

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Stres siateczki śródplazmatycznej i stres oksydacyjny w ostrych białaczkach szpikowych



Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in acute myeloid leukemia

Justyna Chlebowska^{1,2,3,*}

¹Laboratorium Medycyny Doświadczalnej Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego, kierownik: dr hab. Dominika Nowis, Warszawa, Polska

²Zakład Immunologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik prof. dr hab. Jakub Gołąb, Warszawa, Polska

³Zakład Medycyny Genomowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik: prof. dr hab. Krystian Jażdżewski, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 06.04.2016

Zaakceptowano: 27.07.2016

Dostępne online: 06.08.2016

Słowa kluczowe:

- ostra białaczka szpikowa
- stres ER
- stres oksydacyjny
- odpowiedź na nieprawidłowo sfałdowane białka
- reaktywne formy tlenu
- CEBP α

Keywords:

- Acute myeloid leukemia
- ER stress
- Oxidative stress
- Unfolded protein response
- Reactive oxygen species
- CEBP α

ABSTRACT

Use of differentiation-inducing agents (all-trans retinoic acid and arsenic trioxide) that degrade fusion PML-RAR α receptor have revolutionized management of acute promyelocytic (APL) leukemia in 2008. However, despite significant advances in the treatment of APL, the cure rates of patients suffering with other acute myeloid leukemia (AML) subtypes are still not satisfying. Abnormal reactive oxygen species levels and constitutive expression of ER stress marker proteins are characteristic of AML. AML patients with activated unfolded protein response and increased ER chaperone levels showed suppressed CEBP α protein expression. CEBP α is an essential transcription factor that regulates multiple aspects of myelopoiesis. Understanding how the unfolded protein response trigger down-regulation of CEBP α and lead to differentiation blockage opens new possibilities for the design of anti-AML therapeutic strategies.

© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Centrum Nowych Technologii Laboratorium Medycyny Doświadczalnej, ul. Banacha 2c, 02-097 Warszawa, Polska.

Adres email: j.chlebowska@uw.edu.pl.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2016.07.001>

0001-5814/© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Ostre białaczki szpikowe (*acute myeloid leukemia*; AML) to heterogenna grupa nowotworów, różniąca się wiekiem, w którym rozpoczyna się choroba, zmianami cytogenetycznymi, morfologią i immunofenotypem komórek białaczkowych, a co za tym idzie, także rokowaniem. Mimo znaczącego postępu w terapii innych nowotworów hematologicznych w ciągu ostatnich dwóch dekad, wyniki leczenia AML są nadal niezadowalające. Od 2008 roku pacjentom z podtypem białaczki promielocytowej (*acute promyelocytic leukemia*; APL) w kombinacji z klasyczną chemioterapią podaje się związki mające promować różnicowanie się komórek białaczkowych, co znacznie zwiększa odsetek pacjentów osiągających całkowitą remisję [1].

W celu wyjaśnienia patomechanizmu choroby oraz zjawisk doprowadzających do transformacji blastycznej badacze śledzili zmiany cytogenetyczne, molekularne oraz transkryptyczne w AML. Uwaga naukowców długo skupiona była głównie na poznaniu onkogenów i genów supresorowych białaczek. Wyróżnienie ważnych nieprawidłowości genetycznych w AML zaowocowało wprowadzeniem przez WHO w 2008 roku nowej systematyki i klasyfikacji tych nowotworów (jej aktualizacja planowana jest w 2016 roku). Wydaje się jednakże, że dopiero zrozumienie przyczyn zmian w tempie proliferacji i bloku różnicowania komórek białaczkowych może przynieść nowe, bardziej skuteczne propozycje terapeutyczne dla pacjentów. Komórki ostrej białaczki szpikowej, konstytutywnie wykazują ekspresję markerów stresu siateczki śródplazmatycznej. Pacjenci o zwiększonej ekspresji białek opiekuńczych siateczki, których zadaniem jest przywracanie prawidłowej konformacji białkom, charakteryzują się niewielką ekspresją CEBP α [2, 3], czynnika transkrypcyjnego kluczowego dla zachowania prawidłowej mielopoety i przejścia komórek z etapu progenitorów komórek mieloidalnych (*common myeloid progenitor*; CMP), do bardziej zróżnicowanej formy komórek progenitorowych granulocytów i monocytów (*granulocyte-monocyte progenitor*; GMP) [4, 5].

