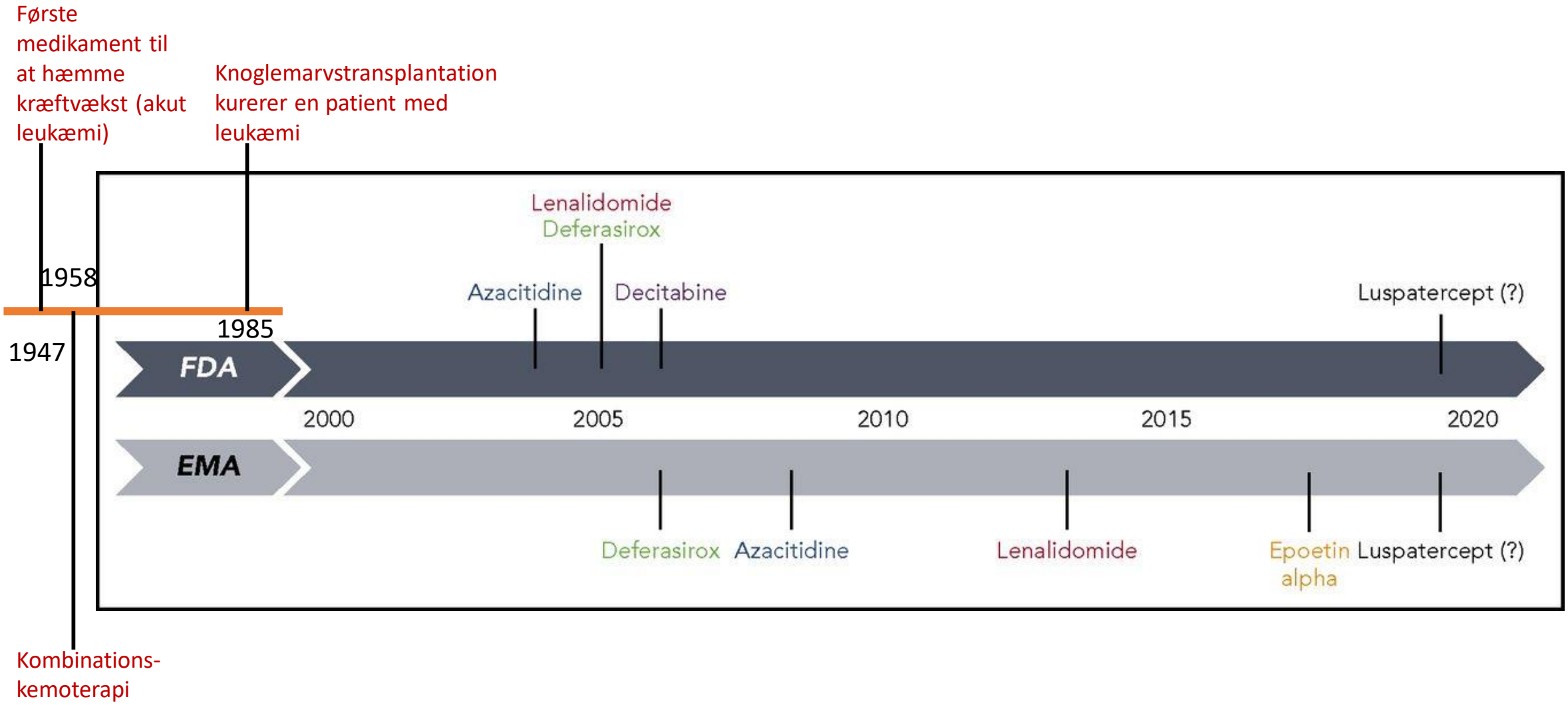
Myelodysplastisk syndrom

Forskning og fremtidig behandling

MDS Foundation & LyLe
København, d. 11. maj 2019

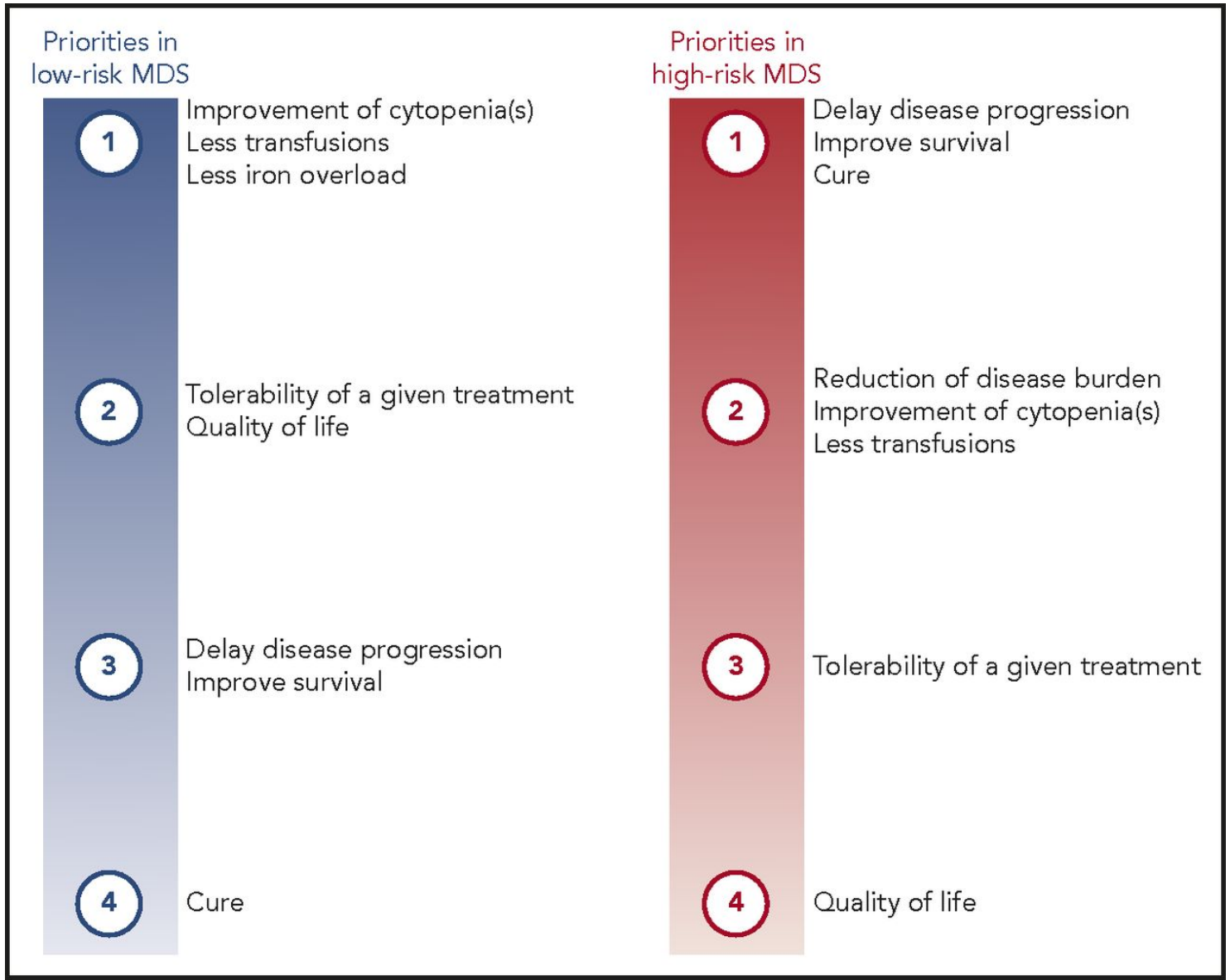
Stine Ulrik Mikkelsen
Læge, ph.d.-studerende
Hæmatologisk Klinik / Epigenom Laboratoriet
Rigshospitalet

