

## Abstrakt:

Chronická myeloidní leukemie (CML) je díky cílené léčbě tyrozinkinázovými inhibitory (TKI) dobře léčitelným onemocněním, které u většiny pacientů není důvodem zkrácení délky života. Pacienti jsou ale zatíženi celoživotní nutností užívání léčby, která je v různé míře toxická. I to mohl být důvod pro zařazení nového cíle léčby do nejnovějších doporučení Evropské leukemické sítě (ELN) pro CML, udržení molekulární remise bez léčby (TFR). Aby pacientům mohla být léčba vysazena, je mimo jiné nutné, aby dosáhli dlouhodobé stabilní hluboké molekulární odpovědi (DMR). Přibližně 10-20 % pacientů je k léčbě TKI rezistentních a DMR nedosáhne. Jedním z důvodů rezistence na stále nejužívanější TKI imatinib (IM) je jeho nedostatečná biologická dostupnost v cílových buňkách, která je způsobena změnou exprese a aktivity membránových přenašečů z rodiny ATP Binding Cassette (ABC) a Solute Carrier (SLC).

Cílem práce bylo nalezení vhodného prognostického markeru dosažení optimální odpovědi na léčbu IM, který by byl dostupný v době diagnózy a pomohl k časnému vytipování pacientů vhodných ke změně terapie na TKI 2. generace a zlepšení jejich šance na dosažení DMR.

Pomocí NGS jsme skrinovali SNP promotorových oblastí 19 genů z rodin ABC a SLC a pomocí Fisherova testu pravděpodobnosti jsme identifikovali SNP související s odpovědí na léčbu. Ty byly analyzovány u 129 pacientů v souvislosti s kumulativním dosažením velké molekulární odpovědi (MMR) a pravděpodobnosti přežití bez události. Následně byly výsledky zkoumány na nezávislé kohortě 269 pacientů zařazených do studií ukončujících léčbu TKI a byla u nich analyzována pravděpodobnost TFR.

Byl identifikován SNP rs460089 (promotoru *SLC22A4*), který je spjat s odpovědí pacientů s CML léčených IM v první linii. Pacienti s genotypem rs460089-GC měli vyšší pravděpodobnost dosažení MMR ve 12. měsíci od zahájení léčby než pacienti s genotypem rs460089-GG ( $P = 0,0001$ ). Pacienti s genotypem rs460089-GC měli také vyšší pravděpodobnost přežití bez události než pacienti s genotypem rs460089-GG ( $P = 0,00022$ ). Dále jsme prokázali, že genotyp rs460089 ovlivňuje TFR u pacientů zařazených do studií vysazujících TKI. V kohortě celkem 176 pacientů zařazených do studie EURO-SKI jsme prokázali vyšší 6 měsíční pravděpodobnost přežití bez molekulárního relapsu u pacientů s genotypem rs460089-GC (73 %, 95 % CI: 60-82 %) ve srovnání s pacienty s rs460089-GG (51 %, 95 % CI: 41-61 %). Tento výsledek jsme potvrdili analýzou 93 pacientů z polské vysazující studie.

Domníváme se, že skrínink genotypu rs460089 umožní identifikovat pacienty, kteří s vysokou pravděpodobností nedosáhnou optimální odpovědi na léčbu IM, a mohl by tak pomoci při rozhodování o včasné změně terapie, případně o vhodnosti vysazení léčby při dosažení DMR.

Klíčová slova: chronická myeloidní leukemie, imatinib, rezistence, SLC transportéry, SNP, TFR