

Heikki Kuusanmäki, Juha Ranti ja Mika Kontro

Ohjelmoituneen solukuoleman muokkaajat leukemioissa

Yksi syövän ominaispiirre on syöpäsolun kyky välttää ohjelmoitunut solukuolema eli apoptoosi. B-solulymfooma 2 -proteiini (BCL-2) on keskeinen tekijä apoptoosin säätelyssä sekä sen estämisessä, ja se on usein yli-ilmentynyt monissa hematologisissa taudeissa. Venetoklaksi on ensimmäinen BCL-2:n estäjä, joka on hyväksytty kliiniseen käyttöön. Lääke on jo laajalti käytössä kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) sekä akuutin myelooisen leukemian (AML) hoidossa. Venetoklaksin pitkäaikainen käyttö yksittäisenä lääkkeenä johtaa kuitenkin resistenssiin, minkä vuoksi yhdistelmähoitot ovat laajan tutkimuksen kohteena.

Apoptoosi eli ohjelmoitunut solukuolema on keskeinen biologinen prosessi, joka säätelee normaalien solujen uusiutumista sekä yksilönkehitystä (1). Apoptoosin häiriintyminen voi johtaa solujen hallitsemattomaan kasvuun ja syövän kehittymiseen (2). Viime vuosikymmenten aikana tehty tutkimus apoptoosin säätelymekanismeista on mahdollistanut täsmällisesti apoptoosia sääteleviin proteiineihin kohdennettujen hoitojen kehittämisen. Erityisesti BCL-2-proteiiniperhe on ollut tutkimuksen keskiössä (3).

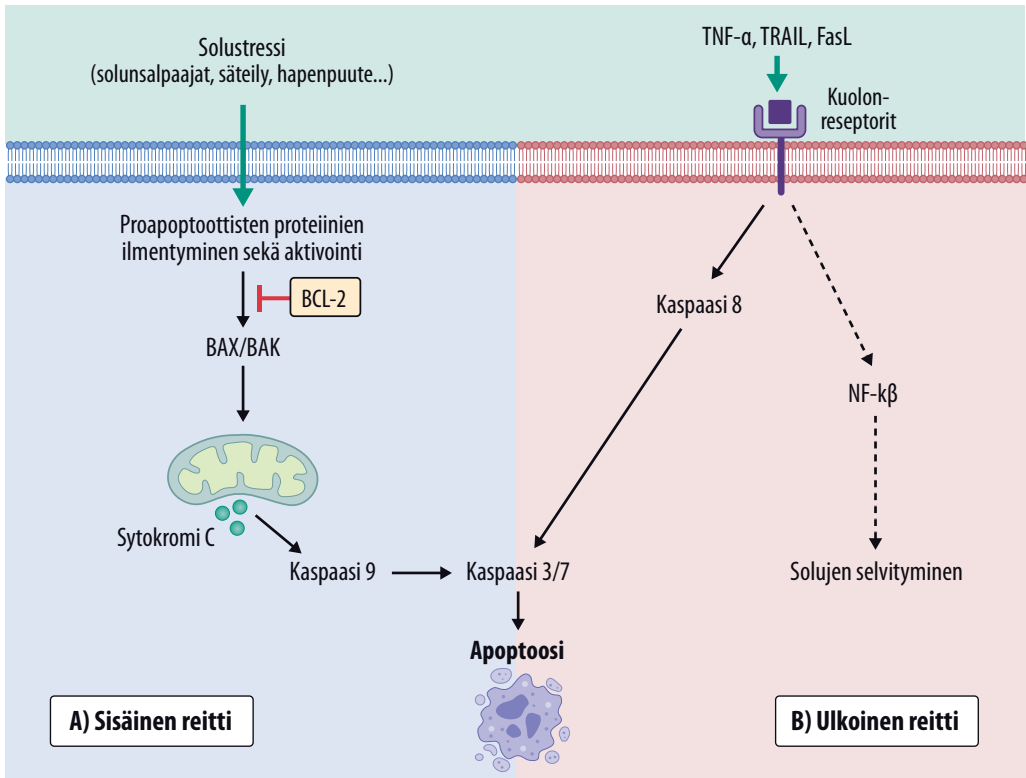
BCL-2:n estäjä venetoklaksi on ensimmäinen kliinisesti hyväksytty kohdennettu hoito, joka hiljentää suoraan apoptoosia sääteleviä proteiineja. Venetoklaksi on vakiinnuttanut asemansa osana standardihoitoa KLL:ssä ja AML:ssä. Tällä hetkellä keskeistä on ymmärtää, ketkä hyötyvät hoidosta eniten ja minkä lääkkeiden kanssa venetoklaksi toimii tehokkaimmin. Venetoklaksin lisäksi muitakin apoptoosin kohdemolekyyleihin vaikuttavia lääkkeitä tutkitaan aktiivisesti sekä leukemioissa että kiinteissä kasvaimissa (4). Tulevaisuudessa nämä lääkkeet saattavat muodostua keskeiseksi osaksi syövän hoitoa.

