

مهارکننده‌های ژانوس کیناز: یک استراتژی درمانی جدید برای بیماری‌های خود ایمن

ویدا هاشمی^۱، محمد احمدپور^۲، سحر مهران‌فر^۳، رضا شیرینی هریس^۴، آرزو حسینی^{۵*}

تاریخ دریافت ۱۴۰۲/۱۰/۰۲ تاریخ پذیرش ۱۴۰۲/۱۲/۲۶

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: سایتوکاین‌ها نقش اصلی را در پاتوژنز بیماری‌های التهابی و خودایمنی ایفا می‌کنند. به دنبال اتصال سایتوکاین‌ها به گیرنده‌های مربوطه، ژانوس کیناز (JAK) و فعال‌کننده رونویسی (STAT) فعال شده و در ارسال سیگنال شرکت می‌کنند. لذا تغییرات ژنتیکی در مسیر JAK/STAT با افزایش خطر ابتلا به سرطان‌ها، خودایمنی و همچنین بیماری‌های التهابی مرتبط است. بنابراین رویکردهای درمانی که چندین سایتوکاین را به‌طور هم‌زمان هدف قرار می‌دهند، یک گزینه درمانی مناسب را ارائه می‌دهند.

مواد و روش کار: در این مطالعه از پایگاه اطلاعاتی PubMed-Medline و Embase برای انتشارات مربوط به استفاده از مهارکننده‌های JAK کینازها برای بیماری‌های خودایمنی و سایر بیماری‌های التهابی جستجو شدند. داده‌ها از انتشارات موجود استخراج و استفاده گردید. همچنین بیشتر داده‌ها برای کارآزمایی‌های مطالعات خارجی بودند.

یافته‌ها: مهار ژانوس کینازها منجر به سرکوب مستقیم مسیرهای سیگنال دهی سایتوکاین‌های متعدد می‌شود و بر تولید مجموعه دیگری از سایتوکاین‌ها تأثیر می‌گذارد. همچنین مهار بسیار انتخابی جک‌ها می‌تواند دقت درمان را افزایش دهد و می‌تواند منجر به کاهش فعالیت خارج از هدف و در نتیجه افزایش کارایی و ایمنی شود. بنابراین، ژانوس کینازها به اهداف ایمنی درمانی کلاسیک برای بیماری‌های مرتبط با سیستم ایمنی تبدیل شده‌اند.

بحث و نتیجه‌گیری: سیگنالینگ سایتوکاین‌های متعددی از طریق آبشارهای JAK-STAT که برای پاسخ ایمنی، دفاع میزبان و التهاب مهم است صورت می‌گیرد. علاوه بر این، سایتوکاین‌ها یکی از اجزای اصلی در بیماری‌های مرتبط به سیستم ایمنی محسوب می‌شوند بنابراین، بلوک کردن چندین مسیر پیام‌رسان جک کیناز، امروزه یک راهکار درمانی جدیدی برای درمان چندین بیماری‌های اتوایمنی است.

کلیدواژه‌ها: بیماری‌های خودایمنی، مولکول‌های JAK/STAT، مهارکننده‌های ژانوس کیناز

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و چهارم، شماره دوازدهم، ص ۸۱۵-۷۹۴، اسفند ۱۴۰۲

آدرس مکانی: مرکز تحقیقات سالیب تومور، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران، تلفن: ۰۹۱۴۳۶۳۴۳۲۰

Email: hosseiniare@yahoo.com

مقدمه

سیگنال دهی جک-استت می‌تواند توسط دو نوع گیرنده سایتوکاین تحریک شود: گیرنده‌های نوع I عمدتاً به سایتوکاین‌ها متصل می‌شوند شامل اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۲، اینترلوکین ۹ و اینترلوکین ۱۵، هورمون رشد و عوامل محرک کلنی است. درحالی‌که گیرنده‌های نوع ۲ بیشتر توسط اینترفرون و اینترلوکین ۱۰ فعال می‌شوند. و مهارکننده‌های جک را می‌توان بر اساس اثرات خاص

ژانوس کینازها تیروزین کینازهای داخل سلولی و غیر گیرنده هستند. خانواده JAK شامل چهار عضو از جمله JAK1، JAK2، JAK3 و TY2K است. از زمان اولین کشف جک‌ها تلاش‌های زیادی برای درک ساختار و عملکرد آن‌ها انجام شده است. چهار تا ژانوس کیناز نقش مهمی در انتقال سیگنال‌های سایتوکاین‌ها دارند.

^۱ گروه علوم آزمایشگاهی و بیوتکنولوژی، دانشکده علوم پزشکی مراغه، مراغه، ایران

^۲ گروه علوم آموزش بهداشت و ارتقاء سلامت، دانشکده علوم پزشکی مراغه، مراغه، ایران

^۳ گروه ژنتیک و ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۴ گروه علوم آزمایشگاهی و بیوتکنولوژی، دانشکده علوم پزشکی مراغه، مراغه، ایران

^۵ مرکز تحقیقات سالیب تومور، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

هستند (۵). از سوی دیگر، برخی از سایتوکاین‌ها در تحریک سرطان‌زایی و تومورزایی نقش دارند (۶). به‌عنوان مثال، سایتوکاین‌های التهابی، فاکتور نکروز تومور (TNF)، اینترلوکین-۶ و اینترلوکین-۱ مرتبط با تومورهای کولورکتال و کولیت می‌باشند (۷). هدف قرار دادن مسیرهای سیگنالینگ خارج سلولی و درون‌سلولی که توسط سایتوکاین‌ها ایجاد می‌شود می‌تواند یک درمان مفید برای سرطان‌های مختلف، بیماری‌های التهابی و خود ایمنی باشد. امروزه، درمان‌های هدف‌دار سایتوکاین‌ها مانند آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و گیرنده‌های سایتوکاین‌ها نوترکیب توسعه یافته‌اند که موفقیت‌های درمانی بسیاری نشان داده‌اند (۵، ۸). باین‌حال، برخی از بیماران به‌طور کامل به این درمان‌ها پاسخ نمی‌دهند (۵). هدف‌گیری موفقیت‌آمیز ژانوس کیناز (JAK) / مبدل سیگنال و فعال‌کننده مسیرهای رونویسی (STAT)، که برای سیگنال‌دهی درون‌سلولی سایتوکاین حیاتی است، که اکنون یک درمان نوظهور برای سرطان‌ها و بیماری‌های خودایمنی است (۹، ۱۰).

در این مقاله، در ابتدا اثرات سایتوکاین‌ها در دفاع میزبان و بیماری‌های ناشی از ایمنی را به‌طور خلاصه بیان می‌کنیم و سپس به‌طور خلاصه عملکرد مسیرهای سیگنالینگ JAK/STAT را در تنظیم چندین بیماری شرح می‌دهیم. در بخش بعدی، مهارکننده‌های JAK را در دو بخش، از جمله در کارآزمایی‌های بالینی و مهارکننده‌های JAK مورد تأیید سازمان غذا و دارو (FDA) بررسی می‌کنیم.

روش کار

در این مطالعه مروری روایتی، استراتژی جستجو بدین شکل بود که ابتدا با استفاده از کلیدواژه‌هایی نظیر "مهارکننده‌های ژانوس کیناز"، "بیماری‌های خودایمنی"، و "مسیر JAK/STAT"، جستجویی جامع در پایگاه‌های داده PubMed, Medline و Embase انجام شد. از محدودیت‌های جستجو اولین مورد زبان مقالات بود، به‌طوری‌که اکثر مقالاتی که به زبان انگلیسی و سایر زبان‌هایی که در آن‌ها مطالعات معتبری منتشر شده بود، انتخاب شدند. محدودیت بعدی مربوط به سن بیماران وجود بود، به‌گونه‌ای که تمرکز بر روی مطالعات شامل بیماران بالغ بود، اگرچه مطالعات در تمامی گروه‌های سنی مورد بررسی قرار گرفتند. در نهایت، بیشتر داده‌ها از مقالات مربوط به کارآزمایی‌های بالینی استخراج شدند.

۱- سایتوکاین‌های نوع III در بیماری‌های خود

ایمنی:

سایتوکاین‌ها پروتئین‌های ترشح‌شده‌ای هستند که ماهیت پاسخ ایمنی و دفاع میزبان را تعیین و تنظیم می‌کنند (۱). سایتوکاین‌ها بر اساس ساختار گیرنده‌ها به چند گروه تقسیم

کیناز آن‌ها گروه‌بندی کرد: توفاسیتینیب مولکول‌های (JAK1, JAK2 و JAK3) مهار می‌کند، بارسیتینیب و روکسولیتینیب باعث مهار انتخابی JAK1 و JAK2 می‌شوند و در پایان آپاداسیتینیب و فیلگوتینیب باعث مهار انتخابی JAK1 می‌گردد. درمان‌های بیولوژیکی که سایتوکاین‌های پیش التهابی را هدف قرار می‌دهد، چشم‌انداز درمان آرتريت روماتوئید (RA) و سایر بیماری‌های خود ایمنی را به‌طور غیرقابل‌برگشت تغییر داده است. با پیشرفت در دانش سیگنالینگ سایتوکاین، این سؤال مطرح می‌شود که آیا هدف قرار دادن سیگنالینگ داخل سلولی ممکن است یک استراتژی ایمنی و مؤثر باشد. با توجه به حیاتی بودن جک‌ها برای سایتوکاین‌ها، لذا مهارکننده‌های JAK یک استراتژی درمانی جدید برای درمان طیف وسیعی از اختلالات خود ایمنی است. بیش از ۷۰ مهارکننده ژانوس کیناز به‌عنوان داروهای تعدیل‌کننده ایمنی برای استفاده بالینی تأیید شده است که ۱۲ مورد از آن‌ها در درمان بیماری‌های خود ایمنی استفاده می‌گردد. توفاسیتینیب، به‌عنوان اولین مهارکننده جک، برای درمان آرتريت روماتوئید تأیید شده است. همچنین نتایج بیشتر مطالعات نشان می‌دهد که توفاسیتینیب و بارسیتینیب برای درمان آرتريت روماتوئید مؤثر است. مهارکننده‌های JAK برای درمان آرتريت روماتوئید، بیماری میلوپرولیفراتیو، پسوریازیس و کولیت اولسراتیو زمانی که دیگر درمان‌ها شکست خورده بود اثرات مؤثری نشان دادند. در حال حاضر، مولکول‌های کوچک مهارکننده‌های جک به‌عنوان دسته جدیدی از داروها در درمان بیماری‌های ناشی از سیستم ایمنی در نظر گرفته می‌شوند. در مطالعه حاضر، هدف ما ارائه یک مرور جامع از داده‌های شیمیایی و دارویی مهارکننده‌های JAK تأیید شده در سطح جهانی که برای درمان بیماری‌های التهابی و خود ایمنی تأیید شده است می‌باشد و همچنین برجسته کردن تفاوت در ساختار شیمیایی، تعاملات اتصال‌دهنده، فعالیت‌های مهارکننده کیناز، فعالیت‌های دارویی و مسیرهای متابولیک این داروها که می‌تواند به طراحی مهارکننده‌های جدید، قوی‌تر و ایمن‌تر JAK برای بیماری‌های التهابی از جمله بیماری‌های خودایمنی کمک کند است.

