



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

Tofacitinib y otros inhibidores de las cinasas en el tratamiento de la psoriasis

K. Ortiz-Ibáñez, M.M. Alsina y C. Muñoz-Santos*

Servicio de Dermatología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 28 de agosto de 2012; aceptado el 31 de octubre de 2012
Disponible en Internet el 14 de enero de 2013

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Pequeñas moléculas;
Cinasas;
Tirosina cinasas;
Janus cinasas;
Tofacitinib;
Ruxolitinib

KEYWORDS

Psoriasis;
Small molecules;
Kinases;
Tyrosine kinase;
Janus kinase;
Tofacitinib;
Ruxolitinib

Resumen Las proteínas cinasas desempeñan un papel fundamental en las vías de señalización intracelular implicadas tanto en la proliferación celular como en la inflamación. El mejor conocimiento de estas vías metabólicas, y del mecanismo patogénico de las señales intracelulares de la psoriasis, está provocando el desarrollo e investigación de un nuevo grupo de fármacos en el tratamiento de esta enfermedad y de otros procesos inflamatorios. Los inhibidores de las cinasas son moléculas de pequeño tamaño que van a permitir un tratamiento vía oral o tópico. El futuro papel de estos fármacos dentro del arsenal terapéutico de la psoriasis está todavía por determinar, ya que la mayoría de moléculas están en fases precoces de investigación. Su hipotético coste inferior al de los tratamientos biológicos pudiera favorecer su aprobación en los próximos años. Tofacitinib, un inhibidor de las cinasas Janus, es el fármaco con investigación más avanzada y resultados prometedores.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Tofacitinib and Other Kinase Inhibitors in the Treatment of Psoriasis

Abstract Protein kinases play a crucial role in the intracellular signaling pathways involved in inflammation and cell proliferation. Advances in our understanding of these metabolic pathways and of the role played by intracellular signaling in the pathogenesis of psoriasis have led to research in this area and the development of a new class of drugs for the treatment of psoriasis and other inflammatory processes. Since kinase inhibitors are small molecules, oral and topical treatments are possible. The future role of these molecules in the therapeutic arsenal used to treat psoriasis is as yet unknown because in most cases they are still in the early stages of research. The fact that these drugs may cost much less than biologic therapies could favor their approval in coming years. Tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, is the drug that has reached the most advanced stage of research and has shown the most promising results.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlosmunozsantos@gmail.com (C. Muñoz-Santos).

Introducción

La introducción de la terapia biológica en la pasada década supuso un gran avance en el tratamiento de los pacientes con psoriasis moderada o grave, ya que consigue respuestas superiores a los tratamientos sistémicos previamente empleados, con una toxicidad menor. Sin embargo, un porcentaje no despreciable de pacientes que varía entre el 20 y el 50%, no responde o no consigue respuestas suficientemente satisfactorias¹, por lo que existe un interés por obtener nuevos fármacos que puedan ser efectivos para un mayor número de pacientes. La identificación de un número de genes de susceptibilidad a la psoriasis, y con ello un mejor conocimiento de la patogénesis de las vías metabólicas intracelulares, sobre todo las relacionadas con la transducción de la señal celular, ha generado nuevas perspectivas en el tratamiento de la psoriasis. A diferencia de lo vivido en los últimos años, es muy posible que el nuevo paradigma del tratamiento de la psoriasis no venga de la mano de nuevos biológicos con actividad extracelular, sino de compuestos con capacidad para inhibir determinadas proteínas intracelulares involucradas en la respuesta inmunológica. La proteína blanco ideal sobre la que se pretende que actúen estos fármacos es aquella que posee funciones esenciales para las células inmunes, y que son indispensables para la función de otras células. La inhibición de estas proteínas debería conseguir modificar la respuesta inmunológica que se desencadena en la psoriasis sin afectar órganos relevantes, aunque en muchos casos esas mismas enzimas participan en otros procesos biológicos y, en ocasiones, estos fármacos pueden interactuar con enzimas relacionadas del mismo tipo, haciendo difícil predecir sus efectos y posibles efectos secundarios.