Apoptoosin säätely

Solun kohdattua stressitekijän se voi tuhoutua joko nekroosin tai apoptoosin välityksellä. Toisin kuin nekroosi, joka on akuutista soluvauriosta johtuva traumaattinen solukuolema, apoptoosi on geneettisesti tarkkaan säädelty prosessi (5). Apoptoosin voi laukaista kaksi eri reittiä, jotka ovat ulkoinen eli kuolonreseptorireitti ja sisäinen eli mitokondriaalinen reitti (**KUVA 1**).

Ulkoinen apoptoosireitti aktivoituu tuumori-nekroositekijä (TNF) -perheen välityksellä, kun reseptoriligandit (TNF- α , TRAIL, FasL) sitoutuvat kohdesolun pintareseptoreihin. Vastavasti solun sisäinen apoptoosireitti aktivoituu, kun solulta puuttuu kasvutekijöitä, solu altistuu säteilylle, hapenpuutteelle tai virusinfektioille. Sisäinen reitti voi myös aktivoitua solunsalpaajahoidoista johtuvan solustressin, kuten DNA-vaurioiden seurauksena. Apoptoosin toimintahäiriöt ovat syöpien synnyn kannalta merkittävä tekijä ja yleinen syy lääkeresistenssiin.

BCL-2-proteiiniperheen jäsenten välinen tasapaino on sisäisen apoptoosireitin avainsäätelijä (**KUVA 2**) (5). BCL-2 proteiinit voidaan jakaa kolmeen ryhmään. BCL-2, BCL-XL ja



KUVA 1. Apoptoosi. A. Solun sisäinen apoptoosireitti aktivoituu solustressin seurauksena. B. Ulkoinen apoptoosireitti aktivoituu tuumorinekroositekijäperheen välityksellä, kun reseptoriligandit (TNF- α , TRAIL, FasL) sitoutuvat kohdesolun pintareseptoreihin. Sekä ulkoisen että sisäisen apoptoosireitin aktivaatio johtaa kaspasikasadin aktivoitumiseen ja lopulta solun kuolemaan.

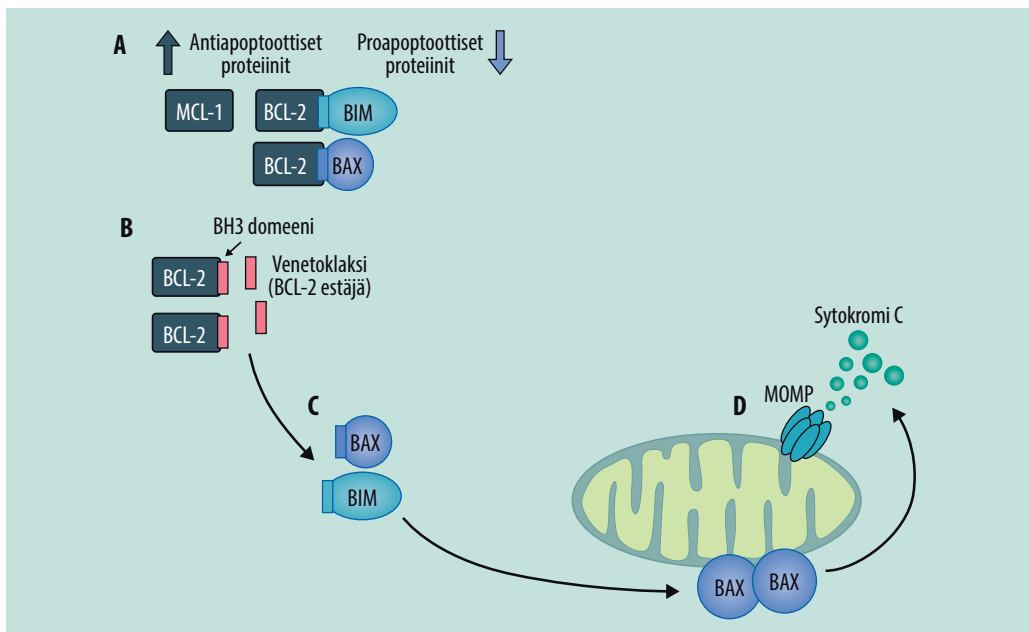
MCL-1 ovat anti-apoptoottisia proteiineja, eli ne edistävät solujen selviytymistä. BH3-selektiiviset (BCL-2- homologia 3-alue) proteiinit (BIM, BID, BAD ja PUMA) toimivat apoptoosin herkistäjinä, ja kolmantena ryhmänä BAK ja BAX ovat solukuoleman välittäjiä. Anti-apoptoottiset proteiinit sitoutuvat BH3-selektiivisiin proteiineihin ja estävät niitä käynnistämästä apoptoosia. Tämä johtaa proapoptoottisten proteiinien (BAX ja BAK) tavanomaisen toiminnan estymiseen, jossa BAX ja BAK puhkovat mitokondrion ulkokalvoon aukkoja johtaen sytokromi c:n vapautumiseen ja edelleen apoptoosiin.

