

**Dr. Andrea Beltrame**

**S.C. Malattie Infettive  
ASL 2 Ospedale S. Paolo**

**Le infezioni nel paziente  
ematologico in chemioterapia  
coi nuovi farmaci inibitori di  
Bruton kinasi e di JAK2**

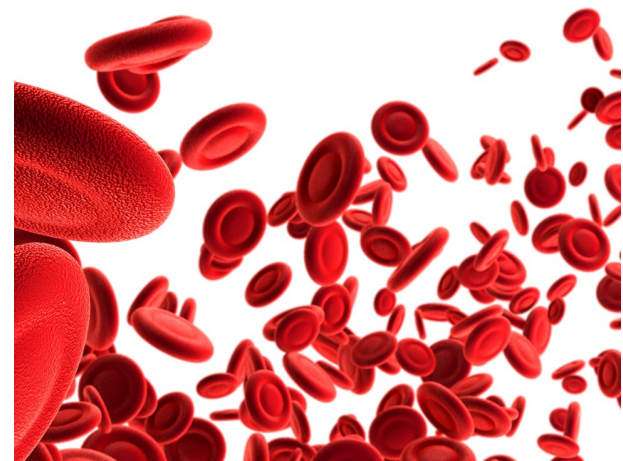


**16\* EDIZIONE**

**INCONTRI  
PRATICI  
DI  
EMATOLOGIA**

**SAVONA**

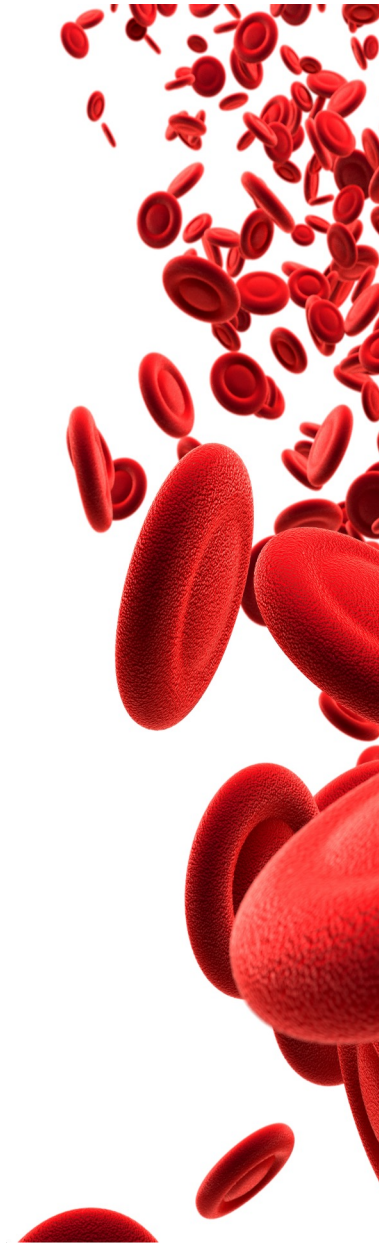
**12-13 Novembre 2024**



## **CHINASI PROTEICHE**

**Le chinasi proteiche svolgono un ruolo importante nei processi di attivazione cellulare, compresa la trasduzione del segnale da parte di diversi immunorecettori.**

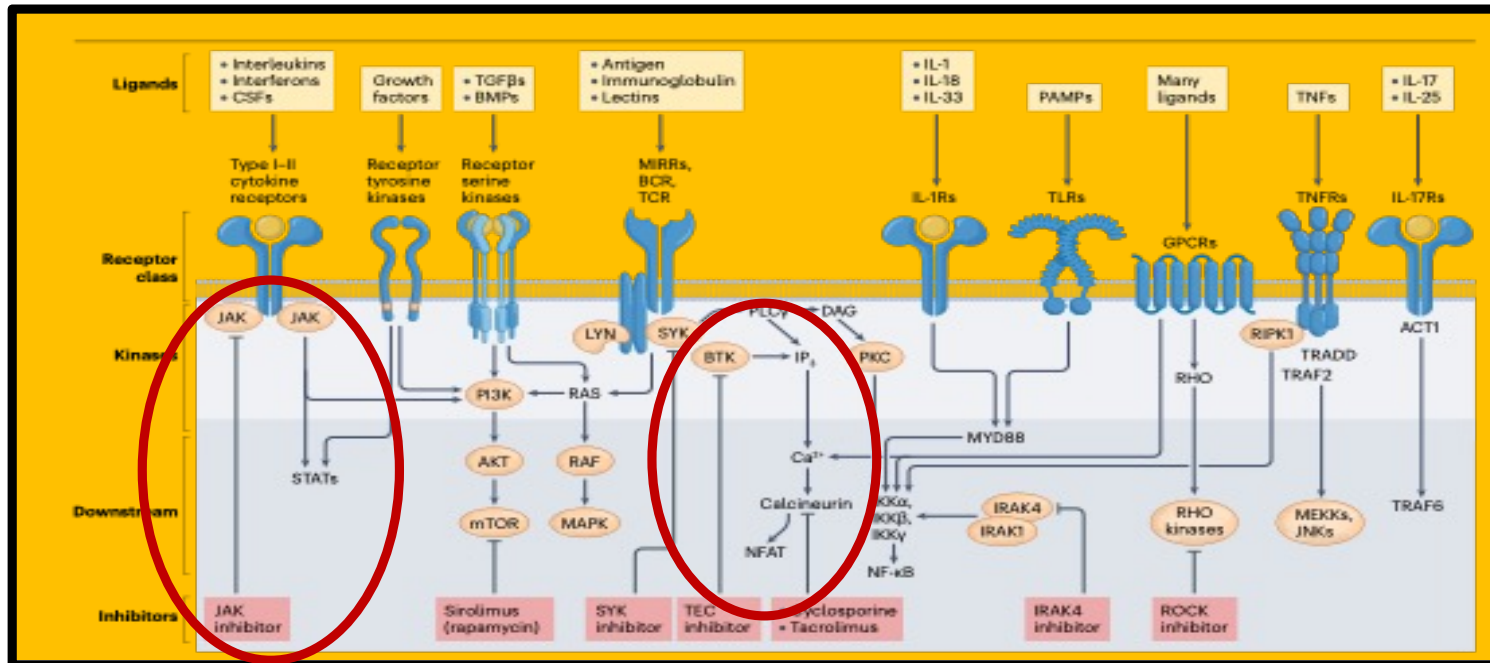
**Dato il loro ruolo nella crescita e nella morte cellulare e nella produzione di mediatori infiammatori, il targeting dei chinasi ha dimostrato di essere una strategia di trattamento efficace, inizialmente come terapie antitumorali, ma poco dopo nelle malattie immuno-mediate.**



# Protein kinases: drug targets for immunological disorders

Leslie Castelo-Soccio<sup>1</sup>, Hanna Kim<sup>2</sup>, Massimo Gadina<sup>3</sup>, Pamela L. Schwartzberg<sup>4</sup>, Arian Laurence<sup>5,6</sup> & John J. O'Shea<sup>7</sup>

