

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra biochemických věd

Inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy a jejich význam v léčbě nádorových onemocnění

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: RNDr. Bc. Eva Novotná, Ph.D.
Vypracovala: Petra Vašková

V Hradci Králové

2024

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

14.5.2024

.....
podpis

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucí mé bakalářské práce RNDr. Bc. Evě Novotné, Ph.D. za odborné vedení, za pomoc a rady při zpracování této práce.

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Studentka: Petra Vašková

Školitel: RNDr. Eva Novotná, Ph.D.

Název diplomové práce: Inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy a jejich význam v léčbě nádorových onemocnění

Cílem této bakalářské práce je shrnout informace o inhibitech Brutonovy tyrozinkinázy. Dále práce obsahuje stručné informace o Brutonově tyrozinkináze a B buňkách. Zaměřuje se na rozdělení inhibitorů na kovalentní a nekovalentní, jejich princip a fungování v organismu, možné způsoby vzniku rezistence a mechanismus rezistence. Práce popisuje vybrané inhibitory (ibrutinib, akalabrutinib, zanubrutinib, tirabrutinib, pirtobrutinib, vekabrutinib, fenebrutinib a nemtabrutinib), jejich charakteristiku, případné dávkování a nežádoucí účinky. Na závěr je v práci uvedeno využití inhibitorů Brutonovy tyrozinkinázy v léčbě maligních onemocnění – Hodgkinova lymfomu, neHodgkinových lymfomů (NHL) - difúzního velkobuněčného lymfomu, lymfomu z pláštěvých buněk, folikulárního lymfomu, lymfomu marginální zóny, Waldenströmovy makroglobulinémie a chronické lymfocytární leukémie.

Abstract

Charles University

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Biochemical Sciences

Student: Petra Vašková

Consultant: RNDr. Eva Novotná, Ph.D.

Name of the bachelor thesis: Bruton's tyrosine kinase inhibitors and their importance in cancer treatment

The aim of this bachelor thesis is to summarize information about Bruton's tyrosine kinase inhibitors. Furthermore, the thesis contains brief information about Bruton's tyrosine kinase and B cells. It focuses on the division of inhibitors into covalent and non-covalent, their principle and functioning in the organism and possible ways of resistance formation and mechanism of resistance. The paper describes selected inhibitors (ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib, tirabrutinib, pirtobrutinib, vecabrutinib, fenebrutinib and nemtabrutinib) their characteristics, possible dosage, side effects and possible use of inhibitors in the treatment of cancer, Waldenström's macroglobulinemia and, in the case of fenebrutinib, possible use for the treatment of multiple sclerosis. Finally, the use of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in the treatment of malignant diseases - Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphomas (diffuse large B cell lymphoma, mantle cell lymphoma, follicular lymphoma, marginal zone lymphoma), Waldenström's macroglobulinemia and chronic lymphocytic leukemia - is presented.

OBSAH

1	Úvod.....	1
2	B buňka	2
2.1	Tvorba B lymfocytů	2
2.2	Funkce B buněk.....	3
2.2.1	Typy B lymfocytů.....	3
2.2.2	Patologie.....	4
2.3	B buněčný receptor.....	4
2.3.1	Stavba BCR.....	5
2.3.2	Funkce BCR	6
3	Brutonova Tyrozinkináza	7
3.1	Struktura BTK.....	7
3.2	Funkce BTK	7
3.3	Aktivace BTK	8
3.4	Regulace BTK.....	8
4	Inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy	9
4.1	Kovalentní BTKi.....	10
4.1.1	Mechanismus rezistence nádorových buněk na kovalentní BTKi	10
4.2	Nekovalentní BTKi	10
4.2.1	Mechanismus rezistence nádorových buněk na nekovalentní BTKi	11
5	Vybrané kovalentní inhibitory	12
5.1	Ibrutinib.....	12
5.2	Akalabrutinib.....	14
5.3	Zanubrutinib	15
5.4	Tirabrutinib.....	16
6	Vybrané nekovalentní inhibitory BTK	17
6.1	Pirtobrutinib	17

6.2	Fenebrutinib	18
6.3	Vekabrutinib	19
6.4	Nemtabrutinib.....	20
7	Využití inhibitorů Brutonovy tyrotinkinázy v léčbě maligních onemocnění	21
7.1	Hodgkinův lymfom	22
7.2	Nehodgkinské maligní lymfomy	24
7.3	Waldenströмова makroglobulinémie.....	27
7.4	Chronická lymfocytární leukémie	27
8	Závěr.....	30
9	Seznam zkratk	31
10	Zdroje literatury.....	33

1 ÚVOD

Incidence krevních maligních onemocnění v populaci stále stoupá. Výskyt leukémii a lymfomů bývá mnohem častější u mužů než u žen. Hematoonkologické nádory jsou 5. nejčastějším nádorem. Mají 7% mortalitu ze všech nádorů. Jedním ze způsobů léčby je chemoterapie, která je ale spojena s mnohými nežádoucími účinky. Na léčbu malignit se vyvíjejí a zkoumají stále nové způsoby léčby, např. BTKi. Brutonova tyrozinkináza (BTK) je kináza, která se účastní BCR signální dráhy a je důležitá pro přežití maligních buněk. Právě inhibice BTK, a tím i BCR signalizace, se využívá při léčbě hematologických maligních onemocněních. (1,2,3,4,5)

Bakalářská práce je rešeršní. Jejím cílem je shrnout některé významné informace o inhibitech BTK (BTKi).

Bakalářská práce se věnuje nejen Brutonově tyrozinkináze a následně charakteristice BTKi, ale popisuje také mechanismy, které jsou spojeny s rezistencí nádorových buněk vůči těmto inhibitorům. Závěrečná kapitola se zaměřuje na využití BTKi při léčbě maligních onemocnění.

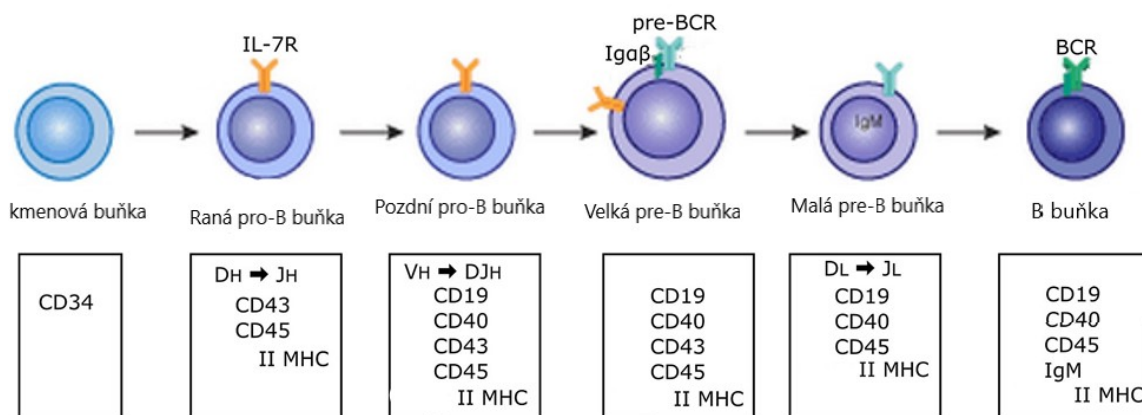
2 B BUŇKA

B buňky jsou součástí bílých krvinek, podtypu lymfocytů, plnící imunitní funkci. Jsou především zodpovědné za specifickou, protilátkami zprostředkovanou imunitu. Velký význam mají pro očkování, protože se významně podílí na imunitní paměti. (6)

B buňky se nachází především v povrchové vrstvě lymfatických uzlin a slezině, v lymfoidních tkáních trávicího ústrojí (Peyerovy plaky), rozptýlené jsou i v kostní dřeni a periferní krvi. Většina B lymfocytů přežívá 10–20 dní, po této době buňka zanikne. (6)

2.1 Tvorba B lymfocytů

B lymfocyty vznikají v kostní dřeni, kde zůstávají až do plné zralosti. Ve fetálním období vznikají v játrech. Vytvoří se z hematopoetické kmenové buňky, která se nejprve diferencuje na multipotentní progenitorové buňky, ty se dále mění na společné lymfoidní progenitorové buňky. Poté následuje několik fází dozrávání (viz. Obrázek 1), v nichž jsou buňky charakterizovány různými vzory genové exprese a uspořádáním imunoglobulinových H (těžkých) a L (lehkých) řetězců. Finálním výsledkem je panenský B lymfocyt. B buňka se diferencuje při setkání s antigenem v sekundárních lymfatických orgánech (slezina, lymfatické uzliny, mandle, MALT-slizniční imunitní systém). Konečným diferenačním stádiem je plazmatická buňka, která produkuje protilátky proti glykoproteinovým antigenům a toxinům. (7,8)



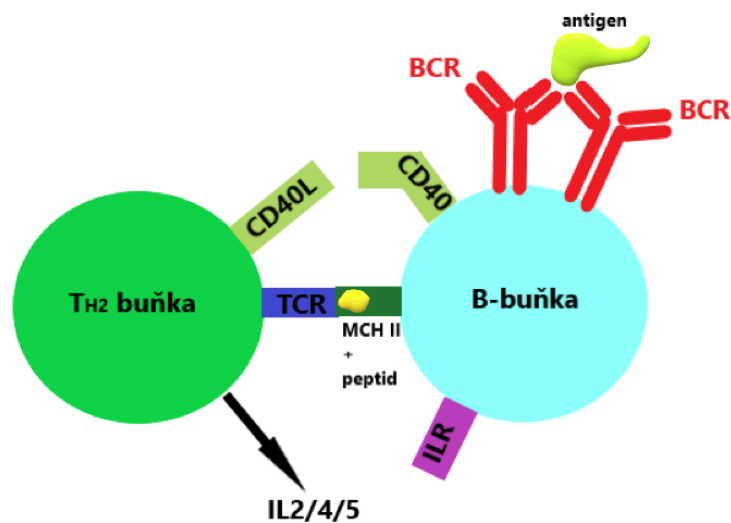
Obrázek 1-vývojová řada B buněk, převzato z: (9)

Na obrázku 1 lze vidět přeměnu kmenové buňky na B buňku. Nejprve se z kmenové buňky stává progenitorová pro-B buňka. Ta se diferencuje do prekurzorové pre-B buňky. Z ní se ve výsledku stává zralá B buňka. (7)

2.2 Funkce B buněk

B buňky hrají důležitou roli v imunitním systému, díky své schopnosti produkovat protilátky. Účastní se zánětlivého procesu tím, že vytváří IL-10. B lymfocyty jsou schopny rekombinace tříd mezi imunoglobuliny IgA, IgE a IgD. (10,11)

B buňky jsou zodpovědné za produkci specifických protilátek imunoglobulinů (Ig) a paměťových buněk. Ty jsou tvořeny plazmocyty, které se vytvoří po setkání epitopu antigenu s B lymfocylem. Kromě humorální imunity se podílejí na dalších funkcích důležitých pro udržení imunitní homeostázy. Deplece B lymfocytů během vývoje může vést k závažným poruchám imunitního systému (př. snížení počtu T buněk). (10,11)



Obrázek 2-signalizace B buňky, převzato z: (12)

Obrázek 2 ukazuje, jak B buňka může fungovat i jako buňka prezentující antigen. Pomocí MHC II předkládá zpracovaný antigen TCR receptoru. Ten antigen zhodnotí a tím T_H2 lymfocyt reaguje produkcí interleukinů např. IL-4. (13)

2.2.1 Typy B lymfocytů

Mezi B lymfocyty se řadí několik typů buněk. Jedná se o plazmablast, plazmatickou buňku a regulační B lymfocyt. (7,8)

Plazmablast

Jedná se o nezralé B lymfocyty, které produkují převážně imunoglobuliny třídy A (IgA), imunoglobuliny třídy M (IgM) a lehké řetězce Lambda (λ). V těle přežívají krátce a jsou produkovány v brzkém stádiu infekce. Jejich afinita k antigenům je oproti plazmatickým buňkám slabší. (6,14)

Plazmatická buňka

Konečné stadium dělení B buňky. Jedná se o dlouhodobě přežívající buňku, jejímž hlavním úkolem je produkce specifických protilátek a imunoglobulinů. Tvoří se v kostní dřeni, slezině a v lymfatických uzlinách po setkání s antigenem. Bez jejich přítomnosti je jedinec vysoce náchylný k opakujícím se infekcím. Na rozdíl od plazmablastu, se plazmatické buňky objevují v pozdější fázi infekce a produkují větší množství protilátek s větší afinitou proti danému antigenu. (6,14)

Regulační B lymfocyty

Regulační B lymfocyty (B reg) jsou regulační buňky, které se podílejí na imunosupresi patologických, prozánětlivých lymfocytů pomocí tvorby cytokinů interleukin-10 (IL-10) a interleukin-35 (IL-35). Jsou nepostradatelné pro vývoj a přežití B buněk. Dále se podílejí na produkci inhibičních povrchových markerů, jako je ligand programované smrti (PD-L1), CD39 a CD73, které se podílejí na regulaci infekčních a autoimunitních reakcí a protinádorové imunitě. (15,16,17)

B buňka nejprve rozpozná pomocí Toll-like receptorů (TLR) signály, které jsou generovány vnějšími patogeny (PAMP). Tím dojde k aktivaci buňky a začnou se produkovat efektorové cytokiny. (15,18)

2.2.2 Patologie

Pokud dojde ke zvýšení citlivosti B lymfocytů vůči buňkám vlastního těla, může dojít k abnormální nadprodukci autoprottilátek a vypuknutí autoimunitního onemocnění, jako je sklerodermie, roztroušená skleróza, diabetes mellitus 1. typu, systematický lupus erythematosus a revmatoidní artritida. (19)

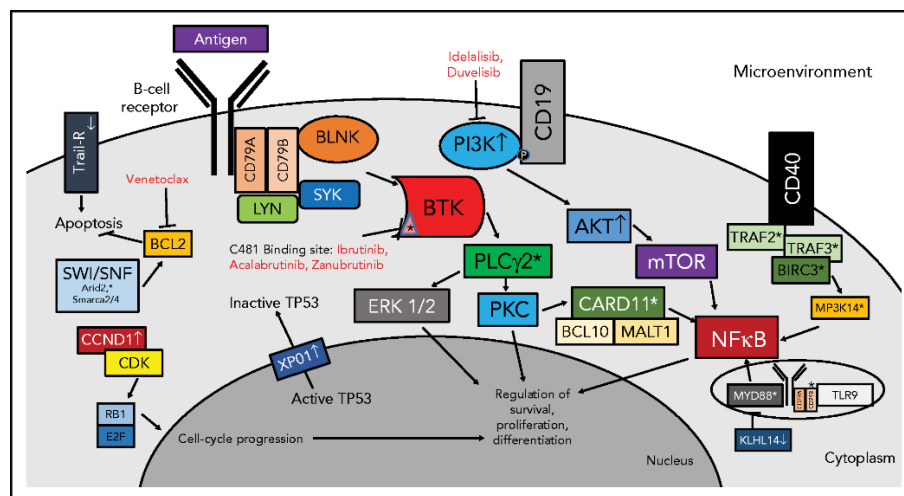
Maligní transformace B buněk a jejich prekurzorů mohou vést ke vzniku nádorového bujení zahrnující chronickou lymfocytární leukémii, akutní lymfatickou leukémii, nehodgkinovy lymfomy a Hodgkinův lymfom. (20,21)

2.3 B buněčný receptor

B buněčný receptor (BCR) je komplex několika bílkovin, především transmembránových imunoglobulinů, nacházející se na povrchu molekuly B lymfocytu. Jeho cílem je vytvořit vazby na příslušný antigen. (22)

Signalizace BCR je nezbytně důležitá pro přežití maligních buněk. Stimulace BCR dráhy vede k ochraně buňky před samovolnou i indukovanou apoptózou. Zároveň při

proliferaci maligních buněk dochází k výrazné aktivaci BCR signalizace. Inhibice BCR signalizace je tedy pro maligní buňky fatální. Toho se využívá při terapii. BCR signalizaci stimuluje LYN kináza na BCR receptoru, ta dále fosforyluje aktivační motivy (ITAM) a připojuje fosfatidylinositol-3-kinázu (PI3K). Kináza Syk podporuje BCR signalizaci napojením BLNK a kináza BTK aktivuje fosfolipázu C- γ_2 (PLC γ_2). Ta je zodpovědná za produkci druhých posílů signalizace: inositol-1,4,5-trisfosfátu (IP3) a diacylglycerolu (DAG). PI3K indukuje vznik fosfatidylinositol 3,4,5-trifosfátu (PIP3) a dále podporuje aktivaci BTK dráhy. Pro funkci BCR jsou tedy tyto složky nezbytné. Výsledkem BCR signalizace je tedy tvorba druhých posílů a aktivace anti-apoptických drah. (23)



Obrázek 3-mechanismus rezistence inhibitorů BCR, převzato z: (24)

Na obrázku 3 můžeme vidět místa působení inhibitorů BCR signalizace. BTKi ibrutinib, akalabrutinib a zanubrutinib cílí na C481 (místo vazby BTKi na BTK), tím dojde k inhibici fosforylace PLC γ_2 . Idelalisib, umbralisib a duvelisib inhibují PI3K. Venetoklax se váže na Bcl-2 (B-cell lymphoma), což je protein, který reguluje apoptózu. (24,25)

2.3.1 Stavba BCR

Zralý BCR obsahuje membránový imunoglobulin (mIg) a krátkou intracelulární doménu, která se skládá z Lysinu a Valinu ve formě Lysin-Valin-Lysin. mIg může mít strukturu IgM (doména o pěti imunoglobulinech) nebo IgD (doména o čtyřech imunoglobulinech). (26)

Molekula mIg je asociována s heterodimerem transmembránových I α /I β , který obsahuje ITAM. mIg sám o sobě žádné signální motivy netvoří. (26)

2.3.2 Funkce BCR

Po setkání B lymfocytu a jeho BCR s antigenem, je do vnitra buňky vyslán signál o napojení antigenu na molekulu B lymfocytu. Poté je antigen endocytózou přepraven do nitra buňky, rozložen v lysozomech a přepraven zpět na povrch membrány, kde je vystaven v rámci komplexu MHC II. Částice z rozloženého antigenu jsou pak interpretovány lymfocyty T_h2 , které za pomoci kostimulačních signálů aktivují B lymfocyt. (27)

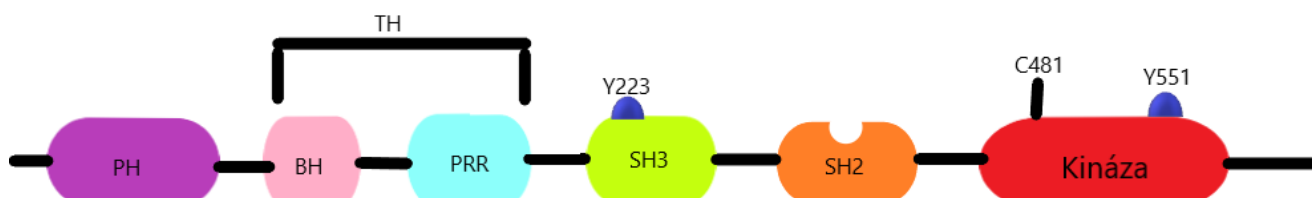
3 BRUTONOVA TYROZINKINÁZA

BTK je cytoplazmatická (nereceptorová) tyrozinkináza. BTK je tvořena ve většině hematopoetických buněk, především v B buňkách. BTK patří mezi mediátory signálních drah. Je nedílnou součástí BCR signalizace. BTK se zúčastňuje signalizací zahrnujících PLC γ 2 a dráhu nukleárního faktoru Kappa B (NF- κ B). Kromě toho se BTK podílí na signalizacích Fc receptorů a Toll-like receptorů. Jedná se o kritický mediátor signalizace B buněčných receptorů, který je nezbytný při vývoji a funkci adaptivní imunity. BTK lze najít v dendritických buňkách a v makrofázích. (1,2,3)

3.1 Struktura BTK

Základem BTK je pět různých proteinových interakčních domén. Mezi tyto domény patří n-koncová plekstrinová homologní doména (PH), TEC homologní doména bohatá na prolin (TH), doména SRC skládající se z SH3 a SH2, a nakonec kinázová doména s enzymatickou aktivitou. BTK je nereceptorová a do membrány se zabudovává pouze při interakci domény PH s fosfatidylinositol-3,4,5-trifosfátem. (2,28)

Na obrázku 4 je znázorněn Tyr 551, kde dochází k fosforylaci kinázami patřícími do rodiny SYK nebo SRC, a které spouští aktivaci. Dále je znázorněn Tyr 223, kde dochází k autofosforylaci a C481, kde dochází k interakci BTK s inhibítorem ibrutinibem. (2)



Obrázek 4-struktura Brutonovy tyrozinkinázy, převzato z: (2)

3.2 Funkce BTK

BTK se zúčastňuje buněčné signalizace a hraje důležitou roli v přenosu signálů řady buněčných receptorů, např. BCR, a to jak v normálních, tak i v maligních buňkách. BTK je nezbytná pro buněčnou proliferaci a přežití, které je zprostředkované BCR. (1,29)

BTK je důležitá pro přežití periferních B buněk, protože bez této tyrozinkinázy má buňka sklony k apoptóze. Buňky, jimž chybí BTK, nejsou schopné vstoupit do S fáze mitózy a tím dojde k zastavení proliferace. BTK fosforyluje PLC γ 2, která je nezbytně důležitá pro tvorbu druhých posílů v BCR signalizaci. Je nedílnou součástí signální kaskády, kde aktivuje čtyři nereceptorové proteinové tyrozinkinázy (PLC γ 2, proteinkinázu aktivovanou mitogenem,

NF- κ B a proteinkinázu B). BTK se dále zúčastňuje dalších signalizačně významných drah \rightarrow signalizací TLR receptory, Fc receptory, integriny a cytokinovými receptory. Při signalizaci TLR interaguje BTK s různými proteiny, např. s Toll/interleukinovým receptorem (TIR). Rovnováha Fc receptorů je důležitá pro aktivaci, polarizaci a funkci fagocytózy myeloidních buněk. Fc receptory mohou také BTK inhibovat. Např. Fc γ RIIB, který obsahuje ITIM, ten rekrutuje fosfatázy. (2)

3.3 Aktivace BTK

Aktivace BTK probíhá na buněčné membráně, kam je BTK vázána pomocí interakce PI3K s PH doménou. Nejprve je na pozici Tyr 551 BTK fosforylována pomocí SYK a SRC kináz, což následně spustí autofosforylaci na pozici Y223. Tato aktivace slouží ke stabilizaci konformace a k aktivaci Brutonovy tyrozinkinázy. (2,29)

3.4 Regulace BTK

Regulace BTK je nedílnou součástí udržování homeostázy B buněk. Zabudování BTK do membrány a její následná aktivace je regulována fosfatázami, které se stejně jako BTK zachycují na povrchu buněčné membrány. Jedním z inhibičních receptorů, který se vyskytuje výhradně na B buňkách, je receptor Fc γ RIIB. Ten má ve své cytoplazmatické doméně inhibiční motiv (ITIM). Při navázání IgG na receptor B buňky, dojde k fosforylaci ITIM prostřednictvím LYN kinázy a k náboru inositol polyfosfát 5'fosfatázou-1 (SHIP₁). SHIP₁ obsahuje SH2 doménu, jedná se o negativní regulátor signalizačních procesů v hematopoetických buňkách. SHIP₁ zabraňuje navázání proteinů na buněčnou membránu, které mají PH doménu (BTK, PLC γ 2) a to tím, že se podílí na defosforylaci PIP3. Důsledkem toho nedojde k aktivaci BTK. (2)

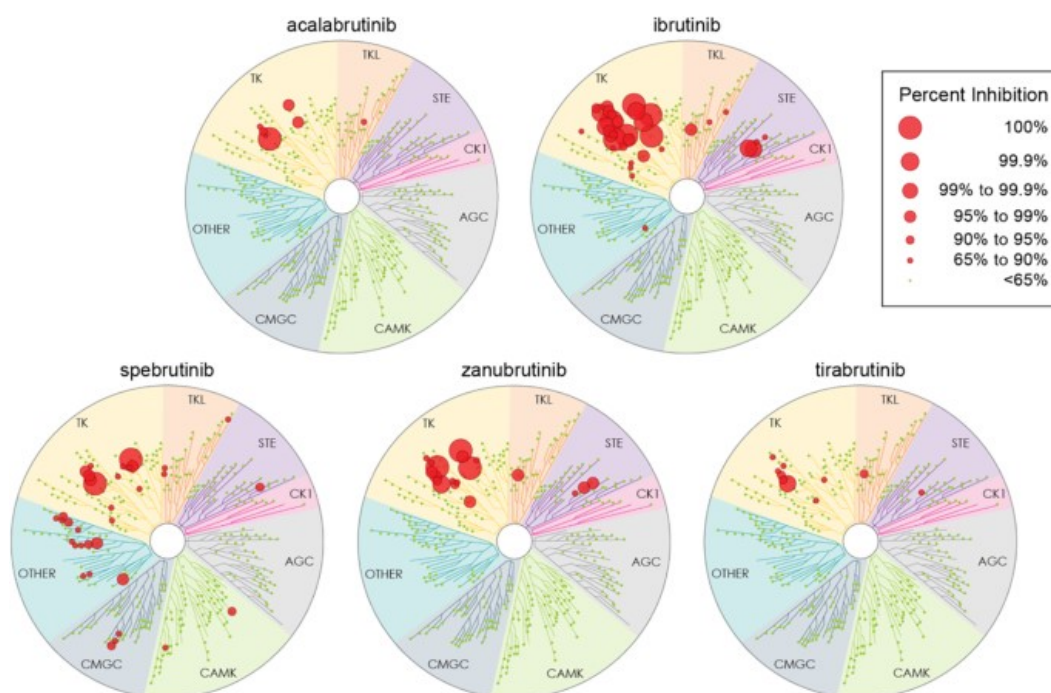
Na regulaci se dále podílí řada negativních regulátorů. Jedním z nich jsou BTKi, které se váží na doménu PH BTK a tím inhibují její aktivitu. (2)

4 INHIBITORY BRUTONOVY TYROZINKINÁZY

BTKi se navážou na BTK a tím inhibují její aktivitu. Vazba může být kovalentní, kdy se inhibitory váží na C481 nebo nekovalentní, kdy se inhibitory váží mimo C481. Prvním objeveným inhibítorem byl ibrutinib. (30,31)

Mají prokázaný protinádorový účinek u řady maligních onemocnění např. u chronické lymfocytární leukémie (CLL). Od roku 2014 ibrutinib a jiné BTKi z větší části nahradily standartní chemoterapeutika při relapsu maligních onemocnění a u pacientů s prokázanou mutací tumorového proteinu (TP53) jsou lékem první volby. V Česku je už nyní dostupná i druhá generace těchto inhibitorů a probíhají klinické studie na třetí generaci, především na nekovalentní inhibitor pirtobrutinib. (24,31,32)

BTKi se používají při léčbě CLL, lymfomu z pláštěvých buněk (MCL), dále byly schváleny pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinémie (WM), lymfomu malých lymfocytů (SLL), lymfomu marginální zóny (MZL), pro léčbu difúzního velkobuněčného B lymfomu (DLBCL) a pro léčbu chronické reakce hostitele na alogenní štěp kmenových buněk od dárce (GvHD). (30,33,34)



Obrázek 5-účinek a selektivita vybraných BTKi, převzato z: (35)

Na obrázku 5 je znázorněna selektivita vybraných BTKi. Bylo zjištěno, že kromě BTK tyto inhibitory interagují také s dalšími kinázami. Inhibice jednotlivých kináz jsou znázorněny červenými tečkami. BTKi se tak vyznačují různou selektivitou, s čímž souvisí také jejich vedlejší účinky. (35)

