

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

## Praca poglądowa/Review

## Cytogenetyczne i molekularne uwarunkowania agresywnej postaci przewlekłej białaczki limfocytowej



### Cytogenetic and molecular determinants of aggressive form of chronic lymphocytic leukemia

Anna Grenda\*, Michał Budzyński, Agata A. Filip

Zakład Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Kierownik: dr hab. n. med.  
Agata A. Filip, Lublin, Poland

## INFORMACJE O ARTYKULE

## Historia artykułu:

Otrzymano: 22.01.2013

Zaakceptowano: 10.06.2013

Dostępne online: 19.06.2013

## Słowa kluczowe:

- przewlekła białaczka limfocytowa
- aberracje chromosomowe
- mikroRNA
- nowe mutacje

## Keywords:

- Chronic lymphocytic leukemia
- Chromosomal aberrations
- MicroRNAs
- Novel mutations

## A B S T R A C T

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) mainly affects people older than 60 years. Accumulation of morphologically mature but dysfunctional B-lymphocytes in the bone marrow, lymph nodes and peripheral blood is a characteristic feature of this disease. Chromosomal aberrations are observed in lymphocytes of most CLL patients. Typical alterations include deletions of 13q14 and 11q, trisomy 12, and deletions of 17p. Altered expression of the genes located within involved regions, i.e. *microRNA15/16* (13q14.3), *ATM* (11q22-q23) or *TP53* (17p13) may be associated with the development and progression of the disease. Cryptic mutations may also contribute to leukemogenesis. Among others, they affect *TP53*, *NOTCH1*, *SF3B1* and *BIRC* genes.

CLL is a disease with heterogeneous course. There are two clinical forms – indolent and aggressive. The former is characterized by long time to first treatment and demise usually occurs because of coexisting diseases or is associated with leukemia-dependent immunodeficiency. Rapid clinical course and short overall survival, sometimes in spite of appropriate treatment implementation, is typical for aggressive form of CLL. For patients with this form, the moment of treatment initiation and the choice of first-line therapy are especially important, and depend inter alia on prognostic and predictive factors.

Established poor prognostic factors in CLL include chromosomal aberrations, i.e., deletion of 17p or 11q, high ZAP-70 kinase expression, mutations/deletions of *TP53*, and lack of mutation of immunoglobulin heavy chain variable region genes (*IgVH*).

In this paper we tried to point out the importance of some of the prognostic and predictive factors used routinely in the diagnostic management of CLL. Prognostic and predictive potential of *microRNA* expression level and recently described cryptic changes in the *TP53*, *NOTCH1*, *SF3B1* and *BIRC3* have also been presented.

© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

\* Adres do korespondencji: Zakład Genetyki Nowotworów UM, ul. Radziwiłłowska 11, 20-950 Lublin, Polska. Tel.: +48 509277187.

Adres email: [an.grenda@gmail.com](mailto:an.grenda@gmail.com) (A. Grenda).

## Wstęp

Dostępne techniki badawcze umożliwiają poszukiwanie nowych markerów diagnostycznych, które mogą przyczynić się do szybszego rozpoznania PBL oraz do udoskonalenia istniejących i opracowania nowych strategii terapeutycznych. Dzięki metodom cytogenetycznym możliwe jest wykrycie aberracji chromosomowych, a nowoczesne narzędzia diagnostyczne pozwalają na precyzyjną identyfikację zmian w genomie na poziomie molekularnym. Mają one niejednokrotnie strategiczne znaczenie przy ocenie przebiegu choroby, a docelowo przy doborze indywidualnego leczenia dla chorych. Od czasu opracowania przez Rai i wsp. w 1975 roku klasyfikacji zaawansowania PBL na podstawie limfocytozy, zajęcia organów limfatycznych, anemii oraz trombocytopenii, opisano i zwalidowano szereg nowych czynników prognostycznych [1]. Uzupełniają one klasyfikację Rai, ułatwiają podejmowanie decyzji o rozpoczęciu leczenia i o wyborze strategii terapeutycznych. Bardzo istotna klinicznie jest identyfikacja *del(17p)* w limfocytach chorego na PBL, ponieważ jej obecność wiąże się z szybką progresją, agresywnym przebiegiem choroby i słabą odpowiedzią na standardowe schematy leczenia [1-3]. Niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi są także mutacje w obrębie genów *TP53* i *NOTCH1* oraz delecja *11q* [4-6]. Dzięki pozyskaniu takich informacji istnieje sposobność szczegółowej analizy każdego przypadku PBL i indywidualnego doboru terapii [7].

