



DERLEME

JAK-STAT İnhibitörleri ve Dermatolojide Kullanımları

Prof. Dr. Fatma Aydın¹, Uzm. Dr. Gökhan Şahin²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

²Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

Yazışma Adresi: Dr. Fatma Aydın, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı 55139 Kurupelit, Samsun
E-posta: bennet@mynet.com

Özet

JAK-STAT İnhibitörleri ve Dermatolojide Kullanımları

Kronik inflamatuvar deri hastalıklarında lokal immün ve epitelyal hücrelerden hastalık ile ilişkili sitokinler üretilir. Üretilen bu sitokinler, reseptörlerini uyardıktan sonra hücre içinde sitoplazmik protein kinazlar aracılığıyla kinaz aktivitelelerini yerine getirirler. Sitoplazmik protein kinaz ailesi 4 Janus Kinaz (JAK) proteininden oluşur. JAK proteinleri tarafından aktifleştirilen STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) proteinleri hücre çekirdeğinde hedef genlerin transkripsiyonunu uyarırlar. JAK inhibisyonu, immün hücre aktivasyonunu ve inflamasyonunu baskılamaktadır. JAK inhibitörlerinin romatoid artrit, myelofibrozis ve polisitemi vera tedavilerinde kullanımları FDA tarafından onaylanmıştır. JAK/STAT iletim yolağının öneminin anlaşılmasından sonra psoriasis vulgaris, atopik dermatit, alopesi areata, vitiligo gibi inflamatuvar deri hastalıklarında kullanımı ile ilgili araştırmalar sıklıkla olmuştur. Bu yazıda JAK/STAT inhibitörlerinin dermatolojide kullanımı hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Janus kinazlar, inflamatuvar deri hastalıkları, tedavi

Aydın F, Şahin G. JAK-STAT İnhibitörleri ve Dermatolojide Kullanımları. *Dermatoz* 2018; 9 (1): dermatoz18091d1

Abstract

Use of JAK-STAT Inhibitors In Dermatology

In chronic inflammatory skin diseases, disease-associated cytokines are produced by local immunity and epithelial cells. These produced cytokines fulfill their kinase activities via cytoplasmic protein kinases in cells after stimulating their receptors. The cytoplasmic protein kinase family consists of 4 Janus Kinase (JAK) proteins. STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) proteins activated by JAK proteins stimulate the transcription of target genes in the cell nucleus. JAK inhibition suppresses immune cell activation and inflammation. The use of JAK inhibitors in rheumatoid arthritis, myelofibrosis and polycythemia vera treatments has been approved by the FDA. After understanding the importance of the JAK/STAT delivery pathway, researches about the use of these agents in inflammatory skin diseases such as psoriasis vulgaris, atopic dermatitis, alopecia areata, and vitiligo has become common. In this article, it is aimed to give information about the use of JAK/STAT inhibitors in dermatology.

Keywords: Janus kinases, inflammatory skin diseases, treatment

Giriş

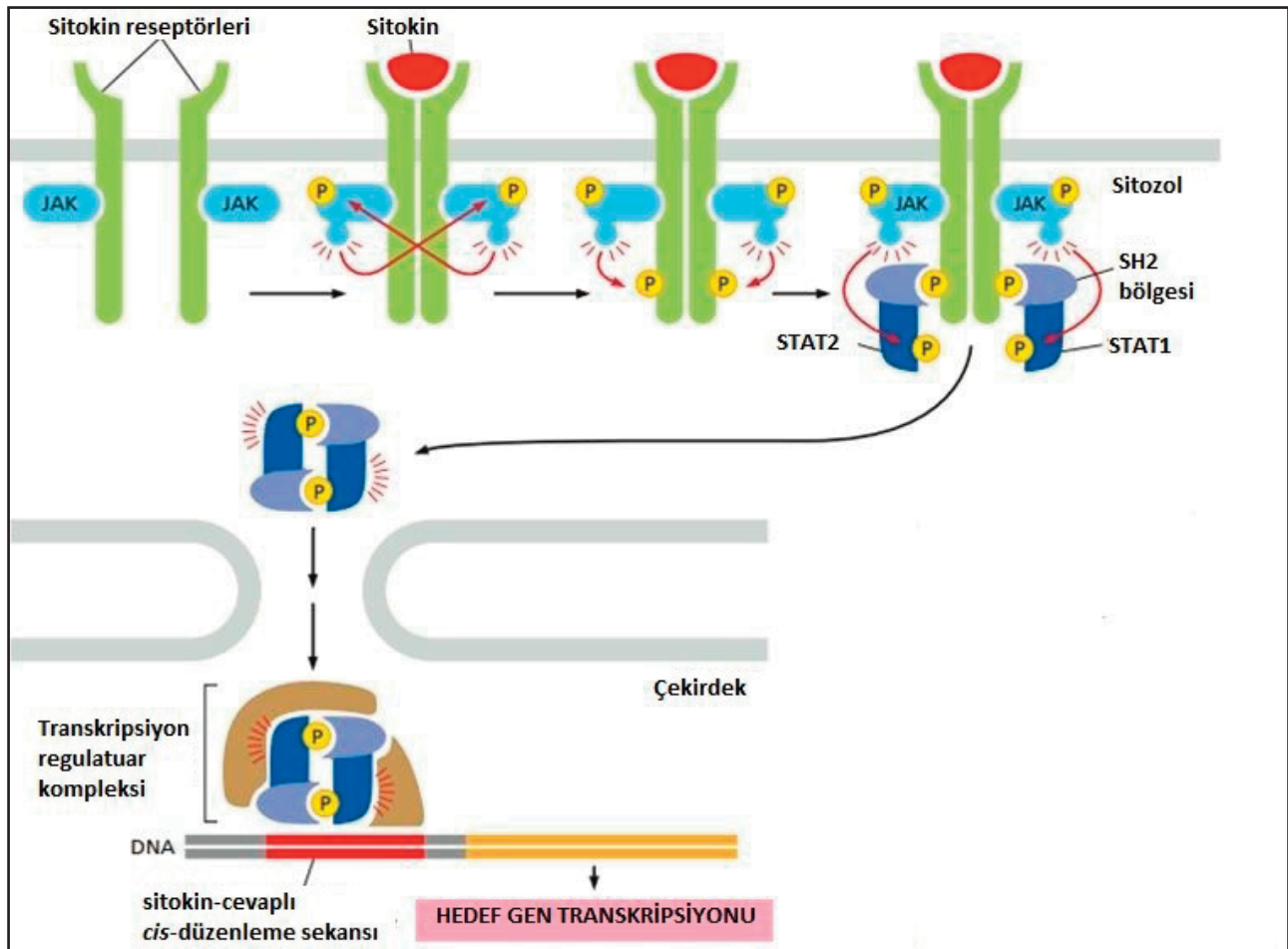
Deri; dendritik hücreler, makrofajlar, T ve B lenfositler, lenfoid hücreler, granulositler gibi immün hücreleri barındırır, dış çevreye karşı epitelyal bariyer oluşturur ve organizmayı dış etkenlere karşı korur (1). Bu immün hücreler alerjen ve patojenlere karşı deri inflamatuvar cevabını oluşturdukları gibi kronik inflamatuvar deri hastalıklarından da sorumludurlar. Kronik inflamatuvar deri hastalıklarının karakteristik özelliği lokal immün ve epitelyal hücrelerden hastalık ilişkili sitokin üretilmesidir. Sitokinlerin büyük bir çoğunluğu deri inflamasyonu esnasında hücredeki sitokin reseptörleri aracılığıyla iş-