سایتوکاین‌ها پروتئین‌های ترشح‌شده‌ای هستند که دفاع میزبان را در برابر آن تنظیم می‌کنند. سایتوکاین‌ها نه تنها پاسخ‌های ایمنی را واسطه‌گری می‌کنند بلکه محرک اصلی بروز بیماری‌های خود ایمنی و سرطان‌ها هستند (۱، ۲). برای مثال، افراد مبتلا به آرتريت روماتوئید (RA) نسبت پلاسمایی بالاتری از سایتوکاین‌های التهابی از جمله، اینترلوکین-۹ (IL-9)، IL-12، IL-22، و فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت-ماکروفاژ را نشان می‌دهند (۳، ۴). سایتوکاین‌ها همچنین عاملین اصلی در پاتوژنز چندین بیماری خود ایمنی از جمله لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) و بیماری التهابی روده (IBD)

واکنشی ترشح‌کننده Ig در SLE تعدیل می‌کند (۲۰).
 RA یک اختلال التهابی مزمن است که در آن سایتوکاین‌ها نقش اساسی در ایجاد آن دارند. سطوح بالاتر پلاسمایی سایتوکاین‌های IL-4، IL-12، IL-17، IL-22، GM-CSF و IFN- γ ، با نسبت کمتر IL-10 (یک سایتوکین ضدالتهابی)، نشان داده شده است (۲۱، ۲۲). در موضوعات RA از آنجایی که سلول‌های TH9/IL-9+ غنی‌شده در مایع سینوویال (SF) بقای نوتروفیل‌ها و تولید MMP-9 را تسهیل می‌کند و تمایز سلول‌های TH17 را تقویت می‌کند، این سلول‌ها با وضعیت بیماری RA همبستگی دارند (۲۳). علاوه بر این، افزایش نسبت IL-21 سرم و سینوویوم در افراد مبتلا به RA مرتبط با فعال‌سازی سلول‌های B، تکثیر، ترشح آنتی‌بادی و تعداد سلول‌های شبه Th از طریق مسیر IL-21R و هدف قرار دادن IL-21 پتانسیل درمانی دارد و اکنون در فاز اول بالینی است (۲۴، ۲۵). برخی از سایتوکاین‌ها در تقویت ایمنی تومور (IL-10 و TGF- β) نقش دارند در حالی که برخی دیگر (TNF- α)، IL-6 و IL-17 در تحریک سرطان‌زایی مؤثر هستند (۲۶). به‌عنوان مثال، IL-1، IL-6، TGF- β تحریک‌کننده تومورزایی، در حالی که IL-12، IL-18، IFN و تکثیر و تهاجم سرطان سینه جلوگیری می‌کنند (۲۷). علاوه بر این، IL-1، IL-6 و TNF توسعه تومور کولیت و کولیت مرتبط با کولیت را ترویج می‌کنند، در حالی که IL-10 و TGF- β تومورزایی کولورکتال را مهار می‌کنند (۲۷). برخی سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-6 و نیز در سرطان‌زایی ریه IL-8 نقش دارند (۲۸). همچنین، تولید سازنده TNF- α یک شبکه سازنده دیگر سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و عوامل رگ‌زایی در سرطان تخمدان ایجاد می‌کند (۲۹).

می‌شوند؛ سایتوکاین‌ها نوع I و نوع II (11)، سایتوکاین‌های نوع I شامل سایتوکاین‌های با زنجیره گامای مشترک، سایتوکاین‌های با زنجیره بتای مشترک، سایتوکاین‌های با زنجیره gp-130، سایتوکاین‌های دیمریک و سایتوکاین‌های شبه هورمونی هستند. سایتوکاین‌های نوع دوم شامل اینترفرون‌ها (اینترفرون) از جمله اینترفرون الف، بتا و گاما و همچنین سایتوکاین‌های مرتبط با اینترلوکین ۱۰ هستند (۱۲). بسیاری از سایتوکاین‌های نوع I/II در ایمونوپاتوژنز شرایط خودایمنی مانند IBD، RA، و SLE نقش دارند (۱۲).

IBD یک بیماری التهابی است که دو نوع عمده دارد: بیماری کرون (CD) و کولیت اولسراتیو (UC). نشان داده شده است که بیماران مبتلا به بیماری IBD سطوح بالایی از سایتوکاین‌های T کمکی (Th1) از جمله Th1، Th2 و Th17 را دارند (۱۳، ۱۴). در پاتوژنز IBD، IL-9 و IL-22 نیز دخیل هستند (15، 16). SLE یک بیماری خودایمنی سیستمیک مزمن است که با تولید اتوآنتی‌بادی‌ها و تشکیل محصولات مرتبط با ایمنی در اندام‌های مختلف شناسایی می‌شود (۱۷). نشان داده شده است که افزایش پروفایل ترشح سایتوکاین‌های پیش التهابی در افراد SLE با فعالیت بیماری مرتبط است (۱۸). در بیماران مبتلا به SLE کاهش اینترفرون گاما (تولیدشده توسط Th1) و سطح سایتوکاین فاکتور رشد بتا (TGF β)؛ تولیدشده توسط Treg) نشان داده شده است که با افزایش اینترلوکین-۶ و اینترلوکین-۱۷ تولیدشده توسط Th17 همراه است (۱۸، ۱۹). علاوه بر این، IL-21 تمایز و گسترش سلول‌های B CD11chiT-bet+ را به سلول‌های پلاسمای خود

جدول (۱): سایتوکاین‌های نوع I/II در بیماری‌های خود ایمنی

بیماری	سایتوکاین‌های مرتبط	توضیحات
IBD	Th1, Th2, Th17, IL-9, IL-22	بیماران مبتلا به IBD سطوح بالایی از سایتوکاین‌های T کمکی دارند IL-9 و IL-22 نیز در پاتوژنز IBD دخیل هستند.
SLE	Th1, Th17, Treg, IL-6, IL-21, IL-17	در بیماران مبتلا به SLE کاهش اینترفرون گاما (تولیدشده توسط Th1) و سطح سایتوکاین فاکتور رشد بتا (تولیدشده توسط Treg) نشان داده شده است که با افزایش IL-6 و IL-17 تولیدشده توسط Th17 همراه است IL-21. تمایز و گسترش سلول‌های B CD11chiT-bet+ را به سلول‌های پلاسمای خود واکنشی ترشح‌کننده Ig در SLE تعدیل می‌کند.
RA	IL-4, IL-12, IL-17, IL-22, GM-CSF, IFN- γ , IL-10, IL-21	سطوح بالاتر پلاسمایی سایتوکاین‌های IL-4، IL-12، IL-17، IL-22، GM-CSF و IFN- γ ، با نسبت کمتر IL-10 (یک سایتوکاین ضدالتهابی)، نشان داده شده است. افزایش نسبت IL-21 سرم و سینوویوم در افراد مبتلا به RA مرتبط با فعال‌سازی سلول‌های B، تکثیر، ترشح آنتی‌بادی و تعداد سلول‌های شبه Th از طریق مسیر IL-21R است.

۲- مروری بر ساختار مولکول‌های JAK و STAT و مسیر سیگنالینگ

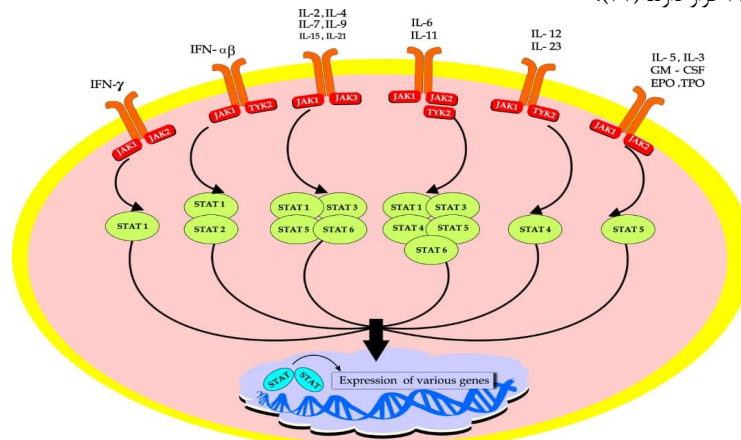
خانواده JAK انسان از چهار عضو شامل تشکیل شده است، JAK1، JAK2، JAK3 و Tyk2 که از بین این‌ها فقط JAK3 بیان محدود روی رده‌های سلولی خون‌ساز نشان می‌دهد (۳۰، ۳۱). در انسان، ژن‌های JAK1، JAK2، Tyk2 و JAK3 بر روی کروموزوم‌های ۱ و ۹ قرار دارند و ژن Tyk2 و JAK3 بر روی کروموزوم ۱۹ واقع شده‌اند (۳۲، ۳۳). ژن‌های JAK1، JAK2 و JAK3 موش به ترتیب روی کروموزوم‌های ۴، ۱۹ و ۸ قرار دارند (۳۳). ساختار اصلی همه JAKها از چند قسمت تشکیل شده است: ازبین (Ezrin)، رادیکسین (Radixin) و دامنه N-ترمینال موزین (FERM)، یک دامنه Src 2 شبیه (SH2)، یک دومین شبیه JAK 2، JH2 (دامنه شبه کیناز کاذب) و دومین JH1 (دومین تیروزین C ترمینال) (۳۴). دامنه JH1 به صورت کاتالیزوری فعال است، درحالی‌که دامنه JH2 فاقد چندین ناحیه است و از نظر کاتالیزوری غیرفعال است (۳۶، ۳۷). دامنه JH2 نقش مهمی در عملکرد کاتالیزوری JAK دارد (37) JH3-JH4 نقش ساختاری برای گیرنده سایتوکاین و بیان گیرنده سایتوکاین در سطح دارند، درحالی‌که JH5-JH7 (دامنه FERM) برای جفت شدن JAK کینازها به گیرنده‌های سایتوکاین نقش کلیدی دارند (۳۸، ۳۹).

پروتئین‌های STAT در سال ۱۹۹۲ شناسایی شدند. در پستانداران این پروتئین دارای هفت عضو است که شامل: STAT1 تا STAT4، STAT5a، STAT5b و STAT6 (31، 40) . در انسان، ژن STAT1 و STAT4 روی کروموزوم ۲، STAT3، STAT5a و STAT5b روی کروموزوم ۱۲ و ژن STAT2 و STAT6 روی کروموزوم ۱۷ قرار دارند (۴۱).

ژن‌های کد کننده پروتئین‌های STAT در موش به ترتیب شامل کروموزوم ۱ (STAT1 و STAT4)، کروموزوم ۱۱ (STAT3، STAT5a، STAT5b) و کروموزوم ۱۰ (STAT2 و STAT6) می‌باشند (۴۱).

پروتئین‌های STAT در میان فاکتورهای رونویسی منحصر به فرد هستند که دارای دومین N ترمینال مورد نیاز برای فعل و انفعالات دایمر-دایمر، یک دومین ماریپیچی مورد نیاز برای فعالیت‌های پروتئین (a coiled-coil domain)، یک دومین اتصال به (DNA-binding domain) DNA، دومین پیونددهنده (Linker domain)، و دومین همولوژی SH2 (SH2) 2 src می‌باشند (۴۲).

هنگامی که سایتوکاین‌ها، عمدتاً نوع I و II، با گیرنده‌ها تعامل دارند، متعاقباً پاسخ‌های خود را از طریق مسیرهای JAK-STAT آغاز می‌کنند (۴۳). حوزه‌های مختلف سیتوپلاسمی گیرنده‌های سایتوکاین نوع I/II، JAKها و STATهای مختلف را فعال می‌کنند (۱۰). به عنوان مثال، IFN α/β با JAK1 و Tyk2 مرتبط است و سیگنالینگ IFN- γ نیازمند JAK1 و JAK2 است، درحالی‌که خانواده γ c مشترک (IL-2، IL-4، IL-7، IL-9، IL-10 و IL-13) منحصراً با JAK3 مرتبط هستند (۱۰). پس از اتصال به سایتوکاین، JAKها یک فسفات را از ATP به واحدهای تیروزین گیرنده‌های خود انتقال می‌دهند، STATها به گیرنده مربوطه جذب شده و متصل می‌شوند و سپس توسط JAKها فسفوریلاسیون می‌شوند. با فسفوریلاسیون STAT با واسطه JAKها، STATها دایمر و فعال شده و به درون هسته حرکت می‌کنند و باعث بیان ژن‌های مختلف می‌شوند (۴۴). خلاصه این مسیر در شکل آورده شده است.



