



Η ΠΑΙΔΙΚΗ ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ: ΚΛΑΣΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

B.N. Γεωργακάκος, MSc

Υπότροφος ΙΤΤΤ-Α

*Εργαστήριο Υγειοφυσικής & Περιβαλλοντικής Υγείας,
Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. «Δημόκριτος»*

Διδακτορική Διατριβή



Καθορισμός θέματος Διατριβής	6 Σεπτεμβρίου 2004
Σχολή	Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή	Πατσούρης Ε., Καθηγητής Αγγελοπούλου Ρ., Αν. Καθηγήτρια Κορκολοπούλου Π., Επ. Καθηγήτρια
Ορισμός Τριμελούς	12 Ιουλίου 2004
Εκθέσεις Προόδου	1 ^η : 4 Ιουλίου 2005 2 ^η : 13 Ιουλίου 2006

Διδακτορική Διατριβή



Εκπόνηση Δ.Δ.	Εργαστήριο Υγειοφυσικής & Περιβαλλοντικής Υγείας, ΙΠΤΤ-Α
Επιστημονικός Υπεύθυνος	Κωνσταντίνα Σαμπάνη Ερευνήτρια Β'

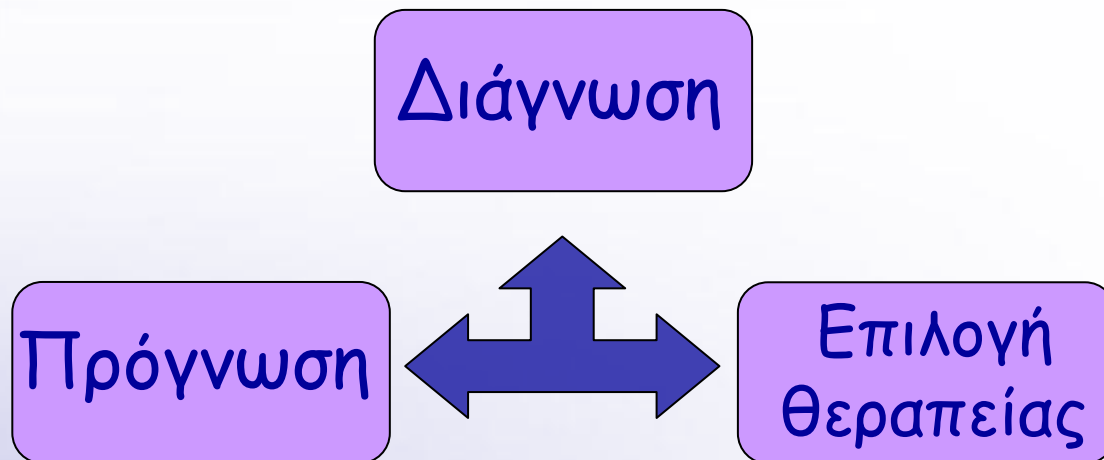
Το εργαστήριο Υγειοφυσικής



- ➔ Στο εργαστήριο Υγειοφυσικής μελετώνται οι επιπτώσεις των εκθέσεων σε ιοντίζουσες ακτινοβολίες και χημικούς παράγοντες και τα απώτερα αποτελέσματα στη ανθρώπινη υγεία.
- ➔ Η καρκινογένεση και ιδιαίτερα η λευχαιμογένεση αποτελούν τις απώτερες επιπτώσεις τέτοιων γονοτοξικών εκθέσεων.
- ➔ Στα πλαίσια διερεύνησης γονοτοξικών εκθέσεων στην Υγεία, το Εργαστήριο μας παρέχει εξειδικευμένες υπηρεσίες κυτταρογενετικής ανάλυσης ενηλίκων και παιδιών με λευχαιμία.
- ➔ Σε ετήσια βάση παραλαμβάνονται από τα Νοσοκομεία όλης της χώρας ≥ 2600 δείγματα προς ανάλυση.