levlerini yerine getirir. Bu reseptörler hücre içindeki kinaz aktivitelelerini sitoplazmik protein kinazlar aracılığıyla yerine getirirler. Sitoplazmik protein kinaz ailesi, dört Janus Kinaz (JAK) proteininden (JAK1, JAK2, JAK3 ve TYK2) oluşur. Memelilerde JAK1, JAK2 ve TYK2 hemen her hücrede eksprese edilirken, JAK3 primer olarak hematopoietik ve lenfoid dokularda eksprese edilir. JAK-STAT sinyal iletim yolağında STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) ise bir transkripsiyon faktörüdür (2). Sitokinin reseptörüne bağlanması JAK proteinlerini aktive eder. Sinyal molekülü reseptöre bağlandığında iki reseptör dimer oluşturur

ve sitoplazmik kısımda JAK proteinleri reseptörlere bağlanır. Reseptör ilişkili JAK, fosforilasyon yolu ile aktive olur (JAK proteinleri yakın konuma geçince birbirlerini fosforilleyerek aktifleşirler); sonrasında reseptörlerin sitoplazmik bölgelerindeki tirozin rezidülerini fosforile ederler. Tirozin bölgelerinden fosfor bağlanan reseptörler STAT proteinlerinin SH2 (Src Homolog 2) domainleri aracılığıyla bağlanması için uygun hale gelir. Reseptöre bağlanan STAT proteinleri JAK tarafından fosfat bağlanarak aktifleştirilir. Aktifleşen STAT proteinleri serbest kalarak dimer oluşturur ve hücre çekirdeğine gelirler ve DNA üzerinde özgül cevap elemanı dizileri ile etkileşerek hedef genlerin transkripsiyonunu uyarırlar (Şekil 1).

Günümüzde çeşitli proteinlerin farklı STAT proteinlerini aktive ettikleri bilinmektedir. Memeli hücre-

lerinde yedi STAT proteini (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B ve STAT6) tanımlanmıştır. Aynı sitokinler farklı JAK'ları kullanabilmekte ve farklı STAT'ları aktive edebilmektedir. JAK-STAT sinyal yolu sinyalin iletilmesi açısından basit olsa da diğer sinyal yolları ile sürekli etkileşim halinde olduğu için sonuçları açısından oldukça karmaşıktır. Pek çok dermatolojik durum ile ilişkili sitokinler IFN α , β , γ , IL2 common γ gama zincir interlökinleri (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21), IL-5, IL-6, IL-12, IL-13 ve IL-23 bu sinyal yolağını kullanmaktadır. TNF alfa, IL-1, IL-17 bu yolağı kullanmamalarına rağmen diğer STAT bağımlı sitokinlerin inhibe edilmesi bu sitokinleri indirek olarak süprese etmektedir. Ayrıca son yıllardaki immunohistokimyasal çalışmalarda JAK-STAT üyelerinin bazı inflamatuvar deri hastalıklarında belirgin eksprese edildiği gösterilmiştir (Tablo 1). JAK inhibis-



Resim 1. JAK-STAT İletim Yolağı

Tablo 1. Bazı İnflamatuvar Deri Hastalıklarının Kullandıkları JAK Proteinleri

	JAK1	JAK2	JAK3
Piyoderma Gangrenozum, Atopik Dermatit	+	+	+
Psoriasis, Liken Planus	+		+
Alopesi Areata			+
Kutanöz Lupus Eritematozus	+		

yonu, immun hücre aktivasyonunu ve inflamasyonu baskılamaktadır. JAK/STAT iletim yolağının öneminin anlaşılmasından sonra JAK inhibitörlerinin, ilgili inflamatuvar deri hastalıklarında kullanımı ile ilgili araştırmalar da sıklaşmıştır (3). Ancak dermatolojide kullanımı ile ilgili henüz FDA onayı yoktur.

JAK inhibitörlerinin FDA onaylı endikasyonları ve çalışıldıkları dermatolojik hastalıklar (Tablo 2)'de gösterilmiştir.3 Topikal JAK inhibitörleri küçük moleküllü olmaları nedeniyle çalışmalarda kullanılabilirlikle birlikte henüz ticari formları yoktur. Bu derlemede JAK-STAT inhibitörlerinin dermatolojik hastalıklarda kullanımı ile ilgili verilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Psoriasis Tedavisinde JAK İnhibitörleri

Psoriasis, JAK inhibitörlerinin yoğun çalışma alanını oluşturmuştur. Psoriasisde altta yatan temel patoloji deri epiteli

ile bağ dokusundaki doğal ve adaptif immun sistem hücrelerinin düzensiz etkileşimleri sonucunda oluşan inflamasyon ve epidermal hiperproliferasyondur (4).

