Θεματική ενότητα: Αιματολογία

Η ΥΠΕΡΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ HRAS ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΣΥΝΔΕΕΤΑΙ ΜΕ ΔΥΣΜΕΝΗ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΕΠΑΝΑΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟ

Αγγελική Ραφαέλλα Κοψιδά[1], Μαρία Σιδερίδου[1,2], Περσεφόνη Δανιήλ[1], Αικατερίνη Μαργαρίτη[1], Καλλιόπη Ν. Μανωλά[3], Κωνσταντίνος Σιμόπουλος[2], Χαρίκλεια Κελαϊδή[4], Δημήτριος Δογάνης[4], Σωτήρης Γ. Παπαγεωργίου[5], Βασιλική Παππά[5], Θεόδωρος Ράμπιας[1]*

1. Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ), Κέντρο Βασικής Έρευνας.
2. Σχολή Ιατρικής και Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Keele Ελλάδας.
3. Εργαστήριο Υγειοφυσικής, Ραδιοβιολογίας & Κυτταρογενετικής, Εθνικό Κέντρο Έρευνας Φυσικών Επιστημών (ΕΚΕΦΕ) "Δημόκριτος".
4. Ογκολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Παίδων "Π. & Α. Κυριακού", Ογκολογική Μονάδα Παίδων "Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη-ΕΛΠΙΔΑ".
5. Αιματολογική Μονάδα, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο "Αττικόν".

Εισαγωγή: Παρά τον γνωστό ρόλο των μεταλλάξεων RAS, η βιολογική επίδραση της υπερέκφρασης του wild-type HRAS στην παιδιατρική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) και η συμβολή της στη διαμόρφωση του λευχαιμικού φαινοτύπου παραμένει ασαφής.

Μέθοδοι: Αξιοποιώντας δεδομένα από την κοόρτη TARGET (Φάση ΙΙ) πραγματοποιήθηκε συγκριτική ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης και ανάλυση επιβίωσης αξιοποιώντας δεδομένα αλληλούχησης RNA (RNA-Seq) και κλινικά δεδομένα. Η λειτουργική χαρτογράφηση έγινε μέσω REACTOME. Τα ευρήματα επικυρώθηκαν χρησιμοποιώντας δεδομένα γονιδιακής έκφρασης και μεταβολομικής (LC-MS) σε κυτταρικές σειρές από τη βάση DepMap. Τέλος, εκτιμήθηκε η φαρμακευτική ευαισθησία στη δραστική ουσία ριγοσερτίμπη (rigosertib), αξιολογώντας τη συσχέτιση (κατά Pearson) με τον δείκτη AUC της καμπύλης δόσης-απόκρισης.

Ασθενείς ή Υλικό Αναλύθηκαν 154 παιδιατρικοί ασθενείς με ΟΛΛ (κοόρτη εμπλουτισμένη σε υποτροπές, δοκιμή AALL03B1, COG) από τη Φάση ΙΙ του

προγράμματος TARGET (NCI). Η in vitro επικύρωση έγινε σε πάνελ 25 παιδιατρικών λευχαιμικών κυτταρικών σειρών ποικίλης έκφρασης HRAS.

Αποτελέσματα: Η υψηλή έκφραση HRAS συσχετίστηκε σημαντικά με μειωμένη επιβίωση και ταυτίστηκε (85,7%) με το ογκογονίδιο σύντηξης TCF3-PBX1. Η ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης αποκάλυψε μια διακριτή υπογραφή υπερέκφρασης γονιδίων της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και ευρύτερα του μιτοχονδριακού μεταβολισμού, γεγονός που υποδηλώνει σημαντική αύξηση της μιτοχονδριακής βιογένεσης. Παράλληλα, παρατηρήθηκε διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ μιτοχονδριακής σύντηξης (fusion) και σχάσης (fission) εξαιτίας της υποέκφρασης των παραγόντων σύντηξης OPA1 και MFN1 η οποία είναι γνωστό οτι οδηγεί σε έναν φαινότυπο επικράτησης της σχάσης που χαρακτηρίζεται απο αναστολή της αναπνευστικής αλυσίδας και υψηλό οξειδωτικό στρές. Αυτό, στον συγκεκριμενο υπότυπο αντιρροπείται από την υπερέκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν ενζύμα αποτοξίνωσης των ενεργών ριζών οξυγόνου (ROS) και πρωτεινες επιδιόρθωσης DNA (DDR). Στο πλαίσιο της επιβεβαίωσης μέσω της μελέτης παιδιατρικών λευχαιμικών κυτταρικών σειρών, το μεταβολομικό προφίλ κατέδειξε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία (μείωση NAD+ και μεταβολιτών TCA) σε κυτταρικές σειρές με υψηλή έκφραση HRAS. Ωστόσο, καταγράφηκε σημαντικός μεταβολικός επαναπρογραμματισμός προς το μονοπάτι των φωσφορικών πεντοζών για εντατική βιοσύνθεση νουκλεοτιδίων. Οι κυτταρικές σειρές με υψηλή έκφραση HRAS εμφάνισαν σημαντικά αυξημένη ευαισθησία στον RAS-μιμητικό αναστολέα ριγοσερτίμπη.

Συμπεράσματα: Η υπερέκφραση του wild-type HRAS αποτελεί σημαντικό βιοδείκτη ενός επιθετικού, μεταβολικά διακριτού υποτύπου ΟΛΛ. Η εξάρτηση του υποτύπου από τον μεταβολικό επαναπρογραμματισμό και την ενεργοποίηση των DDR μηχανισμών, αποκαλύπτει νέες θεραπευτικές ευπάθειες.