

TARČNO ZDRAVLJENJE KRONIČNE LIMFOCITNE LEVKEMIJE Z ZAVIRALCI BRUTONOVE TIROZIN KINAZE

TARGETING BRUTON'S TYROSINE KINASE IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

AVTORJI / AUTHORS:

Damjan Avsec, mag. farm.¹

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

doc. dr. Matevž Škerget, dr. med., spec.
internist in hematolog^{2,3}

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

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

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

³ Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

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

POVZETEK

Kronična limfocitna levkemija (KLL) je bolezen kopičenja monoklonskih limfocitov B v krvi in limfatičnih organih in predstavlja najpogostejšo levkemijo pri odraslih v Sloveniji. V zadnjem desetletju je zdravljenje KLL doživelo korenito prenovu, saj so zlati standard kemoimunoterapijo nadomestile majhne tarčne molekule. Prvi v tej vrsti so zaviralci Brutonove tirozin kinaze (ibrutinib, akalabrutinib) in fosfatidilinozitol 3-kinaze (idelalizib, duvelizib), ki delujejo na receptorsko pot limfocitov B. V tem članku predstavljamo razvoj, pomen in prihodnost zaviralcev Brutonove tirozin kinaze pri tarčnem zdravljenju KLL.

KLJUČNE BESEDE:

akalabrutinib, BTK, ibrutinib, kronična limfocitna levkemija

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is characterised by the progressive accumulation of monoclonal B lymphocytes in the blood and lymphoid organs, and represents the most prevalent leukemia among adults in Slovenia. In the last decade, CLL treatment has undergone a radical change, as the standard of care chemoimmunotherapy has been replaced by small targeted molecules. The first among them are selective inhibitors of Bruton's tyrosine kinase (ibrutinib, acalabrutinib) and phosphatidylinositol 3-kinase (idelalisib, duvelisib), which target B-cell receptor signalling pathway of lymphocytes B. In this review, we present the development, significance and future of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in the targeted therapy of CLL.

KEY WORDS:

acalabrutinib, BTK, chronic lymphocytic leukemia, ibrutinib

1 UVOD

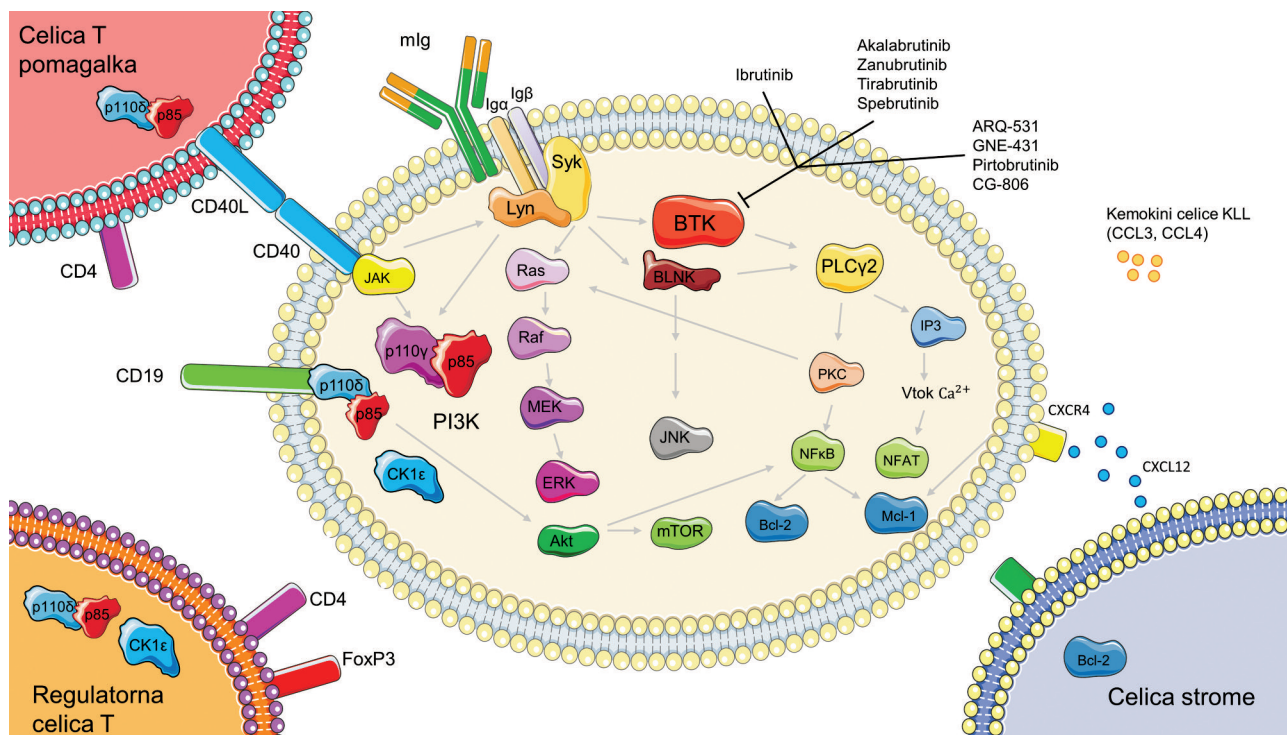
Kronična limfocitna levkemija (KLL) je s pojavnostjo 4–5 obolelih na 100.000 prebivalcev letno najpogostejša levkemija pri odraslih v Sloveniji kot tudi sicer v Zahodnem svetu (1, 2). Za KLL je značilna klonska ekspanzija in kopi-

