

# Léčba MM: pohled za horizont

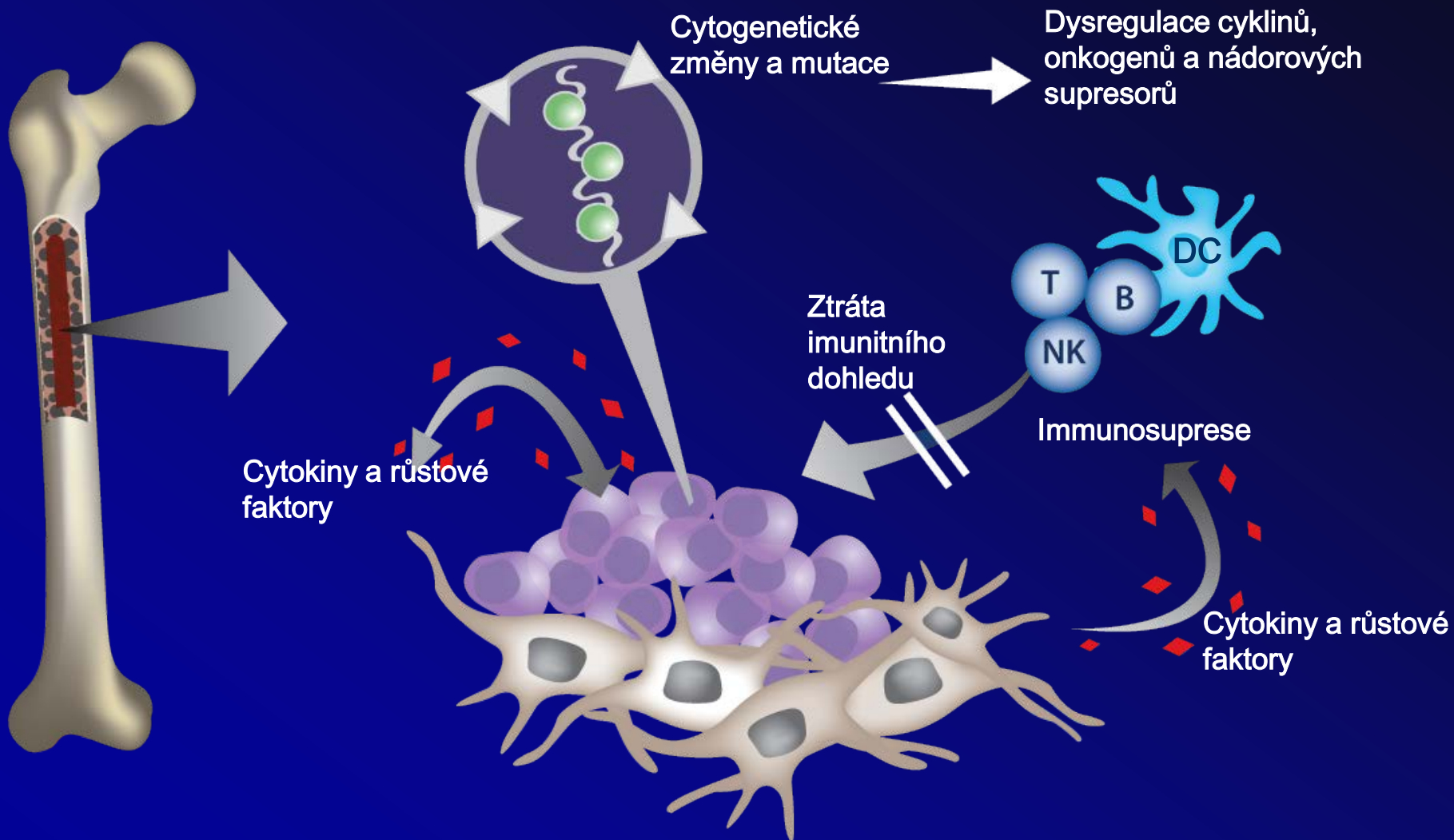
Přehled molekulárních mechanismů  
potenciálních nových léků v léčbě MM

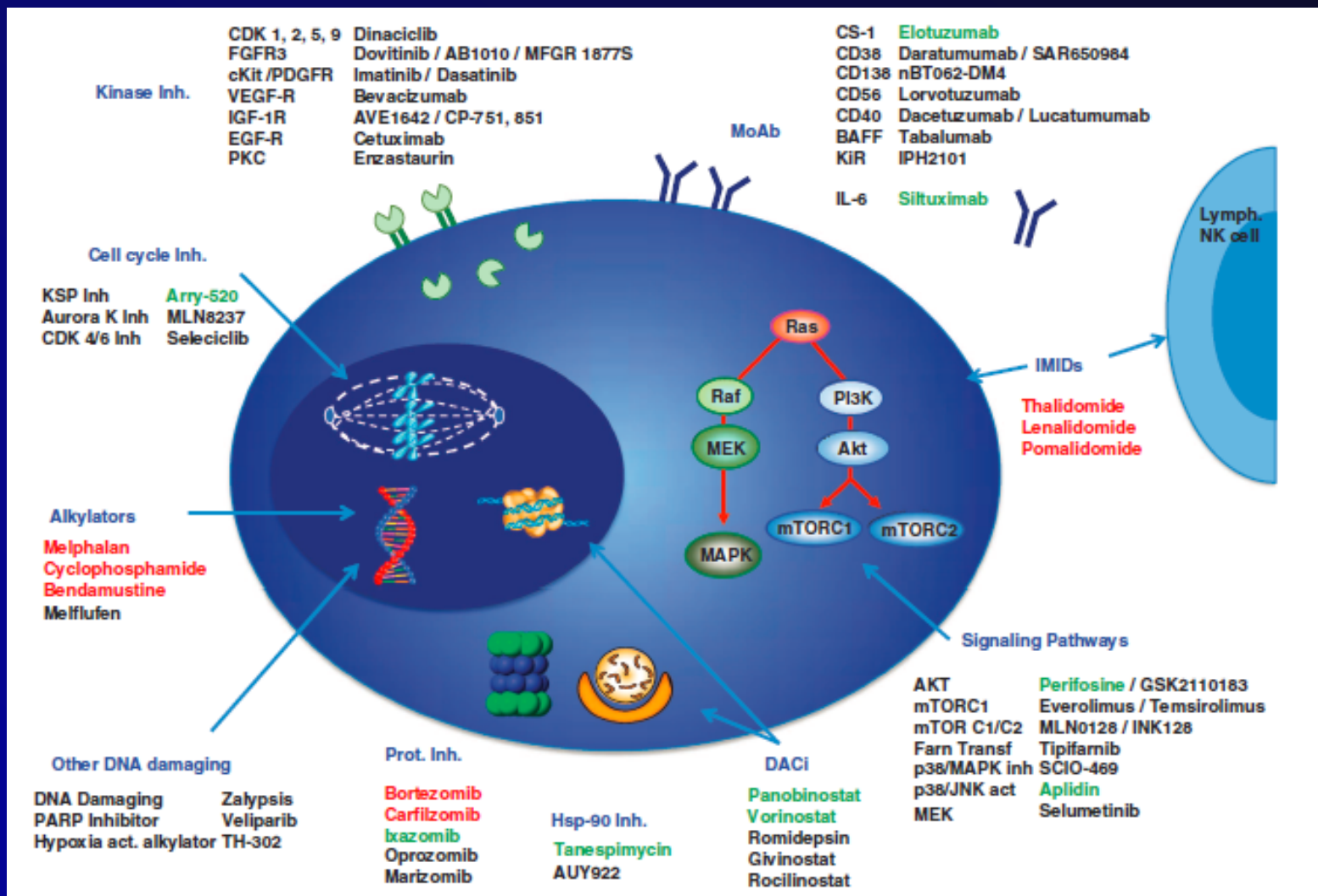
RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.

