

Ανοσοθεραπεία σε αυτοάνοσα νοσήματα

Jak-STAT, TYK inhibitors

Γεώργιος Μπερτσιάς

Ρευματολογία – Κλινική Ανοσολογία

Ιατρική Σχολή Π.Κ. και ΠΑ.Γ.Ν.Η.

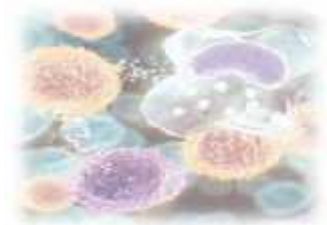


Ηράκλειο, 02/11/2019



Περίγραμμα

- Το μονοπάτι JAK/Tyk–STAT και ο ρόλος του στις ανοσιακές αποκρίσεις
- Πώς εμπλέκεται στην παθογένεια των αυτοάνοσων νοσημάτων και γιατί η φαρμακευτική αναστολή του μπορεί να είναι επωφελής;
- Κλινικό πρόγραμμα φαρμακευτικών αναστολέων JAK/Tyk–STAT.
- Τι μάθαμε από τις προ-κλινικές και κλινικές μελέτες;
- Σύγχρονες προσεγγίσεις στην αναστολή των JAK/Tyk–STAT και προβληματισμοί ως προς τη θεραπευτική τους χρήση



Janus kinases (JAKs...or “Just Another Kinase”)

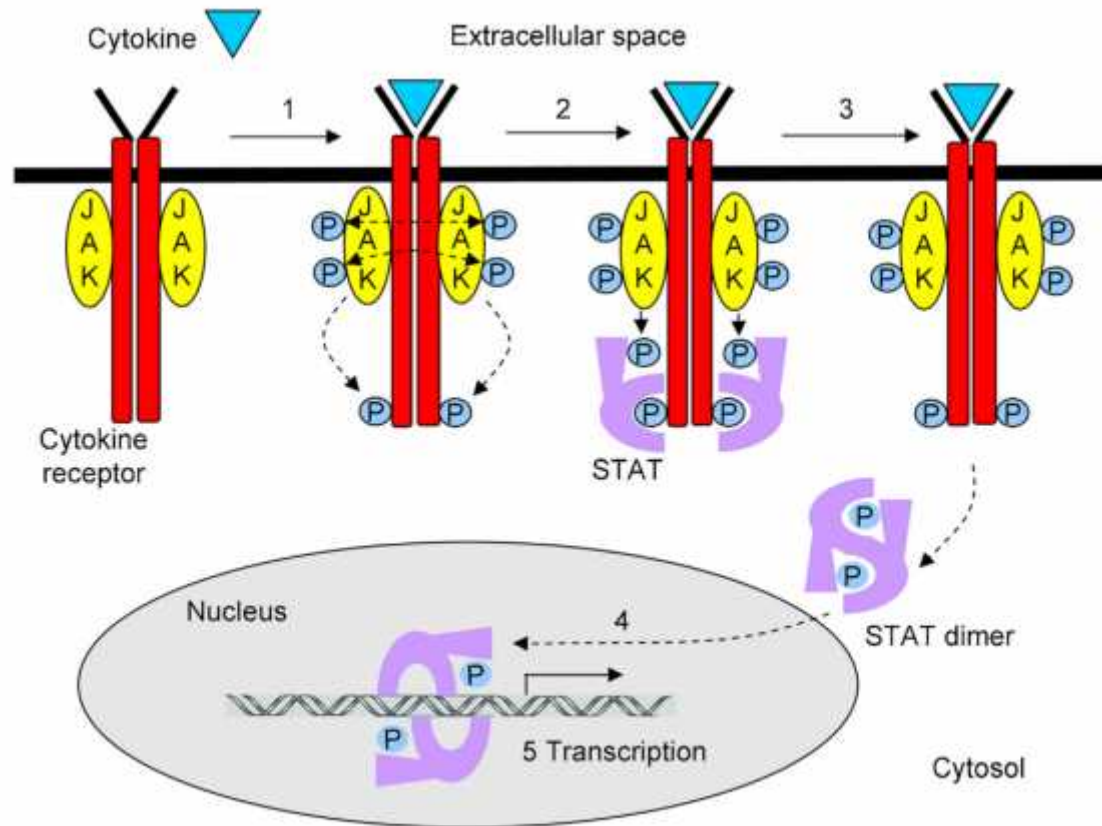
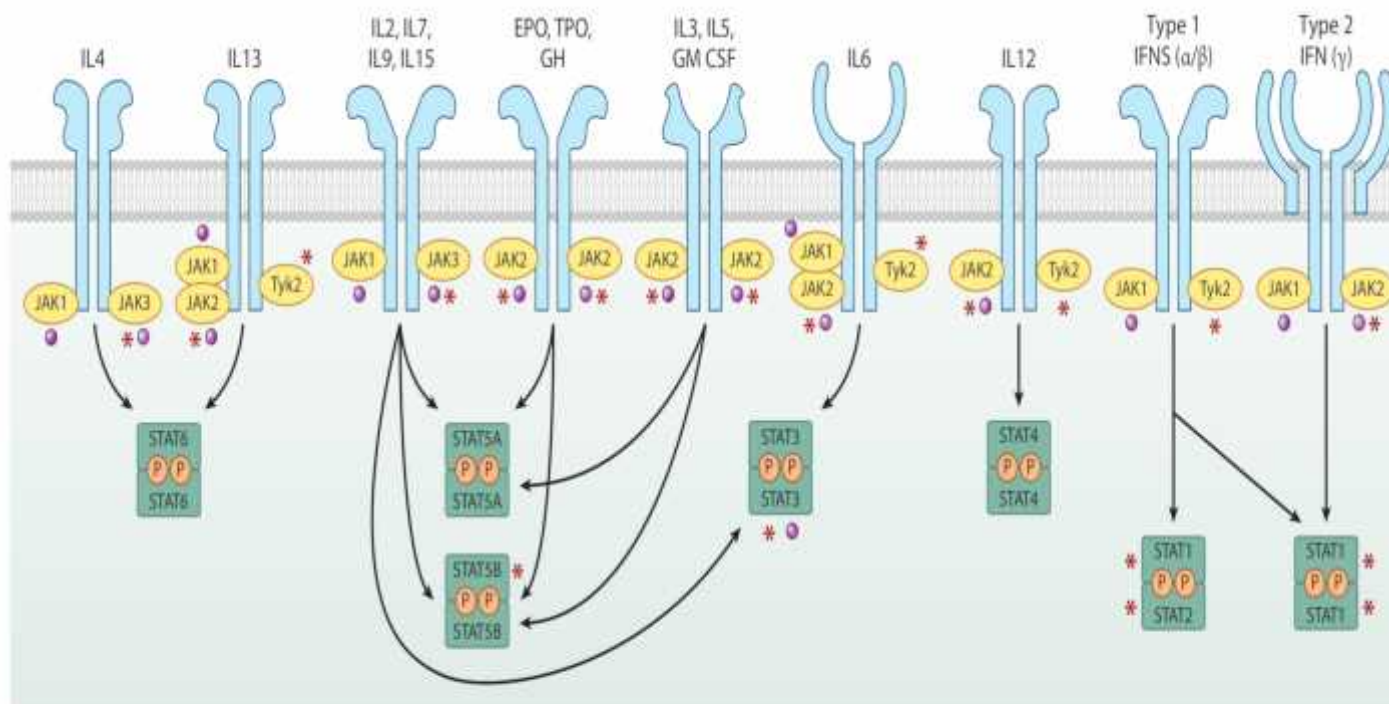


Fig. 1. The JAK-STAT signal transduction pathway.

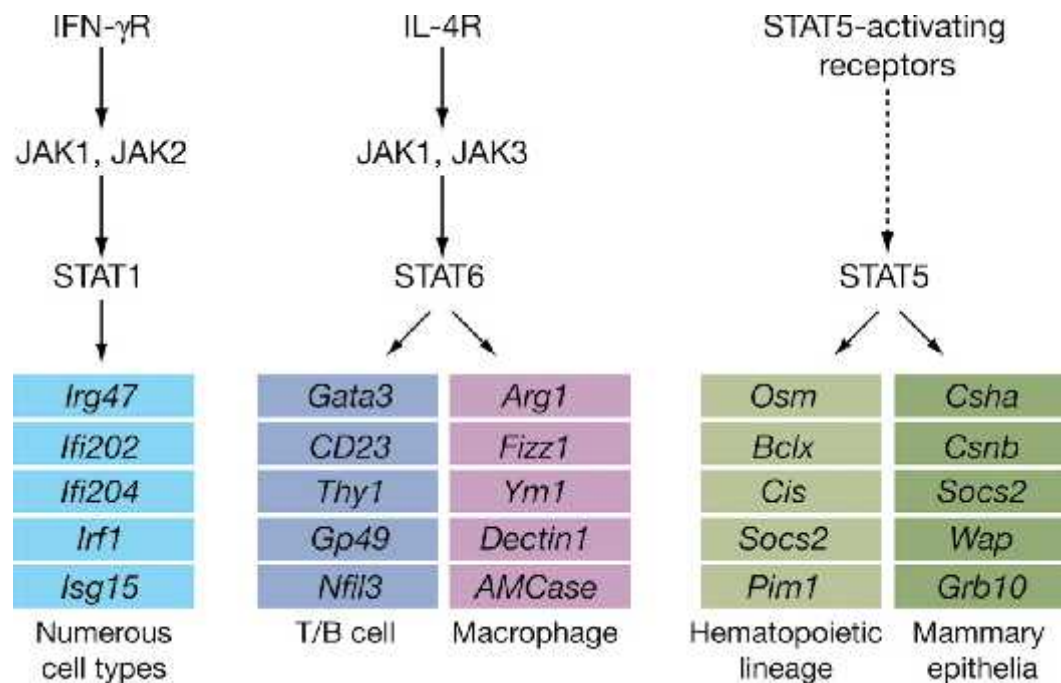
- ✓ Μεταγωγείς σημάτων από ~60 διαφορετικές κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες
- ✓ 4 διαφορετικοί JAKs (JAK1–3, TYK2)
- ✓ JAK1/2: καθολική έκφραση
- ✓ **JAK3**: αιμοποιητικά, μυελοειδή, λεμφοειδή κύτταρα
- ✓ Δρουν ως τυροσινο-κινάσες
- ✓ Σχηματίζουν **διμερή** και κατόπιν **ενεργοποιούν τις πρωτεΐνες STAT** (STAT1–4, 5A, 5B, 6)

Διαφορετικές κυτταροκίνες σηματοδοτούν μέσω διαφορετικών JAK/STAT μορίων



- Οι STATs ρυθμίζουν την έκφραση δεκάδων χιλιάδων γονιδίων (δράσεις σε ανοσοποιητικό, αιμοποιητικό, νευρο-αναπτυξιακές, μεταβολισμό)
- Το **βιολογικό αποτέλεσμα** των JAKs/STATs είναι **κυτταρο-/ιστο-ειδικό**
- Η σχετική ειδικότητα ερμηνεύει (εν μέρει) το αποτέλεσμα διαφορετικών αναστολέων
- Οι υποδοχείς κυτταροκινών **TNF, IL-1, IL-17** δεν σηματοδοτούν μέσω JAKs

Η βιολογική δράση των JAK/STAT παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία



- Το αποτέλεσμα σηματοδότησης από τους ίδιους JAK/STATs διαφοροποιείται ανά κυτταρικό τύπο
- ? ευρύτερες γενωμικές δράσεις των STATs
- ? πρωτεϊνικά σύμπλοκα με άλλους μεταγραφικούς ή επιγενετικούς παράγοντες
- ? «μη κανονική» οδός δράσης των STATs

Phosphorylation and activation of the Jak-3 Janus kinase in response to interleukin-2

James A. Johnston*, Masaru Kawamura*,
Robert A. Kirken[†], Yi-Qing Chen[‡],
Trevor B. Blake[‡], Kyoichi Shibuya[§],
John R. Ortaldo*, Daniel W. McVicar*
& John J. O'Shea*

Nature. 1994; 370: 151-3

Mutations of Jak-3 gene in patients with autosomal severe combined immune deficiency (SCID)

Paolo Macchi*, Anna Villa*^{||}, Silvia Giliani[†],
Maria G. Sacco*, Annalisa Frattini*, Fulvio Porta[‡],
Alberto G. Ugazio[†], James A. Johnston[‡],
Fabio Candotti[§], John J. O'Shea[‡], Paolo Vezzoni*
& Luigi D. Notarangelo[†]

