



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

PAPEL DE LOS INHIBIDORES DE LA CINASA JANUS EN LA TERAPÉUTICA ACTUAL



Coral Lérida Guardado  
Curso 2019/2020





UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

## TRABAJO DE FIN DE GRADO GRADO EN FARMACIA

PAPEL DE LOS INHIBIDORES DE LA CINASA JANUS EN LA TERAPÉUTICA  
ACTUAL

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

8 de julio, 2020. Sevilla

Realizado por: Coral Lérida Guardado

Tutora: Catalina Alarcón de la Lastra Romero

Departamento de farmacología

Facultad de Farmacia

## ÍNDICE

<i>RESUMEN</i> .....	4
<i>GLOSARIO DE ABREVIATURAS</i> .....	5
<i>INTRODUCCIÓN</i> .....	6
¿Qué es la JAK? .....	6
Estructura de las Janus cinasas.....	6
Receptores de citocinas tipo I y tipo II .....	7
Vía de señalización JAK/STAT.....	9
Consecuencias de la desregulación de la vía de señalización JAK/STAT.....	11
JAK como diana farmacológica .....	13
<i>OBJETIVOS</i> .....	14
<i>METODOLOGÍA</i> .....	14
<i>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</i> .....	15
JAKINIBS DE PRIMERA GENERACIÓN .....	16
Ruxolitinib .....	16
Tofacitinib .....	22
Baricitinib.....	26
Oclacitinib .....	29
Otros jakinibs de primera generación.....	30
JAKINIBS DE SEGUNDA GENERACIÓN .....	30
Inhibidores selectivos de JAK1 .....	30
Inhibidores selectivos de JAK 2 .....	33
Inhibidores selectivos de JAK3 .....	34
JAKINIBS EN TIEMPOS DE COVID-19.....	34
<i>CONCLUSIÓN</i> .....	35
<i>BIBLIOGRAFIA</i> .....	36

## RESUMEN

Las Janus cinasas son un conjunto de proteínas tirosina cinasas no receptoras y citosólicas que participan en la transmisión de señales de numerosas citocinas a través de la vía de señalización JAK/STAT, estando implicadas en la hematopoyesis y en muchos procesos inmunológicos del organismo. Las distintas JAKs se reclutan específicamente en las subunidades de los receptores de citocina tipo I y II, los cuales carecen de actividad catalítica, favoreciendo la señalización de sus ligandos mediante eventos de fosforilación que contribuyen a la activación de ellas mismas y de diversas moléculas constituyentes de la vía. Por otro lado, la desregulación de la vía JAK/STAT da lugar a diversas patologías autoinmunes y neoplasias de naturaleza mieloproliferativa.

El interés por la búsqueda de nuevas estrategias para el tratamiento de enfermedades autoinmunes así como el descubrimiento de la presencia de una mutación activadora en JAK 2 en la mayoría de los pacientes con policitemia vera, fue un punto crítico para el desarrollo de nuevos fármacos inhibidores de JAK, con el objetivo de tratar las patologías mencionadas anteriormente. Hoy día existen numerosos inhibidores de JAKs en desarrollo y otros seis que cuentan con la autorización de organismos como la FDA y la EMA para su comercialización (Ruxolitinib, Tofacitinib, Baricitinib, Oclacitinib, Upadacitinib y Fedratinib). La eficacia demostrada mediante ensayos clínicos de los primeros jakinibs fue un precedente en la búsqueda de una nueva generación de jakinibs más selectivos con la finalidad de minimizar las reacciones adversas. Actualmente se considera que los jakinibs constituyen un grupo de fármacos muy novedoso, encontrándose en ensayos clínicos para un amplio y creciente número de patologías como artritis reumatoide, psoriasis, colitis ulcerosa, alopecia areata entre otras, con la finalidad de obtener un abanico de indicaciones más amplias. Por último, cabe destacar el posible futuro uso de los jakinibs para el tratamiento de pacientes con COVID-19, ya que actualmente se están realizando ensayos clínicos para ello.

**Palabras clave:** JAK, STAT, vía de señalización JAK/STAT, jakinibs, enfermedades autoinmunes, neoplasias mieloproliferativas.

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

**PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa

**JAK:** "Just another kinase"

**TYK 2:** Tirosina cinasa 2

**ATP:** Adenosintrifosfato

**STAT:** Transductor de señal y activador de la transcripción

**JH(1-7):** Jak homology (1-7)

**IL:** Interleucina

**IFN:** Interferón

**CSF:** Factor estimulador de colonias

**TAD:** Dominio de Activación Transcripcional

**CC:** Coiled-Coil (Dominio de superenrollamiento)

**DNA-b:** Dominio de unión al ADN

**SOCS:** Supresores de la señalización de citocinas

**FAME:** Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

**PIAS:** Proteínas inhibidoras de la activación de STAT

**SHP1/2:** Tirosina fosfatasa ½

**HGH:** Hormona del crecimiento

**PCR:** Proteína C reactiva

**AR:** Artritis reumatoide

**APs:** Artritis psoriásica

**Ps:** Psoriasis

**CU:** Colitis ulcerosa

**PV:** Policitemia Vera

**EII:** Enfermedad inflamatoria instestinal

**MF:** Mielofibrosis

**TE:** Trombocitemia esencial

**TEV:** Tromboembolismo venoso

**T-ALL:** Leucemia linfoblástica aguda de células T

**B-ALL:** Leucemia linfoblástica aguda de células B

**FDA:** Food and Drug Administration

**EMA:** Agencia Europea del Medicamento

**AEMPS:** Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

**MTX:** Metotrexato

**ADA:** Adalimumab

**EPO:** Eritropoyetina

**TPO:** Trombopoyetina

## INTRODUCCIÓN

### ¿Qué es la JAK?

A comienzos de los años 90, mediante técnicas de PCR e hibridación de baja rigurosidad, se descubrió una nueva familia de proteínas tirosina cinasas nombradas en un primer momento, como “Just Another Kinase” (JAK), y posteriormente se les denominó como Janus Cinasas. Las JAKs están compuestas por cuatro miembros que son JAK 1, JAK 2, JAK 3 y TYK 2 (tirosina cinasa-2), todas con una estructura química muy similar (Roskoski, 2016). JAK 1 y 2 junto con TYK 2 se encuentran de forma ubicua en el organismo, mientras que JAK 3 se expresa fundamentalmente en las células hematopoyéticas (Serra López-Matencio et al., 2019). El descubrimiento de dichas proteínas tuvo lugar en un momento cuyo principal objetivo era la búsqueda de nuevas proteínas tirosina cinasas. La primera JAK que se descubrió fue TYK 2, pero la estructura y función de dicha proteína no se evidenció hasta que las otras JAKs no fueron descubiertas y caracterizadas (Rane y Reddy, 2000).

En el organismo humano existen alrededor de 90 tipos de proteínas tirosina cinasas, de las cuales 32 de ellas se tratan de proteínas tirosina cinasas no receptoras, siendo el resto receptores de membrana como tal. La familia JAK forma parte de uno de los tipos de proteínas tirosina cinasas no receptoras y citosólicas que comparte la función principal con el resto de proteínas tirosina cinasas, de catalizar la transferencia de un grupo fosfato desde adenosintrifosfato (ATP) hasta un residuo de tirosina de una proteína adyacente dando lugar a su consiguiente activación (Roskoski, 2016).

La importancia fisiológica de dichas enzimas radica en el papel que juegan en la vía de señalización Janus cinasa y el transductor de señal y activador de la transcripción (JAK/STAT), que está implicada en la transmisión de señales de distintas citocinas (Serra López-Matencio et al., 2019). Las JAKs juegan un papel importante en la hematopoyesis y la función inmune así como en el crecimiento postnatal, metabolismo, saciedad...(Roskoski, 2016)

### Estructura de las Janus cinasas

En la mitología romana, el dios Janus, se trata de un dios con una característica peculiar que consiste en la tenencia de dos caras, una mirando hacia adelante y otra hacia atrás. Entonces nos paramos a pensar, ¿a qué se debe la asignación de este nombre, el cual procede de un ser sobrenatural, a este conjunto de proteínas? ¿Es que las JAK tienen dos caras? La asignación de dicho nombre se debe a la presencia en la proteína de dos dominios cinasas en tándem dentro de una misma secuencia peptídica, un dominio cinasa similar al resto de proteínas tirosina cinasas, y un dominio denominado dominio pseudocinasa que hace a estas proteínas distintas del resto y únicas. El último carece de actividad catalítica, y su función la describiremos más adelante (Roskoski, 2016).

Las Janus cinasas están formadas por la unión de 1100 residuos de aminoácidos aproximadamente, los cuales se distribuyen formando siete módulos de homología JAK. Estos módulos se denominan JH1, JH2, JH3, JH4, JH5, JH6 y JH7 y contienen los siguientes 4 dominios funcionales (Figura 1) (Roskoski, 2016).

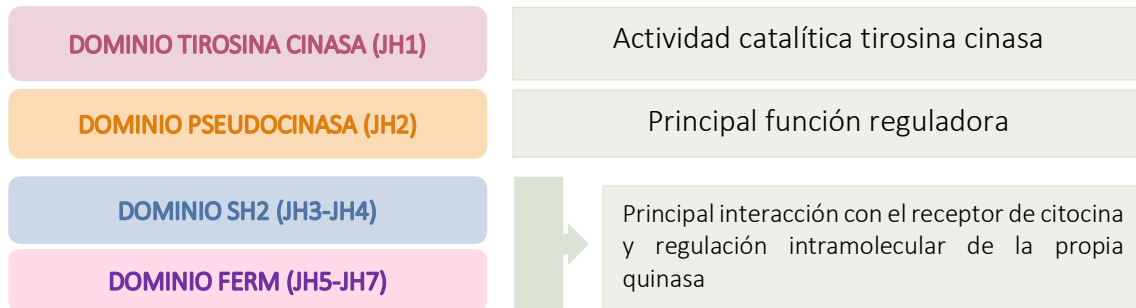


Figura 1: Dominios funcionales de las JAKs.

El dominio tirosina cinasa se encuentra en el extremo carboxi-terminal y se le atribuye la función clásica de las proteínas tirosina cinasa, que es la de transferir un grupo fosfato desde ATP hasta un residuo de tirosina de proteínas diana. Constituye el dominio cinasa funcional.

El dominio pseudocinasa es el más peculiar de las JAKs y su secuencia peptídica muestra semejanza con la de los dominios catalíticos de proteínas tirosina cinasa clásicas. Sin embargo, éste carece de residuos catalíticos clave, de tal manera que la función que se le atribuye es más bien reguladora y no catalítica. El dominio pseudocinasa regula tanto negativa como positivamente la actividad de JAK (Xu et al., 2020).

Por último, el dominio SH2 y FERM (F: proteína 4.1, E: ezrina, R: radixina, M: moesina), éste último ubicado en el extremo amino-terminal, forman el resto de interacción con el receptor principal (T. Virtanen et al., 2019). Este dominio además, parece ser esencial en la regulación general de las JAKs (Xu et al., 2020).



Figura 2: Estructura lineal de Janus cinasa (JAK) en la cual se muestra la distribución de los 4 dominios funcionales. Figura tomada de (Xin et al., 2020).

### Receptores de citocinas tipo I y tipo II

En el organismo humano, hay diferentes tipos de familias de receptores, las cuales difieren entre sí en el modo en el que llevan a cabo la transducción de señales, y están mediadas por distintos ligandos. En el contexto de esta revisión, la familia que más nos interesa es la super familia de receptores de citocinas tipo I y tipo II. Esta familia de receptores se une a distintos ligandos, entre



los que encontramos a más de 50 citocinas, interleucinas (IL), interferones (IFN), factores estimuladores de colonias (CSF), factores de crecimiento y hormonas. Todos ellos llevan a cabo su señalización de la mano de la familia de las JAK cinasas, la cual se encuentran unida a los dominios intracelulares de esta familia de receptores caracterizada por la ausencia de actividad cinasa (Schwartz et al., 2017). La primera interacción demostrada entre JAK y su correspondiente receptor, fue la asociación entre JAK2 con los receptores de eritropoyetina (EPO) y hormona del crecimiento (HGH) (Imada y Leonard, 2000).

Los distintos tipos de ligandos nombrados anteriormente se unen a un tipo concreto de receptor (Figura 3) (Fragoulis et al., 2019).

