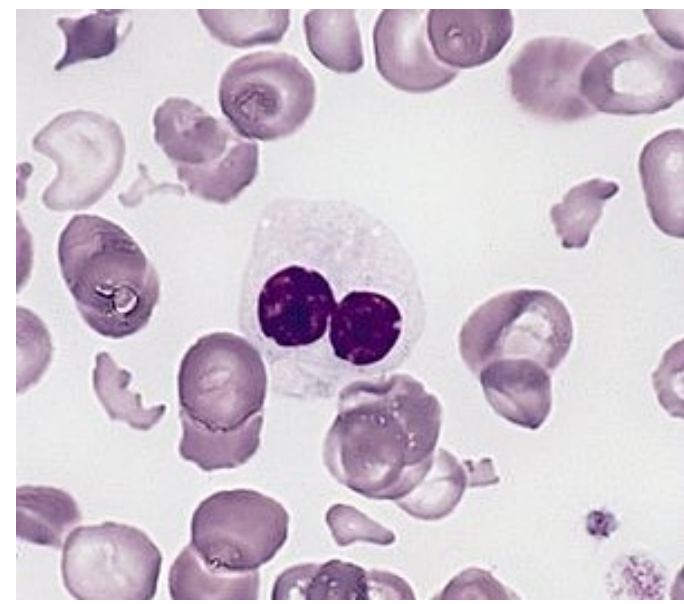


ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

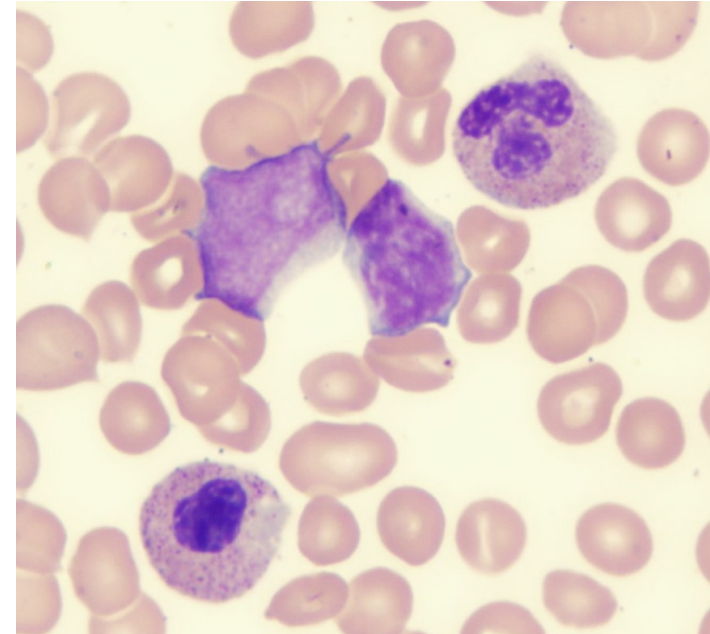


Απαρτιωμένη διδασκαλία
στην Αιματολογία

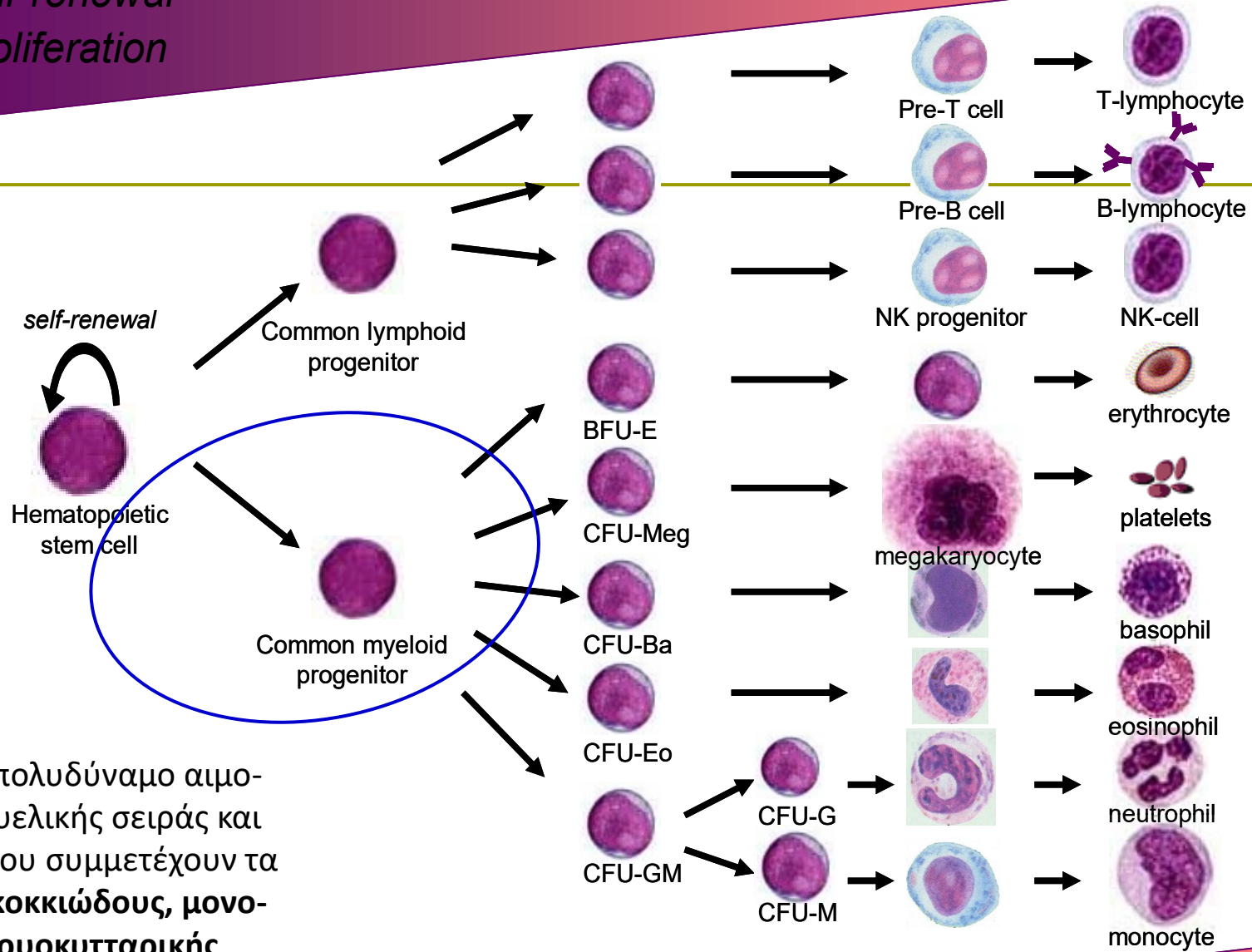
Ορισμός ΜΔΣ: Ομάδα κλωνικών νεοπλασματικών διαταραχών του πολυδύναμου αιμοποιητικού κυττάρου

Σύνδρομα με μεγάλη κλινική και αιματολογική ετερογένεια, που οφείλονται σε διαταραχές του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου με χαρακτηριστικά:

- Μη αποδοτική αιμοποίηση / αυξημένος ρυθμός απόπτωσης
- Κυτταροπενίες στο περιφερικό αίμα
- Μορφολογική δυσπλασία μίας ή περισσότερων σειρών
- Ποικίλο ποσοστό βλαστών στον μυελό
- Αρκετές μεταλλάξεις σε καθοριστικά γονίδια που ρυθμίζουν την ωρίμανση και διαφοροποίηση των αιμοπ. κυττάρων
- Κυτταρογενετικές ανωμαλίες σε σημαντικό ποσοστό
- Ποικίλες ανοσολογικές διαταραχές
- Ποικίλη πρόγνωση
- Συχνότερη εξέλιξη σε οξεία λευχαιμία



*self-renewal
proliferation*

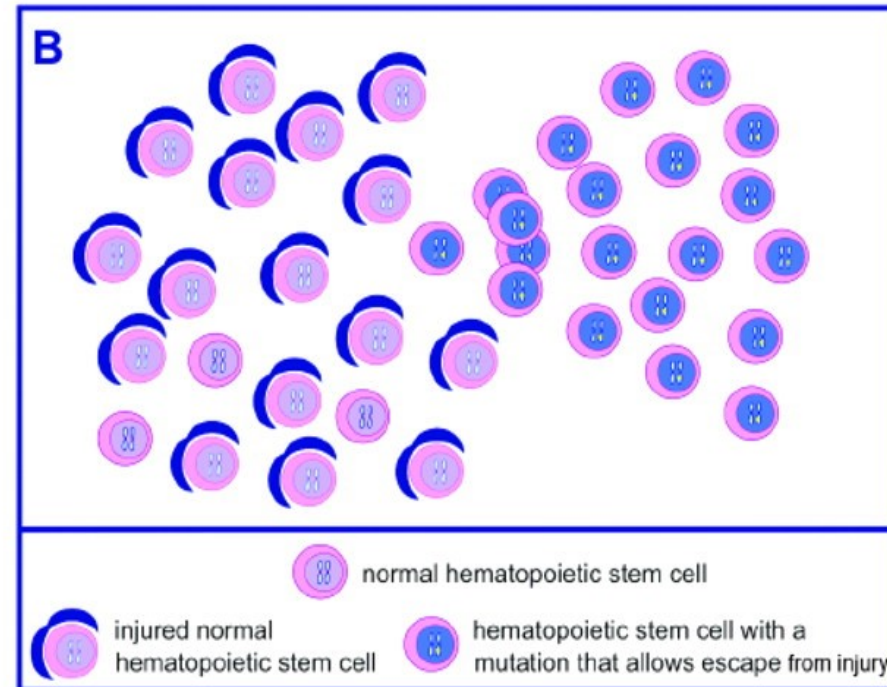
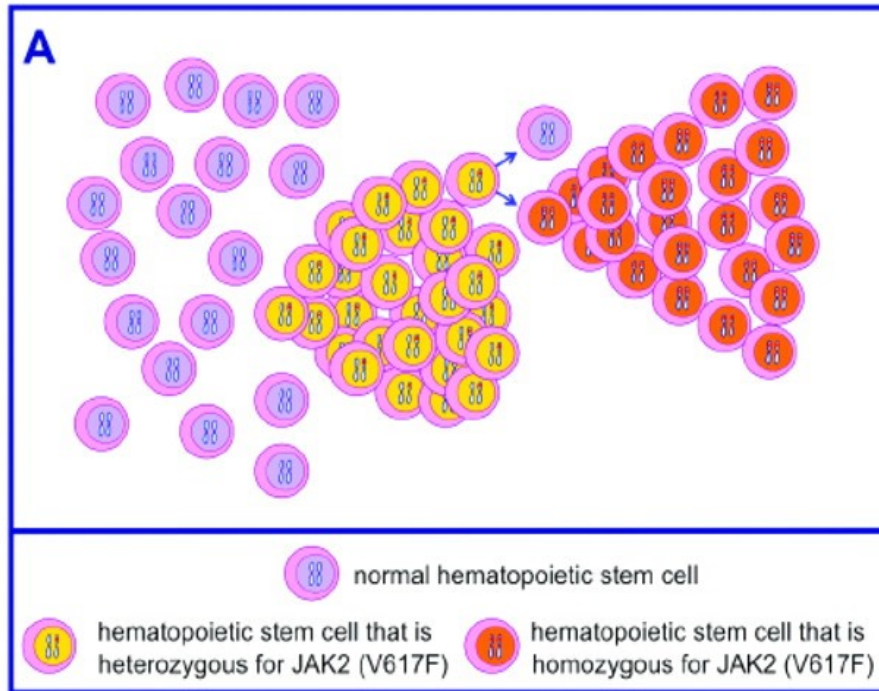


Γενετική βλάβη σε ένα πολυδύναμο αιμοποιητικό κύτταρο της μυελικής σειράς και δημιουργία κλώνου, όπου συμμετέχουν τα κύτταρα της **ερυθράς, κοκκιώδους, μονοκυτταρικής και μεγακαρυοκυτταρικής** σειράς, σπάνια συμμετέχουν και τα Β-λεμφοκύτταρα και ουδέποτε τα Τ-λεμφοκύτταρα

*commitment
differentiation*

Τι είναι τα Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα

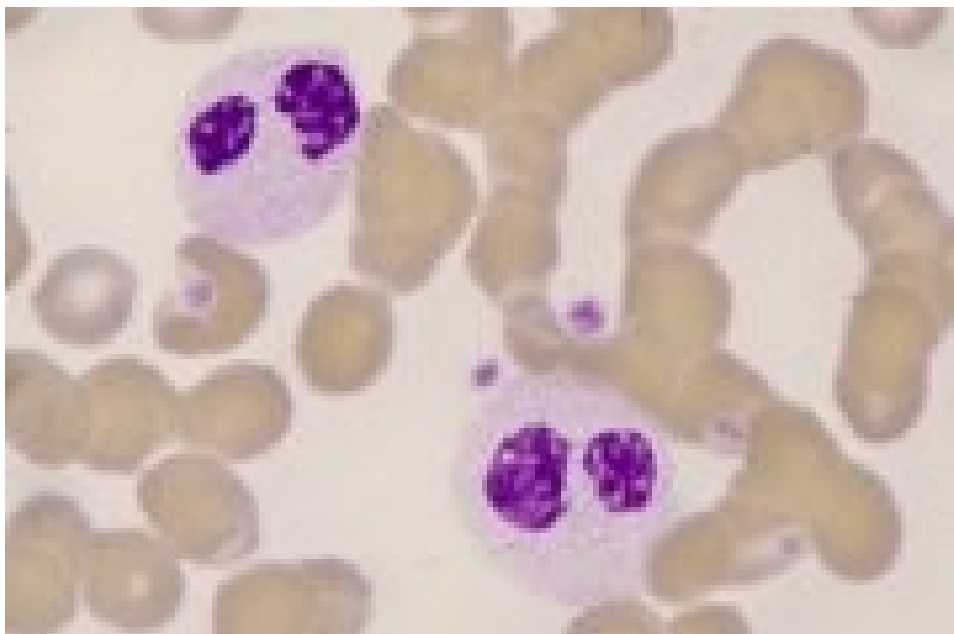
- Νοσήματα που προκαλούνται από δημιουργία κλωνικών κυτταρικών πληθυσμών αιμοποιητικών κυττάρων μετά από μεταλλάξεις και που χαρακτηρίζονται από:
 - Μη αποδοτική αιμοποίηση
 - Μορφολογικές αλλοιώσεις των κυττάρων στο αίμα και τον μυελό και
 - Αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία



Μετά την αρχική επισυμβαίνουν σειρά δευτερογενών συμβάντων και δημιουργούνται συνεχώς καινούργιοι υποκλώνοι

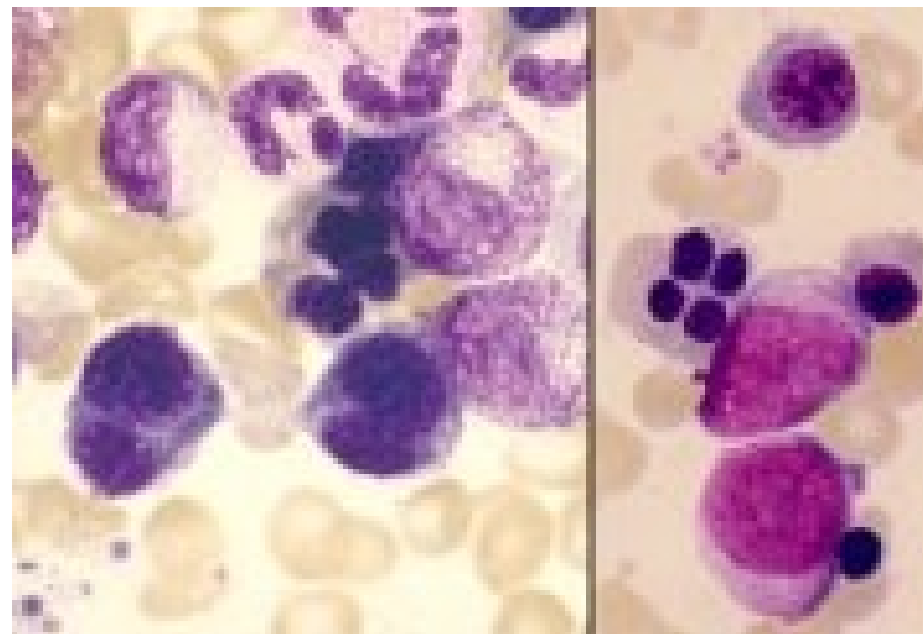
Πρωτοπαθή (de novo)

- ❖ Η μεγάλη πλειοψηφία:
πρωτοπαθή ή ιδιοπαθή
- ❖ Περιστασιακά: **οικογενή** ή **συνοδά** άλλου αιματολογικού νοσήματος



Δευτεροπαθή

- ❖ **Μετά από θεραπεία** για προηγούμενη νεοπλασία
- ❖ Μετά από έκθεση σε περιβαλλοντικούς **μυελοτοξικούς παράγοντες**