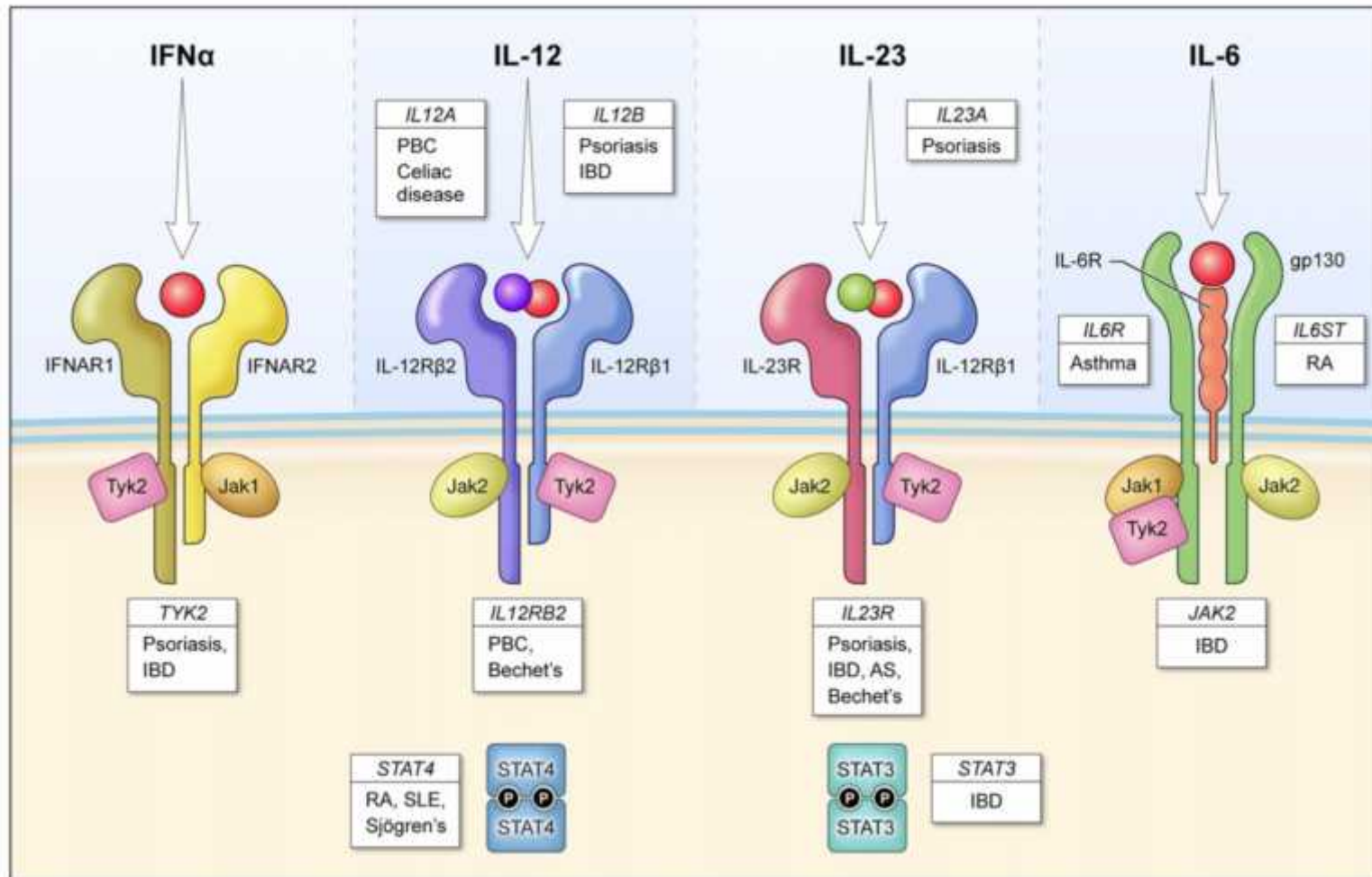
Nature. 1995; 377: 65-8

Defects in B Lymphocyte Maturation and T Lymphocyte Activation in Mice Lacking Jak3

Daniel C. Thomis, Christine B. Gurniak, Elizabeth Tivol,
Arlene H. Sharpe, Leslie J. Berg*

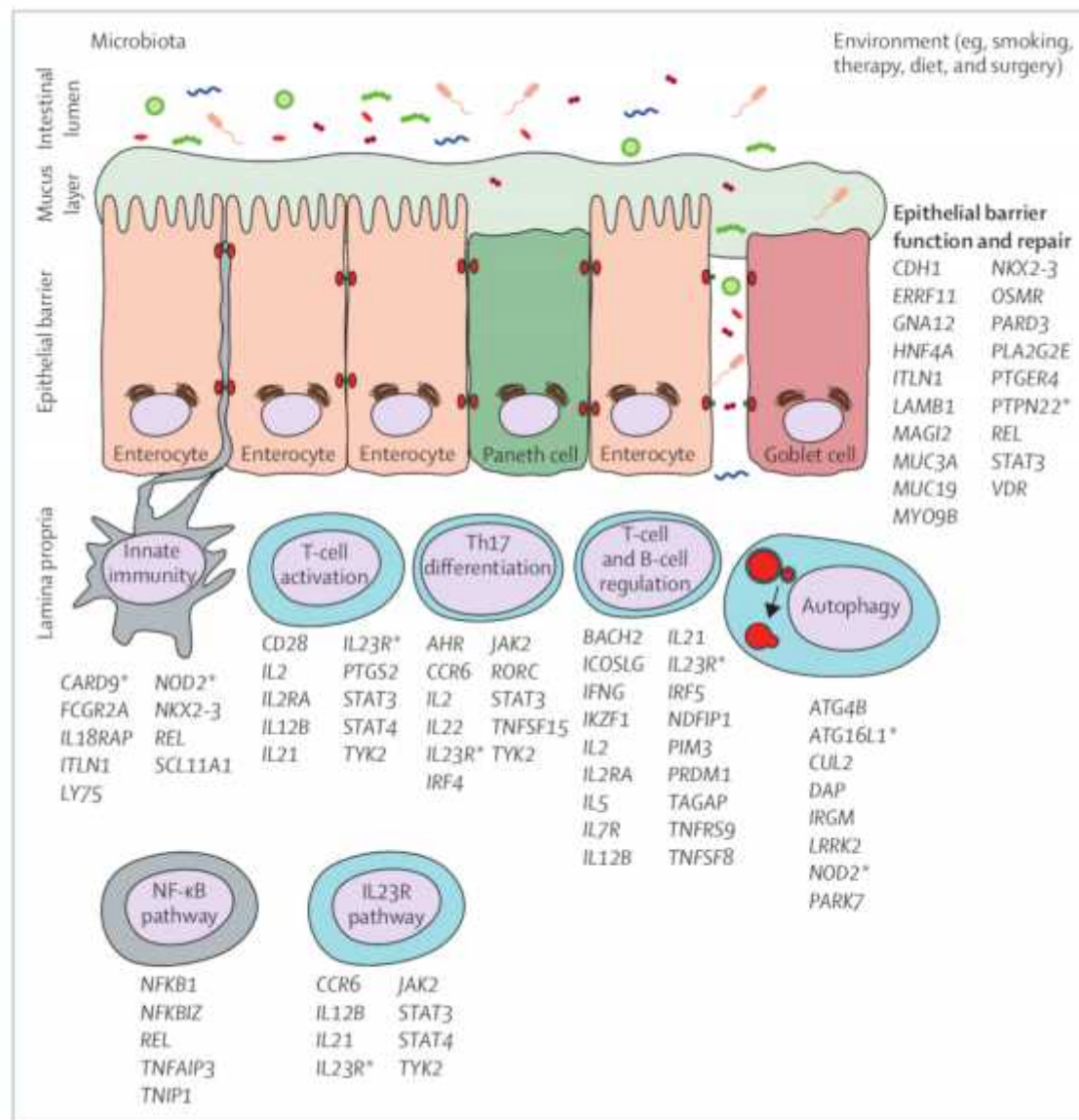
Science. 1995; 270: 794-7

Κυτταροκίνες, JAK/STATs και παθολόγεια αυτοάνοσων νοσημάτων: γενετικά δεδομένα

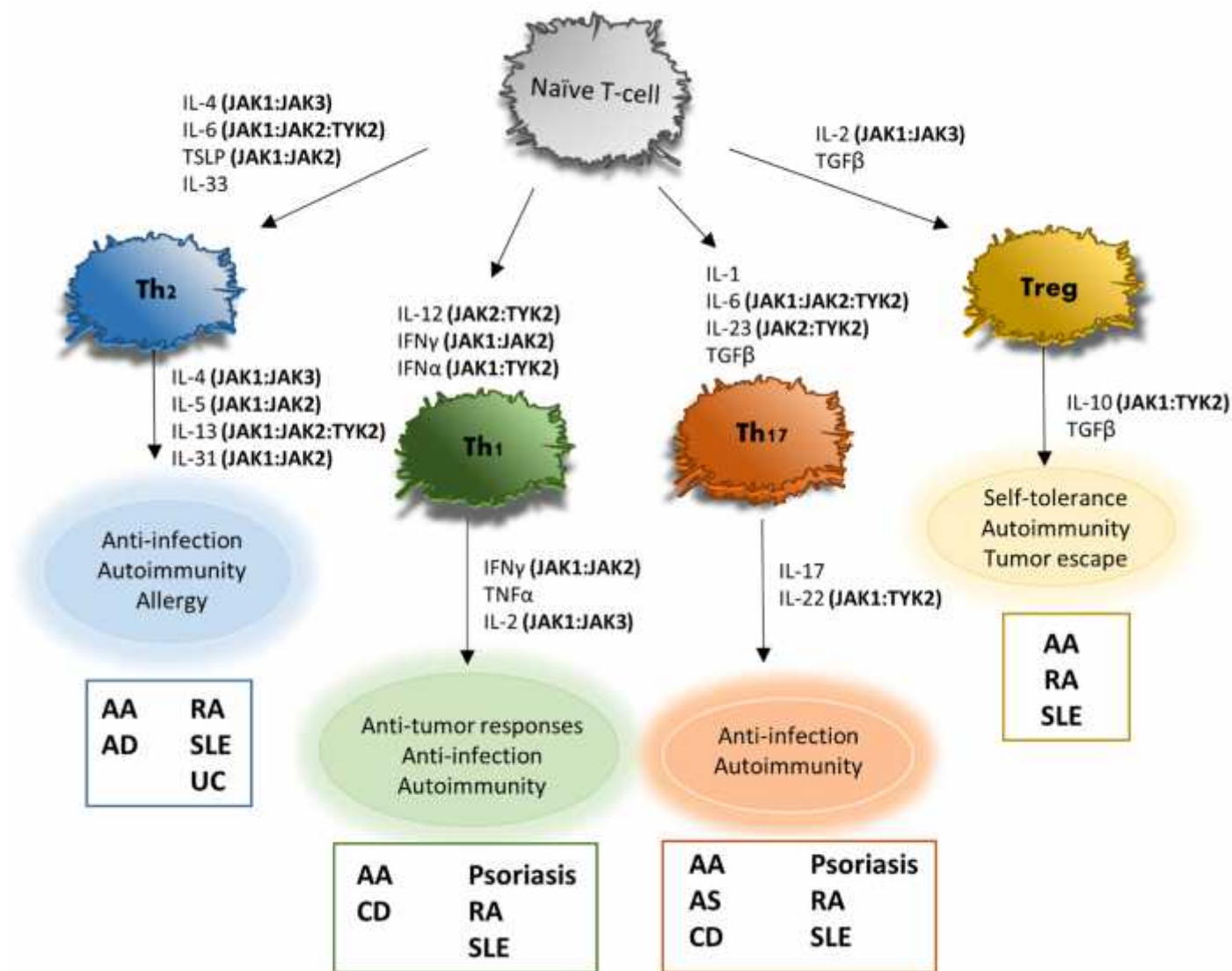


O'Shea JJ, et al. *Immunity*. 2012; 36: 542-50; Okada Y, et al. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78: 446-453; Brown MA, et al. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017; 31: 763-776; Capon F. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(12). pii: E2526

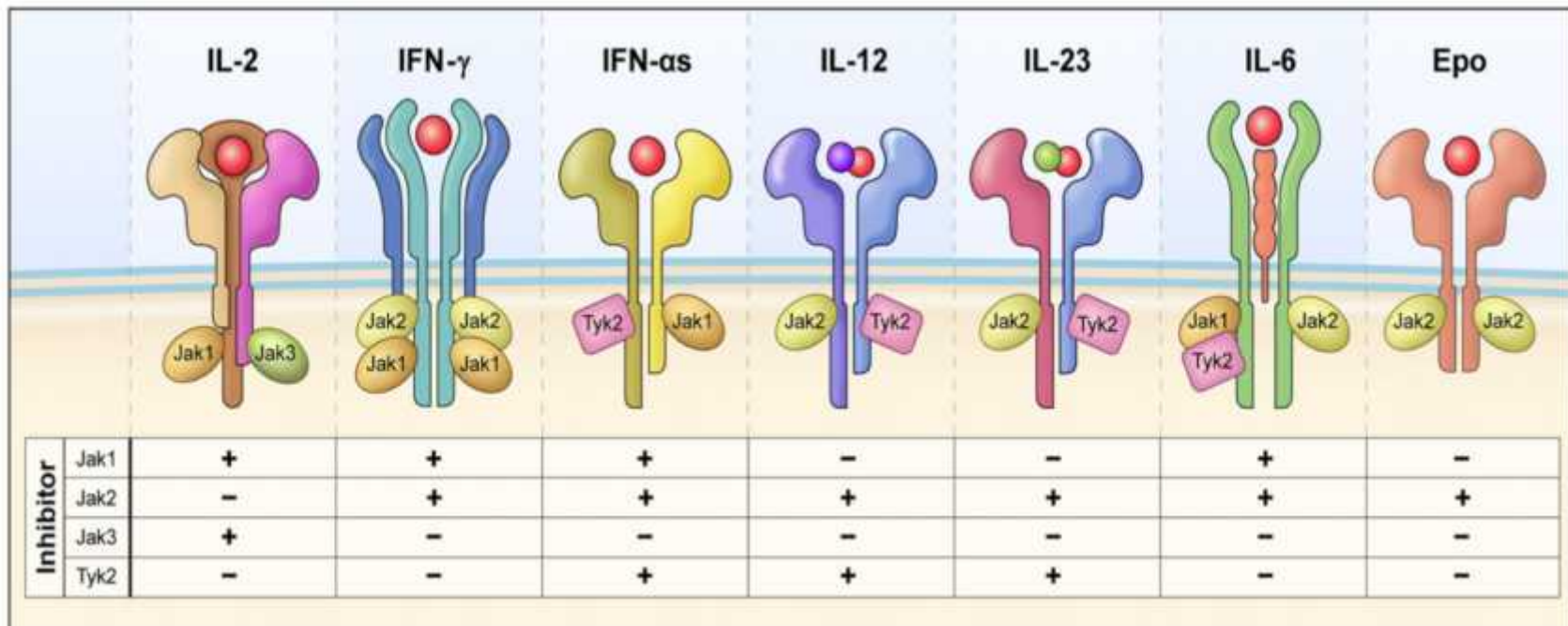
Κυτταροκίνες, JAK/STATs και παθογένεια ρευματικών νοσημάτων: γενετικά δεδομένα στις ΙΦΕΝ



