

1η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΗΜΕΡΙΔΑ

ΑΙΧΜΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ JAK-2 ΜΕΤΑΛΛΑΓΗ

Θεώνη Κανελλοπούλου
Ειδ/νη Αιματολογίας
Β' Πανεπ. Παθολογική Κλ.
ΓΝΑ Ιπποκράτειο



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΗΜΕΡΙΔΑ
ΑΙΧΜΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ
2018



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΗΜΕΡΙΔΑ
ΑΙΧΜΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ
2018

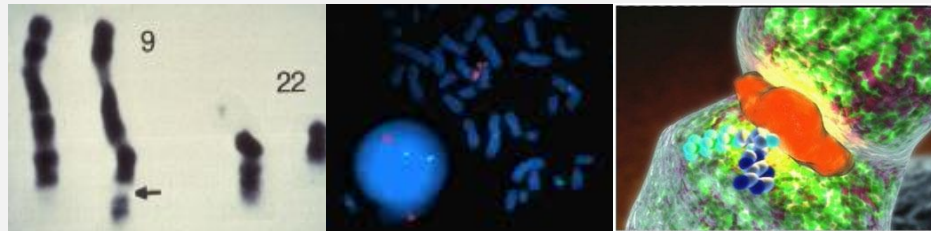
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

- 1845: ΧΜΛ (Bennett) – 1879: ΠΜΙ (Heuck)
- 1892: ΑΠ (Vaquez) – 1934: ΙΘ (Erstein, Goedel)

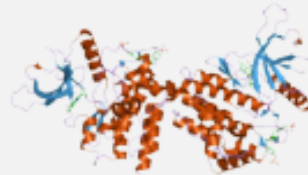
- **1951:** Ενοποίηση Μυελοϋπερπλαστικών νοσημάτων
William Dameshek



