

## **Prioritizace kombinací léčiv u chronické lymfocytární leukémie na základě analýzy adaptace buněk na ibrutinib a idelalisib *in vivo***

NU20-03-00292

*Řešitel: prof. MUDr. Mgr. Marek Mráz, Ph.D.*

*Příjemce: Fakultní nemocnice Brno*

Inhibice signální dráhy B-buněčného receptoru (BCR) má zásadní význam v léčbě chronické lymfocytární leukémie (CLL), tj. nejčastější leukémie dospělých. Terapeutické cílení BTK kinázy v této dráze pomocí léčiva ibrutinibu se stalo standardem terapie CLL, neboť vede ke klinické odpovědi u více než 90 % pacientů. Inhibice BTK přeruší signalizaci BCR receptoru, což vede k inhibici růstu a přežití leukemických buněk. Nicméně schválené BCR inhibitory (ibrutinib, idelalisib, acalabrutinib, zanubrutinib) nevedou k vyléčení CLL a na tato léčiva postupně vzniká rezistence prakticky u všech pacientů. Projekt si kladl za cíl studovat mechanismy adaptace/rezistence na BCR inhibitory a také identifikovat potenciální nové cíle pro terapii v kombinaci s BCR inhibitory.

Popsali jsme mechanismus rezistence na BTK inhibitory u CLL, který je přítomen u cca 2/3 pacientů. Objevili jsme, že molekulární dráha FoxO1-GAB1 je zásadní pro regulaci adaptace buněk chronické lymfocytární leukémie na cílenou terapii BCR inhibitory. Ukázali jsme, že osa FoxO1-GAB1 posiluje takzvanou „tonickou“ AKT signalizaci, která je nezbytná pro přežívání CLL buněk. To je obzvláště důležité během terapie ibrutinibem, na který CLL buňky reagují právě posílením osy FoxO1-GAB1-pAKT (Seda et al., Mráz, Blood, 2021; IF=25,7). Tyto výsledky nás vedly k vývoji a testování GAB1 inhibitorů jako možného terapeutika pro použití v kombinaci s BCR inhibitory. Ve spolupráci s lékařskými chemiky jsme testovali první inhibitory GAB1 a získali jsme americký patent na jejich použití v léčbě hematologických malignit v kombinaci s BCR inhibitory nebo samostatně (US 11648255B2). V souvislosti s leukémiemi B-buněk a lymfomy jsme popsali, že sloučeniny GAB1-001 a GAB1-004 inhibují migraci maligních CLL buněk a indukují buněčnou smrt. Také jsme popsali, že inhibice GAB1 je toxická pro buňky akutní myeloidní leukémie (velmi agresivní formy leukémie), což zvyšuje terapeutický potenciál těchto inhibitorů, které dále vyvíjíme. Dále jsme popsali důvody, proč není vhodná terapeutická kombinace BCR inhibitorů s monoklonální protilátkou rituximab cílenou na CD20, což je kombinace často testovaná v klinických studiích (Sandova et al., Haematologica, 2021, IF=11,05). Tyto poznatky jsou zásadní pro designování klinických studií kombinujících BCR inhibitory s dalšími léčivy.

Celkem za trvání grantu bylo publikováno 6 publikací se souhrnným impakt faktorem 79,6.