XV Simposio de Investigación Genética Médica

TRATAMIENTO POR INHIBIDORESDE LA VÍA JAK PARA SÍNDROME DE GRANANCIA DE FUNCIÓN DE STAT3

María Regina Ceballos Rodríguez, Mildra Natalia Gómez Durán, Isis María Pavía Espinosa
UNIVERSIDAD MARISTA DE MÉRIDA

Palabras clave: STAT3-GOF, inhibidores JAK, mutación, ruxolitinib.

INTRODUCCIÓN: *STAT3* es un gen que codifica para una proteína con el mismo nombre, actúa como factor de transcripción y está asociado a la activación y diferenciación de células inmunitarias, regeneración de tejidos, proliferación celular, angiogénesis, adhesión celular, entre otras. Las mutaciones de este gen por ganancia de función (GOF) causan errores innatos de inmunidad como autoinmunidad multiorgánica de inicio temprano y linfoproliferación[1]. La proteína STAT3 participa en la cascada de señalización JAK-STAT, la cual es activada por ligandos que se unen a los receptores de interleucinas (IL), citocinas tipo I y II, interferones y factores de crecimiento; cuando los ligandos se unen a los receptores, las proteínas JAK permiten una transfosforilación, fosforilan los dominios citoplasmáticos del receptor y permiten el reclutamiento de la proteína STAT3[1].

OBJETIVO: Describir el tratamiento por inhibidores de la vía JAK para el Síndrome de Ganancia de Función por STAT3 en ensayos clínicos.

MÉTODOS: Un estudio de tipo descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal, con enfoque cualitativo, mediante una revisión de la literatura y una matriz comparativa de casos clínicos publicados de pacientes con síndrome de ganancia de función de STAT3 tratados con inhibidores de la vía JAK.

RESULTADOS: Los inhibidores de JAK son moléculas pequeñas de administración oral clasificadas como tsDMARDs[2]. Compiten directamente por el dominio de unión al ATP de la enzima JAK, impidiendo su fosforilación y la activación de las proteínas STAT, esto detiene la transcripción de genes proinflamatorios[2]. Tofacitinib bloquea principalmente a JAK1 y JAK3 y ruxolitinib se utiliza para bloquear a JAK1 y JAK2, sirviendo cada uno para enfermedades inflamatorias, o enteropatías, respectivamente[2]. El uso de ruxolitinib produjo una mejoría clínica en el Síndrome de Ganancia de Función en 4 pacientes con mejoría de linfoproliferación, citopenias y EPI, restauró las células T CD4+ y CD8+ naive y dimsinuyeron las de memoria efectora, el perfil transcriptómico de los pacientes y la actividad de la vía STAT3 se apromixó a los niveles de control sano. Las células Treg disminuyeron aún más por la inhibición de STAT5 por el ruxolitinib[3]. El uso de inhibidores de JAK se ha asociado a infecciones graves bacterianas, fúngicas y virales, incremento de Herpes zóster no diseminado, anemia, trombocitopenia, neutropenia, entre otras. Asimismo, ha generado una necesidad de vigilancia clínica debido al alto riesgo de generar linfomas o desarrollar artritis reumatoide[2].

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: Los jakinibs actúan en la cascada de señalización al competir con el ATP en el dominio quinasa de JAK e impedir que fosforila a STAT3, y no dependen de que se conozca la variante concreta del paciente. En la revisión literaria, los pacientes mostraron una mejoría clínica específicamente en el tratamiento con Ruxolitinib, sin embargo, no se conoce la dosis óptima, el momento ideal de inicio ni los efectos a largo plazo.

Referencias:

1. Laura Faletti, Stephan Ehl, Maximilian Heeg. Germline STAT3 gain-of-function mutations in primary immunodeficiency: Impact on the cellular and clinical phenotype, Biomedical Journal. https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.03.003.
2. O'Shea, J. J., Kontzias, A., Yamaoka, K., Tanaka, Y., & Laurence, A. (2013). Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. Annals of the rheumatic diseases, 72 Suppl 2(0 2), ii111–ii115. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202576
3. Bayram Catak, F., Catak, M. C., Babayeva, R., Toubia, J., Warnock, N. I., Celmeli, F., Hafizoglu, D., Yakici, N., Kayaoglu, B., Surucu, N., Yalcin Gungoren, E., Can, S., Yorgun Altunbas, M., Karakus, I. S., Kiykim, A., Orhan, F., Bilgic Eltan, S., Karakoc-Aydiner, E., Ozen, A., Baris, S. (2025). Ruxolitinib treatment ameliorates clinical, immunologic, and transcriptomic aberrations in patients with STAT3 gain-of-function disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 155(3), 784-791.https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(24)01284-3/fulltext