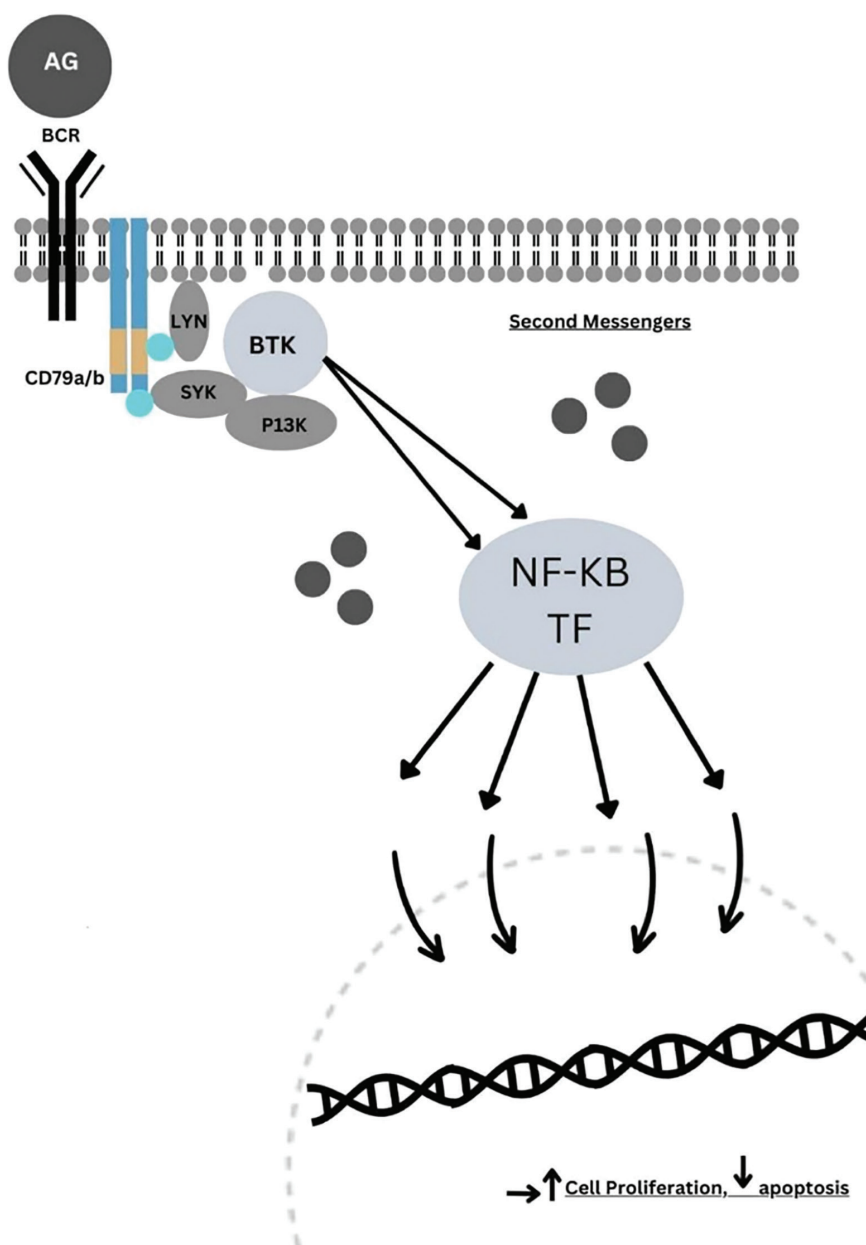


Obr. 1. BCR signální dráha



Po navázání ligandu na extracelulární část BCR, která je tvořena molekulou IgM, dochází k agregaci tohoto receptoru s membránovými proteiny CD79a a CD79b. Toto spojení pak vede k rekrutaci cytoplasmatických enzymů, konkrétně splenické tyrosinkinázy Syk a tyrosinkinázy Lyn. Ty následně aktivují Brutonovu tyrosinkinázu a fosfatidylinositol-3-kinázu, které přes celou řadu druhých posílají spouští kaskádu intracelulárních dějů vedoucích k uvolnění transkripčních faktorů nukleárního faktoru kappa B. Po translokaci těchto faktorů do jádra dochází k expresi genů, které podporují buněčnou proliferaci, inhibují apoptózu a přes vliv na chemokinové receptory podporují homing B-lymfocytů (1)

