

Małgorzata Lasota, Walentyna Balwierz. **Midostaurin - przełom w terapii ostrej białaczki szpikowej zaadoptowanej do czynników ryzyka?**. Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Instytut Pediatrii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków. Opiekun pracy: Walentyna Balwierz.

STRESZCZENIE

Mimo stałego postępu w chemioterapii ostrych białaczek, nadal często występują nawroty choroby zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Występujące w ostrej białaczce szpikowej (AML) zmiany genów kodujących kinazy tyrozynowe i białka szlaków sygnałowych z nimi związanych prowadzą do pobudzenia proliferacji. Mutacje aktywujące w obrębie genu c-KIT i FLT-3 mogą być ważnym czynnikiem sprawczym onkogenezy w AML. Dlatego receptor ten może być właściwym celem terapeutycznym, a inhibitory kinaz tyrozynowych zastosowane u pacjentów z AML mogą przyczynić się do poprawy wyleczalności.

Celem pracy było zbadanie występowania oraz znaczenia ekspresji i mutacji receptora c-KIT (CD117) w AML u dzieci i ocena in vitro wpływu inhibitora kinaz tyrozynowych – midostaurinu na komórki białaczkowe. Poszczególne linie komórkowe dobrano tak, aby reprezentowały różne podtypy AML oraz charakterystyczne u chorych na AML translokacje genetyczne.

Rezultaty przeprowadzonych doświadczeń wykazały ekspresję receptora c-KIT na wszystkich badanych liniach komórkowych. W obrębie eksonu 17 wykryto mutację punktową w kodonie N822 w linii Kasumi-1. Ponadto wykazano także, że midostaurin hamuje proliferację wszystkich badanych linii komórkowych AML, w sposób zależny od stężenia i czasu inkubacji. Barwienie różnicowe i analiza FACS pokazały, że badany inhibitor indukuje także apoptozę w komórkach AML. Rezultaty przeprowadzonych badań wykazały również obniżenie stopnia ufosforylowania receptora c-KIT oraz kinaz Akt i Erk1/2 pod wpływem badanego związku.

Ze względu na udział kinaz tyrozynowych w procesach transformacji nowotworowej wydaje się być pożądanym poszukiwanie nowych, specyficznych inhibitorów tych enzymów o znaczeniu klinicznym, a także dalsze badanie budowy i funkcji enzymów odpowiedzialnych za fosforylację białek.