

Los inhibidores de las jak cinasas: una nueva puerta terapéutica en las enfermedades inflamatorias de la piel

Jak cinasas inhibitors: a new therapeutic door in the inflammatory skin diseases

Leonardo A. Sánchez-Saldaña

A pesar de los avances terapéuticos en las enfermedades inflamatorias e inmunológicas de la piel, muchos pacientes no logran un control adecuado de la enfermedad. De ahí la necesidad de optimizar el uso de las terapias biológicas y de explorar nuevas opciones terapéuticas. Recientemente las *proteínas-cinasas* han emergido como dianas terapéuticas para el tratamiento de estas enfermedades inflamatorias e inmunológicas, lo que ha conducido al desarrollo de inhibidores que bloquean la actividad de éstas proteínas.

La vía de señalización intracelular JAK participa en muchas células durante su activación, proliferación, diferenciación y muerte; particularmente en funciones celulares mediadas por interleucinas cuya participación directa o indirecta en las enfermedades autoinmunes e inflamatorias se han demostrado. La vía de *señalización de JAK.STAT* (Janus-quinasa – transductor de señales y activador de la transcripción) es usada por diferentes citoquinas y otras moléculas (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-15, IL-23, linfopoyetina tímica, INF- γ , INF- α) para la transducción de señales desde la membrana celular al núcleo. Estas JAK se unen a receptores transmembrana. Una vez que una citoquina se une a su receptor, la JAK se activa, lo que conduce a la activación de un factor de transcripción STAT que, a su vez, activará en el núcleo de la célula los genes implicados en la producción de citoquinas. Por tanto, si se bloquea las JAK, se produce un bloqueo de la cascada inflamatoria.

Existen 4 quinasas del JAK: JAK-1, JAK-2, JAK-3 y tirosina kinasa-2 (TyK-2) que participan en la señalización intracelular. Son proteínas que actúan en la transcripción de genes pro-inflamatorios y determinadas vías de la inmunidad innata y adaptativa; por tanto, inhibidores de éstas proteínas evitan que se active ciertas vías de la inmunidad involucradas en determinadas enfermedades autoinmunes.

Las enfermedades cutáneas autoinmunes e inflamatorias representan un amplio espectro de enfermedades inmunomediadas. Los estudios genéticos y farmacológicos en humanos respaldan el papel de la tirosina quinasas en varias enfermedades inflamatorias de la piel. La *psoriasis* y la *dermatitis atópica* se caracterizan por un microambiente inflamatorio que activan receptores de citoquinas acopladas a la vía de señalización JAK-STAT. Las JAK quinasas también están implicadas en la alopecia areata y el *vitiligo*, trastornos mediados por los linfocitos T citotóxicos. Los estudios genéticos indican el papel crítico de las quinasas Src y Syk en modelos de *enfermedades cutáneas ampollares* mediadas por auto-anticuerpos. Nuevos enfoques para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, se basan en la inhibición de transducción de señales inducidas por citoquinas inflamatorias.

En la *psoriasis* están involucradas muchas de las citoquinas que participan en la vía de las JAKs. De ésta manera, la inhibición de la señalización de citoquinas dependientes de ésta vía, podrían suprimir la inflamación crónica de la piel observada en ésta enfermedad. 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 terapias tópicas y sistémicas no han sido lo suficientemente eficaces.

En la *dermatitis atópica* (DA) se ha demostrado que la vía JAK-STAT desempeña un papel esencial en la desregulación de las respuestas inmunitarias, incluida la exageración de la respuesta de las células Th2, la activación de los eosinófilos, la maduración de las células B y la supresión de las células T reguladoras. Además, la vía JAK-STAT, activada por la IL-4, también juega un papel crítico en la patogénesis de la DA al regular las quimiocinas epidérmicas, las citoquinas pro-

inflamatorias y los factores pro-angiogénicos, así como al regular pépticos antimicrobianos y factores responsables de la función barrera de la piel. El *tofacitinib* es un potente inhibidor de JAK3 y en menor medida de JAK1 y JAK2, que produce un bloqueo de la señalización de receptores de citoquinas, incluyendo IL-4, IL-13 e IL31 (específica del prurito) y una disminución de la inflamación. Se estudió tofacitinib ungüento al 1%, aplicado 2 veces al día, en adultos con DA leve a moderada durante 4 semanas. El estudio mostró una mejoría clínica significativa y una disminución del prurito con un perfil de seguridad aceptable.

Los inhibidores de la JAK quinasa parecen ser una terapia prometedora en la alopecia *areata* (AA) y el *vitiligo*. Comparten un riesgo genético y pueden compartir una patogenia común. En el *vitiligo* sugieren que los inhibidores JAK (tofacitinib – inhibidor JAK 1/3) puede ser una terapia efectiva. Recientes avances indican que el interferón gamma (INF- γ), inducen expresión de CXCL10 en los queratinocitos, un importante mediador de la despigmentación en el vitiligo. Tofacitinib bloquea la

señal del INF- γ disminuyendo la expresión de CXCL10, produciendo repigmentación del vitiligo. En la alopecia areata se ha detectado aumento en la regulación de varios citoquinas componentes de la vía JAK-STAT que contienen la cadena γ ; que como se sabe promueven la actividad y la supervivencia de las células T citotóxicas productoras de INF- γ en la piel de pacientes con AA. La administración tópica o sistémica de inhibidores de la JAK promovió la regeneración del cabello, promoviendo la entrada en el ciclo del cabello y su posterior crecimiento al activar las células madre del folículo piloso.

Los inhibidores JAK representan una modalidad terapéutica novedosa y promisorio. Se requiere más estudios para determinar la eficacia, el régimen de administración y la seguridad a largo plazo. Es de vital importancia para los dermatólogos que estemos enterados del extraordinario trabajo de estos investigadores que ponen en nuestras manos la posibilidad de ofrecer una nueva esperanza a todos los pacientes con enfermedades inflamatorias y autoinmunes, que no han podido conseguir resultados alentadores las terapias convencionales disponibles.



VISITA NUESTRA REVISTA

DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA

INGRESA A:

www.dermatologiaperuana.pe

NÚMERO ACTUAL | NÚMEROS ANTERIORES | INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES | ENVÍO DE MANUSCRITOS | ENLACES DE INTERÉS | EDUCACIÓN MÉDICA CONTÍNUA