

"טיפול שורש" במיאלופיברוזיס מעקבי JAK 1 ו-JAK 2

Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. N Engl J Med 2010;363:1117-1127.

Vannucchi AM. From palliation to targeted therapy in myelofibrosis. N Engl J Med 2010;363:1180-1183

ד"ר מיכאל לאוניד, פנימית ב, שיבא, תל השומר.

תיפקודי JAK1 ו-JAK2

- משפחת JAK מורכבת מ-4 סוגים של אנזימים טירוזינים קינאז: JAK1, JAK2, JAK3, TYK2.
- קינאזות אלא צמודות לקולטנים לאינטרלוקינים, וציטוקינים שונים כולל IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, הורמנים (הורמון גדילה, פרולקטין), אריתרופואטין ותרומבופואין, גורמי גדילה.
- קשירת ליגנדים לקולטנים גורמת לזירחונם על ידי JAK. בנוסף JAK מזרחן את המולקולה של STAT אשר עוברת דימריזציה ונודדת לכיוון הגרעין.
- STAT מווסתת שפעול של גנים שונים האחראים על בקרת ריבוי התאים, סינטז ציטוקינים ועוד הרבה תפקידים.

JAK2 ומחלות מיאלופרוליפרטיביות

- ב-90% מהחולים שלוקים בפוליציטמיה ורה קיימת מוטציה באיזור V6178 של JAK2.
- אותה מוטציה קיימת ב-60% מהחולים עם מיאלופיברוזיס ותרומבוציתמיה.
- חושבים ששפעול יתר של JAK2 המושרה על ידי המוטציה הזאת ממלא תפקיד חשוב במגנון מחלות מיאלופרוליפרטיביות.
- INCB018424 מעקב באופן לא סגולי את JAK1 JAK2

המחקר: נתונים בסיסיים

- פרק 1-2 של מחקר על INCB018424 - מעקב לא סגולי של JAK1 JAK2.
- אוכלוסיית המחקר: 153 חולים במיאלופיבוזיס מכל סוג: ראשוני או משני למחלות מיאלופרוליפרטיביות אחרות. כולם Ph- כרומוזום שלילי. לכולם הייתה מחלה בחומרה בינונית עד קשה.
- מינוני התרופה: מ-15 מ"ג פעם או פעמיים ביום עד 100 מ"ג פעמים ביום (המינון המקסימלי הנסבל).

מהלך המחקר

- טיפול בתת קבוצות (כ-30 אנשים) במינונים שונים של התרופה.
- תופעת לוואי העיקרית הצפויה שמנעה העלאת מינון של התרופה היתה תרומבוציטופניה .
- הערכת תגובה לטיפול כללה : מדידת גודל טחול וכבד (בדיקה גופנית ו-MRI), שיפור תסמיני: ירידה בהזעות, שיפור גרד, עלייה במשקל, שיפור תיפקודי(מבחן הליכה של 6 דקות), רמת ציטוקנים דלקתיים

התוצאות(1)

- אצל רוב החולים חל שיפור תסמיני
- לכולם נצפתה ירידה ברמת ציטוקנים דלקתיים
- אצל 70-82 % מהחולים נצפתה ירידה בגודל הטחול כבר אחרי חודש ראשון של הטיפול
- השפעה על נשאי V6178 הייתה זהה לאלא שאין להם מוטציה
- לא חל שיפור משמעותי בצורך במתן דם(האפקט הצפוי)

התוצאות (2)

- תופעת לואי העיקרית הייתה ירידה בכמות הטסיות.
- תופעות לואי לא המתולוגיות לא היו שכיחות (עד 2 אחוז מהמקרים).
- למרות ההקטנה בגודל הטחול לא נצפה דיכוי של יצירת דם (האם הקביעה שטחול מהווה המקום העיקרי ליצירת תאי הדם מחוץ ללשד העצם היא נכונה??)
- הייתה אפילו ירידה בהתמרה ללויקמיה בקבוצה שנטלה את התרופה

סיכום

- המעקב החדש מהוה פריצת דרך בטיפול במחלות מיאלופרוליפרטיביות
- המינון האופטימלי שלו הוא 15 מ"ג פעמיים ביום
- השיפור הוא בגודל ההטחול וסימני מחלה ובמגביל בציטוקנים דלקתיים
- שפעול יתר של JAK (במנגנונים שונים) אחראי על התפתחות המחלה