

TARČNO ZDRAVLJENJE KRONIČNE LIMFOCITNE LEVKEMIJE Z ZAVIRALCI FOSFATIDILINOZITOL 3-KINAZE

TARGETING PHOSPHATIDYLINOSITOL 3-KINASE IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

AVTORJI / AUTHORS:

Damjan Avsec, mag. farm.¹

izr. prof. dr. Helena Podgornik, univ. dipl.
inž. kem. inž., spec. med. biok., spec. lab.
med. genetike^{1, 2}

doc. dr. Matevž Škerget, dr. med., spec.
internist in hematolog^{2, 3}

prof. dr. Irena Mlinarič-Raščan, mag. farm.¹

¹ Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

² Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični
oddelek za hematologijo, Zaloška cesta 7, 1000
Ljubljana

³ Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: irena.mlinaric@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Kronična limfocitna levkemija (KLL) je najpogostejša levkemija pri odraslih v Sloveniji. Od leta 2014 so za zdravljenje KLL na voljo tarčna zdravila. Zaviralci receptorske poti celic B, ki jih delimo na zaviralce Brutonove tirozin kinaze in na zaviralce fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K), in antagonisti Bcl-2 predstavljajo pomembne učinkovine za zdravljenje ponovljene/neodzivne KLL. V tem članku smo naredili pregled odobrenih in zaviralcev PI3K v razvoju ter manj raziskanih, vendar pomembnih učinkovin, ki ciljajo tirozin kinazi Syk in Lyn. Predstavili smo njihov klinični razvoj in prihodnost za zdravljenje bolnikov s KLL.

KLJUČNE BESEDE:

duvelizib, idelalizib, kronična limfocitna levkemija, PI3K

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common leukemia among adults in Slovenia. Since 2014, target therapies have been available for the treatment of CLL. Inhibitors of the B-cell receptor signalling pathway, which include inhibitors of Bruton tyrosine kinase and inhibitors of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), and Bcl-2 antagonists are important drugs currently available for the treatment of relapsed/refractory CLL. In this paper, we review approved and developing PI3K inhibitors and less researched but important drugs that target Syk and Lyn. We present their clinical development and provide an outlook for using these drugs in the therapy of CLL.

KEY WORDS:

chronic lymphocytic leukemia (CLL), duvelisib, idelalisib, PI3K

1 UVOD

Kronična limfocitna levkemija predstavlja najpogostejšo levkemijo pri odraslih v Sloveniji. Za bolezen je značilno kopičenje na videz zrelih CD19+ monoklonskih limfocitov B (1, 2). Čeprav je zdravljenje KLL sprva temeljilo na kemoterapiji in kemoimunoterapiji, so nova spoznanja o preživetvenih poteh celic B vodila v razvoj in vpeljavo majhnih tarčnih molekul v zdravljenje KLL (3, 4). Te učinkovine so od odobritve 2014 do danes skoraj v celoti izpodrinile kemoterapijo in



kemoimunoterapijo. Bolnikom s KLL so na voljo zaviralci receptorske poti celic B in antagonisti antiapoptotičnih proteinov Bcl-2. Slednje smo predstavili v članku Avsec in sod. (5). Trenutno odobreni zaviralci receptorske poti celic B spadajo med zaviralce Brutonove tirozin kinaze (BTK) in zaviralce fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K), čeprav v to skupino lahko štejemo tudi učinkovine, ki delujejo na kinazi Syk in Lyn, ki aktivirata BTK, in zaviralce protein kinaze B/Akt, ki jo aktivira PI3K (slika 1). Klinične smernice postavljajo zaviralce BTK pred zaviralce PI3K (4). Razlog za to leži tudi v številnih neželenih učinkih, ki jih imajo zaviralci PI3K. Predvsem je problematičen negativen vpliv na delovanje imunskega sistema, ki ima za posledico življenje ogrožajoče okužbe (6). Zaviralcev Syk in Lyn pa za zdravljenje KLL še niso odobrili.

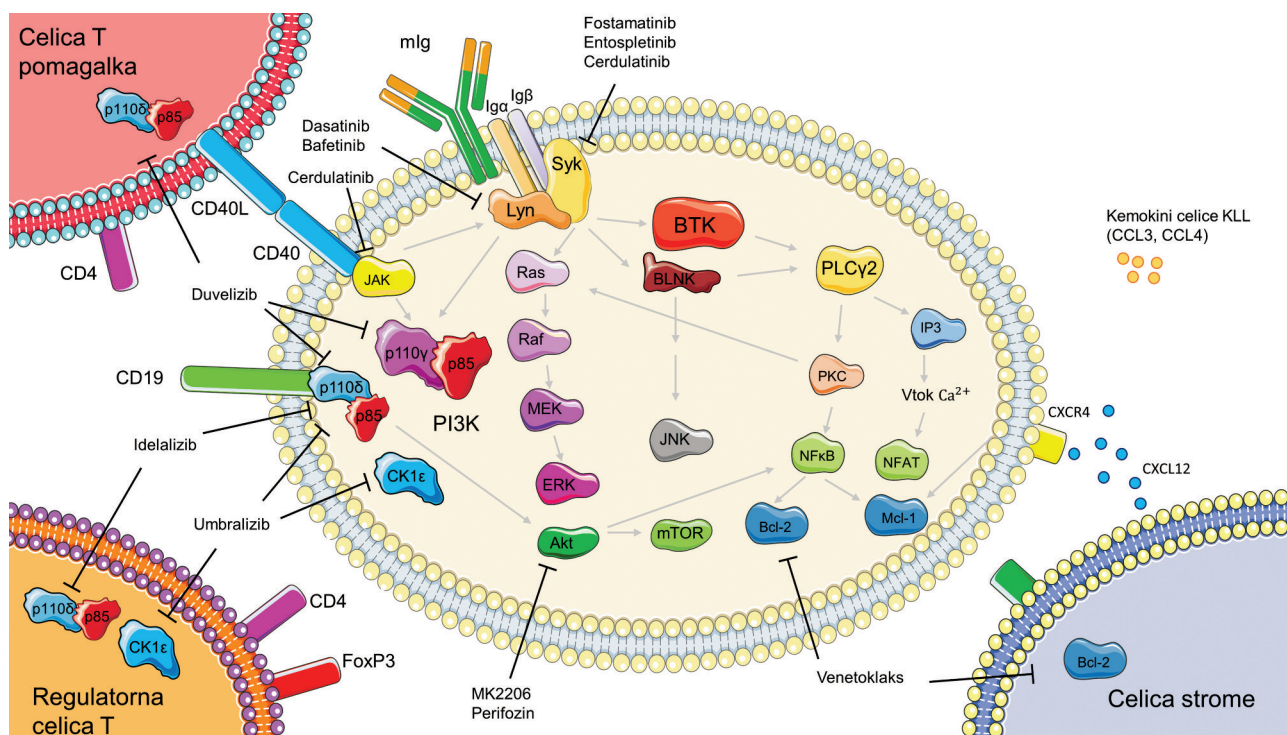
2 ZAVIRALCI FOSFATIDILINOZITOL 3-KINAZE

Razred I PI3K sestavlja heterodimer regulatorne podenote (p85 ali p101) in katalitično aktivne podenote (p110 α ,

p110 β , p110 δ ali p110 γ) (7). PI3K v receptorski poti BCR lahko aktivirajo nerekceptorske tirozin kinaze iz družine Src in Syk (8), receptorske tirozin kinaze in citokinski/kemokinski receptorji (slika 1) (9). PI3K pretvori PIP2 v PIP3, ki aktivira protein kinazo B (Akt). V sosledju dogodkov Akt aktivira mTOR (*mammalian target of rapamycin*), ki uravnava celični metabolizem, migracijo, razmnoževanje, preživetje in diferenciacijo celic. V hematopoetskih celicah, tudi limfocitih B, je pretežno izražena p110 delta izoforma PI3K (PI3K δ) (10). Trenutno sta za zdravljenje KLL odobrena dva zaviralca PI3K, in sicer idelalizib in duvelizib.

2.1 IDELALIZIB

Idelalizib (CAL-101) je selektiven, nekovalenten (reverzibilen) zaviralec PI3K δ (preglednica 1). Za zdravljenje KLL so ga odobrili leta 2014, na osnovi kliničnih raziskav III. faze (312-0116, NCT01539512; 312-0119, NCT01659021). Trenutno je s strani EMA odoben v kombinaciji z rituksimabom za zdravljenje v drugi liniji in pri bolnikih z novoodkrita KLL in prisotno del/mut TP53, ki niso primerni za drugo zdravljenje. O klinični učinkovitosti pričajo podatki o stopnji ce-



Slika 1: Zaviralci PI3K, Syk in Lyn delujejo na celice KLL in podporno tumorsko okolje.

