

التعبير عن العناصر الملتصقة في مرض الليوكيميا الحاد

الطالب

سعد حسن البحيري

إشراف

الأستاذ الدكتور/ ممدوح عبدالله قاري

الدكتور/ فريد أحمد سيد طه ياسين

المستخلص

سرطان الدم النخاعي الحاد (AML) اضطراب تكاثري لخلايا الدم النخاعي يتميز بتراكم خلايا غير ناضجة في نخاع العظام والدم . هذا، وقد لوحظ فشل العلاج الكيماوي التقليدي في علاجه، ومع ذلك، فقد اعاققت مقاومة الأدوية من تطور فاعلية العلاج. إلا ان ظهور العلاجات الموجهة نحو استهداف المسارات الجزيئية للمرض قد فتح خيارات واعدة للعلاج البديل.

ويعتبر موضع وجود الخلايا الجذعية المكونة للدم وما يحدث فيه من تغيرات أثناء تكون الأورام الدموية جاذبا للإهتمام والدراسة. العديد من الدراسات المبنية على البراهين تشير لما قد تلعبه عوامل البيئة التي ينمو بها نخاع العظم في تكون السرطانات. وفي نفس السياق، تجري دراسة دور جزيئات الالتصاق التي تعمل كوسيط أو منظم لتكوين الدم العادي أو السرطان فمن المعروف أن تفاعلات جزيئات الالتصاق تستحث عمل مسارات نقل الإشارات المحددة التي تمنع موت الخلايا المبرمج للخلايا الطبيعية والخبيثة على حد سواء. وقد تم العثور على علاقة بين وجود جزيئات إنصاق محددة وتكون مرض سرطان الدم النخاعي الحاد وغيره من أورام الدم. في هذه الدراسة نهدف إلى تمييز جزيئات الالتصاق على الخلايا السرطانية لـ ٢٩ مريضا بسرطان الدم النخاعي الحاد بالإضافة لعمل فرز للخلايا السرطانية بناء على بعض جزيئات الالتصاق و علامات الخلايا الجذعية المعروفة ودرس خصائصها في المختبر.

نتائجنا تظهر أن جزيئات مثل CD34 وCD105 وCD90 يزداد تكونها على الخلايا السرطانية لسرطان الدم النخاعي الحاد بالمقارنة مع الدم الطبيعي. في حين أن CD96 وCD309 تنخفض على الخلايا السرطانية بالمقارنة مع الدم الطبيعي.

ولمقارنة الجزيئات ذات الصلة بسرطان الدم النخاعي الحاد قمنا بالمقارنة بين مجموعة مرضى تتجاوز نسبة خلاياها السرطانية في الدم ٢٠% مع مجموعة تقل نسبة خلاياها السرطانية في الدم عن ٢٠%. وجدنا ارتفاع كبير في جزيئات CD34 وCD105 و انزيم ALDH مما يوضح أهمية هذه الجزيئات في عينات المرضى التي تتجاوز الخلايا السرطانية في الدم نسبة ٢٠% مما يوضح أهمية هذه الجزيئات في تشخيص سرطان الدم الحاد. قمنا بفرز الخلايا السرطانية لاثنتين من مرضى سرطان الدم النخاعي الحاد بالاعتماد على جزئ CD34 و انزيم ALDH. فقط خلايا CD34⁺ ALDH⁺ ادت لنمو مستعمرات سرطانية في حين أن ALDH⁻ لم تؤد إلى نمو مستعمرات سرطانية. في عينة مريض آخر، الخلايا التي كانت CD34⁺ CD133⁺ أظهرت أكبر عدد ممكن من المستعمرات السرطانية في حين أن الخلايا CD34⁺ CD133⁻ أظهرت بعض المستعمرات اللوكيميا بينما لم تنمو أي مستعمرات للخلايا CD34⁻ CD133⁻.

في الختام، أظهرت النتائج تسليط الضوء على جزيئات مثل CD105 وALDH مع CD34 كعلامة مهمة في مكافحة سرطان الدم الحاد. مما يفتح الباب امام استراتيجيات استهداف هذه الجزيئات للقضاء بشكل انتقائي على الخلايا الجذعية لمرضى سرطان الدم.

Expression of Adhesion Molecules on Acute Myeloid Leukemia Blasts

BY

Saad Hasan Albohairi

Supervised By

Prof. Dr. Mamdooh Abdullah Gari

Dr. Farid Ahmed

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is a clonal disorder of the blood forming myeloid cells characterized by accumulation of immature blast cells in the bone marrow and peripheral blood. The failure of conventional chemotherapy in AML and treatment related mortalities has directed the attention towards targeted therapies. Targeted therapies against specific molecular abnormalities open alternative treatment options. The role of hematopoietic stem cells niche in normal hematopoiesis and its alterations in hematological neoplasms is being seen with growing interest. Several lines of evidences point towards how the microenvironment of the bone marrow may contribute to or be modified by leukemogenesis. On the same note, the role of adhesion molecules as mediators or regulators of normal and leukemic hematopoiesis is being studied. Adhesive interactions are known to trigger specific signal transduction pathway activation which prevents the apoptosis of both normal and malignant cells. A correlation between expression of certain adhesion molecules and disease outcome has been found for AML and other malignant diseases. In this work, we aimed to characterize the expression of certain adhesion molecules on leukemic blasts from 29 primary AML patients. In addition, we used high purity cell sorting to isolate leukemic blasts based on combination of some of these adhesion molecules and known stem cell markers and studied their *in vitro* functional properties.

Our results demonstrate that markers such as CD34, CD105 and CD90 are significantly upregulated in AML blasts as compared to normal peripheral blood. Whereas, CD96 and CD309 are significantly downregulated in AML blasts as compared to normal peripheral blood. For comparing markers relevant for active AML, we compared AML samples with more than 20% blasts to AML samples with less than 20% blasts. Aldehyde dehydrogenase (ALDH), CD34 and CD105 were found to be significantly upregulated in AML samples with more than 20% blasts, indicating the importance of these markers in active AML. When cells from 2 AML patients were sorted on the basis of ALDH and CD34 expression, only cells that were ALDH⁺ CD34⁺ gave rise to leukemic colonies, whereas ALDH⁻ cells did not give rise to leukemic colonies. In another patient sample, cells that had CD34⁺ CD133⁺ phenotype showed maximum number of leukemic colonies whereas cells expressing CD34⁺ CD133⁻ phenotype showed few leukemic colonies. Cells that were CD34⁻ CD133⁻ phenotype did not show any leukemic colonies. In conclusion, our results highlight markers such as CD105 and ALDH in combination with CD34 as important marker in AML. Targeting strategies against some of these markers may prove to be useful in eliminating selectively the potential leukemic stem cells.