

TARČNO ZDRAVLJENJE KRONIČNE LIMFOCITNE LEVKEMIJE Z ANTAGONISTI ANTIAPOPTOTIČNIH PROTEINOV

ANTAGONISTS OF ANTIAPOPTOTIC PROTEINS IN THE TARGETED THERAPY OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

AVTORJI / AUTHORS:

asist. Damjan Avsec, mag. farm.¹

izr. prof. dr. Helena Podgornik, univ. dipl.
inž. kem. inž., spec. med. biok., spec. lab.
med. genetike^{1,2}

prof. dr. Irena Mlinarič-Raščan, mag. farm.¹

¹ Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za klinično biokemijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

² Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Klinični oddelek za hematologijo,
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: irena.mlinaric@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Kronična limfocitna levkemija je najpogostejša levkemija pri odraslih v Zahodnem svetu, za katero je značilno kopičenje monoklonskih limfocitov B v krvi, kostnem mozgu in limfatičnih organih. Desetletja je zdravljenje temeljilo na kemoterapiji in kemoimunoterapiji, ki so ju v zadnjem desetletju skoraj v celoti nadomestile majhne tarčne molekule. Te delujejo bodisi na receptorsko pot celic B bodisi na antiapoptotični protein Bcl-2. Apoptoza je ključen proces v homeostazi limfocitov B, pri čemer osrednjo vlogo igrajo antiapoptotični proteini iz družine Bcl-2. Ker je vzdrževanje malignih limfocitov B odvisno od antiapoptotičnih proteinov, predstavljajo njihovi antagonisti pomembne učinkovine v boju s kronično limfocitno levkemijo. V tem pregledu predstavljamo razvoj, pomen in prihodnost antagonistov antiapoptotičnih proteinov v tarčnem zdravljenju kronične limfocitne levkemije.

KLJUČNE BESEDE:

apoptoza, Bcl-2, kronična limfocitna levkemija, venetoklaks

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia is the most common leukemia among adults in the Western world, and is characterised by the progressive accumulation of monoclonal B lymphocytes in the blood, bone marrow and lymphatic organs. For decades, the treatment was based on chemotherapy and chemoimmunotherapy, which have been almost entirely replaced by the small targeted molecules over the past decade. These act on either the B cell receptor pathway or the antiapoptotic protein Bcl-2. Apoptosis is an important process for the homeostasis of B lymphocytes, with antiapoptotic proteins from the Bcl-2 family playing a central role. Because the maintenance of malignant B lymphocytes depends on antiapoptotic proteins, antagonists of these proteins represent important drugs in the fight against chronic lymphocytic leukemia. In this review, we present the development, significance and future of antagonists of antiapoptotic proteins in the targeted treatment of chronic lymphocytic leukemia.

KEY WORDS:

apoptosis, Bcl-2, chronic lymphocytic leukemia, venetoclax



1 UVOD

Kronična limfocitna levkemija (KLL) z več kot 100 na novo diagnosticiranih bolnikov letno predstavlja najpogostejšo levkemijo v Sloveniji (1). V Zahodnem svetu znaša incidenca bolezni 4–5 bolnikov na 100.000 prebivalcev letno in s starostjo močno narašča. Mediana starosti ob postavitvi diagnoze je 72 let. Ob predvidenih demografskih spremembah in staranju prebivalstva lahko pričakujemo porast števila bolnikov s KLL (2).

Za KLL je značilno kopičenje na videz zrelih, a funkcijsko nesposobnih CD5+/CD19+ monoklonskih limfocitov B v krvi, limfatičnih tkivih in kostnem mozgu. Bolezen večinoma odkrijemo naključno pri rutinskih pregledih krvi. Za postavitev diagnoze je potrebna prisotnost več kot $5 \times 10^9/L$ CD5+/CD19+ monoklonskih limfocitov B v venski krvi, ki vztraja najmanj tri zaporedne mesece (2, 3).

