

Studium biologie leukémií vedoucí k nové cílené léčbě

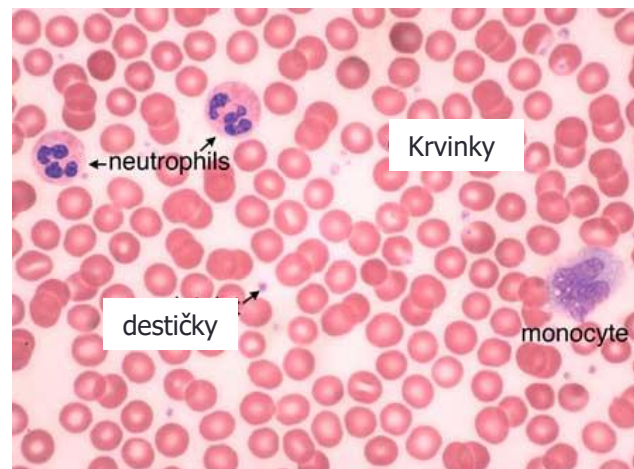
Doc. MUDr. Mgr. Marek Mráz, PhD

CEITEC Masarykova univerzita a FN Brno

- Základy biologie vzniku leukémií
 - Základní 4 subtypy leukémií
- Historie a budoucnost terapie s příklady

Každý den vytvoříme 10,000,000,000 nových bílých krvinek

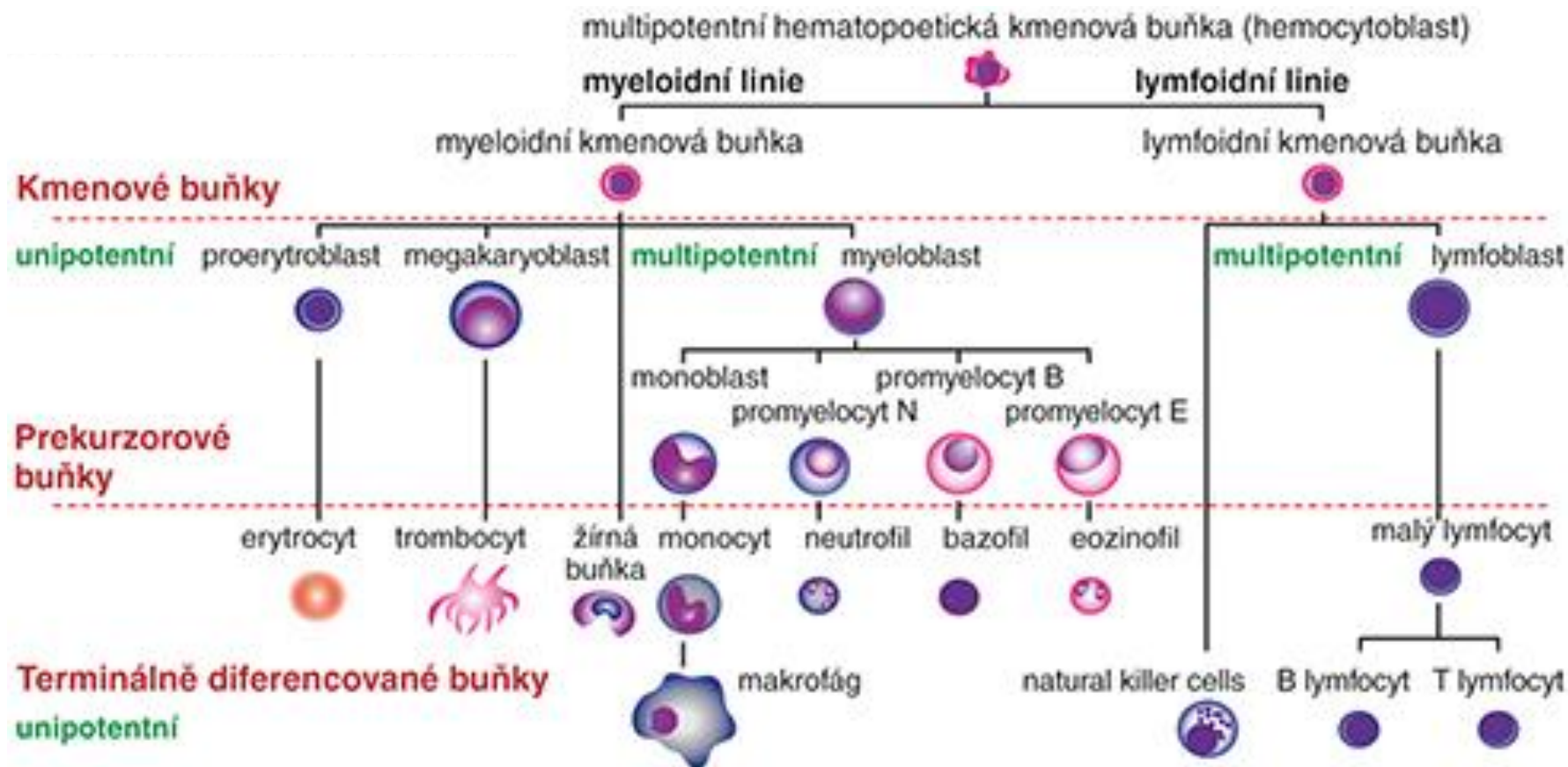
Parametr	Hodnota – dospělí lidé
Červené krvinky (Ery)	$3,8-5,8 \times 10^{12}$ na litr
Bílé krvinky (Leukocyty)	$4-10 \times 10^9$ na litr
- neutrofilní granulocyty	$2-7 \times 10^9$ na litr (40-75%)
- bazofilní granulocyty	$0-0,2 \times 10^9$ na litr (0-1%)
- eozinofilní granulocyty	$0-0,5 \times 10^9$ na litr (0-3%)
- lymfocyty	$0,8-4 \times 10^9$ na litr (20-45%)
- monocyty	$0,08-1,2 \times 10^9$ na litr (2-12%)
Krevní destičky (Trombocyty)	$150-400 \times 10^9$ na litr



Leukocyty v akci

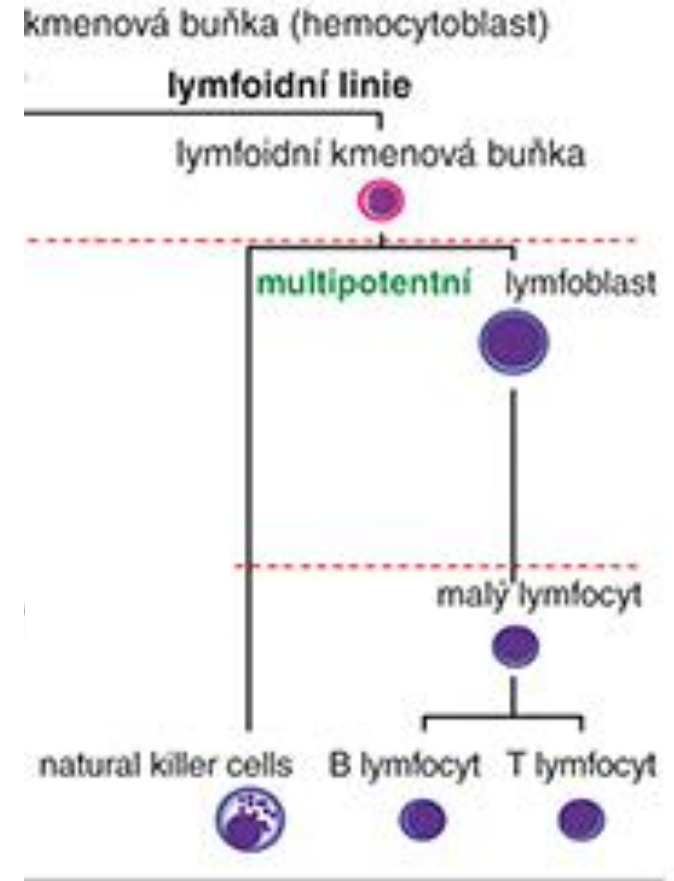


Hematopoetický systém

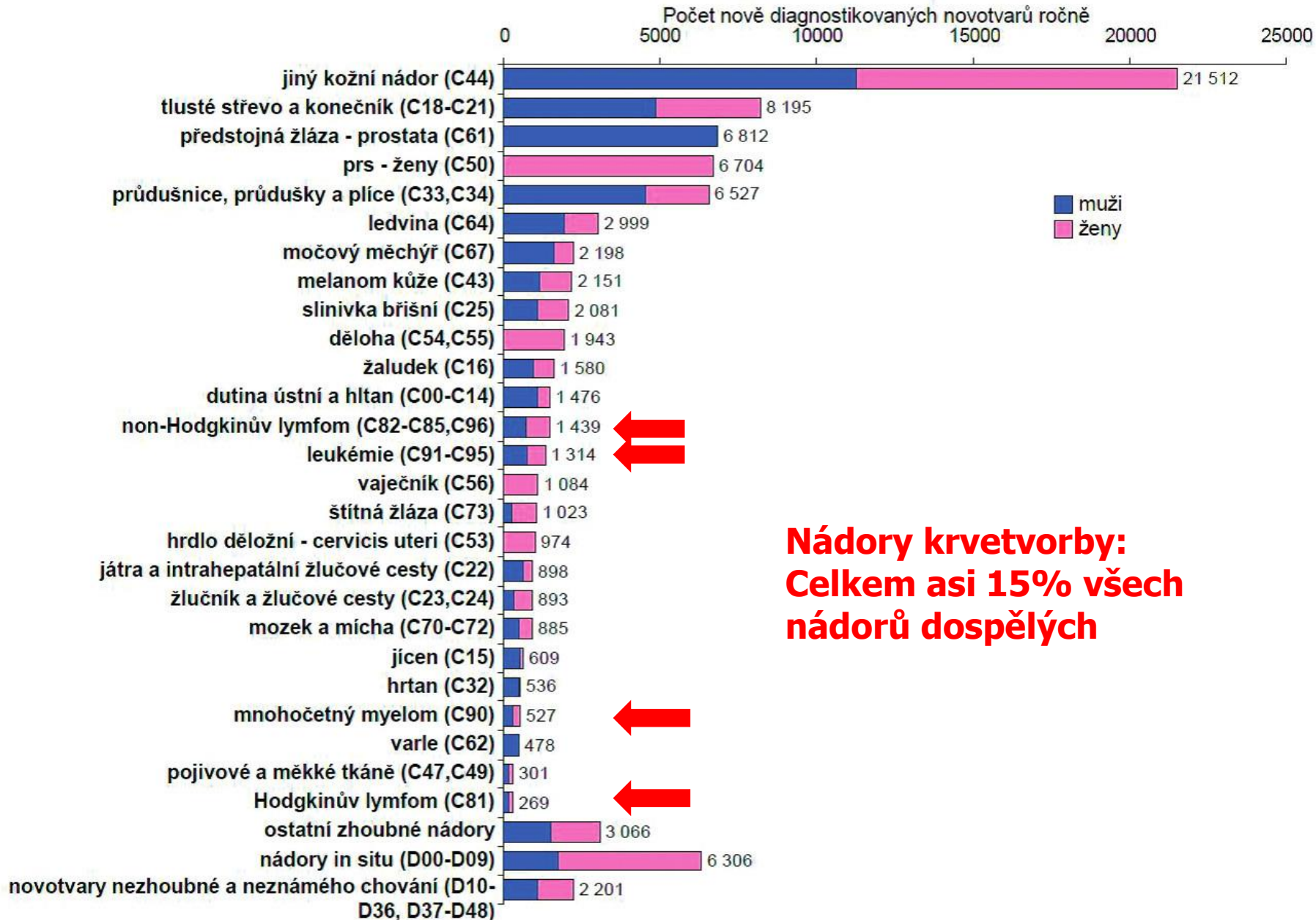


Princip „kmenové buňky“, která se sebeobnovuje

Větší a větší diferenciaci



Incidence nádorů v ČR (ročně)



**Nádory krvev tvorby:
Celkem asi 15% všech
nádorů dospělých**

Leukémie popsány před 160 lety

Archiv

für

pathologische Anatomie und Physiologie

und für

klinische Medicin.

Herausgegeben

von

R. Virchow und **R. Reinhardt**.

1847

Erster Band.

Mit 4 Tafeln.

Berlin,
Druck und Verlag von G. Reimer.

1847.

563

heiten während ihres ganzen Verlaufes. Der grösseren Theils desselben permanente, Veränderungen in der Blutmischung in Anspruch zu nehmen, war geradezu ein Denkfehler, ganze Faserstoff-Entitäten im naturhistorischen Sinne ein non-ens zurückzuführen. Wenn die Faserstoff-Entitäten auf Faserstoffmangel beruhten, so hätten wir sagen sollen, ob der Faserstoff, der die Krankheit machte, oder der, welcher über die Krankheit ob etwa jener die Typhen machte und dergleichen. Diese Art von confusum Denken, dieses Zerschneiden schlecht untersuchten Thatsachen und unvollständigen Aufschlusses, muß einmal aufhören. Räumen wir auch die zusammengebrochenen Systeme weg, und machen wir Plätze auch noch nicht lange Straßen vor uns, so können wir nun, so haben wir eine freiere Aussicht. —

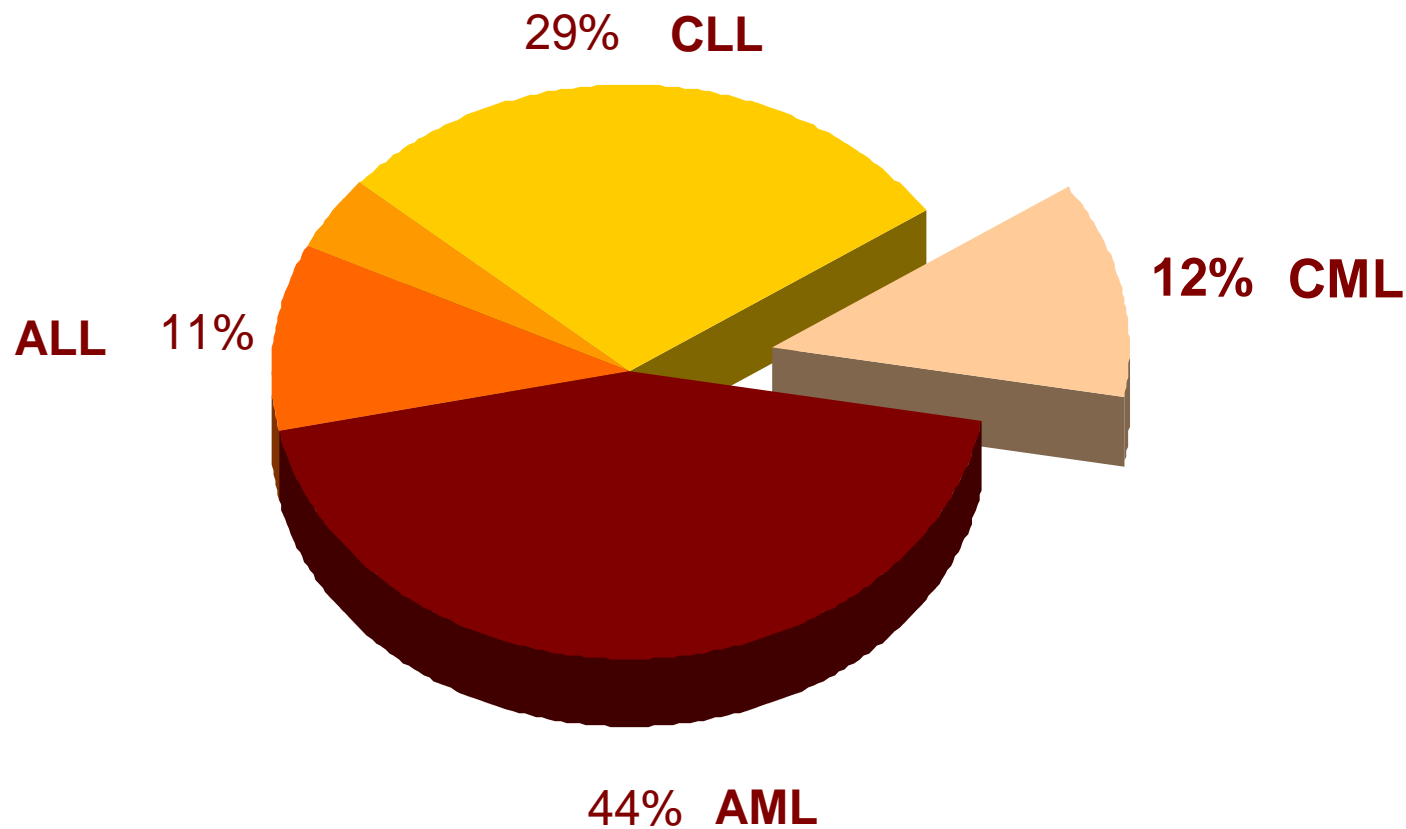
II. Weißes Blut (Leukämie)