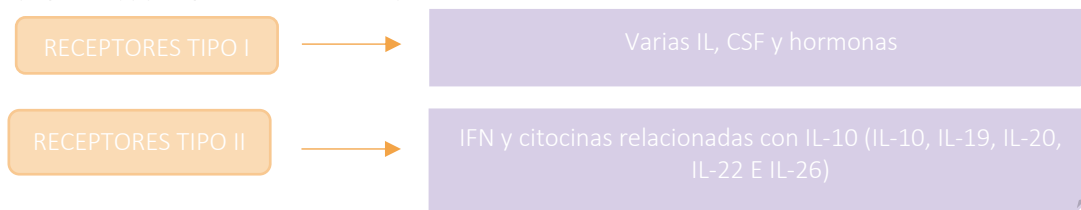


Figura 3: Receptores de citocinas tipo I y II y sus correspondientes ligandos (Fragoulis et al., 2019).

La mayoría de los ligandos que se unen a esta familia de receptores, emplean la vía (JAK/STAT) para llevar a cabo su función. Una JAK se recluta específicamente en una de las subunidades del receptor, siendo posible la asociación de la subunidad con más de una enzima. De modo que las JAKs se encuentran unidas a las subunidades de los receptores específicos formando heterodímeros, y en algunos casos homodímeros (Fragoulis et al., 2019). Las principales asociaciones son las siguientes:

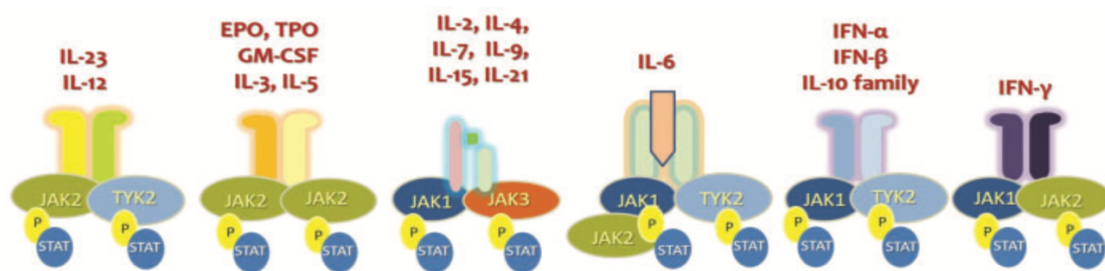


Figura 4: Reclutación específica de las distintas JAKs en los receptores de citocinas tipo I y II y participación en la transmisión de los distintos ligandos que se unen a cada receptor. Figura tomada de (Fragoulis et al., 2019).

De este modo, las funciones atribuibles a cada JAK son: JAK1 juega un papel importante en la transmisión de señales impulsada por numerosas citocinas proinflamatorias. Por otro lado JAK 1 junto con JAK3 participan en la linfopoyesis. Además JAK2 es el principal mediador en la transmisión de señales de los factores hematopoyéticos como la EPO, trombopoyetina (TPO), factor estimulante de colonias granulocíticas (GM-CSF) y granulomonocíticas. Por último JAK3 junto con TYK2 se les atribuye la función principal de regulación del sistema inmunitario (Serra López-Matencio et al., 2019).

## Vía de señalización JAK/STAT

Los avances protagonizados durante estos últimos años en el campo de la investigación básica y traslacional ha dado lugar al descubrimiento de numerosas vías intracelulares, una de ellas es la vía de señalización JAK/STAT. Esta vía se trata de una vía conservada evolutivamente que tiene como principal función regular la respuesta inmune (Fragoulis et al., 2019).

La vía de señalización JAK/STAT esta formada por tres componentes principales entre los que encontramos al receptor asociado a la tirosina cinasa, la propia JAK y la familia de proteínas STAT (transductor de señal y activador de la transcripción) (Xin et al., 2020).

Como ya se ha comentado en el apartado anterior, la familia de receptores de citocinas tipo I y tipo II es la que utiliza esta vía de señalización. Esta familia de receptores esta formada por los siguientes dominios: 1 dominio extracelular, un segmento transmembrana y un dominio intracelular. Estas dianas no poseen actividad catalítica intrínseca, por lo que la actividad enzimática es proporcionada por las JAKs ubicadas en el dominio intracelular del receptor (Roskoski, 2016).

La vía de señalización JAK/STAT (Figura 7) esta constituida por numerosos pasos caracterizados por eventos de fosforilación que determinan la actividad de las moléculas que participan en dicha transmisión de señales.

En primer lugar se da la unión del ligando correspondiente al receptor de citocina, promoviéndose el cambio de conformación de dicho receptor y su oligomerización, que da lugar a un reposicionamiento de las JAK. A continuación tiene lugar la activación de dichas cinasas tras un evento de fosforilación en trans. Esto quiere decir que una proteína JAK lleva a cabo la fosforilación del residuo de tirosina de la otra JAK adyacente y viceversa, teniendo lugar una reacción intermolecular (Roskoski, 2016).

En segundo lugar, una vez se ha llevado a cabo la activación de las JAKs, tiene lugar la fosforilación de los residuos de tirosina ubicados en la región citoplasmática de los receptores, dando como resultado la formación de sitios de acoplamiento para proteínas circundantes como son los STATs. La familia de proteínas STAT, al igual que las JAKs, fue descubierta en la década de los 90. Juegan un papel importante en la transmisión de señales y además son activadores de la transcripción. Existen 7 miembros, entre los que se encuentran: STAT1, STAT2, STAT 3, STAT 4, STAT 5A, STAT 5B y STAT 6 (Xin et al., 2020). Los STAT están compuestos por los siguientes dominios (Figura 5):

Dominio N-terminal

Dominio de superenrollamiento (coiled-coil)(CC)

Dominio de unión al ADN (DNA-b)

Dominio Linker

## Dominio SH2

Dominio de activación transcripcional (TAD) : incluye un residuo de tirosina el cual se fosforila por la Janus cinasas.



Figura 5: Estructura lineal de las proteínas STAT. Figura tomada de (Roskoski, 2016).

Los STATs son atraídos por los residuos de tirosina fosforilados contenidos en el receptor de citocina, de tal manera que se unen a ellos a través de su dominio SH2. En este momento, las JAKs vuelven a llevar a cabo su función, fosforilando un residuo de tirosina ubicado en el dominio (TAD) de la proteína STAT. Posteriormente, las proteínas STATs fosforiladas se ensamblan formando homo o heterodímeros. Esos dímeros son formados por la unión del residuo de tirosina fosforilado de un STAT, ubicado en el dominio de activación transcripcional, con el dominio SH2 del otro STAT, y viceversa (Figura 6).

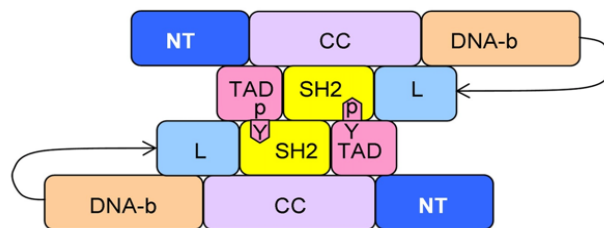


Figura 6: Dímeros de proteínas STATs. Figura tomada de (Roskoski, 2016).

Por otro lado, en ocasiones podemos encontrar los STATs en el citoplasma ya formando dímeros. En esta situación lo que ocurre es que la fosforilación de dichos dímeros preexistentes daría lugar a un cambio conformacional provocando la activación de los mismos.

Por último, los dímeros formados se dirigen al núcleo de la célula, donde se unen específicamente a secuencias de ADN con el objetivo de mejorar o reprimir la transcripción de determinados genes (Roskoski, 2016). La flexibilidad en la dimerización de STAT aumenta el rango de sitios de unión específicos de genes y contribuye a la eficiencia de la translocación nuclear y, por lo tanto, a la variación en las respuestas biológicas ( Virtanen et al., 2019).

La vía de señalización JAK/STAT está regulada negativamente por diversas proteínas tales como: supresores de la señalización de citocinas (SOCS), proteínas inhibitoras de la activación de STAT (PIAS) y las tirosinas-fosfatasa (SHP-1 y SHP-2) cuya función principal es bloquear la unión de las proteínas STAT al ADN (Hernández-Flórez y Valor, 2016).

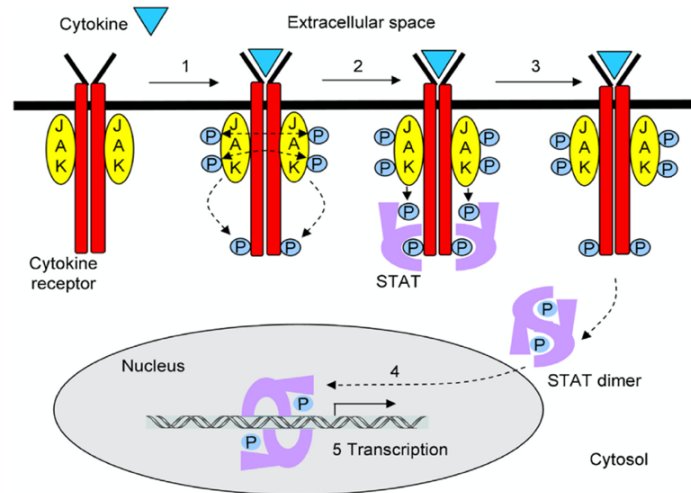


Figura 7: vía de señalización JAK/STAT. Figura tomada de (Roskoski, 2016).

### Consecuencias de la desregulación de la vía de señalización JAK/STAT

Muchas citocinas, las cuales ejercen un papel crítico en la patogénesis de diversas enfermedades autoinmunes, trastornos de la piel, interferonopatías y otras, ejercen e integran su función a través de la vía JAK/STAT provocando su desregulación debido a la sobreexpresión de dichos ligandos (Fragoulis et al., 2019). Un ejemplo de citocina que integra su función a través de la vía JAK/STAT y a su vez contribuye a la aparición de enfermedades inmunomediadas es IL-6. IL-6 se trata de una citocina proinflamatoria, la cual se encuentra sobreexpresada en muchas enfermedades autoinmunes a la vez que contribuye en la aparición de respuestas de fase aguda de la enfermedad y en la inducción de proteína C reactiva (PCR) y amiloide sérico. Otro ejemplo de citocina inflamatoria son los IFN  $\alpha$  y  $\beta$ , los cuales ejercen su función a través de JAK1 y TYK 2, dando como resultado desde respuestas antivirales hasta inflamatorias (Schwartz et al., 2017).

Además, las distintas mutaciones que pueden tener lugar en las JAKs u otras moléculas contribuyentes en la señalización también puede dar lugar a la desregulación de la vía (Senkevitch y Durum, 2017). La consecuencia de esa desregulación además de la aparición de enfermedades autoinmunes (Artritis reumatoide (AR), colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn...) también puede dar lugar a la aparición de neoplasias hematológicas (PV, mielofibrosis (MF)...) .

La causa oculta de la aparición de PV en más del 95% de los pacientes y de trombocitemia esencial (TE) y MF primaria en el 50%, es debida a una mutación puntual en JAK 2. Esta mutación induce una hiperactividad enzimática independiente de la señalización de citocinas. Concretamente se

da una mutación en el exón 14 de JAK 2 en la cual se reemplaza valina por fenilalanina (JAK2V617F) (Senkevitch y Durum, 2017).

A partir de este conocimiento se descubrieron numerosas mutaciones en moléculas implicadas en la vía de señalización JAK/STAT relacionadas con la aparición de diversas neoplasias hematológicas. A continuación procedemos a mostrar algunos ejemplos (Tabla 2):

GEN	ABERRACIÓN	ENFERMEDAD
<b>IL7R<math>\alpha</math></b>	Inserciones de aminoácidos (cisteína o prolina) con ganancia de función	Leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL) Leucemia linfoblástica aguda de células B (B-ALL)
<b>IL7R<math>\alpha</math></b>	Ganancia de función debido a mutaciones que no contienen cisteína	Leucemia linfoblástica aguda (ALL)
<b>CRLF2</b>	IgH-CRLF2 translocación	Leucemia linfoblástica aguda de células B (B-ALL)
<b>CRLF2</b>	P2RY8-CRLF2 translocación	Leucemia linfoblástica aguda de células B (B-ALL)
<b>CRLF2</b>	F232C	Leucemia linfoblástica aguda de células B (B-ALL)
<b>JAK2</b>	V617F	PV, TE, MF primaria
<b>JAK2</b>	TEL-JAK2 translocación	Leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL)

Tabla 1: Mutaciones en genes que codifican moléculas que a su vez participan en la vía de señalización JAK/STAT y sus consecuentes enfermedades. Tabla modificada de (Senkevitch y Durum, 2017).

A continuación se muestran las consecuencias que tienen lugar debido a la ganancia/pérdida de función de las distintas JAKs (Tabla 1).