Tidslinje for godkendelse af behandlinger

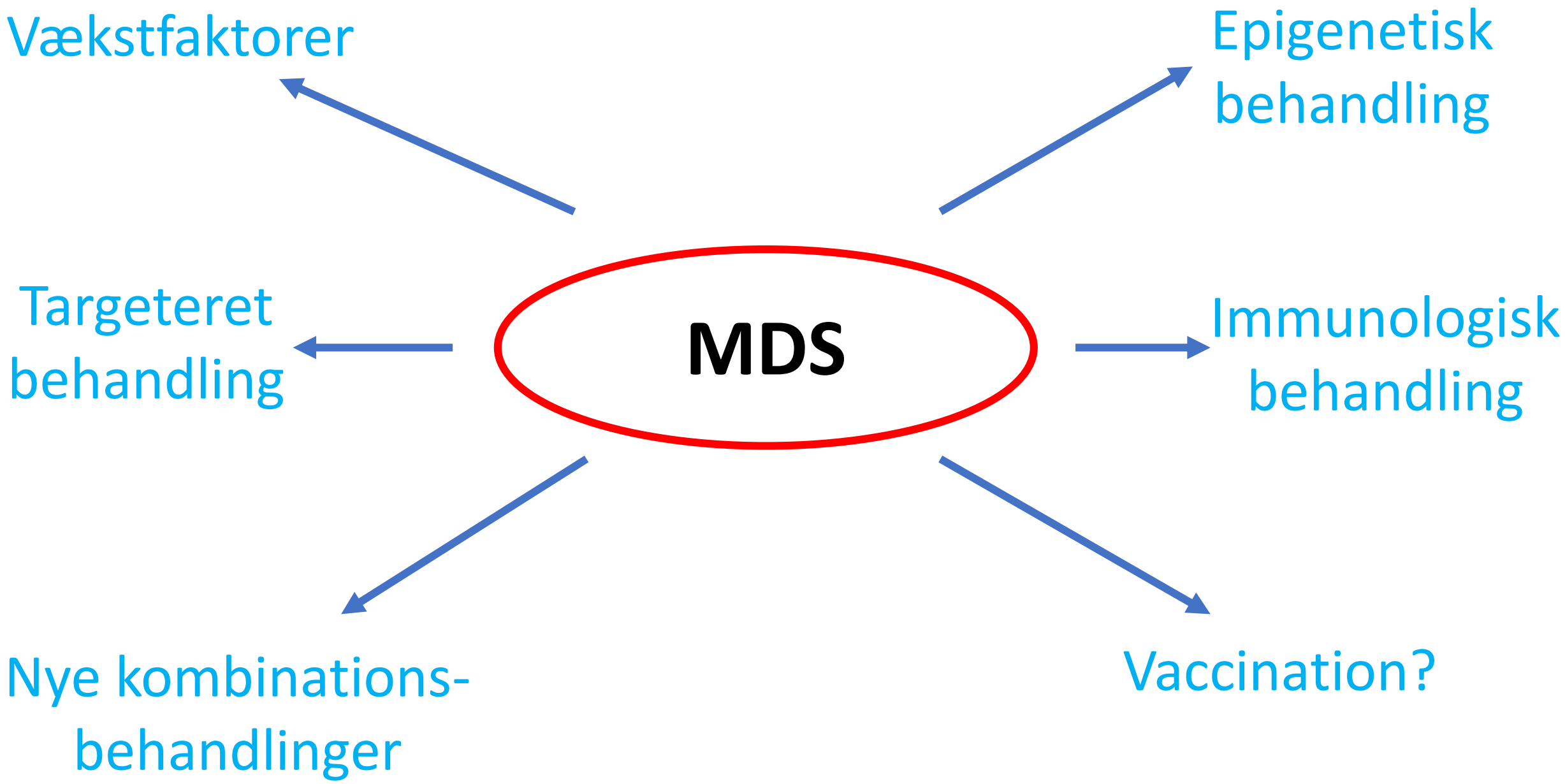


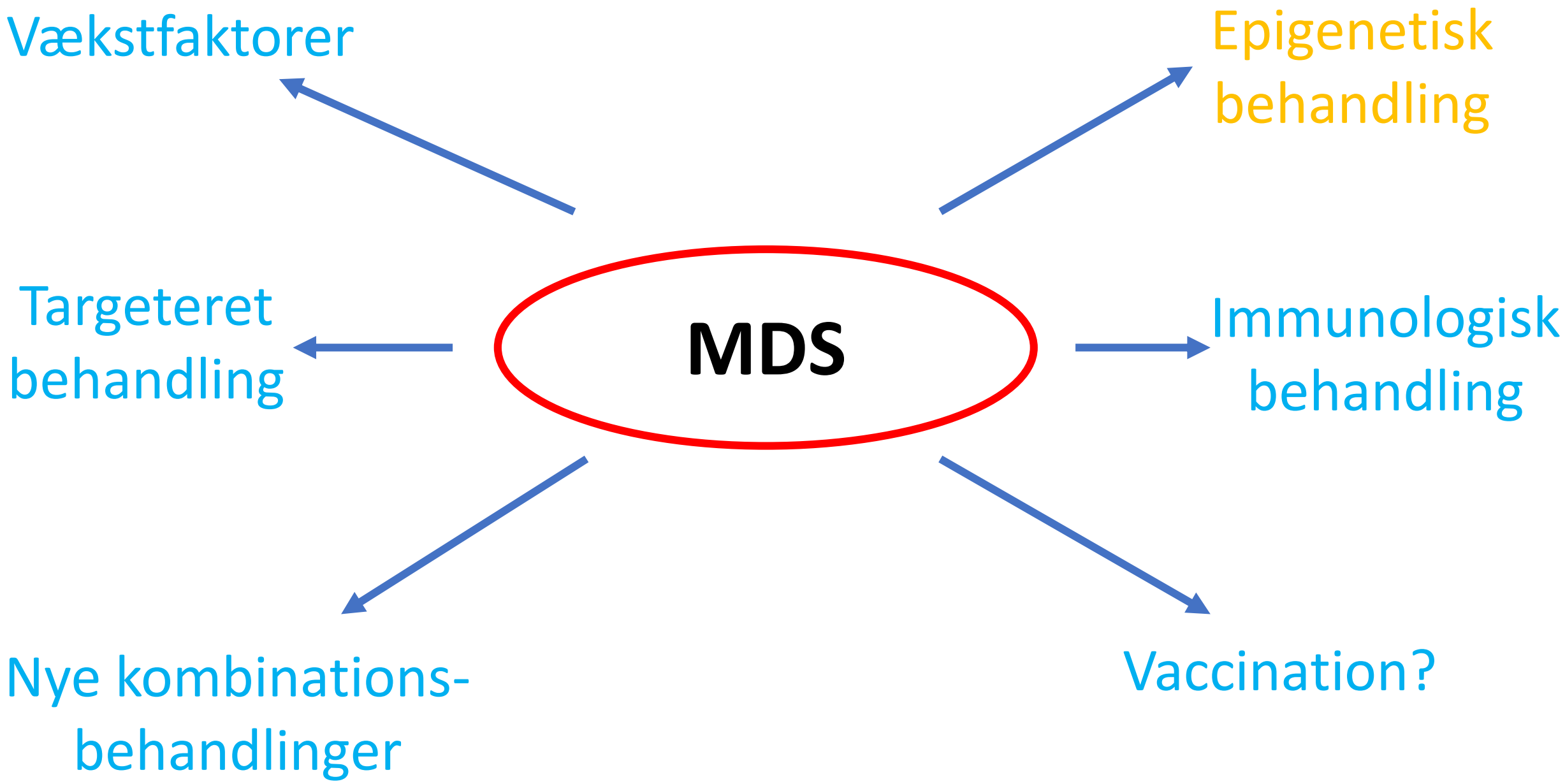
Platzbecker, *Blood* 2019

Hvad er målet med behandlingen?

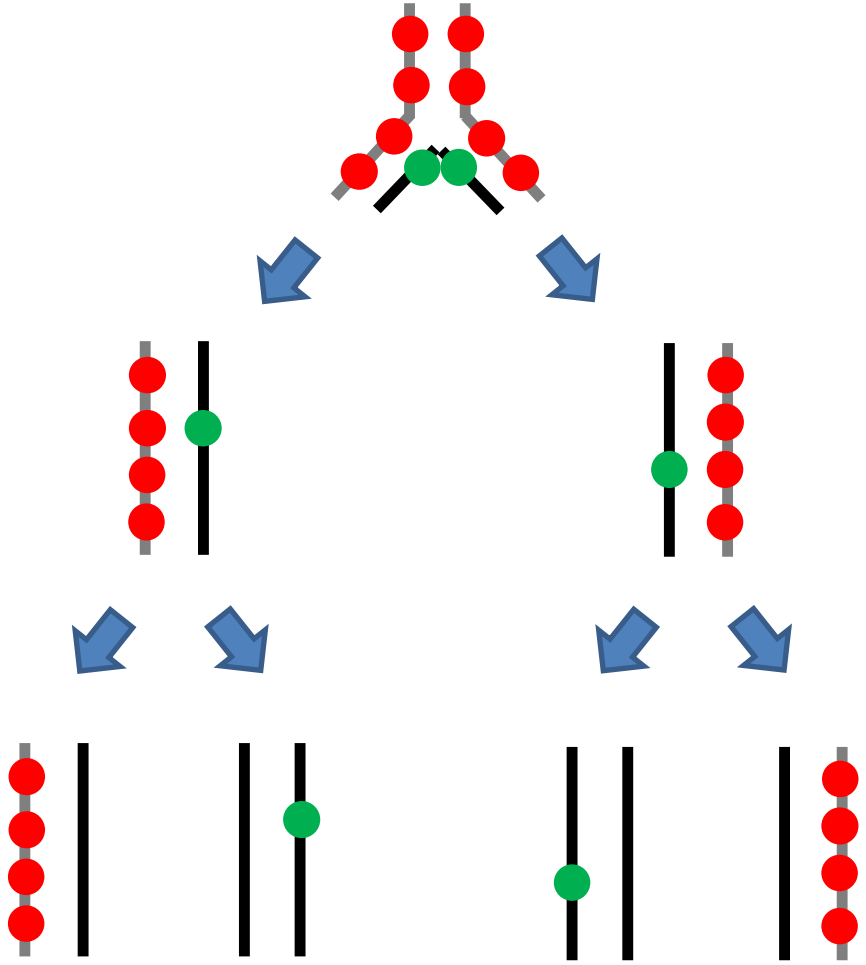


Platzbecker, *Blood* 2019


Vækstfaktorer
Epigenetisk behandling
Targeteret behandling
MDS
Immunologisk behandling
Nye kombinations-behandlinger
Vaccination?


Vækstfaktorer
Epigenetisk behandling
Targeteret behandling
MDS
Immunologisk behandling
Nye kombinations-behandlinger
Vaccination?

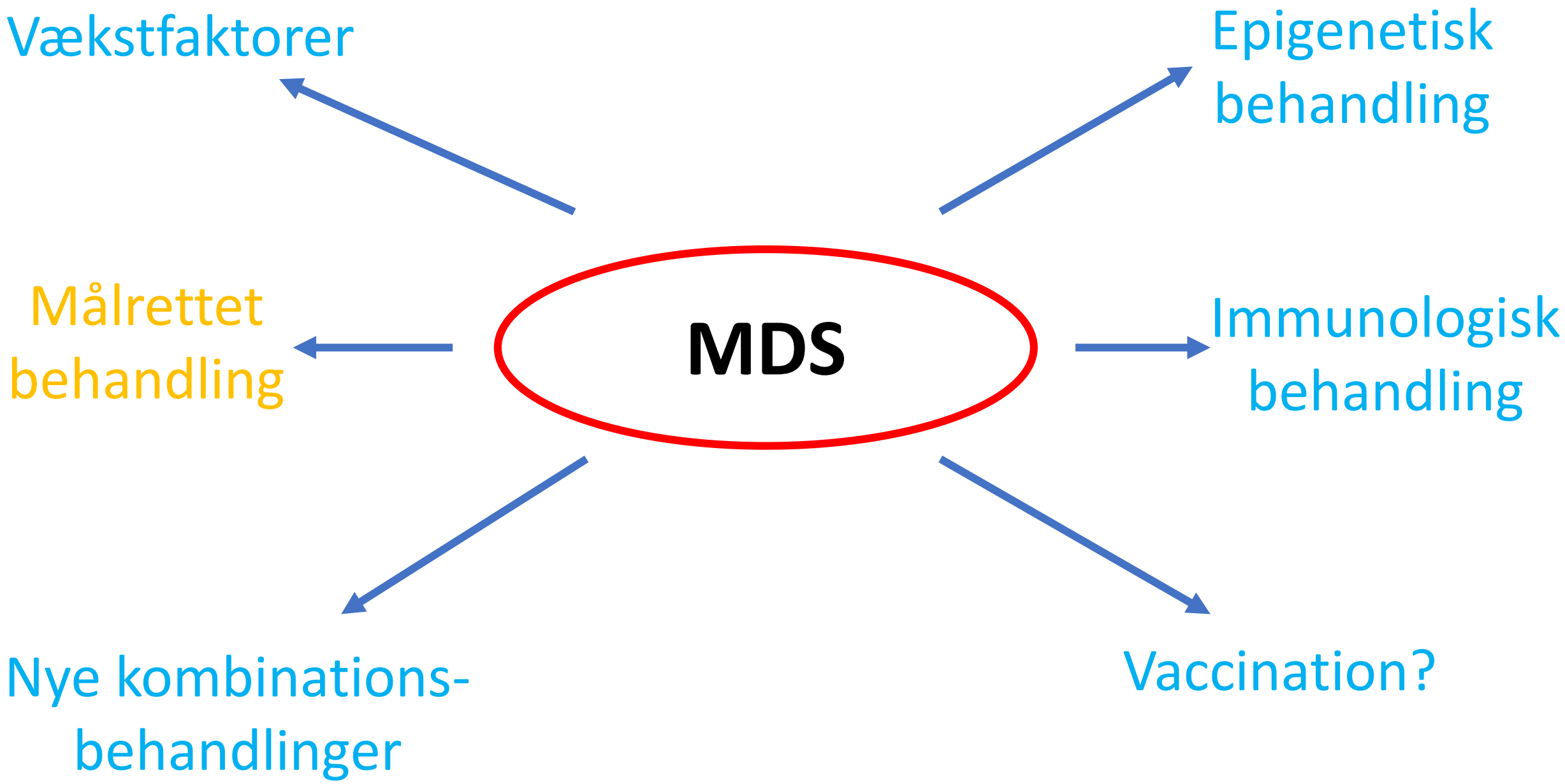
Epigenetisk behandling



- Metyleret DNA
- Decitabin

Guadecitabin:

- 2. generations DNA-hypometylerende stof
- Langsommere nedbrydning
- ASTRAL-3-studie: Patienter (n=408) med MDS/CMML med manglende eller mistet respons efter azacitidin/decitabin. Forventes afsluttet juni 2020.


Vækstfaktorer
Epigenetisk behandling
Målrettet behandling
MDS
Immunologisk behandling
Nye kombinations-behandlinger
Vaccination?

Store studier har vist, at ~90% af MDS-patienter har genfejl (mutationer)

- Genfejl optræder i de samme ca. 40 gener
- Der kan detekteres 3-5 genfejl per patient
- Udredning for genfejl anbefales som del af diagnostikken

KONKLUSION

Der er påvist mutation i NPM1 (Type A, AF 36%), IDH2 (p.Arg140Gln, AF 40%) og IDH1 (p.Arg132His, AF 2%).