4.1 Kovalentní BTKi

Mezi kovalentní BTKi patří ibrutinib, akalabrutinib a zanubrutinib. Přičemž do první generace patří ibrutinib, do druhé generace akalabrutinib a zanubrutinib. Ibrutinib, akalabrutinib a zanubrutinib jsou léky schválené americkým úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (U.S. Food and Drug Administration, FDA) a používají se při léčbě nových a vracejících se B buněčných malignit. Prvním objeveným kovalentním inhibitorem byl ibrutinib, jenž byl objeven v roce 2006 během vývoje BTKi pro revmatoidní artritidu a jehož účinnost u B buněčných malignit pak byla popsána v roce 2010. (30)

I přes účinnost ibrutinibu je často zaznamenáno selhání léčby, nejčastěji v důsledku rezistence nádorových buněk či nežádoucích účinků. Tato selhání se objevují asi u 40 % pacientů léčených kovalentními BTKi. (2)

4.1.1 Mechanismus rezistence nádorových buněk na kovalentní BTKi

Primární rezistence u CLL je poměrně vzácná, u MCL však byla pozorována až u 30 % pacientů. V průběhu času vzniká sekundární rezistence na BTKi, nejčastěji na ibrutinib a akalabrutinib u CLL, MCL, WM, DLBCL a jiných B buněčných malignit. (30)

Nejčastějším důvodem rezistence u nádorových buněk jsou bodové mutace. Jednou z nich je mutace C481S, kdy je cystein nahrazen serinem. Dále může dojít k náhradě cysteinu alaninem (C481A), argininem (C481R), fenylalaninem (C481F) a tyrosinem (C481Y). Tyto mutace mají podobný účinek jako C481S. Další popsanou mutací, je mutace PCL γ 2. Tyto dvě mutace (mutace C481S na BTK a mutace enzymu PCL γ 2) jsou pozorovány až u 80 % pacientů při léčbě BTKi. Bylo objeveno, že mutace C481S se vyskytuje u přibližně 40 % pacientů, u kterých se rozvinula Richterova transformace – jedná se o transformaci z CLL, nejčastěji do DLBCL, což je spojeno s horší prognózou a s mediánem přežití jednoho roku. Mutace ovlivňují i účinek BTKi druhé generace akalabrutinibu a zanubrutinibu. (24,30)

Jiným mechanismem rezistence u nádorových buněk je epigenetická a genomická aktivace signálních drah, která byla pozorována v CLL a dalších B buňkách. Další z příčin vzniku rezistence jsou mutace TP53 a mutace del (17p). Pacienti s del (17p) mohou vykazovat progresi onemocnění při léčbě ibrutinibem. (24,36)

4.2 Nekovalentní BTKi

Nekovalentní BTKi mají oproti kovalentním BTKi jiný mechanismus inhibice. Na rozdíl od nich totiž neinteragují s C481 na BTK a představují tak alternativní terapeutickou možnost pacientům, u kterých se vyvinula rezistence (v důsledku mutace C481) na kovalentní

inhibitory. Do klinického vývoje se zatím dostaly čtyři nekovalentní inhibitory: pirtobrutinib, fenebrutinib, vekabrutinib a nemtabrutinib. Z nichž pirtobrutinib byl schválen FDA v roce 2023 pro léčbu MCL. (30)

Preklinické a klinické studie prokázaly efektivitu nekovalentních BTKi na léčbu B buněčných malignit. Váží se na BTK reverzibilně a mají mírnější nežádoucí účinky než kovalentní inhibitory. Nekovalentní BTK interagují s BTK pomocí vodíkových vazeb, iontových vazeb a hydrofobních interakcí. (37)

4.2.1 Mechanismus rezistence nádorových buněk na nekovalentní BTKi

I přes vynikající výsledky v klinických studiích u pacientů, byla již zaznamenána také rezistence nádorových buněk na pirtobrutinib. Výzkum ukázal, že mutace mimo pozici C481 na BTK mohou být příčinou rezistence nádorových buněk vůči nekovalentním inhibitorům. Nově identifikované mutace, které způsobují rezistenci maligních buněk na pirtobrutinib jsou L528W, V416L, A428D, M437R a T474I. Všechny tyto mutantní varianty obsahují bodové substituce postranního řetězce BTK. (37)

Bylo zjištěno, že buňky mající uvedené mutace jsou rezistentní nejen vůči pirtobrutinibu, ale také vůči ostatním nekovalentním i kovalentním inhibitorům. Ve studii autorů Qi et al (2023) byla vytvořena rezistentní buněčná linie REC-1, která nepodléhá účinkům kovalentních a nekovalentních BTKi. Tím odhalili již dříve objevené mutace C481F, V416L, A428D a L528W a také nové mutace: L528S, G480R, D539H a G409R. Autoři studie Wang et al. (2022) zjistili, že se tyto mutace nalézají na kinázové doméně BTK a negativně tak ovlivňují účinek BTKi. (37,38,39)

Odlišné mechanismy rezistence se pravděpodobně nachází u buněk rezistentních na nemtabrutinib, kdy nebyly zjištěny žádné mutace BTK. (37)

5 VYBRANÉ KOVALENTNÍ INHIBITORY

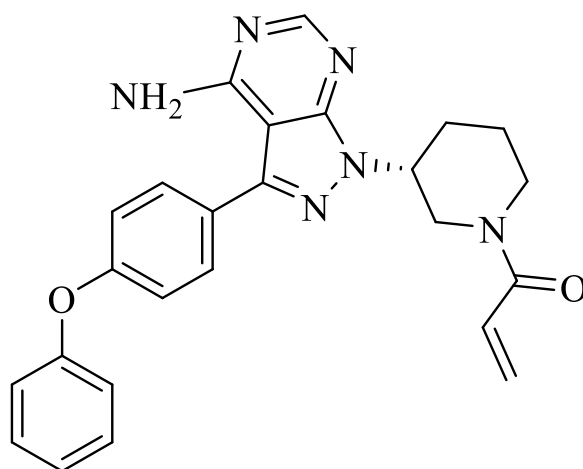
Kovalentní BTKi se váží na C481 ireverzibilně a inhibuje tak aktivitu tyrozinkinázy. Mezi kovalentní inhibitory patří ibrutinib, akalabrutinibu a zanubrutinib. (30,33)

5.1 Ibrutinib

Charakteristika

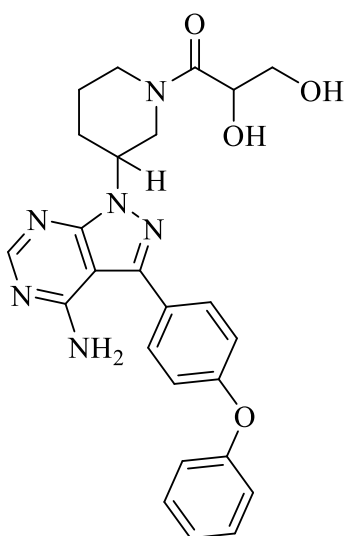
Ibrutinib (Obrázek 6) je lékem první generace s IC_{50} 0,5 nM vůči BTK. Ibrutinib je vysoce účinná malá molekula, která funguje jako inhibitor B buněčné proliferace a buněčného přežití, ireverzibilním navázáním na BTK. Ibrutinib je používán při léčbě CLL, WM a MCL. (33)

Ibrutinib se kovalentně váže na cysteinový zbytek C481, což vede k inhibici enzymatické aktivity BTK. Zároveň inhibuje fosforylaci na Tyr 223 a tím zabraňuje aktivaci BTK. Dále bylo zjištěno, že ibrutinib podporuje apoptózu, především v přítomnosti IL-6, IL-4, tumoru nekrotizujícího faktoru α (TNF- α) a fibronektinu. Také silně snižuje chemotaxi buněk CLL k chemokinům CXCL 12 a CXCL 13. (40,41)



Obrázek 6- Ibrutinib

Ibrutinib se v těle přeměňuje na několik metabolitů. Je metabolizován hlavně pomocí cytochromu P450, zejména CYP3A4 a v menší míře CYP2D6. Aktivním metabolitem je dihydrodiol PCI-45227 (Obrázek 7), který má menší inhibiční účinek vůči BTK než ibrutinib. (42)



Obrázek 7-metabolit ibrutinibu (dihydrodiol PCI-45227)

Ibrutinib byl objeven v roce 2006 a klinické zkoušky u pacientů s CLL byly zahájeny v roce 2010. Výsledky zkoušek ibrutinibu byly hodnoceny výhradně u pacientů s refrakterní CLL. FDA ibrutinib schválila jako léčivo na předpis IMBRUVICA pro relabující a refrakterní (R/R) CLL a R/R MCL v roce 2014. FDA později schválila použití ibrutinibu i pro další nemoci. V roce 2023 FDA stáhla schválení použití ibrutinibu pro léčbu MCL a MZL. (30,43,44,45,46)

Dávkování a podávání

Ibrutinib se užívá perorálně, což je velkou výhodou oproti jiným chemoterapeutikům, která jsou aplikována intravenózně. Dávka je určována podle typu a velikosti lymfomu. Léčba je potřeba užívat jen jednou za den. Při užívání ibrutinibu je potřeba monitorovat pacienty, kteří jsou zároveň medikováni perorálními antikoagulancii, antiepileptiky, CYP3A4 inhibitory, antiarytmiky, některými antibiotiky (např. makrolidy, rifampicinem) a to z důvodu lékové interakce. (47,48)

Při výskytu nežádoucích účinků u léčby ibrutinibem je možné upravit dávkování léku. Léčba by měla být přerušena při výskytu třetího, případně vyššího stupně jakékoli nehematologické toxicity, při neutropenii třetího a vyššího stupně s infekcí nebo horečkou a při hematologické toxicitě čtvrtého stupně. (42)

Studie ukázaly, že při podávání ibrutinibu těhotným ženám, může dojít k poškození plodu. U strašících pacientů byly hlášeny vyšší frekvence výskytu nežádoucích účinků. Ibrutinib by se neměl užívat, či by se mělo zvážit jeho užívání, pokud se u pacienta objeví infekce, krvácení, myelosuprese, renální selhání nebo se vyskytnou nové malignity. (42)

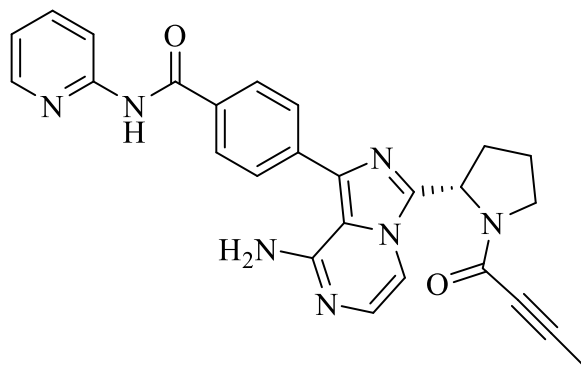
Nežádoucí účinky

Jako ostatní léky ani ibrutinib není bez nežádoucích účinků. Nejčastějšími byly průjem a nevolnost (téměř 50 % případů) a únava (přibližně u 36 % pacientů). Jako nežádoucí účinky se mohou objevovat vyrážky, bolesti svalů a kostí, závratě, zvýšená krvácivost, nepravidelný srdeční tep, embryo-fetální toxicita. Dále bolest hlavy a žaludku, rychlý nárůst váhy, případně záchvaty. Méně frekventované můžou být nehojící se rány a narudlé skvrny na kůži. (47,48,49)

5.2 Akalabrutinib

Charakteristika akalabrutinibu

Akalabrutinib (Obrázek 8) je BTKi druhé generace, vůči BTK má IC_{50} 5,1 nM. V těle je akalabrutinib přeměňován na metabolit ACP-5862, který se stejně jako původní látka váže na cysteinový zbytek C481 v aktivním místě BTK a tím dochází k inhibici kinázové aktivity. Akalabrutinib je oproti ibrutinibu více selektivní. (50,51)



Obrázek 8- Akalabrutinib

Akalabrutinib je metabolizován na ACP-5862 primárně pomocí izoenzymu 3A4 cytochromu P450. Souběžné podávání inhibitorů CYP3A4 může vést ke zvýšení expozice akalabrutinibu a následně ke zvýšení rizika toxicity. Naopak souběžné podávání induktorů CYP3A4 může vést ke snížení účinnosti akalabrutinibu. Proto je potřeba vyloučit souběžné používání silných inhibitorů/induktorů CYP3A4. Akalabrutinib byl schválen FDA jako léčivo CALQUENCE pro MCL na předpis v roce 2017. V roce 2019 FDA schválila akalabrutinib pro CLL a SLL. (50,52,53)

Dávkování a podávání akalabrutinibu

Akalabrutinib se užívá perorálně. Na rozdíl od ibrutinibu je doporučená dávka užívána 2x denně s intervalem 12 hodin. Lék se užívá tak dlouho, dokud se nezaznamená progres

onemocnění nebo dokud se neobjeví tak závažné nežádoucí účinky, že by bylo nutné léčbu přerušit. (47,54)

Nežádoucí účinky akalabrutinibu

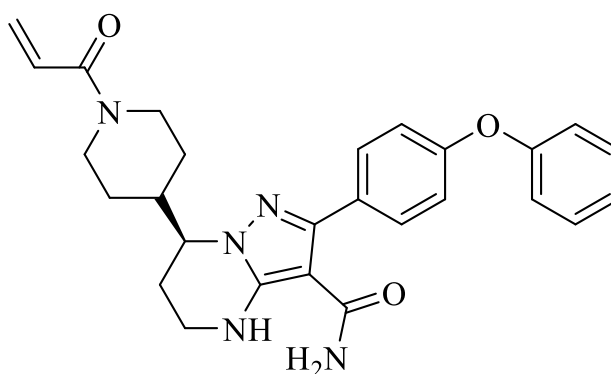
Díky své větší selektivitě má akalabrutinib oproti ibrutinibu méně nežádoucích účinků. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou různé infekce (např. infekce močového traktu, sinusitida, infekce horních cest dýchacích), pohmožděniny, bolest hlavy, zmatenost, nevolnost, únava, průjem, anemie a bolest svalů. (47)

5.3 Zanubrutinib

Charakteristika zanubrutinibu

Zanubrutinib (Obrázek 9) je BTKi druhé generace. Používá se jako protinádorový lék při léčbě MCL, CLL, WM a MZL. Zanubrutinib má vůči BTK IC_{50} 0,9 nM. U CLL a MZL je indikován v monoterapii. Zanubrutinib v kombinaci s obinutuzumabem je používán při léčbě R/R FL. (55,56,57,58)

