

VÝBĚR Z TISKU A ZPRÁVY O KNIHÁCH

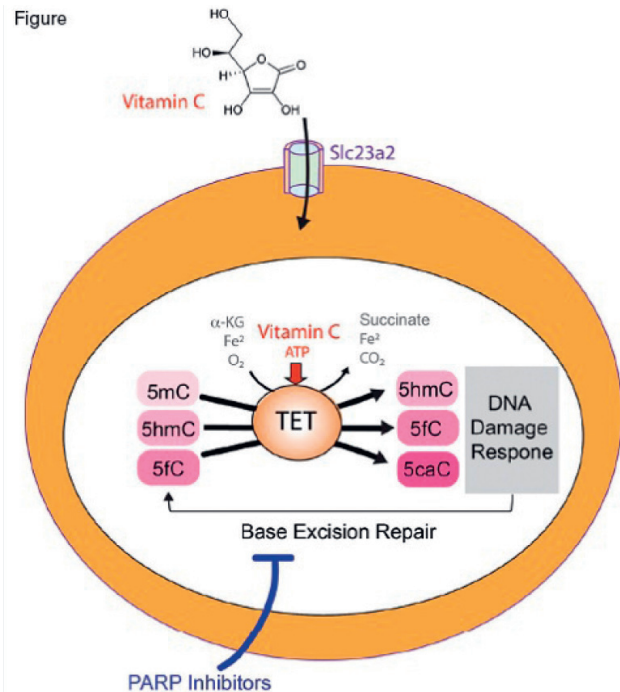
Léčba vitaminem C obnovuje nedostatek enzymové aktivity TET2 a přispívá k senzitivě buněk vůči inhibitorům PARP

Omar Abdel-Wahab, MD, Assistant Member, Attending Physician Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY

Nedávné genomické analýzy myeloidních neoplazií odhalily celou řadu rekurentních genetických změn. Zatímco je pravděpodobné, že tyto objevy přinesou popis nových slibných molekulárních cílů léčby, tak ale také celá řada nalezených genetických změn představuje mutace tzv. „loss-of-function“ (ztráta funkčnosti genu), které patrně nebude možné cílit přímo. Takovým příkladem jsou změny na genu TET2, jehož delece či mutace „loss-of-function“ již byla popsána prakticky u všech typů myeloidních neoplazií [1]. Většina mutací a delecí v TET2 zasahuje pouze jednu alelu. Experimenty na myších však ukázaly, že již ztráta jedné alely TET2 zásadně snižuje sebeobnovovací schopnosti hematopoetických kmenových buněk (HSC) a zvyšují sklon k myeloidní transformaci [2].

TET2 je člen rodiny proteinů TET (TET1, TET2 a TET3), které fungují jako α -ketoglutarát a Fe^{2+} -dependentní dioxygenázy katalyzující oxidaci 5-methylcytosinu na 5-hydroxymethylcytosin, 5-formylcytosin a 5-karboxylcytosin (obr. 1). Jde o metabolické kroky vedoucí k postupné demetylacii DNA a ztráta funkce TET2 tedy asociuje s globální hypermethylací DNA. Nedávné studie skupin Luisy Cimmino [3] a Michalise Agathocleouse [4] zcela nezávisle přinesly poznatky o schopnosti vitaminu C mimikovat funkci TET2, a tím obnovit hematopoézu v myších i v lidských buňkách s nedostatkem funkčního proteinu TET2. Tomuto objevu přecházelo pozorování *in vitro* popisující schopnost vitaminu C zvyšovat aktivitu všech proteinů rodiny TET [5], nikdy dříve ani později netestováno *in vivo*.