BCL-2-proteiinin rooli leukemiassa

BCL2-geeni koodaa proteiinia, joka auttaa soluja säilymään elossa (6). Se tunnistettiin ensimmäisen kerran noin 40 vuotta sitten follikulaarisesta lymfoomasta, johon liittyi kromosomi-

translokaatio t(14;18) (7,8). Geenin tunnistaminen herätti kiinnostuksen BCL-2-proteiinin estoon mahdollisuutena tuhota syöpäsoluja. Mielenkiinnon kohteina olivat hematologiset ja lymfoproliferatiiviset taudit, joissa BCL2 on usein yli-ilmentynyt (9).

Erityisesti KLL-solujen on todettu ilmentävän poikkeavan runsaasti BCL-2-proteiinia. Toisin kuin useissa lymfoproliferatiivisissa syöväissä, KLL-solujen poikkeava BCL-2-ilmentymä ei selity kromosomitranslokaatioilla tai kopiokumuuutoksilla, vaan sen on osoitettu liittyvän BCL2-geenin promoottorialueen hypometylaatioon ja tautisolujen mikroympäristön BCL-2-ilmentymistä stimuloiviin vaikutuksiin (10). KLL:n patogeneesille on olennaista klonaalisten B-lymfosyyttien heikentynyt herkkyys apoptoosille, mikä yhdessä verkkaisesti jakaantuvan tautisolukon kanssa johtaa taudin hitaaseen etenemiseen. BCL-2:n estäjät tarjoavat mahdollisuuden vaikuttaa tähän KLL:n ke-



KUVA 2. BCL-2-estäjien toimintatapa. A. Leukemiasoluissa anti-apoptoottiset proteiinit, kuten BCL-2 ovat usein yli-ilmentyneet. Ne kiinnittyvät proapoptoottisiin proteiineihin, jolloin apoptoosi ei käynnisty solustressistä huolimatta B. BCL-2:n estäjä venetoklaksi on ns. BH3-mimeetti, joka johtaa proapoptoottisten proteiinien irtoamiseen antiapoptoottisista vastinproteiineistaan. C. Vapautuneet BAX ja BAK puhkovat reikiä mitokondrion ulkokalvoon. D. Tämä johtaa sytokromi c:n vapautumiseen, kaspasien aktivaatioon ja lopulta apoptoosiin.

Lyhenteet: MCL-1: Myeloosin solun leukemiaproteiini1; BCL-2: B-solulymfoma 2 -proteiini; BAX: BCL-2:een assioituvu proteiini; BIM: BCL-2 interaktion välittäjä solukuolemassa; BAK: BCL-2-antagonisti; MOMP: mitokondrion ulkokuoren läpäisevyys

hityksen kannalta olennaiseen selviytymismekanismiin ja siten taudinkulkuun.

Myeloosien syöpien osalta BCL-2:n estosta kiinnostuttiin myöhemmin. Myeloosien solujen BCL-2-tasot ovat myös huomattavasti pienemmät kuin lymfaattisten solujen. Prekliinissä tutkimuksissa kuitenkin havaittiin, että BCL-2:n estäjät tappavat tehokkaasti myös AML-solulinjoja sekä potilaista eristettyjä leukemiasoluja (11,12). On myös osoitettu, että suuremmat BCL-2-tasot ovat leukeemisten AML-kantasolujen erityispiirre, kun taas terveessä hematopoiesissa kantasolujen selviytyminen riippuu pääasiassa MCL-1-proteiinista (13). Tästä syystä on oletettu, että BCL-2:n estäjien vaste saattaisi kohdistua selektiivisesti AML-soluihin.

BCL-2-perheen estäjien kehitys

Pienimolekyyliset BH3-urteeseen sitoutuvat lääkkeet (BH3-mimeetit) vapauttavat proapop-

toottiset proteiinit antiapoptoottisista vastinproteiineistaan ja mahdollistavat apoptoosin aloituksen (KUVA 2). Ensimmäiset tutkimukselliset BH3-mimeetit sitoutuivat useisiin antiapoptoottisiin proteiineihin, muun muassa BCL-2-, BCL-XL- ja MCL-1-proteiineihin (14). Lymfaattisten syöpien kliinisissä tutkimuksissa BCL-XL:n esto navitoklaksilla (ABT-263) johti vakavaan, annosriippuvaaseen trombosytopeniaan (15). Tämä lopulta hidasti navitoklaksin etenemistä kliiniseen käyttöön, vaikka lupaavia vasteita saavutettiin. Tämä johti toisen sukupolven BH3-mimeetin, venetoklaksin, kehittämiseen. Navitoklaksiin verrattuna venetoklaksilla on viisinkertainen sitoutumisaffiniteetti BCL-2-proteiiniin, eikä se sitoudu käytännössä lainkaan BCL-XL-proteiiniin, jolloin sen vaikutus verihitaleiden muodostumiseen on vähäinen (16).

