

Využití lokálních inhibitorů JAK v dermatologii

MUDr. Petra Matalová, Ph.D., MUC. Karolína Šimková

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

JAK/STAT signální dráha je aktivována řadou cytokinů a růstových faktorů. Léčivé přípravky známé pod názvem JAK inhibitory (JAKi) cílí na cytokinovou signalizaci perorálním nebo topickým podáním. Lokální aplikace snižuje riziko vedlejších účinků pozorovaných u systémové aplikace. V následujícím článku jsou probrána jednotlivá kožní onemocnění, u kterých mají lokální JAKi pozitivní terapeutický efekt. Zároveň jejich používání snižuje riziko nežádoucích účinků imunosupresiv a lokálních kortikosteroidů.

Klíčová slova: JAK/STAT signalizace, lokální JAK inhibitory, kožní onemocnění, dermatologie, ruxolitinib, tofacitinib, abrocitinib, baricitinib, delgocitinib, upadacitinib.

The Use of Topical JAK Inhibitors in Dermatology

The JAK/STAT signaling pathway is activated by a number of cytokines and growth factors. Drugs known as JAK inhibitors (JAKi) target cytokine signalization by either oral or topical administration. Topical application can minimize the risk of side effects observed with systemic application. The following article discusses different skin diseases in which local JAKi have positive therapeutic effect. Their use also reduces the risk of side effects of immunosuppressants and local corticosteroids.

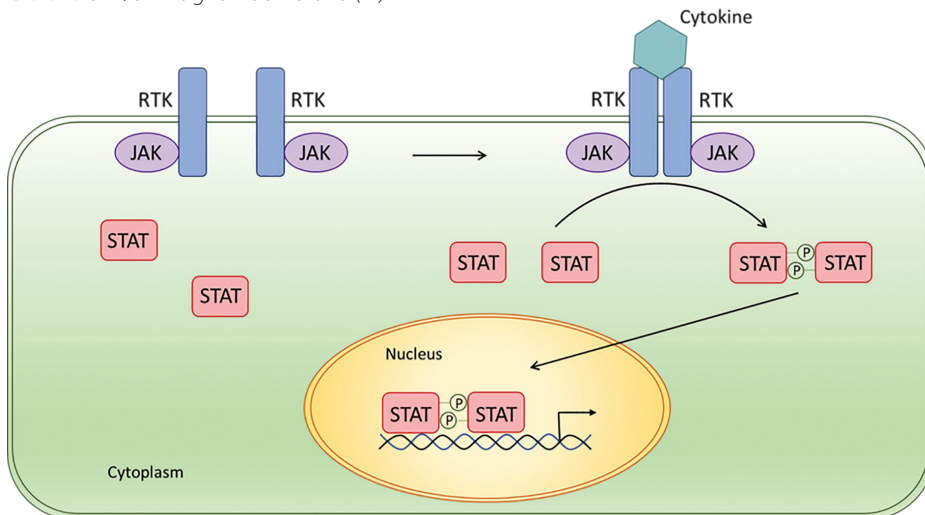
Key words: JAK/STAT signaling, topical JAK inhibitors, skin diseases, dermatology, ruxolitinib, tofacitinib, abrocitinib, baricitinib, delgocitinib, upadacitinib.

Úvod

JAK/STAT (Janus kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription) je signální dráha aktivována řadou cytokinů a růstových faktorů. JAK rodina je tvořena 4 tyrozin kinázami: JAK1, JAK2, JAK3, TYK2. Sedm strukturálně a funkčně příbuzných proteinů představuje rodina STAT: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, STAT6. Vazbou cytokinu k příslušnému transmembránovému receptoru dochází k zahájení přenosu signálu. Indukuje se fosforylace JAK kinázy, která následně pomocí jejich tyrozinových zbytků fosforyluje a aktivuje STAT cytoplasmatickou signální molekulu. Fosforylovaná forma STAT tvoří dimery, které jsou translokovány do buněčného jádra. Zde se váží k DNA a stimulují tak transkripci genů (1) (viz. Obr. 1).

