



Revisión

Los inhibidores de las proteínas-cinasas en enfermedades autoinmunes e inflamatorias: presente y futuro de nuevas dianas terapéuticas



Diana Hernández-Flórez y Lara Valor*

Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de marzo de 2015

Aceptado el 26 de junio de 2015

On-line el 14 de agosto de 2015

Palabras clave:

Proteínas-cinasas

Tirosinas-cinasas

Inhibidores de las tirosinas-cinasas

Vías de señalización intracelular

Autoinmunidad

Inflamación

Tofacitinib

R E S U M E N

Pese a los avances terapéuticos en las enfermedades autoinmunes e inflamatorias, muchos pacientes no logran un control adecuado de la enfermedad. De ahí la necesidad de optimizar el uso de las terapias biológicas y de explorar nuevas opciones terapéuticas. La disponibilidad de fármacos que inhiben proteínas-cinasas ya es una realidad en especialidades como oncología y hematología, donde los resultados asociados a la evolución clínica de la enfermedad han sido prometedores. La principal ventaja de estos fármacos es la administración oral, que podría favorecer la adherencia del paciente y reducir los costes asociados al tratamiento. Tofacitinib, inhibidor de tirosinas-cinasas, actualmente es el único fármaco de esta categoría aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide por la FDA. Estas dianas terapéuticas son evaluadas actualmente en diversas enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Sin embargo, el conocimiento y la comprensión de las vías de señalización intracelular siguen siendo limitados, persistiendo dudas en cuanto al mecanismo de acción, la eficacia y los posibles efectos secundarios asociados al uso de estos nuevos fármacos.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Protein-kinase inhibitors: A new treatment pathway for autoimmune and inflammatory diseases?

A B S T R A C T

Although advances in biological medicine have seen significant progress in the treatment of autoimmune and inflammatory disease, many patients do not experience a satisfactory response. Hence, there are two challenges facing the medical research community. The first is to continue development in the field of existing biological therapies, such as monoclonal antibodies. The second is to open new frontiers of research and explore treatment alternatives for non-responders to other therapies. Attention has increasingly turned to the therapeutic potential of small molecule weight kinase inhibitors (SMKIs), currently used extensively in oncology and haematology. Initial research into the therapeutic value of SMKIs for autoimmune and inflammatory diseases has been encouraging. SMKIs are taken orally, which reduces cost for the health provider, and could increase compliance for the patient. This is why research is now focusing increasingly on SMKIs as a new generation line of treatment in these diseases. Tofacitinib, an inhibitor of Janus-kinase, is currently the only drug approved for the treatment of rheumatoid arthritis by FDA. However, much more needs to be done to understand the intracellular signalling pathways and how these might affect disease progression before solid conclusions can be drawn.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Keywords:

Protein-kinase

Tyrosine-kinase

Kinase inhibitors

Intracellular signalling

Autoimmunity

Inflammation

Tofacitinib

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lvalor.hgugm@salud.madrid.org (L. Valor).

Introducción

Hasta hace un poco más de 10 años las opciones terapéuticas en el tratamiento de patologías como artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), espondiloartropatías (EA), psoriasis (Pso) y enfermedad intestinal inflamatoria (EII) como la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) eran muy limitadas. Actualmente existe un amplio espectro de opciones terapéuticas que incluye anticuerpos monoclonales dirigidos contra interleucinas (IL), receptores de IL, receptores para el reconocimiento antigénico y comunicación intercelular¹. Recientemente las proteínas-cinasas (PC) han emergido como dianas terapéuticas para el tratamiento de estas enfermedades, lo que ha conducido al desarrollo de inhibidores que bloquean la actividad de estas proteínas². Todo esto ha contribuido a profundizar el conocimiento de los mecanismos inmunológicos subyacentes a la enfermedad y la respuesta terapéutica.

Proteínas-cinasas. Definición y función en relación con autoinmunidad e inflamación

Las PC son enzimas que modifican bioquímicamente otras proteínas y/o enzimas, activándolas o desactivándolas, dependiendo del objetivo de la comunicación intracelular desde la membrana hacia el núcleo. A partir de la secuenciación del genoma humano y los avances en proteómica se han identificado más de quinientas PC, las cuales han sido catalogadas dentro de un sistema denominado «cinoma humano»³. Las PC han sido clasificadas dependiendo de su localización celular y función en 7 grupos principales, dentro de los cuales se encuentran las tirosinas-cinasas (TC). Las TC son enzimas que sirven de mediadoras entre la recepción de una señal extracelular y la ejecución de una respuesta efectora. La activación de las TC se produce mediante la fosforilación o transferencia de grupos fosfatos al grupo hidroxilo de los residuos de tirosina de la enzima⁴.

Las PC exhiben su actividad catalítica con: a) *redundancia*: la consecución de una acción o respuesta puede darse mediante la activación simultánea de diferentes enzimas no relacionadas entre sí; b) *pleiotropismo*: la activación de una enzima específica puede favorecer diferentes respuestas celulares, y c) *sinergia*: la activación de varias vías de señalización es necesaria para conseguir un efecto específico, y así el correcto funcionamiento de la comunicación y el funcionamiento celular.

Ahora bien ¿cuál es el papel de las PC en el marco del sistema inmunológico? Pues el complejo funcionamiento de las células del sistema inmune depende en parte de las PC por su papel determinante en la señalización de los procesos celulares de crecimiento, maduración, diferenciación, migración, inflamación, envejecimiento y apoptosis. Por ello es fundamental que la activación de las PC sea eficaz, específica y correcta, ya que defectos en la activación y regulación de estos mecanismos pueden afectar el sistema endocrino y/o favorecer el desarrollo de fenotipos celulares malignos y/o anómalos, como en el caso del cáncer y la autoinmunidad^{2,5,6}.

¿En qué consiste el proceso de señalización intracelular?

Como hemos mencionado anteriormente, el objetivo de la señalización intracelular es la elaboración de una respuesta nuclear a partir de la recepción de un estímulo que es reconocido por los receptores de membrana celular. Las PC pueden formar parte de estos receptores o estar asociadas a la membrana celular, siendo los receptores de 2 tipos: receptores con actividad cinasa intrínseca y receptores sin actividad cinasa intrínseca pero con la asociación de las cinasas en su región citoplasmática⁷.

Este proceso de señalización se puede resumir de la siguiente manera:

- Reconocimiento de citocinas como quimiocinas, interleucinas, factores de crecimiento o antígenos por parte de receptores específicos que se encuentran sobre la membrana citoplasmática.
- Unión de este receptor al estímulo que induce cambios conformacionales del receptor y proteínas adyacentes.
- Estos cambios conformacionales favorecen la activación de las cinasas, y en el caso de las TC, la fosforilación de sus residuos de tirosina.
- La activación de las cinasas desencadena la activación de otras proteínas a manera de cascada, en dirección hacia el núcleo celular.
- Inicio de la transcripción génica para la síntesis de proteínas, o la iniciación de procesos celulares como la diferenciación, maduración, proliferación o apoptosis celular. También se puede desencadenar la síntesis/activación de proteínas reguladoras y/o inhibitoras como las fosforilasas, que en el caso de las TC interrumpen el proceso de señalización intracelular por defosforilación (fig. 1).

