

lek. Karolina Gawle-Krawczyk

**Wpływ poziomu ekspresji czynnika transkrypcyjnego SOX4
na rokowanie u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. Michał Matysiak

Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2020

Streszczenie

Ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego. Mimo że w chwili obecnej terapia prowadzi do wyleczenia ponad 80% chorych dzieci, to wznowa choroby jest najczęstszą przyczyną niepowodzenia terapii, a białaczka najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów wśród dzieci i młodych dorosłych. Ciągłe aktualnym wyzwaniem onkologii dziecięcej jest więc redukcja nawrotów choroby, ale także minimalizacja toksyczności leczenia. Cele te realizuje się przez poszukiwania bardziej specyficznych czynników prognostycznych, które mogą posłużyć do dokładniejszej niż obecnie stratyfikacji pacjentów oraz odnalezienia czynników będących kandydatami do terapii celowanej. Znajduje to odzwierciedlenie w najnowszych protokołach terapeutycznych, które w procesie stratyfikacji kładą coraz większy nacisk na czynniki genetyczne wpływające na rokowanie pacjentów. Zdecydowana większość z nich związana jest z genami uczestniczącymi w prawidłowym procesie krwiotworzenia, który ze względu na swoją złożoność, związaną z wielopoziomą regulacją ekspresji wielu kluczowych genów, nadal nie jest dobrze poznany na poziomie molekularnym.

Jednym ze słabiej poznanych genów o istotnej roli w procesie rozwoju limfocytów jest SOX4, który jest czynnikiem transkrypcyjnym biorącym udział w rozwoju wielu tkanek, w tym w procesie hematopoezy. Wskazuje się także na jego uczestnictwo w procesie transformacji nowotworowej m. in. raka piersi, płuc, prostaty, żołądka, a jego nieprawidłowa ekspresja może prowadzić do progresji choroby i powstawania przerzutów. Brak jest natomiast rzetelnej analizy ekspresji SOX4 w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci.

Celem moich badań było określenie poziomu ekspresji SOX4 w komórkach blastycznych przy rozpoznaniu ALL oraz jego wpływu na przebieg kliniczny choroby. Do badania włączono 74 pacjentów w wieku 1-16 lat, u których w latach 2014-2017 rozpoznano ostrą białaczkę limfoblastyczną. Pacjenci leczeni byli w Katedrze i Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego zgodnie z obowiązującym wówczas protokołem (ALL IC-BFM 2009). Poziom ekspresji SOX4 oznaczany był metodą RT-PCR a następnie korelowany z danymi klinicznymi pacjentów takimi jak: płeć, wiek w momencie rozpoznania, wysokość wstępnej leukocytozy, immunofenotyp, ewentualne nieprawidłowości genetyczne, stopień zajęcia OUN czy odpowiedź na leczenie indukcyjne (odpowiedź na sterydoterapię w 8 dobie, obraz szpiku oraz MRD w 15 dobie, obraz szpiku w 33 dobie terapii) oraz klasyfikacją do grup ryzyka zgodnie z obowiązującym protokołem leczenia. Określono także wpływ poziomu ekspresji SOX4 na czas przeżycia wolnego od zdarzeń.

Przeprowadzone analizy pokazały istotną statystycznie korelację z wysokością wstępnej leukocytozy, odsetkiem blastów we krwi obwodowej oraz złą odpowiedzią na sterydoterapię. Nie wykazałam zależności między poziomem ekspresji SOX4 w chwili rozpoznania, a czasem

przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń, mimo trendu wskazującego na gorsze rokowanie u pacjentów z wysokim poziomem ekspresji SOX4. Tym samym przeprowadzone badanie nie pozwala stwierdzić, czy poziom ekspresji SOX4 może być uznany za jeden z markerów prognostycznych w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci.

Ze względu na niewielką liczebność badanej grupy, przedstawionym wynikom należy przypisać charakter wstępny. Wskazują one jednak na ciekawe kierunki dalszych badań. Wykazana korelacja poziomu ekspresji SOX4 ze wstępną leukocytozą oraz odsetkiem blastów we krwi obwodowej może posłużyć jako baza do dalszych badań na temat jego roli w mikrośrodowisku szpiku kostnego i promowaniu ekspansji komórek blastycznych.

