

HIF inhibítory a inhibítory glutaminázy v liečbe pokročilého renálneho karcinómu

MUDr. Zuzana Tomčová

Onkologická klinika, Fakultná nemocnica Nitra

V súčasnosti sú možnosti liečby pacientov s metastatickým karcinómom obličkových buniek (mRCC) limitované na imunoterapiu s inhibítormi kontrolných bodov a cieľenú liečbu, ktoré inhibujú receptory vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEFG-R) a cicavčí cieľ rapamycínu (mTOR). Napriek výrazne zlepšeným výsledkom, ktoré vidíme posledné desaťročia, u väčšiny pacientov s mRCC sa nakoniec vyvinie rezistencia voči daným modalitám, čím sa zdôrazňuje kritická potreba nových možností liečby. Nedávny výskum priniesol poznatok, že ccRCC je metabolické ochorenie. Metabolické alterácie sú zodpovedné za nové potenciálne ciele pre liečbu a daný článok je o prehľade liekov targetujúcich hypoxiu-indukovaný faktor 2 α (HIF-2 α) a glutaminázu (GL).

Kľúčové slová: metabolizmus, HIF, HIF inhibítory, hypoxia-indukovaný faktor, VEGF, VHL, inhibítory glutaminázy

HIF inhibitors and glutaminase inhibitors in the treatment of advanced renal cell carcinoma

Currently, treatment options for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) are limited to immunotherapy with checkpoint inhibitors and targeted therapy that inhibits vascular endothelial growth factor receptors (VEFG-R) and mammalian target of rapamycin (mTOR). Despite the greatly improved outcomes seen over the past decades, the majority of mRCC patients eventually develop resistance to given modalities, highlighting the critical need for new treatment options. Recent research has shown that ccRCC is a metabolic disease. Metabolic alterations are responsible new potential targets for treatment, and the article provides an overview of targeting drugs hypoxia-inducible factor 2 α (HIF-2 α) and glutaminase (GL).

Key words: metabolism, HIF, HIF inhibitor, hypoxia-inducible factor 2 α , VEGF, VHL, glutaminase inhibitors

Onkológia (Bratisl.), 2024;19(3):177-180

Úvod

Renálny karcinóm (RCC) predstavuje 90 – 95 % všetkých obličkových malignít. Najčastejším histologickým podtypom je karcinóm obličky z jasných buniek (ccRCC), ktorý je zastúpený približne v 75 % metastatického RCC (mRCC). Medzi ďalšie histologické podtypy patria papilárny RCC (približne 15 % diagnóz), chromofóbný RCC (približne 5 % prípadov) a viaceré ďalšie podtypy, ako je karcinóm zberného kanálika, translokačný RCC, obličkový medulárny karcinóm a mucinózny tubulárny a vretenovitý karcinóm obličky (1). Okrem toho sarkomatoidné a rabdoidné znaky predstavujú ďalšiu triedu histologických znakov, ktoré môžu pochádzať z ktoréhokoľvek z uvedených podtypov a ktoré nesú svoje vlastné jedinečné biologické a klinické vlastnosti (1).

Zároveň posledné dôkazy poukazujú na fakt, že karcinóm obličky je malignita, ktorá vykazuje metabolické preprogramovanie v dôsledku genetických mutácií. Tieto zmeny sú výhodné pre energetické a anabolické potreby nádorových buniek, čo vedie k zmenám v glukózovom, lipidovom a biooxidačnom

metabolizme a v niektorých prípadoch aj k zmenám metabolizmu aminokyselín a taktiež k zmene biosyntézy enzýmov oxidačnej fosforylácie (OXPHOS). V bunkách RCC bol pozorovaný pokles aktivity OXPHOS (2). Veľmi častým fenoménom pre RCC je Warburgov fenomén. Podstata javu spočíva v preprogramovaní metabolizmu nádorových buniek, ktoré vo zvýšenej miere transformujú glukózu na laktát aj v prítomnosti kyslíka, čo umožňuje tvorbu energie a biologického substrátu potrebného na rast a proliferáciu. (3). Taktiež je charakterizovaný zníženým vstupom pyruvátu do mitochondrií, nezávisle od hladiny kyslíka a efektívnosť produkcie adenosíntrifosfátu (ATP) (4).