## CHINASI PROTEICHE

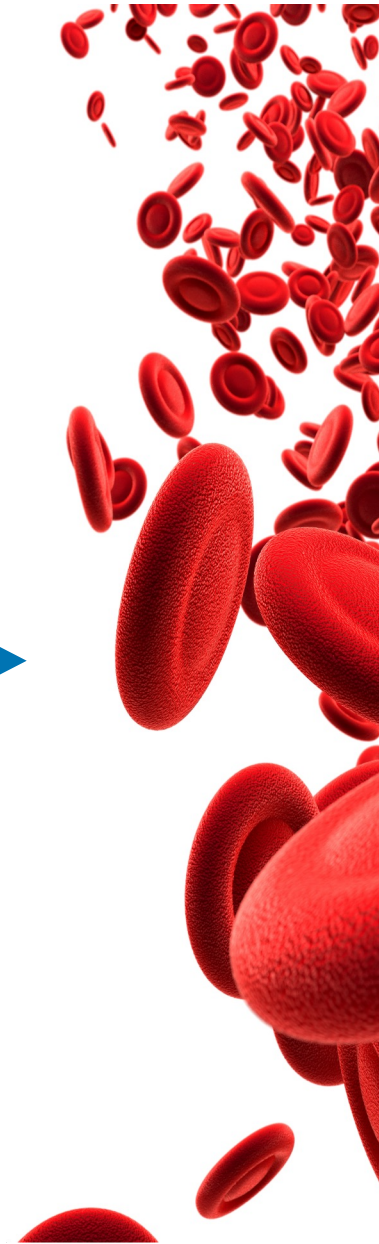
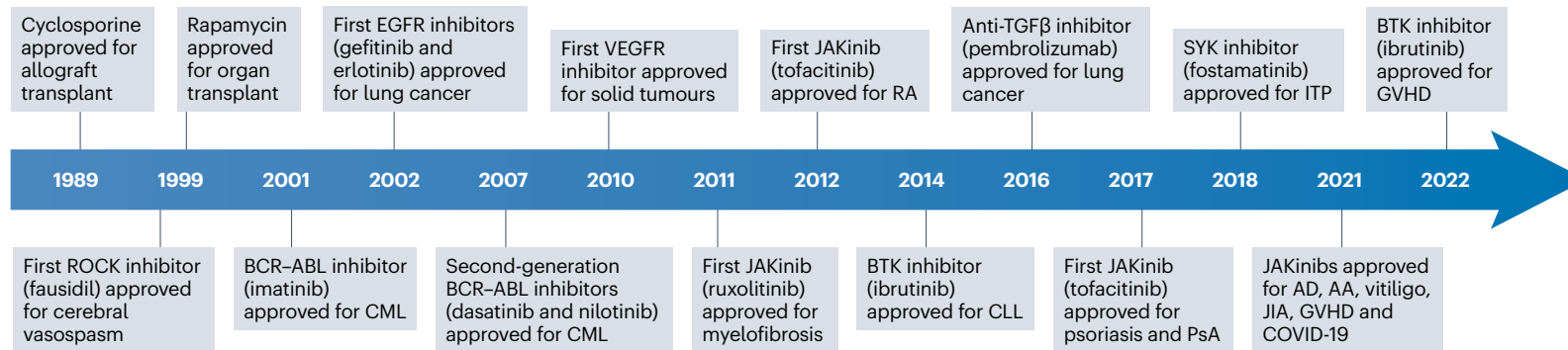




# Protein kinases: drug targets for immunological disorders

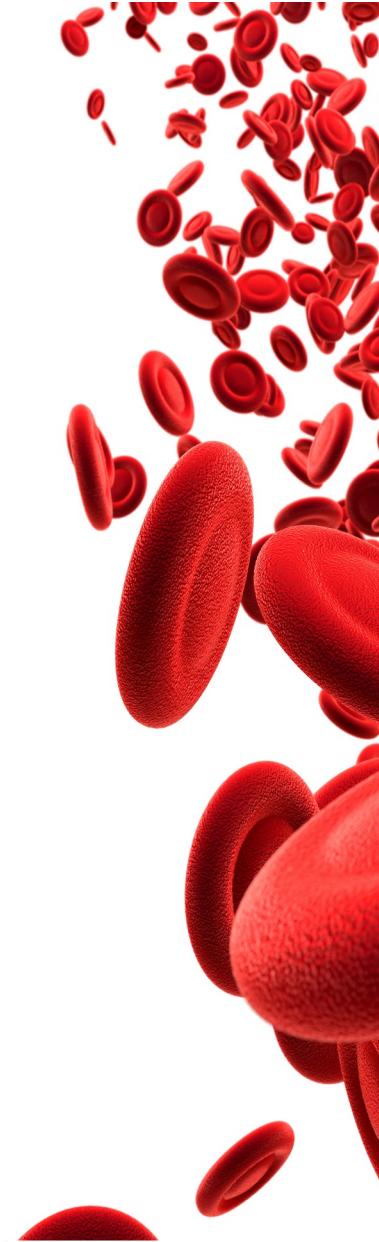
Leslie Castelo-Soccio<sup>1</sup>, Hanna Kim<sup>2</sup>, Massimo Gadina<sup>3</sup>, Pamela L. Schwartzberg<sup>4</sup>, Arian Laurence<sup>5,6</sup> & John J. O'Shea<sup>7</sup>

## CHINASI PROTEICHE



## **BRUTON TIROSIN KINASI**

- **Ha un ruolo nella biologia, nel ruolo, nella genesi e nella differenziazione dei linfociti B**
- **Ha un ruolo nelle malattie linfoproliferative, nelle malattie autoimmuni e nelle infezioni**
- **Gli inibitori della Bruton kinasi giocano un ruolo in diverse patologie.**





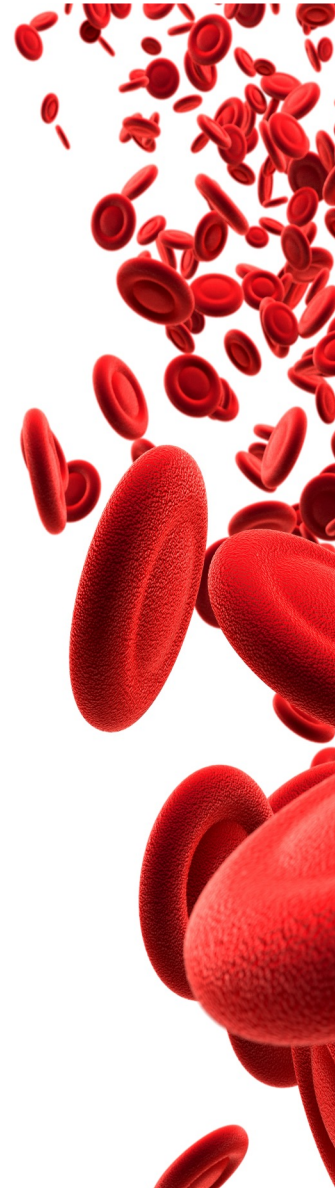
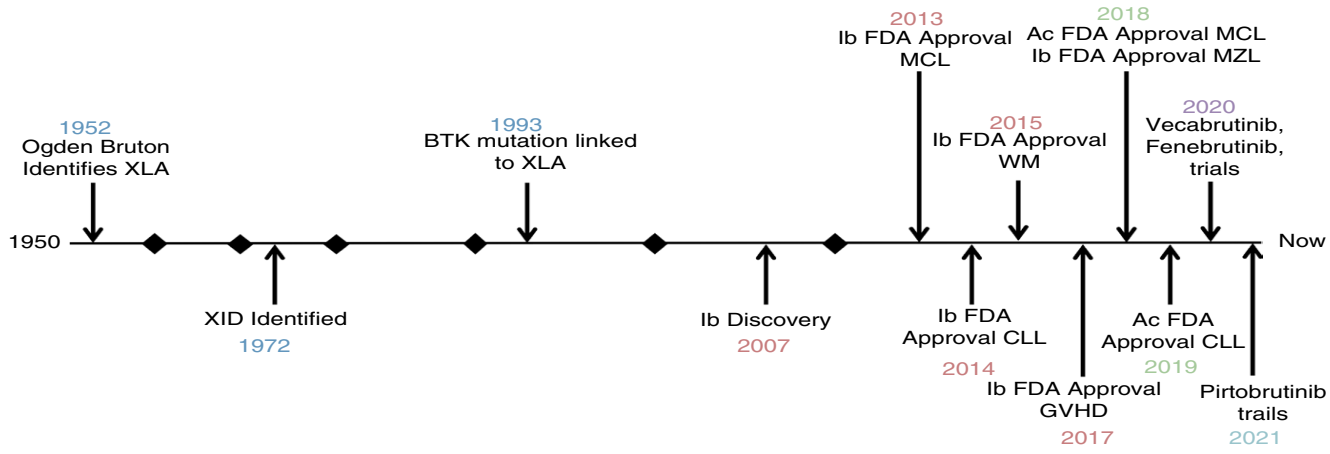
# INIBITORI DELLA BRUTON KINASI