İmmun hücrelerin efektif aktivasyonu kendi yüzeylerindeki reseptörlerin eksternal stimülasyonuna ihtiyaç duyar (5) Reseptör ve ligandın birleşmesi JAK/STAT yolağı ile proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonu ile sonuçlanır. IL-12 ve IL-23 psoriasis patogenezi için temel sitokinlerdir. IL-23, Th17 hücrelerinden patogeneze önemli rol oynayan IL-17 oluşmasını stimüle eder. IL-23'ün bloke edilmesi, IL-17'de indirek azalmaya yol açar (2).

Psoriasisde JAK inhibitörlerinin kullanımı ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda tofasitinib değerlendirilen ajandır (6). Tofasitinib, JAK1 ve JAK3 fosforilasyonunu inhibe ederek IL-6 aracılı STAT1, STAT3 ve STAT5 fosforilasyonunu durdurur (7,8). Tofasitinib JAK2 üzerine daha az, TYK2 üzerine ise minimum etkilidir. Bu yüzden Pan-JAK inhibitörü olarak kabul edilir (9). Tofasitinib IL-17A, IL-17F

Tablo 2. JAK İnhibitörleri, Özellikleri, Çalışıldıkları Dermatolojik Hastalıklar

İlaç / Marka İsmi	Hedeflenen JAK	Üretici Firma	FDA Onaylı Endikasyon	Çalışılan Dermatolojik Hastalıklar
Tofasitinib/ Xeljanz	JAK1/3 (Pan JAK inhibisyonu)	Pfizer	Romatoid Artrit (2012)	Psoriasis Psoriatik artrit Alopesi areata Atopik dermatit SLE
Ruxolitinib/ Jakafi	JAK1/2	Incyte/ Novartis	Myelofibrozis (2011) Polisitemi vera (2014)	Psoriasis Alopesi areata Vitiligo GVHH
Baricitinib/ Olumiant	JAK1/2	Incyte/ Eli Lilly	Onayı yok	Psoriasis Atopik dermatit GVHH SLE CANDLE JDM SAVI

ve IL-22 üretimini, Th1 hücrelerinin diferansiasyonunda etkili olan IL-23R ekspresyonunu azaltır (8,9).

Psoriasis tedavisinde tofasitinib ile yapılan Faz III bir çalışmada; hastalar 2x5 mg, 2x10 mg ve plasebo verilecek şekilde iki ayrı pivotal gruba ayrılmışlar ve 16. hafta sonunda PASI75 cevabına ulaşma birinci pivotol grupta (n=901) sırasıyla (2x5 mg/gün, 2x10 mg/gün ve plasebo sırası) %39,9; %59,2 ve %6,2 olurken, ikinci pivotal grupta (n=960) sırasıyla %46, %59,6 ve %11,4 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak tofasitinib 2x10 mg/gün ve 2x5 mg/gün dozları psoriasis tedavisinde plasebodan anlamlı oranda etkili bulunmuş (p<0.001); yan etki oranları ise gruplar arasında benzer bulunmuştur. Enfeksiyon, malignensi gibi yan etkilere bağlı ilaç kesim oranı düşük olurken, en sık görülen yan etki nazofarenjit olmuştur. Tedavi grubunda 12 hastada herpes zoster görülürken, plasebo grubunda ise görülmediği gözlenmiştir (10).

Tofasitinibin etanersept ve plasebo ile karşılaştırıldığı Faz III bir çalışmada; 12. haftanın sonunda PASI75'e ulaşma tofasitinib 2x5 mg/gün (n=330) grubunda %39,5, tofasitinib 2x10 mg/gün grubunda (n=332) %63,6, etanersept 2x50 mg/hafta grubunda (n=336) %58,8, plasebo grubunda (n=107) %5,6 olduğu görülmüştür. Bu verilerle psoriasis tedavisinde 2x10 mg/gün tofasitinib kullanımının etanersept kullanımıyla benzer etkinlikte olduğu, 2x5 mg/gün tofasitinibin ise daha az etkin olduğu, yine de plaseboya göre anlamlı oranda etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Tofasitinib ve etanerseptin yan etki sıklığının 12 hafta sonunda benzer olduğu da görülmüştür (11).

Psoriasisli hastalarda tofasitinibin kesilmesi ve sonra tekrar başlanması ile ilgili yapılan Faz III bir çalışmada; 16. hafta sonunda tofasitinib 2x5 mg/gün (n=331) grubunda PASI75'e ulaşma %33,5 olurken, tofasitinib 2x10 mg/gün (n=335) grubunda %55,2 olmuştur. PASI75'e ulaşan hastalarda tofasitinibe ara verilmiş; ara verilen hastalarda tofasitinib 2x5 mg/gün grubunda %56,2, tofasitinib 2x10 mg/gün grubunda %62,5 oranında PASI75 cevabının devam ettiği görülmüştür. Relaps eden hastalarda tofasitinib tekrar başlandığında ise 16 hafta sonunda PASI cevap oranının 2x5 mg/gün grubunda %36,8, 2x10 mg/gün grubunda ise %61 olduğu görülmüştür. Yan etki olarak yine en fazla nazofarenjit görülürken; tofasitinib kullanımıyla yükselen LDL değerlerinin, tedavinin kesilmesiyle normale döndüğü belirtilmiştir (12).