Es giebt gewisse Wahrheiten, welche sich in der Wissenschaft nur sehr langsam und schrittweise Geltung verschaffen. So scheint es meinen Mittheilungen über weißes Blut (d. h. eine Vermehrung der farblosen Blutkörperchen in dem Maße, daß die rothe Farbe des Blutes dadurch in eine röthlich-, gelblich- oder grünlichweiße verwandelt wird) und dem Zusammenhang desselben mit chronischen Milzanschwellungen zu ergehen. Bei der ersten Veröffentlichung des von mir be-



Více jak 50 typů a subtypů
Leukémie : problém s množstvím či diferenciací bílých krvinek

1000 případů leukémie ve FN Brno



HLAVNÍ typy:

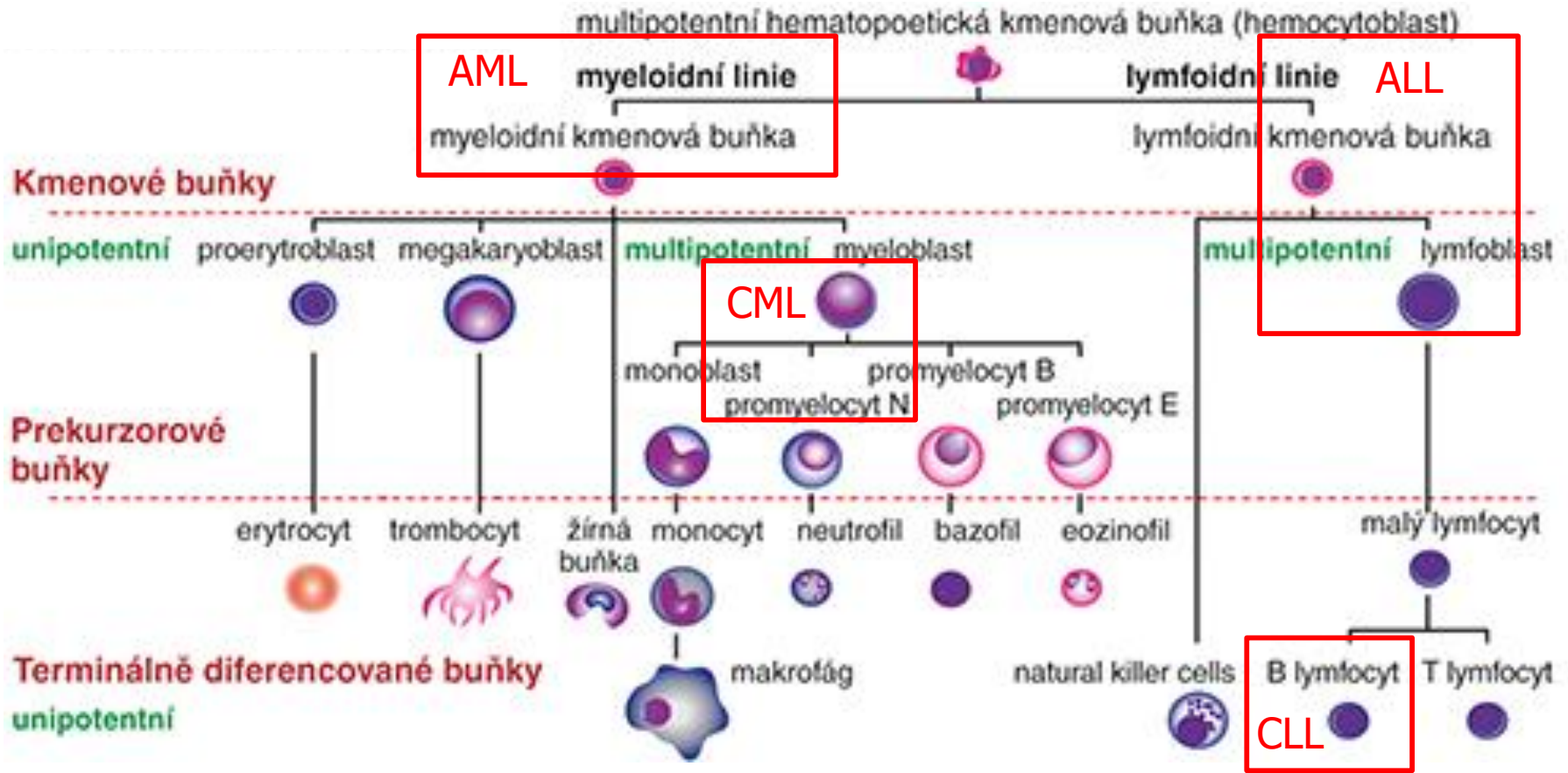
CML, chronická myeloidní leukémie

AML, akutní myeloidní leukémie

ALL, akutní lymphoblastická leukémie

CLL, chronická lymfatická leukémie

4 nejčastější leukémie



Leukémie dle věku

Narození až 14 let

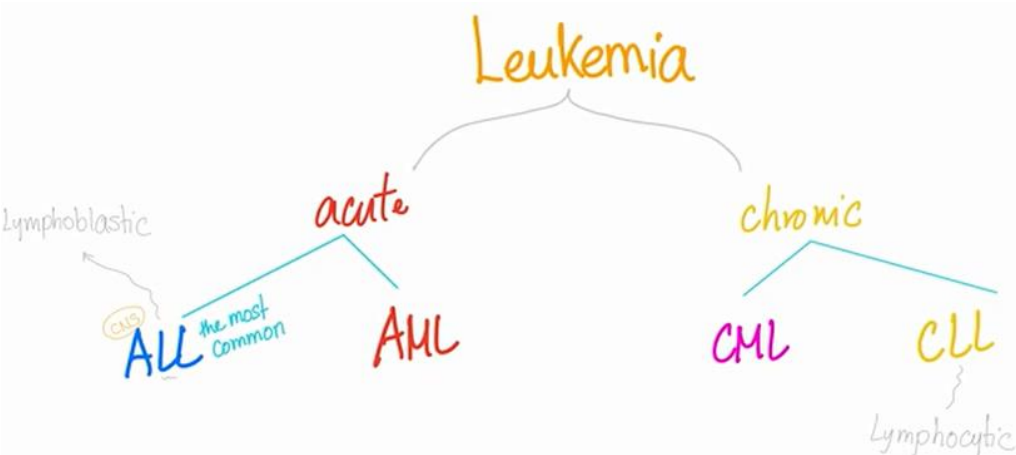
40-60 let

Nad 60 let

ALL

AML či CML

CLL



Akutní leukémie>20 % blastů



Acute Leukemias
(immature cells)

VELKÉ BUŇKY JSOU HORŠÍ 😊

Lymphoid

ALL

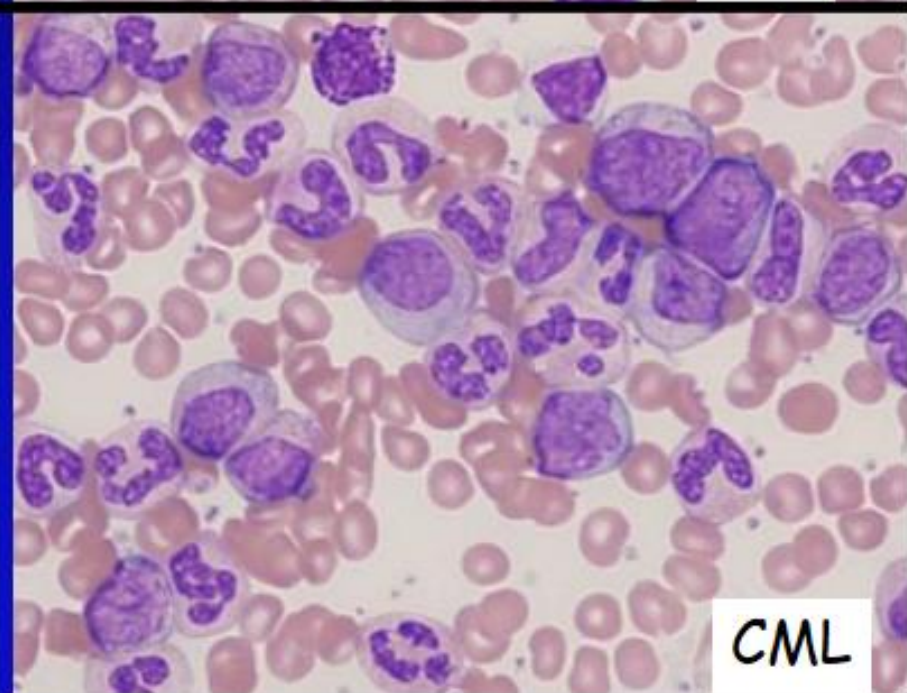
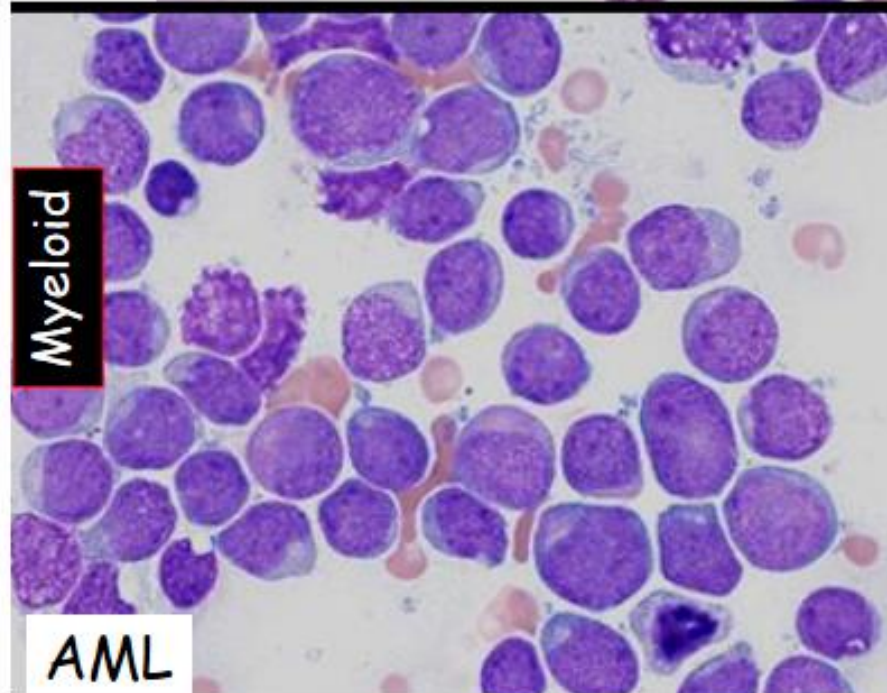
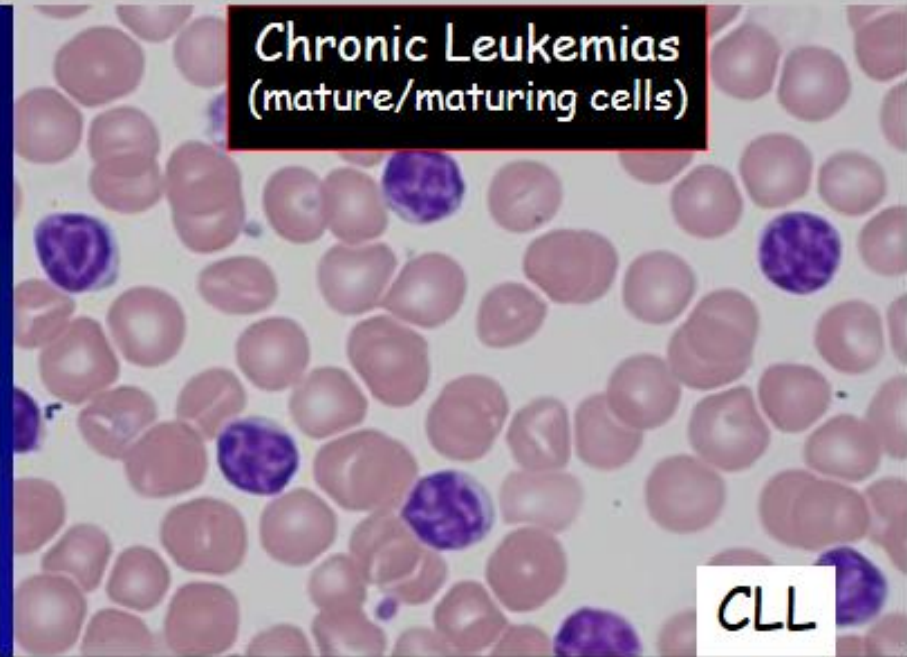
Chronic Leukemias
(mature/maturing cells)

CLL

Myeloid

AML

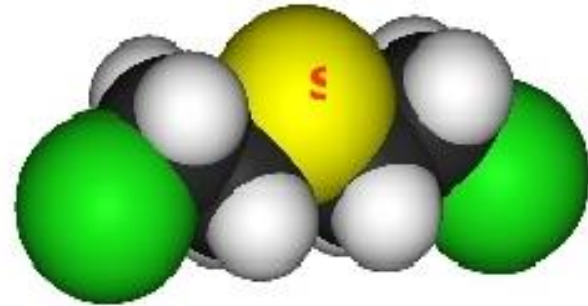
CML



CML

Druhá světová válka přinesla i první chemoterapii

- ❑ Yperit (nitrogen mustard) použit jako bojový plyn v 1. válce
- ❑ Při nehodě v Bari během 2. války si všimli lékaři vlivu na hematopoézu
- ❑ Goodman and Gilman provedli testování u lymfomů (1943)
- ❑ V roce 1947-50 demonstroval Dr. Dameshek a Albert účinnost u Hodgkinova lymfomu

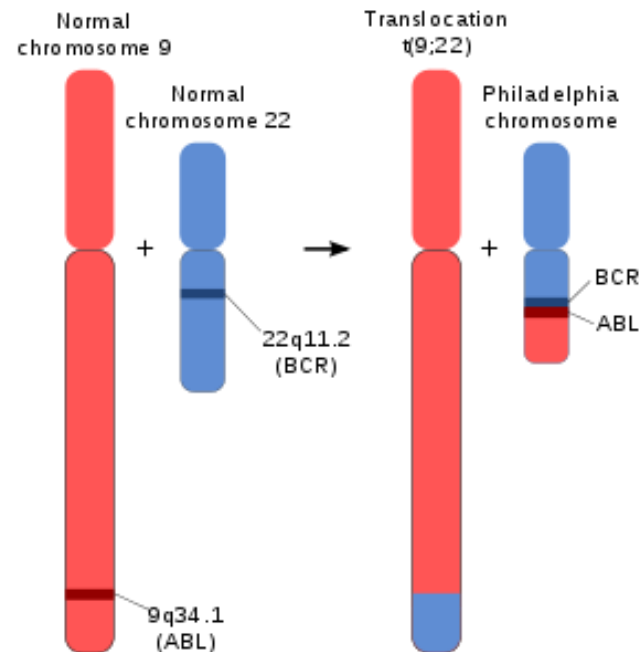


1973: objev translokace



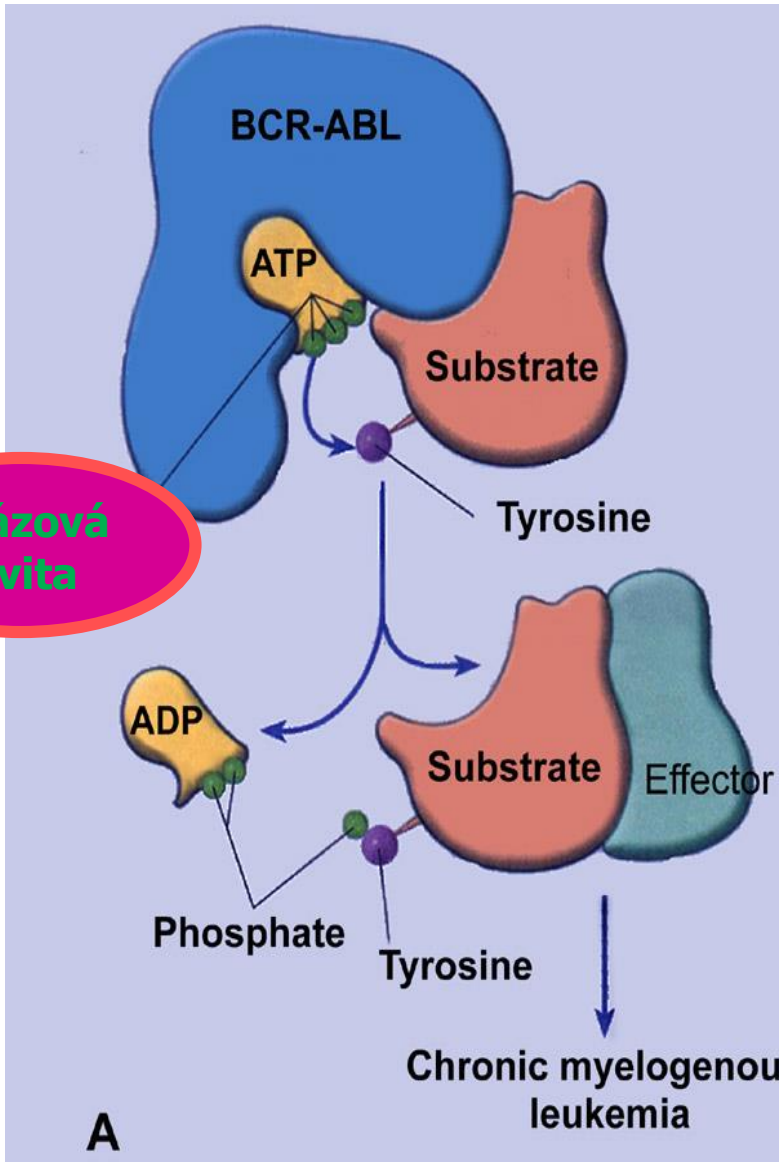
Rowley JD: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature, 1973