Es en el campo de la Oncología donde más rápidos avances se han hecho con estos tipos de fármacos, y esto ha provocado que en la actualidad haya diversos fármacos en investigación con capacidad para bloquear proteínas citoplasmáticas involucradas en la respuesta inmunológica de la psoriasis, además de otros procesos inflamatorios como son la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn. Estos fármacos son compuestos de pequeño tamaño molecular, lo que permite que sean administrados por vía oral o tópica, por lo que se considera que tendrán posiblemente un coste inferior que el tratamiento actual con fármacos biológicos. El desarrollo de estos fármacos, a pesar de que se encuentra en fases iniciales, es muy rápido, estando algunos a punto de aprobarse para otras patologías inflamatorias, y siendo posible que algunos de ellos estén completamente definidos en la próxima década para el tratamiento de la psoriasis.

Proteínas cinasas

Entre las moléculas actualmente en desarrollo para el tratamiento de la psoriasis se encuentran básicamente las dirigidas contra algunas proteínas cinasas. Las proteínas cinasas son enzimas intracelulares que se encuentran en todas las células y que, mediante la fosforilación, activan o desactivan otras proteínas, con la consiguiente transmisión y amplificación de información fundamental para el control de la fisiología celular². Ejercen esta función de fosforilación a través de moléculas de adenosín trifosfato (ATP), y la

Tabla 1 Clasificación y características básicas de las proteínas cinasas

Grupo	Característica principal
AGC	Ligadas a proteínas G
CAMK	Reguladas por calmodulina/calcio
CMGC	Dependientes de ciclinas
CK1	Caseína cinasas
RGC	Receptores asociados a guanilato-ciclasas
STE	Activadas por mitógenos
TK	Tirosina cinasas
TKL	Tirosina cinasas-like

mayoría de fármacos inhibidores van a actuar a este nivel. Estas proteínas cinasas son necesarias para muchos receptores de membrana, los cuales no tienen actividad cinasa propia y necesitan asociarse a estas proteínas para poder transmitir su señal desde el exterior de la célula hasta el núcleo. El genoma humano codifica más de 500 proteínas cinasas diferentes. Estas cinasas se dividen de forma didáctica en 8 grandes grupos, según su semejanza en la secuencia de su dominio catalítico (tabla 1). La mayor parte de las proteínas cinasas transfieren grupos fosfatos a residuos de serina o treonina en un sustrato proteínico. El grupo en el que más se está investigando en el terreno de la psoriasis sería el grupo de las tirosina cinasas.

Proteínas tirosina cinasas

Son uno de los principales grupos de proteínas cinasas, pero a diferencia del resto estas fosforilan selectivamente residuos de tirosina, y es por esto que son llamadas proteínas tirosina cinasas (TK)³. Hay unas 90 proteínas TK que están divididas en 2 grandes familias: proteínas TK tipo receptoras (son receptores de membrana celular con actividad cinasa intrínseca) y las proteínas TK citoplasmáticas o no receptoras (tabla 2). Estas últimas, a su vez, se dividen en 9 subfamilias⁴. Las proteínas TK citoplasmáticas están estrechamente relacionadas con funciones celulares esenciales como la regulación del crecimiento, división, diferenciación, supervivencia y migración celular, así como con el sistema de señalización inmunológica celular^{2,5}. Ocupan un lugar nuclear en la respuesta celular ante cualquier señal química, como pueden ser las citocinas inflamatorias (por ejemplo el factor de necrosis tumoral alfa [TNF α]), diversos patógenos como los virus, factores de crecimiento celular y radiación ultravioleta. Tienen un papel relevante en la activación de linfocitos, macrófagos, neutrófilos y mastocitos, y además regulan actividades tan diversas como la actividad hormonal, la división celular y la expresión génica⁶.

Su importancia clínica viene dada por la relación de la actividad de las proteínas TK con numerosas enfermedades relacionadas con la inflamación local, tales como la psoriasis y la aterosclerosis, u otros procesos inflamatorios sistémicos, tales como la sepsis o el shock séptico. Además, se sabe que la expresión de proteínas TK mutantes o aberrantes puede derivar en cáncer por una división celular descontrolada. Por todo ello, el bloqueo o inhibición de la actividad de ciertas proteínas TK representa una interesante

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3180344>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3180344>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)