V roce 2019 byl schválen FDA pro léčbu MCL. Nyní je obchodován pod názvem BRUKINSA a je dostupný ve formě perorálních kapslí. V roce 2021 bylo jeho použití schváleno pro léčbu WM a pro léčbu MCL. V roce 2023 byl schválen FDA pro léčbu CLL a v roce 2024 byl schválen jako lék pro léčbu R/R FL. (57,59,60)



Obrázek 9- Zanubrutinib

Pacienti, kteří jsou během léčby zanubrutinibem zároveň léčeni antikoagulancii nebo antiagregancii, musí být po celou dobu jeho léčby monitorováni pro případné krvácení, které je jedním z nežádoucích účinků zanubrutinibu. Zároveň je kvůli případné lékové interakci potřeba sledovat průběh léčby v případě, kdy pacient užívá induktory či inhibitory CYP3A4. (61)

Nežádoucí účinky zanubrutinibu

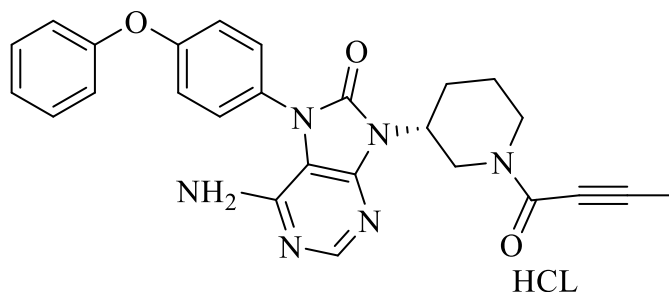
Nejčastějšími nežádoucími účinky zanubrutinibu jsou infekce horních cest dýchacích (až ve 33 % případů), různé poruchy krevního systému (např. krvácení, anemie, podlitiny, trombocytopenie, neutropenie), vyrážka, bolest svalů a kloubů, kašel, závrať, poruchy srdečního rytmu. Méně časté mohou být krvácení z nosu, svědění a astenie. (47,61)

5.4 Tirabrutinib

Charakteristika tirabrutinibu

Tirabrutinib (Obrázek 10) je kovalentní BTKi druhé generace s IC_{50} 6,8 nM vůči BTK. Kromě inhibice BTK tirabrutinib inhibuje také jiné kinázy, viz obrázek 5. Mechanismem účinku je kovalentní navázání na C481S. Používá se při léčbě CLL, MCL, WM a pro léčbu primárního lymfomu centrální nervové soustavy (PCNSL). (62,63,64)

Jako inhibitor druhé generace vykazuje značně menší toxicitu vůči pacientovi, ale i zde jsou případy, kdy byl pacient v důsledku toxicity nucen léčbu přerušit. Jinak se lék může brát tak dlouho, dokud vykazuje léčebný účinek. Léčivo bylo schváleno v Japonsku v roce 2020 pro orální použití pod názvem VELEXBRU pro léčbu R/R PCNSL. (62,63,64)



Obrázek 10- Tirabrutinib

Nežádoucí účinky tirabrutinibu

Při léčbě tirabrutinibem se mohou vyskytovat následující nežádoucí účinky: neutropenie, Mallory-Weiss syndrom, edém, bolest kloubů, horečka, reaktivace hepatitidy B, leukopenie, vyrážka, infekce horních cest dýchacích, hematurie, anemie, hypofosfatémie, zvracení a vyrážka. (62)

6 VYBRANÉ NEKOVALENTNÍ INHIBITORY BTK

Nekovalentní BTKi se váží v jiném místě než na C481. K molekule BTK se váží reverzibilně. Prvním objeveným nekovalentním inhibítorem byl pirtobrutinib. Dále se do této skupiny řadí vekabrutinib, fenebrutinib a nemtabrutinib. (30)

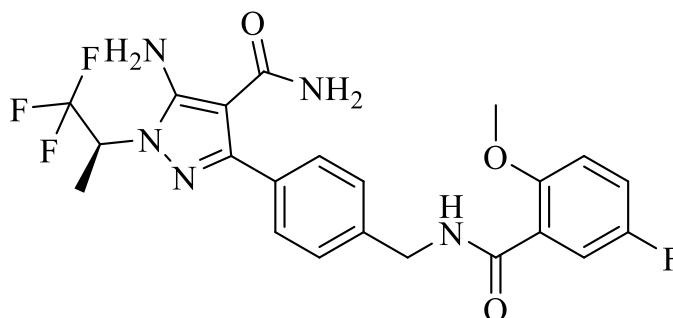
6.1 Pirtobrutinib

Charakteristika pirtobrutinibu

Pirtobrutinib (Obrázek 11) je nekovalentní (reverzibilní) BTKi třetí generace s IC_{50} vůči BTK 3,68 nM. Ve studii NCT03740529 (BRUIN) se vědci zabývali účinností pirtobrutinibu na léčbu R/R CLL, SLL a MCL po předchozí medikaci kovalentními BTKi. (65,66)

Všichni pacienti účastníci se této studie již podstoupili nějakou léčbu (ať už se jedná o chemoterapii, transplantaci kmenových buněk nebo léčbu inhibitory např. PI3K). Pacienti účastníci se studie dostávali 200 mg pirtobrutinibu denně. Výsledky studie ukázaly, že léčba pirtobrutinibem se zdá být u pacientů, kteří již byli dříve léčeni jinými chemoterapeutiky, zatím slibná a účinná. Z léčby kvůli nežádoucím účinkům odstoupila 2 % pacientů. Co se týče toxicity byl lék označen jako bezpečný. (65)

Na základě studie BRUIN byl v roce 2023 pirtobrutinib FDA schválen pro pacienty s R/R MCL a pro pacienty s CLL/SLL, kteří již byli léčeni standartními terapeutickými možnostmi, jako jsou kovalentní BTKi. Také jím lze léčit pacienty, kteří přerušili léčbu ibrutinibem z důvodu silné toxicity léku a z ní plynoucí závažnosti nežádoucích účinků. (65,66,67)



Obrázek 11- Pirtobrutinib

Dávkování a podávání pirtobrutinibu

Jedná se o lék s orálním podáním, který je potřeba užívat jedenkrát denně. (68)

Pirtobrutinib má zaznamenané lékové interakce s CYP3A inhibitory, které zvyšují expozici pirtobrutinibu a interakce s CYP3A induktory, které snižují účinek pirtobrutinibu.

V případě, že pacient užívá silné CYP3A inhibitory, doporučuje se je po dobu léčby pirtobrutinibem vysadit. Pokud to není možné, pak podávat pirtobrutinib v dávce 50 mg/den. Jestliže pacient bere CYP3A induktory, pak by měl zvážit jejich vysazení nebo zvýšit dávku pirtobrutinibu na 300 mg/denně. U pirtobrutinibu byla zjištěna embryo-fetální toxicita. Kojící ženy by neměly kojit týden po poslední dávce. (68,69)

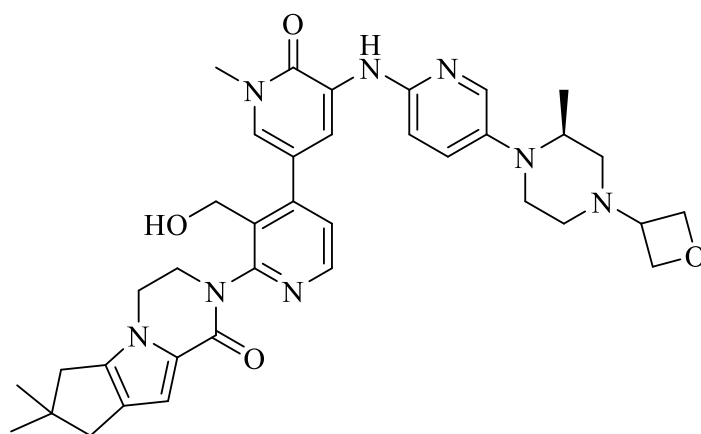
Nežádoucí účinky pirtobrutinibu

Mezi nežádoucí účinky, které se objevují při používání pirtobrutinibu, patří průjem, pálení, necitlivost, mravenčení kůže, bolesti svalů a kostí, kašel a zácpa. Mohou se objevovat velké modrofialové fleky na kůži. Nežádoucí účinky se mohou dále projevovat jako bolest kloubů, krvácení, infekce nebo pohybové potíže. (70)

6.2 Fenebrutinib

Fenebrutinib (Obrázek 12) je nekovalentní BTKi, který působí na nezmutovaný typ BTK i na BTK s mutacemi C481S, C481R, T474I a T474M. Fenebrutinib má IC_{50} 11 nM vůči BTK. Fenebrutinib je momentálně ve třetí fázi klinické studie na možný účinek u relabující a primárně progredující roztroušené sklerózy (RS) a na možné použití u systémového lupus erythematoses. (71,72)

BTK je důležitá pro regulaci makrofágů a mikroglíí v mozku, které mají významnou roli při progresi RS. Inhibicí BTK se tedy inhibuje i aktivace mikroglíí. Dále je BTK nezbytná pro přežití B buněk, které jsou v RS součástí zánětlivé reakce, která způsobuje léze na mozku a míše, což může vyústit v relabs RS. Fenebrutinib inhibuje BTK, což by omezilo vzplanutí RS a tím dlouhodobé poškození nervů. Zjistit účinnost fenebrutinibu na RS je cílem studií např. FENopta. (71,73)



Obrázek 32- Fenebrutinib

Dávkování

Fenebrutinib se užívá v dávce jednou denně perorálně.(71)

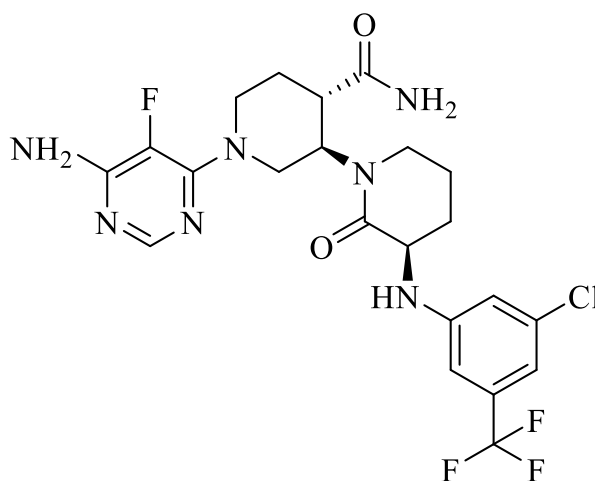
Nežádoucí účinky

Jako možné nežádoucí účinky fenebrutinibu mohou být nevolnost, anemie, bolest hlavy a případně hrudní infekce. (71)

6.3 Vekabrutinib

Charakteristika vekabrutinibu

Vekabrutinib (Obrázek 13) je nekovalentní, reverzibilní BTKi, který se váže v jiné části BTK než v C481. Vůči BTK má $IC_{50} = 3nM$. Inhibuje jak BTK s C481 mutací, tak i nemutovaný typ BTK. (74)



Obrázek 134-Vekabrutinib

Má aktivitu proti členům rodiny Tec kináz ITK ($IC_{50}=4nM$) a TEC ($IC_{50}=4nM$). Kromě výše zmíněných kináz vekabrutinib inhibuje i jiné kinázy, např. členy rodiny SRC-lymfom specifické proteinové tyrozinkinázy, B lymfoidní tyrozinkinázu, dále pak inhibuje koaktivátory steroidních receptorů. (74,75)

Dávkování vekabrutinibu

Podává se orálně, v podobě tobolek 2x denně. Nejvyšší tolerovaná dávka je 410 mg. (75,76)

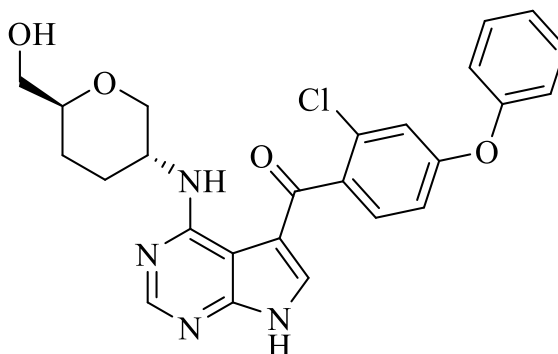
Nežádoucí účinky vekabrutinibu

Mezi nežádoucí účinky vekabrutinibu patří anemie, nevolnost, únava, bolest hlavy, dušnost, neutropenie a trombopénie. (76)

6.4 Nemtabrutinib

Charakteristika nemtabrutinibu

Nemtabrutinib (Obrázek 14) je nekovalentní BTKi nezmutovaného a C481 zmutovaného typu BTK. IC_{50} nemtabrutinibu vůči BTK je 0,85 nM. Účinně zastavuje proliferaci hematologických buněčných linií, nádorově změněných, též závislých na BCR signalizaci, které jsou citlivé i rezistentní na ibrutinib. (77,78)



Obrázek 14 – Nemtabrutinib

Je testován hlavně pro léčbu pacientů, kteří trpí R/R CLL, SLL a nehodgkinovými lymfomy a pro pacienty, kteří již byli léčeni kovalentními BTKi např. ibrutinibem. (77,79)

Nežádoucí účinky

Při léčbě nemtabrutinibem se jako nežádoucí účinky projeví závratě, bolest kloubů, nevolnost, horečka, průjem, zácpa. Dalším projevem nežádoucích účinků mohly být periferní edémy, hypertenze, porucha chuti, únava a kašel. U krevních buněk se nežádoucí účinky projeví jako neutropenie, trombopénie a lymfocytóza. (77,80)

7 VYUŽITÍ INHIBITORŮ BRUTONOVY TYROTINKINÁZY V LÉČBĚ MALIGNÍCH ONEMOCNĚNÍ

BTKi jsou využívány pro léčbu CLL, SLL, WM a pro léčbu nehodgkinových lymfomů (MCL a FL). Jak již bylo uvedeno v předchozí kapitole, ibrutinib, akalabrutinib a zanubrutinib byly schváleny pro CLL a MCL. Ibrutinib a akalabrutinib byly schváleny pro MZL. Zanubrutinib byl povolen pro FL. Pro léčbu WM byly schváleny ibrutinib a zanubrutinib. Schválení léčby ibrutinibem bylo u MCL a MZL staženo. (45,53,60,67)

Přehled indikací BTKi je uveden v tabulce 1.

