

Fáze 1 / 2 studie orálního podávání proteasomového inhibitoru ixazomibu pacientům s relabující či refrakterní AL amyloidózou

V nedávné době proběhla fáze 1 / 2 s použitím orálně podávaného ixazomibu, tj. inhibitoru proteasomu, jakožto léčby u pacientů s relabující či refrakterní AL amyloidózou (amyloidózou s lehkými řetězci imunoglobulinů). Ixazomib byl podáván pacientům po 1 nebo více cyklů terapie (např. bortezomibem). Léčba probíhala v cyklech. Pacienti s více než parciální odpovědí reagovali po třetím cyklu dostali také orálně dexamethason od čtvrtého cyklu. Ve druhé fázi se určovala také maximální tolerovaná dávka.

Ve studii bylo 27 pacientů, kteří dostávali léčbu ixazomibem dle předem stanoveného schématu, tj. různé dávky. U 3 pacientů se objevily známky toxicity léčby, u 1 při dávce 4 mg, u 2 na dávce 5,5 mg. Jako maximální tolerovaná dávka byla stanovena dávka 4 mg. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly nevolnost, poruchy kůže a podkoží, průjem a únava. Objevila se však i dyspnoe. Hematologická odpověď na léčbu byla 52 %, orgánová odpověď byla u 56 % pacientů (5 srdce, 5 ledviny). Medián doby bez hematologické progresy byl 14,8 měsíců, 1leté přežití bez progresy a celkové přežití bylo 60 a 85 %. Týdenní orální podávání ixazomibu se zdá být účinné u pacientů s refrakterní či relabující AL amyloidózou s nežádoucími účinky, které je možné ovlivnit a zvládnout.

[A phase 1/2 study of the oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed or refractory AL amyloidosis](#)

Blood, Volume 130, Issue 5, 03 August 2017

Léčba CML akriflavinem, inhibitorem hypoxií inducibilního faktoru

Při chronické myeloidní leukémii se uplatňují hematopoetické kmenové buňky a dochází ke zvýšené konstituční exprese tyrozinové kinázy BCR/Abl. CML terapie založená na inhibitory tyrosinové kinázy je vysoce efektivní a indukují remisi, ale necílí na leukemické kmenové buňky (LSCs), které pak udržují minimální reziduální nemoc a odpovídají za relapsy. Proto byla identifikována molekula, která je schopná zacílit na LSCs, které sídlí v kostní dřeni, kde je malá koncentrace kyslíku. Jedná se o farmakologickou inhibici HIF-1, který je kritický pro přežití LSCs. Acriflavin snižuje přežití a růst CML buněk, to je dáno snížením exprese c-Myc a genů odpovídajících za vlastnosti typickými pro kmenové buňky. Acriflavin v pokusech in vitro s kmenovými buňkami od pacientů s CML prokázal svou účinnost. Ta se potvrdila i na myším modelu CML. Došlo k omezení rozvoje CML a snížení počtu LSCs. Léčba má jen méně závažný vliv i na neonkogenní kmenové buňky. Acriflavin by tedy mohl být využit v zamezení rozvoje relapsu u pacientů s CML a v kombinaci s inhibitory kinázy by mohl být využit pro indukci remise.

[Targeting chronic myeloid leukemia stem cells with the hypoxia-inducible factor inhibitor akriflavine](#)

Blood, Volume 130, Issue 5, 03 August 2017

Top Articles:

- [Obinutuzumab: what is there to learn from clinical trials?](#)
- [How I treat double-hit lymphoma](#)
- [NY-ESO-1 TCR single edited stem and central memory T cells to treat multiple myeloma without graft-versus-host disease](#)