JAK/STAT dráha hraje roli v patogenezi mnoha autoimunitních onemocnění. Jedná se

Obr. 1. JAK/STAT signalizační dráha (11)



například o revmatoidní artritidu, psoriatickou artritidu, nespecifické střevní záněty a kožní onemocnění (určité klinické formy psoriázy, alopecia areata, atopická dermatitida, acne fulminans a další) (2).

Terapeutické ovlivnění

Léčivé přípravky známé pod názvem JAK inhibitory (JAKi) blokuji molekuly zahrnuté v JAK/STAT signální dráze. Jsou rozdělovány na I. generaci a na nové JAK inhibitory. První gene-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Petra Matalová, Ph.D., petra.matalova@fnol.cz
Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2022;16(3):164-166
Článek přijat redakcí: 11. 2. 2022
Článek přijat k publikaci: 15. 7. 2022

race nedisponuje vysokou specifitou a působí proti více členům JAK rodiny. Nové JAK inhibitory vykazují vyšší specifitu v ovlivnění různých izoform a mají méně nežádoucích účinků (3).

Mezi zástupce JAK inhibitorů patří ruxolitinib (obchodním názvem Jakavi®), který působí proti JAK1/JAK2 a je hojně používán při léčbě myelofibrózy a polycythemia vera (PV). Proti JAK3 je namířen tofacitinib (Xeljanz®) využíván především v léčbě revmatoidní artritidy (RA) a psoriázy. Při léčbě RA se dále používá baricitinib (Olmiant®) působící proti JAK1/JAK2, proti JAK3 působící upadacitinib (Rinvoq®), a proti JAK1 působící filgotinib (Jyseleca®), který lze využít také v léčbě Crohnovy nemoci. Abrocitinib (Cibinqo®) namířený proti JAK1 je indikován k léčbě středně až závažné atopické dermatitidy u dospělých, u kterých se zvažuje systémová léčba. Přípravek delgocitinib (Corectim®) se využívá při léčbě zánětlivých kožních chorob, například u atopické dermatitidy (4). (Přehled jednotlivých JAKi viz Tab. 1.)

Využití v dermatologii

Petrávání neinfekčních kožních zánětů silně závisí na interakci mezi cytokiny, imunitními a tkáňovými buňkami, které jsou součástí různých zánětlivých kaskád. Některé z těchto imunologických procesů v kůži byly v posledních letech objasněny a tato zjištění vedla ke změně terapeutických postupů. Na základě lepšího pochopení imunologických mechanismů byla vyvinuta řada monoklonálních protilátek zacílených na cytokiny a malé molekuly interferující s intracelulárními signálními dráhami. Biologické přípravky cílí na cytokiny intravenózní nebo subkutánní injekcí, zatímco JAKi cílí na cytokinovou signalizaci buď perorálním nebo topickým podáním. Lokální aplikace může minimalizovat riziko vedlejších účinků pozorovaných u systémové aplikace. Jedná se především o infekční onemocnění, reaktivaci Herpes simplex viru, gastrointestinální potíže, neutropenii a trombocytární příhody. Topické JAKi navíc nenesou riziko kožní atrofie nebo teleangiektázie, jak je pozorováno u dlouhodobého používání lokálních kortikosteroidů. V následujících odstavcích představujeme současné postavení JAKi v dermatologii se zaměřením na zánětlivá kožní onemocnění, u kterých jsou JAKi minimálně ve II. fázi klinického testování (5).

Tab. 1. Přehled JAK inhibitorů (4)

Přehled JAKi			
Generický název	Výrobní název	JAK selektivita	Fáze klinického hodnocení
ruxolitinib	Jakavi®	JAK1/2	III.
tofacitinib	Xeljanz®	JAK3	II.
baricitinib	Olmiant®	JAK1/2	III.
upadacitinib	Rinvoq®	JAK3	III.
abrocitinib	Cibinqo®	JAK1	III.
delgocitinib	Corectim®	JAK1/2/3, TYK2	II.

