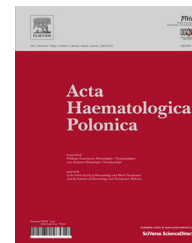




Contents lists available at ScienceDirect

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, dasatinib), 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

Tabela I – Spektrum aktywności biologicznej inhibitorów kinaz tyrozynowych
Table I – Spectrum of biologic activity of tyrosine kinase inhibitors

Lek	Aktywność inhibitorowa wobec kinaz
Imatynib	ABL, ARG, BCR-ABL, KIT, PDGFR, DDR1, NQO2
Nilotinib	ABL, ARG, BCR-ABL, KIT, PDGFR, DDR1, NQO2
Dazatynib	ABL, ARG, BCR-ABL, KIT, PDGFR, SRC, YES, FYN, LYN, HCK, LCK, FGR, BLK, FRK, CSK, BTK, TEC, BMX, TXK, DDR1, DDR2, ACK, ACTR2B, ACVR2, BRAF, EGFR/ERBB1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA8, EPHB1, EPHB2, EPHB4, EPHB6, ERBB2, ERBB4, FAK, GAK, GCK HH498/TNNI3K, ILK, LIMK1, LIMK2, MAP2K5, MAP3K1, MAP3K2, MAP3K3, MAP3K4, MAP4K1, MAP4K5/KHS1, MAPK11/p38 β, MAPK14/p38 α, MYT1, NLK, PTK6/Brk, QIK, QSK, RAF1, RET, RIPK2, SLK, STK36/ULK, SYK, TAO3, TESK2, TYK2, ZAK

aktywności biologicznej poszczególnych IKT w stosunku do określonych kinaz przedstawiono w tabeli I.

Ostatnio zwrócono uwagę na związek pomiędzy stosowaniem określonego rodzaju IKT a występowaniem zaburzeń funkcji układu immunologicznego. Stwierdzono, że u chorych leczonych IM dochodzi do hipogammaglobulinemii, zakłócenia funkcji komórek NK, a także regulatorowych oraz efektorowych komórek T. Obniżoną proliferację i obecność zaburzeń funkcji limfocytów T CD8+ potwierdzono u chorych leczonych NILO, a zahamowanie specyficznych dla antygeny funkcji efektorowych limfocytów T u pacjentów otrzymujących DAZA [10–20]. Ich wystąpienie może zmieniać przebieg kliniczny chorych leczonych IKT.

W jednym z ostatnich opracowań dotyczących częstości występowania gruźlicy u 1082 chorych na PBSz zarejestrowanych bazach ubezpieczycieli w latach 1998–2011 na Tajwanie wykazano, że ryzyko rozwoju gruźlicy w grupie chorych na PBSz jest wyższe niż ryzyko wśród pacjentów w odpowiednio dobranej grupie kontrolnej [adjusted hazard ratio (aHR) 3,76; p = 0,001] zarówno w przypadku gruźlicy płucnej jak i pozapłucnej (aHR 9,77; p = 0,001). Czynnikiem predysponującym do zakażenia okazały się być: wiek ≥ 60 (aHR 3,24; p = 0,022), płeć męska (aHR 13,49; p = 0,012), leczenie transplantacją komórek krwiotwórczych (aHR 10,50, p = 0,001) oraz poprzedzająca terapia za pomocą interferonu α . Należy nadmienić, że w chwili przeprowadzania analizy wszyscy analizowani chorzy byli leczeni IKT. Okazało się jednak, że terapia za pomocą IKT nie zwiększała istotnie ryzyka zachorowania na gruźlicę [21]. W 2012 roku przedstawiono dane dotyczące reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u chorych na PBSz HBsAg-pozytywnych. Co ciekawe, do reaktywacji infekcji dochodziło zarówno u chorych leczonych IM, NILO, jak i DAZA. Przedstawiono dane z 8 ośrodków leczenia PBSz dotyczące 702 chorych. Szczegółowa ocena wykazała, że odsetek chorych HBsAg(+) w chwili formułowania rozpoznania PBSz wyniósł 6,1% (43 chorych). Spośród 43 HBsAg(+) 9 pacjentów otrzymywało leczenie profilaktyczne. Częstość reaktywacji określono na 34,9% (15/43). Należy nadmienić, że u chorych poddanych leczeniu profilaktycznemu nie odnotowano reaktywacji HBV. Reaktywację 4 x częściej stwierdzano u mężczyzn niż kobiet. Do reaktywacji zakażenia HBV doszło u 12 osób otrzymujących IM, u 2 DAZA i 1 NILO. Mediana czasu do reaktywacji wynosiła 9,3 miesiąca (zakres 2,3–68,8). Warto podkreślić, że żaden z pacjentów nie zmarł z powodu reaktywacji HBV. U jednej z takich osób przeprowadzono jednak przeszczepienie wątroby z powodu jej niewydolności. Leczenie profilaktyczne i poziom DNA w chwili rozpoznania powiązane jest z ryzykiem reaktywacją HBV (p odpowiednio 0,011 i 0,036).

