Znaczenie tofacitinibu jako przedstawiciela inhibitorów kinaz janusowych w leczeniu wybranych przewlekłych chorób zapalnych

Bartosz Kopec¹, Mateusz Sikora¹, Tomasz Sroczyński¹, Andrzej Pawlik¹

¹ Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Adres do korespondencji: Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny,
Al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, e-mail: pawand@poczta.onet.pl

Wstęp

Rozwój nauk medycznych doprowadził do poznania wielu szczegółów patogenezы chorób zapalnych. Odkryto i poznano rolę cytokin, które są mediatorami rozwoju i podtrzymania stanu zapalnego, w takich jednostkach chorobowych jak reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste choroby zapalne jelit czy łuszczyca. Opcją terapeutyczną, wykorzystującą wiedzę o działaniu mediatorów stanu zapalnego, jest leczenie biologiczne, które w zamyśle działa w sposób celowany, jednakże nie zawsze jest ono skuteczne – część pacjentów nie wykazuje odpowiedzi na takie leczenie, a odsetek trwałych remisji pozostaje niewielki [1]. Mając powyższe na uwadze, poszukuje się innych, nowych opcji terapeutycznych, które mogłyby stanowić alternatywę i kolejną ścieżkę leczenia dla pacjentów, którzy nie uzyskują klinicznych korzyści z leczenia biologicznego. Potencjalnie są nimi inhibitory kinaz janusowych (JAKs, ang. *Janus kinases*).

Rodzina JAKs to śródkomórkowe receptory o wewnętrznej aktywności kinazy tyrozynowej, w skład której wchodzi: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2 (kinaza tyrozynowa 2, ang. *tyrosine kinase 2*). Wraz z białkami STAT (przewodniki sygnału i aktywatory transkrypcji, ang. *Signal Transducer and Activator of Transcription*) biorą udział w procesie odpowiedzi komórkowej na zewnątrzkomórkowe działanie cytokin – wiążąc się z receptorem na zewnętrznej powierzchni komórki, aktywują JAKs w procesie autofosforylacji, co powoduje zaangażowanie białek STAT, ich fosforylację, a następnie regulację ekspresji genów w jądrze komórkowym [2].

Różne cytokiny, które biorą udział w patogenezы zapalenia i wiążą się z receptorami JAKs, działają

The role of Janus kinases inhibitor tofacitinib in the therapy of selected, chronic inflammatory diseases · Along with development of medical knowledge, resources of available options of treatment for rheumatoid arthritis, inflammatory bowel diseases and psoriasis are becoming greater. It is possible thanks to better understanding of physiology and pathophysiology of inflammatory diseases. Knowing the metabolic pathways of transduced signal, initiated by cytokines, we could modulate and stop cell's response what would lead to decrease of symptoms and disease progress. Janus kinases are intracellular proteins which are pivotal in accepting extracellular signals and transducing them into the nucleus what lead to genes' expression change. Inhibition of this process by tofacitinib – Janus kinases inhibitor – seems to bring positive results in the treatment of inflammatory diseases and could be potential line of treatment for patients who have not benefited from past therapy.

Keywords: Janus kinases, tofacitinib, inflammation.

© Farm Pol, 2019, 75(4): 181–184

poprzez różne typy JAKs. IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 wiążąc się z JAK1 i JAK3, modulują odpowiedź immunologiczną, głównie poprzez różnicowanie i działanie limfocytów Th [2]. Interferon γ działając przez JAK1/JAK2, a IL-12 przez JAK2/TYK2 powodują aktywację komórkowej odpowiedzi zapalnej poprzez limfocyty Th1 oraz produkcję czynnika martwicy guza α przez makrofagi [3]. Wymienione procesy odgrywają rolę w rozwoju i podtrzymywaniu procesu zapalnego w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, nieswoistych chorób zapalnych jelit i łuszczycy. Inhibitory JAKs mają za zadanie zahamowanie indukcji odpowiedzi zapalnej poprzez zaburzenie transdukcji sygnału niesionego przez cytokiny do komórki.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne rekomenduje dostosowanie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów w zależności od stopnia zaawansowania choroby i czasu jej trwania. W ogólnym zarysie leczenie polega na rozpoczęciu od stosowania przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, głównie metotreksatu. Jeżeli konieczne jest zintensyfikowanie leczenia, rekomenduje się stosowanie tradycyjnej, kombinacyjnej terapii przy użyciu przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby lub stosowanie metotreksatu +/- inhibitor TNF- α , lub stosowanie tofacitinibu +/- metotreksat [4].

