



Localizador: 14021

Inhibidores de JAK cinasas: una nueva puerta terapéutica en la alopecia areata

JAK inhibitors: a new therapeutic door in alopecia areata

Farah K Sevilla-González, Juan Ferrando*

La segunda década del año 2000 ha sido trascendente en el campo de la investigación de la alopecia areata (AA); importantes descubrimientos genéticos e inmunológicos nos han abierto un nuevo panorama en el tratamiento dirigido a esta enfermedad.¹⁻³ Los inhibidores de las JAK cinasas 1/2 –como el ruxolitib– y de las JAK cinasas 1/3 –como el tofacitinib– se han convertido en el centro de atención de los investigadores por arrojar resultados positivos en algunos estudios recientes realizados en modelos murinos y algunos informes en humanos.^{2,3} Es de vital importancia para los dermatólogos que estemos enterados y reconozcamos el extraordinario trabajo de estos investigadores que ponen en nuestras manos la posibilidad de ofrecer una nueva esperanza a todos aquellos pacientes con AA que han intentado múltiples terapias sin conseguir un resultado alentador.⁴ A continuación resumimos lo que ha sucedido en la investigación de esta enfermedad en los últimos años.

Hasta hace poco, las vías inmunológicas requeridas para la activación de los linfocitos T autorreactivos presentes en el folículo piloso en la AA no estaban bien definidas, por lo que el tratamiento de elección hasta la fecha se ha limitado a la aplicación de corticosteroides tópicos como el acetónido de triamcinolona intralesional y la inducción de dermatitis de contacto con sustancias alergizantes como la difenciprona. Con dichas terapias se han obtenido resultados variables y recidivantes.⁴

En el 2010, Pethukova y colaboradores publicaron la primera y gran aportación en esta nueva línea de investigación,¹ en la que estudiaron 1,105 pacientes con AA y 3,283 controles a quienes se les realizó un estudio del genoma completo (*genome-wide association study*, GWAS) donde se identificaron 139

polimorfismos altamente relacionados con AA, entre los cuales figuraron polimorfismos de los ligandos para el receptor activador de las células *natural killer* NKG2D (ULBP3 y MICA), que no habían sido previamente implicados en enfermedades autoinmunes. Gracias a esta aportación, Xing y colegas,² del mismo grupo de investigadores, iniciaron estudios sobre la expresión y función del receptor NKG2D en células T de ratones C3H/HeJ, que pueden simular dicha enfermedad en humanos.^{5,6} Estos científicos fueron los primeros en comprobar la eficacia de los inhibidores de las JAK cinasas en la AA tanto en ratones, por vía tópica y sistémica, como en humanos por vía sistémica.²

Pero, ¿cómo llegaron a esto? En un primer paso, intentaron comprobar la presencia de células T CD8⁺ y NKG2D⁺ en biopsias de piel afecta y nódulos linfáticos de los ratones, descubriendo una alta densidad de estas células a nivel perifolicular y en los nódulos linfáticos adyacentes. Posteriormente, se trató de comprobar la importancia de estas células inyectando a ratones sanos en primer lugar un preparado de células T CD8⁺ y NKG2D⁺ y en otros células T CD8⁺ y NKG2D[−], sin lograr reproducir la enfermedad; sin embargo, se percataron de que al aplicar células T CD8⁺ y NKG2D⁺ se produjo la patología, comprobando así que estas dos células no sólo son necesarias, sino también suficientes para producir AA. También realizaron estudios en ratones sanos injertados con piel de ratones enfermos a los cuales, al mismo tiempo del injerto, se inyectaron individualmente anticuerpos anti IFN- γ , anti IL-2, anti IL-15R β y anti IL-21 (interleucinas bien conocidas que regulan la actividad citotóxica de las células T CD8⁺ y NK),⁷⁻⁹ ello con la finalidad de observar si se podía bloquear el desarrollo de la enfermedad. Observaron que

Servicios de Dermatología,
Hospital Universitario,
UANL de Monterrey,
México;
Hospital Clínic, Universitat
de Barcelona,* España.

Conflicto de intereses:
Ninguno.

Recibido: 10/Junio/2015.
Aceptado: 10/Julio/2015.



en los primeros tres grupos se previno el desarrollo de la AA, aunque no en el último de ellos. Después, se realizó el mismo experimento, pero ahora aplicando de manera sistémica (intraperitoneal) inhibidores de la JAK 1/2 como el ruxolitinib (aprobado por la FDA para el tratamiento de la mielofibrosis¹⁰) –que bloquea la señal del receptor de IFN- γ ,¹¹ que se halla en la superficie epitelial del folículo piloso–, así como inhibidores del JAK 1/3 como el tofacitinib (aprobado por la FDA para el tratamiento de artritis reumatoide¹²) –que bloquea la señal del receptor γ^c , presente en las células T CD8⁺ y NKG2D⁺. En este experimento se descubrió, pues, que estos fármacos bloqueaban la enfermedad.

Con estos resultados, procedieron a valorar de forma clínica el efecto terapéutico de estos fármacos. Se aplicó tofacitinib de manera sistémica a ratones con siete semanas postinjerto en los que la enfermedad se había expresado ampliamente, consiguiendo una repoblación sustancial a las 12 semanas de tratamiento. Después de esto, se quiso comprobar si al ser administrados de manera tópica se obtenían los mismos resultados. Tanto ruxolitinib como el tofacitinib fueron ampliamente efectivos, con una repoblación completa a las 12 semanas de tratamiento. Las áreas no tratadas permanecieron alopécicas, lo que comprobó su acción local y no por absorción sistémica. El efecto persistió 2-3 meses posteriores a la suspensión del tratamiento.