شکل (۱): با اتصال سایتوکاین‌ها به گیرنده‌های خاص خود، مسیرهای متفاوت JAK فعال می‌شوند. JAKها یک فسفات را از ATP به واحدهای تیروزین گیرنده‌های خود انتقال می‌دهند. مولکول‌های STAT به گیرنده‌های فسفوریله شده متصل می‌شوند و توسط JAKها فسفوریله می‌شوند. مولکول‌های STAT فسفوریله شده توسط JAK فعال شده و به صورت دایمر به درون هسته حرکت می‌کنند و بیان ژن را تنظیم می‌کنند.

۴- نقش سیگنالینگ مسیر JAK/STAT در بیماری‌های اتوایمیون

مطالعات گسترده نشان داده است که تغییرات در مسیر سیگنالینگ JAK-STAT با خطر ابتلا به بیماری‌های اتوایمیون مرتبط است (45, 46). بیماری نقص ایمنی¹ SCID یک بیماری ارثی هتروژنیک با اختلال عملکرد لنفوسیت‌های T, B و افزایش حساسیت به عفونت مشخص می‌شود و توارث آن اغلب به صورت مغلوب و وابسته به X است. فرم SCID-X نتیجه جهش در زنجیره گامای مشترک رسپتور اینترلوکین ۲ (IL-2RG) است، در فرم اتوزومال مغلوب (AR) این بیماری (SCID) جهش‌های JAK3 بدون جهش IL2RG مشاهده می‌شود (۴۷).

سایر مثال JAK ها، شامل از دست دادن عملکرد (LOF)² و افزایش عملکرد (GOF) STAT ها که می‌توانند باعث بی‌نظمی در عملکرد سیستم ایمنی و حساسیت به عفونت شوند. به‌عنوان مثال STAT1 که در سیگنالینگ IFN- γ و IFN- α/β نقش دارد، بیماران مبتلا به اتوزومال مغلوب نقص STAT1 مستعد ابتلا به عفونت‌های مایکوباکتریایی و بیماری ویروسی کشنده می‌باشند (۴۸، ۴۹). باکمال تعجب افراد دارای نقص STAT2، علیرغم نقص پاسخ‌های ایمنی ذاتی، IFN ها می‌تواند به‌خوبی در برابر اکثر عفونت‌های ویروسی شایع دوران کودکی دفاع کند زندگی نسبتاً سالمی داشته باشند (50).

جهش هتروزیگوت GOF در ژن STAT1، باعث افزایش سیگنالینگ در پایین دست IFN- γ در نتیجه تولید TH17 و IL-17 را مهار می‌کند و لذا در این افراد حساسیت مندلی کاندیدایزیس پوست مخاطی مزمن ایجاد می‌شود (۵۱، ۵۲). سیگنالینگ STAT6 در پایین دست IL-4 و IL-13، برای تمایز TH4 و تولید اکسید نیتریک و بیان کمپلکس اصلی سازگاری بافتی کلاس (MHC-II) توسط ماکروفاژها ضروری است (۵۳). فعال شدن ژن‌های JAK1 و JAK2 و همچنین ژن‌های STAT1 و STAT2 از طریق افزایش بیان ژن‌های مرتبط با IRF در سلول‌های T CD3+ با بیماری لوپوس (SLE) مرتبط هستند، لذا مهارکننده‌های انتخابی Jak1/Jak2 یک عامل درمانی برای بیماران لوپوس می‌باشند (۵۴). پلی‌مورفیسم‌های STAT3 با بیماری آرتریت روماتوئید (RA) مرتبط می‌باشد، که IL-6 عامل اصلی فعال‌کننده STAT3 در SF بیماران آرتریت روماتوئید است. در بیماران آرتریت روماتوئید سیگنالینگ TAT4/JAK3/STAT6 در سلول‌های دندریتیک CD1 مثبت هستند بیان می‌شود (۵۵). بنابراین، سیگنالینگ مسیر

STAT4/JAK3 می‌تواند یک نشانگر بیولوژیکی قابل اندازه‌گیری مفید برای شناسایی SF و بیماران آرتریت روماتوئید باشد (۵۵). به‌طور کلی، این داده‌ها نشان می‌دهد که آشکار سیگنالینگ JAK-STAT نقش مهمی در پاتوژنز بیماران اتوایمیون دارد. بنابراین، مهارکننده‌های بیرونی JAK می‌تواند یک راهکار درمانی برای بیماران اتوایمیون و اختلالات التهابی باشد.

۵- مطالعات بالینی

هدف قرار دادن مسیر سیگنالینگ سایتوکاین‌ها با استفاده از مهارکننده‌های JAK یک راهکار درمانی برای بسیاری از بیماری‌ها می‌باشد. در حال حاضر، چندین مهارکننده JAK در آزمایش‌های بالینی در حال آزمایش هستند. در این بخش، پیشرفت‌های بالینی مهارکننده‌های JAK برای درمان بیماری‌های اتوایمیون را بررسی خواهیم کرد.

۵-۱- بارسیتینیب (Baricitinib)

یک مهارکننده دهانی JAK1 و JAK2 و با اثر مهار متوسط JAK3 و Tyk2 می‌باشد (۵۶). این دارو در مرحله پیشرفته بالینی برای درمان بیماران آرتریت روماتوئید و سایر اختلالات التهابی مانند پسوریازیس پلاکی و درماتوزیس نوتروفیلی آتیپیک مزمن می‌باشد (۵۷-۵۹). دفع کلیوی راه اصلی دفع بارسیتینیب می‌باشد، تقریباً پاکسازی کامل ۲ لیتر در ساعت می‌باشد. بارسیتینیب، اثرات فارماکنتیک خطی و مستقل از زمان را نشان می‌دهد و در دوزهای مکرر اثر فعالیت فارماکولوژیک خود را حفظ می‌کند (۵۹).

نتایج یک مطالعه در فاز دوم بالینی، اثربخشی و ایمنی ۴/۸ میلی‌گرم بارسیتینیب در افراد مبتلا به آرتریت روماتوئید علیرغم درمان بامتوترکسات تأیید کرده است. یک پروفایل درمانی خوب برای بهبود وضعیت بیماری ۲۴ هفته درمان در ۱۲۸ بیمار آرتریت روماتوئید نشان داد (۵۹، ۶۰).

درمان با بارسیتینیب منجر به تغییرات قابل توجهی در اندازه ذرات چربی، آپولیپوپروتئین‌ها و فعالیت بیماری چندین بیومارکر شده است مانند امتیاز (MBDA)، افزایش سطح لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) کلسترول و کاهش سطح پروتئین‌های التهابی با بهبود نتایج بالینی در بیماران آرتریت روماتوئید در ارتباط است (۶۰، ۶۱).

سه کارآزمایی بالینی فاز III بارسیتینیب (RA-BEACON، RA-BEAM and RA-BEGIN) در بیماران آرتریت روماتوئیدی صورت گرفته است، نتایج مطالعه RA-BEACON بهبود قابل توجهی در عملکرد فیزیکی بیمارانی که در درمان‌های قبلی

³ gain - of - function (GOF)

¹ Severe combined immunodeficiency

² loss - of - function (LOF)

روزانه ۲۰۰ میلی گرم فیلگوتینیب به دست می آید. این ترکیب دارای یک نیمه عمر متوسط حذف ۶ ساعته، با نیمه عمر حذف نهایی ۲۱ تا ۲۷ ساعته می باشد (۷۲).

فیلگوتینیب به صورت تک درمانی منجر به کاهش معنی دار در سطوح سایتوکاین های مشتق TH1 شامل (IL-2, IFN- γ), IL-12 و سایتوکاین های مشتق از TH2 شامل (IL-4, IL-5, IL-13) و همچنین سایتوکاین های مشتق از TH17 شامل (IL-17, IL-23, IL-6, IL-1 β , IL-17A, IL-6) و سایتوکاین های پیش التهابی شامل (IL-1 β , IL-6, TNF- α) می شود (۷۳).

مطالعه ای دیگر بهبود قابل توجه در علائم و نشانه های بیماران آرتریت روماتوئید فعال با فیلگوتینیب نشان داد، فیلگوتینیب به طور کلی به خوبی تحمل می شود. بر اساس نتایج هر دو مطالعه، فیلگوتینیب به عنوان یک درمان تکی یا همراه با متوترکسات تأثیر به سزایی در بهبود علائم بیماری وضعیت عملکردی و کیفیت زندگی در بیماران آرتریت روماتوئید به شدت فعال داشت (۷۴، ۷۵). در مطالعه ای دیگر ایمنی و اثربخشی طولانی مدت فیلگوتینیب در افراد مبتلا به آرتریت روماتوئید را مورد بررسی قرار داد، نتایج این مطالعه ایمنی و کارایی بادوام فیلگوتینیب نشان داد.

به صورت کلی می توان گفت، فیلگوتینیب مهارکننده JAK1 ایمنی خوبی برای بیماران آرتریت روماتوئید و کرون دارد علاوه بر این، فیلگوتینیب از طریق مهار فاکتور BAFF در غده بزاقی انسان تولید می شود یک گزینه درمانی جدید برای سندرم شوگرن اولیه محسوب می شود (۷۶). همچنین بهبود قابل توجه در علائم التهاب در اندام های عقبی توسط فیلگوتینیب در مدل موش آرتریت پسوریاتیک نشان داده شد (۷۷، ۷۸). در پایان، درمان تکی با فیلگوتینیب در مدل لوپوس موشی NZB/WF1 اثری بخشی قابل توجهی را نشان داد که با کاهش شدت بیماری و بازسازی زیرمجموعه های سلول های ایمنی طحال همراه بود (۷۹). این داده ها می توانند معیاری برای ارزیابی فیلگوتینیب برای سایر بیمارهای اتوایمیون مانند سندرم شوگرن، آرتریت پسوریاتیک و بیماری های مرتبط با لوپوس می باشد.

۵-۵ آپاداسیتینیب (ABT-494)

آپاداسیتینیب، یک بلوکر خوراکی JAK1، که برای درمان بیماران مبتلا به شرایط التهابی، از جمله بیماری کرون، کولیت اولسراتیو، آرتریت پسوریاتیک، درمانیت آتوپیک، اسپوندیلیت آنکیلوزان و آرتریت روماتوئید استفاده می شود (۸۰). پاکسازی این دارو در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید کمی دیرتر از افراد سالم می باشد (۸۱). در افراد مبتلا به آرتریت روماتوئید که پاسخ ناکافی به داروهای ضدروماتسمی اصلاح کننده بیماری (csDMARDs)

شکست خورده بودند را نشان داد (۶۴-۶۲). مطالعه RA-BEGIN نشان داد بارسیتینیب به تنهایی یا ترکیب با متوترکسات در مقایسه با درمانی که فقط از متوترکسات استفاده می شود ارجحیت دارد (۶۵). موسسه ملی بهداشت و کمیته ارزیابی مراقبت عالی (NICE) بارسیتینیب را همراه با متوترکسات یا به عنوان تک درمانی برای بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید پیشنهاد کرد (۶۶). به جز در بیمارانی که پاسخ نامطلوبی به مهارکننده های TNF مانند ریتوکسیماب (RTX) را تجربه کرده بودند. مطالعه RA-BEAM اثر تأثیربخشی بارسیتینیب در مقایسه آدالیموماب، را تأیید کرد (۶۰). نتایج چند تحقیق نشان داد درمان با ۲/۴ میلی گرم بارسیتینیب اکثر علائم مرتبط با بیماری از جمله عملکرد فیزیکی، خستگی، درد، مدت سفتی مفصل صبحگاهی، کیفیت زندگی مرتبط با سلامتی (HRQOL) بهبود می بخشد (۶۷).

بارسیتینیب، همچنین برای درمان و بهبود سایر بیماری ها اثرات خوبی نشان داده است. نتایج مطالعه ای در فاز IIb نشان داد بارسیتینیب در بیماران مبتلا به پسوریازیس، به شدت کارآمد است، بارسیتینیب تأثیر به شدت کارایی برای کنترل سندرم خود ایمنی التهابی با افزایش سطح سرمی CXCL10 و IFN داشت، بارسیتینیب نیز برای درمان آلپوسی اثرات مثبتی نشان داد (۵۷، ۵۸، ۶۸، ۶۹).