Tabulka 1 – Přehled maligních onemocnění, u nichž jsou BTKi indikovány, případně testovány. Převzato z (45,53,60,67)

	Chronická lymfocytární leukémie	Lymfom z marginální zóny	Lymfom z plášťových buněk	Waldenströmova makroglobulinémie	Folikulární lymfom
Ibrutinib	Schválen FDA	Schválen FDA, ale v březnu 2023 bylo toto schválení staženo	Schválen FDA, ale v březnu 2023 bylo toto schválení staženo	Schválen FDA	Klinické studie
Akalabrutinib	Schválen FDA	Klinické studie	Schválen FDA	Klinické studie	Klinické studie
Zanubrutinib	Schválen FDA	Schválen FDA	Schválen FDA	Schválen FDA	Schválen FDA
Tirabrutinib	Klinické studie	Klinické studie	Klinické studie	Klinické studie	Klinické studie
Pirtobrutinib	Schválen FDA	Klinické studie	Schválen FDA	Klinické studie	Klinické studie
Nemtabrutinib	Klinické studie	Klinické studie	Klinické studie	Klinické studie	Klinické studie
Vekabrutinib	Klinické studie	Klinické studie	Klinické studie	Klinické studie	Klinické studie
Fenebrutinib	Zatím ještě neprobíhají ani klinické studie				

Lymfomy jsou nádory z lymfatické tkáně, které se projevují zvětšením mízních (lymfatických) uzlin. Maligní lymfomy se dělí na Hodgkinův lymfom a nehodgkinovy lymfomy. Z 85 % pak vznikají z B buněk → B lymfomy, dále pak z T lymfocytů → T lymfomy a z NK buněk vznikají NK lymfomy. Mezi nejčastější lymfomy patří difúzní velkobuněčný B lymfom (30 %), folikulární lymfom (22 %), MALT lymfom (9 %), lymfocytární lymfom (7 %) a lymfom z plášťové zóny (6 %). (81,82)

7.1 Hodgkinův lymfom

Hodgkinův lymfom je charakterizován výskytem velkých, abnormálních maligních buněk nazývajících se Hodgkinovy a Reed-Sternbergovy buňky. Nejčastěji je diagnostikován mezi 20.-30. rokem života, incidence stoupá po 50. roce života. Nemoc propuká v lymfatických tkáních, odkud se krví šíří do blízkých uzlin a systémové cirkulace. (83,84)

Histologicky se Hodgkinův lymfom dělí na: I typ – převažují zde lymfocyty, II typ – nodulárně-sklerotický, III typ – smíšený a IV typ – klasický. I typ má málo Reed-Stenbergových buněk (R-S) a dobrou prognózu; nodulárně-sklerotický obsahuje nodulární ložiska a buňky (retikulární, lymfocyty, histiocyty) v kolagenních vláknech; smíšený obsahuje směs buněk a klasický je chudý na lymfocyty, R-S buňky jsou zde značně zmnoženy a má nejhorší prognózu. (83)

Klinický obraz Hodgkinova lymfomu

Hodgkinův lymfom se projevuje nebolestivým zvětšením lymfatických uzlin (hlavně axilární, krční a inguinální). Dalším projevem je Pelova-Ebsteinova horečka (febris reccurens s delšími afebrilními a horečnatými periodami), syndrom duté žíly (následek omezení toku dutou žílou, projevuje se otoky obličeje, krku a končetin). U nemocného se mohou dále objevovat kašel, dušnost, svědění, pocení, malátnost, pokles hmotnosti a únava. (83,85)

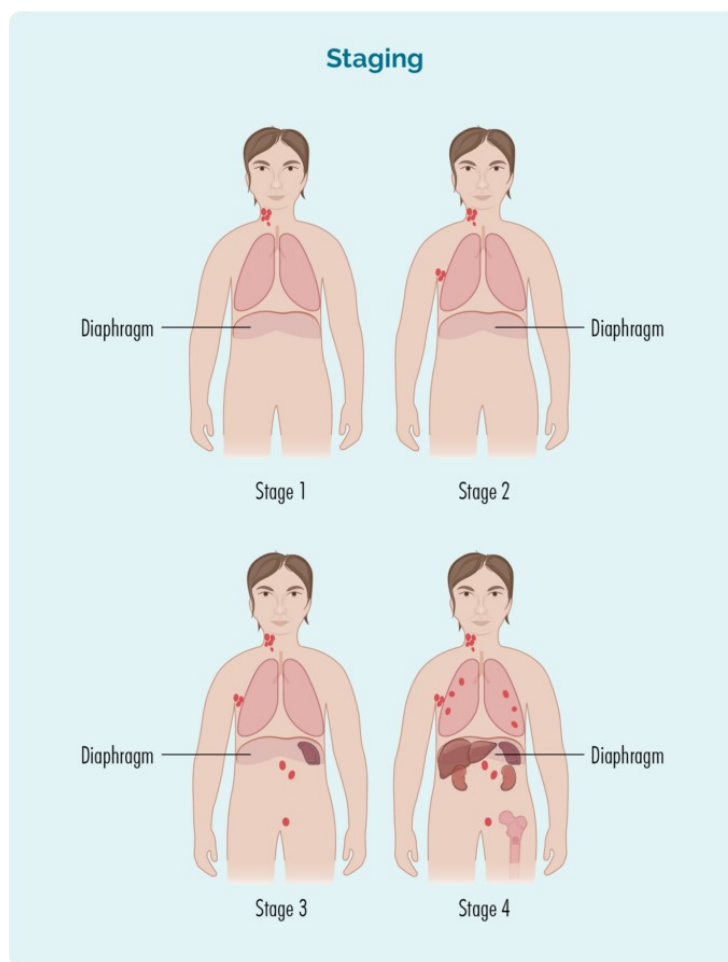
Diagnostika Hodgkinova lymfomu

K diagnostice Hodgkinova lymfomu se používá trepanobiopsie kostní dřene, scintigrafie jater a sleziny, počítačová tomografie (CT), rentgen (RTG) a ultrazvuk (SONO). Dále se k diagnostice používá exstirpace uzliny a následné histopatologické vyšetření. (83)

Stádia Hodgkinova lymfomu

Hodgkinův lymfom se dělí na 4 stádia. Jednotlivá stádia jsou rozdělena podle stupně postižení jednotlivých lymfatických oblastí. Stádium I – došlo k postižení jedné lymfatické oblasti/extralymfatických orgánů. Stádium II – postižení dvou a více lymfatických oblastí na jedné straně bránice. Stádium III – postižení dvou a více lymfatických uzlin na obou stranách bránice + extralymfatické orgány a slezina. Stádium IV – postižení extralymfatických orgánů nezávisle na postižení lymfatických uzlin. (83)

Na obrázku 15 jsou znázorněny jednotlivá stádia nemoci a jaké lymfatické oblasti jsou v konkrétních stádiích postiženy. (83)



Obrázek 155-rozdělení lymfomu na stádia podle postižení lymfatických oblastí, převzato z: (84)

Léčba Hodgkinova lymfomu

Hodgkinův lymfom se léčí chemoterapií (př. adriamycin, vinblastin, dakarbazin, cyklofosamid). V případě relabujícího lymfomu nebo pokud chemoterapie není dostatečně účinná, tak se přechází na imunoterapii (př. brentuximab vedotin, nivolumab, pembrolizumab) a radioterapii. (81,86,87)

Léčba BTKi se momentálně nachází ve fázi klinických studií (př. NCT02626884, NCT02940301, NCT02744612). Ve studii NCT02626884 (2. fáze) byl pro léčbu nodulárního lymfocytárního predominantního Hodgkinova lymfomu (NLPHL) podáván ibrutinib. Tato studie se skládala z 21denního cyklu, při kterém byla hodnocena míra odpovědi pacienta na léčbu ibrutinibem. Studie NCT02940301 (2. fáze) se zabývá léčbou R/R klasického Hodgkinova lymfomu. Studie je aktivní (active, not recruiting). Hlavním cílem je zjistit úplnou odpověď (complete response rate) pacientů na léčbu pomocí kombinace ibrutinibu a nivolumabu. Zároveň studie zahrnuje informace o toxicitě a bezpečnosti kombinace těchto léků a stanovení délky trvání odpovědi na léčbu. Studie NCT02744612 (2. fáze) se zabývá léčbou R/R Hodgkinova lymfomu kombinací léků ibrutinibu a brentuximabu vedotinu. U této

studie byl primární cíl zjistit odpověď účastníků studie na tento druh léčiv. Dále se zjišťovala bezpečnost léků a délka trvání odpovědi na léčbu. (88,89,90)

7.2 Nehodgkinské maligní lymfomy

Nehodgkinské maligní lymfomy vznikají z prekurzorů B lymfocytů, jejich zralých forem a dále z prekurzorů T lymfocytů a jejich zralých forem. Zahrnuje řadu podtypů, které se mezi sebou liší různou epidemiologií, etiologií, genetikou, imunofenotypem a jejich různou odezvou na terapii. Postihuje všechny věkové kategorie s mediánem okolo 67 let, muže dvakrát častěji než ženy. Jedná se o velkou podskupinu lymfomů, která se dále může dělit na rychle nebo pomalu rostoucí. Lymfomy pomalu rostoucí mají zdlouhavý nástup choroby s méně častými celkovými příznaky (z tohoto důvodu jsou často diagnostikovány až v pokročilém stádiu, kdy jsou pacienti vyléčeni jen výjimečně). (91,92)

Difúzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL)

DLBCL tvoří přibližně 40 % všech NHL. Vytváří se difúzní proliferací velkých nádorových B lymfoidních buněk, které nahrazují lymfatickou a extranodální tkáň. Buňky DLBCL jsou charakteristické tvorbou B buněčných markerů CD19, CD20, CD22 a CD79a. V 50–57 % případů lze na povrchu maligních buněk identifikovat cytoplazmatický imunoglobulin, nejčastěji IgM. (93)

DLBCL je často charakterizován rychle rostoucí lymfadenopatií v jakékoli lymfatické tkáni. Až ve 30 % případů dojde k postižení extranodálních orgánů → nejčastěji gastrointestinálního traktu, centrálního nervového systému, paranasálních dutin a méně častěji pak k napadení měkkých tkání, varlat a kostí. (93)

Projevuje se systémovými B příznaky – horečkou, nočním pocením, únavou, zvětšenými uzlinami a úbytkem hmotnosti. Dalším příznakem je zvětšení hodnot laktátdehydrogenázy až u 50 % pacientů, dalších 30 % má zhoršený status performance (kvalita života + celkový stav pacienta). Tyto příznaky dle Mezinárodního prognostického indexu tvoří dohromady (hlavně ve věku nad 60 let) špatnou prognózu. (93)

Klinické studie

Klinických studií na ibrutinib je momentálně 22, z toho je dokončeno 5 a 2 jsou přerušeny. V případě DLBCL je ibrutinib testován jako monoterapie (např. NCT01325701) i v kombinaci s dalšími léčivy. Např. v rámci studie NCT02142049 se jedná o kombinaci

s lenalidomidem a DA-EPOCH-R (chemoterapeutika: rituximab s cyklofosfamidem, doxorubicin, vinkristin a prednison nebo prednisolon). (94,95)

Studie NCT01325701 se zabývá účinností léčby R/R DLBCL a bezpečností ibrutinibu. (94,95)

I další BTKi jsou testovány v klinických studiích současně s dalšími chemoterapeutiky. Např. studie NCT05189197 je zaměřena na účinnost zanubrutinibu v kombinaci s R-HOP (chemoterapeutika: rituximab, cyklofosamid, prednison, vinkristin a doxorubicin) na DLBCL se zvýšenou expresí Bcl-2 a MYC. Studie NCT03736616 zahrnuje kombinaci akalabrutinibu s rituximabem a etoposidem. (90,96,97)

Lymfom z pláštěvých buněk (MCL)

MCL je lymfoproliferativní onemocnění vznikající z B lymfocytů. Je pro něj charakteristická translokace t(11,14). Incidence stoupá s věkem. Vyskytuje se častěji u mužů než u žen, a to v poměru 3:1. (84,91)

Často je zachycen až v pokročilém stádiu (cca u 70 % případů). U 75 % pacientů je na začátku onemocnění zachycena lymfadenopatie, u 25 % pacientů je extranodální onemocnění primárním příznakem. Mezi běžná místa postižení patří lymfatické uzliny, slezina, Waldereyův prstenec, krev, kostní dřeň a extranodální místa jako je gastrointestinální trakt, prsa, pleura a orbita. Přibližně jedna třetina pacientů má systémové B příznaky – horečku, úbytek hmotnosti a únavu. (84,91)

Klinické studie

Klinických studií na ibrutinib je momentálně 83, z toho jich je dokončeno 24 a v přerušených jich je 5. (98)

Klinická studie NCT01646021 se zabývala účinkem ibrutinibu na MCL. Cílem této studie bylo porovnat účinnost ibrutinibu vůči temsirolimu. Pacienti denně dostávali 560 mg ibrutinibu. Výsledky ukazují, že ibrutinib byl oproti temsirolimu účinnější. (99)

Klinických studií na pirtobrutinib je momentálně 9, z větší části se nachází ve fázi nábory pacientů. Na léčbu MCL akalabrutinibem je 34 studií. (100,101)

Ibrutinib byl původně schválen FDA i pro léčbu MCL. V roce 2023 ale na základě výsledků studie NCT01776840 FDA schválení stáhla. Výsledky ukázaly, že ibrutinib nemá dlouhodobý účinek na přežití pacientů, a navíc docházelo k výskytu vážných nežádoucích účinků (nežádoucí účinky 3–4. stupně se objevily u 81,5 % pacientů). (45)

Lymfom marginální zóny (MZL)