čenje na videz zrelih, vendar funkcijsko nesposobnih CD5+, CD19+, CD23+ monoklonskih limfocitov B v krvi, kostnem mozgu in limfatičnem tkivu (2). Bolezen prizadene predvsem starejše. Mediana starosti ob diagnozi je 72 let in zgolj 10 % bolnikov je mlajših od 55 let (3,4). Klinični potek bolezni in zdravljenje sta odvisna od genetskih označevalcev, pri čemer sta napovedno neugodnega pomena delecija ali mutacija gena za tumorski zaviralec p53 (del/mut TP53) in del(11q), ki vodi v izgubo gena ATM. Kot pomembni napovedni pokazatelj se je uveljavil mutacijski status gena za variabilno regijo težke verige imunoglobulina (IgHV). Nemutiran status IgHV, ki je opredeljen z več kot 98-odstotno skladnostjo z zarodno linijo, je v številnih raziskavah pokazal krajši čas do napredovanja bolezni in slabši odgovor na zdravljenje s kemoimunoterapijo (2, 3, 5). Podrobneje so diagnostični in napovedni označevalci pregledani v članku Podgornik in sod. (6). Dolga leta je zdravljenje temeljilo na uporabi kemoterapije, vključujoč alkilirajoča sredstva (ciklofosamid, bendamustin) in nukleozidne analoge (fludarabin, citarabin) (7). Kasneje so kemoterapiji priključili monoklonski protitelesi proti CD20 rituksimab in obinituzumab, s čimer se je pričelo obdobje kemoimunoterapije. Čeprav je to zdravljenje pomembno

izboljšalo klinični izid bolnikov, pa je neuspešno pri bolnikih z del/mut TP53 (6,8). Za te bolnike do 2014, ko sta bila odobrena prva zaviralca receptorske poti celic B, ibrutinib in idelalizib, ustrezne alternative prazdravil ni bilo (8). Od 2016 je za zdravljenje KLL na voljo tudi venetoklaks, prvi predstavnik antagonistov Bcl-2 (9).

2 RECEPTORSKA POT CELIC B

Ker je receptorska pot celic B ključna za preživetje, proliferacijo in normalni razvoj limfocitov B, predstavljajo posamezne kinaze v tej poti pomembne tarče v terapiji KLL (slika 1). Poglavitni element receptorske poti celic B je B-celični receptor (BCR), ki sestoji iz membransko vezanega imunoglobulina (mIg) in heterodimera Iga/Igβ v razmerju 1 : 1. Po aktivaciji BCR transdukcija signala poteče preko Iga/Igβ, ki imata v citoplazemskem delu imunoreceptorske aktivacijske motive na osnovi tirozina (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*, ITAM), ki so ključni za aktivacijo



Slika 1: Signalne poti in tarče v celicah KLL in njihovem mikrookolju.
Figure 1: Signaling pathways and targets in CLL cells and their microenvironment.