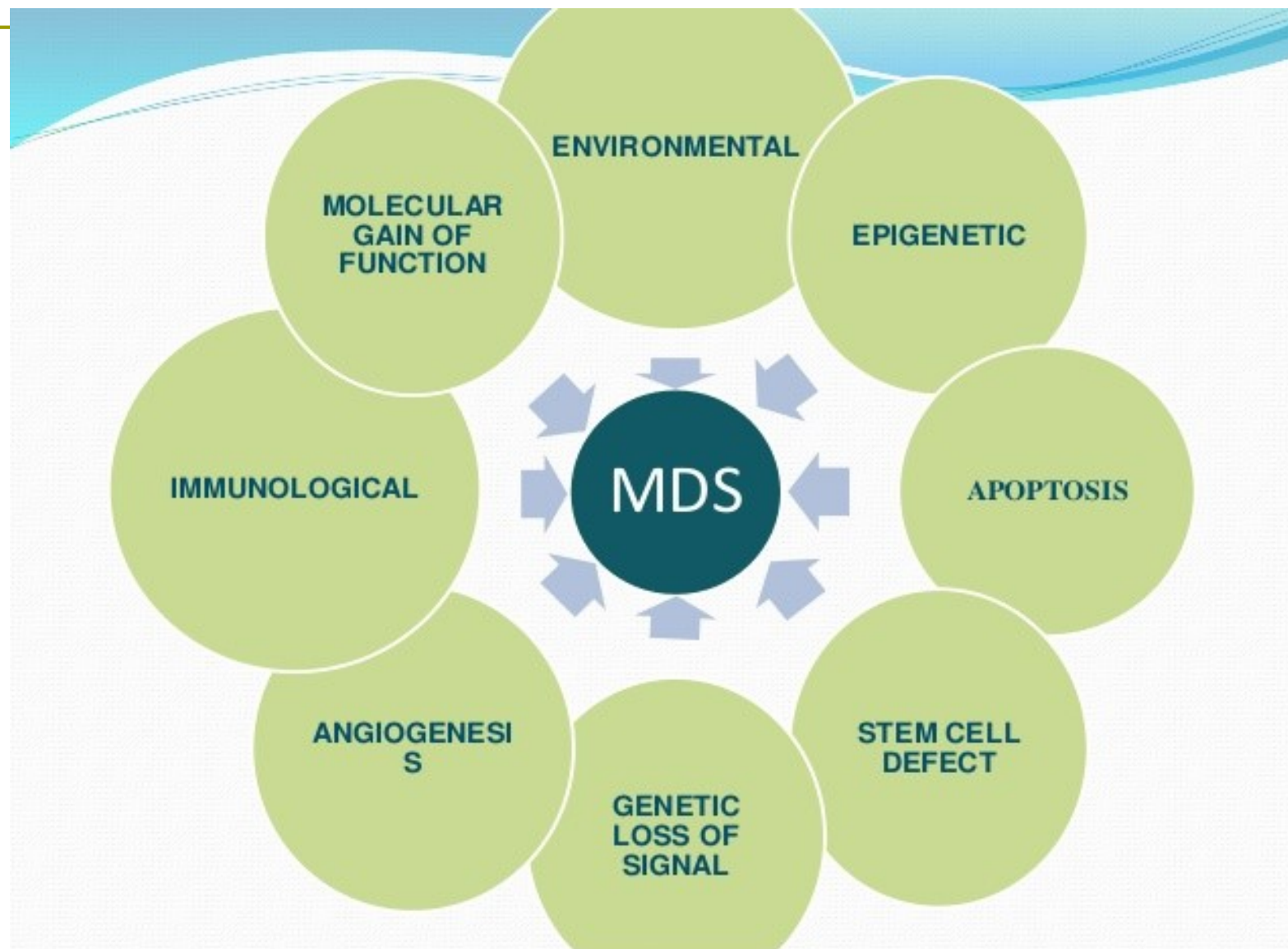


Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά

- Γενική επίπτωση: 5-6 νέες περιπτώσεις /100000 πληθυσμού ετησίως
- Συχνότερα στους άνδρες 1.5-2:1
- Σε άτομα >60 ετών: 70 νέες περιπτώσεις / 100000 πληθυσμού ετησίως
- Σε άτομα >70 ετών: 2-5 νέες περιπτώσεις / 1000 άτομα ετησίως
- **Νόσος πιο συχνή από την οξεία λευχαιμία**
- Πιθανή σχέση με το κάπνισμα (σχετικός κίνδυνος 1.5-2)
- Η συχνότητά τους αυξάνεται τα τελευταία χρόνια
- **Σαφής σχέση με την ιονίζουσα ακτινοβολία και περιβαλλοντικούς μεταλλαξιογόνους παράγοντες**
- Αυξημένη επίπτωση σε ορισμένα επαγγέλματα
- **Η πραγματική επίπτωση δεν μπορεί ακριβώς να αξιολογηθεί λόγω σημαντικού αριθμού ήπιων ασυμπτωματικών περιπτώσεων, που διαγιγνώσκονται κατά την φάση εκτροπής σε οξεία λευχαιμία**

Παθοφυσιολογία των ΜΔΣ αδρά



Παθογένεια ΜΔΣ περιγραφικά

- ❖ **Γενετική βλάβη** σε ένα αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο του μυελού, λόγω διαταραχής **ενδογενών κυτταρικών μηχανισμών** ή και **εξωγενών** (φαρμάκων, ακτινοβολίας)
- ❖ **Ανοσολογική αντίδραση** με δημιουργία προαποπτωτικού περιβάλλοντος και προσπάθεια εξάλειψης των διαταραγμένων κυττάρων (μακροφάγα, T- NK-, και δενδριτικά κύτταρα)
- ❖ Δημιουργία **προ-αποπτωτικού περιβάλλοντος** στον μυελό, και **λόγω** ενδογενούς διαταραχής π.χ. **μεταλλάξεων μιτοχονδριακού DNA**, που καθιστούν το κύτταρο ευαίσθητο στο οξειδωτικό stress.
- ❖ **Επιπρόσθετες διαδοχικές βλάβες του γενετικού υλικού**, λόγω του φλεγμονώδους προ-αποπτωτικού μυελικού περιβάλλοντος => πλεονέκτημα ανάπτυξης των γενετικά διαταραγμένων κυττάρων => δημιουργίας κλωνικού πληθυσμού.
- ❖ **Διαφυγή του κλώνου** από την **ανοσολογική αντίδραση** και ανάπτυξη “αντοχής” στην απόπτωση. Δεν συμβαίνει το ίδιο με τα φυσιολογικά αιμοποιητικά κύτταρα, που εξακολουθούν να είναι ευαίσθητα στο προ-αποπτωτικό περιβάλλον του μυελού => **επέκταση του κλώνου**
- ❖ **Νέα γενετική διαταραχή** σε κύτταρο του κλώνου ανθεκτικό στην απόπτωση δημιουργεί υποκλώνο με πλεονέκτημα ανάπτυξης και η νόσος μεταπίπτει σε **οξεία λευχαιμία**

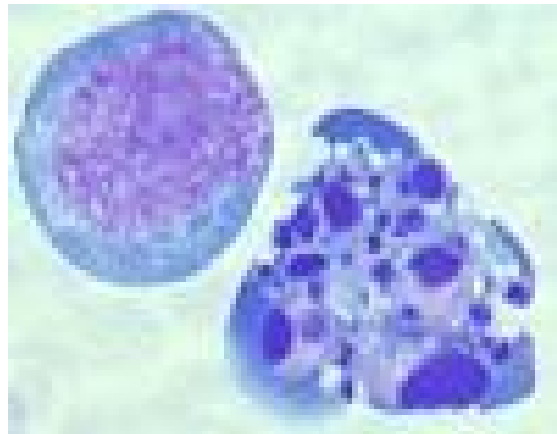
Ο ρόλος της απόπτωσης στην παθογένεια των ΜΔΣ

Ενδοκυτταρικά – εξωκυτταρικά ερεθίσματα σηματοδότησης έναρξης απόπτωσης

Η αυξημένη απόπτωση του
δυσπλαστικού κλώνου μπορεί
να είναι αμυντικός μηχανισμός
για την εξάπλωση του κλώνου

Αποπτωτική διαδικασία

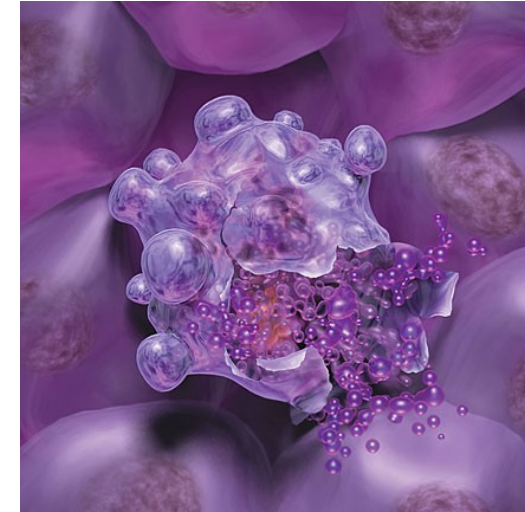
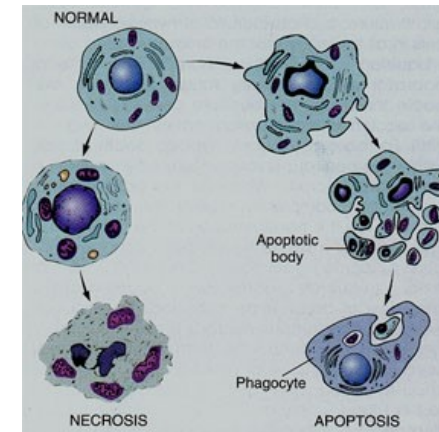
Μορφολογικές
μεταβολές



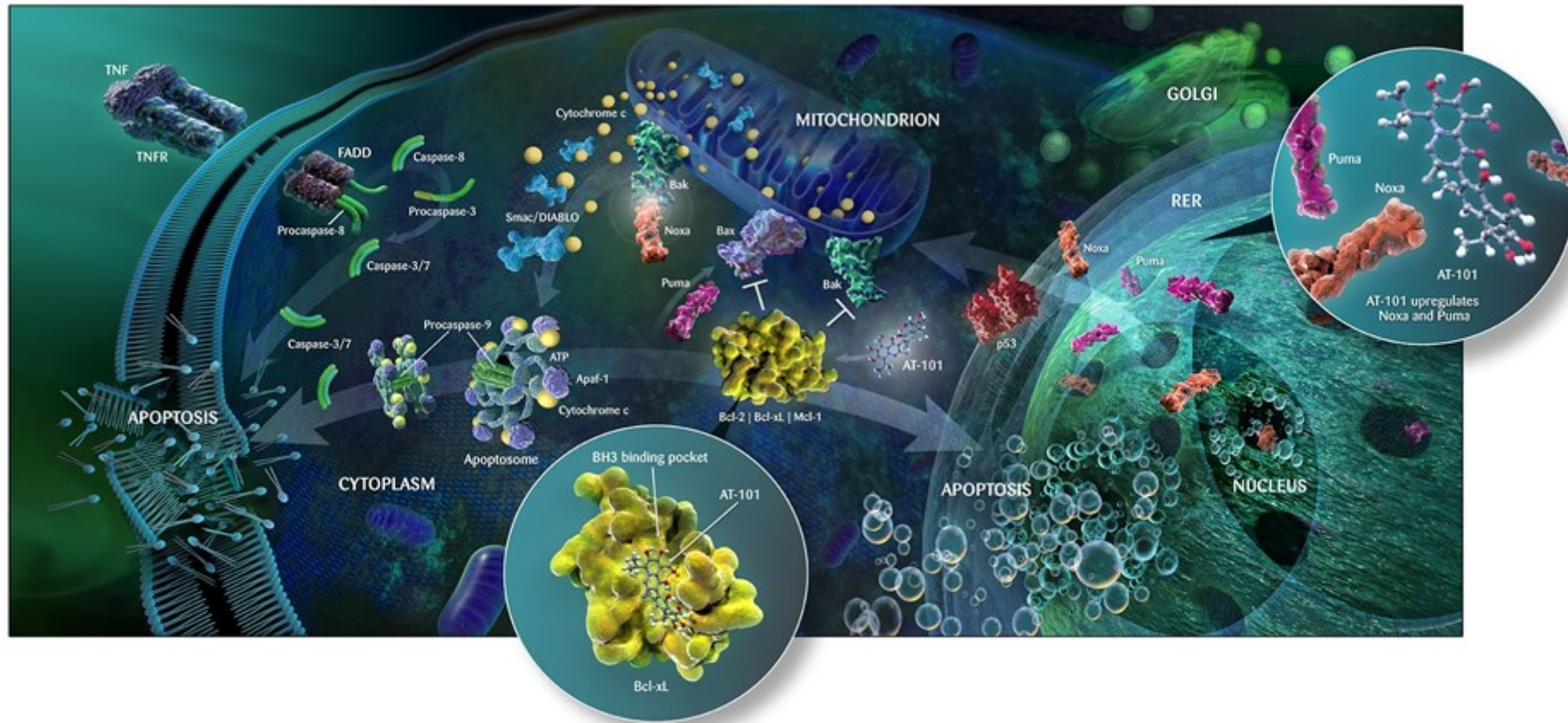
Κατάτμηση
DNA

Πρωτεόλυση

Μεταβολές κυττα-
ρικής μεμβράνης



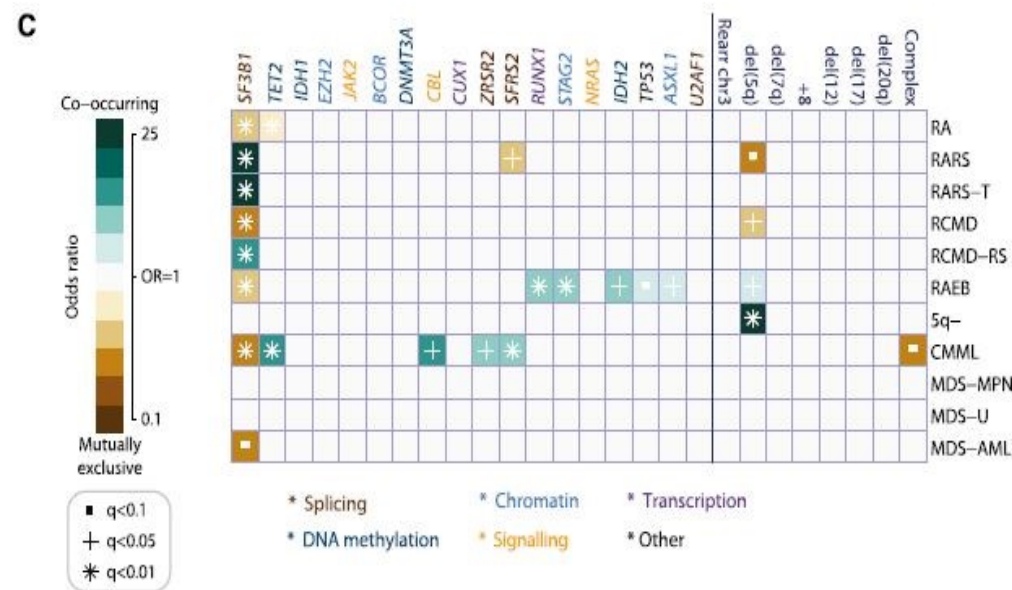
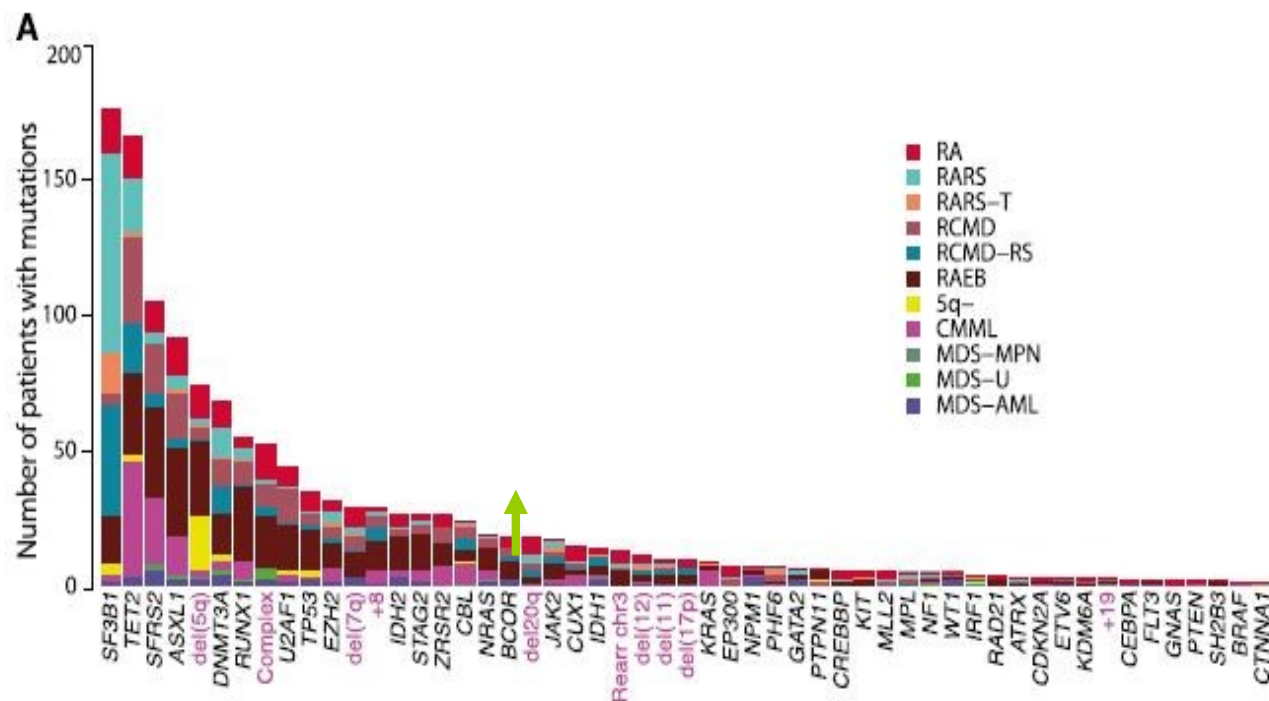
The “protective” role of apoptosis in cancer



- Apoptosis is a defensive mechanism against tumor growth
- It can be triggered by either extrinsic or intrinsic signals
- To be initiated, a mandatory prerequisite is the adequacy of various sensor mechanisms
- **Tumor cells may inactivate these mechanisms to evade apoptosis and survive**

Μεταλλάξεις του SF3B1 και δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες

- Splicing Factor 3b1 – 24%, SFRS2
 - TET2 (μεταβολίζει τη μεθυλκυτοσίνη) -23%
- Μόνο **4 γονίδια** βρέθηκαν σε >10% των ασθενών
 3 βρέθηκαν σε 5-10% των ασθενών
36 βρέθηκαν σε < 5% των ασθενών