Babáková myelomová skupina při ÚPF, LF MU

*Tato prezentace vznikla za finanční podpory  
společnosti Janssen-Cilag s.r.o.*

# Patologie mnohočetného myelomu



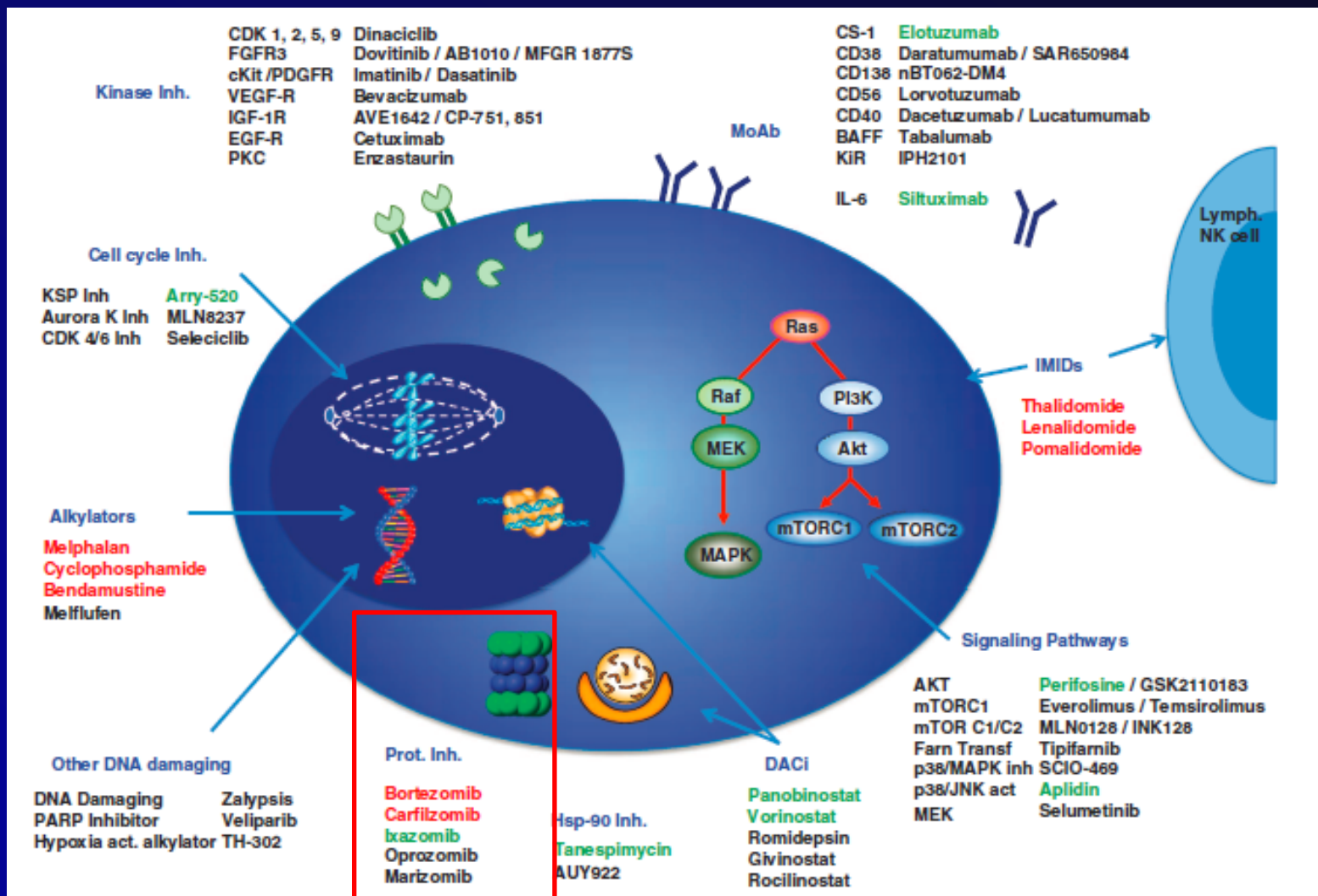


Schematické znázornění hlavních cílů v MM plasmatické buňce a léků testovaných proti nim. Schválené léky zobrazeny červeně a léky, které dosáhli fáze III klinického vývoje zobrazeny zeleně.

Zdroj: Ocio et al. Leukemia (2013), 1–18

# Možnosti léčby MM

- Proteasomové inhibitory
- IMiDs
- Monoklonální protilátky
- Inhibitory deacetyláz
- Inhibitory s novým mechanismem účinku



Schematické znázornění hlavních cílů v MM plasmatické buňce a léků testovaných proti nim. Schválené léky zobrazeny červeně a léky, které dosáhli fáze III klinického vývoje zobrazeny zeleně.

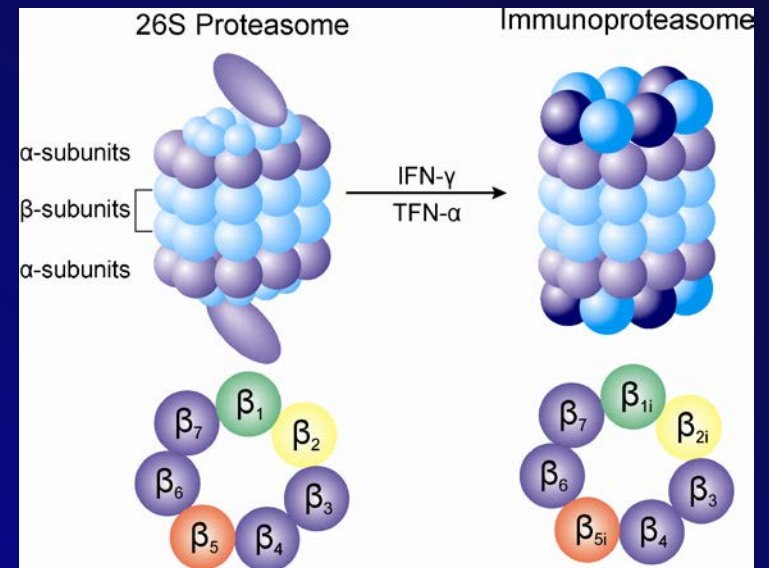
Zdroj: Ocio et al. Leukemia (2013), 1–18

