

تحديد متغير وراثي مرتبط بمقاومة علاج BCR / ABL في مرضى سرطان الدم النخاعي المزمن.

الخلفية: على مدى السنوات العشرين الماضية، أدى اكتشاف مثبطات التيروسين كيناز TKIs (BCR / ABL1) إلى تحسين كبير في تشخيص المرضى الذين يعانون من كروموسوم فيلادلفيا الإيجابي (+ Ph) في أي مرحلة من مراحل سرطان الدم النخاعي المزمن. أنها تؤدي إلى انخفاض سريع في خلايا اللوكيميا والأعراض. ومع ذلك، حتى وقت قريب، لا يزال المرضى يواجهون مقاومة العلاج ومشاكل التحكم في رد الفعل، ولا يوجد دليل موثوق به على طرق استعادة الاستجابة للعلاج ومنع تطور المرض. في الواقع، لم يتمكن الباحثون من علاج أو تفسير ٢٠-٤٠ في المئة من حالات CML مع مقاومة TKI. ومع ذلك، نظرا لأن تطوير هذه المقاومة لا يزال مصدر قلق كبير، فهناك حاجة إلى تدخلات علاجية وتقنيات اختبار جزيئي لتقديم نتائج أفضل للمرضى. في هذا السياق، تهدف هذه الدراسة إلى التحقيق في ارتباط طفرات IGSF3 بمقاومة العلاج لدى مرضى CML.

المواد والأساليب: تم جمع عينات من مرضى CML في ٣ مراحل (التشخيص، مغفرة، والانتكاس). تم إجراء تسلسل سانجر لIGSF3 على ٤٢ عينة تم جمعها من ١٦ مريض. تم جمع النتائج الجينية الخلوية والجزيئية، بالإضافة إلى المظاهر السريرية وخطة العلاج، من سجلات المرضى.

النتائج: أكدت الدراسة أنه تم اكتشاف طفرة في (IGSF3) في جميع المرضى المقاومين في جميع المراحل.

الاستنتاج: مقاومة TKI لديها مجموعة متنوعة من المسارات الجزيئية، بدءا من التغييرات في استهداف الدواء الجزيئي نفسه إلى العمليات التي تغير تركيز الدواء أو تعدل شبكة الإشارات من خلايا اللوكيميا. ويعد تحديد المؤشرات الحيوية للاستجابة للأدوية أمرا بالغ الأهمية لتحسين اختيار العلاج، وقد يشكل بعضها أهدافا جديدة للنهج العلاجية المستقبلية. يوصى بشدة بإجراء مزيد من الفحص على مجموعة أكبر والتحقق الوظيفي من IGSF3 كهدف لمقاومة الأدوية.

**الكلمات المفتاحية: سرطان الدم النخاعي المزمن، اضطراب التكاثر النخاعي، مثبط التيروسين كيناز، فحص الطفرات، مقاومة العلاج.**

اعداد الطالبة :

رزان الشريف

اشراف :

د. هبة الخطابي

## **Identification of a genetic variant associated with BCR/ABL treatment resistance in CML patients.**

**Background:** Over the last twenty years, the discovery of BCR/ABL1 TKIs has drastically improved the prognosis for patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) at any stage in chronic myeloid leukemia (CML). They are leading to a rapid decrease in leukemic cells and symptoms. However, until recently, patients still face treatment resistance and reaction control problems, and there is no reliable evidence for ways of restoring the response to treatment and preventing disease progression. Indeed, Researchers have not been able to treat or explain 20–40 percent of CML cases with TKI resistance. However, since the development of this resistance remains a significant concern, there is a need for therapeutic interventions and molecular testing techniques to deliver better patient outcomes.

In that context, this study aimed to investigate the association of IGSF3 mutations with treatment resistance in CML patients.

**Materials and methods:** Samples were collected from CML patients at 3 stages (diagnosis, remission, and relapse). Sanger sequencing for IGSF3 was performed on 42 samples collected from 16 patients. Cytogenetic and molecular results, in addition to clinical manifestation and treatment plan, were collected from patients' records.

**Results:** The study confirmed that mutation in (IGSF3) was detected in all resistant patients at all stages.

**Conclusion:** TKI resistance has a variety of molecular pathways, ranging from alterations in the molecular drug target itself to processes that alter drug concentration or modify the signaling network of leukemic cells. Identification of biomarkers of drug response is crucial for a better treatment selection, and some of them may constitute new targets for future therapeutic approaches. Further, screening on larger cohort and functional validation of IGSF3 as a drug resistance target is highly recommended.

**Key words:** chronic myeloid leukemia (CML), Myeloproliferative disorder, tyrosine kinas inhibitor, mutations screening, resistance treatment

**By Razan Abdullah Alshreef**

**Supervised By  
Dr. Heba A AL-Khatabi**