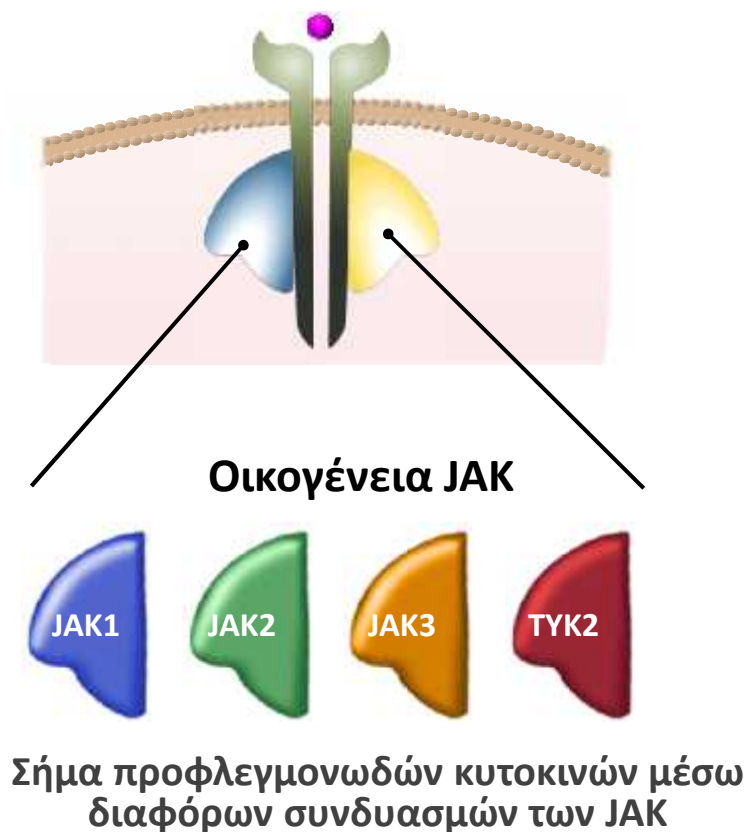
Ο ρόλος των κυτταροκινών είναι κεντρικός στα αυτοάνοσα νοσήματα



Σκεπτικό (rationale) για τη φαρμακευτική στόχευση των JAK κινασών



Βασικές κυταροκίνες που εμπλέκονται στην παθογένεια των αυτοάνοσων νοσημάτων σηματοδοτούν μέσω μονοπατιού JAK



Κυτοκίνες που εμπλέκονται στη φλεγμονή	JAK
IL-2	1 3
IL-7	1 3
IL-15	1 3
IL-21	1 3
IL-6*	1 2 γ2
IL-13 [†]	1 2 γ2
IL-22	1 γ2
IL-12	2 γ2
IL-23	2 γ2
IL-5	2 2
IL-1β	—
IL-8	—
IL-17	—
IL-18	—
TNF-α	—

Shuai K et al. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(11):900-911.

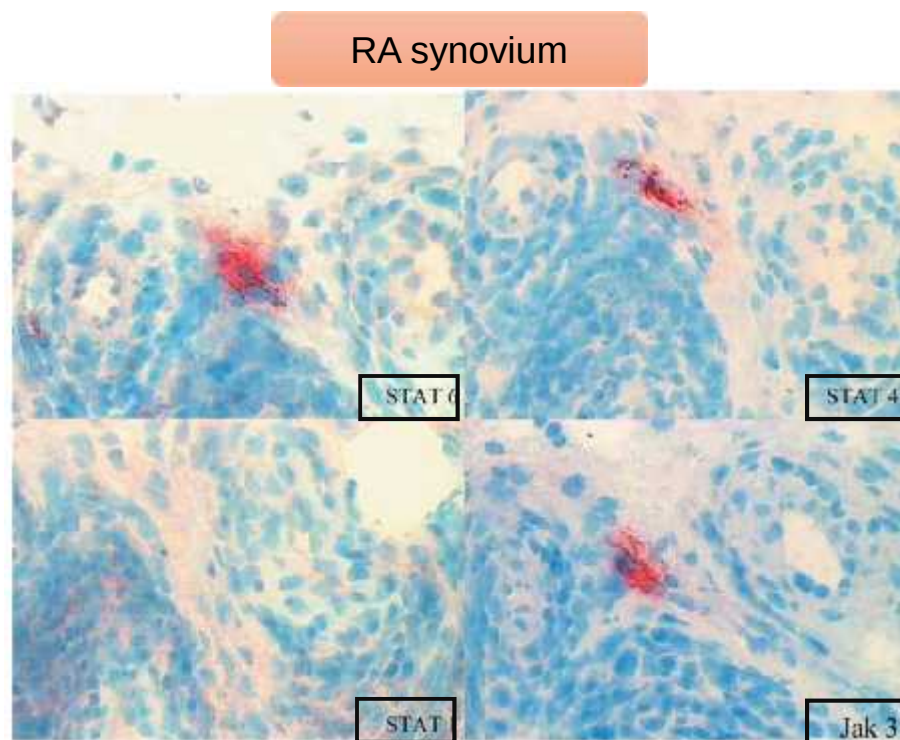
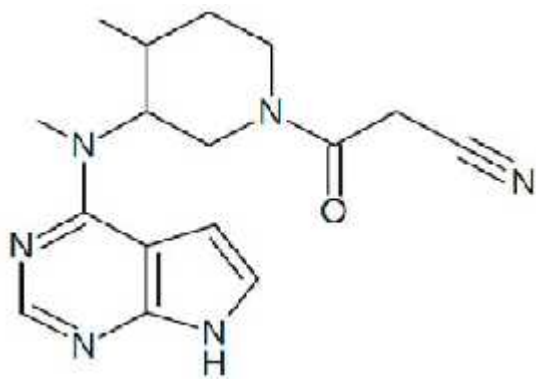
Danese S et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;310:G155-G162.