۲-۵- فیلگوتینیب (GLPG0634) Filgotinib

فیلگوتینیب یک مهارکننده خوراکی انتخابی JAK2, JAK1, JAK3 و است. تقریباً ۳۰ برابر تأثیر انتخابی بیشتر برای JAK1 نسبت به JAK2 و ۵۰ برابر تأثیر انتخابی برای JAK1 نسبت به JAK3 در خون کامل انسان دارد (۷۰). پس از مصرف خوراکی، فیلگوتینیب به شکل متابولیت فعال متابولیزه می شود که بازدارنده انتخابی JAK1 می باشد (۷۱).

آنزیم های اصلی که در متابولیسم فیلگوتینیب نقش دارند شامل کربوکسیل استراز ۱ (CES1) و کربوکسیل استراز ۲ (CES2)، می باشد که عمدتاً به ترتیب در کبد و روده قرار دارند. نشان داده شده است که CES2 آنزیم اصلی مسئول تشکیل دهنده فرم متابولیت فعال آن و همچنین CES1 نیز می تواند متابولیت فعال را تشکیل دهد (۷۱، ۷۲).

نتایج حاصل از تحقیقات آزمایشگاهی نشان داد که فیلگوتینیب و متابولیت فعال آن با آنزیم های سیتوکروم P450 (CYP450s) و دیگر آنزیم های متابولیزه کننده مانند یوریدین ۵-دی فسفو-گلوکورونوزیل ترانسفراز (UGTs) و حاملان اصلی دارویی تداخل ندارد. بنابراین، این داده ها نشان می دهد که تجویز همزمان داروهای رایج آرتریت روماتوئید برای بیماران با فیلگوتینیب نیاز به تنظیمات دارویی خاصی ندارد (۷۲). حداکثر پاسخ فارماکودینامیک در دوز

مقایسه با دارونما در پلاک پسوریازیس پیشرفت‌های معنی‌داری دارد (۹۶).

INC039110 5-9

دارو INC039110 یک مهارکننده قوی و انتخابی JAK1 با بیش از ۲۰ برابر اثر انتخابی روی JAK2 و ۱۰۰ برابر اثر انتخابی برای JAK1 نسبت به TYK2 و JAK3 می‌باشد (۹۷). یک کارآزمایی بالینی در فاز دوم با استفاده از INC039110 برای درمان بیماران پسوریازیس پلاک مزمن صورت گرفت نتایج این مطالعه بهبود معنی‌داری در علائم ارزیابی کلی بیماران در مقایسه با دارونما نشان داد. کارآزمایی فاز دوم در افراد مبتلا به آرتریت روماتوئید یک پاسخ قابل توجه در شدت بیماری را در مقایسه با دارونما نشان داد (۹۷).

۱۱ ۵ روکسولیتینیب موضعی

روکسولیتینیب موضعی برای درمان پسوریازیس به راحتی تحمل می‌شود. درمان موفقیت‌آمیز آلپوسی یونیورسالیس پس از درمان موضعی روکسولیتینیب گزارش شده است، که در آن رشد ابروها و رشد موهای سر تقریباً طبیعی بوده است (۹۸، ۹۹). ریگماتاسیون قابل توجه در ویتیلیگو صورت توسط کرم موضعی روکسولیتینیب ۱.۵ درصد گزارش شده است (۱۰۰).

۱۲-۵- توفاسیتینیب موضعی

درمان موضعی با توفاسیتینیب یک گزینه درمانی التهابی اختلالات پوستی از جمله پسوریازیس، آلپوسی و درماتیت آتوپیک می‌باشد. پماد موضعی توفاسیتینیب خط اول درمان پسوریازیس پلاک مزمن است (۱۰۱).

در یک مطالعه‌ای در فاز IIa تصادفی، چندمرکزی، دوسوکور، ۷۱ بیمار مبتلا به پسوریازیس با دو غلظت پماد توفاسیتینیب (۱٪ و ۲٪) به یک ناحیه ثابت ۳۰۰ سانتی‌متر مربع حاوی پلاک هدف به مدت ۴ هفته مورد مطالعه قرار گرفتند، نتایج نشان داد درمان موضعی با پماد توفاسیتینیب از نظر آماری به صورت معنی‌داری باعث بهبود علائم بالینی پسوریازیس شد (۱۰۲، ۱۰۳). همچنین نتایج مطالعه دیگر نشان داد درمان موضعی توفاسیتینیب اثرات ضدالتهابی و کاهش خارش در درماتیت تماسی آلرژیک دارد (۱۰۴). در مطالعه‌ای دیگر در فاز IIa نشان داده شد که پماد توفاسیتینیب اثربخشی و ایمنی قابل توجهی برای درماتیت آتوپیک دارد (۱۰۵). علاوه بر این، مصرف موضعی توفاسیتینیب باعث تحریک رشد مو در آلپوسی بدون اسکار از طریق القای VEGF و کاهش التهاب می‌شود (۱۰۶).

دارد، آپاداسیتینیب (۱۵ یا ۳۰ میلی‌گرم یک بار در روز) همراه با داروهای ضد روماتیسمی اصلاح‌کننده بیماری بهبود قابل توجهی در عملکرد فیزیکی، درد، خستگی، علائم و نشانه‌های بالینی، نشان داد (۸۵-۸۲). با این حال، عوارض جانبی مانند عفونت نسبت به دارونما مشاهده شد. اثربخشی و ایمنی آپاداسیتینیب نیز در بیماران مبتلا به کرون که به تعدیل‌کننده‌های ایمنی یا آنتاگونیست‌های TNF پاسخ نداد مشاهده شد (۸۶).

۶-۵- دکرنوتینیب (VX-509)

یک بلوکر خوراکی و انتخابی JAK3 است که در حال حاضر برای درمان بیماری‌های اتوایمیون ارزیابی می‌شود، نتایج مطالعه‌ای در فاز IIa نشان داد که دو بار در روز دکرنوتینیب با دوز (۱۵۰-۵۰ میلی‌گرم) به عنوان تک درمانی باعث بهبود علائم بیماران آرتریت روماتوئید و کاهش بیان ژن‌های القاشده توسط سایتوکاین‌هایی که زنجیره گامای مشترک دارند می‌شود (۸۷، ۸۸).

علاوه بر این، دکرنوتینیب در ترکیب با داروهای ضد روماتیسمی اصلاح‌کننده بیماری تأثیر مؤثری برای سینوویت و استئوئیت در افراد مبتلا به آرتریت روماتوئید در مقایسه با تک درمانی داروهای ضد روماتیسمی اصلاح‌کننده بیماری دارد. همچنین، نتایج مطالعه دیگر در فاز II بالینی ایمنی و اثربخشی دکرنوتینیب در بیماران آرتریت روماتوئید نشان داد (۸۹).

۷-۵- پفیسیتینیب (ASP015K)

پفیسیتینیب، یک بلوکر خوراکی جدید JAK که JAK1، JAK2، JAK3 و TYK2 را مهار می‌کند. متابولیسم و فارماکوکینتیک پفیسیتینیب مشابه سایر مهارکننده‌های JAK است که در آن‌ها پفیسیتینیب به صورت تک‌دوز به سرعت جذب می‌شود (۹۰، ۹۱). در مصرف خوراکی، پفیسیتینیب التهاب و آسیب استخوان در مدل آرتریت ناشی از ادجوانت موش مهار می‌کند. پفیسیتینیب همراه با متوترکسات در بیماران آرتریت روماتوئید می‌تواند به خوبی علائم بیماری محدود کند (۹۲).

نشان داده شده است که پفیسیتینیب بهتر از بارسیتینیب و فاسیتینیب تخریب ماتریکس و خواص پیش التهابی سینوویوسیت‌های فعال شبه فیبروبلاست در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید مورد هدف قرار می‌دهد (۹۳). علاوه بر این، یک مطالعه‌ای در فاز IIb در بیماران کولیت اولسراتیو صورت گرفت نتایج این مطالعه اثربخشی پفیسیتینیب در پاسخ بالینی مخاطی را تأیید کرد (۹۴، ۹۵).

۸-۵- Solcitinib (GSK2586184)

سولسیتینیب، یک مهارکننده خوراکی انتخابی JAK1 است و در درمان پسوریازیس از نوع پلاکی که مورد ارزیابی قرار گرفته است. نتایج مطالعه‌ای اخیر در فاز IIa نشان داد که سولسیتینیب در

یافته‌های مطالعات بالینی

با توجه به تجزیه و تحلیل مطالعات بالینی نتایج نشان داد مهارکننده‌های JAK به‌عنوان یک استراتژی درمانی نوین، توانایی هدف قرار دادن مسیرهای سیگنالینگ سایتوکاین‌ها را دارند و در

آزمایش‌های بالینی متعددی برای درمان بیماری‌های مختلف از جمله آرتریت روماتوئید، پسوریازیس و بیماری‌های التهابی دیگر مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. برخی از مهارکننده‌های ژانوس کیناز (JAK) و استفاده‌های آن‌ها در درمان بیماری‌های خودایمن ارائه شده است:

نام دارو	توضیحات
بارسیتینیب	یک مهارکننده دهانی JAK1 و JAK2 با اثر مهارتی متوسط JAK3 و Tyk2 در حال حاضر برای درمان بیماران آرتریت روماتوئید و سایر اختلالات التهابی مانند پسوریازیس پلاکی و درماتوزیس نوتروفیلی آتپیک مزمن استفاده می‌شود.
فیلگوتینیب	یک مهارکننده خوراکی انتخابی JAK1، JAK2، و JAK3 در حال حاضر برای درمان بیماران مبتلا به شرایط التهابی، از جمله بیماری کرون، کولیت اولسراتیو، آرتریت پسوراتیک، درماتیت آتپیک، اسپوندیلیت آنکیلوزان و آرتریت روماتوئید استفاده می‌شود.
دکرنوتینیب	یک بلوکر خوراکی و انتخابی JAK3 که در حال حاضر برای درمان بیماری‌های اتوایمیون ارزیابی می‌شود.
پفیسیتینیب	یک بلوکر خوراکی جدید JAK که JAK1، JAK2، JAK3 و Tyk2 را مهار می‌کند. در حال حاضر برای درمان بیماران مبتلا به شرایط التهابی، از جمله بیماری کرون، کولیت اولسراتیو، آرتریت پسوراتیک، درماتیت آتپیک، اسپوندیلیت آنکیلوزان و آرتریت روماتوئید استفاده می‌شود.
سولسیتینیب	یک مهارکننده خوراکی انتخابی JAK1 است و در درمان پسوریازیس از نوع پلاکی که مورد ارزیابی قرار گرفته است.
INCB039110	یک مهارکننده قوی و انتخابی JAK1 با بیش از ۲۰ برابر اثر انتخابی روی JAK2 و ۱۰۰ برابر اثر انتخابی برای JAK1 نسبت به JAK3 و TYK2
روکسولیتینیب موضعی	برای درمان پسوریازیس به‌راحتی تحمل می‌شود. درمان موفقیت‌آمیز آلپوسی یونیورسالیس پس از درمان موضعی روکسولیتینیب گزارش شده است.
توفاسیتینیب موضعی	یک گزینه درمانی التهابی اختلالات پوستی از جمله پسوریازیس، آلپوسی و درماتیت آتپیک.
اوکلاستینیب	به‌طور انتخابی JAK1 را که در بسیاری از مسیرهای سیگنالینگ سایتوکاین‌های پیش التهابی دخیل است، مهار می‌کند.

این اطلاعات می‌تواند درک بهتری از استراتژی‌های درمانی جدید برای بیماری‌های خودایمن نشان دهد.

