

Inhibidores de Janus Quinasa en el Tratamiento de la Psoriasis

Ligia González,¹ Sandra Vivas Toro,² José Corado³

¹Postgrado de Dermatología. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Universidad de Carabobo. ²Servicio de Dermatología. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Universidad de Carabobo. ³Decanato de la Facultad de Ciencias de la Salud. Programa de Postgrado de Dermatología Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela

Correspondencia: sandravivastoro@gmail.com

Resumen

La vía de señalización intracelular de las *Janus Quinasas* (JAK) participa en numerosas células del organismo durante la activación, proliferación, diferenciación y muerte, en particular en aquellas funciones celulares mediadas por interleuquinas, cuya participación directa o indirecta en patologías autoinmunes parece plenamente demostrada.

Se han desarrollado numerosos ensayos terapéuticos, desde 2007, utilizando inhibidores de JAK, primero en leucemia y luego en enfermedades autoinmunitarias con resultados realmente prometedores, muy similares a aquellos obtenidos con los agentes anti-factor de necrosis tumoral (TNF), sin los efectos adversos de estos últimos.

En la Psoriasis, los primeros reportes, con resultados significativos, en modelos murinos utilizando el profármaco R348 (inhibidor JAK1 y JAK3) permitieron pasar a ensayos clínicos de Fase I y Fase II, doble ciego, controlados con placebo, utilizando fundamentalmente Tofacitinib (inhibidor JAK3), por vía oral. Los resultados, luego de un protocolo estricto de administración, seguimiento y control con base en criterios clínicos de aceptación universal, muestran una mejoría casi total de manifestaciones clínico-biológicas aunque con efectos adversos reversibles al finalizar el tratamiento, en el metabolismo de los lípidos y neutropenia. Finalmente, en el año 2012, se demostró que el INCB018424, pequeña molécula inhibidora JAK de aplicación tópica, fue capaz de disminuir drásticamente, con un pico máximo entre 4 y 8 semanas, el eritema la descamación y el grosor, con bloqueo de la señalización JAK/STAT, mediada por el Interferón Gamma (IFN- γ) en los queratinocitos. En espera de la finalización de estos estudios de Fase II, y su desarrollo en Fase III, los inhibidores de JAK representan una verdadera transición en el abordaje terapéutico de la psoriasis.

PALABRAS CLAVE: Inhibidores *Janus quinasa*s, Psoriasis, Tofacitinib, INCB018424.

Abstract

JANUS KINASES INHIBITORS IN PSORIASIS TREATMENT

Intracellular *Janus kinases* (JAK) signaling pathway participates in many cells during its activation, proliferation, differentiation and death; particularly in interleukins mediated cellular functions whose direct or indirect involvement in autoimmune diseases has been demonstrated.

Numerous therapeutic assays have been developed since 2007 using JAK inhibitors; the first ones were done in leukemia cases and then for controlling autoimmune diseases, all together with promising results, similar to those obtained with anti-tumor necrosis factor (TNF) but without its side effects.

In psoriasis, the first successful results obtained in murine models, using the prodrug R348 (JAK 1 and JAK 3 inhibitor), allowed progress to Phase 1 and 2 placebo-controlled, double blind clinical trials, with oral tofacitinib, a JAK 3 inhibitor. The results, after a strict management protocol of drug administration and patient monitoring based on universally accepted clinical criteria, showed improvement in almost all clinical and biological manifestations, with reversible side effects throughout treatment, expressed as lipid metabolism changes and neutropenia. Finally, in 2012, the agent INCB018424, a small molecule inhibitor of JAK for topical application drastically decreased between weeks 4 and 8 the skin erythema, scaling, and thickness, by blocking signaling JAK / STAT mediated Interferon Gamma (IFN- γ) in keratinocytes. When finished, these Phase I, and Phase III clinical trials, JAK inhibitors may represent a true transition in the therapeutic approach of psoriasis.

KEY WORDS: *Janus kinase* inhibitors, Psoriasis, Tofacitinib, INCB018424.