nereceptorskih tirozin kinaz. Mednje sodijo tirozin kinaze iz družine Src (Fyn, Lyn, Blk), vranična tirozin kinaza (Syk) in Brutonova tirozin kinaza (BTK). Kinaze iz družine Src fosforilirajo ITAM, čemur sledita privabljanje in aktivacija Syk (10–12). Pod vplivom aktivne Syk, ki jo uravnava BLNK (*B-cell linker protein*) (13, 14), se aktivirajo številne signalne poti (slika 1). Najpomembnejša med njimi je BTK, ki aktivira fosfolipazo C (PLC) $\gamma 2$ in protein kinazo C (PKC) (10, 11, 13). PKC sproži translokacijo NF κ B v jedro in prepis antia-poptotičnih proteinov Bcl-2 in Mcl-1. Dodatno Syk aktivira signalno pot Ras/Raf/mitogen aktivirana protein kinaza (MEK)/z zunajceličnim signalom regulirana kinaza (ERK) in c-Jun N-terminalno protein kinazo (JNK) (slika 1). Tirozin kinaze iz družine Src obenem aktivirajo tudi signalno pot NF- κ B (11). Drugo pomembno tarčo v receptorski poti celic B predstavlja fosfatidilinozitol 3-kinaza (PI3K). Aktivirajo jo vezava liganda CD40 na CD40/JAK, Lyn in CD19, kar vodi v aktivacijo preživetvenih poti Akt/mTOR (*mammalian target of rapamycin*) in NF κ B (15, 16).

3 ZAVIRALCI BRUTONOVE TIROZIN KINAZE

BTK je osrednja komponenta receptorske poti celic B in pomemben regulator proliferacije in preživetja limfocitov B. Pomen BTK v razvoju limfocitov B je razviden iz raziskav s kromosomom X povezane agamaglobulinemije, kjer sta zaradi različic v BTK zavrti dozorevanje in končna diferenciacija limfocitov B v plazmatke (12, 17). Ker je BTK v primerjavi z normalnimi limfociti B povišano izražena v malignih limfocitih B, je ciljanje BTK v KLL smiselno (18). Zaviralci BTK po strukturi posnemajo ATP in z njim tekmujejo za vezavo v ATP-vezavni žep (17). Trenutno poznamo tri generacije zaviralcev BTK, pri čemer se razvoj premika od kovalentnih ireverzibilnih k nekovalentnim reverzibilnim zaviralcem.

3.1 IBRUTINIB

Ibrutinib (PCI-32765) je bil prvi predstavnik zaviralcev BTK, ki sta ga FDA in EMA v letu 2014 odobrili za zdravljenje hematoloških malignih bolezni (19, 20). Varnost in klinično učinkovitost ibrutiniba so potrdili v številnih kliničnih raziskavah III. faze pri bolnikih s predhodno nezdravljeno KLL in pri bolnikih s ponovljeno ali na zdravljenje neodzivno boleznijo (19). V raziskavah je ibrutinib v primerjavi s kontrolnim

zdravljenjem zmanjšal tveganje za napredovanje ali smrt in tudi pokazal izboljšanje v celokupnem preživetju. V EU je ibrutinib v obliki monoterapije ali v kombinaciji z obinutuzumabom odobren za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljeno KLL (prva linija), lahko pa se ga uporablja tudi v drugi liniji (19).

Po mehanizmu delovanja spada ibrutinib med kovalentne zaviralce BTK. Za delovanje je ključen akrilamidni fragment v strukturi (preglednica 1), s katerim se ireverzibilno veže na cisteinski ostanek (Cys-481) v kinazni domeni BTK (21). Ibrutinib ima ugodne farmakodinamične lastnosti; zavira BTK v nizkem nanomolarnem območju, zasedenost BTK 24 ur po zaužitju je več kot 95-odstotna (18, 22).