Γιατί μελετάμε την παιδική Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ);

- ➔ Αυξημένη κοινωνική ευαισθησία
- ➔ Διεθνές επιστημονικό ενδιαφέρον στους παιδικούς καρκίνους
- ➔ Η ΟΛΛ αποτελεί το 80% του συνόλου των καρκίνων της παιδικής ηλικίας
- ➔ Περιορισμένες μελέτες στην Ελλάδα, καμιά σε κυτταρογενετικό επίπεδο
- ➔ Ο καθορισμός των αλλοιώσεων στα χρωμοσώματα (κυτταρογενετική) συμβάλλει στην:



ΣΚΟΠΟΣ



- ❖ Ο καθορισμός της κατανομής και η ταυτοποίηση ειδικών χρωμοσωματικών αλλοιώσεων σε παιδιά με ΟΛΛ στον Ελλαδικό χώρο
- ❖ Η ταυτοποίηση των ειδικών χρωμοσωματικών αλλοιώσεων σε κάθε ασθενή θα οδηγήσει:
 - ❖ στην ακριβέστερη διάγνωση
 - ❖ σε εξατομικευμένους θεραπευτικούς χειρισμούς
 - ❖ στην έγκαιρη πρόγνωση υποτροπής
 - ❖ στον καθορισμό υπολειπόμενης νόσου

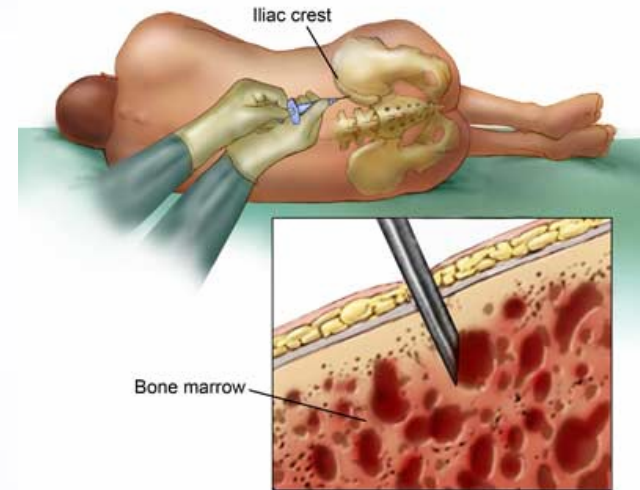
Υλικό και Μέθοδοι

Υλικό

- ❖ Δείγματα μυελού των οστών από παιδιατρικούς ασθενείς στη διάγνωση

Μέθοδοι

- ❖ Κλασική Κυτταρογενετική
- ❖ Μοριακή Κυτταρογενετική



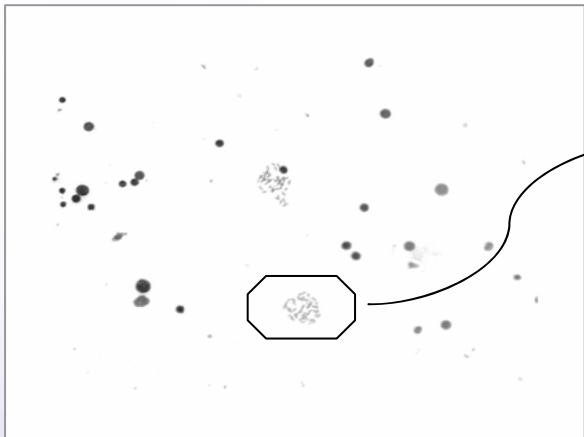
ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ

ΦΘΟΡΙΖΩΝ IN-SITU ΥΒΡΙΔΙΣΜΟΣ, "FISH"