Zastosowanie leków promujących różnicowanie komórek białaczkowych w APL

Kwas retinowy (*all-trans retinoic acid*; ATRA) i trójtlenek arsenu (*arsenic trioxide*; ATO) w kombinacji z klasyczną chemioterapią opartą na zastosowaniu antybiotyków z grupy antracyklin promuje różnicowanie się komórek białaczkowych, hamując aktywność produktu genu fuzyjnego PML-RARA i prowadzi do zmiany fenotypu komórek białaczkowych z typowego dla niedojrzałych promielocytów, na charakterystyczny dla krótko żyjących, w pełni dojrzałych neutrofilów [6, 7]. Takie postępowanie terapeutyczne okazało się niezwykle skuteczne i korzystne dla pacjentów – wydłużyło ich całkowity czas przeżycia oraz długość okresu bez wznowy choroby [8, 9]. Według aktualnych zaleceń należy jak najszybciej wdrażać terapię z użyciem ATRA i/lub ATO nawet u pacjentów bez potwierdzonej rearanżacji PML-RAR α , a jedynie zmianami w mielogramie sugerującymi APL,

w celu uniknięcia powikłań związanych z zaburzeniami układu krzepnięcia. Niejednoznaczne są wyniki prób klinicznych porównujących skuteczność kombinacji antracyklin z ATRĄ ze schematem włączającym także arabinozyd cytozyny w leczeniu indukującym oraz konsolidacyjnym [8, 10]. Nie ma natomiast wątpliwości co do korzyści z włączenia ATO do leczenia indukującego – dwa dodatkowe 25-dniowe cykle leczenia ATO po standardowym protokole łączącym antracykliny z ATRĄ znacznie poprawiają czas przeżycia wolny od zdarzeń (*event free survival*; EFS) [8, 10]. Wyniki obecnie trwających prób klinicznych sugerują także przewagę zastosowania kombinacji kwasu retinowego z trójtlenkiem arsenu względem połączenia kwasu retinowego z klasyczną chemioterapią, szczególnie w zakresie okresu wolnego od wznowy ustalonego jako punkt końcowy badania (*disease free survival*; DFS) [11].

„Stres siateczki śródplazmatycznej” w komórkach ostrej białaczki szpikowej

Gwałtowna proliferacja komórek nowotworowych, obniżone wytwarzanie ATP (adenozyno-5'-trifosforanu) związane z efektem Warburga oraz warunki hipoksji prowadzą do upośledzenia glikozylacji białek i nagromadzenia w siateczce śródplazmatycznej nieprawidłowo sfałdowanych polipeptydów. Kiedy w komórce gromadzą się uszkodzone białka, dochodzi do stanu nazywanego stresem siateczki śródplazmatycznej charakteryzującego się aktywacją układów enzymatycznych i czynników transkrypcyjnych mających przywrócić komórkom homeostazę. W komórkach poddanych stresowi dochodzi także do zahamowania translacji oraz do degradacji w proteasomach nagromadzonych, nieprawidłowo sfałdowanych białek (*ER-associated degradation*; ERAD). Wszystkie te zjawiska nazwano zbiorczo odpowiedzią komórek na nieprawidłowo sfałdowane białka (*unfolded protein response*; UPR) [12, 13].

W komórkach prawidłowych zjawisko stresu siateczki śródplazmatycznej i aktywacja UPR może spowodować wejście komórek na szlak apoptozy, jednak konstytutywny, łagodny stres, któremu poddawane są komórki nowotworowe, może prowadzić do uruchomienia mechanizmów adaptacyjnych, umożliwiających przeżycie. W komórkach nowotworowych mechanizm ten ma funkcje ochronne i umożliwia przystosowanie do niekorzystnych warunków [14-17]. Stres siateczki śródplazmatycznej oraz potencjalne korzyści terapeutyczne z zastosowania związków hamujących aktywność białek związanych z UPR, ale także indukujących stres ER i wprowadzających komórki na szlak apoptozy, zostały opisane dla wielu typów komórek nowotworowych w tym także dla AML [2, 3, 18-21].

Rozpoczęcie szlaku sygnałowego UPR zależne jest od trzech przezbłonowych białek retikulum: enzymu IRE1 (*inositol requiring enzyme 1*), kinazy białkowej PERK (*pancreatic endoplasmic reticulum eIF2 α kinase*) oraz czynnika transkrypcyjnego ATF6 (*activating transcription factor 6*). Końce aminowe – NH₂ tych białek znajdują się w świetle siateczki, a końce karboksylowe – COOH w cytozolu. W warunkach homeostazy te trzy wspomniane białka są związane z białkiem opiekuńczym – chaperonem BiP (*binding protein*),

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328049>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328049>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)