Rola kinaz janusowych w leczeniu autoimmunologicznych chorób skóry

Arnold Kukowka¹, Maria Salmanowicz¹, Magda Mądra¹, Bolesław Banach¹

¹Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski
Uniwersytet Medyczny, Al. Powstańców
Wielkopolskich 72, 70-111, Szczecin, Polska;
e-mail: arnold.kukowka@gmail.com

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.01.28

Zaakceptowano: 2021.02.22

Opublikowano on-line: 2021.02.24

DOI

10.32383/farmpol/133604

ORCID

Arnold Kukowka (ORCID id: 0000-0001-5374-7827)

Maria Salmanowicz (ORCID id: 0000-0003-2170-6486)

Magda Mądra (ORCID id: 0000-0002-7513-4199)

Bolesław Banach (ORCID id: 0000-0003-3627-1171)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,
na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

The role of janus kinases in the treatment of autoimmune skin diseases

The JAK/STAT signaling pathway is a pleiotropic signal transduction pathway for many biochemical substances that are ligands, for example cytokines, growth factor, leptin, erythropoietin or interferons. Numerous skin diseases have autoimmunological origin and are characterized by significant local and systemic inflammation. Janus kinase (JAK) has been observed to play an important role in this process – it processes the signal and activates transcription (STAT). The basic process involved in the development of autoimmune diseases is the differentiation of individual lymphocytes, especially the formation of naive T lymphocytes (Th2, Th1, Th17). Lymphocyte differentiation is mediated by the JAK/STAT signaling pathway. Lymphocytes use cytokines to induce pathological inflammation, and signaling also runs through the JAK/STAT pathway. In diseases that are characterized in our article the most notable cytokines were interferon gamma, tumor necrosis factor- α and interleukin 22. Mentioned above cytokines are using the JAK/STAT pathway to transduce signal from the outside of cell to the cell nucleus. This information prompted researchers to carefully analyze this issue. In this article we focus on the well-known autoimmune disease of the skin such as: vitiligo, psoriasis, alopecia areata (AA) and atopic dermatitis (AD), in each of this condition the JAK/STAT signaling pathway plays crucial role in their pathomechanisms, thus the inhibition of this pathway presents itself as a promising target for pharmacological treatment of these diseases. Better understanding of the JAK/STAT pathway triggered the development of targeted Janus kinase inhibitors (JAKinib). JAK inhibitors represent a fairly young and new group of medicines, and they are effective therapy in the treatment of many hematological and inflammatory diseases. More and more evidence suggests that JAK inhibitors have utility in the treatment of atopic dermatitis, alopecia areata, psoriasis and vitiligo. JAK inhibitors can be administered orally or topically. Especially treatment with use of the newest and still emerging group of the JAKinibs – the selective JAK inhibitors is an interesting horizon for the future. In this article, we review the data on the role of the JAK-STAT pathway in inflammatory dermatoses and analyze the therapeutic benefits of this group of drugs.

Keywords: Janus kinases, autoimmune diseases, cytokines, dermatology, JAK inhibitors.

© Farm Pol, 2021, 77(1): 17–24

Wstęp

Ścieżka JAK/STAT jest jedną z najbardziej przebadanych kaskad sygnałowych na przestrzeni ostatnich trzech dekad. Świadomość znaczenia tej ścieżki w patomechanizmach chorób z różnych dziedzin – od hematologii po dermatologię, rośnie, czego odzwierciedleniem jest fakt, że staje się ona coraz częstszym celem farmakoterapii w licznych chorobach. W artykule przedstawione są podstawowe informacje o ścieżce, jej roli w chorobach autoimmunologicznych skóry oraz możliwości ingerowania w ścieżkę za pomocą inhibitorów kinaz janusowych.

Czym są JAKs i STAT?

Kinazy janusowe (ang. *janus activated kinases*, JAKs) to rodzina niereceptorowych kinaz tyrozynowych składająca się z czterech kinaz: JAK1, JAK2, JAK3 oraz Tyk2. Nazwa pochodzi od Janusa, rzymskiego bóstwa o dwóch twarzach, będącego władcą wszelkich początków, a także opiekunem drzwi, bram, co trafnie oddaje rolę kinaz janusowych, które są swoistymi bramami dla zapoczątkowania szeregu kaskadowych reakcji. Jednocześnie dwie twarze bóstwa symbolizują „dwie-twarze” kinaz, składające się z tandemu kinaz tyrozynowych i pseudokinaz [1, 2]. Kinazy janusowe są przyłączone do odpowiednich receptorów dla cytokin po wewnętrznej stronie błony komórkowej jako heterodimery bądź jako homodimery w zależności od receptora, np. dla receptora hormonu wzrostu są homodimerami, a dla receptora interferonu – heterodimerami [3]. Wszystkie kinazy wykazują podobną strukturę białkową, różnią się one jednak lokalizacją, a tym samym ich funkcją – większość z nich występuje w różnych komórkach różnych tkanek, poza JAK3, która jest charakterystyczna dla tkanki limfoidalnej i tkanek biorących udział w hematopoezie. [4]. Jako cząsteczki białkowe JAK składają się z 7 głównych domen, zwanych homologicznymi domenami JAK (ang. *JAK homology*, JH). JH-1 to inaczej domena PTK (ang. *protein tyrosine kinase*; tłum. białkowa kinaza tyrozynowa), odpowiadająca za proces fosforylacji, który jest

kluczowy w mechanizmie transdukcji sygnału ścieżką JAK/STAT [2].