Κλασική Κυτταρογενετική



10x



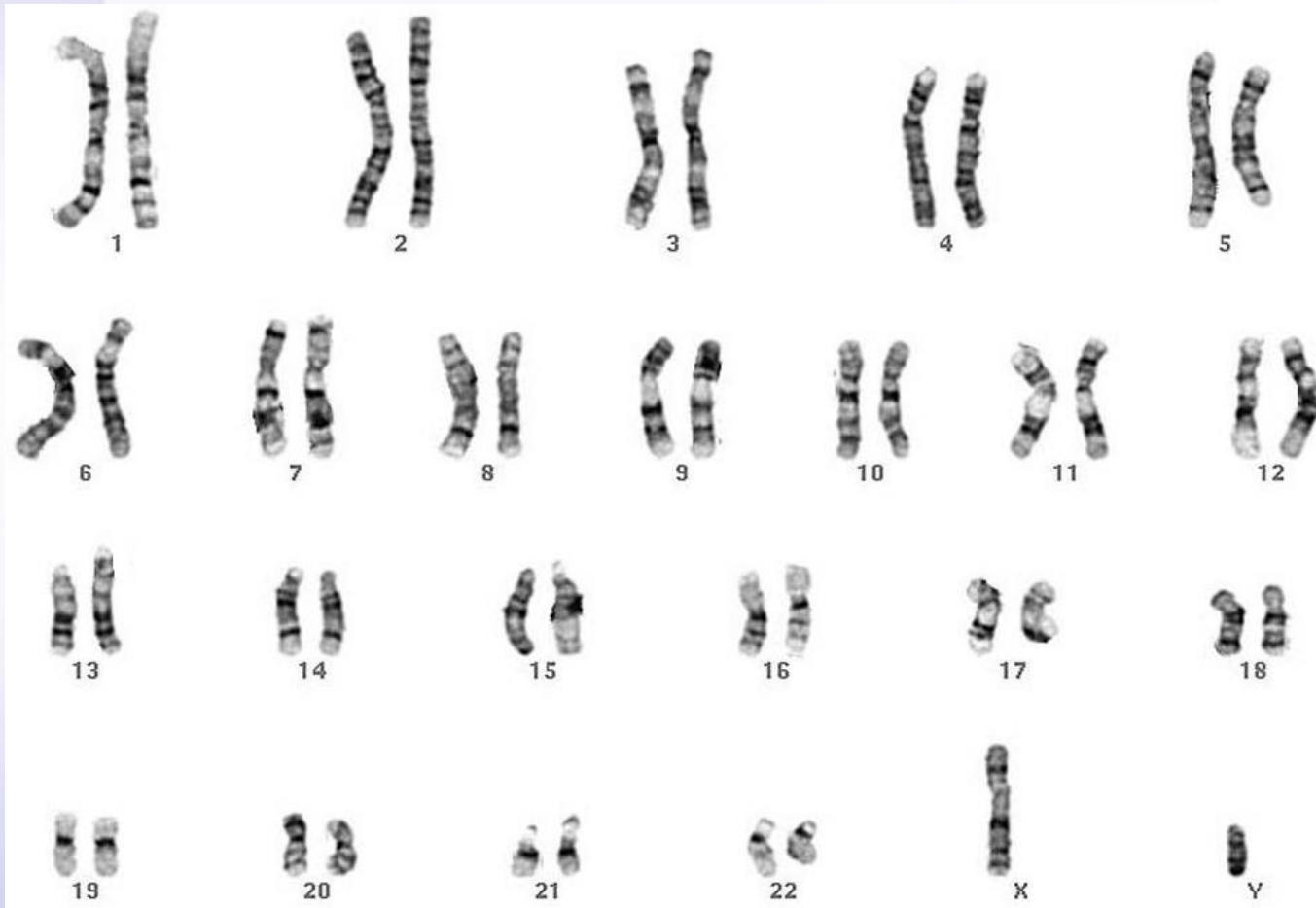
100x



G-banded metaphase

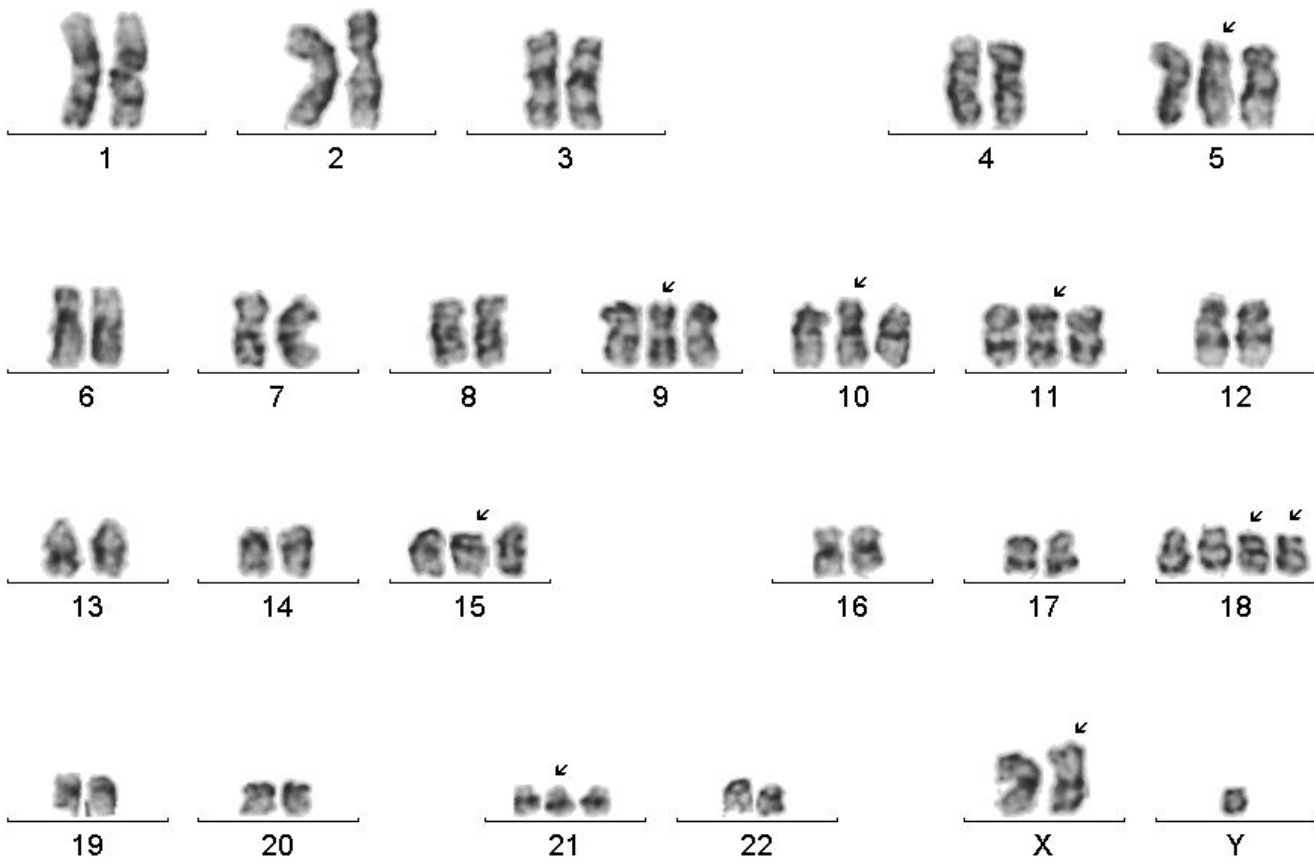
Καρυότυπος

46,XY

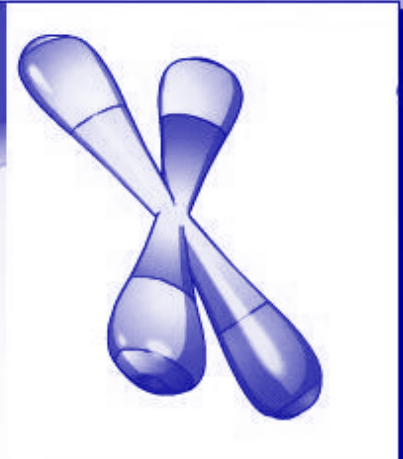


