

Inhibitory kinaz JAK – nowe leki w leczeniu RZS

JAK inhibitors – new drugs for the treatment of rheumatoid arthritis

Adrianna Dadej¹, Daniela Dadej², Szymon Tomczak¹, Anna Jelińska¹

¹ Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Reumatoidalne zapalenie stawów to przewlekła, układowa choroba tkanki łącznej mogąca prowadzić do niepełnosprawności i przedwczesnej śmierci. Inhibitory kinaz JAK stanowią nową opcję terapeutyczną, szczególnie dla pacjentów, u których leczenie lekami klasycznymi lub biologicznymi nie przyniosło oczekiwanych efektów lub jest niewskazane. Inhibitory JAK blokują przekazywanie sygnałów przez wewnątrzkomórkowy szlak JAK-STAT zaangażowany w patogenezę chorób zapalnych. Zahamowanie wspomnianego szlaku prowadzi do jednoczesnego zablokowania działania wielu cytokin prozapalnych. Inhibitory JAK mogą być podawane preferowaną drogą doustną, a ich skuteczność w leczeniu RZS jest porównywalna lub wyższa niż leków biologicznych. Celem artykułu jest przedstawienie charakterystyki leków z grupy inhibitorów kinaz JAK, dopuszczonych przez EMA, jako jednej z najnowszych grup leków stosowanych w RZS, w zakresie mechanizmu działania, farmakokinetyki oraz działań niepożądanych w oparciu o aktualne doniesienia literaturowe. (*Farm Współ 2021; 14: 93-98*) doi: 10.53139/FW.20211412

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, inhibitory kinaz JAK, mechanizm działania, zastosowanie, działania niepożądane

Abstract

Rheumatoid arthritis is a chronic systemic connective tissue disease that can lead to disability and premature death. JAK kinase inhibitors constitute a new therapeutic option, especially for patients in whom the treatment with classical or biological drugs is unsuccessful or not recommended. JAK inhibitors interfere with a signal transduction through the intracellular JAK-STAT pathway involved in the pathogenesis of inflammatory diseases. Inhibition of this pathway results in the simultaneous blockage of various proinflammatory cytokines. JAK inhibitors can be administered orally and their efficacy is comparable or higher than the biological treatment. The aim of this article is to present characteristics of JAK kinase inhibitors, approved by the EMA as one of the newest groups of drugs used in RA, in terms of the mechanism of action, pharmacokinetics and adverse effects based on current literature. (*Farm Współ 2021; 14: 93-98*) doi: 10.53139/FW.20211412

Keywords: rheumatoid arthritis, JAK kinase inhibitors, mechanism of action, indications, adverse effects

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej, związaną z ryzykiem niepełnosprawności i przedwczesnej śmierci. Podstawową komponentę choroby stanowi nieswoiste zapalenie symetrycznych stawów, często z towarzyszącymi zmianami pozastawowymi oraz powikłaniami narządowymi między innymi w postaci guzków reumatoidalnych, zapalenia naczyń czy zajęcia płuc [1,2]. Do głównych przyczyn zwiększonej

umieralności w przebiegu RZS należą powikłania sercowo-naczyniowe [3]. Polskie badania szacują, że nadciśnienie tętnicze występuje u 46,9% pacjentów z rozpoznaniem RZS, choroba niedokrwienna serca u 18,5%, a u 14,4% stwierdza się cukrzycę [4].

W populacji ogólnoludowej RZS występuje z częstością 0,3-1,5%, przy czym kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni [1]. W okresie 1990-2017 liczba odnotowanych przypadków RZS wzrosła o 7,4%,

a zapadalność na tę chorobę o 8,2%. W tym samym przedziale czasowym wskaźnik DALY (ang. *disability adjusted life-years*) zmniejszył się o 3,6%. Co ciekawe, zaobserwowano znaczny spadek tego współczynnika w latach 1990-2012, natomiast w kolejnych pięciu latach uległ on zwiększeniu [5]. W Polsce współczynnik chorobowości wynosi 0,9% (1,06% dla kobiet i 0,74% dla mężczyzn). Badania Batko i in. wykazały, że w wieku 51-60 lat stosunek chorych pozostających aktywnych zawodowo do chorych nieaktywnych wynosi prawie 1:1. Chorzy poniżej 50 roku życia pozostawali aktywni zawodowo w około 90% przypadków. U chorych z RZS trwającym ponad 5 lat odsetek aktywnych zawodowo maleje do zaledwie 36% [6].

Etiologia RZS nie jest znana. Podobnie jak w innych chorobach autoimmunologicznych zakłada się, że rozwój RZS wymaga współwystąpienia dwóch czynników: predyspozycji genetycznych, związanych z wytworzeniem autoreaktywnych limfocytów T i B oraz zaistnienia środowiskowego czynnika wyzwającego pod postacią infekcji wirusowej, bakteryjnej lub uszkodzenia tkanek, prowadzącego do aktywacji komórek prezentujących antygen i aktywacji autoreaktywnych limfocytów, co skutkuje rozwojem choroby i destrukcją tkanek [7].

Dodatni wywiad rodzinny zwiększa ryzyko rozwoju RZS około 3-5 razy, co wskazuje na udział czynników genetycznych w patogenezie choroby. Szacuje się, że w seropozytywnym RZS (obecność czynnika RF (ang. *rheumatoid factor*)) ryzyko odziedziczenia choroby kształtuje się na poziomie 40-65%, a w seronegatywnym wynosi 20% [2]. Czynniki genetyczne predysponują do rozwoju RZS w 50-60%. Najważniejszym z czynników genetycznych jest polimorfizm genu HLA-DRB1 [3].

Wśród czynników środowiskowych wymienia się palenie tytoniu oraz niski status społeczno-ekonomiczny lub niski poziom wykształcenia. Zalicza się do nich także stany zapalne przyzębia związane z infekcją *Porphyromonas gingivalis*, zmiany w mikrobiomie jelitowym, infekcje wirusowe, otyłość, stosowanie niektórych leków oraz nadmierną ekspozycję na promieniowanie UV [2,7,8].

W wyniku działania autoreaktywnych limfocytów rozwija się zapalenie błony maziowej stawów. Przewlekły stan zapalny utrzymuje się na skutek ciągłej stymulacji komórek immunologicznych (komórek dendrytycznych, limfocytów T i B, neutrofilii, makrofagów, osteoklastów i fibroblastów) przez autoantygenu

specyficzne dla RZS [7]. Aktywowane komórki immunologiczne odpowiadają za produkcję auto-przeciwciał i cytokin prozapalnych, które dodatkowo nasilają i podtrzymują stan zapalny, oddziałując m.in. poprzez aktywację wewnątrzkomórkowego szlaku sygnałowego JAK-STAT [3,7,9].

Celem leczenia RZS jest uzyskanie remisji lub złagodzenie objawów choroby, dzięki czemu zmniejsza się ryzyko uszkodzenia stawów i niepełnosprawności. Wprowadzenie nowych metod terapii umożliwia ograniczenie hiperaktywacji komórek układu odpornościowego i złagodzenie objawów zapalnych [10].

Leki stosowane w RZS dzieli się na dwie podstawowe grupy: leki łagodzące objawy choroby i leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh). Do pierwszej z nich zalicza się stosowane w leczeniu objawowym niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz glikokortykosteroidy (GKS). Druga zdecydowanie szersza i bardziej zróżnicowana grupa obejmuje cząsteczki syntetyczne (klasyczne i celowane) i biologiczne, które hamują postęp choroby (uszkodzenie stawów) i poprawiają sprawność fizyczną chorych [8].

W ostatnim czasie szerokie zainteresowanie wzbudziły syntetyczne celowane LMPCh, do których zaliczamy inhibitory kinaz JAK, oddziałujące z wewnątrzkomórkowymi białkami uczestniczącymi w transdukcji sygnałów szlaku JAK-STAT.