Laboratoř doktorky Cimmino zpočátku řešila otázku, zda je deficeience TET2 nezbytná pro udržení leukemického bloku [5]. Využitím myšího modelu s reverzibilním možností snížení hladiny Tet2 autoři popsali zvýšení myeloidní transformace při snížené hladině Tet2 a obnovení sebeobnovovací schopnosti HSC po opětovném zvýšení exprese Tet2. Toto opětovné zvýšení navíc spustilo tranzientní buněčnou odpověď na poškození DNA, což je patrně způsobeno zvýšením hladiny metabolitů 5-formylcytosinu a 5-karboxylcytosinu. Takto modifikovaný cytosin je buňkou totiž reparačně vystřižen. Jedním z řídicích prvků této excize je poly(ADP-ribose) polymeráza (PARP). Autoři předpokládají, že oxidace DNA skrze proteiny TET (indukované vita-



Obr. 1. Enzymy z rodiny TET jsou α -ketoglutarát a Fe^{2+} -dependentní dioxygenázy katalyzující oxidaci 5-methylcytosinu (5mC) na 5-hydroxymethylcytosin (5hmC), 5-formylcytosin (5fC) a 5-karboxylcytosin (5caC).

Ztráta TET2, běžná u myeloidních neoplazií a klonální hematopoézy, vede k poškození sebeobnovovací kapacity HSC. Podání vitaminu C (kofaktor α -ketoglutarát a Fe^{2+} -dependentní dioxygenázy) obnoví aktivitu proteinů TET a potlačí rozvoj leukemie. Oxidace DNA skrze TET2 (indukovaná vitaminem C) zvyšuje citlivost k inhibitorům PARP.

mínem C) stojí za hypersenzitivitou buněk k inhibici PARP. Tento závěr opírají o pozorování, že PARP inhibitor olaparid podávaný *in vitro* v kombinaci s vitaminem C vede ke zvýšené mortalitě leukemických buněk, než indukuje olaparid samotný.

Skupina kolem Michalise Agathocleouse identifikovala též kritickou roli vitaminu C v regulaci hematopoézy skrze děje závislé na enzymech TET, nicméně ve zcela odlišném kontextu. Srovnáním metabolické analýzy HSC vs. diferencující progenitory ukazuje, že myší i lidské HSC se vyznačují vysokou hladinou vitaminu C. To je dáno skutečností, že HSC ve srovnání s progenitory exprimují zhruba 20krát vyšší hladinu Slc23a2, importéru pro vitamin C.

Deplece vitamínu C delecí enzymu nezbytného pro syntézu vitamínu C u myši (gulonolakton oxidáza) v kombinaci s omezenou schopností přijímat vitamin C do buňky vede ke zvýšené kumulaci HSC, která může být překonána podáním vitamínu C.

Z pohledu maligní hematopoézy se ukazuje, že ztráta funkce Tet2 kooperuje s mutací *Flt3^{ITD}* v transformaci do akutní myeloidní leukemie (AML) u myši [6]. Není tedy překvapivé, že deplece vitamínu C též přispívá k leukemogenezi ve *Flt3^{ITD}* mutantních myších a v myších s mutací *Flt3^{ITD}* a haploinsuficiencí *Tet2*. Obdobně jako v práci skupiny doktorky Cimmino, podávání vitamínu C těmto myším mělo antileukemický efekt, dokonce i při již plně rozvinuté AML.

Z výše uvedeného je zřejmé, že fyziologicky měníci se hladina vitamínu C reguluje funkčnost HSC a ovlivňuje iniciační procesy maligního zvratu. Vysoká variabilita hladiny vitamínu C v populaci tedy otevírá otázku významnosti hladiny vitamínu C v iniciaci a progresi leukemie. Práce obou výše zmíněných vědeckých skupin popisují, že vysoká dávka intravenózně podaného vitamínu C mohou představovat klíč k účinnější léčbě klonálních hematologických onemocnění asociovaných s deficiencí TET2 a představují kandidátní klinickou studii kombinující dávkování vitamínu C s inhibitory PARP v léčbě leukemických onemocnění.