REVIEW

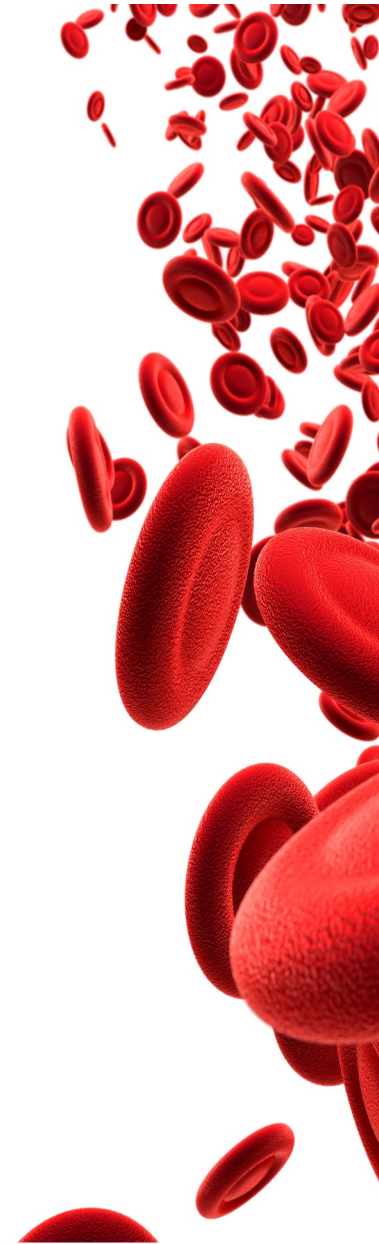
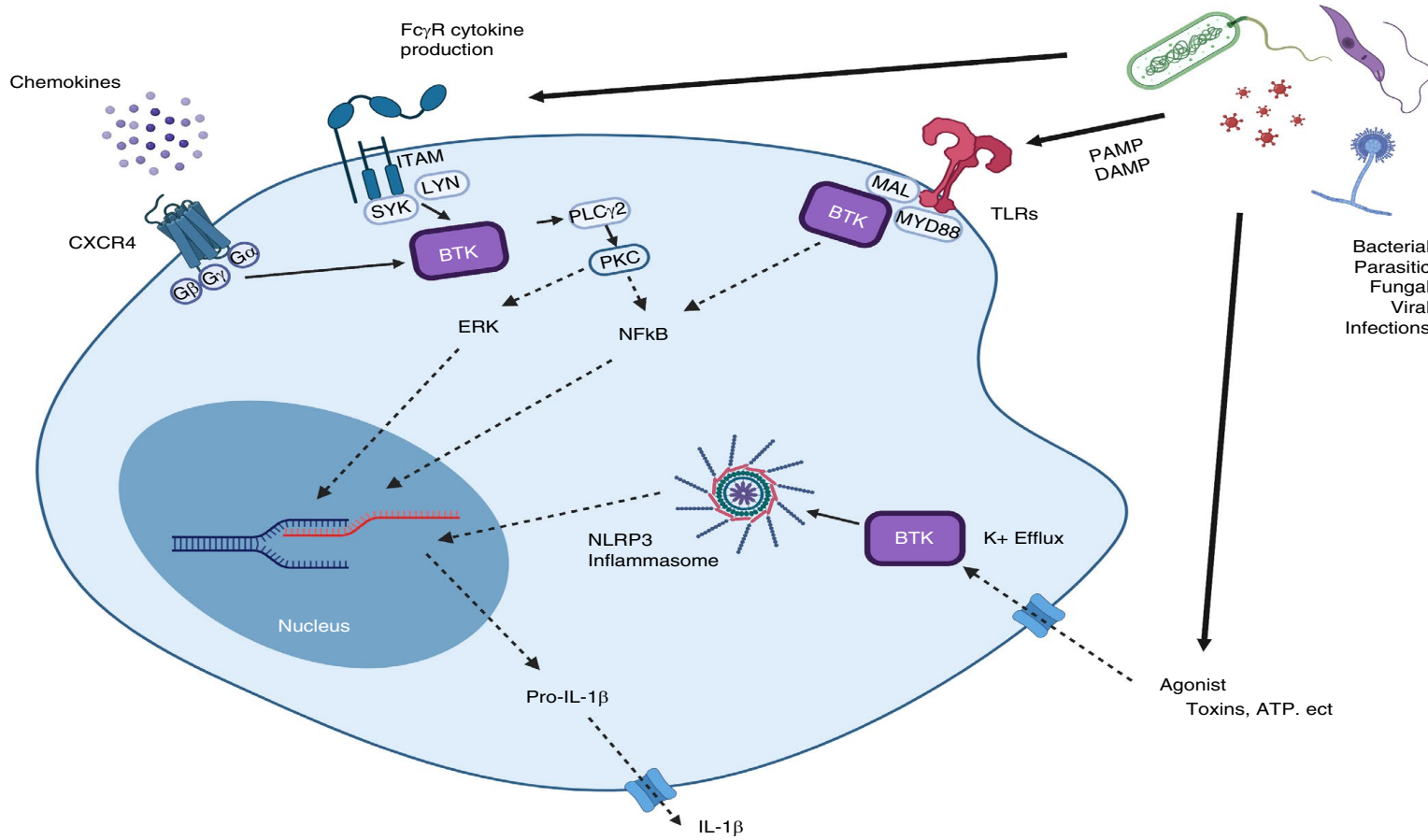
Immunology

## The role of Bruton's tyrosine kinase in the immune system and disease

Charlotte McDonald | Charalampos Xanthopoulos | Eferpi Kostareli



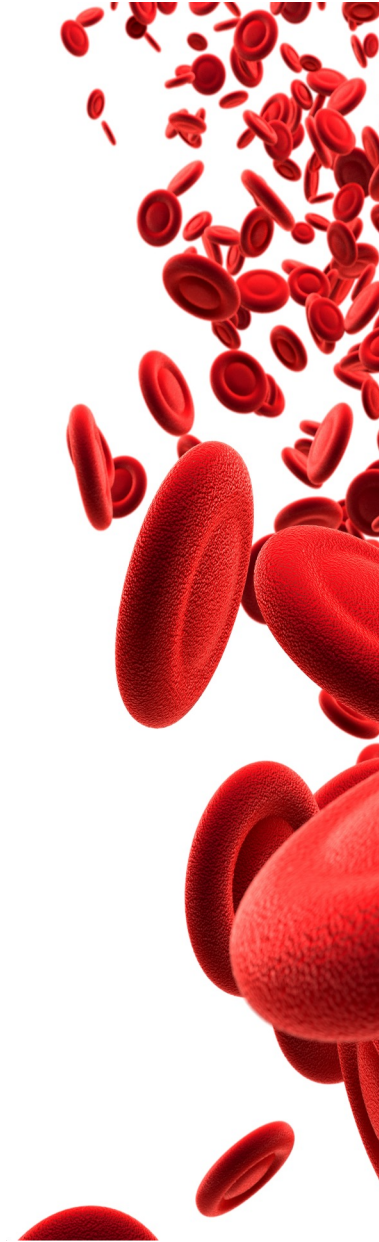
# INIBITORI DELLA BRUTON KINASI: ruolo nell'infiammazione