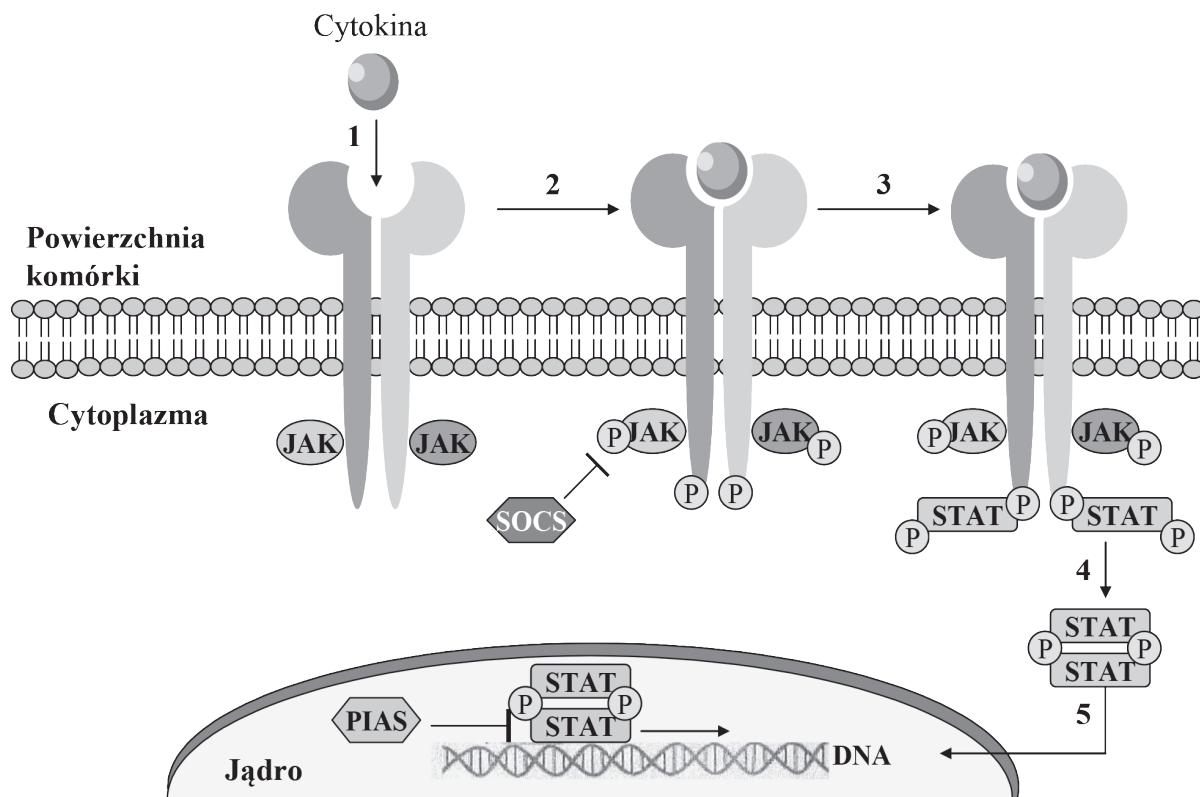
Do kinaz JAK (ang. *Janus-activated kinases*) zaliczamy cztery cząsteczki: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2. Kinazy JAK są cytoplazmatycznymi kinazami tyrozynowymi zdolnymi do autofosforylacji lub fosforylacji reszt tyrozynowych sąsiednich cząsteczek, w tym białek STAT (ang. *signal transducer and activator of transcription*) odpowiedzialnych za dalszą transdukcję sygnału poprzez wpływ na proces transkrypcji [9,11]. Powszechnie w komórkach organizmu występują trzy spośród kinaz (JAK1, JAK2 i TYK2), natomiast czwarta kinaza JAK3 jest obecna głównie w komórkach krwiotwórczych. Szlak JAK-STAT pośredniczy w działaniu wielu cząsteczek (interleukiny, interferony, czynniki stymulujące tworzenie kolonii, czynniki wzrostu i hormony), przez co reguluje odpowiedź immunologiczną, różnicowanie, proliferację i apoptozę komórek [9]. Szlak jest aktywowany poprzez związanie ligandu (sygnał zewnątrzkomórkowy) z receptorem transbłonowym, co wywołuje dimeryzację receptora i aktywację związanych z danym receptorem izoform JAK. Aktywowane JAK fosforylują krytyczne reszty tyrozyny na receptorze, co umożliwia przyłączenie

białka STAT. W kolejnym etapie następuje fosforylacja białka STAT prowadząca do jego odłączenia od receptora i po utworzeniu homo- lub heterodimerów jego translokacja do jądra komórkowego, związanie z DNA i rozpoczęcie transkrypcji [9,12] (rycina 1). Inhibitory kinaz JAK kompetycyjnie wiążą się z miejscem wiązania ATP w kinazie JAK prowadząc do zahamowania aktywności enzymatycznej oraz w konsekwencji do zahamowania przekazywania sygnału i działania cytokin [13].