Domena JH1 stała się celem farmakologicznym dla inhibitorów kinaz janusowych. Przykładowo tofacitinib, będący odwracalnym, kompetycyjnym inhibitorem kinaz janusowych, głównie JAK1 i JAK3, ma zdolność do wiązania się z miejscem przyłączenia ATP (ang. *adenosine triphosphate*; tłum. adenozyνο-5'-trifosforan) w centrum aktywnym tej domeny, hamując tym samym proces fosforylacji, dalszej aktywacji kinazy tyrozynowej i w ostateczności hamując proces transdukcji sygnału ścieżką JAK/STAT [5]. Dodatkowo różne kinazy są aktywowane przez określone cytokiny, co zostało przedstawione w tabeli 1.

Transduktory sygnału i aktywatory transkrypcji (ang. *signal transducers and activators of transcription*; STAT) to rodzina składająca się z siedmiu białek: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b i STAT6. Są one wtórnymi przekaźnikami, znajdującymi się w cytoplazmie jako nieaktywne cząsteczki. Po ich aktywacji przez fosforylację reszt tyrozynowych przez kinazę janusową dochodzi do ich dimeryzacji. W postaci dimerów, białka STAT są translokowane do jądra komórki w mechanizmie zależnym od importyny α -5, gdzie oddziałują na odpowiednie promotory, a tym samym indukują transkrypcję określonych genów [3].

Białka STAT są podzielone na dwie grupy, które rozróżnia się na podstawie ich funkcji. STAT2, STAT4, STAT6 należą do pierwszej grupy, są aktywowane przez niewielką ilość cytokin i biorą one udział w różnicowaniu limfocytów T oraz w sygnalizacji sygnału przez interferon γ . Druga grupa, do której należą STAT1, STAT3 i oba STAT5, bierze udział w przekaźnictwie sygnału poprzez liczne cytokiny, hormony czy też czynniki wzrostu. Ta grupa jest bardzo istotna, zważywszy na swój wpływ na cykl komórkowy, apoptozę, embriogenezę czy też rozwój różnych gruczołów, np. grasicy. Rola tej grupy jest kluczowa w procesie karcynogenezy [7]. Białka z rodziny STAT, podobnie jak kinazy janusowe, również mogą być celem farmakoterapii w różnych chorobach, jednak ich potencjalne stosowanie jest trudniejsze,

Tabela 1. Przykładowe zestawienie odpowiedniej kinazy janusowej z cytokinami działającymi przez daną kinazę [6].

Table 1. Exemplary combination of an appropriate janus kinase with cytokines acting by a given kinase [6].

JAK1	interferon α , interferon γ , interferon β , IL-2, IL-4, IL-7 IL-9, IL-15, IL-21, IL-27, IL-13
JAK2	IL-3, IL-5, GM-CSF, leptyna, erytropoetyna, interferon γ , IL-6, IL-27
JAK3	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21
TYK2	IL-6, IL-27, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-12, IL-13, IL-23, IL-27, interferon α , interferon β

Skróty: IL – interleukina; GM-CSF (ang. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*; tłum. czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów).

niemniej jednak wydają się one przyszłościową opcją terapeutyczną [8].

Mechanizm transdukcji sygnału w ścieżce JAK/STAT

Ścieżka sygnałowa JAK/STAT jest plejotropową drogą transdukcji sygnału dla wielu biochemicznych substancji będących ligandami, m.in. cytokin, czynnika wzrostu, leptyny, erytropoetyny czy też interferonów. Ścieżka ta bierze tym samym udział w wielu procesach, takich jak hematopoeza, rozwój układu odpornościowego, wzrost organizmu, odpowiedź immunologiczna, oraz szeregu procesach metabolicznych [3, 10]. Transdukcję sygnału tym szlakiem można podzielić na główne 3 elementy: ligand, receptor związany z odpowiednią kinazą janusową oraz białka STAT, będące jednocześnie wtórnymi przekazywaczami i aktywatorami transkrypcji. Po pobudzeniu przez błonowego receptora przez ligand, np. interferon α , dochodzi do aktywacji powiązanych z nim kinaz janusowych poprzez ich zbliżenie wynikające z dimeryzacji receptora. Dzięki temu dochodzi do ich autofosforylacji i/lub transfosforylacji przez przeciwną kinazę. W efekcie powstaje wewnątrzkomórkowe miejsce „dokowania” dla białek STAT [3, 10]. Wiążą się one z tym miejscem dzięki swoim domenom SH2 (ang. *src homology-2*; tłum. homologiczna domena *src* 2), po czym następuje fosforylacja domeny oligomeryzacyjnej białka STAT, przez aktywowane wcześniej kinazy janusowe. To prowadzi do uformowania się i odłączenia się dimerów STAT od receptora [1] – te dostają się do wnętrza jądra i wiążą się do promotora odpowiedniego genu, prowadząc do efektu końcowego, który jest zależny od początkowego ligandu. Między innymi mogą doprowadzić np. do proliferacji bądź różnicowania się komórek [3].