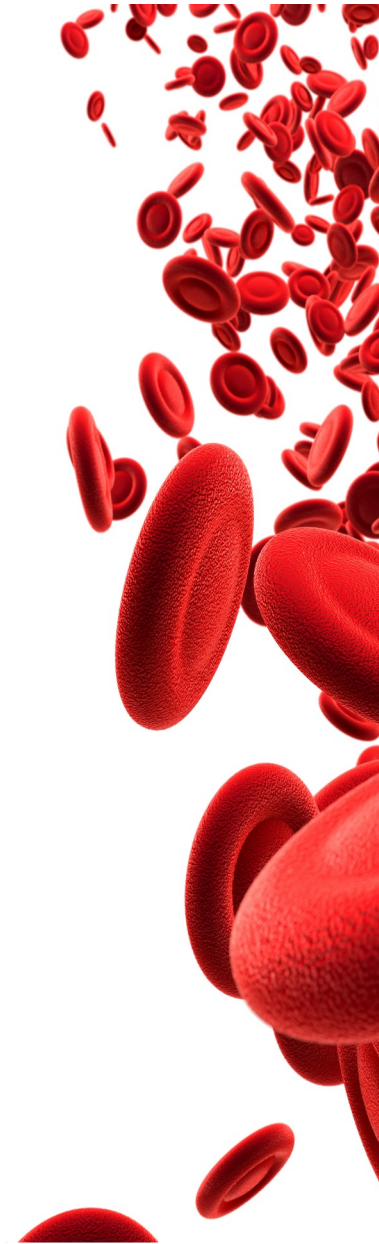
## **RUOLO NELLE INFEZIONI FUNGINE**

**L'attivazione di calcineurina-NFAT nei macrofagi avviene attraverso una via fagocitica dipendente da TLR9 e dipendente da BTK nel contesto dell'infezione da *Aspergillus fumigatus*. L'inibizione della calcineurina porta a una compromissione della clearance dei patogeni nelle vie aeree a causa della diminuzione delle risposte infiammatorie dei macrofagi e del reclutamento dei neutrofili**



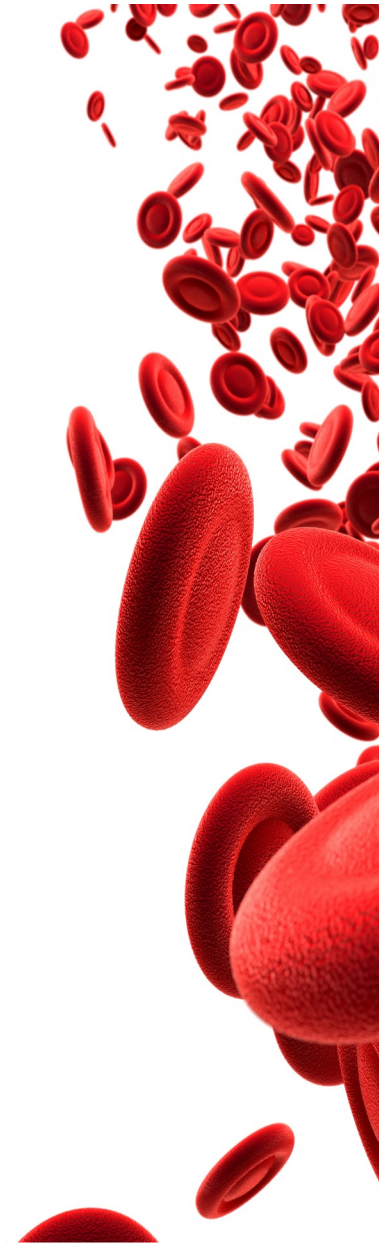
## **RUOLO NELLE INFEZIONI BATTERICHE E PARASSITARIE**

- **Inibisce l'infiammazione causata dalle infezioni batteriche, in particolare *S. pneumoniae* e *K. pneumoniae***
- **Ibrutinib induce cambiamenti nell'espressione genica e nel fenotipo nei macrofagi e compromette gravemente le risposte dei macrofagi e delle cellule  $\gamma\delta T$  al *Mycobacterium tuberculosis***
- **L'inibizione di BTK conferisce protezione contro l'infezione da *Leishmania* attraverso l'azione dell'immunità dell'ospite**



## **RUOLO NELLE INFEZIONI VIRALI**

- **Gli studi hanno descritto in modo approfondito il ruolo cruciale del BTK espresso dalle cellule innate nelle infezioni virali. Nei macrofagi, i TLR riconoscono l'RNA a singolo filamento dai virus e avviano la segnalazione attraverso l'attivazione dipendente da BTK di NF- $\kappa$ B, innescando la produzione di citochine e chemochine infiammatorie multiple, nonché la fagocitosi**
- **Nei casi gravi di COVID-19, alti livelli di attivazione dei macrofagi sono stati identificati come causa della risposta immunitaria iperinfiammatoria osservata in questi pazienti**
  - **Ruolo terapeutico come regolatore dell'attività macrofagica (es. acalabrutinib)**
  - **L'inibizione di BTK compromette varie funzioni dell'immunità innata e aumenta la suscettibilità alle infezioni o all'immunità umorale**





Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

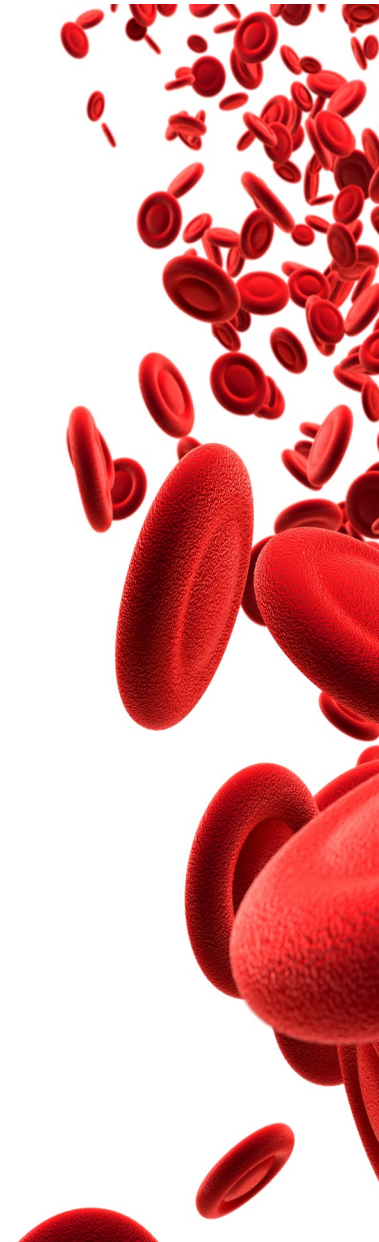
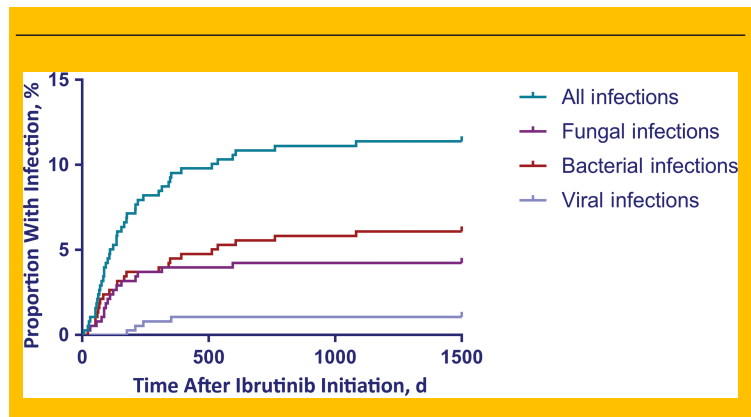
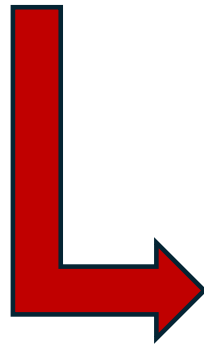


## Serious Infections in Patients Receiving Ibrutinib for Treatment of Lymphoid Cancer

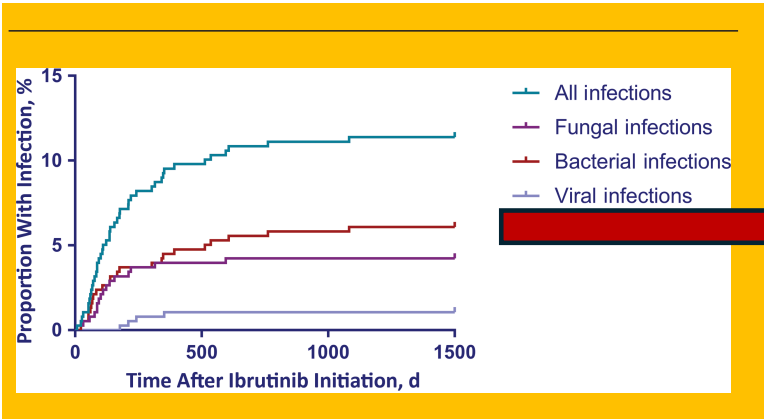
Tilly Varughese,<sup>1</sup> Ying Taur,<sup>1,2</sup> Nina Cohen,<sup>3</sup> M. Lia Palomba,<sup>2,4</sup> Susan K. Seo,<sup>1,2</sup> Tobias M. Hohl,<sup>1,2</sup> and Gil Redelman-Sidi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Infectious Diseases Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, <sup>2</sup>Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, and <sup>3</sup>Department of Pharmacy and <sup>4</sup>Lymphoma Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York