- 1960: Ph
- 1982: bcr-abl
- 1990: Imatinib



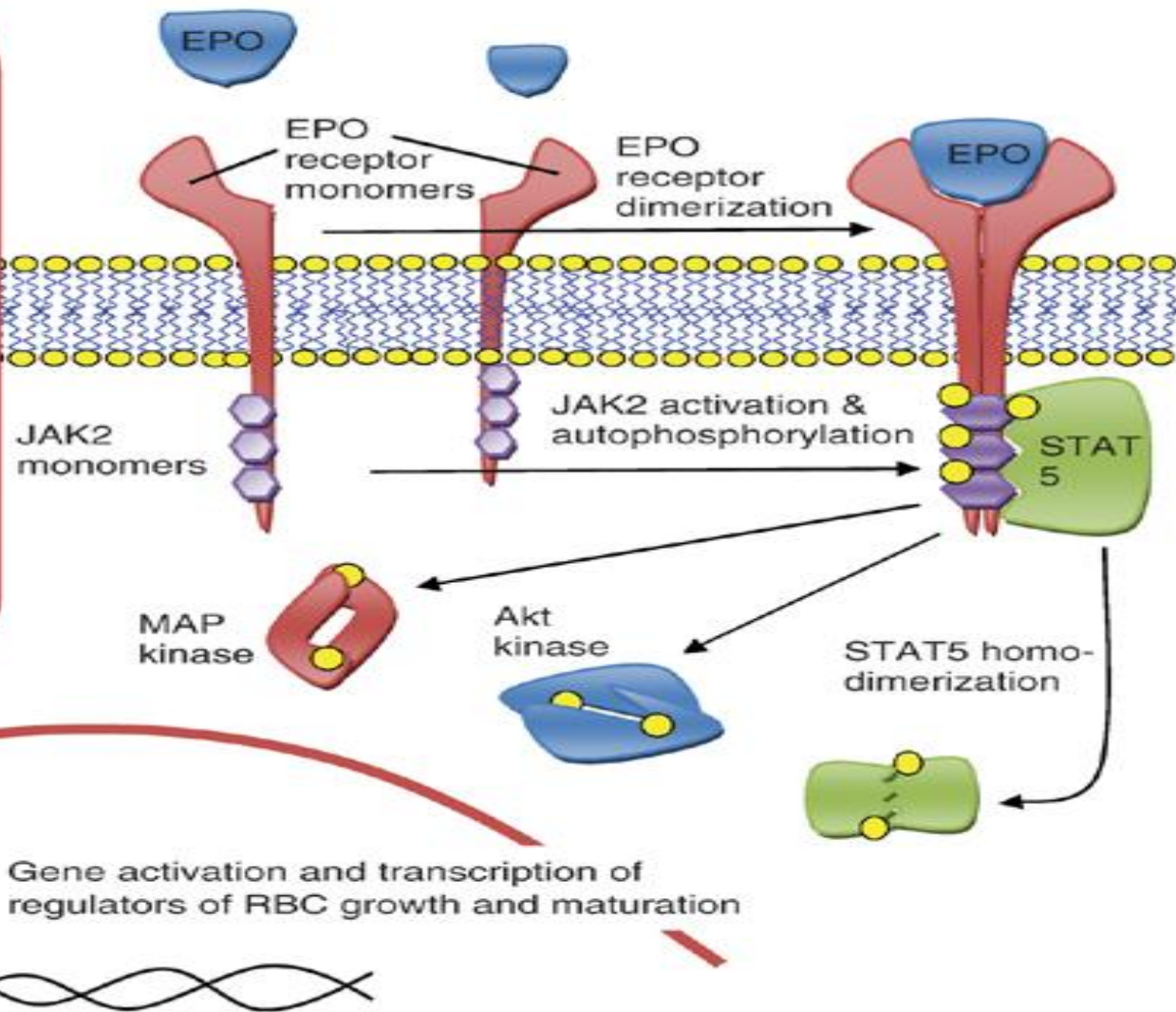
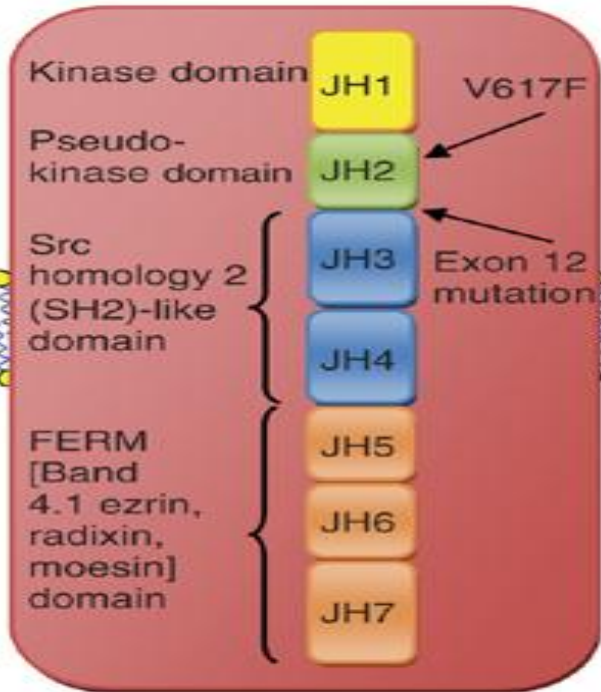
- **2005: JAK2V617F**
- **2007: JAK2 exon 12**



- 2008: Διαγνωστικά κριτήρια WHO και μεταλλάξεις JAK

Janus Kinase 2 - (JAK2)

JAK2 protein tyrosine kinase domain structure



ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΑΓΕΣ

- **JAK2V617F**
 - Αντικατάσταση γουανίνης σε θυμίνη στο κωδικόνιο 617 /εξώνιο 14 (Val→Phe)
 - **95% των ασθενών με ΑΠ, 50% των ασθενών με ΜΙ - ΙΘ,**
- **JAK2 exon 12**
 - 37 διαφορετικές μεταλλαγές
 - **4% των ασθενών με ΑΠ**
- **MPL (W515L/K)**
 - Σημειακές μεταλλαγές στο κωδικόνιο 515 του υποδοχέα θρομβοποιητίνης
 - **5% των ασθενών με ΜΙ και 1% - 9% με ΙΘ**
- **LNK (SH2B3)**
 - Αρνητικός ρυθμιστής ενεργοποίησης JAK2

και πολλές άλλες μη καθορισμένες μεταλλαγές...