	Hiperfunción	Hipofunción
<b>JAK 1</b>	Leucemia, malignidades de órganos sólidos	No se han publicado informes sobre sus efectos en humanos
<b>JAK 2</b>	PV, MF, TE	No se han publicado informes sobre sus efectos en humanos
<b>JAK3</b>	Leucemia, linfomas	Inmunodeficiencia combinada severa
<b>TYK 2</b>	Leucemia	Inmunodeficiencia primaria con síndrome Hiper-IgE

Tabla 2: Consecuencias de la hiper/hipo función de las JAKs. Tabla modificada de (Yamaoka, 2016).

Como ya se mencionó anteriormente, una de las funciones principales de JAK 3 y TYK 2 es la linfopoyesis, entonces como era de esperar, la pérdida de función de ambas proteínas conduce a un cuadro clínico caracterizado por una disminución en los niveles de linfocitos (Yamaoka, 2016). Se identificaron pacientes con inmunodeficiencia combinada severa debido a mutaciones en JAK3 que contribuían a su pérdida de función.

### JAK como diana farmacológica

A lo largo de los años, muchas investigaciones se han realizado con el objetivo de obtener progresos en el tratamiento de diversas enfermedades, en las cuales las citocinas juegan un papel importante en su etiopatogenia. El descubrimiento de fármacos biológicos (anticuerpos monoclonales y proteínas recombinantes)(Figura 9) para el tratamiento de enfermedades como la AR, psoriasis (Ps), enfermedad inflamatoria intestinal (EII)... ha tenido un notable éxito, mejorando resultados de la terapéutica en dichas enfermedades. Sin embargo, siguen existiendo muchos pacientes que no alcanzan objetivos terapéuticos, a la vez que también existen casos que no protagonizan una remisión de la enfermedad con el tratamiento a largo plazo.

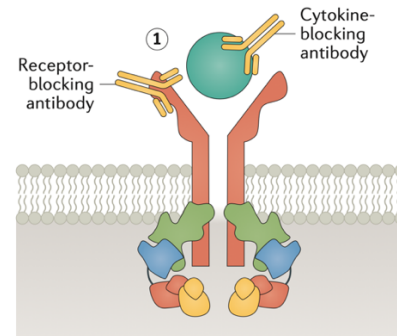


Figura 8: Inhibición de citocinas y receptores de citocinas tipo I y II por anticuerpos monoclonales. Figura tomada de (Schwartz et al., 2017).

Por lo tanto, sigue existiendo mucho interés en la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes (Schwartz et al., 2017). El hallazgo de la vía de señalización JAK/STAT así como de sus componentes moleculares intracelulares catalogados como objetivos moleculares atractivos fue un precedente en la búsqueda de nuevos fármacos(Fragoulis et al., 2019).

El descubrimiento de JAK3 y su contribución en la regulación del sistema inmune, el posterior desarrollo de tofacitinib y sus prometedores resultados en cuanto eficacia y seguridad, así como la identificación de mutaciones en las distintas moléculas que participan en la señalización de citocinas, sobre todo en JAK2, fue un punto crítico que estimuló las actividades de desarrollo de los inhibidores de JAK(T. Virtanen et al., 2019).

Por todo ello, el interés en el desarrollo de moléculas pequeñas que inhiban la señalización de las citocinas que participan en la patogénesis de diversas enfermedades, ha crecido en la última década. Esto es debido a las principales desventajas que presentan los productos biológicos tales como:

- Dificultad y gastos de síntesis.
- Administración parenteral exclusiva.
- Posibilidad de respuesta inmune.

Por otro lado, el objetivo de buscar moléculas moduladoras de citocinas no peptídicas para antagonizar intracelularmente la vía de señalización, presentaba las siguientes ventajas:

- Fácil fabricación.
- Biodisponibilidad oral.
- No inmunogénicos.

Debido a que muchas citocinas distintas pueden llevar a cabo su señalización a través de una misma JAK, la inhibición de dicha enzima da lugar a la inhibición de más de una vía, lo que explica la aparición de ciertas reacciones adversas con el uso de esos fármacos además de su eficacia. Por tanto, basándonos en la evidencia de que una JAK concreta presenta un papel crítico en la transmisión de señales de diversas citocinas a la vez, JAK se convirtió en una diana potencialmente atractiva para intervenir farmacológicamente, y esto a su vez fue un claro precedente para el desarrollo de jakinibs (Fragoulis et al., 2019).

## **OBJETIVOS**

El presente trabajo de fin de grado de carácter bibliográfico tiene como objetivo proporcionar información detallada y evidenciada científicamente de las JAKs, incluyendo sus funciones en el organismo humano, su estructura y su importancia en la transmisión de señales de distintas citocinas a través de la vía de señalización JAK/STAT. Todo ello con la finalidad de centrarnos en el papel terapéutico de los inhibidores de JAK, conocer datos de eficacia y seguridad de cada uno de ellos y su rol en la actualidad para el tratamiento de diversas patologías autoinmunes o neoplasias de naturaleza mieloproliferativa.

## **METODOLOGÍA**

Las fuentes de información más utilizadas para la realización de la revisión bibliográfica fueron bases de datos y sitios web de organismos oficiales. Las principales bases de datos de las que se han obtenido los artículos competentes en la materia fueron PubMed, Medline y ScienceDirect, las cuales han aportado información fiable y útil para el desarrollo de esta revisión bibliográfica. El acceso a dichos recursos se consiguió, a través del portal web de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla, identificándonos como alumnos de la misma. También fue de mucha utilidad la revista científica Nature, a la cual también tuvimos acceso a partir del portal web de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla.

Por otro lado, las palabras claves empleadas para la localización de los artículos, relevantes y actualizados, utilizados para el desarrollo del trabajo fueron: JAK inhibitors, JAK/STAT pathway, Janus kinase, Tofacitinib, Ruxolitinib, Baricitinib...En la base de datos PubMed además de la utilización de dichas palabras clave, se hizo un screening con la finalidad de minimizar el número

de artículos seleccionados, utilizando los siguientes filtros: “Review”, “Free full text”, “5 years” y “Humans”.

Por último, se buscó información detallada de cada fármaco en particular utilizando sus respectivas fichas técnicas e informes de posicionamiento terapéutico, proporcionados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Además, a través de la página web “clinical trials” se comprendieron los ensayos clínicos ya concluidos para cada fármaco y los que estaban en curso para la aprobación de otros, o para la ampliación de las indicaciones terapéuticas de los ya autorizados.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la actualidad, hay una amplia variedad de inhibidores de JAK en desarrollo y otros que cuentan con la aprobación de la “Food and Drug Administration”(FDA) y de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para su uso terapéutico (Tabla 3). Hoy día, las indicaciones aprobadas para aquellos jakinibs comercializados no van más allá de un número reducido de enfermedades autoinmunes (AR, Artritis psoriásica (APs) o CU) o para el tratamiento de ciertas neoplasias mieloproliferativas. Es por ello, que estos fármacos se encuentran en ensayos clínicos de fase II y fase III para su aprobación en el tratamiento de otras afecciones inflamatorias y con ello obtener indicaciones más amplias (Fragoulis et al., 2019). Los inhibidores de JAK aprobados por la FDA y la EMA son los siguientes:

INHIBIDOR DE JAK	AUTORIZACIÓN FDA	AUTORIZACIÓN EMA
<b>Ruxolitinib</b>	Noviembre 2011.	Agosto 2012.
<b>Tofacitinib</b>	Noviembre 2012.	Marzo 2017.
<b>Baricitinib</b>	Julio 2018.	Febrero 2017.
<b>Oclacitinib</b>	2013.	Septiembre 2013.
<b>Upadacitinib</b>	Agosto 2019.	Diciembre 2019.
<b>Fedratinib</b>	2019.	-

Tabla 3: Inhibidores de JAKs aprobados por la FDA/EMA y fecha de autorización.

Podemos clasificar a esta novedosa clase de medicamentos en dos grupos distintos, inhibidores de JAK de primera y de segunda generación. El primer grupo, también denominado inhibidores de pan-JAK, consta de un conjunto de fármacos los cuales no muestran una alta selectividad frente a una JAK concreta, de manera que actúan inhibiendo tres e incluso los cuatro miembros de la familia JAK, aunque en distintas medidas. Estos inhibidores no selectivos de JAK demostraron ser seguros y eficaces. Por otro lado, el segundo grupo surgió con el objetivo de inhibir de forma selectiva una JAK específica para así minimizar las reacciones adversas que tuvieron lugar con los fármacos contenidos en el primer grupo, manteniendo la eficacia. Los jakinibs de segunda generación son fármacos más nuevos y potencialmente más selectivos, y hoy



día se encuentran en ensayos clínicos (Fragoulis et al., 2019) con la excepción de algunos que ya cuentan con la autorización de la FDA.

Todos los jakinibs de primera generación inhiben la actividad de JAK a través de su unión a dicha molécula mediante interacciones no covalentes con el dominio cinasa, el cual se conserva relativamente entre las isoformas. Novedosamente, están surgiendo nuevos inhibidores de JAK de segunda generación con distintos mecanismos para conseguir una alta selectividad, uniéndose covalentemente a residuos de aminoácidos no conservados (Schwartz et al., 2017).

## JAKINIBS DE PRIMERA GENERACIÓN

### Ruxolitinib

Este fármaco se trata de un agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteincinasa. En concreto, es un inhibidor de JAK que muestra selectividad frente a JAK1 y JAK2, bloqueando, como consecuencia, la fosforilación de STAT 3. Ruxolitinib fue

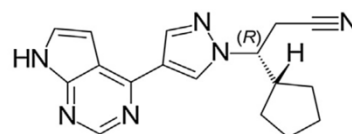


Figura 9: Estructura química Ruxolitinib. Figura tomada de (Roskoski, 2016).

el primer inhibidor de JAK aprobado por la FDA. La marca comercial de dicho fármaco es Jakavi®. El medicamento se administra por vía oral, podemos encontrarlo en forma de comprimidos y con distintas formas de dosificación: 5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg.

Ruxolitinib está indicado fundamentalmente en pacientes adultos, para el tratamiento de (Ficha técnica de Jakavi®, 2017):

- MF: con la finalidad de tratar la esplenomegalia u otros síntomas relacionados con la enfermedad, y como consecuencia mejorar la calidad de vida del paciente aumentando la supervivencia general.
- PV: protagonizada por pacientes resistentes o intolerantes a la hidroxiurea, y con la finalidad de controlar su hematocrito.

Ambas enfermedades son neoplasias mieloproliferativas cuya etiopatogenia se asocia a una desregulación en la transmisión de señales de JAK 2, principalmente, cuyo origen se cree que pueda ser por un aumento en el nivel de citocinas circulantes que activan la vía JAK/STAT, presencia de mutaciones que den lugar a una hiperfunción de la enzima (Ej: JAK2V617F) o por alguna alteración en la retroalimentación negativa de la vía JAK/STAT que provoque su silenciamiento (Ficha técnica de Jakavi®, 2017).

Actualmente se está evaluando el uso de ruxolitinib para el tratamiento de pacientes con diversas enfermedades autoinmunes o con tumores hematológicos sólidos, alcanzándose resultados prometedores (Roskoski, 2016). Ensayos clínicos de fase II están evaluando la eficacia de ruxolitinib para el tratamiento de la alopecia areata (NCT01950780), mieloma múltiple

(NCT00639002), vitíligo (NCT02809976), dermatitis atópica (NCT03011892), psoriasis (NCT00617994)...

Con el objetivo de obtener datos de eficacia clínica y seguridad se llevaron a cabo una serie de ensayos clínicos pivotaes en función de la patología a tratar. En el caso de la MF se desarrollaron dos ensayos: COMFORT-1 Y COMFORT-2. Ambos se realizaron en pacientes con MF independientemente de si se tratase de MF primaria o secundaria a PV o trombocitopenia esencial (TE). En ambos ensayos, la dosis inicial de ruxolitinib se asignó en función del recuento de plaquetas (Ficha técnica de Jakavi®,2017).

#### COMFORT-1

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado de fase III, doble ciego y controlado por placebo. En este estudio se incluyeron 309 pacientes los cuales protagonizaban resistencia al tratamiento disponible para la MF o que por algún motivo no se les consideraba candidatos a recibirlo (contraindicaciones e hipersensibilidad).

#### COMFORT-2

Ensayo clínico aleatorizado de fase III, abierto y controlado para la MF con tratamiento oral con ruxolitinib en comparación con la mejor terapia disponible para la MF que incluyó a 219 pacientes con MF. El grupo control fue tratado con hidroxiurea principalmente y en una menor proporción con glucocorticoides.