W odróżnieniu od biologicznych LMPCh, inhibitory kinaz JAK dzięki blokowaniu przekazywania sygnałów w szlaku JAK-STAT hamują jednocześnie funkcje wielu cytokin. Ich niewątpliwą zaletą jest

mała wielkość cząsteczki i możliwość podaży leku drogą doustną [9]. Niektóre ze szlaków sygnałowych, zaangażowanych w patogenezę RZS, m.in. szlaki IL-1, IL-17 i TNF- α nie są związane z kinazami JAK, dlatego inhibitory JAK nie wywierają wpływu na ich funkcję [13].

Pierwszym zatwierdzonym w leczeniu RZS inhibitorem JAK był tofacytynib, dopuszczony przez FDA w roku 2012 i EMA 2017. W Europie zatwierdzono również baricytynib, upadacytynib i filgotynib, a w Japonii dostępny jest peficytynib (tabela I [14]). Prowadzone są badania nad kolejnymi inhibitorami kinaz JAK. Poszczególne leki wykazują różnice w punktach uchwytu. Selektywność wobec konkret-

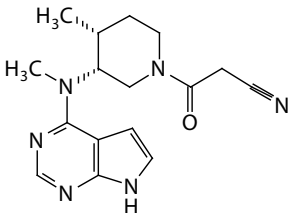
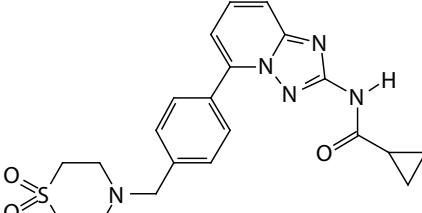
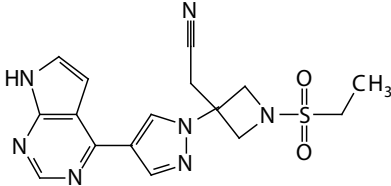
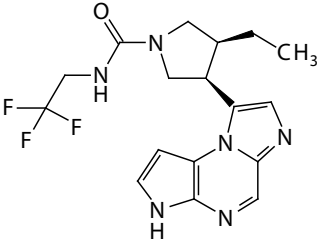


Rycina 1. Szlak sygnałowy JAK-STAT. 1. Wiązanie cytokiny; 2. Autofosforylacja JAK. Aktywne JAK fosforylują receptor; 3. STAT wiążą się z fosforylowanymi resztami tyrozyny na receptorze i są fosforylowane przez JAK; 4. STAT dysocjują od receptora i tworzą homo lub heterodimery; 5. Dimery STAT przemieszczają się do jądra, wiążą się z DNA i aktywują ekspresję genu docelowego

Figure 1. JAK-STAT signalling pathway. 1. Cytokine binding; 2. JAKs autophosphorylation. Active JAKs phosphorylate the receptor; 3. STATs bind to phosphorylated tyrosine residues on the receptor and are phosphorylated by JAKs; 4. STATs dissociate from the receptor and form homo or heterodimers; 5. STATs dimers translocate to the nucleus, bind to DNA and activate target gene expression

Tabela I. Struktury chemiczne inhibitorów kinaz JAK zarejestrowanych w Polsce [14]

Table I. Chemical structures of JAK inhibitors registered in Poland [14]

 <p>Tofacytynib (Tofacitinib)</p>	 <p>Filgotynib (Filgotinib)</p>
 <p>Baricytynib (Baricitinib)</p>	 <p>Upadacytynib (Upadacitinib)</p>

nych kinaz może ograniczyć działania niepożądane przy zachowaniu odpowiednio wysokiej skuteczności. Tofacytynib jest inhibitorem o większej selektywności wobec JAK1 i JAK3 oraz o mniejszym powinowactwie do JAK2 i TYK2. Baricytynib jest inhibitorem JAK1 i JAK2, o umiarkowanej aktywności przeciwko TYK2 i niewielkiej wobec JAK3. Upadacytynib hamuje aktywność JAK1, podobnie jak filgotynib charakteryzujący się 5-krotnie silniejszym hamowaniem JAK1 w porównaniu do pozostałych kinaz JAK [12,15].