Myös MCL-1- selektiivisiä lääkkeitä on kehitetty (17,18). MCL-1:n estäjien kliinistä käyttöönnottoa ovat rajoittaneet pääasiassa sydä-

meen kohdistuvat haitat. Uudet strategiat, kuten vasta-ainelääkekonjugaatit ja kohdeproteiinin hajottamiseen tähtäävät kimeerimolekyylit (PROTAC) pyrkivät kohdentamaan lääkkeen vaikutukset tarkemmin syöpäsoluihin ja vähentämään systeemisiä haittavaikutuksia (19).

BCL-2:n estäjät lymfaattisissa syövässä

Venetoklaksin tehokkuutta ja siedettävyyttä tutkittiin aluksi lymfaattisissa taudeissa. Hoito pelkällä venetoklaksilla osoittautui erittäin tehokkaaksi jo varhaisen vaiheen tutkimuksissa (20). Hoito oli hyvin siedettyä, ja hoitovasteita todettiin noin 80 %:lla potilaista. Verrattuna tavanomaiseen vasta-aineen ja solunsalpaajahoidon yhdistelmähoitoon, saavutettiin venetoklaksilla poikkeuksellisen syviä vasteita myös suuren riskin fludarabiinirefraktaareilla potilailla ja potilailla, joilla todettiin *TP53*-geenin puutokseen johtava 17p-deleetio.

Jatkuvalla venetoklaksin yksilääkehoidolla on eri tutkimuksissa saavutettu noin 30 kuukauden etenemätön aika (21). Pitkäkestoinen hoito johtaa lopulta venetoklaksiresistenssiin. Hoitotulosten parantamiseksi ja resistenssi-ongelman välttämiseksi luonnollinen askel oli tutkia venetoklaksia osana yhdistelmähoitoa. MURANO-tutkimuksessa 389 KLL-potilasta satunnaistettiin saamaan kahden vuoden määräaikaisen rituksimabin (CD20 vasta-aine) ja venetoklaksin yhdistelmähoiton (VenR) tai tavanomaista rituksimabin ja solunsalpaaja bendamustiinin yhdistelmähoitoa (BR) (22). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli VenR-ryhmässä merkitsevästi verrokkihaaraa pidempi (55 kk vs 17 kk) ja myös tilastollisesti merkitsevä elossaolohyöty todettiin seitsemän vuoden kuluttua (70 % vs 51 %) (23). VenR-haarassa hoidon tuloksia huononsi todettu *TP53*-geenin poikkeavuus, mutatoitumaton immunoglobuliinin raskasketju ja jäännöstautipositivisuus hoidon päättyessä. Haittavaikutusprofiili oli odotettu. Tyypillisimmät vakavat haittavaikutukset venetoklaksiryhmässä olivat neutropenia (58 %) ja infektiot (18 %). Koska tuumorilyysin ehkäisy on jo osa KLL:n hoitoa, tutkimuksessa todettiin tuumorilyysiä vain

3 %:lla tutkittavista. MURANO-tutkimuksen tulosten myötä immunokemoterapian käyttö uusineen KLL:n hoidossa on vähentynyt merkittävästi.

CLL14-tutkimus puolestaan osoitti venetoklaksipohjaisen hoidon tehon KLL-potilaiden ensilinjan hoitona (24). Tutkimuksessa venetoklaksin ja obinututumabin (CD20 vasta-aine) yhdistelmää (VenG) verrattiin satunnaistetussa asetelmassa klorambusiilin ja obinututumabin yhdistelmään (G-klo) 432 potilaalla, joiden ikä tai yleiskunto eivät sallineet raskaampaa immunokemoterapiaa. Vuoden määräaikaisella VenG-hoidolla jopa 76 %:lla potilaista saavutettiin jäännöstautinegatiivisuus. Syvä hoitovaste johti VenG-hoidettujen potilaiden merkitsevästi pidempään taudittomaan elinaikaan – viiden vuoden kuluttua tauti ei ollut edennyt 63 %:lla potilaista, kun vastaava osuus verrokkihaarassa oli 27 % (25). Elosaolohyötyä ei kuitenkaan ole vielä pystytty VenG-yhdistelmällä osoittamaan. Tyypillisimmät VenG-hoidon haittavaikutukset liittyivät luuydinlamaan, kuten VenR-yhdistelmälläkin. Venetoklaksi on Suomessa erityiskorvattu KLL-potilaiden hoidossa sekä osana VenR- että VenG-yhdistelmää.

