem, zależnym zarówno od pierwotnej oporności na chemioterapię jak również od nawrotowości. Obecnie uważa się, że istotną tego przyczyną jest duży w populacji blastów odsetek białaczkowych komórek macierzystych (Leukemic Stem Cells, LSC), oraz wysoka ekspresja genów i białek wielolekowej oporności na leki (Multidrug Resistance, MDR: MDR1, MRP, BCRP, LRP). Główne cechy immunofenotypu LSC przedstawia rycina 1.

Cel pracy

Głównym celem pracy było wyodrębnienie puli LSC wśród populacji blastów w szpiku chorych na AML oraz ustalenie prognostycznego znaczenia ich odsetka. Poprzez określenie ekspresji genów MDR (MDR1, MRP, LRP i BCRP) założono też ustalenie jej wartości prognostycznej oraz zależności od odsetka LSC.

Materiał i metody

Badania wykonano u 27, uprzednio nieleczonych chorych na AML (20 M i 7 K; mediana

wieku 52 lata). W aspiracie szpiku, uzyskanym w pierwszej biopsji diagnostycznej określano metodą cytometrii przepływowej odsetek LSC (populacje: CD34+, CD34+CD33+ oraz CD34+CD33+CD38-). Aspirat szpiku badany był także metodą RT-PCR na ekspresję genów: MDR1, MRP, BCRP i LRP. Wszyscy chorzy otrzymywali w leczeniu schematy indukujące i konsolidujące, rekomendowane przez PALG. Uzyskane wyniki ekspresji LSC oraz genów MDR odnoszono, m.in. do możliwości uzyskania całkowitej remisji hematologicznej (Complete Hematological Remission, CHR).

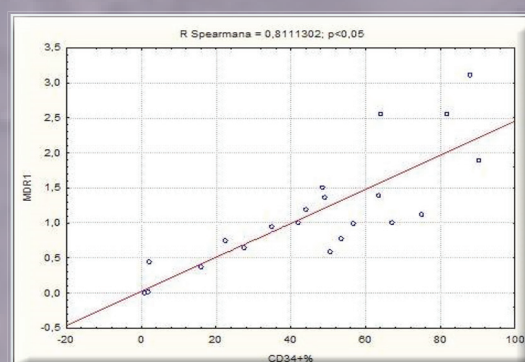
Wyniki

Mediana ekspresji CD34+, CD34+CD33+ i CD34+CD33+CD38- wyniosła odpowiednio: 48,93%, 47,1% i 4,3%, a mediana ekspresji genów MDR1, MRP, LRP, BCRP: 1,0012%, 0,89%, 0,1136% i 0,8609%. Analiza statystyczna wykazała korelację ($p < 0,05$) między ekspresją genu MDR1 oraz genu LRP a odsetkiem komórek CD34+, CD34+CD33+ i CD34+CD33+CD38- (rycina 2 i 3), a także między ekspresją genu MRP oraz genu BCRP a odsetkiem komórek CD34+CD33+ (rycina 4). Badania wykazały istotną statystycznie ($p < 0,05$) zależność między grupą ryzyka cytogenetycznego AML a ekspresją genu BCRP w komórkach szpiku (rycina 5). Stwierdzono także, że możliwość uzyskania CR jest tym większa, im mniejsza jest ekspresja genu MDR1 ($p = 0,015124$) (rycina 6).

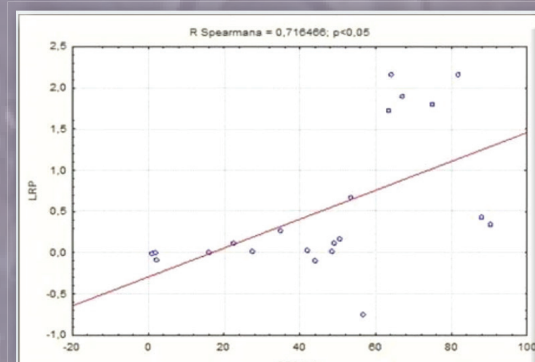
Podsumowanie

Wyniki leczenia AML w dużym stopniu zależne są od odsetka LSC w całej puli blastów białaczkowych, jak również od ekspresji genów i białek wielolekowej oporności na cytostatyki. Powodzenie terapii może zależeć od zastosowania leków których celem będą LSC i MDR.

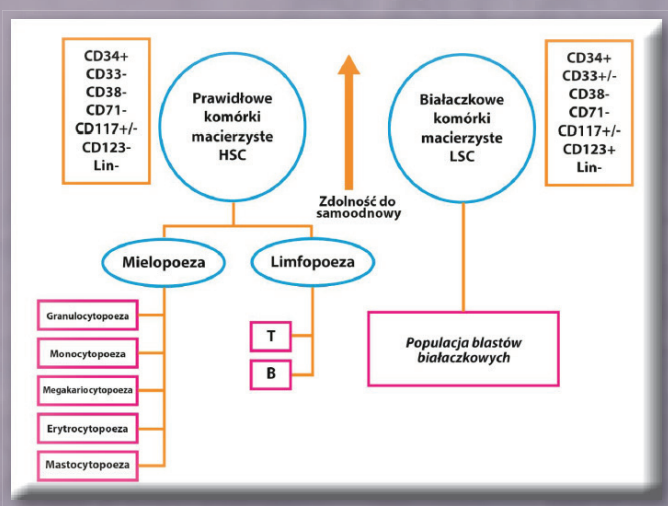
Rycina 2. Zależność między odsetkiem komórek CD34+, CD34+CD33+ i CD34+CD33+CD38- a ekspresją genu MDR1