Popis translokace mezi 9 a 22 chromozómem



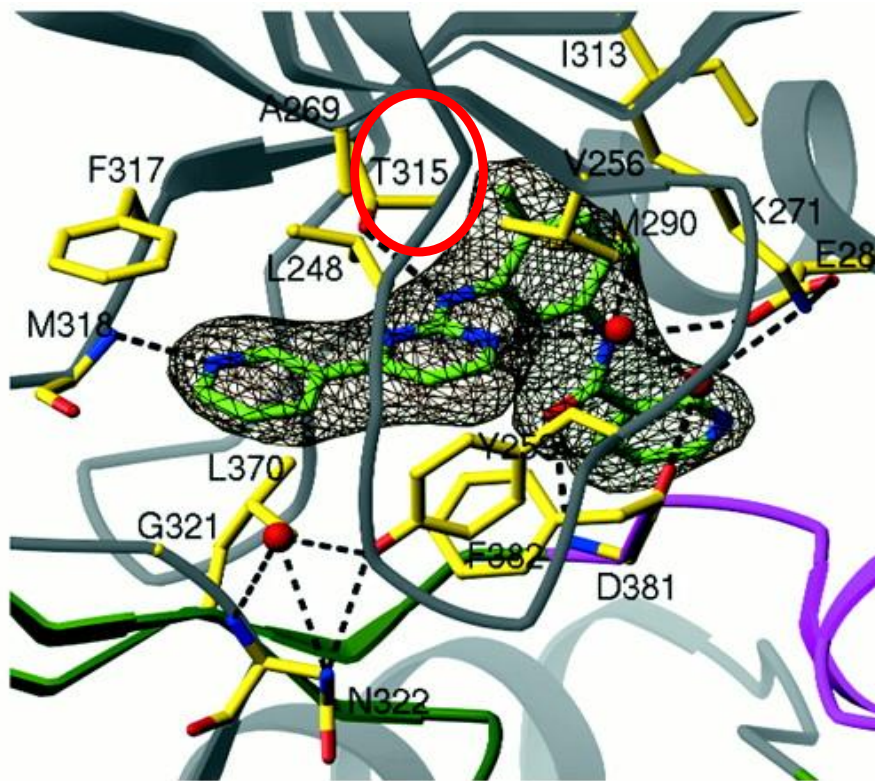
PRVNÍ MALÁ MOLEKULA V ONKOLOGII A ZCELA SPECIFICKÁ LÉČBA (od R. 2001) PLNÁ KONTROLA CHOROBY

Kinázo-
vá
aktivita



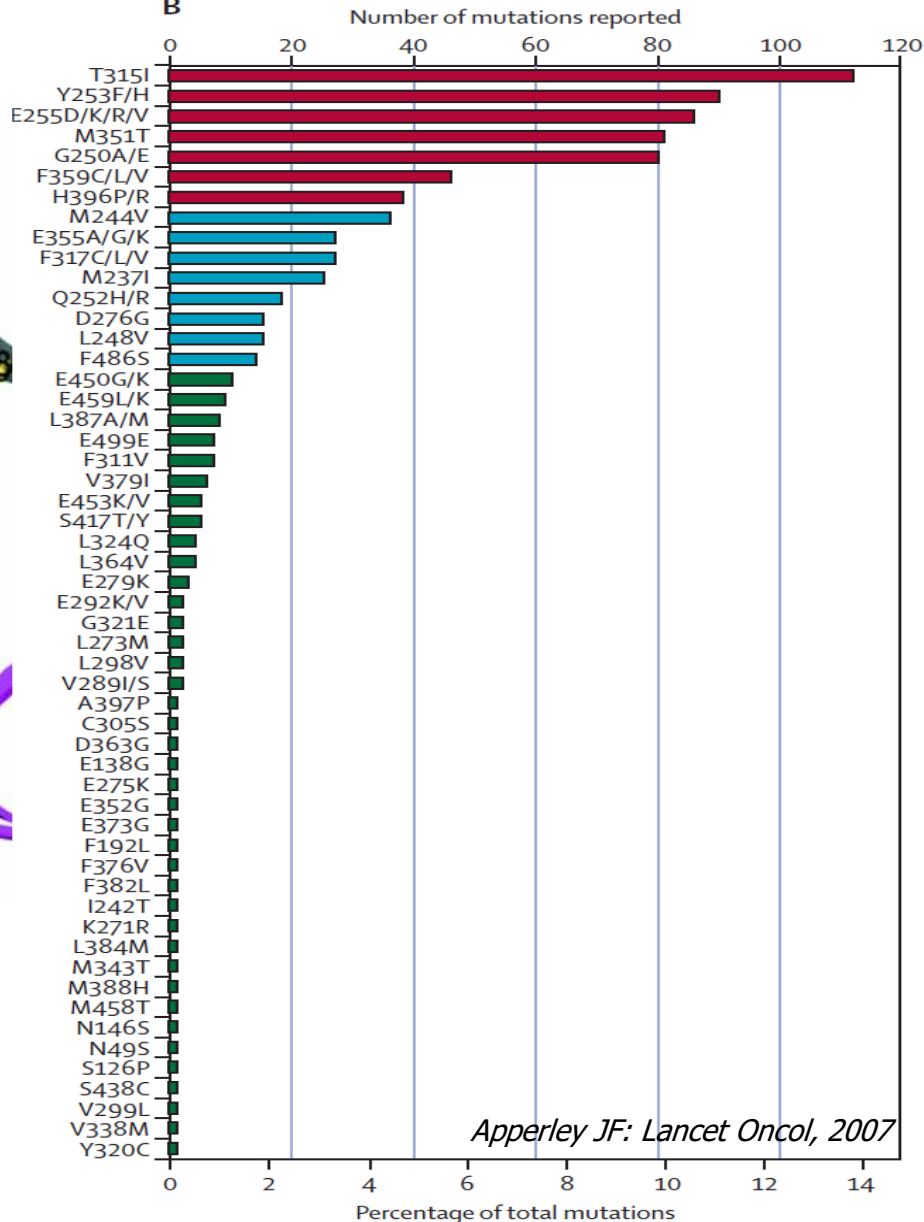
Struktura a vznik rezistence

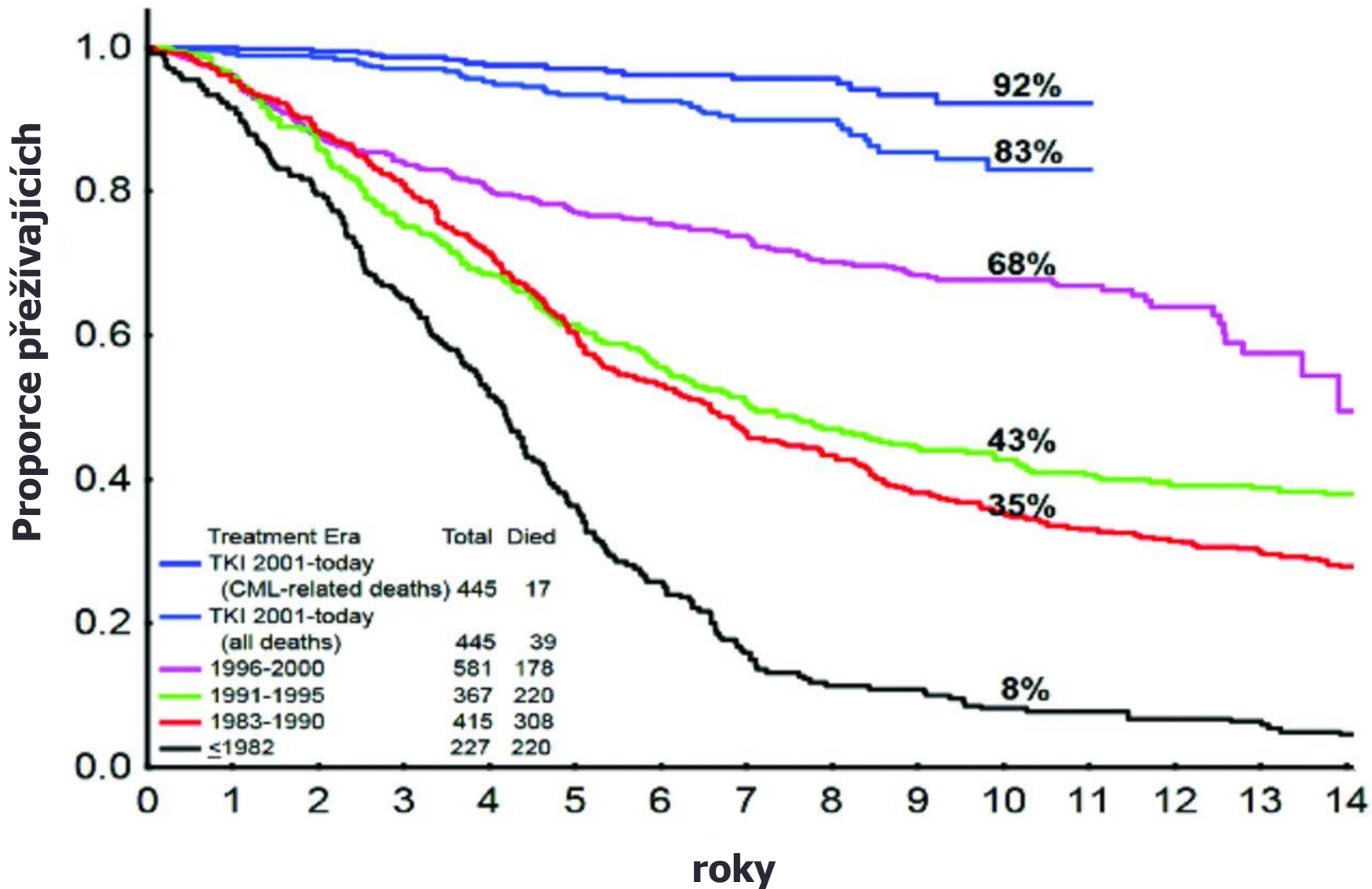
A



Schindler T et al, 200, Gorre ME et al.: 2001

B



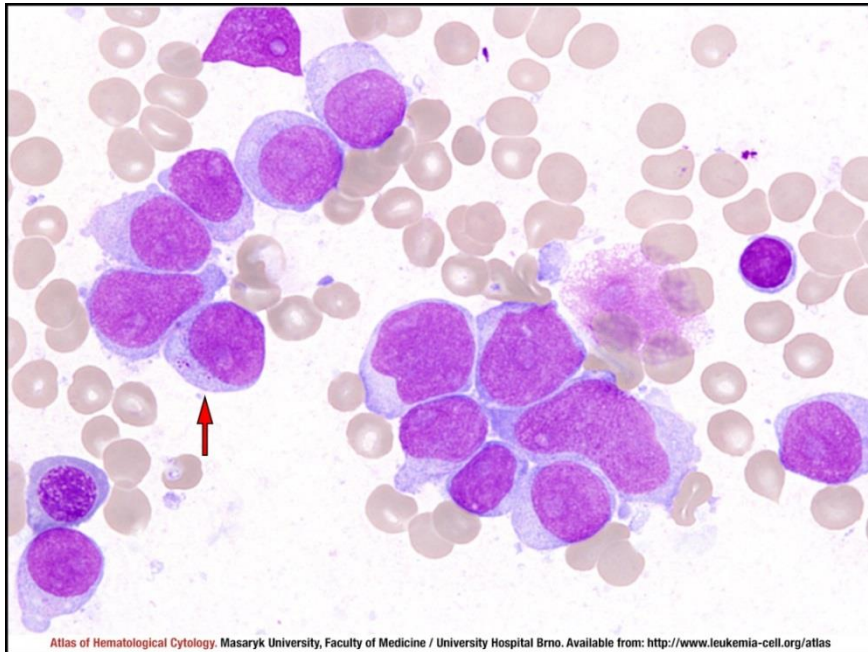


AML

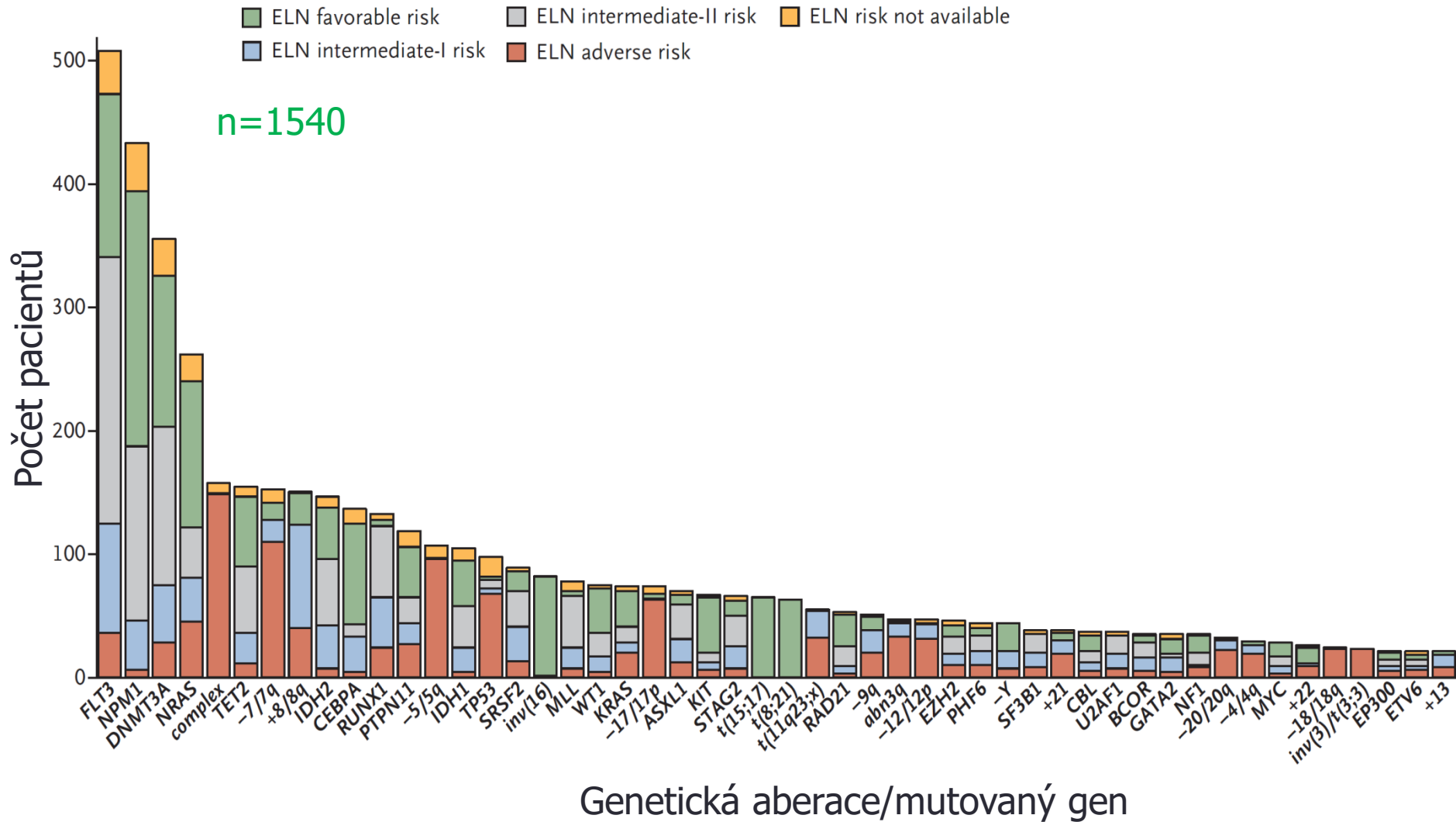
Různá porucha maturace myeloidních buněk