# Proteasom

- ATP-dependentní degradace intracelulárních proteinů označených polyubikvitinem
- 3 proteolytické podjednotky s aktivními místy proteolýzy:  $\beta$ 1 (kaspázová aktivita),  $\beta$ 2 (trypsinová aktivita),  $\beta$ 5 (chymotrypsinová aktivita)

## Imunoproteasom

- v buňkách lymfoidního původu
- 3 proteolytické podjednotky s aktivními místy proteolýzy:  $\beta$ 1i (LMP2)  $\beta$ 2i (MECL-1),  $\beta$ 5i (LMP7)



Kubiczková *et al.*, 2014

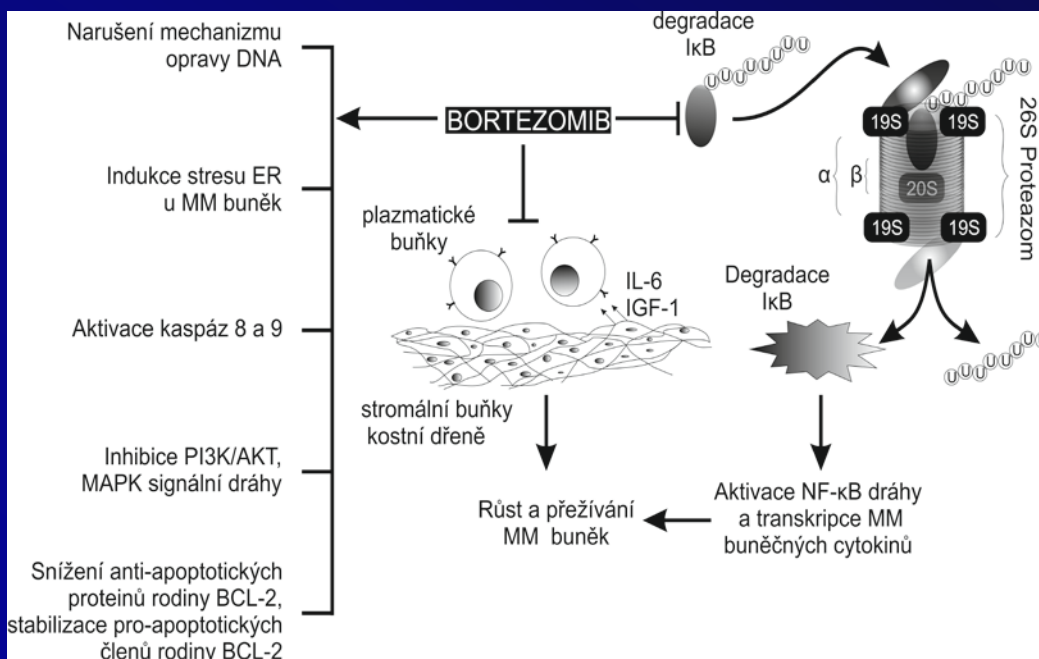
# Inhibitory proteazomu

- úspěšná léčebná strategie MM posledních 10 let
- léčebné přístupy založené na bortezomibu
- Ovlivňují:
  - expresi transkripčního faktoru NF-κB
  - zástavu buněčného cyklu a indukci apoptózy preferenčně u MM buněk (vysoká produkce imunoglobulinů)
  - tvorbu proteinu p53 a
  - indukci ER stresové odpovědi
- vývoj proteasomových inhibitorů nové generace – zlepšení efektivity léčby, tolerance, podávání a kvality života MM pacientů
- první generace: bortezomib
- druhá generace: carfilzomib, ixazomib, marizomib
- nově schválené: oprozomib, delanzomib



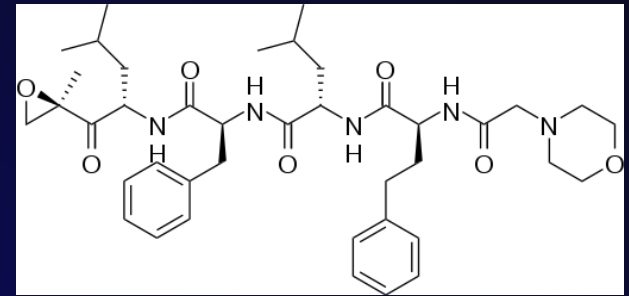
# Bortezomib

- $C_{19}H_{25}BN_4O_4$  – dipeptidylový derivát kyseliny borité
- reverzibilní kovalentní vazba na  $\beta 5$  ( $\beta 5i$ ) podjednotku, akumulace nefunkčních proteinů, narušení vnitrobuněčné signalizace
- vedlejší účinky: periferní neuropatie



Kubiczková, 2012

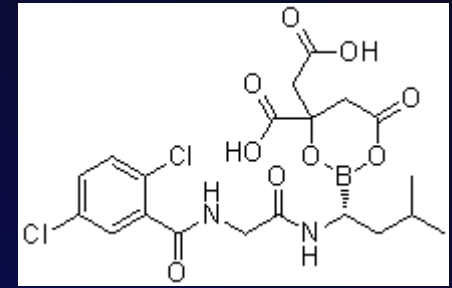
# Carfilzomib



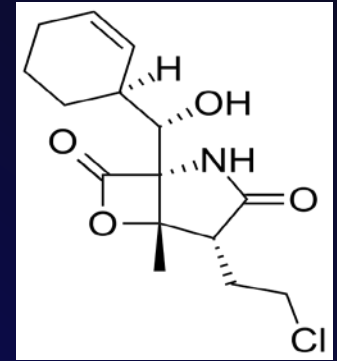
- $C_{40}H_{57}N_5O_7$  – tetrapeptidový epoxyketon
- FDA schválila 2012
- Derivován z epoxomicinu
- ireverzibilní inhibice  $\beta 5$  ( $\beta 5i$ ) podjednotky, více selektivní
- periferní neuropatie v menší míře
- zvýšení hladin c-Jun kinázy a kaspáz 3, 8, 9
- indukce stresu ER
- zvýšení hladiny NOXA
- podpora diferenciacce mezenchymálních kmenových buněk v osteoblasty

# Ixazomib

- $C_{20}H_{23}BCl_2N_2O_9$  – analog kyseliny borité
- první orálně užívaný inhibitor proteasomu
- reverzibilní inhibice  $\beta 5$  podjednotky, také  $\beta 1$  a  $\beta 2$
- Indukce apoptózy (aktivace kaspáz 8, 9, 3)
- zvýšení hladiny p53, p21
- Ovlivnění BC (snížení hladiny cyklinu D1 a CDK6)
- indukce stresu ER
- inhibice kanonické a nekanonické dráhy NF $\kappa$ B
- rychlejší disociace proteasomu v porovnání s bortezomibem