Kovalentní a nekovalentní inhibitory

Inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi) se podle svých vazebných vlastností dělí do dvou skupin, na kovalentní a nekovalentní. Kovalentní přípravky tvoří silné ireverzibilní vazby, k jejichž změně dochází pouze na základě chemických reakcí. Zpravidla se připojují na vazebné místo pro ATP přes aminokyselinu cystein v pozici 481 (dále C481), kde následně brání aktivaci BTK. I přes významný úspěch v léčbě CLL, mají tyto preparáty určité nevýhody plynoucí právě z je-

jich farmakodynamiky. Ireverzibilní vazba na strukturálně podobné kinázy, tzv. „off-target“ inhibice, může být příčinou některých nežádoucích účinků. Kupříkladu, blokáda receptoru pro epidermální růstový faktor může vést k rozvoji průjmů či lékového exantému a vazba na C-terminální SRC kinázu kardiomyocytů pravděpodobně přispívá ke vzniku fibrilace síní. Kontinuální terapie navíc může způsobit vznik sekundární rezistence, především přes získané bodové mutace C481, nebo přes mutace fosfolipázy C, což je enzym zapojený do BCR

signalizace distálně od BTK. Tyto dvě konkrétní mutace jsou dohromady zodpovědné až za 80% všech rezistencí na ibrutinib, z čehož vyplývá jejich zásadní klinická relevance. Dalším problémem u kovalentních inhibitorů je jejich nízká biologická dostupnost, která může u pacientů s agresivní formou CLL vést k nekompletní inhibici cílového enzymu, a tím pádem i ke snazší selekci rezistentních klonů (2).

Naopak nekovalentní BTK inhibitory se na své cílové místo váží pomocí slabých, snadno reverzibilních mechanismů, jakými jsou např. vodíkové můstky. Zdá se, že s ohledem na zcela odlišný mechanismus vazby by do budoucna mohly představovat vhodnou léčebnou strategii pro nemocné, u kterých byla léčba kovalentními inhibitory ukončena z důvodu sekundární rezistence (2). Uplatnění by tak mohly nalézt především u tzv. dvojité refrakterní pacientů, kteří progredují jak na kovalentním BTKi, tak na venetoklaxu a jejichž prognóza vzhledem k omezeným terapeutickým možnostem zůstává v současné době nepříznivá (3).

Srovnání jednotlivých preparátů

Ibrutinib je kovalentní BTKi, který byl na základě studie Resonate jako první schválen pro léčbu relabující či refrakterní CLL (R/R CLL). Tato randomizovaná studie fáze III srovnávala ibrutinib s monoklonální protilátkou anti-CD20 ofatumumabem. Při mediánu sledování 65,3 měsíců bylo v rameni s ibrutinibem prokázáno signifikantně delší přežití bez progresu (PFS – 44,1 vs. 8,1 měsíců u ofatumumabu) (4). Následovala studie Resonate-2, prokazující superioritu ibrutinibu oproti chlorambucilu u starších nemocných (>65 let věku) s nepředléčenou CLL (5). Díky tomu byl schválen ibrutinib pro použití i v první linii léčby, nicméně v ČR je úhrada v tomto případě omezena jen pro skupinu vysoce rizikových nemocných s aberací TP53 (6). Ibrutinib se podává perorální formou v jedné denní dávce (420 mg) (6). Mezi pozorované nežádoucí účinky patří zejména průjem, infekce, fibrilace síní, arteriální hypertenze a krvácivé příhody. Zpravidla jsou mírného stupně a jejich výskyt se navíc s délkou terapie snižuje. V praxi je důležité na ně myslet, především u pacientů vyžadujících dlouhodobou antikoagulační či antiagregační terapii, kde individuálně zvažujeme riziko krvácení, případně medikaci optimalizujeme, a dále u nemoc-