Inhibitory JAK wskazane są do stosowania u pacjentów z RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których odpowiedź po stosowaniu metotreksatu jest niewystarczająca lub gdy chory nie toleruje, bądź stwierdza się przeciwwskazania do innych LMPCh [16].

Zalecane dawkowanie inhibitorów JAK to 5 mg dwa razy dziennie dla tofacytynibu oraz raz dziennie 4 mg dla baricytynibu, 15 mg dla upadacytynibu i 200 mg dla filgotynibu. Leczenie baricytynibem można ograniczyć do dawki 2 mg raz dziennie u pacjentów w wieku powyżej 75 roku życia oraz u chorych z przewlekłymi bądź nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Możliwa jest również redukcja dawki u chorych,

u których osiągnięto kontrolę choroby, stosując dawkę 4 mg. Inhibitory JAK można stosować niezależnie od posiłku [17–20].

Inhibitory kinaz JAK dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Biodostępność dla tofacytynibu wynosi 74% i dla baricytynibu 79%. Inhibitory JAK wiążą się z białkami osocza na poziomie 40–59%. Tofacytynib, baricytynib i upadacytynib metabolizowane są głównie przez izoenzymy cytochromu P450, przede wszystkim CYP3A4. Dodatkowo w metabolizmie tofacytynibu w niewielkim stopniu uczestniczy CYP2C19, a upadacytynibu CYP2D6. Metabolizm filgotynibu przebiega z udziałem CES2 i w mniejszym stopniu CES1, prowadząc do otrzymania aktywnego metabolitu GS-829845. Jest on około dziesięciokrotnie słabszy niż filgotynib. W postaci niezmienionej z moczem usuwane jest 30% tofacytynibu, 69% baricytynibu (i około 15% z kałem), 24% upadacytynibu (i około 38% z kałem) oraz 9,4% filgotynibu (i około 5% z kałem). Biologiczny okres półtrwania wynosi dla tofacytynibu 3 godziny, dla baricytynibu 12,5 godziny, dla upadacytynibu mieści się z zakresie 9–14 godzin i dla filgotynibu oraz jego metabolitu odpowiednio 7 i 19 godzin [14,17–20].

Liczne randomizowane badania kliniczne potwierdzają skuteczność zatwierdzonych inhibitorów kinaz JAK. Udowodniona została ich skuteczność po dołączeniu do metotreksatu u pacjentów, którzy leczeni byli monoterapią metotreksatem, a uzyskana odpowiedź była niewystarczająca. Badania potwierdziły również skuteczność zatwierdzonych inhibitorów JAK (w badaniu nie uwzględniono filgotynibu) u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne syntetyczne LMPCh. Podobnie u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na biologiczne LMPCh, zmiana leczenia na inhibitory JAK zatwierdzone przez EMA okazała się skuteczna [13].

Blokowanie szlaku JAK-STAT prowadzi do immunosupresji, korzystnej z punktu widzenia terapii RZS, ale związanej z ryzykiem działań niepożądanych. Do najczęściej zgłaszanych skutków ubocznych inhibitorów JAK należą infekcje. Chociaż częstość łagodnych zakażeń dróg oddechowych i układu moczowego przewyższa obserwowaną w populacji ogólnej, jest zbliżona do opisywanej w trakcie stosowania biologicznych LMPCh [12,13]. Obserwuje się jednak zwiększoną liczbę zakażeń wirusem *Herpes zoster* oraz patogenami oportunistycznymi m.in. prątkiem gruźlicy i prątkami niegruźliczymi, wirusami CMV i BK oraz grzybicę: kryptokokozę, histoplazmozę czy kandydozę [12,13,17]. Reaktywacja zakażenia wirusem *Herpes zoster* występuje częściej niż podczas leczenia biologicznymi LMPCh. Należy jednak podkreślić, że częstość zachorowań jest silnie uzależniona od pochodzenia i wieku. Szczególnie często półpasiec występuje u pacjentów z krajów Azjatyckich (Japonia, Korea, Indie). Choroba przebiega zwykle łagodnie - obejmuje jeden dermatom, rzadko występuje w postaci rozsianej. Nie zaobserwowano zgonów związanych z zakażeniem *Herpes zoster* [13,21]. Z uwagi na zwiększone ryzyko infekcji podczas stosowania inhibitorów JAK zaleca się wykonanie szczepień przeciwko grypie i pneumokokom.