Metabolické zmeny poskytujú potenciálne ciele pre nové terapeutické zásahy alebo biomarkery na monitorovanie rastu a prognózy nádoru (2). Historicky mala hlavnú úlohu v liečbe pokročilého RCC targetová liečba ako inhibítory receptora pre vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF-R) a inhibítory cicavčej cieľovej kinázy rapamycínu (mammalian target of rapamycin –mTOR). Nedávno priniesla veľký pokrok v liečbe kombi-

nácie na báze imunoterapie, ktorá sa z etablovala do štandardov liečby mRCC. Napriek tomu pozorujeme vznik rezistencie, ktorá vedie k zlyhaniu liečebnej odpovede, a preto sa hľadajú ďalšie nové možnosti liečby. Jedným z kľúčových targetov sa javí hypoxiu indukovaný faktor HIF, ktorý sa podieľa na patogenéze RCC. Všetky tieto poznatky o metabolických zmenách a vplyve rezistencie na liečbu v mikroprostredí hypoxického nádoru (TME) podnietilo vývoj inhibitorov HIF a taktiež okrem iných targetov dôležitých pri metabolickom preprogramovaní buniek ccRCC sa zameriava výskum aj na inhibovanie glutaminázy (2).

Podstata HIF ako terapeutického cieľa

HIF proteín bol identifikovaný počas štúdia erythropoetínového génu v roku 1991 (5). HIF je transkripčný faktor pozostávajúci z dvoch jednotiek a tými sú: HIF1-alfa (alebo jeho analógy HIF2-alfa a HIF3-alfa) a HIF1-beta (4). HIF-1 alfa sa nachádza v cytoplazme a jeho hladina sa zvyšuje počas hypoxie (4, 5). HIF1- beta (známy aj ako ARNT) je v jadre, pričom väzbou na

HIF1-alfa aktivuje angiogénne mechanizmy, ktoré pomáhajú bunkám prispôbiť sa hypoxii (6, 7).

HIF-1 alfa sa trvale syntetizuje v bunkách a v závislosti od koncentrácie kyslíka podlieha degradácií, eventuálne sa akumuluje. V prítomnosti kyslíka enzým prolylhydroxyláza pridáva hydroxylový zvyšok k prolínovému zvyšku v molekule HIF1-alfa. Von Hippel-Lindau (VHL) proteín sa viaže na hydroxylovaný prolínový zvyšok a ubikvinizuje HIF-1 alfa. Ubikvityláciu HIF1-alfa dochádza k deštrukcii proteázovými enzýmami (8).

Signálna dráha HIF sa aktivuje hypoxiou alebo inaktivačnými mutáciami génu VHL (von Hippel-Lindau) (7). Za týchto podmienok nenastáva hydroxylácia, ubikvitylácia a degradácia HIF-1 alfa, čo následne vedie k akumulácii HIF1-alfa v bunkovej cytoplazme. Potom HIF1-alfa vstupuje do bunkového jadra a dimerizuje sa s molekulou HIF1-beta za vzniku komplexu HIF1. Daný komplex pôsobí ako transkripčný faktor pre ďalšie gény zapojené do angiogenézy. Taktiež sú známe izoformy HIF1-alfa proteínu (HIF-1 alfa, HIF-2 alfa, HIF-3 alfa), ktoré majú rozličnú funkciu a napriek rozdielnym aktivitám sa mnohé prekrývajú (8).

HIF-1 alfa expresia je zvýšená počas nástupu akútnej hypoxie, na rozdiel od HIF-2 alfa a HIF-3 alfa, ktoré sa nadmieru exprimujú počas chronickej hypoxie, takže počas chronickej hypoxie sa hlavným driverom stáva HIF-2 alfa (8). Taktiež hypoxia a HIF ovplyvňujú nádorové mikroprostredie cestou funkcie imunopresívnych myeloidných supresorových buniek (MDSC) (9). Zjednodušene sa dá povedať, že HIF-2a vedú k tumorigénze a metastázovaniu pomocou regulácie angiogenézy, bunkovej proliferácie a metabolizmu, čím sa stávajú atraktívnym terapeutickým cieľom, keďže aktívna forma HIF-2 alfa je pri RCC zvýšene exprimovaná.