Coraz większego znaczenia prognostycznego w PBL nabierają mikroRNA, samodzielnie lub w powiązaniu z określonymi aberracjami chromosomowymi. Przykładem jest skupisko genów *miR-15/16*, których obniżona ekspresja jest obserwowana u chorych z utratą fragmentu chromosomu *13q14* [8]. MikroRNA-15a/16 są negatywnymi regulatorami ekspresji genu *BCL2*, którego rola w przedłużaniu przeżycia limfocytów PBL jest znana od dawna [8]. Izolowana delecja *13q14* jest korzystnym czynnikiem rokowniczym, ale chorzy z tego typu

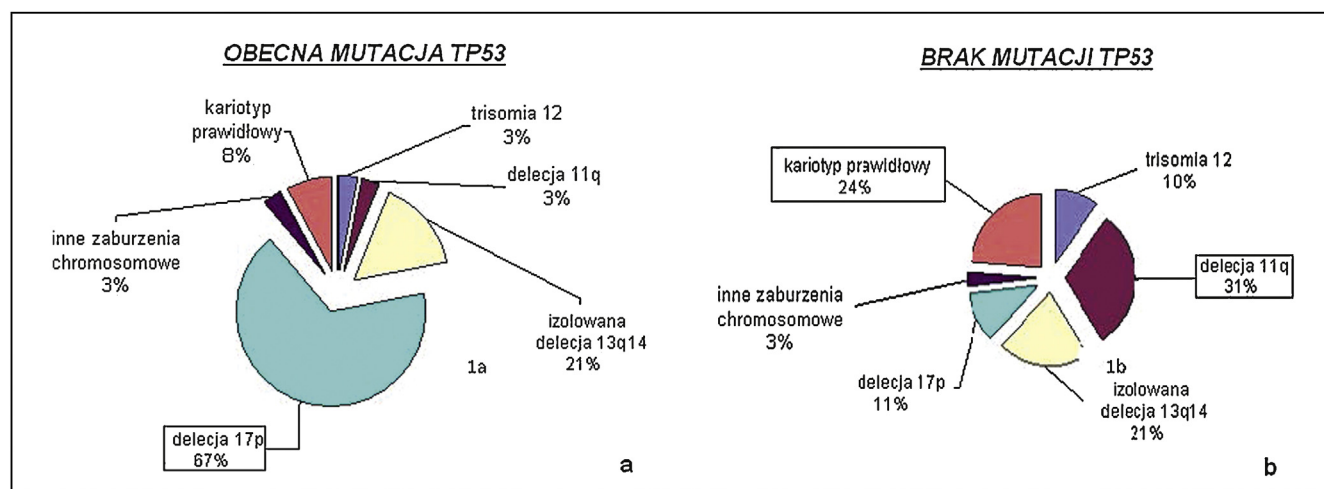
zaburzeniem stanowią heterogenną grupę, ze względu na możliwość występowania dodatkowych aberracji i różnic w ilości komórek białaczkowych z *del(13q14)*. W związku z tym profil ekspresji genów zaangażowanych w apoptozę, proliferację, funkcje cytoszkieletu czy metabolizm ubiquityny jest zróżnicowany u chorych w tej grupie. U osób z większą liczbą komórek z *del(13q14)* zaobserwowano nadekspresję genów zaangażowanych w proliferację, a obniżoną ekspresję genów zaangażowanych w zahamowanie cyklu komórkowego. Dane wskazują zatem, że liczba komórek z izolowaną aberracją *13q14* ma znaczenie przy szacowaniu ogólnego czasu przeżycia, jak również czasu do progresji choroby [9]. Pewne znaczenie prognostyczne mają także nietypowe dla PBL aberracje chromosomowe, takie jak *t(14;18)* czy *t(1;6)* [10, 11].

W niniejszej pracy starano się przedstawić cytogenetyczne i molekularne uwarunkowania wskazujące na agresywny przebieg PBL, związany z czasem do rozpoczęcia leczenia i skróconym czasem całkowitego przeżycia.

## Delecja 17p oraz mutacja TP53 jako najistotniejsze z czynników prognostycznych związanych z agresywnym przebiegiem PBL

Delecja krótkiego ramienia chromosomu 17 i mutacja genu *TP53* (*locus 17p31.1*) zaliczane są do niekorzystnych czynników rokowniczych. Zmiany te wskazują na skrócony czas całkowitego przeżycia i wiążą się z opornością na chemioterapeutyki, co znacznie utrudnia leczenie [12]. U ok. 44% chorych z opornością na leczenie fludarabiną obserwuje się *del(17p)* lub mutację *TP53* [12].

W przypadku *TP53* stwierdza się mutacje nonsensowne zlokalizowane w kodonach 173, 220, 248 i 273. Występować mogą również zmiany typu przesunięcia ramki odczytu (*frame-shift*), z których dwie, stanowiące 18% wszystkich występujących mutacji, to *Y220C* oraz *p.R209KfsX6* [12].



Ryc. 1 – Profil genomowy chorych na PBL wykazujących oporność na leczenie fludarabiną w obecności mutacji *TP53* (1a) oraz przy braku mutacji *TP53* (1b) (wg Zenz i wsp., 2009, modyfikacja) [12]

Fig. 1 – Genomic profile of CLL patients resistant to fludarabine in the presence of *TP53* mutations (1a) and in the absence of *TP53* mutations (1b) (according to Zenz et al., 2009, modified) [12]

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328320>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328320>

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