المستخلص

مرضى سرطان الدم النخاعي عادة مايستجيبوا للعلاج الكيميائي القياسي لكن ترتبط ايضا مع معدلات عاليه من الانتكاسة بعد العلاج. بناءا على ذلك يجب اختبار علاجات جديدة ذات سمية منخفضة و معدلات اعلى في الشفاء كالعلاج المستهدف. المسارات الخلوية كمسار ال(mTOR) و مسار ال(MAPK/ERK) في مرضى سرطان الدم النخاعي الحاد تكون في حاله نشاط او تصاب بخلل نتيجة لوجود الجينات الشاذة. مثبطات مسار ال(mTOR) و مسار ال( ) MAPK/ERK اظهرت نتائج واعدة على انواع مختلفة من الاورام الخبيثة. في الدراسة الحالية نحن نهدف الى اختبار تأثير مثبطات مسار(PI3K/mTOR)محددة وهي (PKI-402 and PP242) منفردة او في اتحادها مع مثبط مسار ال (MAPK/ERK)على خلايا سرطان الدم النخاعي الحاد. اختبار التكاثر الخلوي تم تطبيقه لتقيم تأثير الدواء وتحديد قيمة(IC50).تم استخدام طريقة الاتحاد الدوائي المتعددChou-Talalay لتحديد قيم مؤشر الاتحاد وقياس التفاعل بين اتحاد الدوائيين.تم استخدام التدفق الخلوي لقياس نسبة تحفيز موت الخلايا المبرمج ونسبة نمو وتكاثرها. اظهر كلا من PIK-402 وPP242 تأثير تعاوني عند اتحادها مع سيلومينيتب في خطوط خلايا السرطان من نوع HL60 وNB4.. قد لوحظ زيادة موت الخلايا المبرمج عند جمع كلا من PP242و PKI-402 مع السيليومينيتيب. مثبط مسار الmTOR بمفرده لم يستحث الخلايا نحو الموت المبرمج في خلايا سرطان الدم الحاد الاولية. الخلايا الاولية المستخلصة من المرضى اظهرت نتائج متفاوتة مع اتحاد مثبطات كلا من المسارين mTOR-MEK.

في الختام , اتحاد مثبطات كلا من المسارين mTOR-MEK يمثل نهج قد يحتمل ان تكون واعدة في علاج سرطان الدم النخاعي الحاد. مجموعة اكبر من العينات ضرورية لتقيم تأثير الاتحاد .الية تفاعل كلا المسارين بحاجة الى اثبات. امتدادا لهذه الدراسة على النماذج الحيوانية في مرحلة الاختبار قبل السريري سوف تكون ذات قيمة كبيرة.

Abstract

Acute myeloid leukaemia (AML) is a type cancer in which myeloid cells proliferate unstoppably and lose the ability to differentiate into functional cells. AML patients generally have a poor outcome with standard chemotherapy and are associated with high relapse rates. Therefore, new therapies with lower toxicities and higher cure rates, such as targeted therapy must be tested. Cellular signaling pathways such as the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway and the MAPK/ERK pathway are often hyper-activated or deregulated due to genetic abnormalities in AML. Inhibitors of mTOR and MAPK/ERK pathways show promising results in different types of malignancies. In the current study we aimed to combine PI3K/mTOR inhibitors (PKI-402 and PP242) with a MAPK/ERK pathway inhibitor (Selumetinib; SEL) on AML cell lines and patient samples. Cell proliferation assays were performed to assess the effect of the drug. The Chou-Talalay multi-drug combination method, was used to determine the combination index (CI) values which measure the interaction between two drug combinations. Drug treated cells were analyzed by flow cytometry to assay apoptosis and cell cycle proliferation. In our cell proliferation experiments PKI-402 and PP242 demonstrated synergistic effects when combined with SEL in HL60 and NB4. Increased apoptosis was observed when we combined PP242 or PKI-402 with SEL. The mTOR inhibitor alone did not induce apoptosis in primary cells. Primary patient samples showed varying results with the mTOR- MAPK/ERK inhibitor combinations.

In conclusion, the combination of mTOR and MAPK/ERK inhibitors represents a potentially promising approach in the treatment of AML. A larger number of primary

AML patient samples is needed to evaluate the effect of the combination. The mechanism under which these two pathways interact needs to be demonstrated. An extension of this study in preclinical animal models will be of great value.