Introducción

Eventos como la activación, migración, proliferación, diferenciación y muerte celular dependen de señales intra, extra e intercelulares de naturaleza química, que implican numerosos componentes de naturaleza proteica.^{1,2,3} En general, esto ocurre de tal manera que la interacción de un mediador o molécula con su receptor,

presente en la membrana celular, desencadena una serie de señales intracelulares que llevan finalmente a la activación de genes que codifican proteínas claves para que las células puedan ejercer su función.^{3,4}

Entre las señales intracelulares se encuentra la vía de las tirosina quinasa, enzimas que catalizan la fosforilación de residuos de tirosina en sustratos proteicos.^{2,4,5,6} Dentro de este grupo se encuentran las *Janus Quinasas*

(JAKs), grupo de 4 moléculas que participan en la señalización intracelular inducida por la unión de las interleuquinas (IL), IL-2, IL-4, IL-7, IL-8, IL-9, IL-15 e IL-21 a sus respectivos receptores.^{5,6,7} Cumplen función de mediadores de señalización molecular, se ubican como una especie de intersección o de portal que evocan a Jano el Dios romano de las transiciones.^{4,8}

Las moléculas están constituidas por las isoformas JAK1, JAK2, JAK3, tirosina quinasa 2 (TRY2) y se caracterizan por poseer un dominio quinasa y otro pseudoquinasa.^{1,6,8,9,10} La expresión de isoformas es ubicua, salvo las JAK3 cuya expresión se restringe a las células hematopoyéticas.^{5,8} Participan en la fosforilación de los transductores de señal y activadores de transcripción (STAT), promoviendo la dimerización y translocación de complejos al núcleo celular, para inducir la transcripción de ADN de genes específicos.^{3,4,5,9}

De las *Janus* quinastas, la JAK3 ha recibido especial atención. Su expresión está restringida a las células hematopoyéticas y participa en la señalización a través de la cadena gamma común (γ c) del receptor de la IL-2, compartida por los receptores para las IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21.⁵ Su participación es fundamental no solo en la hematopoyesis sino, también, en el desarrollo y función de linfocitos T, linfocitos B, células Natural Killer y en el desarrollo de la respuesta Th1 (Th17) y Th2.^{1,5}

Es conocida la participación de numerosas interleuquinas directa o indirectamente en la generación o desarrollo de enfermedades autoinmunes. Sin embargo, las opciones terapéuticas actuales no son totalmente satisfactorias. En este sentido, visto que la vía de las Janus quinastas está involucrada, como se dijo anteriormente, en los mecanismos de señalización de varias interleuquinas, se ha generado un creciente interés en utilizarla como blanco terapéutico.^{1,5} Desde el año 2007 se han venido desarrollando moléculas inhibitoras de las JAK1 y JAK2, para el tratamiento de neoplasias mieloproliferativas. Tal es el caso de AZD1480, LY3009194 (INCB28050) y CYT387. Otras como el ruxolitinib (INCB18424) se aprobaron en el año 2011.^{8,11} Actualmente, la JAK3 representa un blanco terapéutico privilegiado para moléculas con potencial terapéutico en patologías autoinmunes como artritis reumatoidea (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis y enfermedad de Crohn, entre otras.^{8,10}

INHIBIDORES DE JAK EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Nuevos enfoques para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoidea (AR), se basan en la inhibición de transducción de señales inducida por citoquinas inflamatorias.^{12,12,14} El INCB028050, inhibidor selectivo de JAK1 y JAK2, biodisponible por vía oral, ha sido utilizado en modelos de artritis en ratas y ratones con resultados prometedores, muy similares a los observados con anti-TNF sin supresión humoral o efectos

adversos hematológicos (Fridman et al 2010).¹⁴ Stump et al 2011, muestran resultados similares con el inhibidor CEP-33779 en 2 modelos de ratones con artritis reumatoidea.¹⁵ Por otra parte, ensayos en humanos con tofacitinib (CP-690,550), inhibidor de la JAK1 y JAK3, (en diferentes concentraciones) o combinado con metotrexate (Tanaka et al 2011) muestran mejoría significativa de la AR, desde la duodécima semana, en pacientes japoneses, basándose en criterios de funcionalidad del Colegio Americano de Reumatología (ACR20).¹² Adicionalmente, Fleischmann et al 2012, describieron la monoterapia con tofacitinib como rápidamente efectiva en pacientes con AR activa de más de 24 semanas, en aquellos sujetos donde han fracasado una o más terapias biológicas con anticuerpos monoclonales.¹³ La mejoría, como en el estudio japonés, se observó desde la duodécima semana con disminución significativa de la destrucción de articulaciones y un perfil de seguimiento similar al de otras terapias biológicas.^{1,12,13}

