

## ПРОТЕАЗОМНИ ИНХИБИТОРИ–РАЦИОНАЛА КЛИНИЧКЕ ПРИМЕНЕ У ТРЕТМАНУ МУЛТИПЛОГ МИЈЕЛОМА

Иван Петковић<sup>1</sup>, Ивица Пејчић<sup>1,2</sup>, Светислав Врбић<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Клиника за онкологију, Клинички Центар Ниш

<sup>2</sup> Медицински факултет, Универзитет у Нишу

## PROTEASOME INHIBITORS–A RATIONAL FOR CLINICAL USE IN THE TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA

Ivan Petković<sup>1</sup>, Ivica Pejčić<sup>1,2</sup>, Svetislav Vrbic<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Oncology, Clinical Center Niš

<sup>2</sup> Faculty of Medicine, University of Niš

Примљен/Received: 7.3.2016.

Прихваћен/Accepted: 2.4.2016.

### САЖЕТАК

Протеазомни инхибитори (ПИ) представљају класу лекова који врше инхибицију каталитичке химотрипсин–наликујуће протеолитичке подјединице протеазома. Инхибиција ове специфичне структуре довољна је да заустави активност читаве убиквитин-протеазом машинерије. Комплетан проток протеина кроз ћелију регулисан је активношћу протеазома који врше базалну и сигнално активiranу протеолизу као одговор на разне ћелијске стимулусе. Блокадом рада протеазома долази до протеинске хиперконцентрације у ћелији што резултује активацији механизма ћелијске смрти, што и јесте циљ дејства ПИ против канцерске ћелије. Мултипли мијелом (ММ) је други по учесталости од хематолошких малигнитета. Окосницу терапије ове болести чине триплет–комбинације компоноване од дугоделујућег кортикостероида (дексаметазон), имуномодулаторних лекова (ИМИД), као што су талидомид, леналидомид или помалидомид и ПИ. У реверзibilне ПИ спадају: бортезомиб и иксазомиб, док у ирреверзibilне ПИ спадају: карфилзомиб, опрозомиб и маризомиб. Стратегија лечења подразумева примену уводне (индукционе) хемио-

терапије, након које се примењује високодозна хемиотерапија потпомогнута аутологом трансплантацијом матичних ћелија хематопоезе. Овакав модалитет лечења се примењује уколико је болест сензитивна, као мера консолидације и резервисан је за млађе болеснике ( $\leq 65$  година). Старији болесници се најчешће третирају медикаментно, без примене трансплантационих процедура. Питање примене терапије одржавања након постигнуте ремисије и даље остаје ствар значајних контроверзи, иако га многи центри примењују без утемељења у научним чињеницама. Безбедносни профил ПИ релативно је подношљив са акцентованим нежељеним ефектима типа периферне неуропатије, гастроинтестиналне и умерене хематолошке токсичности. Овај рад ће разматрати, издвојено, клиничку фармакологију ПИ.

**Кључне речи:** протеазом, протеазомни инхибитори, мултипли мијелом, рационална терапија.

### ABSTRACT

Proteasome inhibitors (PI) represent the class of medicaments which lead to inhibition of

catalytic chymotrypsin-like proteolytic proteasome subunits. Blockade of this specific structure drives to complete ubiquitin-proteasome machinery withdrawal. Total intracellular protein flow is regulated by the proteasome activity which acts through basal and signal activated proteolysis as the result of cell stimuli. Blockade of proteasome activity contribute to cell protein hyper concentration which results with activation of cell death mechanisms. This is primary endpoint of PI activity against the cancer cell. Multiple myeloma (MM) represents the second most frequent blood cancer. The backbone of therapy constitute of triple-combination of long-acting corticosteroid (dexamethason), immunomodulatory drugs (IMiDs), such as thalidomide, lenalidomide or pomalidomide, and PI. Treatment strategy involves the use of induction therapy, after which, if disease is sensitive, high dose therapy should be followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation. The above-mentioned treatment modality is reserved for younger patients ( $\leq 65$  years), while elderly have medical treatment without transplantation. Whether maintenance therapy should be applied after remission is achieved, remains a matter of great controversy, although many centers apply it as "off label" use. Reversible PIs include: bortezomib and ixazomib, and irreversible PI include: carfilzomib, oprozomib and marizomib. These drugs are found to have tolerable safety profile with the accent on peripheral neuropathy, gastrointestinal and moderate hematological toxicity as the most usual adverse events. This article will consider clinical pharmacology of PIs.

**Key words:** proteasome, proteasome inhibitors, multiple myeloma, rational therapy.

## УВОД

Протеазоми представљају тубуларне унутарћелијске ензимске макрокомплексе у којима се врши протеолиза истрошених, непотребних и сувишних протеина. Регулаторни протеин присутан у свим еукариотским и прокариотским ћелијама којим се маркира протеин за деградацију назива се убиквитин. Процес обележавања протеина (убиквитилација) сигнални је импулс за улазак протеина у протеазом, где се у каталитичком центру, ензимским процесом деградира. Настали олигопептидни ланци напуштају протеазом враћајући се у цитосол ћелије за даљи метаболизам. За откриће протеолитичког система унутар ћелије Aaron Ciechanover,

Avram Hershko и Irwin Rose добили су Нобелову награду за хемију 2004. године<sup>1</sup>.

Протеазомни инхибитори (ПИ) су класа фармаколошких агенаса који врше инхибицију протеозома, чиме доводе до драматичног нарушавања протеинске хомеостазе унутар ћелија, што резултује унутарћелијском хаосу и консекутивној апоптози. Због свог великог значаја у регулацији концентрације протеина који утичу на ћелијски циклус, апоптозу и ангиогенезу постали су неизоставна карика у ланцу антиканцерских лекова<sup>2,3</sup>. ПИ су показали највећи клинички значај у терапији мултиплот мијелома (ММ). У току су бројне студије које испитују активност ПИ у другим малигним болестима (лимфомима, леукемијама и солидним туморима).

ММ је канцер коштане сржи који се одликује неконтролисаним растом и размножавањем патолошких плазмочита. Инциденца ММ је 1% свих канцера и 10% свих хематолошких малигнитета<sup>4</sup>, чинећи га другим најчешћим малигнитетом крви. ММ и даље спада у неизлечиве болести, иако су укупан терапијски договор, време до прогресије болести и дужина живота ипак значајно продужени увођењем нових терапијских агенаса. Петогодишње преживљавање креће се на нивоу од 45%<sup>5</sup>. Према европским, јапанским и америчким препорукама, ПИ данас су неизоставни лекови у третману ММ, било у иницијалној терапији или у релапсу болести. Њихова примена индикована је како у трансплантационо подобних ( $\leq 65$  година), тако и у трансплантационо неподобних болесника ( $> 65$  година). Саставни су део тзв. тројних протокола који укључују дексаметазон и неки од имуномодулаторних лекова (ИМИД).

Циљ овог рада је да направи тренутни актуелни пресек из области клиничке фармакологије ПИ ревијалним прегледом свих до сада познатих и испитиваних ПИ.

## Протеазоми и њихов значај за протеинску хомеостазу у ћелији

Протеазоми су ензим-протеински макрокомплекси чија је основна функција протеолиза убиквитином обележених протеина. У еукариотских ћелија конститутивни (регуларно присутни) протеазоми, означени су као 26S протеазоми. Они су дисперговани како у једру, тако и у цитоплазми<sup>6</sup>. Латинично слово "S" протеазомских подкомпоненти означава Сведбергов седиментациони коефицијент. У односу на брзину седиментације протеинских

подкомпоненти које изграђују протеазом оне су означене различитим бројевима. Ултра-структуру конститутивног 26S протеазома чине: 20S каталитичко језгро и две 19S поларне „капе“, које се налазе са обе стране ове тубуларне формације. Каталитичко 20S језгро протеазома састављено је од 28 подјединица које су аранжирание као 4 посложена прстена, формирајући централну комору где се одиграва протеолиза. Два спољашња прстена компонована су од 7 различитих  $\alpha$  подјединица, које су превасходно структуралне и 2 унутрашња прстена који су саграђени од 7 различитих  $\beta$  подјединица, од чега бар 3 имају каталитичке домене<sup>7</sup>. Каталитичку активност имају  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  и  $\beta 5$  подјединице протеазома од којих свака има своје различите специфично наликујуће супстрате, као што су: химотрипсин–наликујући, трипсин–наликујући и каспаза–наликујући супстрати. Свака од поменутих каталитичких подјединица има своје специфично задужење у каталитичкој обради приспелог протеина<sup>8,9</sup>.

Ћелија представља фабрику протеина, при чему је правилном функцијом протеазома омогућен унутарћелијски микрокосмички еквилибријум међу великом групом различитих фамилија протеина који су саставни елементи најразличитијих биохемијских процеса. Сваки од протеина може доживљавати различит степен посттранслационе модификације својих полипептидних ланаца, чиме се може модификовати њихова функција у патолошком смеру. На укупну протеинску хомеостазу утиче убиквитин–протеазомни систем. Познато је да он врши континуирану протеолизу, али и да има врло важну улогу у акутно диригованој протеолизи, која настаје као одговор на специфичну ћелијску сигнализацију. Механизам којим се протеини упућују на протеолизу веома је сложен интеракциони систем зависан од великог броја различитих фактора. Разматрање елемената тих догађаја превазилази потребне оквире овог рада.

