

ENasidenib při léčbě relabující či refrakterní AML s mutací v IDH2

Mutace v IDH2 (isocitrate dehydrogenase 2) se vyskytuje u ~12 % pacientů s AML. Při této mutaci dochází k hypermetilaci DNA a histonů, což vede k blokování buněčné diferenciaci. Enasidenib je orální selektivní inhibitor mutantního IDH2 enzymu. Byla provedena fáze studie 1/2, která měla za úkol určit nejvyšší tolerovanou dávku, farmakokinetiku a farmakodynamiku, dále pak bezpečnost a klinickou aktivitu u pacientů s pokročilými myeloidními malignitami. Do studie byli zařazeni pacienti s relabující či refrakterní AML, ve fázi 1 se jednalo o dávkově eskalační léčebný plán. Dávky byly od 50 do 650 mg za den. Enasidenib 100 mg 1x denně se podával při testování farmakokinetiky a farmakodynamiky a určení efektivity.

Nežádoucí účinky podávání enasidenibu vážnosti 3 a 4 byly hyperbilirubinémie, s IDH inhibicí asociovaný diferenciační syndrom. Celková odpověď na léčbu byla 40,3 % s mediánem trvání odpovědi 5,8 měsíců. Medián celkového přežití byl 9,3 měsíců a u 34 pacientů, u kterých došlo ke kompletní remisi, bylo celkové přežití 19,7 měsíců. Kontinuálně podávaná léčba byla celkově dobře snášena a indukovala hematologickou odpověď u pacientů s AML, u nichž jiná léčba selhala. Došlo k indukci diferenciaci myeloblastů, nikoli k cytotoxicitě.

[Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia](#)

Blood, Volume 130, Issue 6, 10 August 2017

JAK 1/2 a BCL2 inhibitory mají synergický účinek proti buňkami stromatu kostní dřeně navozené protekci u AML

Kostní dřeň poskytuje protektivní mikroprostředí pro leukemické buňky a také ovlivňuje jejich odpověď na terapii. V případě AML jsou vysoké počty relapsů a ty mohou souviset i s nemožností léčby efektivně překonat protektivní vliv buněk kostní dřeně. Autoři studie vyzkoušeli vliv 304 inhibitorů, schválených i používaných ve studiích, které testovali ex vivo na primárních AML buňkách v prostředí se stromálními buňkami z kostní dřeně. AML buňky pacientů v tomto prostředí měly o 12 % nižší senzitivitu k testovaným preparátům. Jednalo se o topoisomerasu II, BCL2 inhibitory, tyrozinázové inhibitory aj. Ztráta senzitivity byla nejvyšší u buněk s alterací v FLT3 nebo PDGFRB. Naopak však stromální buňky zvýšily citlivost leukemických buněk k inhibitorům Janusovy kinázy. Stromální buňky totiž aktivují dráhy, které podporují buněčné přežití, přesmyk od BCL2 k BCLXL. JAK 1/2 kinázový inhibitor ruxolitinib obnovuje senzitivitu k BCL2 inhibitoru venetoclaxu u leukemických buněk pacientů. Ukázalo se tak, že inhibitory JAK 1/2 + inhibitory BCL2 působí synergicky a omezují protektivní vliv stromálních buněk kostní dřeně na přežití leukemických buněk.

[JAK1/2 and BCL2 inhibitors synergize to counteract bone marrow stromal cell-induced protection of AML](#)

Blood, Volume 130, Issue 6, 10 August 2017

Top Articles:

- [Dysfunctional diversity of p53 proteins in adult acute myeloid leukemia: projections on diagnostic workup and therapy](#)
- [Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly](#)
- [S100-A9 protein in exosomes from chronic lymphocytic leukemia cells promotes NF-κB activity during disease progression](#)