Συσχέτιση SF3B1 με RARS, RARS-T

Παθогένεια ΜΔΣ

Διαταραχές του spliceosome και αναστολή διαφοροποίησης



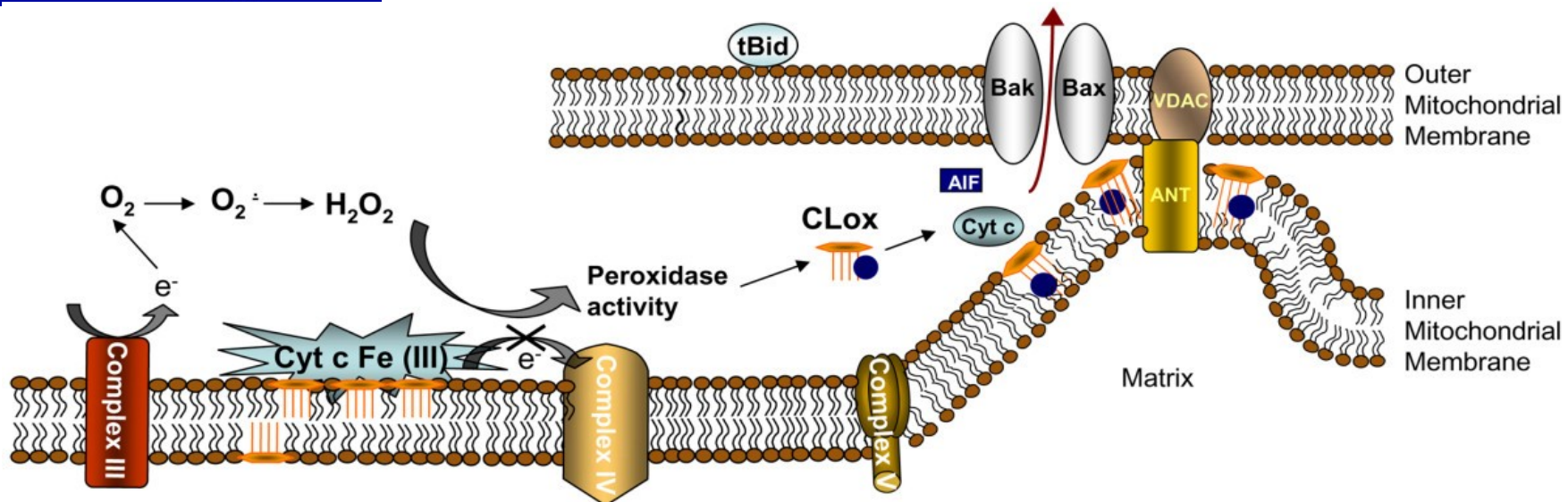
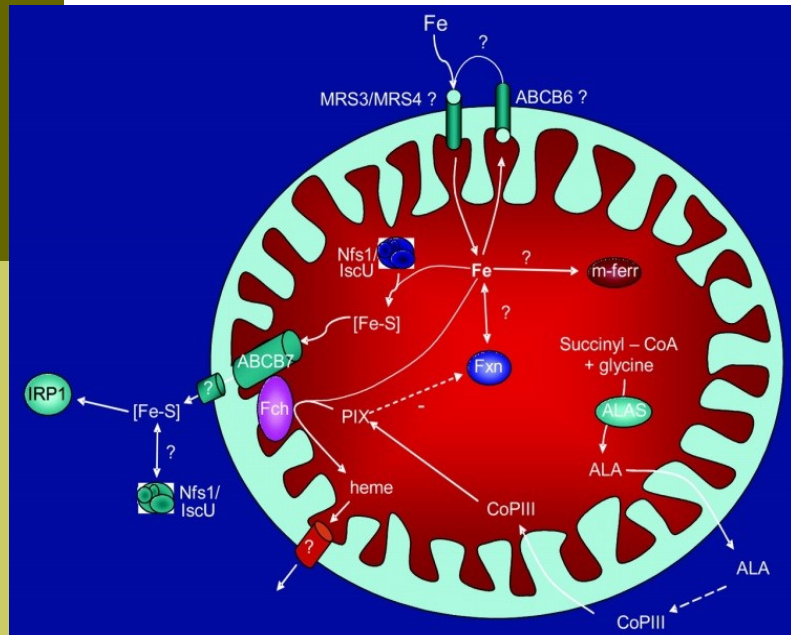
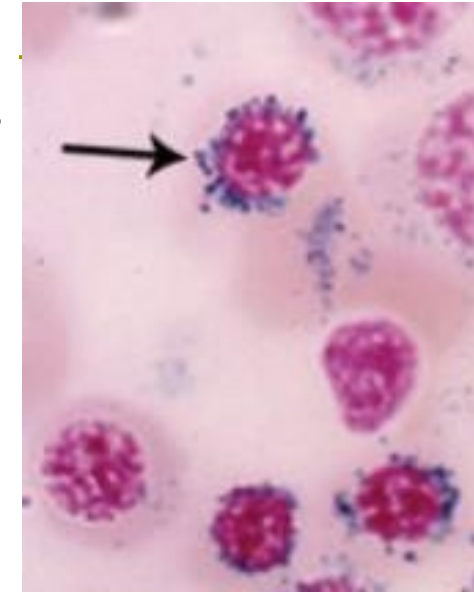
RNA Splicing.mp4

Πώς και ποιές μεταλλάξεις οδηγούν σε ΜΔΣ?

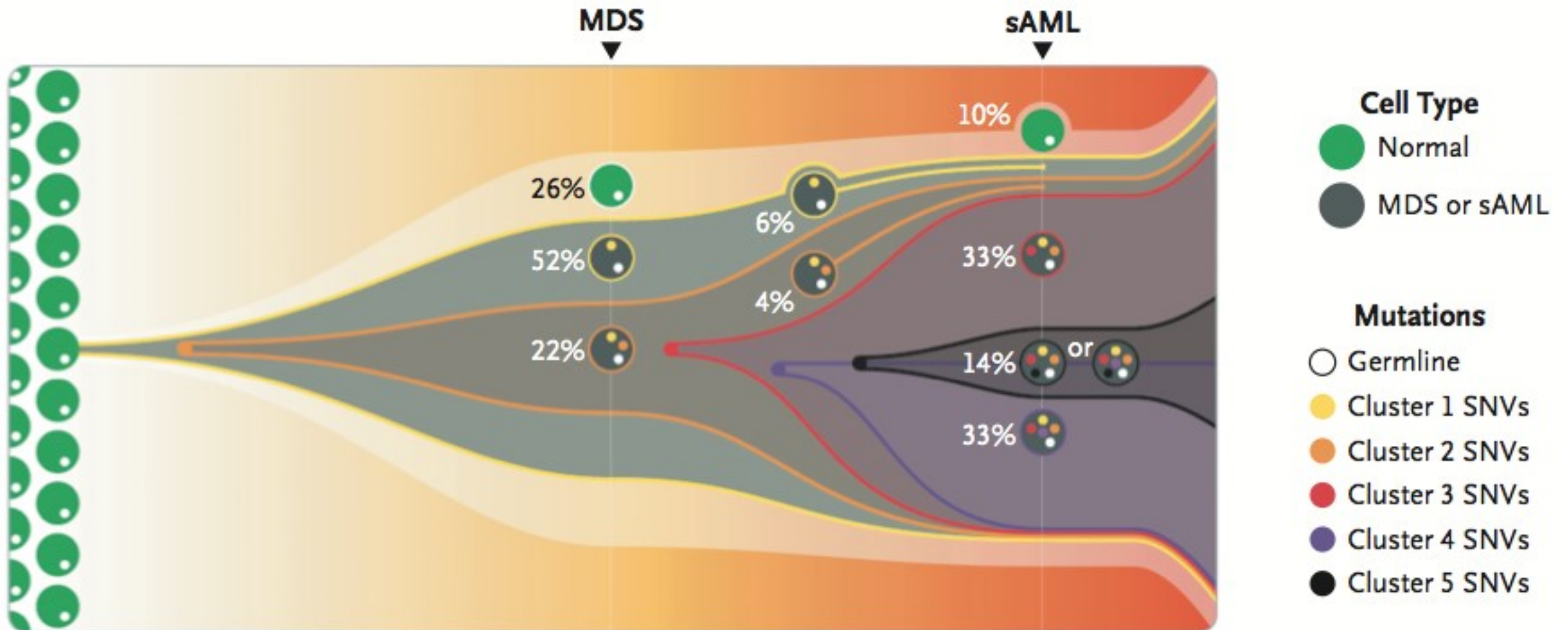
Μεταλλάξεις του διαύλου Fe ABCB7 οδηγούν σε άθροιση Fe στα μιτοχόνδρια και ανευρίσκονται στη συγγενή σιδηροβλαστική αναιμία. Στην επίκτητη (RARS) προκαλείται ανεπάρκεια σύνθεσης ABCB7 λόγω μεταλλάξεων του spliceosome (SF3B1).

Η άθροιση Fe στα μιτοχόνδρια προκαλεί οξειδωτικό stress, βλάβη της εσωτερικής μεμβράνης και απελευθέρωση κυτοχρώματος C.

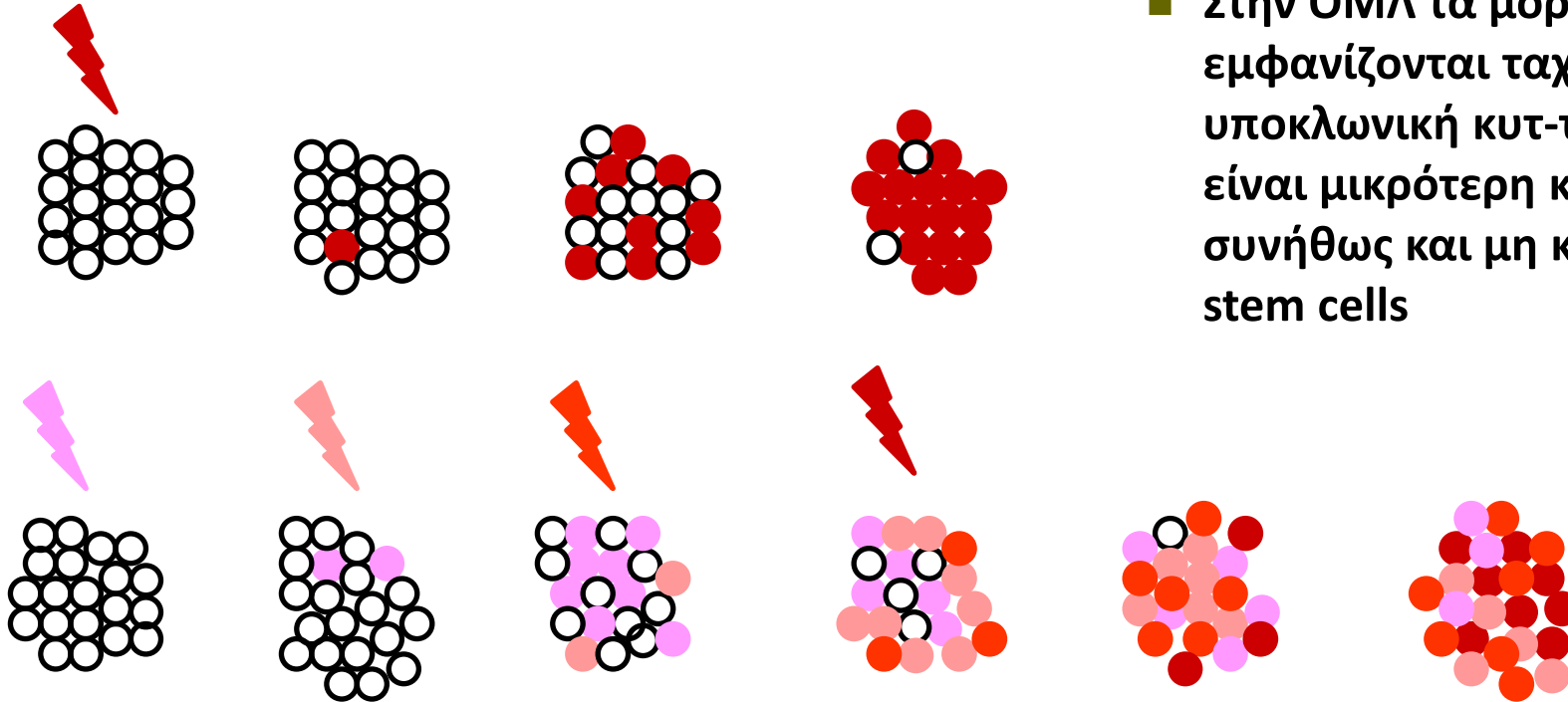
Το κυτ. C εξέρχεται δια της εξωτερικής μεμβράνης στο κυτταρόπλασμα, ενεργοποιεί απ' ευθείας τις εκτελεστικές κασπάσες και προκαλείται αποπτωτικός θάνατος



Διάγραμμα κλωνικής εξέλιξης των ΜΔΣ

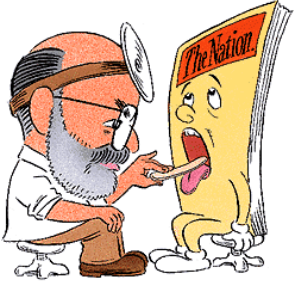


Παθογενετικές διαφορές μεταξύ μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων και οξείας μυελογενούς λευχαιμίας

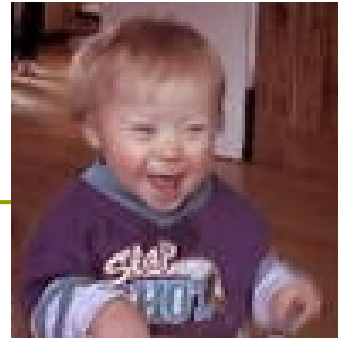


- Στην ΟΜΛ τα μοριακά γεγονότα εμφανίζονται ταχέως ή απότομα, η υποκλωνική κυτ-ταρική ετερογένεια είναι μικρότερη και διατηρούνται συνήθως και μη κλωνικά (φυσιολογικά) stem cells

- Στα ΜΔΣ τα μοριακά γεγονότα εμφανίζονται σταδιακά και δημιουργούνται πολλοί κλωνικοί κυτταρικοί πληθυσμοί, σταδιακά εξελισσόμενοι και μπορεί να μην υπάρχουν καθόλου απολύτως φυσιολογικά stem-cells



ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ



- **Αναιμία ± άλλες κυτταροπενίες**
- **Εμφάνιση /επιβάρυνση προϋπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας**
- **Λοιμώξεις (10% των ασθενών 1η εκδήλωση)**
- **Αιμορραγικές εκδηλώσεις**
- **Κλινικές εκδηλώσεις ενδεικτικές ανοσολ. διαταραχών**
- Φλεγμονώδη νοσήματα
- Αυτοάνοσες εκδηλώσεις - αγγειίτιδες

ΜΔΣ παιδικής ηλικίας

- ✓ **Συνήθως προηγείται γενετική ανωμαλία (π.χ. σ. Down)**
- ✓ **Συχνότερη συνύπαρξη κυτταρογενετικών ανωμαλιών**
- ✓ **Προχωρημένο στάδιο**

Δεν υπάρχουν ειδικά συμπτώματα και φυσικά σημεία

Φυσική εξέταση: συνήθως απουσία κλινικών ευρημάτων

Συχνότερα ωχρότητα δέρματος, επιβάρυνση καρδιακής λειτουργίας, δύσπνοια στην κόπωση, αιμορραγικές εκδηλώσεις

Ποιες είναι οι κλινικές εκδηλώσεις των ΜΔΣ



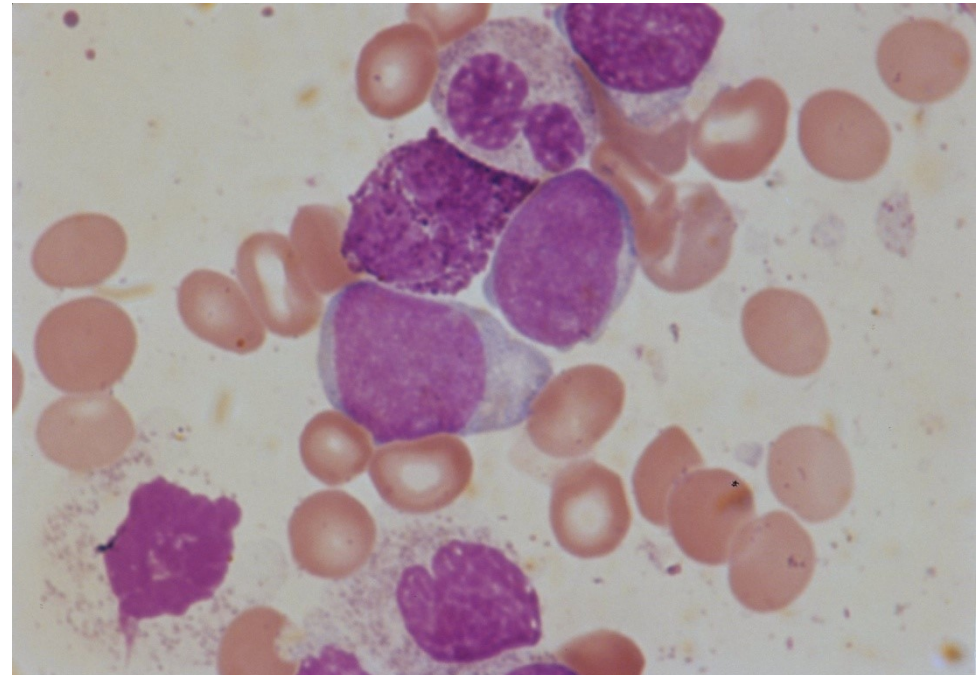
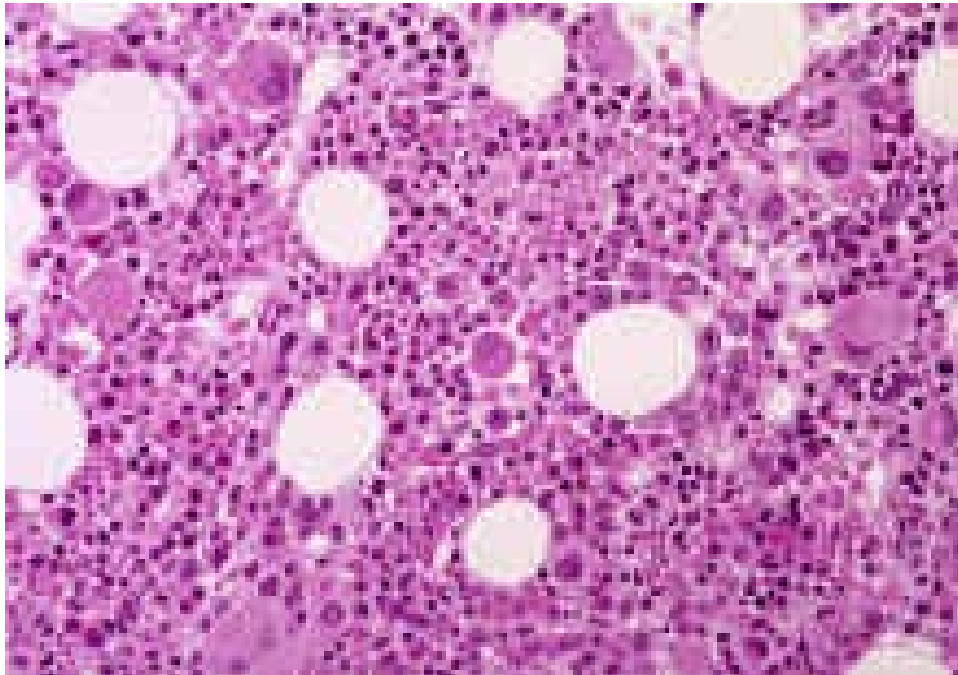
- Δεν υπάρχουν ειδικές κλινικές εκδηλώσεις
- >50% διαπιστώνονται διαταραχές σε τυχαίους αιματολογικούς ελέγχους
- Συμπτωματολογία αναιμίας συχνότερα
- Σπανιότερα συχνές λοιμώξεις
- Πιο σπάνια ακόμα αιμορραγικές εκδηλώσεις
- Εξαιρετικά σπάνια εμφανίζονται με αλλεργική αγγειίτιδα (σ. Sweet) ή πολυχονδρίτιδα και ρευματολογικές εκδηλώσεις (πολυμυαλγία)

