

### Regulace adhezních interakcí v imunoterapii B-ALL

Adhezní molekuly, jako jsou například integriny a selektiny, jsou proteiny na povrchu buňky, které slouží k tomu, aby se buňka mohla přichytit k extracelulární matrici nebo kontaktovat jiné buňky. Jejich roli v interakcích buněk myeloidních leukémií s extracelulární matricí jsme studovali dříve [1,2], stejně jako jejich regulaci pomocí kináz rodiny Src [3].

Námi zkoumané imunoterapeutické přístupy jsou založeny na efektivní interakci cytotoxických T lymfocytů a nádorových buněk. To za ideálních podmínek vede k eliminaci leukemických buněk. Úspěšná interakce cytotoxického T lymfocytu s nádorovou buňkou a vznik imunologické synapse je přitom z velké části zprostředkována právě adhezními molekulami.

Jedním z imunoterapeutik používaných v léčbě B buněčné akutní lymfoblastické leukémie (B-ALL) je blinatumomab. Blinatumomab je bi-specifická protilátka sloužící k tomu, že fyzicky propojí molekulu CD19 na povrchu maligní B buňky s molekulou CD3 na povrchu cytotoxického T lymfocytu. Tím blinatumomab usnadní efektivní eliminaci nádorových buněk pomocí pacientova vlastního imunitního systému, jeho vlastních cytotoxických T lymfocytů.

Stále více studií naznačuje, že relapsy onemocnění B-ALL po terapii blinatumomabem jsou častěji než obvykle lokalizovány v extramedulárních tkáních. To může naznačovat, že terapie blinatumomabem nějakým způsobem mění adhezní vlastnosti nádorových buněk, které jsou pak následně schopny zachycení ve tkáních, ve kterých se běžně nevyskytují, a tvoří tam další nádorová ložiska.

Blinatumomab může podle naší hypotézy měnit adhezní vlastnosti nádorových buněk dvojným způsobem — buď přímou interakcí s CD19, nebo tím, že zapříčiní vznik imunologické synapse, která nebude mít cytotoxický účinek. Obojí může teoreticky vést ke změně regulace adhezivitu maligních buněk tím, že se změní expresní profil adhezních molekul (a buňka má pak schopnost interakce s jinými tkáněmi), nebo tím, že se změní regulace molekul stávajících.

Terapie blinatumomabem je přitom v poslední době stále častěji kombinována s tyrozinkinázovými inhibitory, které jsou původně indikovány k léčbě chronické myeloidní leukémie. Kombinace tyrozinkinázových inhibitorů — především dasatinibu a ponatinibu — s blinatumomabem, případně CAR-T buňkami, dosahuje v klinických studiích vynikajících výsledků.

Jedním z hlavních cílů tyrozinkinázových inhibitorů jsou zmíněné kinázy rodiny Src. Některé z těchto kináz přitom hrají významnou roli v regulaci adhezních procesů hematopoietických buněk [3]. Kinázy rodiny Src tak představují společného jmenovatele v regulaci adhezních drah leukemických buněk a zároveň jsou významným terapeutickým cílem při imunologické léčbě leukémií.

—

[1] Obr, A.; Röselová, P.; Grebeňová, D.; Kuželová, K. Real-Time Analysis of Imatinib- and Dasatinib-Induced Effects on Chronic Myelogenous Leukemia Cell Interaction with Fibronectin. PLoS One **2014**, *9*, e107367.

[2] Kuželová, K.; Obr, A.; Marková, J.; Gašová, Z. Integrin Expression and Adhesivity to Fibronectin in Primary Acute Myeloid Leukemia Cells: Impact of NPM1 and FLT3 Mutations. *Eur. J. Haematol.* **2020**, *105*, 578-587.

[3] Röselová, P.; Obr, A.; Holoubek, A.; Grebeňová, D.; Kuželová, K. Adhesion Structures in Leukemia Cells and their Regulation by Src Family Kinases. *Cell. Adh Migr.* **2018**, *12*, 286-298.