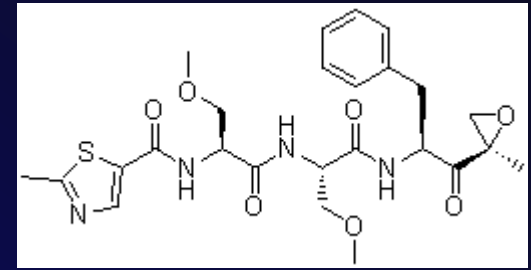


# Marizomib



- C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>4</sub>
- Objeven v roce 2003 v baktérii *Salinispora tropica* – sekundární metabolit
- Fáze I klinické studie 2006
- ireverzibilní inhibice β5 a β1 podjednotek, nižší afinita k β2
- aktivace kaspázy 8, v menší míře kaspázy 9
- inhibice kanonické dráhy NFκB
- blokáda sekrece IL-6, TNF-α, IL-1β
- antiangiogenní vlastnosti
- nebyla pozorována periferní neuropatie
- schopen indukovat apoptózu MM buněk i v přítomnosti růstových faktorů IL-6 a IGF-1

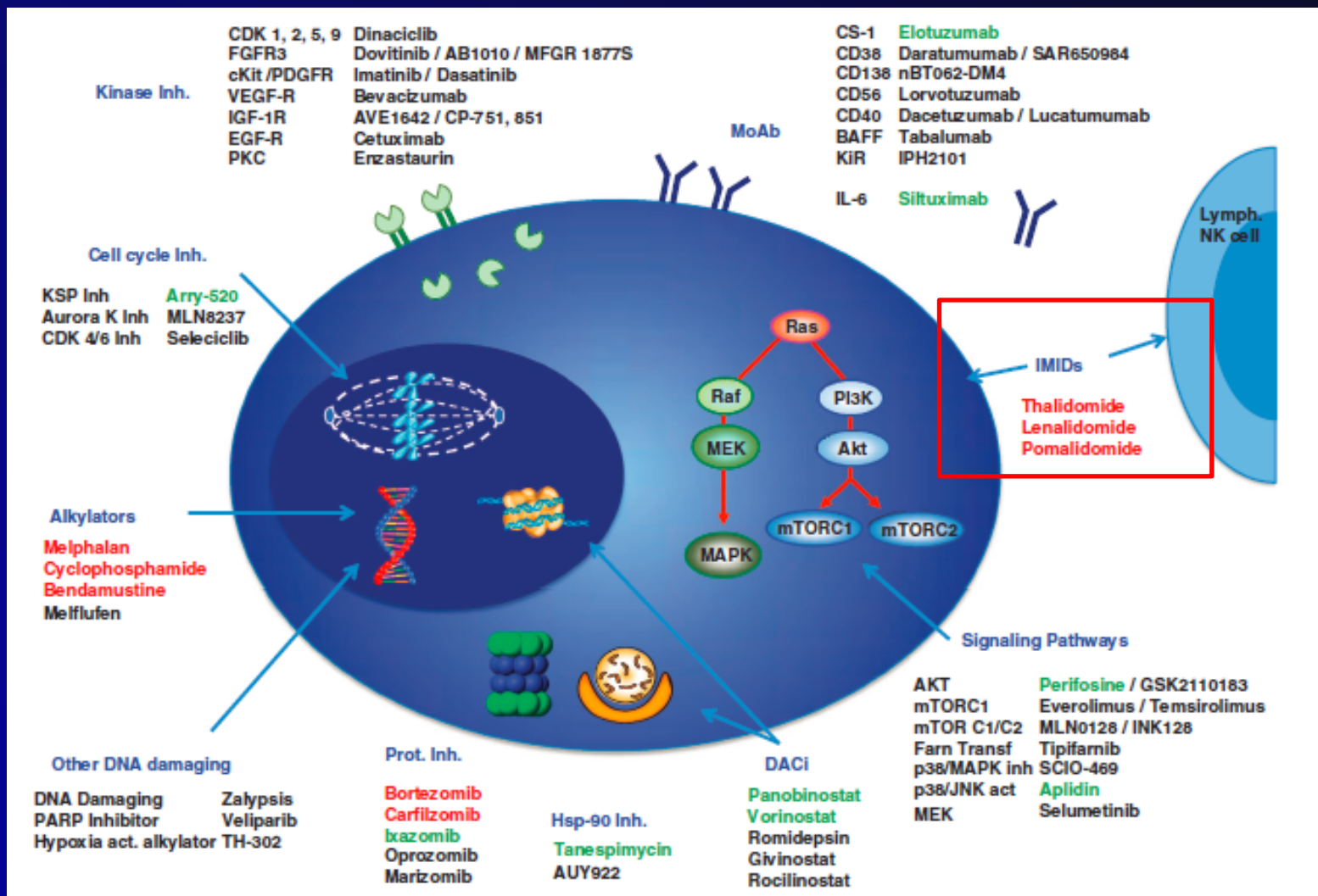
# Oprozomib



- orálně užívaný inhibitor proteasomu
- derivát Carfilzomibu, peptidový epoxyketon
- vysoce selektivní inhibice  $\beta 5$  podjednotky
- aktivace JNK a inhibice dráhy NF- $\kappa$ B
- aktivace kaspázy 8, 9, 3 a PARP
- inhibice diferenciaci a funkce osteoklastů *in vitro*
- zvýšení diferenciaci osteoblastů a mineralizace matrix
- v kombinaci s nízkou dávkou bortezomibu - synergistická anti-MM aktivita

# Možnosti léčby MM

- Proteasomové inhibitory
- **IMiDs**
- Monoklonální protilátky
- Inhibitory deacetyláz
- Inhibitory s novým mechanismem účinku

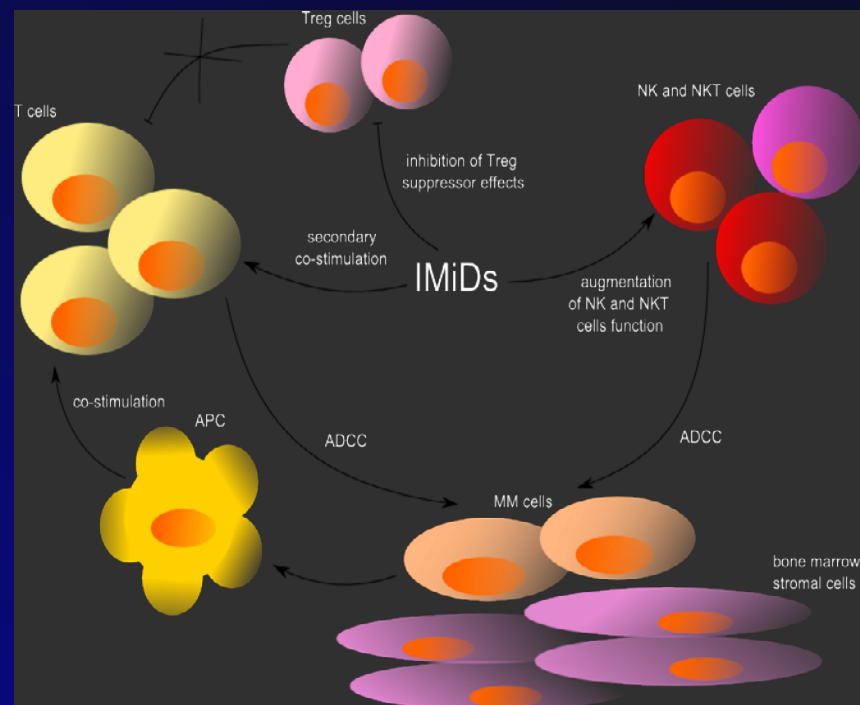


Schematické znázornění hlavních cílů v MM plasmatické buňce a léků testovaných proti nim. Schválené léky zobrazeny červeně a léky, které dosáhli fáze III klinického vývoje zobrazeny zeleně.