BCL-2:n estäjät myelooisissa syövässä

Aikuisten AML:n hoito on kehittynyt hitaasti. Ennuste on huono etenkin iäkkäillä ja monisairailta potilailla, joille intensiivinen solunsalpaajahoido ei sovi. Hoitovaihtoehdot ovat rajalliset myös uusiutuneessa tai aiempiin hoitoihin reagoimattomassa leukemiassa. Venetoklaksia tutkiittin aluksi monoterapiana vaikeahoitoisilla potilailla, joiden tauti oli uusiutunut tai jotka eivät vastanneet aiempaan hoitoon. Tutkimukseen osallistuneesta 32:sta potilaasta kuusi saavutti lyhytaikaisen keskimäärin 2,5 kuukauden vasteen (26).

Venetoklaksin tehoa on sittemmin tutkittu yhdessä hypometyloivan lääkeaineen atsatiidiinin sekä tavanomaisen solunsalpaajahoidon kanssa. Viale-A-tutkimuksessa todettiin, että solunsalpaajahoidoon soveltumattomilla potilailla venetoklaksin ja atsatiidiinin yhdis-

telmällä täydellisiä hoitovasteita saavutettiin 66 %:lla potilaista, kun pelkällä atsasitidiinilla vasteita saavutettiin 28 %:lla potilaista (27). Elinajan mediaani piteni 9,6 kuukaudesta 14,7 kuukauteen. Suomen AML-ryhmän VenEx-tutkimuksessa 77 % vastadiagnosoitua tautia sairastavista potilasta saavutti hyvän vasteen venetoklaksin ja atsasitidiinin yhdistelmällä, ja elossaolon mediaani oli 21 kuukautta. VenEx- ja Viale-A-tutkimuksessa sekä näitä edeltäneissä varhaisemman vaiheen tutkimuksissa osoitettiin, että hoidosta hyötyvät eritoten potilaat, joiden tautisolukossa on *NPM1*- tai *IDH2*-mutaatio (27,28). Puolestaan niistä potilaista, joilla todettiin *TP53*-mutaatio sekä kompleksi karyotyyppi, vain harvat hyötyivät hoidosta. Venetoklaksi on erityiskorvattava yhdessä hypometyloivan lääkkeen kanssa niiden AML-potilaiden hoidossa, joille tavanomaiset solunsalpaajahoidot eivät sovellu.

Venetoklaksin ja atsasitidiinin yhdistelmähoidon tyyppillisin haittavaikutus ovat pitkityneet matalasoluvaiheet, jotka voivat rajoittaa hoidon jatkoa. Neutropeenisia infektiota ilmaantuu tyyppillisimmin ennen remission saavuttamista, ja noin 40 % potilaista joutuu sairaalahoitoon kuumeisen, hoitoon liittyvän infektion vuoksi (27). Sairaalahoitoa vaativien infektioiden esiintyvyys on kuitenkin merkittävästi tavanomaista solunsalpaajahoidoa vähäisempi. Meneillään oleva yhteispohjoismainen etenevä LD-VenEx-tutkimus (NCT05431257) pyrkii selvittämään, voidaanko venetoklaksihoitoa lyhentämällä vähentää hoitoon liittyviä haittoja tehon huonontumatta.

Uusiutunessa AML:ssa venetoklaksin ja hypometyloivan hoidon yhdistelmällä saavutetaan hoitovasteita jopa 40 %:lla potilaista (28,29). Hoitoyhdistelmällä ei ole kuitenkaan virallista käyttöaihetta, ja se on käytettävissä ainoastaan lääketutkimuksissa. Venetoklaksin ja intensiivisen solunsalpaajahoidon yhdistelmällä (FLAG-Ida-Ven) saavutetaan uusiutuneessa taudissa vasteita valtaosalla potilasta, ja jäännöstautinegatiivisia remissioita saavutettiin 69 %:lla potilaista (30). Hoitoyhdistelmä on Suomessa käytössä solunsalpaajahoidoa sietävillä AML-potilailla eritoten siltahoitona allogeeniseen kantasolujensiirtoon.

Ydinasiat

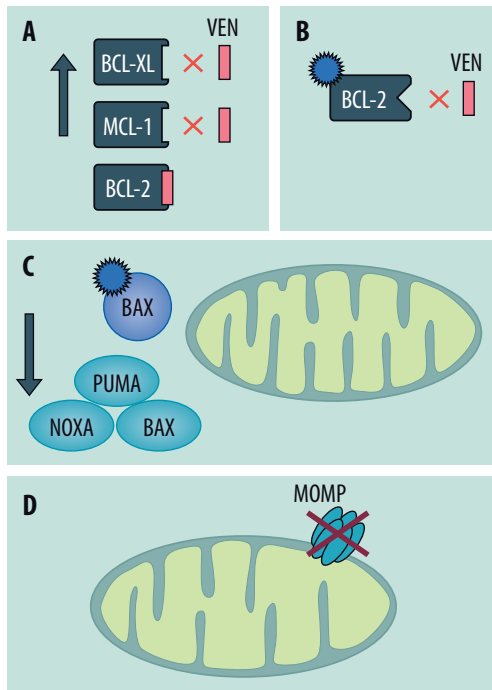
- ▶ BCL-2:n estäjä venetoklaksi on ensimmäinen hyväksytty syöpälääke, jonka vaikutus kohdentuu suoraan apoptoosia estäviin proteiineihin ja mahdollistaa siten syöpäsolun kontrolloidun solukuoleman.
- ▶ Venetoklaksi on vakiinnuttanut asemansa osana standardihoitoa kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa sekä akuutissa myelooisessa leukemiassa.
- ▶ Ajankohtaisena haasteena on selvittää, ketkä hyötyvät hoidosta eniten ja mitkä lääkeyhdistelmät ovat tehokkaimpia.