Svardato: 07-04-2017 **Svarafgivere:** Anni Aggerholm, Molekylærbiolog — Anni Aggerholm, Molekylærbiolog

BESKRIVELSE

Der er foretaget targeteret sekventering af hotspot regioner og fuld exon dækning i 30 gener med betydning ved myeloide neoplasier ved hjælp af Sophia Genetics Myeloid Panel.
Kittet omfatter hotspots i ABL1, ASXL1, BRAF, CALR, CBL, FLT3, HRAS, IDH1/2, KIT, KRAS, MPL, NPM1, NRAS, PTPN11, SETBP1, SF3B1, SRSF2, U2AF1, WT1 og fuld exon dækning i CEBPA, CSF3R, DNMT3A, ETV6, EZH2, JAK2, RUNX1, TET2, TP53 og ZRSR2.
Sensitiviteten af analysen er ca. 5%. AF: Allelfrekvens.

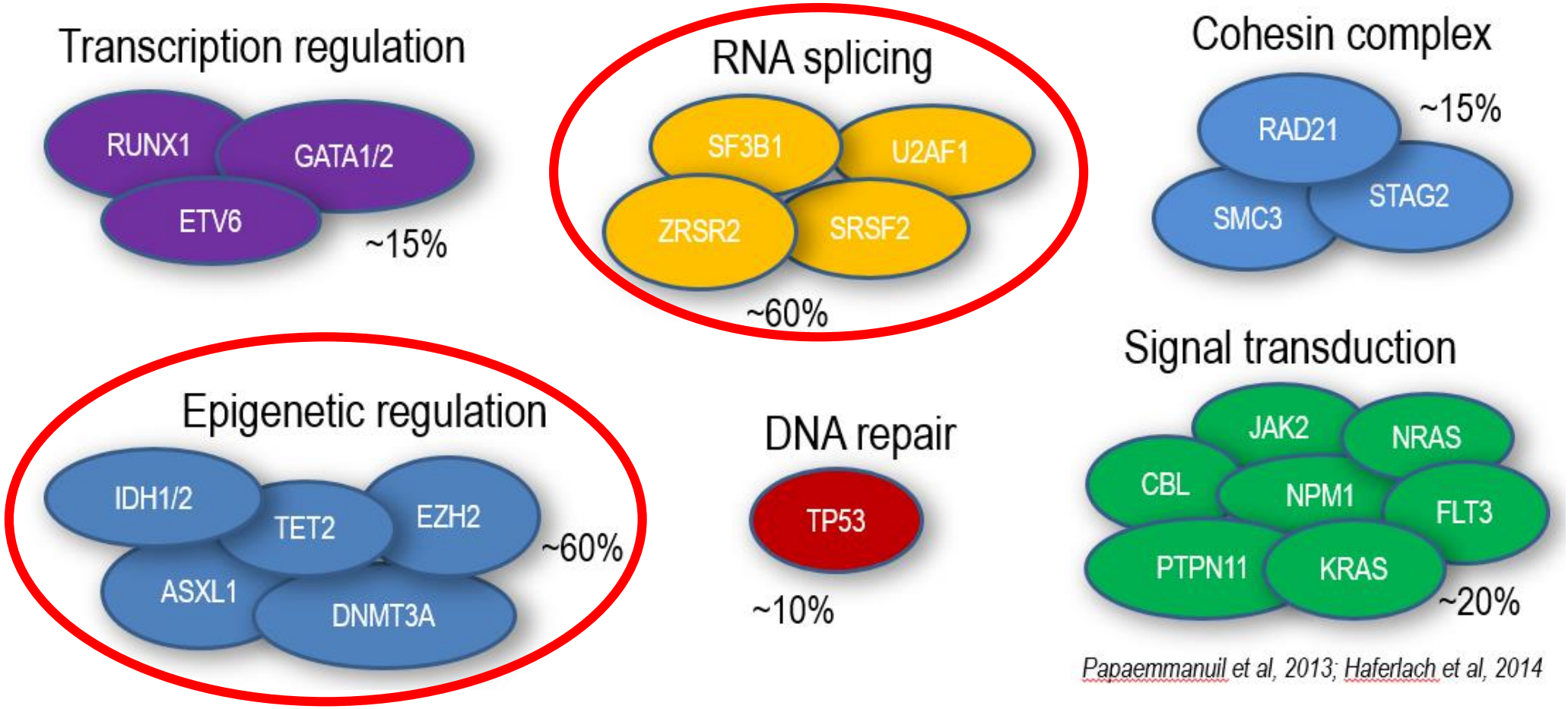
ANALYSER

Panel: Myeloid NGS

Analyse	Resultat
NPM1	Mutation påvist
IDH2	Mutation påvist
IDH1	Mutation påvist

Venligst udlånt af læge, ph.d. Marie Bill, Hæmatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

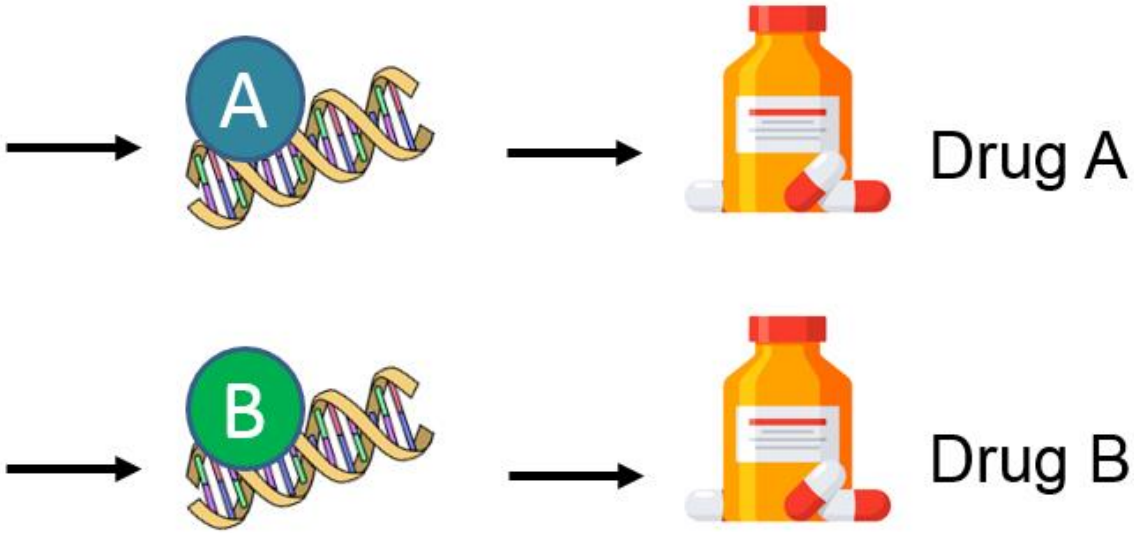
Kategorier af genfejl



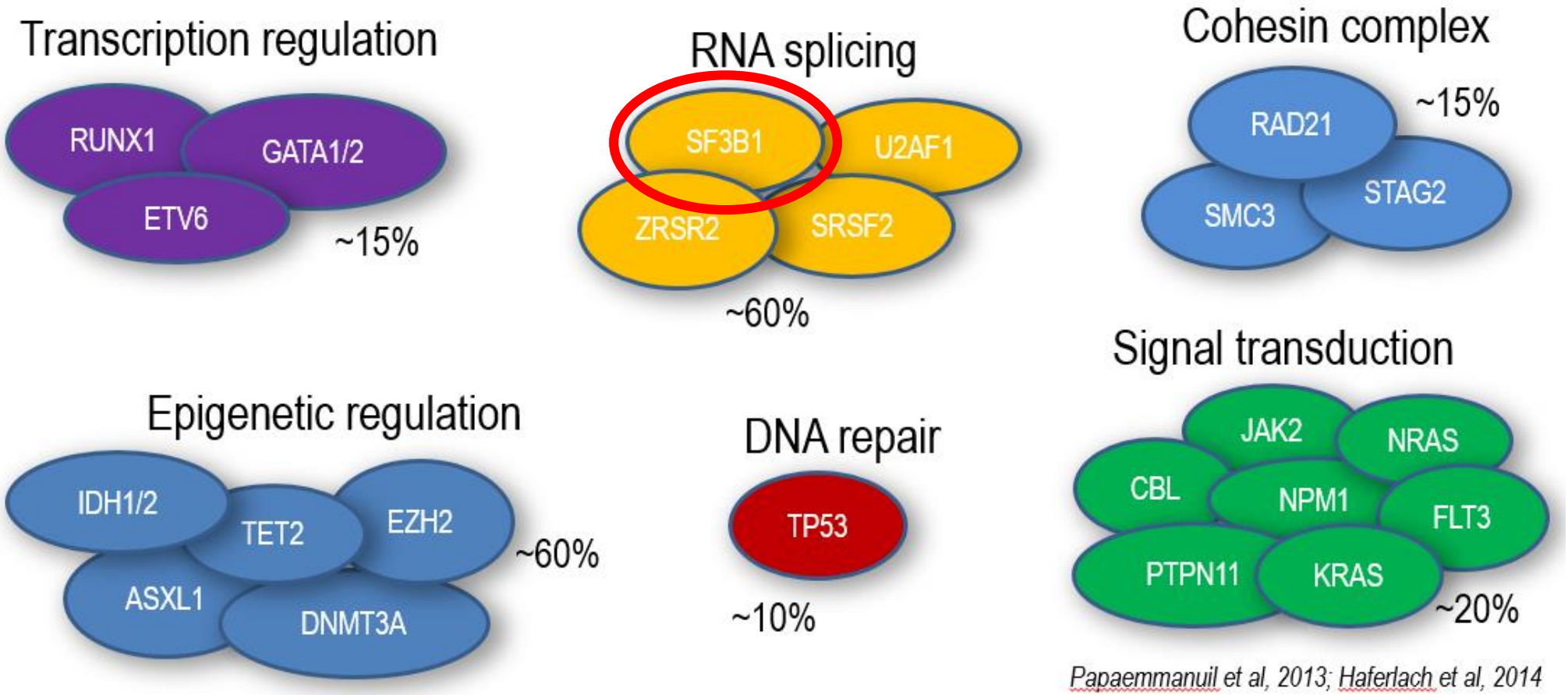
Papaemmanuil et al, 2013; Haferlach et al, 2014

Venligst udlånt af læge, ph.d. Marie Bill, Hæmatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Målrettet behandling/Præcisionsmedicin
- at vælge den rigtige behandling til den rigtige patient



Adapteret fra læge, ph.d. Marie Bill, Hæmatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital



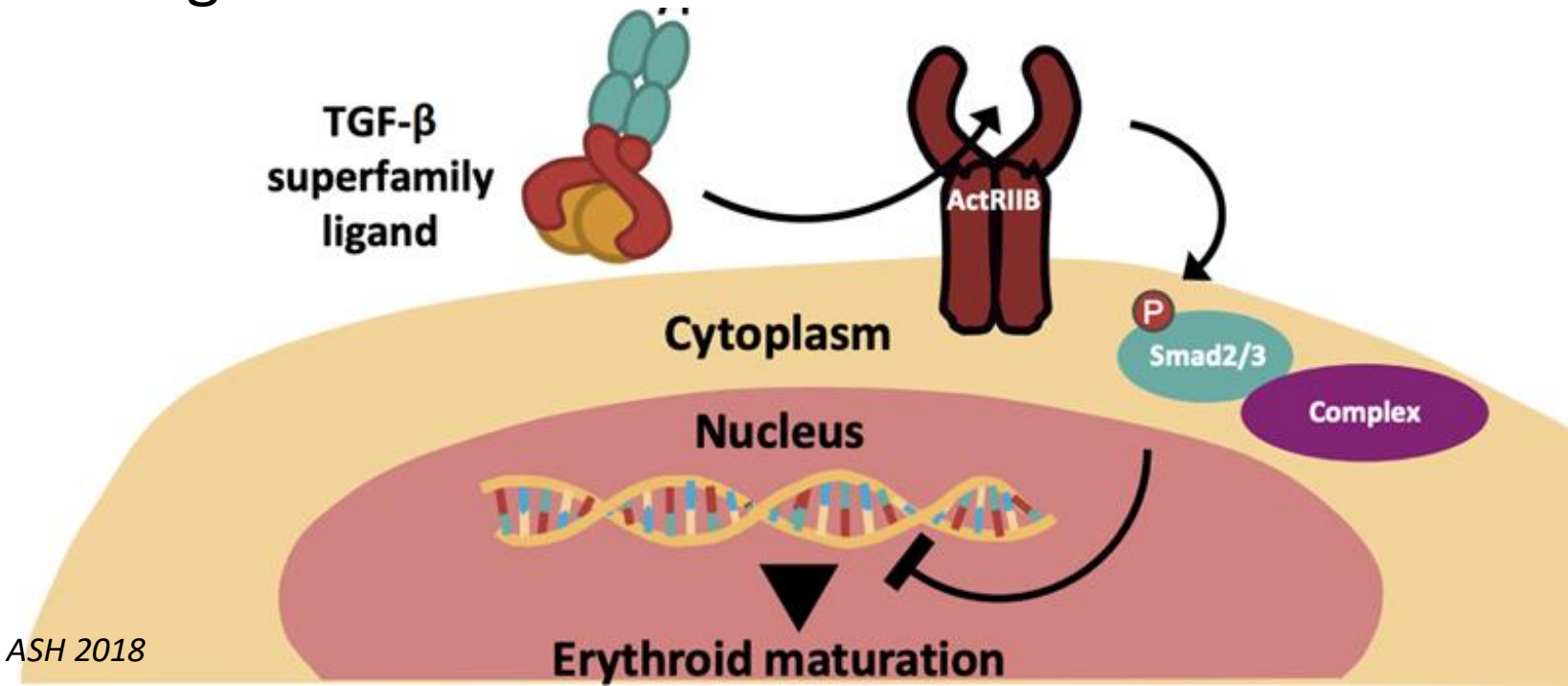
Papaemmanuil et al, 2013; Haferlach et al, 2014

Venligst udlånt af læge, ph.d. Marie Bill, Hæmatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

I lav-risiko MDS-patienter er *SF3B1*-mutation associeret med et godt respons på Luspatercept

- Luspatercept modner røde blodlegemer

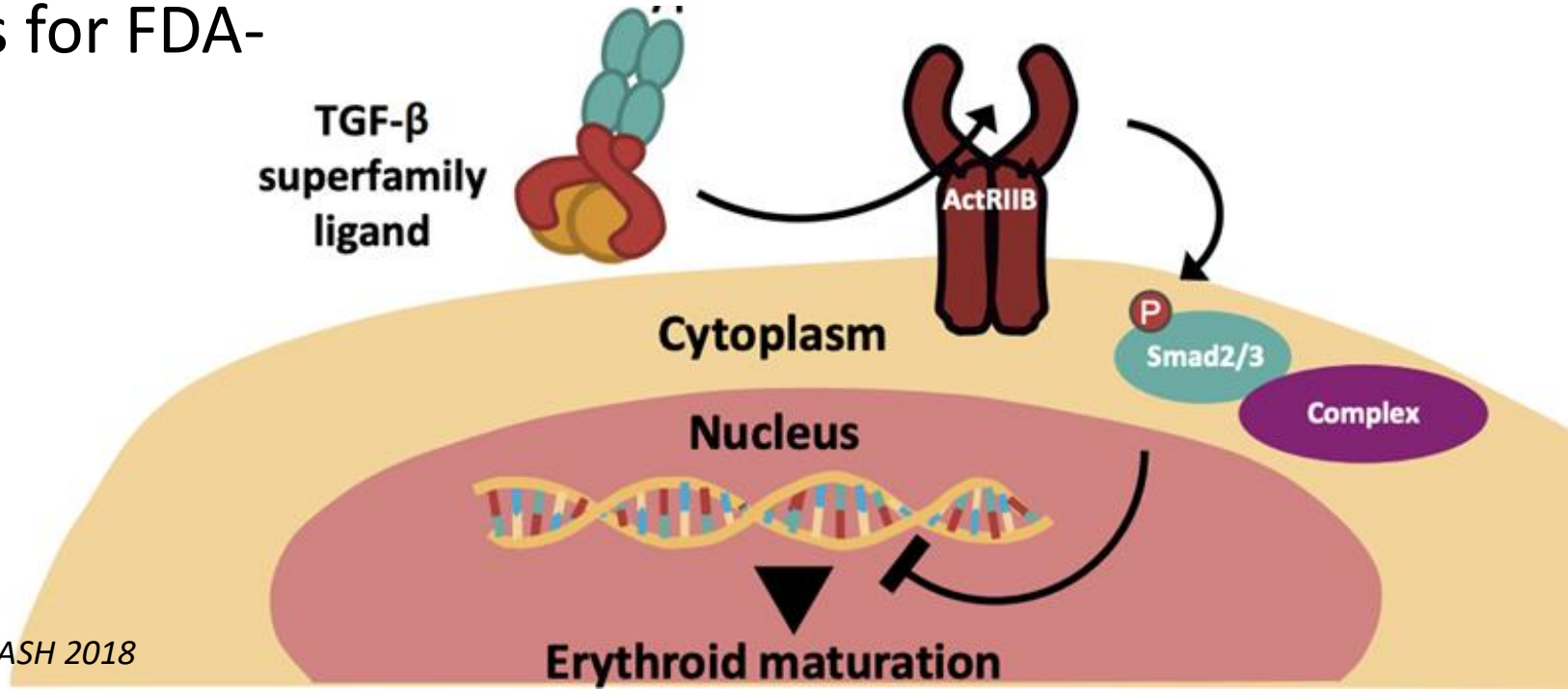
- Indgives subkutant hver 3. uge
- Bivirkninger
  - Træthed
  - Diarré
  - Rygsmerter



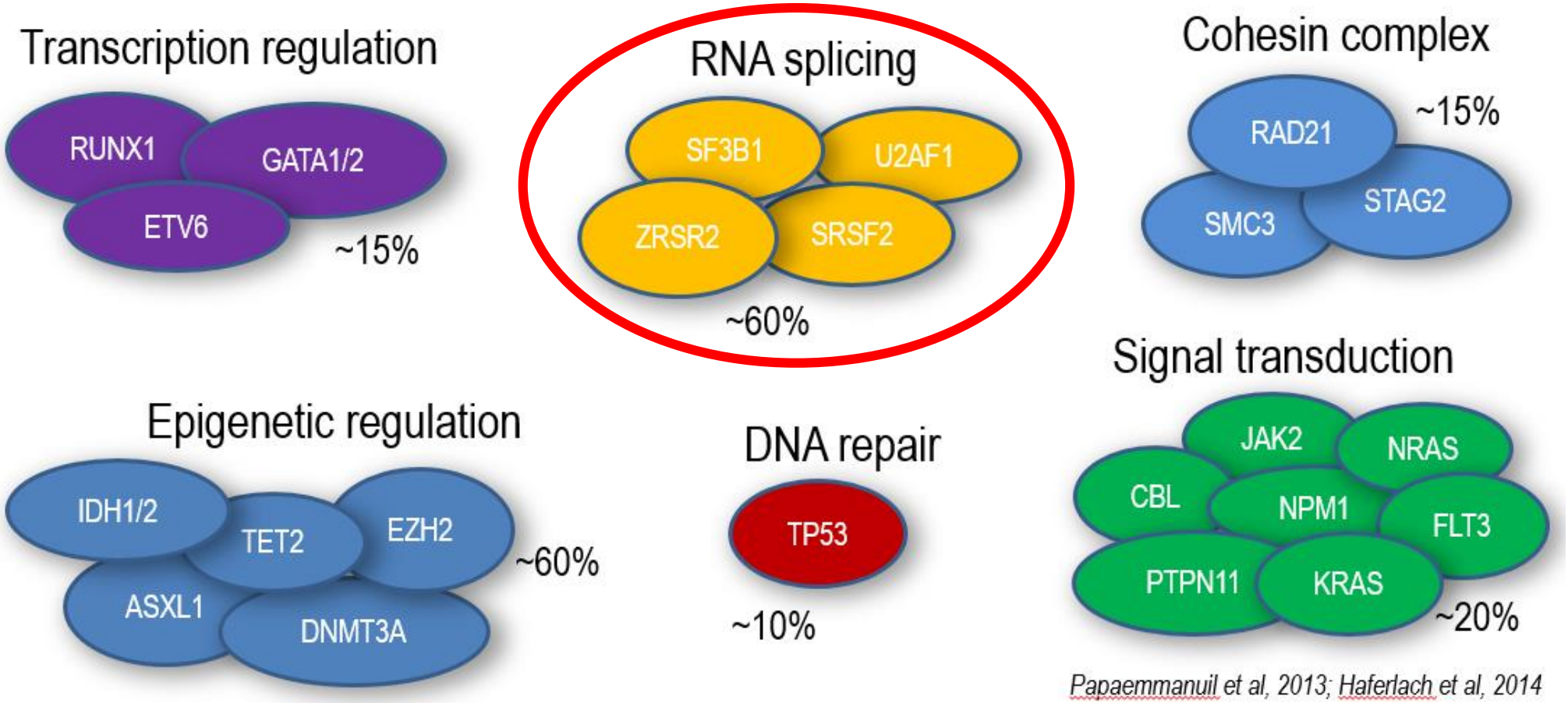
Suragani et al., 2014; Platzbecker et al., 2017; Fenaux et al., ASH 2018

I lav-risiko MDS-patienter er SF3B1-mutation associeret med et godt respons på Luspatercept

- MEDALIST-studiet (> 200 patienter): 37.9% af patienterne behandlet med Luspatercept opnåede uafhængighed af blodtransfusion i mere end 8 uger vs. 13.2% i placebo-armen
- Luspatercept vurderes for FDA- og EMA-godkendelse



Suragani et al., 2014; Platzbecker et al., 2017; Fenaux et al., ASH 2018

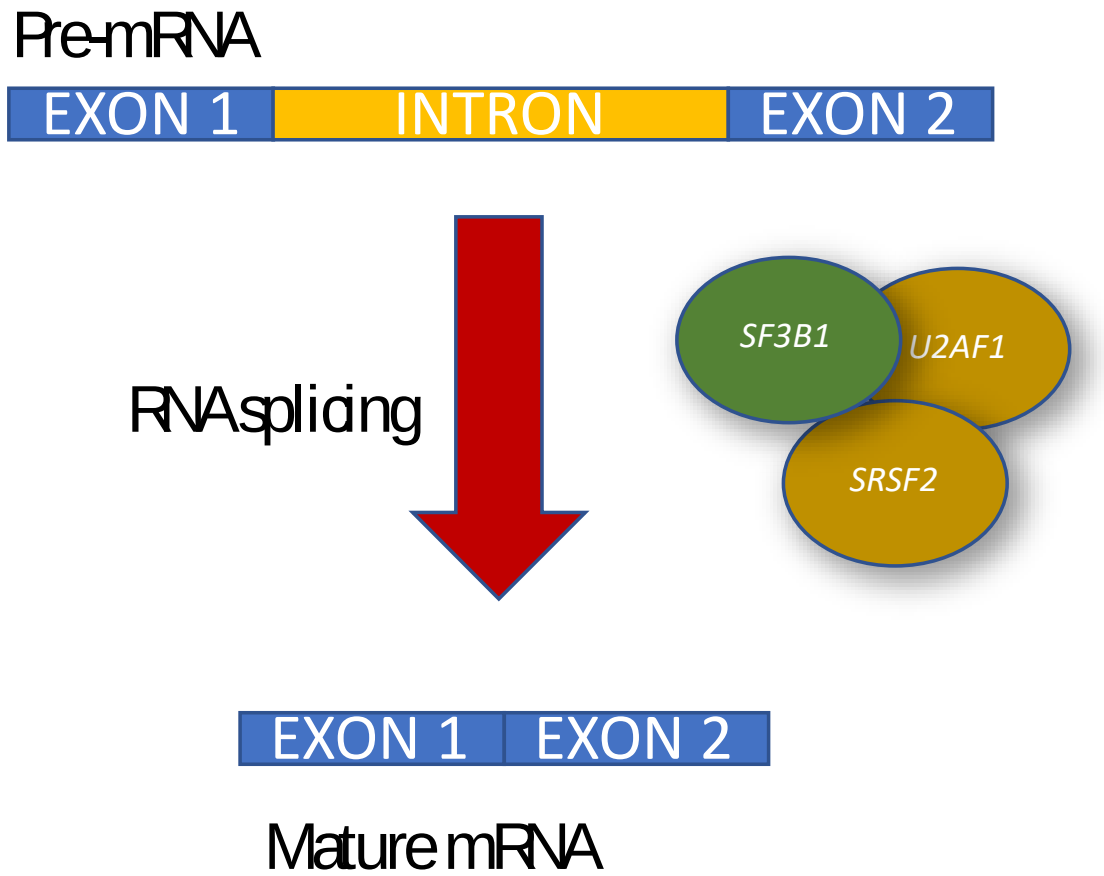


Papaemmanuil et al, 2013; Haferlach et al, 2014

Venligst udlånt af læge, ph.d. Marie Bill, Hæmatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Modulatorer af splejsning