ΟΙΚΟΓΕΝΗ ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- 8% των ΜΥΝ μπορούν να αποδοθούν σε οικογενή προδιάθεση
 - Πρώτου βαθμού συγγενείς: 5 έως 7 φορές αυξημένος κίνδυνος
- Landgren et al. Blood 2007*
- Δεν υπάρχει διαφορά στην κλινική συμπεριφορά
 - Έναρξη νόσου σε νεαρότερη ηλικία
-
- Μέλη ίδιας οικογένειας μπορεί να πάσχουν από JAK2(+) ή (-) ΜΥΝ
 - **Αυτοσωμική επικρατής κληρονομικότητα**
 - **Μεταλλαγές EPO-R, MPL (-S505N)**
 - **Χαμηλής διεισδυτικότητας προδιαθεσικά αλληλόμορφα;**
 - Γενετική αστάθεια → επίκτητες μεταλλαγές
 - ❖ **JAK2V617F, ... TET2 ...**
 - Κυτταρογενετικές βλάβες;;;
 - ❖ del(20q)

ΑΠΛΟΤΥΠΟΣ 46/1

Προδιάθεση για Μυελοϋπερπλαστικό Νόσημα ;;;

JAK2 απλότυπος “46 / 1”

✓ 50% του υγιούς πληθυσμού

✓ >80% των JAK2V617F-(+)

ασθενών με MYN

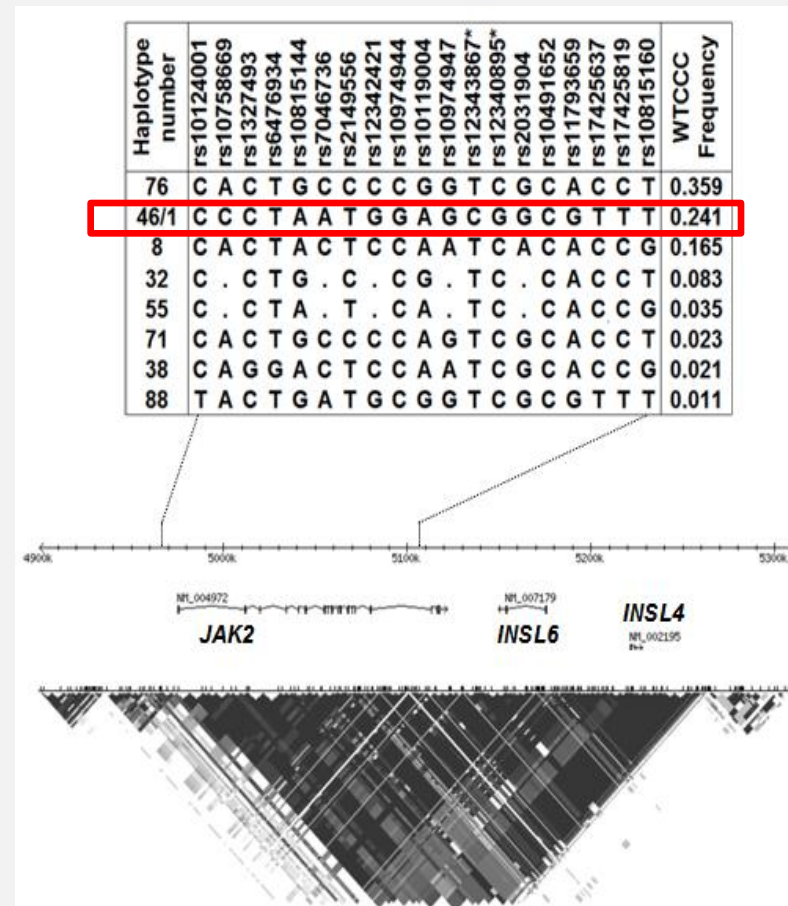
✓ 70% των ασθενών με οικογενές MYN

✓ Ρόλος στα JAK2V617F (-) ;;;

• JAK2 exon 12 & MPL

✓ Αυξημένος κίνδυνος μυελοϊνώσεως

✓ Κακή πρόγνωση



JAK2 GGCC (rs 10974944)

ΜΙΑ ΜΕΤΑΛΛΑΓΗ – ΤΡΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Προδιαθεσικό αλληλόμορφο



HSC

Pre-JAK 2 κλώνος ;;;