Figure 1: Inhibitors of PI3K, Syk, and Lyn act against CLL cells and supportive tumor microenvironment.

lokupnega odziva bolnikov na kombinaciji idelaliziba in rituksimaba (83,6 %) v primerjavi z rituksimabom in placebom (15,5 %). Prav tako je bilo preživetje brez napredovanja pri zdravljenju z idelalizibom in rituksimabom (19,4 mesecev) značilno večje v primerjavi z rituksimabom in placebom (6,5 mesecev). Priporočeno odmerjanje idelaliziba je 150 mg peroralno dvakrat na dan (11).

Poleg proženja apoptoze v primarnih celicah KLL idelalizib zavira tudi podporno tumorsko mikrookolje, ki ga posredujejo okoliške celice strome (10, 12). S tega vidika je zdravljenje z idelalizibom uspešnejše od klasične kemoterapije, ki je v primeru podpornega tumorskega mikrookolja manj učinkovita v pobijanju celic KLL (13, 14).

Kot že omenjeno idelalizib zavira PI3K δ , ki pa ni prisotna le v hematopoetskih celicah limfocitne vrste (10). Iz tega izhajajo številni neželeni učinki. Najbolj se pri zdravljenju z idelalizibom bojimo okužb. Najpogostejše se pojavljajo okužbe dihal in sepse, opisali so primere resnih in smrtnih okužb. Idelaliziba ne smemo uvesti pri bolnikih s kakršnimi koli znaki sistemske bakterijske, glivične ali virusne okužbe (11). Resen neželeni učinek je tudi nevtropenija stopnje 3 ali več, zato je potrebno prvih šest mesecev zdravljenja z idelalizibom spremljati krvno sliko. Pri bolnikih so se pojavljali še hepatotoksičnost, driska, pnevmonitis in kolitis (11, 15). Bolniki zdravljeni z idelalizibom v 50 % prekinejo zaradi neželenih učinkov, približno 30 % nanj postane neodzivnih (16). Ker je idelalizib selektivni zaviralec PI3K δ , je eden od verjetnih mehanizmov odpornosti amplifikacija *PIK3CD* ali povečano izražanje alternativne PI3K zaradi amplifikacije *PIK3CA* oz. *PIK3CB* (17). Danes vemo, da je pri bolnikih s KLL PI3K pogosto povečano aktivna, poleg tega se v 3,5 % pojavljajo aktivirajoče različice v *PIK3CA* (9), ki kodira alternativno PI3K α . Dodatno sta verjetna mehanizma odpornosti amplifikacija onkogenega *MYC* (17) in povečano izražanje kemokinskega receptorja CXCR4 (18). Ker PI3K aktivira Akt in nato mTOR, so potencialni vzrok odpornosti tudi aktivirajoče različice v genih, ki kodirajo te signalne poti. V primeru prekinitve zdravljenja z idelalizibom kot posledice izgube terapevtskega učinka zaradi pojava odpornosti je primerno nadaljevati z zdravljenjem z venetoklaksom, ki ne deluje na receptorsko pot celic B (slika 1) (16). Ker v nadaljevanju prehajamo od selektivnih zaviralcev PI3K k dvojnemu zaviralcem, na tem mestu omenjamo še ME-401 (PWT 143), ki ga v I. fazi kliničnega preskušanja vrednotijo samostojno, v kombinaciji z rituksimabom in v kombinaciji z zaviralcem BTK zanubrutinibom za zdravljenje ponovljene/neodzivne KLL (NCT02914938), in AMG-319, ki so ga v I. fazi že ovrednotili za zdravljenje ponovljenih/neodzivnih limfatičnih novotvorb, vključno s KLL (NCT01300026).