Zdravimo le bolnike z aktivno obliko bolezni (2). Na področju zdravljenja KLL je v zadnjem desetletju prišlo do korenitih sprememb. Dolga desetletja je zdravljenje temeljilo na kemoterapiji v obliki alkilirajočih sredstev (npr. ciklofosamid, bendamustin) in purinskih analogov (npr. fludarabin) ter kemoimunoterapiji, kjer so obstoječi kemoterapiji priključili monoklonsko protitelo proti CD20 rituksimab (2, 4, 5). Sheme zdravljenj so podrobneje predstavljene v članku Podgornik et al. (4). Žal so bile pri zdravljenju s kemoterapijo in kemoimunoterapijo določene omejitve, npr. potrebna je bila dobra fizična pripravljenost bolnika za začetek zdravljenja, bolniki pa so kljub temu imeli številne neželene učinke (5, 6). Poleg tega kemoterapija in kemoimunoterapija nista učinkoviti v primeru delecije oz. mutacije gena za tumorski zaviralec p53 (del/mut *TP53*) (2). Zaradi vsega naštetega ni presenetljivo, da so ju v zadnjem desetletju skoraj popolnoma nadomestile majhne tarčne molekule, ki ciljajo bodisi receptorsko pot celic B bodisi antiapoptotični protein Bcl-2 (B-celični limfom 2) (6). Tem učinkovinam je skupno to, da v celicah KLL delujejo citotoksično. Prvi v tej seriji so zaviralci Brutonove tirozin kinaze (ibrutinib, akalabrutinib) in fosfatidilinozitol 3-kinaze (idelalizib, duvelizib), ki preprečijo preživetvene signale preko B-celičnega receptorja (2, 6). Posledično sprožijo apoptozo celic KLL in njihovo odstranjevanje iz krvnega obtoka. Kljub izjemni klinični učinkovitosti zaviralci receptorske poti celic B pri nekaterih bolnikih niso učinkoviti ali pa jih le-ti ne prenašajo (7). V teh primerih lahko uporabimo antagonist antiapoptotičnega proteina Bcl-2 venetoklaks (7), ki neposredno proži apoptozo v celicah KLL. V tem pregledu predstavljamo

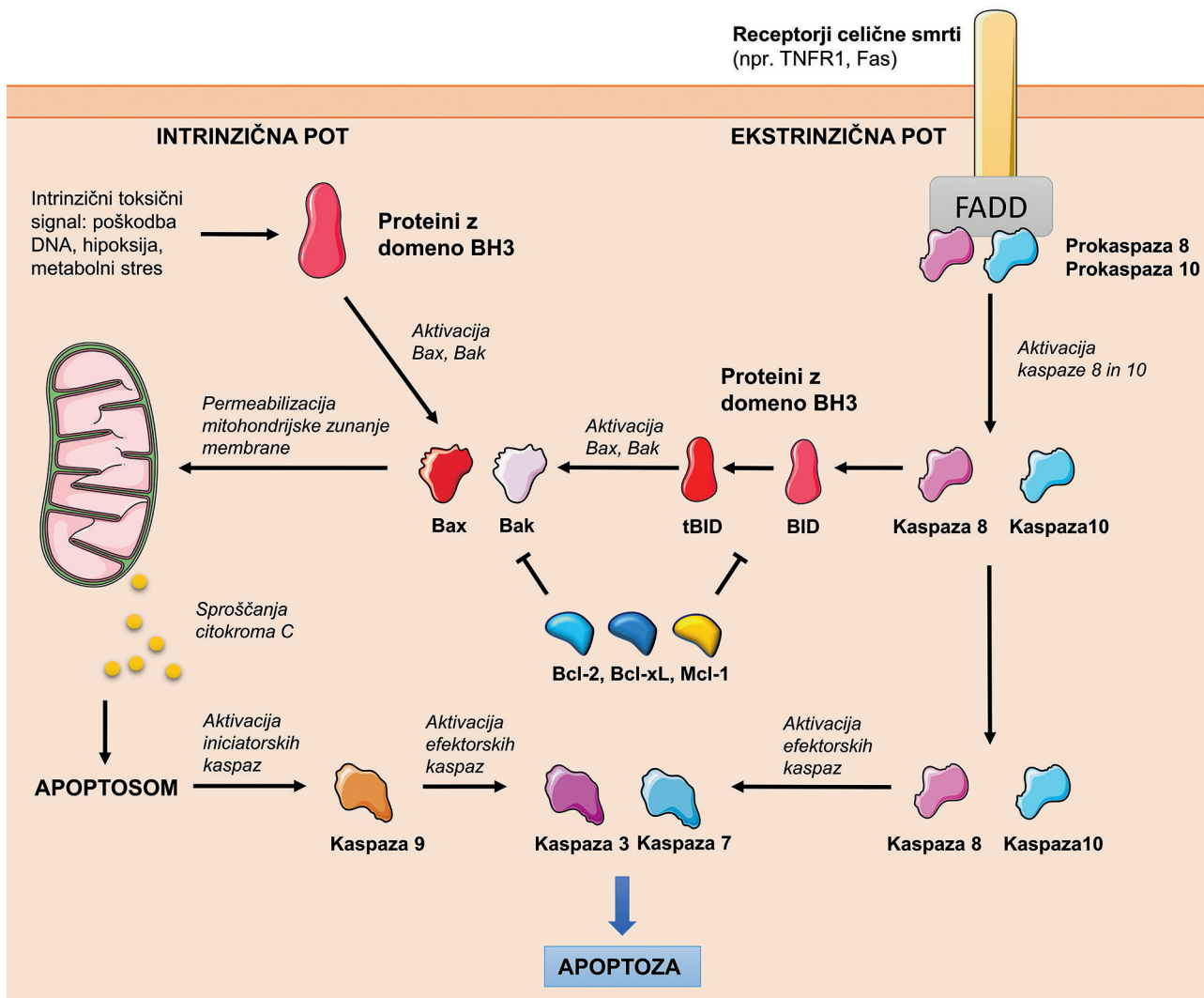
pomen apoptotične celične smrti v homeostazi limfocitov B ter trenutni klinični razvoj antagonistov antiapoptotičnih proteinov za zdravljenje KLL.