Alopecia areata (AA) je autoimunitní onemocnění vlasového folikulu. Jedná se o nejčastější imunologicky podmíněnou ztrátu vlasů. Může postihnout jak dospělé, tak děti bez ohledu na typ nebo barvu vlasů. Nadměrné vypadávání vlasů vede ke tvorbě ostře ohraničených kruhovitých lysin ve křtici, obočí nebo vousech. AA může případně vyústit až k úplné ztrátě vlasů – alopecia totalis, nebo ke ztrátě ochlupení po celém těle – alopecia universalis. Často je toto onemocnění provázeno atopickou dermatitidou nebo jinými autoimunitními onemocněními jako například autoimunitní tyreoiditidou. Etiologie AA není úplně objasněna, obvykle jde o kombinaci genetické predispozice a působení zevních faktorů. CD8+ T-lymfocyty se hromadí v kůži a přispívají k destrukci vlasového folikulu. Patogeneze je také spojena s nadměrnou expresí prozánětlivých cytokinů jako je interferon gama a cytokiny se společným gama řetězcem. Tyto cytokiny zprostředkovávají přenos signálu navázáním na transmembránový receptor a aktivaci JAK/STAT dráhy. 13. června 2022 schválen baricitinib (Olmiant®) pro systémovou terapii AA. Lokálně podávaný JAK1 nebo JAK3 selektivní inhibitor pozitivně ovlivňuje růst vlasů (6).

23letá žena s anamnézou AA 12 let trpěla na nadměrné vypadávání vlasů a obočí, předchozí terapie kortikosteroidy a imunosupresivy byla neúspěšná. Po lokální aplikaci tofacitinibu 1x denně došlo za 4 týdny k postupnému růstu vlasů i obočí. Za 2 měsíce byl růst úplně obnoven (7).

Atopická dermatitida (AD) je chronické onemocnění kůže, které postihuje hlavně děti a adolescenty (vyskytuje se až u 20 % dětí), ale může se projevit i v dospělosti (udáváno u 7 % populace). Patofyziologie AD zahrnuje komplexní souhrn genetické predispozice, enviromentálních faktorů a defektů kožní bariéry, jako je zvýšená transepidermální ztráta vody nebo porucha lipidového složení. Dochází ke vzniku zánětlivé reakce, která je charakterizová-

na přítomností buněk Th1, Th2, Th22, cytokinů (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31), cytokinů keratinocytů a dendritických buněk. Toto onemocnění se projevuje tvorbou svědivých ekzematózních lézí s predilekční lokalizací nad flexory. Kůže je slabá a ztrácí ochrannou bariéru. Jedinci jsou náchylní ke vzniku bakteriálních nebo virových superinfekcí. Lokálně podávaný delgocitinib jako inhibitor JAK1, JAK2, JAK3 a TYK2 snižuje pruritus již za jeden den používání, do 24 týdnů dochází k upravení stavu. V lednu 2020 byl v Japonsku delgocitinib schválen jako první lokálně podávaný JAKi. Lokální tofacitinib se ukázal jako úspěšný pouze při lehkých formách AD. Topické podávání JAKi usnadňuje léčbu AD, ale především chrání mladé jedince před nežádoucími účinky imunosupresiv a lokálních kortikosteroidů (8).

Psoriáza (PSO) neboli lupénka je chronické zánětlivé onemocnění kůže, které se projevuje červenými lézemi se šupinatými plaky. Dochází k hyperplázii a parakeratóze kůže. Predilekční lokalizace je především nad extenzory a v místech mechanického dráždění. Zánětlivá odpověď je zprostředkována především Th lymfocyty a cytokiny (TNF, IL-17, IL-23). PSO lze rozdělit dle závažnosti na lehkou, středně těžkou a těžkou. Lehké formy lze zvládat použitím lokálních léčivých přípravků, středně těžké a těžké formy vyžadují systémovou léčbu a fototerapii. U 75 % pacientů se objeví také postižení kloubů nazývané jako psoriatická artritida (PSA), jiné zdroje uvádějí výskyt ještě vyšší. JAKi k lokálnímu použití by mohly být velkým krokem v léčbě tohoto onemocnění (5).