Γενετικοί παράγοντες

JAK2V617F
JAK2 exon 12



Αληθής
Πολυκυτταραιμία

JAK2V617F
MPLW515L/K



Ιδιοπαθής
Θρομβοκυττάρωση

JAK2V617F
MPLW515L/K



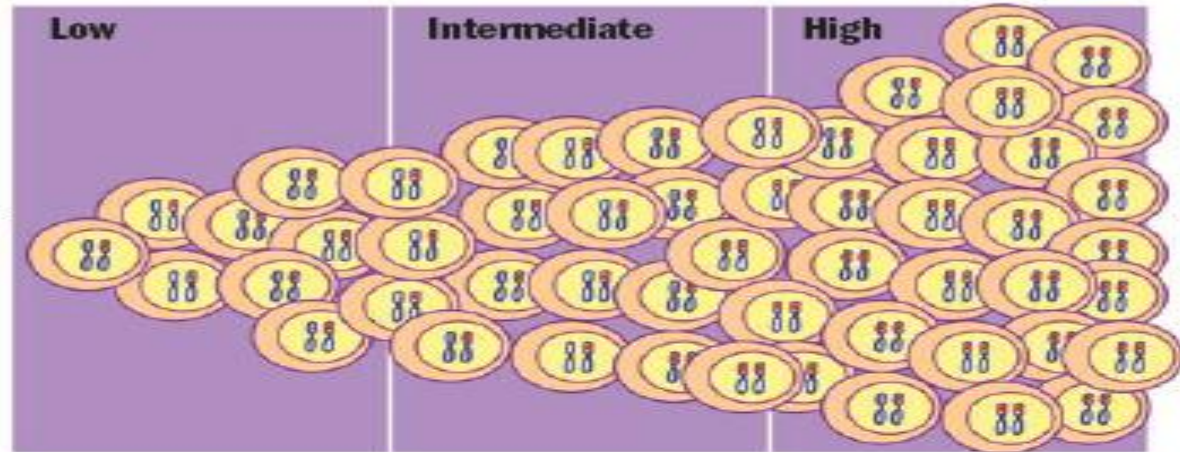
Πρωτοπαθής
Μυελοϊνωση

ΜΙΑ ΜΕΤΑΛΛΑΓΗ – ΤΡΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

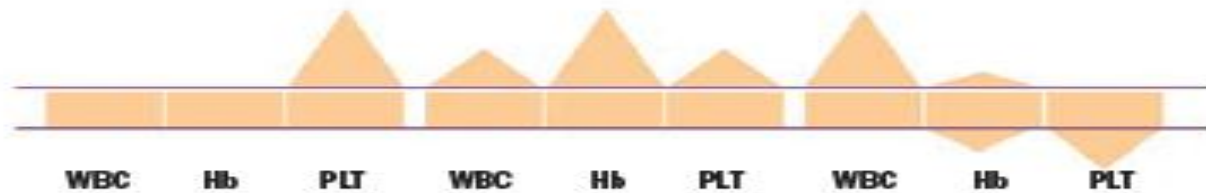
Disease-complications and evolution

Thrombosis (?)
Myelofibrosis
Leukemia (?)

Allele burden of JAK2 (V617F)



Clinical phenotype



Cells heterozygous for *JAK2* (V617F)



Cells homozygous for *JAK2* (V617F)



Normal range



Above normal range



Below normal range

JAK2 exon 12

- Αληθής πολυκυτταραιμία – JAK2V617F (-)
 - 3% JAK2 exon 12(+)

Scott LM et al. N Eng J Med 2007

- **Μεμονωμένη ερυθροκυττάρωση χωρίς συνοδό λευκοκυττάρωση και θρομβοκυττάρωση**

- Οι μεταλλάξεις JAK2V617F και JAK2 exon 12 μπορούν να συνυπάρχουν σε ανεξάρτητους κλώνους

Li S et al. Blood 2008

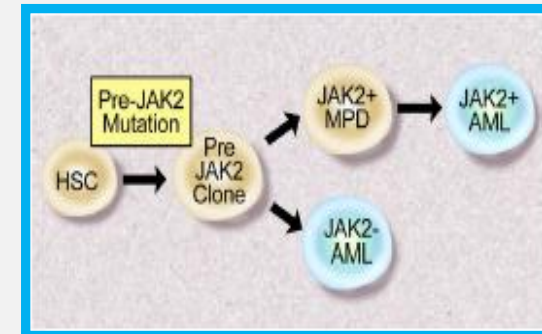
ΙΑΚ2V617F ΚΑΙ ΕΚΤΡΟΠΗ ΣΕ ΟΞΕΙΑ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

- 2-5% των ασθενών με ΙΘ και ΑΠ, 15-30% με ΠΜΙ
 - Κυτταροστατική θεραπεία; ΙΑΚ2 μεταλλαγές ;;;
- Απώλεια της ΙΑΚ2V617 μεταλλαγής!!! Μοντέλο ;;;
 - Μιτωτικός ανασυνδυασμός; Γονιδιακή μετατροπή;
Ευδοχρωμοσωμιακή διαγραφή;

