

Desarrollo teórico de la búsqueda de inhibidores de JAK2V617F para pacientes con policitemia vera mediante high throughput screening (HTS).

Patricia López-Barona^a, Yuliia Fatych, Yoel Garrosa-Miró, Jorge Recio-Aldavero, Cristina Zuazo
Universidad de Alcalá.

a. patricia.lopez.barona@gmail.com

VII Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2022.

14 a 18 de marzo, 2022. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

Palabras clave: policitemia vera; JAK2V617F; high throughput screening (HTS); inhibidores

Resumen

La policitemia vera (PV) es una neoplasia mieloproliferativa crónica para la que, actualmente, no existe cura. La sintomatología inespecífica de dicha enfermedad en las primeras etapas retrasa el diagnóstico correcto y el establecimiento de un régimen terapéutico adecuado. Por ello, aunque la PV se considera una enfermedad rara, la prevalencia real se estima mucho mayor. Una vez que los pacientes son diagnosticados, el tratamiento de primera línea es meramente paliativo. No obstante, como segunda línea de tratamiento en los casos más graves, se ha empezado a utilizar el Ruxolitinib, un inhibidor inespecífico de JAK relacionado con efectos adversos (EA) severos. La alteración molecular que causa mayoritariamente la PV es una mutación puntual que afecta a la proteína JAK2, donde tiene lugar la sustitución del aminoácido valina (V) por una fenilalanina (F) en la posición 617 (JAK2V617F). Dicha modificación causa una activación constitutiva de la vía JAK-STAT con especial importancia en las células progenitoras hematopoyéticas de linaje mieloide, resultando en eritrocitosis, trombocitosis y leucocitosis. En consecuencia, se propone un proceso de high throughput screening (HTS) dirigido hacia la búsqueda de inhibidores específicos de JAK2V617F que permitan una reducción de EA y una mejora en el comportamiento terapéutico. Para este propósito, el desarrollo teórico se basa en un método fluorescente, cuantitativo, robusto y fácilmente escalable, incluido en un ensayo celular para determinar la inhibición de JAK2V617F por parte de los compuestos de la batería a evaluar. Adicionalmente, el estudio de la actividad de cada hit frente a otras quinasas permitiría descartar aquellos que no fueran específicos. Tras la selección de cabezas de serie, su modificación y la reevaluación en los ensayos anteriores, se obtendrían los candidatos. Su citotoxicidad y efectividad se estimaría después en líneas celulares con JAK2V617F y se externalizaría la evaluación del perfil de toxicidad y seguridad esperable en organismos completos. Por último, proponemos un modelo animal de PV que proporcione información adicional acerca de la seguridad y de la efectividad de los candidatos.

Cita: López-Barona, Patricia; Fatych, Yuliia; Garrosa-Miró, Yoel; Recio-Aldavero, Jorge; Zuazo, Cristina (2022) Desarrollo teórico de la búsqueda de inhibidores de JAK2V617F para pacientes con policitemia vera mediante high throughput screening (HTS). Actas del VII Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2022. 14 a 18 de marzo, 2022. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. *dianas* 11 (1): e202203e02. ISSN 1886-8746 (electronic) *journal.dianas.e202203e02* <http://www3.uah.es/dianas?e202203e02>.
URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: © López-Barona P, Fatych Y, Garrosa-Miró Y, Recio-Aldavero J, Zuazo C. Algunos derechos reservados. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>