

Abstrakt

BCR/ABL je konstitutivně aktivní tyrozin kináza, jež je příčinou vzniku chronické myeloidní leukemie (CML), a přibližně 30% akutních lymfoblastických leukemií. S nedávným uvedením tyrozin kinázových inhibitorů (TKI), představovaných Imatinibem, Nilotinibem, Dasatinibem, Bosutinibem, se pacienti s Ph+ CML a ALL stali kandidáty pro tento typ terapie. Z dostupných TKI představuje Imatinib první linii léčby pro CML pacienty v chronické fázi, zatímco u Ph+ ALL pacientů jsou za účinnější volbu považovány TKI druhé generace (Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib)

Jelikož je léčba TKI prakticky celoživotní, může se u značné části pacientů objevit rezistence, jež je zapříčiněna různým typem mutací v BCR/ABL kinázové doméně. K dnešnímu dni je identifikováno přes devadesát mutací kinázové domény, ovlivňujících přes 50 AMK. Opakovaně se vyskytující mutace byly také testovány *in vitro* pro stanovení svých *in vivo* vlastností.

Naším cílem je vyvinout *in vitro* metodiku, která by umožňovala testování sensitivity nových BCR/ABL mutací, identifikovaných již na nízké hladině MRN, k nyní terapeuticky využívaným TKI. Pro tento záměr jsme využili technik místně cílené mutagenese, abychom *in vitro* vytvořili nové BCR/ABL varianty. Příprava a selekce stabilních klonů Ba/F3 buněk byla provedena transdukcí retrovirovými konstrukty, nesoucími transgen s jednotlivými variantami BCR/ABL. Tyto buněčné linie byly následně testovány na svou citlivost vůči TKI.

Včasná informace o charakteru mutace BCR/ABL kinázové domény a jejím biologickém významu může být pro kliniku nesmírně důležitou při rozhodování o úpravě či změně léčby. Doufáme, že úspěch našeho testování by mohl být dalším krokem, vedoucím k personalizované, pacientům přizpůsobené medicíně.