

# MESA REDONDA Uveítis y nuevos tratamientos

## Terapias biológicas y nuevos fármacos en el tratamiento de las uveítis

Alejandro Portero Benito

H. Universitario La Zarzuela. Madrid

Los agentes biológicos son medicamentos desarrollados mediante procesos biológicos, diferenciándose de los inmunomoduladores clásicos como:

- Antimetabolitos: Metotrexato, Azatioprina, Micofenolato.
- Inhibidores de la respuesta de linfocitos T: Ciclosporina, Tacrolimus.
- Agentes alquilantes: Ciclofosfamida.

### TIPOS DE AGENTES BIOLÓGICOS

1) **Anti-TNF  $\alpha$** : el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es una molécula fundamental en los procesos inmunológicos e inmunovigilancia. Sus principales indicaciones incluyen: Artritis idiopática juvenil (AIJ), uveítis idiopáticas no infecciosas, edema macular (EMU) uveítico, sarcoidosis, vasculitis retinianas, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), oftalmía simpática, Birdshot, enfermedad de Behçet, corioidopatía multifocal puntata. Sin embargo, en determinados procesos está sobreexpresada haciendo de él una diana terapéutica muy efectiva.

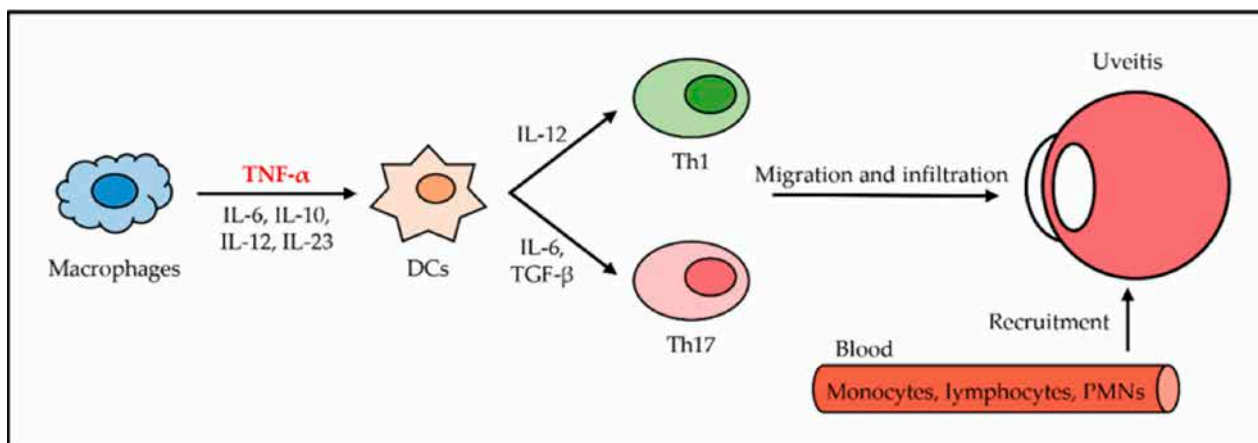


Figura 1.

| Drug & Specific Target              | Trade Name(s)                        | Dosage & Route of Administration  | Common Adverse Events  |
|-------------------------------------|--------------------------------------|---|--|
| Infliximab<br>TNF- $\alpha$         | Remicade,<br>Inflectra,<br>Renflexis | IV infusions of 5-10mg/kg at weeks 0, 2, then every 4 weeks             | Infusion reactions / Localised injection reactions. Susceptibility to infections including reactivation of tuberculosis, histoplasmosis, hepatitis B, fungal infections. Hypersensitivity reactions.                                     |
| Adalimumab<br>TNF- $\alpha$         | Humira                               | SC injection of 40mg every 2 weeks                                      | Demyelinating disease. Lupus-like syndromes with positive autoimmune antibodies. Non-melanoma skin cancers. Secondary malignancies. Thromboembolic events. Moderate-severe cardiac failure. Pancytopenia. Deranged liver function tests. |
| Golimumab<br>TNF- $\alpha$          | Simponi                              | SC injection of 50mg every 4 weeks                                      |  |
| Certolizumab pegol<br>TNF- $\alpha$ | Cimzia                               | SC injection of 400mg at weeks 0, 2, 4, then 200mg every alternate week |  |

Figura 1.