Obrovská genetická **různost...komplikuje cílenou léčbu**

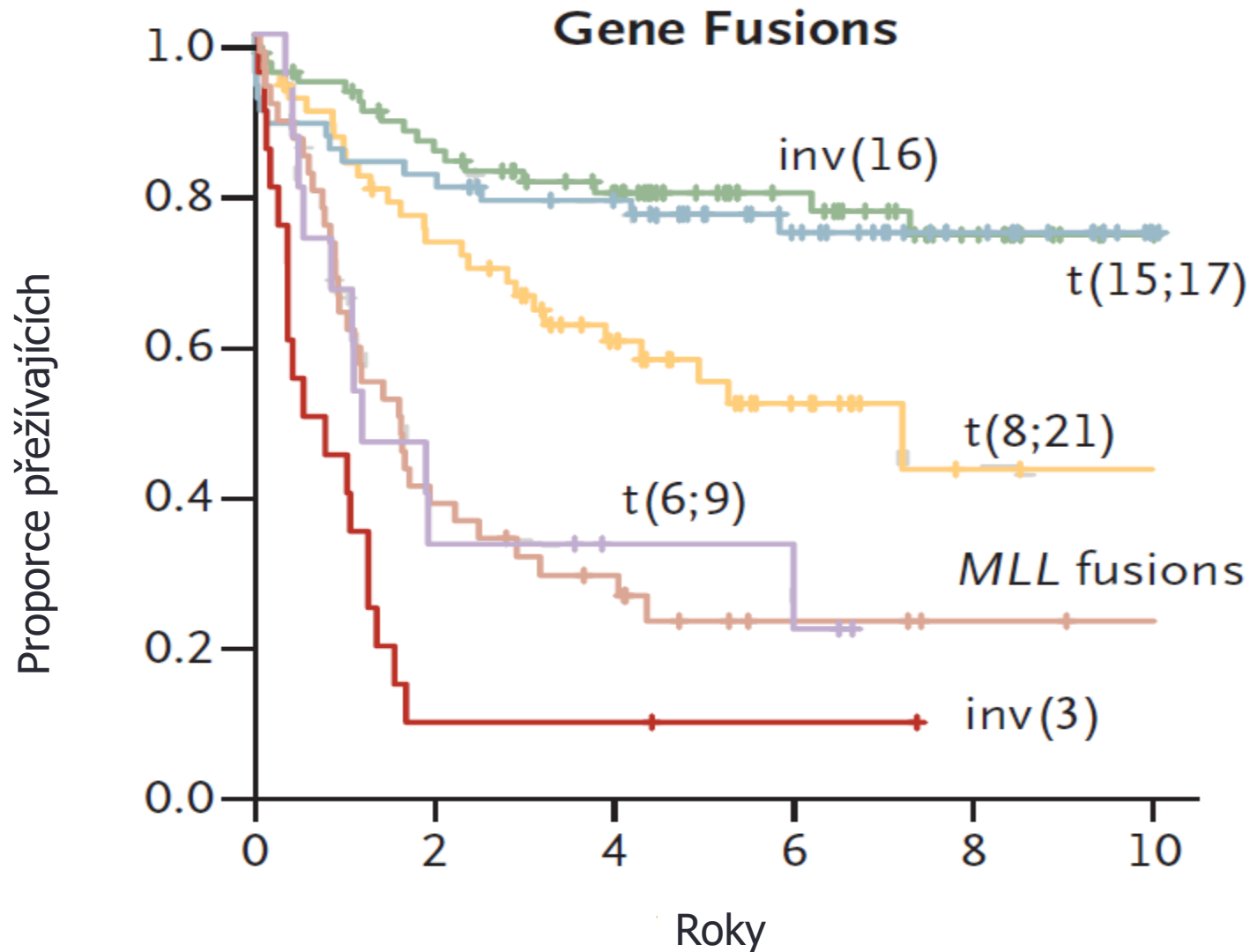
Snaha o prognostickou stratifikaci



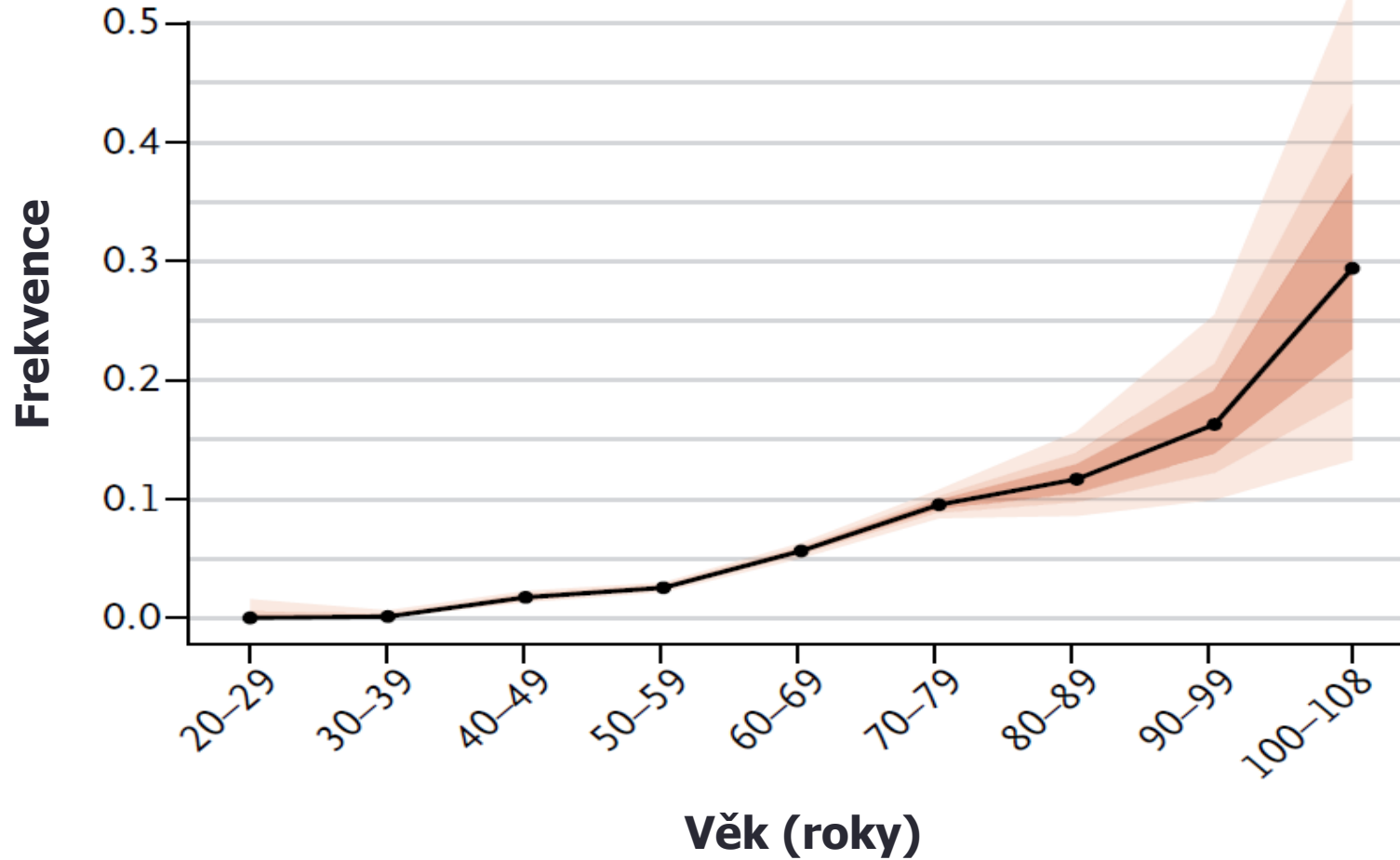
AML je velmi heterogenní ve srovnání s CML



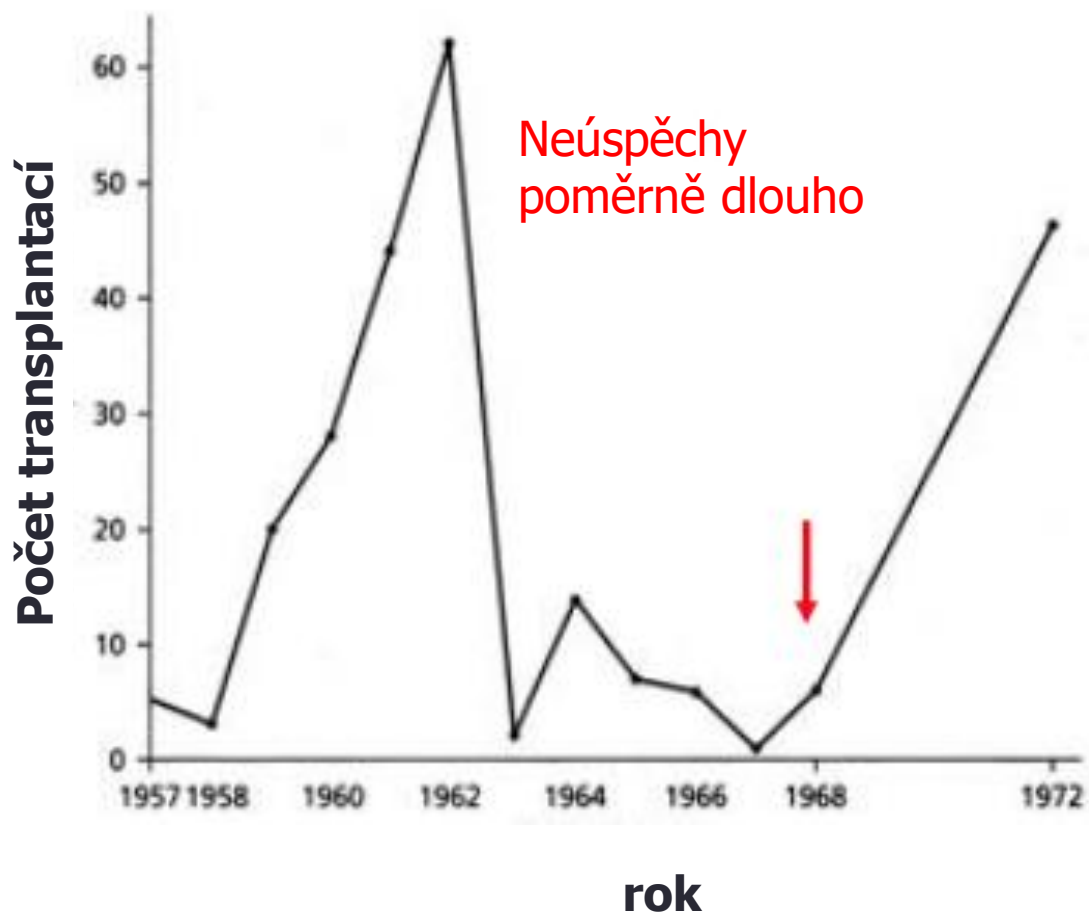
AML je většinou velmi agresivní ve srovnání s CML



Klonální hematopoéza jako důsledek „stárnutí“ imunitního systému



Transplantace kostní dřeně jako léčba

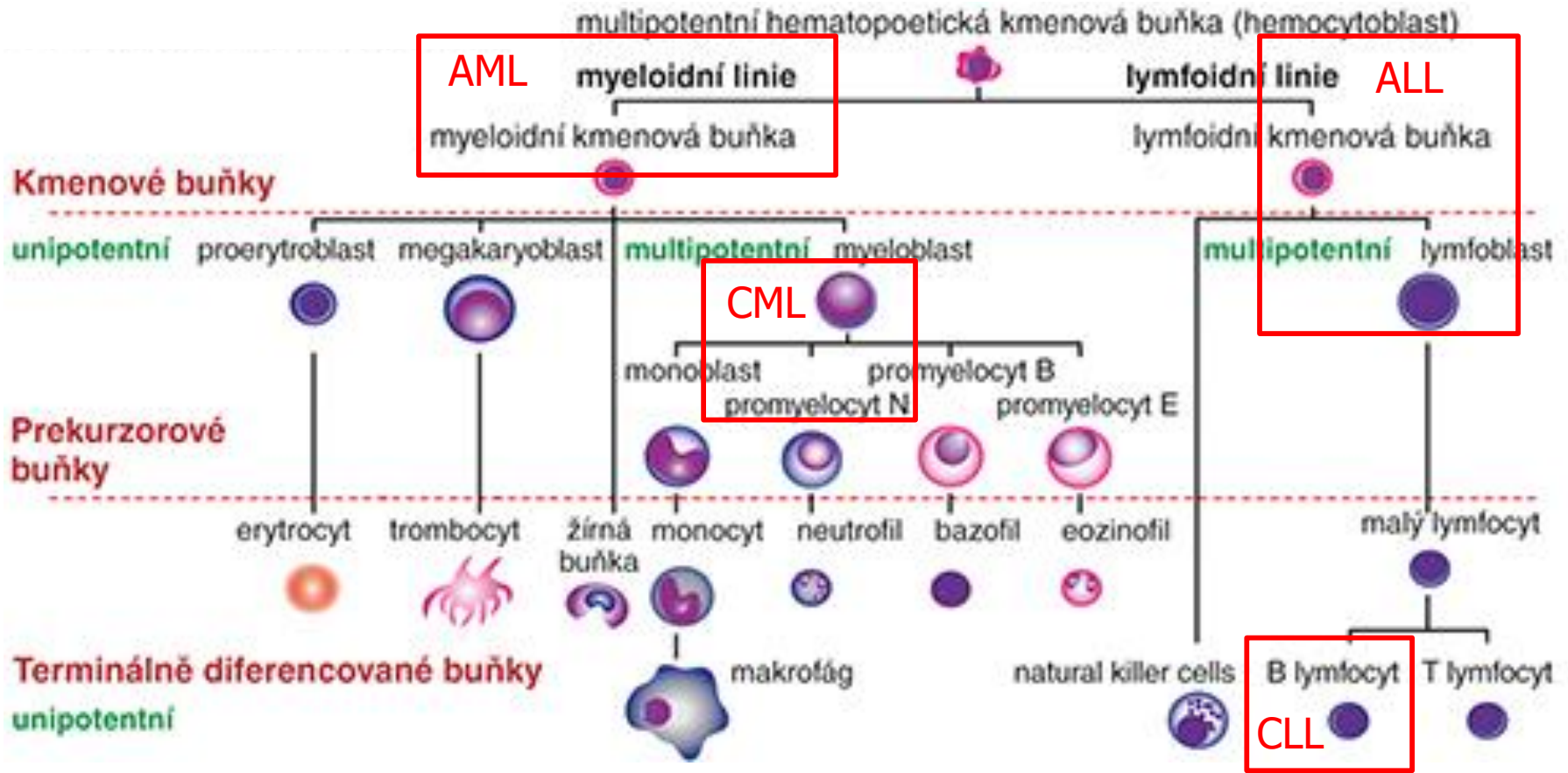


1975-77 konečně
úspěšné
transplantace

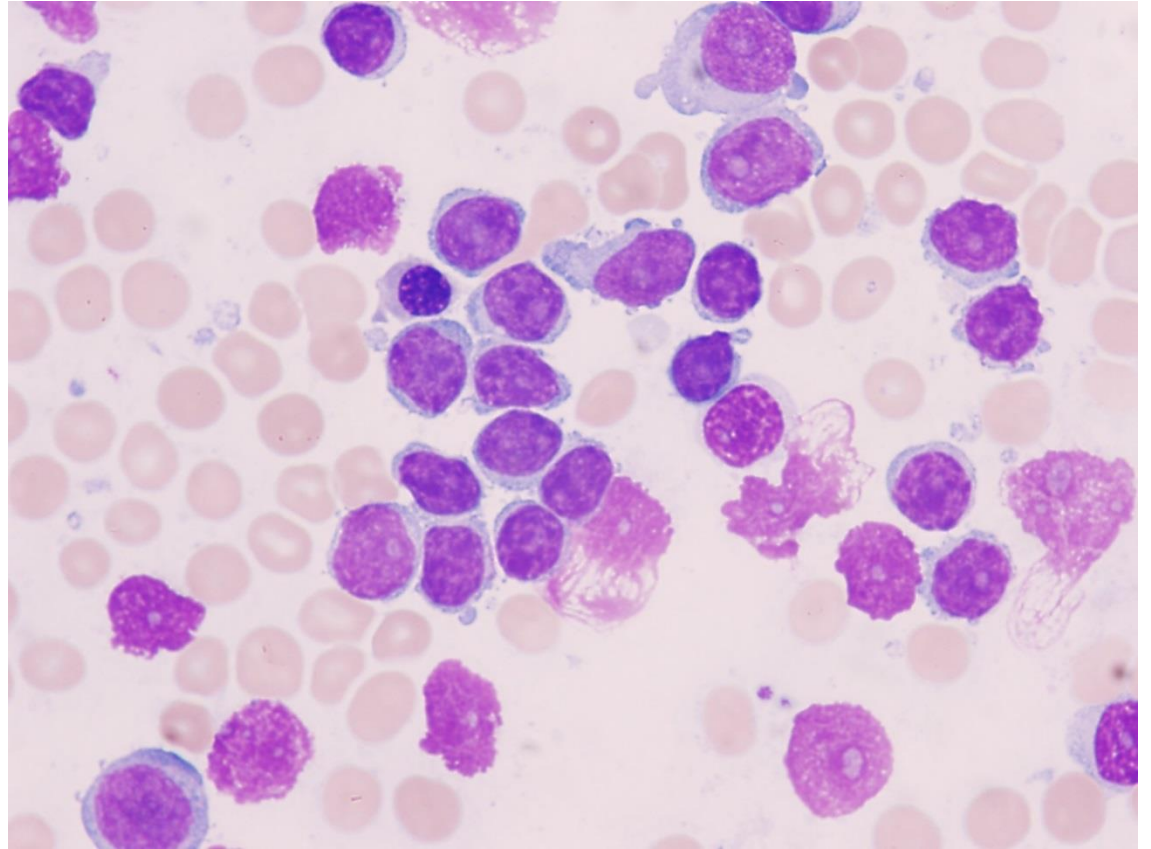
Dr. D. Thomas
definoval základy
úspěšné
transplantace