La red de comunicación intracelular está compuesta por diversas «vías de señalización», donde las PC participan según el objetivo de la señalización y la subpoblación celular en la que se encuentran. Para comprender y describir el proceso o cascada de señalización se utilizan los términos «*up-stream*» y «*down-stream*». La traducción literal al castellano de estos 2 términos sería «corriente arriba» y «corriente abajo», analogía del flujo de una corriente de agua que es utilizada para indicar la dirección y la posición de las proteínas dentro de la cascada de señalización intracelular. Por lo tanto, cuando se habla de que una acción sucede *up-stream* significa que ocurre en dirección a la membrana celular como el reconocimiento y la unión de los receptores celulares. Por otro lado, cuando se dice que esta acción sucede *down-stream* significa que ocurre en dirección al núcleo celular como la transcripción génica. Por consiguiente, si hablamos de una TC como la *Janus kinase 3* (JAK-3), todo aquello que la activa y/o estimula, como las citocinas que se unen al receptor de la cadena γ -común, está *up-stream* (por encima de ella en la cascada de señalización) y todo aquello que la enzima en sí misma activa y/o regula, como por ejemplo la activación y el desarrollo del linfocito T y *natural killer* (NK) y su homeostasis, está *down-stream* (por debajo de ella en la cascada de señalización). En la [tabla 1](#) se describe detalladamente el significado de estos términos y de las siglas de cada una de las proteínas, genes y factores de transcripción descritos en esta revisión.

Las vías de señalización intracelular más relevantes en el diseño de estrategias terapéuticas

Vía «MAPK»

Existen 3 grandes subfamilias de *mitogen activated protein kinase* (MAPK): p38, *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) y *c-Jun N-terminal kinase* (JNK). La p38 es una cinasa serina-treonina, y es la subfamilia hasta ahora mejor caracterizada: tiene 4 isoformas homólogas, denominadas alfa (α), beta (β), gamma (γ) y delta (δ), las cuales son productos de diferentes genes que catalizan una misma reacción. Las isoformas α y β son ubicuas, mientras que la γ se encuentra en músculo esquelético y la δ en páncreas, intestino delgado y testículo. Por otro lado, ERK y JNK tienen 2 y 3 isoformas, respectivamente^{8,9}.

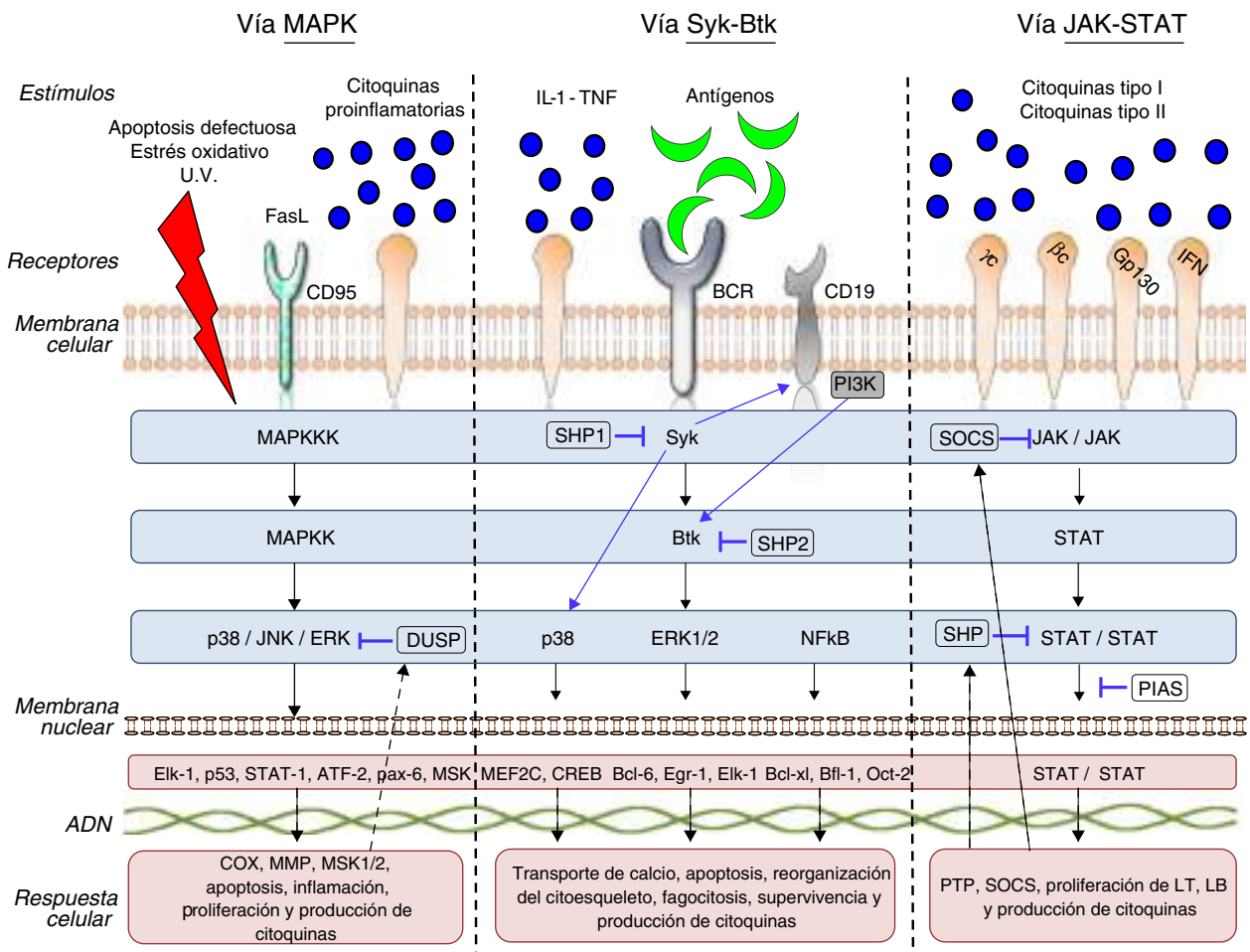


Figura 1. Diagrama de las vías de señalización intracelular: MAPK, Syk-Btk y JAK-STAT.

La p38 y la JNK son activadas *up-stream* por diversos estímulos, como *Fas ligand* (FasL), factores de crecimiento, citoquinas proinflamatorias, lipopolisacáridos (LPS), proteínas virales y estrés celular osmótico en células dendríticas, neutrófilos, macrófagos y linfocitos T y B. Estas enzimas regulan *down-stream* procesos celulares fundamentales, como la regulación del ciclo celular, apoptosis, envejecimiento celular y la producción de citoquinas como la IL-10. ERK es activada *up-stream* por agentes infecciosos, señales mitóticas, factores de crecimiento, hormonas y citoquinas proinflamatorias, activando *down-stream* la síntesis de proteínas del citoesqueleto, la proliferación y la diferenciación celular^{8,10}.

Esta vía es regulada negativamente por las cinasas MAPKK –MKK3 y MKK6– (MAPK-3 y 6) así como por tirosinas-fosfatasa (PTP) de MAPK como las llamadas *dual specificity protein phosphatase* (DUSP). Del mismo modo, la producción de IL-1-RA e IL-10 limitan la producción de citoquinas proinflamatorias y prostaglandinas señalizadas por esta vía¹¹.

ERK, JNK y p38 se encuentran activadas en el tejido sinovial de pacientes con AR, demostrando que cumplen un papel importante en inflamación y daño tisular en enfermedades de índole autoinmune. Fallos de la regulación en estas vías de señalización inducen alteraciones en la respuesta inmune innata y adaptativa, proliferación de células tumorales, resistencia a la insulina, desarrollo de enfermedades neurológicas y/o degenerativas, fallos en el control de infecciones y autoinmunidad^{8,10}. La p38 es una proteína clave en la regulación de la respuesta proinflamatoria, por lo que ha sido una de las primeras PC investigadas como diana terapéutica en autoinmunidad e inflamación¹².