۶ مهارکننده‌های JAK تأیید شده

برای استفاده بالینی، سه مهارکننده JAK، روکسولیتینیب، توفاسیتینیب و oclatinib در مطالعات قبلی تأیید شده است روکسولیتینیب، یک مهارکننده JAK1 / JAK2، برای درمان میلوفیروز ایجاد شد. مهارکننده JAK3/JAK1، توفاسیتینیب، برای درمان بیماران آرتریت روماتوئید توصیه شد سرانجام، Oclatinib یک مهارکننده pan-JAK برای درماتیت آلرژی و درماتیت آتپیک سگ توصیه شد. در این قسمت ما در مورد مهارکننده‌های JAK اپرو شده در درمان بیماری‌های اتوایمیون بحث خواهیم کرد.

۱-۶ روکسولیتینیب (Jakafi/Jakavi)

روکسولیتینیب اولین داروی تأیید شده توسط FDA در درمان میلوفیروز می‌باشد که تأثیرات امیدوارکننده‌ای نیز در

بیماری‌های اتو ایمیون از جمله: RA، پسوریازیس، آلپوسی آره آتا، درماتومیوزیت و لوپوس اریتماتوز نشان داده است (۹۶، ۱۰۷). روکسولیتینیب همچنین یک عامل مهم برای درمان پسوریازیس از طریق هدف قرار دادن مسیر TH17 می‌باشد (۱۰۸، ۱۰۹). علاوه بر این، درمان با روکسولیتینیب به‌صورت معنی‌داری باعث رشد مجدد موهای سر و بهبود آلپوسی می‌شود (۱۱۰). بهبود سریع تب، تعریق شبانه، علائم و ضایعات پوستی و قدرت عضلانی درماتومیوزیت نیز گزارش شده است (۱۱۱). علاوه بر این، نتایج یک مطالعه دیگر نشان داد که لوپوس اریتماتوز چلبلین با روکسولیتینیب به‌صورت موفقیت‌آمیز درمان شده است (۱۱۲).

۲-۶ - توفاسیتینیب Xeljanz/Jakvinus، CP-690، 550

توفاسیتینیب یک مهارکننده خوراکی انتخابی JAK1 و JAK3 می‌باشد و تأثیر جزئی در JAK2 دارد، که اولین بار برای درمان اختلالات اتوایمیون مورد تأیید قرار گرفته است (۱۱۳، ۱۱۴). توفاسیتینیب به‌خوبی جذب می‌شود این دارو با غلظت پلاسما و رادیوکتیویته کل (TRA) پس از مصرف خوراکی در حدود ۱ ساعت

لنفوسیت T اجرایی را کاهش می‌دهد (۱۲۷، ۱۲۸). همچنین بهبود بالینی با کاهش بیان mRNA سینوویال MMP-1 و MMP-3، RANKL و تولید و فعال‌سازی لنفوسیت B، تمایز و تغییر کلاس مرتبط می‌باشد (۱۳۱-۱۲۹).

برای بیماری‌زایی پسونریزیس سایتوکاین‌های التهابی که از طریق آنبشار JAK-STAT سیگنال می‌دهند حیاتی است. پسونریزیس پلاکی یکی از شایع‌ترین انواع پسونریزیس هست و معمولاً مستلزم درمان طولانی‌مدت است (۱۳۲). نتایج کارآزمایی فاز اول، توفاسیتینیب بهبود قابل توجهی در شدت ضایعه پسونریاتیک توسط مهار و سرکوب انتقال سیگنال JAK3 درون سلولی گیرنده‌های سایتوکاین نشان داد (۱۳۳). همچنین نتایج مطالعات فاز دوم اثربخشی توفاسیتینیب برای پسونریزیس از طریق تعادل‌سازی محور IL-23/Th17 همچنین تأثیر مستقیم بر کراتینوسیت‌های نامنظم نشان داد (۱۳۴). بنابراین، نتایج مطالعات فاز IIa و IIb در افراد مبتلا به پسونریزیس پلاک مزمن نشان داد که درمان با توفاسیتینیب خوراکی دو بار در روز برای کوتاه‌مدت (۱۲ هفته) نمره شاخص شدت پسونریزیس را بهبود می‌بخشد (۱۰۲، ۱۳۵). آرتريت پسونریاتیک یک آرتروپاتی التهابی است که با آسیب مداوم استخوان و غضروف مفصلی و سینوویت مشخص می‌شود، نشان داده شده است که توفاسیتینیب التهاب سینوویال را از طریق کاهش STAT3، pSTAT1، pSTAT3، NFκBp65 و القای بیان STAT3 و PIAS3 در فیبروبلاست‌های سینوویال بیماران آرتريت پسونریاتیک تنظیم می‌کند (۱۳۶، ۱۳۷).

نتایج یک مطالعه ۵۲ هفته‌ای فاز III در بیماران ژاپنی نشان داد که در درمان با توفاسیتینیب ۵ یا ۱۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۱۶ هفته، ۱۲ بیمار مبتلا به آرتريت پسونریاتیک به یک نمره ACR20 رسیدند (۱۳۶، ۱۳۸). نتایج مطالعه کارآزمایی دیگر در آرتريت پسونریاتیک دهان نشان داد توفاسیتینیب را نسبت به دارونما در افراد با آرتريت پسونریاتیک فعال که به داروهای ضد روماتیسمی اصلاح‌کننده بیماری یا مسدودکننده‌های TNF پاسخ ناقصی داشتند از طریق کاهش تعداد مفاصل ملتهب، بهبود عملکرد فیزیکی شد (۱۳۹، ۱۴۰).

آلوپسی آره آتا یک بیماری اتوایمیون با دو نوع واریانت می‌باشد که شامل AU (ریزش موهای کل بدن) و آلوپسی توتالیس AT (ریزش از کل موهای سر) می‌باشد (۱۴۱). استفاده طولانی‌مدت از توفاسیتینیب و برای مدیریت آلوپسی آره آتا شدید به‌خوبی تحمل می‌شود. باین‌حال، داده‌های بیشتری از مطالعات بالینی برای ارزیابی ایمنی، اثربخشی و تحمل توفاسیتینیب در بیماری آلوپسی آره آتا و درمان AS موردنیاز است (۱۴۱، ۱۴۲).

به اوج خود می‌رسد (۱۱۵). مسیرهای پاکسازی توفاسیتینیب تقریباً ۷۰ درصد کبدی و ۳۰ درصد متابولیسم کلیوی است و عمدتاً توسط سیتوکروم P450 (CYP) 3A4 متابولیزه می‌شوند (۱۱۵).

نتایج بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی اثربخشی توفاسیتینیب به‌عنوان یک درمان تکی یا همراه با متوتروکسات یا داروهای ضد روماتیسمی اصلاح‌کننده بیماری در درمان بیماران آرتريت روماتوئید نشان داده است (۱۱۶، ۱۱۷). بهبود قابل توجه عملکرد فیزیکی، علائم در بیماران آرتريت روماتوئید تحت درمان با درمان تکیتوفاسیتینیب گزارش شده است (۱۱۶، ۱۱۸). نتایج مطالعه‌ای در فاز III، نشان داد که توفاسیتینیب پاسخ مؤثر و رضایت‌بخشی در بیماران آرتريت روماتوئید در مقایسه با متوتروکسات دارد، که بازسازی ساختاری مفصل در دوز ۵ یا ۱۰ میلی‌گرم دو بار در روز مشاهده شد (۱۱۹). همچنین نتایج مطالعه دیگری نشان داد که توفاسیتینیب در افراد مبتلا به آرتريت روماتوئید ایمنی و اثربخشی پایدار را طی ۴۸ ماه دارد که توسط HAQ-DI، ACR20/50/70 و DAS28-4-ESR تعیین شده است (۱۲۰).

تجزیه و تحلیل مرگ‌ومیر ناشی از همه علل و عفونت در یک سری از مطالعات فاز دوم، فاز سوم و طولانی‌مدت، میزان عفونت جدی و مرگ در افراد تحت درمان با توفاسیتینیب مبتلا به آرتريت روماتوئید نشان داد، همچنین در بیماران تحت درمان با توفاسیتینیب نرخ هرپس زوستر افزایش یافت تقریباً دو برابر اما خطر ابتلا به سرطان بالا نبود (۱۲۱، ۱۲۲).

نتایج کارآزمایی‌های بالینی فاز II و III نشان داد که توفاسیتینیب در ترکیب با متوتروکسات بهبود سریع و معنی‌داری در مراحل بیماری آرتريت روماتوئید دارد (۱۲۳، ۱۲۴). مطالعه اخیری که تجزیه و تحلیل اثرات توفاسیتینیب، متوتروکسات و ترکیب آن‌ها از طریق نقاط پایانی تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) صورت گرفت نقاط پایانی MRI از نظر کمی به‌عنوان معیارهای نتیجه توصیف شد، نتایج این تکنیک‌ها نشان داد که تجویز توفاسیتینیب منجر به یک کاهش التهاب در مغز استخوان و سینوویوم و از پیشرفت اختلالات ساختاری در بیماران آرتريت روماتوئید جلوگیری می‌کند (۱۲۵).

توفاسیتینیب ممکن است اختلالات اتوایمیون مانند آرتريت روماتوئید را از طریق تعدیل پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی بهبود بخشد (۱۲۶). توفاسیتینیب تمایز لنفوسیت‌های TH1 و TH17 سرکوب می‌کند و پاسخ ایمنی ذاتی به لیپوپلی ساکاریدها را تعدیل می‌کند (۱۲۶). علاوه بر این، توفاسیتینیب باعث افزایش بیان ایندولامین ۲،۳-دی‌اکسیژناز (IDO) می‌شود و بیان کموکاین‌های القا شده توسط TNF، مانند IP-10، در سینوویوسیت‌های شبه فیبروبلاست سرکوب می‌کند و همچنین بیان B7.1/B7.2 و تمایز

۶-۳- اوکلاستینیب (PF03394197)

مهارکننده‌های JAK نیز می‌تواند مفید باشد. به‌عنوان مثال، پلی مورفیسیم‌های JAK2 و STAT3 با بیماری‌های التهابی روده همبستگی دارند. توسعه درمان‌های ترکیبی مبتنی بر مهار JAK و STAT یا استفاده از مهارکننده‌های JAK که بر مولکول STAT تأثیر می‌گذارد برای به دست آوردن یک پاسخ درمانی مؤثر در بیماران اتوایمیون مورد نیاز است. چالش دیگر انتخاب یک مهارکننده JAK است که به‌صورت انتخابی و کارا و با عوارض جانبی کمتر عمل کند می‌باشد. بنابراین، انتخاب یک بازدارنده با گزینش بالا می‌تواند یک استراتژی مؤثر برای به حداقل رساندن هدف نامطلوب باشد. در سال‌های آینده، ما بهترین استفاده از مهارکننده‌های JAK را برای درمان چندین بیماری را یاد خواهیم گرفت.