Podstawy patomechanizmów chorób autoimmunologicznych skóry i farmakoterapii z wykorzystaniem inhibitorów kinaz janusowych

Choroby przedstawione w niniejszym artykule są chorobami o podłożu autoimmunologicznym. Istotnym procesem w powstawaniu tych chorób jest różnicowanie się poszczególnych limfocytów – w szczególności powstawanie z naiwnych limfocytów T, limfocytów Th2, Th1, Th17. Procesy różnicowania zachodzą za pomocą ścieżki sygnałowej JAK/STAT. Limfocyty (Th2, Th1, Th17) prowadzą do powstawania patologicznych stanów zapalnych mediowanych przez szereg czynników prozapalnych, przy czym sygnalizacja tymi

czynnikami przebiega również przez ścieżkę JAK/STAT [11].

Inhibitory kinaz janusowych (iJAK, inhibitory JAK) zwane w piśmiennictwie anglojęzycznym jakinibami, co na język polski można tłumaczyć jako jakiniby, to innowacyjna grupa leków. Od zatwierdzenia przez FDA (ang. *Food and Drugs Administration*) i EMA (ang. *European Medicines Agency*) iJAK minęło 10 lat, stąd istnieje wiele niewiadomych dotyczących tych leków, a tematyka inhibitorów kinaz janusowych jest poruszana w wielu publikacjach. Obecnie leki te głównie stosuje się w licznych chorobach autoimmunologicznych, np. reumatoidalnym zapaleniu stawów, jednak ich zastosowanie jest potencjalnie korzystne w wielu innych chorobach. Sam mechanizm działania polega na hamowaniu procesu fosforylacji, katalizowanego przez domenę PTK, a tym samym zahamowany zostaje proces transdukcji sygnału ścieżką JAK/STAT [12].

Pierwsza generacja inhibitorów kinaz janusowych jest nieselektywna. Leki z tej grupy wykazują powinowactwo do różnych kinaz janusowych. Zaliczyć można do niej tofacitinib, ruxolitinib, peficitinib, baricitinib oraz fedratinib. W tabeli 2 przedstawione zostały poszczególne patomechanizmy wybranych autoimmunologicznych chorób skóry wraz ze stosowanymi lub będącymi w różnych fazach badań klinicznych inhibitorami kinaz janusowych.

Brak selektywności względem jednej kinazy janusowej prowadzi do blokowania efektów licznych cytokin, a tym samym do wystąpienia wielu objawów niepożądanych. Do głównych reakcji niepożądanych po stosowaniu iJAK należą: infekcje, anemia i hiperlipidemia. Wyróżnia się doustnie i miejscowo stosowane inhibitory kinaz janusowych, co przedstawiono w tabeli 2. Obecnie są prowadzone liczne prace badawcze mające na celu ugruntowanie wiedzy dotyczącej nowej grupy z inhibitorów kinaz janusowych – selektywnych inhibitorów kinaz janusowych. Zatwierdzonym (przez FDA i EMA) lekiem z drugiej generacji jakinibin jest upadacitinib, stosowany u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów [12–14].

Łuszczyca

Łuszczyca (ang. *psoriasis*) jest jedną z najczęściej występujących chorób skóry uwarunkowanych genetycznie (dotyczy do 2% ogółu populacji w USA, Europie i Polsce). Występuje we wszystkich szerokościach geograficznych i u wszystkich ras. Charakteryzuje się przewlekłym i nawrotnym przebiegiem, klinicznie objawia się złuszczaćcami wykwitami grudkowymi. Istotą choroby

Tabela 2. Dokładny punkt uchwytu dla iJAK w wybranych chorobach dermatologicznych. Opracowanie własne na podstawie literatury [11].

Table 2. Precise target for jakinibs in selected autoimmune skin diseases. Own elaboration based on literature [11].