### **Процес убиквитаације и деградације протеина**

Процес маркирања протеина за отпочињање деградације сложен је физиолошки процес. Познато је да у првом кораку, дефинисаном као Е1, започиње хидролиза аденозин–3–фосфата (АТФ) и аденилација, односно енергетска активација, убиквитинског молекула. Овај процес обезбеђују тзв. убиквитин–активирајући ензими. Након тога, у другом

кораку, активирају се убиквитин–коњугујући ензими (Е2 корак). Е2 ензими, којих је идентификовано преко 100, показују специфичност према одговарајућим протеинима. У задњем кораку (Е3) активира се веома хетерогена класа ензима из групе убиквитин лигаза, које препознају специфични протеин који треба да буде убиквитилисан. Протеин који подлеже процесу убиквитаације мора бити обележен најмање са 4 убиквитин мономера како би настао полиубиквитински ланац, који тек као такав може да буде препознат од стране протеазома<sup>10</sup>. Супстрат улази у протеазомски „тунел“ везујући се за активна места на 19S капама, које убрзо препознају убиквитинске резидуе које се рециклирају, док протеин понире у каталитичко 20S језгро, где се разграђује<sup>11,12</sup>. Деградација протеина дешава се до пептида нивоа од 3 до 22 аминокиселине у дужини<sup>13,14</sup>. Даља судбина деградираних пептида у зависности је од метаболичких потреба ћелије.

### **Инхибиција протеазома и протеазомни инхибитори**

Химотрипсин–наликујућа протеаза најзначајнија је за функцију конститутивних 26S протеазома. Инхибицијом ове ензимске компоненте обезбеђује се довољан сигнал за комплетну блокаду каталитичке активности протеазома<sup>15</sup>. Конститутивни 26S протеазоми данас су дефинисани као терапијска мета антиканцерских лекова зато што су укључени у протеолизу кључних протеина ћелијског раста, преживљавања и метастазирања малигних ћелија<sup>16,17</sup>. Њиховом инхибицијом малигне ћелије улазе у сигналну каскаду апоптозе због препуњености протеинима и критичног пада рапидног протока кључних ћелијских медијатора<sup>18,19,20</sup>. С друге стране, познато је да је у малигним ћелијама знатно повишен ниво Е3 ензима, због чега се повећава деградација циклина, протеина регулатора ћелијског циклуса, што доприноси дисрегулацији ћелијског циклуса, што је основна ознака канцера.

ПИ се везују за активна места каталитичког центра протеазома, пре свега за химотрипсин–наликујућу протеазу, проузрокујући критичан пад њене протеолитичке активности. Инхибиција протеазома може бити реверзибилна и иреверзибилна. Као реверзибилни ПИ данас су познати: бортезомиб и иксазомиб, док у иреверзибилне ПИ спадају: карфилзомиб, маризомиб и опрозомиб.

Преглед активности поменутих агенаса кроз резултате клиничких студија ефикасности и безбедности биће појединачно детаљ-

није разматрани у даљем тексту. Сумарни преглед дат је у Табели 1.

Табела 1. Сумарни приказ ПИ и њихових карактеристика

Протеазом инхибитор/ тип инхибиције	Хемијска структура	Начин примене	Доза и шема	Терапијске комбинације	Нежељена дејства
<b>Бортезомиб–реверзибилни инхибитор</b>	Пептид–боронична киселина	<i>i.v.</i> и <i>s.c.</i>	1,3 mg/m <sup>2</sup> дана 1,4,8,11 на 21 дан	Vel/Dex, VRD, VTD, VCD, VDD, PAD, VMP, VTP	полинеуропатија, неутро/тромбоцитопенија, умор, херпес зостер реактивација
<b>Карфилзомиб–преверзибилни инхибитор</b>	Пептид–епоксикетон	<i>i.v.</i>	20/27 mg/m <sup>2</sup> 50 mg/m <sup>2</sup> дана 1,2,8,9,15,16 на 28 дана	CRd*, CMP, CCD	анемија, тромбоцитопенија, лимфопенија, неутропенија, умор, диспнеја, ГИ и кардиотоксичност
<b>Иксазомиб–реверзибилни инхибитор</b>	Пептид–боронична киселина	<i>p.o.</i> и <i>i.v.</i>	Различито дозирање на дане 1,4,8,11 или дане 1,8,15 на 28 дана	IRd*, IMP, ICd*	умор, раш, ГИ токсичност, неутро/тромбоцитопенија
<b>Маризомиб–преверзибилни инхибитор</b>	Не–пептид бициклик	<i>i.v.</i>	0,075–0,6 mg/m <sup>2</sup> дана 1,4,8,11 на 21 дан	нема	умор, ГИ токсичност, вртоглавица, главобоља, инсоминија, анорексија, диспнеја
<b>Опрозомиб–преверзибилни инхибитор</b>	Пептид–епоксикетон	<i>p.o.</i>	150–300 mg дана 1,2,8,9 на 14 дана, или дана 1–5 на 14 дана	нема	анемија, тромоцитопенија, вртоглавица, диспнеја, умор, ГИ токсичност

Vel/Dex–бортезомиб/дексаметазон, VRD–бортезомиб, леналидомид, дексаметазон, VTD–бортезомиб, талидомид, дексаметазон, VCD–бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон, VDD–бортезомиб, липозомални доксорубицин, дексаметазон, PAD–бортезомиб, доксорубицин, дексаметазон, VMP–бортезомиб, мелфалан, преднизон, VTP–бортезомиб, талидомид, преднизон, CRd–карфилзомиб, леналидомид, \*мале дозе дексаметазона (20 mg), CMP–карфилзомиб, мелфалан, преднизон, CCD–карфилзомиб, циклофосфамид, дексаметазон, IRd–иксазомиб, леналидомид, мале дозе дексаметазона, IMP–иксазомиб, мелфалан, преднизон, ICd–иксазомиб, циклофосфамид, мале дозе дексаметазона.