Vía «Syk-Btk»

La familia Syk consta de 2 miembros: *zeta-chain-associated protein kinase 70* (ZAP70) y *spleen tyrosine kinase* (Syk)¹³. ZAP70 restringe su expresión a linfocitos T y NK; por el contrario, Syk se expresa en todas las células hematopoyéticas, mastocitos y sinoviocitos. Syk se une a secuencias cortas de aminoácidos en la región citoplasmática de inmunorreceptores que contienen tirosina (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif* [ITAM]) como los receptores Fcγ de macrófagos, neutrófilos, mastocitos, y los receptores de linfocitos T y B: *T-cell receptor/B-cell receptor* (TCR/BCR)¹⁴. En AR se ha observado que Syk es activado en los sinoviocitos por citoquinas proinflamatorias como TNF e IL-1, los cuales inducen *up-stream* la activación de JNK, la expresión de IL-6 y metaloproteinasas (MMP)¹⁵. Del mismo modo, la activación de Syk favorece la síntesis de IL-12 e IL-13, así como los procesos de proliferación, diferenciación, supervivencia, degranulación y fagocitosis celular¹⁶.

La familia Btk está compuesta por 4 miembros: *Bruton tyrosine-kinase/phosphoinositide 3-kinase* (Btk/PI3K), *IL-2 inducible T-cell kinase/epithelial-to-mesenchymal transition/tyrosine-protein kinase* (Itk/Emt/Tsk), *bone marrow tyrosine kinase gene in chromosome X protein/endothelial/epithelial tyrosine kinase* (Bmx/Etk) y *Tyr protein-kinase cytosolic enzymes* (Tec)¹⁷. La Btk es una TC que se expresa en todas las células hematopoyéticas y linfocitos excepto en linfocitos T y células plasmáticas maduras, es fundamental en la linfopoyesis y se encuentra más *down-stream* en esta cascada de señalización de Syk. La presentación antigénica al BCR, IL-6 y eritropoyetina activan *up-stream* enzimas de la familia *proto-oncogene c-Src* (Src), las

Tabla 1
Abreviaturas

ADN	deoxyribonucleic acid (DNA)	ácido desoxirribonucleico
AMA	American Medical Association	Sociedad Médica Americana
AphA	American Pharmacists Association	Sociedad Americana de Farmacéuticos
AR	rheumatoid arthritis (RA)	artritis reumatoide
ATF-2	transcription factor 2 response to stress and DNA damage	factor de transcripción 2 que responde al estrés y al daño del ADN
ATP	adenosine triphosphate	adenosina trifosfato
BCR	B cell receptor	receptor del linfocito B
Bcl-6	B-cell lymphoma 6 protein	proteína 6 del linfoma del linfocito B
Bcl-xl	B-cell lymphoma-extra large	proteína del linfoma del linfocito B gigantes
Bfl-1	BCL2 protein family from a human fetal liver	familia de proteínas BCL2 del hígado fetal humano
Bmx	bone marrow tyrosine kinase gene in chromosome X protein	gen en el cromosoma X de la TC de la medula ósea
Btk	Bruton's tyrosine kinase or BPK (<i>B cell progenitor kinase</i>)	tirosina-cinasa de Bruton o cinasa del linfocito B progenitor
CD95	apoptosis antigen 1 or Fas receptor	antígeno apoptótico 1 o receptor de FasL
CHMP	Committee for medicinal products for human use	Comité de medicamentos para uso humano
CU	ulcerative colitis (UC)	colitis ulcerosa
COX	cyclooxygenase	ciclooxigenasa
CREB	cAMP response element-binding protein	proteína de unión a la respuesta de cAMP
down-stream	down-stream	señalización hacia abajo en la cascada
DUSP	dual specificity protein phosphatase gene	genes que codifican proteínas-fosfatasa que inactivan p38, JNK y ERK
EA	ankylosing spondylitis (AS)	espondilitis anquilosante
EC	Crohn's disease (CD)	enfermedad de Crohn
Egr-1	early growth response protein 1	proteína de respuesta temprana al crecimiento 1
EII	inflammatory bowel disease (IBD)	enfermedad intestinal inflamatoria
Elk-1	E-26-like protein 1	proteína tipo E-26
EMA	European Medicines Agency	Agencia Europea del Medicamento
Emt	epithelial-to-mesenchymal transition	transición del epitelio mesenquimal
ERK	extracellular signal-regulated kinase	PC que regula señales extracelulares
Etk	endothelial and epithelial tyrosine kinase	TC endotelial y epitelial
FasL	Fas ligand or CD95 ligand	ligando del receptor de Fas o CD95
FDA	Food and Drug Administration	Agencia reguladora de alimentos y medicamentos
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor	factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos
IL	interleukin	interleucina
INN	International Nonproprietary Name	Programa internacional de nombres genéricos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)
IFN	interferon	interferón
ITAM	immunoreceptor tyrosine-based activation motif	inmunorreceptores activadores que contienen tirosina
ITK	IL-2 Inducible T-cell Kinase	cinasa del linfocito T
JNK	c-Jun N-terminal kinase	PC que fosforila la proteína c-Jun
LES	systemic lupus erythematosus (SLE)	lupus eritematoso sistémico
LPS	lipopolysaccharide	lipopolisacáridos
Lyn	Lck/Yes related novel tyrosine kinase	TC asociadas Lck y Yes
MAPK	mitogen activated protein kinase	PC activada por mitógenos
MAPKK	MAPK: mitogen activated protein kinase	PC activada por mitógenos que activan MAPK
MAPKKK	MAPKK: mitogen activated protein kinase	PC activada por mitógenos que activan MAPKK
MEF2 C	myocyte enhancer factor 2	factor potenciador de miocitos 2
MMP	matrix metalloproteinase	metaloproteinasas
MSK-1/2	mitogen- and stress-activated kinase 1 and 2	PC 1 y 2 activada por mitógenos y el estrés oxidativo
NFAT	nuclear factor of activated T-cells	factor nuclear que regula la activación del linfocito T
NF-κB	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells	factor nuclear que regula la transcripción de las cadenas ligeras kappa (κ)
NK	natural killer cells	linfocitos asesinos naturales
Oct-2	transcription factor 2	factor de transcripción 2
Pax-6	paired box protein 6	proteína pareada 6
PC	protein kinase (PK)	proteína cinasa
PIAS	protein inhibitor of activated STATs	proteína inhibidora de la transcripción de STAT
PIP 2 y 3	phosphatidylinositol bi and trisphosphate	fosfatidil inositol bi y trifosfato
PI3K	phosphatidylinositol 3 kinase	PC de fosfatidil inositol 3
PKC	protein kinase C	proteína-cinasa C
PLC	phospholipase C	fosfolipasa C
Pso	Psoriasis	psoriasis
PTEN	phosphatase and tensin homolog	fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa
PTI	immune thrombocytopenic purpura (ITP)	púrpura trombocitopénica autoinmune
PTP	protein tyrosine phosphatases	tirosinas-fosfatasa
RANKL	receptor activator of NF-κB ligand	ligando del receptor activador del NF-κB
SHP-1	Src homology region 2 domain-containing phosphatase-1	fosfatasa 1 de las tirosinas-cinasas Src
RHOA	ras homolog family member A	proteína GTPasa que regula la actina
SMKI	small molecular weight kinase inhibitors	pequeñas moléculas inhibidoras de PC
SNP	single nucleotide polymorphism	polimorfismo de solo un nucleótido
SOCs	suppressors of cytokine signaling	supresor de la señalización de citocinas
Src	proto-oncogene c-Src	PC que fosforila el protooncogen SRC
STAT	signal transducer and activator of transcription	transductor de señal y activador de la transcripción
Syk	spleen tyrosine kinase	tirosina-cinasa del bazo
TC	tyrosine kinase (TK)	tirosina cinasa
TCR	T cell receptor	receptor del linfocito T
Tec	Tyr protein-kinases enzymes cytosolic	TC citosólica
TLR	Toll-like receptor	receptor tipo Toll
TNFα	tumor necrosis factor alpha	factor de necrosis tumoral alfa
Tsk	T-cell signaling protein	proteína señalizadora del linfocito T
up-stream	up-stream	señalización arriba en la cascada de señalización
USAN	United States Adopted Names	Comisión americana encargada de asignar los nombres genéricos a nuevos fármacos
USP	United States Pharmacopeial Convention	Convención farmacopea de Estados Unidos de América
UV	ultraviolet light	radiación ultravioleta
ZAP70	zeta-chain-associated protein kinase 70 kDa	proteína asociada a la cadena zeta de 70 kilo-dalton

cuales fosforilan a Syk y subsecuentemente a Btk. Su fosforilación inicia múltiples procesos celulares, como proliferación, supervivencia, migración, angiogénesis, presentación antigénica y producción de citocinas¹⁸.