Lymfomy z marginální zóny tvoří přibližně 7–9 % ze všech NHL. Jedná se o pomalu rostoucí lymfom. Existují 3 formy MZL: slezinná, extranodální a forma vznikající z lymfatické tkáně asociované s mukózou (MALT). Slezinná forma je spojována s hepatitidou C. MALT forma může být způsobena aktivitou *Helicobacter pylori*. Nejčastější formou MZL je forma extranodální (až 70 % všech MZL). Průměrný věk výskytu onemocnění je 67 let, častěji se objevuje u mužů. (102,103)

Lymfom se léčí radioterapií a chemoterapeutiky. MZL lze léčit použitím BTKi nebo inhibitory PI3K. (102)

Klinické studie

Klinických studií na ibrutinib pro léčbu MZL je 26, z toho 7 je již dokončených. (104)

Studie NCT04116437 se zabývá léčbou zanubrutinibem u pacientů s MZL, u kterých selhala předchozí léčba ibrutinibem a akalabrutinibem. Cílem této studie je zjistit účinnost a snášenlivost zanubrutinibu. Studie NCT02532257 zkoumá účinnost ibrutinibu v kombinaci s rituximabem a lenalidomidem u pacientů s MZL a FL. Dále v této studii byla zjišťována bezpečnost a snášenlivost léků (ibrutinibu, rituximabu a lenalidomidu). (105,106)

Ibrutinib byl v roce 2017 schválen pro léčbu MZL, v roce 2023 ale FDA toto schválení stáhla. Ke stažení došlo na základě výsledků studie NCT01974440. Skupina léčená ibrutinibem měla menší procento přežití než skupina, kterým byla podávána chemoterapeutika (rituximab, prednison) bez kombinace s ibrutinibem. Z hlediska bezpečnosti a snášenlivosti léčby měla skupina bez ibrutinibu menší výskyt nežádoucích účinků. (107)

Klinických studií na akalabrutinib je momentálně 8, klinických studií na zanubrutinib je 13. (108,109)

Folikulární lymfom (FL)

Folikulární lymfom tvoří přibližně 20–25 % všech NHL. Často se u FL vyskytuje translokace t(14;18) a dochází zde k expresi Bcl-2 genu. (110)

Nádor je charakteristický exprimovanými znaky lymfocytů B jako jsou CD19, CD20, CD79a a BSAP/PAX5. Dále je pozitivní na CD10, Bcl-2 a Bcl-6. (110)

Lymfom je léčen chemoterapií. Radioterapie je využívána jako doplňující způsob léčby. U pokročilých stádií lymfomu je často praktikována paliativní léčba. Radioterapie může být využívána i u paliativní léčby. (111)

Klinické studie

Klinických studií na léčbu folikulárního lymfomu ibrutinibem je 39, z toho 19 je jich dokončených. (112)

Cílem klinické studie NCT03332017 bylo porovnat účinnost obinutuzumab vs zanubrutinibu s obinutuzumabem. Pacienti denně dostávali 160 mg zanubrutinibu. Odpověď pacientů na léčbu byla u samotného obinutuzumabu 46 % a u zanubrutinibu v kombinaci s obinutuzumabem byla odpověď 69 %. Na základě výsledků této studie schválila FDA zanubrutinib v kombinaci s obinutuzumabem pro léčbu pacientů s R/R FL, kteří již byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie. (113)

Klinických studií na zanubrutinib je momentálně 10, z větší části se nachází ve fázi náboru pacientů. Na léčbu FL akalabrutinibem je studií 10. (114,115)

7.3 Waldenströмова makroglobulinémie

Jedná se o lymfoproliferativní onemocnění, které je provázeno zvýšením hladiny monoklonálního imunoglobulinu IgM. WM je indolentní onemocnění. Jednou z nejčastějších mutací u WM je mutace MYD88, nachází se až u 90 % pacientů. Mezi příznaky WM patří viskózní krev, bolesti hlavy, poruchy zraku a sluchu, poruchy prokrvení tkání a poruchy krevního srážení. Léčba je zahájena při vyskytnutí prvních příznaků. (116,117)

Klinické studie

Na léčbu WM ibrutinibem je momentálně 33 klinických studií, z toho 11 je dokončených. (118)

Cílem studie NCT02165397 bylo zjistit účinnost ibrutinibu v kombinaci s rituximabem na WM. Dále se testovala bezpečnost léků. Odpověď na léčbu mělo 87 % pacientů. V závěru byly výsledky kombinace ibrutinibu a rituximabu vyhodnoceny jako účinné a bezpečné. Na základě výsledků této studie FDA schválila ibrutinib s rituximabem pro léčbu WM. (119)

Klinických studií na léčbu WM akalabrutinibem je momentálně 8 a na zanubrutinib také 8. (120,121)

7.4 Chronická lymfocytární leukémie

CLL je indolentní zhoubné onemocnění způsobené klonální proliferací a poruchou apoptózy B lymfocytů. Ty se pak hromadí v krvi, kostní dřeni, játrech a slezině. CLL je diagnostikována na základě zvýšených (alespoň $5 \cdot 10^9/l$) B lymfocytů v periferní krvi, které se vyznačují přítomností charakteristických imunofenotypů (nalezených pomocí analýzy kostní

dřeně průtokovou cytometrií). Jedná se o imunofenotypy CD19+, CD5+, CD10-, CD43+, CD23+, CD200+, CD38-, CD20 a kappa a lambda lehké řetězce. Pro přežití a proliferaci buněk CLL je nezbytná přítomnost BCR signalizace. Na tuto signalizaci je pak cílena léčba. (122,123)

U chronické lymfocytární leukémie jsou B buňky CD5+ přeměňovány klonální transformací na maligní buňky. K tvorbě monoklonální B lymfocytózy dochází kontinuální aktivací B lymfocytů mutacemi. Další akumulace genetických abnormalit a následná onkogenní transformace monoklonálních buněk vede ke vzniku CLL. Lymfocyty se nejprve hromadí v kostní dřeni a poté se rozšiřují do lymfatických uzlin a dalších lymfoidních tkání, případně vyvolávají splenomegalii, hepatomegalii a systémové symptomy. Pacienti, kteří mají del (17p), trizomii 12 chromozomu nebo TP53 mutaci vykazují větší riziko vůči Richterově transformaci. Richterova transformace je proces, kdy dochází k rozvoji agresivnějšího lymfomu z CLL, v 95 % se jedná o DLBCL, v 5 % případů se CLL vyvine v jiný ne Hodgkinův lymfom. (123,124)

Symptomy CLL

Mezi symptomy CLL patří únava, horečka, zvětšení mízních uzlin, bolest v levé části břicha, noční pocení a ztráta hmotnosti. (122)

Léčba CLL

U asymptomatických pacientů se nemoc nijak neléčí, pouze se pozoruje. Při středně pokročilém onemocnění se léčba zahajuje pouze v případě, pokud nemocný splnil alespoň jednu podmínku: má progresivní selhání kostní dřeně, masivní splenomegalii, masivní lymfadenopatii, přítomnost B symptomů. (122)

U pokročile nemocných pacientů je první volbou léčby rituximab. Pokud má pacient del (17p) nebo mutaci T53, pak se léčí BTKi (ibrutinib, akalabrutinib). U R/R CLL se podává kombinace venetoklaxu (inhibitor Bcl-2), ibrutinibu a cytostatik. (122)

Diagnostika CLL

CLL se vyšetřuje pomocí hematologického vyšetření, FISH (fluorescence in situ hybridization), průtokové cytometrie, biochemického vyšetření, RTG, CT a pozitronové emisní tomografie (PET-CT scan). (122,124)

Klinická studie

První BTKi pro léčbu CLL byl ibrutinib, který FDA schválila v roce 2014. FDA schválila i použití akalabrutinibu, zanubrutinibu a pirtobrutinibu. I když jsou některé BTKi pro léčbu CLL již FDA schváleny, stále probíhá řada klinických studií. Jedná se o studie, kde jsou

zkoušeny různé dávky léku nebo studují kombinace BTKi s jinými léky (př. rituximab, venetoklax). (43,125,126,127)

Klinických studií na ibrutinib je momentálně 170, z toho je dokončeno 51 a 14 jich bylo přerušeno. Studií na akalabrutinib je 71, na pirtobrutinib je 13. Např. v klinické studii NCT02268851 byl stanovován účinek ibrutinibu s umbralisibem na CLL. Ve studii bylo zahrnuto 21 pacientů s CLL. Pacienti denně dostávali 560 mg ibrutinibu a 400 mg, 600 mg nebo 800 mg umbralisibu. Cílem studie bylo najít maximální tolerovatelnou dávku, bezpečnost a zjistit toxicitu ibrutinibu s umbralisibem. Ve fázi 1. se nezjistila maximální dávka ani jaká dávka vyvolá toxicitu. Ve fázi 2. se zjistilo, že nejúčinnější dávka umbralisibu je 800 mg denně. Studie došla k závěru, že kombinace těchto dvou léků je dobře tolerována u pacientů s R/R CLL. Výsledky studie ukazují, že společně s ibrutinibem ničí umbralisib maligní buňky. Umbralisib je inhibitor PI3K. V případě, že se kvůli nežádoucím účinkům vysadí z kombinace jeden z léků, může se v léčbě pokračovat pouze druhým lékem. Ibrutinib může být podáván samotný (př. studie NCT01105247, kdy je ibrutinib použit jako monoterapie) nebo jak je ukázáno v této studii i v kombinaci s jinými léky. (43,125,126,127)

8 ZÁVĚR

Cílem práce bylo shrnout významné informace o BTKi. BTK je nedílnou součástí BCR signalizace a je nezbytná pro přežití maligních buněk. BTKi fungují jako jeden ze způsobů léčby krevních malignit, při jejichž léčbě se využívá inhibice BTK a tím i blokace BCR signalizace. (16)

BTKi se užívají perorálně. To je značně velká výhoda oproti intravenózním přípravkům, které se používají během chemoterapie. I když jsou některé BTKi schváleny a v léčbě se již používají, provádějí se stále nové klinické studie. Prvním objeveným BTKi byl ibrutinib, který byl pro léčbu schválen v roce 2010. Z důvodu nežádoucích účinků se vyvinuly nové BTKi, které mají větší selektivitu, což se projeví i na nežádoucích účincích. (45,47,35)

V případě, že na kovalentní BTKi vznikla rezistence, používají se BTKi nekovalentní. Ty mají jiné místo vazby a fungují tedy i když se na kovalentní BTKi vyvine rezistence. Jedním z nich je pirtobrutinib, který byl FDA schválen v roce 2023 pro R/R CLL. (62)

BTKi se kromě léčby krevních malignit mohou používat i pro léčbu jiných onemocněních. V případě fenebrutinibu se dělají klinické studie pro užití fenebrutinibu při léčbě RS. (68)

9 SEZNAM ZKRATEK

- BCR** B buněčný receptor
- B reg** Regulační B lymfocyty
- BLK** B lymfoidní tyrozinkináza
- BTK** Brutonova tyrozinkináza
- BTKi** inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy
- C481** cystein v pozici 481
- CD** cytokinové receptory
- CLL** chronická lymfocytární leukémie
- CYP** cytochromem P450
- DAG** diacylglycerol
- DLBCL** difúzní velkobuněčný B lymfom
- FcγRIIB** Fc fragment Ig receptoru IIb
- FISH** fluorescenční hybridizace in situ
- FL** folikulární lymfom
- IgA** imunoglobulin třídy A
- IgD** imunoglobulin třídy D
- IgE** imunoglobulin třídy E
- IgM** imunoglobulin třídy M
- IL-4** interleukin-4
- IL-10** interleukin-10
- IL-35** interleukin-35
- IP3** inositol-1,4,5-trisfosfát
- ITAM** aktivační motivy
- ITIM** inhibiční motivy
- λ Lambda
- LYN** tyrozinová proteinkináza
- MALT** lymfatické tkáně asociované s mukózou
- MAPK** Proteinkinázu aktivovaná mitogenem
- MCL** lymfom pláštěvých buněk
- mIg** membránového imunoglobulinu
- MZL** lymfom marginální zóny
- NF-κB** nukleární faktor kappa B

NHL Nehodgkinské maligní lymfomy
NLPHL Hodgkinova lymfomu s převahou lymfocytů
PAMP signály generované vnějšími patogeny
PCNSL primárního lymfomu centrální nervové soustavy
PD-L1 ligand programované smrti
PET-CT scan počítačové tomografie
PH plekstrinová homologní doména
PI3K fosfatidylinositol-3-kinázy
PIP3 fosfatidylinositol 3,4,5-trifosfátu
PLC γ 2 fosfolipázy C- γ 2
RTG rentgen
SHIP₁ inositol polyfosfát 5' fosfatázu-1
SLL lymfom malých lymfocytů
SONO ultrazvuk
SRC nereceptorové tyrozinkinázy
SYK proteinová tyrozinkináza sleziny
TCF- β faktor T buněk vázající β katenin
TH TEC homologní doména bohatá na prolin
TIR toll/interleukin receptor
TLR Toll-like receptory
TNF- α tumoru nekrotizujícího faktoru α
Tyr tyrozin
WM Waldenströmovu makroglobulinémii

10 ZDROJE LITERATURY

(1) Burger JA. Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors: Present and Future. *Cancer J*. 2019;25(6):386-393. doi:10.1097/PPO.0000000000000412

(2) Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies [published correction appears in *Mol Cancer*. 2019 Apr 3;18(1):79]. *Mol Cancer*. 2018;17(1):57. Published 2018 Feb 19. doi:10.1186/s12943-018-0779-z

(3) Weber ANR, Bittner Z, Liu X, Dang TM, Radsak MP, Brunner C. Bruton's Tyrosine Kinase: An Emerging Key Player in Innate Immunity. *Front Immunol*. 2017;8:1454. Published 2017 Nov 8. doi:10.3389/fimmu.2017.01454

(4) Den boje proti rakovině a statistiky ÚZIS ČR. Online. ÚZIS.cz. 2021. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=8466>. [cit. 2024-05-14].

(5) Kolařík L; Horáková D ,Matoušková I. Descriptive epidemiology of selected haemato-oncological diseases in the Czech Republic. Online. *Prolékaře.cz*. 2024. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/transfuze-hematologie-dnes/2024-1-10/deskriptivni-epidemiologie-vybranych-hematoonkologickych-onemocneni-v-ceske-republice-136816>. [cit. 2024-05-14].

