proLékaře.cz | 10.9.2025

Deplece vitaminu C delecí enzymu nezbytného pro syntézu vitaminu 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 vitaminu 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 vitaminu C též přispívá k leukemogenezi ve *Flt3*^{ITD} mutantních myších a v myších s mutací *Flt3*^{ITD} a haploinsuficienci *Tet2*. Obdobně jako v práci skupiny doktorky Cimmino, podávání vitaminu C těmto myším mělo antileukemický efekt, dokonce i při již plně rozvinuté AML.

Z výše uvedeného je zřejmé, že fyziologicky měnící se hladina vitaminu C reguluje funkčnost HSC a ovlivňuje iniciační procesy maligního zvratu. Vysoká variabilita hladiny vitaminu C v populaci tedy otevírá otázku významnosti hladiny vitaminu C v iniciaci a progresi leukemie. Práce obou výše zmíněných vědeckých skupin popisují, že vysoká dávka intravenózně podaného vitaminu C mohou představovat klíč k účinnější léčbě klonálních hematologických onemocnění asociovaných s deficiencí TET2 a představují kandidátní klinickou studii kombinující dávkování vitaminu 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 leukemií: finální analýza přežití ve studii CLL11

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

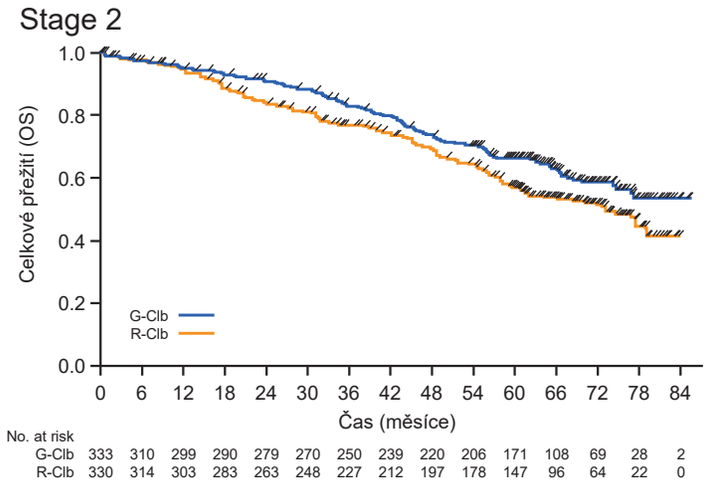
23rd EHA, Stockholm 2018, Abstract: S151 (Presidential Symposium)

Klinická studie CLL11 (BO21004) byla první velkou studií fáze 3, která se věnovala léčbě první linie u starších a komorbidních nemocných s chronickou lymfocytární leukemií (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/m^2 i. v. den 1 prvního cyklu a 500 mg/m^2 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 indukcí buněčné smrti (direct cell death, DCD). Oba kombinační režimy dosáhly oproti monoterapii chlorambucilem očekávaně výrazně lepších léčebných výsledků. Mnohem více však poutá pozornost přímé porovní kombinačních 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

proLékaře.cz | 10.9.2025

Klinicky významné prodloužení celkového přežití (OS) kombinace G-CI vs. R-CI



*INV-assessed

	G-Clb n=333	R-Clb n=330
Medián OS* (měsíce)	NR	73.1
Poměr rizik*	0.76	
95% CI	(0.60–0.97)	
Log-rank test, p-hodnota	0.0245	
Očekávané 5-ti leté OS	66%	57%

Reference: Goede V, et al, oral presentation EHA 2018, Stockholm

Obr. 1. Celkové přežití nemocných ve studii CLL11 – porovnání G-Clb vs. R-Clb

bez léčby přibližně o 1,5 roku. Již dříve byla publikována data, že vyšší účinnost obinutuzumabu je do určité míry vykoupena zvýšeným výskytem závažné infuzní toxicity (G-CLB 21 % vs. 4 % u R-CLB) a častější závažnou neutropenií (G-CLB 34 % vs. 25 % u R-CLB vs. 15 % u CLB); nebylo však pozorováno zvýšení počtu vážných infekcí (6 vs. 8 vs. 11 %). Na základě výsledků studie CLL11 byl obinutuzumab registrován v kombinaci s chlorambucilem pro léčbu CLL v 1. linii u nemocných s významnými přidruženými chorobami, kteří nemohou podstoupit léčbu režimem FCR. V současnosti probíhá několik studií se selektivními léky (např. ibrutinib, venetoklax) v kombinaci s obinutuzumabem, které se snaží zlepšit léčebné výsledky u nemocných se závažnými komorbiditami v 1. linii.

Kód abstraktu

Připravil MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D.