Zdroj: Ocio et al. Leukemia (2013), 1–18

# IMiDs imunomodulační léky

- analogy thalidomidu – lenalidomid a pomalidomid
- významný posun v léčbě MM
- pleiotropní účinky proti MM:
  - kostimulace T lymfocytů
  - antiangiogenní účinky
  - protizánětlivé účinky
  - inhibice osteoklastů
  - apoptóza a zástava BC MM
  - inhibice interakcí mezi buňkami MM a buňkami KD

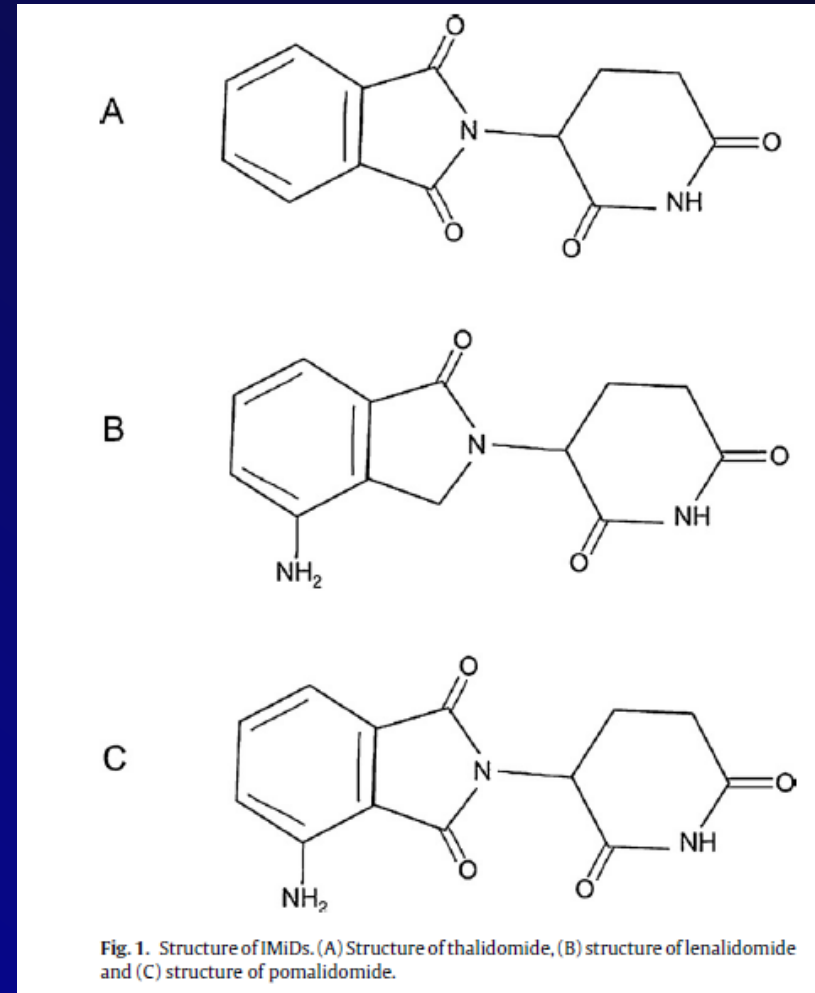


Sedlarikova et al, 2012

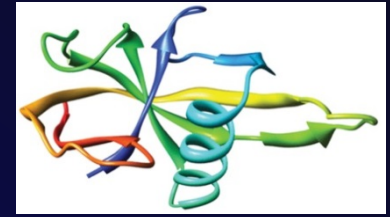


# IMiDs

- teratogenní účinky i lenalidomid
  - Inhibice angiogeneze
  - Indukce apoptózy MM
  - Inhibice produkce TNF $\alpha$
- 
- Pomalidomide – schválen v roce 2013 FDA