Las variables de eficacia que se estudiaron en ambos ensayos se muestran a continuación (Tabla 4):

	COMFORT-1	COMFORT-2
VARIABLE PRINCIPAL DE EFICACIA	% de pacientes que alcanzan una reducción de $\geq 35\%$ del volumen del bazo en la <b>semana 24</b> respecto al inicio, medido por Resonancia Magnética (RM) o Tomografía Computerizada (TC).	% de pacientes que alcanzaron una reducción de $\geq 35\%$ en el volumen del bazo en la <b>semana 48</b> respecto al inicio medido por RM o TC.
VARIABLES SECUNDARIAS DE EFICACIA	-Durabilidad de la respuesta.  -Cambios en la carga de los síntomas (evaluado mediante el Formulario de Evaluación de los Síntomas de MF (MFSAF)  -Supervivencia general.	-% de pacientes que alcanzan una reducción de $\geq 35\%$ del volumen del bazo en la <b>semana 24</b> respecto al inicio. -Duración de la respuesta.

Tabla 4: Variables de eficacia de los ensayos clínicos COMFORT-1 Y COMFORT-2 (Ficha técnica de Jakavi®,2017).

Algunos de los resultados más relevantes, en cuanto a eficacia, obtenidos en ambos ensayos fueron los siguientes:

- En el ensayo COMFORT-I los pacientes se dividieron en dos grupos en función del tratamiento a recibir, de tal manera que 155 pacientes recibieron Jakavi® y 153 fueron tratados con placebo. En la semana 24 se observó que de los 155 pacientes tratados con ruxolitinib, en 65

de ellos se alcanzó una reducción  $\geq 35\%$  del volumen del bazo (41,9%). Mientras que en el grupo placebo, de los 153 solo 1 paciente alcanzó dicho objetivo. Aproximadamente un 46% de los pacientes tratados con ruxolitinib obtuvo una mejoría de los síntomas, sin embargo solo un 4 % de pacientes tratados con placebo obtuvo dicho resultado (Roskoski, 2016).

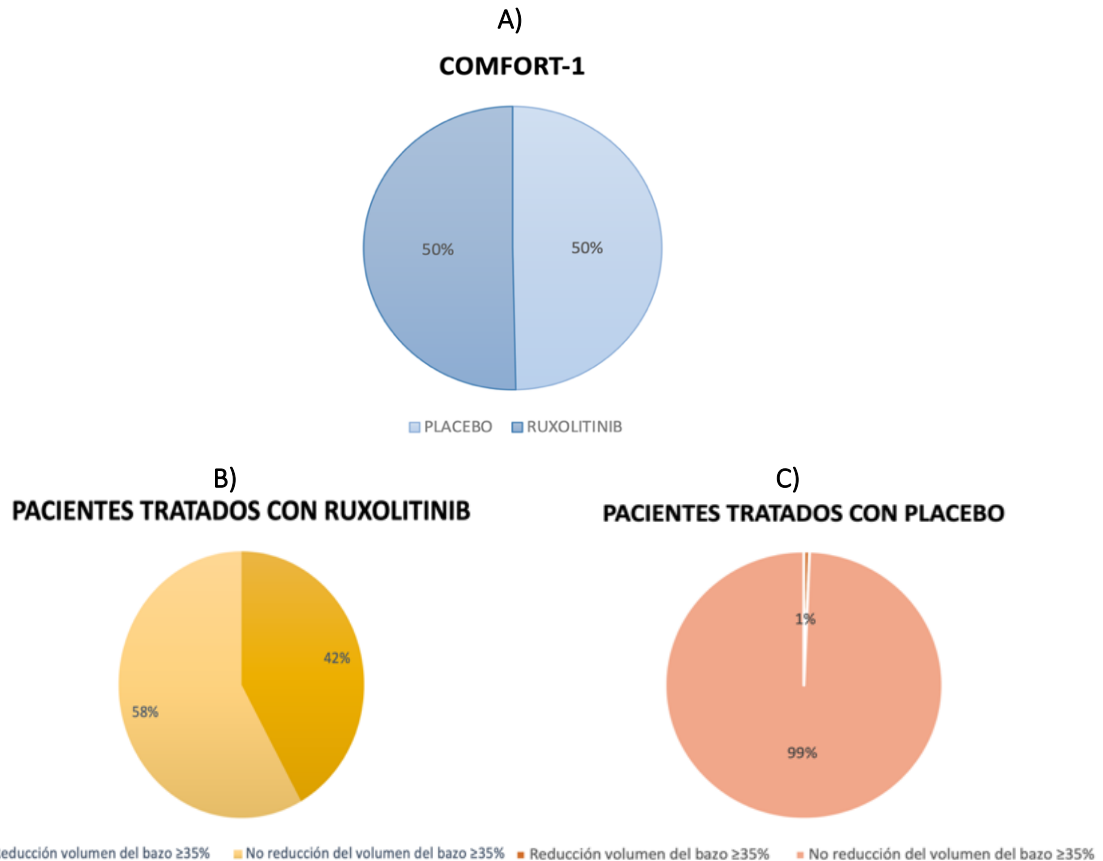


Figura 10: A) porcentaje de pacientes tratados con placebo o con ruxolitinib. B) porcentaje de pacientes tratados con ruxolitinib que alcanzaron la variable de eficacia primaria frente a los que no. C) porcentaje de pacientes que tratados con placebo que alcanzaron la variable de eficacia primaria frente a los que no.

- En el ensayo COMFORT-II los pacientes también se dividieron en dos grupos. 144 pacientes fueron tratados con Jakavi® y 72 con el mejor tratamiento disponible (2:1). En la semana 48 tras el inicio del tratamiento, 41 pacientes de los 144 tratados con Jakavi® alcanzaron una reducción del  $\geq 35\%$  del volumen del bazo, sin embargo de los 72 pacientes que recibieron el mejor tratamiento disponible, ninguno alcanzó dicho efecto (Roskoski, 2016).

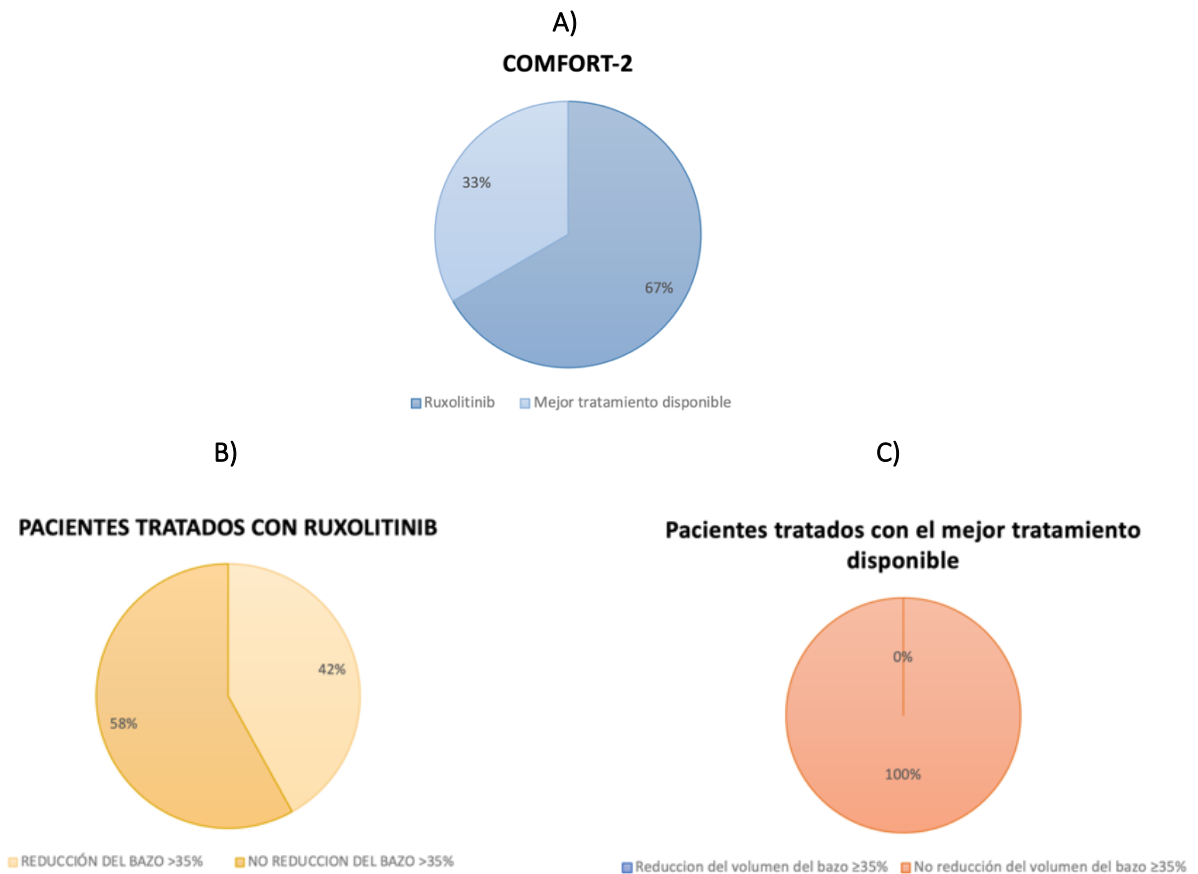


Figura 11: A) porcentaje de pacientes tratados con ruxolitinib vs mejor terapia disponible. B) porcentaje de pacientes tratados con ruxolitinib que alcanzaron la variable de eficacia primera vs los que no. C) porcentaje de pacientes tratados con la mejor terapia disponible que alcanzaron la variable de eficacia primaria vs los que no.

Por otro lado, en un estudio en paralelo fue evidenciada la eficacia de ruxolitinib en pacientes con o sin la presencia de la mutación JAK2 V617F (Roskoski, 2016). En el caso de la PV, también se llevó a cabo un ensayo clínico de eficacia y seguridad denominado RESPONSE. Este ensayo evaluó ruxolitinib frente a la mejor terapia disponible, en cuanto efectividad y seguridad, obteniéndose resultados prometedores. Los datos obtenidos apoyaron el uso de ruxolitinib como una opción de tratamiento para pacientes con PV resistentes o intolerantes a la hidroxiurea (Roskoski, 2016).

La valoración de la seguridad del fármaco se llevo a cabo mediante ensayos clínicos de fase II y III, siendo las reacciones adversas más notificadas las siguientes (Tabla 5). La gravedad de las reacciones adversas se evaluó según “Common Terminology Criteria for Adverse Events”(CTCAE) siendo el grado 1 de carácter leve y el grado 4 de amenaza para la vida. Además la categoría de frecuencia para cada efecto adverso se baso en la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq$ 1/10);

frecuentes( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )... (Ficha técnica de Jakavi®, 2017):

Reacción adversa	Categoría de frecuencia para pacientes con MF	Categoría de frecuencia para pacientes con PV
<b>Infecciones</b>		
Infecciones del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente
Neumonía	Frecuente	-
Herpes zóster	Frecuente	Frecuente
Sepsis	Frecuente	-
Tuberculosis	Poco frecuente	-
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Anemia (Cualquier grado según CTCAE)	Muy frecuente	Muy frecuente
Trombocitopenia (Cualquier grado según CTCAE)	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia (Cualquier grado según CTCAE)	Muy frecuente	-
<b>Hemorragias</b>	Muy frecuente	Muy frecuente
<b>Trastorno del metabolismo y de la nutrición</b>		
Aumento de peso	Muy frecuente	Frecuente
Hipercolesterolemia	Muy frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente	-
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Estreñimiento	-	Frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
Aumento de la alanina transferasa (Cualquier grado según CTCAE)	Muy frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión	-	Muy frecuente

Tabla 5: Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos de eficacia y seguridad para ruxolitinib. Tabla modificada de (Ficha técnica de Jakavi®, 2017).

Como se muestra en la tabla, el tratamiento con ruxolitinib puede dar lugar a reacciones adversas de tipo hematológicas, siendo las más frecuentes trombocitopenia y anemia. JAK 2, como ya se ha dicho anteriormente, juegan un papel importante en la hematopoyesis normal, por lo que es de esperar que su inhibición provoque reacciones adversas hematológicas. Todos estos efectos adversos están relacionadas con la dosis, son reversibles y se controlan con una retirada temporal del fármaco, por ello se deben revisar los hemogramas completos de los pacientes e incluir un recuento diferencial de leucocitos antes de empezar el tratamiento y durante éste. Además es

necesario realizar un ajuste de dosis en base a la seguridad y eficacia, siendo en ocasiones necesario una interrupción del tratamiento. Por todo ello, la posología y la forma de administración de ruxolitinib se ve influenciada por el recuento de plaquetas en los pacientes, por la presencia de ciertas patologías que categorizan al paciente como población especial y por la administración concomitante de otros fármacos que comparten la misma vía de metabolización, como veremos más adelante. De forma que la posología inicial de ruxolitinib es la siguiente:

- Pacientes con MF y un recuento de plaquetas  $>100.000/\text{mm}^3$   $<200.000/\text{mm}^3$  : 15 mg/ 12 horas.
- Pacientes con MF y un recuento de plaquetas  $>200.000/\text{mm}^3$ : 20 mg/ 12 horas.
- Pacientes con PV : 10 mg/ 12 horas.