Súčasne hypoxia a HIF signálna dráha sa podieľajú na vzniku rezistencie na rôzne liečebné modalities (targetová liečba, rádioterapia, chemoterapia) (9).

HIF inhibítory

Aktuálne prebieha intenzívny výskum v liečbe mRCC a vo všeobecnosti môžeme HIF inhibítory rozdeliť do dvoch skupín, a to: priame HIF inhibítory, ktoré priamo ovplyvňujú expresiu alebo funkciu

HIF molekúl, alebo nepriame HIF inhibítory, ktoré prostredníctvom ďalších molekúl majú vplyv na HIF signálnu dráhu (mTOR inhibítory – everolimus, temsirolimus).

Priame HIF inhibítory targetujú HIF expresiu, inhibujú mRNA expresiu a syntézu HIF proteínu, dimerizáciu podjednotiek alfa a beta HIF, väzbové a transkripčné aktivity HIF (11).

HIF-2a inhibítory

V minulosti sa pokladal HIF-2a za netargetabilný cieľ vzhľadom na to, že ako DNA-viažuci transkripčný faktor nemá doménu (12).

Výskumom sa však zistilo, že v doméne PER-ARNT-SIM (PAS-B) HIF-2a existuje oblasť, ktorej zacielením by sa mohlo zabrániť heterodimerizácii s HIF-β a zabránilo sa zvýšenej regulácii a transkripcii dráh spojených s rakovinou (13).

Prvogeneračné HIF-2a zahŕňali početné množstvo malých molekúl. Medzi prvými bol PT2385.

PT2385 je HIF-2a antagonist, ktorý inhiboval dimerizáciu HIF-2a a jeho väzbu na DNA. Štúdiou fázy 2 u 51 pacientov s metastatickým RCC, ktorí mali aspoň jednu predchádzajúcu systémovú liečbu, sa skúmala efektívnosť dávky 800 mg dvakrát denne. Benefit dosiahol 66 % pacientov, jeden pacient dosiahol kompletnú remisiu (2 %), 6 pacientov malo parciálnu odpoveď a 26 pacientov (52 %) stabilizáciu ochorenia (14).

Druhogeneračné HIF-2a – monoterapia

Belzutifan (PT2977, MK6482) má podobný mechanizmus účinku ako PT2385, avšak má silnejší účinok a priaznivejší farmakokinetický profil (15). Štúdia fázy II potvrdila účinnosť a priaznivý toxický profil belzutifanu pri VHL-asociovanom ccRCC. Pacienti, ktorí boli predliečení VEGF inhibítormi a checkpoint-inhibítormi, dostávali 120 mg denne belzutifanu, dosiahli 49 % objektívnych odpovedí. Medián času do odpovede bol 8,2 mesiaca a medián trvania odpovede (DOR) nebol dosiahnutý (15). V roku 2021 americká Food and Drug Administration (FDA) schválila na základe štúdie fázy II belzutifan na liečbu ccRCC u pacientov s VHL ochorením. V roku 2023 boli prezentované počas konferencie Európskej

spoločnosti pre klinickú onkológiu (ESMO) výsledky Albiges a kolektívom štúdie fázy III LITESPARK-005 (16)

Štúdia LITESPARK-005 fázy III je dvojito zaslepená súdia porovnávajúca belzutifan s everolimom u 736 predliečených pacientov s VEGF TKI alebo PD1/PDL1 inhibítormi s metastatickým ccRCC. Išlo o populáciu ťažko predliečených pacientov, kde viac ako 80 % bola v 3. alebo 4. línii liečby, z toho 80 % pacientov malo ochorenie so stredným/nízkym rizikom a 70 % pacientov podstúpilo predchádzajúcu nefrektómiu. Primárny cieľ po 18-mesačnej analýze splnil svoj primárny koncový cieľ: 22,5 % pacientov zostalo bez progresie pri belzutifane v porovnaní s 9 %, ktorí užívali everolimus (HR: 0,74, 95 % IS: 0,63 – 0,88). Avšak aj keď celkové prežívanie (OS) bolo numericky predĺžené pre belzutifan v porovnaní s everolimom (21 mesiacov oproti 18 mesiacom); toto ešte nespĺnilo štatistickú významnosť a čaká sa na konečnú analýzu OS. Spomedzi ďalších kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľov bola miera objektívnej odpovede (ORR) 22,7 % pre belzutifan v porovnaní s 3,5 % pre everolimus. Medián času do odpovede bol podobný v oboch ramenách 3,8 vs. 3,7 mesiaca; avšak medián trvania odpovede bol dlhší pri belzutifane (19,5 oproti 13,7 mesiaca). Z hľadiska bezpečnosti a tolerancie sa zdá, že belzutifan je dobre tolerovaný, pričom prerušenie liečby bolo nižšie pre belzutifan v porovnaní s everolimom (~6 % oproti 15 %). Najčastejšími nežiaducimi účinkami (AEs) sú anémia (76 %), únava a dyspnoe (49 %), nauzea (36 %). Toxicita st. 3 je pozorovaná najčastejšie pri anémii (27 %) a hypoxii (16 %). Dôležitý poznatok je, že anémia a hypoxia sú on-target AEs, ktoré sú spôsobené zníženou hladinou erythropoetínu (EPO), takže jeho substitúcia je dostatočným riešením bez nutnosti redukcie dávky (17). Celkovo odpovedalo na belzutifan ~23 % pacientov, avšak u jednej tretiny pacientov bola najlepšia odpoveď progresia ochorenia. Okrem toho, krivka času bez progresie (PFS krivka) na začiatku liečby sa kríži v prvých šiestich mesiacoch, predtým než sa separujú v prospech experimentálneho ramena. Medzi možné vysvetlenia tohto javu patrí prítomnosť skupiny pacientov s nemerateľným alebo ešte nedefinovaným mole-

Tabuľka. Vybrané klinické štúdie s HIF-2 HIF-2 α -inhibítormi

ID klinickej skúšky	Intervencie	Línia terapie	Fáza	Odhadovaná registrácia	Primárne ciele	Výsledky a nežiaduce účinky
NCT03634540	belzutifan a kabozantinib	Skupina 1:1 L Skupina 2: 2-3L	2	118	ORR	Skupina 2: • ORR 22 % • DCR 90 % • mPFR 16,8 mes. • najčastejšie Gr 3 súvisiace s liečbou Aes: hypertenzia (12 %), anémia (12 %), malátnosť • žiadne Gr 4 AEs
NCT05239728	belzutifan a pembrolizumab vs pembrolizumab	post-nefektómia pre lokalizované RCC	3	1 600	DFS	N/A
NCT04846920	belzutifan v rôznych dávkach	2L+	1	52	bezpečnosť, tolerabilita a PK	N/A
NCT04489771	belzutifan v štandardnej dávke vs belzutifan vo vysokej dávke	2L, 3L, 4L	2	150	ORR	N/A
NCT04195750	belzutifan vs everolimus	2L, 3L, 4L	3	736	PFS a OS	N/A
NCT04736706	lenvatinib/pembrolizumab/belzutifan vs lenvatinib/pembrolizumab/quavonlimab vs lenvatinib/pembrolizumab	1L	3	1 431	PFS, OS	N/A
NCT04586231	belzutifan/lenvatinib vs kabozantinib	2L, 3L	3	708	PFS, OS	N/A
NCT04626518	viaceré kombinácie založené na belzutifane v refraktérnych RCC	2L+	1b/2	370	bezpečnosť, tolerabilita, ORR	N/A
NCT04895748	DFF332- ako monoterapia a kombinácia s everolimom alebo so spartalizumabom/taminadenantom	2L+	1/1b	180	bezpečnosť, tolerabilita	N/A
NCT04169711	ARO-HIF-2	3L+	1b	26	bezpečnosť, tolerabilita	• DCR 30 % • 3 SAEs • malátnosť (29 %), najčastejšie AE

kulárnym fenotypom s rozdielnou odpoveďou alebo prínosom z belzutifanu alebo everolimu (18). Zároveň jednou z kritik LITESPARK-005 je výber everolimu ako porovnávajúceho ramena. V klinickej praxi bolo použitie everolimu u ťažko predliečených pacientov a zostáva obava, či by výsledky neboli iné použitím modernejšej aktívnej liečby, akou je napríklad tivozanib, ktorý dosiahol podobné výsledky v štúdiách ako belzutifan. Avšak v danom čase daný preparát nebol ešte schválený. Aktuálne prebiehajú štúdie v prvej línii ochorenia pri VHL-asociovanom lokálne pokročilom nemetastatickom RCC (18).

