

Proje Yöneticisi: Prof.Dr. GÜRAY SAYDAM

Proje ID: 21829

Proje Kodu: TGA-2020-21829

Proje Başlığı: Asciminib (ABL001) ve Tivantinib (ARQ197)'in Lösemik ve Hematopoetik Kök Hücreler Üzerindeki Terapotik Etkisinin Araştırılması

Proje Türü: Genel Araştırma Projesi

Proje Özeti:

Kronik myeloid lösemi (KML); hematopietik kök hücrenin klonal bir miyeloproliferatif bozukluğu ve miyeloid hücrelerin farklılaşma kapasitesini kaybetmeksizin aşırı proliferasyonu ile karakterize, malin bir hastalıktır ve t (9; 22) resiprokal translokasyonu sonucunda oluşan BCR/ABL onkogeni ile karakterizedir. Bu onkogen sürekli tirozin kinaz aktivitesine neden olur ve KML lökomogenezinden sorumludur. KML tedavisinde BCR/ABL tirozin kinaz aktivitesini önleyici inhibitörler kullanılmaktadır. Lösemi tedavisi genellikle tamamen iyileştirici değildir bu durumun kendini yenileme kapasitesine ve çok sayıda farklılaşmış lösemi hücresi üretme yeteneğine sahip küçük bir tedaviye dirençli malin hücreler popülasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir.

KML tedavisinde, tirozin kinaz inhibitörü (TKI) direncinin üstesinden gelebilecek ve özellikle LKH'leri hedefleyebilecek yeni ajan/kombinasyon tedavilerinin tanımlanması gerekmektedir. BCR-ABL1 kinaz aktivitesine bağımlı ve bağımlı olmayan inhibitörlerin LKH'lerinin sağkalımı üzerinde etkili olabilecek sinyal yollarının modüle edilmesini tetikleyebileceği için; belirlenecek ajan ya da terapötik hedefler, onkojenik yolları bloke edecek BCR-ABL1 kinaza bağımlı ve bağımsız olarak değerlendirilmelidir.

Çalışmamızın terapötik hedeflerden biri BCR-ABL1 kinaz aktivitesine bağımlı olmayan HGF/c-MET sinyalizasyon ağıdır. Bu yolak, embriyogenik gelişim ve KH aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynar. Bu yolak üzerinde ki etkilerin incelenmesi için, şu anda karaciğer ve akciğer kanserleri için faz 3 klinik araştırma değerlendirmesi altında olan güçlü bir c-Met inhibitörü olan Tivantinib kullanılacaktır. Diğer terapötik hedef olan BCR-ABL bağımlı yolak için kullanılacak Asciminib (ABL001) ise, ABL1'in miristoil cebine bağlanır, aktif olmayan bir kinaz konformasyonunun oluşumunu indükler ve bu özelliğiyle ve spesifik bir BCR-ABL inhibitörüdür.

Bu çalışmada, yeni allosterik inhibitör olarak tanımlanan ABL001 ve MET inhibitörü Tivantinib' in mono ve kombinasyon terapisinin hematopoetik kök hücreler ve hastalığın kökeni olarak kabul edilen lösemik kök hücreler üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.