Psoriasis tedavisinde tofasitinibin topikal olarak da kullanımını hakkında çalışmalar da yapılmıştır. Yapılan Faz IIa bir çalışmada; tofasitinibin %2'lik merhem formunun, %2'lik taşıyıcılı formundan daha etkili ve daha iyi tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir (13). Eritem dışında ciddi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Ancak yapılan başka bir çalışmada tof-

asitinibin %0,02, %0,2, %2 ve taşıyıcılı formunun etkinlikleri karşılaştırılmış; %2'lik formun etkinliğinin daha fazla olduğu görülse de arada istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Ancak deri biyopsisinde yanlış uygulamaya dair bulgular tespit edilmiştir. Sonuç olarak, psoriasis tedavisinde topikal olarak tofasitinib kullanımının etkili olduğunu söyleyebilmek için yapılacak randomize kontrollü çalışmalara gereksinim olduğu belirtilmiştir (14).

Psoriasisin topikal tedavisinde denenen bir diğer JAK inhibitörü ruxolitibindir. Ruxolitibin %1 (günde bir kez) ve %1,5 (günde iki kez) krem kullanımı 28 gün süre ile takip edilen bir çalışmada lezyonların kalınlığında, eritemde, skuamda ve lezyon alanında plasebo ile karşılaştırıldığında iyileşme olduğu not edilmiştir. Ancak örneklemin küçük olması ve hastaların kısa süreli takip edilmesi nedeniyle ek çalışmalara gereksinim duyulduğu belirtilmiştir (15).

Psoriasisin oral tedavisinde denenen bir diğer JAK inhibitörü ise baricitinibdir. Yapılan Faz IIb bir çalışmada 2, 4, 8 ve 10 mg dozlarda baricitinibin günde bir kez kullanımı, plasebo ile 12 hafta boyunca karşılaştırılmış (n=271), 2 mg/gün hariç diğer dozlarda plasebodan anlamlı oranda etkili bulunmuştur (16).

Atopik Dermatit Tedavisinde JAK İnhibitorleri

Atopik dermatit, pediatrik popülasyonun %10-30'unu, erişkin popülasyonun ise %1-3'ünü etkilleyen kronik, kaşıntılı, inflamatuvar deri hastalığıdır (17,18). Atopik dermatit patogenezinin günümüzde daha iyi anlaşılması hedefe yönelik tedavi çalışmalarını hızlandırmıştır. Atopik dermatit patogenezinde aşırı bir Th2 cevabı olduğu kabul edilmektedir ve Th2 immun cevabında etkili olan IL-4 ve IL-13 sitokinlerini bloke eden dupilumabın atopik dermatitte etkili olduğu gösterilmiştir. JAK/STAT iletim yolunun Th2 immunitesinde, eozinofil aktivasyonunda ve regülatuar T hücrelerini baskılamada rolü olduğu görüldükten sonra atopik dermatitte JAK inhibitörü kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (19,20). Atopik dermatitli fare modelinde, topikal JAK inhibitörlerinin IL-4 ve IL-13 sinyalini azalttıkları, deri bariyer fonksiyonlarını düzelttikleri ve filagrin ekspresyonunu indükledikleri gösterilmiştir (21).

Standart tedaviden sonuç alınamayan orta-ağır şiddetli altı atopik dermatitli hastada yapılan bir çalış-

mada tofasitinib 1x5 mg/gün veya 2x5 mg/gün dozunda 8-29 hafta kullanılmış; tüm hastalarda eritem, ödem/papülasyon, likenifikasyon ve ekskoriasyonun azaldığı görülmüştür. Atopik dermatit skor indeksinde %66,6, kaşıntı ve uyku kaybı skorunda ise %69,9 azalma bulunurken, hastalarda yan etki saptanmamıştır. Ancak çalışmada az sayıda hasta bulunması, plasebo kontrollü grubun bulunmaması ve bias olasılığı çalışmayı kısıtlayan faktörler olarak belirtilmiştir (22).

Atopik dermatitte topikal tofasitinib %2 merhem ile yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, hafif-orta şiddetli atopik dermatitli yetişkin 69 hastada dört hafta süresince tofasitinib uygulanmış; Ekzema Alan ve Şiddet İndeks Skorunda %81,7 azalma olduğu görülmüştür (23).

Atopik dermatitte oral ve topikal JAK inhibitörü kullanımı ile ilgili Faz II çalışmalar devam etmektedir.

Alopesi Areata Tedavisinde JAK İnhibitorleri

Alopesi areata patogenezinde, saç foliküllerinin hücresel düzeyde immun-korunma özelliklerini kaybetmeleri ve otoreaktif CD8+ T hücreleri ve NK T hücreleri tarafından saldırıya uğradıkları gösterilmiştir (24). Spontan alopesi geliştiren bir fare modelinde sitotoksik IFN- γ üreten CD8+ NKG2D+ T hücrelerinin saç folikülü destrüksiyonundan sorumlu olduğu belirtilmiştir. Bu NK T hücre alt grubunun etkilenen insanların saç foliküllerinde de olduğu gösterilmiştir. CD8+ NKG2D+ T hücreleri ve bu hücrelerin IFN- γ sekresyonu, IL-2 ve IL-15 tarafından teşvik edilmektedir (25,26). INF- γ , IL-2 ve IL-15 sitokinlerinin salınımı da JAK/STAT yoluyla bağlıdır.

Alopesi areatalı hastaların patogenezinde JAK/STAT yolunun ilişkisi olduğu anlaşıldıktan sonra 2014 yılında psoriasis ve alopesi universalisi olan 25 yaşındaki bir hastaya iki hastalığına da etkili olabileceği düşünülerek tofasitinib 2x5 mg başlanmıştır. İki ay sonra doz sabah 10 mg, akşam 5 mg olacak şekilde düzenlenmiş; üç ay sonra skalpte tamamen saç çıkışı, kaş, kirpik, yüz, aksiller ve pubik alanda anlamlı oranda kıl büyümesi olduğu fark edilmiştir.

Yayınlanan bu vakadan sonra alopesi areatalı hastalarda tofasitinib ve ruxolitinin ile yapılan çalışmalar bildirilmeye başlanmıştır (27).

İki merkezli bir çalışmada, alopesi areata (saçlı deriden >%50'den fazla kaybı olan), alopesi totalis ve alopesi universalisi olan toplam 66 hastada tofasitinib 2x5 mg/gün, üç ay süre ile denenmiş; hastaların %32'sinde SALT (Severity of Alopecia Tool) skorunda %50 veya daha fazla iyileşme olduğu sonucuna varılmıştır. Hastalık süresinin kısa olması ve tedavi öncesi skalp biyopsisinde histolojik olarak peribulbar inflamasyon olması SALT skorunda daha fazla iyileşme ile ilişkili bulunmuştur. İlaç kesildikten sonra hastalık relapsı ortalama 8,5 haftada gerçekleşmiş; yan etkiler ise birinci ve ikinci derecede enfeksiyon ile sınırlı olarak gözlenmiştir (28).

Yaş aralığı 18-69 olan, alopesili 90 hastada tofasitinib ile yapılan bir çalışmada, hastaların %77'sinde klinik olarak anlamlı cevaba ulaşılmıştır. SALT skorunda 4-18 ay içinde, %50'den fazla iyileşmeye hastaların %58'inde saptanmıştır. Yine bu çalışmada da alopesi areatalı hastaların, alopesi totalis ve universalisi olan hastalara göre daha iyi cevap verdikleri gösterilmiştir. Tofasitinib tedavisi hastalar tarafından iyi tolere edilmiş ve hastalarda ciddi bir yan etki görülmemiştir (29).

Yaş aralığı 12-17 arası olan, alopesi areatalı 13 adolesan hastada yapılan bir diğer klinik çalışmada ise dokuz hastada klinik olarak anlamlı düzeyde saç çıkışı gözlemlenmiştir (30).

Tırnak distrofisi, alopesi areatalı hastalarda sık (%7-66) görülür (31). Pitting, trakionişi, onikoreksis, lunulada kırmızı spot, onikolizis, onikomadezis ve Beau çizgileri alopesi areatalı hastaların tırnaklarında görülebilecek distrofik değişikliklerdir. Üç vakanın sunulduğu bir çalışmada hastalara 2x5 mg/gün dozda tofasitinib başlanmış, bir hastada iki ay sonra 15 mg/gün dozuna çıkılmış, hastaların üçünde de 5-6. ayın sonunda tırnak distrofisinde belirgin iyileşme olduğu saptanmıştır (32).

Orta-ağır alopesi areatası olan 12 hastada yapılan bir çalışmada, hastalara oral ruxolitinin 2x20 mg/gün oral olarak 3-6 ay süreyle verilmiş; sonrasında has-

talar üç ay takip edilmiştir. Hastaların %75'inde (12 hastanın 9'unda) anlamlı oranda saç çıkışı elde edilmiş, hastalarda ciddi bir yan etkiye rastlanılmamış, ancak tedavi kesildikten sonra nüks olduğu belirtilmiştir (33).

Topikal tofasitinib ve topikal ruxolitinib ile ilgili Faz II çalışmalar devam etmektedir.

Alopesi universalisli bir hastada, saçlı deri ve kaşlara, günde iki kez ve 12 hafta süreyle ruxolitinib %0,6 krem uygulaması ile kaşların neredeyse normal hale geldiği, saçlı deride ise %10 oranında yeni saç çıkışı olduğu bildirilmiştir (34).

CANDLE sendromu (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated Temperature) ve alopesi totalisi olan bir hastada, ilk altı ay 7 mg/gün ve sonrasında 11 mg/gün olarak baricitinib tedavisi ile üç ay sonra hastanın sadece oksipital bölgesinde bir alan hariç tüm saçlı derisinde saçların çıktığı, tedavi başladıktan dokuz ay sonra ise tüm saçlı derisinin normal görünümüne kavuştuğu, tedavi süresince hastalıkta rekürrens olmadığı bildirilmiştir (35).

Vitiligo Tedavisinde JAK İnhibitorleri

Vitiligo, insidansı % 0,1-2 olan, sık görülen, deride depigmentasyonun olduğu bir deri hastalığıdır (36). Patogeneizde IFN- γ 'nın major rol oynadığı, CD8+ T hücrelerinin oluşturduğu inflamasyonla melanositlerin destruksiyona uğraması yer almaktadır (37). IFN- γ sinyali JAK-STAT yolunu kullandığı için vitiligo hastalar JAK inhibitörleri ile tedaviden fayda görebilirler.

Elli yaşlarında vücudunda yaygın vitiligo ile uyumlu lezyonları olan tedavilere dirençli bir hastada tofasitinib ilk üç hafta 5 mg/günaşırı, sonrasında 5 mg/gün kullanılmış; tedavinin ikinci ayında hastada yüzde ve üst ekstremitelerde parsiyel, beşinci ayın sonunda alında ve ellerde tama yakın repigmentasyon elde edilmiştir. Hastada herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır (38).

Otuz beş yaşında, yaygın alopesi areatası ve eşlik eden vitiligosu olan bir erkek hasta, alopesi areatada ruxolitinib tedavisi için Faz II bir çalışmaya katılmış.

Hastanın yüzünde, gövdesinde ve ekstremitesinde yaygın depigmente alanları not edilmiş. Hastaya 2x20 mg/gün oral ruxolitinib tedavisi 20 hafta boyunca verilmiş. Hastanın alopesi lezyonları ile birlikte başlangıca göre depigmente alanlarında da belirgin repigmentasyona rastlanmıştır. Ruxolitinib kesildikten 20 hafta sonra yeniden çıkan saçların dökmümediği saptanırken, repigmente olan alanların tekrar depigmentasyona uğradıklarının görüldüğü bildirilmiştir (39).