برخی از محدودیت‌ها و چالش‌های پیش روی استفاده از مهارکننده‌های ژانوس کیناز در درمان بیماری‌های خودایمن عبارت‌اند از:

۱. عوارض جانبی احتمالی مانند افزایش خطر عفونت‌ها که در برخی مطالعات مشاهده شده است.
۲. امکان بروز مقاومت به این داروها در برخی بیماران که ممکن است باعث کاهش اثربخشی درمان شود.
۳. پاسخ‌های متفاوت بیماران به این داروها که ممکن است ناشی از تفاوت‌های ژنتیکی، سن، جنسیت و سایر عوامل باشد.
۴. نیاز به مطالعات بیشتر برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی بلندمدت این داروها در بیماری‌های مختلف خودایمن.
۵. پتانسیل برهمکنش‌های دارویی با سایر داروهای مصرفی بیماران که ممکن است نیاز به تنظیم دوز داشته باشد. بنابراین، با وجود نتایج امیدوارکننده مطالعات انجام شده، لازم است که ایمنی و اثربخشی بلندمدت این داروها در جمعیت‌های مختلف بیماران به دقت بررسی شود تا بتوان از مزایا و محدودیت‌های آن‌ها آگاهی کامل داشت

نتیجه‌گیری

سیگنالینگ سایتوکاین‌های متعددی از طریق آبنش‌های JAK-STAT که برای پاسخ ایمنی، دفاع میزبان و التهاب مهم است صورت می‌گیرد. علاوه بر این، سایتوکاین‌ها یکی از اجزای اصلی در بیماری‌های مرتبط به سیستم ایمنی محسوب می‌شوند بنابراین، بلوک کردن چندین مسیر پیام رسان جک کیناز، امروزه یک راهکار درمانی جدیدی برای درمان چندین بیماری‌های اتوایمیون می‌باشد. چندین کارآزمایی‌های بالینی بر روی مهارکننده‌های JAK کینازها در بیماران اتوایمیون مانند پسونیازیس صورت گرفته است. در آینده

اوکلاستینیب به‌طور انتخابی JAK1 را که در بسیاری از مسیرهای سیگنالینگ سایتوکاین‌های پیش التهابی دخیل است، مهار می‌کند (۱۴۳). چهار مطالعه فارماکوکینتیک نشان داد که اوکلاستینیب پس از مصرف خوراکی سریعاً تأثیر می‌گذارد و تقریباً به‌طور کامل جذب می‌شود (۱۴۴). اوکلاستینیب دارای مجوز اتحادیه اروپا و ایالات متحده برای کنترل خارش مربوط به درماتیت آتوپیک سگ (AD) و درماتیت آلرژیک می‌باشد (۱۴۳). همچنین، این عامل به‌طور قابل توجهی واکنش‌های پوستی در محل استفاده از آلژون را به تأخیر می‌اندازد. نه تنها مصرف خوراکی اوکلاستینیب به‌صورت معنی‌داری باعث کاهش خارش می‌شود، همچنین منجر به بازگشت این پدیده از طریق افزایش سطوح سایتوکاین‌های خارش زا و حساس شدن سریع محیطی شود (۱۴۵). بیماری درماتوزهای تاول ساب اپیدرمی اتوایمیون (ASBD) یکی از بیماری‌های غیرمعمول حیوانات و انسان، که ممکن است اوکلاستینیب برای درمان این بیماری‌ها در سگ مؤثر باشد (۱۴۶).

۷- آینده‌نگری درمان با JAK کینازها

با توجه به اینکه سیگنالینگ سایتوکاین‌ها از طریق آبنش -JAK-STAT صورت می‌گیرد، واضح است که استفاده از مهارکننده‌های JAK موفقیت چشمگیری در درمان بیماری‌های مختلف خواهد داشت. چندین مهارکننده‌های JAK کینازها در آزمایش‌های بالینی برای درمان طیف وسیعی از بیماری‌ها مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. بیماری آرتریت روماتوئید یک اختلال شایع اتوایمیون می‌باشد که توسط مهارکننده‌های JAK درمان می‌شود. به همین ترتیب، سایر بیماری‌های ناشی از سیستم ایمنی مانند پسونیازیس، لوپوس و بیماری‌های التهابی روده می‌توانند به‌خوبی به مهارکننده‌ها JAK پاسخ دهند.

نکته جالب این هست هدف قرار دادن JAK در درمان مشکلات پوستی مانند ویتیلیگو و آلوپسی آره آتا دست آورد بزرگی در تحقیقات می‌باشد در واقع این مهارکننده‌ها باعث بهبود چشمگیر در علائم و نشانه‌های این بیماری‌ها شده است. با این حال، چالش‌های متعددی در استفاده از مهارکننده‌ها JAK وجود دارد مانند عوارض جانبی رایج مرتبط با مهارکننده‌ها JAK شامل عفونت، ترومبوسیتونی، کم‌خونی، نوتروپنی و هیپرکلسترولمی می‌باشد. این حساسیت به عفونت‌های مختلف در طول درمان با مهارکننده‌های JAK یا بعد از آن دیده شده است. به‌عنوان مثال، یک عفونت فرصت‌طلب با روکسولیتینیب دیده شده است. بنابراین، یک استراتژی مؤثر برای غلبه بر این چالش‌ها و مسائل مورد نیاز است. مهار انتخابی JAK با مهار نسبی STAT برای بهبود عملکرد

تضاد منافع:

نویسندگان هیچ‌کدام تضاد منافع ندارند.

ملاحظات اخلاقی:

با توجه به مروری مقاله کد اخلاق اخذ نشده است.

نزدیک، ما بیشتر با مهارکننده‌ها JAK توانایی آن‌ها در درمان اختلالات اتوایمیون آشنا خواهیم شد.

تشکر و قدردانی:

اعلام نشده است.

حمایت مالی:

ندارد.

References:

- Borish LC, Steinke JW. 2. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2):S460-S75. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.108>
- Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2008;118(11):3537-45. <https://doi.org/10.1172/JCI36389>
- Azizieh F, Raghupathy R, Shehab D, Al-Jarallah K, Gupta R. Cytokine profiles in osteoporosis suggest a proresorptive bias. *Menopause* 2017;24(9):1057-64. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000885>
- Chowdhury AA, Gawali NB, Shinde P, Munshi R, Juvekar AR. Imperatorin ameliorates lipopolysaccharide induced memory deficit by mitigating proinflammatory cytokines, oxidative stress and modulating brain-derived neurotropic factor. *Cytokine* 2018;110:78-86. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.04.018>
- Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12(1):25-36. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.167>
- Smyth MJ, Cretney E, Kershaw MH, Hayakawa Y. Cytokines in cancer immunity and immunotherapy. *Immunol Rev* 2004;202(1):275-93. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2004.00199.x>
- Terzić J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6):2101-14. e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.058>
- McInnes IB, Liew FY. Cytokine networks-towards new therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005;1(1):31-9. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0020>
- Aittomäki S, Pesu M. Therapeutic targeting of the Jak/STAT pathway. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014;114(1):18-23. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12164>
- O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med* 2015;66:311-28. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051113-024537>
- O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2013;72(suppl 2):ii111-ii5. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202576>
- Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'shea J. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12(1):25-36. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.167>
- Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, Klein JS, De La Motte C, Strong SA, et al. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol Res* 1996;157(3):1261-70. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.157.3.1261>
- Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, Chinen H, Saito R, et al. IL23 differentially regulates

- the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2008;57(12):1682-9. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.135053>
15. Kaplan MH, Hufford MM, Olson MR. The development and in vivo function of T helper 9 cells. *Nat Rev Immunol* 2015;15(5):295-307. <https://doi.org/10.1038/nri3824>
 16. Sugimoto K, Ogawa A, Mizoguchi E, Shimomura Y, Andoh A, Bhan AK, et al. IL-22 ameliorates intestinal inflammation in a mouse model of ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2008;118(2):534-44. <https://doi.org/10.1172/JCI33194>
 17. Wong C, Li E, Ho C, Lam CJR. Elevation of plasma interleukin-18 concentration is correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2000;39(10):1078-81. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.10.1078>
 18. Talaat RM, Mohamed SF, Bassyouni IH, Raouf AA. Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: Correlation with disease activity. *Cytokine* 2015;72(2):146-53. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.12.027>
 19. Kleczynska W, Jakiela B, Plutecka H, Milewski M, Sanak M, Musial J. Imbalance between Th17 and regulatory T-cells in systemic lupus erythematosus. *Folia Histochem Cytobiol* 2011;49(4):646-53. <https://doi.org/10.5603/FHC.2011.0088>
 20. Wang Y-F, Zhang Y, Lin Z, Zhang H, Wang T-Y, Cao Y, et al. Identification of 38 novel loci for systemic lupus erythematosus and genetic heterogeneity between ancestral groups. *Nat Commun* 2021;12(1):772. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21049-y>
 21. Azizieh FY, Al Jarallah K, Shehab D, Gupta R, Dingle K, Raghupathy R. Patterns of circulatory and peripheral blood mononuclear cytokines in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2017;37:1727-34. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3774-6>
 22. Leipe J, Schramm MA, Grunke M, Baeuerle M, Dechant C, Nigg AP, et al. Interleukin 22 serum levels are associated with radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(8):1453-7. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.152074>
 23. Ghosh S, Mukherjee S, Sengupta A, Chowdhury S, Sarkar S, Keswani T, et al. CD4+ IL9+ (Th9) cells as the major source of IL-9, potentially modulate Th17/Treg mediated host immune response during experimental cerebral malaria. *Mol Immunol* 2022;152:240-54. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.11.005>
 24. Gharibi T, Majidi J, Kazemi T, Dehghanzadeh R, Motallebnezhad M, Babaloo Z. Biological effects of IL-21 on different immune cells and its role in autoimmune diseases. *Immunobiology* 2016;221(2):357-67. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2015.09.021>
 25. Spolski R, Leonard WJ. Interleukin-21: a double-edged sword with therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* 2014;13(5):379-95. <https://doi.org/10.1038/nrd4296>
 26. Lin W-W, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest* 2007;117(5):1175-83. <https://doi.org/10.1172/JCI31537>
 27. Nicolini A, Carpi A, Rossi G. Cytokines in breast cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006;17(5):325-37. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2006.07.002>
 28. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2017;3(4):524-48. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>
 29. Kulbe H, Thompson R, Wilson JL, Robinson S, Hagemann T, Fatah R, et al. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor- α generates an

- autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2007;67(2):585-92. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2941>
30. Kawamura R. A rotated EOF analysis of global sea surface temperature variability with interannual and interdecadal scales. *J Phys Oceanogr* 1994;24(3):707-15. [https://doi.org/10.1175/1520-0485\(1994\)024<0707:AREAOG>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1175/1520-0485(1994)024<0707:AREAOG>2.0.CO;2)
31. Schindler C. Cytokines and JAK-STAT signaling. *Experimental cell research*. 1999;253(1):7-14. <https://doi.org/10.1006/excr.1999.4670>
32. Hoffman SM, Gordon L, Mohrenweiser H, Lai KS. JAK3 maps to human chromosome 19p12 within a cluster of protooncogenes and transcription factors. *Genomics* 1997;43(1). <https://doi.org/10.1006/geno.1997.4792>
33. Leonard WJ, O'Shea JJ. Jaks and STATs: biological implications. *Ann Rev Immunol* 1998;16(1):293-322. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.16.1.293>
34. Hammarén HM, Ungureanu D, Grisouard J, Skoda RC, Hubbard SR, Silvennoinen O. ATP binding to the pseudokinase domain of JAK2 is critical for pathogenic activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(15):4642-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1423201112>
35. Yeh T, Pellegrini S. The Janus kinase family of protein tyrosine kinases and their role in signaling. *Cell Mol Life Sci* 1999;55:1523-34. <https://doi.org/10.1007/s000180050392>
36. Malemud CJ. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2018;10(5-6):117-27. <https://doi.org/10.1177/1759720X18776224>
37. Saharinen P, Vihinen M, Silvennoinen O. Autoinhibition of Jak2 tyrosine kinase is dependent on specific regions in its pseudokinase domain. *Mol Biol Cell* 2003;14(4):1448-59. <https://doi.org/10.1091/mbc.e02.06.0342>
38. Clark JD, Flanagan ME, Telliez J-B. Discovery and development of Janus Kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases: Miniperspective. *J Med Chem* 2014;57(12):5023-38. <https://doi.org/10.1021/jm401490p>
39. Radtke S, Haan S, Jörissen A, Hermanns HM, Diefenbach S, Smyczek T, et al. The Jak1 SH2 Domain Does Not Fulfill a Classical SH2 Function in Jak/STAT Signaling but Plays a Structural Role for Receptor Interaction and Up-regulation of Receptor Surface Expression. *J Biol Chem* 2005;280(27):25760-8. <https://doi.org/10.1074/jbc.M500822200>
40. Neculai D, Neculai AM, Verrier S, Straub K, Klumpp K, Pfitzner E, et al. Structure of the unphosphorylated STAT5a dimer. *J Biol Chem* 2005;280(49):40782-7. <https://doi.org/10.1074/jbc.M507682200>
41. Duncan SA, Zhong Z, Wen Z, Darnell Jr JE. STAT signaling is active during early mammalian development. *Dev Dyn* 1997;208(2):190-8. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0177\(199702\)208:2<190::AID-AJA6>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0177(199702)208:2<190::AID-AJA6>3.0.CO;2-D)
42. Horvath CM. STAT proteins and transcriptional responses to extracellular signals. *Trends Biochem Sci* 2000;25(10):496-502. [https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(00\)01624-8](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(00)01624-8)
43. O'Shea JJ, Gadina M, Schreiber RD. Cytokine signaling in 2002: new surprises in the Jak/Stat pathway. *Cell* 2002;109(2):S121-S31. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00701-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00701-8)
44. Gadina M, Le MT, Schwartz DM, Silvennoinen O, Nakayama S, Yamaoka K, et al. Janus kinases to jakinibs: from basic insights to clinical practice. *Rheumatology* 2019;58(Supplement_1):i4-i16. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key432>
45. Coskun M, Salem M, Pedersen J, Nielsen OH Jr. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res* 2013;76:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.06.007>