PI3K es una subfamilia de lípido-cinasas agrupadas del I al IV. Pueden ser activadas por el eje Syk-Btk, por receptores de coestimulación tipo Toll (*toll like receptors* [TLR]) y moléculas de adhesión. Las PI3K del grupo I actúan sobre la *phosphatidylinositol bisphosphate* (PIP2) generando un segundo mensajero, el *phosphatidylinositol trisphosphate* (PIP3), el cual se une y facilita la fosforilación de Btk por medio de Syk y Lyn. Estas enzimas tienen un papel importante en la migración leucocitaria, la degranulación de mastocitos y la entrada de calcio a la célula¹⁹.

La activación *down-stream* de estas enzimas favorece la activación de otras vías que regulan la inflamación como MAPK (p38, ERK1/2), *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K), *phospholipase C* (PLC) y factores de transcripción como *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF-κB) y *nuclear factor of activated T-cells* (NFAT). NF-κB es un importante complejo proteico de factores de transcripción que están implicados en un gran número de procesos celulares indispensables para la supervivencia y el funcionamiento celular, y NFAT regula la activación, la diferenciación y la maduración del linfocito B²⁰.

Tirosina-fosfatasa como *Src homology region 2 domain-containing phosphatase* (SHP)-1, SHP-2, *protein kinase C* (PKC) y *phosphatase and tensin homolog* (PTEN) regulan la actividad enzimática de Syk, Btk y PI3K en procesos celulares como apoptosis, adhesión, migración y proliferación. Mutaciones en el gen Btk, como la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA), pueden bloquear la diferenciación y la maduración de los linfocitos B, resultando disfuncionales para la presentación antigénica. De igual manera la activación constitutiva de esta enzima y los fallos en la señalización del eje BCR-Btk favorecen el desarrollo y la supervivencia de fenotipos aberrantes de linfocitos B. En modelos de lupus murino se ha observado que la deficiencia en PI3K disminuye la supervivencia de linfocitos T CD4+, la producción de autoanticuerpos, la producción de TNF-α, la proteinuria y la glomerulonefritis²¹. Fallos en la regulación de estas enzimas pueden inducir enfermedades mediadas por anticuerpos y de tipo alérgico, como asma y rinitis alérgica, e inducir autoinmunidad por defectos en la tolerancia y en la presentación antigénica del linfocito B, favoreciendo el desarrollo de enfermedades como la AR, la leucemia y el cáncer²²⁻²⁴.

Vía «JAK-STAT»

Hasta la fecha se han identificado 4 miembros de la familia JAK: JAK-1, JAK-2, JAK-3 y TYK-2, los cuales se expresan ubicuamente en todas las células, excepto JAK-3, que está restringido a células hematopoyéticas. Estas TC son estimuladas *up-stream* por receptores de citocinas tipo I y II. JAK-1 es activada por citocinas que se unen a receptores que contienen la cadena γ-común y la glucoproteína transmembrana 130; JAK-2, por receptores que contienen la glucoproteína transmembrana 130, IL-3 e interferón (IFN)-γ; JAK-3, por receptores que contienen la cadena γ-común, y por último TYK-2 es estimulada por IL-12 y LPS²⁵. Estas enzimas se asocian estructuralmente a la región citoplasmática de los receptores de citocinas en forma de dímeros o trímeros. Cada combinación de JAK y/o TYK es modulada por estímulos específicos y ejerce una función diferente sobre la señalización celular y, por consiguiente, sobre el sistema inmunológico. Los dímeros JAK-1/JAK-3, JAK-1/TYK-2, JAK-1/JAK-2 y JAK-2/TYK ejercen diferentes funciones *down-stream* propias de la inmunidad innata y adaptativa, mientras que otros, como el dímero JAK-2/JAK-2, regulan la maduración y la diferenciación de los linajes hematopoyéticos²⁶⁻²⁷.

La fosforilación de las JAK/TYK induce la fosforilación de los factores de la transcripción *signal transducers and activators of*

transcription (STAT). Estos factores son una familia compuesta por 7 miembros: STAT 1, 2, 3, 4, 5a, 5b y 6, que se encuentran más abajo en la cascada de señalización y se asocian como homodímeros o heterodímeros que, al ser fosforilados por JAK, se dimerizan y translocan al núcleo donde se unen a los genes diana, aumentando o reprimiendo la transcripción génica y la función celular²⁸.

Mutaciones en estas enzimas o fallos en la señalización se han asociado con el desarrollo de trastornos mieloproliferativos, autoinmunes e inflamatorios^{29,30}. Estudios de asociación genómica han descrito el papel de determinados genes de receptores, citocinas y enzimas asociados a cada uno de estos dímeros y/o trímeros JAK/TYK y la susceptibilidad a desarrollar alergia y diversas patologías autoinmunes e inflamatorias. Por ejemplo, se ha asociado la señalización del dímero JAK-1/TYK-2 por el IFN-α con Pso y EII; JAK-2/TYK-2 con IL-12 e IL-23 en enfermedad de Behçet, AR, LES, Pso, EII y EA; y el trímero JAK-1/JAK-2/TYK-2 con el estímulo de IL-6 y la susceptibilidad a desarrollar EII²⁸.

Esta vía de señalización es regulada por diversas proteínas, como *suppressors of cytokine signalling* (SOCS), *protein inhibitor of activated STAT* (PIAS) y/o las tirosinas-fosfatasa SHP-1 y 2, que bloquean la unión de las STAT al ADN. Así mismo, esta vía de señalización regula y es regulada por otras vías de señalización, como PI3K, MAPK y NF-κB^{25,31}.

Retos del desarrollo de inhibidores de tirosinas-cinasas

Las enfermedades autoinmunes e inflamatorias son un grupo de enfermedades crónicas en las que, pese a la disponibilidad de múltiples opciones terapéuticas, un porcentaje de pacientes no responden de forma adecuada, probablemente debido a la complejidad del sistema inmunológico así como a las características propias de cada patología, del fármaco y del propio paciente. Por todo esto sigue siendo un reto seleccionar dianas terapéuticas apropiadas para el desarrollo de nuevos fármacos que aumenten las opciones terapéuticas cuando han fracasado las terapias convencionales y biológicas aprobadas actualmente. En las últimas décadas se han desarrollado diversos anticuerpos monoclonales dirigidos contra citocinas y receptores de citocinas propios del medio extracelular o localizados en la membrana celular. Por ello, y debido a que las JAK-STAT son enzimas pleiotrópicas que participan en la señalización intracelular de múltiples citocinas, se han desarrollado fármacos inhibidores de las TC como una nueva opción terapéutica más específica y efectiva en la inhibición de cada proceso patológico²⁶.