Według autorów pracy, dane te potwierdzają potrzebę profilaktycznego stosowania leków przeciwwirusowych u chorych na PBSz leczonych IKT. W tym celu należy także rekomendować wzmożoną kontrolę laboratoryjną w tych przypadkach [22].

Pomimo szeregu lat stosowania IKT ich rola w indukowaniu zaburzeń odporności sprzyjających występowaniu infekcji wirusowych i bakteryjnych u chorych na MPN pozostaje nie do końca wyjaśniona. Dotyczy to zarówno inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL, jak i inhibitorów kinazy Janusowej 2. Szczegółnej oceny wymaga analiza związku pomiędzy czasem stosowania IKT a ryzykiem występowania powikłań infekcyjnych. Zależność ta jest ostatnio sugerowana przez niektórych autorów [7].

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Lewandowski K. Rola kinaz JAK w patogenezie nowotworów mieloproliferacyjnych Philadelphia-ujemnych. Możliwości terapii celowanej. *Oncoreview* 2011;3:1–12.
- [2] Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Cancer Genome Project Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054–1061.
- [3] James C, Ugo V, Le Couédic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005;434:1144–1148.
- [4] Pardanani A, Vannucchi AM, Passamonti F, Cervantes F, Barbui T, Tefferi A. JAK inhibitor therapy for myelofibrosis: critical assessment of value and limitations. *Leukemia* 2011;25:218–225.

- [5] Vainchenker W, Constantinescu SN. JAK/STAT signaling in hematological malignancies. *Oncogene* 2013;32:2601–2613.
- [6] Tefferi A. Ruxolitinib targets DCs: for better or worse? *Blood* 2013;122:1096–1097.
- [7] Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, et al., on behalf of the COMFORT-II Investigators. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* 2013;122:4047–4053.
- [8] Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med* 2015;372:426–435.
- [9] Apperley J. Part. I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Lancet Oncol* 2007;8:1018–1029.
- [10] Steegmann JL, Moreno G, Aláez C, et al. Chronic myeloid leukemia patients resistant to or intolerant of interferon alpha and subsequently treated with imatinib show reduced immunoglobulin levels and hypogammaglobulinemia. *Haematologica* 2003;88:762–768.
- [11] Cwynarski K, Laylor R, Macchiarulo E, et al. Imatinib inhibits the activation and proliferation of normal T lymphocytes in vitro. *Leukemia* 2004;18:1332–1339.
- [12] Mohty M, Jourdan E, Mami NB, et al. Imatinib and plasmacytoid dendritic cell function in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004;103:4666–4668.
- [13] Appel S, Balabanov S, Brümmendorf TH, Brossart P. Effects of imatinib on normal hematopoiesis and immune activation. *Stem Cells* 2005;23:1082–1088.
- [14] Appel S, Rupf A, Weck MM, et al. Effects of imatinib on monocyte-derived dendritic cells are mediated by inhibition of nuclear factor-kappaB and Akt signaling pathways. *Clin Cancer Res* 2005;11:1928–1940.
- [15] Olivieri A, Locatelli F, Zecca M, et al. Imatinib for refractory chronic graft-versus-host disease with fibrotic features. *Blood* 2009;114:709–718.
- [16] Chen J, Schmitt A, Chen B, et al. Nilotinib hampers the proliferation and function of CD8+ T lymphocytes through inhibition of T cell receptor signalling. *J Cell Mol Med* 2008;12:2107–2118.
- [17] Blake S, Hughes TP, Mayrhofer G, Lyons AB. The Src/ABL kinase inhibitor dasatinib (BMS-354825) inhibits function of normal human T-lymphocytes in vitro. *Clin Immunol* 2008;127:330–339.
- [18] Hantschel O, Rix U, Schmidt U, et al. The Btk tyrosine kinase is a major target of the Bcr-Abl inhibitor dasatinib. *PNAS* 2007;104:13283–13288.
- [19] Mustjoki S, Laurinolli T, Eklom M, et al. Clonal Large Granular Lymphocyte (LGL) Expansion Associated with Dasatinib Therapy. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007;110:2938.
- [20] Weichsel R, Dix C, Wooldridge L, et al. Profound inhibition of antigen-specific T-cell effector functions by dasatinib. *Clin Cancer Res* 2008;14:2484–2491.
- [21] Liu CJ, Hong YC, Teng CJ, et al. Risk and impact of tuberculosis in patients with chronic myeloid leukemia: A nationwide population-based study in Taiwan. *Int J Cancer* 2015;136:1881–1887.
- [22] Kim SH, Kim HJ, Kwak JY, et al. Hepatitis B virus reactivation in chronic myeloid leukemia treated with various tyrosine kinase inhibitors: Multicenter, retrospective study. *Blood* 2012 (ASH abstr.);suppl. 1:3738.