Transient potent bcr-abl inhibition is sufficient to commit chronic myeloid leukemia cells irreversibly to apoptosis.

Shah NP, Kasap C, Weier C et al., Cancer Cell 2008, 14, 485-493.

Úvod:
Obvyklý předpoklad při vývoji malých tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) říká, že pro úspěšnou protinádorovou terapii je vyžadována dlouhodobá inhibice cílového enzymu (Bcr-Abl u CML). Typickým příkladem je imatinib, který poskytuje dlouhodobou inhibici při podání 1x denně pacientům s CML. Biologický poločas imatinibu je 18 hod. a to zajišťuje kontinuální inhibici Bcr-Abl po celých 24 hod. Dasatinib je TKI 2. generace s relativně krátkým biologickým poločasem (přibližně 3–5 hod.), ale s 325x vyšší in vitro aktivitou proti nemutované formě Bcr-Abl v porovnání s imatinibem. Nedávná studie fáze III. Překvapivě ukázala, že dávkování 100mg 1x denně (inhibující Bcr-Abl pouze 8-12 hod.) má stejnou účinnost jako dávkování 70mg 2x denně (které zajišťovalo kontinuální inhibici Bcr-Abl), ovšem režim 1x denně má zlepšenou toleranci. To vedlo ke změně dávkování dasatinibu z režimu 2x denně na 1x denně (Shah et al. JCO 2008). Klinická zkušenost s dasatinibem u CML vybízí ke kritickému posouzení obecně přijímaného pravidla, že TKI musí zajistit kontinuální inhibici cílového enzymu, aby byl dosažen maximální klinický benefit.

Výsledky:
Aby autoři modelovali klinickou zkušenost s transientní inhibicí Bcr-Abl, vystavili CML buňky (linie K562) maximálním klinicky dosahovaným koncentracím dasatinibu (100 nM) nebo imatinibu (5 μM) po různě dlouhou dobu (od 20 min. do 24 hod). Po této době následovalo odmytí TKI a sledování růstu buněk v médiu bez léčiva. Ukázalo se, že po vystavení CML buněk dasatinibu na 1 hod. přežívá po 48 hod. pouze 10% buněk, zatímco v případě imatinibu je nutné buňky s léčivem inkubovat alespoň 24 hod., aby bylo dosaženo podobné cytotoxicity. Pokud se však vzaly výrazně vyšší koncentrace imatinibu (32,5 μM, což je koncentrace 325x vyšší než u dasatinibu a odpovídá inhibiční síle 100 nM dasatinibu in vitro proti nemutované formě Bcr-Abl), pak tato koncentrace imatinibu byla stejně účinná jako dasatinib už po 1 hod. V dalších experimentech se opravdu ukázalo, že podobná úroveň cytotoxicity (~90%) byla při těchto koncentracích vidět už po 20 min. inkubaci. Cytotoxicita dosahovala 100% při kontinuální expozici buněk koncentraci 0,5-1 nM dasatinibu, ovšem při těchto nízkých koncentracích byly kratší inkubační časy výrazně méně účinné v indukci apoptózy. Protože dasatinib inhibuje širší spektrum kináz než imatinib, spekulovalo se, jestli nejde o nespecifický účinek vysokých dávek dasatinibu na další kinázy a jestli tyto „off-targets“ cíle nemají také vliv na indukci apoptózy. Ukázalo se však, že to není důvod extrémně rychlé indukce apoptózy po působení dasatinibu, protože pulzní dávka dasatinibu (100 nM 1 hod.) neinhibovala růst dvou Bcr-Abl negativních buněčných linií. Kromě toho se také ukázalo, že ani linie K562 s vnesenou vysoce rezistentní mutací Bcr-Abl T315I nebyla citlivá k indukci apoptózy vysokými dávkami dasatinibu (100 nM) či imatinibu (32,5 μM). Jak se předpokládalo, nedošlo u této linie s mutací T315I k inhibici fosforylace proteinu CRKL.

Závěr:
Je nutné říci, že cytotoxicita vysokých pulzních dávek TKI není unikátní pouze pro buněčné linie s Bcr-Abl expresí, ale podobné výsledky byly získány i s EGFR inhibitorem (erlotinib) u EGFR-dependentních buněčných linií z karcinomu plic (HCC827 linie). Data z této studie ukazují na vztah mezi koncentrací TKI a dobou léčby, přičemž naznačují, že vysoká pulzní dávka TKI a nízká kontinuální terapie TKI vykazují stejnou cytotoxicitu u CML buněk. Do budoucna by tedy mohlo být možné optimalizovat individuální pacientské dávky TKI, dostat do rovnováhy cílovou inhibici s toxicitou léku a dosáhnout tak dalšího pokroku v individualizovaném přístupu k léčbě CML.

Zpracovali: MUDr. Daniela Žáčková, Interní hematoonkologická klinika FN Brno a dr. Marek Šťastný, PhD., Bristol-Myers Squibb s.r.o.