**Δερματική λευκοκυτοκλαστική αγγειίτις (σύνδ. Sweet)
που εμφανίζεται συχνά επί ασθενών με ΜΔΣ**



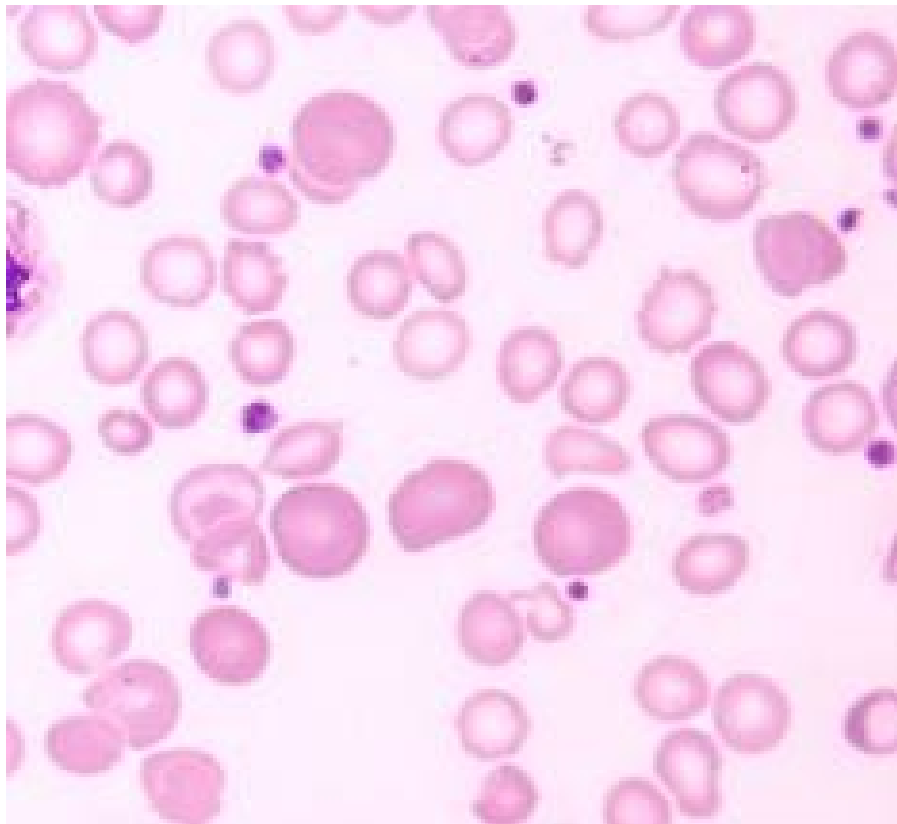
Πώς τίθεται η διάγνωση ενός ΜΔΣ?

- Έστω και αν υπάρχει ισχυρή υποψία από το περιφερικό αίμα η **διάγνωση θα τεθεί ασφαλώς μόνο με την εξέταση του μυελού.**
- **Εξέταση μυελού είναι απαραίτητη και για την παρακολούθηση** της εξέλιξης της νόσου και θα πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά τακτά διαστήματα ή όταν υπάρχουν ενδείξεις συνηγορητικές εκτροπής προς ΟΜΛ.

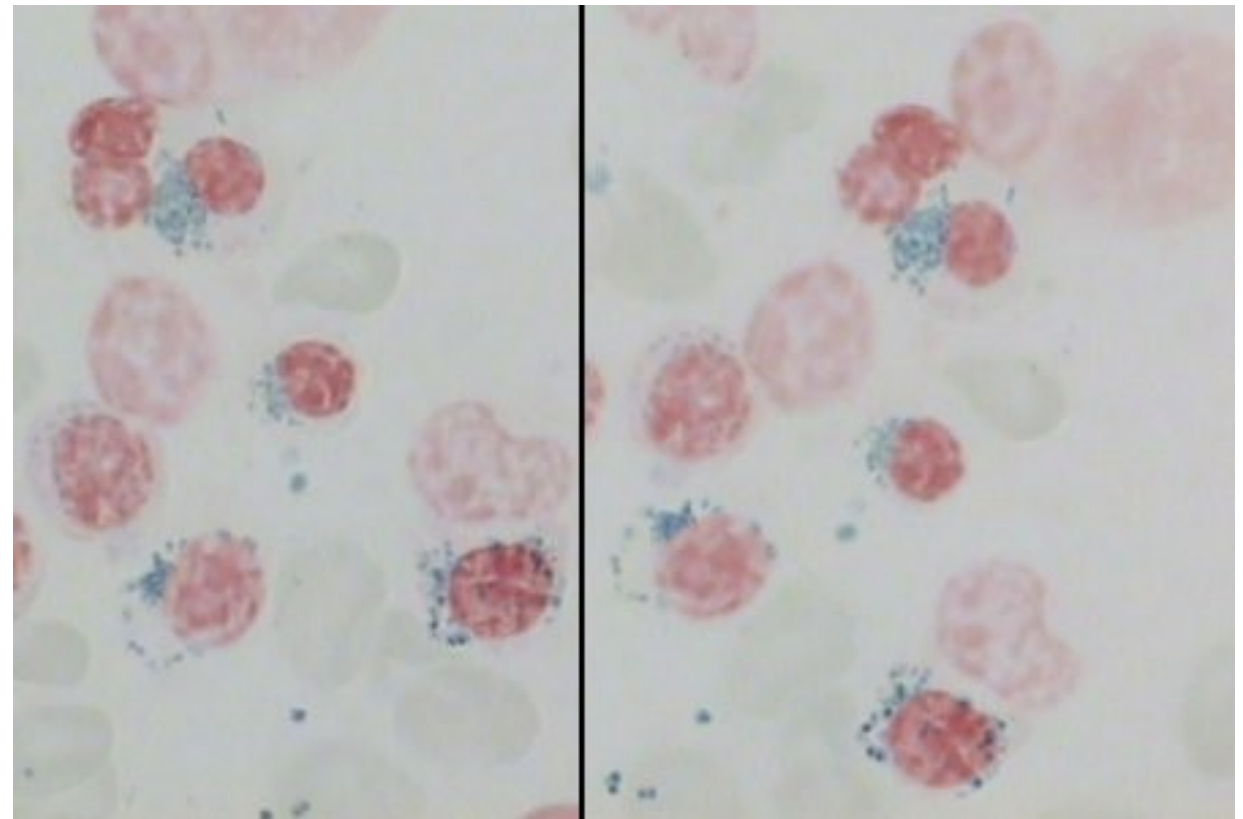


Ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες συνήθως επακόλουθο της SF3B1 μετάλλαξης

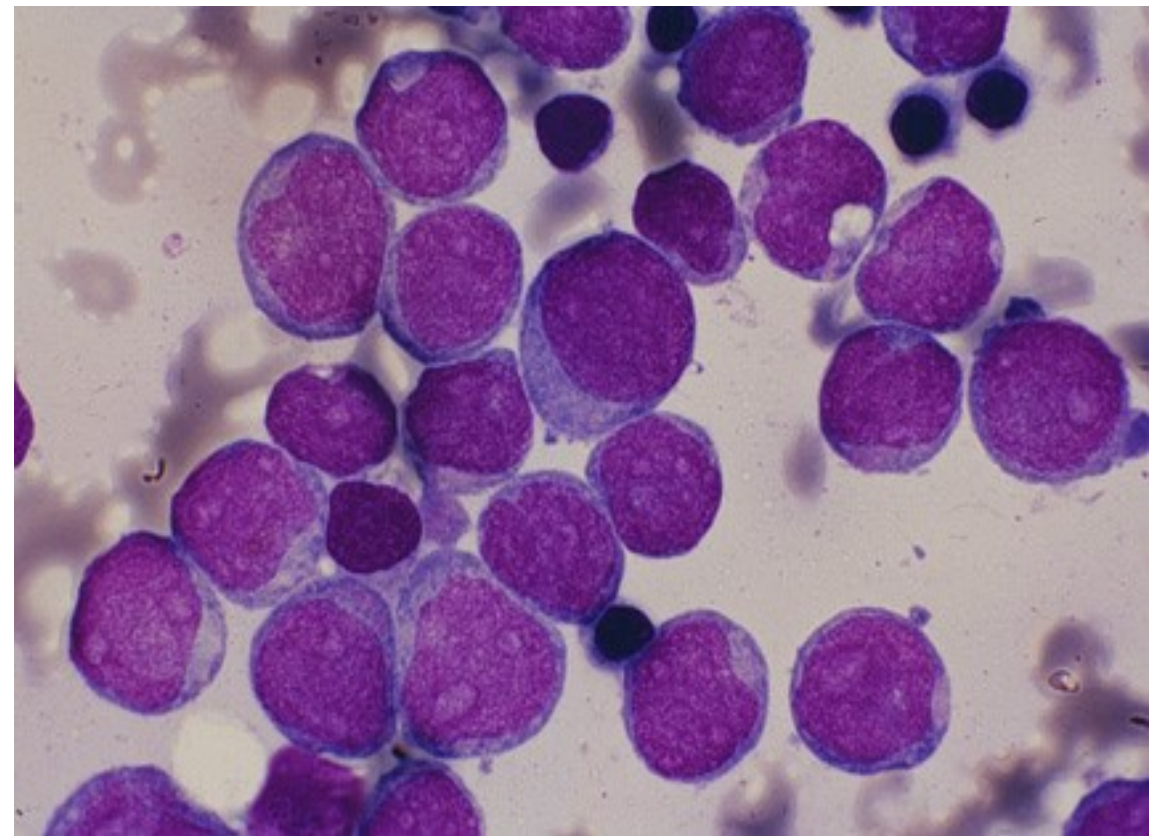
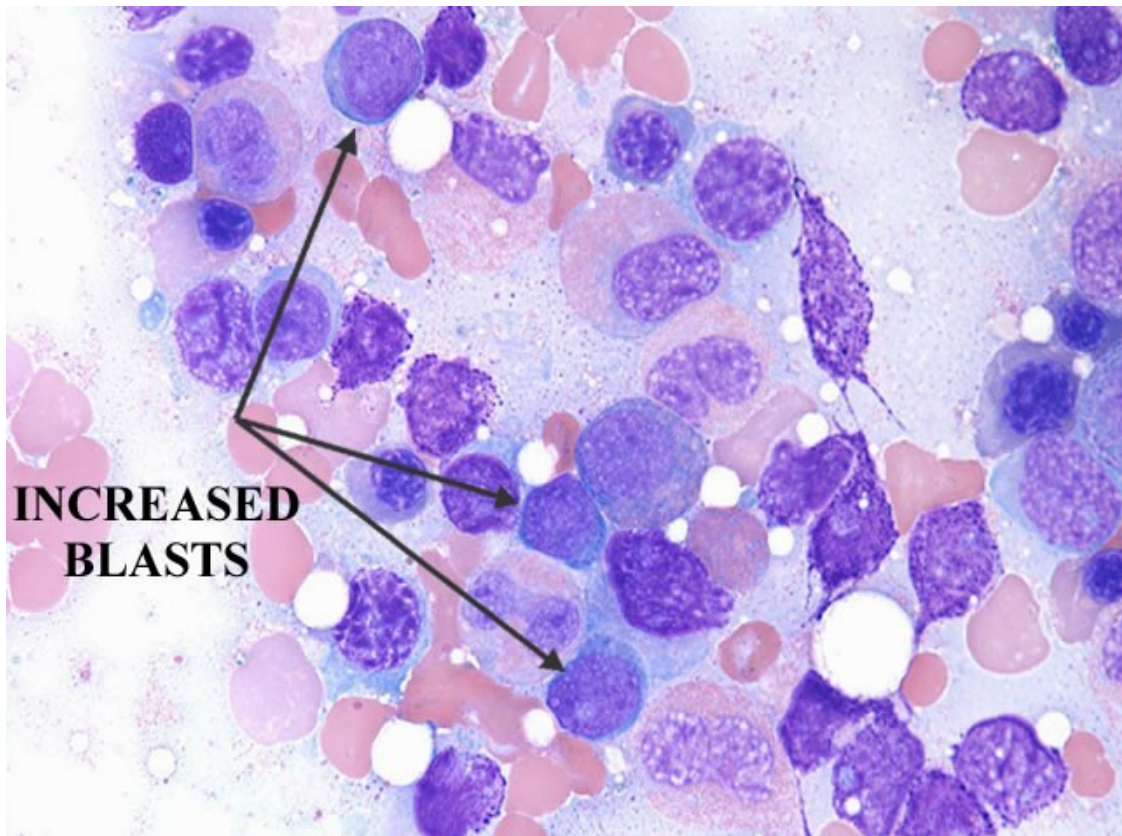
Δίμορφος πληθυσμός
ερυθρών περιφερικού αίματος



Δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες
μυελού

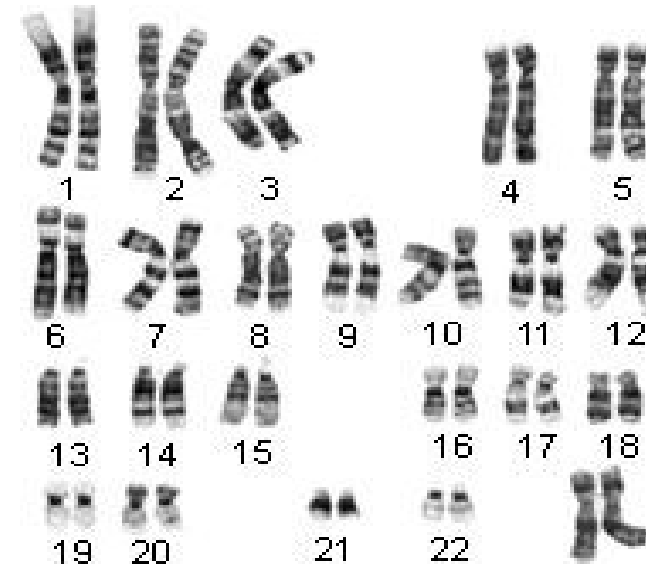
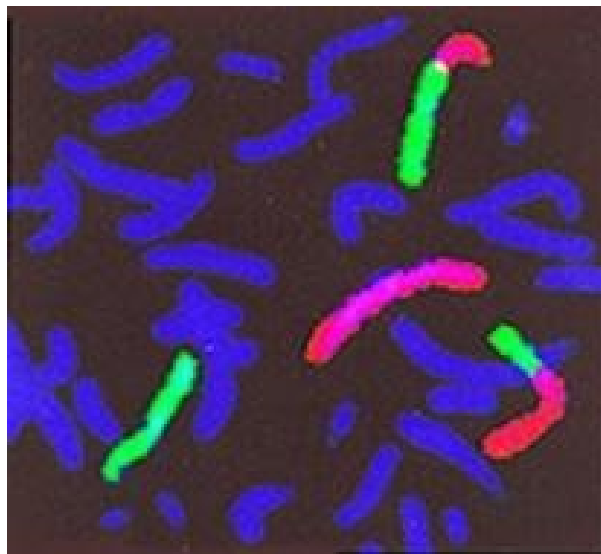


Συγκριτικά ευρήματα μυελού επί ΜΔΣ και ΟΜΛ

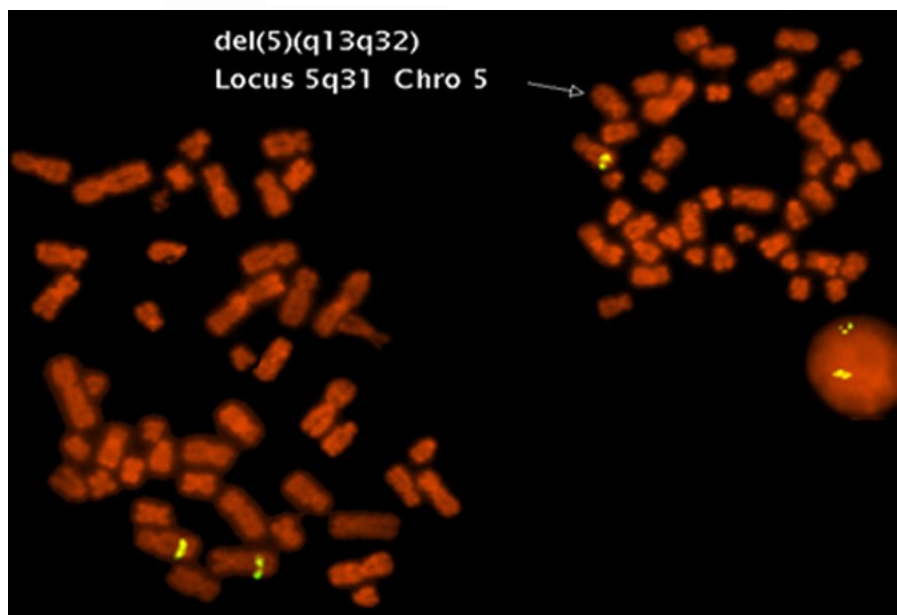
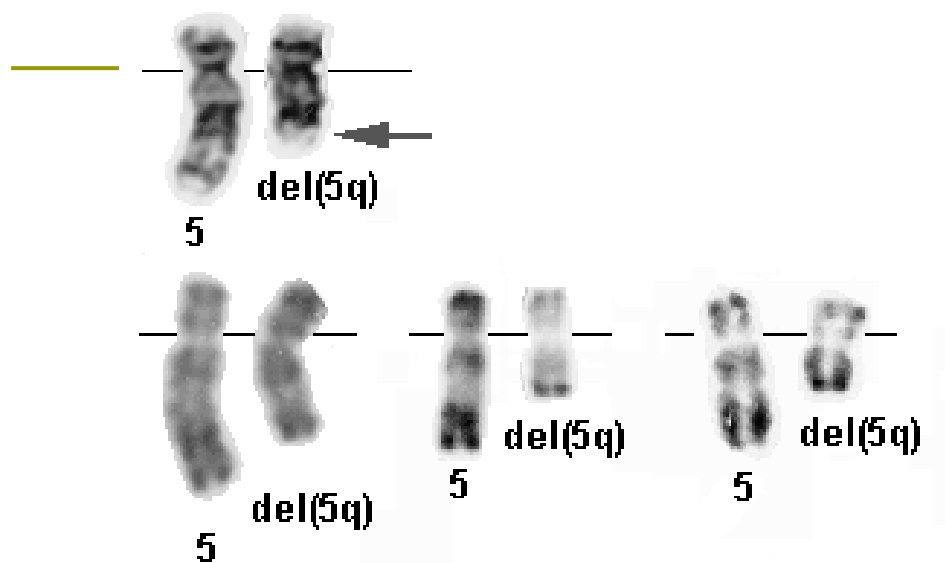