LITERATURA

1. Abdel-Wahab O, Mullally A, Hedvat C, et al. Genetic characterization of TET1, TET2, and TET3 alterations in myeloid malignancies. *Blood*. 2009;114(1):144–147.
2. Moran-Crusio K, Reavie L, Shih A, et al. Tet2 loss leads to increased hematopoietic stem cell self-renewal and myeloid transformation. *Cancer Cell*. 2011;20(1):11–24.
3. Cimmino L, Dolgalev I, Wang Y, et al. Restoration of TET2 Function Blocks Aberrant Self-Renewal and Leukemia Progression. *Cell*. 2017;170(6):1079–1095 e1020.
4. Agathocleous M, Meacham CE, Burgess RJ, et al. Ascorbate regulates haematopoietic stem cell function and leukaemogenesis. *Nature*. 2017;549(7673):476–481.
5. Blaschke K, Ebata KT, Karimi MM, et al. Vitamin C induces Tet-dependent DNA demethylation and a blastocyst-like state in ES cells. *Nature*. 2013;500(7461):222–226.
6. Shih AH, Jiang Y, Meydan C, et al. Mutational cooperativity linked to combinatorial epigenetic gain of function in acute myeloid leukemia. *Cancer Cell*. 2015;27(4):502–515.

Převzato z portálu The Hematologist – publikováno 27. října 2017 (Vitamin C Treatment Restores TET2 Deficiency and Confers Sensitivity to PARP Inhibition).

Připravil dr. Pavel Burda.

Obinutuzumab dosáhl v kombinaci s chlorambucilem ve srovnání s rituximabem zlepšení celkového přežití komorbidních pacientů s chronickou lymfocytární leukémií: finální analýza přežití ve studii CLL11

Goede V, Fischer K, Dyer MJ, Müller L, Smolej L, Bernardo MC, Knapp A, Nielsen T, Hallek M.

23rd EHA, Stockholm 2018, Abstract: S151 (Presidential Symposium)

Klinická studie CLL11 (BO21004) byla první velkou studií fáze 3, která se věnovala léčbě první linie u starších a komorbidních nemocných s chronickou lymfocytární leukémií (CLL). V rámci této studie bylo randomizováno 781 pacientů (kumulativní CIRS > 6 a/nebo snížená clearance kreatininu < 70 ml/min) v poměru 1 : 2 : 2 k monoterapii chlorambucilem (0,5 mg/kg p. o. v den 1, den 15, každých 28 dnů, 6 cyklů) proti kombinacím chlorambucilu s rituximabem (R-CLB, rituximab 375 mg/m² i. v. den 1 prvního cyklu a 500 mg/m² i. v. v den 1 v 2.–6. cyklu) a chlorambucilu s obinutuzumabem (G-CLB, obinutuzumab 100 mg i. v. v den 1 a 900 mg v den 2 prvního cyklu, 1 000 mg v den 8 a 15 prvním cyklu a den 1 v 2.–6. cyklu). Obinutuzumab je anti-CD20 monoklonální protilátka II. typu s vystupňovanou buněčnou cytotoxicitou

závislou na protilátce (ADCC) a přímou indukci buněčné smrti (direct cell death, DCD). Oba kombinační režimy dosáhly oproti monoterapii chlorambucilem očekávané výrazně lepších léčebných výsledků. Mnohem více však poutá pozornost přímé porovnávací kombinací režimů. V rámci letošního 23. výročního kongresu Evropské hematologické společnosti byly prezentovány výsledky finální analýzy.

Při mediánu sledování 62,5 měsíců byla léčba G-CLB v porovnání s R-CLB úspěšnější v počtu CR (22 vs. 7 %), délce PFS (28,9 vs. 15,7 měsíců [poměr rizik 0,49, 95% KI 0,41–0,58, p < 0,0001]) a OS (medián nedosažen vs. 73,1 měsíců [poměr rizik 0,76, 95% KI 0,60–0,97, p = 0,0245] (obr. 1). Zajímavé je také porovnání období do další léčebné linie, kdy režim G-CLB ve srovnání s R-CLB prodlouží čas