Por último, se trató de comprobar la efectividad del ruxolitinib en humanos con AA. Se estudiaron tres pacientes con AA moderada-severa a quienes se les administró ruxolitinib 20 mg vía oral dos veces al día; respondieron casi completamente entre los primeros 3 y 5 meses del tratamiento.

Debido a los descubrimientos inmunopatológicos y los resultados extraordinarios del estudio realizado por Xiang y su equipo,² el Dr. Brett A King, dermatólogo adscrito de la Universidad de Yale, publicó en junio de 2014 un artículo titulado «Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with

plaque psoriasis»,³ que trata del caso de un varón de 25 años de edad con psoriasis en placas y AA universal de larga evolución tratado previamente con corticosteroides tópicos, sin respuesta. El sujeto fue tratado con citrato de tofacitinib (Xeljanz®), justificado porque el paciente presentaba psoriasis. Inicialmente, lo utilizó a una dosis de 5 mg dos veces al día, obteniendo poco resultado en la psoriasis y tan sólo una repoblación parcial en AA, por lo que decidió aumentarlo a 15 mg al día, logrando al tercer mes una repoblación completa de la AA en cuero cabelludo y a los ocho meses, crecimiento completo en todas las áreas corporales (cejas, pestañas, región púbica y axilar, a excepción de brazos y piernas). Las placas de psoriasis sólo respondieron parcialmente.¹³ El Dr. King afirmaba en su escrito que «se ha dado un gran paso adelante en el tratamiento de pacientes con esta enfermedad y creemos que los mismos resultados pueden ser reproducidos en otros pacientes, y nosotros planeamos hacerlo».¹⁵

La era de los medicamentos biológicos ha cambiado el rumbo de las enfermedades inmunológicas, causando un alto impacto en la calidad de vida de millones de pacientes que han experimentado sus beneficios.¹⁴ Inhibidores de JAK cinasas: ¿realidad o fantasía? parece ser un tratamiento muy prometedor para los pacientes con alopecia areata. Evidentemente, se requieren más estudios clínicos comparados con placebo y con los tratamientos estándar para validar su eficacia y seguridad. Actualmente, se está llevando a cabo por parte de Mackay-Wiggman un estudio abierto piloto evaluando la eficacia del ruxolitinib en AA moderada-severa. King y su grupo han presentado una propuesta de estudio clínico con tofacitinib tópico.¹⁵ El principal temor en estos tratamientos (como en las terapias biológicas ya conocidas) es la recaída de esta enfermedad caprichosa,⁴ así como el riesgo de inducción de infecciones graves.¹⁶

Correspondencia:

Dra. Farah K. Sevilla-González

E-mail: farahkaty82@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

www.medigraphic.org.mx

1. Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, Norris D, Prince V, Shimomura Y et al. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature*. 2010; 466: 113-117.
2. Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise J, Higgins C, Gong W et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*. 2014; 20: 1043-1049.
3. Craiglow BG, King BA. Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014; 134 (12): 2988-2990.
4. Amos G, Amos E, Ralf P. Alopecia areata. *N Eng J Med*. 2012; 366: 1515-1525.
5. Sundberg JP, Cordy WR, King LE Jr. Alopecia areata in aging C3H/HeJ mice. *J Invest Dermatol*. 1994; 102: 847-856.

6. McElwee KJ, Boggess D, King LE Jr, Sundberg JP. Experimental induction of alopecia areata-like hair loss in C3H/HeJ mice using full-thickness skin grafts. *J Invest Dermatol*. 1998; 111: 797-803.
7. Freyschmidt-Paul P, McElwee KJ, Hoffmann R, Sundberg JP, Vitacolonna M, Kissling S et al. Interferon- γ -deficient mice are resistant to the development of alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2006; 155: 515-521.
8. Gilhar A, Kam Y, Assy B, Kalish RS. Alopecia areata induced in C3H/HeJ mice by interferon- γ : evidence for loss of immune privilege. *J Invest Dermatol*. 2005; 124: 288-289.
9. Freyschmidt-Paul P, McElwee KJ, Hoffmann R, Sundberg JP, Kissling S, Hummel S et al. Reduced expression of interleukin-2 decreases the frequency of alopecia areata onset in C3H/HeJ mice. *J Invest Dermatol*. 2005; 125: 945-951.
10. Quintás-Cardama A, Vaddi K, Liu P, Manshouri T, Li J, Scherle et al. Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2010; 115: 3109-3117.
11. O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: ii111-ii115.
12. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, Lee JL, Ghosh S, Alsup JW et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol*. 2011; 186: 4234-4243.
13. Papp KA, Menter A, Strober B, Langley R, Buonanno M, Wolk R et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol*. 2012; 167: 668-677.
14. Mattei P, Corey K, Kimball AB. Psoriasis area severity index (PASI) and the dermatology life quality index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28: 333-337.
15. Gershon E. In hairless man, arthritis drug spurs hair growth—lots of it. *Yale News*. 2014; 19.
16. Hsu L, Armstrong AW. JAK inhibitors: treatment efficacy and safety profile in patients with psoriasis. *J Immunol Res*. 2014; 2014: 283617.

www.medigraphic.org.mx