Κυτταρογενετικές ανωμαλίες στα ΜΔΣ

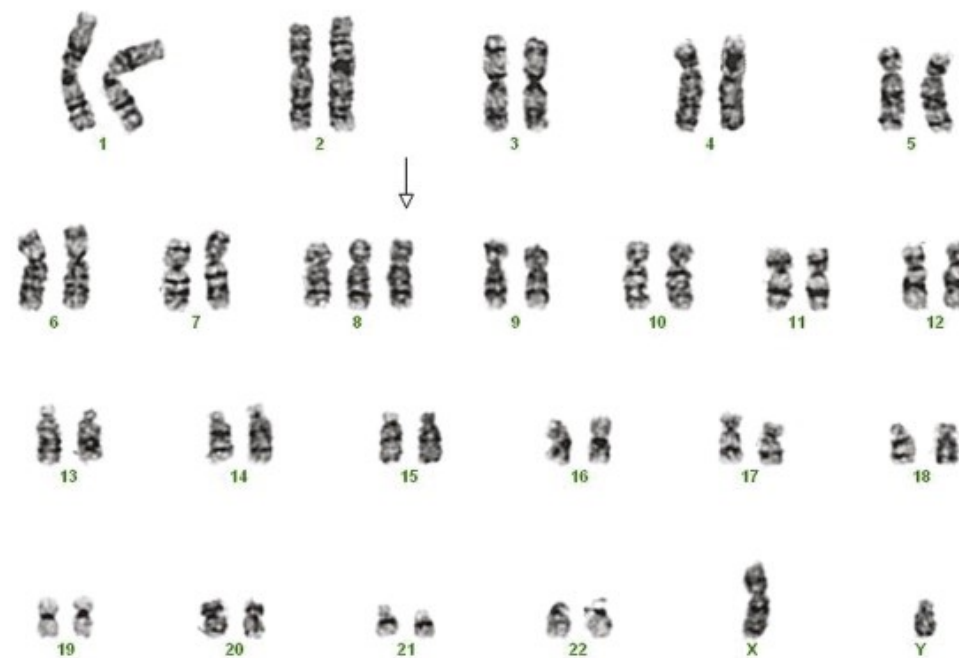
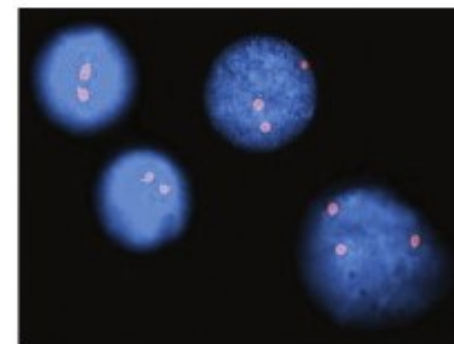
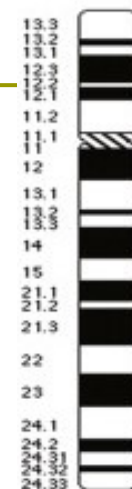
- ❖ Ανευρίσκονται στο **40-60%** των περιπτώσεων
- ❖ Συχνά αφορούν **απώλεια γενετικού υλικού**
- ❖ Συγκεκριμένες αναδιατάξεις που παρατηρούνται στην **ΟΜΛ**, σπάνια απαντώνται στα **ΜΔΣ** [t(8:21), t(15:17)]
- ❖ Αντίθετα ανωμαλίες που ευρίσκονται σε **ΜΔΣ** παρατηρούνται επίσης στην **ΟΜΛ** (τρισωμία 8 κλπ.)
- ❖ Πολλαπλές ή σύνθετες ανωμαλίες συνδέονται με υψηλού κινδύνου **MDS (RAEB 1,2)**



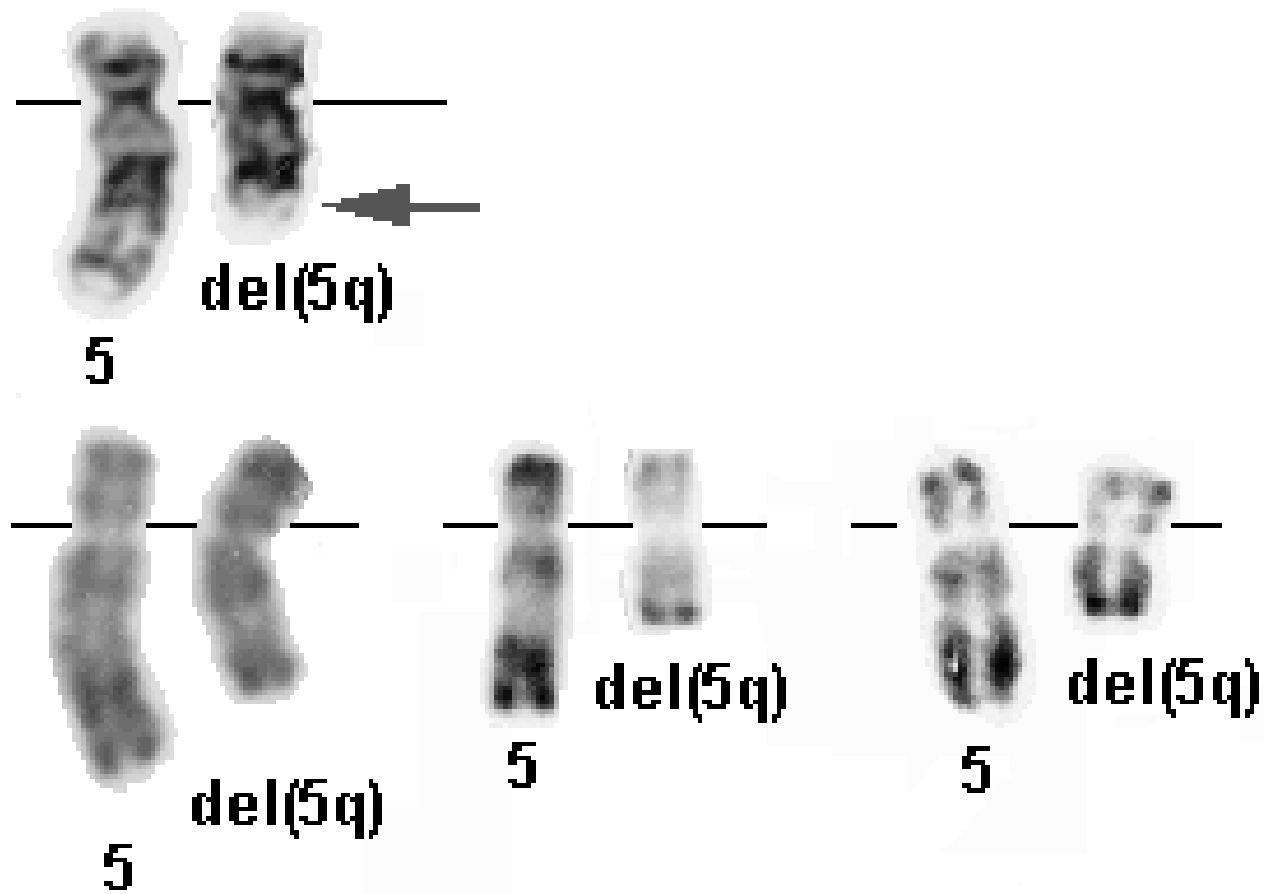
Συνηθείς κυτταρογενετικές ανωμαλίες στα ΜΔΣ

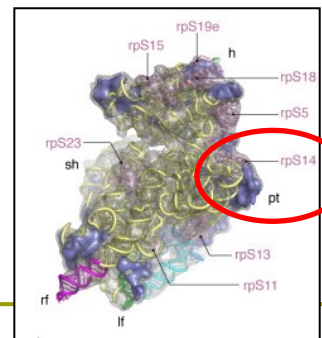


A



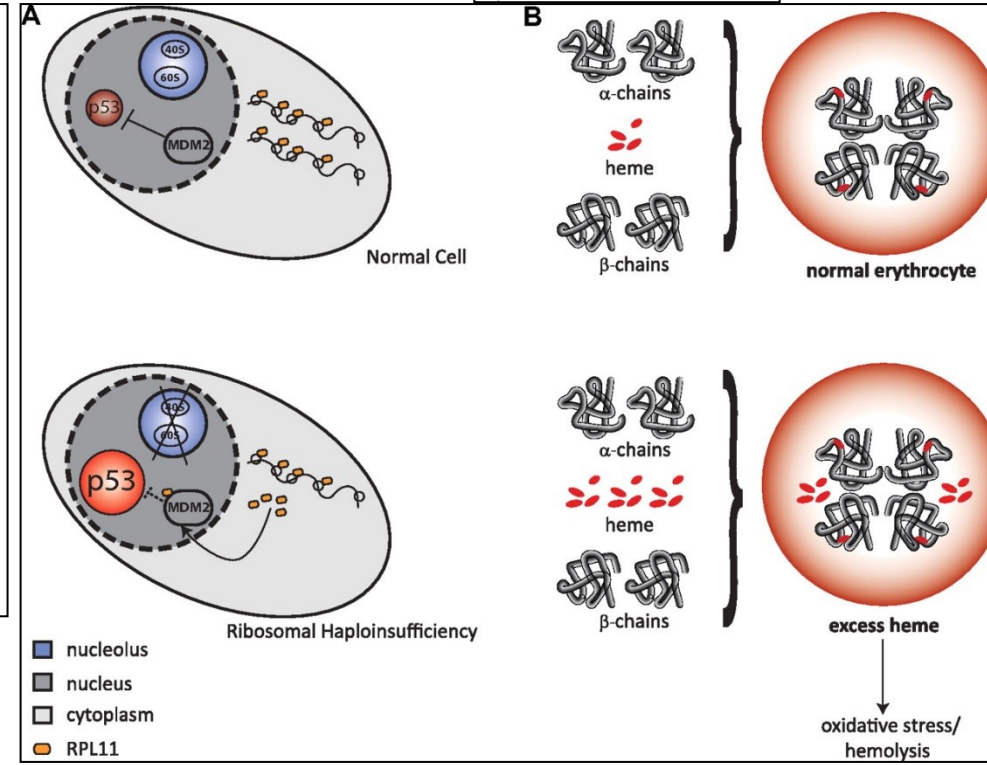
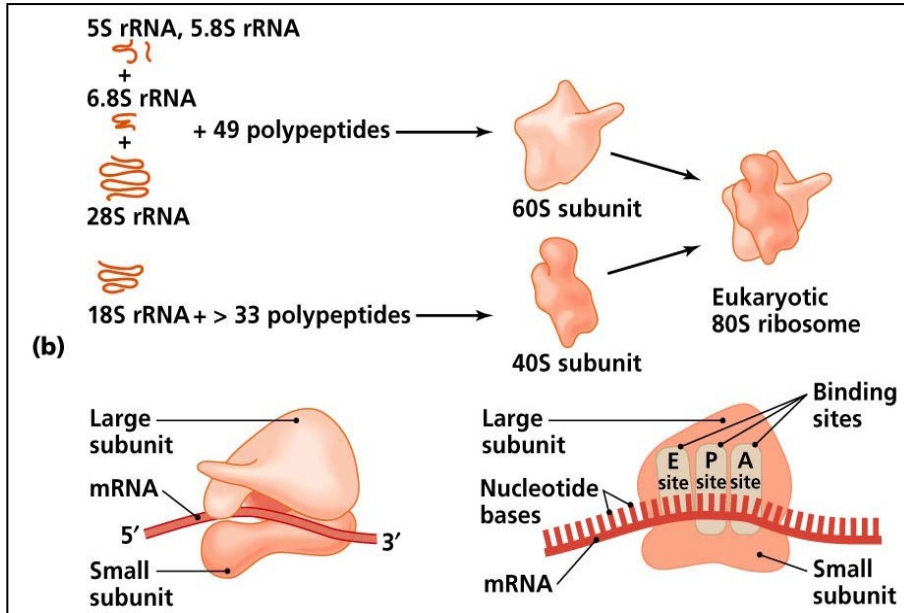
Έλλειψη των μακρών σκελών του χρωμ. 5





Ribosomopathies: human disorders of ribosome dysfunction

Anupama Narla and Benjamin L. Ebert



- Τα MΔΣ-Del5q αποτελούν επίκτητες ριβοσωματοπάθειες που οδηγούν σε μη αποδοτική ερυθροποίηση
- Έμβρυα knock-out το γονίδιο RPS14 αδυνατούν να πραγματοποιήσουν ερυθροποιητική δραστηριότητα

Κυτταρογενετικές ανωμαλίες στα ΜΔΣ

Ανωμαλία

Συχνότητα

Πρωτοπαθή ΜΔΣ

-5 / del(5q)

10%

+8

10%

-7 / del(7q)

7%

-Y

10%

17p-

5%

del(20q)

3%

t(11q23)

5%

Σύνθετες ανωμαλίες

10-20%

ΧΜΜΛ t(5;12)(q33;p12)

< 1%

Δευτεροπαθή ΜΔΣ

-5 / del(5q)]

90%

-7 / del(7q)]

+8

10%

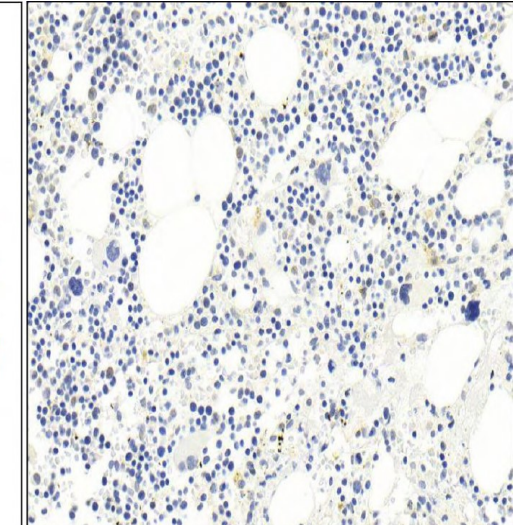
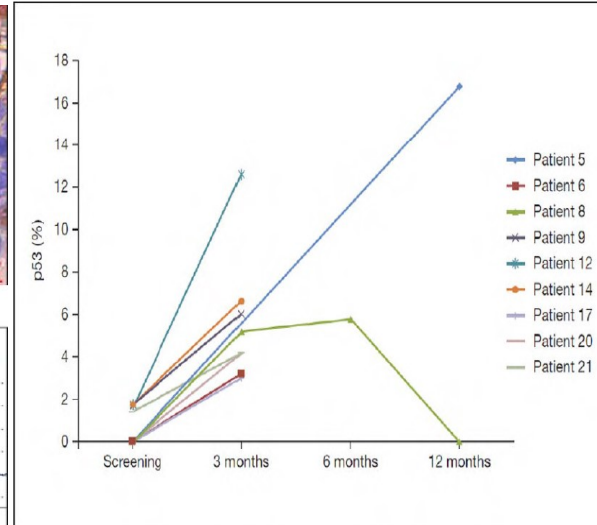
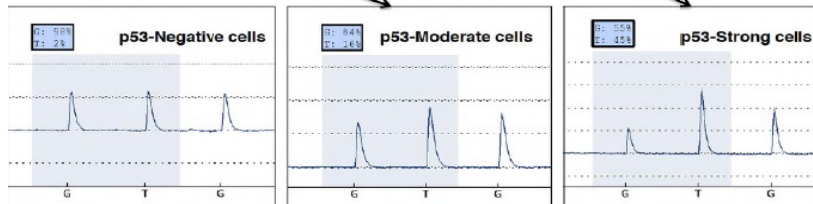
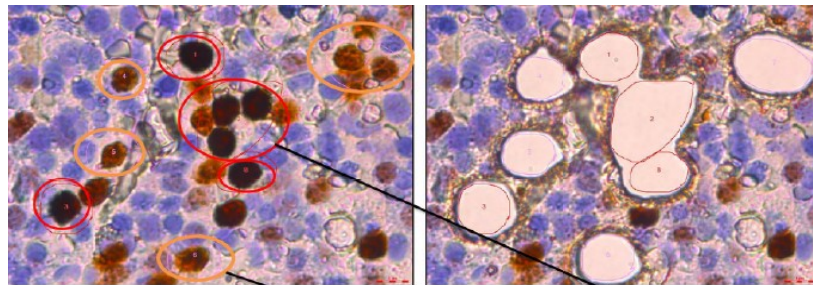
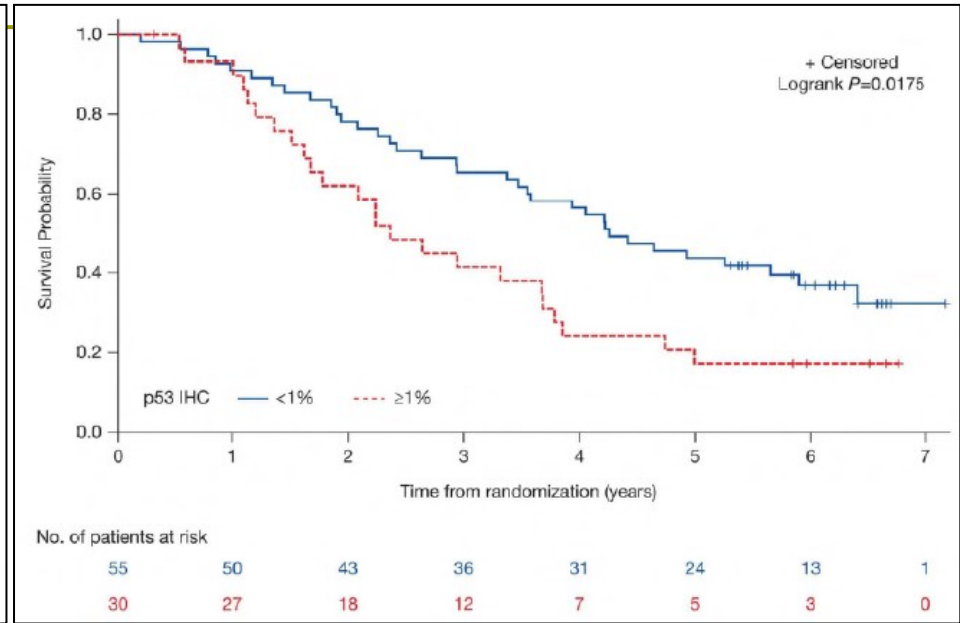
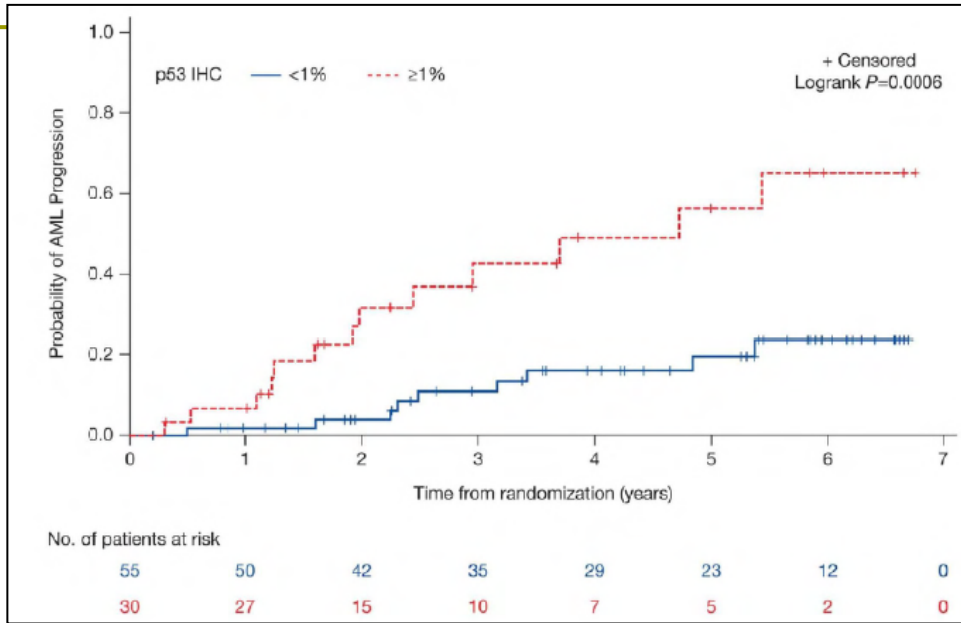
t(11q23)

3%

Σύνθετες ανωμαλίες

90%

Μεταλλάξεις του p53 συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εκτροπής σε OML και μικρότερη επιβίωση σε ασθενείς με MDS-Del(5q)



Γιατί έχουν σημασία οι κυτταρογενετικές ανωμαλίες στους ασθενείς με ΜΔΣ

- ➔ Τα συστήματα προγνωστικής κατηγοριοποίησης IPSS και IPSS-R στηρίζονται στα κυτταρογενετικά ευρήματα
- ➔ Διαπίστωση σύνθετων ανωμαλιών ή ανωμαλιών του χρωμοσώματος 7 συνδέονται με κακή πρόγνωση και δεν ανταποκρίνονται στην χημειοθεραπεία. Τέτοιοι ασθενείς θα πρέπει να μεταμοσχεύονται
- ➔ Διαπίστωση del(5q) αποτελεί συνήθως καλό προγνωστικό παράγοντα και ένδειξη χορήγησης λεναλιδομίδης
- ➔ Φυσιολογικός καρυότυπος, -Y, Del(11q) και del(20q) έχουν επίσης καλή πρόγνωση
- ➔ Ασθενείς με +8 σαν μοναδική ανωμαλία έχουν αυξημένη πιθανότητα ανταπόκρισης στην ανοσοκατασταλτική αγωγή
- ➔ Ασθενείς με ΧΜΜΛ και t(5;12) έχουν πιθανότητα ευνοϊκής ανταπόκρισης στο imatinib

Ταξινόμηση κατά WHO - 2016

MDS with single lineage dysplasia	MDS with excess blasts in transformation
MDS with ring sideroblasts	Chronic myelomonocytic leukemia (CMML-1)
MDS with multilineage dysplasia	CMML-2
MDS with excess blasts-1	Atypical chronic myeloid leukemia, <i>BCRABL1</i> negative
MDS with excess blasts-2	Chronic neutrophilic leukemia
MDS, unclassifiable	Juvenile myelomonocytic leukemia
MDS with isolated del(5q)	MDS/MPN unclassifiable
Refractory cytopenias of childhood	MDS/MPN with ring sideroblast and thrombocytosis

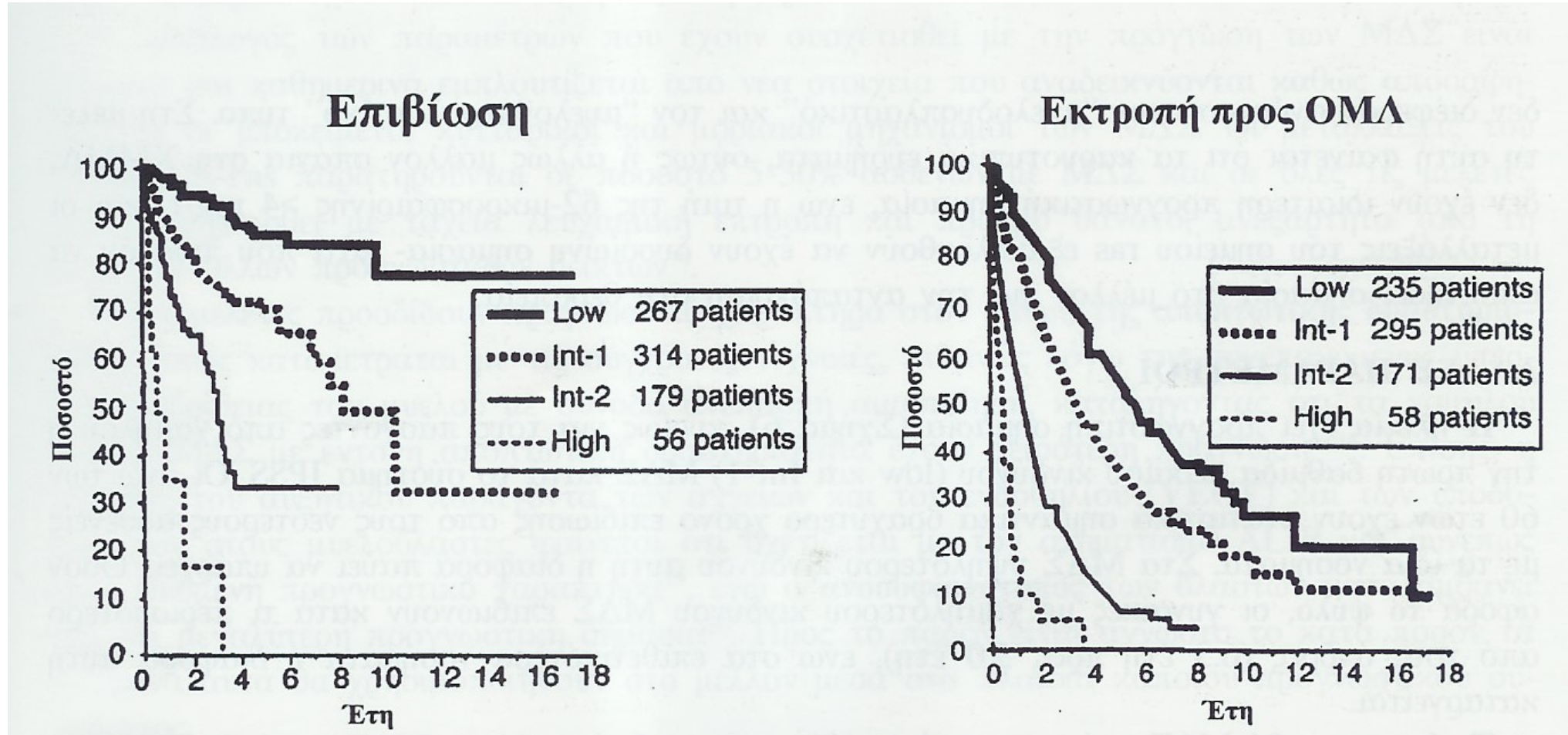
Διεθνές προγνωστικό σύστημα (IPSS, Greenberg et al. 1997)

Βαθμός	Βλάστες μυελού	Καρυότυπος	Κυτταροπενίες <i>(Hb<10gr/dl AMT<100.000/μl, ουδετ <1800/μl)</i>
0	<5%	Ευνοϊκός	0-1
0.5	5-10%	Ενδιάμεσος	2-3
1	-	Δυσμενής	
1.5	11-20%		
2	21-30%		

Καρυότυπος: **ευνοϊκός:** φυσιολογικός, -Y, del5q, del20q
δυσμενής: πολλαπλές (>2) ανωμαλίες ή ανωμαλίες του χρωμ. 7
ενδιάμεσος: όλες οι άλλες ανωμαλίες

Ομάδα κινδύνου	IPSS Score
Low-risk	0
Intermediate-1	0.5-1
Intermediate-2	1.5-2
High-risk	2.5-3

Επιβίωση-διάστημα ελεύθερο εκτροπής προς ΟΜΛ ανάλογα με το IPSS



Ποιοί είναι οι προγνωστικοί παράγοντες για τους ασθενείς με ΜΔΣ

- Ηλικία στην διάγνωση, Φύλο
- Προηγούμενη έκθεση σε γνωστό μυελοτοξικό παράγοντα
- Είδος κυτταρογενετικών διαταραχών
- Ποσοστό βλαστών μυελού
- Πολυγραμμική δυσπλασία
- Ίνωση μυελού
- Βαρύτητα αναιμίας στην διάγνωση
- Επίπεδα αιμοπεταλίων στην διάγνωση
- Επίπεδα LDH, β 2-μικροσφαιρίνης και φλεγμονωδών κυτταροκινών
- Ανταπόκριση στην θεραπεία με αιμοποιητικούς παράγοντες (Epo)
- Εξάρτηση από μεταγγίσεις
- Επίπεδα φερριτίνης ορού

Θεραπευτική αντιμετώπιση I.

Βασικός κορμός της αγωγής

- Υποστηρικτική αγωγή
 - Μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων ή / και αιμοπεταλίων
 - Αντιμετώπιση λοιμώξεων
 - Προφύλαξη κοινών και ευκαιριακών λοιμώξεων
 - Ρύθμιση παράλληλα λαμβανόμενης αγωγής
 - Αποτροπή υπερφόρτωσης με σίδηρο
- Αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες
 - Ερυθροποιητίνη, Νεότεροι ερυθροποιητικοί παράγοντες
 - Αυξητικός παράγων κοκκιοκυττάρων (G-CSF)
 - Θρομβοποιητικοί παράγοντες
 - Ρομιπλοστίμη
 - Eltrombomag

Υποστηρικτική αγωγή των ασθενών με σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας

- ◆ **Αντιμετώπιση της επιβάρυνσης των υπολοίπων οργάνων από την αναιμία και τις μεταγγίσεις**
 - Υποστήριξη καρδιακής, αναπνευστικής, ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας
- ◆ **Αντιμετώπιση της υπερφόρτωσης με σίδηρο**
 - Ενδείξεις αποσιδήρωσης, Χηλικοί παράγοντες δέσμησης Fe
- ◆ **Σωστή ενημέρωση του ασθενούς, συμμετοχή στις αποφάσεις θεραπείας**
- ◆ **Ένταξη ασθενών σε κλινικές μελέτες νέων φαρμάκων**
- ◆ **Ψυχολογική υποστήριξη**

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα: Άξονες της Θεραπείας

- ⇒ Σε συμπτωματικούς ασθενείς με αναιμία => **Epo ± G-CSF** μπορεί να οδηγήσει σε **ανταπόκριση περίπου 30-40%** των ασθενών
- ⇒ Ασθενείς με **Del(5q)** με ή χωρίς περίσσεια βλαστών συχνά ανταποκρίνονται στην θεραπεία με **λεναλιδομίδη** σε ποσοστό 30-70%
- ⇒ Ασθενείς με **υποπλαστικό μυελό, τρισωμία 8, κλώνο PNH, και ανοσολογικές διαταραχές** έχουν αυξημένη πιθανότητα ανταπόκρισης σε **ανοσοκατασταλτική Θεραπεία** (Cy-A, ATG, anti-TNFα)
- ⇒ Ασθενείς με **περίσσεια βλαστών** ή IPSS >1 μπορεί να ανταποκριθούν καλά στην θεραπεία με **απομεθυλιωτικούς του DNA παράγοντες** (αζακυτιδίνη, δεσιταμπίνη) ± **αναστολείς αποακετυλάσης ιστόνης**
- ⇒ Ασθενείς που **μεταγγίζονται τακτικά** ή που έχουν υπερφόρτωση σε σίδηρο θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία **αποσιδήρωσης**

Υποβοήθηση της ερυθροποίησης

- ◆ Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη (rh-Epo) 40000 – 100000 IU / εβδομάδα υποδορίως
- ◆ Διάρκεια θεραπείας τουλάχιστον 10 εβδομάδες
- ◆ Επί μη ανταπόκρισης δυνατότητα επίτευξης με διπλασιασμό της δόσης Epo ή προσθήκη G-CSF (συνεργική δράση)
- ◆ Ποσοστά ανταπόκρισης
 - Πλήρης 25-35%
 - Μερική 10-20%
 - Συνολική 35-55%
- ◆ Διάρκεια ανταπόκρισης 6-60 μήνες
- ◆ Αντίληψη του κόστους και της ωφέλειας της θεραπείας

Θεραπευτική αντιμετώπιση II.

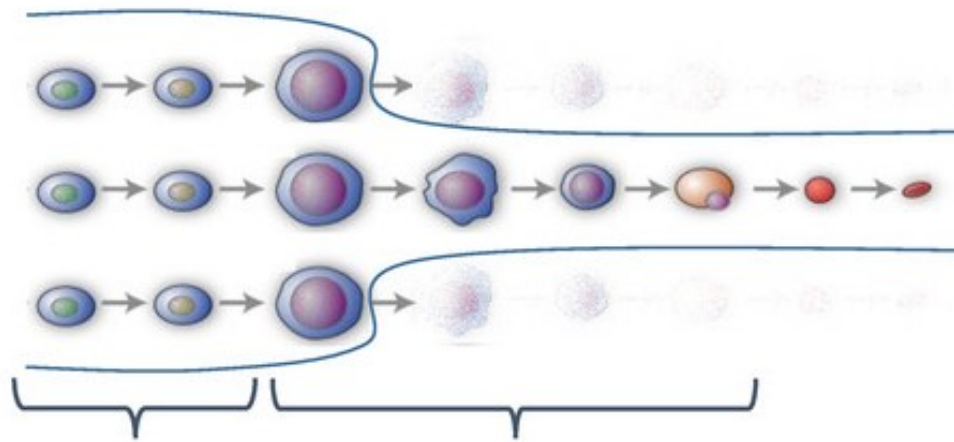
Θεραπεία αλλαγής της βιολογίας της νόσου

- Τροποποίηση του μικροπεριβάλλοντος του μυελού
 - Θαλιδομίδη, λεναλιδομίδη, πομαλιδομίδη, plerixafor
- Ανοσοκατασταλτική / Ανοσοτροποποιητική αγωγή
 - Κυκλοσπορίνη, κορτικοειδή, ATG, ραπαμυκίνη, αντι-TNFα
- Επιγενετική τροποποίηση / Επαγωγή διαφοροποίησης
 - Αζακυτιδίνη, Δεσιταμπίνη
- Αναστολή μηνυμάτων επιβίωσης και κυτταρικού πολλαπλασιασμού
 - Αναστολείς πρωτεασώματος
 - Αναστολείς μεταγραφικών παραγόντων
 - Αναστολείς ενδοκυττάρων κινασών
 - **Αναστολείς απόπτωσης (παγίδες του προσδέτη του υποδοχέα ακτιβίνης τύπου III)**
- Αναστολή εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία
 - Αντιοξειδωτικοί παράγοντες, προαγωγείς απόπτωσης
- Αναστροφή πολυαντοχής στην χημειοθεραπεία

Activin Receptor Ligand Traps (Luspatercept, Sotatercept, Dalantercept)