Resistenssi BCL-2:n estäjille

Hyvistä hoitovasteista huolimatta noin 20–50 % AML-potilaista ei hyödy venetoklaksista, ja pitkäaikaisessa käytössä suurin osa AML- sekä KLL-potilaista tulee lääkkeelle vastustuskykyiseksi. Hoitovasteen ennakointi ja resistenssimekanismien ymmärtäminen on keskeistä hoitotulosten parantamiseksi.

Yksi keskeisimmistä syistä resistenssille on muiden antiapoptoottisten proteiinien, kuten BCL-XL:n ja MCL-1:n lisääntynyt ilmentyminen (KUVA 3 A) (31,32). Nämä proteiinit toimivat samankaltaisesti BCL-2:n kanssa, mutta niihin BCL-2-selektiivinen venetoklaksi ei sitoudu. Lisäksi tietyt geenimutaatiot, kuten *FLT3*, *PTPN11* ja *RAS*, liittyvät heikompiin hoitovasteisiin AML:ssä, sillä ne aktivoivat solujen selviytymistä edistäviä signaalintireittejä (*JAK/STAT* ja *RAS/MAPK/ERK*) ja voivat lisätä antiapoptoottisten proteiinien ilmentymistä. Kliinisissä tutkimuksissa on pyritty yhdistämään venetoklaksia uusiin kohdennettuihin hoitoihin, jotka estävät näiden signaalintireitien toimintaa. Yhdistelmähoitojen haasteena on kuitenkin ollut lisääntynyt toksisuus.

KLL:ssä hoito pelkällä venetoklaksilla johtaa pitkäaikaisessa käytössä väijäämättä venetoklaksiresistenssiin. Taudin edetessä venetoklaksimonoterapian jälkeen yli puolella potilaista on havaittu *BCL2*-mutaatioita, joista yleisin, *BCL2* G101V, heikentää venetoklak-



KUVA 3. BCL-2:n estäjien resistenssimekanismeja. **A.** Muiden antiapoptoottisten proteiinien, kuten BCL-XL ja MCL-1 määrä on suuri, jolloin apoptoosi ei käynnisty BCL-2:n toimintaa estämällä. **B.** *BCL2*-geenin mutaation seurauksena proteiinin rakenne on muuttunut, eikä venetoklaksi sitoudu BCL-2-proteiiniin. **C.** Keskeisten proapoptoottisten proteiinien määrä on vähentynyt tai niiden toiminta heikentynyt mutaation seurauksena. **D.** Mitokondrion toiminnan muutokset esimerkiksi metaboliassa nostavat apoptoottista kynnystä.

sin sitoutumista BCL-2 proteiiniin (**KUVA 3 B**) (33). *BCL2*-mutaatiot ilmenevät usein kuitenkin pienellä alleelikuormalla ja ainoastaan venetoklaksimoterapian yhteydessä, minkä vuoksi muut resistenssimekanismit ovat todennäköisiä. *MCL1*:n yli-ilmentymisen lisäksi KLL-potilailla on havaittu nF-KB -signaalintireitin aktivaatiota ja harvoin myös *MCL1*-

amplifikaatioita (34). Myös proapoptoottisten PUMA:n, NOXA:n tai BAX:n transkription väheneminen epigeneettisten muutosten seurauksena johtaa venetoklaksiresistenssiin lymfaattisissa maligniteeteissa (**KUVA 3 C**) (35).

AML-potilailla, joiden tauti uusiutuu venetoklaksihoidon aikana, on havaittu uusia *TP53*-, *FLT3*- ja *RAS*-geenimutaatioita (36). Tämän lisäksi 17 %:lla venetoklaksiresistenteistä AML-potilaista sekä yksittäisiltä KLL-potilailta on löydetty *BAX*-mutaatioita (37). *BAX* on oleellinen osa apoptoosia, ja sen toimimattomuus johtaa apoptoosin estymiseen. Mielenkiintoista on, että *BAX*-mutaatioita on havaittu ainoastaan venetoklaksihoidon yhteydessä eikä esimerkiksi solunsalpaajahoidon yhteydessä. Venetoklaksin vasteettomuuden taustalta on osoitettu myös mitokondrion apoptoottisen herkkyyden laskua, joka liittyy eritoten mitokondrion metabolian muutoksiin (**KUVA 3 D**) (38).

