

**In silico and preclinical drug screening identifies dasatinib as a targeted therapy for T-ALL**

Saara Laukkanen<sup>1</sup>, Toni Grönroos<sup>1</sup>, Petri Pölönen<sup>3</sup>, Heikki Kuusanmäki<sup>2</sup>, Juha Mehtonen<sup>3</sup>, Jacqueline Cloos<sup>5</sup>, Gert Ossenkoppele<sup>6</sup>, Bjørn Gjertsen<sup>7,8</sup>, Bruserud Øystein<sup>7,8</sup>, Caroline Heckman<sup>2</sup>, Merja Heinäniemi<sup>3</sup>, Mika Kontro<sup>4</sup>, Olli Lohi<sup>1</sup>

Blood Cancer J 2017;7:e604

## Dasatinibi täsmälääkkeeksi T-soluleukemiaan

**Laskennallisia menetelmiä**, potilasnäytteitä ja solumalleja hyödyntämällä havaittiin mahdollisuus tunnetun kinaasin estäjän dasatinibin hyödyntämiseen T-soluisen akuutin lymfaattisen leukemian (T-ALL) hoidossa. Tietokoneanalyysissä verrattiin 4 430 leukemianäytteen geenien ilmentymisprofileita tuhansien lääkeaineiden kohdeproteiineihin, minkä kautta dasatinibin potentiaali T-ALL:n hoidossa ilmeni.

Tulos perustuu erityisesti dasatinibin kohdeproteiinin LCK:n suureen ja muista näyteryhmistä poikkeavaan ilmentymiseen T-ALL:ssa. Jurkat-niminen T-ALL-solulinja osoittautui herkäksi dasatinibille, ja LCK:n hiljentäminen näissä soluissa aiheutti 14 % vähenemisen solujen jakaantumisessa. Sellaiset Jurkat-solut, joiden LCK-proteiini oli geneettisesti muokattu toimimattomaksi, puolestaan menettivät herkyyden dasatinibille. Lisäksi T-ALL-potilasnäytteistä 27 % (6/22) oli herkkiä dasatinibille jo lääkeaineepitoisuuksien ollessa pieniä.

T-ALL voidaan jakaa alaryhmiin tiettyjen geenien epänormaalin ilmentymisen perusteella. Tässä tutkimuksessa havaittiin, että dasatinibille herkistä potilasnäytteistä viisi kuudesta ilmensi voimakkaasti TAL1-transkriptiotekijää, jonka ilmentyminen määrittelee yleisimmän T-ALL-alytyyppin. Aineistoissa, jotka käsittivät yhteensä 4 430 leukemianäytettä, LCK puolestaan ilmentyi normaalia voimakkaammin TAL1-tapauksissa. LCK:n ilmentymisen ja dasatinibivasteen suora korrelaatiota ei kuitenkaan löydetty. Sen sijaan dasatinibivaste korreloi negatiivisesti deksametasoni- ja prednisolonivasteeseen.

Aikaisemmassa tutkimuksessa dasatinibin on osoitettu tehoavan *NUP214-ABL1*-fuusio-geenipositiivisiin potilaisiin. Toisessa tuoreessa julkaisussa dasatinibin pääasialliseksi kohdeproteiiniksi tunnistettiin toinen tyrosiinikinaasi (Src). Tässä tutkimuksessa kaikki dasatinibille herkät potilasnäytteet olivat fuusio-geeninegatiivisia ja Src-kinaasi ilmentyi vain hieman eikä poikennut normaaleista T-soluista.

Dasatinibia käytetään *BCR-ABL1*-fuusio-geenipositiivisten leukemioiden hoidossa, ja tulokset nostavat esiin mahdollisuuden käyttää dasatinibia myös T-ALL:n hoidossa. Jatkotutkimuksissa pyritään lääkkeen toimintamekanismin parempaan tuntemiseen ja toisaalta T-ALL:n hoidon kannalta optimaalisten lääkeryhdistelmien tunnistamiseen. ■

<sup>1</sup>Lasten Terveystieteiden Tutkimuskeskus, Tampereen yliopisto ja Tays; <sup>2</sup>Suomen molekyyli- ja lääketieteen instituutti (FIMM), Helsingin yliopisto; <sup>3</sup>Biolääketieteen yksikkö, Lääketieteen laitos, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio; <sup>4</sup>Hematologinen tutkimusyksikkö, Helsingin yliopisto ja Hyks Syöpäkeskus, hematologian yksikkö; <sup>5</sup>Department of Pediatric Oncology/Hematology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; <sup>6</sup>Department of Hematology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; <sup>7</sup>Department of Clinical Science, Hematology Section, University of Bergen, Norway; <sup>8</sup>Department of Internal Medicine, Hematology Section, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway