



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Powikłania infekcyjne w nowotworach mieloproliferacyjnych w dobie terapii celowanych

Infectious complications in myeloproliferative neoplasms in targeted therapy era



Krzysztof Lewandowski*

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 03.02.2015

Zaakceptowano: 17.02.2015

Dostępne online: 28.02.2015

Słowa kluczowe:

- inhibitory kinaz tyrozynowych
- nowotwory mieloproliferacyjne
- powikłania infekcyjne

Keywords:

- Tyrosine kinase inhibitors
- Myeloproliferative neoplasms
- Infectious complications

ABSTRACT

Introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKI) to therapy of myeloproliferative neoplasms (MPN) improved prognosis in this group of patients. Progress was especially noted in the therapy of patients with chronic myeloid leukemia (CML) and Philadelphia negative MPN, especially myelofibrosis and polycythaemia vera. Specific TKI (imatinib, nilotinib, dasatinib in a case of chronic myeloid leukemia and ruxolitinib in a case of Philadelphia negative MPN) inhibits BCR-ABL tyrosine kinase and Janus kinase type 1 and 2, respectively. Their usage is related with non-hematologic and hematologic side effects occurrence. Moreover, TKI administration is also leading to the impairment of immune system function, which may predispose to infectious complication. Their increased frequency has been recently noted in currently performed clinical trials.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Nowotwory mieloproliferacyjne Philadelphia-ujemne

Przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne (MPN) są chorobami klonalnymi komórki macierzystej szpiku. Ich różnorodność fenotypowa jest wynikiem obecności w różnej konfiguracji zaburzeń w szlakach przekazywania sygnału komórkowego. Na aktualnym etapie wiedzy wiadomo, że w dużej części przypadków zaburzenia te są rezultatem

wystąpienia mutacji w obrębie genów kodujących strukturę kinaz tyrozynowych oraz cząsteczek powiązanych z nimi czynnościowo.

Inhibitory JAK2 a częstość infekcji u chorych na nowotwory mieloproliferacyjne (MPN)

Kinazy tyrozynowe Janus (JAK) uczestniczą w procesie przekazywania sygnału komórkowego pośredniczonego poprzez

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 84, Poznań, Polska. Tel.: +48 618 549 345.

Adres email: krzysztof.lewandowski@skpp.edu.pl

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.008>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

receptory dla cytokin oraz czynników wzrostu. Należy pamiętać, że część z nich ma strukturę jednolancuchową (np. dla EPO, PRL, GH, G-CSF), a inne wielolancuchową (np. dla IL-3, IL-5, GM-CSF). Typy receptorów oraz cytokiny o powinowactwie do określonego rodzaju receptora szczegółowo omówiono poprzednio [1].

U znacznej części chorych na MPN można wykazać obecność mutacji genu *JAK2* (mutacje punktowe, insercje lub delecje) prowadzących do konstytutywnej aktywacji kinazy Janusowej 2 w wyniku zahamowania procesu autoinhibicji enzymu. Dotychczas zidentyfikowano kilkadziesiąt mutacji genu *JAK2* (egzony 12–15), których obecność prowadzi do podobnych zmian funkcji kinazy Janusowej 2. Najczęstszą z nich jest mutacja V617F zlokalizowana w egzonie 12 genu *JAK2*.

Odkrycie związku pomiędzy obecnością mutacji w obrębie genu *JAK2* a rozwojem MPN stało się przesłanką do podjęcia prac zmierzających do opracowania małowcząsteczkowych inhibitorów *JAK2* [2, 3]. Pierwszymi z nich były substancje współzawodniczące z substratami kinazy o miejsce wiązania w obrębie domeny katalitycznej *JAK2*. Następnie, niezależnej ocenie poddano substancje o budowie zbliżonej do ATP – analogi pyridonów oraz pyrimidyny. Duża część inhibitorów *JAK2* to związki współzawodniczące z ATP o miejsce wiązania w obrębie domeny kinazowej: TG101348 (TargeGen), INCB018424 (ruxolitinib, Incyte), CYT387 (Cytopia), CEP-701 (lestautinib, Cephalon), XL019 (Exelixis), SB1518 (S*Bio, według licencji Onyx jako ONX0803) oraz AZD1480 (Astrazeneca). Najwięcej doświadczeń klinicznych dotyczy zastosowania ruxolitinibu (Jakavi®, INC424), doustnego inhibitora kinazy *JAK1* oraz *JAK2* w przypadku dwóch nowotworów mieloproliferacyjnych – mielofibrozy oraz czerwienicy prawdziwej.