- “pre-ΙΑΚ2” φάση του νοσήματος

- Συνύπαρξη δύο κλώνων στον ίδιο ασθενή, υπερίσχυση του “wild-type” στην εκτροπή

- Καλύτερη ανταπόκριση του ΙΑΚ2V617F κλώνου στη θεραπεία και μείωση του φορτίου ;;;



Beer et al. Blood 2010

- Συνυπάρχουσες μεταλλαγές

- TET2 17%, ASXL1 19%, IDH1/2 20%, IKZF1 19%

- Κυτταρογενετικές βλάβες (χρωμοσώματα 5, 7, 9, 17, συνδυασμός)

ΙΑΚ2V617F ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

- **Σπλαγχνική θρόμβωση** 22-45.7% ΙΑΚ2V617F, 100% στα ΜΥΝ
Orr DW et al. Aliment Pharmacol Ther 2010, Xavier SG et al. Dig Dis Sci 2010

- **Πυλαία υπέρταση** → **Άτυπα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα**
De Stefano et al. Intern Emerg Med 2010

- **Αυξημένος κίνδυνος αποβολών**
Passamonti et al. Blood 2007

- **Η ανίχνευση της μεταλλαγής είναι σπάνια σε φλεβικές θρομβώσεις σε άλλες ασυνήθεις θέσεις**

- (άνω άκρα, εγκεφαλικές, αμφιβληστροειδούς...)

Shalberg JH et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011

ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ JAK2V617F ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Η συμβατική θεραπεία δε στοχεύει στην ίαση
- Πρόληψη / αντιμετώπιση επιπλοκών (θρομβώσεις – αιμορραγίες)
- Βελτίωση συμπτωματολογίας
- Λίγοι ασθενείς με μυελοϊνωση κρίνονται κατάλληλοι για αλλογενή μεταμόσχευση

• Ο ρόλος της JAK2V617F στη θεραπεία ;;;

- **Αναφορές για καλύτερη ανταπόκριση ασθενών σε υδροξουρία**

Hernandez-Boluda JC et al. Br J Haematol. 2011 Siragusa et al. Blood 2009

- **Αναφορές για καλύτερη ανταπόκριση ασθενών με ΠΜΙ σε πομαλιδομίδη**

Begna KH et al. Leukemia 2010

- Φορτίο νόσου και επιλογή θεραπείας ;;;
- Ανάπτυξη αναστολέων JAK2

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ JAK / ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- **CEP-701/ Lestaurtinib [JAK2, FLT3]**
 - Hexner et al. 2008, Santos et al. 2010
 - Phase I/II
- **TG 101209**
 - Pardanani et al. 2009
- **TG 101348 [JAK2, FLT3]**
 - Werning et al. 2008, Pardanani et al. 2011
 - Phase I/II
- **LS 104 [JAK2]**
 - Lipka et al. 2008
- **INCB 018424/Ruxolitinib [JAK2, JAK1]**
 - Verstovsek et al. 2010
 - **Phase III**
- **SB 1518 [JAK2, FLT3]**
 - Verstovsek et al., Seymour et al.
 - Phase I/II
- **CYT387 [JAK1, JAK2, TYK2]**
 - Phase I/II
- **AT 9283 [JAK2?]**
 - Howard et al. 2009
- **XL 019**
 - ~~Shah et al.~~
 - ~~Phase I~~

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ JAK-2 / ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- **Αναστέλλουν wild-type JAK2 και JAK2V617F**
 - Αιματολογική και μη-αιματολογική τοξικότητα
 - Δοσοεξαρτώμενες κυτταροπενίες
- **Δεν εκριζώνουν τον παθολογικό κλώνο – Κλινικό μόνο όφελος**
 - Βελτίωση σπληνομεγαλίας (ηπατομεγαλίας εάν συνυπάρχει)
 - Βελτίωση υπερμεταβολικής κατάστασης
 - Όχι όμως βελτίωση μυελοϊνώσεως ...
- **Διαφορές με Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία και bcr-abl...**
 - Περιπλοκότητα ...***
 - Πολλαπλές μεταλλάξεις – Κυτταρογενετικές βλάβες - Πολλαπλοί κλώνοι
- Ερωτήματα
 - Παρακολούθηση απάντησης στη θεραπεία;
 - Παρακολούθηση φορτίου της μεταλλαγής ;;;
 - Αντίσταση; Ανάγκη για δεύτερης γενιάς αναστολές ;;;

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ!