— 179 —

CML에서 Gleevec 치료이후 Interphase/Metaphase FISH를 이용한 Ph[1] chromosome 의 정량적 평가

이화여자대학교 내과학 교실[1], 소아과학 교실[2], 임상병리학 교실[3]
이경은*[1], 임식아[1], 유은선[2], 안지영[1], 이선미[1], 허정원[3], 이순남[1], 정화순[3], 성주명[1]

배경 : BCR-ABL tyrosine kinase 의 deregulated activity가 CML에서의 병인이기에 BCR-ABL tyrosine kinase 의 작용을 억제하는 것이 치료의 target이 되었다. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor인 STI571(Gleevec)은 만성기 혹은 급성기 CML 환자에서 cytogenetic remission을 유도할 수 있으나, Ph[1] chromosome이 얼마나 빠르게 환원되는가에 대한 연구는 미진하다. Metaphase(M) 및 Interphase(I)-FISH는 상당히 신속하며 편리한 분자유전학적 검사 방법으로, 아직도 정량법이 잘 정립되어있지 않은 PCR에 비하여 각각의 세포를 추적하기에 Ph[1] chromosome에 대한 정량이 우수하다. 본 연구는 Gleevec 투여 이후 동일한 환자에서 순차적인 Ph[1] chromosome 의 kinetics를 연구하였다. **방법** : 2001년 5월부터 이대여자대학병원에서 만성골수성백혈병 환자 중 Gleevec을 투여받은 15명의 환자를 대상으로하였다. 대상환자의 중앙연령은 37세이며(24-68세), 만성기 6예, 가속기 2예, 급성기 7예였고, 사용한 Gleevec 의 용량은 200-600mg/day 이었다. Gleevec을 복용한 이후의 중앙추적관찰기간은 37일(7-85일)이다. 치료 시작시기, 14일 후, 28일 후, 56일 후에 골수검사를 시행하였으며 metaphase FISH를 주로 이용하였고, metaphase가 관찰되지 않은 경우에 있어서 interphase FISH를 사용하였다. **결과** : 대상환자의 치료 시작시기의 평균 호중구는 3700/㎕, 평균 혈소판은 324k/㎕ 이고, 14일 후에는 3000/㎕, 222k/㎕ 이었으며, 28일 후에는 1800/㎕, 79k/㎕였다. FISH를 이용하여 Gleevec 의 치료효과를 추적관찰할 수 있는 6예 중에서 급성기 4예, 만성기, 가속기 각각 1예 였으며 모두 혈액학적 관해를 이루었다. 급성기 4예의 치료 시작시점에서의 평균 90%(51-100%)의 Ph[1] chromosome 양성율은 28일 후에는 27%로 감소되었으며 급성기 1예의 경우는 56일 후에 cytogenetic remission(Ph[1] chromosome 0%)에 도달하였다. 가속기의 경우 처음 100%의 Ph[1] chromosome 양성율은 14일 후 56%, 28일 후 14%로 변화되었으며, 만성기에서는 처음 100%의 Ph[1] chromosome 양성율이 28일 후에는 84%로 변화되었다. 부작용에는 grade III 혈소판감소증 4예, grade III-IV의 호중구감소증 3예였으며 발열을 동반하지는 않았고, 피부발적 2예, grade II 근육통 1예등이 발생하였다. **결론** : BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor인 Gleevec 은 비교적 tolerable 한 경구용 치료제로서 CML 환자에서 대부분 혈액학적 관해가 형성되었으며 추적관찰기간동안 완전 염색체적 관해 1예를 포함하여 평균 60%의 염색체적 반응을 보였다. 한편 M/I-FISH 는 Gleevec 투여 이후 Ph[1] chromosome 추적관찰시 정량적 평가에 우수하였으며 향후 약물내성이 발생한 경우라할지라도 Ph[1] chromosome 의 추적관찰에 유용하다.

— 180 —

Arsenic trioxide induces apoptosis by caspase-3 activation in human leukemia HL-60 cells

원광대학교 의과대학 내과학교실[1], 미생물학교실[2]
최경숙[1*], 이상재[1], 염주진[1], 박찬희[2], 박래길[2], 정병학[1]

Background : Arsenic trioxide (As_2O_3) was recently demonstrated to be an effective inducer of apoptosis in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia (APL) and in patients with APL in whom all-*trans*-retinoic acid and conventional chemotherapy has failed. While the mechanism of the induction of apoptosis in tumor cells by As_2O_3 is not well understood.

Objective : To clarify the mechanism of induction of apoptosis in tumor cells by As_2O_3, we examined the effects of As_2O_3 on the activities of caspase cascade in human leukemia HL-60 cells.

Results : HL-60 cells treated with 0, 0.1, 0.5, 1 and 10 μM for 48 h. There showed dose-dependent cell death by MTT assay. DNA extracted from HL-60 cells was fragmented when the cells were treated with As_2O_3 at concentrations of 0.1, 0.5 and 1 μM for 48 h. The cleavage of the caspase substrate, PARP, was examined by Western blot analysis. After exposure to As_2O_3 for 48 hr, the 89 kDa fragment of PARP was detected.

Conclusion : We have demonstrated that As_2O_3 induces apoptosis in HL-60 cells by activating caspase-3 and cleavage of PARP leading ultimately to DNA framentation. Further study is needed to indentify upstream of caspase-3 associated with apoptosis by As_2O_3.