Effekt działania inhibicyjnego ruxolitinibu nie jest specyficzny dla zmutowanej kinazy *JAK2*. Lek w podobny sposób hamuje aktywność kinaz *JAK1* i *JAK2* typu dzikiego. Jego stosowanie prowadzi także do zahamowania aktywności szeregu innych kinaz [4], a podanie powoduje zakłócenie przewodzenia sygnału komórkowego via szlak *JAK-STAT*, kinazę białkową aktywowaną mitogenem (MAPK), regulowaną zewnątrzkomórkowo kinazę 1/2 (MAPK-ERK1/2) oraz kinazę fosfoinozitolową-3 AKT (PI3K-AKT) [5]. Wszystkie wymienione szlaki i kinazy uczestniczą w aktywowaniu procesu transkrypcji genów dla szeregu cytokin niezbędnych dla indukcji odpowiedzi immunologicznej. Ich nieprawidłowa ekspresja prowadzi także do zakłócenia funkcji komórek dendrytycznych [6]. Obserwacje te stały się przyczynkiem do podjęcia badań dotyczących charakteru zaburzeń immunologicznych oraz występowania infekcji u chorych na MPN leczonych inhibitorem *JAK2*.

W badaniu Comfort II oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ruxolitinibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) u chorych na mielofibrozę wykazano, że częstość powikłań infekcyjnych (infekcje górnych dróg oddechowych, przewodu pokarmowego oraz dróg moczowych) jest wyższa w grupie chorych leczonych ruxolitinibem niż w grupie osób otrzymujących BAT. Ponadto, u 2 chorych (1,4%) leczonych ruxolitinibem doszło do rozwoju gruźlicy [7].

Także w badaniu 3 fazy oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania doustnego inhibitora kinazy

JAK1 oraz *JAK2* – ruxolitinibu w porównaniu z terapią standardową u chorych na czerwienicę prawdziwą z nieadekwatną odpowiedzią lub nieakceptowalną toksycznością hydroksykarbamidu odnotowano zwiększoną (6% u chorych leczonych ruxolitinibem oraz 0% u osób leczonych terapią standardową) częstość infekcji wirusem herpes zoster (HZV) [8].

Przewlekła białaczka szpikowa

PBSz jest chorobą mieloproliferacyjną zmienionej komórki hematopoetycznej. Pierwsze doniesienie dotyczące obecności nieprawidłowego chromosomu (chromosom Philadelphia) w kariotypie chorych na PBSz ukazało się w 1960 roku. Później wykazano, że zmiana ta jest rezultatem zrównoważonej translokacji pomiędzy chromosomami 9 i 22 pary – t(9;22), prowadzącej do powstania genu fuzji *BCR-ABL* kodującego kinazę tyrozynową *BCR-ABL*. Obecność genu fuzji *BCR-ABL* prowadzi do stałej konstytutywnej aktywacji kinazy w komórkach dotkniętych defektem. Chromosom Philadelphia u chorych na PBSz obecny jest we wszystkich liniach komórek hematopoetycznych (erytroblastach, granulocytach, monocytach, megakariocytach, komórkach prekursorowych linii T i B). Skutkiem konstytutywnej aktywacji kinazy tyrozynowej *BCR-ABL* w komórkach hematopoetycznych jest zakłócenie procesów adhezji komórkowej, aktywacja i/lub zaburzone przekazywanie sygnałów fizjologicznych w wielu szlakach komórkowych, zahamowanie apoptozy oraz indukcja procesów degradacji proteosomalnej wielu kluczowych białek hematopoezy. Konstytutywna aktywacja kinazy tyrozynowej *BCR-ABL* prowadzi także do zakłócenia funkcji szlaku sygnałowego Ras, kinazy białkowej aktywowanej przez miogeny (MAPK), szlaku kinaza Janus (*JAK*)–przewodnik sygnałów i aktywator transkrypcji (*STAT*) oraz kinazy fosfoinozitolowej 3 (PI3K). Stała komórkowa ekspresja kinazy *BCR-ABL* prowadzi także do wzrostu komórkowego stężenia Mdm2 w wyniku upośledzenia proteosomalnej degradacji Mdm2. Zależny od stałej wysokiej ekspresji kinazy tyrozynowej *BCR-ABL* wzrost ekspresji Mdm2 jest jednym z czynników odpowiedzialnych za niestabilność genomową komórek z t(9;22) i zakłócenie procesów ich apoptozy.

Wprowadzenie do leczenia PBSz inhibitorów kinazy tyrozynowej (IKT), zarówno I generacji (IM, imatinib) jak i II generacji (NILO, nilotinib i DAZA, dasatynib), całkowicie zrewolucjonizowało podejście terapeutyczne do tej choroby. Mechanizm działania IM i NILO polega na zahamowaniu autofosforylacji kinazy *BCR-ABL1* i fosforylacji substratów. Prowadzi to do wygaszenia proliferacji komórek oraz indukcji procesów ich apoptozy. Spektrum działania hamującego wymienionych IKT obejmuje także inne kinazy tyrozynowe *ABL1*, *c-KIT* i receptora dla płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR). Należy jednak nadmienić, że efekt inhibitorowy w odniesieniu do kinazy *BCR-ABL* w przypadku NILO jest ok. 30-krotnie silniejszy niż IM. Szerszym spektrum działania inhibitorowego charakteryzuje się DAZA. Jest on ok. 325 razy silniejszym niż IM inhibitorem kinazy tyrozynowej *ABL1*. Hamuje także aktywność *c-KIT*, PDGFR oraz kinaz z rodziny SRC (głównych regulatorów odpowiedzi immunologicznej) [9]. Spektrum

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328118>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328118>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)