Υπερδιπλοειδία

55,XY,+X,+5,+9,+10,+11,+?15,+18x2,+21

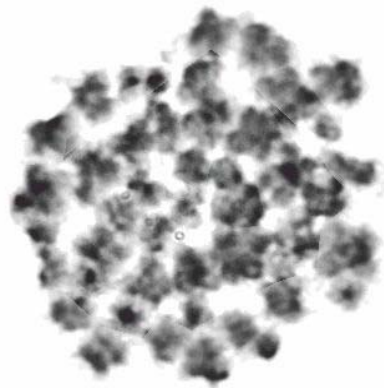


Περιορισμοί ανάλυσης καρυοτύπου



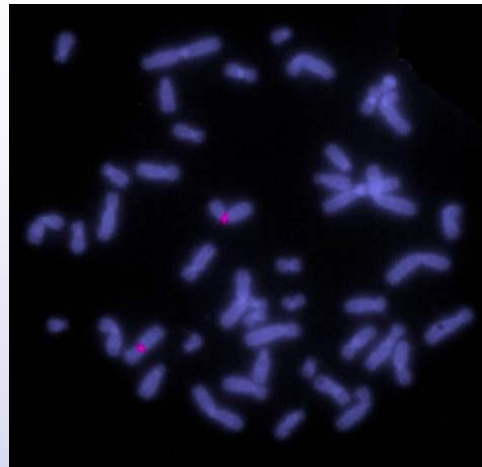