Lichen planus (LP) je zánětlivé onemocnění kůže a sliznic. Projevuje se přítomností polygonálních červenohnědých papul s charakteristickou bělavou kresbou na povrchu (Wickhamovy strie). Často postihuje dutinu ústní, nehty a oblasti nad kolenními či hlezenními klouby. LP může být vyvolán několika léky, typicky anti-hypertenzní medikací, nebo může být spojen s infekcemi, zejména hepatitidou. Diagnóza je

založena na klinickém obraze a charakteristických histologických nálezech. Ačkoliv onemocnění často samo odezní, nezvladatelné svědění a bolestivé slizniční eroze mají za následek významnou morbiditu. Současnou léčbou první volby jsou kortikosteroidy a imunosupresiva. Terapeutickou variantou pro pacienty s LP by do budoucna mohl být ruxolitinib krém, který by významně změnil přístup k léčbě tohoto onemocnění (9).

Vitiligo je autoimunitní onemocnění kůže charakterizované přítomností bílých depigmentovaných skvrn na kůži z důvodu au-

toimunitní destrukce melanocytů. Standardní léčba zahrnuje použití lokálních/systémových kortikosteroidů, psoraleny, fototerapii a inhibitory kalcineurinu. Žádná z těchto léčebných metod však není spolehlivě účinná. Lokální použití ruxolitinibu ukázalo repigmentaci skvrn především v obličeji, na ostatních částech těla nebyly výsledky jednoznačné. Podobně působil také tofacitinib krém (10).

Závěr

Využití lokálních inhibitorů JAK/STAT v dermatologii hraje svou roli především v léčbě

přetrvávajících neinfekčních kožních chorob. Často se jedná o autoimunitně podmíněná onemocnění, která postihují zejména mladší jedince. Jde především o atopickou dermatitidu, alopecii, psoriázu a mnohé další. Lékem první volby jsou kortikosteroidy, které však mají řadu nežádoucích účinků. Aplikace lokálních JAKi těmto nežádoucím účinkům předchází. Z výsledků odborných studií vyplývá, že pacienti profitují z léčby poměrně rychle. Dochází nejen k léčbě samotného onemocnění, ale také ke zlepšení psychického stavu.

Dedikace: IGA_LF_2022_006.

LITERATURA

1. Straková N. Regulace dráhy JAK/STAT v nádorových buněčných liniích. In: Linkos.cz [Internet]. [Cited 2022 Jan 27]. Available from: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/regulace-drahy-jak-stat-v-nadorovych-bunecnich-liniich>.
2. James WD. Contact dermatitis and drug eruptions. In: Sciencedirect.com [Internet]. [Cited 2022 Jan 27]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/janus-kinase-inhibitor>.
3. Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. In: Academic.oup.com [Internet]. [Cited 2022 Jan 27]. Available from: <https://academic.oup.com/rheu->

- matology/article/58/Supplement_1/i43/5365419.

4. www.sukl.cz [2022 Jan 27].
5. Solimani F, Meier K, Goreschi K. Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology. In: Pubmed.gov [Internet]. [Cited 2022 Jan 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6901833>.
6. Dai Z, Chen J, Chang Y. Selective inhibition of JAK3 signaling is sufficient to reverse alopecia areata. In: Pubmed.gov [Internet]. [Cited 2022 Jan 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8119218/>.
7. Ferreira SB, Ferreira RB, Scheinberg MA. Topical tofacitinib in treatment of alopecia areata. In: Pubmed.gov [Internet]. [Cited 2022 Jan 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7416648>.

8. Traidl S, Freimoser S, Werfel T. Janus kinase inhibitors for the therapy of a topic dermatitis. In: Pubmed.gov [Internet]. [Cited 2022 Jan 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8439108>.
9. Boch K, Langan EA, Kirdin K. Lichen planus. In: Pubmed.gov [Internet]. [Cited 2022 Jan 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8591129>.
10. Ferreira SB, Ferreira RB, Neto ACN. Topical Tofacitinib: A Janus Kinase Inhibitor for the Treatment of Vitiligo in an Adolescent Patient. In: Pubmed.gov [Internet]. [Cited 2022 Jan 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8488419>.
11. <https://www.creativebiomart.net/resource/signal-pathway-jak-stat-signal-pathway-389.htm>.