Nazwa jednostki chorobowej	Limfocyty biorące udział w patomechanizmie	Kluczowe chemokiny/ cytokiny biorące udział w chorobie	Kinazy janusowe będące celem iJAK	Leki hamujące transmisję ścieżką JAK/STAT	
				Doustne	Miejscowe
Atopowe zapalenie skóry	T CD4+	IL-4 IL-13 IL-22 IL-31 IL-33 TSLP	JAK1/2/3 Tyk Syk		Delgocitinib* (JTE-052)
			JAK1/2/3 Tyk2 SYK	ASN002	
			JAK 1/2/3	Tofacitinib	
			JAK1/ TYK2		PF-06700841*
			JAK1/2	Baricitinib	Ruxolitinib*
			JAK1/3		ATI-502
			JAK1	Abrocitinib (PF-04965842, Upadacitinib*)	
Bielactwo nabyte	T CD8+	CXCL9 CXCL10 INF γ	JAK 1/TYK2	PF-06700841*	
			JAK 1/2		Ruxolitinib*
			JAK 1/3		ATI-5002*
			JAK 3	PF-06651600*	
Łuszczyca	Th1 Th17 Th22	IL-17 IL-22 IFN γ TNF α	JAK1/2/3	Tofacitinib	Tofacitinib
			JAK1/TYK2	PF-06700841	PF-06700841*
			JAK1/2	Baricitinib	Ruxolitinib
			JAK1	Itacitinib, GSK2586184, Abrocitinib	
			JAK2	Lestaurtinib	
			JAK3	Peficitinib	
			TYK2	PF-06826647, BMS-986165	
Łysienie plackowate	T CD8+	IFN γ IL-1 IL-2 IL-15	JAK1/2/3	Tofacitinib	Tofacitinib, Delgocitinib
			JAK1/2	Ruxolitinib, Baricitinib*, CTP-543	Ruxolitinib
			JAK1/3	ATI-501	ATI-502
			JAK1/TYK2	PF-06700841	
			JAK3	PF-06651600	

* Lek jest w trakcie badań klinicznych.

Skróty: TSLP – Thymic stromal lymphopoietin; CXCL – chemokine (C-X-C motif) ligand.

jest nadmierna proliferacja naskórka (akantoza), powstająca w wyniku złożonej kooperacji superantygenów, nieznanego autoantygeny znajdującego się w warstwie rogowej, pobudzonych limfocytów T i obecności autoreaktywnych limfocytów T, które utrzymują zjawiska autoimmunizacyjne. Zmiany skórne charakteryzują się również zaleganiem jąder w warstwie rogowej naskórka z powodu zaburzeń różnicowania keratynocytów (parakeratoza) oraz wzrostem ekspresji TGF- α (ang. *transforming growth factor alpha*; tłum. czynnik wzrostowy alfa) oraz liganda dla EGF (ang. *epidermal growth factor*; tłum. receptor naskórkowego czynnika wzrostu) [15]. W etiopatogenezie mogą brać udział także niektóre wirusy oraz czynniki stresogenne przyczyniające się do zwiększonej syntezy substancji P przez włókna czuciowe [16]. W rozwoju zmian łuszczykowych obserwuje się także liczne zmiany naczyniowe z nasiloną angiogenezą [15].

Zmiany łuszczykowe wyróżniają się obecnością wielu populacji komórek zapalnych, w tym limfocytów T, limfocytów B, neutrofilów i komórek dendrytycznych [17]. Autoreaktywne limfocyty T, reprezentowane przez komórki Th1, Th17 i Th22, uwalniają IL-17, IL-22, IFN γ , i TNF α . Cytokiny te powodują rekrutację keratynocytów oraz aktywację nadprogramowych komórek dendrytycznych i limfocytów, co nasila akantozę, parakeratozę i aktywację kaskady reakcji immunologicznych odpowiedzialnych za rozwój choroby [18]. Zaobserwowano również, że S100A7, ludzka β -defensyna 2 i katelicydyna ulegają aktywacji w zmianach łuszczykowych i indukują łuszczykę [19].

W leczeniu tej jednostki chorobowej stosuje się przede wszystkim preparaty zewnętrzne, natomiast w cięższych przypadkach terapię ogólnoustrojową. Najmłodszą grupę leków systemowych stosowanych w terapii łuszczyki stanowią leki