Nyní cca 60tis ročně

4 nejčastější leukémie

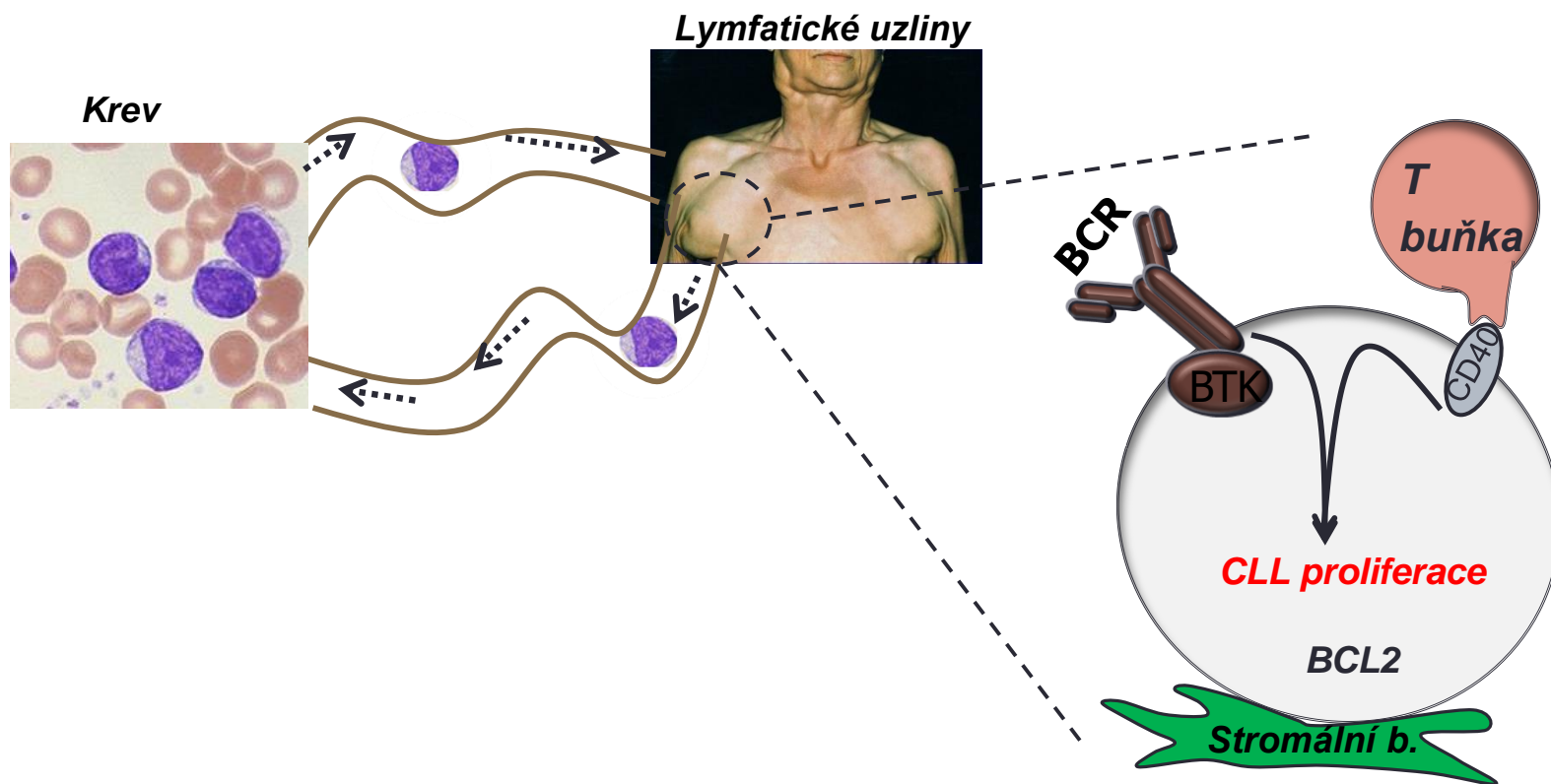


CLL



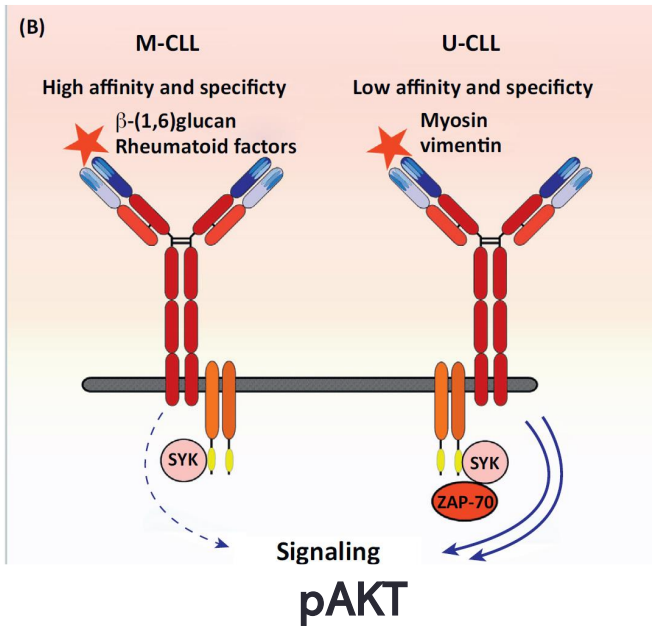
CLL

- Mnoho pacientů nepotřebuje léčbu, poměrně často náhodný nález; jiní mají velmi agresivní chorobu
- **Velice zvláštní závislost na normálních imunitních buňkách a mikroprostředí**
- Stále neléčitelné (kromě transplantace)

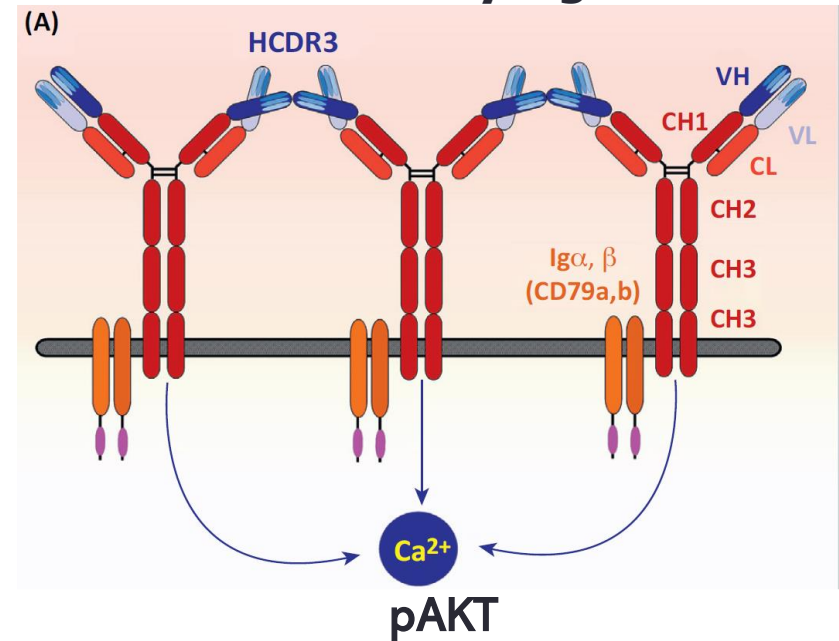


2/ BCR aktivace

Antigen-indukovaný signál



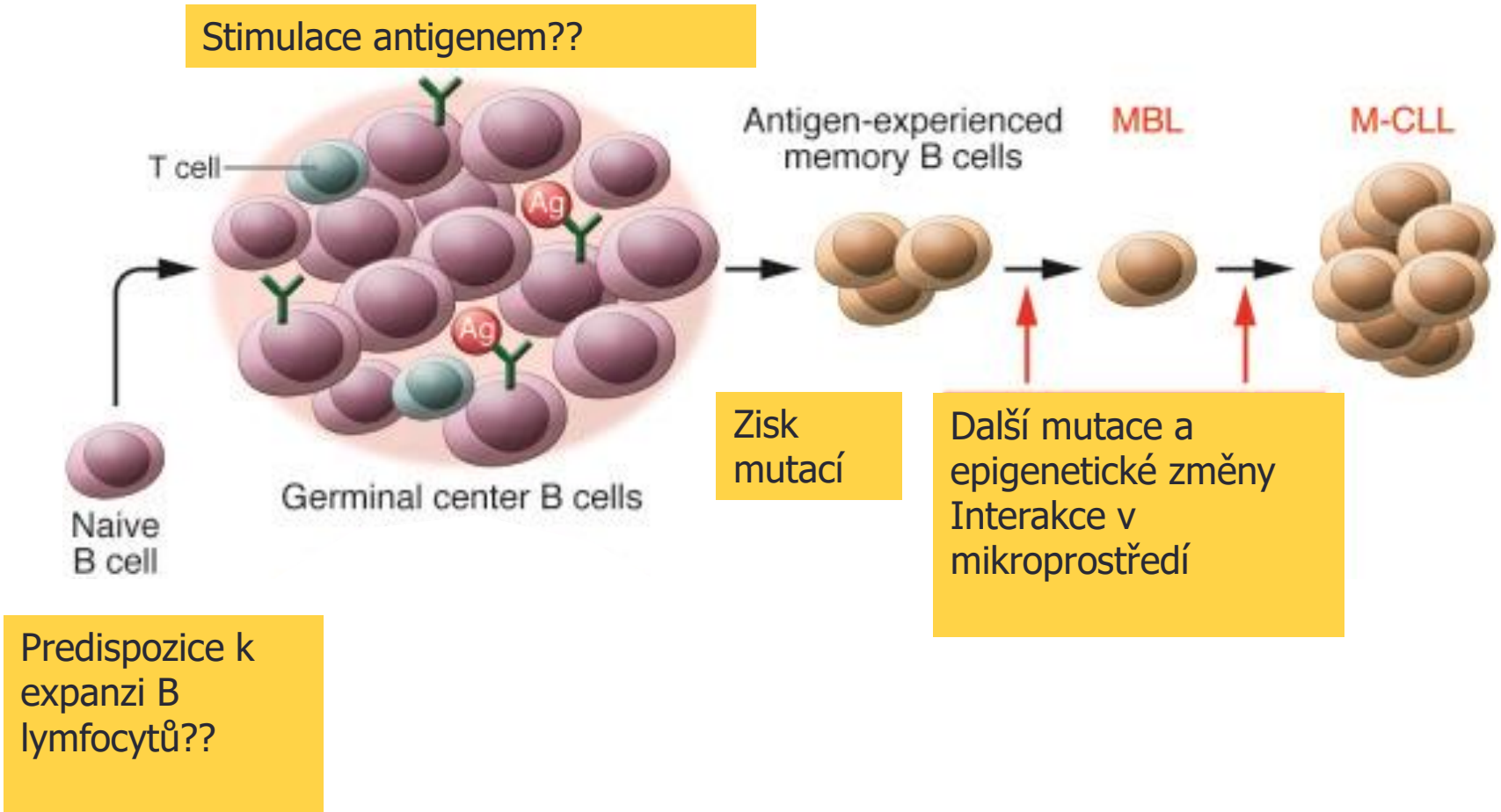
Tonický signál



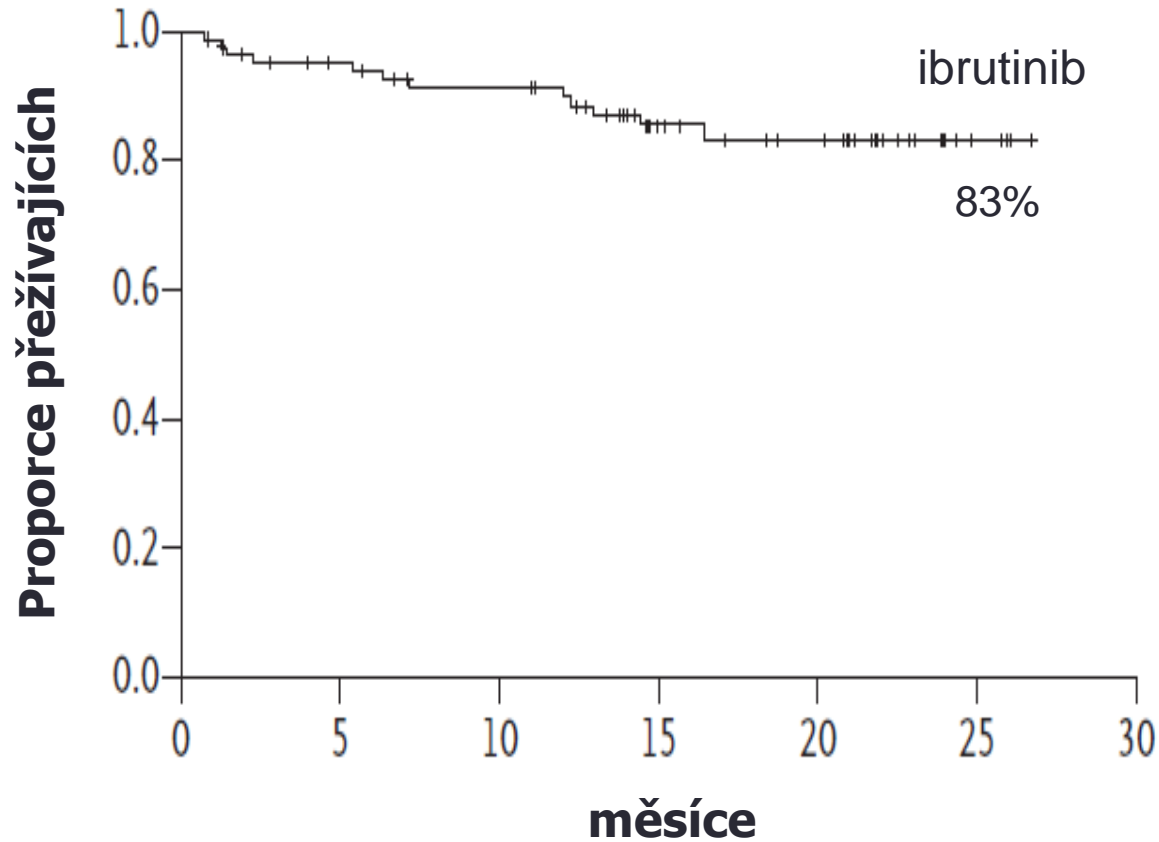
Existuje pre-klinické štádium: MBL - monoklonální B lymfocytóza