2 APOPTOTIČNA CELIČNA SMRT V LIMFOCITIH B

Apoptoza je vrsta programirane celične smrti, za katero so značilni krčenje citoplazme, kondenzacija kromatina, fragmentacija jedra in uvihanje plazmaleme, kar v končni fazi vodi do nastanka majhnih veziklov, znanih kot apoptotična telesa. Slednje preko fagocitne aktivnosti privzemajo okoliške celice, ki jih s pomočjo lizosomov dokončno razgradijo (8). Osrednjo vlogo v apoptozi imajo člani družine Bcl-2, ki jih na osnovi njihove funkcije delimo na antiapoptotične proteine (npr. Bcl-2, Bcl-xL in Mcl-1), proapoptotične proteine (npr. Bax, Bak) in aktivatorje (npr. BIM, BAD, BID, PUMA, NOXA) (9–11).

Apoptoza poteka po dveh poteh, **intrinzični** in **ekstrinzični** (slika 1). Intrinzična pot vključuje aktivnost BIM, ki sproži homooligomerizacijo proapoptotičnih članov družine Bcl-2, poimensko Bak in Bax, preko proteinske domene BH3. Vsidranje oligomerov v zunanjo membrano mitohondrijev povzroči permeabilizacijo in sproščanje citokroma c, kar vodi v sestavljanje in aktivacijo apoptosoma, končni rezultat tega je aktivacija efektorskih kaspaz (slika 1) (12). Po drugi strani pa ekstrinzična pot poteka mimo mitohondrijev in vključuje aktivacijo membranskih receptorjev celične smrti ter direktno aktivacijo efektorskih kaspaz (13). Obe poti imata ključno vlogo v homeostazi, kontroli protitelesnega odziva in toleranci limfocitov B. Tako je preko intrinzične poti uravnava preživetje limfocitov B s funkcionalnim B-celičnim receptorjem (BCR), ki so obenem nereaktivni proti lastnim antigenom, preko ekstrinzične poti, z membranskim receptorjem Fas, pa odstranjevanje avtoreaktivnih in nizkoafinitetnih klonov, ki nastanejo med somatsko hipermutacijo (14). Danes je dobro znano, da aktivacija BCR vodi v povečano aktivnost NFκB in s tem povečan prepis antiapoptotičnih članov družine Bcl-2, kot so Bcl-2, Bcl-xL in Mcl-1 (13). Po mehanizmu je antiapoptotična aktivnost slednjih posledica vezave in odstranjevanja proapoptotičnih članov družine Bcl-2 (Bax, Bak).

Natančno uravnavanje pro- in antiapoptotičnih signalov je ključno za homeostazo celic B-limfocitne vrste. Ker je signalna pot NFκB konstitutivno povečana, ni presenetljivo, da je porušenje ravnotežja v apoptotičnih poteh v prid preživetja



Slika 1: Intrinzična in ekstrinzična pot apoptoze.

Figure 1: Intrinsic and extrinsic pathway of apoptosis.

prisotno pri vrsti novotvorb limfocitov B, kot so folikularni limfom, difuzni velikocelični B-limfom, KLL in diseminirani plazmocitom (15). Ker imajo pri tem poglavitno vlogo člani družine Bcl-2, so posamezni predstavniki te družine osrednja tarča pri razvoju novih protilevkemičnih tarčnih zdravil.

