

Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.
Ústav klinické a experimentální hematologie
Molekulární genetiky v diagnostice a výzkumu chronické myeloidní leukémie

Chronická myeloidní leukémie dnes představuje onkologické onemocnění s vynikajícími výsledky léčby inhibitory tyrozinových kináz (TKI), které potlačují aktivitu onkoproteinu Bcr-Abl. Pacienti s CML se v současné době dožívají srovnatelného věku jako běžná populace lidí. K tomuto úspěchu léčby CML přispívá pravidelné monitorování hladin transkriptů onkogenu BCR-ABL1 v průběhu léčby TKI. Toto pravidelné monitorování umožňuje včas rozpoznat selhávání léčby, jehož příčiny je zapotřebí včas zjistit.

Významným mechanismem rezistence CML buněk vůči TKI jsou mutace v kinázové (KD) doméně BCR-ABL1. Vyšetřování mutačního stavu KD BCR-ABL1, který zapříčiňuje rezistenci vůči TKI u zhruba 20 % pacientů se znaky neúčinnosti léčby, přispívá k časné změně léčby aplikováním účinných TKI druhé, případně třetí generace, a to i díky znalosti typu mutace. Díky revoluční technologii sekvenování nové generace je možné v průběhu léčby včas odhalit rozvoj mutací a sledovat klonální vývoj mutovaných CML buněk, což zpřesňuje a zefektivňuje léčbu, která je díky tomu značně individualizovaná (Machova Polakova K et al. J Cancer Res Clin Oncol. 2015).

Dalším důležitým parametrem pro úspěšnou léčbu je biologická dostupnost TKI. V naší práci jsme u CML pacientů s vysokou adherencí k léčbě TKI zjistili slibné farmakogenetické markery přenašečů imatinibu (SLC22A4 a SLC22A5) přes plazmatickou membránu do nitra buněk (Jaruskova M et al. J Exp Clin Cancer Res 2017), které mají potenciál již v době diagnózy určit, s jakou pravděpodobností bude u pacientů léčba imatinibem (nejrozšířenější preparát v 1. linii léčby) účinná či selže. Individuální dispozice leukemických buněk přijímat imatinib souvisí s rozvojem rezistence v případě subletálních vnitrobuněčných koncentrací a může být spjatá i s rozvojem mutací v KD BCR-ABL1.

Velkou překážku k úplnému vyléčení CML představují samotné leukemické kmenové buňky, především spící formy. Cílení CML kmenových buněk je v současnosti v popředí světového výzkumu, jelikož sólová terapie TKI není kurativní. V naší práci jsme u CML buněk zjistili aberantní mechanismus tlumení exprese microRNA miR-150, která je významnou molekulou regulující vyzrání myeloidní a lymfoidní řady v průběhu hematopoézy. Aktivita Bcr-Abl navozuje overexpresi onkogenního transkripčního faktoru MYC, který se váže do regulačních oblastí exprese genu MIR150, což se projevuje abnormálně nízkými hladinami miR-150 v CML kmenových a progenitorových buňkách (Srutova K et al. Haematologica 2018). V průběhu myeloidního vyzrání tak nedochází k potřebnému tlumení transkripčního faktoru MYB, jehož exprese je v průběhu normální hematopoézy regulována miR-150, a dochází k potlačení vyzrání buněk myeloidní řady, které je výrazně zhoršeno u rezistentních buněk a nefunkční v blastickém zvratu CML.

Během habilitační přednášky krátce představím naše dosud zatím nepublikovaná data poukazující na význam transkripčního faktoru MYC u CML v širším kontextu zahrnujícím náchylnost CML buněk k mutagenезi a regulaci exprese výše zmíněných přenašečů imatinibu v souvislosti s farmakogentypem. Studium komplexního propojení mechanismů rezistence vůči léčbě TKI spojených s molekulou MYC může vést k nalezení terapeutického zásahu MYC, který by v kombinaci s TKI vedl k eradikaci CML kmenových/progenitorových buněk.

Citace zmíněných 3 nejvýznamnějších publikací:

- Machova Polakova K. et al. Next-generation deep sequencing improves detection of BCR-ABL1 kinase domain mutations emerging under tyrosine kinase inhibitor treatment of chronic myeloid leukemia patients in chronic phase. J Cancer Res Clin Oncol. 2015 May;141(5):887-99.
- Jaruskova M, Curik N, Hercog R, Polivkova V, Motlova E, Benes V, Klamova H, Pecherkova P, Belohlavkova P, Vrbacky F, Machova Polakova K. Genotypes of SLC22A4 and SLC22A5 regulatory loci are predictive of the response of chronic myeloid leukemia patients to imatinib treatment. J Exp Clin Cancer Res. 2017; 18;36(1):55.
- Srutova K, Curik N, Burda P, Savvulidi F, Silvestri G, Trotta R, Klamova H, Pecherkova P, Sovova Z, Koblihovala J, Stopka T, Perrotti D, Machova Polakova K. BCR-ABL1 mediated miR-150 downregulation through MYC contributed to myeloid differentiation block and drug resistance in chronic myeloid leukemia. Haematologica. 2018;103:2016-2025