2.2 DUVELIZIB

Duvelizib (IPI-145) je novejši peroralno uporaben zaviralec PI3K, ki poleg p110 δ zavira tudi gama (γ) podenoto (preglednica 1). FDA ga je leta 2019 odobrila za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljeno in neodzivno KLL, ki so prestali vsaj dve predhodni zdravljenji (NCT02004522) (19). Duvelizib je od maja 2021 na voljo tudi v EU (6). Ker deluje na p110 δ in p110 γ , ki je poglavitna izoforma PI3K v limfocitih T, duvelizib poleg citotoksičnega delovanja na celice KLL zavre tudi preživetvene signale tumorskega mikrookolja, zaradi česar bi lahko imel ojačano citotoksično delovanje *in vivo* (9).

V poskusih *ex vivo* na izoliranih celicah slovenskih bolnikov s KLL smo pokazali, da duvelizib deluje podobno citotoksično v mikromolarnem območju kot idelalizib, pri čemer je pojavnost neodzivnosti na idelalizib 10-odstotna in se v 75 % kaže tudi v neodzivnosti na duvelizib (20). Na osnovi tega menimo, da kljub temu, da duvelizib zavira tudi podenoto p110 γ , ni primerna alternativa v primeru pojava odpornosti bolnikov na idelalizib.

Duvelizib ima podoben profil neželenih učinkov kot idelalizib. Najpogostejši neželeni učinki stopnje 3 ali več pri bolnikih z zreliimi novotvorbami limfocitov B so bili nevtropenija (30 %), driska ali kolitis (23 %), pljučnica (15 %), anemija (11 %) in trombocitopenija (10 %). V kliničnem preskušanju je 36 % bolnikov s KLL opustilo zdravljenje z duvelizibom, najpogostejše zaradi driske ali kolitisa, okužbe in izpuščaja (19).

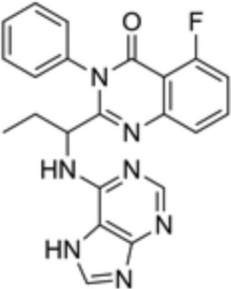
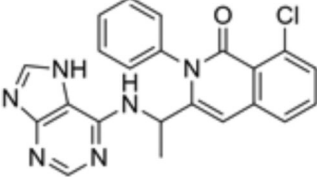
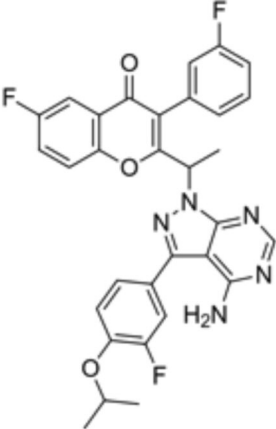
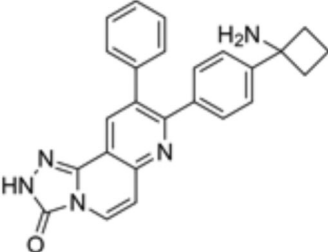
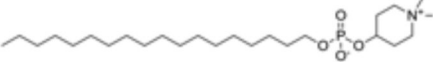
2.3 UMBRALIZIB

Umbrazilzib (TGR-1202) je peroralno uporaben dvojni zaviralec PI3K δ in kazein kinaze I epsilon (CK1 ϵ). V klinični raziskavi III. faze UNITY-CLL (NCT02612311) bodo ovrednotili učinkovitost in varnost umbraliziba v kombinaciji z anti-CD20 protitelesom ublituksimabom v primerjavi z obinututumabom v kombinaciji s klorambucilom na 600 bolnikih s KLL. Bolniki na umbralizibu se odzivajo podobno kot tisti na idelalizibu in duvelizibu, ima pa umbralizib izboljšan varnostni profil z manj neželenimi učinki. Poleg tega edini med omenjenimi zaviralci PI3K poseduje ugoden imunomodulatorni učinek na ohranjanje regulatornih limfocitov T pri KLL (21).

2.4 ZAVIRALCI PROTEIN KINAZE B

Protein kinaza B (Akt) je neposredna tarča PI3K. Aktivaciji Akt sledi aktivacija signalne poti mTOR, ki uravnava preživetje in proliferacijo limfocitov B (slika 1) (9). Selektivni alosterični/ATP-nekompetitivni zaviralec Akt MK2206 v kom-

Preglednica 1: Pregled zaviralcev fosfatidilinozitol 3-kinaze in Akt pri KLL.
Table 1: Overview of PI3K and Akt inhibitors in CLL.