Lopuksi

BCL-2:n estäjä venetoklaksi on muovannut sängen lyhyessä ajassa merkittävästi sekä KLL:n että AML:n hoitoa. On mahdollista, että hyviä hoitotuloksia saavutetaan tulevaisuudessa myös muissa veritaudeissa. Tällä hetkellä käynnissä on satoja kliinisiä tutkimuksia, joissa arvioidaan venetoklaksin ja sen yhdistelmähoitojen tehoa eri sairauksien hoidossa (**TAULUKKO**). Vaikka BCL2-estäjien tarjoamat hoitotulokset ovat lupaavia, hoitoon liittyy usein resistenssin kehittyminen. Resistenssin ehkäisemiseksi tai kumoamiseksi uudet hoitoyhdistelmät ja muiden BCL-2-perheen proteiinien esto saattavat tarjota uusia mahdollisuuksia. ■

HEIKKI KUUSANMÄKI, FT, tutkijatohtori
FIMM, Helsingin yliopisto

JUHA RANTI, LL, hematologian ja sisätautien erikoislääkäri
Hematologian vastuualue, TYKS

MIKA KONTRO, dosentti, hematologian ja sisätautien erikoislääkäri, tutkimusryhmän johtaja
FIMM, Helsingin yliopisto ja Hematologian linja, Syöpäkeskus, HUS

TEEMAN TOIMITTAJAT

Pauliina Kitti, Annika Pasanen ja Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET

Heikki Kuusanmäki: Taloudellinen tuki (Orionin tutkimussäätiö: 2024, AbbVie: Investigator Initiated Study (IIS) grant 2019), koulutus-konsultointi- ja asiantuntijatoiminta (Faron Pharmaceuticals 2021), luottamustoimet (Nordic AML group jäsen, 2022->)

Juha Ranti: Ei ilmoitusta sidonnaisuuksista

Mika Kontro: Apuraha (AbbVie), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AbbVie, Astellas, BMS, Faron, Jazz, Pfizer, Novartis), luottamustoimet (TUKIJA)

TAULUKKO. Keskeiset tutkimukset apoptoosia muokkaavilla lääkkeillä.

Lääkkeet	Tunniste	Indikaatio	Poti- laat	Vai- he	Julkaisu- vuosi	Vasteet
Navitoklaksi (Nav)	NCT00481091	KLL (Uusiutunut/ resistentti, R/R)	29	I	2011	Hoitovasteita 35 % (9/26) trombosytopenia
Venetoklaksi (Ven)	NCT01328626	KLL (R/R)	116	I	2016	Hoitovasteita 79 %
Venetoklaksi	NCT01994837	AML (R/R)	32	II	2016	Hoitovasteita 19 %
Ven + rituksima- bi (R)	NCT02005471 (MURANO)	KLL (R/R)	389	III	2018	2-vuoden PFS 85 % vs bendamustiini + R: 36 %
Ven + obinutusu- mabi (O)	NCT02242942 (CLL14)	KLL (ensilinja)	432	III	2019	2-vuoden PFS 88 % vs klorambusiili + O 64 %
Ven + atsasitidiini	NCT02993523 (VIALE-A)	AML (ensilinja, induktioon soveltumaton)	431	III	2020	Hoitovasteita 66 %; OS 14,7 kk vs atsasitidiini + lume: 28 %; OS 9,6 kk
FLAG-Ida-Ven	–	AML (ensilinja, R/R)	68	I/II	2021	R/R AML: hoitovasteita 67 %
Ven + ibrutinibi	NCT02471391 (AIM)	Manttelisolulyymfooma (R/R)	24	II	2018	Hoitovasteita 42 %
Ven + ibrutinibi	NCT04273139	Waldenströmin makroglobulinemia	45	II	2024	2-vuoden PFS 76 % Aikainen lopetus sydänhaitto- jen vuoksi
Ven + atsasitidiini	NCT04401748 (Verona)	Myelodysplastinen synd- rooma	~ 500	III	Käynnissä	–
Nav + ruksolitini- bi	NCT04472598 (Transform-1)	Myelofibroosi	~ 330	III	Käynnissä	–
Ven (lyhyt annos) + atsasitidiini	NCT05431257 (LD-VenEx)	AML (ensilinja, induktioon soveltumaton ja R/R)	~ 140	II	Käynnissä	–

KLL = krooninen lymfaattinen leukemia; AML = akuutti myeloinen leukemia; PFS = progression-free survival eli etenemätön elossaolo; OS = overall survival eli kokonaiselinaika