Ibrutinib zavira tudi kinaze iz družine Tec (npr. TEC) in družine EGFR (npr. EGFR, ErbB2/HER2), ki v aktivnem mestu vsebujejo cisteinu 481 homologni cisteinski ostanek (22–24). To se odraža v neželenih učinkih, ki predstavljajo vzrok za 50–60 % vseh prekinitiv zdravljenja (25). Najpogostejši neželeni učinki stopnje 3 ali več pri zdravljenju z ibrutinibom so nevtropenija (26 %), trombocitopenija (10 %) in pljučnica (10 %) (19). Krvavitve vseh stopenj pri bolnikih na ibrutinibu (31 %) (19) so posledica zaviranja signalnih poti BTK in TEC v trombocitih, kar zavira adhezijo in agregacijo (26). Neželeni učinki ibrutiniba na srčno-žilni sistem (atrijska fibrilacija, hipertenzija) so posledica neposrednega zaviranja zgoraj omenjenih kinaz iz družine EGFR in posrednega zaviranja nižje ležečih signalnih poti (npr. PI3K/Akt) (18, 22, 23, 27).

Okoli 25 % bolnikov preneha zdravljenje z ibrutinibom zaradi napredovanja KLL ali Richterjeve transformacije (25, 28). Pojavnost različic na ravni BTK in nižje ležeče PLC $\gamma 2$, ki botrujejo odpovedi ibrutiniba, je 80-odstotna (29). Izguba aktivnosti kovalentnih zaviralcev BTK je pogosto posledica zamenjave cisteina na mestu 481 v kinazni domeni BTK z drugo aminokislino, med njimi je najpogostejša različica p.C481S, ki vodi v zamenjavo cisteina s serinom. Poleg p.C481S v odpornost KLL na zaviralce BTK vodijo p.C481R, p.C481F, p.C481Y in p.C481T (12, 17). Dodatno so za odpornost odgovorne p.L528W, p.T474I in p.T474S (17). Dodaten mehanizem odpornosti predstavljajo različice s pridobitvijo funkcije PLC $\gamma 2$, kot so p.R665W, p.L845F in p.S707Y (17). Konstitutivno aktivna PLC $\gamma 2$ namreč aktivira preostale signalne poti v receptorski poti celic B neodvisno od BTK (12). Tako farmakološko zaviranje BTK nima več pomena in so za zdravljenje KLL potrebni drugi pristopi. Poleg genetskih poznamo tudi negenetske mehanizme odpornosti na zaviralce BTK. Ti so v glavnem posledica povečanega izražanja CD79B (Ig β), onkogene MYC, spremenjenih signalnih poti Akt/MAPK in NF- κ B (27). Napori

raziskovalcev so usmerjeni v razvoj novih selektivnejših in na različice odpornih zaviralcev BTK (21).

3.2 DRUGA GENERACIJA ZAVIRALCEV BTK

Akalabrutinib

Akalabrutinib (ACP-196) je tako kot ibrutinib ireverzibilni zaviralec BTK, pri čemer je za njegovo učinkovitost ključna reaktivna butinamidna skupina, ki v aktivnem mestu BTK tvori kovalentno vez s Cys-481 (preglednica 1) (18). Akalabrutinib doseže 95-odstotno zasedenost BTK, ob tem je aktiven tudi njegov glavni metabolit ACP-5862 (30). Akalabrutinib je od 2019 na voljo za zdravljenje v ZDA (30), od novembra 2020 pa tudi v EU (31). Indiciran je kot monoterapija ali v kombinaciji z obinutuzumabom za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljeno KLL (prva linija) ali kot monoterapija pri odraslih bolnikih s KLL po vsaj enem predhodnem zdravljenju (druga linija) (31).

Regulatorno odobritev FDA je akalabrutinib pridobil na osnovi dveh kliničnih raziskav III. faze, ELEVATE-TN (NCT02475681) in ASCEND (NCT02970318). V obeh raziskavah so ugotovili, da so imeli bolniki, ki so prejeli akalabrutinib boljše odzive in večje preživetje brez napredovanja bolezni v primerjavi s kontrolnim zdravljenjem (30). Jakost zaviranja BTK s strani akalabrutiniba je manjša v primerjavi z ibrutinibom. Polovična maksimalna inhibitorna koncentracija (IC_{50}) akalabrutiniba na BTK je 5,1 nM, medtem ko je za ibrutinib 0,5–1,5 nM (18, 22). Na račun večje selektivnosti pri zdravljenju z akalabrutinibom so opazili manj neželenih učinkov, ki se sicer pogosto pojavljajo pri zdravljenju z ibrutinibom (18, 30). Najpogostejši neželeni učinki stopnje 3 ali več pri bolnikih na akalabrutinibu (raziskava ASCEND) so bili nevtropenija (23 %), anemija (15 %) in okužbe (15 %). Zdravljenje z akalabrutinibom je zaradi neželenih učinkov prenehalo 10 % bolnikov s ponovljeno/neodzivno KLL (30), kar je v primerjavi s 15–20 % vseh prekinitev zdravljenja z ibrutinibom (25) precej manj.