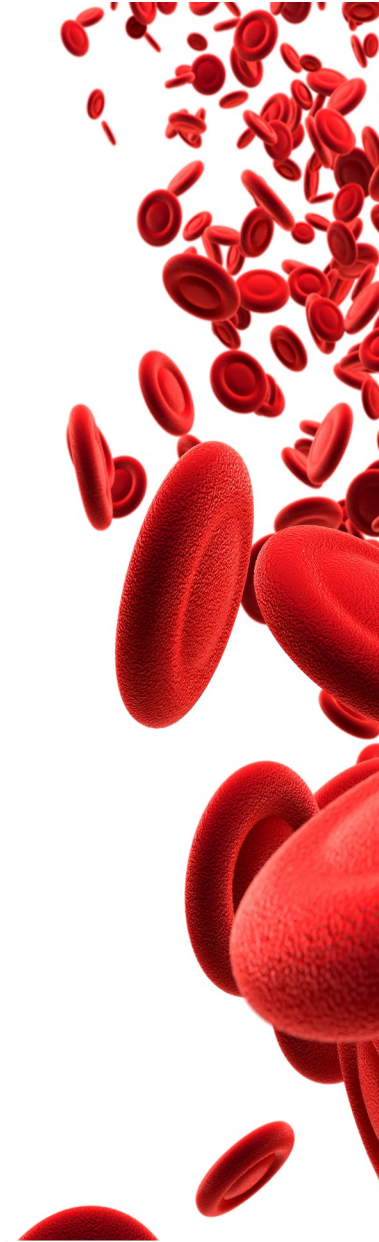
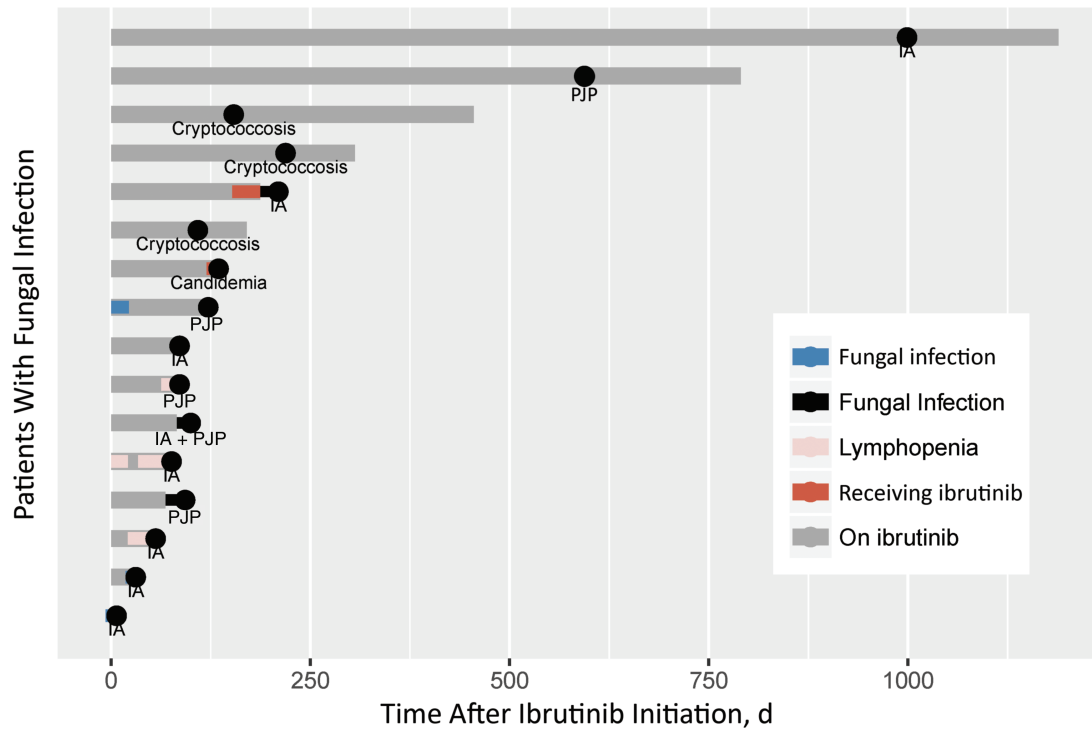
**Results.** We analyzed findings in 378 patients with lymphoid cancer who received ibrutinib. The most common underlying cancers were chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma. 84% of patients received ibrutinib as monotherapy. Serious infection developed in 43 patients (11.4%), primarily during the first year of ibrutinib treatment. Invasive bacterial infections developed in 23 (53.5%) of these patients, and invasive fungal infections (IFIs) in 16 (37.2%). The majority of patients with IFIs during ibrutinib therapy (62.5%) lacked classic clinical risk factors for fungal infection (ie, neutropenia, lymphopenia, and receipt of corticosteroids). Infection resulted in death in 6 of the 43 patients (14%).

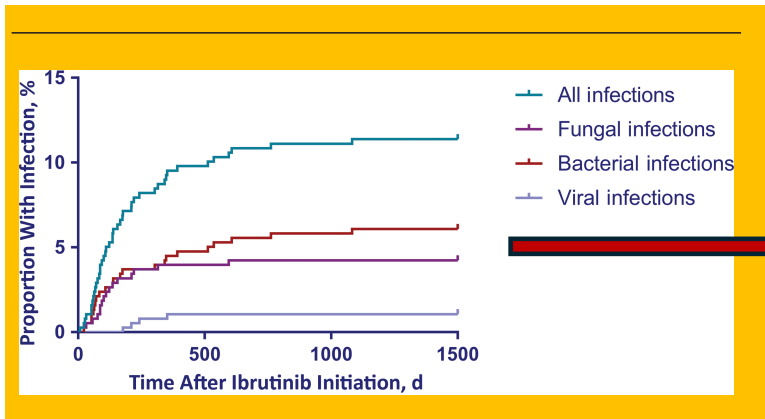






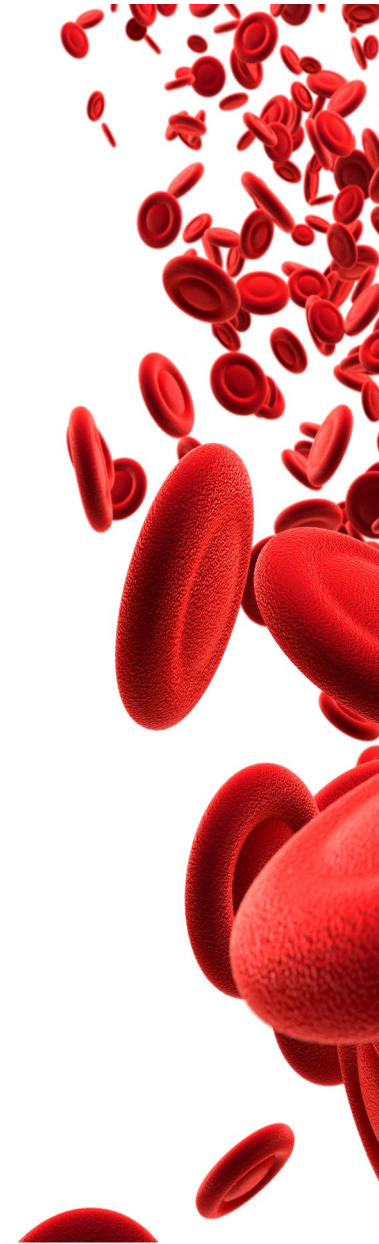
- **Otto aspergillosi**
- **Tre PJP**
- **Tre criptococcosi**
- **Una candidemia**





