

Kérdésfelvetés: Az akut limfoblasztos leukémia (ALL) a leggyakoribb gyermekkori malignitás. Az elmúlt évtizedekben a terápia fejlődésének köszönhetően jelentősen javultak a túlélési mutatók. A sikerek mellett azonban a kezelés továbbra sem hatékony a betegek mintegy 20-25%-ában, és még gyógyulás esetén is számolnunk kell a kombinált kemoterápia toxikus mellékhatásaival. Az eredmények további javításának lehetséges eszköze célzott terápiák alkalmazása lenne. Az utóbbi években a figyelem középpontjába az mTOR (mammalian target of rapamycin) jelátviteli út került.

Módszerek: Kísérleteink során az mTOR jelátviteli út aktivitását vizsgáltuk ALL-es gyermekek csontvelői és perifériás mintáiból izolált limfoblasztokban, illetve leukémia/limfóma sejtvonalakban. Az aktivitás mértékét az mTOR-dependens fehérjék (p-4EBP1, p-S6) expressziójának mérésével határoztuk meg ELISA módszerrel, betegminták esetében a kemoterápia előtt, alatt és esetleges relapszuskor is. Az expressziós eredményeket statisztikailag elemeztük, és összevetettük a klinikai válasszal. A rapamycin-kezelés limfoblasztokra kifejtett hatásait és az mTOR-t tartalmazó komplexek expresszióját immuncitokémiával és áramlási citometriával vizsgáltuk.

Eredmények: 49 betegből több mint 250, a kezelés különböző fázisaiból származó csontvelői és perifériás mintát vizsgáltunk. A p-4EBP1 expressziója minden vizsgált esetben szignifikánsan magasabb volt a kontrollhoz képest a kemoterápia megkezdése előtt. A p-4EBP1 expresszió szoros korrelációt mutatott a prognózissal és a terápiás válasszal. Az izolált blasztokhoz hasonlóan magas mTOR aktivitást mértünk limfóma/leukémia sejtvonalakban is. Megfigyeléseink szerint a rapamycin minden vizsgált esetben proliferáció-gátló hatást fejtett ki, apoptózist azonban csak azokban az esetekben indukált, amikor az p-4EBP1 szintje lecsökkent a kezelés hatására. A különböző sejtvonalak, illetve a más-más betegből származó izolált sejtek rictor expressziójában különbségek mutatkoztak.

Következtetések: Eredményeink alátámasztják, hogy az ALL sejtek mTOR aktivitása fokozott, melyet a p-4EBP1 mérésével detektálni lehet. Ezek alapján az útvonal aktivitásának mérése hasznos eszköze lehet a prognózis becslésének, a terápiás válasz követésének és a relapszus korai észlelésének. A rictor/raptor arányban mutatkozó különbségek pedig rávilágíthatnak a rezisztencia egy lehetséges mechanizmusára.