Različice v aktivnem mestu BTK in PLC γ 2 vodijo v odpornost na akalabrutinib (32). Pojav C481S se kaže v 14-krat manjši sposobnosti akalabrutiniba za zaviranje BTK (33). Pogosto pojav različic več mesecev vnaprej predvidi odpoved zaviralca BTK, zato bi jih bilo smiselno spremljati med zdravljenjem (29).

Za preprečevanje odpornosti na tarčna zdravila pri KLL lahko kombiniramo zdravila z delovanjem na različne tarče. Ker brutinib in akalabrutinib na raven Bcl-2 v celicah KLL nimata vpliva (18), je smiselno hkratno zaviranje BTK z

akalabrutinibom in antagonizem Bcl-2 z venetoklaxsom (NCT03836261). Tak pristop poleg sinergističnega delovanja lahko prepreči pojav odpornosti na zaviralec BTK ali jo celo premosti (NCT03513562).

Zanubrutinib

Zanubrutinib (BGB-3111) je ireverzibilen zaviralec BTK, za njegovo aktivnost je ključna akrilamidna skupina, ki s cisteinom 481 tvori kovalentno vez (preglednica 1). V klinični raziskavi III. faze ALPINE bodo vrednotili njegovo učinkovitost v primerjavi z ibrutinibom na 600 bolnikih s ponovljeno/neodzivno KLL (NCT03734016). Bolniki bodo prejeli po 160 mg zanubrutiniba dvakrat dnevno.

Tirabrutinib

Tirabrutinib (ONO/GS-4059) je ireverzibilni kovalentni zaviralec BTK, pri čemer je za njegovo delovanje ključna butinamidna skupina (preglednica 1). V primeru p.C481S ima petkrat manjšo sposobnost zaviranja BTK, v primeru p.T474I in p.T474M pa se v BTK ni sposoben vezati (33). Za zdravljenje neodzivne/ponovljene KLL ga preskušajo v dveh kliničnih raziskavah II. faze (NCT02968563, NCT02983617). V obeh raziskavah bolniki prejema 80 mg enkrat dnevno. Odzivi bolnikov na tirabrutinib so podobni odzivom bolnikov na ibrutinib, a zaradi večje selektivnosti do BTK tirabrutinib izkazuje ugodnejši varnostni profil (34).

Spebrutinib

Spebrutinib (CC-292) spada med ireverzibilne kovalentne zaviralce BTK (preglednica 1) (27). Njegovi varnost in učinkovitost za zdravljenje ponovljene/neodzivne KLL so ovrednotili v klinični raziskavi I. faze (NCT01351935). Bolniki so spebrutinib (1000 mg enkrat dnevno ali 500 mg dvakrat dnevno) dobro prenašali. Spebrutinib je dosegel krajše odzive v primerjavi z ibrutinibom in akalabrutinibom (35) in odpovedal v primeru pojava različic v BTK, zato je njegov nadaljnji klinični razvoj vprašljiv (33).