Tofacitinib jest inhibitorem JAK1 i JAK3. Stosowanie 5 mg tofacitinibu dwa razy dziennie jest wskazane w leczeniu średniej i ciężkiej aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nieadekwatnie odpowiedzieli bądź nie tolerowali leczenia jednym lub więcej lekami modyfikującymi przebieg choroby [5].

Oceniano stosowanie tofacitinibu, w chińskiej populacji pacjentów leczonych z powodu RA, w badaniu trzeciej fazy, które trwało rok. Badanie przeprowadzono na 192 pacjentach. Wykazano, że tofacitinib znacząco redukuje objawy i poprawia funkcjonowanie oraz jakość życia pacjentów z umiarkowanie ciężkim/ciężkim, aktywnym RA do 48 miesięcy. Stosowanie tofacitinibu oceniono jako bezpieczne [6].

Nakamura i wsp. porównywali aktywność choroby u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów po leczeniu tofacitinibem lub leczeniu biologicznym innym niż inhibitorem TNF- α . W badaniu wzięło udział 50 pacjentów. Aktywność choroby oceniano za pomocą DAS28 (wskaźnik aktywności choroby 28, ang. *disease activity score* 28), stężenia białka c-reaktywnego, CDAI (kliniczny wskaźnik aktywności choroby, ang. *clinical disease activity index*), kwestionariusza oceny zdrowia, stopnia niepełnosprawności i stężenia metaloproteiny-3 w macierzy śródkomórkowej. Pomiarów dokonywano na początku badania oraz w czwartym, ósmym i dwunastym miesiącu. Wykazano znaczącą różnicę w ocenie za pomocą DAS28 (-46,5% w grupie leczonej tofacitinibem oraz -44,7% w grupie przyjmującej inne leczenie) i CDAI (-61,6% w grupie leczonej tofacitinibem oraz -60% w grupie przyjmującej inne leczenie) w 12 miesiącu badania. Oceniono tofacitinib jako dobrze tolerowany ze skutecznością porównywalną do leczenia biologicznego, innego niż ukierunkowanego na TNF [7].

Zaletą tofacitinibu jest jego mechanizm działania odmienny od farmakodynamiki leków biologicznych, wobec czego umożliwia to podjęcie leczenia u pacjentów, u których leczenie biologiczne jest nieskuteczne. Również droga podania (doustna) jest

wygodniejsza od iniekcji, które wiążą się z koniecznością przybycia pacjenta do szpitala. Tofacitinib może być stosowany w połączeniu z metotreksatem lub innymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby bądź w monoterapii [8].

Nieswoiste choroby zapalne jelit

Mianem nieswoistych chorób zapalnych jelit zwyczajowo określa się dwie jednostki chorobowe: chorobę Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego. W obecnie dostępnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego, dotyczących leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit, nie uwzględnia się roli inhibitorów JAKs. Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne w indukcji remisji choroby Crohna rekomenduje leczenie biologiczne pod postacią stosowania infliksimabu lub adalimumabu wraz z lekami immunosupresyjnymi jako leczenie ostatecznego wyboru [9]. Podobnie w indukcji remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, rekomenduje się stosowanie inhibitora TNF- α przy nieskuteczności leczenia steroidami i tiopurynami [10].