# Cereblon

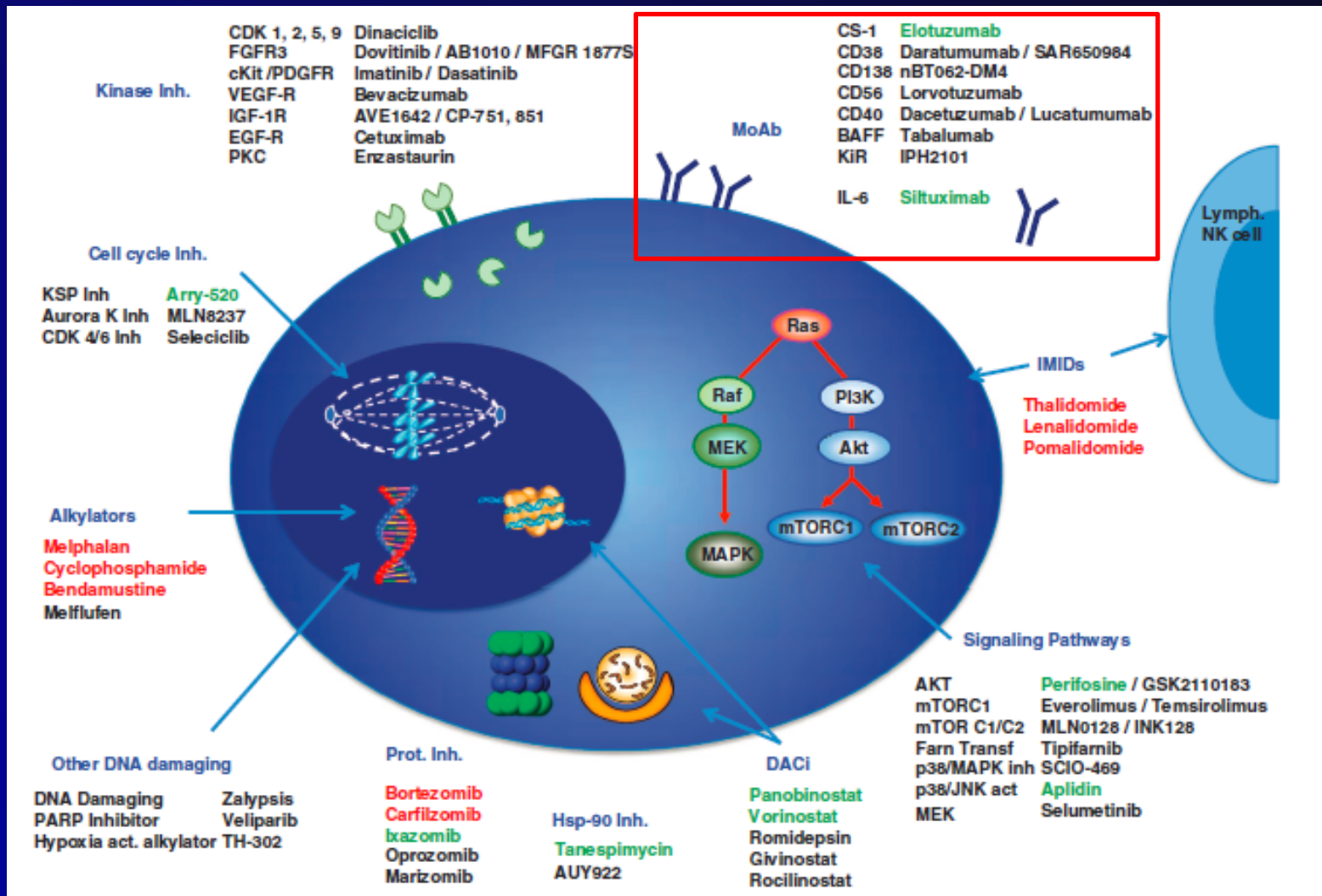


- spolu s damaged DNA binding protein 1 (DDB1) and Cullin-4 (CUL4) tvoří E3 ubikvitin-ligázový komplex
  - mentální retardace
  - thalidomid inhibuje ubikvitin ligázovou aktivitu CRBN
  - CRBN je nezbytný pro antiMM aktivitu lenalidomidu a pomalidomidu
  - nízká hladina CRBN asociuje s rezistencí k léčbě IMiDs
  - vysoká hladina CRBN asociuje s delším přežitím pacientů MM léčených IMiDs

[Cereblon \(http://www.clinicaloncology.com/\)](http://www.clinicaloncology.com/)

# Možnosti léčby MM

- Proteasomové inhibitory
- IMiDs
- **Monoklonální protilátky**
- Inhibitory deacetyláz
- Inhibitory s novým mechanismem účinku



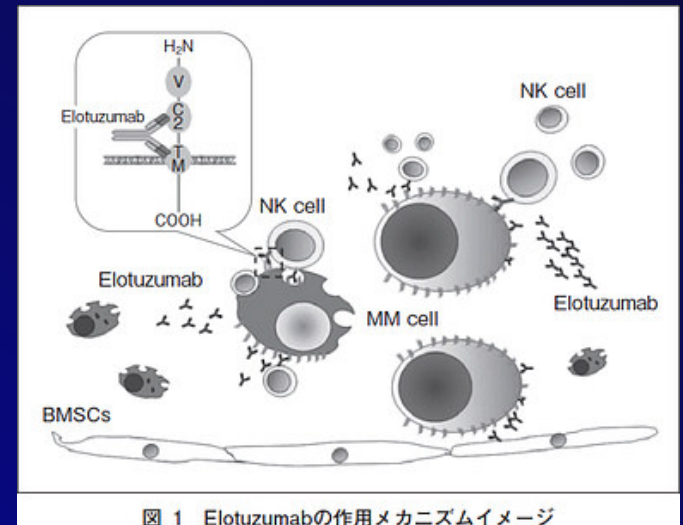
Schematické znázornění hlavních cílů v MM plasmatické buňce a léků testovaných proti nim. Schválené léky zobrazeny červeně a léky, které dosáhli fáze III klinického vývoje zobrazeny zeleně.

Zdroj: Ocio et al. Leukemia (2013), 1–18

Target	Antibody	Company	Type
CS1	Elotuzumab	Abbot/BMS	Humanized
IL-6	Siltuximab	Janssen	Chimeric
CD138	BT062	Biotest	Chimeric; conjugated to Maytansinoid
CD38	Daratumumab	Janssen	Human
Anti-KIR	IPH2101	Innate Pharma	Fully Human
CD40	SGN-40, HCD122 Dacetuzumab, Lucatumumab	Seattle Genetics Novartis	Humanized Fully Human
CD56	IMGN901, Lorvotuzumab Meransine	ImmunoGen	Humanized; conjugated to Maytansinoid
CD74	Immu-110	Immunomedics	Humanized; conjugated to Doxorubicin
IGF1-R	CP751,871	Pfizer	Fully Human
RANKL	Denosumab	Amgen	Fully Human
DKK-1	BHQ880	Novartis	Fully Human
FGFR3	PRO-001	Prochon Biotech Genetech	Humanized