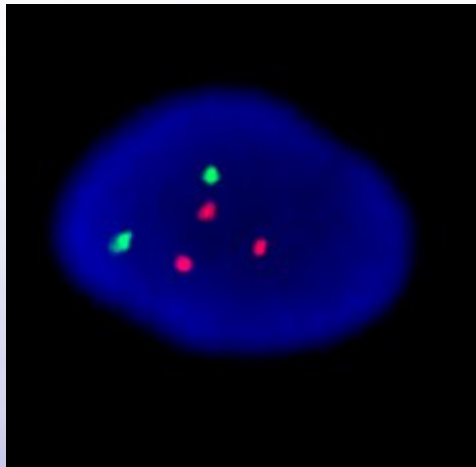
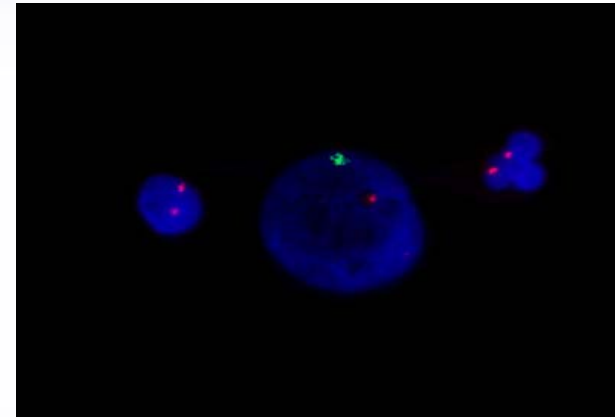
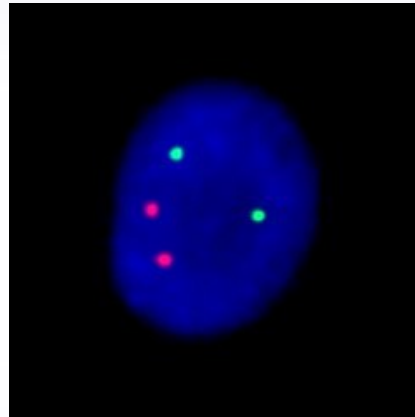
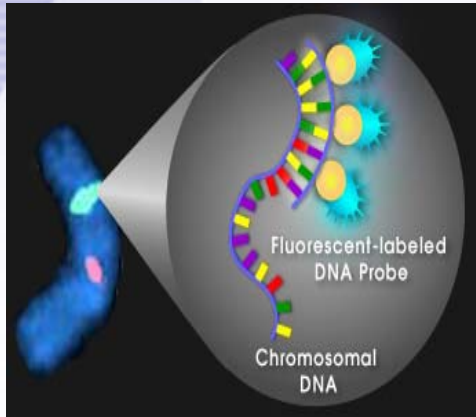
Λευχαιμίες:

“άρρωστα” χρωμοσώματα (ill chromosomes)

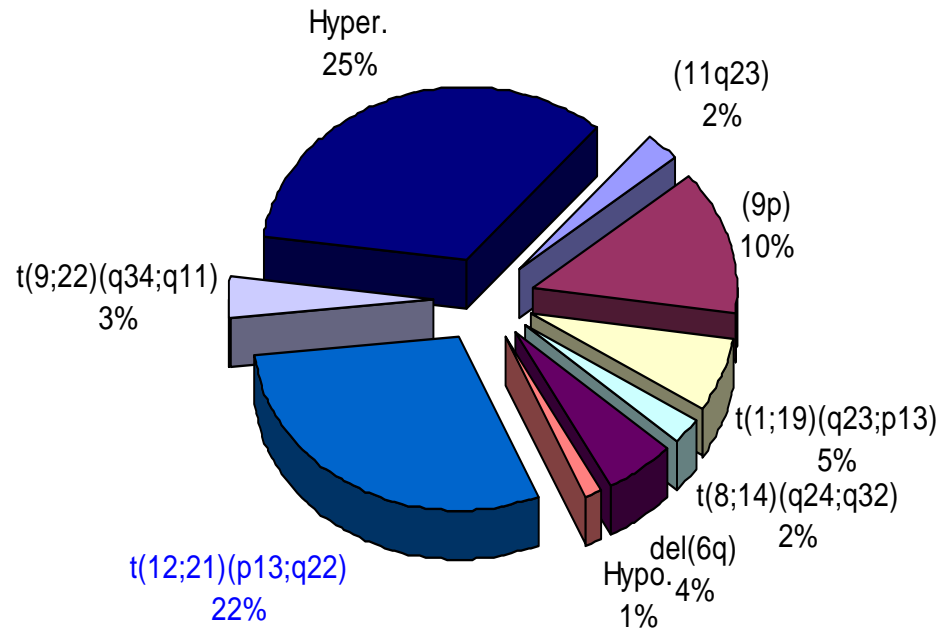
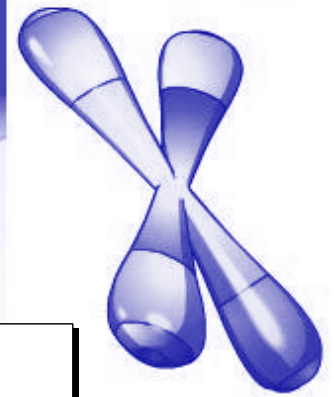


Μοριακή Κυτταρογενετική

FISH




Ειδικές χρωμοσωματικές αλλοιώσεις στην παιδική ΟΛΛ



Παρόν



 Έχουν μελετηθεί μέχρι στιγμής 68 παιδιά με λευχαιμία για τις ακόλουθες ειδικές χρωμοσωματικές αλλοιώσεις, την αντίστοιχη γενετική αλλαγή και την πρόγνωση:

ΑΛΛΟΙΩΣΗ	ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΛΛΑΓΗ
t(12;21)(p13;q22)	TEL/AML1 (ETV6/RUNX1)
t(1;19)(q23;p13)	E2A/PBX1
t(8;14)(q24;q32)	MYC/IGH
t(9;22)(q34;q11)	ABL/BCR
11q23	MLL
9p del(9)(p14-p16), dic(9;12), dic(9;20)	p16 ^{INK4A} , p15 ^{INK4B} , p16 ^{ARF}
Υπερδιπλοειδία Low (47-51 χρωμ.), High (52-65 χρωμ.)	↑ Γονιδιακή δόση
Υποδιπλοειδία 45 χρωμοσώματα	
del(6)(q15-21)	