B lymfo $< 5 \times 10^9/L$,

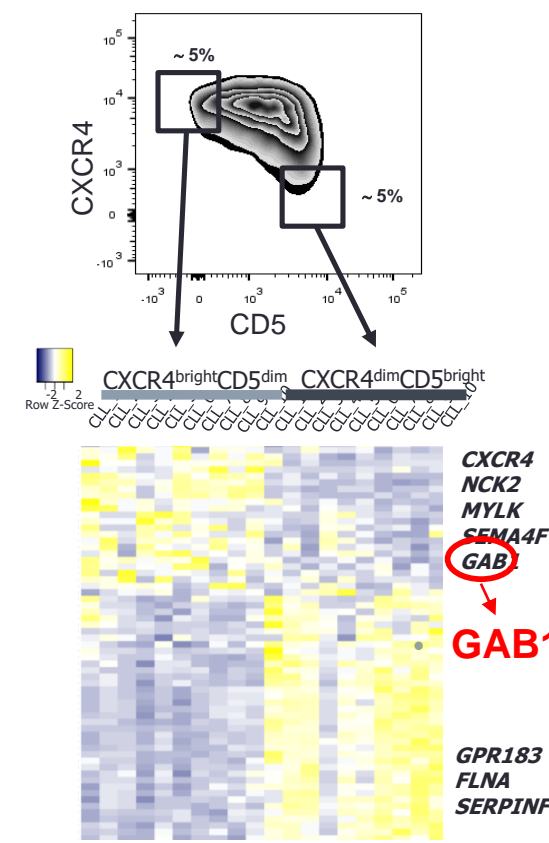
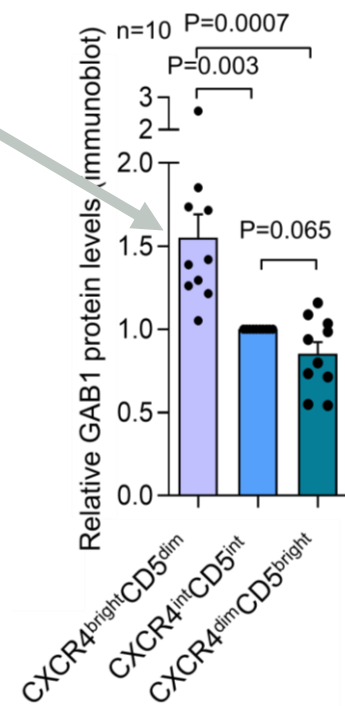
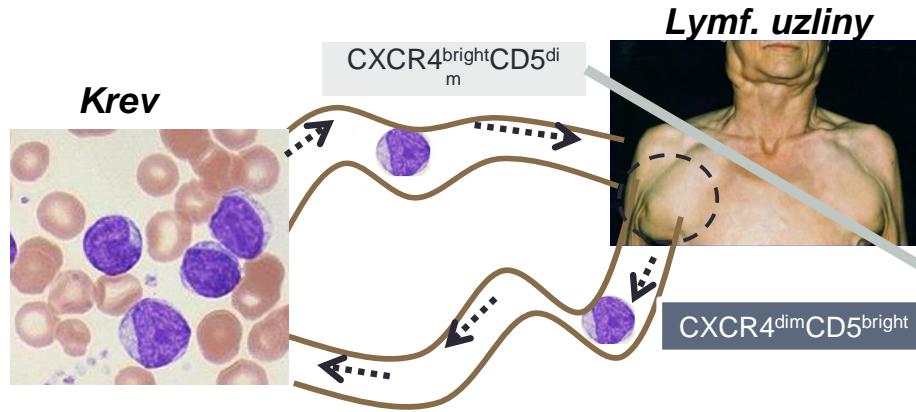
$\pm 5\%$ populace nad 40-50 let



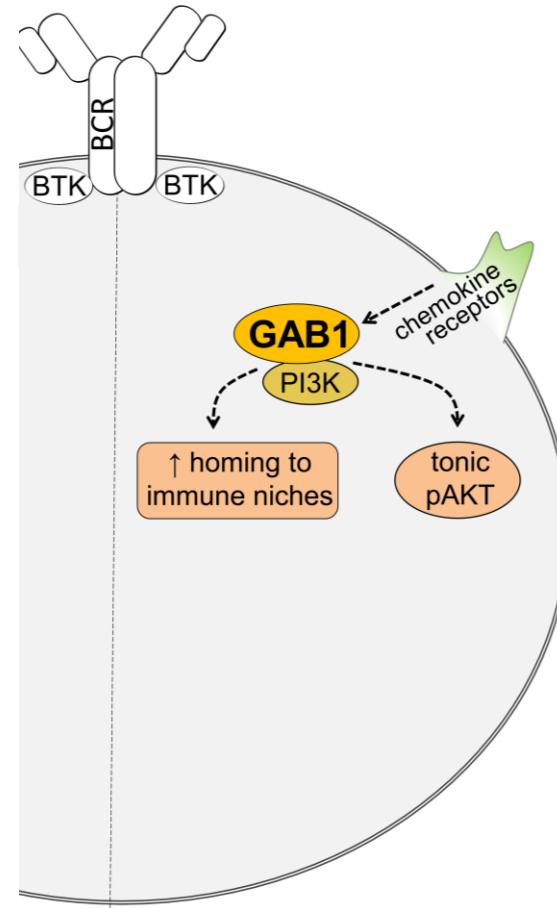
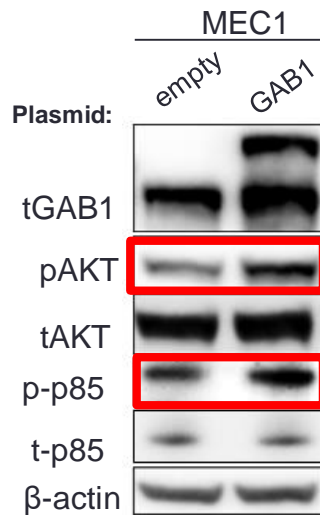
Podobně jako u CML je CLL nyní lépe kontrolovatelná



Hledání genů regulujících migraci/tonickou aktivaci

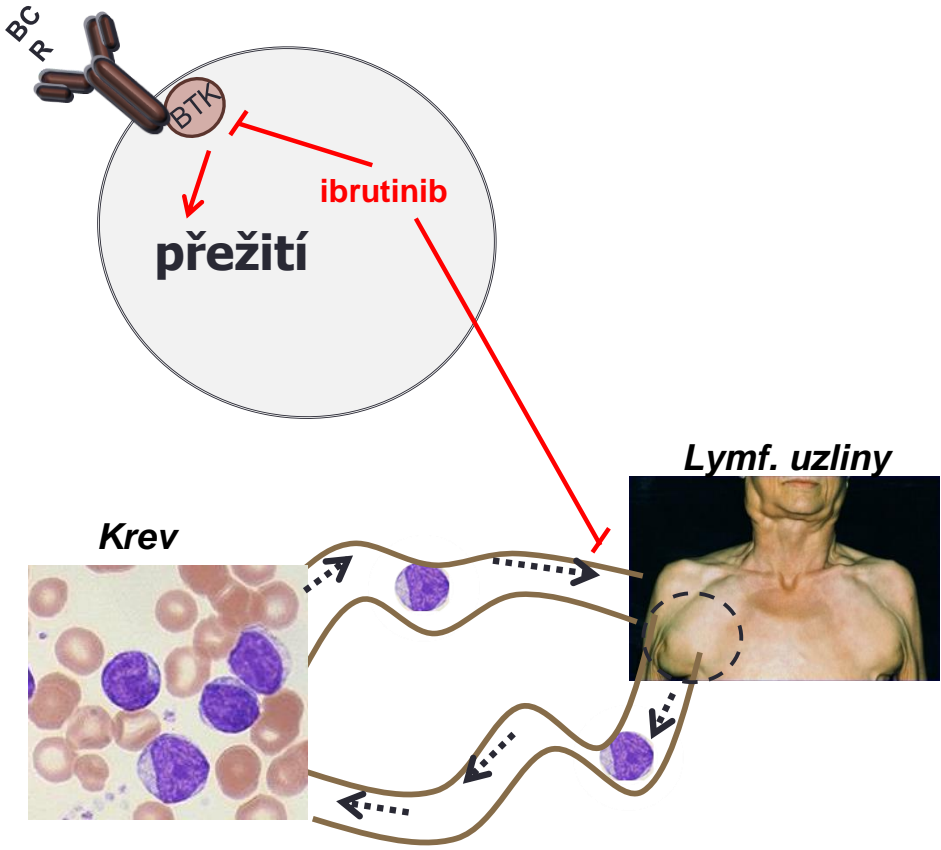


GAB1 reguluje tonickou AKT aktivitu



Seda et al, Blood, in press

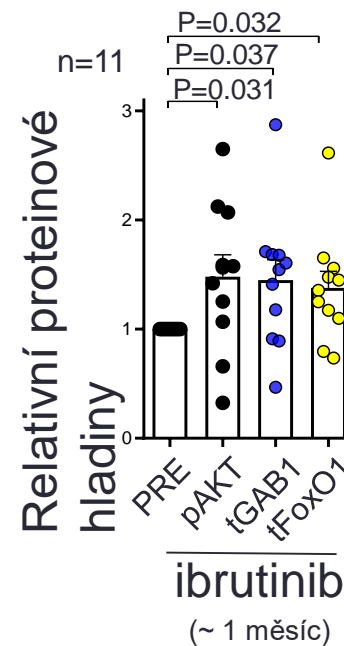
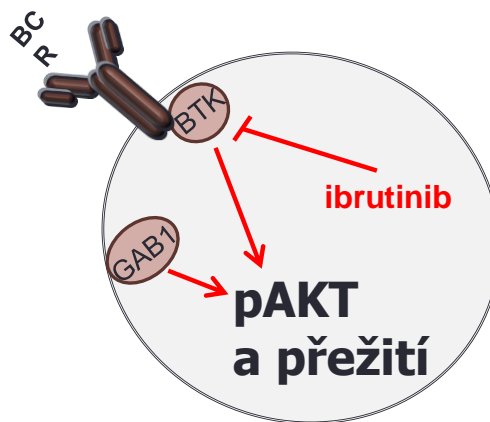
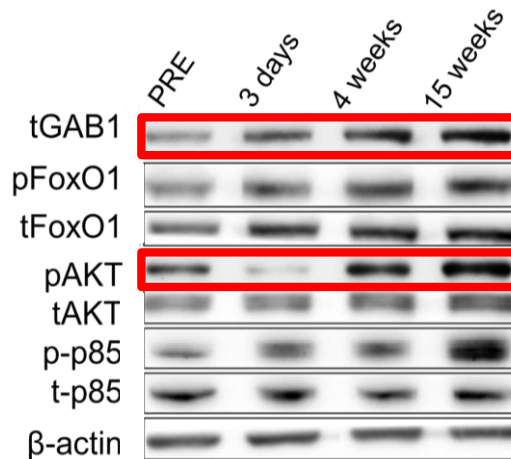
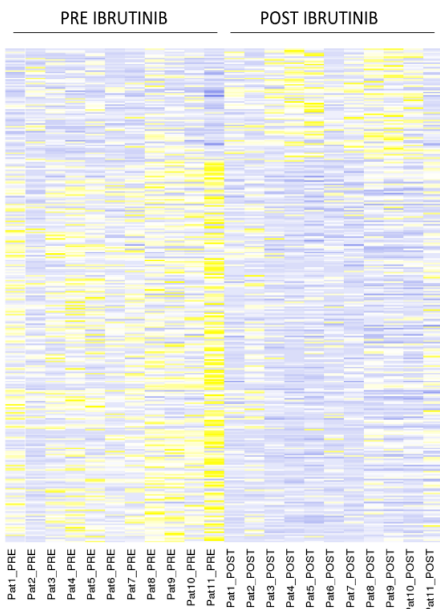
Implikace pro použití BCR inhibitorů a vznik rezistence



Ibrutinib vede k rozsáhlým změnám exprese genů

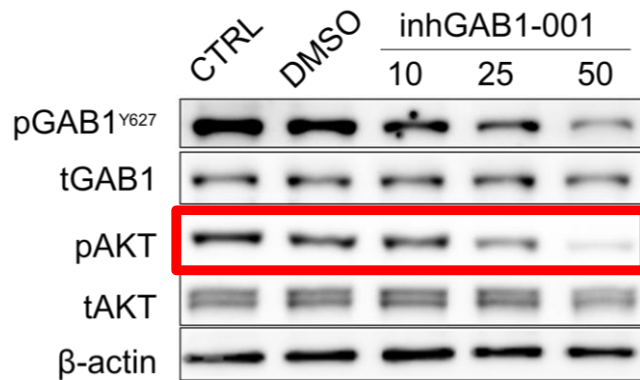


RNA exprese

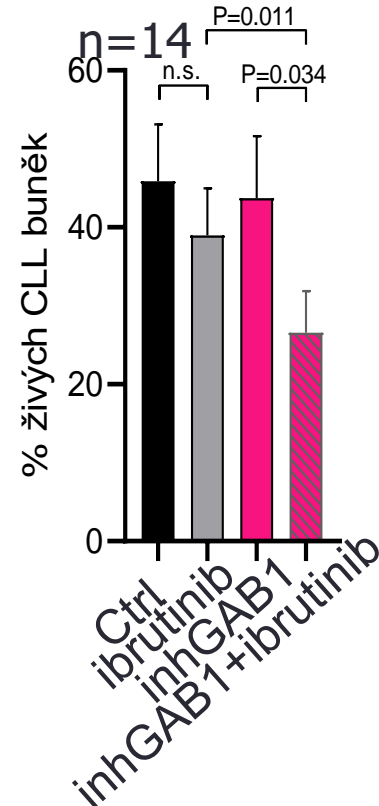


GAB1 inhibitor blokuje migraci a tonickou AKT aktivitu

Tonická AKT aktivace



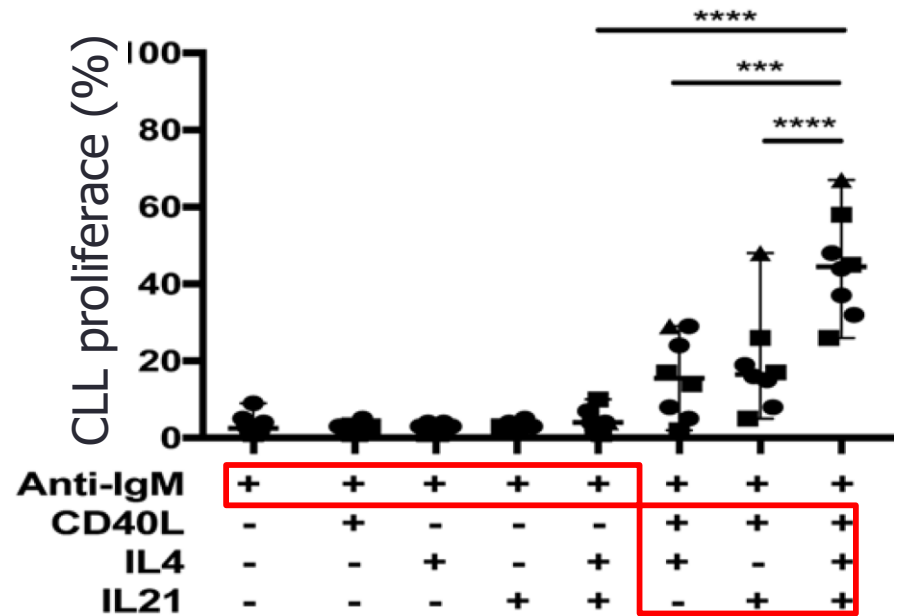
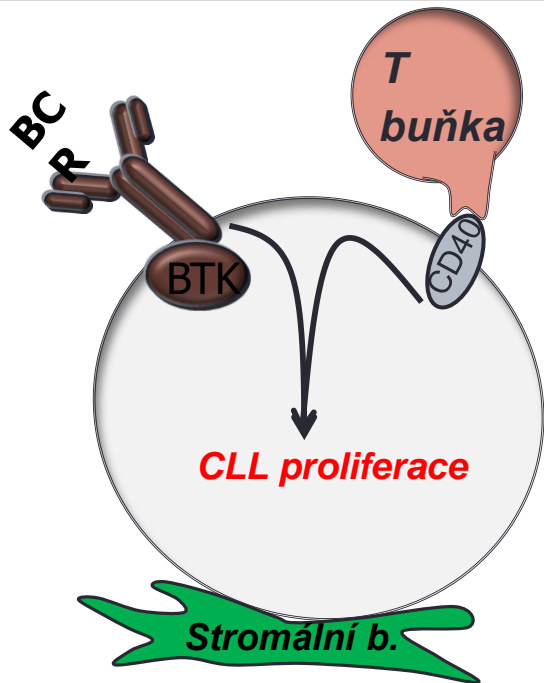
Apoptóza



nový terapeutický cíl a inhibitor?