Los inhibidores de las TC son pequeñas moléculas (*small molecular weight kinase inhibitors* [SMKI]) cuya principal ventaja es la administración oral frente a la vía subcutánea o intravenosa de los anticuerpos monoclonales. Esta vía de administración facilita la adherencia y la disposición del paciente a recibir el tratamiento y podría reducir el coste con respecto a los fármacos ya existentes. Este grupo de fármacos se absorben en estómago e intestino delgado. En el hígado, el sistema del citocromo P450 se encarga de su metabolismo, donde la presencia de polimorfismos genéticos (*single nucleotide polymorphism* [SNP]) puede alterar la farmacocinética, la biodisponibilidad y la eficacia del principio activo, como se ha descrito con otro tipo de fármacos metabolizados por este sistema. Los inhibidores de las TC bloquean el sitio de unión al *adenosine triphosphate* (ATP) de las TC. Este punto es crítico en el desarrollo de estos nuevos fármacos debido a que es indispensable que el bloqueo sea selectivo; para que la inhibición sea efectiva y específica, y para que no se produzca la inhibición de múltiples TC y aumente el riesgo de toxicidad y/o de efectos secundarios.

Este grupo de fármacos se ha incluido en la categoría de anti-neoplásicos y se les ha asignado la terminación con el sufijo *-itinib* (*International Nonproprietary Name* [INN])³². Del mismo modo, la

nomenclatura utilizada para la asignación de nombres genéricos sigue las recomendaciones de un comité asesor de la Sociedad Médica Americana y la Sociedad Americana de Farmacéuticos (USAN, AM, USP, APhA)³³.

Uso y perspectivas de los inhibidores de tirosinas-cinasas

El éxito clínico de varios de los inhibidores selectivos de TC en el tratamiento de tumores y leucemias (cáncer colorrectal, gástrico y mamario, carcinoma hepatocelular, sarcoma, melanoma metastásico, leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide crónica) aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) ha favorecido el aumento de estudios preclínicos y clínicos, y de opciones terapéuticas para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias (www.clinicaltrials.gov). De igual forma, ha permitido un mayor conocimiento del papel de las TC en la señalización intracelular y la inflamación³⁴.

En modelos murinos de AR tratados con inhibidores de p38 (SB203580 y PH-797804), JNK (SP600125) y ERK (PD98059) se ha observado la disminución de factores proinflamatorios como prostaglandinas, IL-10 e inflamación articular^{35,36}. Un estudio reciente describe que SP600125 inhibe la expresión de MMP, la pérdida de cartílago e incrementa el número de linfocitos T reguladores también en un modelo murino de AR³⁷. Debido a la escasa eficacia observada con el uso de los inhibidores de JNK y ERK, existen solo estudios independientes de su uso en enfermedades autoinmunes. En EII el uso de inhibidores de p38 como semapimod (Ferring Pharmaceuticals) reduce la actividad inflamatoria en la EC, aunque sin respuesta del todo satisfactoria en sus formas graves³⁸. El fármaco dorapimod (Boehringer Ingelheim) ha sido evaluado en AR, EA y EC, evidenciándose la disminución en la producción de citocinas proinflamatorias por parte de diferentes linajes celulares^{39,40}. En AR, el pamapimod (Hoffman-La Roche) ha demostrado poca eficacia, así como una alta incidencia de infecciones y trastornos cutáneos^{41,42}.

Con respecto a la inhibición de Syk, en estudios *in vitro* y modelos animales de AR, el PRT062070 (cerdulatinib), un inhibidor de Syk y JAK-1/3, se observó la disminución de la actividad inflamatoria y sinovitis por medio de la supresión de la producción de autoanticuerpos, por bloqueo de la señalización y activación del linfocito B⁴³. Un estudio con 2 modelos de ratón de AR tratados con P505-15, un inhibidor selectivo de Syk, corroboró su efectividad en el bloqueo de la señalización y activación del BCR y en la inhibición de la activación de los basófilos vía Fcγ⁴⁴. En estudios clínicos, fostamatinib disodium (AstraZeneca-Rigel), un inhibidor de Syk, está siendo evaluado en pacientes con LES, Pso y púrpura trombocitopénica autoinmune. En modelos animales de AR, el profármaco R-788 de fostamatinib demostró la disminución en la producción de IL proinflamatorias, MMP y el retraso de la destrucción articular probablemente debido a su acción sobre linfocitos T y osteoclastos⁴⁵. Por otro lado, se observó que prevenía el daño renal y la aparición de lesiones cutáneas en un modelo de lupus murino⁴⁶. Sin embargo, a pesar de estos hallazgos, en un estudio preliminar en fase III fostamatinib no fue superior al placebo en pacientes con AR y respuesta inadecuada a terapias biológicas⁴⁷.

Diversos inhibidores de Btk, como dasatinib (Bristol-Myers Squibb), PCI-32765 (Ibrutinib, Janssen Research & Development, LLC), CC-292 (Azacitidine, Celgene Corporation) y GDC-0834 han sido aprobados para el tratamiento de mieloma múltiple, linfoma y leucemias de tipo B y están siendo evaluadas en estudios preclínicos y clínicos de AR y LES. Estudios *in vitro* han demostrado que la inhibición de Btk reduce la pérdida ósea en modelos murinos de osteoporosis inducida por *receptor activator of NF-κB ligand* (RANKL), así como la reducción en la producción de

autoanticuerpos y el retraso en el desarrollo de patología renal en un modelo de lupus murino⁴⁸⁻⁵⁰. En un modelo de artritis inducida por colágeno en ratas el GDC-0834 favoreció la disminución de la inflamación articular^{24,51}. Además, en un modelo de lupus murino se observó una disminución de depósitos de IgG, infiltrado y activación celular al tratar los ratones con el inhibidor RN-486⁵².

Los inhibidores de PI3K están siendo ampliamente estudiados en trastornos hematopoyéticos y tumores sólidos. En estudios preclínicos, moléculas como IC-87114 y CZC24832 disminuyeron la producción de IL-17, bloqueando la diferenciación de linfocitos Th17 y la generación de osteoclastos en modelos murinos de AR. Otro inhibidor de PI3K, el AS-605240, demostró reducción de inflamación, infiltrado de neutrófilos y erosiones. Esta misma molécula en un modelo de lupus murino incrementó la supervivencia y disminuyó la producción de autoanticuerpos y glomerulonefritis¹⁹.

