

Abstrakt

Vznik rezistence na terapii je dlouhodobým problémem při léčbě nádorových onemocnění, zejména při léčbě myelodysplastického syndromu (MDS) a akutní myeloidní leukémie (AML), u nichž je hypomethylační lék 5-azacytidin (AZA) první volbou. Pro zvýšení terapeutické účinnosti se AZA často kombinuje s dalšími látkami, jako je pevonedistat (Pevo), inhibitor NEDDylace zaměřený na ubikvitin-proteazomový systém. Ačkoliv první výsledky ukázaly synergický účinek kombinace AZA a Pevo při léčbě MDS a AML, byla popsána duální rezistence, což podtrhuje důležitost pochopení mechanismů stojících za vznikem této rezistence.

Naše předchozí výsledky prokázaly zásadní roli redoxní homeostázy a antioxidačního systému reprezentovaného Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2) v rezistenci na AZA. Dráha Kelch-like ECH-associated protein 1 (KEAP1)-NRF2 je hlavním regulátorem antioxidační obrany v buňkách, která je klíčová pro udržení redoxní rovnováhy. Hyperaktivace NRF2 se však podílí na rezistenci k léčbě a progresi rakoviny. Předpokládali jsme, že NRF2 má zásadní význam v rezistenci na terapii MDS/AML, zejména v rezistenci na kombinovanou léčbu AZA a Pevo.

Pracovali jsme s buňkami citlivými a rezistentními na AZA a Pevo a sledovali jejich redoxní stav a aktivitu NRF2 pomocí průtokové cytometrie a imunodetekčních technik. Naše zjištění odhalila, že rozvoj rezistence k AZA a Pevo je spojen s redoxními změnami a přetrvávající aktivací NRF2. Naše výsledky paradoxně zdůrazňují důležitou roli NRF2 jak v mechanismu účinku AZA a Pevo, tak v rezistenci na tuto kombinovanou léčbu. Kromě toho jsme pomocí metody redoxní proteomiky založené na hmotnostní spektrometrii analyzovali specifické oxidační modifikace thiolů proteinů a zjistili jsme, že rezistence na Pevo je doprovázena významnými změnami redoxního stavu proteinů regulujících klíčové dráhy přežití.

Klíčová slova:

Akutní myeloidní leukémie (AML), myelodysplastický syndrom (MDS), Kelch-like ECH-associated protein 1 (KEAP1), Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2), Isocitrát dehydrogenáza 1 (IDH1) gen, Isocitrát dehydrogenáza 2 (IDH2) gen, mutace, redoxní homeostáza, antioxidační dráha, hmotnostní spektrometrie, proteomika, průtoková cytometrie