



Revisión

Inhibidores de JAK2

Juan Carlos Hernández Boluda*, Montse Gómez y Ariadna Pérez

Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de enero de 2016

Aceptado el 4 de febrero de 2016

On-line el 28 de marzo de 2016

Palabras clave:

Inhibidores de JAK2

Ruxolitinib

Mielofibrosis

Enfermedades autoinmunitarias

Toxicidad

R E S U M E N

La inhibición farmacológica de la actividad cinasa de las proteínas JAK permite interferir la señalización de las citocinas inmunomoduladoras y bloquear la activación constitutiva de la vía JAK-STAT que caracteriza a ciertas neoplasias, en particular a las mieloproliferativas crónicas. Así, los inhibidores de JAK pueden ser útiles tanto para el tratamiento del cáncer como para el de enfermedades de origen inflamatorio o inmunitario. Hasta el momento, los avances más significativos se han dado en la mielofibrosis, donde permiten un mejor control de las manifestaciones hiperproliferativas, si bien no parecen tener capacidad de erradicar la enfermedad. En general, la inhibición de JAK2 se asocia al desarrollo de citopenias, siendo este un efecto adverso de clase. En cambio, el perfil de toxicidad extrahematológica varía de un inhibidor a otro. Actualmente, se están explorando combinaciones de ruxolitinib con otros fármacos para potenciar la eficacia terapéutica y a reducir su toxicidad hematológica.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

JAK2 inhibitors

A B S T R A C T

Pharmacological inhibition of the kinase activity of JAK proteins can interfere with the signaling of immunomodulatory cytokines and block the constitutive activation of the JAK-STAT pathway that characterizes certain malignancies, including chronic myeloproliferative neoplasms. JAK inhibitors may, therefore, be useful to treat malignancies as well as inflammatory or immune disorders. Currently, the most significant advances have been made in the treatment of myelofibrosis, where these drugs may lead to a remarkable improvement in the control of hyperproliferative manifestations. However, available data suggest that this treatment is not curative of myelofibrosis. In general, JAK2 inhibition induces cytopenias, with this being considered a class side-effect. By contrast, the extrahepatic toxicity profile varies significantly among the different JAK inhibitors. At present, there are several clinical trials evaluating the combination of ruxolitinib with other drugs, in order to improve its therapeutic activity as well as reducing haematologic toxicity.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

JAK2 inhibitors

Ruxolitinib

Myelofibrosis

Immune disorders

Toxicity

Cinasas JAK

En condiciones fisiológicas, las células del organismo humano reciben continuamente señales del medio externo que son fundamentales para la regulación de su metabolismo, proliferación y supervivencia. Estas señales son transmitidas en forma de citocinas, factores de crecimiento y hormonas hasta la superficie celular, donde en su mayoría se unen a receptores específicos. La unión

entre un determinado ligando y su receptor induce una serie de cambios químicos que permiten transferir la señal a nivel intracelular mediante la activación de segundos mensajeros, siendo la consecuencia final de este proceso un cambio en la transcripción génica¹.

Algunos receptores de membrana, como c-kit, FLT3 o PDGFR, son proteínas que tienen un dominio cinasa intracitoplasmático capaz de fosforilar sustratos diana en los residuos tirosina. Sin embargo, los receptores de citocinas de tipo I y II no poseen actividad enzimática intrínseca, por lo que para poder transmitir las señales al interior de la célula se asocian íntimamente con proteínas tirosina-cinasa citoplasmáticas de la familia *Janus kinases* (JAK)². Existen 4

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hernandez_jca@gva.es (J.C. Hernández Boluda).

miembros de la familia JAK en humanos (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2), cuya estructura química, muy similar en todos ellos, consiste en un dominio FERM (JH4-JH7) que permite su unión no covalente a la región intracitoplasmática del receptor de membrana, un dominio SH2 (JH3), un dominio regulatorio pseudocinasa (JH2) y un dominio tirosinacinasasa (JH1). Mientras que JAK1, JAK2 y TYK2 se expresan ubicuamente, JAK3 lo hace fundamentalmente en las células hematopoyéticas.

Alrededor de 60 citocinas y hormonas utilizan para su señalización la vía de JAK-STAT³, de ahí su gran importancia en la fisiología celular. En concreto, JAK2 tiene un papel crucial para la transmisión de señal de los factores hematopoyéticos (eritropoyetina, trombopoyetina, factor estimulante de colonias granulocíticas y granulomonocíticas). A su vez, JAK1 transmite las señales de numerosas citocinas proinflamatorias. Además, JAK1 colabora con JAK3 en la linfopoyesis a través de la unión con receptores heterodiméricos de la familia común γ c (IL-2R e IL-7R) y de las citocinas de clase II (interferones), entre otros. La inactivación de JAK2 en embriones de ratón provoca su muerte por ausencia de eritropoyesis⁴, mientras que la de JAK1 es también letal debido al déficit en el desarrollo linfocitario y a la disfunción neuronal que acarrea⁵. Por su parte, la función principal de JAK3 y TYK2 es la regulación del sistema inmunitario. Así, se ha descrito una forma hereditaria de inmunodeficiencia combinada grave asociada a un defecto de función de JAK3⁶, mientras que las células de un enfermo con mutación homocigota de TYK2 mostraron un déficit en la señalización de múltiples citocinas que se asoció a un cuadro clínico de dermatitis atópica con infecciones oportunistas⁷.