Hay que destacar el Infliximab y Adalimumab como moléculas principales en uso en oftalmología. Hace unos años, y con la pérdida de la patente, aterrizaron fármacos biosimilares reduciendo así el elevado coste económico que suponían.

En oftalmología sólo están aprobados para el tratamiento de uveítis no infecciosas, pero se utilizan en otras patologías de manera «off-label» obteniendo grandes resultados.

Como **novedad**, destacar el **Ozoralizumab** quien ha conseguido muy buenos resultados preliminares y presenta 3 ventajas con respecto a los anti-TNFs convencionales: un tamaño mucho más reducido, baja inmunogenicidad y más económica su manufactura.

## 2) Inhibidores de Linfocitos:

2.1. **Daclizumab** (anti-CD25): fue muy prometedor en Behçet y Birdshot, pero dejó de fabricarse en 2009 por existir mejores alternativas.

2.2. **Basiliximab**: Ac mo quimérico anti-CD25. No tiene indicación en uveítis pero reduce el rechazo en trasplantes corneales de alto riesgo asociándose a Micofenolato.

2.3. **Abatacept**: Ac mo anti-CD28. Inactiva linfocitos T. Eficaz en Birdshot y en uveítis asociada a AIJ.

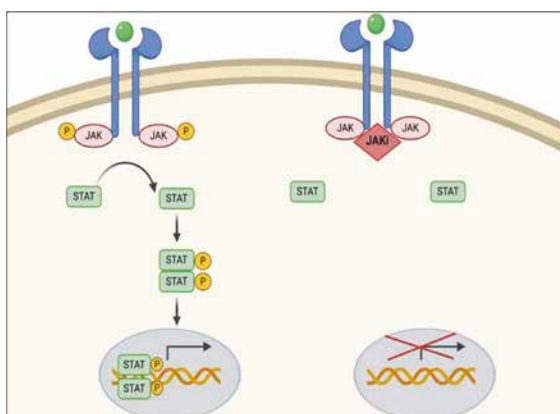
2.4. **Rituximab**: Ac mo anti-CD20. Útil en AIJ, VKH, Behçet, Enfermedad de Wegener (granulomatosis con poliangeítis), Artritis Reumatoide (AR), Penfigoide de membranas mucosas y Linfomas MALT conjuntivales.

3) **Anti IL-6**: es una citoquina soluble producida de forma rápida y transitoria en respuesta a infecciones y lesiones tisulares. Conformar otra diana terapéutica eficaz.

3.1. **Tocilizumab**: Ac mo humanizado. Útil en EMU, uveítis no infecciosas, oftalmopatía distiroidea, AIJ.

Como **novedades**, destacar el **Sarilumab**, un Ac mo humanizado de administración subcutánea y con una velocidad de acción espectacularmente rápido. Los primeros estudios destacan su efectividad en EMU recalcitrantes. Actualmente en estudio en Fase II (Saturn) para conocer su papel en el tratamiento de las uveítis posteriores no infecciosas.

4) **Anti-JAK (Inhibidores de Janus Kinasa)**: la vía de señalización de citocinas Janus cinasa-transductor de señal y activador de transcripción (JAK-STAT) ha ganado importancia debido a que algunas citocinas proinflamatorias usan esta vía para la transducción de señales. Son una familia de enzimas Tirosin-Kinasas que actúan intracelularmente como transductores de señal: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Se unen conformando dímeros o trímeros a receptores transmembranas que se activan con determinadas citoquinas alterando el posterior proceso intracelular.