(6) Murphy K (2012). *Janeway's Immunology (8th ed.)*. New York: Garland Science. ISBN 9780815342434, 960 stran.

(7) Pelanda R, Torres RM. Central B-cell tolerance: where selection begins. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(4):a007146. Published 2012 Apr 1. doi:10.1101/cshperspect.a007146, 336 stran

(8) Hořejší V, Bartůňková J, et al. *Základy imunologie*. 4. vydání. Praha : Triton, 2009. 0 s. s. 61. ISBN 978-80-7387-280-9. 336 stran

(9) Early B cell development. [Internet]. In commons.wikimedia.org 2020. dostupné z: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/98/Early_B_cell_development.PNG [cit. 2023-12-23].

(10) Newman R. B Cells. [Internet]. British Society for immunology. 2021. Dostupné z: <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/cells/b-cells>. [cit. 2023-11-29].

(11) Crotty S. A brief history of T cell help to B cells. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(3):185-189. doi:10.1038/nri3803

(12) Signalizace B buňky. In Wikipedia.org 2021. dostupné z: <https://cs.wikipedia.org/wiki/B->

bun%C4%9B%C4%8Dn%C3%BD_receptor#/media/Soubor:T-cell_dependent_b-cell_act.svg
[cit. 2024-03-14].

(13) Althwaiqeb SA, Bordoni B. Histology, B Cell Lymphocyte. [Updated 2023 May 29]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560905/>

(14) Nutt, S., Hodgkin, P., Tarlinton, D. et al. The generation of antibody-secreting plasma cells. *Nat Rev Immunol* 15, 160–171 (2015). <https://doi.org/10.1038/nri3795>

(15) Rosser EC, Mauri C. Regulatory B Cells: Origin, Phenotype, and Function. Online. *Elsevier*. 2015, roč. 42, č. 4, s. 607-612. Dostupné z: [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(15\)00134-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS107476131500134X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(15)00134-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS107476131500134X%3Fshowall%3Dtrue). [cit. 2024-05-13].

(16) Liu W, Tolar P, Song W, Kim TJ. Editorial: BCR Signaling and B Cell Activation. *Front Immunol*. 2020;11:45. Published 2020 Jan 28. doi:10.3389/fimmu.2020.00045

(17) Guan H, Wan Y, Lan J, et al. PD-L1 is a critical mediator of regulatory B cells and T cells in invasive breast cancer. *Sci Rep*. 2016;6:35651. Published 2016 Oct 20. doi:10.1038/srep35651

(18) Jansen, Kirstin; Cevhertas, Lacin; Ma, Siyuan; Satitsuksanoa, Pattaporn; Akdis, Mübeccel; van de Veen, Willem (September 2021). O'Hehir, Robyn (ed.). "Regulatory B cells, A to Z". *Allergy*. 76 (9): 2699–2715. doi:10.1111/all.14763. ISSN 0105-4538. PMID 33544905. S2CID 232244687.

(19) Yanaba K, Bouaziz JD, Matsushita T, Magro CM, St Claire EW, Tedder TF (June 2008). "B-lymphocyt contribution to human autoimmune disease". *Immunological Reviews*. **223** (1): 284-299. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00646.x. PMID 18613743. S2CID 11593298

(20) Shaffer AL 3rd, Young RM, Staudt LM. Pathogenesis of human B cell lymphomas. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:565-610. doi:10.1146/annurev-immunol-020711-075027

(21) Castillo JJ. Plasma Cell Disorders, Primary Care: Clinics in Office Practice, Volume 43, Issue 4, 2016, Pages 677-691, ISSN 0095-4543, ISBN 9780323477499, <https://doi.org/10.1016/j.pop.2016.07.002>.

(22) *Oxford dictionary of biochemistry and molecular biology; revised edition*. Příprava vydání R. Cammack et al. New York: Oxford university press, 2006. ISBN 0-19-852917-1.

(23) Mráz M. , Doubek M. ,Mayer J. Inhibice signalizace B buněčným receptorem: první cílená léčba u chronické lymfocytární leukemie a dalších B buněčných lymfomů. [Internet]. In: Klinická onkologie. 3. Klin Onkol 2013; 26(3): 179-185., 2013, s. 179-185. ISBN 0862-495X. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/387/4241.pdf>. [cit. 2024-04-24].

(24) Stephens DM, Byrd JC. Resistance to Bruton tyrosine kinase inhibitors: the Achilles heel of their success story in lymphoid malignancies. *Blood*. 2021;138(13):1099-1109. doi:10.1182/blood.2020006783

(25) Idelalisib. Online. 2024. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/slovnicek/idelalisib-ucinna-latka/>. [cit. 2024-03-15].

(26) Treanor B. B-cell receptor: from resting state to activate. *Immunology*. 2012;136(1):21-27. doi:10.1111/j.1365-2567.2012.03564.x

(27) Murphy, K., Travers, P., Walport, M (2008). *Janeway's Immunobiology*. 7. vyd. New York: Garland Science.

(28) Marcotte DJ, Liu YT, Arduini RM, et al. Structures of human Bruton's tyrosine kinase in active and inactive conformations suggest a mechanism of activation for TEC family kinases. *Protein Sci*. 2010;19(3):429-439. doi:10.1002/pro.321

(29) Middendorp S, Dingjan GM, et al. Function of Bruton's Tyrosine Kinase during B Cell Development Is Partially Independent of Its Catalytic Activity 1. *J Immunol* 1 December 2003; 171 (11): 5988–5996. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.11.5988>

(30) Lewis KL, Cheah CY. Non-Covalent BTK Inhibitors-The New BTKids on the Block for B-Cell Malignancies. *J Pers Med*. 2021;11(8):764. Published 2021 Aug 3. doi:10.3390/jpm11080764

(31) Líkařová T, Špaček M. Online. In: Onkologie. 3. Solen, 2023, s. 192-196. Dostupné z: https://www.solen.cz/artkey/xon-202303-0011_inhibitory_brutonovy_tyrosinkinazy_a_jejich_soucasne_postaveni_v_lecbe_chronicke_lymfocytarni_leukemie.php. [cit. 2023-12-05].

(32) Hamzehloie T, Mojarrad M, et al. The role of tumor protein 53 mutations in common human cancers and targeting the murine double minute 2-p53 interaction for cancer therapy. *Iran J Med Sci*. 2012;37(1):3-8.

(33) "Imbruvica-ibrutinib capsule Imbruvica-ibrutinib tablet, film coated". *DailyMed*. 8 April 2020. Retrieved 21 April 2020. [cit. 2023-12-05].

(34) Awan FT, Addison D, Alfraih F, et al. International consensus statement on the management of cardiovascular risk of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in CLL. *Blood Adv.* 2022;6(18):5516-5525. doi:10.1182/bloodadvances.2022007938

(35) Allard Kaptein, et al. Potency and Selectivity of BTK Inhibitors in Clinical Development for B-Cell Malignancies ,*Blood*, Volume 132, Supplement 1, 2018, Page 1871, ISSN 0006-4971, <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-109973>.

(36) Megan Hollasch. Pirtobrutinib to be Compared with Ibrutinib in CLL/SLL Ongoing BRUIN CLL-314 Trial. [Internet]. 2023. Dostupné z: <https://www.onclive.com/view/pirtobrutinib-to-be-compared-with-ibrutinib-in-cll-sll-ongoing-bruin-cll-314-trial>. [cit. 2024-03-14].

(37) Montoya S, Thompson MC. Non-Covalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2023;15(14):3648. Published 2023 Jul 17. doi:10.3390/cancers15143648

(38) Qi J, Endres S, Yosifov DY, et al. Acquired BTK mutations associated with resistance to noncovalent BTK inhibitors. *Blood Adv.* 2023;7(19):5698-5702. doi:10.1182/bloodadvances.2022008955

(39) Wang E, Mi X, Thompson MC, et al. Mechanisms of Resistance to Noncovalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors. *N Engl J Med.* 2022;386(8):735-743. doi:10.1056/NEJMoa2114110

(40) Ponader S, Chen SS, Buggy JJ, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. *Blood*. 2012;119(5):1182-1189. doi:10.1182/blood-2011-10-386417

(41) Martin F. M. de Rooij, et al; The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor– and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012; 119 (11): 2590–2594. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-390989>

(42) Parmar S, Patel K, Pinilla-Ibarz J. Ibrutinib (imbruvica): a novel targeted therapy for chronic lymphocytic leukemia. *P T.* 2014;39(7):483-519.

(43) Ibrutinib. [Internet]. U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. 2013. Dostupné z: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=205552>. [cit. 2023-12-21].

(44) Imbruvica. [Internet]. 2014. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>. [cit. 2024-03-15].

(45) Imbruvica FDA Approval History. [Internet]. Drugs.com. 2013. Dostupné z: <https://www.drugs.com/history/imbruvica.html>. [cit. 2024-04-28].

(46) Update on Imbruvica (ibrutinib) U.S. Accelerated Approvals for Mantle Cell Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma Indications. [Internet]. Drugs.com. 2023. Dostupné z: https://www.drugs.com/clinical_trials/update-imbruvica-ibrutinib-u-s-accelerated-approvals-mantle-cell-lymphoma-marginal-zone-lymphoma-20751.html. [cit. 2024-04-28].

(47) Inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTK). [Internet]. Lymphoma Australia. 2023. Dostupné z: <https://www.lymphoma.org.au/cs/targeted-therapy/brutons-tyrosine-kinase-inhibitors/>. [cit. 2023-12-05].

(48) Paydas S. Management of adverse effects/toxicity of ibrutinib. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Volume 136, 2019, Pages 56-63, ISSN 1040-8428, <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.02.001>.

(49) Ibrutinib (Oral Route). [Internet]. 2024. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/ibrutinib-oral-route/side-effects/drg-20084873?p=1>. [cit. 2024-03-15].

(50) Acalabrutinib. Online. Drugbank [Internet]. 2023. Dostupné z: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11703> [cit. 2023-12-05].

(51) Herman SEM, Montraveta A, Niemann CU, et al. The Bruton Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Acalabrutinib Demonstrates Potent On-Target Effects and Efficacy in Two Mouse Models of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2017;23(11):2831-2841. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0463

(52) Acalabrutinib. [Internet]. U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. 2017. Dostupné z: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=210259>. [cit. 2023-12-21].

(53) Calquence FDA Approval History. [Internet]. Drugs.com. 2017. Dostupné z: <https://www.drugs.com/history/calquence.html>. [cit. 2024-04-28].

(54) Calquence. [Internet]. 2020. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/calquence>. [cit. 2024-03-15].

(55) BRUKINSA. [Internet]. 2023. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/brukinsa>. [cit. 2023-12-12].

(56) Tarantelli C, Zhang L, Curti E, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor zanubrutinib (BGB-3111) demonstrated synergies with other anti-lymphoma targeted agents. *Haematologica*. 2019;104(7):e307-e309. doi:10.3324/haematol.2018.214759

(57) National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 135565884, Zanubrutinib. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Zanubrutinib>. Accessed Dec. 19, 2023.

(58) FDA approves therapy to treat patients with relapsed and refractory mantle cell lymphoma supported by clinical trial results showing high response rate of tumor shrinkage. [Internet]. 2019. Dostupné z: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-therapy-treat-patients-relapsed-and-refractory-mantle-cell-lymphoma-supported-clinical>. [cit. 2023-12-12].

(59) Zanubrutinib. [Internet]. U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. 2019. Dostupné z: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. [cit. 2023-12-21].

(60) Brukinsa FDA Approval History. [Internet]. Drugs.com. 2019. Dostupné z: <https://www.drugs.com/history/brukinsa.html>. [cit. 2024-04-28].

(61) BRUKINSA. [Internet]. 2021. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/brukinsa>. [cit. 2024-03-15].

(62) Munakata W, Ando K, Yokoyama M, et al. Long-term safety profile of tirabrutinib: final results of a Japanese Phase I study in patients with relapsed or refractory B-cell malignancies. *Int J Hematol*. 2023;117(4):553-562. doi:10.1007/s12185-022-03514-6

(63) Liclican A, et al. Biochemical characterization of tirabrutinib and other irreversible inhibitors of Bruton's tyrosine kinase reveals differences in on - and off - target inhibition, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, Volume 1864, Issue 4, 2020, 129531, ISSN 0304-4165, <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2020.129531>.

(64) Tirabrutinib. Online. 2023. Dostupné z: <https://www.medchemexpress.com/ONO-4059.html>. [cit. 2024-03-15].

(65) Mato AR, et al; Účinnost pirtobrutinibu u předlčených kovalentních inhibitorů BTK s relapsem / refrakterní CLL/SLL: další pacienti a prodloužené sledování z fáze 1/2 studie BRUIN. *Blood* 2022; 140 (Dodatek 1): 2316–2320. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-159497>

(66) Pirtobrutinib. Online. 2023. Dostupné z: <https://www.medchemexpress.com/btk-inhibitor-16.html>. [cit. 2024-05-13].

(67) Jaypirca FDA Approval History. [Internet]. Drugs.com. 2023. Dostupné z: <https://www.drugs.com/history/jaypirca.html>. [cit. 2024-04-28].

(68) JAYPIRCA. [Internet]. Drugs.com. 2023. Dostupné z: <https://www.drugs.com/dosage/jaypirca.html#>. [cit. 2023-12-12].

(69) Lilly Announces Details of Pirtobrutinib Presentations in B-Cell Malignancies at 2023 ASH Annual Meeting. [Internet]. Investor.lilly.com. 2023. Dostupné z: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-announces-details-pirtobrutinib-presentations-b-cell>. [cit. 2024-05-12].

(70) New England Journal of Medicine Publishes BRUIN Phase 1/2 Trial Data for Pirtobrutinib in BTK Inhibitor Pre-Treated Adult Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. [Internet]. Lilly Investors. 2023. Dostupné z: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/new-england-journal-medicine-publishes-bruin-phase-12-trial-data>. [cit. 2023-12-12].

(71) Fenebrutinib. [Internet]. Multiplesclerosis trust. 2023. Dostupné z: <https://mstrust.org.uk/a-z/fenebrutinib>. [cit. 2023-12-12].