biologiczne, do których zaliczamy m.in. inhibitory kinaz janusowych (tofacitinib, tasocitinib) [19]. Kinazy JAK1 oraz JAK2 biorą udział w transdukcji sygnału w szlakach aktywowanych przez IL-22 i interferon- γ , które bezpośrednio wpływają na powstawanie zmian łuszczykowych, co jest kluczową przesłanką do używania inhibitorów JAK w terapii łuszczycy [20]. Tofacitinib przeciwdziała zmianom metabolicznym wywoływanym przez IL-22 w keratynocytach, zapobiega wzmożonej ekspresji S100A7 i blokowaniu białka wczesnej odpowiedzi wzrostowej w keratynocytach wywoływanych przez IL-22 [21]. Badacze zaobserwowali wpływ hamowania ścieżek sygnałowych JAK1/3 przez tofacitinib w przebiegu łuszczycy na funkcję immunologiczną keratynocytów, a także na formowanie bariery naskórkowej. Stosowanie inhibitorów JAK zapobiegało naskórkowym zmianom morfologicznym oraz zredukowało fosforylację STAT3 i STAT6 w zmianach AD-podobnych oraz fosforylację STAT3 w przypadku zmian łuszczykowych [22]. Jin i wsp. analizowali zależność między osoczym stężeniem ludzkiej β -defensyny 2 a odpowiedzią na leczenie inhibitorem JAK. Wyniki badań wskazują na istotną redukcję zaawansowania w skali PASI (ang. *Psoriasis Area Severity Index*; tłum. skala zaawansowania łuszczycy), stężenia ludzkiej β -defensyny 2. Twórcy sugerują, że ludzka β -defensyna 2 może być markerem szacującym odpowiedź na leczenie inhibitorami JAK oraz umożliwiającym odróżnienie ciężkiej postaci od umiarkowanej [19]. Według Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego, u dorosłych pacjentów z aktywną łuszczyką zaleca się stosowanie tofacitinibu, pomimo terapii z zastosowaniem takich leków jak: metotrexat, leflunomid, cyklosporyna, sulfasalazyna. Stosowanie tofacitinibu należy również rozważyć u pacjentów z aktywną łuszczyką, pomimo stosowania terapii z użyciem TNF- α lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych w dotychczasowym leczeniu [23].

Łysienie plackowate

Łysienie plackowate (ang. *alopecia areata*, AA) to przemijające lub trwale ogniska łysienia o różnej wielkości i kształcie. Mogą dotyczyć wyłącznie skóry głowy lub również okolic pach i płciowych oraz włosów mieszkowych, a także brwi i rzęs. Pomimo braku widocznych zmian zapalnych w skórze, łysienie plackowate ma charakter zapalny. Istotą choroby są nacieki w okolicy mieszków włosowych, które są złożone we wczesnym okresie głównie z limfocytów Th, których liczba w krążeniu ulega zmniejszeniu. Komórki

mieszków włosowych wykazują zwiększoną ekspresję cząstek adhezyjnych HLA-DR i ICAM-1, a w skórze ognisk wyłysienia stwierdza się zwiększoną ekspresję cytokin IFN γ , IL-1 i IL-2. Postać przewlekła charakteryzuje się zwiększoną liczbą cytotoksycznych limfocytów T, obserwuje się także proces apoptozy. Niewykluczone jest podłoże autoimmunologiczne ze względu na występowanie różnego typu autoprzeciwciał (np. przeciwarczycowych) oraz współistnienie bielactwa nabytego. Pomimo to brakuje bezpośredniego dowodu na rolę mechanizmów autoimmunologicznych. Dodatkowo w części przypadków istnieje znaczący związek z układem nerwowym, ogniska wyłysień mogą powstawać raptownie po ciężkich przeżyciach psychicznych. Sporadyczne rodzinne występowanie wskazuje na podłoże genetyczne, ale sposób dziedziczenia jest nieznan [15].

Naukowcy zwrócili uwagę na sygnalizację JAK jako ważnej ścieżki sygnałowej w patogenezie AA. Istotny w łysieniu IFN γ działa za pośrednictwem JAK1/2, natomiast IL-15 głównie za pomocą JAK1/3. Doniesienia te skłoniły badaczy do wykorzystania drobnocząsteczkowych inhibitorów JAK w chorobie AA [24]. Badania retrospektywne wskazują, że inhibitory JAK są skuteczne zarówno w leczeniu ciężkiego AA, jak i łysienia całkowitego. Doustny ruxolitinib był testowany w badaniu z udziałem 12 pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim AA, leczenie ruxolitinibem wiązało się z $\geq 50\%$ poprawą wyniku SALT (ang. *Severity of Alopecia Tool*) u 75% pacjentów. [25].

Po przerwaniu leczenia obserwuje się złuszczenie naskórka, co świadczy o tym, że inhibitory JAK hamują patogenezę AA, ale doprowadzają do wyczerpania autoreaktywnych limfocytów, czyli terapia musi być stosowana w sposób ciągły [26]. Analiza badań dostarcza informacji o skuteczności doustnych tofacitinibu i ruxolitinibu w ciężkim lub opornym na leczenie AA, natomiast skuteczność w podaniu miejscowym nie została udowodniona. Opisy przypadków również dostarczają obiecujących wyników na temat doustnego podawania tofacitinibu i ruxolitinibu w przypadkach opornych. Istotne jest również to, że działania niepożądane tofacitinibu i ruxolitinibu w terapii AA były w większości łagodne i przemijające. Dane te sugerują, że iJAK należy rozważyć jako terapię w walce z AA, gdyż mogą one stanowić alternatywę w opornych na tradycyjne leczenie przypadkach. Jednakże obecnie dostępne dowody opierają się głównie na opisach przypadków i niekontrolowanych badaniach. Potrzebna jest większa liczba badań prospektywnych, aby określić długoterminowe bezpieczeństwo, skuteczność

i opłacalność tych leków. Wyjaśnienia wymagają również mechanizmy odpowiedzialne za wzrost włosów w terapii iJAK [27].