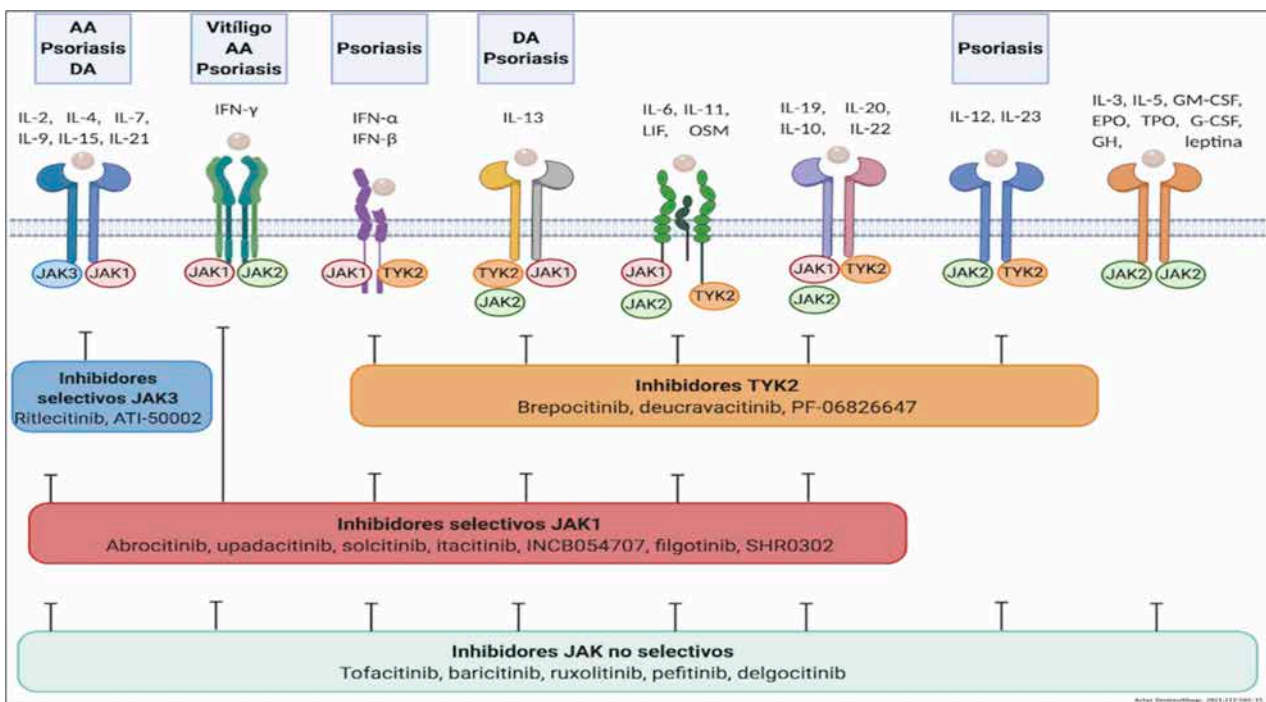


Vía JAK/STAT. La citoquina se une al receptor activando las proteínas JAK. Éste activado fosforila la proteína STAT, activándola y actúa como un factor de transcripción uniéndose al ADN y regulando la transcripción de muchos genes. La figura derecha explica el mecanismo de acción de los inhibidores de JAK. Éstos se unen al sitio de unión del dímero JAK impidiendo su activación, y sin ella, la proteína STAT tampoco se puede activar ni translocar al núcleo, resultando en una menor transcripción de genes proinflamatorios.

| Citocinas activadoras y dimerización de la familia de las Janus cinasas |                                      |  |                                      |                              |
|---|--------------------------------------|--|--------------------------------------|------------------------------|
|   | JAK1                                 | JAK2   | JAK3                                 | TYK2                         |
| JAK1  | No dimerizan                         | IFN- $\gamma$                                    | IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 | IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ |
| JAK2  | IFN- $\gamma$                        | IL-3, IL-5, GM-CSF, EPO, TPO, G-CSF, GH, leptina | No dimerizan                         | IL-12, IL-23                 |
| JAK3  | IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 | No dimerizan                                     | No dimerizan                         | No dimerizan                 |
| TYK2  | IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$         | IL-12, IL-23                                     | No dimerizan                         | No dimerizan                 |

Cada miembro de la familia JAK dimeriza con otro miembro de la misma familia, y es activado tras la unión de determinadas citocinas a los receptores transmembrana.