(72) Fenebrutinib [Internet]. 2021 [cit. 2024-04-18]. Dostupné z: https://www.medchemexpress.com/GDC-0853.html?src=google-product&gad_source=1&gclid=Cj0KCQjwiYOxBhC5ARIsAIVdH52VoXkC2n4eBjSqsF-4H0CHLP6U9-Y_WweSRN_0i7KEAJWCQ1_LHfcaAiq1EALw_wcB

4H0CHLP6U9-Y_WweSRN_0i7KEAJWCQ1_LHfcaAiq1EALw_wcB

(73) Genentech's BTK Inhibitor Fenebrutinib Significantly Reduced Brain Lesions in People With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. [Internet]. GENETECH. 2023. Dostupné z: <https://www.gene.com/media/press-releases/14992/2023-05-16/genentechs-btk-inhibitor-fenebrutinib-si>. [cit. 2023-12-21].

(74) Aslan B, Hubner SE, Fox JA, et al. Vecabrutinib inhibits B-cell receptor signal transduction in chronic lymphocytic leukemia cell types with wild-type or mutant Bruton tyrosine kinase. *Haematologica*. 2022;107(1):292-297. Published 2022 Jan 1. doi:10.3324/haematol.2021.279158

(75) Billy Michael Chelliah Jebaraj, et al; Evaluation of vecabrutinib as a model for noncovalent BTK/ITK inhibition for treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2022; 139 (6): 859–875. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2021011516>

(76) Allan JN, et al. Phase Ib dose-escalation study of the selective, non-covalent, reversible Bruton's tyrosine kinase inhibitor vecabrutinib in B-cell malignancies. *Haematologica* 2021;107(4):984-987; <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.280061>.

(77) Nemtabrutinib Generates Responses, Displays Manageable Safety in CLL/SLL. [Internet]. OnceLive.com. 2022. Dostupné z: <https://www.onclive.com/view/nemtabrutinib-generates-responses-displays-manageable-safety-in-ctl-sll>. [cit. 2023-12-12].

(78) Ryan Ch. Nemtabrutinib. [Internet]. Selleckchem.com. 2023. Dostupné z: <https://www.selleckchem.com/products/arq531.html>. [cit. 2023-12-12].

(79) Nemtabrutinib by Merck for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Likelihood of Approval. [Internet]. Pharmaceutical Technology. 2023. Dostupné z: <https://www.pharmaceutical-technology.com/data-insights/nemtabrutinib-merck-chronic-lymphocytic-leukemia-ctl-likelihood-of-approval/?cf-view>. [cit. 2023-12-21].

(80) Jennifer A. et al; Efficacy and Safety of Nemtabrutinib, a Wild-Type and C481S-Mutated Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor for B-Cell Malignancies: Updated Analysis of the Open-Label Phase 1/2 Dose-Expansion Bellwave-001 Study. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 7004–7006. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-163596>

(81) Herndon JR. What Is Malignant Lymphoma? [Internet]. Verywellhealth. 2023. Dostupné z: <https://www.verywellhealth.com/malignant-lymphoma-5217205>. [cit. 2023-12-13].

(82) Dítě P, et al. Vnitřní lékařství. 2. vydání. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-496-6.

(83) Češka R, et al. Interna. 2. vydání. Praha : Triton, 2015. 909 s. ISBN 978-80-7387-895-5.

(84) Lymfom z pláštěvých buněk (MCL). [Internet]. Lymphoma.org.au. 2023. Dostupné z: <https://www.lymphoma.org.au/cs/types-of-lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/aggressive-fast-growing-b-cell-nhl/mantle-cell-lymphoma-mcl/>. [cit. 2023-12-13].

(85) Hodgkin's lymphoma (Hodgkin's disease). [Internet]. MayoClinic.org. 2022. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hodgkins-lymphoma/symptoms-causes/syc-20352646>. [cit. 2023-12-13].

(86) Hodgkinův lymfom u dospělých. [Internet]. Linkos.cz. 2006. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/lymfomy-c81-85/hodgkinske-lymfomy-u-dospelych/#chemo>. [cit. 2024-04-28].

(87) Michalka J, Janíková A, Král Z. Imunoterapie v léčbě klasického Hodgkinova lymfomu. In: Onkologie. 5. Solen, 2020, s. 221-225. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/xon/2020/05/05.pdf>. [cit. 2024-04-28].

(88) Chen RW ,et al. Phase II Study of Brentuximab Vedotin Plus Ibrutinib for Patients with Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2017; 130 (Supplement 1): 738. doi: https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.738.738

(89) Hanel W, Shindiapina P, Bond DA, et al. A Phase 2 Trial of Ibrutinib and Nivolumab in Patients with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin's Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(5):1437. Published 2023 Feb 24. doi:10.3390/cancers15051437

(90) Eichenauer, D.A., et al. Phase II study of fixed-duration single-agent ibrutinib in relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A report from the German Hodgkin Study Group. (2022), *Hematological Oncology*, 40: 801-804. <https://doi.org/10.1002/hon.2986>

(91) Sapkota S, Shaikh H. Non-Hodgkin Lymphoma. [Updated 2023 Feb 24]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/> [cit. 2023-12-13].

(92) Nehodgkinský lymfom. [Internet]. Linkos.cz. 2023. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/slovnicek/nehodgkinsky-lymfom/>. [cit. 2023-12-13].

(93) Vášová I, et al. Difuzní velkobuněčný B lymfom, charakteristika a léčba, data z registru Kooperativní lymfomové skupiny. [Internet]. Linkos.cz. 2004. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/difuzni-velkobunecny-b-lymfom-charakteristika-a-lecba-data-z-registru-kooperativ/>. [cit. 2023-12-13].

(94) Wilson WH, Phillips T, Popplewell L, et al. Phase 1b/2 study of ibrutinib and lenalidomide with dose-adjusted EPOCH-R in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(9):2094-2106. doi:10.1080/10428194.2021.1907371

(95) Wilson WH, Phillips T, Popplewell L, et al. Phase 1b/2 study of ibrutinib and lenalidomide with dose-adjusted EPOCH-R in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(9):2094-2106. doi:10.1080/10428194.2021.1907371

(96) Geng H, Jia S, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of zanubrutinib plus R-CHOP in treatment of non-GCB DLBCL with extranodal involvement. *Front Immunol*. 2023;14:1219167. Published 2023 Aug 21. doi:10.3389/fimmu.2023.1219167

(97) Woyach JA, Stephens DM, Flinn IW, et al. First-in-Human Study of the Reversible BTK Inhibitor Nemtabrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic

Leukemia and B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Discov.* 2024;14(1):66-75. doi:10.1158/2159-8290.CD-23-0670

(98) Ibrutinib. Online. Clinicaltrials.gov. 2014. Dostupné z: [https://clinicaltrials.gov/search?cond=Mantle%20Cell%20Lymphoma%20%5C\(MCL%5C\)&term=ibrutinib](https://clinicaltrials.gov/search?cond=Mantle%20Cell%20Lymphoma%20%5C(MCL%5C)&term=ibrutinib). [cit. 2024-05-12].

(99) Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study [published correction appears in *Lancet.* 2016 Feb 20;387(10020):750]. *Lancet.* 2016;387(10020):770-778. doi:10.1016/S0140-6736(15)00667-4

(100) Acalabrutinib. Online. Clinicaltrials.gov. 2015? Dostupné z: [https://clinicaltrials.gov/search?cond=Mantle%20Cell%20Lymphoma%20%5C\(MCL%5C\)&term=acalabrutinib](https://clinicaltrials.gov/search?cond=Mantle%20Cell%20Lymphoma%20%5C(MCL%5C)&term=acalabrutinib). [cit. 2024-05-12].

(101) Pirtobrutinib. Online. Clinicaltrials.gov. 2020? Dostupné z: [https://clinicaltrials.gov/search?cond=Mantle%20Cell%20Lymphoma%20%5C\(MCL%5C\)&term=pirtobrutinib](https://clinicaltrials.gov/search?cond=Mantle%20Cell%20Lymphoma%20%5C(MCL%5C)&term=pirtobrutinib). [cit. 2024-05-12].

(102) Marginal Zone Lymphoma (MZL). [Internet]. *lls.org.* 2018. Dostupné z: <https://www.lls.org/research/marginal-zone-lymphoma-mzl>. [cit. 2024-04-29].

(103) Marginal Zone Lymphoma (MZL). [Internet]. <https://my.clevelandclinic.org>. 2023. Dostupné z: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/24915-marginal-zone-lymphoma>. [cit. 2024-04-29].

(104) Marginal Zone Lymphoma (MZL). [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2014? Dostupné z: [https://clinicaltrials.gov/search?cond=Marginal%20Zone%20Lymphoma%5C\(MZL%5C\)&term=bt%20inhibitors](https://clinicaltrials.gov/search?cond=Marginal%20Zone%20Lymphoma%5C(MZL%5C)&term=bt%20inhibitors). [cit. 2024-05-07].

(105) Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma Intolerant of Prior Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Treatment. [Internet]. [https://clinicaltrials.gov/study/NCT04116437?cond=Marginal%20Zone%20Lymphoma%5C\(MZL%5C\)&term=bt%20inhibitors&rank=10](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04116437?cond=Marginal%20Zone%20Lymphoma%5C(MZL%5C)&term=bt%20inhibitors&rank=10). [cit. 2024-04-29].

(106) Gordon MJ, Feng L, Strati P, et al. Safety and efficacy of ibrutinib in combination with rituximab and lenalidomide in previously untreated follicular and marginal zone lymphoma: An open label, phase 2 study. *Cancer.* 2024;130(6):876-885. doi:10.1002/cncr.35114

(107) Nastoupil LJ, Hess G, Pavlovsky MA, et al; Phase 3 SELENE study: ibrutinib plus BR/R-CHOP in previously treated patients with follicular or marginal zone lymphoma. *Blood Adv* 2023; 7 (22): 7141–7150. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010298>

(108) Acalabrutinib. Online. Clinicaltrials.gov. 2017? Dostupné z: [https://clinicaltrials.gov/search?cond=Marginal%20Zone%20Lymphoma%5C\(MZL%5C\)&term=acalabrutinib](https://clinicaltrials.gov/search?cond=Marginal%20Zone%20Lymphoma%5C(MZL%5C)&term=acalabrutinib). [cit. 2024-05-12].

(109) Zanubrutinib. Online. Clinicaltrials.gov. 2018? Dostupné z: [https://clinicaltrials.gov/search?cond=Marginal%20Zone%20Lymphoma%5C\(MZL%5C\)&term=zanubrutinib](https://clinicaltrials.gov/search?cond=Marginal%20Zone%20Lymphoma%5C(MZL%5C)&term=zanubrutinib). [cit. 2024-05-12].

(110) Campr V. Patologie folikulárního lymfomu. [Internet]. Linkos.cz. 2007. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/patologie-folikularniho-lymfomu/>. [cit. 2024-04-2810].

(111) Čoupek P, Komínek L, Šlampa P. Folikulární lymfom a radioterapie. [Internet]. Linkos.cz. 2007. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/folikularni-lymfom-a-radioterapie/>. [cit. 2024-04-28].

(112) Folikular lymphoma. [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2013? Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Follicular%20Lymphoma&term=ibrutinib>. [cit. 2024-05-07].

(113) FDA grants accelerated approval to zanubrutinib for relapsed or refractory follicular lymphoma. Online. FDA. 2024. Dostupné z: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-zanubrutinib-relapsed-or-refractory-follicular-lymphoma>. [cit. 2024-05-12].

(114) Acalabrutinib. Online. Clinicaltrials.gov. 2018? Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Follicular%20Lymphoma&term=acalabrutinib>. [cit. 2024-05-12].

(115) Zanubrutinib. Online. Clinicaltrials.gov. 2018? Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Follicular%20Lymphoma&term=zanubrutinib>. [cit. 2024-05-12].

(116) Onemocnění Waldenströмова makroglobulinémie. [Internet]. 2024. Dostupné z: <https://www.waldenstrom.cz/index.php?pg=home--o-nemoci>. [cit. 2024-04-29].

(117) Adam Z, Zeman D, Pour L, et al. Waldenströмова makroglobulinemie, klinické příznaky, přehled léčebných možností a vlastní zkušenosti s léčbou ibrutinibem In: Onkologie. 17. Solen, 2022, s. 83-102. [cit. 2024-04-29].

(118) Waldenstromova macroglobulinemia and ibrutinib. Clinicaltrials.gov. 2012? stran 4 [cit. 2024-05-07].

(119) Trotman J, Buske C, Tedeschi A, et al. Single-Agent Ibrutinib for Rituximab-Refractory Waldenström Macroglobulinemia: Final Analysis of the Substudy of the Phase III

Innovate™ Trial. *Clin Cancer Res.* 2021;27(21):5793-5800. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-1497

(120) Acalabrutinib and waldenstrom macroglobulinemia. Online. Clinicaltrials.gov. 2017? stran 1 . [cit. 2024-05-12].

(121) Zanubrutinib and waldenstrom macroglobulinemia. Clinicaltrials.gov. 2017? stran 2 [cit. 2024-05-12].

(122) Ashkan Emadi, Robert C. Byrd , Jennie York Law. Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). [Internet]. Msdmanuals.com. 2023. Dostupné z: <https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/leukemias/chronic-lymphocytic-leukemia-ctl>. [cit. 2023-12-14].

(123) Burger JA, Chiorazzi N. B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Trends Immunol.* 2013;34(12):592-601. doi:10.1016/j.it.2013.07.002

(124) Chronic Lymphocytic Leukemia: Diagnosis and Treatment. [Internet]. MayoClinic.org. 2018. Dostupné z: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(18\)30154-X/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(18)30154-X/fulltext). [cit. 2023-12-14].

(125) Davids MS, Kim HT, Nicotra A, et al. Umbralisib in combination with ibrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia or mantle cell lymphoma: a multicentre phase 1-1b study. *Lancet Haematol.* 2019;6(1):e38-e47. doi:10.1016/S2352-3026(18)30196-0

(126) Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* 2019; 94: 1266–1287. <https://doi.org/10.1002/ajh.25595>

(127) Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®)—Patient Version. [Internet]. Cancer.gov. 2022. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/ctl-treatment-pdq>. [cit. 2023-12-14].