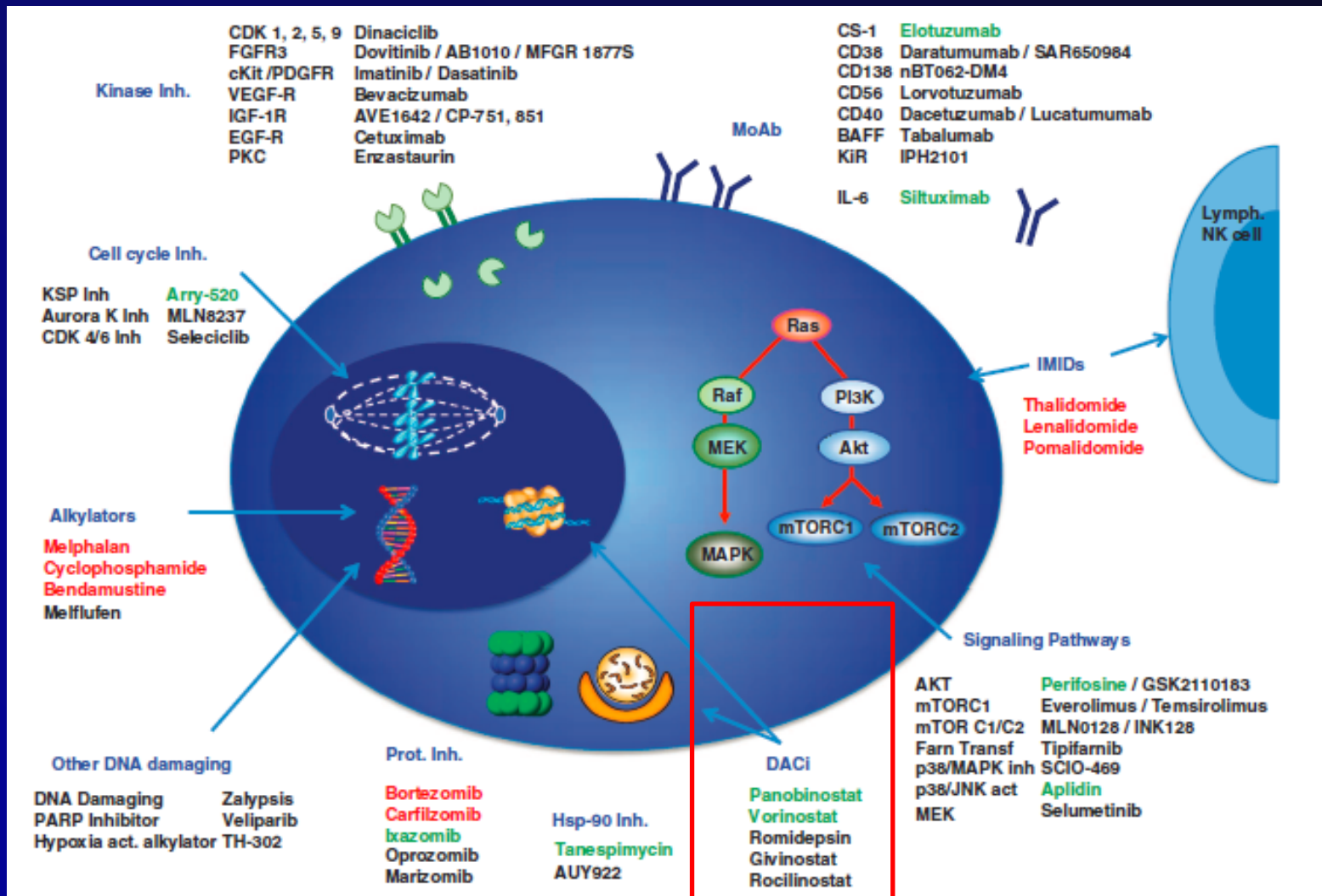
# Elotuzumab

- Monoklonální protilátka
- Váže se na CS1 – povrchový glykoprotein MM buněk
- CS1- vysoká exprese na MM a plazmatických buňkách
- Intravenózně
- Indukuje smrt MM buněk – i rezistentních k MM terapiím
- V kombinace s jinými léky synergisticky
- Dobré výsledky ve fázích I a II
- Kombinace s lenalidomidem



# Možnosti léčby MM

- Proteasomové inhibitory
- IMiDs
- Monoklonální protilátky
- **Inhibitory deacetyláz**
- Inhibitory s novým mechanismem účinku



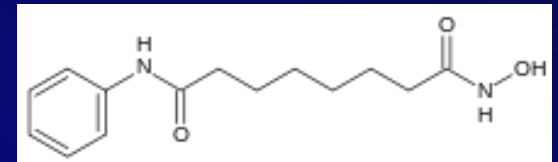
Schematické znázornění hlavních cílů v MM plasmatické buňce a léků testovaných proti nim. Schválené léky zobrazeny červeně a léky, které dosáhli fáze III klinického vývoje zobrazeny zeleně.

Zdroj: Ocio et al. Leukemia (2013), 1–18



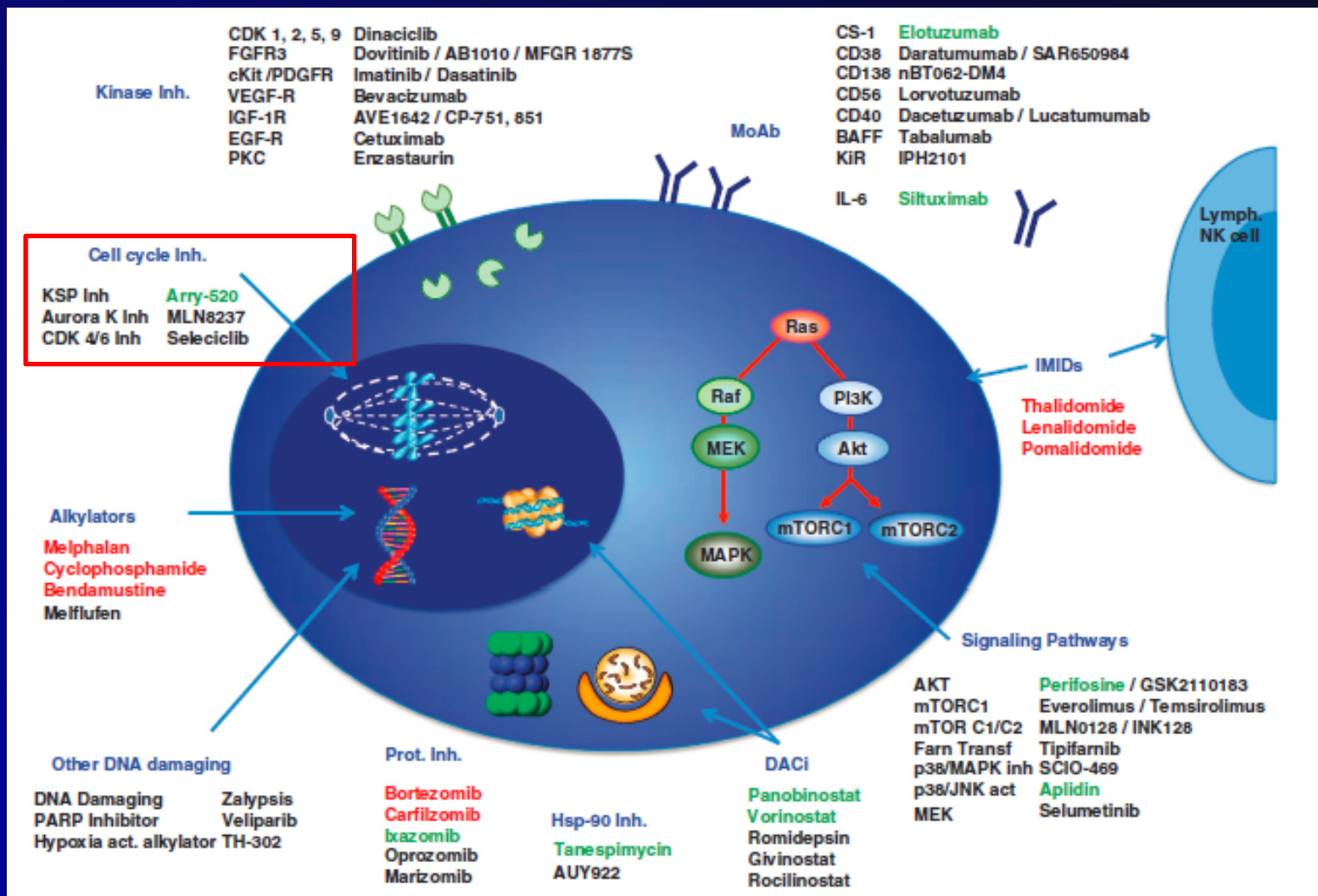
# Inhibitory deacetyláz

- V normálních buňkách rovnováha mezi deacetylázami a acetyltransferázami
- Deacetylázy –
  - enzymy, které odstraňují acetylové skupiny z proteinů a ovlivňují jejich funkci (p53, histony, atd.)
  - Zvýšená exprese v MM buňkách
- Deacetylace histonů spojena s růstem nádoru
- Inhibitory histonových deacetyláz
  - vorinostat
  - panobinostat



# Možnosti léčby MM

- Proteasomové inhibitory
- IMiDs
- Monoklonální protilátky
- Inhibitory deacetyláz
- Inhibitory s novým mechanismem účinku