Otros ensayos terapéuticos, en otras enfermedades autoinmunes, están en pleno desarrollo. Así, en patologías como el lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad autoinmunitaria, en la cual el JAK2, juega un papel crítico en la transducción de señales de la IL-6R e IL-6 y en el mantenimiento de pool de células potencialmente auto-reativas (Paniagua et al 2010) el uso de un inhibidor de JAK2 selectivo y potente, sugiere una excelente alternativa para disminuir el efecto de la IL-6 en el mantenimiento de las células plasmáticas autorreactivas.^{2,8} Lu et al 2011, realizaron un estudio con CEP-33779, inhibidor selectivo JAK2, en 2 modelos de ratones con LES: ratones mutantes deficientes en Fas MRL/lpr y en ratones F1 híbridos y espontáneos (NZB X NZW) 16. En estos dos modelos se observó una inhibición de IL-12, IL-17A, interferon gamma (IFN- α), IL-1 β , y TNF- α y clínicamente disminución del daño renal y de otros órganos dianas, con mayor sobrevida.^{2,16}

En la colitis ulcerativa el tofacitinib mostró alta eficacia terapéutica. Sandborn et al 2012, realizaron un estudio de casos controles y placebo, en el que a la octava semana de tratamiento los pacientes presentaron buena respuesta clínica e inclusive una remisión, con base en los criterios de actividad de la Colitis Ulcerativa (Índice Clínica Mayo). No se observaron, en este modelo, efectos adversos significativos.^{17,18}

INHIBIDORES DE JAK EN PSORIASIS

La psoriasis es un desorden inflamatorio crónico común de la piel, que afecta 2-3% de la población mundial.^{7,19} Se describe como la proliferación y diferenciación anormal de los queratinocitos epidérmicos activados por la infiltración de linfocitos y, además, la participación de diferentes interleuquinas (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- β), granulocitos, macrófagos y factores estimulantes de colonias.^{10,19} Aunque en la etiología de esta entidad están involucrados

factores genéticos y ambientales un conjunto común de efectores participan en la manifestación característica de esta enfermedad.¹⁰

En la psoriasis están involucradas muchas de las citoquinas que participan en la vía de las JAKs. De esta manera, la inhibición de la señalización de citoquinas dependientes de esta vía, podría suprimir la inflamación crónica de la piel observada en esta enfermedad.^{6,9,20} Al inhibir la vía de las JAK, con una molécula modificadora de la respuesta inflamatoria, se lograría una alternativa terapéutica novedosa para los casos moderados o severos de la enfermedad, donde las terapias tópicas y sistémicas no han sido lo suficientemente eficaces.^{7,8,19}

Los primeros estudios se realizaron en modelos murinos mutantes CD18 PL/J (Chang et al 2009), ratones homocigotos con reducción en la expresión de la cadena común de las integrinas $\beta 2$ (CD11/CD18). Estos ratones desarrollan células T que producen enfermedad inflamatoria de la piel similar a la psoriasis humana.²¹ En este modelo se comparó el efecto de un profármaco, el R348 (inhibidor JAK1 y JAK3)^{3,6} a diferentes dosis (40, 80, 120 mg/kg) versus un vehículo diario, por 6 semanas. La valoración de la severidad de la dermatitis se hizo de forma ciega, semanalmente, tomando el eritema, la induración/descamación, y alopecia de forma separada con una puntuación de 0-3 para cada uno, con una puntuación máxima de 9. Se hizo seguimiento de las manifestaciones clínicas en el ratón los días 0, 21 y 42 después del tratamiento con R348 (120 mg/kg). El fármaco revirtió las manifestaciones clínicas e histológicas en 6 semanas de tratamiento, aplicándolo una vez al día. Con las dosis más altas se produjo una resolución casi completa de la enfermedad.⁶

