Predikce odpovědi pacientů s chronickou myeloidní leukémií na léčbu tyrozin-kinázovými inhibitory: in vitro analýza vybraných signálních molekul *BCR::ABL1* pozitivních leukemických buněk

Autor: Lacek M.

Školitel: Divoký V., doc*.* RNDr*.* Ph.D*.*, klinický konzultant Faber E., prof. MUDr. CSc.

Ústav Biologie, LF UP v Olomouci

**Úvod:** Chronická myeloidní leukémie (CML) je myeloproliferativní onemocnění charakterizované fúzním genem *BCR::ABL1*, který je zodpovědný za myeloproliferativní fenotyp. V současné cílené léčbě jsou inhibice *BCR::ABL1* tytozinovékinázy (TK) specifickými inhibitory (TKI) úspěšně využívány v terapii CML.Pro hodnocení senzitivity a/nebo rezistence pacientských buněk na TKI se využíva monitorování fosforylace (p) dvou BCR::ABL1 TK aktivovaných signálních molekul, Crkl a SFK.

**Cíle:** 1.Zhodnotit senzitivitu leukemických buněk k TKI po jejich in vitro kultivaci s inhibitory, s využitím monitorování inhibice pCrkl a pSFK průtokovou cytometrií (PC); 2. Porovnat v in vitro testech účinnost klinicky používaných TKI imatinibu (IM) a dasatinibu (DAS) s novým experimentálním inhibitorem LGR-3922, vyvinutým na PřF UP.

**Metodika:** Byla analyzována BCR::ABL1 pozitivní linie K562 a 7 pacientů (6 pacientů s CML, 1 akutní leukémie). Buňky byly kultivovány s inhibitorem nebo bez něj. Po inkubaci byly buňky lyzovány a analyzovány western blotem (K562) a PC (K562, vzorky pacientů).

**Výsledky:** Detekce pCrkl a pSFK u K562 vykazovaly shodu western blotem a PC analýzou. U pacientských vzorků byla vyjádřena míra senzitivity nebo rezistence BCR::ABL1 k TKI mírou inhibice pCrkl. Míra inhibice pSFK byla měřena nezávisle; SFK aktivita je částečne nezávislá na BCR::ABL1. LGR-3922 je duální inhibitor BCR::ABL1 i SFK, stejně jako DAS. Vůči BCR::ABL1 vykazoval inhibici lepší než IM, ale horší než DAS. Vůči SFK vykazoval srovnatelnou inhibiční aktivitu s DAS.

**Závěr:** In vitro kultivace leukemických buněk v přítomnosti TKI a následná PC analýza může být aplikována jako prediktivní nástroj terapeutické odpovědi na TKI u pacientů s CML. LGR-3922 na buněčném modelu K562 uspěl jako inhibitor BCR::ABL1 a SFK kináz.

*Podpořeno grantem IGA\_LF\_2021\_004 a IGA\_LF\_2022\_003. Čj. Etické komise FNOL 39/18.*