

Επιγενετικός επαναπρογραμματισμός του γονιδιώματος των ασθενών με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ύστερα από θεραπεία με αζακυτιδίνη

Μπόχαλης Ελευθέριος¹, Χατζηλυγερούδη Θεοδώρα², Χονδρού Βασιλική¹, Ντερέκη Ειρήνη¹, Αθανασοπούλου Κατερίνα¹, Συμεωνίδης Αργύρης², Πατρινός Γεώργιος³, Σγουρού Αργυρώ¹

¹ Εργαστήριο Βιολογίας, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα

² Αιματολογικό Τμήμα, Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Παναγία η Βοήθεια»

³ Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) αποτελούν αιματολογικές κακοήθειες που χαρακτηρίζονται από γενετικές μεταλλάξεις, κυτταρογενετικές ανωμαλίες, μορφολογική δυσπλασία στις αιμοποιητικές σειρές του μυελού και τάση για εξέλιξη σε οξεία μυελοειδή λευχαιμία. Στις γενετικές και επιγενετικές ανωμαλίες των αιμοποιητικών κυττάρων στα ΜΔΣ περιλαμβάνονται ταυτόχρονη υπερμεθυλίωση πολλαπλών γονιδιακών τόπων, παρεμπόδιση της επιδιόρθωσης των βλαβών του γονιδιώματος και απορρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Η βασική θεραπευτική προσέγγιση στους ασθενείς με ΜΔΣ υψηλού κινδύνου αφορά στη χρήση ισχυρών απομεθυλιωτικών παραγόντων, όπως η 5-Αζακυτιδίνη (ΑΖΑ). Στην παρούσα μελέτη, πραγματοποιήθηκε αλληλούχηση γονιδιακών τμημάτων του DNA (MeD-seq) μετά από επεξεργασία με το ένζυμο LrpPI (μέσω του οποίου διακρίνονται οι μεθυλιωμένες από τις μη μεθυλιωμένες κυτοσίνες), σε επτά άρρηνες ασθενείς με ΜΔΣ, οι οποίοι αξιολογήθηκαν περαιτέρω ως ανταποκρινόμενοι (N= 3) ή μη ανταποκρινόμενοι (N= 4) στην θεραπεία με ΑΖΑ, με βάση αιματολογικούς και κυτταρογενετικούς δείκτες. Βιοπληροφορική ανάλυση με χρήση Rpython scripts και του εργαλείου bedtools v2.31.0, αποκάλυψαν δυναμικές αλλαγές στα προφίλ μεθυλίωσης μετά τη θεραπεία, με αξιοσημείωτη έμφαση στο χρωμόσωμα 21. Συγκεκριμένα, δύο περιοχές του χρωμοσώματος 21 (chr21: 8407389-8407754 & chr21: 8465361-8465401) παρουσίασαν αυξημένη μεθυλίωση στους ανταποκρινόμενους ασθενείς. Αντίθετα, οι μη ανταποκρινόμενοι παρουσίασαν παρακείμενες υπομεθυλιωμένες περιοχές στο ίδιο χρωμόσωμα (chr21: 8244197-8245191, chr21: 8427434-8428024 & chr21: 8471613-8471791). Επίσης, περιοχές των χρωμοσωμάτων 1, 11, και 19 (chr1: 236096211-236098047, chr11: 134656058-134657435 & chr19: 48450966-48450992) εμφανίστηκαν υπερμεθυλιωμένες στους ανταποκρινόμενους, ενώ περιοχές των χρωμοσωμάτων 17 και Y (chr17: 21963442-21963509 & chrY: 10933598-10933783) βρέθηκαν υπερμεθυλιωμένες στους μη-ανταποκρινόμενους. Αυτό το μοτίβο οδηγεί σε κρίσιμα συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χρήσης των απομεθυλιωτικών παραγόντων (ΑΖΑ) ως θεραπεία στην αντιμετώπιση της υπερμεθυλίωσης των ΜΔΣ. Οι διαφοροποιημένες επιγενετικές ανταποκρίσεις υπογραμμίζουν την πολυπλοκότητα των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της ΑΖΑ. Ταυτόχρονα αναδύεται η ανάγκη για εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές, που θα στοχεύουν επιλεκτικά υπερμεθυλιωμένους γενετικούς τόπους που σχετίζονται με τα ΜΔΣ αποτελεσματικά και με υψηλή εξειδίκευση.

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάροδος Αριστοτέλους 18, Περιβόλα Πατρών, Τ.Κ.: 26335, Πάτρα, Τηλ: 2610 367544, Email: sgourou@eap.gr