3.3 TRETJA GENERACIJA ZAVIRALCEV BTK

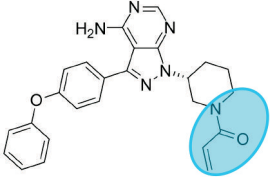
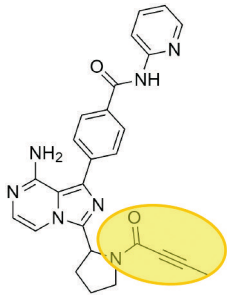
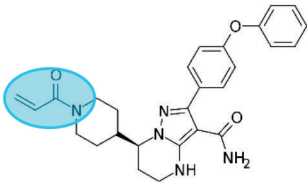
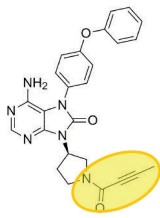
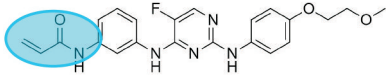
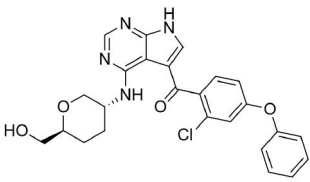
Zaviralci 3. generacije so nekovalentni, s tem pa tudi reverzibilni zaviralci, kar ima za posledico aktivnost tudi v primeru pojava različic C481 v BTK (27).

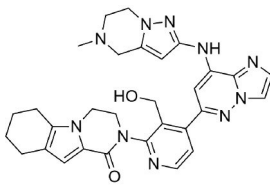
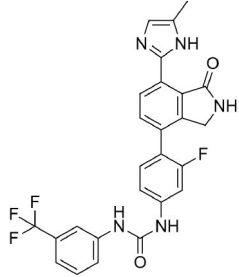
ARQ-531 je visoko selektiven, reverzibilen, nekovalenten zaviralec BTK. V predkliničnih raziskavah se je izkazal za učinkovitega pri KLL z različicama BTK in PLC γ 2 (27). V I/II. fazi kliničnega preskušanja ga bodo ovrednotili pri 146



Preglednica 1: Pregled zaviralcev Brutonove tirozin kinaze pri KLL.

Table 1: Overview of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in CLL.

Tarča	Učinkovina	Struktura	Mehanizem delovanja	Faza preskušanja	Številka NCT
BTK	Ibrutinib (PCI-32765)		Kovalenten zaviralec	III, odobren 2014	NCT01722487 NCT02264574 NCT01578707 NCT01611090
BTK	Akalabrutinib (ACP-196)		Kovalenten zaviralec	III, odobren 2019	NCT02475681 NCT02970318 NCT03836261
BTK	Zanubrutinib (BGB-3111)		Kovalenten zaviralec	II	NCT03336333 NCT03734016
BTK	Tirabrutinib (ONO/GS-4059)		Kovalenten zaviralec	II	NCT02983617 NCT02968563
BTK	Spebrutinib (CC-292, AVL-292)		Kovalenten zaviralec	I	NCT01351935
BTK	ARQ-531		Nekovalenten zaviralec	I/II	NCT03162536

BTK	GNE-431		Nekovalenten zaviralec	/	/
BTK	Pirtobrutinib	/	Nekovalenten zaviralec	I/II	NCT03740529
BTK/ FLT3	CG-806		Nekovalenten zaviralec	I	NCT03893682

Kovalentni zaviralci Brutonove tirozin kinaze (BTK) vsebujejo akrilamidni (modro) ali butinamidni strukturni fragment (rumeno), s katerim tvorijo kovalentno vez s tiolno skupino C481 v aktivnem mestu BTK. Zaviralec CG-806 poleg BTK zavira receptorsko tirozin kinazo FLT3 (Fms-like tyrosine kinase 3).

bolnikih s ponovljenimi/neodzivnimi hematološkimi novotvorbami, vključno s KLL z različico BTK na mestu C481 (NCT03162536).

GNE-431 je nekovalenten zaviralec BTK in izkazuje izvrstno aktivnost v primeru pojava različic v BTK (33). Vrednosti IC_{50} za zaviranje nemutirane BTK (3.2 nM) in različic p.C481S (2,5 nM), p.C481R (8.4 nM), p.T474I (11 nM) in p.T474M (8,8 nM) so med seboj primerljive. Klinično GNE-431 še niso ovrednotili pri zdravljenju KLL, predstavlja pa spojine, ki zavirajo BTK neodvisno od statusa različic, zato ima velik potencial za zdravljenje odporne KLL.