Los resultados obtenidos con diversas moléculas dirigidas contra las enzimas JAK han sido prometedores en diversos ensayos clínicos para el tratamiento de Pso y AR, y la segunda generación de estas moléculas se caracteriza por ser más específicas y efectivas en la inhibición. En modelos de AR tratados con decernotinib (Vertex Pharmaceuticals Inc.), una molécula dirigida contra JAK-3, se observó una reducción de la inflamación articular⁵³, aunque resultados clínicos preliminares revelaron un incremento del riesgo de infecciones y de los niveles de transaminasas⁵⁴. ASP015K (Astellas Pharma Inc.), un inhibidor de JAK-3 y en menor medida de JAK-1 y JAK-2, ha favorecido la disminución del espesor de la epidermis y de la proliferación celular en pacientes con Pso⁵⁵. Baricitinib (Incyte and Eli Lilly Company), un inhibidor de JAK-1/JAK-2, ha demostrado que reduce la actividad inflamatoria y favorece la preservación de cartílago y hueso en el modelo murino⁵⁶. Ruxolitinib (Incyte Corporation y Novartis) es un fármaco oral que inhibe JAK-1/JAK-2; aprobado para el tratamiento de trastornos proliferativos, está siendo evaluado en su presentación tópica para el tratamiento en Pso. El estudio de esta molécula en modelos murinos favoreció la disminución en la fosforilación de STAT-3, y con ello la reducción del edema, la infiltración de linfocitos y las placas de psoriasis⁵⁷. Resultados en estudios clínicos demostraron que este fármaco tiene buena tolerancia y eficacia en el tratamiento de la Pso⁵⁸. Por otro lado, tofacitinib (Pfizer) es el único fármaco inhibidor de TC que ha sido comercializado en Estados Unidos y otros países para el tratamiento de la AR. Es un inhibidor funcional específico de JAK-3 que también inhibe JAK-1 y, en menor medida, JAK-2^{59,60}. En estudios preclínicos se observó que este inhibidor reducía los niveles de quimiocinas, interleucinas, reactantes de fase aguda y RANKL, favoreciendo la reducción de la reabsorción ósea mediada por los osteoclastos y la inflamación⁶¹. Del mismo modo, se ha observado que inhibe la respuesta proinflamatoria de linfocitos Th1 y Th17⁶² y previene el daño del cartílago en modelos animales⁶³.

En estudios más recientes se ha observado que en pacientes con AR tratados con tofacitinib hay una inhibición de la proliferación de linfocitos T CD4 sin afectar el número absoluto de estos en la periferia. Además se ha identificado que un bajo número de linfocitos T CD8 antes de iniciar este tratamiento se correlaciona con el desarrollo de efectos secundarios durante el tratamiento en pacientes con AR⁶⁴. Actualmente, dada la eficacia de tofacitinib en el tratamiento de la AR, se están realizando ensayos clínicos de fase III en Pso, así como en CU, EC y EA.

Un resumen de los principales ensayos clínicos desarrollados en las enfermedades autoinmunes e inflamatorias se detalla en la [tabla 2](#). A pesar del reto que ha supuesto el desarrollo de estos inhibidores, comparado con los anticuerpos monoclonales, es decir, proteínas intracelulares vs. proteínas extracelulares, los efectos secundarios descritos parecen no ser diferentes a los observados hasta ahora con las terapias biológicas: neutropenia, altas tasas de infección, hepatotoxicidad y elevación de enzimas hepáticas, alteraciones de la función tiroidea, fatiga, hipertensión arterial,

Tabla 2
Inhibidores de proteínas-cinasas evaluadas para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias

Diana terapéutica	Fármaco/molécula	Laboratorio	Ensayo clínico	Indicación	Estado
p38	Dilmapimod/SB-681323	Glaxo Smith Kline	II	AR	Terminado
	Semapimod/CNI-1493	Ferring Pharmaceuticals	II	EC ³⁸	Terminado
	Pamapimod/RO4402257	Hoffman-La Roche	II	AR ⁴²	Terminado
	PH-797804	Pfizer	II	AR ³⁵	Terminado
	VX-702	Vertex Pharmaceuticals Inc.	II	AR ⁶⁵	Terminado
	BMS-582949 ⁶⁶	Bristol-Myers Squibb	I	Pso	Terminado
			II	AR	
	Talmapimod/SCIO-469	Scios Inc.	II	AR ⁶⁷	Terminado
	ARRY-371797	Array BioPharma	II	AR y EA	Terminado
	Doramapimod/BIRB-796	Boehringer Ingelheim	Ia	AR, Pso y EC ³⁹	Terminado
Syk	Fostamatinib disodium/R935788	AstraZeneca - Rigel	II	LES	
			III	AR ^{47,68}	Suspendido
			III	PTI	Reclutando
Btk	Azacitidine/CC-292	Celgene Corporation	II	AR	Reclutando
	JAK-1	GSK2586184	Glaxo Smith Kline	CU	Suspendido
JAK-2	Filgotinib/GLPG0634	Galapagos NV.	II	LES y Pso	Terminado
	PF-04965842	Pfizer	II	AR, EC ⁶⁹	Reclutando
	AC430	Ambit Biosciences Co.	I	AR	Reclutando
JAK-3	ASP015 K/JNJ-54781532	Astellas Pharma Inc.	II	AR y Pso ⁵⁴	Reclutando
JAK-3 y Syk	Decernotinib/VX-509	Vertex Pharmaceuticals Inc.	II y III	AR ⁵³	Terminado
	R-333	Rigel Pharmaceuticals	II	LES	Terminado
JAK-1/2	Ruxolitinib/INCB-018424	Incyte Co. y Novartis	II	AR y Pso ⁵⁸	Terminado
	Baricitinib/INCB-28050 - LY-3009104	Incyte and Eli Lilly Co.	II	Pso	Terminado
JAK-1/3	Tofacitinib/CP-690-550	Pfizer	III	AR ⁷⁰	Reclutando
			Aprobado por FDA		
			II	AR ^{59,60}	Reclutando
JAK-2/3	Lestaurtinib/CEP-701	Cephalon	III	EA y EC ⁷¹	Reclutando
				Pso y CU ⁷²	Reclutando
			II	Pso	Terminado

erupciones cutáneas, retraso en los procesos de cicatrización, mielosupresión, diarrea, elevación de la creatinina e hiperlipidemia, entre otros. Por ello, a día de hoy se está trabajando en el desarrollo de moléculas inhibitoras con mayor especificidad y con un efecto más dirigido a cada enfermedad.

Tofacitinib, el único inhibidor de tirosinas-cinasas aprobado en la artritis reumatoide. Situación actual en Europa

En noviembre del 2012 la FDA concedió la aprobación de tofacitinib (Xeljanz[®]) para el tratamiento de AR moderada-grave en adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato (MTX). Según la ficha técnica, tofacitinib se administra por vía oral, en dosis de 5 mg 2 veces al día, en monoterapia o en combinación con MTX u otros fármacos sintéticos, y no debe ser utilizado en combinación con terapias biológicas o inmunosupresores como azatioprina y ciclosporina. Actualmente, además de en Estados Unidos, tofacitinib está aprobado para el tratamiento de AR en varios países, incluyendo Japón, Rusia, Canadá y Suiza.

En la Comunidad Europea, en abril del año 2013 el comité de medicamentos para uso humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use* [CHMP]) de la EMA consideró que, a pesar de la evidencia de reducción en los signos y síntomas de la AR y de la evidente mejora en la función física de estos pacientes, el beneficio no era suficiente respecto a los efectos secundarios asociados, como infecciones graves, perforaciones gastrointestinales y cáncer; a pesar de que el dossier presentado a la FDA fue el mismo presentado a la EMA. Así que, debido a la incertidumbre que generaba la magnitud de los riesgos y su gestión en la práctica clínica, se consideró que no compensaba su comercialización con respecto a los beneficios obtenidos con el tratamiento (EMA/CHMP/425279/2013, Procedure No. EMA/H/C/002542/0000). En vista de esto, la compañía solicitó una reevaluación de los beneficios/riesgos del fármaco y el grupo de expertos, de conformidad con el artículo 12 del Reglamento CE N.º 726/2004, determinó que la relación beneficio/riesgo del tofacitinib no era adecuada o no estaba suficientemente

demostrada, así que denegó nuevamente la autorización para su comercialización (EMA/CHMP/425279/2013). Sin embargo, debido a que este fármaco lleva 2 años comercializado en Estados Unidos, esperamos poder contar pronto con la evidencia de la práctica clínica, para corroborar los resultados obtenidos en los ensayos clínicos. Por otro lado, tofacitinib continúa siendo evaluado en diversos ensayos clínicos para su uso en otras indicaciones de índole autoinmune e inflamatoria, para posicionarse como una nueva opción terapéutica en el tratamiento de este grupo de patologías.

