



Резюме на проект по Фонд „Наука“ № 16009 – Конкурсна сесия 2016:

„Ph(-) миелопролиферативни неоплазми, имунохистохимия, апоптоза, сигнални пътища, таргетна терапия“

Ръководител: Проф. д-р Мария Ангелова Цанева, дм

Концепцията за персонализирана медицина, основана на все по-диференцираното разбиране на причините и особеностите на болестта при всеки индивид, навлиза все по-дълбоко в медицинската практика. Медицинската онкология все по-често разчита на бързото транслиране на фундаментални познания в клиниката. От тези позиции, пред клиничната и молекулярната патология в световен мащаб стои предизвикателството за откриване на морфологични белези, включително и генетични, с цел установяване и внедряване на нови прогностични и предиктивни фактори и таргетна терапия. В това отношение при карциномите на млечната жлеза, колоректалния, белодробния и малигнения меланом вече има определени молекулни таргети за индивидуализирана терапия. Все още има малко информация и изследвания относно Ph(-) миелопролиферативни неоплазми. При тях е открита JAK 2 мутация, която може да доведе до фенотипна проява на три отделни заболявания.

Целта на настоящото изследване е да се открият морфологични белези, разграничаващи отделните типове Ph(-) миело-пролиферативни неоплазми, да се проучат сигналните пътища и механизми, по които настъпват тези промени. За изясняване на молекулните механизми е необходимо задълбочаване на изследванията с прилагане на иновативни методи за доказване значението на растежни и транскрипционни фактори.

Очакваните резултати са свързани с установяването на фактори, влияещи върху инициацията, трансформацията, прогресията, ангиогенезата и метастазирането, които биха могли да послужат като „мишени“ за таргетна терапия.

Постигнати резултати: Ph(-) миелопролиферативни неоплазми се срещат с еднаква честота при двата пола и във всички възрастови групи с пик на заболяемостта между 61-70 година. Повече от половината от пациентите с Ph(-) миелопролиферативни неоплазми са с JAK2 мутация, като мутационния товар между 2 и 50% се среща малко по-често в сравнение с мутационния товар над 50%. При половината от пациентите с Ph(-) миелопролиферативни неоплазми липсва фиброза. В останалите случаи има фиброза, като Grade 1 и Grade 2 се срещат по-често, отколкото Grade 3. При Ph(-) миелопролиферативни неоплазми най-често се

откриват мегакариоцити с везикуларни ядра (cloudlike), следвани от дисморфни ядра и ядра тип еленови рога (staghorn). Хиперцелуларният костен мозък се среща в повече от две трети от случаите, като целуларитетът, фиброзата, размерът на слезката и мутационният товар не показват зависимост от пола. Починалите пациенти с Ph(-) миелопролиферативни неоплазми по-често са от мъжки пол. JAK2 мутацията не зависи от вида на Ph(-) миелопролиферативни неоплазми: есенциална тромбоцитемия, полицитемия вера и първична миелофиброза. Липсва сигнификантна разлика между пациентите с и без JAK2 мутация по отношение цитоплазмената и нуклеарна площ, съотношението ядро/ цитоплазма, най-големия цитоплазмен и нуклеарен диаметър на мегакариоцитите. При пациентите с JAK2 мутация по-често се откриват ядра тип „Cloud-like“. При пациентите с полицитемия вера по-често ядрата са дисморфични и „Cloud-like“, при есенциалната тромбоцитемия преобладават ядра тип „Staghorn“, а при първичната миелофиброза най-често ядра са от тип „Cloud-like“ и само при първична миелофиброза има ядра тип „bare nuclei“. Болните с полицитемия вера и есенциална тромбоцитемия притежават по-често хиперлобулирани ядра, докато при пациентите с първична миелофиброза ядрата на мегакариоцитите са хиполобулирани. При липса на JAK2 мутация при полицитемия вера, мегакариоцитите са равномерно разпределение без оформяне на клъстери, рехави клъстери има по-често при болни с есенциална тромбоцитемия, докато плътни клъстери в костния мозък има при пациенти с първичната миелофиброза. Експресията на YAP1 е по-висока при пациенти с JAK2 мутация в сравнение с JAK2 негативните пациенти независимо от вида на Ph(-) миелопролиферативните неоплазми, но липсва сигнификантна разлика между есенциалната тромбоцитемия, полицитемия вера и първичната миелофиброза. Експресията на Vcl-XL е висока при нисък брой тромбоцити. Експресията на калретинулина е по-висока при Ph(-) миелопролиферативни неоплазми в сравнение с контролната група. При пациентите с есенциална тромбоцитемия и JAK2 мутация, експресията на калретинулина е по-висока в сравнение с JAK2 негативни пациенти, докато при полицитемия вера и първичната миелофиброза не се различава.