

Ruksolitynib, inhibitor kinazy janusowej, jest uważany za skuteczny i stosunkowo bezpieczny lek z ogólnym wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie w populacji pediatrycznej równym od 45% do 100%, odpowiednio w ostrej i przewlekłej chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD). Jednakże 28–55% dzieci z GvHD nie reaguje na leczenie ruksolitynibem lub nie toleruje go. Skutkuje to niższą medianą przeżycia tych pacjentów. Toksyczność związana z leczeniem, w tym trombocytopenia, uszkodzenie wątroby i zakażenia, często wymagają zmniejszenia dawki ruksolitynibu lub odstawienia leku, co może ograniczyć skuteczność leczenia. U większości pacjentów, którzy przerwali stosowanie ruksolitynibu, objawy powróciły do stanu bliskiego wartościom wyjściowym. U pacjentów z trombocytopenią mediana przeżycia po zaprzestaniu leczenia wynosi mniej niż 1 rok. Czynniki leżące u podstaw nietolerancji i oporności na lek nie są w pełni poznane. Jednakże zmienna farmakokinetyka (PK) i farmakodynamika (PD) u dzieci mogą mieć wpływ na skuteczność leczenia.

Celem projektu jest analiza czynników ryzyka wystąpienia oporności i nietolerancji ruksolitynibu w populacji pediatrycznej i znalezienie odpowiedzi na następujące pytania badawcze:

- 1) Jakie czynniki mogą wpływać na PK ruksolitynibu i jego dwóch głównych metabolitów (M18 i M27) u dzieci:
  - A) Wybrane polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP) izoenzymów CYP3A4 i CYP2C9, transporterów leków (ABCB1, ABCG2) i białek zaangażowanych w szlak JAK/STAT
  - B) Interakcje z lekami będącymi induktorami, inhibitorami lub substratami CYP3A4, CYP2C9, ABCB1 and ABCG2?
- 2) Które parametry PD można wykorzystać do funkcjonalnej oceny odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem?
- 3) Jak zmiany wybranych cytokin (IL-8, 1B, IL-6, IL-10, TNF, IL-12p70, IL-12, IL-18, IL-17, IL-22, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ ) i fosforylowanych czynników STAT (STAT1, STAT3 i STAT5) na poziomie mRNA i białka w limfocytach krwi obwodowej mogą być związane z odpowiedzią na leczenie ruksolitynibem?
- 4) Czy możliwe jest opracowanie modelu PK/PD pozwalającego przewidzieć zależność między ekspozycją na lek i odpowiedzią farmakodynamiczną w kontekście toksyczności i skuteczności ruksolitynibu u dzieci?

Badaniem objęci zostaną pacjenci pediatryczni (n=50) leczeni ruksolitynibem w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Stężenia leku oraz jego aktywnych biologicznie metabolitów M18 i M27 w osoczu będą oznaczane zwalidowaną metodą LC-MS/MS, natomiast wybrane interleukiny i ekspresja fosforylowanych STAT1, STAT3 i STAT5 badane będą za pomocą cytometru przepływowego. Badania molekularne obejmą analizę polimorfizmów SNP oraz ekspresję genów kodujących enzymy metabolizujących lek (CYP3A4 i CYP2C9), transportery (ABCB1 i ABCG2) oraz białka szlaku sygnałowego JAK/STAT (JAK2, MPL, CALR).

Nasz projekt pozwoli na scharakteryzowanie czynników warunkujących zmienność farmakokinetyki i farmakodynamiki ruksolitynibu u dzieci, co pozwoli przewidzieć odpowiedź na leczenie i zidentyfikować ryzyko niepowodzenia terapii lub jej nietolerancji, zwłaszcza u młodszych dzieci, które charakteryzują się dużą zmiennością międzyosobniczą i niską korelacją stężeń leku z efektem jego działania. Innym aspektem projektu jest określenie profilu PK nie tylko dla ruksolitynibu, ale także jego aktywnych metabolitów M18 i M27. Proponowane badanie będzie wnikliwą analizą farmakogenetyczną obejmującą przyczyny zmienności PK i PD wpływającej na skuteczność leczenia. W wyniku projektu opracowany zostanie populacyjny model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny pozwalający na określenie istotnych klinicznie czynników odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem. Ponieważ obecnie nie opublikowano modelu popPK/PD dla ruksolitynibu w populacji pediatrycznej z nowotworami mieloproliferacyjnymi i GvHD, celem naszego projektu jest dostarczenie danych, które można wykorzystać do optymalizacji terapii ruksolitynibem w różnych warunkach klinicznych.