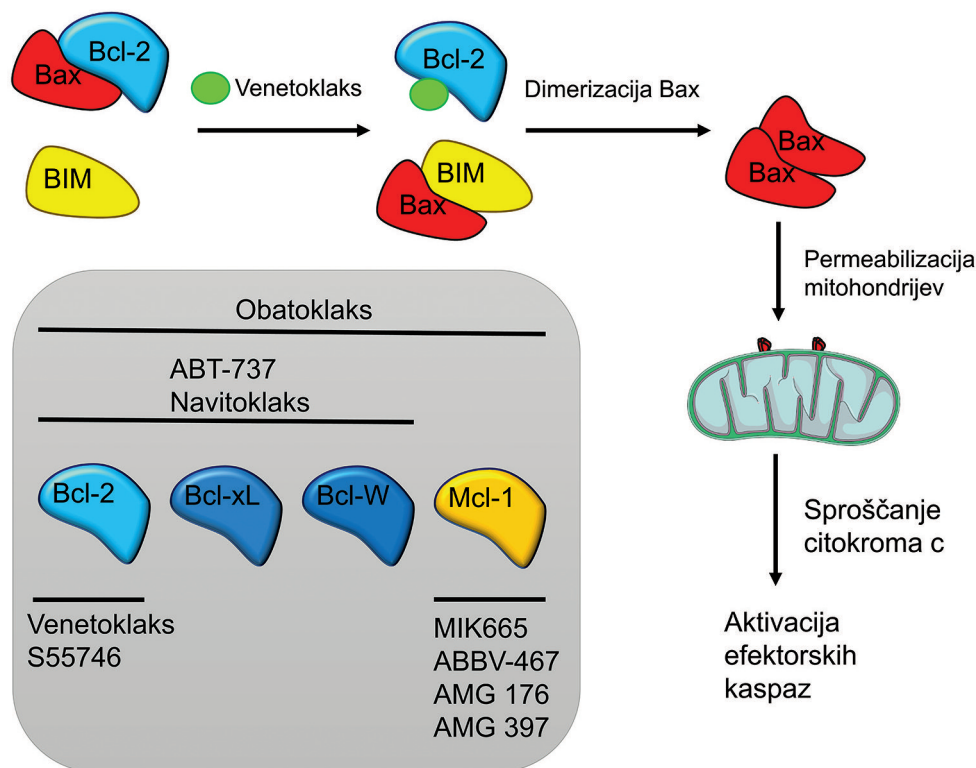
3 ANTAGONISTI ANTIAPOPTOTIČNIH PROTEINOV

Proteini družine Bcl-2 vsebujejo Bcl-2 homologne (BH) domene, med njimi antiapoptotični predstavniki vsebujejo

štiri domene BH (BH1 do BH4), proapoptotični predstavniki pa samo domeno BH3 (16). Proapoptotična domena BH3 se veže v hidrofobni žep antiapoptotičnih proteinov in neposrednih aktivatorjev z domeno BH3 (npr. BIM, BID, PUMA) (9, 16) ter tako sproži apoptozo. Antagonisti Bcl-2 torej posnemajo domeno BH3 (mimetiki BH3) (16), se vežejo na antiapoptotične proteine, preprečijo naravno interakcijo antiapoptotičnih in proapoptotičnih članov družine Bcl-2 in posledično sprožijo apoptozo (slika 2).

3.1 VENETOKLAKS

Venetoklaks (znan tudi kot ABT-199) so razvili iz mimetika BH3 prve generacije navitoklaksa (ABT-263) (17). Bil je prvi



Slika 2: Selektivnost antagonistov antiapoptotičnih proteinov pri KLL in mehanizem njihovega delovanja.

Figure 2: Selectivity of antagonists of antiapoptotic proteins in CLL and the mechanism of their action.

antagonist Bcl-2, ki sta ga Evropska agencija za zdravila (*European Medicines Agency*, EMA) in ameriška Agencija za hrano in zdravila (*Food and Drug Administration*, FDA) odobrili za zdravljenje KLL (7, 18). V EU je v kombinaciji z obinutuzumabom odobren za zdravljenje predhodno nezdravljene KLL (prva linija) in v kombinaciji z rituksimabom za zdravljenje bolnikov s KLL, ki so prejeli vsaj eno predhodno zdravljenje (druga linija). Kot monoterapija je indiciran pri bolnikih, pri katerih kemoimunoterapija zaradi genetskih nepravilnosti (*del/mut TP53*) ni učinkovita, za zaviralce receptorske poti celic B pa niso primerni oz. jih ne prenašajo, ter za bolnike brez omenjenih genetskih nepravilnosti, ki se na kemoimunoterapijo in zaviralce receptorske poti celic B ne odzivajo (18).

Venetoklaks je bil odobren na podlagi rezultatov o učinkovitosti in varnosti iz randomizirane, multicentrične, odprte klinične raziskave III. faze (MURANO; NCT02005471), v kateri so primerjali kombinaciji venetoklaks+rituksimab (VR) in bendamustin+rituksimab (BR) na 389 bolnikih s predhodno zdravljeno KLL. O učinkovitosti pričajo podatki o preživetju brez napredovanja bolezni, saj je bilo 36-mesečno preživetje brez napredovanja pri VR (71,4 %)

značilno večje od skupine, ki je prejela BR (15,2 %). Bolniki, zdravljeni s kombinacijo VR, so imeli 81-odstotno zmanjšanje tveganja za napredovanje ali smrt v primerjavi z BR, prav tako je bil delež bolnikov z negativnim minimalnim preostankom bolezni (v periferni krvi) po končanem zdravljenju 72,5 % (121/167) pri VR, kar je značilno več v primerjavi z BR (20 % (26/128)) (7).

Varnostni profil venetoklaksa so dodatno ovrednotili v dveh raziskavah III. faze (CLL14 in MURANO), dveh raziskavah II. faze (M13-982 in M14-032) in ene raziskave I. faze (M12-175), celokupno na 758 bolnikih s KLL. Pri zdravljenju z venetoklaksom v kombinaciji z rituksimabom ali obinutuzumabom so najpogosteje poročali o nevtropeniji, driski in okužbah zgornjih dihal, pri zdravljenju v obliki monoterapije pa o nevtropeniji, driski, slabosti, anemiji, utrujenosti in okužbah zgornjih dihal (7).