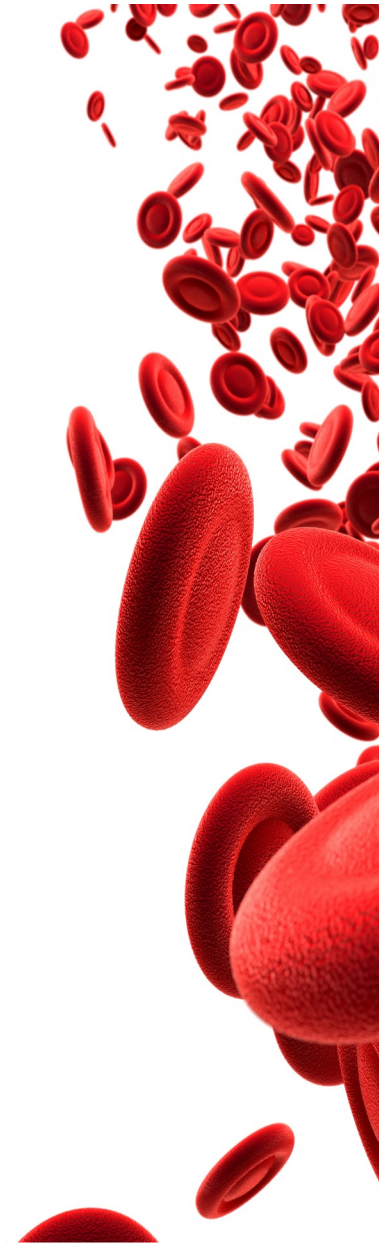
➤ **Dieci polmoniti**  
➤ **Sette sepsi**

➤ **Sei decessi**

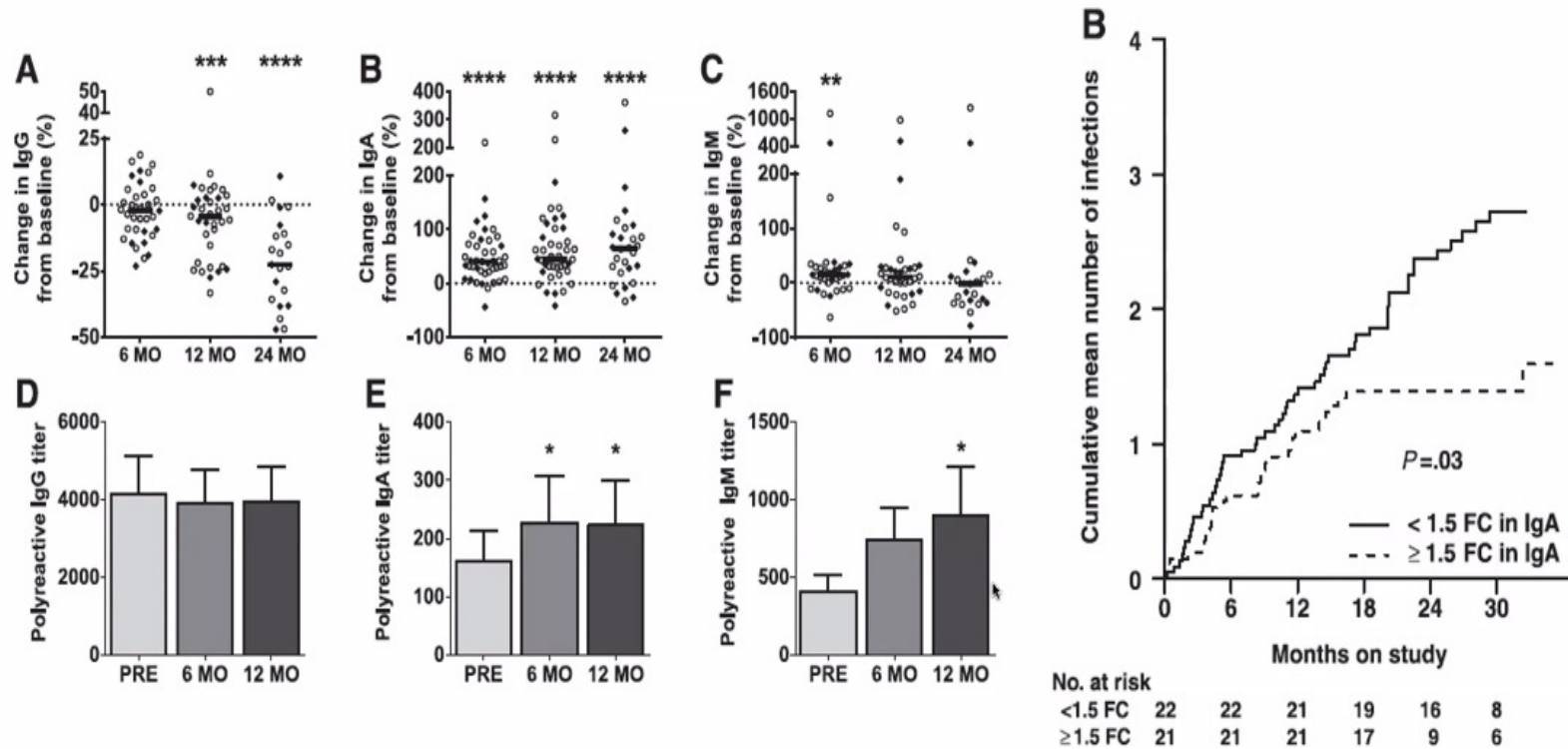


## **RUOLO NELLE INFEZIONI BATTERICHE E PARASSITARIE**

- **Inibisce l'infiammazione causata dalle infezioni batteriche, in particolare *S. pneumoniae* e *K. Pneumoniae*.**
- **Ruolo chiave dell'infection control: tamponi nasali, tamponi rettali, tamponi ambientali.**
- **Ruolo chiave nell'«antibiotic stewardship»: diagnosi microbiologica precoce, lavaggio delle mani, pratiche di isolamento, uso corretto degli antibiotici.**
- **Misurazioni**



# Evidences of ibrutinib-induced immune reconstitution



The risk of infections improves with extended treatment. This improvement correlates with an increase in IgA, which may be an indicator or surrogate of humoral immune reconstitution.