Bielactwo nabyte

Bielactwo nabyte (ang. vitiligo) to zaburzenia melanogenezy, które polegają głównie na zmniejszonej syntezie melaniny i niszczeniu melanocytów w wyniku procesu autoimmunologicznego. Za tłem autoimmunologicznym przemawia występowanie w części przypadków licznych przeciwciał (przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO), przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG), przeciw komórkom okładzinowym błony śluzowej żołądka, przeciwjądrowych itd.), a w 20–30% przypadków współistnienie innych chorób o podłożu autoimmunologicznym, jak: choroba Addisona, toczeń rumieniowaty, cukrzyca, łysienie plackowate, twardzina, thyreoiditis Hashimoto i inne. Stwierdzono ponadto występowanie przeciwciał przeciwmelanocytowych, które wykazano również u ok. 80% chorych z czerniakami, przy czym nowotwór ma w tych przypadkach łagodniejszy przebieg. Przeciwciała przeciwmelanocytowe są skierowane przeciw podobnym antygenom na powierzchni melanocyty i komórek nowotworowych. Choroba występuje rodzinnie w 30% przypadków i równie często u dzieci, jak i u dorosłych. Podstawowym objawem są ostro odgraniczone odbarwienia z przebarwieniami na obwodzie zmian. Przebarwienia w otoczeniu białych plam mogą być tak rozległe, że niekiedy istnieją trudności w ocenie, czy ogniska odbarwione nie są w istocie skórą zdrową, a proces chorobowy polega na przebarwieniu. W otoczeniu i w obrębie mieszków włosowych w plamach bielactwych utrzymuje się nierzadko barwnik i z tych właśnie miejsc rozpoczyna się zazwyczaj repigmentacja. Włosy w obrębie plam odbarwionych są siwe. Najczęściej odbarwienia dotyczą twarzy, grzbietów rąk i narządów płciowych, ale mogą być uogólnione. Okres trwania jest wieloletni, ale najczęściej zmiany utrzymują się w ciągu całego życia. Plamy pojawiają się nagle lub stopniowo. W lecie są bardziej widoczne w związku z nasileniem przebarwień na obwodzie, jednakże same odbarwienia pod wpływem słońca mogą częściowo ulegać repigmentacji. Na ogół nie powodują świądu [15].

W bielactwie nabytym czynniki wewnętrzne i/lub zewnętrzne indukują odpowiedź na stres komórkowy w melanocytach, która następnie aktywuje pierwotną reakcję odpornościową skóry, wywołując początkowo zapalenie, które prowadzi do autoimmunizacji. W rezultacie keratynocyty uwalniają chemokiny CXCL9 i CXCL10,

co prowadzi do rekrutacji komórek T CD8+. Aktywowane limfocyty T CD8+ syntetyzują IFN γ , który wyzwała większą syntezę CXCL9 i CXCL10 z keratynocytów poprzez sygnalizację JAK1 oraz JAK2 i powoduje dalszy napływ komórek T CD8+ do miejsc zapalnych. Limfocyty T CD8+ niszczą następnie melanocyty i prowadzą do depigmentacji [28].

W związku z powyższym, przypuszcza się że wykorzystanie inhibitorów JAK w terapii bielactwa nabytego może przyczynić się do obniżenia stężenia IFN γ , a także kluczowych chemokin CXCL9 oraz CXCL10. Ruxolitinib został przetestowany pod kątem bielactwa nabytego przez 11 pacjentów, którzy aplikowali 1,5% krem dwa razy dziennie, przez 20 tygodni. W zmianach na twarzy, wskaźnik VASI (ang. *Vitiligo Area Scoring Index*) poprawił się o 76%, lecz w innych obszarach odpowiedź była minimalna [29]. Potrzebne są dalsze badania, gdyż nie wiadomo, czy lepsza reakcja w przypadku zmian na twarzy była spowodowana cieńszą warstwą naskórka tego obszaru, czy też ekspozycją na światło istotną dla działania miejscowych inhibitorów JAK [30].

Atopowe zapalenie skóry

Atopowe zapalenie skóry (ang. *atopic dermatitis*, AD) należy do grupy chorób rozmaitych pod względem klinicznym, zwanych atopią. Choroby te często (u ok. 30% chorych) występują rodzinnie i mają mechanizm natychmiastowy (typu I) związany z przeciwciałami klasy IgE. Atopię stwierdza się u 1–3% dorosłych i u 10–15% dzieci.

Atopowe zapalenie skóry to choroba uwarunkowana genetycznie. Klinicznie objawia się charakterystycznymi zmianami wypryskowymi z wybitnie nasilonym świądem i lichenizacją. Rozpoczyna się najczęściej już w dzieciństwie. Ma przewlekły i nawrotowy przebieg, w dużej części przypadków z tendencją do samoistnego wygasania. Etiopatogeneza jest wieloczynnikowa i składają się na nią: podłoże genetyczne, zjawiska immunologiczne i zjawiska nieimmunologiczne związane z cytokinami. Najczęstszymi czynnikami wywołującymi są: alergenzy wziewne (kurz, roztocza, pyłki), pokarmy, niektóre drożdżaki, bakterie. Z czynników drażniących najczęściej zmiany wywołuje wełna oraz detergenty [15].