Resen in življenje ogrožujoč učinek pri zdravljenju z venetoklaksom je sindrom tumorskega razpada (*tumor lysis syndrome*, TLS), ki se sicer lahko zgodi kadar koli tekom terapije, najpogosteje pa pri njenem uvajanju. Sindrom tumorskega razpada označuje hiter razpad tumorskih celic s sprostitvijo celične vsebine v krvni obtok in se

kaže laboratorijsko in klinično s povišanjem kreatinina in sečne kisline, pojavom aritmij ter akutno odpovedjo ledvic. Najhitreje ga opazimo po spremenjenih laboratorijskih parametrih (kalij, kalcij, sečna kislina, fosfat) (19). Njegovo resnost potrjuje podatek, da je zaradi krajšega obdobja titriranja (dva do tri tedne) in večjega začetnega odmerka v I. fazi klinične raziskave kar 13 % bolnikov doživelo sindrom tumorskega razpada, tri so doživeli akutno odpoved ledvic, dva pa sta umrla (7). Danes se sindrom tumorskega razpada pojavi pri 2 do 3 % bolnikov na venetoklaksu, pri čemer je za preprečevanje zapletov ključna pettedenska titracija odmerka (začetni odmerek 20 mg, nato tedensko 50/100/200 do 400 mg enkrat dnevno), pri bolnikih z visokim tveganjem pa uvedba zaščite z alopurinolom. Dodatno lahko pojav sindroma tumorskega razpada preprečimo z zadostno hidracijo bolnika. Svetuje se, da se 6–8 ur po prvem odmerku venetoklaksu pozorno spremlja laboratorijske označevalce sindroma tumorskega razpada, ob sumu nanj pa prilagodimo odmerke oz. začasno prekinemo zdravljenje (12, 19).

3.2 NAVITOKLAKS

Navitoklaks (ABT-263) so razvili iz ABT-737, ki deluje antagonistično na Bcl-2, Bcl-xL in Bcl-W in s tem povezano deluje citotoksično in ojača delovanje zaviralcev proteasoma pri diseminiranem plazmocitomu. Zaradi potrebe po večji biološki uporabnosti zdravila so iz ABT-737 razvili strukturni analog navitoklaks (preglednica 1) (20). Iz strukturne podobnosti sledi podobno antagonistično delovanje na Bcl-2, Bcl-xL in Bcl-W. V I. fazi kliničnega preskušanja na bolnikih z neodzivno ali ponovljeno KLL se je izkazal za učinkovitega (NCT00481091) (21). Deloval je pri bolnikih, ki so bili neodzivni na fludarabin in pri nosilcih napovedno neugodne del/mut *TP53*. Mediana preživetja brez napredovanja je bila 25 mesecev, pri 35 % (9/26) bolnikov so zabeležili delni odziv. Zabeleženi odzivi so bili dolgotrajni. Kljub izkazani učinkovitosti so pri bolnikih na navitoklaksu zabeležili kar nekaj neželenih učinkov, kot so driska, slabost, bruhanje, utrujenost, trombocitopenija in nevtropenija. Medtem ko so bili z gastrointestinalnim traktom povezani neželeni učinki manj resni, sta bila od odmerka odvisna trombocitopenija in nevtropenija resnejša neželena učinka (stopnje 3 ali več); pojavila sta se pri 28 % bolnikov (21). V raziskavi so pokazali, da je nizko izražanje Mcl-1 in visoko razmerje BIM : Mcl-1 in BIM : Bcl-2 povezano z doseganjem odziva. Navitoklaks ne zavira Mcl-1, vendar pobija tudi celice, ki izražajo Mcl-1. Predpostavljajo, da vezava navi-

toklaks na Bcl-2 sprostimo BIM iz kompleksa z Bcl-2, tako da prosti BIM antagonizira delovanje Mcl-1 (21).

3.3 OBATOKLAKS

Obatoklaks (GX15-070) je antagonist pan-Bcl-2, kar pomeni, da deluje antagonistično na vse antiapoptotične pripadnike družine Bcl-2 (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1, Bcl-W). Pan-Bcl-2 antagonistična aktivnost je najverjetneje posledica relativno enostavne strukture v primerjavi s selektivnejšimi antagonisti proteinov Bcl-2 (preglednica 1). V primerjavi z navitoklaksom obatoklaks antagonizira tudi Mcl-1. Mcl-1 je pogosto povečano izražen pri KLL, ki je odporna na fludarabin, in korelira z neugodnimi napovednimi dejavniki (22).