Luego se pueden llevar a cabo modificaciones de la dosis en base a la seguridad y la eficacia del fármaco, teniendo en cuenta que la dosis máxima de ruxolitinib es de 25mg dos veces al día. Algunas de las situaciones en las que se recomienda la interrupción del tratamiento son cuando el recuento de plaquetas del paciente es inferior a  $50.000/\text{mm}^3$  , el recuento absoluto de neutrófilos es menor a  $500/\text{mm}^3$  , presencia de valores de hemoglobina inferior a 8g/dl en pacientes con PV y presencia de signos o síntomas característico de alguna infección grave (Ficha técnica de Jakavi®,2017).

Otras de las reacciones adversas que se percibió en ensayos clínicos con el tratamiento de ruxolitinib fue el aumento de peso, siendo este muy frecuente en pacientes con MF. La causa del aumento de peso se vio que podría ser por la acumulación de tejido adiposo, la cual se estudio en modelos murinos y se relacionó con la inhibición directa de la vía JAK/STAT en dicho tejido. Además un estudio llevado a cabo después de COMFORT-1 en el que se pretendía investigar los efectos metabólicos del fármaco, descubrió que el uso de ruxolitinib provocaba un aumento de peso independiente del grado de reducción del bazo o de la puntuación total de los síntomas, es decir, independiente de la resolución del tratamiento en curso. (Sapre et al., 2019).

También se notificaron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes que tomaban ruxolitinib, siendo necesario el control de los signos y síntomas de esta patología para la interrupción del tratamiento en estos casos (Ficha técnica de Jakavi®,2017).

Con respecto a la seguridad a largo plazo pudo observarse que la aparición de reacciones adversas aumentaba de forma proporcional a la duración del tratamiento (Ficha técnica de Jakavi®,2017).

Además otros estudios realizados informaron de la aparición de respuesta insuficiente y resistencia con la terapia crónica (Zhao et al., 2020).

Las propiedades farmacocinéticas de ruxolitinib lo categorizan como un compuesto de clase 1 según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS), siendo un compuesto con alta permeabilidad, alta solubilidad y disolución rápida. La concentración máxima de ruxolitinib en sangre se alcanza tras una hora después de su administración oral aproximadamente. Alrededor de un 97% del fármaco se une a proteínas plasmáticas, mayoritariamente a la albúmina sérica humana (HSA). La unión en gran porcentaje a HSA es un factor importante que tiene como consecuencia la afectación de la duración e intensidad de sus acciones farmacológicas, teniendo por tanto, HSA un gran impacto en la biodisponibilidad del fármaco (De Marinis et al., 2019). En cuanto a su eliminación, en mayor medida es mediante metabolismo. Se metaboliza principalmente por CYP3A4 y en menor medida por CYP2C9, de tal manera que su administración concomitante con fármacos que sean inhibidores potentes de CYP3A4 (itraconazol) o inhibidores duales de CYP3A4 y CYP2C9 (fluconazol) sugieren una modificación de la dosis, reduciéndola al 50%, ya que esos medicamentos podrían causar una mayor exposición a ruxolitinib. Por otro lado, cuando se administra junto a inductores de CYP3A4 (ej: rifampicina) los valores del fármaco en sangre disminuyen, pero no es necesario por lo general un ajuste de dosis debido a que no afecta a sus efectos farmacodinámicos. La vida media de ruxolitinib es de aproximadamente 3 horas (Ficha técnica de Jakavi®, 2017).

Por último, ruxolitinib es un fármaco que está contraindicado en mujeres embarazadas (recomendación de la terapia anticonceptiva en mujeres en edad fértil), en la lactancia y cuando se presenta hipersensibilidad al fármaco o alguno de los excipientes. Además se debe tener especial precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, enfermedad renal avanzada (ERA) e insuficiencia hepática (Ficha técnica de Jakavi®, 2017).

### Tofacitinib

Se trata de un inmunosupresor selectivo, inhibidor potente de las JAKs en general. En ensayos enzimáticos se ha puesto de manifiesto que dicho fármaco inhibe a JAK 1, JAK 2, JAK 3 y en menor medida a TYK 2. Se probó que tofacitinib inhibía preferentemente la transducción de señales llevadas a cabo por JAK3 y/o JAK 1, con una selectividad funcional superior a la inhibición de la transducción de señales a través de pares de

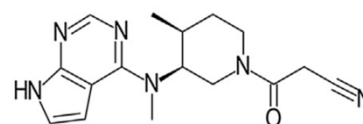


Figura 12: Estructura química de Tofacitinib.  
Figura tomada de (Roskoski, 2016)

JAK 2. La inhibición de JAK1 y JAK3 por tofacitinib da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria (Ficha técnica de Xeljanz®, 2017).

Tofacitinib fue el primer jakinib desarrollado para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Fue aprobado por la FDA en 2012 para el tratamiento de la AR, y posteriormente, para otras enfermedades como la CU y APs siguiendo las recomendaciones de la FDA (Zhao et al., 2020). El 22 de marzo de 2017 contó con la autorización de la EMA, lo que explica que este sujeto a seguimiento adicional para agilizar la detección de reacciones adversas (Farmacovigilancia). La marca comercial de dicho fármaco es Xeljanz®, disponiéndose en forma de comprimidos recubiertos con película para su administración oral y con distintas formas de dosificación: 5 mg y 10 mg (Ficha técnica de Xeljanz®, 2017).

Tofacitinib está indicado terapéuticamente para el tratamiento de las siguientes enfermedades en adultos:

- AR: En combinación con metotrexato (MTX) sin necesidad de ajustar la dosis de este, para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes que no obtuvieron una respuesta adecuada o que presentan intolerancia a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). También puede administrarse en monoterapia cuando el paciente presente intolerancia a MTX o contraindicación a este. La dosis recomendada para el tratamiento de la AR es de 5 mg cada 12 horas. Los pacientes con AR también disponen de comprimidos de liberación prolongada (11 mg) administrándose una vez al día, de modo que se favorece la adherencia terapéutica (IPT, 34/2017.V1)
- APs: en combinación con MTX en pacientes con APs activa que no han protagonizado una respuesta adecuada o que presentan intolerancia a FAMEs. La dosis recomendada para el tratamiento de la APs es la misma que para la AR (IPT, 41/2019.V1).
- CU: en pacientes con CU activa de moderada a grave que no han respondido de forma adecuada o que presentan intolerancia al tratamiento convencional. La dosis recomendada para estos pacientes es distinta en función de si nos encontramos en el tratamiento de inducción o de mantenimiento. De manera que en el tratamiento de inducción la dosis recomendada es de 10 mg cada 12 horas durante 8 semanas, pudiéndose extender en los casos que no se alcance beneficio terapéutico hasta 16 semanas. El tratamiento de mantenimiento se basa en la administración de 5 mg de tofacitinib cada 12 horas. Hay que tener precaución con los pacientes que presenten riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)



ya que este podría incrementarse teniendo un desenlace peor, por ello no se recomienda tofacitinib 10 mg/12 h en estos pacientes (IPT, 40/2019.V1).

Los datos sobre eficacia clínica y seguridad de tofacitinib para el tratamiento de la AR se obtuvieron mediante la realización de 6 ensayos clínicos de fase III realizados en pacientes con más de 18 años de edad y diagnosticados según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de AR activa. Estos estudios fueron aleatorizados, doble ciego, controlados y multicéntricos. Todos los ensayos obtuvieron resultados prometedores en aquellos pacientes tratados con tofacitinib (10 ó 5 mg cada 12 horas) por lo que se estableció la eficacia de tofacitinib para el tratamiento de la AR en combinación con MTX o en monoterapia. Las variables de eficacia que se midieron fueron ACR20, 50 y 70 (Mejora del 20%, 50% o 70% en la hinchazón y los recuentos de las articulaciones sensibles. Criterios estándar utilizados para medir la efectividad de los tratamientos para la AR), también se midió las mejorías en el estado funcional (medido por el Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de salud (HAQDI)) y una encuesta que contenía 36 ítems (SF36). Los resultados fueron los siguientes, tofacitinib resultó ser superior a MTX y no inferior a adalimumab (ADA). Además el fármaco fue efectivo en pacientes para los cuales el tratamiento biológico había fracasado y también se observó que prevenía la progresión de la enfermedad (evaluado por radiografía convencional y resonancia magnética)(Schwartz et al., 2017). Después de valorar los datos de eficacia y seguridad de tofacitinib a largo plazo, donde se confirmó la eficacia de este en estudios de extensión, la Agencia Europea del Medicamento, aprobó dicho fármaco en enero de 2017. No obstante, en otros estudios también se demostró la eficacia de este fármaco para el tratamiento de la APs por espondiloartropatía (Schwartz et al., 2017).

En cuanto a la CU, ensayos clínicos de fase III también probó la eficacia de tofacitinib para dicha enfermedad. Un considerable porcentaje de pacientes sometidos en dicho estudio, protagonizó una curación de la mucosa e indujo la remisión de la enfermedad. Además otros ensayos demostraron que tofacitinib mantenía la remisión de la CU durante un año (Schwartz et al., 2017) A día de hoy, se están realizando diversos ensayos clínicos en los que se está probando la eficacia de tofacitinib para el tratamiento de otras patologías. Ensayos clínicos de Fase III están evaluando la eficacia y seguridad del tratamiento de este fármaco en pacientes con Ps (NCT01815424) (NCT01519089) (NCT01241591). Por otro lado, se están realizando otros ensayos clínicos para el tratamiento de otras patologías tales como dermatomiositis (DM), alopecia areata (NCT02299297), dermatitis atópica (NCT02001181), esclerosis sistémica, lupus eritematoso... debido a la implicación de diversas citocinas y sus vías de señalización, reguladas por JAK/STAT, en la patogénesis de dichas enfermedades y el mecanismo de acción de tofacitinib caracterizado por la modulación de la señalización de dichas citocinas (Zhao et al., 2020)

La DM se trata de una enfermedad del tejido conectivo caracterizada por la inflamación de los músculos y la piel. En pacientes con DM se observa la expresión de IFN de tipo I así como “la firma de IFN de tipo I” desregulada en los órganos afectados. Esa “firma” hace referencia a la expresión de genes que codifican proteínas inducibles por IFN de tipo I (GIP2, MDAS...) la cual se lleva a cabo a través de la vía de señalización JAK/STAT mediada por IFN I. Los datos clínicos revelaron la mejoría de las manifestaciones cutáneas y extracutáneas, la fuerza muscular, la fatiga y la enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con DM refractaria tratados con tofacitinib (Zhao et al., 2020).

En cuanto a las reacciones adversas, las más frecuentemente notificadas en los ensayos clínicos de seguridad se muestran a continuación (Ficha técnica de Xeljanz®, 2017):

Reacción adversa.	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Neumonía Gripe Herpes zóster Infecciones del tracto urinario Infecciones del tracto respiratorio superior	Tuberculosis Diverticulitis Celulitis Herpes simplex Infección viral
<b>Neoplasias</b>		Cáncer de piel no melanoma
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Anemia	Leucopenia Linfopenia Neutropenia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Dislipidemia Hiperlipidemia Deshidratación
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Insomnio
<b>Trastornos del Sistema nervioso</b>	Cefalea	Parestesia
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipertensión	Tromboembolismo venoso (incluye embolia pulmonar (EP) y Trombosis venosa profunda (TVP))
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dolor abdominal Diarrea Vómitos Nauseas Gastritis Dispepsia	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		Esteatosis hepática Elevación de enzimas hepáticas Transaminasas elevadas Prueba anormal de función hepática Gamma-glutamyl-transferasa elevada
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Artralgia	Dolor musculoesquelético Tendinitis

Tabla 6: Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos de eficacia y seguridad para tofacitinib. Tabla modificada de (Ficha técnica de Xeljanz®, 2017).

Al igual que la mayoría de los jakinibs comercializados, se notificaron infecciones como reacción adversa al tratamiento, es por ello que antes de comenzar el tratamiento se debe evaluar el balance beneficio-riesgo, al igual que una vez empezado se deben controlar los signos y síntomas

frecuentes de determinadas infecciones con el fin de actuar de manera precoz ante ellas. Por otro lado, se observaron casos de reactivación viral en ensayos clínicos con tofacitinib pero en el caso de hepatitis viral crónica, se desconoce el efecto ya que los pacientes que dieron positivos en hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos.