*Η IL-6 μεταδίδει σήματα κυρίως μέσω της JAK1, αλλά σχετίζεται επίσης με την JAK2 και την TYK2

1^η γενιά εκλεκτικών αναστολέων JAK και θεραπευτική χρήση σε ρευματικά νοσήματα

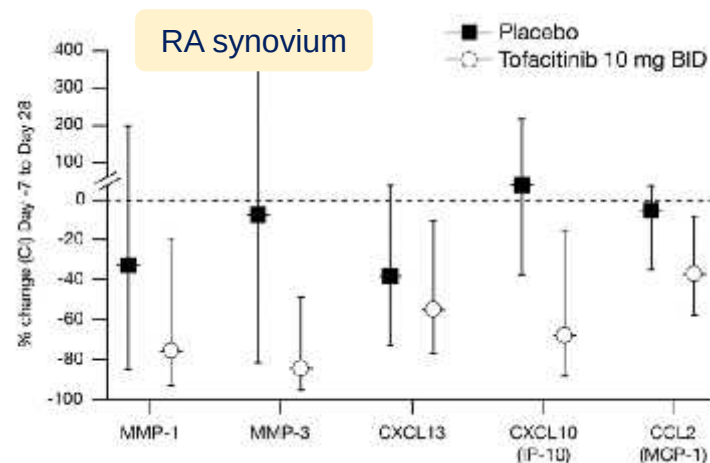
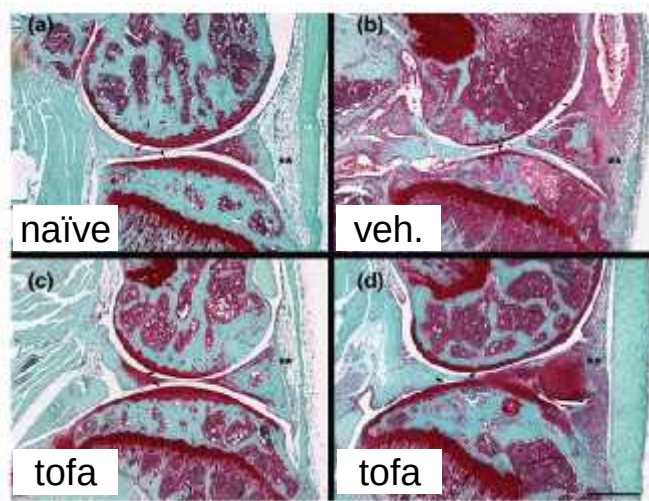
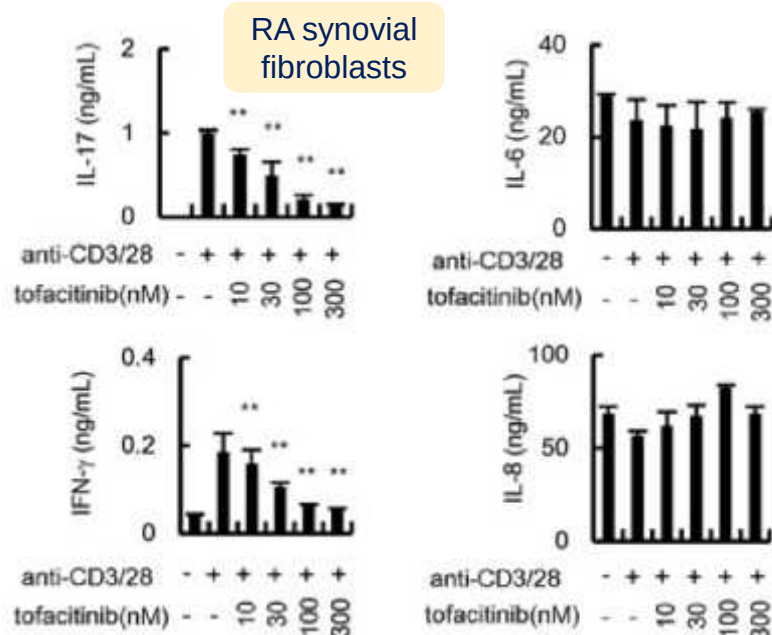
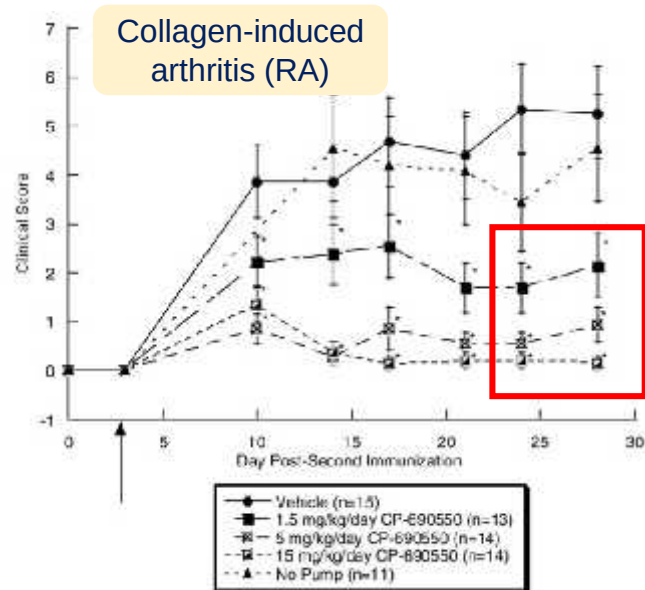
tofacitinib (CP-690,550)

JAK3/1 > JAK2 >>> TYK2



➤ IL-6: ↑ STAT3 σε κύτταρα αρθρικού υμένα

To tofacitinib (JAK3/1 inhibitor) αναστέλλει την ΡΑ κυρίως μέσω δράσης στα Τ-λεμφοκύτταρα (IFN γ , IL17)