\*\*D–велике дозе дексаметазона (40 mg)

### Бортезомиб

Бортезомиб је први у класи од протеазомних инхибитора одобрених за лечење ММ у стандардној дози од 1,3 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* или *s.c.*<sup>21</sup>. Он је селективни, реверзибилни ПИ са доказаном активношћу као монотерапија или у комбинацији са другим агенсима. По хемијској структури је дипептид–боронична киселина. Основни механизам дејства подразумева везивање борон атома за каталитичко 26S језгро протеазома са великом специфичношћу и сензитивношћу<sup>22</sup>. Бројне студије испитивале су активност бортезомиба као моно агенса или у комбинацији са другим лековима, како у Р/Р ММ тако и у терапији новодијагностикованог ММ. „VISTA” студија фазе 3, поредила је код

682 болесника неподобних за високодозну терапију и аутологу трансплантацију, комбинацију мелфалан/пронизон (МП) ± бортезомиб. Резултати су показали статистички значајно бољу ефикасност у бортезомиб групи. Време до прогресије било је 24 месеци у бортезомиб групи у односу на 16,6 месеци без бортезомиба (HR 0,48; p<0,001). Процент комплетних ремисија био је 30%, односно 4%, респективно (p<0,001). Укупно преживљавање (HR 0,61; p=0,008) за групу са бортезомибом<sup>23</sup>. У периоду дужег праћења, остварени су и секундарни циљеви студије, односно продужење укупног преживљавања болесника са ММ применом триплет–комбинације МП + бортезомиб. Наиме, у медијани праћења од 36,7 месеци постојала је редукација ризика од смртог исхода за 35% са три-



плет–комбинацијом. Медијана укупног преживљавања није постигнута, док је са МП комбинацијом износила 43 месеца. У периоду 3–годишњег праћења укупно преживљавање било је 68,5% у односу на 54%, респективно<sup>24</sup>. „APEX“ студија фазе 3, која је испитивала комбинацију бортезомиба у односу на моно дексаметазонске блокове (високе дозе дексаметазона, 40mg) код болесника који су релапсирани након 1–3 претходне терапије показала је статистички значајно дужи период до прогресије болести, већи проценат укупног терапијског одговора и побољшано укупно преживљавање болесника. Медијана праћења болесника износила је 22 месеца. Моно агенс бортезомиб показао је статистички значајно продужење периода до прогресије болести (6,2 месеца у односу на 3,5 месеци,  $p < 0,001$ ), већи проценат укупног терапијског одговора (38% у односу на 18%,  $p < 0,001$ ), и боље преживљавање (1–годишње преживљавање 80% у односу на 66%,  $p = 0,0003$ ; HR 0,57 за преживљавање,  $p = 0,001$ )<sup>25</sup>. „CREST“ студија фазе 2 испитивала је два дозна нивоа бортезомиба ( $1\text{mg}/\text{m}^2$  и  $1,3\text{mg}/\text{m}^2$ ), самостално или у комбинацији са дексаметазоном код Р/Р ММ. Резултати продуженог праћења болесника (медијана > 5 година), показали су да је одговор на терапију, време до прогресије болести и укупно преживљавање бољи са дозом од  $1,3\text{mg}/\text{m}^2$ , али да и нижа доза ( $1\text{mg}/\text{m}^2$ ) још увек пружа есенцијални бенефит на преживљавање болесника са ММ<sup>26</sup>. Студија фазе 3 која је потврдила не-инфериорност *s.c.* у односу на *i.v.* давање бортезомиба спроведена је на 222 болесника. Публиковани резултати показали су смањење нежељених ефеката типа периферне неуропатије без губитка у укупној ефикасности лечења Р/Р ММ<sup>27,28</sup>. Бортезомиб је добио иницијално одобрење за употребу у Р/Р ММ 2003. године од стране америчке „U. S. Food and Drug Administration“ (ФДА), а 2008. године такође је од исте агенције добио одобрење за примену код претходно нелечених болесника са ММ, односно у првој линији терапије. У Србији је бортезомиб, у овом моменту, једини одобрени ПИ за клиничку примену. Он је одобрен као лек у релапсу ММ. У првој линији лечења може се применити само код болесника код којих постоји дексаметазон рефрактарна бубрежна инсуфицијенција на презентацији болести, уколико болесник има специфичне, прогностички лоше цитогенетске алтерације мијеломских ћелија (нпр 4;14 транслокацију) или уколико постоји кон-

траиндикација за примену талидомида због тромбофилних компликација.