Tarča	Učinkovina	Struktura	Mehanizem delovanja	Faza preskušanja	Številka NCT
PI3Kδ	Idelalizib (CAL-101)		Nekovalenten (reverzibilen) zaviralec PI3Kδ	III, odobren 2014	NCT01539512 NCT01659021
PI3Kγ PI3Kδ	Duvelizib (IPI-145)		Nekovalenten (reverzibilen) dvojni zaviralec PI3Kγ/δ	III, odobren 2021	NCT02004522 NCT02204982
PI3Kδ CK1ε	Umbralizib (TGR-1202)		Nekovalenten (reverzibilen) zaviralec PI3Kδ in CK1ε	III	NCT02612311
Akt	MK2206		Alosteričen zaviralec Akt	I/II	NCT01369849
Akt	Perifozin (KRX-0401)		Reverzibilen zaviralec Akt Aktivator MAPK	II	NCT00873457

binaciji z bendamustinom in rituksimabom so v klinični raziskavi faze I/II že ovrednotili za zdravljenje ponovljene KLL (NCT01369849). Podobno so v II. fazi kliničnega preskušanja ovrednotili perifozin (KRX-0401) (NCT00873457), ki so ga bolniki dobro prenašali, vendar so bili klinični odzivi slabi. Dodatno se je izkazalo, da ima perifozin dokaj nejasen mehanizem delovanja, ki je najverjetneje posledica njegove alkilfosfolipidne narave (22).

Čeprav imajo zaviralci mTOR omejen potencial za proženje apoptoze, pa lahko povzročijo zastoj celičnega cikla. S tega vidika je razvoj dvojnih zaviralcev PI3K/mTOR, kjer delujemo citotoksično in citostatično hkrati, smisel in nakazuje na potencialno klinično uporabnost za zdravljenje KLL (9).

3 ZAVIRALCI TIROZIN KINAZ SYK IN LYN

V receptorski poti limfocitov B imata osrednjo vlogo vranična tirozin kinaza (Syk) in tirozin kinaza Lyn, ki vršita fosforilacijo ITAM po aktivaciji BCR. Prav tako aktivirata BTK in PI3K, farmakološko zaviranje njune aktivnosti pa vodi v zavoro receptorske poti celic B (8, 9, 23–25) in okrnitev preko kemokinov in integrinov posredovanih citoprotektivnih učinkov tumorskega mikrookolja pri KLL (26).

3.1 FOSTAMATINIB

Fostamatinib (R788) je peroralno uporabno predzdravilo (preglednica 2). *In vivo* z odcepom metilenfosfatne skupine nastane aktivni metabolit taminib (R406), ki je relativno selektiven reverzibilni zaviralec Syk. Njegovo terapevtsko uporabnost pri B-celičnih ne-Hodgkinovih limfomih so ovrednotili v fazi I/II kliničnega preskušanja (NCT00446095). Pri tem so bolniki s KLL, ki so prejeli 200 mg dvakrat dnevno, izkazovali najvišje odzive (55-odstotni) med B-celičnimi ne-Hodgkinovimi limfomi. Pogosti neželeni učinki so bili driska, utrujenost, citopenije, hipertenzija in slabost (27).

3.2 ENTOSPLETINIB

V iskanju selektivnejših zaviralcev Syk so razvili entospletinib (GS-9973). V II. fazi kliničnega preskušanja so bolniki s ponovljeno/neodzivno KLL ali ne-Hodgkinovim limfomom prejeli entospletinib v odmerku 800 mg dvakrat dnevno (NCT01799889). Stopnja celokupnega odziva je bila 61-odstotna, mediana preživetja brez napredovanja bolezni pa

13,8 mesecev. 29 % bolnikov je imelo resne neželene učinke, med njimi sta bila najpogostejša neželena učinka stopnje 3 ali več nevтроpenija (14,5 %) in povečane vrednosti aminotransferaz (13,4 %) (28). Celokupno je raziskava pokazala, da je entospletinib učinkovit in ima sprejemljiv varnostni profil za zdravljenje ponovljene/neodzivne KLL. Entospletinib preskušajo tudi v kombinaciji z ostalimi tarčnimi zdravili, npr. z idelalizibom (NCT01796470) in v kombinaciji s tirabrutinibom (z ali brez obinutuzumaba) (NCT02983617).