Pirtobrutinib (LOXO-305) je po delovanju podoben GNE-431, vendar deluje bolje na nemutirani in C481S-mutirani BTK ($IC_{50} \square 1$ nM). Zaviranje BTK v primerjavi z več kot 98 % od 350 testiranih kinaz je 100-krat večje, kar predpostavlja minimalne učinke mimo tarče *in vivo* (21). V klinični raziskavi I/II faze je pirtobrutinib pokazal dobro učinkovitost tudi pri bolnikih z boleznijo, neodzivno na ibrutinib in prisotno različico C481 (36). To zdravilo predstavlja pomembno možnost zdravljenja po odpovedi trenutno odobrenih zaviralcev BTK.

CG-806 je dvojni nekovalentni zaviralec, zavira BTK (neodvisno od statusa različic) in receptorsko tirozin kinazo FLT3 (*Fms-like tyrosine kinase 3*). V poskusih *in vitro* na primarnih celicah bolnikov s KLL so pokazali, da deluje podobno ci-

totoksično kot ibrutinib (37). Varnost, toleranco in učinkovitost CG-806 v ponovljeni/neodzivni KLL bodo ovrednotili v klinični raziskavi I. faze (NCT03893682). Začetni odmerek bo 150 mg dvakrat dnevno.

4 ZAKLJUČEK

Vpeljava zaviralcev BTK v terapijo KLL je korenito spremenila klinične izide bolnikov z napovedno neugodno KLL. Kljub izjemni klinični učinkovitosti omejitev uporabe zaviralcev BTK predstavljajo številni neželeni učinki in pojav odpornosti. Prihodnost zaviralcev BTK v terapiji KLL je kljub temu svetla, saj so v razvoju tudi visoko selektivni in na različice odporni zaviralci naslednjih generacij. Do tedaj za zdravljenje bolnikov s KLL, ki se na zaviralce BTK ne odzivajo, ostajata na voljo dva razreda tarčnih zdravil. To so zaviralci PI3K in antagonisti Bcl-2, ki uspešno izpodrivajo kemoimunoterapijo iz prve linije zdravljenja. S tem v mislih lahko zaključimo, da je zdravljenje KLL iz obdobja kemoimunoterapije in kemoimunoterapije dokončno prestopilo v dobo tarčnih zdravil.

5 IZJAVA O RAZKRITJU INTERESOV

Prvi in vodilni avtor nimata navzkrižja interesov. Eden izmed avtorjev je v zadnjih dveh letih prejel honorarje za opravljena izobraževanja in sodelovanje v posvetovalnih telesih s strani podjetij AbbVie, Janssen, Roche in AstraZeneca. Eden izmed avtorjev je prejel honorar za predavanja in svetovanje s strani podjetij AbbVie in Janssen.