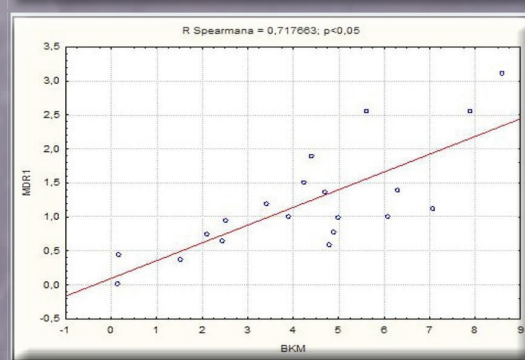
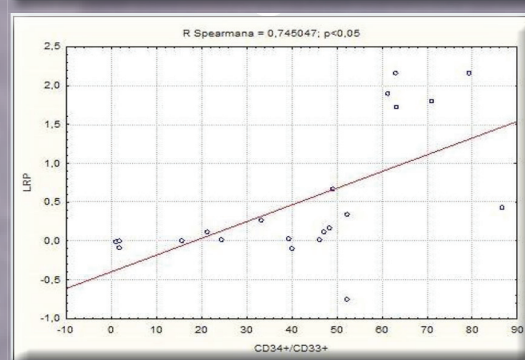
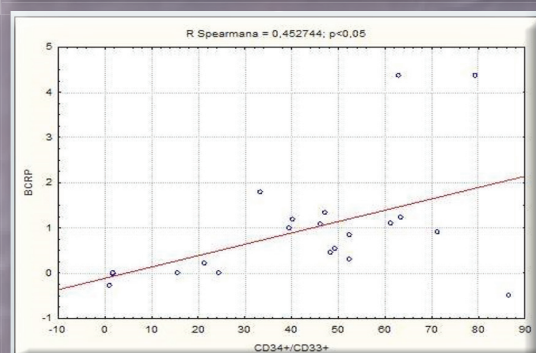
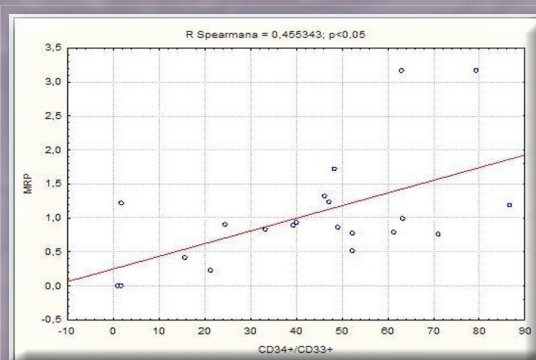
Rycina 3. Zależność między odsetkiem komórek CD34+, CD34+CD33+ i CD34+CD33+CD38- a ekspresją genu LRP



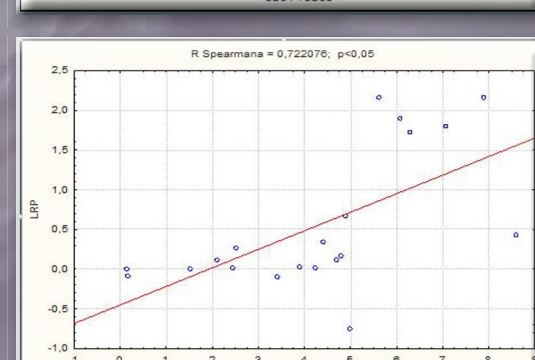
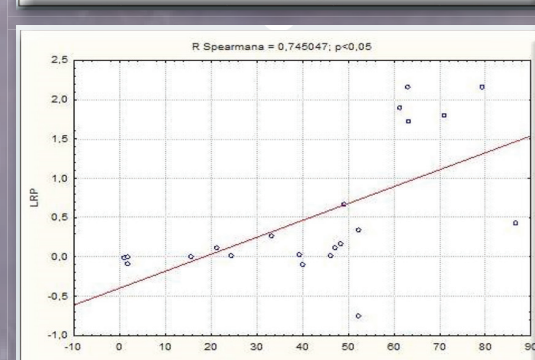
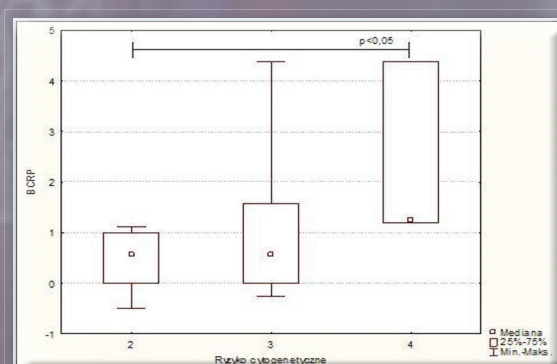
Rycina 1. Cechy immunofenotypu białaczkowych komórek macierzystych



Rycina 4. Zależność między odsetkiem komórek CD34+CD33+ a ekspresją genu MRP i BCRP



Rycina 5. Zależność między grupą ryzyka cytogenetycznego a ekspresją genu BCRP



Rycina 6. Zależność między ekspresją genu MDR1 a możliwością uzyskania całkowitej remisji

