

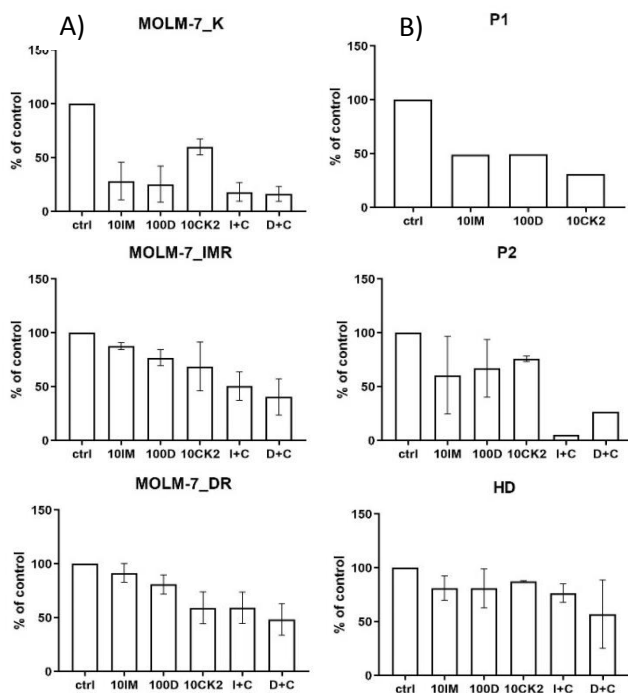
Studium rezistence k léčbě u chronické myeloidní leukémie – nové ukazatele a možné cíle léčby

Chronická myeloidní leukémie (CML) je charakteristická přítomností fúzního genu *bcr-abl*, který je tvořen translokací chromozomů 9 a 22. Cílená léčba proti produktu tohoto genu, konstitučně aktivní kináze BCR-ABL, se ukázala jako velmi účinná, nicméně zhruba třetina pacientů vykazuje buď rezistenci vůči léčbě anebo její netoleranci. BCR-ABL aktivuje bezpočet drah, které ovlivňují progresi onemocnění a rezistenci k léčbě. Je zjevné, že navzdory klíčové roli BCR-ABL se CML postupně stává heterogenní nemocí, a proto je potřeba hledat pomocné ukazatele, které by mohly napomoci odhalit rezistenci s dostatečným předstihem a možné terapeutické cíle.

V naší laboratoři jsme se v rámci studia rezistence zaměřili na 1) hledání parametrů, které by včas odhalily rezistenci k léčbě, a 2) vytipování možných léčebných cílů.

Jako možný včasný ukazatel rezistence se ukázala například hladina transkriptu WT1 (Gen Wilmsova tumoru) a některých jeho sestřihových variant [1] nebo hladina proteinu HSP90 [2]. Dalším možným pomocným testem pro odhalení rezistence je sledování citlivosti samotných leukemických buněk pacientů *ex vivo*. V naší studii provedené na 51 pacientech souhlasila sensitivita k terapii testovaná *ex vivo* v 90 % případů s odpovědí na léčbu *in vivo* v následujících 12 měsících. Zjistili jsme, že tento test lze použít prakticky v jakémkoli stádiu onemocnění [3].

V rámci hledání možného zásahového cíle léčby jsme na základě analýzy proteinových čipů u pacientů neodpovídajících na imatinib a dasatinib vytipovali jako potenciální cíl léčby kasein kinázu 2 (CK2). Naše data jsou v souladu s publikovaným faktem, že CK2 je zapojena do rezistence k imatinibu. Studium na buněčných modelech rezistentních k imatinibu a dasatinibu potvrdilo zapojení CK2 kinázy do mechanismů působících v rezistenci nejen k imatinibu, ale také k dasatinibu. Inhibitor CK2 kinázy CX-4945 (Silmitasertib) snižoval proliferaci leukemických buněk a zvyšoval podíl frakce mrtvých buněk (obr. 1A). Potvrdily to také předběžné *ex vivo* testy u primárních buněk pacientů neodpovídajících na léčbu TKI (obr. 1B) [4].



Obr. 1 Vliv inhibitorů na proliferaci buněk

Grafy znázorňují míru proliferace/buněčné aktivity buněk po ošetření různými inhibitory. (IM – imatinib, D – dasatinib, CK2 – silmitasertib) a jejich kombinacemi.

A) buněčná linie CML - MOLM-7

(K-kontrolní, IMR/DR – rezistentní k imatinibu/dasatinibu)

B) primární buňky pacientů rezistentních k léčbě TKI - P1/P2, zdravých dárců - HD

Publikace:

[1] Lopotová T, Polák J, Schwarz J, Klamová H, Moravcová J. Expression of four major WT1 splicing variants in acute and chronic myeloid leukemia patients analyzed by newly developed four real-time RT PCRs. *Blood Cells Mol Dis.* 2012 Jun 15;49(1):41-7.

[2] Žáčková M, Moučková D, Lopotová T, Ondráčková Z, Klamová H, Moravcová J. Hsp90 – a potential prognostic marker in CML. *Blood Cells Mol Dis.* 2013 Mar;50(3):184-9.

[3] Žáčková M, Macháčková-Lopotová T, Ondráčková Z, Kuželová K, Klamová H, Moravcová J. Simplifying procedure for prediction of resistance risk in CML patients – Test of sensitivity to TKI ex vivo. *Blood Cells Mol Dis.* 2016 May;58:67-75.

[4] Mitrovský, O.; Myslivcová, D.; Lopotová-Macháčková, T.; Klamová, H.; Žáčková, M. Protein casein kinase 2 is involved in chronic myeloid leukemia resistance to imatinib and also to dasatinib. *HemaSphere.* 2019, vol. 3, no. S1, s. 533-534. ISSN 2572-9241.