شبكة المعلومات الجامعية

بسم اللّه الرحمن الرحيم

Ain Shams University Information Network

جامعة عين شمس

شبكة المعلومات الجامعية

@ ASUNET

HOSSAM MAGHRABY

شبكة المعلومات الجامعية

شبكة المعلومات الجامعية

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

HOSSAM MAGHRABY

شبكة المعلومات الجامعية

جامعة عين شمس

التوثيق الإلكتروني والميكروفيلم

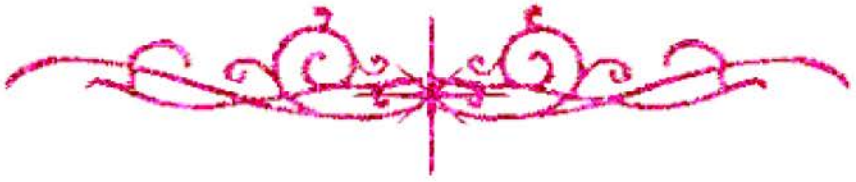
قسم

نقسم بالله العظيم أن المادة التي تم توثيقها وتسجيلها

علي هذه الأقراص المدمجة قد أعدت دون أية تغيرات

يجب أن

تحفظ هذه الأقراص المدمجة بعيدا عن الغبار



HOSSAM MAGHRABY

شبكة المعلومات الجامعية

بعض الوثائق الأصلية تالفة

HOSSAM MAGHRABY

شبكة المعلومات الجامعية

بالرسالة صفحات

لم ترد بالأصل

HOSSAM MAGHRABY

MDR1 Gene Expression in Acute Leukemia

Thesis
Submitted in Partial Fulfillment of the M.Sc. Degree

In
Clinical and Chemical Pathology

By
Manal Assem Abdel Sattar
M.B., B.Ch. (Cairo University)

Supervisors

Professor Doctor
Taghrid Mohamed Gaafar
Professor of Clinical Pathology
Faculty of Medicine , Cairo University

Doctor
Dina Ahmad Yassin
Assistant professor of Clinical Pathology
National Cancer Institute
Cairo University

Faculty of Medicine
Cairo University
2002

جامعة القاهرة / كلية الطب
القسر العيني

محضر

أجتماع لجنة الحكم على الرسالة المقدمة من
الطبيب / منال صاحب السيد طاهر
توطئة للحصول على درجة الماجستير / ~~الدكتوراة~~
في البايولوجيا الإكلينيكية والكيميائية

تحت عنوان : باللغة الانجليزية : MDR1 gene expression in acute leukemia

: باللغة العربية : ظهور الجين المقاوم للأدوية المتعددة في سرطان الدم الحاد

بناء على موافقة الجامعة بتاريخ ٨/٨/٢٠٠٢ تم تشكيل لجنة الفحص والمناقشة للرسالة المذكورة أعلاه على النحو التالي :-

١) أ.د. نجيب عبد الحفيظ أستاذ المقاولات الطب جامعة القاهرة عن المشرفين
٢) أ.د. أمينة عبد القادر جوهر " " "
٣) أ.د. منال عبد الله مصطفى " " " ممتحن داخلي
(معهد الأورام) ممتحن خارجي

بعد فحص الرسالة بواسطة كل عضو منفردا وكتابة تقارير منفردة لكل منهم إنعقدت اللجنة مجتمعة في يوم السبت بتاريخ ٢٤/٨/٢٠٠٢ بقسم الكيمياء الحيوية مدرج ( ) بكلية الطب - جامعة القاهرة وذلك لمناقشة الطالب في جلسة علنية في موضوع الرسالة والنتائج التي توصل إليها وكذلك الأسس العلمية التي قام عليها البحث .

قرار اللجنة : قررت اللجنة قبول الرسالة والسماح للطبيبة بدخول الامتحان .

توقيعات أعضاء اللجنة :-

المشرف الممتحن	الممتحن الداخلي	الممتحن الخارجي
.....	.....	د. كريم جبران

(عصام)

Acknowledgment

Before all and above all ... Thanks to ***ALLAH*** *for every thing, and to my* ***Parents****.*

I would like to express my deep gratitude and appreciation to ***Prof. Dr. Taghrid Gaafar,*** *Professor of microbiology and Immunology, Faculty of Medicine Cairo University, for her valuable guidance, instructive supervision and sincere encouragement.*

I am greatly thankful to ***Dr. Dina Yassin*** *Assistant Professor of microbiology, and Immunology, NCI. Cairo University for her kind help through the whole work and her valuable advice.*

My deepest gratitude to ***Proff. Dr Azza Kamel*** *for her precious pieces of advice through all the study.*

Many thanks to ***Dr. Nelly*** *and* ***Dr. Salah Fahmy*** *for their precious statistical analysis, and many thanks to* ***Dr. Magdah Fahmy.***

I would like to thank ***Dr. Heba Abd El Razik*** *for her sincere help in revising and ending the study.*

Many thanks to Prof. ***Dr Nayera Hamdi, Dr. Nahla El Sharkawy, Prof. Dr. Heba Shaker, Dr Ghada Mossallam, Dr. Heba Mossa and Dr. Khaled Shaaban,*** *the stuff member of the Bone marrow transplantation unit. They were all supportive and encouraging. Finally, I would like to thank all the staff members of the Microbiology and Immunology Department, NCI, Cairo University for their excellent support and cooperation.*

Abstract

Therapeutic resistance has been associated with rapid drug efflux mediated by the multidrug resistance gene (MDR1; encoding P-glycoprotein). Detection of MDR1 expression by monoclonal antibody (JSB1) in 94 acute leukemia patients by using immunocytochemistry. The results were correlated with different clinical risk indicator and heamatological data, as well as remission rate. MDR1 was not found to be linked to any of the prognostic features in Precursor B-ALL cases; no correlation with absolute total leucocytic count, heamoglobin concentration, bone marrow blast percent, clinical presentation, or sex. Many author proved that MDR1 increase in 2^{nd} and 3^{rd} relapse of B- ALL but not in 1^{st} relapse. On the contrary, MDR1 expression was significantly higher in relapsed T-ALL than newly diagnosed ($p=0.02$). There was significant association with MDR1 expression and generalized lymphadenopathy ($p=0.01$), and male patients ($p=0.01$). In this study MDR1 in AML is significantly higher in relapse than in new ($p=0.01$) cases. It is associated with bad prognostic features such as, splenomegally ($p=0.05$), unfavorable age group ($p=0.01$), and male ($p=0.02$) while, average correlation was encountered with total leucocytic count. Complete remission in both ALL and AML group was not found related to MDR1. Only in ALL the new MDR1+ group in relation to the relapsed MDR1+ were ($p=0.02$).

Key words; MDR1, ALL, AML.

CONTENTS

Introduction and aim of work	1
Review of Literature	
Acute leukemia	3
ALL	4
AML	7
Classification	9
Cytogenetics	17
Recent classification of acute leukemia	19
Prognostic features	21
Drug resistance	24
Resistance to multiple drugs	31
Classical MDR1	32
Atypical MDR1	44
MRP	44
GST	47
MDR3	49
LRP	50
MDR1 methods of detection	53

Clonogenic assay 54

Immunocytochemistry 55

Flow cytometry 56

Molecular technique 61

MDR1 modulation 63

Modulating drugs 67

Killing MDR1 cells 75

Exploiting MDR1 cells 76

MDR1 in acute leukemia 77

MDR1 in AML 77

MDR1 in ALL 82

Materials and methods 86

Results 94

Discussion 109

Summary 121

References 123

Appendix

Arabic summary