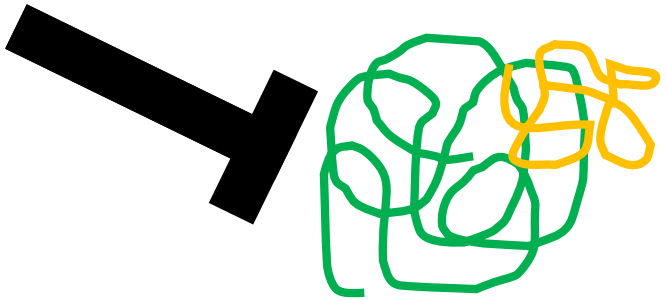
- ~60% af patienter med MDS har genfejl i splejsningsfaktorer
- H3B-8800 kan indtages som tablet på daglig basis
- Præklinisk effekt – medikamentet dræber celler med mutation i splejsningsfaktorer uden at ramme de raske celler
- Afprøvning i fase I-studie i patienter med MDS, CMML eller AML

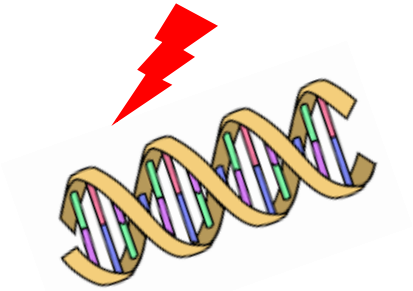


Seiler et al., 2018

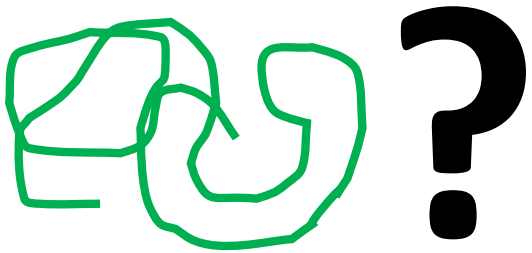
“Loss of function” versus “gain of function” mutationer – betydning for udvikling af nye medikamenter

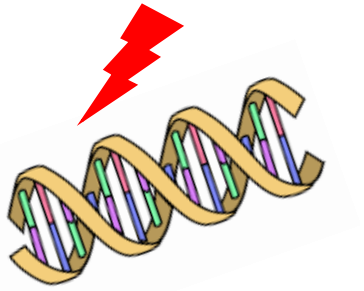
Rask gen koder for protein





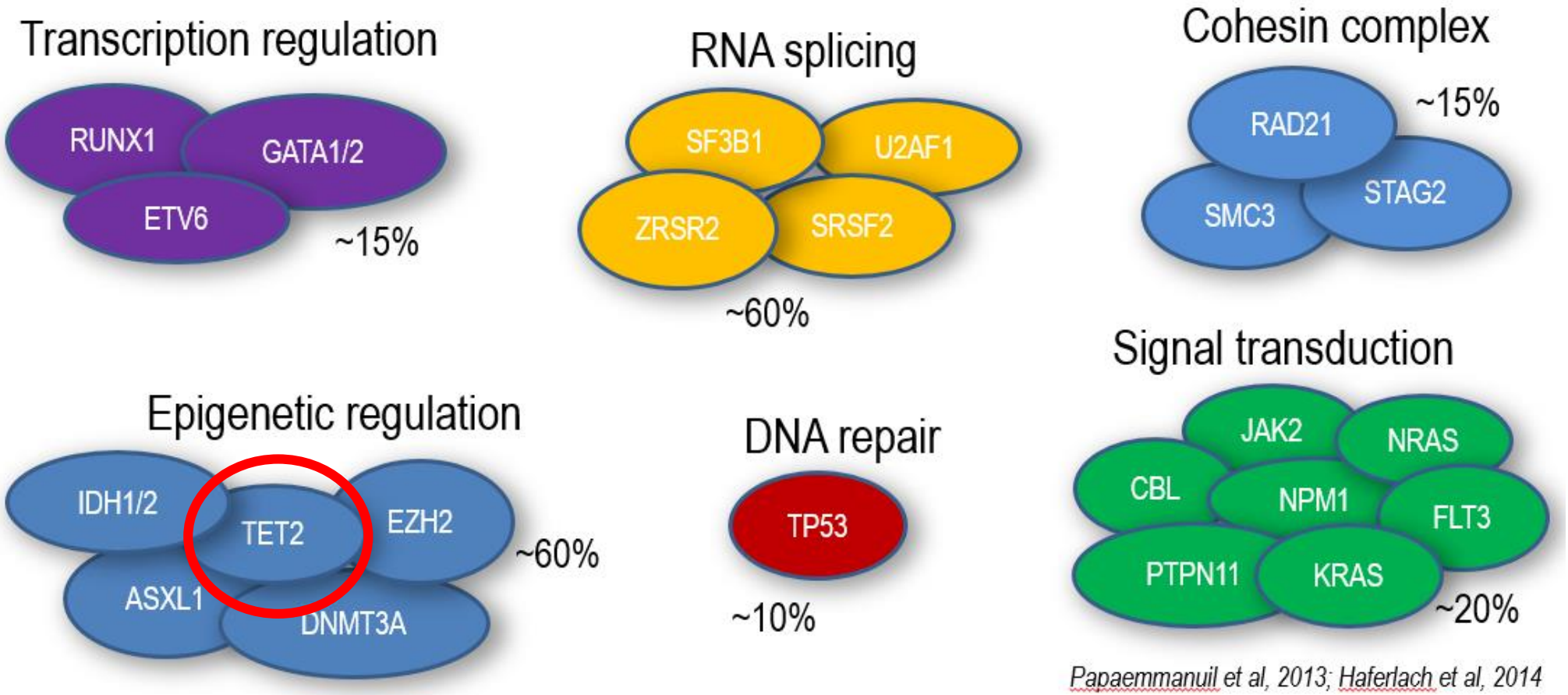
Genfejl (mutation) kan øge eller ændre funktionen af proteinet





Genfejl (mutation) kan nedsætte funktionen af proteinet

Adapteret fra læge, ph.d. Marie Bill, Hæmatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital



Papaemmanuil et al, 2013; Haferlach et al, 2014

Venligst udlånt af læge, ph.d. Marie Bill, Hæmatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

C-vitamin er hjælpestof for TET2-enzymet

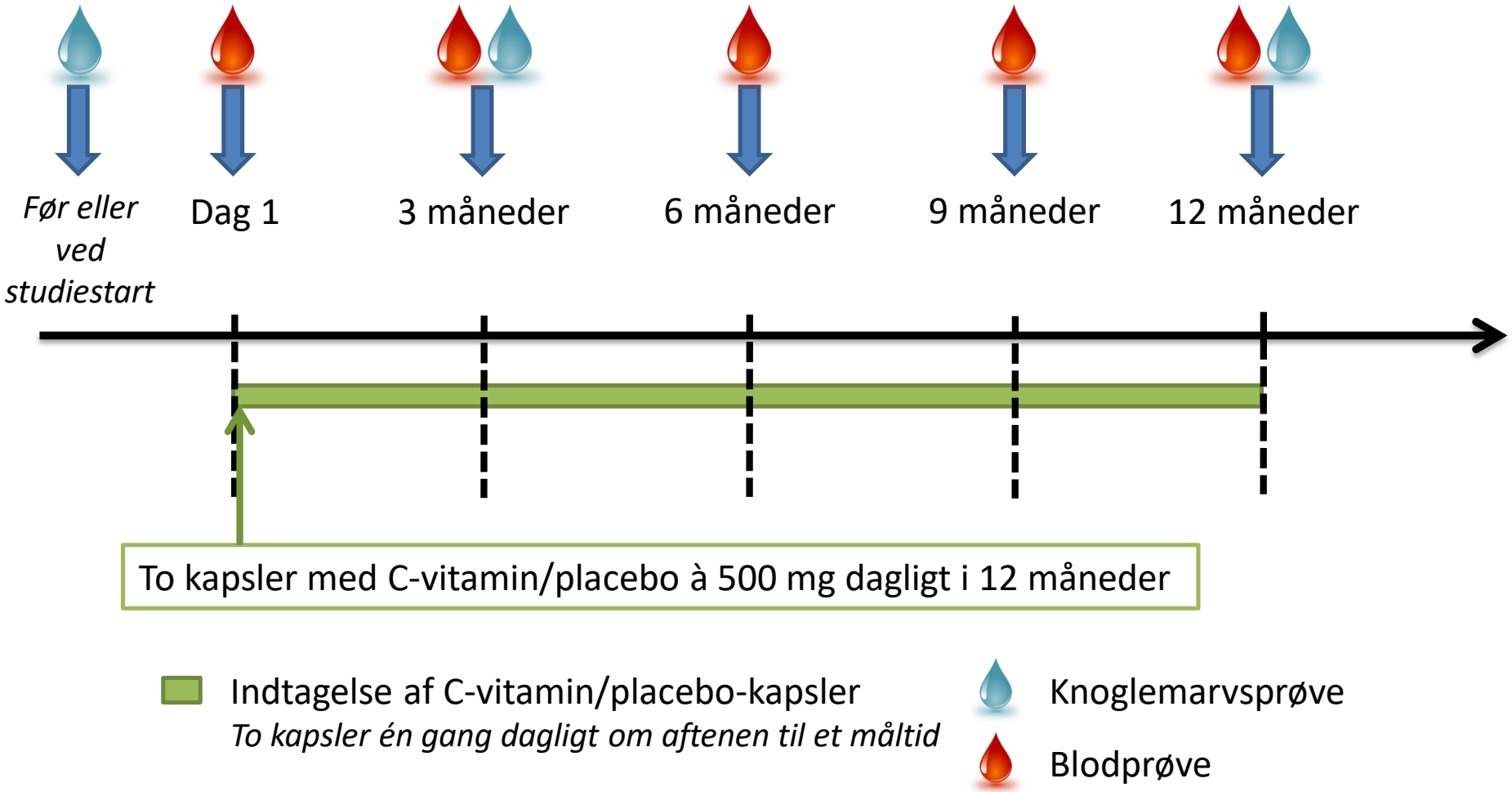
- Ca. 30% af patienter med MDS har genfejl (mutation) i *TET2*
- TET2 er med til at fjerne metylgrupper fra DNA'et
- Genfejl i *TET2* fører til '<u>loss of function' af TET2</u>