46. Kaur M, Singh M, Silakari OJFmc. Oxindole-based SYK and JAK3 dual inhibitors for rheumatoid arthritis: designing, synthesis and biological evaluation. *Future Med Chem* 2017;9(11):1193-211. <https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0037>
47. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, Veys P, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):602-10. e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.015>
48. Kendall D, Dupuis J. In many and diverse ways: in honor of Jacques Dupuis: Orbis Books; 2003.
49. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence AJArom. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med* 2015;66:311-28. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051113-024537>
50. Hambleton S, Goodbourn S, Young DF, Dickinson P, Mohamad SM, Valappil M, et al. STAT2 deficiency and susceptibility to viral illness in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(8):3053-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1220098110>
51. Yamazaki Y, Yamada M, Kawai T, Morio T, Onodera M, Ueki M, et al. Two novel gain-of-function mutations of STAT1 responsible for chronic mucocutaneous candidiasis disease: impaired production of IL-17A and IL-22, and the presence of anti-IL-17F autoantibody. *J Immunol* 2014;193(10):4880-7. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401467>
52. Tamaura M, Satoh-Takayama N, Tsumura M, Sasaki T, Goda S, Kageyama T, et al. Human gain-of-function STAT1 mutation disturbs IL-17 immunity in mice. *Int Immunol* 2020;32(4):259-72. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxz079>
53. Bruns HA, Kaplan MH. The role of constitutively active Stat6 in leukemia and lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology. Crit Rev Oncol Hematol* 2006;57(3):245-53. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2005.08.005>
54. Kawasaki M, Fujishiro M, Yamaguchi A, Nozawa K, Kaneko H, Takasaki Y, et al. Possible role of the JAK/STAT pathways in the regulation of T cell-interferon related genes in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20(12):1231-9. <https://doi.org/10.1177/0961203311409963>
55. Walker J, Ahern M, Coleman M, Weedon H, Papangelis V, Beroukas D, et al. Characterisation of a dendritic cell subset in synovial tissue which strongly expresses Jak/STAT transcription factors from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(8):992-9. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.060822>
56. Nakayamada S, Kubo S, Iwata S, Tanaka Y. Recent progress in JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 2016;30(5):407-19. <https://doi.org/10.1007/s40259-016-0190-5>
57. Montealegre G, Reinhardt A, Brogan P, Berkun Y, Zlotogorski A, Brown D, et al. Preliminary response to Janus kinase inhibition with baricitinib in chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperatures (CANDLE). *Pediatr Rheumatol* 2015;13:1-2. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-13-S1-O31>
58. Papp K, Menter M, Raman M, Disch D, Schlichting D, Gaich C, et al. 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(6):1266-76. <https://doi.org/10.1111/bjd.14403>
59. Shi JG, Chen X, Lee F, Emm T, Scherle PA, Lo Y, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2014;54(12):1354-61. <https://doi.org/10.1002/jcph.354>

60. Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, Schlichting DE, Beattie SD, Berclaz P-Y, 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(2):333-40. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206478>
61. Kremer J, Huizinga T, Chen L, Saifan C, Issa M, Witt S, et al. FRI0090 Analysis of neutrophils, lymphocytes, and platelets in pooled phase 2 and phase 3 studies of baricitinib for rheumatoid arthritis. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2017. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.1325>
62. Chaplin S. Baricitinib: a new oral treatment for rheumatoid arthritis. *Prescriber* 2017;28(6):44-6. <https://doi.org/10.1002/psb.1612>
63. Genovese MC, Kremer JM, Kartman CE, Schlichting DE, Xie L, Carmack T, et al. Response to baricitinib based on prior biologic use in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2018;57(5):900-8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex489>
64. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludivico C, Krogulec M, Xie L, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2016;374(13):1243-52. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507247>
65. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(3):506-517. <https://doi.org/10.1002/art.39953>
66. Ren S, Bermejo I, Simpson E, Wong R, Scott DL, Young A, et al. Baricitinib for previously treated moderate or severe rheumatoid arthritis: an evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2018;36:769-78. <https://doi.org/10.1007/s40273-018-0616-7>
67. Dougados M, van der Heijde D, Chen Y-C, Greenwald M, Drescher E, Liu J, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):88-95. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210094>
68. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, Forman SB, Wilke A, Prescilla R, et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(4):913-21. e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.01.018>
69. Jabbari A, Dai Z, Xing L, Cerise JE, Ramot Y, Berkun Y, et al. Reversal of alopecia areata following treatment with the JAK1/2 inhibitor baricitinib. *EBioMedicine* 2015;2(4):351-5. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.02.015>
70. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehbacher T, Hebuterne X, Roblin X, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389(10066):266-75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32537-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32537-5)
71. Namour F, Anderson K, Nelson C, Tasset C. Filgotinib: a clinical pharmacology review. *Clin Pharmacokinet* 2022;61(6):819-32. <https://doi.org/10.1007/s40262-022-01129-y>
72. Namour F, Desrivot J, Van der Aa A, Harrison P, Tasset C, van't Klooster G. Clinical confirmation that the selective JAK1 inhibitor filgotinib (GLPG0634) has a low liability for drug-drug interactions. *Drug Metab Lett* 2016;10(1):38-48. <https://doi.org/10.2174/1872312810666151223103353>
73. Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L, Cseuz R, Reshetko O, Stanislavchuk M, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1

- inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):1009-19.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210105>
74. Genovese M, Westhovens R, Meuleners L, Van der Aa A, Harrison P, Tasset C, et al. Effect of filgotinib, a selective JAK 1 inhibitor, with and without methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes. *Arthritis Res Ther* 2018. 23;20(1):57. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1541-z>
75. Westhovens R, Rigby WF, van der Heijde D, Ching DW, Stohl W, Kay J, et al. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial. *Ann Rheum Dis* 2021;80(6):727-38.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219213>
76. Li M, Li M, Qiao L, Wu C, Xu D, Zhao Y, et al. Role of JAK-STAT signaling pathway in pathogenesis and treatment of primary Sjögren's syndrome. *Chin Med J* 2023;136(19):2297-306.
<https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002539>
77. Angelini J, Talotta R, Roncato R, Fornasier G, Barbiero G, Dal Cin L, et al. JAK-Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Focus on the Present and an Outlook on the Future. *Biomolecules* 2020;10(7):1002.
<https://doi.org/10.3390/biom10071002>
78. Mease P, Coates LC, Helliwell PS, Stanislavchuk M, Rychlewska-Hanczewska A, Dudek A, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2018;392(10162):2367-77.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32483-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32483-8)
79. Pohlmeier C, Cui Z-H, Han P, Clarke A, Jones R, Mollova N, et al. AB0484 Monotherapy with filgotinib, a jak1-selective inhibitor, reduces disease severity and alters immune cell subsets in the nzb/w fl murine model of lupus. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2018. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.3367>
80. Mohamed MEF, Zeng J, Marroum PJ, Song IH, Othman AA. Pharmacokinetics of upadacitinib with the clinical regimens of the extended-release formulation utilized in rheumatoid arthritis phase 3 trials. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2019;8(2):208-16.
<https://doi.org/10.1002/cpdd.462>
81. Klünder B, Mohamed M-EF, Othman AA. Population pharmacokinetics of upadacitinib in healthy subjects and subjects with rheumatoid arthritis: analyses of phase I and II clinical trials. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:977-88. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0605-6>
82. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;391(10139):2503-12.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31115-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31115-2)
83. Smolen J, Cohen S, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Zhang Y, et al. OP0035 Upadacitinib as monotherapy: a phase 3 randomised controlled double-blind study in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2018.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.4237>
84. Strand V, Schiff M, Tundia N, Friedman A, Meerwein S, Pangan A, et al. Effects of upadacitinib on patient-reported outcomes: results from SELECT-BEYOND, a phase 3 randomized trial in patients with

- rheumatoid arthritis and inadequate responses to biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):263.
85. Kameda H, Takeuchi T, Yamaoka K, Oribe M, Kawano M, Zhou Y, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis (SELECT-SUNRISE): a placebo-controlled phase IIb/III study. *Rheumatology* 2020;59(11):3303-13. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa084>
86. Panes J, Sandborn W, Loftus Jr E, Van Assche G, Ghosh S, Zhou Q, et al. P273 Efficacy and safety of upadacitinib maintenance treatment for moderate to severe Crohn's disease: Results from the CELEST study. *J Crohns Colitis* 2018;12(supplement_1):S238-S9. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.400>
87. Farmer LJ, Ledebor MW, Hooek T, Arnost MJ, Bethiel RS, Bennani YL, et al. Discovery of VX-509 (decernotinib): a potent and selective Janus kinase 3 inhibitor for the treatment of autoimmune diseases. *J Med Chem* 2015;58(18):7195-216. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00301>
88. 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(2):405-14. <https://doi.org/10.1124/jpet.114.221176>
89. Genovese MC, Yang F, Østergaard M, Kinnman N. Efficacy of VX-509 (decernotinib) in combination with a disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: clinical and MRI findings. *Ann Rheum Dis* 2016;75(11):1979-83. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208901>
90. Zhu T, Howieson C, Wojtkowski T, Garg JP, Han D, Fisniku O, et al. The effect of verapamil, a P-glycoprotein inhibitor, on the pharmacokinetics of peficitinib, an orally administered, once-daily JAK inhibitor. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2017;6(6):548-55. <https://doi.org/10.1002/cpdd.344>
91. Cao YJ, Sawamoto T, Valluri U, Cho K, Lewand M, Swan S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of ASP015K (peficitinib), a new Janus kinase inhibitor, in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2016;5(6):435-49. <https://doi.org/10.1002/cpdd.273>
92. Ito M, Yamazaki S, Yamagami K, Kuno M, Morita Y, Okuma K, et al. A novel JAK inhibitor, peficitinib, demonstrates potent efficacy in a rat adjuvant-induced arthritis model. *J Pharmacol Sci* 2017;133(1):25-33. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2016.12.001>
93. Diller M, Hülser M-L, Hasseli R, Rehart S, Müller-Ladner U, Neumann E. AB0492 Jak-inhibition with peficitinib and filgotinib in fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2018. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.2182>
94. D'Amico F, Fiorino G, Furfaro F, Allocca M, Danese S. Janus kinase inhibitors for the treatment of inflammatory bowel diseases: developments from phase I and phase II clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs* 2018;27(7):595-9. <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1492547>
95. Sands BE, Sandborn WJ, Feagan BG, Lichtenstein GR, Zhang H, Strauss R, et al. Peficitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in moderate-to-severe ulcerative colitis: results from a randomised, phase 2 study. *J Crohns Colitis* 2018;12(10):1158-69. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy085>
96. Hosseini A, Gharibi T, Marofi F, Javadian M, Babaloo Z, Baradaran B. Janus kinase inhibitors: A therapeutic strategy for cancer and autoimmune diseases. *J Cell Physiol* 2020;235(9):5903-24. <https://doi.org/10.1002/jcp.29593>
97. Bissonnette R, Luchi M, Fidelus-Gort R, Jackson S, Zhang H, Flores R, et al. A randomized, double-blind,