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

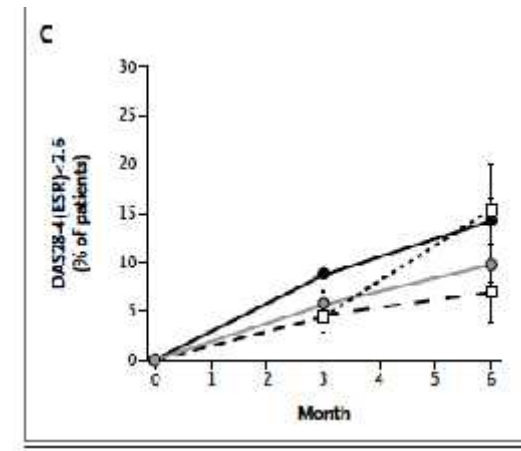
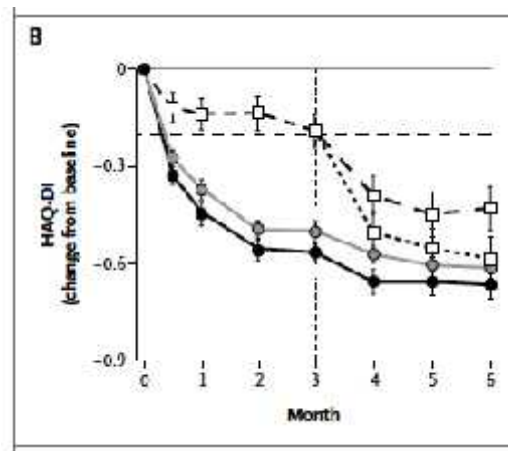
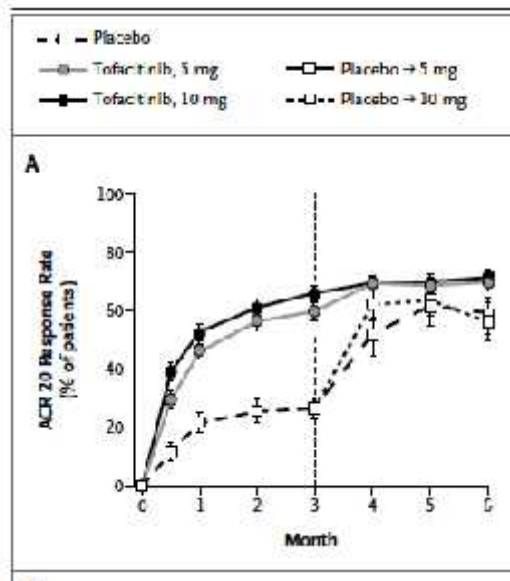
ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 9, 2012

VOL. 367 NO. 6

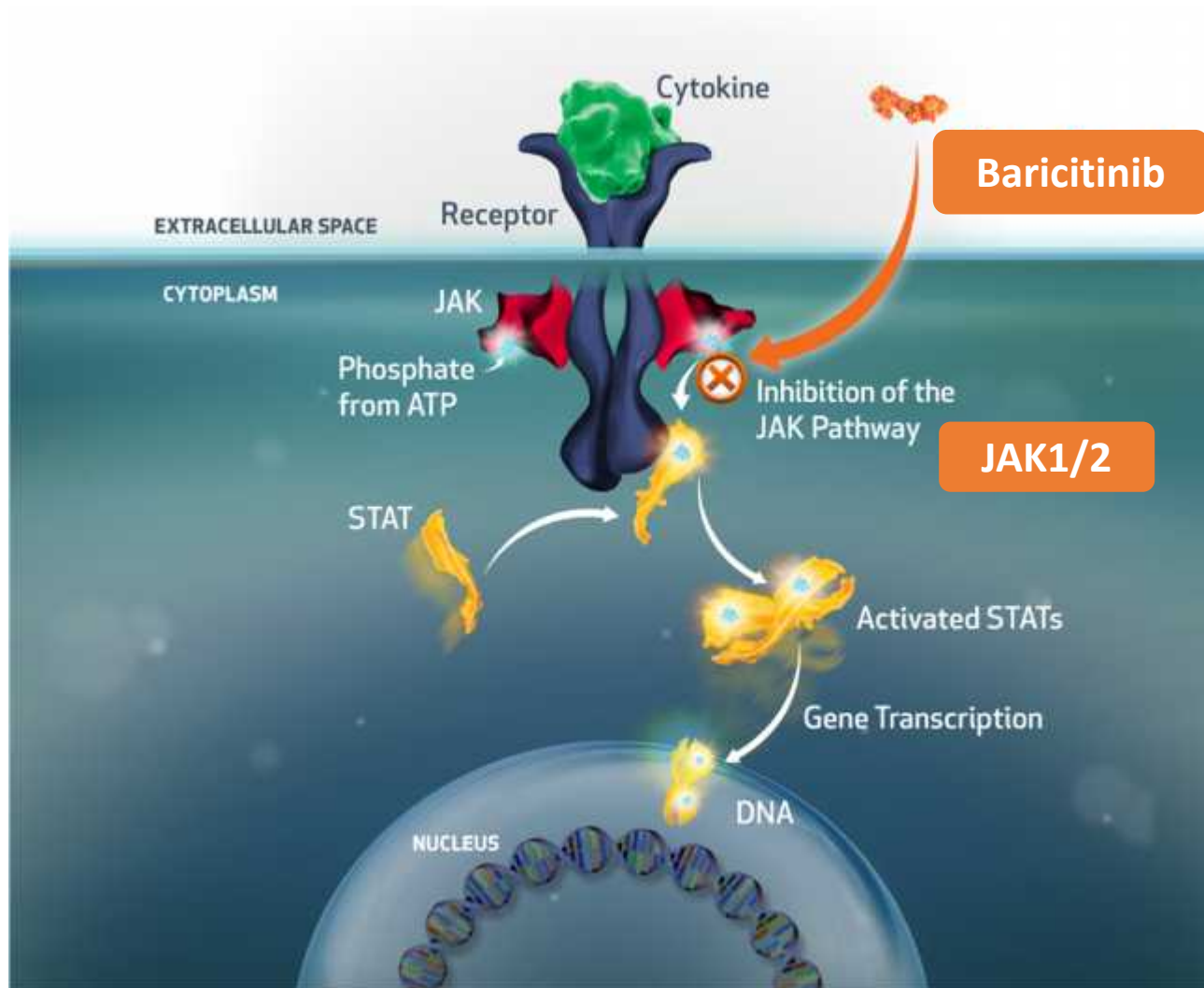
Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis

Roy Fleischmann, M.D., Joel Kremer, M.D., John Cush, M.D., Hendrik Schulze-Koops, M.D., Ph.D.,
Carol A. Connell, Ph.D., John D. Bradley, M.D., David Gruben, Ph.D., Gene V. Wallenstein, Ph.D.,
Samuel H. Zillich, M.D., and Keith S. Kanik, M.D., for the ORAI Solo Investigators*