Los ensayos de fase I, en humanos, se iniciaron con el estudio de Boy et al, en el año 2009, en los que se evaluaron los efectos farmacológicos del tofacitinib (inhibidor JAK3) a través de un estudio doble ciego, placebo-control y la administración de este inhibidor a diferentes dosis (5, 10, 20, 30, y 50 mg dos veces al día y 60 mg una vez al día). Los pacientes recibieron tratamiento durante 14 días y las evaluaciones de seguimiento se llevaron a cabo los días 4, 7, 14 después de la última dosis administrada por vía oral. El seguimiento clínico se hizo mediante la Escala de Valoración Global (PGA) y por la evaluación de la queratina 16 (K16) en las lesiones histológicas.

Posteriormente, los ensayos con tofacitinib avanzaron a fase 2b. Papp et al en 2012, realizaron estudio randomizado, doble ciego, placebo-control, multicéntrico (42 centros americanos y canadienses) en pacientes mayores de 18 años, con el diagnóstico de psoriasis en placas de moderada a severa y lesiones que abarcaban más de 15% de la superficie corporal así como un Índice de Severidad del Área con Psoriasis (PASI) igual o mayor a 13. Los efectos de tofacitinib (PASI 50 y PASI 75) eran claramente evidentes a la semana 2 y 4, respectivamente, con un

efecto máximo entre las semanas 4 y 8, y con una eficacia sostenida a las 12 semanas. Este efecto fue claramente dependiente de la dosis administrada, es decir a mayor dosis mejor efecto del medicamento y la proporción de pacientes que alcanzaron PASI 75, después de las 12 semanas de tratamiento, fue muy significativa en los pacientes tratados con Tofacitinib.^{3,8}

En ambos estudios (fase 1 y fase 2) los principales efectos adversos, fueron cambios en los lípidos del suero como el aumento del colesterol, lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) a partir de la segunda semana de tratamiento. Esta alteración se mantuvo hasta la duodécima semana, con retorno a los valores normales al finalizar el tratamiento.^{20,22} Por otra parte, se constató, en el ensayo fase II, neutropenia dependiente de la concentración de medicamento.²²

Además de estos estudios, con terapias orales, también se han realizado otros sobre los efectos de una pequeña molécula inhibidora JAK, denominada INCB018424, por aplicación tópica en pacientes con psoriasis. En este caso, no se observó ninguno de los efectos adversos mostrados en los ensayos vía oral. Naresh et al 2012, estudiaron seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de este inhibidor a través de un estudio doble ciego, durante 28 días de tratamiento, en pacientes con edades comprendidas entre 18 y 75 años y con un área limitada de daño (<20% de superficie de área corporal). El seguimiento clínico se realizó los días 8, 15, 22 y 28 y el grado de afectación se evaluó mediante la escala del 0 al 4 para eritema, descamación y grosor, con una máxima de 12 puntos. La respuesta fue dependiente de la dosis y directamente proporcional a la relación de cantidad/superficie.^{3,23}

La marcada mejoría en el grosor de la lesión en conjunto con la habilidad del INCB018424 para bloquear la señalización del IFN- γ en los queratinocitos sugiere que la inhibición de la JAK/STAT en los queratinocitos, podría directamente producir un decrecimiento en la producción de los mismos.²³

Conclusiones

Los inhibidores de señalización de las JAKs para la psoriasis, se encuentran en fase 2B en su presentación tópica (INCB018424) y oral (tofacitinib). Siendo una alternativa novedosa para los pacientes con psoriasis en placas de moderada a severa, que no han presentado una respuesta satisfactoria a otras terapias. Su eficacia es similar al metotrexate y terapias anti-TNF, sin presentar los efectos adversos de las mismas. Sin embargo los inhibidores orales demostraron efectos adversos como elevación de la LDL-colesterol, lo cual resultaría un poco controversial al momento de decidir el tratamiento definitivo como moléculas similares debido a las comorbilidades cardiovasculares descritas en la psoriasis y ampliamente estudiada donde se describe la presencia de síndrome

metabólico en todos los sujetos en los que se presenta esta condición (psoriasis); no siendo el escenario de los inhibidores tópicos por la seguridad y eficacia que han presentado hasta los momentos.

