



# V. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ

27-29 NİSAN 2018 – MALATYA

## PONATİNİB VE VS-5584 TERAPÖTİK AJANLARININ K562 HÜCRE HATTINA SİTOTOKSİK ETKİLERİ

**Yazarlar** : Öğrenci Çağla Kayabaşı<sup>1</sup> - Öğrenci Besra Özmen Yelken<sup>1</sup> - Araştırma Görevlisi Aycan Aşık<sup>1</sup> - Yrd.Doç.Dr. Tuğçe Balcı Okcanoğlu<sup>2</sup> Öğrenci Fatma Söğütlü<sup>1</sup> - Öğrenci Röya Gasılmı<sup>1</sup> - Öğrenci Eda Tayfur<sup>1</sup> - Dr. Sunde Yılmaz Süslüer<sup>1</sup> - Doç.Dr. Çiğir Biray Avcı<sup>1</sup>- Prof.Dr. Cumhuriyet Gündüz<sup>1</sup>

**Kurum** : <sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İZMİR <sup>2</sup>Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Lefkoşa, KKTC

### GİRİŞ - AMAÇ

Philadelphia kromozomu (Ph), karşılıklı olarak (9; 22) translokasyonun bir sonucudur ve Kronik miyeloid lösemi (KML) vakalarının %90'ından fazlasında görülmektedir. Lösemi fenotipinin şekillendirilmesinden sorumlu olan füzyon proteini BCR-ABL, bu olgularda yüksek düzeyde ifade edilir. Ponatinib, hem yabancıl tip hem de T315I mutant ABL1 otofosforilasyonunu inhibe eden ATP bağlanma bölgesinde kompetitif inhibisyon gerçekleştiren, çok-hedefli bir kinaz inhibitörüdür. VS-5584, Verastem tarafından tasarlanan ve tercihen kanser kök hücrelerini hedef alan yeni, seçici bir PI3K-mTOR dual inhibitörüdür. VS-5584, mTOR ve tüm PI3K sınıf I izoformlarını yüksek ve eşit potansi ile hedeflemektedir.

Bu çalışmada, VS-5584 ve Ponatinib kombinasyonlarının Ph + KML K562 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

### METOD

K562 hücre hattında Ponatinib ve VS-5584'ün IC50 ve IC75 değerleri, WST-8 analizi ile zaman ve doza bağımlı bir şekilde belirlendi. IC50 değerleri ile ilgili olarak; Ponatinib ve VS-5584, 1:1000, 1:500, 1:250 sabit oranlarındaki kombinasyonları, 24, 48 ve 72 saat boyunca artan dozlarla K562 hücre hattına uygulandı. WST-8 analizinden sonra, doz-etki eğrileri, Chou-Talalay medyan etkisi grafikleri, fraksiyonel etki-kombinasyon indeks çizimleri ve konservatif izobologram grafikleri CalcuSyn izobologram analizi ile analiz edildi. ED50 ve ED75 konsantrasyonları sinerjistik, antagonistik veya aditif olarak tanımlanmış ve doz azaltma indeksleri (DRI) ve kombinasyon indeksleri (CI) belirlendi.

### BULGULAR

Ponatinib'in IC50 dozları 24, 48 ve 72 saat için sırasıyla 25,5 nM, 2,18 nM, 0,73 nM ve IC75 dozları; 262,3 nM, 6,7 nM, 1,79 nM olarak hesaplandı. VS-5584'ün IC50 dozları 24, 48 ve 72 saat için sırasıyla, 1,36 µM, 0,5 µM, 0,27 µM; VS-5584'ün IC75 dozları, 33,89 µM, 2,7 µM, 1,11 µM olarak hesaplandı. Kombinasyonlarının (1:500) 24 saat için EC50'de CI değeri 0,43 (sinerji), Ponatinib'in DRI değeri 24,3,



# V. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ

27-29 NİSAN 2018 – MALATYA

VS-5584' ün DRI değeri 2,6 olarak ve EC75'de CI değeri 0,21 (güçlü sinerji), Ponatinib DRI değeri 23,2; VS-5584'ün DRI değeri 6 olarak saptandı. Kombinasyonlarının (1:500) 48 saat için EC50'de CI değeri 0,88 (zayıf sinerji), Ponatinib DRI değeri 3,6, VS-5584 DRI değeri 1,7 ve EC75'de CI değeri 0,7 (sinerji), Ponatinib DRI değeri 3,2, VS-5584 DRI değeri 2,6 olarak saptandı. Kombinasyonlarının (1:500) 72 saat için EC50'de CI değeri 1,2 (zayıf antogonizm), Ponatinib DRI değeri 2, VS-5584 DRI değeri 1,5 ve EC75'de CI değeri 0,87 (zayıf sinerji), Ponatinib DRI değeri 2, VS-5584 DRI değeri ise 1,5 olarak saptandı.

## SONUC

Ponatinib ile VS-5584 sinerjizmi, daha düşük doz ponatinib ile daha yüksek anti-proliferatif etki elde edilmesini sağlamıştır. Bu sonuçlar ışığında VS-5584' ün, ponatinibin ciddi yan etkilerini azaltacak bir kombinasyon terapisi olabileceğini düşünmekteyiz.

---

## ANAHTAR KELİMELELER

Ponatinib, PI3K/Akt/mTOR yolağı, VS-5584, sitotoksosite, kronik miyeloid lösemi