La cuestión es que la primera generación de fármacos antiJAK como el **Baricitinib**, **Tofacitinib** y **Filgotinib** eran poco selectivos sobreexpresando y/o inhibiendo otras citoquinas produciendo efectos colaterales no deseados. Por ello, comenzaron a estudiarse anti-JAK selectivos que son más específicos de cada enfermedad, aunque todavía esa selección tan específica parece difícil. La aparición de una segunda generación más específica de estos fármacos como **Ritlecitinib**, **Deucravacitinib**, **Upadacitinib** y **Abrocitinib** ha permitido otras dos ventajas con respecto a la inicial: son de vía oral y tienen una acción rápida. Pero por otro lado no se puede olvidar los riesgos que asocian: una mayor susceptibilidad a infecciones, posible reactivación de Tuberculosis y aumento del riesgo de aparición de linfomas.



Receptores de citoquinas y selectividad de los inhibidores de JAK en dermatología. Campo donde se utilizan más rutinariamente que en oftalmología

Se están actualmente utilizando como último recurso en pacientes con uveítis refractarias al arsenal terapéutico actual de inmunomodulación clásica y biológica asociando o no enfermedades autoinmunes como la AR, Artritis psoriásica, Enfermedad inflamatoria intestinal o Espondiloartropatías (EspA).



Como **novedades**, sólo **Tofacitinib**, **Baricitimib** y **Filgotinib** están actualmente enrolados en estudios relacionados para conocer su utilidad en AIJ y Uveítis no infecciosas.

### 5) **Novedades Futuras y actualmente en fase de estudio:**

5.1. **Sirolimus Intravítreo:** estudio Fase III LUMINA para uveítis posteriores no infecciosas.

5.2. **Anti-IL 6 Intravítreo (RG6179):** estudio Fase III DOVETAIL para edema macular diabético y EMU. Los primeros resultados parecen mejorar la agudeza visual y seguridad local con respecto a los corticoides. Sería prometedor cuando sólo existiera afectación local y no sistémica.

5.3. **Inhibidores de IL-17:** diferentes estudios apoyan su uso en uveítis y con una EspA concomitante.

5.4. **Alemtuzumab:** Ac mo anti-CD 52. Existen varias publicaciones que apoyan su uso en uveítis asociada a enfermedad desmielinizante o Behçet.

5.5. **Ustekinumab:** antagonista de IL-23 e IL-12. En estudio Fase II STELARA para uveítis intermedias, posteriores y panuveítis no infecciosas.

5.6. **Brepocitinib:** inhibidor JAK 1 y TYK-2. En estudio Fase II NEPTUNE que evalúa la seguridad clínica y eficacia en uveítis intermedias, posteriores y panuveítis no infecciosas.

5.7. **Licaminlimab:** es una anti-TNF tópico en estudio de Fase II para uveítis anteriores recurrentes. Hasta la fecha no mejora los resultados de la dexametasona pero podría ser de elección en aquellos pacientes donde no se pueda utilizar los esteroides.

## CONCLUSIONES

1. Los inmunomoduladores clásicos siguen teniendo su papel relevante.
2. Los fármacos biológicos representan una innovación constante.
3. Muchos están indicados en casos de resistencia a tratamientos convencionales.
4. Los inhibidores JAK emergen como una nueva opción terapéutica.
5. Es crucial considerar riesgos y beneficios individualizadamente.

Las investigaciones continúan y prometen nuevas opciones terapéuticas más dirigidas y con menos efectos secundarios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Su Y, et al. JAK-STAT signaling pathway in non-infectious uveitis. *Biochem Pharmacol.* 2022 Oct;204:115236. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115236.
2. C. García-Melendo et al. Inhibidores de JAK: usos en dermatología. Parte 1: generalidades, aplicaciones en vitiligo y en alopecia areata. <https://www.actasdermo.org/es-janus-kinase-inhibitors-in-dermatology-articulo-S1578219021001499>
3. Hoogewoud F, Kowalczyk L, Bousquet E, Brézin A, Touchard E, Buggage R, Bordet T, Behar-Cohen F. Anti-TNF- $\alpha$  in the treatment of non-infectious uveitis. *Med Sci (Paris).* 2020 Oct;36(10): 893-899. PMID: 33026332.