HIF-2 α – kombinované štúdie

HIF-2 α -inhibítory sa vyznačujú priaznivým toxickým profilom, čo umožňuje ich skúmanie v kombináciách s inými preparátmi. PT2385 bol skúmaný s nivolumabom u 50 pacientov s mRCC s dosiahnutím ORR 22 %. Ďalšie štúdie prebiehajú s kabozantinibom (belzutifan s kabozantinibom). Zaujímavé zistenie bolo, že VHL-defektné ccRCC bunkové línie sú vo zvýšenej miere závislé od cyklín-dependentných kináz 4 a 6 (CDk4 a CDk6) pre proliferáciu buniek. Aktuálne prebieha výskum s CDk4/6 inhibítormi s belzutifanom (19).

Zároveň bude snahou pokračovať vo výskume rezistentných mechanizmov po zlyhaní prvogeneračných či druhogeneračných HIF-2 α -inhibítormi, ktoré sa budú fokusovať na rezistentné mutácie. Ďalšie dôležité štúdie sú zobrazené v tabuľke.

Inhibícia gluminázy ako cieľ liečby mRCC

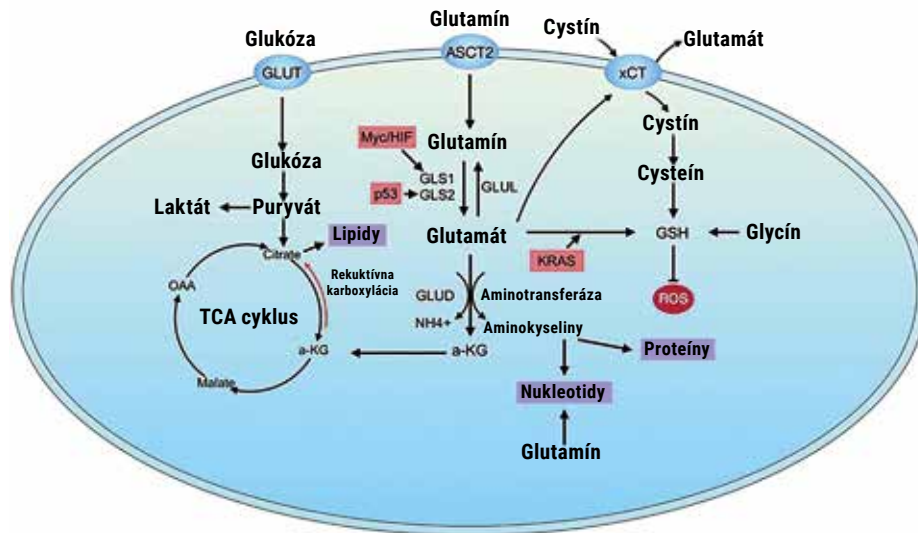
Krebsov cyklus (TCA) lokalizovaný v matrixe mitochondrií zohráva v bunkovom metabolizme kľúčovú úlohu, pretože v ňom vznikajú dôležité substráty na tvorbu energie (nikotínamid adenín dinukleotid-NADH a flavínadenín dinukleotid – hydrochinónová forma – FADH₂), akými sú ATP v elektrónovom transportnom reťazci (ETC) a substráty pre glukoneogézu, syntézu vyšších karboxylových kyselín či nukleotidov.

V rámci TCA sa vytvárajú metabolické medziprodukty vďaka anaplerotickým dráham. Anapleróza umožňuje prežívanie a proliferáciu nádorových buniek nezávisle od mitochondriálneho metabolizmu, jej inhibícia vedie k nedostatku substrátov pre TCA. Vývoj nových protinádorových liekov sa v tejto oblasti zameriava predovšetkým na inhibíciu glutaminolýzy (terapeutický cieľ predstavuje enzým glu-

tamináza), glykolýzy a oxidácie vyšších karboxylových kyselín (FAO). Glutamín ako aminokyselina hrá dôležitú úlohu pri tvorbe energie a slúži ako zdroj uhlíka pre syntézu lipidov prostredníctvom TCA a dusíka pre syntézu aminokyselín a nukleotidov. Transportéry glutamínu exprimované na bunkovej membráne prenášajú glutamín do cytoplazmy a následne do mitochondriálneho matrixu, kde sa pomocou enzýmu glutamináza transformuje na glutamát, pričom tento krok spomaľuje rýchlosť celej dráhy glutaminolýzy. Počas anaplerózy mitochondriálna glutamát dehydrogenáza 1 konvertuje glutamát na α -ketoglutarát (α -KG). Súčasne sa uvoľňuje amoniak, ktorý neutralizuje intracelulárne pH v malígnych bunkách a reguluje autofágiu. α -ketoglutarát je dôležitý pre TCA a OXPHOS. Metabolizmus glutamínu ako terapeutický cieľ priťahuje veľkú pozornosť, pretože rast a proliferácia nádorových buniek sú od tejto aminokyseliny závislé (obrázok) (3, 21).

Inhibítory glutaminázy v liečbe mRCC

Telaglenastat hydrochlorid (CB-839), perorálny selektívny inhibítor glutaminázy (GLS1), je prvý vo svojej triede, ktorý katalyzuje deamidáciu glutamínu

Obrázok. Metabolizmus malígnej bunky zahŕňajúci glutamín (20)

na glutamát. Ukázalo sa, že inhibícia glutaminolýzy telaglenastatom imunologicky modifikuje prostredie nádoru aj zvýšením cytotoxickej aktivity lymfocytov infiltrujúcich nádor (TIL) (20). Telaglenastat preukázal účinnosť okrem mRCC aj pri iných diagnózach (trojnásobne negatívny karcinóm prsníka, nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC), AML a lymfómov (16). V štúdií fázy 3 CANTATA však telaglenastat v kombinácii s inhibítorom VEGFR2/MET/AXL kabozantinibom v porovnaní s placebovým ramenom nezlepšil PFS pacientov s pokročilým svetlobunkovým RCC predliečených najviac dvoma líniami systémovej terapie. K nežiaducim účinkom telaglenastatu patria únava, nauzea a elevácia transamináz (22).

Záver

Liečba RCC je vďaka objaveniu nových targetov sľubná. Aktuálne je zmenený pohľad na RCC a vníma sa ako ochorenie s reprogramovaným metabolizmom, ktoré je vyústením genetických mutácií. Konštitutívna aktivácia osi VHL-HIF-VEGF je hlavnou signálnou dráhou u pacientov s mRCC. Zatiaľ čo doteraz sa používali VEGF-R TKI na blokádu tejto dráhy, zacielenie na HIF-2a preukázalo sľubnú účinnosť pri RCC. Belzutifan je prvý inhibítor HIF-2a, ktorý bol schválený FDA pri VHL asociovanom RCC. Podľa ESMO odporúčani je vhodnou možnosťou po progresii VEGFR alebo PD-1 pre-

parátov v druhej línii ochorenia. V tretej línii už úroveň dôkazov pre tento liek je slabšia a vhodnejšou alternatívou je kabozantinib. Aktuálne belzutifan nemá schválenie EMA (23).

Vzhľadom na všeobecne priaznivý profil toxicity a povzbudzujúcu účinnosť sa belzutifan a ďalšie inhibítory HIF-2a študujú samostatne a v kombinácii s inými látkami v mnohých ochoreniach RCC. Zároveň jednou z mnohých nových skupín liekov sa zdajú inhibítory glutaminázy aktuálnym terapeutickým cieľom vo výskume RCC alterácie metabolizmu glutamínu.

Vývoj liekov zameraných na abnormálny metabolizmus predstavuje aktuálne sľubnú cestu liečby RCC, ktorá má v súčasnosti v klinickej praxi obmedzené možnosti liečby.

Autorka vyhlasuje, že nemá žiadny potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

- Salgia NJ, Zengin ZB, Pal SK, et al. Renal Cell Carcinoma of Variant Histology: New Biologic Understanding Leads to Therapeutic Advances. ASCO Educational Book 2024;44(3):1-9.
- Zhu H, Wang X, Lu S, et al. Metabolic reprogramming of clear cell renal cell carcinoma. Front. Endocrinol. 2023;14(4):1195500.
- Palacka P. Súčasná perspektíva mitochondriálnej onkológie. In: Gvozdičková A, Šimková I. (editori). Translačná mitochondriálna medicína. Vydavateľstvo: Herba, 2024; s:155-168.
- Wettersten HI, Aboud OA, Lara PN Jr, et al. Metabolic reprogramming in clear cell renal cell carcinoma. Nat Rev Nephrol. 2017;13:410-9.
- Semenza GL, Neifelt MK, Chi SM, et al. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to

the human erythropoietin gene. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991;88(13):5680-4.

6. Luo JC, Shibuya M. A variant of nuclear localization signal of bipartite-type is required for the nuclear translocation of hypoxia inducible factors (1alpha, 2alpha and 3alpha). Oncogene. 2001;20(12):1435-44.

7. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O2 tension. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92(12):5510-4.

8. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) pathway. Sci STKE. 2007;2007(407):8.

9. Fallah J, Rini BI. HIF Inhibitors: Status of Current Clinical Development. Curr Oncol Rep 2019;21:1-10.

10. Raval RR, Lau KW, Tran MG et al. Contrasting properties of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and HIF-2 in von Hippel-Lindau-associated renal cell carcinoma. Mol Cell Biol. 2005;25(13):5675-86.

11. Corzo CA, Condamine T, Lu L, et al. HIF-1alpha regulates function and differentiation of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment. J Exp Med. 2010;207(11):2439-53.

12. Ramsha A, Moshe C. Ornstein, Targeting HIF-2 Alpha in Renal Cell Carcinoma. Current Treatment Options in Oncology. 2023;24:1183-1198.

13. Rogers JL, Bayeh L, Scheuermann TH, et al. Development of inhibitors of the PAS-B domain of the HIF-2alpha transcription factor. J Med Chem. 2013;56:1739-47.

14. Courtney KD, Infante JR, Lam ET, et al. Phase I dose-escalation trial of PT2385, a first-in-class hypoxia-inducible factor-2alpha antagonist in patients with previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2018;36(9):867-74.

15. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. N Engl J Med. 2021;385(22):2036-46.

16. Albiges L, Rini BI, Peltola K, et al. LBA88 Belzutifan versus everolimus in participants (pts) with previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Randomized open-label phase III LITESPARK-005 study. Annals of Oncology. 2023;34:S1329-30.

17. Ahmed R, Ornstein MC. Targeting HIF-2 Alpha in Renal Cell Carcinoma. Current Treatment Options in Oncology. 2023;24:1191.

18. Gulati S, Lara PN. Belzutifan versus Everolimus in Advanced Kidney Cancer: A Commentary on LITESPARK-005 Trial from ESMO 2023. Kidney Cancer 8 2024;23-24.

19. Choueiri TK, Kaelin WG. Targeting the HIF2-VEGF axis in renal cell carcinoma. Nature medicine. 2023;26:s1525.

20. Lemberg KM, Gori SS, Tsukamoto T, et al. Clinical development of metabolic inhibitors for oncology. The Journal of clinical investigation. 2022;S:132.

21. Cyriac R, Lee K. Glutaminase inhibition as potential cancer therapeutics: current status and future applications. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 2024;39(1)

22. Tannir NM, Agarwal N, Porta C, et al. Efficacy and safety of telaglenastat plus cabozantinib vs placebo plus cabozantinib in patients with advanced renal cell carcinoma: The CANTATA randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2022;8(10):1411-1418.

23. Powles T, Albiges L, Bex A. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2024; Article in the press

MUDr. Zuzana Tomčová
Onkologická klinika, FN Nitra
Špitálska 6, 949 01 Nitra
zuzana.pribulova@fnnitra.sk