V I. fazi klinične raziskave, v kateri so ugotavljali največji odmerek, ki ga bolniki s ponovljeno KLL (N = 13) še prenašajo v kombinaciji s fludarabinom in rituksimabom (petdnevni cikel, šest ciklov), so ugotovili, da je obatoklaks v obliki triurne infuzije 1. in 3. dan cikla varno zdravilo, ki ga bolniki dobro prenašajo (NCT00612612). 85 % bolnikov se je na terapijo odzvalo, pri 54 % so zabeležili popoln odziv (23). Vendar pa obatoklaks v obliki monoterapije ni izkazal objektivnih odzivov pri folikularnem limfomu, Hodgkinovem limfomu in mielofibrozi. Dodatno so njegov klinični razvoj omejili nejasen mehanizem delovanja, saj deluje tudi v sistemih brez Bak in Bax, infuzijska nevrotoksičnost ter antagonizem pan-Bcl-2. Slednje bi lahko izkoriščali v premagovanju Mcl-1 in Bcl-xL posredovane odpornosti na selektivne antagoniste Bcl-2. Po drugi strani pa neselektivno delovanje botruje seriji neželenih učinkov, vključno s trombocitopenijo, saj je Bcl-xL ključen za homeostazo trombocitov (23).

3.4 S55746

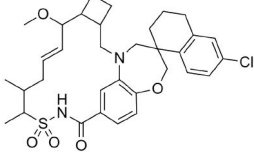
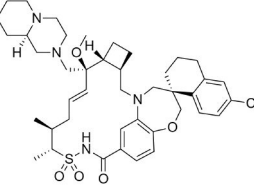
S55746 je najnovejši selektivni antagonist Bcl-2 (preglednica 1). V I. fazi kliničnega preskušanja se je v obliki monoterapije izkazal za varnega, bolniki s KLL (N = 12) so ga dobro prenašali (NCT02920697). Najpogostejša nehematološka neželena učinka sta bila glavobol in kašelj, najpogostejši neželeni učinki stopnje 3 ali več so bili hematološki, predvsem nevtropenija. Klinično ali laboratorijsko niso zaznali sindroma tumorskega razpada, so pa zabeležili šestkrat večjo biološko uporabnost (AUC) in maksimalno plazemsko koncentracijo v primeru jemanja s hrano (24). Na osnovi ustreznega varnostnega profila in potrjene učinkovitosti pri bolnikih s KLL bodo s testiranjem S55746 nadaljevali, najverjetneje v obliki kombinacijske sheme.



Preglednica 1: Pregled antagonistov antiapoptotičnih proteinov pri KLL.

Table 1: Overview of the antagonists of antiapoptotic proteins in CLL.

Tarča	Učinkovina	Struktura	Mehanizem delovanja	Faza preskušanja	Številka NCT
Bcl-2	venetoklaks (ABT-199)		antagonizem Bcl-2	III, odobren 2016	NCT02005471 NCT02242942
Bcl-2, Bcl-xL (in Bcl-W)	ABT-737		antagonizem Bcl-2, Bcl-xL in Bcl-W	/	/
Bcl-2, Bcl-xL (in Bcl-W)	navitoklaks (ABT-263)		antagonizem Bcl-2, Bcl-xL in Bcl-W	I	NCT00481091
Bcl-2, Bcl-xL, (Mcl-1, Bcl-W)	obatoklaks (GX15-070)		antagonizem Pan-Bcl-2	I	NCT00612612
Bcl-2	S55746		antagonizem Bcl-2	I (KLL, NHL, MM)	NCT02920697
Mcl-1	MIK665 (S64315)		antagonizem Mcl-1	I (DP, NHL, DVBL)	NCT02992483
Mcl-1	ABBV-467		antagonizem Mcl-1	I (DP)	NCT04178902

Mcl-1	AMG 176		antagonizem Mcl-1	I (DP, AML)	NCT02675452
Mcl-1	murizatoklaks(A MG 397)		antagonizem Mcl-1	I (DP, NHL, AML)	NCT03465540

AML – akutna mieloična levkemija, DP – diseminirani plazmocitom, DVCBL – difuzni velikocelični limfom B, KLL – kronična limfocitna levkemija, NHL – ne-Hodgkinov limfom.

3.5 SELEKTIVNI ANTAGONISTI MCL-1

Še neizkoriščen pristop za proženje apoptoze v KLL predstavljajo selektivni antagonisti Mcl-1 (preglednica 1). Slednje sicer že klinično preskušajo za zdravljenje različnih malignih obolenj limfocitov B. V I. fazi kliničnega preskušanja bodo za zdravljenje ponovljenega/neodzivnega diseminiranega plazmocitoma ovrednotili MIK665 (S64315) (NCT02992483), ABBV-467 (NCT04178902), AMG 176 (NCT02675452) in AMG 397 (NCT03465540). Rezultati kliničnega preskušanja na bolnikih z diseminiranim plazmocitomom bodo pokazali, ali je uporaba selektivnih antagonistov Mcl-1 smiselna za zdravljenje tudi drugih malignih obolenj limfocitov B.