Mechanism of action

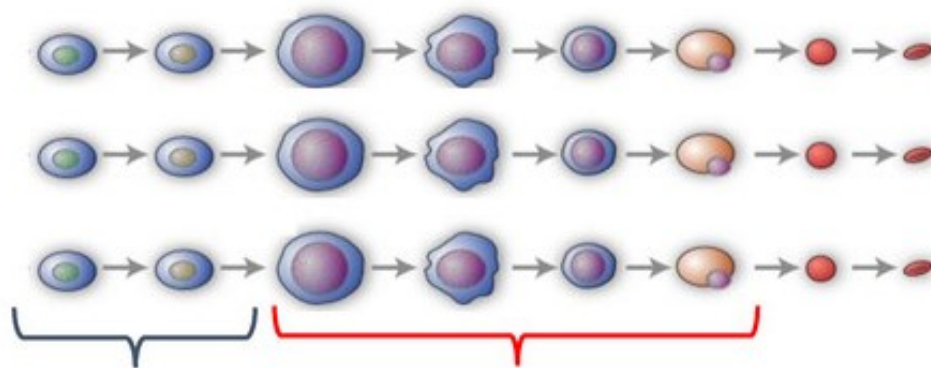
Ineffective Erythropoiesis



High EPO levels drive proliferation

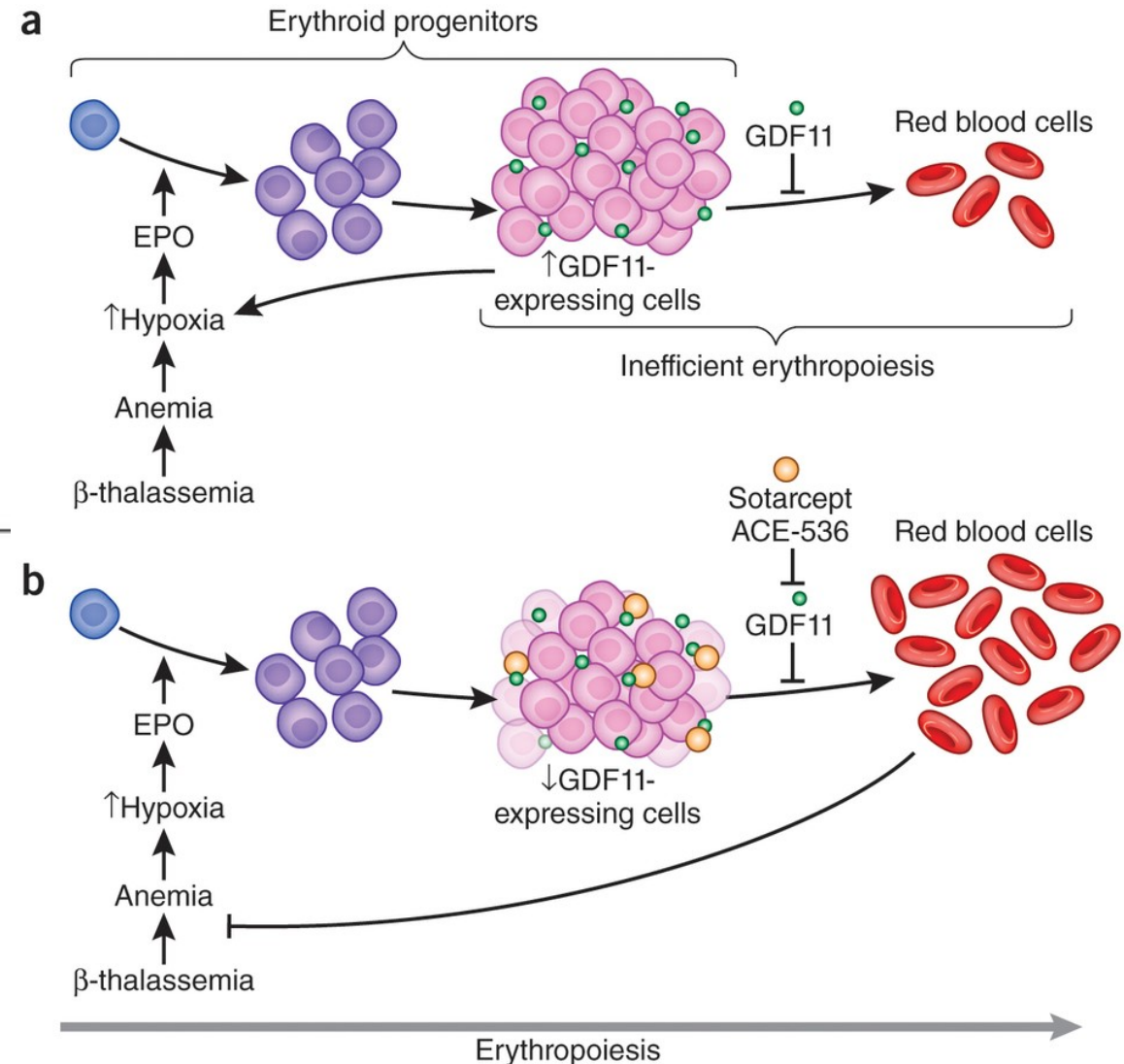
But excessive TGF- β signaling inhibits RBC maturation

Treatment with luspatercept



EPO affects early stage RBC precursors

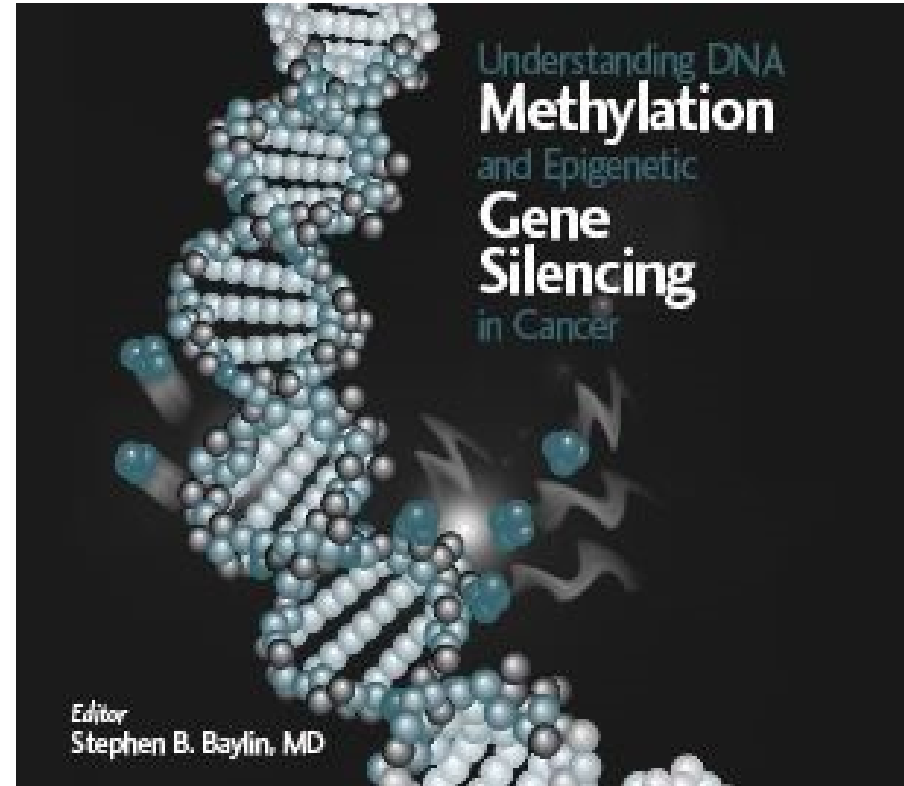
Luspatercept restores RBC's ability to differentiate



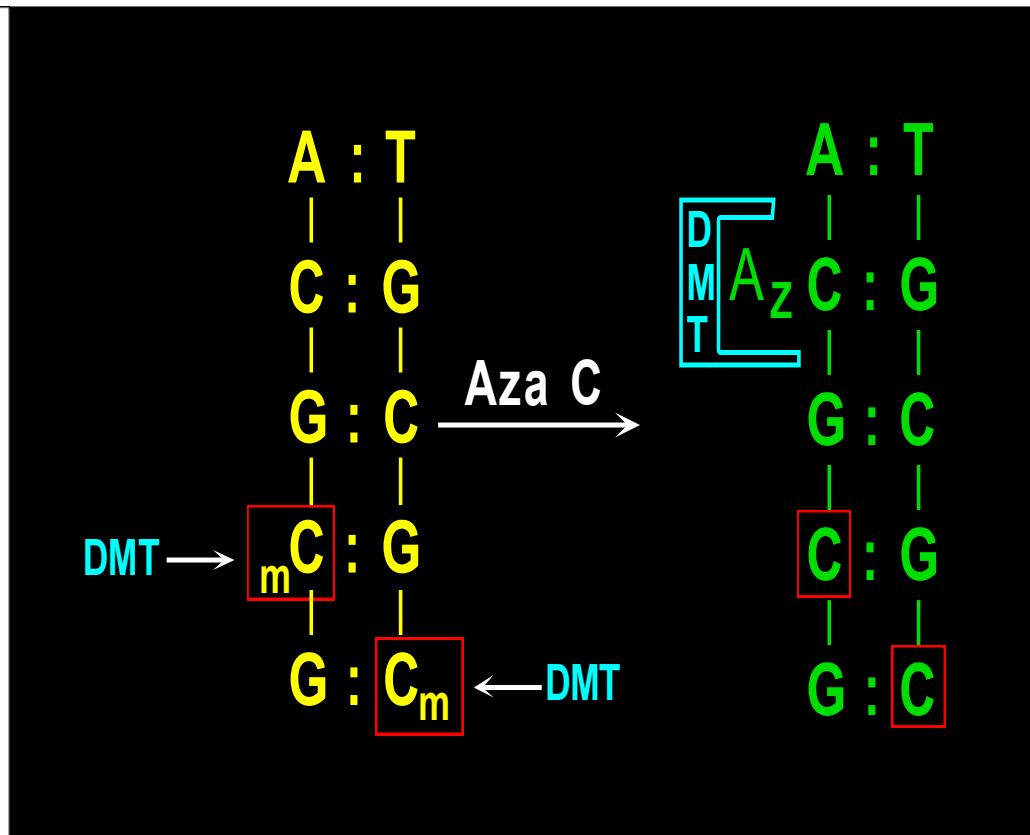
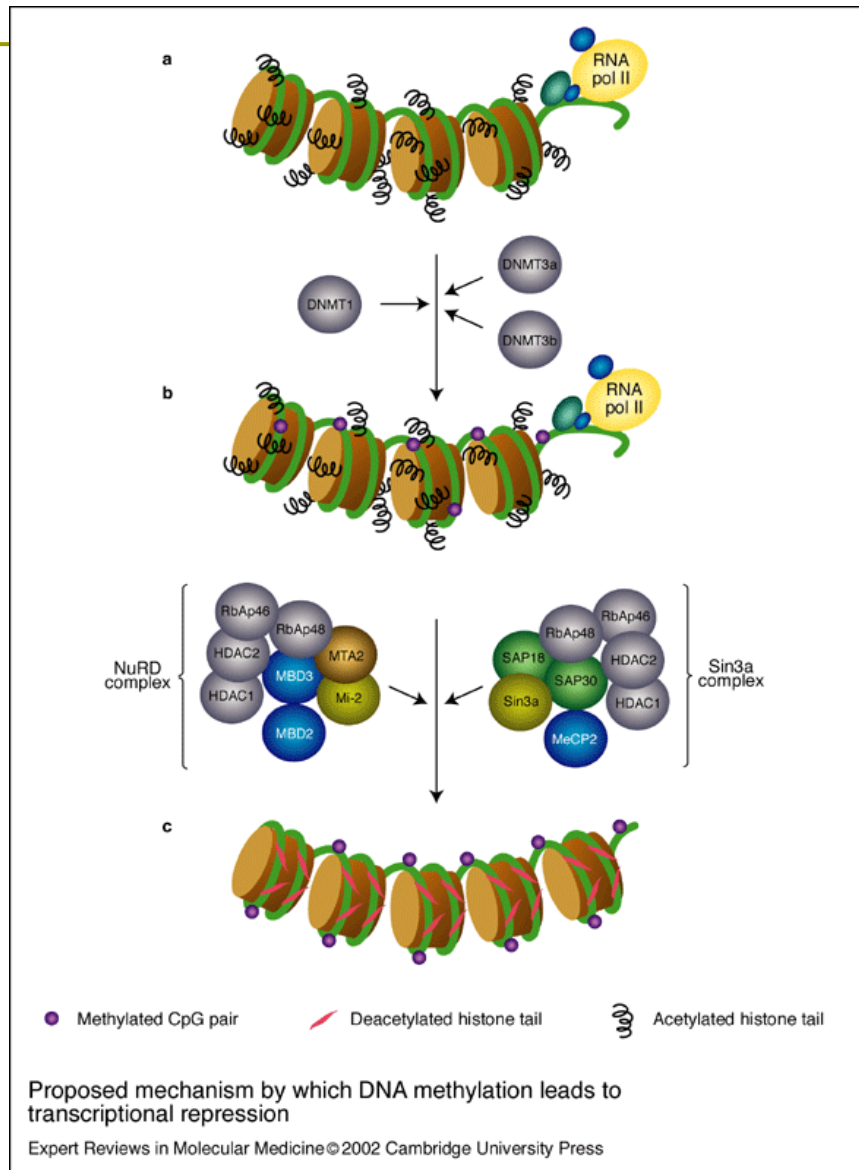
Υπερμεθυλίωση DNA σε ΜΔΣ και ΟΜΛ

Μεθυλωμένα γονίδια

- ❖ Αναστολέας p15cdc, p21, CDH1, CDH13, RIC, RARβ, CALC1, p53, HIC1 κλπ.
- ❖ Μηχανισμός: **Αυξημένη έκφραση DNA-μεθυλτρανσφεράσης =>**
- ❖ Συνεκτική δομή νουκλεοσώματος =>
- ❖ Αδυναμία πρόσβασης των μεταγραφικών παραγόντων =>
- ❖ Αποσιώπηση γονιδίων διαφοροποίησης, αναστολής εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου και ενεργοποίησης της απόπτωσης =>
- ❖ **Λευχαιμικός φαινότυπος**



Υπομεθυλίωση του DNA και ενεργοποίηση της μεταγραφής γονιδίων με 5-Aza-C



Για αποτελεσματική μεταγραφή απαιτείται το DNA να μην είναι υπερμεθυλωμένο, αλλά οι πέριξ ιστόνες να είναι υπερακετυλωμένες

Θεραπευτική αντιμετώπιση III.

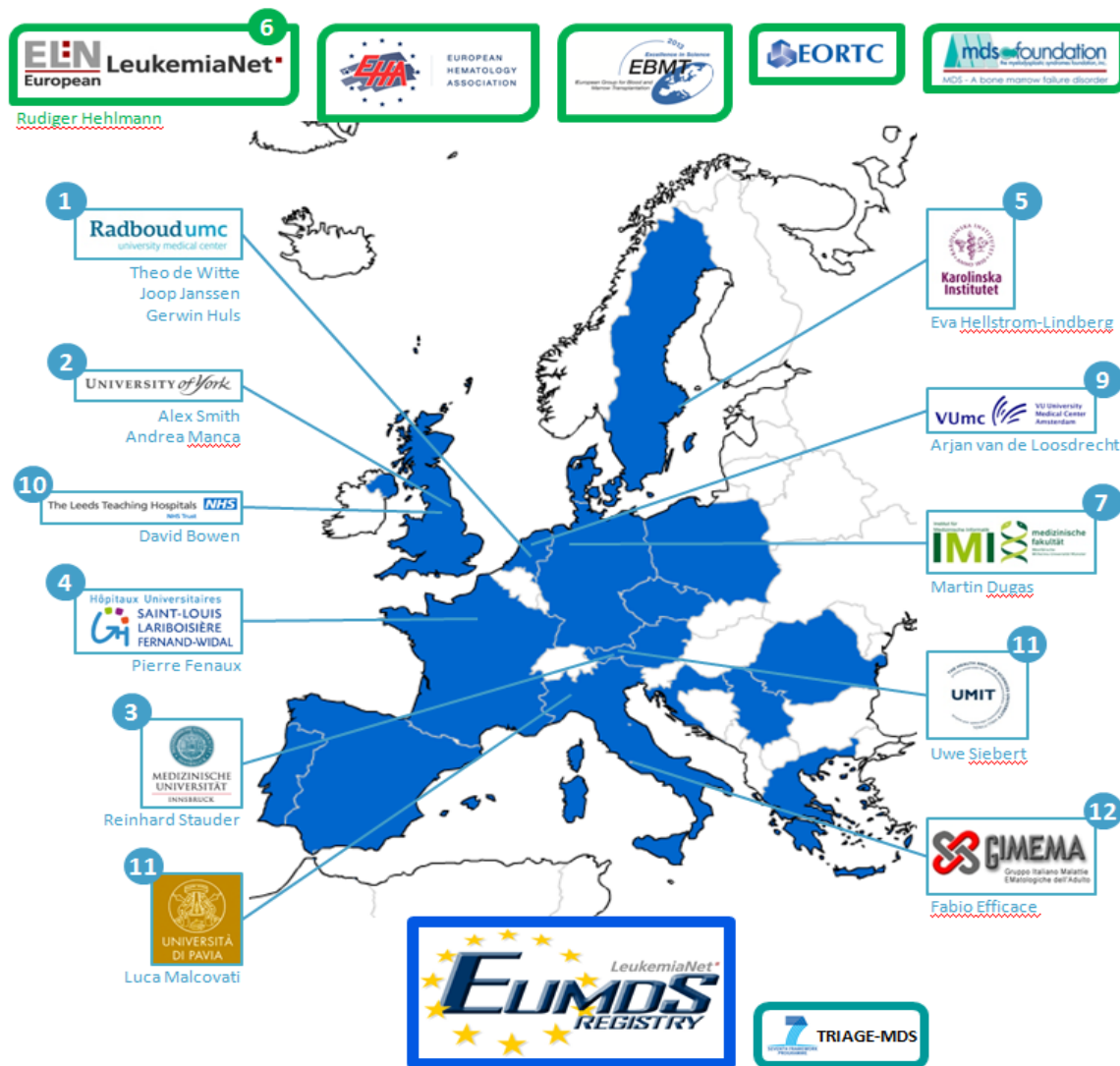
Θεραπεία περιορισμού της νόσου

- ➔ **Θεραπεία συρρίκνωσης του κλώνου**
 - **Μονοχημειοθεραπεία**
 - Υδροξουρία, ετοποσίδη
 - Χαμηλές δόσεις αρασιτίνης υποδορίως ή ενδοφλεβίως
 - Μερκαπτοπουρίνη, θειογουανίνη, μελφαλάνη
 - **Συνδυασμένη χημειοθεραπεία**
 - Χημειοθεραπεία τύπου οξείας λευχαιμίας
 - Συνδυασμός χημειοθεραπείας – αναστολής επιγενετικής τροποποίησης
- ➔ **Θεραπεία εκρίζωσης του κλώνου**
 - **Αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων**
 - Με συμβατικό – μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας
 - Με σχήμα προετοιμασίας χαμηλής έντασης

Σύνοψη του ιστορικού

- ⇒ Ο ασθενής από τον μυελό διαγνώστηκε με **ανθεκτική κυτταροπενία με πολυγραμμική δυσπλασία (RCMD)**. Το IPSS ήταν 0.5 = Interm-1. Ο καρυότυπος ήταν φυσιολογικός. Η αναιμία του επιδεινώθηκε και **άρχισε να μεταγγίζεται**. Πήρε **θεραπεία με EPO => δεν ανταποκρίθηκε καλά**, αραιώσε μόνο για 5-6 μήνες ο ρυθμός μεταγγίσεων.
- ⇒ 15 μήνες μετά την αρχική διάγνωση οι κυτταροπενίες του επιδεινώθηκαν. **Νέα εξέταση μυελού έδειξε εξέλιξή του σε ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών 12% (RAEB-2 κατά WHO)**. **Νέα καρυοτυπική ανάλυση ανέδειξε κλώνο με τρισωμία 8 σε 7/20 μεταφάσεις**.
- ⇒ 8 μήνες αργότερα εμφανίστηκαν **βλάστες στο περιφερικό αίμα**. **Νέα εξέταση μυελού έδειξε OML-M4 με ποσοστό βλαστών 45%**. Ο καρυότυπος παρουσίασε **πολλαπλές κυτταρογενετικές ανωμαλίες**. Πήρε **συνδυασμένη χημειοθεραπεία με ινταρουμπικίνη και αρασιτίνη αλλά δεν ανταποκρίθηκε**. Κατέληξε 3 μήνες αργότερα με **ενεργό ανεξέλεγκτη λευχαιμία και εγκεφαλική αιμορραγία**.