Kolejnym poważnym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem inhibitorów JAK jest upośledzenie hematopoezy objawiające się zmianami w morfologii krwi takimi jak neutropenia, limfopenia

i niedokrwistość. Wśród ciężkich działań niepożądanych wymienia się także powikłania zakrzepowo-zatorowe oraz poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, obserwowane w przeważającej części u osób obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka [12,13,17,22].

Doniesienia sugerują możliwy udział inhibitorów JAK w patogenezie nowotworów złośliwych (raka płuc oraz nowotworów limfoproliferacyjnych), jednak potrzeba wyników badań długoterminowych, oceniających rzeczywiste ryzyko [14,21].

Spośród łagodnych, częstych działań niepożądanych wymienić należy bóle i zawroty głowy, objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunki), nadciśnienie tętnicze oraz nieprawidłowości w oznaczeniach laboratoryjnych (hipercholesterolemia, podwyższone stężenia kinazy kreatynowej czy aminotransferaz) [12,17–21].

Reumatoidalne zapalenie stawów jest przewlekłą chorobą, która nieleczone prowadzi do niepełnosprawności i przedwczesnej śmierci. Trwają poszukiwania nowych leków, hamujących przebieg choroby, które znajdą zastosowanie w przypadku nieskuteczności obecnie stosowanych terapii. W niniejszej pracy przedstawiono podstawową charakterystykę inhibitorów JAK. Inhibitory JAK umożliwiają terapię celowaną o skuteczności porównywalnej do leków biologicznych przy zachowaniu podobnego profilu bezpieczeństwa, a możliwość podaży drogą doustną sprawia, że są atrakcyjną alternatywą w leczeniu RZS. Jako, że inhibitory JAK są nową opcją terapeutyczną oczekuje się na doniesienia z badań długoterminowych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Adrianna Dadej

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Grunwaldzka 6; 60-780 Poznań

☎ (+48 61) 854 66 46

✉ adriannad@op.pl

Piśmiennictwo/References

1. Filipowicz-Sosnowska A, Zimmermann-Górska I, Musiał J, et al. Choroby układowe tkanki łącznej. W: Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2018. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2018:1975–90.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl.* 2016;388:2023–38.
3. Mateen S, Zafar A, Moin S, et al. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta.* 2016;455.
4. Batko B, Urbański K, Świerkot J, et al. Comorbidity burden and clinical characteristics of patients with difficult-to-control rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019;38:2473–81.
5. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1463–71.
6. Batko B, Stajszczyk M, Świerkot J, et al. Prevalence and clinical characteristics of rheumatoid arthritis in Poland: a nationwide study. *Arch Med Sci AMS.* 2019;15:134–40.
7. Lin Y-J, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells.* 2020;9.
8. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA.* 2018;320:1360–72.
9. Moura R, Fonseca JE. JAK Inhibitors and Modulation of B Cell Immune Responses in Rheumatoid Arthritis. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:607725.
10. Abbasi M, Mousavi MJ, Jamalzahi S, et al. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. *J Cell Physiol.* 2019;234:10018–31.
11. Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2019;58:i43–54.
12. Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: An Evidence-Based Review on the Emerging Clinical Data. *J Inflamm Res.* 2020;13:519–31.
13. Morinobu A. JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunol Med.* 2020;43:148–55.
14. Angelini J, Talotta R, Roncato R, et al. JAK-Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Focus on the Present and an Outlook on the Future. *Biomolecules.* 2020;10.
15. Dhillon S, Keam SJ. Filgotinib: First Approval. *Drugs.* 2020;80:1987–97.
16. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl.* 2017;389:2338–48.
17. Charakterystyka produktu leczniczego Xeljanz https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 20.03.2021).
18. Charakterystyka produktu leczniczego Olumiant https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 20.03.2021).
19. Charakterystyka produktu leczniczego Rinvoq https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 20.03.2021).
20. Charakterystyka produktu leczniczego Jyseleca https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 20.03.2021).
21. Harigai M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2019;58:i34–42.
22. Kotyla PJ, Engelmann M, Giemza-Stokłosa J, et al. Thromboembolic Adverse Drug Reactions in Janus Kinase (JAK) Inhibitors: Does the Inhibitor Specificity Play a Role? *Int J Mol Sci.* 2021;22.