W badaniu Panés i wsp. przeprowadzono ocenę skuteczności indukcji i podtrzymania remisji choroby Crohna przy użyciu tofacitinibu. Badanych podzielono na trzy grupy: otrzymujących 5 mg tofacitinibu, 10 mg tofacitinibu oraz placebo. Pacjenci otrzymywali leczenie przez 8 tygodni. W ósmym tygodniu odsetek pacjentów z remisją kliniczną wynosił odpowiednio 43,5%, 43% oraz 36,7%. W 26 tygodniu obserwacji odsetek pacjentów, u których stwierdzono kliniczną odpowiedź lub remisję wynosił odpowiednio 39,5%, 55,8% oraz 38,1%. Nie potwierdzono skuteczności leczenia tofacitinibem w przypadku indukcji i podtrzymania remisji choroby Crohna [11].

Sandborn i wsp. przeprowadzili trzy badania oceniające skuteczność indukcji i podtrzymania remisji przy użyciu tofacitinibu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego: OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2 oraz OCTAVE Sustain. W pierwszym badaniu remisję w ósmym tygodniu osiągnęło 18,5% pacjentów przyjmujących tofacitinib vs 8,2% w grupie leczonej placebo, natomiast w drugim badaniu wyniki te przedstawiały się następująco: 16,6% vs 3,6%. W badaniu OCTAVE Sustain, remisję w 52 tygodniu osiągnęło 34,3% pacjentów przyjmujących 5 mg tofacitinibu, 40,6% pacjentów przyjmujących 10 mg tofacitinibu vs 11,1% pacjentów przyjmujących placebo [12].

Łuszczyca

Łuszczyca jest zapalną chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się nieprawidłowościami naskórkowymi oraz znacznym naciekiem komórek zapalnych w zajętych obszarach. W USA częstość

występowania łuszczycy to 2–3%, a jej najczęstszą postacią jest łuszczycyca plackowata (85%), manifestująca się występowaniem rumieniowatych łusek na skórze prostowników kończyn, tułowia i głowy [13]. W patogenezie łuszczycy biorą udział cytokiny zapalne takie jak IL-17, interferon- γ , IL-22 oraz TNF- α – produkowane przez autoreaktywne limfocyty T – Th1, Th2 oraz limfocyty T wytwarzające IL-17 [14]. JAK1 oraz JAK2 biorą udział w transdukcji sygnału w szlakach uruchamianych przez IL-22 i interferon- γ , które bezpośrednio przyczyniają się do powstawania zmian łuszczycowych, co jest istotną przesłanką do stosowania inhibitorów JAK w terapii łuszczycy [15]. Tofacitinib – inhibitor JAK, który wykazuje skuteczność w leczeniu łuszczycy zapobiega efektom metabolicznym wywołanych przez IL-22 w keratynocytach. Tofacitinib zapobiega nasileniu ekspresji S100A7 i blokowania białka wczesnej odpowiedzi wzrostowej 1 w keratynocytach wywołanych przez IL-22 [16].

Clarysse i wsp. oceniali wpływ hamowania ścieżek sygnałowych JAK1/3 przez tofacitinib w przebiegu atopowego zapalenia skóry oraz łuszczycy na funkcję immunologiczną keratynocytów, a także na formowanie bariery naskórkowej. Stosowanie tofacitinibu zapobiegło naskórkowym zmianom morfologicznym zarówno w przypadku zmian podobnych do zmian w przebiegu atopowego zapalenia skóry, jak i łuszczycy-podobnych, zredukowało fosforylację STAT3 i STAT6 w zmianach AD-podobnych oraz fosforylację STAT3 w przypadku zmian łuszczycy-podobnych [17].