Liczne badania wskazują, że w atopowym zapaleniu skóry dochodzi do przerwania bariery naskórkowej, aktywacji komórek zapalnych oraz dysbiozy komensalnej mikrobioty skóry [31]. Głównym czynnikiem wywołującym stan zapalny jest naciek z limfocytów T CD4+ [32]. W przebiegu

choroby, w wyniku uszkodzenia skóry, dochodzi do nadekspresji cytokin zapalnych Th2 (IL-4, IL-13, IL-31), Th22 cytokin (IL-22) [33]. Cytokiny IL-4, IL-13 negatywnie wpływają na integralność bariery skórnej, ponieważ hamują ekspresję białek filagryny, lorykryny i inwolukryny, powodując destabilizację połączeń ścisłych [34]. Cytokina IL-22 wiąże się z pogrubieniem naskórka, uszkodzeniem bariery skórnej, oraz zwiększoną ekspresją TSLP (ang. *thymic stromal lymphopoietin*; tłum. limfopoetyna zrębu grasicy) i cytokiny IL-33 [35]. Ponadto, silnie indukuje ekspresję peptydu uwalniającego gastrynę, neuropeptydowego czynnika świada, w komórkach skóry, włóknach skóry właściwej i neuronach zwojowych nerwu skórno, co prowadzi do świada [36]. Cytokiny TSPL i IL-31 również znacząco przyczyniają się do wyzwolenia świada za pośrednictwem IL-4, IL-13 i IL-33 [37].

Wyniki badań wskazują, że przewlekły świad jest zależny od sygnalizacji neuronalnej JAK1 i można go zahamować stosując inhibitory JAK [38]. Skuteczność doustnego tofacitinibu została odnotowana u 6 pacjentów z umiarkowaną i ciężką przewlekłą postacią AZS, u których wszystkie wcześniej stosowane metody leczenia systemowego nie były skuteczne; 5 mg tofacitinibu zażywane raz lub dwa razy dziennie doprowadziło do zmniejszenia o 66% SCORAD (ang. *the Severity Scoring of AD*) i do zmniejszenia o 69% nasilenia świada i utraty snu. [39]. Opublikowane randomizowane, podwójnie ślepe badanie fazy 2a z wykorzystaniem placebo wykazało, że leczenie 69 dorosłych osób z łagodnym i umiarkowanym AZS maścią z 2% tofacitinibem skutkowało zmniejszeniem o 81,7% w skali EASI (ang. *Eczema Area and Severity Index*) po 4 tygodniach, w porównaniu ze spadkiem o 29,9% w grupie placebo [40].