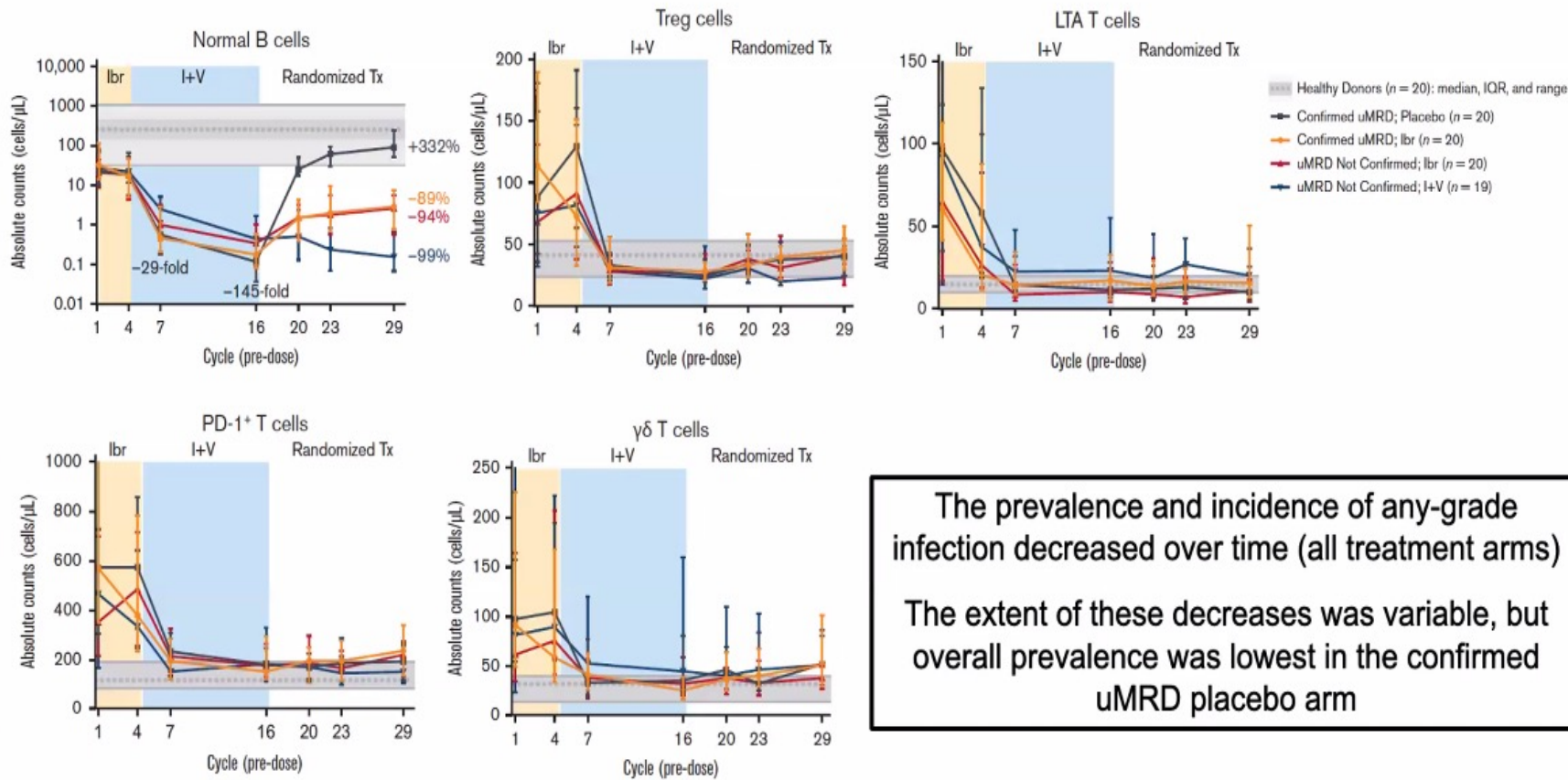


# Immune restoration with ibrutinib plus venetoclax in first-line chronic lymphocytic leukemia: the phase 2 CAPTIVATE study

Moreno C et al.



26 SEPTEMBER 2023 • VOLUME 7, NUMBER 18



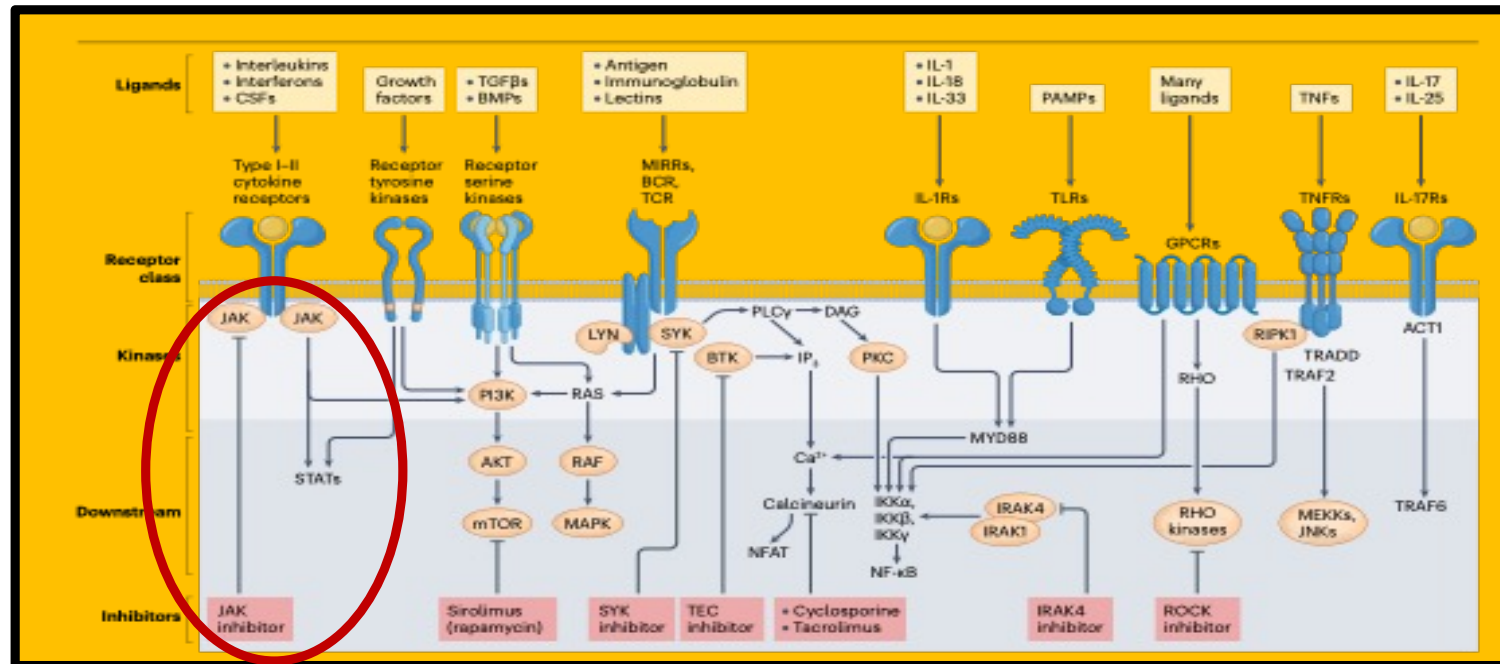
The prevalence and incidence of any-grade infection decreased over time (all treatment arms)  
 The extent of these decreases was variable, but overall prevalence was lowest in the confirmed uMRD placebo arm

**Ibrutinib + venetoclax induces restoration of normal blood immune composition**



## INIBITORI DI JANUS CHINASI

L'asse Janus chinasi/trasduttore di segnale e attivatore della trascrizione (JAK/STAT) è implicato nel cancro, nell'infiammazione e nell'immunità. Gli STAT fosforilati correlati a malattie specifiche: lupus eritematoso sistemico (polimorfismi TYK2); grave immunodeficienza combinata (mutazioni JAK3); leucemia linfoblastica acuta pediatrica (mutazioni TYK2); e trombocitosi ereditaria (mutazioni JAK2)





## INIBITORI DI JANUS CHINASI

**Diverse neoplasie maligne delle cellule T, così come la leucemia linfoblastica acuta delle cellule B e la leucemia megacarioblastica acuta ospitano anche alterazioni somatiche della famiglia JAK. Gli inibitori JAK (jakinib) sono stati utilizzati in molte condizioni con l'attivazione JAK; sono approvati nei disturbi mieloproliferativi, nell'artrite reumatoide e psoriasica, nella dermatite atopica, nella colite ulcerosa, nella malattia dell'innesto contro l'ospite, nell'alopecia areata, nella spondilite anchilosante e nei pazienti ospedalizzati per COVID-19.**



## **INTERLEUCHINE E COVID-19**

**Lo stato iperinflammatorio in alcune forme di malattia da SarS-CoV-2 indicato come tempesta di citochine nella sua forma più grave è stato caratterizzato da un aumento di IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  e altre citochine e da una grave linfopenia e coagulopatia delle cellule T CD41 e CD81**