### Карфилзомиб

Карфилзомиб спада у другу генерацију ПИ, и за разлику од бортезомиба врши иререверзибилну и високо селективну инхибицију протеазома. По хемијској структури је тетрапептид епоксикетон, односно аналог епоксимицина<sup>29</sup>. Карфилзомиб је показао ефикасност код претретираних болесника са Р/Р ММ. У студији фазе 2 спроведеној на 129 болесника са Р/Р ММ, испитивана је ефикасност моноагенса карфилзомиба у две кохорте болесника. То су били болесници који нису примали бортезомиб као претходну терапију, али су имали медијану од најмање 2 претходне терапије. Кохорта 1 примала је дозу карфилзомиба од  $20\text{mg}/\text{m}^2$  све време, док је кохорта 2 имала исту иницијалну дозу, а након тога у свим наредним циклусима доза је била ескалирана на  $27\text{mg}/\text{m}^2$ . Укупни терапијски одговор био је постигнут у 42,4%, односно 52,2%, респективно. Резултати ове студије показали су значајну ефикасност монотерапије карфилзомибом код претретираних болесника који нису претходно били лечени неким од ПИ<sup>30</sup>. У другој студији фазе 2 на групи од 266 болесника карфилзомиб је испитиван такође као моно агенс (доза  $20\text{mg}/\text{m}^2$  у првом циклусу и  $27\text{mg}/\text{m}^2$  у циклусима  $\leq 12$ ). Сви укључени болесници имали су медијану од минимално 5 претходних терапија (бортезомиб, талидомид и леналидомид), пре уласка у студију. Укупни терапијски одговор износио је 23,7%, са медијаном трајања одговора од 7,8 месеци. Прихватљива токсичност и дуготрајан одговор у овој специфичној групи претретираних болесника указао је на значај карфилзомиба као лека који има своје место у лечењу ове групе болесника<sup>31</sup>. Ова студија уједно је била и регистрациона студија за одобрење примене карфилзомиба за Р/Р ММ, под комерцијалним називом *Kyprolis*<sup>®</sup> 60mg, од стране ФДА у јулу 2012. године<sup>32,33</sup>. Резултати „ASPIRE“ студије фазе 1/2, поредили су код 792 болесника са Р/Р ММ значај додавања карфилзомиба стандардној комбинацији леналидомид/дексаметазон, која представља редовну другу линију терапије код болесника са Р/Р ММ. Добијени резултати показали су статистички значајно продужење периода до прогресије болести ( $p = 0,0001$ ; медијана 26,3 месеци према 17,6 месеци, HR 0,69; 95% CI 0,57–0,83 ризика од прогресије и смртог исхода)<sup>34</sup>.

Пар студија спроводи испитивања примене карфилзомиба као прве терапијске линије код новодијагностикованих болесника са ММ. Мултицентрична рандомизована студија фазе 2 спроведена је на 58 новодијагностикованих болесника са ММ. Испитивана је ефикасност тројне комбинације (циклофосфамид/дексаметазон + карфилзомиб) код болесника  $\geq 65$  година, који су неподобни за високодозну хемиотерапију и аутологу трансплантацију матичним ћелијама хематопоезе. Болесници су примили 9 циклуса на 28 дана размака, настављених терапијом одржавања карфилзомибом до прогресије болести. Студија је показала веома високу стопу терапијских одговора (95% парцијалних ремисија, 71% врло добрих парцијалних ремисија, 49% близу комплетне ремисије и 20% стриктну комплетну ремисију, респективно). У медијани праћења од 18 месеци, 2–годишњи период до прегресије болести и укупно преживљавање износило је 76%, односно 87%, респективно. Поменута комбинација показала је веома високу ефикасност и добар безбедносни профил<sup>35</sup>. Пилот студија испитивала је примену тројне комбинације леналидомид/дексаметазон + карфилзомиб код 45 новодијагностикованих болесника са ММ. Дозе карфилзомиба биле су  $20\text{mg}/\text{m}^2$  у првом циклусу, а након тога у 7 преосталих циклуса дозе су биле  $36\text{mg}/\text{m}^2$ . Добијени резултати говоре у прилог толерабилности и показују постизање високе стопе негативне минималне резидуалне болести (МРБ). Постигнуто је статистички значајно дуже трајање периода до прогресије болести код болесника са негативним флоуцитометријским налазом малигних плазма ћелија<sup>36</sup>. Карфилзомиб је показао значајну активност као монотерапијски агенс у Р/Р ММ, са ниском стопом периферне неуропатије и без доказа о кумулативној токсичности након продужене употребе<sup>37</sup>. Исти извор наводи да је 1/5 болесника имала кардиолошке нежељене ефекте.