Conclusión

El uso de los fármacos que inhiben PC como las TC podría cambiar en el enfoque terapéutico de enfermedades con fallos en la regulación del sistema inmunológico, debido a la ubicuidad de estas moléculas en el proceso de señalización intracelular y, por lo tanto, en su efecto en los procesos autoinmunes e inflamatorios. Esto podría beneficiar a aquellos pacientes que han fracasado a múltiples tratamientos por pérdida de eficacia y efectos secundarios. Así mismo, la introducción de estas moléculas de administración por vía oral cambiaría la adherencia del paciente y reduciría el coste asociado al tratamiento comparado con la administración de los anticuerpos monoclonales. Sin embargo, los resultados poco prometedores de algunos de estos inhibidores de PC nos han enseñado que no todas las vías de señalización intracelular son susceptibles de ser bloqueadas para obtener efectos clínicos beneficiosos. A medida que vayan obteniendo nuevos resultados en la práctica clínica sobre el uso de estas dianas terapéuticas, se podrá ir dilucidando qué vías de señalización intracelular son las más apropiadas de abordar para obtener un balance adecuado entre la eficacia clínica deseada y los efectos adversos. En este sentido y a la luz de las evidencias que se están obteniendo con el uso de los inhibidores de las JAK cinasas, como tofacitinib, la vía JAK-STAT se muestra como una de las principales dianas terapéuticas para el desarrollo de nuevos fármacos y el tratamiento de enfermedades del sistema inmunológico.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Lara Valor ha recibido honorarios profesionales por parte de: Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Roche Farma, UCB, MSD.

Diana Hernández-Flórez declara no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Las autoras agradecen a los Dres. Luis Carreño Pérez, Francisco Javier López Longo (Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid) y Gustavo Centeno Soto (Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Puerta de Hierro, Madrid) por la lectura crítica de este manuscrito.

Bibliografía

- Choy EH, Kavanaugh AF, Jones SA. The problem of choice: Current biologic agents and future prospects in RA. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:154–63.
- Patterson H, Nibbs R, McInnes I, Siebert S. Protein kinase inhibitors in the treatment of inflammatory and autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 2014;176:1–10.
- Manning G, Whyte DB, Martinez R, Hunter T, Sudarsanam S. The protein kinase complement of the human genome. *Science.* 2002;298:1912–34.
- Knight JD, Pawson T, Gingras AC. Profiling the kinome: Current capabilities and future challenges. *J Proteomics.* 2013;81:43–55.
- Janne PA, Gray N, Settleman J. Factors underlying sensitivity of cancers to small-molecule kinase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8:709–23.
- Lodish MB. Clinical review: Kinase inhibitors: adverse effects related to the endocrine system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1333–42.
- Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell.* 2000;103:211–25.
- Roux PP, Blenis J. ERK and p38 MAPK-activated protein kinases: a family of protein kinases with diverse biological functions. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2004;68:320–44.
- Bonilla-Hernán MC, Miranda-Carús ME, Martín-Mola E. New drugs beyond biologics in rheumatoid arthritis: The kinase inhibitors. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1542–50.
- Korhonen R, Moilanen E. Mitogen-activated protein kinase phosphatase 1 as an inflammatory factor and drug target. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;114:24–36.
- Lang R, Hammer M, Mages J. DUSP meet immunology: Dual specificity MAPK phosphatases in control of the inflammatory response. *J Immunol.* 2006;177:7497–504.
- López-Santalla M, Salvador-Bernáldez M, González-Alvaro I, Castañeda S, Ortiz AM, García-García MI, et al. Tyr³²³-dependent p38 activation is associated with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1833–42.
- Riccaboni M, Bianchi I, Petrillo P. Spleen tyrosine kinases: Biology, therapeutic targets and drugs. *Drug Discov Today.* 2010;15:517–30.
- Rickert RC. New insights into pre-BCR and BCR signalling with relevance to B cell malignancies. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:578–91.
- Hammaker D, Firestein GS. Go upstream, young man: Lessons learned from the p38 saga. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:i77–82.
- Siraganian RP, Zhang J, Suzuki K, Sada K. Protein tyrosine kinase Syk in mast cell signaling. *Mol Immunol.* 2002;38:1229–33.
- Qiu Y, Kung HJ. Signaling network of the Btk family kinases. *Oncogene.* 2000;19:5651–61.
- Tan SL, Liao C, Lucas MC, Stevenson C, DeMartino JA. Targeting the SYK-BTK axis for the treatment of immunological and hematological disorders: Recent progress and therapeutic perspectives. *Pharmacol Ther.* 2013;138:294–309.
- Foster JG, Blunt MD, Carter E, Ward SG. Inhibition of PI3K signaling spurs new therapeutic opportunities in inflammatory/autoimmune diseases and hematological malignancies. *Pharmacol Rev.* 2012;64:1027–54.
- Daňová K, Klapeťková A, Kayserová J, Šedivá A, Špišek R, Jelínková LP. NF- κ B, p38 MAPK, ERK1/2, mTOR, STAT3 and increased glycolysis regulate stability of paricalcitol/dexamethasone-generated tolerogenic dendritic cells in the inflammatory environment. *Oncotarget.* 2015;6:14123–38.
- So L, Fruman DA. PI3K signalling in B- and T-lymphocytes: New developments and therapeutic advances. *Biochem J.* 2012;442:465–81.
- Puri KD, di Paolo JA, Gold MR. B-cell receptor signaling inhibitors for treatment of autoimmune inflammatory diseases and B-cell malignancies. *Int Rev Immunol.* 2013;32:397–427.
- Scott DL. Role of spleen tyrosine kinase inhibitors in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2011;71:1121–32.
- Vargas L, Hamasy A, Nore BF, Smith CI. Inhibitors of BTK and ITK: state of the new drugs for cancer, autoimmunity and inflammatory diseases. *Scand J Immunol.* 2013;78:130–9.
- Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: From interferons to cytokines. *J Biol Chem.* 2007;282:20059–63.
- Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem.* 2014;57:5023–38.
- Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. *Growth Factors.* 2012;30:88–106.
- O'Shea JJ, Plenge R. JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity.* 2012;36:542–50.
- Kotecha N, Flores NJ, Irish JM, Simonds EF, Sakai DS, Archambeault S, et al. Single-cell profiling identifies aberrant STAT5 activation in myeloid malignancies with specific clinical and biologic correlates. *Cancer Cell.* 2008;14:335–43.
- Kontzias A, Kotlyar A, Laurence A, Changelian P, O'Shea JJ, Jakinibs: a new class of kinase inhibitors in cancer and autoimmune disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12:464–70.
- Shuai K. Regulation of cytokine signaling pathways by PIAS proteins. *Clin Res.* 2006;16:196–202.
- WHO. International Nonproprietary Names (INN) Working Group Meeting on Nomenclature for Monoclonal Antibodies (mAb). Meeting Report. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
- WHO. International Nonproprietary Names (INN) for Biological and Biotechnological Substances. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.
- Okamoto H, Kobayashi A. Tyrosine kinases in rheumatoid arthritis. *J Inflamm (Lond).* 2011;8:21.
- Hope HR, Anderson GD, Burnette BL, Compton RP, Devraj RV, Hirsch JL, et al. Anti-inflammatory properties of a novel N-phenyl pyridinone inhibitor of p38 mitogen-activated protein kinase: preclinical-to-clinical translation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;331:882–95.
- Hammaker D, Boyle DL, Topolewski K, Firestein GS. Differential regulation of anti-inflammatory genes by p38 MAP kinase and MAP kinase kinase 6. *J Inflamm (Lond).* 2014;11:14.
- Scheptekin IA, Kirpotina LN, Hammaker D, Kochetkova I, Khlebnikov AI, Lyakhov SA, et al. Anti-inflammatory effects and joint protection in collagen-induced arthritis after treatment with IQ-1S, a selective c-Jun N-terminal kinase inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;353:505–16.
- Dotan I, Rachmilewitz D, Schreiber S, Eliakim R, van der Woude CJ, Kornbluth A, et al. A randomised placebo-controlled multicentre trial of intravenous semapimod HCl for moderate to severe Crohn's disease. *Gut.* 2010;59:760–6.
- Schreiber S, Feagan B, d'Haens G, Colombel JF, Geboes K, Yurcov M, et al. Oral p38 mitogen-activated protein kinase inhibition with BIRB 796 for active Crohn's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:325–34.
- Ryoo S, Choi J, Kim J, Bae S, Hong J, Jo S, et al. BIRB 796 has distinctive anti-inflammatory effects on different cell types. *Immune Netw.* 2013;13:283–8.
- Cohen S, Fleischmann R. Kinase inhibitors: A new approach to rheumatoid arthritis treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:330–5.
- Cohen SB, Cheng TT, Chindalore V, Damjanov N, Burgos-Vargas R, Delora P, et al. Evaluation of the efficacy and safety of pamapimod, a p38 MAP kinase inhibitor, in a double-blind, methotrexate-controlled study of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2009;60:335–44.
- Coffey G, Betz A, DeGuzman F, Pak Y, Inagaki M, Baker DC, et al. The novel kinase inhibitor PRT062070 (Cerdulatinib) demonstrates efficacy in models of autoimmunity and B-cell cancer. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;351:538–48.
- Coffey G, DeGuzman F, Inagaki M, Pak Y, Delaney SM, Ives D, et al. Specific inhibition of spleen tyrosine kinase suppresses leukocyte immune function and inflammation in animal models of rheumatoid arthritis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;340:350–9.
- Bajpai M. Postmatinib, a Syk inhibitor prodrug for the treatment of inflammatory diseases. *Drugs.* 2009;12:174–85.
- Bahjat FR, Pine PR, Reitsma A, Cassafer G, Baluom M, Grillo S, et al. An orally bioavailable spleen tyrosine kinase inhibitor delays disease progression and prolongs survival in murine lupus. *Arthritis Rheumatol.* 2008;58:1433–44.
- Genovese MC, Kavanaugh A, Weinblatt ME, Peterfy C, DiCarlo J, White ML, et al. An oral Syk kinase inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis: a three-month randomized, placebo-controlled, phase II study in patients with active rheumatoid arthritis that did not respond to biologic agents. *Arthritis Rheumatol.* 2011;63:337–45.
- Shinohara M, Chang BY, Buggy JJ, Nagai Y, Kodama T, Asahara H, et al. The orally available Btk inhibitor ibrutinib (PCI-32765) protects against osteoclast-mediated bone loss. *Bone.* 2014;60:8–15.
- Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, Verner E, Louny D, Chang B, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:13075–80.

