

Abstrakt

Chronická myeloidná leukémia (CML) je zhubná choroba, charakterizovaná myeloproliferačnou klonálnou expanziou hematopoietickej kmeňovej bunky. Má priamu kauzálnu súvislosť so vznikom takzvaného Philadelphského chromozómu a následnou produkciou jeho špecifického chimérneho produktu, proteínu BCR-ABL. Oblasť spoja BCR-ABL je unikátnou sekvenciou, čo z neho robí tumor špecifický antigén. V súčasnosti dominuje liečbe CML imatinib mesylát, ktorý je veľmi dobre tolerovaný a oproti iným terapeutikám výrazne predlžuje život. Bohužiaľ nie je schopný CML úplne vyliečiť. Jediným potenciálne liečebným prístupom je v súčasnosti transplantácia kostnej drene, ktorá je však spojená s relatívne vysokou úmrtnosťou, navyše je prístupná iba menšine pacientov. Za týchto okolností je pochopiteľná potreba vývoja relatívne bezpečnej liečby, ktorá by bola prístupná všetkým pacientom. Takou to liečbou by mohla byť imunoterapia. Na našom pracovisku sme vyvinuli a na myšom modeli testovali niekoľko typov DNA vakcín založených na sekvencii fúzneho génu. Išlo o vakcíny nesúce sekvencie, kódujúce buď celý proteín BCR-ABL, alebo 25 aminokyselinovú oblasť spoja BCR-ABL pripojenú k rozličným produktom adjuvantných génov, ďalej o vakcíny nesúce sekvencie, kódujúce jednotlivé úseky BCR-ABL, alebo o zmesi týchto vakcín. Zatiaľ čo plazmid nesúci sekvenciu, kódujúcu celý proteín BCR-ABL navodil imunitnú odpoveď, plazmidy nesúce fragmenty génu *bcr-abl*, kódujúce 25 aminokyselinový úsek pripojený k adjuvantným génom (HSP70, CP, L2CP a GUS), ako aj plazmidy nesúce sekvencie, kódujúce fragmenty BCR-ABL zlyhali pri navodzovaní imunitnej odpovede. Niektoré z vakcín, založených na zmesiach plazmidov navodili významnú ochranu, iné nie. Na základe získaných výsledkov môžeme zhrnúť, že fúzna oblasť BCR-ABL nie je v nami použitom modelovom systéme schopná navodiť ochranu proti podaným nádorovým bunkám. Za navodenie ochrany proti nádorovým bunkám zodpovedá imunitná reakcia proti niekoľkým epitopom, ktoré sú lokalizované v oblasti ABL.