El tratamiento con tofacitinib, se ha relacionado con una mayor incidencia de anemia, linfopenia, neutropenia y reducción en los niveles de hemoglobina. Estos valores deben ser vigilados a lo largo del tratamiento, siendo necesarias interrupciones de este cuando los valores descienden bajo ciertos niveles (Ficha técnica de Xeljanz®, 2017).

La aparición de trastornos cardiovasculares se considera uno de los riesgos que pueden padecer pacientes con AR y APs, es por ello que los efectos adversos desencadenados tales como hipertensión o hipercolesterolemia deben ser tratados según las guías clínicas con la finalidad de no empeorar este riesgo. También se debe evaluar el balance beneficio-riesgo antes del inicio del tratamiento en pacientes con riesgos de TEV (Ficha técnica de Xeljanz®, 2017).

Tofacitinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas, insuficiencia hepática grave, embarazo y lactancia (Ficha técnica de Xeljanz®, 2017).

Por último desde el punto de vista farmacocinético, tofacitinib es un fármaco que se caracteriza por una absorción rápida con una biodisponibilidad oral del 74%, tiene una semivida de eliminación de 3 horas y su unión a proteínas plasmática es de aproximadamente 40% uniéndose preferentemente a la HSA. Tofacitinib se elimina mayoritariamente por metabolismo hepático, y en menor medida por excreción renal. Al igual que ruxolitinib, su metabolismo esta mediado por CYP3A4 y en menor medida por CYP2C19, lo que da lugar a que sus interacciones farmacológicas sean similares (Ficha técnica de Xeljanz®, 2017).

### Baricitinib

Se trata de un fármaco inmunosupresor, inhibidor selectivo y reversible de JAK1 y JAK2 lo que da lugar a la inhibición intracelular de la transmisión de señales impulsada por diversas citocinas proinflamatorias tales como IL-6, IL-12, IL-23

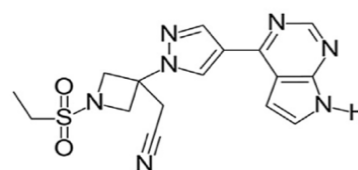


Figura 13: Estructura química de baricitinib. Figura tomada de (Roskoski, 2016).

e IFN-gamma (Serra López-Matencio et al., 2019). Su estructura esta relacionada con la del ruxolitinib (Schwartz et al., 2017).

Este fármaco contó con la aprobación para su autorización de la EMA con antelación a la de la FDA, la cual consideró la necesidad de obtener más información para su autorización tras la realización de los ensayos clínicos pertinentes (Schwartz et al., 2017). La FDA autorizó este fármaco finalmente en Julio de 2018. Su marca comercial es Olumiant® y al igual que tofacitinib

se encuentra en una fase de farmacovigilancia, con la finalidad de que los profesionales sanitarios, e incluso pacientes, estén pendientes de sus posibles efectos adversos para poder notificarlos. Baricitinib está indicado para el tratamiento de la AR activa moderada-grave en pacientes adultos los cuales hayan protagonizado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAME. Al igual que tofacitinib, este fármaco puede utilizarse en combinación con MTX o en monoterapia. La dosis recomendada es de 4mg/día salvo las excepciones cuya recomendación sería de 2 mg/día (Ficha técnica de Olumiant®, 2017):

- Pacientes >75 años. En los cuales la experiencia clínica es muy limitada además de la tenencia de un factor de riesgo como es la edad avanzada para la aparición de TEV, suponiendo un riesgo adicional la toma de baricitinib.
- Pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. Se deben hacer las pruebas pertinentes antes de comenzar el tratamiento con ruxolitinib, siendo necesario en algunos casos, como la tuberculosis activas, la imposibilidad de comienzo de tratamiento con baricitinib.
- Pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, es decir, aquellos con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min. Estando totalmente contraindicado el tratamiento con este fármaco en pacientes con insuficiencia renal grave
- Pacientes con insuficiencia hepática. Esta contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Pacientes que hayan protagonizado un control sostenido de la enfermedad con la dosis de 4mg/día siempre y cuando se vea beneficiado de la reducción de la dosis.

Los datos sobre eficacia clínica y seguridad se obtuvieron mediante la realización de 4 ensayos clínicos de fase III. Todos estos ensayos fueron aleatorizados, doble ciego y multicéntricos. Se realizaron a pacientes con AR activa de moderada a grave diagnosticados según los criterios de ACR, con el requisito de tener 6 articulaciones dolorosas y 6 articulaciones inflamadas en estado basal. Además todos los pacientes incluidos en los ensayos fueron aptos para ser incluidos en ensayos de extensión a largo plazo por un periodo de duración de hasta 4 años.

Las características de cada ensayo incluyendo las variables de eficacia que se evaluaron fueron las siguientes(IPT,35/2017.V1):

Nombre del ensayo y duración	Población (número)	Brazos de tratamiento	Resumen de las principales medidas de resultado
RA-BEGIN (52 semanas)	Naïve a MTX (< 3 dosis) y naïve a otros FAMEs convencionales o biológicos 548 pacientes incluidos en el ensayo	- Olumiant 4mg/día - Olumiant 4mg/día + MTX - MTX	- Variable primaria: ACR20 a la semana 24 - Función física (HAQ-D1) - Progresión radiográfica (mTSS)

			- Baja actividad de la enfermedad y remisión (SDAI)
<b>RA-BEAM (52 semanas)</b>	Con respuesta inadecuada a MTX u otros FAMEs convencionales; Naïve a biológicos 1305 pacientes incluidos en el ensayo	- Olumiant 4mg/día - ADA 40 mg cada dos semanas - Placebo Todos los pacientes con tratamiento de fondo con MTX	- Variable primaria: ACR20 a la semana 12 - Función física (HAQ-D1) - Progresión radiográfica (mTSS) - Baja actividad de la enfermedad y remisión (SDAI) - Rigidez matutina de las articulaciones
<b>RA-BUILD (24 semanas)</b>	FAME (con respuesta inadecuada o intolerante a más de un FAMEs convencionales) y naïve a biológicos 684 pacientes incluidos en el ensayo	- Olumiant 4 mg/día - Olumiant 2 mg/día - Placebo Tratamiento de fondo con FAME.	- Variable primaria: ACR20 a la semana 24 - Función física (HAQ-D1) - Progresión radiográfica (mTSS) - Baja actividad de la enfermedad y remisión (SDAI)
<b>RA_BEACON (24 semanas)</b>	Anti TNF (con respuesta inadecuada o intolerante a más de un FAME incluyendo al menos un anti TNF)	- Olumiant 4mg/día - Olumiant 2mg/día - Placebo Tratamiento de fondo con FAME	- Variable primaria: ACR20 a la semana 12 - Función física (HAQ-D1) - Baja actividad de la enfermedad y remisión (SDAI)

Tabla 7: Resumen de los ensayos clínicos realizados para Baricitinib. Tabla modificada de (IPT,35/2017.V1)).

En todos los ensayos se mostró una respuesta estadísticamente significativa con respecto a ACR20,50 Y 70 en los brazos de tratamiento con Olumiant 4 mg, en comparación con placebo, MTX o ADA. En aquellos ensayos en los que los pacientes habían tenido una respuesta inadecuada a los FAMEs convencionales, que incluía a MTX, hidroxicloroquina, leflunomida y sulfalazina, los pacientes tratados con baricitinib mostraron mejoras significativas en el daño estructural evaluado mediante radiografía, así como en la actividad de la enfermedad y los resultados informados por el paciente. Lo mismo ocurrió en aquellos individuos sin respuesta inadecuada en el tratamiento con productos biológicos, volviendo a demostrarse la eficacia de baricitinib en ellos. Por ultimo, en pacientes no tratados anteriormente, se constató que baricitinib fue superior tanto a placebo como a MTX y ADA. El hecho de que este fármaco fuese superior a ADA fue un hito que no se consiguió anteriormente con tofacitinib (Schwartz et al., 2017).

Con respecto al perfil de seguridad, las reacciones adversas más relevantes que tuvieron lugar en el tratamiento con baricitinib fueron las siguientes (Ficha técnica de Olumiant®, 2017).:

Reacción adversa	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infecciones del tracto respiratorio superior	Herpes zóster Herpes simple Gastroenteritis Infecciones del tracto urinario

		Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitosis >600 x 10 <sup>9</sup> células/l
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas
Trastornos hepatobiliares		Aumento de la ALT >3 x LSN
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción

Tabla 8: Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos de eficacia y seguridad para baricitinib. Tabla modificada de (Ficha técnica de Olumiant®, 2017).

La mayoría de las infecciones notificadas fueron de gravedad leve-moderada.

Con respecto a los trastornos de la sangre y del sistema linfático como se observa en la tabla 8 fue frecuente la aparición de trombocitosis. Se notificaron algunos casos con recuento de plaquetas >600 x 10<sup>9</sup> células/l, sin embargo, no se asoció con acontecimientos adversos de tipo trombótico. En un número reducido de pacientes se observó la presencia de neutropenia.

El aumento en las elevaciones lipídicas fue dependiente de la dosis del fármaco. Además no hubo cambio en el cociente LDL/HDL. Sin embargo, las elevaciones en el nivel de LDL volvió al valor basal tras el tratamiento con estatinas de los pacientes.

Por último, con respecto a sus propiedades farmacocinéticas, baricitinib se absorbe rápidamente mediante vía oral presentando una biodisponibilidad de aproximadamente un 79%. Con respecto a su distribución, se une a las proteínas plasmáticas un 50%. Además se elimina mayoritariamente por vía renal a través de la filtración glomerular y la secreción activa por OAT3, Pgp, BCRP y MATE2-K. Aproximadamente el 10% de la dosis esta mediada por biotransformación a través de CYP3A4, sin embargo esto no conllevó a las interacciones farmacológicas con inductores y/o inhibidores tal y como ocurría con tofacitinib y ruxolitinib (Ficha técnica de Olumiant®, 2017).

### Oclacitinib

Inhibidor pan-JAK cuya función es inhibir las citocinas proinflamatorias o que tienen una función en la respuesta alérgica/prurito. Se trata de un principio activo componente del medicamento de uso veterinario llamado Apoquel®. Esta indicado para el tratamiento del prurito asociado con dermatitis

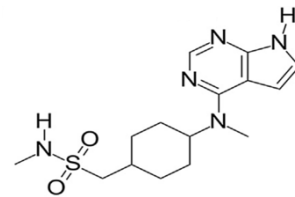


Figura 14: Estructura química de oclacitinib. Figura tomada de (Roskoski, 2016)

alérgica o en el tratamiento de las manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica en perros (Ficha técnica de Apoquel®,2017) . Debido a sus respectivas indicaciones, este fármaco podría ser útil en el tratamiento de enfermedades alérgicas en humanos aunque esto todavía no tiene evidencia científica (Serra López-Matencio et al., 2019).

## Otros jakinibs de primera generación

Además de los nombrados anteriormente, la importancia de las JAKs en la regulación del sistema inmune dio lugar al desarrollo de otros inhibidores de JAK de primera generación. Actualmente estos fármacos se encuentran en ensayos clínicos (Tabla 6).

Fármaco	Diana farmacológica	Ensayos clínicos
<b>Momelotinib.</b>	JAK 1/2.	Fase III : MF primaria, MF secundaria a PV o TE, PV y TE.
<b>PF-06700841.</b>	JAK1/TYK 2.	Fase II: soriasis en placa (NCT02310750)(NCT02969018) Fase II: Alopecia areata (NCT02974868).
<b>AT9283.</b>	JAK2/JAK3.	Fase II: Mieloma múltiple (MM) (NCT01145989).
<b>Cerdulatinib.</b>	JAK1/2/3/TYK 2.	Fase II (reclutando pacientes): Vitiligo (NCT04103060). Fase I y II (reclutando pacientes): Linfoma de células T periférico.
<b>Delgocitinib.</b>	JAK1/2/3/TYK2.	Fase I (reclutando pacientes): Dermatitis atópica (NCT03826901).
<b>AZD-1480.</b>	JAK1/2.	Fase I: tumores sólidos (NCT01112397). Fase I: MF (NCT00910728).
<b>Peficitinib.</b>	JAK1/2/3/TYK 2.	Aprobado por "Pharmaceuticals and Medical Devices Agency" (PMDA) para el tratamiento de la AR el 10 de julio de 2019 (Smyraf®).

Tabla 9: dianas farmacológicas y ensayos clínicos completados de jakinibs de primera generación.