3.3 CERDULATINIB

Cerdulatinib (PRT062070) je dvojni zaviralec Syk in JAK1/3 (preglednica 2). V poskusih *in vitro* na primarnih celicah KLL so pokazali, da deluje citotoksično samostojno in v kombinaciji z venetoklaxsom. Obenem se je izkazal za učinkovitega pri zaviranju receptorske poti celic B v na ibrutinib odpornih celicah KLL (26). Trenutno poteka raziskava faze I/II (NCT01994382).

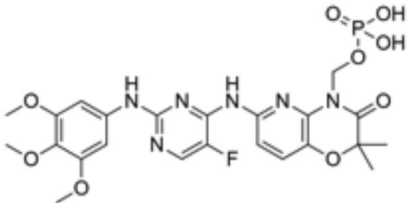
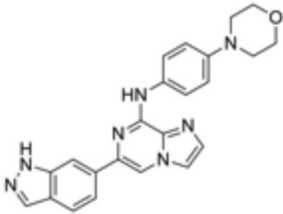
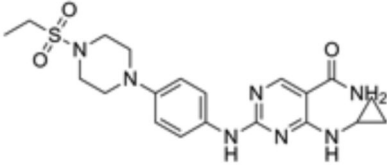
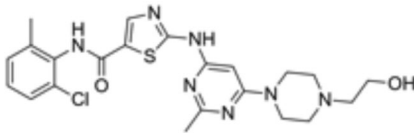
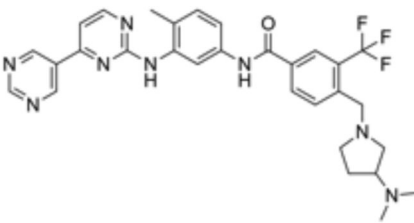
3.4 DASATINIB

Dasatinib (BMS-354825) je reverzibilen in peroralno uporaben zaviralec BCR/ABL1 (IC_{50} 1–10 nM) in kinaz iz družine Src, predvsem Lyn (IC_{50} 11 nM) (29). Odobren je za zdravljenje malignih bolezni s fuzijskim genom *BCR/ABL1* (kronična mieloična levkemija in akutna limfoblastna levkemija). V II. fazi klinične raziskave (NCT00438854) so ga ovrednotili za zdravljenje ponovljene/neodzivne KLL. Z dasatinibom lahko onemogočimo vpliv tumorskega mikrookolja na preživetje celic KLL in s tem okrepimo delovanje zdravil, pri katerih tumorsko mikrookolje oslabi citotoksično delovanje na celice KLL. Klinično dasatinib že vrednotijo v kombinaciji z bendamustinom (NCT00872976), lenalidomidom (NCT00829647), rituksimabom (NCT00949988) ter fludarabinom in rituksimabom (NCT01173679).

3.5 BAFETINIB

Bafetinib (INNO-406) je peroralno uporaben zaviralec Lyn (preglednica 2). Poleg Lyn zavira tudi BCR/ABL1. V II. fazi kliničnega preskušanja so ga ovrednotili za zdravljenje ponovljene/neodzivne KLL (NCT01144260). Bolniki so prejeli 240 mg bafetiniba dvakrat dnevno. V obliki monoterapije pri tem odmerku ni izkazoval učinkovitosti, v primerjavi z dasatinibom pa ima izboljšan profil neželenih učinkov. V prihodnje ga nameravajo kombinirati z monoklonskimi protitelesi in kemoterapijo (30).

Preglednica 2: Pregled zaviralcev tirozin kinaz Syk in Lyn pri KLL.
Table 2: Overview of Syk in Lyn tyrosine kinase inhibitors in CLL.