- placebo-controlled, dose-escalation study of the safety and efficacy of INCB039110, an oral janus kinase 1 inhibitor, in patients with stable, chronic plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2016;27(4):332-8. <https://doi.org/10.3109/09546634.2015.1115819>
98. Mascarenhas J, I Mughal T, Verstovsek S. Biology and clinical management of myeloproliferative neoplasms and development of the JAK inhibitor ruxolitinib. *Curr Med Chem* 2012;19(26):4399-413. <https://doi.org/10.2174/092986712803251511>
99. Craiglow BG, Tavares D, King BA. Topical ruxolitinib for the treatment of alopecia universalis. *JAMA Dermatol* 2016;152(4):490-1. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.4445>
100. Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, Abdat R, Ashkar H, Turkowski Y, et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(6):1054-60. e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.02.049>
101. Alves de Medeiros AK, Speeckaert R, Desmet E, Van Gele M, De Schepper S, Lambert J. JAK3 as an emerging target for topical treatment of inflammatory skin diseases. *PLoS One* 2016;11(10):e0164080. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164080>
102. Ports W, Khan S, Lan S, Lamba M, Bolduc C, Bissonnette R, et al. A randomized phase 2a efficacy and safety trial of the topical Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2013;169(1):137-45. <https://doi.org/10.1111/bjd.12266>
103. Rafael A, Torres T. Topical therapy for psoriasis: a promising future. Focus on JAK and phosphodiesterase-4 inhibitors. *Eur J Dermatol* 2016;26:3-8. <https://doi.org/10.1684/ejd.2015.2663>
104. Fukuyama T, Ehling S, Cook E, Bäumer W. Topically administered Janus-kinase inhibitors tofacitinib and oclacitinib display impressive antipruritic and anti-inflammatory responses in a model of allergic dermatitis. *J Pharmacol Exp Ther* 2015;354(3):394-405. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.223784>
105. Bissonnette R, Papp K, Poulin Y, Gooderham M, Raman M, Mallbris L, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol* 2016;175(5):902-11. <https://doi.org/10.1111/bjd.14871>
106. Meehansan J, Thummakriengkrai J, Ponnikom S, Yingmema W, Deenonpoe R, Suchonwanit P. Efficacy of topical tofacitinib in promoting hair growth in non-scarring alopecia: possible mechanism via VEGF induction. *Arch Dermatol Res* 2017;309:729-38. <https://doi.org/10.1007/s00403-017-1777-5>
107. Verstovsek S, Foltz L, Gupta V, Hasserjian R, Manshoury T, Mascarenhas J, et al. Safety and efficacy of zinpentraxin alfa as monotherapy or in combination with ruxolitinib in myelofibrosis: stage I of a phase II trial. *Haematologica* 2023;108(10):2730. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282411>
108. Elloso MM, Gomez-Angelats M, Fourie AM. Targeting the Th17 pathway in psoriasis. *J Leukoc Biol* 2012;92(6):1187-97. <https://doi.org/10.1189/jlb.0212101>
109. Hsu L, Armstrong AW. JAK inhibitors: treatment efficacy and safety profile in patients with psoriasis. *J Immunol Res* 2014;2014. <https://doi.org/10.1155/2014/283617>
110. Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N, Cerise JE, Clark C, Ulerio G, et al. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI Insight* 2016;1(15). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89790>
111. Hornung T, Janzen V, Heidgen F-J, Wolf D, Bieber T, Wenzel J. Remission of recalcitrant dermatomyositis treated with ruxolitinib. *N Engl J Med* 2014;371(26):2537-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1412997>
112. Wenzel J, van Holt N, Maier J, Vonnahme M, Bieber T, Wolf D. JAK1/2 inhibitor ruxolitinib controls a case of chilblain lupus erythematosus. *J*

- Invest Dermatol 2016;136(6):1281-3.
<https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.02.015>
113. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. *Drugs* 2017;77:521-46.
<https://doi.org/10.1007/s40265-017-0701-9>
114. Putterman E, Castelo-Soccio L. Topical 2% tofacitinib for children with alopecia areata, alopecia totalis, and alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(6):1207-9. e1.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.031>
115. Dowty ME, Lin J, Ryder TF, Wang W, Walker GS, Vaz A, et al. The pharmacokinetics, metabolism, and clearance mechanisms of tofacitinib, a janus kinase inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos* 2014;42(4):759-73.
<https://doi.org/10.1124/dmd.113.054940>
116. 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(6):495-507.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109071>
117. Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2013;32:1415-24.
<https://doi.org/10.1007/s10067-013-2329-9>
118. Zerbini CA, Lomonte ABV. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8(4):319-31.
<https://doi.org/10.1586/eci.12.19>
119. Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, Kwok K, Geier J, Benda B, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis* 2016;75(5):831-41.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205847>
120. 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(5):837-52.
<https://doi.org/10.3899/jrheum.130683>
121. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2017;76(7):1253-62.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210457>
122. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, Tanaka Y, Yamaoka K, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib: clinical outcomes and the risk of concomitant therapy. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(10):1960-1968.
<https://doi.org/10.1002/art.40189>
123. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9865):451-60.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61424-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61424-X)
124. Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P, Zerbini CA, Soma K, Kwok K, et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2016;75(7):1293-301.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-207178>
125. Conaghan PG, Østergaard M, Bowes MA, Wu C, Fuerst T, van der Heijde D, et al. Comparing the effects of tofacitinib, methotrexate and the combination, on bone marrow oedema, synovitis and bone erosion in methotrexate-naive, early active rheumatoid arthritis: results of an exploratory randomised MRI study incorporating

- semiquantitative and quantitative techniques. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):1024-33.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208267>
126. 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(7):4234-43.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003668>
127. Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, Yamagata K, Zhao J, Iwata S, et al. The JAK inhibitor, tofacitinib, reduces the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells. *Ann Rheum Dis* 2014;73(12):2192-8.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203756>
128. Rosengren S, Corr M, Firestein GS, Boyle DL. The JAK inhibitor CP-690,550 (tofacitinib) inhibits TNF-induced chemokine expression in fibroblast-like synoviocytes: autocrine role of type I interferon. *Ann Rheum Dis* 2012;71(3):440-7.
<https://doi.org/10.1136/ard.2011.150284>
129. Boyle D, Soma K, Hodge J, Kavanaugh A, Mandel D, Mease P, et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1311-6.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206028>
130. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, Clark JD, Telliez J-B, Dowty ME, et al. The mechanism of action of tofacitinib-an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(2):318-28.
131. Wang S-P, Iwata S, Nakayamada S, Sakata K, Yamaoka K, Tanaka Y. Tofacitinib, a JAK inhibitor, inhibits human B cell activation in vitro. *Ann Rheum Dis* 2014;73(12):2213-5.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205615>
132. Papp K, Menter M, Abe M, Elewski B, Feldman S, Gottlieb A, et al. 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(4):949-61.
<https://doi.org/10.1111/bjd.14018>
133. Boy MG, Wang C, Wilkinson BE, Chow VF-S, Clucas AT, Krueger JG, et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the pharmacologic effect of CP-690,550 in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009;129(9):2299.
<https://doi.org/10.1038/jid.2009.25>
134. Krueger J, Clark JD, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Cueto I, Wang CQ, et al. Tofacitinib attenuates pathologic immune pathways in patients with psoriasis: a randomized phase 2 study. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(4):1079-1090.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1318>
135. Mamolo C, Harness J, Tan H, Menter A. Tofacitinib (CP-690,550), an oral Janus kinase inhibitor, improves patient-reported outcomes in a phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(2):192-203.
<https://doi.org/10.1111/jdv.12081>
136. Gratacos Masmitja J, Gonzalez Fernandez CM, Gomez Castro S, Rebollo Laserna FJ. Efficacy of tofacitinib in the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review. *Adv Ther* 2021;38:868-84.
<https://doi.org/10.1007/s12325-020-01585-7>
137. Gao W, McGarry T, Orr C, Veale D, Fearon U. SAT0031 Tofacitinib Regulates Synovial Inflammation in Psoriatic Arthritis, Inhibiting Stat Activation and Induction of Negative Feedback Inhibitors. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2015.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-ular.1648>
138. Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. JAK inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2019;58(Supplement_1):i43-i54.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/key276>

139. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377(16):1525-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615977>
140. Mease PJ, Orbai A-M, FitzGerald O, Bedaiwi M, Fleishaker DL, Mundayat R, et al. Efficacy of tofacitinib on enthesitis in patients with active psoriatic arthritis: analysis of pooled data from two phase 3 studies. *Arthritis Res Ther* 2023;25(1):153. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03108-5>
141. 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(1):22-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.09.007>
142. Van Der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendriks T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(8):1340-7. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210322>
143. Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Martin DD, Walsh KF, Harfst JA, et al. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013;24(5):479-e114. <https://doi.org/10.1111/vde.12047>
144. Collard W, Hummel B, Fielder A, King V, Boucher J, Mullins M, et al. The pharmacokinetics of oclacitinib maleate, a Janus kinase inhibitor, in the dog. *J Vet Pharmacol Ther* 2014;37(3):279-85. <https://doi.org/10.1111/jvp.12087>
145. Marsella R, Ahrens K. A pilot study on the effect of oclacitinib on epicutaneous sensitization and transepidermal water loss in a colony of atopic beagle dogs. *Vet Dermatol* 2018;29(5):439-e146. <https://doi.org/10.1111/vde.12660>
146. Aymeric E, Bensignor E. A case of presumed autoimmune subepidermal blistering dermatosis treated with oclacitinib. *Vet Dermatol* 2017;28(5):512-e123. <https://doi.org/10.1111/vde.12458>

JANUS KINASE INHIBITORS: A NEW THERAPEUTIC STRATEGY FOR AUTOIMMUNE DISEASES

Vida Hashmi¹, Mohammad Ahmadpour², Sahar Mehran Far³, Reza Shiri Haris⁴, Arezoo Hosseini^{5*}

Received: 23 December, 2023; Accepted: 16 March, 2024

Abstract

Background & Aim: Cytokines play a pivotal role in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases. Following the binding of cytokines to their respective receptors, Janus kinase (JAK) and Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) are activated and participate in signal transmission. Consequently, genetic alterations in the JAK/STAT pathway are associated with an increased risk of cancers, autoimmunity, and inflammatory diseases. Therefore, therapeutic approaches targeting multiple cytokines simultaneously present a viable treatment option.

Methodology: This study utilized the PubMed-Medline and Embase databases to search for publications related to the use of JAK kinase inhibitors for autoimmune and other inflammatory diseases. Data were extracted and utilized from the available publications, with most data pertaining to external clinical trials.

Results: Inhibition of Janus kinases leads to the direct suppression of multiple cytokine signaling pathways and affects the production of another set of cytokines. Moreover, highly selective inhibition of JAKs can enhance treatment precision, potentially reducing off-target activity and thereby increasing efficacy and safety. Thus, Janus kinases have become classic therapeutic targets for immune-related diseases.

Discussion: The signaling of multiple cytokines occurs through JAK-STAT cascades, which are important for immune response, host defense, and inflammation. Furthermore, cytokines are considered a key component in diseases related to the immune system. Therefore, blocking several JAK kinase signaling pathways is now a new therapeutic approach for treating various autoimmune diseases.

Keywords: Autoimmune Diseases, JAK/STAT Molecules, Janus Kinase Inhibitors

Address: Solid Tumor Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Tel: +989143634320

Email: hosseiniare@yahoo.com

SOURCE: STUD MED SCI 2024; 34(12): 815 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ Department of Laboratory Sciences and Biotechnology, Maragheh Faculty of Medical Sciences, Maragheh, Iran

² Department of Health Education and Health Promotion, Maragheh Faculty of Medical Sciences, Maragheh, Iran

³ Department of Genetics and Immunology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

⁴ Department of Laboratory Sciences and Biotechnology, Maragheh Faculty of Medical Sciences, Maragheh, Iran

⁵ Solid Tumor Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)