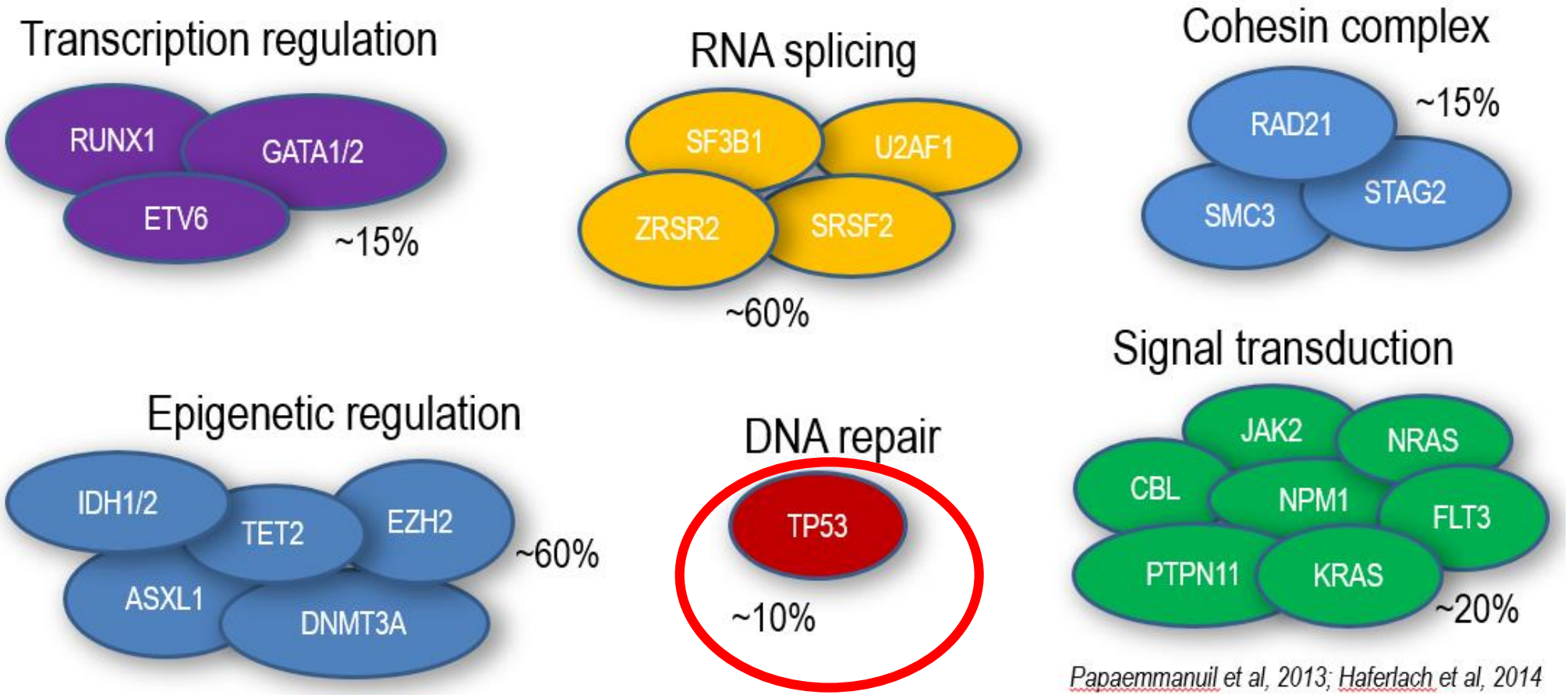
- 30-90% af patienter med MDS har lavt C-vitamin-niveau
- Øgning af C-vitamin kan kompensere for den nedsatte TET2-funktion (i hvert fald i 🐀)

Agathocleous et al., 2017; Cimmino et al., 2017

EVITA

(Epigenetik, C-Vitamin og Abnorm Blodcelledannelse)



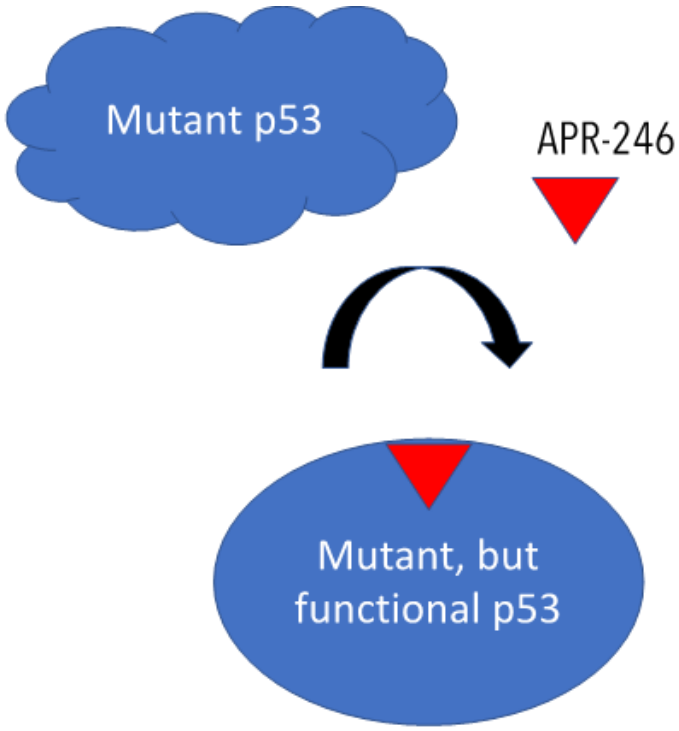


Papaemmanuil et al, 2013; Haferlach et al, 2014

Venligst udlånt af læge, ph.d. Marie Bill, Hæmatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

APR-246 genopretter TP53-funktion – fase III-studie er i gang med rekrutteringen af MDS-patienter med *TP53*-mutation

- *TP53*-mutation er forbundet med dårlig prognose – selv efter knoglemarvstransplantation
- *TP53* er et centralt 'tumor suppressor-gen' – dets normale funktion er at beskytte cellen mod skade på DNA'et ved at få cellen til at undergå 'programmeret celledød'



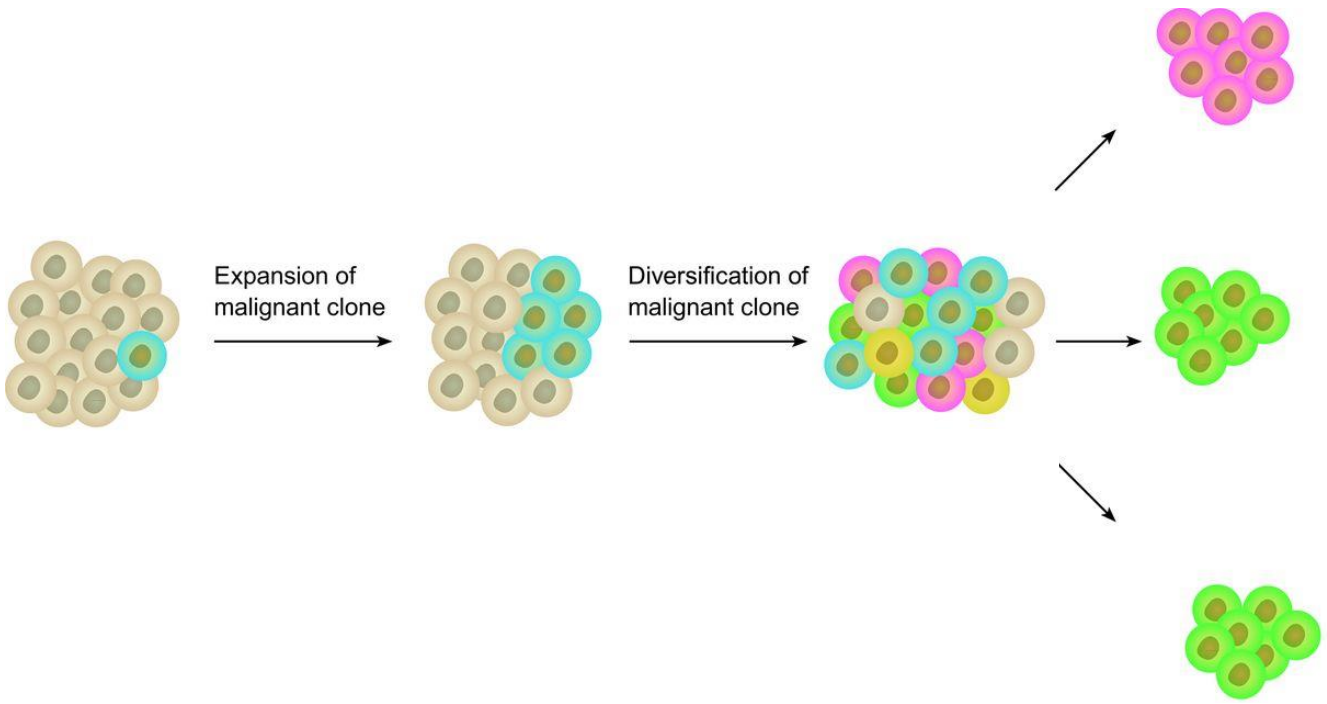
- Fase III-studie sammenligner APR-246 + aza vs. aza I MDS-patienter med *TP53*-mutation

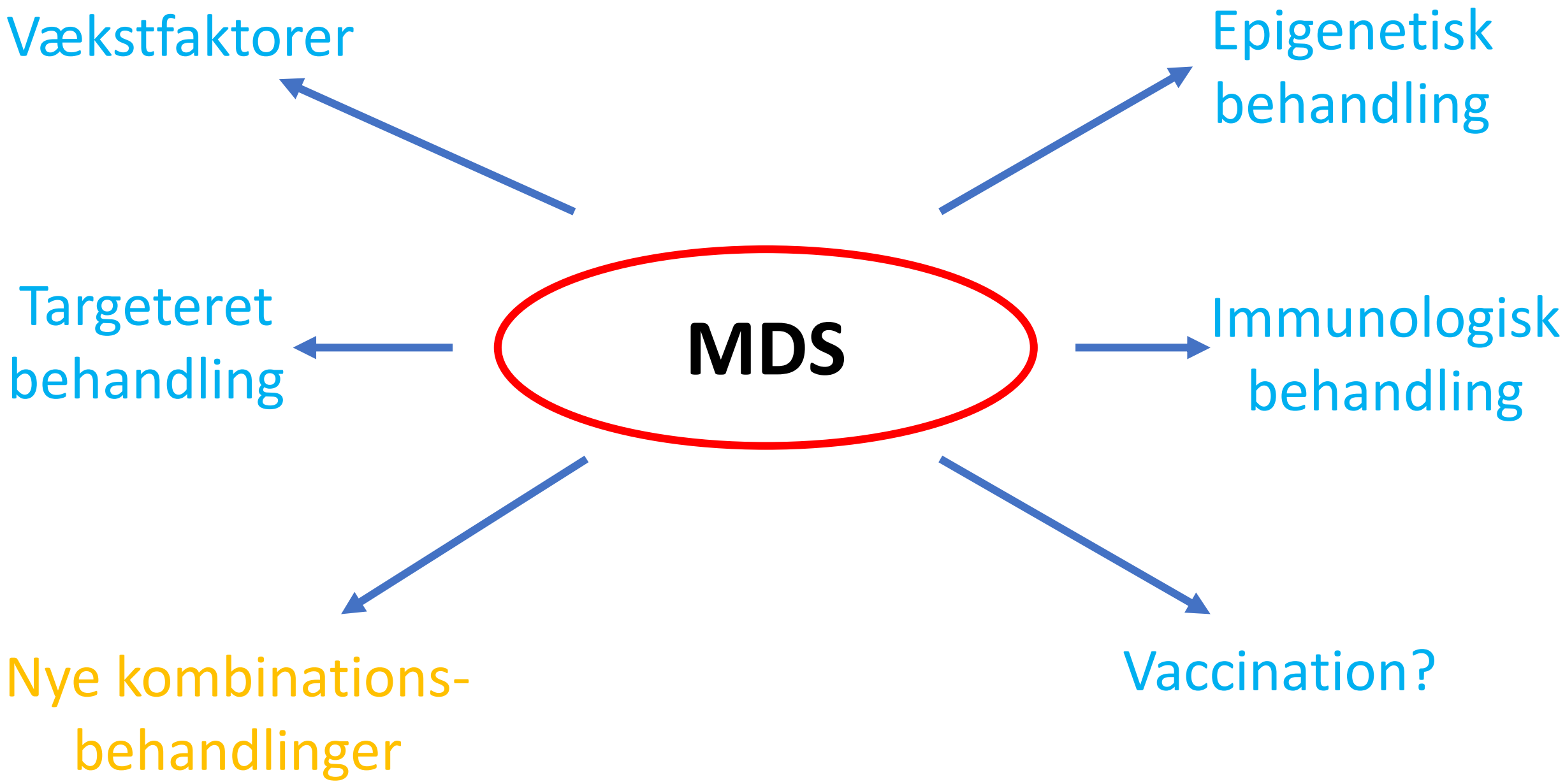
Lehmann et al., 2012; Salmann et al., ASH 2018, abstract #3091
Adapteret fra læge, ph.d. Marie Bill, Hæmatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Udfordringer for den målrettede behandling