Tarča	Učinkovina	Struktura	Mehanizem delovanja	Faza preskušanja	Številka NCT
Syk	Fostamatinib (R788)		Predzdravilo Aktivni metabolit tamatinib je ATP-kompetitiven zaviralec Syk	I/II	NCT00446095
Syk	Entospletinib (GS-9973)		Reverzibilen ATP-kompetitiven zaviralec Syk	II	NCT01799889 NCT01796470 NCT02983617
Syk in JAK1/3	Cerdulatinib (PRT062070)		Dvojni reverzibilen ATP-kompetitiven zaviralec Syk in JAK1/3	I/II	NCT01994382
BCR/ABL in Lyn	Dasatinib (BMS-354825)		Dvojni ATP-kompetitiven zaviralec Lyn in BCR/ABL1	II	NCT00438854 NCT00872976 NCT00829647 NCT00949988 NCT01173679
BCR/ABL in Lyn	Bafetinib (INNO-406)		Dvojni ATP-kompetitiven zaviralec Lyn in BCR/ABL1	II	NCT01144260

4 ZAKLJUČEK

Danes o kemoterapiji KLL praktično ne govorimo več, sočasno se poslavljamo od standardnega zdravljenja KLL v obliki kemoimunoterapije. Izrazit napredek v razumevanju preživetvenih mehanizmov celic KLL je v zadnjem desetletju bolnikom ponudil pet tarčnih zdravil, po dva iz skupine zaviralcev

BTK (ibrutinib, akalabrutinib) in PI3K (idelalizib, duvelizib) in enega antagonista Bcl-2 (venetoklaks). V kliničnih raziskavah je pravi arzenal novih citotoksičnih tarčnih molekul. Poleg novih selektivnih zaviralcev BTK, PI3K in antagonistov antiapoptotičnih proteinov preučujemo PROTACe, zaviralce signalnih poti Akt/mTOR, Syk, Lyn, v razvoju so monoklonska protitelesa proti različnim celičnim označevalcem pri KLL, zaviralci histonske deacetilaze in od ciklina odvisnih kinaz. Omeniti moramo tudi serijo različnih kombinacij tarčnih zdravil in napredno zdravljenje s celicami CAR-T.

Obetavni rezultati kliničnih preskušanj in vpeljava majhnih tarčnih molekul v klinično prakso nam morda dajejo lažen občutek, da bolezen obvladujemo, vendar KLL v veliki meri še vedno ostaja neozdravljiva bolezen. Dodatno pereč problem predstavljajo pojav odpornosti, ki je pogosto ne moremo predvideti, in številni neželeni učinki, ki negativno vplivajo na učinkovitost zdravljenja in kakovost življenja bolnikov s KLL. Ne glede na to so najnovejša tarčna zdravila neprimerno učinkovitejša od klasične kemoimunoterapije in so jih deležni tudi bolniki v Sloveniji. Zaključimo lahko, da majhne tarčne molekule utrjujejo svoj trenutni položaj pri obvladovanju KLL, zagotovo pa imajo svetlo prihodnost tudi pri boju z drugimi vrstami levkemij.

5 IZJAVA O RAZKRITJU INTERESOV

Prvi in vodilni avtor nimata navzkrižja interesov. Eden izmed avtorjev je v zadnjih dveh letih prejel honorarje za opravljena izobraževanja in sodelovanje v posvetovalnih telesih s strani podjetij AbbVie, Janssen, Roche in AstraZeneca. Eden izmed avtorjev je prejel honorar za predavanja in svetovanje s strani podjetij AbbVie in Janssen.