50. Evans EK, Tester R, Aslanian S, Karp R, Sheets M, Labenski MT, et al. Inhibition of Btk with CC-292 provides early pharmacodynamic assessment of activity in mice and humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013;346:219–28.
51. Liu L, di Paolo J, Barbosa J, Rong H, Reif K, Wong H. Antiarthritis effect of a novel Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor in rat collagen-induced arthritis and mechanism-based pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling: Relationships between inhibition of BTK phosphorylation and efficacy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;338:154–63.
52. Mina-Osorio P, LaStant J, Keirstead N, Whittard T, Ayala J, Stefanova S, et al. Suppression of glomerulonephritis in lupus-prone NZB × NZW mice by RN486, a selective inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2380–9.
53. Mahajan S, Hogan JK, Shlyakhter D, Oh L, Salituro FG, Farmer L, et al. VX-509 (decernotinib) is a potent and selective janus kinase 3 inhibitor that attenuates inflammation in animal models of autoimmune disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;353:405–14.
54. Fleischmann RM, Damjanov NS, Kivitz AJ, Legedza A, Hoock T, Kinnman N. A randomized, double-blind, placebo-controlled, twelve-week, dose-ranging study of decernotinib, an oral selective JAK-3 inhibitor, as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:334–43.
55. Papp K, Pariser D, Catlin M, Wierz G, Ball G, Akinlade B, et al. A phase 2a randomized, double-blind, placebo-controlled, sequential dose-escalation study to evaluate the efficacy and safety of ASP015K, a novel Janus kinase inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.13745>.
56. Fridman JS, Scherle PA, Collins R, Burn TC, Li Y, Li J, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: Preclinical characterization of INCB028050. *J Immunol.* 2010;184:5298–307.
57. Fridman JS, Scherle PA, Collins R, Burn T, Neilan CL, Hertel D, et al. Preclinical evaluation of local JAK1 and JAK2 inhibition in cutaneous inflammation. *J Invest Dermatol.* 2011;131:1838–44.
58. Punwani N, Scherle P, Flores R, Shi J, Liang J, Yeleswaram S, et al. Preliminary clinical activity of a topical JAK1/2 inhibitor in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:658–64.
59. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367:495–507.
60. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol.* 2014;41:837–52.
61. LaBranche TP, Jesson MI, Radi ZA, Storer CE, Guzova JA, Bonar SL, et al. JAK inhibition with tofacitinib suppresses arthritic joint structural damage through decreased RANKL production. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3531–42.
62. 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;186:4234–43.
63. Milici AJ, Kudlacz EM, Audoly L, Zwillich S, Changelian P. Cartilage preservation by inhibition of Janus kinase 3 in two rodent models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R14.
64. Sonomoto K, Yamaoka K, Kubo S, Hirata S, Fukuyo S, Maeshima K, et al. Effects of tofacitinib on lymphocytes in rheumatoid arthritis: Relation to efficacy and infectious adverse events. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:914–8.
65. Damjanov N, Kauffman RS, Spencer-Green GT. Efficacy, pharmacodynamics, and safety of VX-702, a novel p38 MAPK inhibitor, in rheumatoid arthritis: Results of two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1232–41.
66. Liu C, Lin J, Wroblewski ST, Lin S, Hynes J, Wu H, et al. Discovery of 4-(5-(cyclopropylcarbonyl)-2-methylphenylamino)-5-methyl-N-propylpyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide (BMS-582949), a clinical p38 α MAP kinase inhibitor for the treatment of inflammatory diseases. *J Med Chem.* 2010;53:6629–39.
67. Genovese MC1, Cohen SB, Wofsy D, Weinblatt ME, Firestein GS, Braun E, et al. A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the efficacy of oral SCIO-469, a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, in patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:846–54.
68. Weinblatt ME, Genovese MC, Ho M, Hollis S, Rosiak-Jedrychowicz K, Kavanaugh A, et al. Effects of fostamatinib, an oral spleen tyrosine kinase inhibitor, in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: Results from a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:3255–64.
69. Namour F, Diderichsen PM, Cox E, Vayssière B, Van der Aa A, Tasset C, et al. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of Filgotinib (GLPG0634), a selective JAK1 inhibitor, in support of phase IIB dose selection. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54:859–74.
70. Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, Schlichting DE, Beattie SD, Berclaz PY, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:333–40.
71. Panés J, Su C, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Mamolo C, Healey P. Randomized trial of tofacitinib in active ulcerative colitis: Analysis of efficacy based on patient-reported outcomes. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:14.
72. Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R, Kubanov A, Valenzuela F, Lee JH, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: A phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;62113–9, pii: S0140-6736(14).