

## HOX gene expression predicts response to BCL-2 inhibition in acute myeloid leukemia

Mika Kontro<sup>1</sup>, Ashwini Kumar<sup>2</sup>, Muntasir Mamun Majumder<sup>2,4</sup>, Samuli Eldfors<sup>2</sup>, Alun Parsons<sup>2</sup>, Tea Pemovska<sup>2</sup>, Jani Saarela<sup>2</sup>, Bhagwan Yadav<sup>2</sup>, Disha Malani<sup>2</sup>, Yngvar Fløisand<sup>3</sup>, Martin Höglund<sup>4</sup>, Kari Remes<sup>5</sup>, Bjørn T. Gjertsen<sup>6,7</sup>, Olli Kallioniemi<sup>2</sup>, Krister Wennerberg<sup>2</sup>, Caroline A. Heckman<sup>2,7\*</sup>, Kimmo Porkka<sup>1\*</sup>

Leukemia, julkaistu verkossa 8.8.2016

## Uusi biomarkkeri ennustaa leukemialääkkeen vastetta

**Kroonisen** lymfaattisen leukemian hoidossa lupaavaksi lääkkeeksi osoittautunut BCL-2:n estäjä venetoklaksi estää syöpäsolujen kasvua myös akuutissa myelooisessa leukemiassa (AML). *HOX*-geenien ilmentyminen näyttää ennustavan venetoklaksin vastetta, minkä vuoksi sitä on mahdollista hyödyntää tulevissa kliinisissä tutkimuksissa biomarkkerina.

Vaikka AML:n ennuste on kohentunut viime vuosikymmenten aikana, parantaa solunsalpaajahoido vain alle 40 % sairastuneista. Uusista lääkeyhdistelmistä on toivottu apua hoitoennusteen parantamiseen, mutta keskeisenä ongelmana on ollut tunnistaa vastetta ennustavia biomarkkereita.

BCL-2 on normaalissa B-solun kehityksessä ja erilaistumisessa tärkeä ohjelmoituneelta solukuolemalla suojaava proteiini. BCL-2:n yli-ilmentymistä todetaan useiden hematologisten syöpien yhteydessä, ja sen on havaittu liittyvän heikkoon ennusteeseen. BCL-2:n estäjät, kuten venetoklaksi ja navitoklaksi, ovat uusi lääkeaineryhmä, joka herkistää syöpäsoluja ohjelmoituneelle solukuolemalle. BCL-2:n estäjillä on saavutettu lupaavia tuloksia lymfaattisten syöpien hoidossa, ja ne ovat herättäneet muitakin hematologisia syöpiä hoitavien kiinnostuksen. Navitoklaksin kliinistä käyttöä on kuitenkin rajoittanut hoitoon liittyvä trombosytopenia.

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kartoittaa BCL-2:n estäjien venetoklaksin ja navitoklaksin herkkyttä AML:n hoidossa sekä selvittää lääkkeiden herkkyttä ennustavia biomarkkereita. Tutkimuksessa hyödynnettiin AML:ään ja krooniseen lymfaattiseen leukemiaan sairastuneiden potilaiden ja terveiden verrokkien solunäytteitä. Biomarkkereiden löytämiseen käytettiin potilasnäytteiden eksomi- ja transkriptomisekvensointia, RQ-PCR:ää sekä *ex vivo* -lääkeseulatuksista.

BCL-2:n estäjien todettiin rajoittavan AML-solujen kasvua taudin eri vaiheissa. Vastikään diagnosoidun, uusiutuneen ja hoitoresistentin taudin hoidossa saavutettiin venetoklaksilla erittäin hyvä tai osittainen vaste hiukan alle 70 %:lla potilaista. Tutkimuksessa tunnistettiin useita uusia venetoklaksin herkkyttä ennustavia tekijöitä. Keskeinen löydös oli, että *HOXA*- ja *HOXB*-geenien ilmentyminen ennusti vastetta, kun taas vähäinen *HOX*-ilmentyminen ennusti resistenssiä. Lisäksi mutaatiot kromatiinia muuntelevissa geneeissä *WT1*, *IDH1* ja *IDH2* ennustivat herkkyttä.

Tulokset ovat merkittäviä, sillä uusien biomarkkereiden avulla hoitoa voidaan kohdentaa siitä eniten hyötyville. Tulosten perusteella *HOX*-geenien ilmentymistä voidaan tulevaisuudessa hyödyntää tunnistamaan venetoklaksille herkkiä AML-potilaita kliinisiin tutkimuksiin. ■

<sup>1</sup>Hematologian tutkimusyksikkö, Helsingin yliopisto ja HYKS Syöpäkeskus, hematologia; <sup>2</sup>Suomen molekyyliiläkäketieteen instituutti (FIMM), Helsingin yliopisto; <sup>3</sup>Oslo University Hospital – Rikshospitalet, Oslo, Norway; <sup>4</sup>Department of Hematology, Uppsala University Hospital, Sweden; <sup>5</sup>Kliininen hematologia, Tyks ja Turun yliopisto; <sup>6</sup>Department of Clinical Science, Hematology Section, University of Bergen, Norway; <sup>7</sup>Department of Internal Medicine, Hematology Section, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

\*Samanarvoinen osuus