



V. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ

27-29 NİSAN 2018 – MALATYA

PONATİNİB VE VS-5584 TERAPÖTİK AJANLARININ KRONİK MYELOİD LÖSEMİDE KASPAZ-3 AKTİVASYONU ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Yazarlar : Öğrenci Çağla Kayabaşı ¹ - Öğrenci Besra Özmen Yelken ¹ - Araştırma Görevlisi Aycan Aşık¹ - Yrd.Doç.Dr Tuğçe Balcı Okcanoğlu ² - Öğrenci Fatma Söğütlü ¹ - Öğrenci Röya Gasımlı ¹ - Öğrenci Eda Tayfur ¹ - Dr. Sunde Yılmaz Süslüer ¹ Doç Dr. Çığır Biray Avcı ¹- Prof.Dr.Cumhur Gündüz ¹

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

GİRİŞ - AMAÇ

Philadelphia kromozomu (Ph) (9;22) translokasyonun bir sonucudur ve kronik miyeloid lösemi (KML) vakalarının % 90' indan fazlasında görülmektedir. Yüksek düzeyde ifade edilen BCR-ABL füzyon proteini lösemik fenotipin şekillenmesinden sorumludur. Lösemi kök hücreleri (LSC'ler), hematolojik maligniteleri başlatan, normal kök hücrelerin karakteristik özelliklerine sahip olan kanser hücreleridir. İlaçlar, LSC'leri etkili bir şekilde hedefleyemez çünkü hücre döngüsü arrestinde kalırlar ve kendi hayatta kalma mekanizmalarına sahiptirler. Ayrıca mutasyonlar ve epigenetik yeniden düzenlenme, LSC'lerde hızla meydana gelir ve ilaç direncine neden olur. Üçüncü kuşak tirozin kinaz inhibitörü olan Ponatinib, özellikle T315I mutant BCR-ABL dahil olmak üzere tüm BCR-ABL proteinlerinin otofosforilasyonunu ATP-yarışmalı olarak inhibe etmektedir. VS-5584, Verastem tarafından tasarlanan ve tercihen kanser kök hücrelerini hedef alan yeni, seçici bir PI3K-mTOR çift inhibitördür. VS-5584, mTOR ve tüm PI3K sınıf I izoformlarını yüksek ve eşit potansi ile hedeflemektedir. Amaç: VS-5584 ve/veya Ponatinib uygulanan K562 ve LSC (Celprogen) hücre hatlarında, apoptozdan sorumlu kaspaz-3 protein aktivasyonundaki değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

METOD

K562 ve LSC üzerinde Ponatinib, VS-5584 ve iki ajanın sabit oranlarındaki kombinasyonlarının sitotoksik etkileri WST-8 ile analiz edildi. Kombinasyon indeksleri, CalcuSyn izoblogram analizi ile değerlendirildi. Ponatinib ve VS-5584' ün IC50 ve IC75 dozlarına ve kombinasyonlarının ED50 ve ED75 dozlarına maruz bırakılan K562 ve LSC hücrelerinde meydana gelen apoptotik etkiler flow sitometride aktif kaspaz-3 ölçümü ile değerlendirildi.

BULGULAR

Ponatinib'in 72. saat IC50 değeri K562 ve LSC için sırasıyla; 0,73 nM ve 0,73 µM; IC75 değeri 1,79 nM ve 1,28 µM; VS-5584' ün IC50 değeri 0,27 µM ve 0,62 µM, IC75 değeri 1,11 µM ve 6 µM olarak belirlendi.



V. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ

27-29 NİSAN 2018 – MALATYA

ED75 kombinasyon dozlarının, ED50 kombinasyon dozlarından daha sinerjik olduğu saptandı. K562 kontrol grubunda %1,2 oranında apoptotik hücreler gözlenirken; Ponatinib'in IC50 ve IC75 dozları uygulaması sonrasında apoptotik hücre oranının %1,6 ve %49,8' e yükseldiği belirlendi. VS-5584' ün IC50 ve IC75 dozlarının uygulanmasıyla %0,8 ve 1,7; ED50 ve ED75 kombinasyon dozlarının uygulanmasıyla %0,9 ve 9,9 oranında apoptotik hücre saptandı. LSC kontrol grubunda %0,9 oranında apoptotik hücreler gözlenirken; Ponatinib' in IC50 ve IC75 dozları uygulaması ile %20,3 ve %50,9; VS - 5584' ün IC50 ve IC75 dozları uygulanması ile %2,6 ve %5,3; ED50 ve ED75 kombinasyon dozları uygulaması ile %4,1 ve %8 oranlarında apoptotik hücre saptandı.

SONUC

Bu çalışmada Ponatinib'in tek başına yüksek düzeyde apoptozise neden olduğunu gösterilmiştir. Ancak, ponatinib ve VS-5584 kombinasyonu, hem K562 KML hem de lösemi kök hücrelerinde daha düşük dozlarda Ponatinib ile dahi yüksek seviyeli apoptozu indükleyebilir.

ANAHTAR KELİMELER

Protinib, PI3K/Akt/mTOR yolu, VS-5584, kaspaz-3, sitotoksitesite