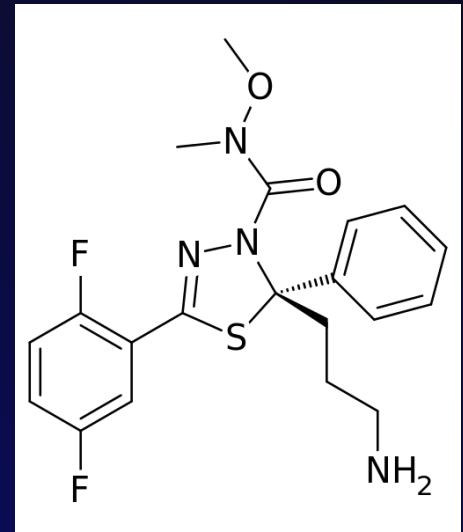


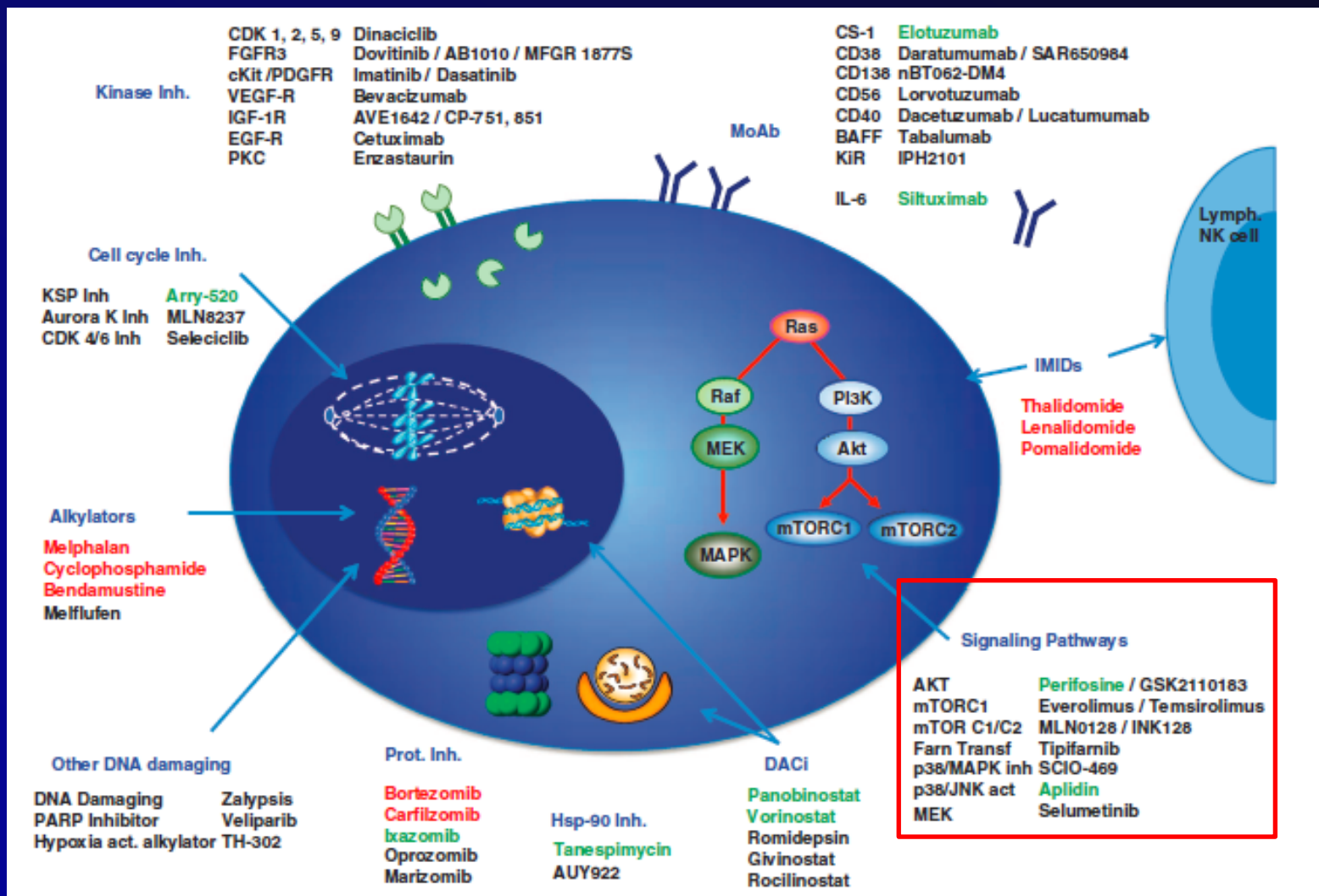
Schematické znázornění hlavních cílů v MM plasmatické buňce a léků testovaných proti nim. Schválené léky zobrazeny červeně a léky, které dosáhli fáze III klinického vývoje zobrazeny zeleně.

Zdroj: Ocio et al. Leukemia (2013), 1–18

# ARRY-520

- Inhibitor KSP (kinesin spindle protein) blokuje proliferaci buněk, převážně hematologických
- Indukuje apoptózu MM buněk





Schematické znázornění hlavních cílů v MM plasmatické buňce a léků testovaných proti nim. Schválené léky zobrazeny červeně a léky, které dosáhli fáze III klinického vývoje zobrazeny zeleně.

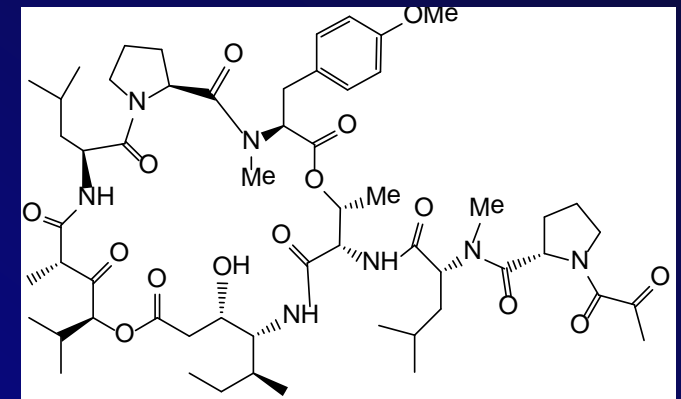
**Zdroj:** Ocio et al. *Leukemia* (2013), 1–18

# Plitidepsin

- Syntetický cyklický depsipeptid izolovaný z mořské pláštěnky *Aplidium albicans*
- Lék s novým mechanismem účinku
- Mechanismus přes protoonkogen eEF1 $\alpha$ 
  - Zvýšená exprese v nádorech
  - Indukuje migraci a invazivitu
  - Inhibuje apoptózu



*Aplidium albicans*



# A co dál?

- I přes pokroky v léčbě neexistuje cílená terapie
- Je nutné objasnit patogenezi onemocnění
- Snad nové molekuly, nové způsoby léčby a nové kombinace léků povedou ke změně onemocnění v chronické

# Děkuji za pozornost !