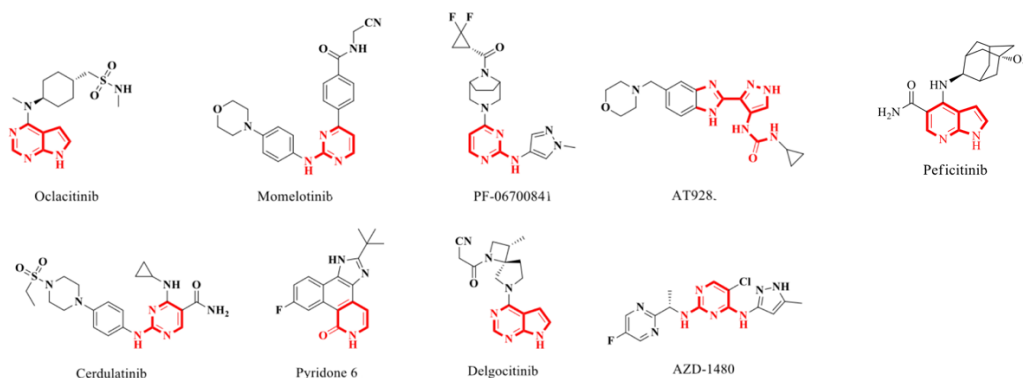


Figura 15: Estructuras químicas de jakinibs de primera generación. Figura tomada de (Xu et al., 2020)

## JAKINIBS DE SEGUNDA GENERACIÓN

### Inhibidores selectivos de JAK1

#### Upadacitinib

Se trata del tercer inhibidor de JAK que cuenta con la autorización de la FDA para el tratamiento de pacientes con AR. Muestra una selectividad por JAK1 superior al resto de JAK, lo que lo convierte en jakinib de segunda generación (Fda y Xr, 2019). La inhibición selectiva

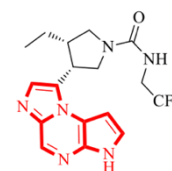


Figura 16: Estructura química de Upadacitinib. Figura tomada de (Xu et al., 2020)

de JAK 1 condujo a una inhibición de la fosforilación de STAT 5 (inducida por IL-6) y de STAT 3 (inducida por IL-7) (Ficha técnica de Rinvoq®, 2019).

La dosis recomendada de upadacitinib es de 15 mg/día, encontrándose comercializado en forma de comprimidos de liberación prolongada. Al igual que tofacitinib y baricitinib, está sujeto a

seguimiento adicional, ya que se encuentra en la fase IV de farmacovigilancia (Ficha técnica de Rinvoq®, 2019).

Como se menciona anteriormente, este fármaco está indicado para la AR activa moderada-grave en pacientes adultos que presentan una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMEs. Puede usarse en monoterapia o en combinación con MTX o cualquier FAME no biológico, pero nunca deberá usarse con otro inhibidor de JAK, FAME biológicos o cualquier otro agente inmunosupresor potente, debido al riesgo de inmunosupresión adicional (Ficha técnica de Rinvoq®, 2019).

Al igual que los jakinibs vistos hasta ahora, no debe comenzarse el tratamiento con upadacitinib en pacientes que presenten niveles bajos en valores hematológicos al igual que tampoco es recomendable usarlo en ciertas circunstancias en las que se valore que el riesgo del medicamento es mayor al beneficio, como en el caso de que el paciente padezca o haya padecido algún tipo de infección grave. Esto es debido, principalmente, a las reacciones adversas del fármaco que podría empeorar el estado del paciente. Las reacciones adversas más notificadas en los ensayos clínicos fueron las siguientes (Ficha técnica de Rinvoq®, 2019):

Reacción adversa	Muy frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)
Infecciones e infestaciones	Infecciones respiratorias de las vías altas	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos
Trastornos gastrointestinales		Náuseas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia
Alteraciones complementarias		Aumento de la CK sanguínea Aumento de la ALT Aumento de la AST Aumento de peso

Tabla 10 : Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos de eficacia y seguridad para upadacitinib. Tabla modificada de (Ficha técnica de Rinvoq®, 2019)

Se identificaron casos de pacientes con infecciones las cuales llegaron a ser graves. Las más frecuentes fueron neumonía, celulitis, infecciones del tracto respiratorio... también hubo casos de meningitis bacterianas e infecciones oportunistas como tuberculosis o herpes zóster. Por ello se debe la necesidad de evaluar a los pacientes antes de comenzar la terapia y controlarlos una vez empezada con el objetivo de que estas infecciones no lleguen a ser fatales (Ficha técnica de Rinvoq®, 2019).



Se notificaron también casos de tumores malignos en estudios clínicos. Además se recomienda un examen periódico de la piel debido al riesgo de los pacientes que toman upadacitinib de padecer cáncer de piel no melanocítico (Ficha técnica de Rinvoq®, 2019).

Al igual que en el resto de reacciones adversas, se debe considerar el beneficio/riesgo del tratamiento antes de comenzar la terapia en pacientes con riesgo cardiovascular.

La eficacia y seguridad de upadacitinib se evaluaron mediante cinco estudios de fase III aleatorizados, doble ciego y multicéntricos en pacientes con AR activa de moderada a grave. En general, el resultado de los estudios fueron los siguientes (Ficha técnica de Rinvoq®, 2019):

- No existe diferencia entre la eficacia observada con upadacitinib 15mg/día y la observada con upadacitinib 30 mg/día.
- Las tasas de baja actividad de la enfermedad y las de remisión clínica fueron consistentes en todas las poblaciones de pacientes, con o sin MTX.
- El tratamiento con upadacitinib, con o sin MTX, tuvo como resultado mejorías en todos los componentes individuales de respuesta ACR.
- La inhibición de la progresión del daño estructural articular fue satisfactoria en el brazo de tratamiento con upadacitinib.
- Se obtuvieron mejorías significativamente mayores en la función física en comparación con todos los controles.

Actualmente se encuentra en múltiples estudios de Fase III a través de indicaciones que incluyen la enfermedad de Crohn (NCT03345849, NCT03345823 y NCT03345836), dermatitis atópica (NCT03569293, NCT03568318, NCT03661138, NCT03607422 y NCT03738397), APs (NCT03104400 y NCT03104374) y CU(NCT03653026 y NCT03006068).

#### Otros inhibidores selectivos de JAK1

Fármaco.	IC50 (JAK1/2,3,TYK2).	Ensayos clínicos.
<b>Filgotinib.</b>	10/28/810/116 nM.	-Fase III: AR (NCT02873936, NCT02886728, NCT02889796, NCT01894516, NCT01384422). -Fase III: CU (NCT02914522). -Fase II: Espondilitis anquilosante (NCT03117270). -Fase II: PsA (NCT03101670). -Fase II: Nefropatía lupica membranosa (NCT03285711). -Fase II: EC (NCT02048618). -Fase II: Lupus eritematoso (NCT03134222).
<b>Itacitinib.</b>	2/63/2000/795 nM.	-Fase II: Soriasis en placa (NCT01634087). -Fase II: AR (NCT01626573). -Fase I y II: tumores sólidos y cáncer de páncreas (NCT01858883).
<b>Solcitinib.</b>	9.8/107.8/539/225 nM.	N/A.

<b>Abrocitinib.</b> <b>(PF-04965842)</b>	29/803/-/1253	-Fase III: Dermatitis atópica (NCT04345367). -Fase II: Dermatitis atópica (NCT03915496). (Ambos ensayos aún no se encuentran reclutando pacientes).
---	---------------	---

Tabla 11: Dianas farmacológicas y ensayos clínicos (completados o aún reclutando pacientes) de los jakinibs de segunda generación selectivos de JAK1.

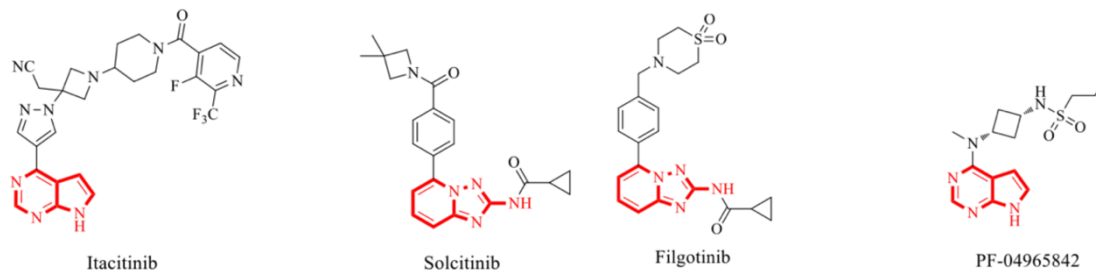


Figura 17: Estructuras químicas de jakinibs de segunda generación selectivos de JAK1. Figura tomada de (Xu et al., 2020)

## Inhibidores selectivos de JAK 2

### Fedratinib

Se trata de un inhibidor de JAK de segunda generación, el cual muestra selectividad por JAK2. Fue el último jakinib aprobado por la FDA (2019) por lo que está sujeto a seguimiento adicional. Su marca comercial es Inrebic® y está indicado para el tratamiento de pacientes con MF (primaria o secundaria). La dosis recomendada para el tratamiento de MF es de 400 mg una vez al día (Ficha técnica de Inrebic® FDA, 2019).

Se notificaron casos de encefalopatía, incluyendo encefalopatía de Wernicke, en pacientes tratados con Inrebic®. Es por ello que además del control de los parámetros hematológicos llevados a cabo al igual que en el resto de jakinibs, se debe controlar los niveles de tiamina en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento y durante este, debido a la gravedad y mortalidad de esta patología. También se notificaron casos de anemia y trombocitopenia con el tratamiento (Ficha técnica de Inrebic® FDA, 2019).

### Otros inhibidores de JAK2

Fármaco	IC50 (JAK1,2,3, TYK2)	Ensayos clínicos.
<b>Pacritinib.</b>	1280/23/520/50 nM.	-Fase I: MF (NCT02765724, NCT02807077).
<b>Lestaurinib.</b>	-/0.9/-/- nM.	-Fase II: Leucemia (NCT00494585, NCT00469859) -Fase II: MF (NCT00494585) -Fase II: PV (NCT00586651) -Fase II: TE (NCT00586651) -Fase II: soriasis (NCT00236119)
<b>SB1317.</b>	-/73/-/- nM.	N/A.
<b>Gandotinib.</b>	-/3/48/44 nM.	N/A.
<b>BMS-911543.</b>	75/1.1/360/66 nM.	Fase I y II: Cancer (NCT01236352)

CEP-33779.	-/1.8/150/-nM.	N/A.
TG101209.	-/6/169/-nM.	N/A.
Ilginatib.	33/0.72/39/22 nM.	N/A.
NVP-BSK805.	31/0.56/18/11 nM.	N/A.

Tabla 12: Dianas farmacológicas y ensayos clínicos completados de los jakinibs de segunda generación selectivos de JAK2.

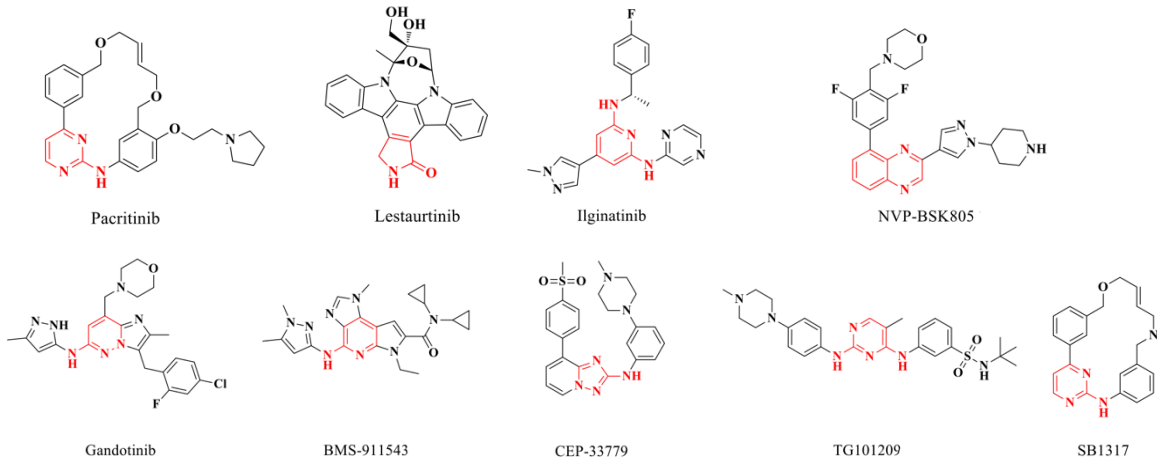


Figura 18: Estructuras químicas de jakinibs de segunda generación selectivos de JAK2. Figura tomada de (Xu et al., 2020)

### Inhibidores selectivos de JAK3

Fármaco.	IC50 (JAK1/2/3/TYK2).	Ensayos clínicos.
PF-06651600.	-/33/- nM.	-Fase II: AR (NCT02969044). -Fase II: Alopecia areata (NCT02974868).
Decernotinib.	11/13/2.5/11 nM.	N/A.
FM381.	52/343/0.13/807 nM.	N/A.