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. *American Journal of Hematology*. 2019;94(11):1266–87.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Vol. 111, *Blood*. 2008. p. 5446–56.
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26:vi50–4.
- Lin KI, Tam CS, Keating MJ, et al. Relevance of the immunoglobulin VH somatic mutation status in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) or related chemoimmunotherapy regimens. *Blood*. 2009 Apr 2;113(14):3168–71.
- Podgornik H, Gržinič N, Čermelč P. Kronična limfatična levkemija. *Farmacevtski Vestnik*. 2013;64(5):354–62.
- Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now. *American Journal of Hematology*. 2016;91(3):330–40.
- Avsec D, Mlinarič-Raščan I. Zdravljenje kronične limfocitne levkemije. *Spatula*. 2020;81:4–8.
- Avsec D, Podgornik H, Mlinarič-Raščan I. Tarčno zdravljenje kronične limfocitne levkemije z antagonistami antiapoptotičnih proteinov. *Farmacevtski vestnik*. 2022;73(1):31–9.
- Rawlings DJ, Scharenberg AM, Park H, et al. Activation of BTK by a phosphorylation mechanism initiated by SRC family kinases. *Science (New York, NY)*. 1996 Feb;271(5250):822–5.
- Wang LD, Clark MR. B-cell antigen-receptor signalling in lymphocyte development. *Immunology*. 2003 Dec;110(4):411–20.
- Smith CIE. From identification of the BTK kinase to effective management of leukemia. *Oncogene*. 2016/09/26 ed. 2017 Apr;36(15):2045–53.
- Fu C, Turck CW, Kurosaki T, et al. BLNK: a Central Linker Protein in B Cell Activation. *Immunity*. 1998;9(1):93–103.
- Baba Y, Hashimoto S, Matsushita M, et al. BLNK mediates Syk-dependent Btk activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001/02/13 ed. 2001 Feb 27;98(5):2582–6.
- Srinivasan L, Sasaki Y, Calado DP, et al. PI3 kinase signals BCR-dependent mature B cell survival. *Cell*. 2009 Oct 30;139(3):573–86.
- Okkenhaug K, Vanhaesebroeck B. PI3K in lymphocyte development, differentiation and activation. Vol. 3, *Nature Reviews Immunology*. 2003. p. 317–30.
- Roskoski RJ. Ibrutinib inhibition of Bruton protein-tyrosine kinase (BTK) in the treatment of B cell neoplasms. *Pharmacological research*. 2016 Nov;113(Pt A):395–408.
- Patel V, Balakrishnan K, Bibikova E, et al. Comparison of acalabrutinib, a selective Bruton tyrosine kinase inhibitor, with ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia cells. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(14):3734–43.
- Imbruvica, INN-ibrutinib. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_sl.pdf. Poskus dostopa: 13.1.2021.
- IMBRUVICA® (ibrutinib) - FDA. Dostopno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210563s000lbl.pdf. Poskus dostopa: 7.9.2020.
- Kim HO. Development of BTK inhibitors for the treatment of B-cell malignancies. *Archives of pharmacal research*. 2019 Feb;42(2):171–81.
- Berglöf A, Hamasy A, Meinke S, et al. Targets for Ibrutinib Beyond B Cell Malignancies. *Scandinavian journal of immunology*. 2015 Sep;82(3):208–17.
- Ahn IE. Cardiovascular adverse events of ibrutinib. *Blood*. 2019 Nov 28;134(22):1881–2.
- Vitale C, Burger JA. Chronic lymphocytic leukemia therapy: new targeted therapies on the way. Vol. 17, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016. p. 1077–89.
- Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. *Haematologica*. 2018 May;103(5):874–9.
- Levade M, David E, Garcia C, et al. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. *Blood*. 2014 Dec;124(26):3991–5.
- George B, Chowdhury SM, Hart A, et al. Ibrutinib Resistance Mechanisms and Treatment Strategies for B-Cell lymphomas. *Cancers*. 2020 May 22;12(5):1328.
- Sharma S, Galanina N, Guo A, et al. Identification of a structurally novel BTK mutation that drives ibrutinib resistance in CLL. *Oncotarget*. 2016;7(42):68833–41.
- Ahn IE, Underbayev C, Albitar A, et al. Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2017;129(11):1469–79.
- Calquence. Full prescribing information. Dostopno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/210259s006s007lbl.pdf. Poskus dostopa: 13.6.2022.
- EMA. Calquence. Dostopno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/calquence>. Poskus dostopa: 28.11.2020.
- Woyach J, Huang Y, Rogers K, et al. Resistance to Acalabrutinib in CLL Is Mediated Primarily By BTK Mutations. *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):504.
- Johnson AR, Kohli PB, Katewa A, et al. Battling Btk Mutants With Noncovalent Inhibitors That Overcome Cys481 and Thr474 Mutations. *ACS Chemical Biology*. 2016 Oct 21;11(10):2897–907.
- Walter HS, Rule SA, Dyer MJS, et al. A phase 1 clinical trial of the selective BTK inhibitor ONO/GS-4059 in relapsed and

- refractory mature B-cell malignancies. Blood. 2015/11/05 ed. 2016 Jan 28;127(4):411–9.*
35. Brown JR, Harb WA, Hill BT, et al. Phase I study of single-agent CC-292, a highly selective Bruton's tyrosine kinase inhibitor, in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica. 2016/05/05 ed. 2016 Jul;101(7):e295–8.*
36. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *The Lancet. 2021 Mar 6;397(10277):892–901.*
37. Kim E, Zhang H, Sivina M, et al. CG-806, a First-in-Class Pan-FLT3/Pan-BTK Inhibitor, Exhibits Broad Signaling Inhibition in Chronic Lymphocytic Leukemia Cells. *Blood. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):3051.*