4 ODPORNOST NA ANTAGONISTE ANTIAPOPTOTIČNIH PROTEINOV

Uporabo venetoklaks poleg neželenih učinkov omejuje pojav odpornosti. Ker je venetoklaks hkrati substrat in zaviralec p-glikoproteina in prenašalca ATP-vezavna kasetna poddružine G2 (ABCG2), klinično ta dva mehanizma najverjetneje nista pomembna za razvoj in ohranjanje odpornosti (25). Po mehanizmu delovanja se venetoklaks reverzibilno in visoko selektivno veže na BH3-vezavno mesto Bcl-2, s čimer izpodrine proapoptotične proteine z elementom BH3 (7). Med prvimi vzroki odpornosti na venetoklaks so zato proučevali Bcl-2 ter proteine okoli te tarče (Mcl-1, Bcl-xL). Pred kratkim so pri bolnikih, ki so postali neodzivni na venetoklaks, prepoznali dve genetski spremembi v *Bcl-2*. Različica c.302G>T povzroči zamenjavo

glicina z valinom na mestu 101 (p.G101V), kar ima za posledico 180-krat manjšo vezavno afiniteto venetoklaks do Bcl-2. Različica se je pojavila pri približno 50 % bolnikov z napredovano boleznijo, približno 2–3 leta po začetku terapije. Obenem je različica c.302G>T zadostna za odpornost na venetoklaks in za bolnike izredno neugodna (26). Kmalu za tem je Tausch s sodelavci odkril do tedaj neporočano različico c.307G>T, ki ima za posledico zamenjavo aspartata s tirozinom na mestu 103 (p.D103Y) v BH3-vezavnem žepu Bcl-2. Pojavila se je pri 25 % bolnikov, ki so postali odporni na venetoklaks. Aspartat na mestu 103 je odgovoren za visoko afiniteto venetoklaks do Bcl-2, in sicer preko tvorbe vodikovih vezi z indolnim obročem venetoklaks. Tako zamenjava s tirozinom vodi v izgubo afinitete, zaradi usmerjenosti stranske verige pa se obenem zmanjša še prostorska razpoložljivost vezavnega žepa (27). Pojav različic v genu *Bcl-2* pa ni edini mehanizem odpornosti KLL na venetoklaks. Do danes so poročali o povečani aktivnosti in izražanju Bcl-xL in Mcl-1, ki nadomestita funkcijo Bcl-2, in aktivaciji preživetvenih signalnih poti BCR in PI3K/Akt/mTOR (28, 29). Pereč problem odpornosti na venetoklaks bo potrebno reševati s kombinacijami zdravil, ki ciljajo različne tarče v KLL, razvojem antagonistov Bcl-2, ki bodo odporni na pojav različic, ter vpeljavo selektivnih antagonistov drugih antiapoptotičnih proteinov v klinično prakso.

5 PRIHODNOST ANTAGONISTOV ANTIAPOPTOTIČNIH PROTEINOV V KLINIKI

Danes venetoklaks posebej intenzivno raziskujejo kot dodatek zaviralcem receptorske poti celic B. Trenutno



potekajo klinične raziskave II. in III. faze, ki vrednotijo varnost in učinkovitost venetoklaksa v kombinaciji z zaviralcema BTK ibrutinibom (NCT03943342, NCT03226301) in akalabrutinibom (NCT03868722) samostojno ali z dodanim anti-CD20 protitelesom obinutuzumabom (NCT02758665, NCT03701282, NCT03836261, NCT03580928). Poleg zaviralcev BTK venetoklaks kombinirajo tudi z zaviralcem PI3K idelalizibom in anti-CD20 protitelesom rituksimabom (NCT03639324). Sočasen razvoj zaviralcev receptorske poti celic B in anti-CD20 protiteles je vodil v preskušanje novih kombinacij. Tako venetoklaks vrednotijo v shemi z novim zaviralcem PI3K umbralizibom in novejšim anti-CD20 protitelesom ublituksimabom (NCT03801525) ter novim zaviralcem BTK zanubrutinibom samostojno (NCT03336333) ali v kombinaciji z obinutuzumabom (NCT03824483).

V prihodnosti lahko torej pričakujemo kombinacije antagonistov Bcl-2 s tarčnimi zdravili, ki ciljajo receptorsko pot celic B. Najverjetneje bodo svoje mesto v kliniki dobili tudi antagonisti Mcl-1, vsaj pri KLL, ki kaže odpornost na venetoklaks zaradi povečanega izražanja Mcl-1. Pričakujemo lahko pestro dogajanje okoli razvoja antagonistov antiapoptotičnih proteinov tako pri KLL kot pri ostalih malignih obolenjih limfocitov B.

