



VI.ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ 19-21 NİSAN 2019 – GAZİANTEP NOVOTEL

Apela Kronik Lenfositik Lösemi Tedavisinde Yeni Bir Hedef Olabilir Mi?

Yazarlar : Dr. Didar Yanardağ Açık - Dr. Mehmet Bankir - Dr. Filiz Alkan Baylan - Dr. Bilal Aygün

Kurum : Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

GİRİŞ - AMAÇ

Çalışmamızda KLL'li hastalarda elabela (Apelin) protein düzeylerini sağlıklı kişilerle karşılaştırdık; sonuçlarımızın hedefe yönelik tedavide yeni bir araştırma konusu olabileceğini düşünerek literatüre katkıda bulunmayı amaçladık. KLL ve Apela ilişkisini araştıran bir çalışma literatürde yoktur, bu yapılan ilk çalışmadır.

METOD

Kronik lenfositik lösemi tanılı 42 hasta ve 41 sağlıklı kontrol grubunun yer aldığı etik kurul onayı ile başlatılan prospektif bir çalışmadır. Human Apela kiti ile serum Apela düzeyleri tespit edildi. Apela serum düzeyleri hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı.

BULGULAR

KLL'li hastaların serum Apela düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p<0.001$).



VI. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ 19-21 NİSAN 2019 – GAZİANTEP NOVOTEL

SONUC

Kronik lenfositik lösemi (KLL) dünyada erişkinlerde görülen en yaygın lösemi tipidir. KLL, B-hücrelerinin fazla çoğalmasından değil apoptozun az olmasından kaynaklanmaktadır. Bir düzineden fazla üyesi olan BCL-2 protein ailesi (Bax, Bak, Bid, Bim, Bcl-xL, Mcl-1 gibi) programlanmış hücre ölümünün fizyolojik bir süreci olan mitokondriyal apoptozun içsel yolunun biyolojisini düzenleyen kilit düzenleyici kaskaddır ve KLL oluşum mekanizmasında merkezi rol oynar. TP53'ün tüm insan kanserlerinin yarısında mutasyona uğradığı ve TP53'ün düzenleyici işlevinin kaybının onkogeneze yol açtığı keşfedilmiştir. TP53'ün çok sık mutasyona uğradığı kanserlerden biri ise KLL'dir. Ayrıca birçok kanserde kemoterapi direnci ve zayıf prognoz ile bağlantılıdır. Bu nedenle TP53'ü aktive veya inhibe eden mekanizmalar hedefe yönelik kanser tedavisinde araştırma konusu olmuştur. Mdm2, TP53'ün ana negatif regülatörüdür. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C'' (hnRNPC)'nin TP53 için bir inhibitör olduğu gösterilmiştir. TP53 doğrudan Bax transkripsiyonunu indükler. Apelin ve apela (ELABELA / ELA / Toddler), apelin reseptörü (AR / APJ / APLNR) olarak adlandırılan A sınıfı bir G-protein coupled reseptörü için iki peptid ligandıdır. Fonksiyonlarını bu reseptöre bağlanarak gösterirler ve bu Apelinerjik sistem (Apelin/APJ sistemi) olarak bilinir. Her iki endojen peptidin AR'ne bağlanması benzer fizyolojik etkiler oluştururlar. Bu nedenle Apela'nın fonksiyonları Apelinerjik sistem üzerinden anlatılacaktır. Birçok in vitro çalışma Apelin / APJ'nin endotel hücreleri gibi farklı kültüre edilmiş hücrelerde apoptozu baskıladığını göstermiştir. Apelin / APJ sistemi Bcl-2'nin ekspresyonunu artırır ve Bax proteininin ekspresyonunu azaltır. Apelin / APJ sistemi, apoptozu PI3K / Akt yoluyla düzenleyebilir. Bu yollar apoptozis ile korele olduğu bildirilen ana sinyallerdir. MDM2 de bu yolakla p53'ü inhibe etmektedir.

Biz de literatürle uyumlu olarak, antiapoptotik etki gösteren apelinerjik sistemin endojen ligandı olan Apela'nın KLL'li hastalarda artmış olduğunu bulduk. Bu sonuç apelinerjik sistemi KLL'nin patogeneğinde merkez bir yere konumlandırmaktadır. Çünkü bu sistemin KLL'de rol alan bcl2 ailesi, TP53 ve MDM2 ile doğrudan ilişki kurarak antiapoptotik süreci çok yönlü etkilediği anlaşılmaktadır. Apelinerjik sistemin hedef alınması KLL'nin oluşum mekanizmasının çok yönlü bozulacağı hipotezini doğrulamaktadır.

Sonuç olarak; yapılan çalışmalar Apelin/APJ sisteminin hem apoptotik proteinleri inhibe ederek, hem de antiapoptotik proteinleri aktive ederek apoptozisi engellediğini göstermektedir. Apela bu sistemin iki endojen ligandından biridir ve KLL'de hedefe yönelik tedavide araştırmaya değer bir antiapoptotik ajan olduğunu düşündürmektedir.

ANAHTAR KELİMELE

Apela; Apelinerjik sistem; Kronik lenfositik lösemi; Apoptosis