6 LITERATURA

- Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. *The Lancet*. 2018;391(10129):1524–37.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446–56.
- Burger JA, O'Brien S. Evolution of CLL treatment — from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(8):510–27.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745–60.
- Avsec D, Podgornik H, Mlinarič-Raščan I. Tarčno zdravljenje kronične limfocitne levkemije z antagonisti antiapoptotičnih proteinov = Antagonists of antiapoptotic proteins in the targeted therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Farm Vestn*. 2022;73(1):31–9.
- Copiktra; INN-duvelisib. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/copiktra-epar-medicine-overview_en.pdf. Poskus dostopa: 2.6.2021.
- Liu P, Cheng H, Roberts TM, Zhao JJ. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2009 Aug;8(8):627–44.
- Srinivasan L, Sasaki Y, Calado DP, Zhang B, Paik JH, DePinto RA, et al. PI3 kinase signals BCR-dependent mature B cell survival. *Cell*. 2009 Oct 30;139(3):573–86.
- Davids MS, Brown JR. Phosphoinositide 3'-Kinase Inhibition in Chronic Lymphocytic Leukemia. Vol. 27, *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2013. p. 329–39.
- Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, Benson DM, Flinn IW, Wagner-Johnston ND, et al. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110δ, for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014 May;123(22):3390–7.
- Zydelig, INN-idelalisib. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dostopno na: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171116139021/anx_139021_sl.pdf. Poskus dostopa: 8.9.2020.
- Shen Y, Best OG, Mulligan SP, Christopherson RI. Ibrutinib and idelalisib block immunophenotypic changes associated with the adhesion and activation of CLL cells in the tumor microenvironment. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(8):1927–37.
- Ikeda H, Hideshima T, Fulciniti M, Perrone G, Miura N, Yasui H, et al. PI3K/p110{delta} is a novel therapeutic target in multiple myeloma. *Blood*. 2010/05/26 ed. 2010 Sep 2;116(9):1460–8.
- Kurtova A V., Balakrishnan K, Chen R, Ding W, Schnabl S, Quiroga MP, et al. Diverse marrow stromal cells protect CLL cells from spontaneous and drug-induced apoptosis: Development of a reliable and reproducible system to assess stromal cell adhesion-mediated drug resistance. *Blood*. 2009;114(20):4441–50.
- Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol*. 2019;94(11):1266–87.
- Bosch F, Hallek M. Venetoclax after idelalisib: relevant progress for CLL. *Blood*. 2018 Apr 12;131(15):1632–3.
- Woyach JA, Johnson AJ. Targeted therapies in CLL: Mechanisms of resistance and strategies for management. *Blood*. 2015;126(4):471–7.
- Kim JH, Kim WS, Ryu KJ, Kim SJ, Park C. CXCR4 can induce PI3Kδ inhibitor resistance in ABC DLBCL. Vol. 8, *Blood Cancer Journal*. 2018.
- COPIKTRA (duvelisib). Full prescribing information. Dostopno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211155s000lbl.pdf. Poskus dostopa: 8.9.2020.
- Burnik T. Sinergistično delovanje zaviralcev proteasoma in imunoproteasoma z zaviralci receptorske poti limfocitov B na celicah kronične limfocitne levkemije [magistrska naloga]. Ljubljana: T. Burnik; 2022.
- Maharaj K, Powers JJ, Achille A, Mediavilla-Varela M, Gamal W, Burger KL, et al. The dual PI3Kδ/CK1ε inhibitor umbralisib exhibits unique immunomodulatory effects on CLL T cells. *Blood Adv*. 2020 Jul 7;4(13):3072–84.
- Friedman DR, Lanasa MC, Davis PH, Allgood SD, Matta KM, Brander DM, et al. Perifosine treatment in chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II clinical trial and in vitro studies. *Leuk Lymphoma*. 2014 May;55(5):1067–75.
- Rawlings DJ, Scharenberg AM, Park H, Wahl MI, Lin S, Kato RM, et al. Activation of BTK by a phosphorylation mechanism



- initiated by SRC family kinases. Science. 1996 Feb;271(5250):822–5.*
24. Wang LD, Clark MR. B-cell antigen-receptor signalling in lymphocyte development. *Immunology. 2003 Dec;110(4):411–20.*
25. Smith CIE. From identification of the BTK kinase to effective management of leukemia. *Oncogene. 2016/09/26 ed. 2017 Apr;36(15):2045–53.*
26. Liu D, Mamorska-Dyga A. Syk inhibitors in clinical development for hematological malignancies. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol. 2017;10(1):145.*
27. Friedberg JW, Sharman J, Sweetenham J, Johnston PB, Vose JM, Lacasce A, et al. Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood. 2010 Apr;115(13):2578–85.*
28. Sharman J, Hawkins M, Kolibaba K, Boxer M, Klein L, Wu M, et al. An open-label phase 2 trial of entospletinib (GS-9973), a selective spleen tyrosine kinase inhibitor, in chronic lymphocytic leukemia. *Blood. 2015 Apr;125(15):2336–43.*
29. Amrein PC, Attar EC, Takvorian T, Hochberg EP, Ballen KK, Leahy KM, et al. Phase II study of dasatinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2011 May;17(9):2977–86.*
30. Kadia T, Delioukina ML, Kantarjian HM, Keating MJ, Wierda WG, Burger JA, et al. A Pilot Phase II Study of the Lyn Kinase Inhibitor Bafetinib in Patients with Relapsed or Refractory B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood. 2011 Nov 18;118(21):2858.*