S100A7, ludzka β -defensyna 2, oraz katelicyna podlegają aktywacji w zmianach łuszczycowych i przypisuje im się rolę w indukcji łuszczycy. Jin i wsp. badali korelację pomiędzy osoczym stężeniem ludzkiej β -defensyny 2 a odpowiedzią na leczenie tofacitinibem. Do badania zakwalifikowano 18 pacjentów, podzielono ich na 3 grupy: pacjenci w pierwszej grupie otrzymywali placebo, w drugiej – 5 mg tofacitinibu dwa razy dziennie oraz w trzeciej – 10 mg tofacitinibu dwa razy dziennie. Na początku badania, w 8 i 16 tygodniu leczenia wyznaczono zaawansowanie łuszczycy przy pomocy skali PASI (skala zaawansowania łuszczycy, ang. *Psoriasis Area Severity Index*) oraz stężenie osocze ludzkiej β -defensyny 2. W 16 tygodniu leczenia zaobserwowano dużą redukcję zaawansowania w skali PASI, stężenie ludzkiej β -defensyny 2 było istotnie niższe u pacjentów z grupy 3. Autorzy sugerują, że ludzka β -defensyna 2 może być markerem oceniającym odpowiedź na leczenie oraz umożliwiającym odróżnienie ciężkiej postaci od umiarkowanej [18].

Ma i wsp. sugerują, że badane przez nich czynniki takie jak: wiek, masa ciała, płeć, rasa, początkowa wartość PASI czy białko c-reaktywne nie powinny modyfikować dawki tofacitinibu przy

leczeniu łuszczycy plackowatej [19]. Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne rekomenduje stosowanie tofacitinibu u dorosłych pacjentów z aktywną łuszczycą, pomimo terapii z użyciem takich leków jak: metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid, cyklosporyna. Innym wskazaniem do stosowania tofacitinibu jest aktywna łuszczycyca, pomimo stosowania terapii z użyciem TNF- α lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych [20].

Działania niepożądane i koszty terapii inhibitorami JAK

Ryzyko infekcji i ogólna śmiertelność u pacjentów leczonych tofacitinibem nie różni się istotnie od innych terapii immunosupresyjnych [21]. Stosowanie inhibitorów JAK zwiększa ryzyko reaktywacji zakażenia VZV (wirus ospy wietrznej i półpaśca, ang. *varicella zoster virus*), które zwykle przyjmuje postać miejscową. Ryzyko reinfekcji VZV u pacjentów przyjmujących tofacitinib jest zależne od wieku oraz lokalizacji geograficznej – w Azji jest dwukrotnie wyższe niż w Północnej Ameryce, Europie i Ameryce Łacińskiej [22]. Niezależnymi czynnikami ryzyka uaktywnienia się VZV jest stosowanie glikokortykosteroidów, wysokich dawek tofacitinibu (10 mg dwa razy dziennie) oraz palenie papierosów [23]. Obecnie Komitet Doradczy do Spraw Szczepień rekomenduje stosowanie żywej szczepionki przeciwko VZV u wszystkich immunokompetentnych dorosłych po 60 roku życia [24]. ACR zaleca szczepienie pacjentów po 50 roku życia, z RA, przed rozpoczęciem leczenia biologicznego bądź terapii tofacitinibem [4]. Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne rekomenduje rozważenie szczepienia przeciwko VZV u pacjentów po 50 roku życia, z IBD, włączając także tych, którzy są w trakcie leczenia immunosupresyjnego [25].

Wnioski

Skuteczność kliniczna tofacitinibu w terapii przewlekłych chorób zapalnych sugeruje istotną rolę transdukcji sygnału przez kinazy janusowe w podtrzymywaniu patologicznego procesu zapalnego. Tofacitinib wraz z innymi inhibitorami JAKs stanowi alternatywę dla leczenia biologicznego, co zwiększa możliwości terapeutyczne w opornych na klasyczne leczenie postaciach chorób zapalnych. Istotną różnicą pomiędzy lekami biologicznymi a tofacitinibem jest jego farmakokinetyka – postać doustna zwalnia pacjentów z konieczności przybycia do szpitala. W celu dokładnej oceny korzyści wynikających z hamowania kinaz janusowych konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań.