Activación anómala de la señalización a través de JAK-STAT en las neoplasias mieloproliferativas crónicas

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMP) «clásicas» son la trombocitemia esencial (TE), la policitemia vera (PV) y la mielofibrosis primaria (MFP). Estas 3 entidades se caracterizan por presentar en un grado variable manifestaciones clínicas derivadas de la hiperproliferación celular, complicaciones trombohemorrágicas y un riesgo aumentado de desarrollar leucemia aguda⁸. En su patogénesis desempeña un papel fundamental la activación constitutiva de la señalización a través de la vía JAK-STAT⁹. Así, es posible detectar mutaciones activadoras del gen *JAK2* en casi todos los pacientes con PV y en la mitad de los casos con MFP y TE. De forma llamativa, la mayoría de los pacientes presenta la mutación V617F de *JAK2*, localizada en el dominio pseudocinasa (JH2), cuya consecuencia es la pérdida de su función autoinhibitoria. Asimismo, una cuarta parte de los pacientes con MFP y TE tiene mutaciones del gen de la calreticulina (*CALR*) y un 5-10% tiene mutaciones del receptor de la trombopoyetina (*MPL*), cuyo resultado es, en ambos casos, una activación constitutiva de la vía de señalización de JAK2¹⁰. Estudios en animales de laboratorio han confirmado que la transmisión de dichas mutaciones a los progenitores hematopoyéticos murinos ocasiona un cuadro mieloproliferativo típico⁹. Con todo, aunque estas mutaciones determinan el perfil clínico de una enfermedad mieloproliferativa, no representan necesariamente el episodio clonogénico primario¹¹. Por otra parte, los pacientes con mielofibrosis tienen un incremento en los niveles de citocinas proinflamatorias en sangre que se correlaciona con algunas de sus manifestaciones clínicas, como la sintomatología constitucional o la fibrosis medular¹². En este sentido, un estudio reciente demuestra que la producción anormal de citocinas en la mielofibrosis no se circunscribe a la clona neoplásica, sino que también ocurre en las células hematopoyéticas normales¹³.

Por último, cabe recordar que la activación anómala de la vía JAK-STAT, con o sin mutaciones de las proteínas JAK, no es un

Tabla 1
Inhibidores de JAK2

	Dianas	CI50 ^a			
		JAK2	JAK1	JAK3	TYK2
Ruxolitinib	JAK2, JAK1	2,8	3,3	428	19
Fedratinib	JAK2, FLT3	3	105	1040	405
Momelotinib	JAK2, JAK1	18	11	155	17
Pacritinib	JAK2, FLT3	23	1.280	520	50
XL019	JAK2	2	134	195	344
Lestaurtinib	JAK2, FLT3	<1	ND	3	ND
AZD1480	JAK2, JAK1	<0,5	1,3	3,9	ND
Tofacitinib	JAK3, JAK1, JAK2	1,8	1,7	0,75	260

ND: no disponible.

^a Concentración inhibitoria del 50%.

fenómeno exclusivo de las NMP, sino que se ha observado también en otras neoplasias hematológicas y en algunos tumores sólidos¹⁴.

Inhibidores de JAK2

La inhibición farmacológica de la actividad cinasa de las proteínas JAK permite interferir la señalización de las citocinas inmunomoduladoras (efecto inmunosupresor) y bloquear la activación constitutiva de la vía JAK-STAT que caracteriza a ciertas neoplasias, en particular a las NMP.

Por el momento, se dispone de una serie de fármacos ATP-miméticos (inhibidores reversibles de tipo I), de administración oral, que son capaces de inhibir JAK2 de forma rápida y potente, pero no discriminan entre la forma mutada y la no mutada (pues la mutación típica de las NMP tiene lugar en el dominio pseudocinasa). Asimismo, todos inhiben en mayor o menor medida la actividad enzimática de otros miembros de la familia JAK debido a la analogía estructural de su dominio catalítico, y pueden interactuar además con otras moléculas de forma no intencionada (tabla 1). La mayoría de los ensayos clínicos con inhibidores de JAK2 se ha realizado en pacientes con mielofibrosis, de donde procede el núcleo central de la información en que se basa la presente revisión.

Tratamiento de la mielofibrosis con inhibidores de JAK2

Eficacia terapéutica

La MFP o secundaria a una PV o TE es una enfermedad poco frecuente que afecta por lo general a personas de edad avanzada¹⁵. Su curso clínico es heterogéneo y se ve complicado por la aparición de anemia, esplenomegalia sintomática y síntomas constitucionales (pérdida de peso, sudoración nocturna, febrícula), entre otras manifestaciones. En el 20% de los casos evoluciona a leucemia aguda. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos constituye la única terapéutica curativa de la enfermedad. Sin embargo, dada la edad de los pacientes, en la práctica este procedimiento solo es aplicable a una minoría de ellos, por lo que en la mayoría de los casos el tratamiento es paliativo y se dirige a controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los enfermos¹⁶.

En este sentido, el panorama terapéutico de la mielofibrosis ha mejorado sustancialmente con la introducción de los inhibidores de las tirosinacinasas JAK, fármacos que han demostrado ser muy eficaces para el control de las manifestaciones hiperproliferativas de la enfermedad, como la esplenomegalia o la sintomatología constitucional¹⁷. Por el momento, ruxolitinib (Jakavi®), un inhibidor potente de JAK1 y JAK2, es el único que ha sido aprobado por las autoridades sanitarias europeas para los pacientes adultos con MFP o secundaria a una TE o PV que presentan esplenomegalia sintomática y/o síntomas constitucionales, con base en 2 grandes estudios pivotales fase 3 llamados COMFORT-I (ruxolitinib frente a placebo)¹⁸ y COMFORT-II (ruxolitinib frente a mejor tratamiento disponible)¹⁹. La experiencia conjunta de los 2 estudios,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3798583>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3798583>

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