On iki vitiligo hastada günde iki kez ruxolitinib %1,5 krem uygulanmasının etkinliğinin araştırıldığı bir kavram kanıtı çalışmasında, hastaların vücudunun en az %1'ine ruxolitinib krem uygulanmış ve hastalar yirminci hafta sonunda Vitiligo Alan Skor İndeksi ile değerlendirilmiştir. Hastaların dokuzu çalışmayı tamamlamış. Yirminci haftanın sonunda hastaların dördünde, yüz bölgesinde Vitiligo Alan Skor İndeksinde başlangıca göre %76 iyileşme saptanmıştır. Yirminci haftanın sonunda tüm hastaların toplam Vitiligo Alan Skor İndeksinde %23 iyileşme saptanmış; eritem, hiperpigmentasyon ve geçici akne görülen yan etkiler olarak rapor edilmiştir (40).

Diğer Deri Hastalıklarında JAK İnhibitorleri

Akut ve kronik graft versus host hastalığı olan ruxolitinib ile tedavi edilen hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada, immunsupresif ilaçlara JAK inhibitörü ilave edilmesiyle derideki inflamasyonun azaldığı gösterilmiştir (41). Baricitinib ve ruxolitinibin steroid dirençli graft versus host hastalarında etkinliği ile ilgili Faz II ve Faz III çalışmalar devam etmektedir (2).

Dirençli kutanöz dermatomyozitli üç hastanın oral tofasitinib (2x5 mg/gün ve 2x10 mg/gün) tedavisinden fayda gördüğü rapor edilmiştir (42). Elli beş yaşında, daha önce almış olduğu metotreksat, mikofenolat, azotiopürin ve İVİG tedavilerinden fayda görmeyen dermatomyozitin şiddetli deri tutulumu ve kas tutulumu olan bir hastada tofasitinib 2x5 mg/gün tedavisiyle kas şikayetlerinin de fayda gördüğü ve steroid tedavisinin azaltılarak kesilebildiği belirtilmiştir (43). Yetmiş iki yaşında dermatomyozitle takip edilen bir başka hastada ise hem tipik deri

döküntüleri hem de kas tutulumu için steroid ve azotiopürin tedavisinden fayda görmeyince azotiopürin kesilip, mikofenolat ve İVİG 2 gr/kg/ay başlanmış. Sonrasında hastada myelofibrozis tespit edilince hastaya ruxolitinib 2x5 mg/gün verilmiş, iki ay sonra ruxolitinib dozu 2x15 mg/gün dozuna çıkarılmış. Hastanın myelofibrozis tablosu düzelirken deri lezyonlarında tamamına yakın düzelme ve kas gücünün de yerine gelmesiyle steroid, mikofenolat ve İVİG tedavilerinin dozları azaltılarak kesilebilmiştir (44).

Tofasitinibin farelerde lupus otoantikör seviyelerini azalttığı bildirilmiştir. Ancak tofasitinibin lupus benzeri deri inflamasyonuna sebep olduğu da gösterilmiştir (45). Baricitinib, tofasitinib ve JAK1 inhibitörü GSK2586184'ün sistemik lupuslu hastalarda oral kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (2).

Sjögren sendromu olan hastalarda Faz I/II bir çalışmada, topikal tofasitinib kullanımıyla kuru göz semptom ve bulgularının iyileştiği, konjunktival hücre yüzeylerinden HLA-DR ekspresyonunun ve hasta gözyaşlarındaki inflamatuvar sitokin seviyelerinin azaldığı gözlenmiştir (46).

Kutanöz T hücreli lenfoma ve Sezary sendromunda farklı JAK inhibitörü kullanımları altı prelinik çalışmada denenmiş, STAT3 veya STAT5 inhibisyonunun malign hücrelerin büyümesinde azalma yapabileceği gösterilmiştir (3).

Doz ve Takip

Tofasitinibin FDA tarafından onaylanan dozu romatoid artrit için 2x5 mg/gün'dür. Yavaş salınımlı 11 mg/günlük dozu da bulunmaktadır. Klinik çalışmalarda psoriasisde 2x10 mg/gün tofasitinibin 2x5 mg/gün dozundan daha etkili olduğu ve yüksek dozlarda yan etkinin artmadığı gösterilmiştir (10,11). Günümüz çalışmalarında inflamatuvar deri hastalıklarında 2x5 mg/gün dozunda başlanması genellikle yeterli olurken, gerektiğinde dozun 2x10 mg/gün'e çıkılması önerilmektedir. Ağır böbrek yetmezliğinde, karaciğer yetmezliğinde, flukonazol ve keto-konazol gibi CYP3A4 ve CYP2C9 enzimlerini

inhibe eden ilaç kullanımlarında doz azaltımı gerekebilmektedir.

Ruxolitinibin FDA tarafından onaylanan, myelofibrozis ve polisitemi verada kullanılan dozu 2x5-25 mg/gün arasında değişmektedir. Alopesi areatada yapılan klinik çalışmada 2x20 mg/gün dozunda kullanılmıştır (33). Doz ayarlamasında dikkat edilmesi gereken noktalar tofasitinib ile benzerdir.

Tofasitinib ve ruxolitinib tedavisine başlamadan önce hemogram, böbrek fonksiyon testi, karaciğer fonksiyon paneli, açlık lipid paneli başlangıçta, bir ay sonra ve sonrasında üç ayda bir önerilmektedir. Yine HIV, hepatit B ve hepatit C testleri ile tüberküloz testinin başlangıçta yapılması ve sonrasında yılda bir yapılması önerilmektedir (47).

Yan Etki ve Güvenirlik

JAK inhibitörlerinin yan etki ve güvenirlik bilgileri daha çok endikasyon aldıkları hastalıklardaki çalışmalardan elde edilen verilere ve dozlara dayanmaktadır. Dermatolojik hastalıklarda kullanımında yan etkilere odaklanmış çalışmalar az sayıdadır (Tablo 3) (3).

Mevcut verilere göre JAK inhibitörleri ile enfeksiyon riski diğer immünsüpresif tedavilerden farklı bulunmamıştır. En sık nazofarenjit, üst solunum yolu ve üriner sistem enfeksiyonlarına rastlanmıştır. Varisella zoster virüs reaktivasyonu, biyolojiklere göre daha yüksek oranda görülmüştür. Tüberküloz vakaları yüksek dozlarda oluşmaktadır (48-50).