6 LITERATURA

- Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2018.
- Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* 2019;94(11):1266–87.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;131(25):2745–60.
- Podgornik H, Gržinič N, Černelč P. Kronična limfatična levkemija. *Farm Vestn.* 2013;64(5):354–62.
- Jain N, O'Brien S. Initial treatment of CLL: Integrating biology and functional status. Vol. 126, *Blood.* 2015. p. 463–70.
- Burger JA, O'Brien S. Evolution of CLL treatment — from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. Vol. 15, *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2018. p. 510–27.
- Venclyxto, INN-Venetoclax. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dostopno na: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/anx_136381_sl.pdf. Poskus dostopa: 23.3.2020.
- Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. Vol. 25, *Cell Death and Differentiation.* 2018. p. 486–541.
- Brouwer JM, Lan P, Cowan AD, Bernardini JP, Birkinshaw RW, van Delft MF, et al. Conversion of Bim-BH3 from Activator to Inhibitor of Bak through Structure-Based Design. *Mol Cell [Internet].* 2017;68(4):659–672.e9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1097276517308365>
- Shamas-Din A, Kale J, Leber B, Andrews DW. Mechanisms of action of Bcl-2 family proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol [Internet].* 2013 Apr 1;5(4):a008714–a008714. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23545417>
- Kale J, Osterlund EJ, Andrews DW. BCL-2 family proteins: changing partners in the dance towards death. *Cell Death Differ [Internet].* 2018;25(1):65–80. Available from: <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.186>
- Ryan CE, Davids MS. BCL-2 Inhibitors, Present and Future. *Cancer J.* 2019;25(6):401–9.
- Sen R. Control of B lymphocyte apoptosis by the transcription factor NF-kappaB. *Immunity.* 2006 Dec;25(6):871–83.
- Defrance T, Casamayor-Palleja M, Krammer PH. The life and death of a B cell. *Adv Cancer Res.* 2002;86:195–225.
- Adams CM, Clark-Garvey S, Porcu P, Eischen CM. Targeting the Bcl-2 Family in B Cell Lymphoma. *Front Oncol [Internet].* 2019 Jan 8;8:636. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30671383>
- Nakajima W, Tanaka N. BH3 mimetics: Their action and efficacy in cancer chemotherapy. *Integr Cancer Sci Ther.* 2016 Jan 1;3:437–41.
- Cang S, Iragavarapu C, Savooji J, Song Y, Liu D. ABT-199 (venetoclax) and BCL-2 inhibitors in clinical development. *J Hematol Oncol [Internet].* 2015 Nov 20;8:129. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26589495>
- Venclexta, Full prescribing information, Dostopno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/208573s013lbl.pdf. Poskus dostopa: 23.3.2020.
- Gribben JG. Practical management of tumour lysis syndrome in venetoclax-treated patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2020 Mar;188(6):844–51.
- Chauhan D, Velankar M, Brahmandam M, Hideshima T, Podar K, Richardson P, et al. A novel Bcl-2/Bcl-X(L)/Bcl-w inhibitor ABT-737 as therapy in multiple myeloma. *Oncogene.* 2007 Apr;26(16):2374–80.
- Roberts AW, Seymour JF, Brown JR, Wierda WG, Kipps TJ, Khaw SL, et al. Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to BCL2 inhibition: results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory disease. *J Clin Oncol [Internet].* 2011/12/19. 2012 Feb 10;30(5):488–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22184378>
- Pepper C, Lin TT, Pratt G, Hewamana S, Brennan P, Hiller L, et al. Mcl-1 expression has in vitro and in vivo significance in chronic lymphocytic leukemia and is associated with other poor prognostic markers. *Blood.* 2008 Nov;112(9):3807–17.
- Brown JR, Tesar B, Yu L, Werner L, Takebe N, Mikler E, et al. Obatoclax in combination with fludarabine and rituximab is well-tolerated and shows promising clinical activity in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(12):3336–42.
- Preliminary results of s55746/BCL201 (a new BCL2 inhibitor) in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients and effect of calibrated moderate meal on the pharmacokinetics. Dostopno na: <https://library.ehaweb.org/eha/2017/22nd/180794/vincen>.
- Weiss J, Gajek T, Köhler BC, Haefeli WE. Venetoclax (ABT-199) Might Act as a Perpetrator in Pharmacokinetic Drug-Drug

- Interactions. Pharmaceuticals [Internet]. 2016 Feb 24;8(1):5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26927160>*
26. Blombery P, Anderson MA, Gong J, Thijsen R, Birkinshaw RW, Thompson ER, et al. Acquisition of the Recurrent Gly101Val Mutation in BCL2 Confers Resistance to Venetoclax in Patients with Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Discov [Internet]. 2018 Dec 4; Available from: <http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/early/2019/02/15/2159-8290.CD-18-1119.abstract>*
27. Tausch E, Close W, Dolnik A, Bloehdorn J, Chyla B, Bullinger L, et al. Venetoclax resistance and acquired BCL2 mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Vol. 104, Haematologica. 2019. p. E434–7.*
28. Zhu H, Almasan A. Development of venetoclax for therapy of lymphoid malignancies. *Drug Des Devel Ther. 2017 Mar 1;Volume11:685–94.*
29. Leveson JD, Cojocari D. Hematologic Tumor Cell Resistance to the BCL-2 Inhibitor Venetoclax: A Product of Its Microenvironment? *Front Oncol [Internet]. 2018;8:458. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2018.00458>*