Todo tratamiento produce efectos secundarios; depende de su seguridad, eficacia y durabilidad de sus efectos, convertirse en una droga de elección. Los inhibidores Janus nos han abierto una nueva puerta para el tratamiento de la psoriasis y otras enfermedades autoinmunes; despertando el interés en su estudio y sus beneficios potenciales.

Agradecimiento

El postgrado de Dermatología en nombre de todos sus integrantes agradece el apoyo del Dr. José Corado, en la realización de esta revisión.

Referencias

- O'Shea J, Plenge R. JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity*. 2012;36:542-50.
- Paniagua R, Fiorentino D, Chung L, Robinson. Tyrosine kinases in inflammatory dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:389-403.
- Kiu H, Nicholson S. Biology and significance of the JAK/STAT signaling pathways. *Growth Factors*. 2012;30:88-106.
- Ransohoff RM. Cellular responses to interferons and other cytokines: the JAK-STAT paradigm. *N Engl J Med*. 1998;338:616-8.
- Anastassios C, Wikman P. Is JAK3 a new drug target for immunomodulation-based therapies? *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25:558-62.
- Chang B, Zhao F, He X, Ren H, Braselmann S, Taylor V et al. JAK3 inhibition significantly attenuates psoriasisiform skin inflammation in CD18 mutant PL/J mice. *J Immunol*. 2009;183:2183-92.
- Laws P, Young H. Update of the management of chronic psoriasis: new approaches and emerging treatment options. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2010;3:25-37.
- Seavy M, Dobranski P. The many faces of Janus kinase. *Biochem Pharmacol*. 2012;83:1136-45.
- Tsui V, Gibbons P, Ultsch M, Mortara K, Chang C, Blair W et al. A new regulatory switch in a JAK protein kinase. *Proteins*. 2011;79:393-401.
- Fridman J, Scherle P, Collins R, Burn T, Neilan C, Hertel D et al. Preclinical evaluation of local JAK1 and JAK2 inhibition in cutaneous inflammation. *J Invest Dermatol*. 2011;131:1838-44.
- Quintás-Cardama A, Vaddi K, Liu P, Manshour T, Li J, Scherle PA et al. Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2010;115:3109-17.
- Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich S. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:1150-8.
- Van Vollenhoven R, Fleischmann R, Cohen S, Lee E, Garcia J, Wagner S et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:508-19.
- Fridman J, Scherle P, Collins R, Burn T, Li Y, Li J et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. *J Immunol*. 2010;184:5298-307.
- Stump K, Lu L, Dobrzanski P, Serdikoff C, Gingrich D, Dugan B et al. A highly selective, orally active inhibitor of Janus kinase 2, CEP-33779, ablates disease in two mouse models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R68.
- Lu L, Stump K, Wallece N, Dobrzanski P, Serdikoff C, Gingrich D et al. Treatment of Lupus Nephritis in Mice Using CEP-33779, a Novel, Orally Active, Selective Inhibitor of JAK2. *J Immunol*. 2001;187:3840-53.
- Kazuo J. Enfermedad inflamatoria inflamatoria intestinal. *Rev Gastroenterol Mex*. 2011;76:75-9.
- Sandborn W, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Russell S, Niezychowski W et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012;367:616-24.
- Wippel-Slupetzky K, Stingl G. Future perspectives in the treatment of psoriasis. *Curr Probl Dermatol*. 2009;38:172-89.
- Boy M, Wang C, Wilkinson B, Chow V, Clucas A, Krueger J et al. Double-blind, placebo-controlled, dose escalation study to evaluate the pharmacologic effect of CP-690,550 in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129:2299-302.
- Wang H, Peters T, Kess D, Sindrilaru A, Oreshkova T, Van Rooijen N et al. Activated macrophages are essential in a murine model for T cell mediated chronic psoriasisiform skin inflammation. *J Clin Invest*. 2006;116:2105-14.
- Papp K, Menter A, Strober B, Langley R, Buonanno M, Wolk R, Gupta P et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol*. 2012;167:668-77.
- Naresh P, Scherle P, Flores R, Shi J, Liang J, Yeleswaram S et al. Preliminary clinical activity of a topical JAK1/2 inhibitor in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:658-64.