Hemoglobin değerleri, kırmızı hücre, nötrofil ve eozinofil sayıları doz bağımlı olarak azalabilir; tedavi kesildikten sonra normal değerlerine gelirler (51). Plazma lipid seviyeleri yükselirken, total kolesterol/HDL kolesterol oranında anlamlı değişiklik bulunmamış, ek olarak kan basıncı değerleri etkilenmemiştir.

Romatoid artrit veya psoriasis olan tofasitinib ile tedavi edilen hamilelerde elde edilen sonuçlar, genel popülasyonla ve biyolojik tedavileri kullanan hastalarla benzer olarak bildirilmiştir (52).

Tablo 2. JAK İnhibitörleri, Özellikleri, Çalışıldıkları Dermatolojik Hastalıklar

Kutanöz Yan Etkiler	Nonkutanöz Yan Etkiler
Enfeksiyonlar	Nazofarenjit
• Herpes zoster	Üst solunum yolu enfeksiyonu
• Herpes simpleks reaktivasyonu	Pulmoner kriptokokkus
• Dissemine molluskum kontagiozum	
Diğer	Gastrointestinal şikayetler
• Eruptif skuamöz hücreli karsinoma	Distal simetrik polinöropati
• DRESS sendromu	Laboratuvar anomalileri
• İlaç erupsiyonu	• Doza bağımlı hemoglobin, RBC ve nötrofil sayılarında azalma
	• Doza bağımlı CPK, HDL, LDL ve total kolesterol seviyelerinde artma

Plasebo ve tofasitinib, kardiyovasküler risk faktörü açısından karşılaştırıldıklarında benzer bulunmuşlardır (53).

JAK inhibitörlerinin, teorik olarak malignite riskini arttırdığı söylenebilmekle birlikte tofasitinib ile tedavi edilen romatoid artrit ve psoriasis hastalarında lenfoproliferatif hastalıklar ve diğer kanserlerde artan bir risk görülmemiştir. Ancak uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Renal transplantasyonda tofasitinib ile yapılan ilk çalışmalarda 20-30 mg/gün gibi yüksek dozlarda ve diğer immünsüpresiflerle kombine edildiğinde %1 oranında lenfoproliferatif hastalık geliştiği gösterilmiştir. Ruxolitinin ile tedavi edilen myelofibrozsizli bir hastada görülen eruptif skuamöz hücreli karsinom dışında malignensi rapor edilmemiştir (54).

STAT İnhibitörleri

Transkripsiyon faktörlerinin (STAT) ilaç olabilme özelliği JAK gibi enzimlere göre daha azdır. Klinik çalışmalar daha çok erken safhalardadır. STAT3 ve STAT5'in hücrenin büyümesi ve yaşamının düzenlenmesi üzerine etkileri vardır ve bu faktörler onkoloji alanında kendine yer bulmaktadır. Bu amaçla bir dizi STAT inhibitörü çalışılmaktadır.

İn vitro bir çalışmada cucurbitacin I (STAT3 inhibitörü) ile Sezary hücreleri inkübe edilmiş, STAT3 fosforilasyonunun azaldığı görülmüştür. Ek olarak

cucurbitacin I ile etkilenmiş bireylerdeki yeni üretilen CD4 T hücrelerinin inkübasyonu, Sezary hücrelerinden %73-90 oranında apoptozis ile sonuçlanmıştır (55,56).

Psoriasisiste ise STAT3 inhibitörü olan STA-21'in topikal formülasyonu randomize olmayan bir çalışmada test edilmiştir. Sekiz psoriasisli hastanın altısında, iki hafta topikal STA-21 uygulanmasından sonra iyileşme olduğu görülmüştür (57). Sonrasında bu konu ile ilgili yeni bir çalışma yapılmamıştır.

Sonuç olarak, JAK inhibitörlerinin gelişimi dermatolojide büyük ilgi ile karşılanmaktadır.

Çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda JAK inhibitörlerinin kullanımını değerlendiren çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmaların kapsamı gelecekte otoimmün büllü hastalıklar, Behçet hastalığı, skleroderma gibi diğer hastalıklar için de genişletilebilecek ve bu hastalıkların patogenetik yollarının incelenmesine yardımcı olacaktır.

Yeni jenerasyon (pan ve/veya selektif JAK inhibitörleri) ve topikal JAK inhibitörlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır ve bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Yazdi AS, Röcken M, Ghoreschi K. Cutaneous immunology basics and new concepts. Semin Immunopatol 2016; 38: 3-10.