Piśmiennictwo

- Imada K, Leonard WJ. The Jak-STAT pathway. *Mol Immunol*. 2000; 37(1-2): 1-11. doi:10.1016/S0161-5890(00)00018-3.
- Wilks AF. The JAK kinases: not just another kinase drug discovery target. *Semin Cell Dev Biol*. 2008; 19(4): 319-328. doi:10.1016/j.semcdb.2008.07.020.
- Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway. *J Cell Sci*. 2004; 117(Pt 8): 1281-1283. doi:10.1242/jcs.00963.
- Welsch K, Holstein J, Laurence A, Ghoreschi K. Targeting JAK/STAT signalling in inflammatory skin diseases with small molecule inhibitors. *Eur J Immunol*. 2017; 47(7): 1096-1107. doi:10.1002/eji.201646680.
- Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, et al. The mechanism of action of tofacitinib – an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34(2): 318-328.
- Gadina M, Le MT, Schwartz DM, et al. Janus kinases to jakinibs: from basic insights to clinical practice. *Rheumatology* (Oxford). 2019; 58(Suppl 1): i4-i16. doi:10.1093/rheumatology/key432.
- Calò V, Migliavacca M, Bazan V, et al. STAT proteins: from normal control of cellular events to tumorigenesis. *J Cell Physiol*. 2003; 197(2): 157-168. doi:10.1002/jcp.10364.
- Verhoeven Y, Tilborghs S, Jacobs J, et al. The potential and controversy of targeting STAT family members in cancer. *Semin Cancer Biol*. 2020; 60: 41-56. doi:10.1016/j.semcancer.2019.10.002.
- Dodginton DW, Desai HR, Woo M. JAK/STAT – Emerging Players in Metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2018; 29(1): 55-65. doi:10.1016/j.tem.2017.11.001.
- Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. *Growth Factors* 2012; 30(2): 88-106. doi:10.3109/08977194.2012.660936.
- Howell MD, Kuo FI, Smith PA. Targeting the Janus Kinase Family in Autoimmune Skin Diseases. *Front Immunol*. 2019; 10: 2342. doi:10.3389/fimmu.2019.02342.
- Gadina M, Chisolm DA, Phillips RL, McInness IB, Changelian PS, O'Shea JJ. Translating JAKs to Jakinibs. *J Immunol*. 2020; 204(8): 2011-2020. doi:10.4049/jimmunol.1901477.
- Duggan S, Keam SJ. Upadacitinib: First Approval. *Drugs* 2019; 79(16): 1819-1828. doi:10.1007/s40265-019-01211-z.
- European Medicines Agency: Rinvoq (upadacitinib) An overview of Rinvoq and why it is authorised in the EU Dostępny w internecie: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/rinvoq-epar-medicine-overview_en.pdf. Dostęp 8.01.2021.
- Jablónska S, Majewski S. Choroby Skóry I Choroby Przenoszone Drogą Płciową. 1st ed. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2013: 179-181; 205-219; 434-435; 452-455.
- Chen Z, Laurence A, O'Shea JJ. Signal transduction pathways and transcriptional regulation in the control of Th17 differentiation. *Semin Immunol*. 2007; 19(6): 400-408. doi:10.1016/j.smim.2007.10.015.
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009; 361(5): 496-509. doi:10.1056/NEJMra0804595.
- Albanesi C, De Pittà O, Girolomoni G. Resident skin cells in psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. *Clin Dermatol*. 2007; 25(6): 581-588. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.08.013.
- 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. doi:10.1159/000475809.
- Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445(7130): 866-873. doi: 10.1038/nature05663.
- Srivastava A, Stähle M, Pivarcsi A, Sonkoly E. Tofacitinib Represses the Janus Kinase-Signal Transducer and Activators of Transcription Signalling Pathway in Keratinocytes. *Acta Derm Venereol*. 2018; 98(8): 772-775. doi:10.2340/00015555-2960.
- Clarysse K, Pfaff CM, 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*. 2019; 33(2): 367-375. doi:10.1111/jdv.15301.
- Singh J, Guyatt G, Ogdie A et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2018; 71(1): 5-32. doi:10.1002/art.40726.
- Xing L, Dai Z, Jabbari A, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*. 2014; 20(9): 1043-1049. doi:10.1038/nm.3645.
- Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N, et al. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI Insight*. 2016; 1(15): e89790. Published 2016 Sep 22. doi:10.1172/jci.insight.89790.
- Bayart CB, DeNiro KL, Brichta L, Craiglow BG, Sidbury R. Topical Janus kinase inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77(1): 167-170. doi:10.1016/j.jaad.2017.03.024.
- Triyankulsri K, Suchonwanit P. Role of janus kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata. *Drug Des Devel Ther*. 2018; 12: 2323-2335. Published 2018 Jul 27. doi:10.2147/DDDT.S172638.
- Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM, et al. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med*. 2014; 6(223): 223ra23. doi:10.1126/scitranslmed.3007811.
- Rothstein B, Joshupura D, Saraiya A, et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(6): 1054-1060.e1. doi:10.1016/j.jaad.2017.02.049.
- Joshupura D, Plotnikova N, Goldminz A, et al. Importance of light in the treatment of vitiligo with JAK-inhibitors. *J Dermatolog Treat*. 2018; 29(1): 98-99. doi:10.1080/09546634.2017.1339013.

31. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4(1): 1. Published 2018 Jun 21. doi:10.1038/s41572-018-0001-z.
32. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 387(10023): 1109–1122. doi:10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
33. Neis MM, Peters B, Dreuw A, et al. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(4): 930–937. doi:10.1016/j.jaci.2006.07.015.
34. Sehra S, Yao Y, Howell MD, et al. IL-4 regulates skin homeostasis and the predisposition toward allergic skin inflammation. *J Immunol*. 2010; 184(6): 3186–3190. doi:10.4049/jimmunol.0901860.
35. Boniface K, Bernard FX, Garcia M, Gurney AL, Lecron JC, Morel F. IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes. *J Immunol*. 2005; 174(6): 3695–3702. doi:10.4049/jimmunol.174.6.3695.
36. Lou H, Lu J, Choi EB, et al. Expression of IL-22 in the Skin Causes Th2-Biased Immunity, Epidermal Barrier Dysfunction, and Pruritus via Stimulating Epithelial Th2 Cytokines and the GRP Pathway. *J Immunol*. 2017; 198(7): 2543–2555. doi:10.4049/jimmunol.1600126.
37. Klonowska J, Gleń J, Nowicki RJ, Trzeciak M. New (Cytokines in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis-New Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(10): 3086. Published 2018 Oct 9. doi:10.3390/ijms19103086.
38. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell* 2017; 171(1): 217–228.e13. doi:10.1016/j.cell.2017.08.006.
39. Levy LL, Urban J, King BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73(3): 395–399. doi:10.1016/j.jaad.2015.06.045.
40. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*. 2016; 175(5): 902–911. doi:10.1111/bjd.1487.