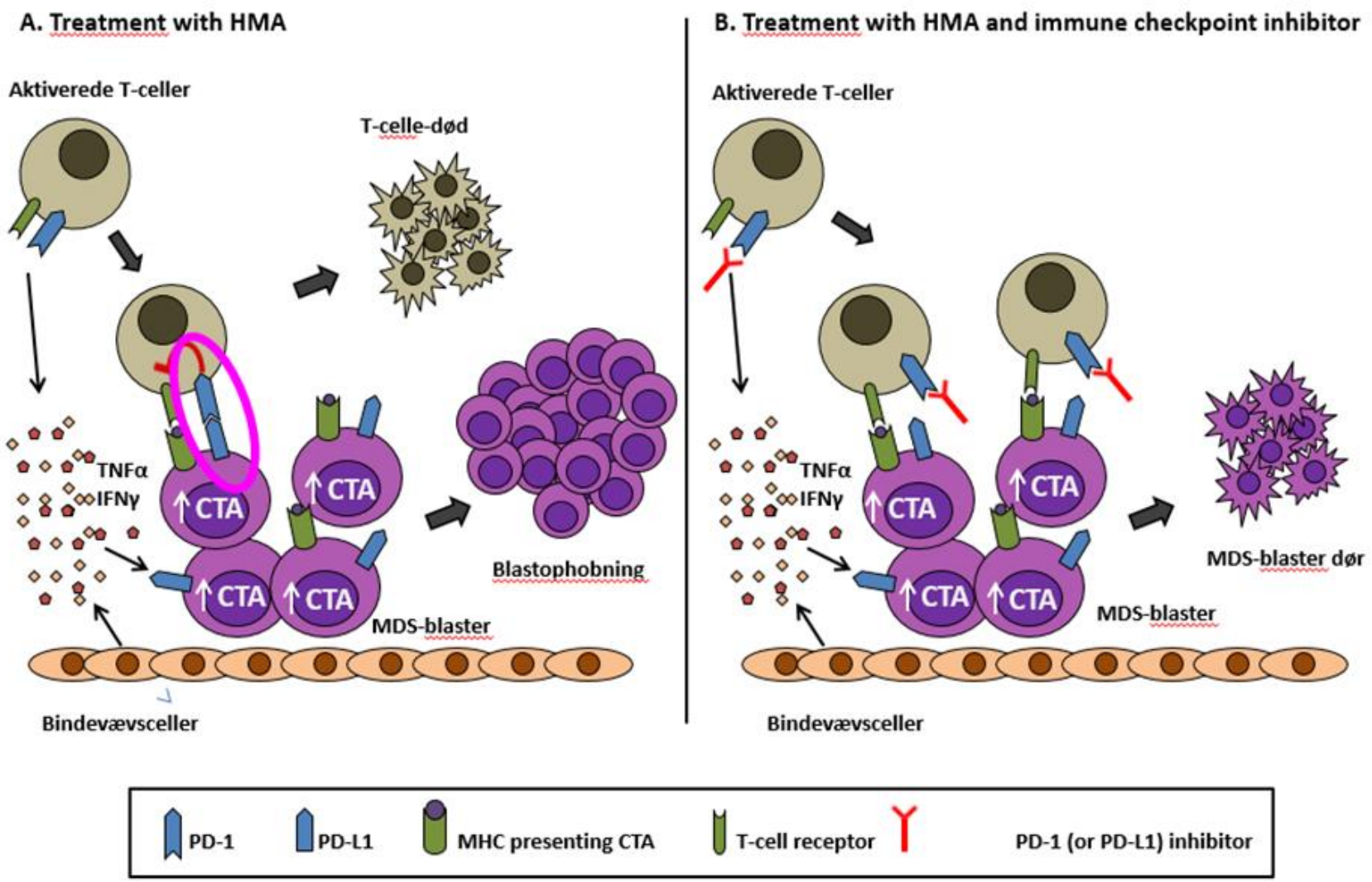
- Hvad hvis der er mere end én genfejl, der findes målrettet behandling mod? (Bivirkninger et problem)

- Klonal evolution – ofte opstår nye mutationer i løbet af behandlingen




Vækstfaktorer
Epigenetisk behandling
Targeteret behandling
MDS
Immunologisk behandling
Nye kombinations-behandlinger
Vaccination?

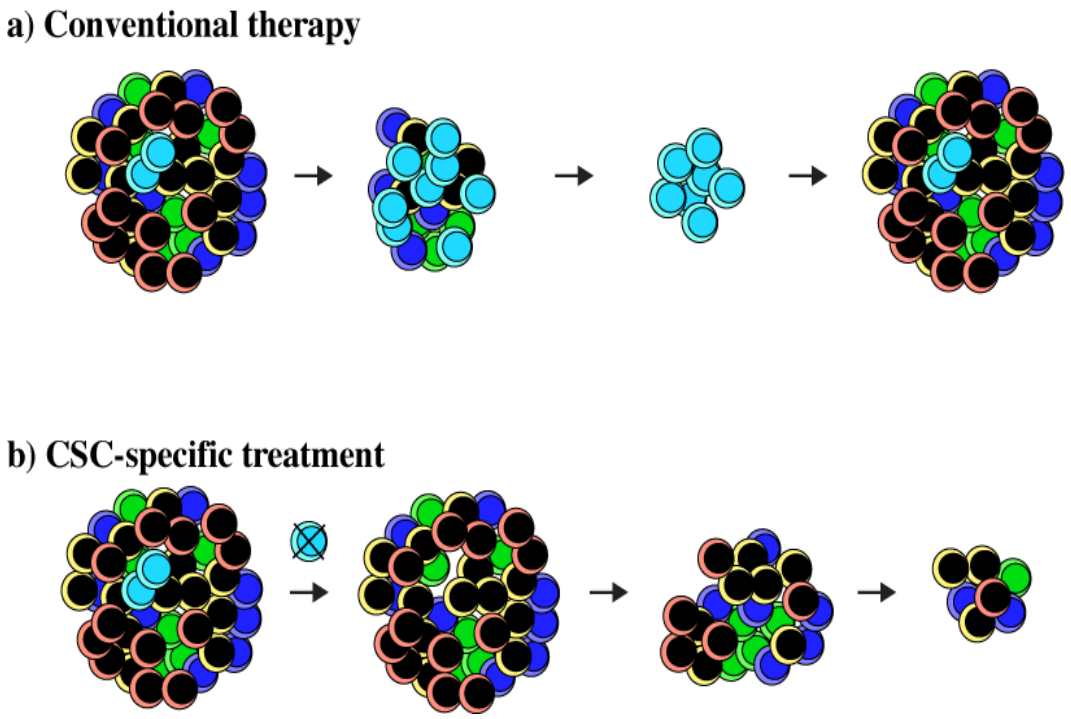
Immun-checkpoint-hæmmer + azacitidin/guadecitabin



Immun-checkpoint-hæmmer + azacitidin/guadecitabin

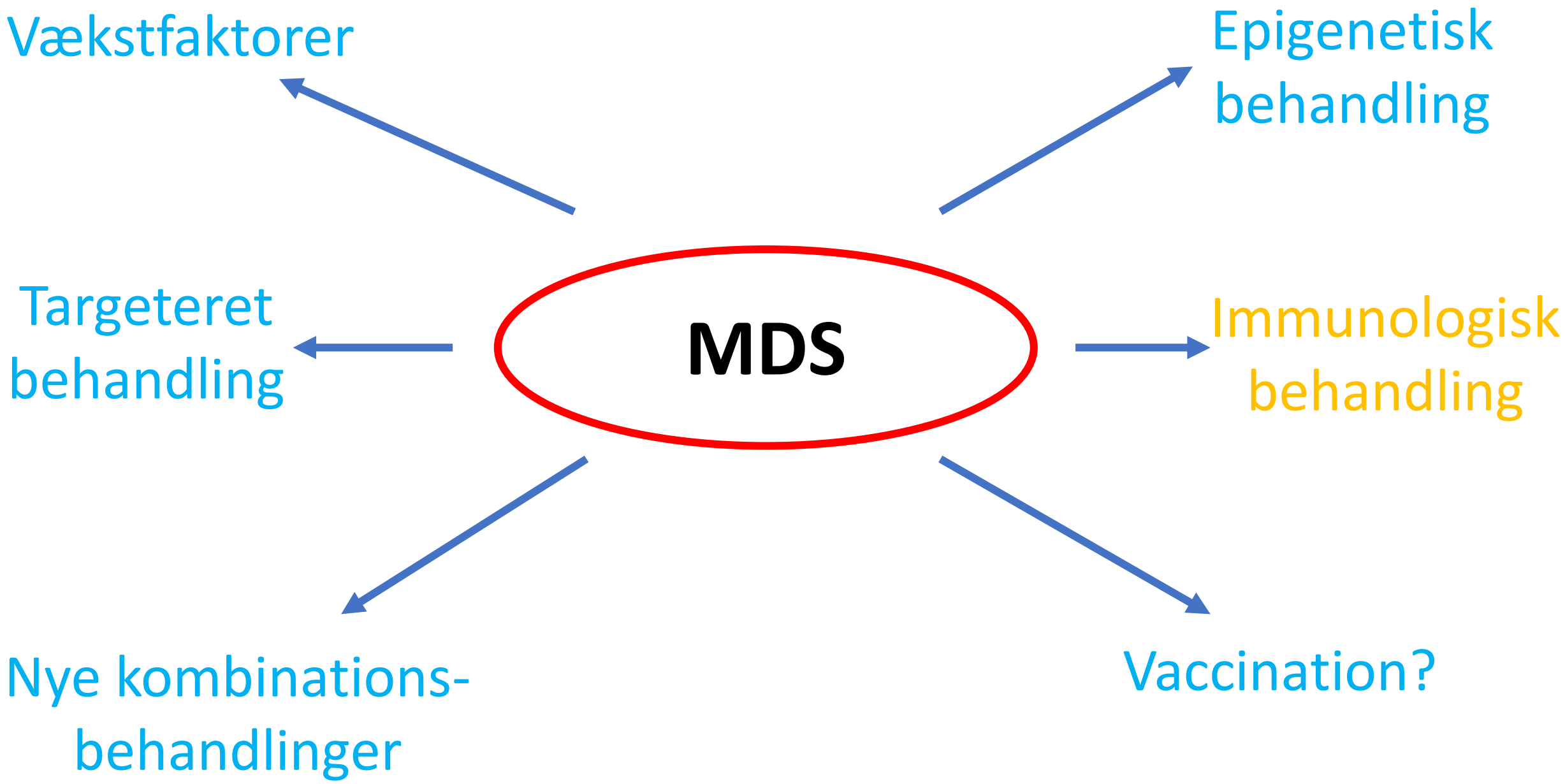
- Gode responser på kombinationsbehandlingen med respons i op til 70% af forsøgspersonerne
- Der kan være problemer med immunmedierede bivirkninger
- Også erfaring med behandling alene med immun-checkpoint-inhibitor (ipilimumab) efter behandlingssvigt med azacitidin/decitabin – effekten beskeden

Behandling rettet mod leukæmi-stamceller?