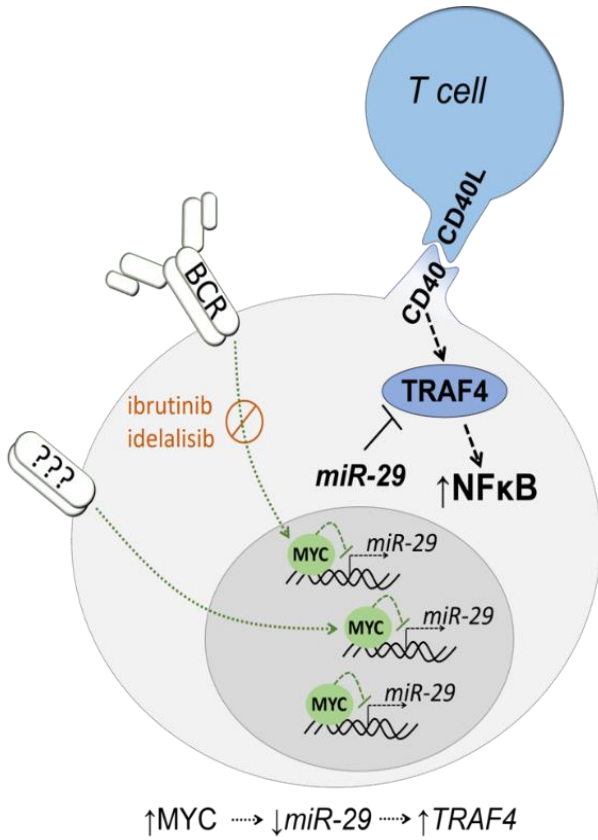
Seda et al, Blood, in press

3/ T buněčné interakce

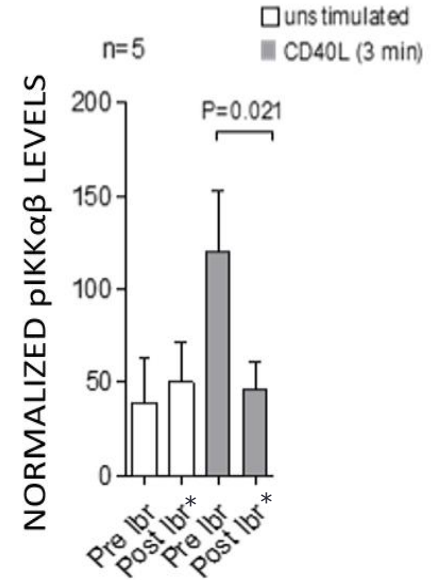
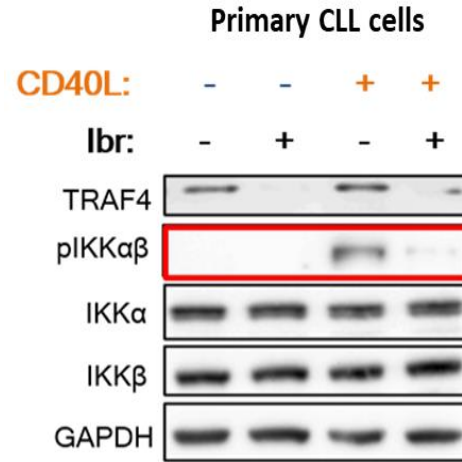


- Deregulace apoptózy: BCL2 a p53
- BCR aktivace
- **T buněčné interakce**

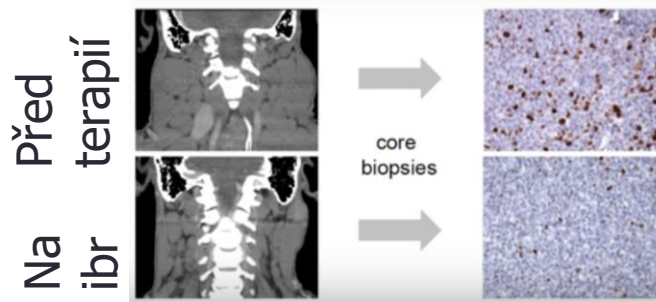
BCR signalizace koordinuje CD40 signalizaci (blokace Ibrutinibem)



Sharma et al,
Blood, 2021



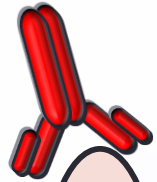
*Post ibrutinib (2-12 weeks)



Herman, ASH abstr 185

Ki67

rituximab

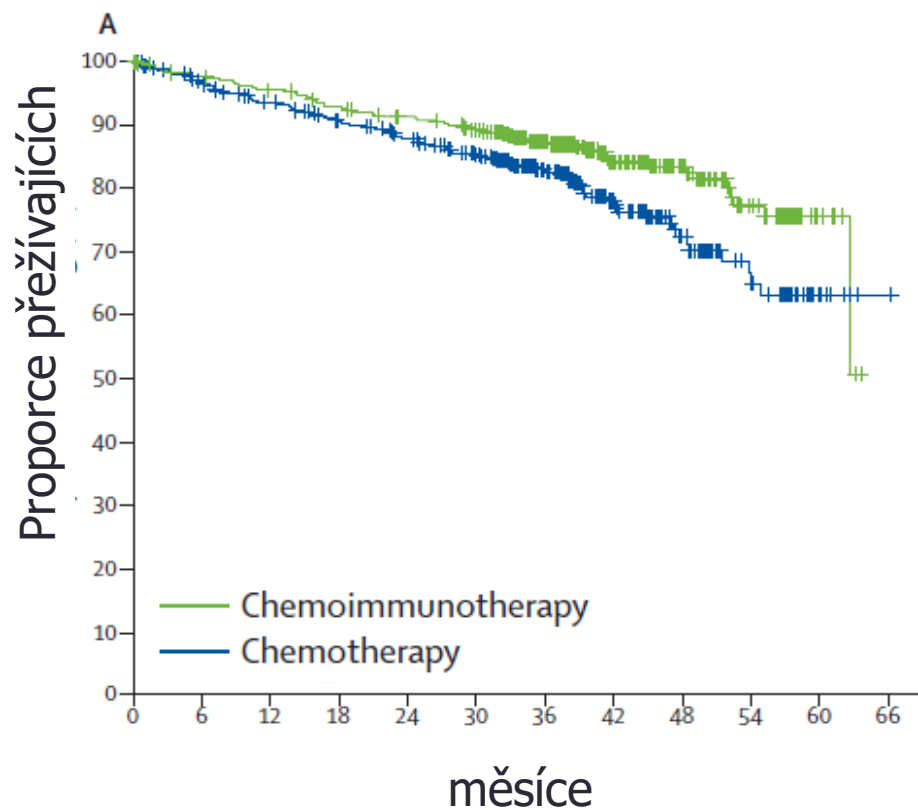
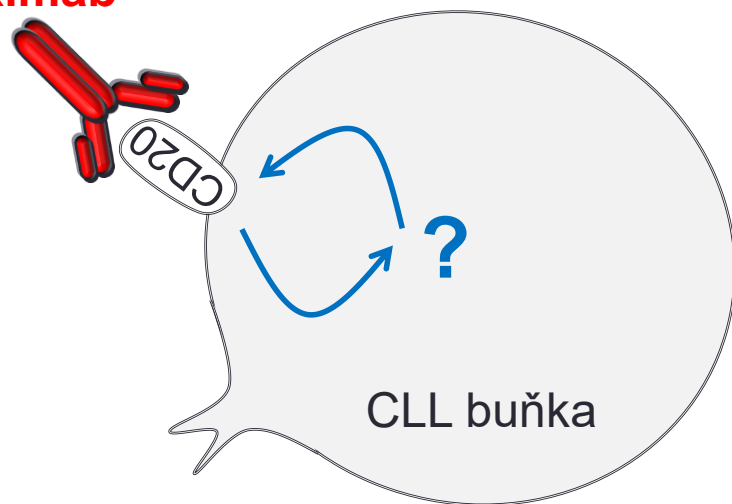


antigen



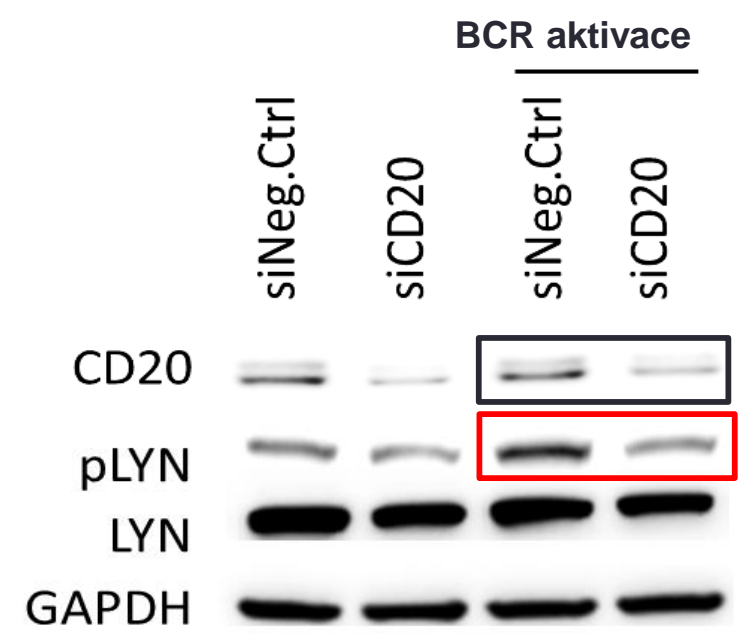
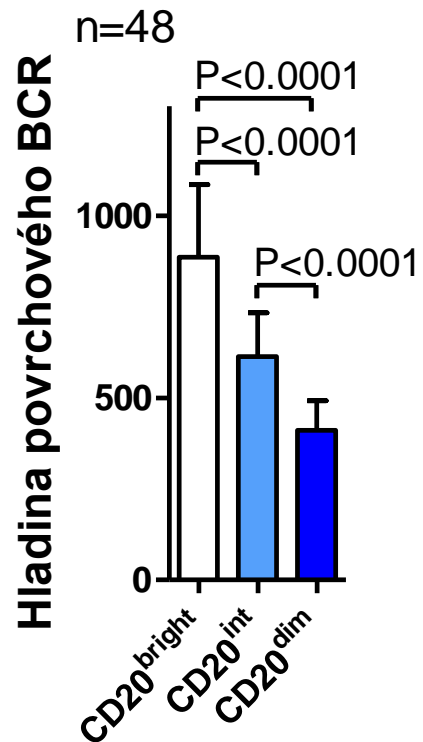
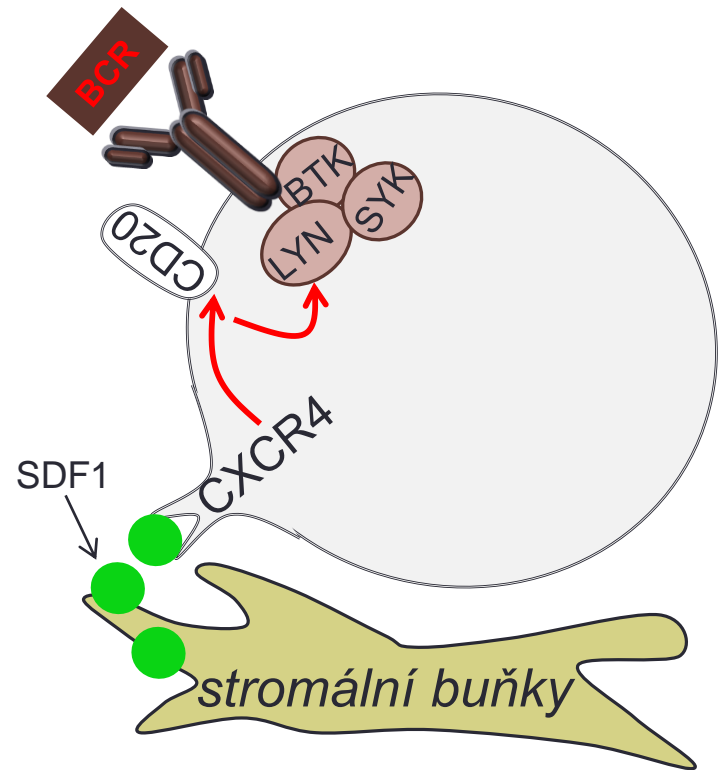
Rituximab: první monoklonální protilátka v onkologii ...používána již 20 let

rituximab

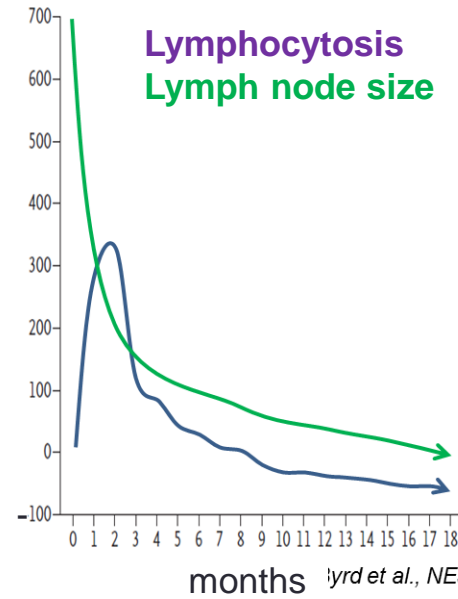
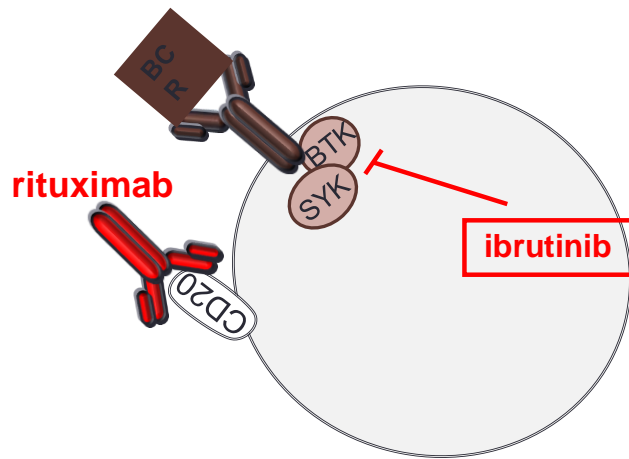


Hallek et al., Lancet, 2004

Jaká je funkce CD20?



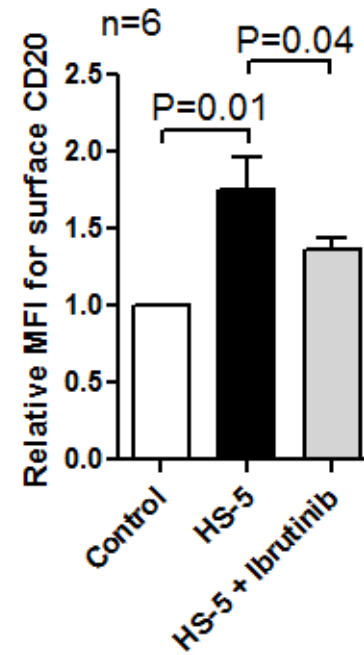
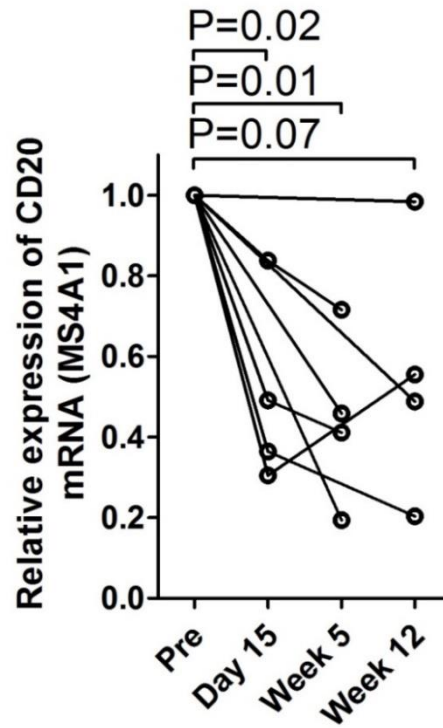
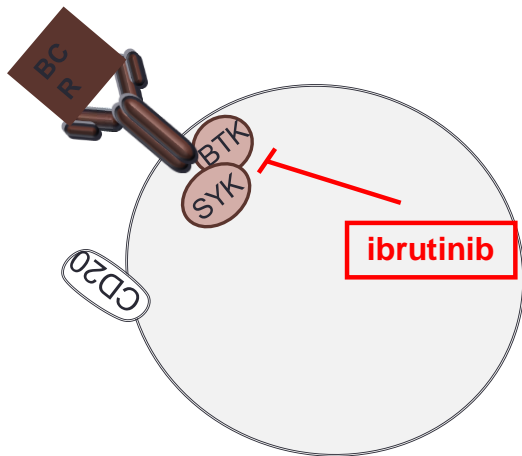
Pavlasova et al....Mraz, Blood, 2016
Pavlasova et al...Mraz, Leukemia, 2018



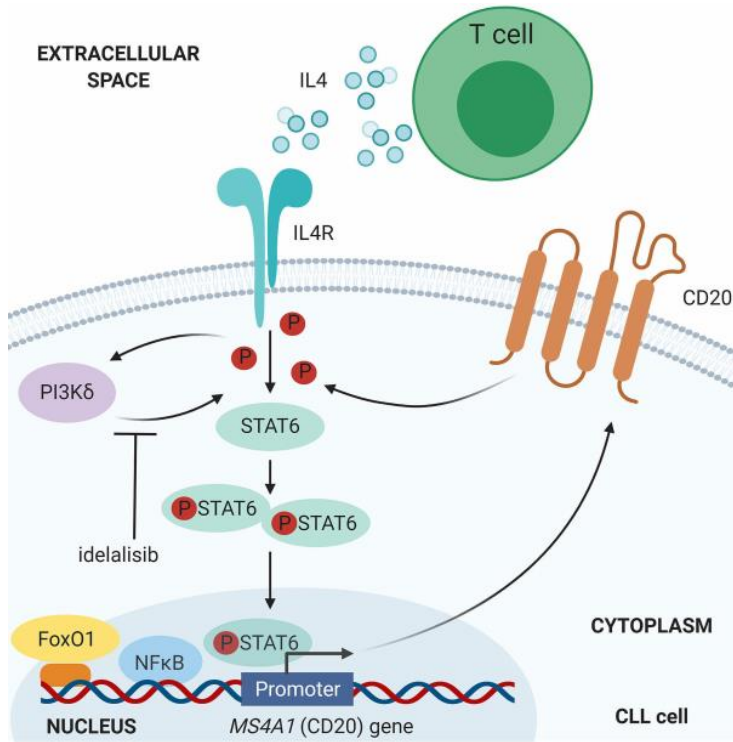
months *lyrd et al., NEJM, 2013*
modified

Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study

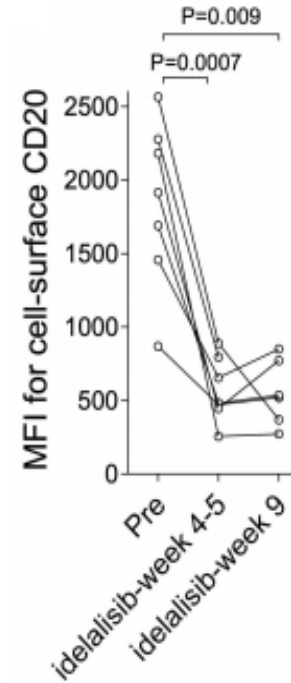
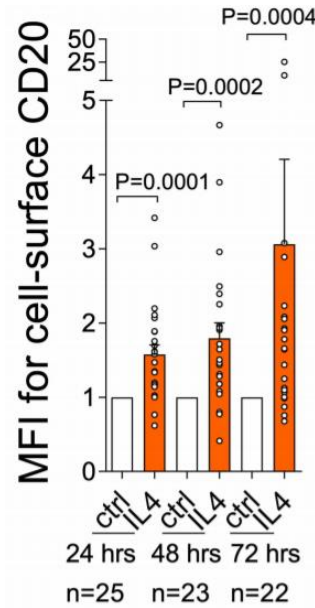
Jan A Burger, Michael J Keating, William G Wierda, Elena Hartmann, Julia Hoellenriegel, Nathalie Y Rosin, Iris de Weerd, Ghayathri Jeyakumar, Alessandra Ferrajoli, Marylou Cardenas-Turanzas, Susan Lerner, Jeffrey L Jorgensen, Graciela M Noguera-González, Gracy Zacharian, Xuelin Huang, Hagop Kantarjian, Naveen Garg, Andreas Rosenwald, Susan O'Brien



IL4 dráha řídí CD20 hladiny (blokace Idelalisibem)

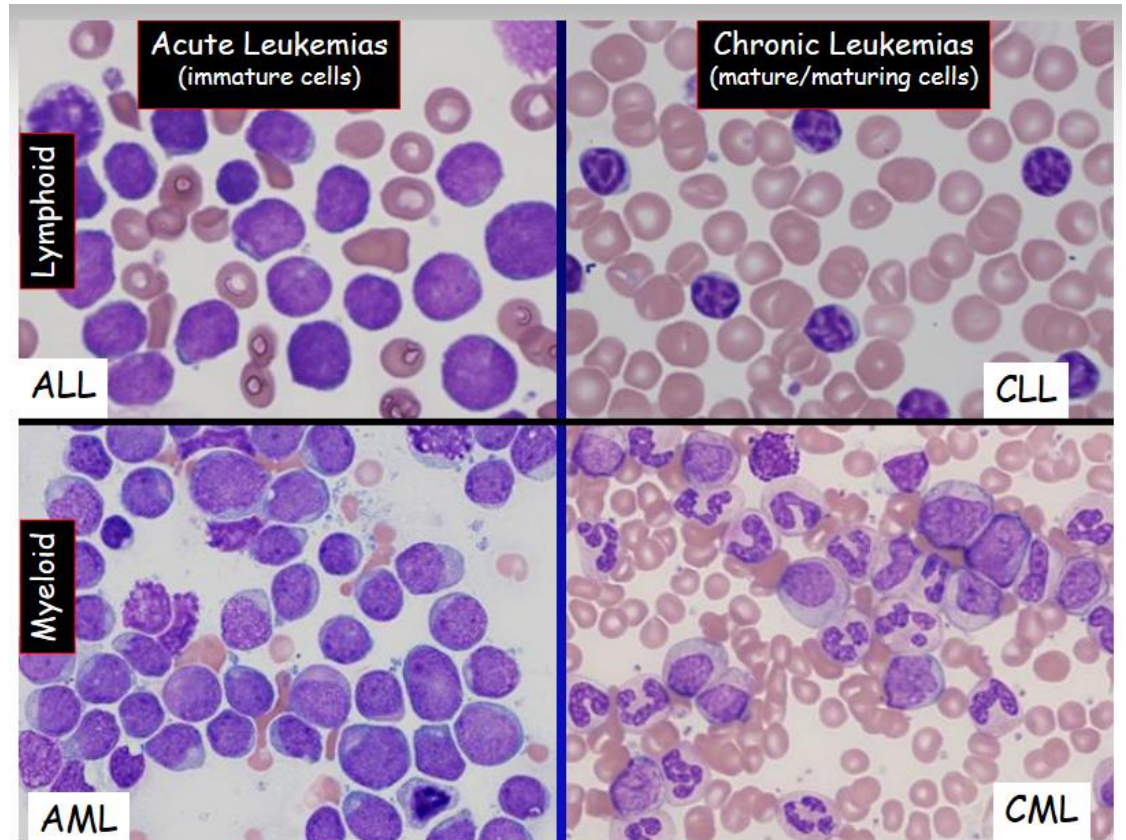


Sandova et al, Haematologica, 2021



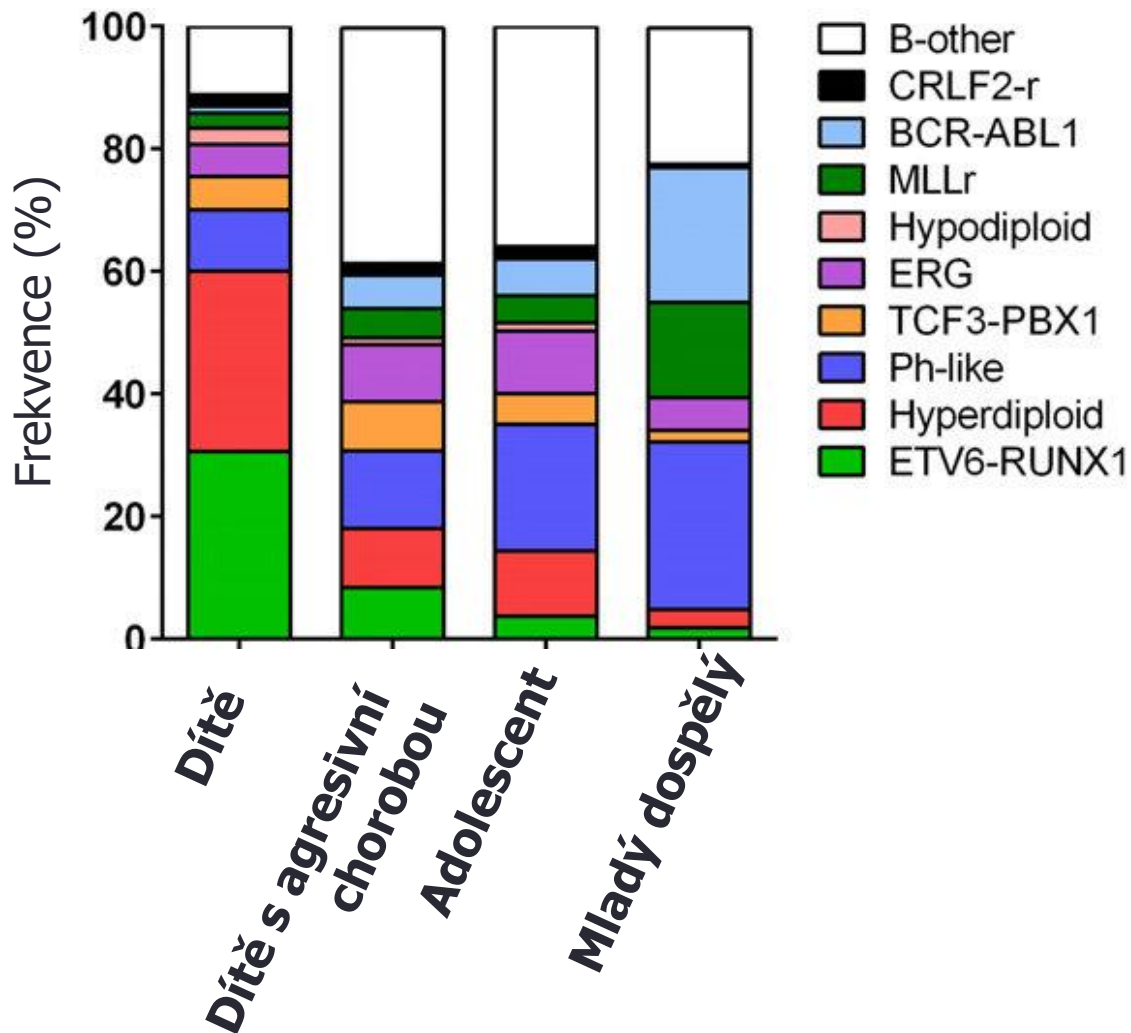
Sandova et al, Haematologica, 2021

ALL

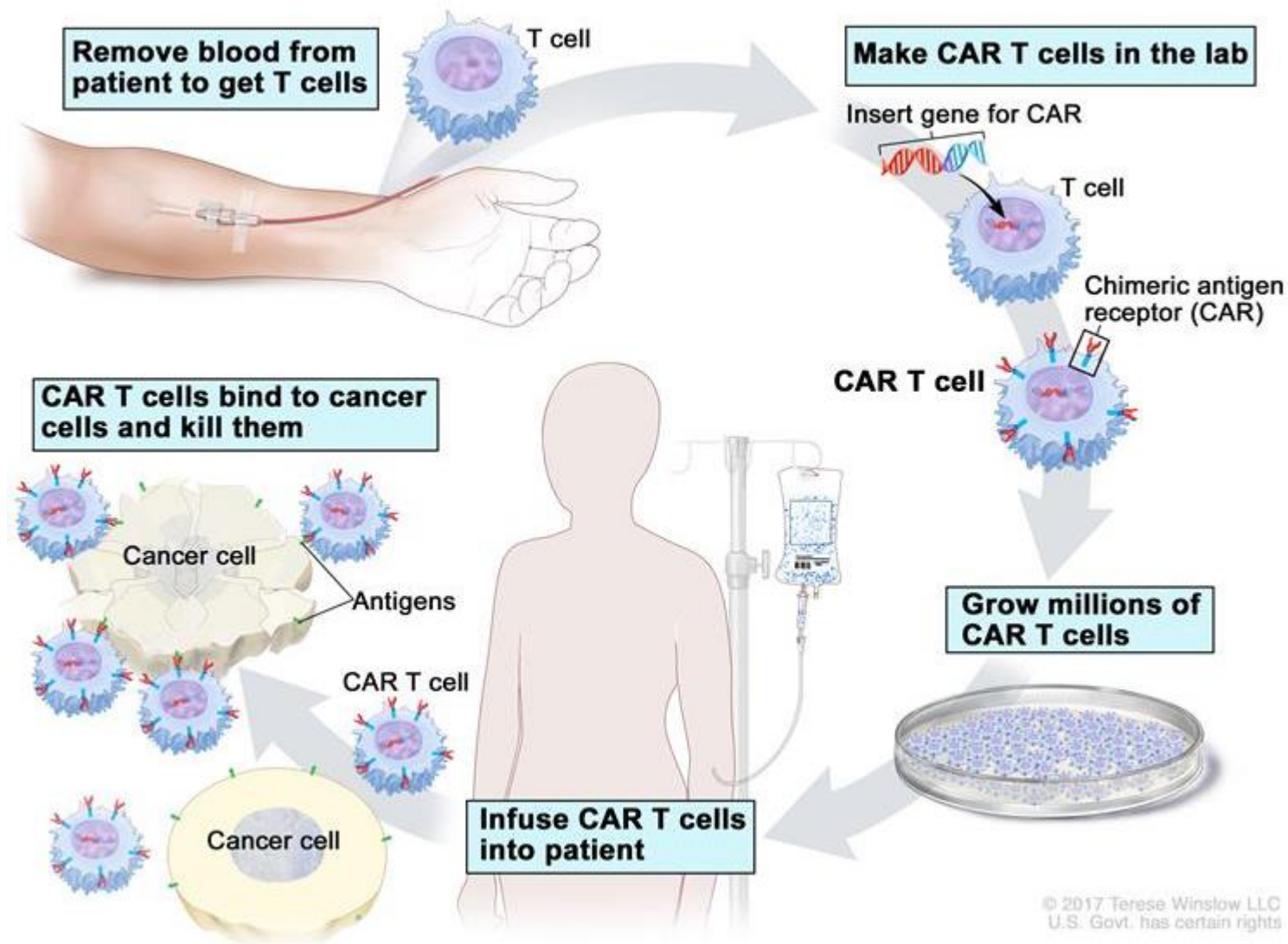


ALL: Typicky v dětském věku

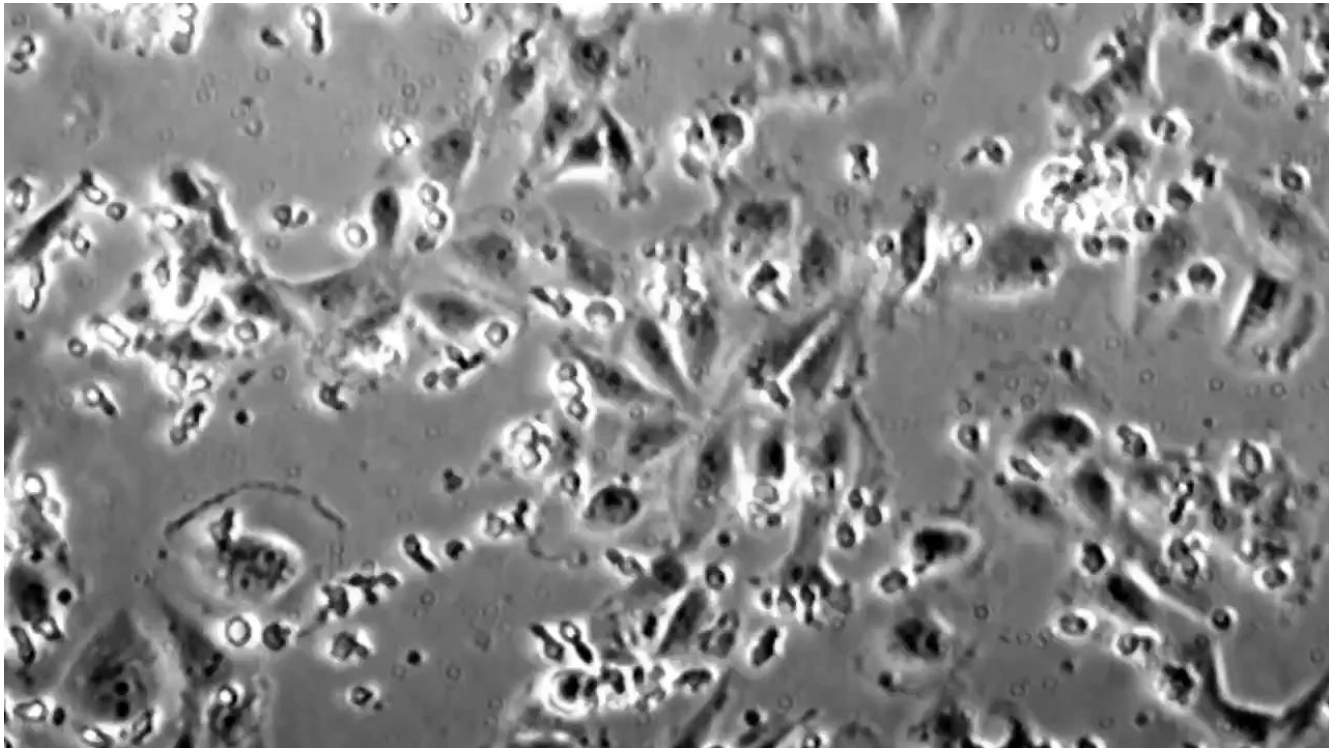
Subtypy



CAR-T lymfocyty: živé proti živému



CAR-T lymfocyty v akci



Závěr Děkuji za pozornost

VZNIK A BIOLOGIE

- Leukémie jsou velice variabilní, neboť vznikají z různých imunitních buněk a různými mechanismy
- Základní: CML, AML, CLL, ALL
- Sdílení některých mechanismů vzniku (translokace, mutace – kinázy, transkripční faktory a epigenetické regulátory)
- Unikátní dependence na mikroprostředí u CLL

TERAPIE:

- Chemoterapie ... látky poškozující např. DNA či dělení
- Transplantace kostní dřeně
- Imunoterapie pomocí protilátek (např. anti-CD20)
- Cílená léčba inhibitory (imatinib → bcr-abl; ibrutinib → BCR)
- Léčba pomocí buněk (CAR T-lymfocyty)

poděkování: Prof. Jiří Mayer, který poskytl některé slidy a lékařům Fakultní nemocnice Brno