### Иксазомиб

Иксазомиб је орални, биорасположиви, реверзибилни инхибитор протеазома који примарно инхибира химотрипсин–наликујуће  $\beta 5$  протелитичко место унутар 20S протеазома<sup>38</sup>. Он представља биолошки активну форму бороничне киселине у форми иксазомиб цитратног естра, који подлеже рапидној хидролизи у физиолошким околностима. Студије фазе 1/2 већ су показале ефикасност

иксазомиба и његову повољну фармакокинетику. Резултати студија (C16003 и C16004) фазе 1, показале су да се овај орални ПИ врло брзо ресорбује након пероралног узимања и да постиже максималне плазма концентрације након 1 сата, са дугим полуживотом супстанце који се креће од 3,3 до 11,3 дана. Ови налази подржавају употребу иксазомиба у једној недељној дози или два пута недељно<sup>39,40</sup>. Интересантно је да се доза иксазомиба не одређује на квадратни метар телесне површине, да није зависна од пола или клиренса креатинина; из ових разлога се дозирање код одраслих одређује фиксно, што је већ пракса у раним фазама студија<sup>41,42,43</sup>. Студије фазе 3 углавном користе дозу од 4 mg и према неким налазима није неопходна редукција ове стартне дозе код болесника са умереном бубрежном инсуфицијенцијом<sup>44</sup>. Све три студије фазе 3, које су публиковане у форми апстраката, имале су као примарни циљ испитивање времена до прогресије болести. Студија C16010 испитује комбинацију иксазомиб + леналидомид/дексаметазон у односу на плацебо + леналидомид/дексаметазон код болесника са Р/Р ММ, који су имали 1–3 претходне терапије. Друга студија C16014 испитује исту комбинацију и дизајн, само код болесника који нису трансплантационо подобни. У обе поменуте студије доза иксазомиба је 4 mg једном недељно. Трећа студија фазе 3 која је прелиминарно саопштена, под шифром C16019, испитује примену иксазомиба као терапије одржавања у односу на плацебо, код болесника који су новодијагностиковани, који су респондери на индукциону терапију и који су консолидовани високодозном терапијом праћеном аутологом трансплантацијом матичних ћелија хематопоезе. Овде се почиње са дозом од 3mg у прва 4 циклуса а након тога се доза ескалира на 4mg<sup>45</sup>. Крајем новембра 2015. године, FDA одобрио је примену иксазомиба, под комерцијалним називом *Ninlaro*<sup>®</sup> 2.3mg, 3mg, 4mg, код болесника са Р/Р ММ који су примали макар једну линију са применом ПИ. Званично је одобрена примена иксазомиба у трострукој комбинацији са леналидомидом и дексаметазоном. Ова комбинација показала је статистички значајно продужење периода до прогресије болести у односу на двоструку комбинацију леналидомид/дексаметазон, код болесника са Р/Р ММ. Ово је саопштено на задњем конгресу америчког удружења хематолога (ASH) децембра 2015. године, као резултат фазе 3 студије *TOURMALIN-MM1*,

која је још увек у току<sup>46</sup>. У току су и бројне студије које укључују иксазомиб у најразличитијим комбинацијама (индукциона, секундарна линија и комбинације са другим антимијеломским лековима), где се тек очекују прелиминарна саопштења о ефикасности третмана<sup>45</sup>.

### Маризомиб

Маризомиб је активна компонента која врши иреверзибилну и веома потентну инхибицију протеазома. Добијен је из бактерија *Salinispora tropica* и *Salinispora arenicola* које су изоловане из океанског седимента. Познат је и под примарним називом Салиноспорамид А. Овај молекул веома брзо је ушао у фазу 1 клиничких испитивања везаних за ММ<sup>47,48</sup>. Рани резултати ових студија указују да маризомиб има антимијеломску активност без сигнификантне мијелосупресије и подношљиве токсичности. Забележена је појава реверзибилног синдрома когнитивне дисфункције при већим дозама лека<sup>49</sup>. Супстанца још увек није регистрована као званични медикамент.

### Опрозомиб

Опрозомиб је орални, иреверзибилни протеазомни инхибитор који се налази у фази испитивања и није одобрен за званичну употребу у терапији ММ. По хемијској структури веома је сличан карфилзомибу. Прелиминарно је потврђена његова активност у ММ и *Waldenström*–овој макроглобулинемији са ограниченом неуротоксичношћу, али израженом гастроинтестиналном токсичношћу<sup>50</sup>.

### ЗАКЉУЧАК

На основу наведеног ревијалног прегледа фармаколошких и клиничких испитивања ПИ и њихове примене у клиничкој пракси јасно се уочава да су наведени агенси донекле изменили природни биолошки ток и еволуцију ММ у правцу продужења периода до прогресије болести и укупног преживљавања болесника. Текућа испитивања новијих представника ПИ намећу још већа очекивања у том правцу у третману ММ. Примена ПИ лагано се шири у бројним испитивањима на третман лимфома, али су у току испитивања и код акутних леукемија и неких солидних малигнитета. Скорија будућност ће показати оправданост тих испитивања.