Διάγνωση των MDS χωρίς μορφολογική εξέταση αίματος ή μυελού με Gene Expression Profile από 1 σταγόνα αίμα



Platform HORIZON 2025
Proposal to be submitted
Joop Jansen, Theo DeWitte
University of Nijmegen

A prospective study
on newly diagnosed MDS
patients registered in the
EU-MDS Registry of the ELN

Η Ελλάδα συμμετέχει με 15 κέντρα
Η 2^η σε ισχύ χώρα μετά την Γαλλία
Τα κέντρα πρέπει να δραστηριο-
ποιηθούν και να καταγράψουν
τους ασθενείς τους

Συμπληρωματικές διαφάνειες (back up) για μελέτη

Διαφορές μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων και οξείας μυελογενούς λευχαιμίας

ΜΔΣ

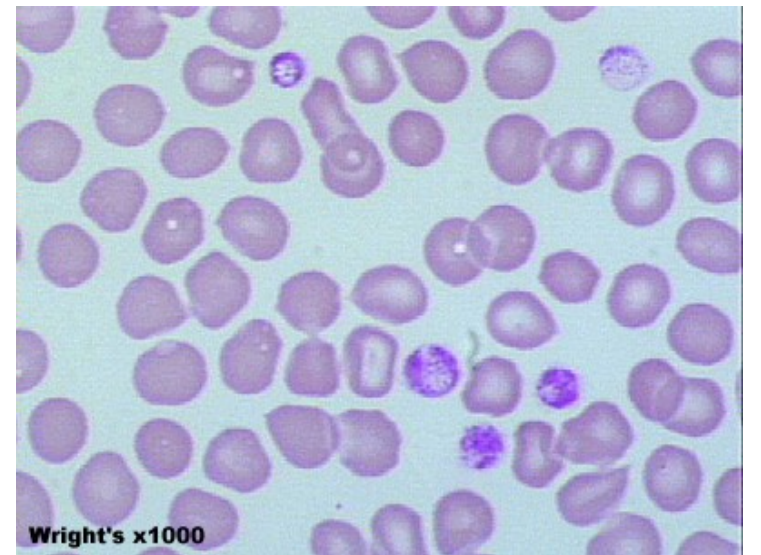
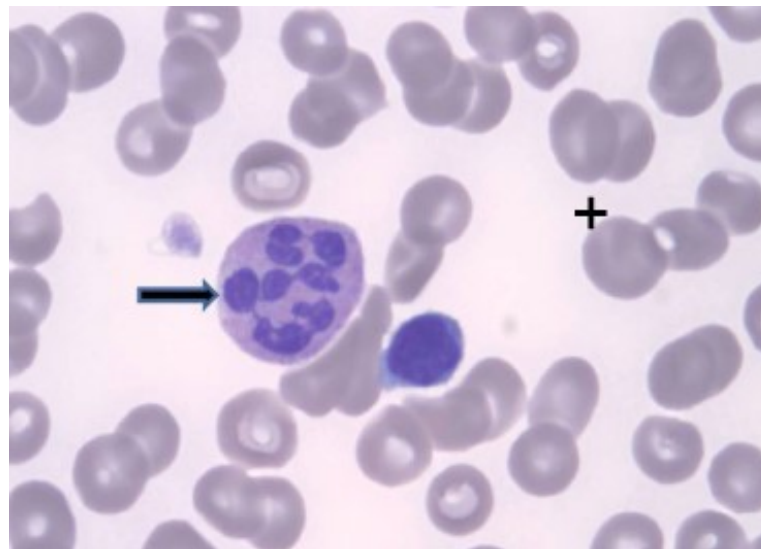
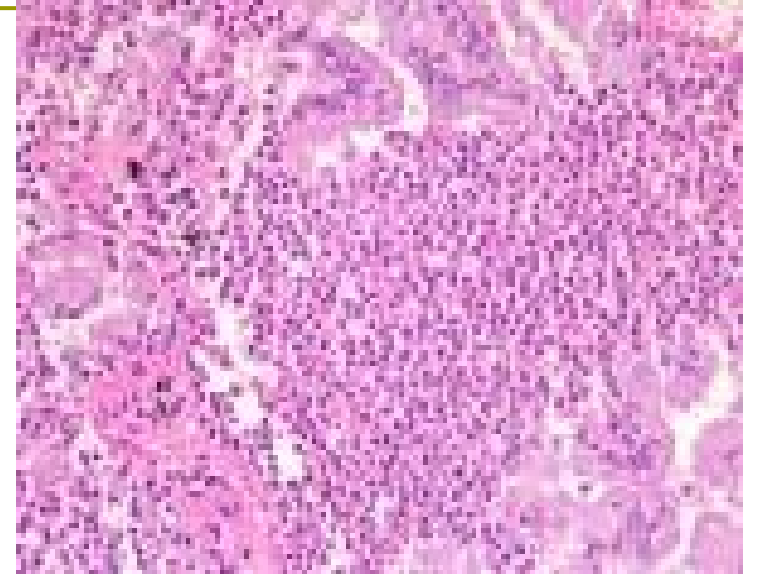
- ❖ Διαδοχικές μεταλλάξεις στο γονιδίωμα
- ❖ Αρχικά προέχει το στοιχείο της απόπτωσης στον μυελό =>
- ❖ Μη αποδοτική αιμοποίηση και κυτταροπενίες στο περιφερικό αίμα
- ❖ Μικρός επηρεασμός της κυτταρικής ωρίμανσης και διαφοροποίησης
- ❖ Ενίοτε ανοσολογική αντίδραση εναντίον του δυσπλ. κλώνου
- ❖ Πλεονέκτημα ανάπτυξης σε βάρος των μη κλωνικών αιμοποιητικών κυττάρων

ΟΜΛ

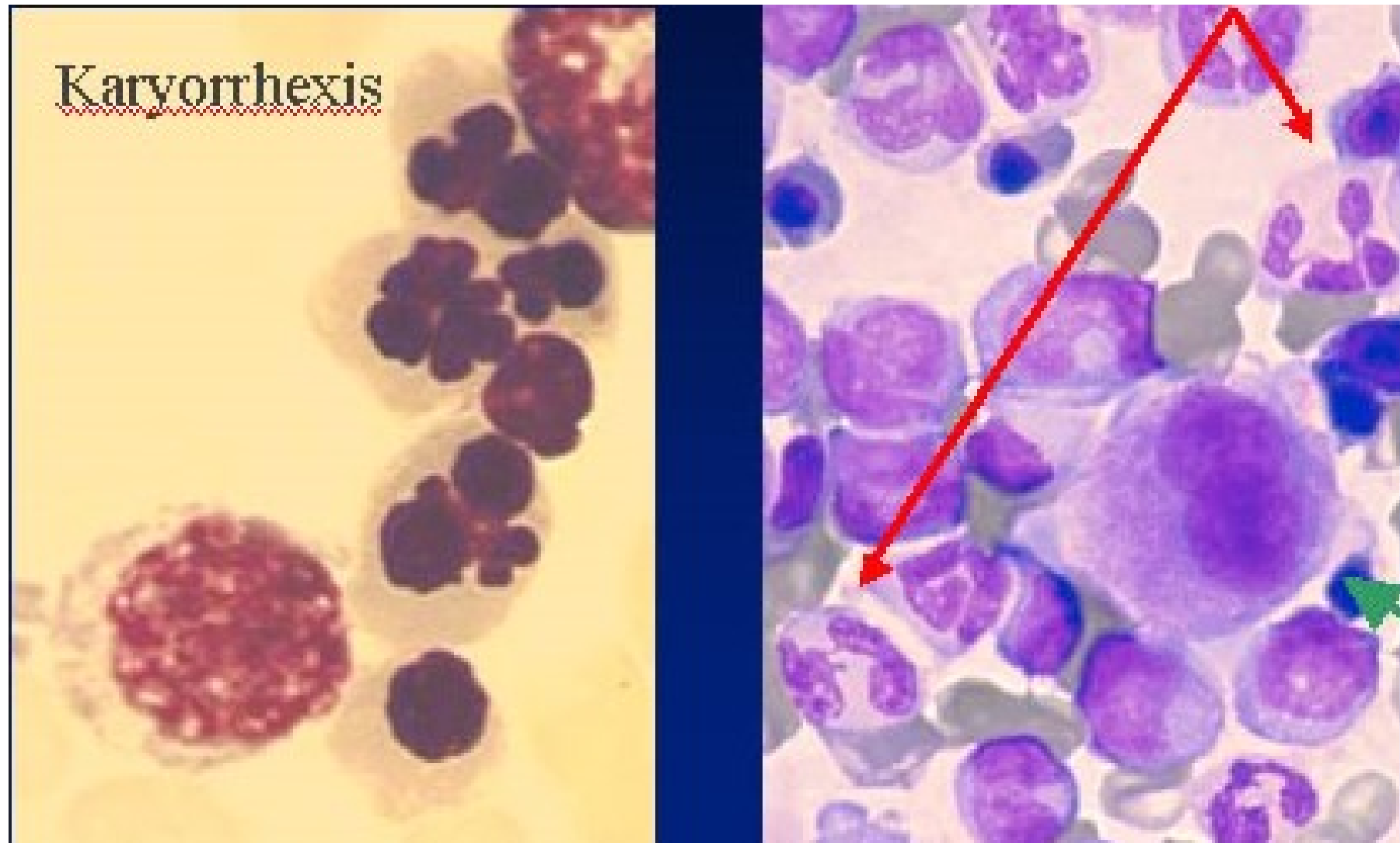
- ❖ Ταχεία εξέλιξη της αρχικής βλάβης στο DNA με επιπρόσθετα γενετικά γεγονότα
- ❖ Η απόπτωση είναι ανεπαρκής και προέχει το στοιχείο της κυτταρικής αύξησης
- ❖ Πλήρης αναστολή ωρίμανσης και διαφοροποίησης
- ❖ Κατάργηση / εξασθένιση της ανοσολογικής αντίδρασης εναντίον του κλώνου
- ❖ Σταδιακή αύξηση βλαστικού πληθυσμού

Μορφολογικές αλλοιώσεις περιφερικού αίματος

- ✓ Ελλιπής κοκκίωση - λόβωση ουδετεροφίλων (Pelger-Huet), κύτταρα ακαθόριστης σειράς
- ✓ Μακροκυττάρωση, στοματοκυττάρωση δίμορφος πληθυσμός
- ✓ Μεγάλα αιμοπετάλια πλημμελής κοκκίωση
- ✓ **Παράδοξο φαινόμενο:** κυτταροβριθής μυελός με περιφερική κυτταροπενία



ΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΜΥΕΛΟ



Πότε ο ιατρός θα πρέπει να υποπτευθεί μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

- ➔ Σε ασθενείς >65 ετών με ορθόχρωμη / μακροκυτταρική αναιμία που επιμένει
- ➔ Σε ασθενείς με μακροκυτταρική αναιμία, με ή χωρίς λευκοπενία και θρομβοπενία που επιμένουν και δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλη νόσο
- ➔ Σε ασθενείς οποιασδήποτε ηλικίας που εμφανίζουν επίμονη δι- ή παγκυτταροπενία, απουσία άλλης γνωστής αιτίας
- ➔ Σε ασθενείς με προηγούμενη χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία για οποιοδήποτε νόσημα νεοπλασματικό ή μή
- ➔ Σε ασθενείς με επαγγελματική επαφή/έκθεση με μυελοτοξικούς παράγοντες (λουστραδόροι, επιπλοποιόι, βενζινοπώλες, πιτόροι, μηχανικοί αυτοκινήτων, αγρότες κλπ)
- ➔ Σε ασθενείς που ανευρίσκονται μορφολογικές αλλοιώσεις στα κύτταρα του περιφερικού τους αίματος

Διαφορική διάγνωση αναιμίας

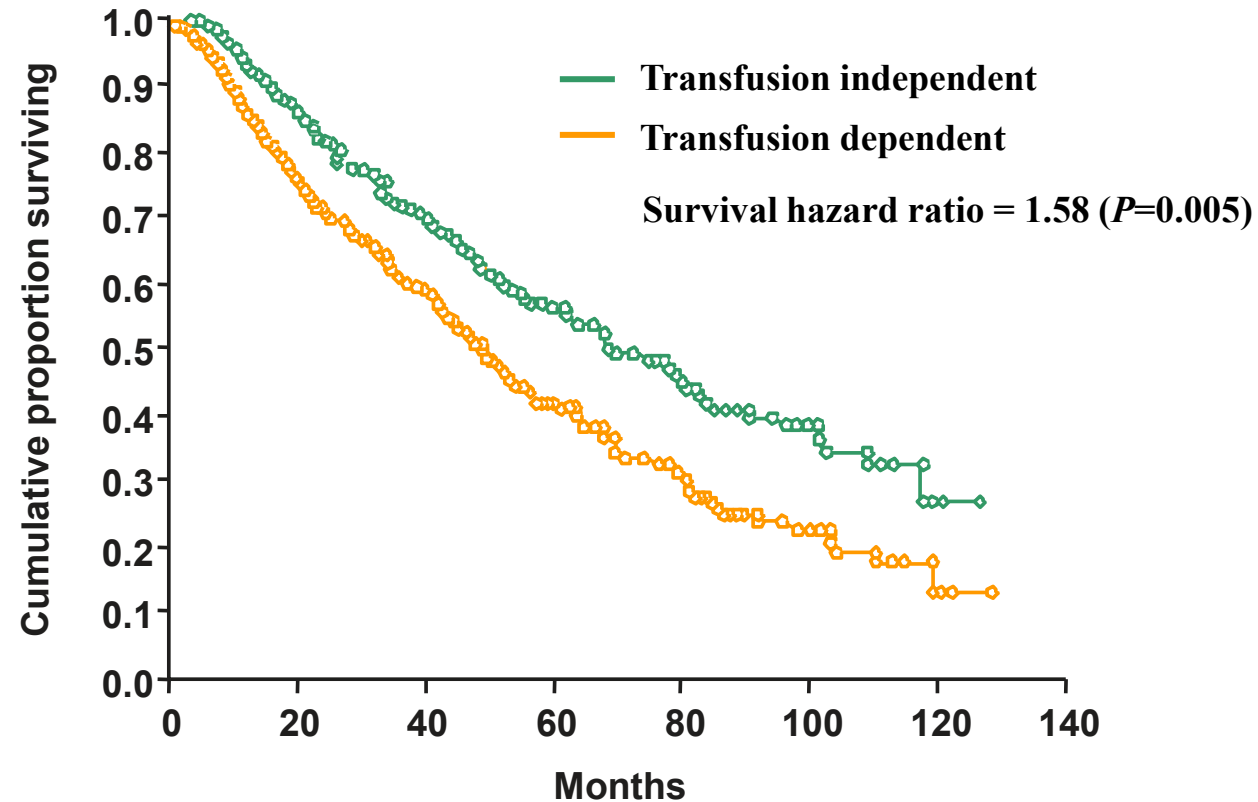
- ◆ Μεγαλοβλαστική αναιμία από έλλειψη βιτ. B12 ή φυλλικού
- ◆ Αναιμία χρόνιας νόσου
- ◆ Δηλητηρίαση με βαρέα μέταλλα (π.χ. μολυβδίαση)
- ◆ Φαρμακευτική μυελική καταστολή
- ◆ Ιογενείς ή χρόνιες λοιμώξεις (HBV, HCV, Parvo-B19, CMV, HIV)
- ◆ Κίρρωση ήπατος
- ◆ Κοκκιωματώδεις νόσοι (φυματίωση, σαρκοείδωση, βρουκέλλωση)
- ◆ Υπερσπληνισμός
- ◆ Απλαστική αναιμία
- ◆ Παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία
- ◆ Συγγενή σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας
- ◆ Μυελοϊνωση (πρωτοπαθής ή οξεία)

Διαφορική διάγνωση λευκοπενίας - θρομβοπενίας

- ⇒ Ιδιοπαθής κυτταροπενία απροσδιόριστης σημασίας (ICUS)
- ⇒ Χρόνια ιδιοπαθής ουδετεροπενία
- ⇒ Ανοσολογικού τύπου θρομβοπενία χρονίου τύπου
- ⇒ Σύνδρομο Evans
- ⇒ Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- ⇒ Άλλα νοσήματα του συνδετικού ιστού
- ⇒ Χρόνια ενεργός ηπατίτις και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα
- ⇒ Νόσος Gaucher και άλλες θησαυρισμώσεις
- ⇒ Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο
- ⇒ Οποιοσδήποτε συμπαγής όγκος => Ψευδο-ΜΔΣ
- ⇒ Ψευδοθρομβοπενία, θρομβοπάθειες



Η εξάρτηση από μεταγγίσεις επηρεάζει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών με ΜΔΣ



Η αυξημένη θνησιμότητα που σχετίζεται με την εξάρτηση από μεταγγίσεις πιθανότατα οφείλεται στην επιδείνωση της μη αποδοτικής αιμοποίησης και τον αυξημένο κίνδυνο εκτροπής σε λευχαιμία