2. Welsch K, Holstein J, Laurence A, Ghoreschi K. Targeting JAK/STAT signalling in inflammatory skin diseases with small molecule inhibitors. *Eur J Immunol* 2017; 47: 1096-1107.
3. Shreberk-Hassidim R, Ramot Y, Zlotogorski A. Janus kinase inhibitors in dermatology: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 745-753.e19.
4. Boehncke WH. Etiology and pathogenesis of psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41: 665-675.
5. Kytтарыs VC. Kinase inhibitors: a new class of antirheumatic drugs. *Drug Des Devel Ther* 2012; 6: 245-250.
6. Di Lernia V, Bardazzi F. Profile of tofacitinib citrate and its potential in the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 533-539.
7. Ghoreschi K, Gadina M. JAKpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory. *Exp Dermatol* 2014; 23: 7-11.
8. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X. ve ark. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol* 2011; 186: 4234-4243.
9. Lindstrom TM, Robinson WH. A multitude of kinases – which are the best targets in treating rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36: 367-383.
10. Papp KA, Menter MA, Abe M. ve ark. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol* 2015; 173: 949-961.
11. Bachelez H, Kerkhof PCM, Strohal R. ve ark. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 552-561.
12. Bissonnette R, Iversen L, Sofen H. ve ark. Tofacitinib withdrawal and retreatment in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2015; 172: 1395-1406.
13. Ports WC, Khan S, Lan S. ve ark.. A randomized phase 2a efficacy and safety trial of the topical Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of chronic plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology* 2013; 169: 137-145.
14. Ports WC, Feldman SR, Gupta P. ve ark. Randomized pilot clinical trial of tofacitinib solution for plaque psoriasis: Challenges of the intra-subject study design. *J Drugs Dermatol*. 2015; 14: 777-784.
15. Punwani N, Scherle P, Flores R. ve ark. Preliminary clinical activity of a topical JAK1/2 inhibitor in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 658-664.
16. Papp KA, Menter MA, Raman M. ve ark. A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016; 174: 1266-1276.
17. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B. ve ark. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733-743.
18. Schmitt J, Bauer A, Meurer M. Atopic eczema in adulthood. *Hautarzt* 2008; 59: 841-850.
19. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, ve ark. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 130-139.
20. Bao L, Zhang H, Chan LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAKSTAT* 2013; 2: e24137.
21. Amano W, Nakajima S, Kunugi H. ve ark.. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 667-677.
22. Levy LL, Urban J, King BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 395-399.
23. Bissonnette R, Papp KA, Gooderham M. ve ark. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *British Journal of Dermatology* 2016; 175: 902-911.
24. Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med* 2012; 366: 1515-1525.
25. Xing L, Dai Z, Jabbari A. ve ark. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reserved by JAK inhibition. *Nat Ned* 2014; 20: 1043-1049.
26. Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M. ve ark. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature* 2010; 466: 113-117.
27. Craiglow BG, King BA. Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology* 2014; 134: 2988-2990.
28. Kennedy Crispin M, Ko JM, Craiglow BG. ve ark. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight* 2016; 1: e89776.
29. Liu LY, Craiglow BG, Dai F, King BA. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: A study of 90 patients. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 22-28.
30. Craiglow BG, Liu LY, King BA. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata and variants in adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 29-32.
31. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A. Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2009; 23: 240-241.
32. Dhayalan A, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of nail dystrophy associated with alopecia universalis. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 492-493.
33. Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N. ve ark.. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI Insight* 2016; 1: e89790.

34. Craiglow BG, Tavares D, King BA. Topical ruxolitinib for the treatment of alopecia universalis. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 490-491.
35. Jabbari A, Dai Z, Xing L. ve ark. Reversal of alopecia areata following treatment with the JAK1/2 inhibitor baricitinib. *EBioMedicine* 2015; 2: 351-355.
36. Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Vitiligo: a review of the published work. *J Dermatol* 2011; 38: 419-431.
37. Harris JE, Harris TH, Weninger W. ve ark. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN-gamma for autoreactive CD8(+) T-cell accumulation in the skin. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 1869-1876.
38. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: A pathogenesis-directed therapy. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 1110-1112.
39. Harris JE, Rashighi M, Nguyen N. ve ark. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 370-371.
40. Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A. ve ark. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 1054-1060.e1.
41. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C. ve ark. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host-like disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* 2015; 29: 2062-2068.
42. Kurtzman DJ, Wright NA, Lin J. ve ark. Tofacitinib citrate for refractory cutaneous dermatomyositis: An alternative treatment. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 944-945.
43. Paik JJ, Christopher-Stine L. A case of refractory dermatomyositis responsive to tofacitinib. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46: e19.
44. Hornung T, Janzen V, Heidgen FJ. ve ark. Remission of recalcitrant dermatomyositis treated with ruxolitinib. *N Eng J Med* 2014; 371: 2537-2538.
45. Furumoto Y, Smith CK, Blanco L. ve ark. Tofacitinib ameliorates murine lupus and its associated vascular dysfunction. *Arthritis Rheumatol* 2016; 69: 148-160.
46. Liew SH, Nichols KK, Klamerus KJ. ve ark. Tofacitinib (CP-690,550), a Janus kinase inhibitor for dry eye disease: results from a phase ½ trial. *Ophthalmology* 2012; 119: 1328-1335.
47. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 736-744.
48. Seminario-Vidal L, Cantrell W, Elewski BE. Pulmonary cryptococcosis in the setting of tofacitinib therapy for psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2015; 14: 901-902.
49. Souto A, Maneiro JR, Salgado E. ve ark. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1872-1885.
50. Valenzuela F, Papp KA, Pariser D. ve ark. Effects of tofacitinib on lymphocyte sub-populations, CMV and EBV viral load in patients with plaque psoriasis. *BMC Dermatol* 2015; 15: 1.
51. Strober B, Buonanno M, Clark J. ve ark. Effects of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, on haematological parameters during 12 weeks of psoriasis treatment. *Br J Dermatol* 2013; 169: 992-999.
52. Clowse ME, Feldman SR, Isaacs JD. ve ark. Pregnancy outcomes in tofacitinib safety databases for rheumatoid arthritis and psoriasis. *Drug Saf* 2016; 39: 755-762.
53. Wu JJ, Strober BE, Hansen PR. ve ark. Effects of tofacitinib on cardiovascular risk factors and cardiovascular outcomes based on phase III and long-term extension data in patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 43: 1387-1388.
54. Fabiano A, Calzavara-Pinton P, Monari P. ve ark.. Eruptive squamous cell carcinomas with keratoacanthoma-like features in a patient treated with ruxolitinib. *Br J Dermatol* 2015; 173: 1098-1099.
55. Blaskovich MA, Sun J, Cantor A. ve ark. Discovery of JSI-124 (cucurbitacin I), a selective Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway inhibitor with potent antitumor activity against human and murine cancer cells in mice. *Cancer Res* 2003; 63: 1270-1279.
56. van Kester MS, Out-Luiting JJ, von dem Borne PA. ve ark. Cucurbitacin I inhibits Stat3 and induces apoptosis in Sézary cells. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1691-1695.
57. Miyoshi K, Takaishi M, Nakajima K. ve ark. Stat3 as a therapeutic target for the treatment of psoriasis: a clinical feasibility study with STA-21, a Stat3 inhibitor. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 108-117.