KIRJALLISUUTTA

- Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239–57.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57–70.
- Roberts AW. Therapeutic development and current uses of BCL-2 inhibition. *Hematology* 2020;2020:1–9.
- D'Aguanno S, Del Bufalo D. Inhibition of anti-apoptotic Bcl-2 proteins in preclinical and clinical studies: current overview in cancer. *Cells* 2020;9:1287.
- Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, et al. Cell Death. *New Engl J Med* 2009; 361:1570–83.
- Vaux DL, Cory S, Adams JM. Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells. *Nature* 1988;335:440–2.
- Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, et al. Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t(14;18) chromosome translocation. *Science* 1984; 226:1097–9.
- Tsujimoto Y, Croce CM. Analysis of the structure, transcripts, and protein products of bcl-2, the gene involved in human follicular lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:5214–8.
- Anderson MA, Huang D, Roberts A. Targeting BCL2 for the treatment of lymphoid malignancies. *Semin Hematol* 2014;51:219–27.
- Hanada M, Delia D, Aiello A, et al. Bcl-2 gene hypomethylation and high-level expression in B-Cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1993;82:1820–8.
- Konopleva M, Contractor R, Tsao T, et al. Mechanisms of apoptosis sensitivity and resistance to the BH3 mimetic ABT-737 in acute myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2006;10:375–88.
- Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, et al. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov* 2014;4:362–75.
- Lagadinou ED, Sach A, Callahan K, et al. BCL-2 inhibition targets oxidative phosphorylation and selectively eradicates quiescent human leukemia stem cells. *Cell Stem Cell* 2013;12:329–41.
- Vogler M, Weber K, Dinsdale D, et al. Different forms of cell death induced by putative BCL2 inhibitors. *Cell Death Differ* 2009;16:1030–9.
- Roberts AW, Seymour JF, Brown JR, et al. Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to BCL2 inhibition: results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory disease. *J Clin Oncol* 2012;30:488–96.
- Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med* 2013;19:202–8.
- Levenson JD, Phillips DC, Mitten MJ, et al. Exploiting selective BCL-2 family inhibitors to dissect cell survival dependencies and define improved strategies for cancer therapy. *Sci Transl Med* 2015;7:279ra40.
- Szlavik Z, Szekei M, Paczal A, et al. Discovery of S64315, a potent and selective mcl-1 inhibitor. *J Med Chem* 2020;63:13762–95.
- Khan S, Zhang X, Lv D, et al. A selective BCL-XL PROTAC degrader achieves safe and potent antitumor activity. *Nat Med* 2019;25:1938–47.
- Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New Engl J Med* 2016;374:311–22.
- Roberts AW, Ma S, Kipps TJ, et al. Efficacy of venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia is influenced by disease and response variables. *Blood* 2019;134:111–22.
- Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *New Engl J Med* 2018;378:1107–20.
- Stilgenbauer S, Tausch E, Roberts AW, et al. Six-year follow-up and subgroup analyses of a phase 2 trial of venetoclax for

- del(17p) chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 2024;8:1992–2004.
24. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, ym. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *New Engl J Med* 2019;380:2225–36.
 25. Al-Sawaf O, Zhang C, Jin HY, ym. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun* 2023;14:2147.
 26. Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, ym. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer Discov* 2016;6:1106–17.
 27. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, ym. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *New Engl J Med* 2020;383:617–29.
 28. Kuusanmäki H, Kytölä S, Vääntinen I, ym. Ex vivo venetoclax sensitivity testing predicts treatment response in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2023; 108:1768–81.
 29. DiNardo CD, Maiti A, Rausch CR, ym. 10-day decitabine with venetoclax for newly diagnosed intensive chemotherapy ineligible, and relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a single-centre, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2020;7:e724–36.
 30. DiNardo CD, Lachowicz CA, Takahashi K, ym. Venetoclax combined with FLAG-IDA induction and consolidation in newly diagnosed and relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2021;39:2768–78.
 31. Waclawiczek A, Leppä AM, Renders S, ym. combinatorial BCL2 family expression in acute myeloid leukemia stem cells predicts clinical response to azacitidine/venetoclax. *Cancer Discov* 2023;13:1408–27.
 32. Forsberg M, Konopleva M. SOHO state of the art updates and next questions: understanding and overcoming venetoclax resistance in hematologic malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2024;24:1–14.
 33. Tausch E, Close W, Dolnik A, ym. Venetoclax resistance and acquired BCL2 mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2019;104:e434–7.
 34. Thijsen R, Tian L, Anderson MA, ym. Single-cell multiomics reveal the scale of multilayered adaptations enabling CLL relapse during venetoclax therapy. *Blood* 2022;140:2127–41.
 35. Thomalla D, Beckmann L, Grimm C, ym. Deregulation and epigenetic modification of BCL2-family genes cause resistance to venetoclax in hematologic malignancies. *Blood* 2022;140:2113–26.
 36. DiNardo CD, Tiong IS, Quagliari A, ym. Molecular patterns of response and treatment failure after frontline venetoclax combinations in older patients with AML. *Blood* 2020;135:791–803.
 37. Moujalled DM, Brown FC, Chua CC, ym. Acquired mutations in BAX confer resistance to BH3-mimetic therapy in acute myeloid leukemia. *Blood* 2023;141:634–44.
 38. Stevens BM, Jones CL, Pollyea DA, ym. Fatty acid metabolism underlies venetoclax resistance in acute myeloid leukemia stem cells. *Nat Cancer* 2020;1:1176–87.