Otrzymano: 2019.04.04 · Zaakceptowano: 2019.04.20

Písmiennictwo

- Singh J.A., Hossain A., Tanjong Ghogomu E. et al.: Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016, 13(5): CD012183.
- Ghoreschi K., Laurence A., O'Shea J.J.: Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev.* 2009, 228(1): 273–287.
- Langrish C.L., McKenzie B.S., Wilson N.J. et al.: IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev.* 2004, 202: 96–105.
- Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L. Jr et al.: 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016, 68(1): 1–25.
- Dhillon S.: Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 2017, 77(18): 1987–2001.
- Li Z.G., Liu Y., Xu H.J. et al.: Efficacy and Safety of Tofacitinib in Chinese Patients with Rheumatoid Arthritis. *Chin Med J (Engl)* 2018, 131(22): 2683–2692.
- Nakamura Y., Suzuki T., Yamazaki H. et al.: Tofacitinib Versus Non-Tumor Necrosis Factor Biologics for Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arch Rheumatol.* 2017, 33(2): 154–159.
- Kucharz E.J., Stąszczyk M., Kotulska-Kucharz A. et al.: Tofacitinib in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: position statement of experts of the Polish Society for Rheumatology. *Reumatologia* 2018, 56(4): 203–211.
- Lodyga M., Eder P., Bartnik W. et al.: Guidelines for the management of Crohn's disease. Recommendations of the Working Group of the Polish National Consultant in Gastroenterology and the Polish Society of Gastroenterology. *Prz Gastroenterol.* 2012, 7(6): 317–338.
- Eder P., Lodyga M., Łykowska-Szuber L. et al.: Guidelines for the management of ulcerative colitis. Recommendations of the Working Group of the Polish National Consultant in Gastroenterology and the Polish Society of Gastroenterology. *Prz Gastroenterol.* 2013, 8(1): 1–20.
- Panés J., Sandborn W.J., Schreiber S. et al.: Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut.* 2017, 66(6): 1049–1059.
- Sandborn W.J., Su C., Sands B.E. et al.: Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017, 376(18): 1723–1736.
- Hawkes J.E., Chan T.C., Krueger J.G.: Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017, 140(3): 645–653.
- Albanesi C., Pastore S.: Pathobiology of chronic inflammatory skin diseases: interplay between keratinocytes and immune cells as a target for anti-inflammatory drugs. *Curr Drug Metab.* 2010, 11(3): 210–227.
- Lowes M.A., Bowcock A.M., Krueger J.G.: Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007, 445(7130): 866–873.
- Srivastava A., Stähle M., Pivarsci A. et al.: Tofacitinib Represses the Janus Kinase-Signal Transducer and Activators of Transcription Signalling Pathway in Keratinocytes. *Acta Derm Venereol.* 2018, 98(8): 772–775.
- Clarysse K., Pfaff C.M., Marquardt Y. et al.: JAK1/3 inhibition preserves epidermal morphology in full-thickness 3D skin models of atopic dermatitis and psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018.
- Jin T., Sun Z., Chen X. et al.: Serum Human Beta-Defensin-2 Is a Possible Biomarker for Monitoring Response to JAK Inhibitor in Psoriasis Patients. *Dermatology* 2017, 233(2–3): 164–169.
- Ma G., Xie R., Strober B. et al.: Pharmacokinetic Characteristics of Tofacitinib in Adult Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2018, 7(6): 587–596.
- Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A. et al.: Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019, 71(1): 2–29.
- Cohen S., Radominski S.C., Gomez-Reino J.J. et al.: Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014, 66(11): 2924–2937.
- Winthrop K.L., Yamanaka H., Valdez H. et al.: Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014, 66(10): 2675–2684.
- Winthrop K.L., Curtis J.R., Lindsey S. et al.: Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis Rheumatol.* 2017, 69(10): 1960–1968.
- Harpaz R., Ortega-Sanchez I.R., Seward J.F. et al.: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2008, 57(RR-5): 1–30.
- Farrar F.A., Melmed G.Y., Lichtenstein G.R. et al.: ACG clinical guideline: preventive care in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2017, 112(2): 241–258.