ΑΛΛΟΙΩΣΗ	ΠΡΟΓΝΩΣΗ
t(12;21)	Καλή
Υπερδιπλοειδία	Καλή
t(1;19)	Ενδιάμεση - Καλή
14q11	Καλή (T-ΟΛΛ)
t(8;14)	Κακή
t(9;22)	Κακή
11q23	Κακή
Υποδιπλοειδία	Κακή
9p	Κακή
6q	?


Γεωγραφική κατανομή της $t(12;21)$ στην παιδική ΟΜΛ

Χώρα	Αρ. ασθενών	Συχνότητα (%)	Αναφορά
Αγγλία	56	39	Codrington <i>et al</i>
Αυστραλία	66	33	Amor <i>et al</i>
Γερμανία / Ιταλία	334	18.9	Borkhardt <i>et al</i>
Ταϊβάν	165	18	Liang <i>et al</i>
Βραζιλία	67	17.9	Magalhães <i>et al</i>
Η.Π.Α.	86	17	Jamil <i>et al</i>
Ταϊβάν	41	17	Liang <i>et al</i>
Χονγκ-Κονγκ	75	16	Tsang <i>et al</i>
Σουηδία	72	15	Andreasson <i>et al</i>
Ιαπωνία	108	13	Nakao <i>et al</i>
Σκωτία	36	11.1	Spathas <i>et al</i>
Ιαπωνία	74	9.5	Eguchi-Ishimae <i>et al</i>
Ινδία	46	9	Inamdar <i>et al</i>
Ινδία	259	7	Siraj <i>et al</i>
Ινδία	42	4.8	Hill <i>et al</i>
Ισπανία	41	2	García-Sanz <i>et al</i>
Ελλάδα	68	19	Παρούσα μελέτη

Μέλλον



 Αναμένεται να αυξηθεί ο αριθμός των προς ανάλυση παιδιατρικών ασθενών κατά το τρέχον έτος .

 Θα γίνει προσπάθεια συσχετισμού ειδικών χρωμοσωματικών αλλοιώσεων με μεταλλάξεις στα γονίδια της τρανσφεράσης της γλουταθειόνης (GSTT1, GSTM1)*.

*Τα προϊόντα των γονιδίων αυτών ευθύνονται για την αποτοξικοποίηση γονοτοξικών παραγόντων.

Δημοσιεύσεις



Επ. Περιοδικά

Leukemic recombinations involving heterochromatin in myeloproliferative disorders with t(1;9).

Cancer Genet Cytogenet 2005, 162: 45-9

Switch in X-inactivation in a JAK2 V617F-negative case of polycythemia vera with two acquired X-autosome translocations.

Leuk Res 2007 [Epub ahead of print]

Translocation (X;12)(p11;p13) as a sole abnormality in biphenotypic acute leukemia.

Cancer Genet Cytogenet 2007, 173: 159-63

Συνέδρια

15ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, 24-28 Νοεμβρίου 2004, Αθήνα

16ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, 16-19 Νοεμβρίου 2005, Θεσσαλονίκη

5rd European Cytogenetic Conference, June 4-7, 2005, Madrid – Spain

17ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, 22-26 Νοεμβρίου 2006, Αθήνα

2nd Workshop "Genetics of MDS" September 6-7 2006, P5 Gottingen – Germany

5th Bi-annual Symposium on Childhood Leukemia. April 30-May 2, 2006, Noordwijkerhout, The Netherlands

11th Congress of the European Hematology Association. June 15-18 2006, Amsterdam, The Netherlands

48th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH), Dec 9-12, 2006, Orlando, Florida



ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ !!

