

## الطفرات المرتبطة بمقاومة BCR-ABL TKI في مرضى سرطان الدم النخاعي المزمن

مرام عمار عبد المنعم امين

اسم المشرف  
د. هبه الخطابي  
بروف. عادل ابو زناده

### المستخلص

المقدمة: أدى العلاج عن طريق مثبطات التيروسين كيناز (TKI) إلى تحسين نتائج استجابة مريض سرطان الدم النخاعي المزمن في العقد الماضي، مع ذلك فهذا لا يعني ان جميع مرضى سرطان الدم النخاعي المزمن حصلوا على الاستجابة المثلى من علاج TKI. أثبتت دراسات مختلفة الارتباط بين مقاومة مريض سرطان الدم النخاعي المزمن لتيروسين كيناز والطفرات في نطاق BCR-ABL (kinase domain) (KD)، ومع ذلك فإن 20-40% من حالات المرضى المقاومين للعلاج بالتيروسين كيناز لا يمكن تفسيرها بوجود هذه الطفرات. نظراً لنقص الدراسات التي تبحث في مجال الطفرات الجينية لمريض سرطان الدم النخاعي المزمن المرتبطة بمقاومة التيروسين كيناز، في هذه الدراسة نهدف للتحقيق في الطفرات الجينية الكامنة وراء مقاومة سرطان الدم النخاعي المزمن BCR-ABL لتيروسين كيناز في مرضى المملكة العربية السعودية.

المواد والطرق: في هذه الدراسة، قمنا بتحليل ملف تعريف الحمض النووي الوراثة لـ 3 حالات سرطان الدم النخاعي المقاومة لـ TKI في 3 مراحل مختلفة من المرض (3 عينات في مرحلة التشخيص و3 عينات في مرحلة الشفاء و3 عينات في مرحلة الانتكاس). علاوة على ذلك، بالنسبة لعينات التحكم، قمنا بتحليل عينتين مختلفتين من عينات التحكم لمريض معالج ومشفى من سرطان الدم النخاعي (مرحلة التشخيص ومرحلة مغفرة) وعينتي تحكم سليمتين. تم تحليل جميع العينات باستخدام تقنيه تحليل الجيل التالي illumina trusight، تم تحليل من خلال برنامج VariantStudio TM 3,0 بعد فلترة المعلومات.

النتائج: أظهرت دراستنا أن ما يقرب من 11 جيناً وجد أنها مرتبطة بحالات مقاومة اللوكيميا، فقط جينان وجد أنهما مثيران للاهتمام IGF<sup>2</sup> وIGSF<sup>3</sup> تكونا في جميع الحالات واستمرا خلال المراحل الثلاث (التشخيص والشفاء والانتكاس). وظيفة جين IGSF<sup>3</sup> غير معروفة إلى حد كبير ولكنها قد تكون مرتبطة بحالات مقاومة TKI من خلال تحفيز NF-κB وتفعيل مسار التيروسين كيناز. IGF<sup>2</sup> يحفز انتشار وتفعيل مسار إشارات التيروسين كيناز من خلال الارتباط ب-IGFBP-1. كل من طفرات IGSF<sup>3</sup> وIGF<sup>2</sup> هي متغيرات جديدة لم يتم الإبلاغ عنها من قبل في حالات مقاومة التيروسين كيناز.

الخلاصة: على الرغم من صغر حجم هذه الدراسة، فهذه واحدة من أولى دراسات باستخدام تقنيه تحليل الجيل التالي التي تربط حالات مقاومة التايروزين كيناز بالطفرات ذات الصلة سريرياً وبالتالي تساعد في علاجات مستهدفة أكثر فعالية. توصي هذه الدراسة بمزيد من التحقق من الصحة الجينات والتحقيق على مجموعة أكبر لتحديد دور هذه الجينات في مقاومه العلاج.

# Mutations associated with BCR-ABL TKI resistance in CML patients

**Maram Ammar Abdulmoneem Amin**

**Advisor**

Dr. Heba A AL-Khatabi

Prof. Adel M. Abuzinadah

## **Abstract**

**Background:** Targeted therapy via tyrosine kinase inhibitors (TKI) has improved the management and the outcome of CML patients in the past decade, nevertheless not all CML patients experience an optimum TKI response. Moving on, various studies evidenced the association between CML TKI-resistance and mutations in the kinase domain (KD) of BCR-ABL, yet most of these studies cannot explain 20–40% of TKI-resistance cases. Due to the lack of studies investigating the deep genetic profiles of the CML patient associated with TKI-resistance, this study was aiming to investigate the genetic profile underlying BCR-ABL chronic myeloid leukemia TKI-resistance in Saudi Arabian patients.

**Materials and methods:** For this study, we analyzed genetic DNA profile of 3 CML TKI-resistance cases in 3 different stages of the disease, 3 samples at diagnostic stage, 3 samples at remission stage and 3 sample at relapse stage. Furthermore, for control samples, we analyzed 2 different control samples, 2 healthy control samples and a cured CML samples at 2 stages (diagnostic stage and remission stage). All the samples were analyzed using a next-generation sequencing platform (illumina trusight one expanded panel), annotated via software program VariantStudio™ 3.0 with an in-house filtration pipeline.

**Results:** Our study indicate that only 2 genes where found to be interesting, IGSF3 (NM\_001542.3:c.1169T>C) and IGF2 (NM\_001127598.1:c.671A>C) with unique missense variants that were consisted in all the cases and persisted during the three stages (diagnosis, remission and relapse). The function of IGSF3 gene is largely unknown but possibly associated to the TKI resistance cases through the NF- $\kappa$ B pathway. The IGF2 stimulates proliferation and activation of tyrosine kinase signaling pathway through binding to IGFBP-1. Both IGSF3 and IGF2 mutations are novel variants which was not reported before in accusation with CML TKI resistance cases.

**Conclusion:** Despite the small size of this study, this is one of the first NGS studies that associate CML TKI-resistance cases to clinically relevant mutations thus aiding for more effective targeted therapies. This study recommends further validation and investigation on a larger cohort to identify the pathogenicity of these abnormality.