### РЕФЕРЕНЦЕ

1. Nobel Prize Committee 2004. "Nobel Prize Awardees in Chemistry, 2004. Retrieved 2016: 2–29.
2. Adams J. The proteasome: structure, function, and role in the cell. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 3–9.
3. Montagut C, Rovira A, Albanell J. The proteasome: a novel target for anticancer therapy. *ClinTranslOncol* 2006; 8 (5): 313–7.
4. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos, Dreyling M. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (6): 133–7.
5. SEER Stat Fact Sheets: Multiple myeloma [database on the internet]. National Cancer Institute (US). c2012 [updated 2015; cited on 2015 march 02]; Available from: [seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html](http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html)
6. Glickman MH, Adir N. The proteasome and the delicate balance between destruction and rescue. *PLoS Biol* 2004; 2 (1): e13
7. Groll M, Ditzel L, Löwe J, Stock D, Bochtler M, Bartunik HD, Huber R. Structure of the 20S proteasome from yeast at 2.4 Å resolution. *Nature* 1997; 386 (6624): 463–71.
8. Groll M, Heinemeyer W, Jäger S, Ullrich T, Bochtler M, Wolf DH, Huber R. The catalytic sites of 20S proteasomes and their role in subunit maturation: A mutational and crystallographic study. *Proc Nat Acad Sci* 1999; 96 (20): 10976–83.
9. Heinemeyer W, Fischer M, Krimmer T, Stachon U, Wolf DH. The active sites of the eukaryotic 20S proteasome and their involvement in subunit precursor processing. *J BiolChem* 1997; 272 (40): 25200–9.
10. Risseuw EP, Daskalchuk TE, Banks TW, Liu E, Cotelesage J, Hellmann H, et al. Protein interaction analysis of SCF ubiquitin E3 ligase subunits from *Arabidopsis*. *Plant J* 2003; 34 (6): 753–67.
11. Groll M, Bajorek M, Köhler A, Moroder L, Rubin DM, Huber R, et al. A gated channel into the proteasome core particle. *Nat StructBiol* 2000; 7 (11): 1062–7.
12. Navon A, Goldberg AL. Proteins are unfolded on the surface of the ATPase ring before transport into the proteasome. *Mol Cell* 2001; 8 (6): 1339–49.
13. DeMartino GN, Slaughter CA. The proteasome, a novel protease regulated by multiple mechanisms. *J BiolChem* 1999; 274 (32): 22123–6.
14. Myung J, Kim KB, Crews CM. The ubiquitin–proteasome pathway and proteasome inhibitors. *Med Res Rev* 2001; 21 (4): 245–73.
15. Kisselev AF, Akopian TN, Castillo V, Goldberg AL. Proteasome active sites allosterically regulate each other, suggesting a cyclical bite–chew mechanism for protein breakdown. *Mol Cell* 1999; 4 (3): 395–402.
16. Mani A, Gelmann EP. The ubiquitin–proteasome pathway and its role in cancer. *J ClinOncol* 2005; 23 (21): 4776–89.
17. Zavrski I, Jakob C, Schmid P, Krebbel H, Kaiser M, Fleissner C, et al. Proteasome: an emerging target for cancer therapy. *Anticancer Drugs* 2005; 16 (5): 475–81.



18. Popat R, Oakervee HE, Hallam S, Curry N, Odeh L, Foot N, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updates results after long-term follow-up. *Br J Haematol* 2008; 141 (4): 512–6.
19. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Gastineau DA, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2007; 21 (9): 2035–42.
20. Palumbo A, Falco P, Corradini P, Falcone A, Di Raimondo F, Giuliani N, et al. Melphalan, Prednisone, and Lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA-Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007; 25 (28): 4459–65.
21. Millenium Pharmaceuticals Inc. VELCADE (bortezomib) Prescribing Information (R-evision 17) [www.velcade.com](http://www.velcade.com)[database on the internet][cited on 25 March 2016]
22. Bonvini P, Zorzi E, Basso G, Rosolen A. Bortezomib-mediated 26S proteasome inhibition causes cell-cycle arrest and induces apoptosis in CD30+ anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia* 2007; 21 (4): 838–42.
23. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos M, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359: 906–17.
24. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos M, Shpilberg O, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010; 28 (13): 2259–66.
25. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352 (24): 2487–98.
26. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, Siegel DS, Irwin D, Siegel DS, et al. Updated survival analysis after prolonged follow-up of the phase 2, multicenter CREST study of bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2008; 143 (4): 537–40.
27. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu Z, Grishunina M, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011;12(5): 431–40.
28. Arnulf B, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, van de Velde H, et al. Updated survival analysis of a randomized phase III study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica* 2012;97(12): 1925–8.
29. Carfilzomib. NCI Drug Dictionary.[database on the internet][cited on 25 March 2016]
30. Vij R, Wang M, Kaufman JL, Lonial S, Jakubowiak AJ, Stewart AK, et al. An open-label, single-arm, Phase 2 (PX-171-004) study of single-arm carfilzomib in bortezomib-naive patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 2012; 119 (24): 5661–70.
31. Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, Jakubowiak AJ, Lonial S, et al. A Phase II study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2012; 120 (14): 2817–25.
32. Onyx Pharmaceuticals Inc. KYPROLIS (carfilzomib), prescribing information. [www.kyprolis.com/prescribing-information](http://www.kyprolis.com/prescribing-information). [database on the internet][cited on 25 March 2016]
33. Herndon TM, Deisseroth A, Kaminskas E, Kane RC, Koti RC, Rothmann MD, et al. U.S. Food and Drug Administration approval: carfilzomib for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2013;19 (17): 4559–63.
34. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 372 (2): 142–52.
35. Bringhen S, Petrucci MT, Larocca A, Conticello C, Rossi D, Magarotto V, et al. Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter, phase 2 study. *Blood* 2014; 124 (1): 63–9.
36. Korde N, Roschewski M, Zingone A, Kwok M, Manasanch EE, Bhutani M, et al. Treatment with carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone with lenalidomide extension in patients with smoldering or newly diagnosed multiple myeloma. *JAMA Oncol* 2015; 1 (6): 746–54.
37. Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: Experience from 526 patients enrolled in 4 phase 2 clinical studies. *Haematologica* 2013; 98 (11): 1753–61.
38. Kupperman E, Lee EC, Cao Y, Bannerman B, Fitzgerald M, Berger A, et al. Evaluation of the proteasome inhibitor MLN9708 in preclinical models of human cancer. *Cancer Res* 2010; 70 (5): 1970–80.
39. Richardson PG, Baz R, Wang M, Jakubowiak AJ, Laubach JP, Harvey RD, et al. Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Blood* 2014; 124 (7): 1038–46.
40. Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM, Reeder CB, Berenson JR, Berg D, et al. Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2014; 124 (7): 1047–55.
41. Richardson PG, Hofmeister CC, Rosenbaum CA, et al. Twice-Weekly Oral MLN9708 (Ixazomib Citrate), An Investigational Proteasome Inhibitor, In Combination With Lenalidomide (Len) and Dexamethasone (Dex) In Patients (Pts) With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM): Final Phase 1 Results and Phase 2 Data. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2013; 122(21): Abstract 535.
42. Gupta N, Goh YT, Min CK, et al. Phase 1 pharmacokinetic (PK) study of ixazomib citrate (MLN9708) plus lenalidomide and dexamethasone in Asian patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Haematologica* 2014; 99 (Suppl 1): 372 (Abstract P981).



43. San Miguel J, Hajek R, Spicka I, et al. Oral MLN9708, an investigational proteasome inhibitor, in combination with melphalan and prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma: a Phase I study. *Haematologica* 2012; 97(Suppl1): 118–9 (Abstract 0293).
44. Gupta N, Zhao Y, Hui A-M, Esseltine DL, Venkatakrishnan K. Switching from body surface area-based to fixed dosing for the investigational proteasome inhibitor ixazomib: a population pharmacokinetic analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79 (5): 789–800.
45. Richardson PG, Moreau P, Laubach JP, Gupta N, Hui AM, Anderson KC, et al. The investigational proteasome inhibitor ixazomib for the treatment of multiple myeloma. *Future Oncol* 2015; 11 (8): 1153–68.
46. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Ixazomib, an investigational oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone, significantly extends progression-free survival for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: the phase 3 Tourmaline-MM1 study (ASH 2015 meeting abstract).
47. Feling RH, Buchanan GO, Mincer TJ, et al. Salinosporamid A: a highly cytotoxic proteasome inhibitor from a novel microbial source, a murine bacterium of the new genus salinospora. *AngewChemInt Ed Engl* 2003; 42 (3): 355–7.
48. Chauhan D, Catley L, Li G, Podar K, Hideshima T, Velankar M, et al. A novel orally active proteasome inhibitor induces apoptosis in multiple myeloma cells with mechanisms distinct from Bortezomib. *Cancer Cell* 2005; 8 (5): 407–19.
49. Richardson PG, Spencer A, Canell P, Harrison SJ, Catley L, Underhill C, et al. Phase I clinical evaluation of twice-weekly marizomib (NPI-0052), a novel proteasome inhibitor, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (MM). *Blood* 2011; 118 (21): 140–141 (Abstract 302).
50. Ghobrial IM, Kaufman JL, Siegel DS, et al. Clinical profile of single-agent modified-release oprozomib tablets in patients with hematologic malignancies: updated results from a multicenter, open-label, dose escalation Phase 1b/2 study. *Blood* 2013; 122 (21): 3184 (Abstract 3184).