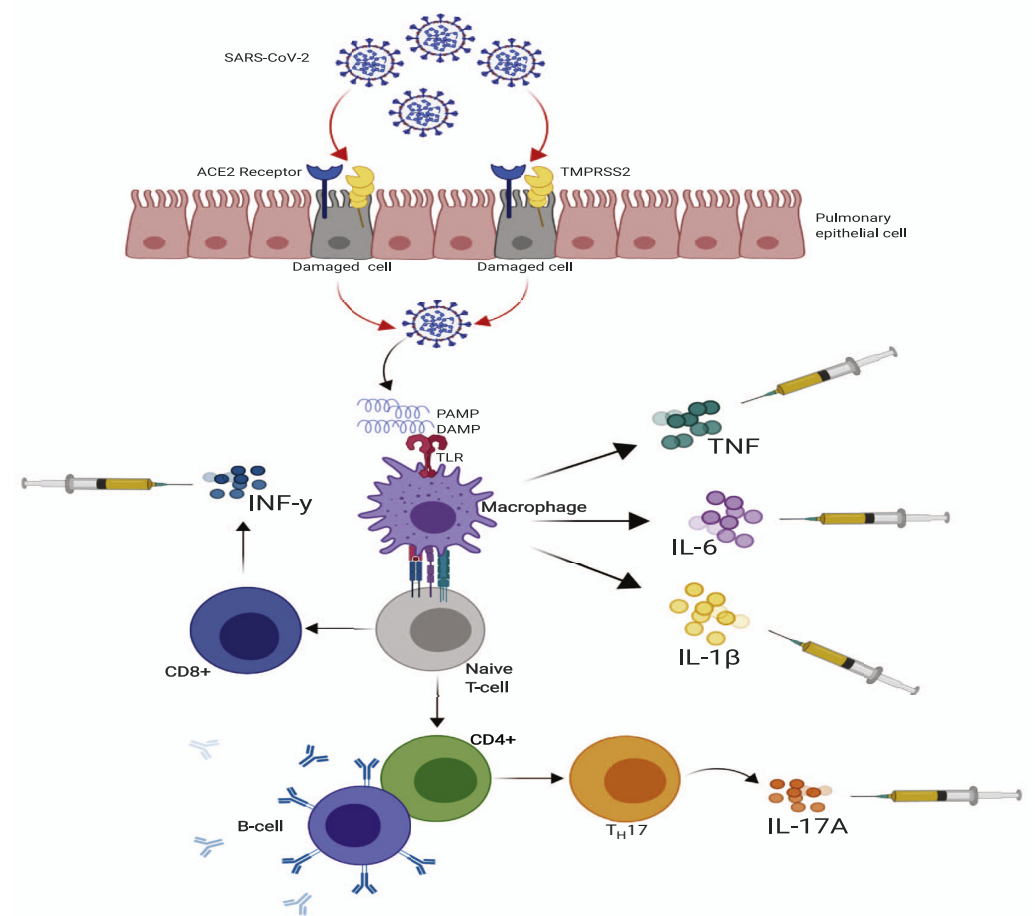


COVID-19

## The role of IL-6 and other mediators in the cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection

Check for updates

Ana Copaesu, MD, FRCPC,<sup>a</sup> Olivia Smitbert, MBBS, FRACP,<sup>a</sup> Andrew Gibson, PhD,<sup>b</sup>  
Elizabeth J. Phillips, MD, FRCPC, FRACP,<sup>b,c</sup> and Jason A. Trubiano, MBBS, BBiomedSci, PhD, FRACP<sup>a,d,e,f</sup> *Heidelberg, Parkville, and Murdoch, Australia; and Nashville, Tenn*



## JAK inhibitors and COVID-19

Gabriel Levy ,<sup>1,2,3</sup> Paola Guglielmelli,<sup>4,5</sup> Peter Langmuir,<sup>6</sup>  
Stefan N Constantinescu <sup>1,2,3,7</sup>

**L'attivazione di JAK-STAT promuove la senescenza delle cellule infette da SARS-CoV-2, il che amplifica l'infiammazione. Pertanto, JAKi, e in particolare gli inibitori JAK1/JAK2, sono stati suggeriti come potenziale terapia contro l'infiammazione sistemica nel COVID-19 perché il trattamento con un inibitore JAK1/JAK2 per prevenire le lesioni polmonari nelle forme gravi di COVID-19 sarebbe in grado di ridurre l'azione delle citochine in modo più efficace che bloccare una citochina alla volta (come IL-6).**





Table 1 Hepatitis B surface antigen-negative patients with either hepatitis B core or surface antibody or hepatitis B core/surface antibody positivity treated with tyrosine kinase inhibitors for hematological malignancies

Risk of in hema

Ref.	Type of disease, n	First-line TKI therapy	Patients, n	HBVr, n	Hepatitis, n	Liver failure, n
Orlandi <i>et al</i> [2]	CML	NS <sup>1</sup>	26	0	0	0

CONCLUSION

Our data support a simple follow-up in patients with hematologic malignancies and a history of previously resolved HBV infections who were treated with TKI therapy. On the other hand, those patients who are treated with BTK inhibitors deserve more attention. Notably, it would seem that Asian patients are more at risk of HBVr with clinical complications compared to Caucasian patients. To definitively clarify the risk of HBVr in this clinical setting, it is necessary to perform prospective studies taking into consideration several aspects: The type of underlying hematologic disease; the patients' clinical history especially if they had already received a first-line therapy or have important comorbidities; and advanced age.

Tsuruya <i>et al</i> [8]	CLL	Ibrutinib <sup>2</sup>	1	1	1	0
Lam <i>et al</i> [9]		Ibrutinib <sup>2</sup>	1	1	1	0



## HHS Public Access

Author manuscript

*Clin Microbiol Infect.* Author manuscript; available in PMC 2019 June 01.

Published in final edited form as:

*Clin Microbiol Infect.* 2018 June ; 24(Suppl 2): S95–S107. doi:10.1016/j.cmi.2018.01.030.

**ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an Infectious Diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors)**

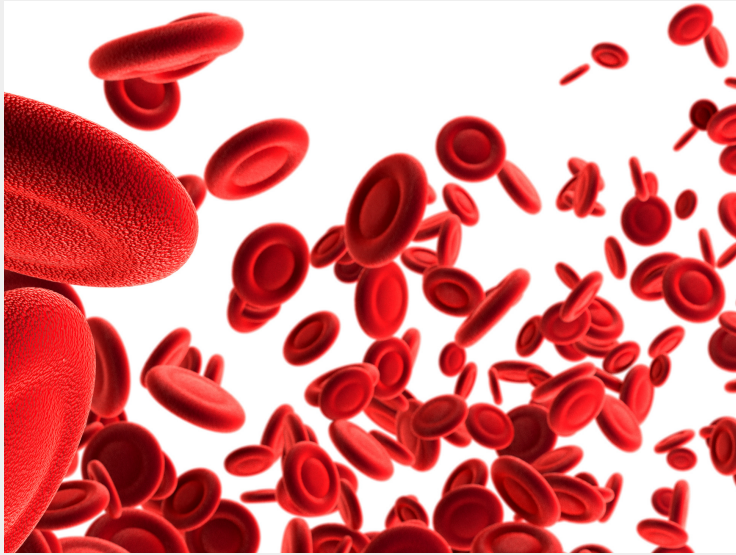
Gil Redelman-Sidi<sup>1</sup>, Olivier Michielin<sup>2</sup>, Carlos Cervera<sup>3</sup>, Camillo Ribi<sup>4</sup>, José María Aguado<sup>5,6</sup>, Mario Fernández-Ruiz<sup>5,6</sup>, and Oriol Manuel<sup>7</sup>

**Content**—CTLA-4- and PD-1/PD-L1-targeted agents do not appear to intrinsically increase the risk of infection, but can induce immune-related adverse effects (irAEs) requiring additional immunosuppression. Although CD4+ T-cell lymphopenia is associated with alefacept, no opportunistic infections have been observed. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) may occur during therapy with natalizumab (anti- $\alpha$ 4-integrin monoclonal antibody [mAb]) and efalizumab (anti-CD11a mAb), but no cases have been reported to date with vedolizumab (anti- $\alpha$ 4 $\beta$ 7 mAb). In patients at high-risk for PML (positive anti-JC polyomavirus serology with serum antibody index >1.5 and duration of therapy  $\geq$ 48 months), the benefit/risk balance of continuing natalizumab should be carefully considered. Fingolimod induces profound peripheral blood lymphopenia and increases the risk of varicella-zoster virus (VZV) infection. Prophylaxis with (val)acyclovir and VZV vaccination should be considered. Proteasome inhibitors also increase the risk of VZV infection, and antiviral prophylaxis with (val)acyclovir is recommended. Anti-*Pneumocystis* prophylaxis may be considered in myeloma multiple patients with additional risk factors (i.e., high-dose corticosteroids).

**Implications**—Clinicians should be aware of the risk of irAEs and PML in patients receiving immune checkpoint and cell adhesion inhibitors, respectively.







**ANCHE VOI AVETE SOFFERTO, PER CIRCA VENTI MINUTI**

