

Rola kinaz JAK w patogenezie nowotworów mieloproliferacyjnych Philadelphia-ujemnych. Możliwości terapii celowanej

A role of JAK in the pathogenesis of Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms. Target therapy possibilities

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski

*Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Mieczysław Komarnicki*



ABSTRACT

In recent years a significant progress has been made in understanding of the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms, especially the one with mutation in *JAK2* gene. In 2005 several study groups confirmed the presence of V617F mutation in exon 14 of *JAK2* gene. It was documented that anomaly is present in 96% of polycythaemia vera patients (PV), in 35–70% of patients with essential thrombocythaemia (ET) and in about 50% of patients with primary myelofibrosis (PM). Later on, also other sequence aberrations of *JAK2* gene were found in exon 12–15, among others a single nucleotide substitutions, insertions or deletions, and also insertion-deletions defects. In the case of most of the mentioned mutations, experimental studies confirmed their relations with abnormal autoinhibition process of JAK2 and cytokine-independent proliferation of cells carrying defect. Discovery of relation between the presence of mutations in *JAK2* gene gave insight to initiation of works to prepare small molecules with inhibitory activity against JAK2. Initially, non-ATP competitive JAK2 inhibitors for the APT-binding catalytic site were tested. Thereafter, ATP-competitive pyridones and pyrimidine analogs were independently evaluated. Most of JAK2 inhibitors belong to ATP competitive inhibitors [TG101348 (TargeGen), INCB018424 (ruxolitinib, Incyte), CYT387 (Cytobia), CEP-701 (lestaurtinib, Cephalon), XL019 (Exelixis), SB1518 (S*Bio, according to Onyx licence as ONX0803) and AZD1480 (AstraZeneca)]. Its administration in myelofibrosis leads to reduction of spleen volume in about 50% of patients, reduction of general symptoms intensity, increase of physical exercise tolerability and improvement of quality-of-life. In PV and ET patients JAK2 inhibitors therapy resulted in significant improvement of complete blood count results and in significant reduction of flebotomy needs. Presently, most of JAK2 inhibitors are evaluated in clinical trials. However, it seems that their use may change current standards of therapy of *JAK2* positive myeloproliferative neoplasms in the nearest future.

KEY WORDS: Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms, JAK2, mutations, JAK2 inhibitors

STRESZCZENIE

W ostatnich latach dokonał się istotny postęp w zrozumieniu patogenezy nowotworów mieloproliferacyjnych, w szczególności tych z mutacjami w obrębie genu *JAK2*. W 2005 roku liczne grupy badawcze potwierdziły występowanie mutacji V617F w obrębie egzonu 14. genu *JAK2*. Okazało się, że defekt ten jest obecny u 96% chorych z czerwienicą prawdziwą (PV), u 35–70% pacjentów z nadpłytkowością samoistną (ET) oraz u około 50% osób z pierwotną mielofibrozą (PM). W późniejszym okresie udokumentowano także występowanie innych zaburzeń sekwencji genu *JAK2* w obrębie egzonów 12.–15., w tym substytucji nukleotydowych, insercji lub delecji oraz defektów insercyjno-delecyjnych. W większości wymienionych defektów badania eksperymentalne potwierdziły, że ich obecność prowadzi do zakłócenia procesu autoinhibicji kinazy JAK2. Konsekwencją biologiczną wymienionych anomalii jest proliferacja komórek obciążonych defektem, niezależnie od obecności cytokin. Odkrycie związku między obecnością mutacji w obrębie genu *JAK2* a rozwojem nowotworów mieloproliferacyjnych stało się przesłanką do podjęcia prac zmierzających do opracowania małowązasteczkowych inhibitorów JAK2. Początkowo były to substancje współzawodniczące z substratami kinazy o miejsce wiązania w obrębie domeny katalitycznej JAK2. Wkrótce potem niezależnej ocenie poddano substancje o budowie zbliżonej do ATP – analogi pyridonów oraz pyrimidyny. Większość z inhibitorów JAK2 to związki współzawodniczące z ATP o miejsce wiązania w obrębie domeny kinazowej [TG101348 (TargeGen), INCB018424 (ruxolitinib, Incyte), CYT387 (Cytopia), CEP-701 (lestaurtinib, Cephalon), XL019 (Exelixis), SB1518 (S*Bio, według licencji Onyx jako ONX0803) oraz AZD1480 (AstraZeneca)]. Ich zastosowanie u pacjentów z mielofibrozą prowadzi do zmniejszenia objętości śledziony u około połowy z nich, zmniejszenia nasilenia objawów ogólnych, wzrostu tolerancji wysiłku fizycznego oraz poprawy jakości życia. U chorych z PV oraz ET terapia za pomocą inhibitorów JAK2 skutkuje znaczącą poprawą w zakresie parametrów krwi obwodowej oraz wyraźnym zmniejszeniem zapotrzebowania na leczenie upustami krwi. Większość z wymienionych inhibitorów JAK2 jest obecnie oceniana w badaniach klinicznych. Wydaje się jednak, że ich zastosowanie może już w niedalekiej przyszłości zmienić obowiązujące standardy terapii JAK2-dodatnich nowotworów mieloproliferacyjnych.

SŁOWA KLUCZOWE: nowotwory mieloproliferacyjne Philadelphia-ujemne, JAK2, mutacje, inhibitory JAK2