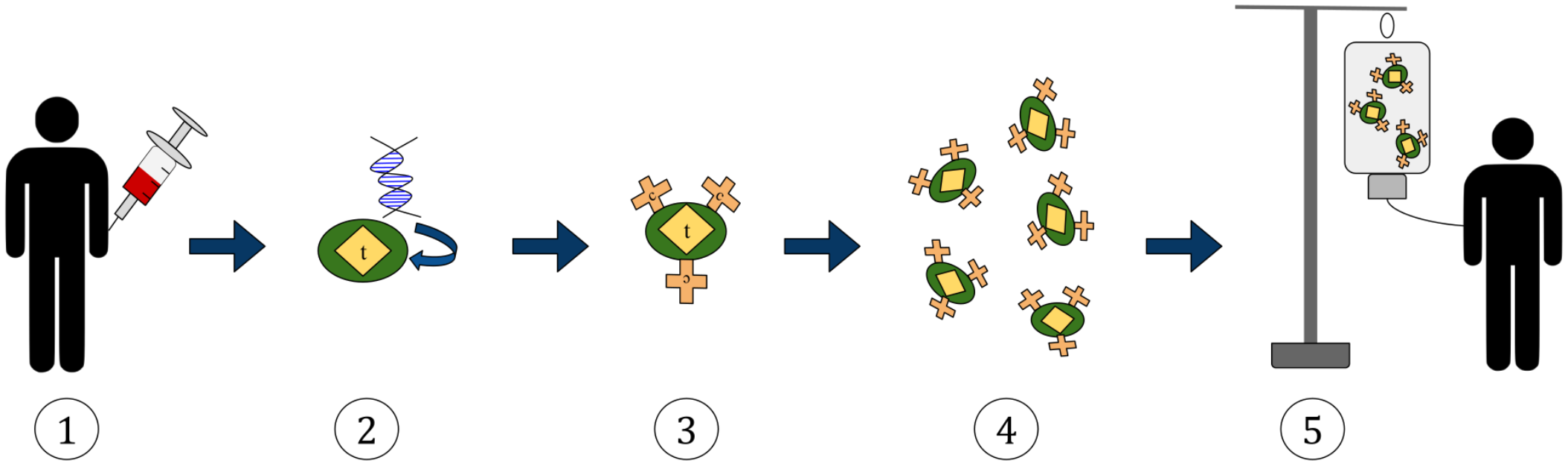


Venetoclax + azacitidin/decitabin

- Venetoclax + azacitidine er effektivt i ældre, tidligere ubehandlede AML-patienter – der ses gode, vedvarende responser i mange og i visse tilfælde ‘kur’
- Målrettet elimination af AML-blaster med reduktion allerede efter 24 timer og komplet fjernelse i blodet efter 6 dage
- Bekymring omkring bivirkninger, særligt undertrykkelse af knoglemarven samt infektioner


Vækstfaktorer
Epigenetisk behandling
Targeteret behandling
MDS
Immunologisk behandling
Nye kombinations-behandlinger
Vaccination?

CAR T-celle-behandling
(Chimeric antigen receptor T-celler)

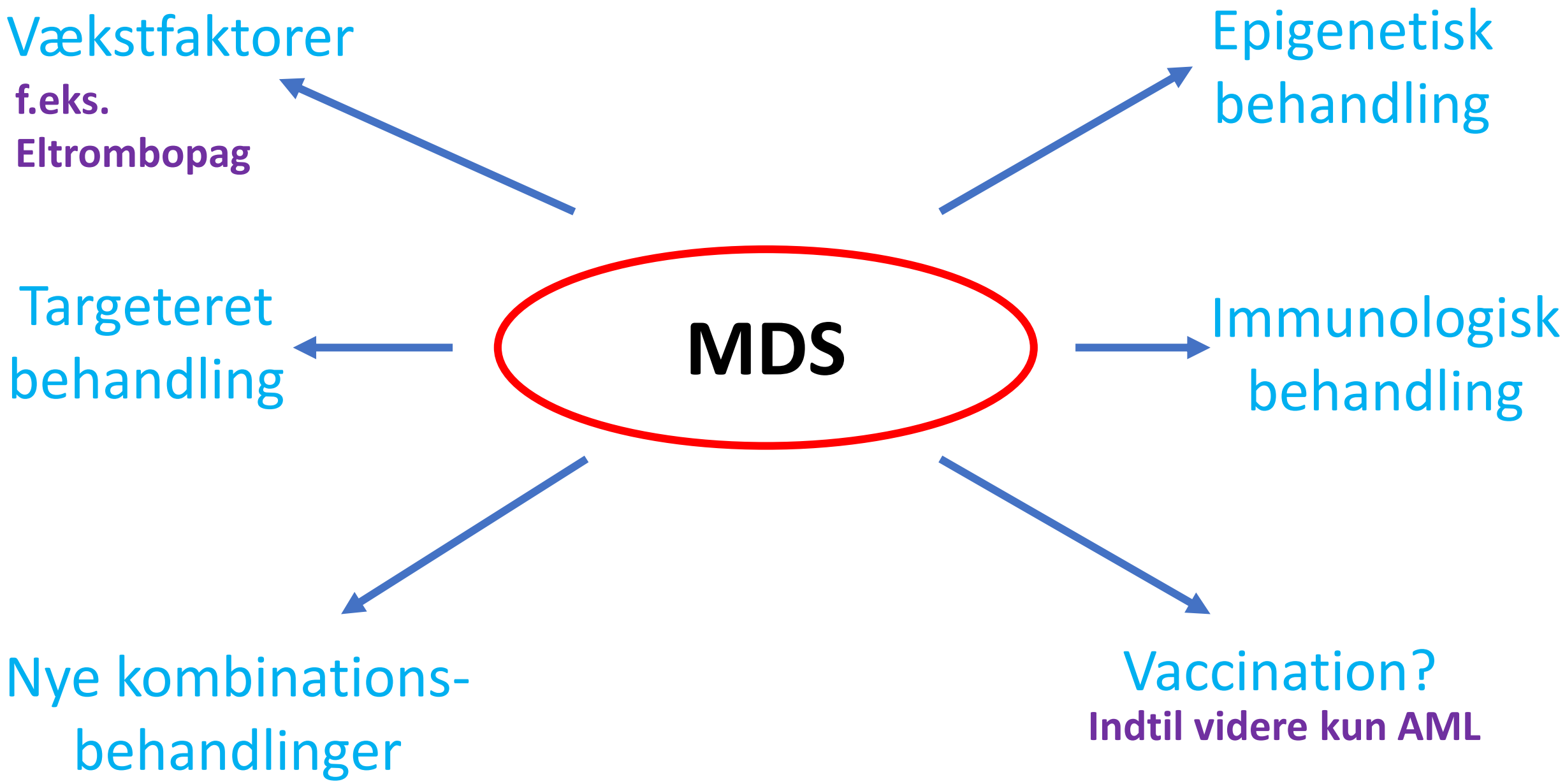


By Reyasingh56 - Own work, CC BY-SA 4.0,
https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=69702021

CAR T-celle-behandling
(Chimeric antigen receptor T-celler)

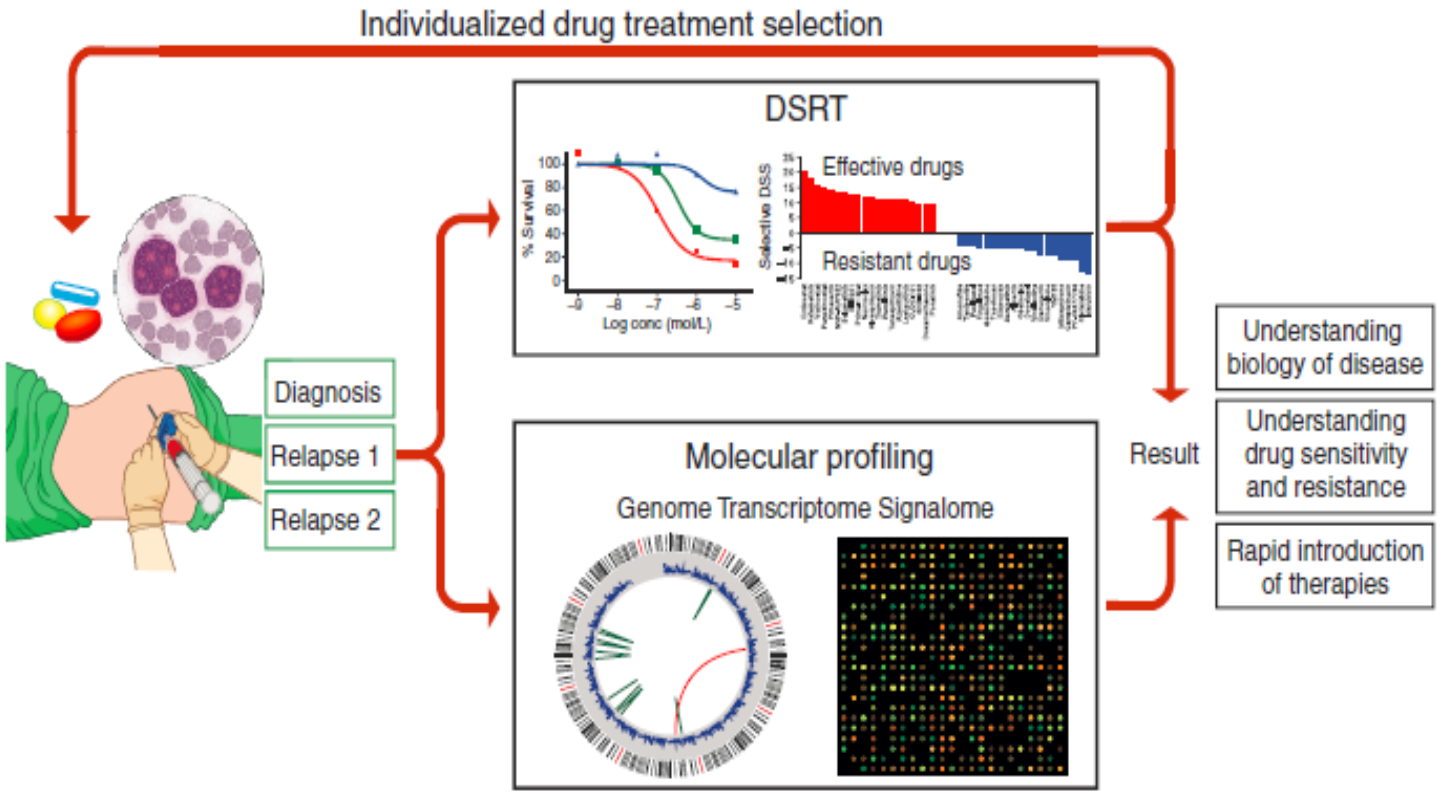
Indtil videre kun forsøg med AML-patienter

- Vanskeligt at finde et godt antigen på kræftcellerne at rette T-cellerne mod (ingen specifikke)
- En mulighed kunne være CAR T-celle-behandling forud for knoglemarvstransplantation
- En anden mulighed kunne være at skabe et leukæmi-specifikt antigen ved at fjerne antigenet fra de raske knoglemarvsceller (genmodifikation)
- I MDS/AML-patienter med tilbagefald efter transplantation?


Vækstfaktorer
f.eks.
Eltrombopag
Epigenetisk behandling
Targeteret behandling
MDS
Immunologisk behandling
Nye kombinations-behandlinger
Vaccination?
Indtil videre kun AML

Skræddersyet behandling tilpasset den enkelte patient?

Program for Translationel Hæmatologi



Tak for jeres tid!

stine.ulrik.mikkelsen@regionh.dk