Tabla 13: Dianas farmacológicas y ensayos clínicos completados de los jakinibs de segunda generación selectivos de JAK3.

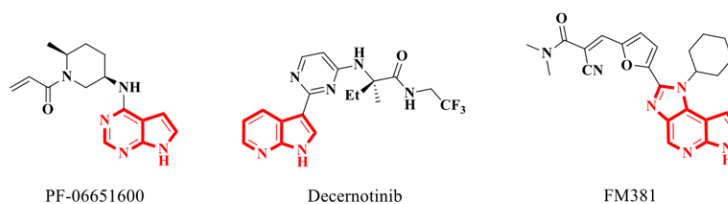


Figura 19: Estructuras químicas de los jakinibs de segunda generación selectivos de JAK3. Figura tomada de (Xu et al., 2020).

### JAKINIBS EN TIEMPOS DE COVID-19

La importancia adquirida por COVID-19 debido a la pandemia que estamos viviendo, ha llevado a muchos investigadores a la búsqueda de fármacos que se muestren eficaces para el tratamiento del síndrome respiratorio agudo severo ocasionado por éste. Ensayos clínicos actuales están evaluando la eficacia y seguridad de ruxolitinib (NCT04348071), tofacitinib (NCT04332042) y baricitinib (NCT04340232)(NCT04358614) para el tratamiento de pacientes con coronavirus. Ruxolitinib podría reducir la hiperinflamación causada por el virus y a su vez evitar los daños

ocasionados en los pulmones y posiblemente en otros órganos. Los ensayos con ruxolitinib y tofacitinib aún se encuentran reclutando pacientes. Por otro lado, se ha completado un ensayo clínico en el que se pretendía explorar la seguridad de baricitinib junto a antivirales, ya que no interactúan debido a la eliminación renal predominante de baricitinib. Este estudio se realizó en pacientes positivos en COVID-19 en base a la acción potencial de este fármaco sobre la inhibición de la entrada del virus y la reducción de la liberación de citocinas que provoca.

## CONCLUSIÓN

1. Las JAKs, nueva familia de proteínas tirosina cinasas, son consideradas hoy en día como un atractivo objetivo terapéutico al regular la función inmune, la proliferación celular, la diferenciación celular, la apoptosis, la hematopoyesis, el crecimiento postnatal, el metabolismo y la saciedad entre otras. La importancia fisiológica de dichas enzimas radica en el papel que juegan en la vía de señalización Janus cinasa y el transductor de señal y activador de la transcripción (JAK/STAT), que está implicada en la transmisión de señales de distintas citocinas.
2. La desregulación de la vía JAK/STAT está relacionada con la aparición de diversas enfermedades como artritis reumatoide, colitis ulcerosa, policitemia vera y mielofibrosis entre otras, es por ello que el interés en el desarrollo de moléculas pequeñas que inhiban la señalización de la citocinas a través de la vía JAK/STAT, ha crecido en la última década. Actualmente, hay seis inhibidores de JAK comercializados, cuatro de ellos pertenecen al grupo de los jakinibs de primera generación (Ruxolitinib, Tofacitinib, Baricitinib y Oclacitinib) y los otros dos al grupo de jakinibs de segunda generación (Upadacitinib y Fedratinib).
3. El papel terapéutico de estos fármacos, hoy día, está limitado a un pequeño número de indicaciones. Sin embargo, actualmente, los jakinibs comercializados al igual que aquellos que se encuentran en desarrollo, poseen una creciente y amplia lista de patologías, tales como alopecia areata, enfermedad de Crohn, psoriasis, para las cuales se pretende demostrar su seguridad y eficacia clínica, obteniéndose, en la mayoría de los casos, resultados prometedores. Es por ello que se podría decir que los jakinibs constituye un grupo de fármacos muy novedoso y están en pleno esplendor, de hecho, actualmente se están probando en ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con COVID-19.
4. Existen limitaciones en su utilización clínica como determinar el régimen de dosificación óptimo con el objetivo de establecer una dosis para inducir la remisión de la enfermedad y otra mucho más baja para el mantenimiento, la escasez de ensayos clínicos y la necesidad de identificar aquellos pacientes, a través de biomarcadores, que más se van a beneficiar de la terapia con inhibidores de JAK.

5. La búsqueda de una nueva generación de inhibidores de JAK surgió con la finalidad de minimizar las reacciones adversas de los pan-JAK, en parte predecibles y relacionadas con su mecanismo de acción. El riesgo de infección ocasionado por los jakinibs de primera generación fue similar al ocasionado por los FAME, salvo el riesgo de infección por el virus varicela zoster el cual se vio incrementado con la administración de tofacitinib. También se observó frecuentemente la aparición de citopenias debido a la inhibición en la transmisión de señales del factor de crecimiento mielopoyetico, protagonizada por JAK 2 fundamentalmente. Por lo tanto, el objetivo del desarrollo de una nueva generación de jakinibs más selectivos fue mimetizar, fundamentalmente, las citopenias ocasionadas, especialmente en el tratamiento de las enfermedades inmunomediadas ya que no requiere una inhibición de la señalización a través de JAK 2. Sin embargo, las enfermedades autoinmunes están caracterizadas por un desequilibrio de varias citocinas lo que podría suponer que la eficacia de estos nuevos fármacos se viese perjudicada por su selectividad.

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. *Clinicaltrials.gov. Abrocitinib. [En línea]. [Consultado en mayo de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=abrocitinib&cntry=&state=&city=&dist=>*
2. *Clinicaltrials.gov. Baricitinib. [En línea]. [Consultado en mayo de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=Baricitinib&cntry=&state=&city=&dist=>*
3. *Clinicaltrials.gov. Cerdulatinib. [En línea]. [Consultado en mayo de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=cerdulatinib&cntry=&state=&city=&dist=>*
4. *Clinicaltrials.gov. Delgocitinib. [En línea]. [Consultado en mayo de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=Delgocitinib&cntry=&state=&city=&dist=>*
5. *Clinicaltrials.gov. Filgotinib. [En línea]. [Consultado en mayo de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=filgotinib&cntry=&state=&city=&dist=>*
6. *Clinicaltrials.gov. Itacitinib. [En línea]. [Consultado en mayo de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=itacitinib&cntry=&state=&city=&dist=>*
7. *Clinicaltrials.gov. Lestaurtinib. [En línea]. [Consultado en mayo de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=lestaurtinib&cntry=&state=&city=&dist=>*

8. *Clinicaltrials.gov. Momelotinib. [En línea]. [Consultado en mayo de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=momelotinib&cntry=&state=&city=&dist=>*
9. *Clinicaltrials.gov. Pacritinib. [En línea]. [Consultado en mayo de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=pacritinib&cntry=&state=&city=&dist=>*
10. *Clinicaltrials.gov. Peficitinib. [En línea]. [Consultado en mayo de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=peficitinib&cntry=&state=&city=&dist=>*
11. *Clinicaltrials.gov. Ruxolitinib. [En línea]. [Consultado en mayo de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=ruxolitinib&cntry=&state=&city=&dist=>*
12. *Clinicaltrials.gov. Tofacitinib. [En línea]. [Consultado en mayo de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=tofacitinib&cntry=&state=&city=&dist=>*
13. *Clinicaltrials.gov. Upadacitinib. [En línea]. [Consultado en mayo de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=Upadacitinib&cntry=&state=&city=&dist=>*
14. *De Marinis E, Ceccherelli A, Quattrocchi A, Leboffe L, Polticelli F, Nervi C, et al. Ruxolitinib binding to human serum albumin: bioinformatics, biochemical and functional characterization in JAK2V617F+ cell models. Scientific Reports. 2019; 9(1): 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52852-9>*
15. *Ficha técnica de Apoquel ®. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Fecha de revisión 2018. [En línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: [https://www.zoetis.es/\\_locale-assets/spc/apoquel.pdf](https://www.zoetis.es/_locale-assets/spc/apoquel.pdf)*
16. *Ficha técnica de Inrebic®. Food and Drug Administration (FDA). Fecha de revisión 2019. [En línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/212327s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212327s000lbl.pdf)*
17. *Ficha técnica de Jakavi®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2017. [En línea]. [Consultado en abril 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112773005/FT\\_112773005.html#1-nombre-del-medicamento](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112773005/FT_112773005.html#1-nombre-del-medicamento)*
18. *Ficha técnica de Olumiant®. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Fecha de revisión*

2017. [En línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2017/20170213136870/anx\\_136870\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2017/20170213136870/anx_136870_es.pdf)
19. Ficha técnica de Rinvoq®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2019. [En línea]. Consultado en mayo 2020. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191404001/FT\\_1191404001.html#1-nombre-del-medicamento](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191404001/FT_1191404001.html#1-nombre-del-medicamento)
20. Ficha técnica de Xeljanz ®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2017. [En línea]. [Consultado en abril 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178003/FT\\_1171178003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178003/FT_1171178003.html)
21. Fragoulis G.E, Mcinnes I.B, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2019; 58: i43-i54. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key276>
22. Hernández-Florez D, Valor L. Los inhibidores de las proteínas-cinasas en enfermedades autoinmunes e inflamatorias: Presente y futuro de nuevas dianas terapéuticas. *Reumatología Clínica*. 2016; 12(2): 91-99. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2015.06.004>
23. Imada K, Leonard W.J. The Jak-STAT pathway. *Molecular Immunology*. 2000; 37(1-2): 1-11. [https://doi.org/10.1016/S0161-5890\(00\)00018-3](https://doi.org/10.1016/S0161-5890(00)00018-3)
24. IPT/V1/34/2017. Informe de Posicionamiento terapéutico Tofacitinib (Xeljanz®). AEMPS. 2017; 1. [En línea]. [Consultado en abril de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tofacitinib-Xeljanz-artritis-reumatoide.pdf?x17133>
25. IPT/V1/35/2017. Informe de Posicionamiento terapéutico Baricitinib (Olumiant®). AEMPS. 2017; 1. [En línea]. [Consultado en mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-baricitinib-Olumiant-artritis-reumatoide.pdf?x17133>
26. IPT/V1/40/2019. Informe de Posicionamiento terapéutico Tofacitinib (Xeljanz®). AEMPS.

- 2019; 1. [En línea]. [Consultado en abril de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tofacitinib-Xeljanz-colitis-ulcerosa.pdf?x17133>
27. IPT/V1/41/2019. Informe de Posicionamiento Terapéutico Tofacitinib (Xeljanz®). AEMPS. 2019; 1. [En línea]. [Consultado en abril de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tofacitinib-Xeljanz-artritis-psoriasica.pdf?x17133>
28. Rane S.G, Reddy E.P. Janus kinases: Components of multiple signaling pathways. *Oncogene*. 2000; 19(49): 5662-5679. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203925>
29. Rokoski R. Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of inflammatory and neoplastic diseases. *Pharmacological Research*. 2016; 111: 784-803. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.038>
30. Sapre M, Tremblay D, Wilck E, James A, Leiter A, Coltoff A, et al. Metabolic Effects of JAK1/2 Inhibition in Patients with Myeloproliferative Neoplasm. *Scientific Reports*. 2019; 9(1): 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53056-x>
31. Schwartz D.M, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea J.J. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017; 16(12): 843-862. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.201>
32. Senkevitch E, Durum S. The promise of Janus kinase inhibitors in the treatment of hematological malignancies. *Cytokine*. 2017; 98: 33-41. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.10.012>
33. Serra López-Matencio J.M, Morell Baladrón A, Castañeda S. JAK-STAT inhibitors for the treatment of immunomediated diseases. *Medicina Clínica*. 2019; 152(9): 353-360. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.10.020>
34. T.Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in



- Inflammatory and Autoimmune Diseases. BioDrugs. 2019; 33(1): 15-32.*  
<https://doi.org/10.1007/s40259-019-00333-w>
35. Xin P, Xu X, Deng C, Liu S, Wang Y, Zhou X, et al. *The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. International Immunopharmacology. 2020; 80: 1-11.*  
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106210>
36. Xu P, Shen P, Yu B, Xu X, Ge R, Cheng X, et al. *Janus kinases (JAKs): The efficient therapeutic targets for autoimmune diseases and myeloproliferative disorders. European Journal of Medicinal Chemistry. 2020; 192: 1-28.* <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112155>
37. Yamaoka K. *Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. Current Opinion in Chemical Biology. 2016; 32: 29-33.* <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2016.03.006>
38. Zhao Z, Ye C, Dong L. *The off-label uses profile of tofacitinib in systemic rheumatic diseases. International Immunopharmacology. 2020; 83(April): 106480.*  
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106480>