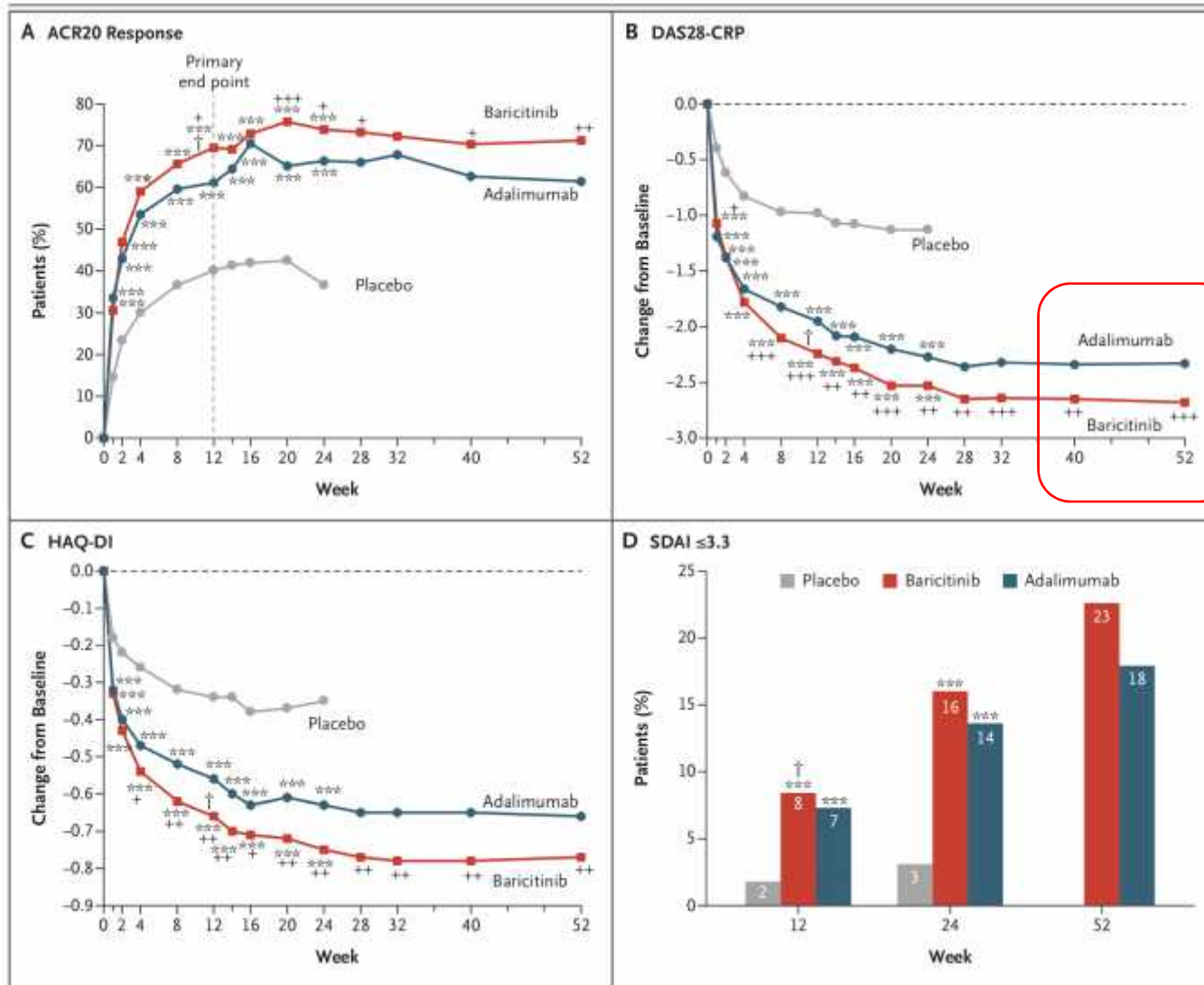


Tofacitinib (JAK1/3 inhibitor) στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

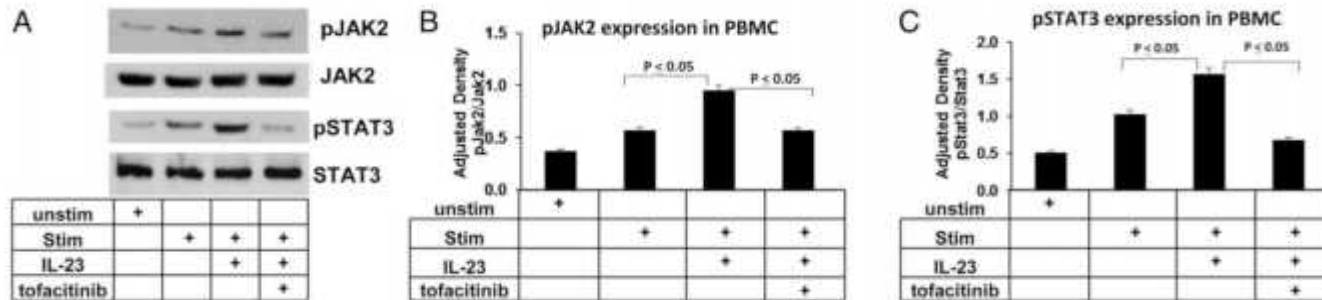
JAK inhibitor	Target	Study	Trial phase/comparator/patients status	NCT	Available results
Tofacitinib ^a	JAK1/JAK3	ORAL program			
		ORAL SOLO	Phase III/placebo/inadequate responders to either cs- or bDMARDs	NCT00814307	ACR 20 response at month 3 in 59.8% (5 mg bid) vs. 65.7% (10 mg bid) vs. 26.7% (placebo). No difference on DAS28
		ORAL START	Phase III/MTX/csDMARD-naïve early patients	NCT01039688	Tofacitinib is significantly superior to placebo on ACR 20, 50 and 70 responses, superior for DAS28 score < 2.6, superior on EULAR response and on radiographic progression and erosion scores
		ORAL SYNC	Phase III/placebo/inadequate responders to csDMARDs	NCT00856544	Mean treatment differences as compared to combined placebo: ACR20 response rates at month 6 in 21.2% (5 mg bid) vs. 25.8% (10 mg bd). HAQ-DI scores at month 3 and DAS28-4(ESR) < 2.6 response rates at month 6 were also superior in the tofacitinib groups versus placebo
		ORAL SCAN	Phase III/placebo/inadequate responders to MTX	NCT00847613	ACR 20 response at month 6 in 51.5% (5 mg bid) vs. 61.8% (10 mg bid) vs. 25.3% (placebo). Significant loss of progression on structural damage according to SHS. Significant improvement in HAQ score at month 3
		ORAL STANDARD	Phase III/ADA/inadequate responders to MTX	NCT00853385	ACR 20 response at month 6 in 51.5 (5 mg bid) vs. 52.6% (10 mg bid) vs. 47.2% (ADA) vs. 28.3% (placebo). Greater reductions in HAQ-DI score at month 3 and higher percentages of patients with a DAS28-4(ESR) < 2.6 at month 6 in active-treatment groups vs. placebo
		ORAL STRATEGY	Phase III-IV/monotherapy vs. combination with MTX vs. MTX + ADA/inadequate responders to MTX	NCT02187055	ACR50 response at month 6 in 38% (tofacitinib monotherapy) vs. 46% (tofacitinib + MTX) vs. 44% (ADA + MTX). Non-inferiority for tofacitinib + MTX vs. ADA + MTX but not for tofacitinib monotherapy vs. either ADA + MTX or tofacitinib + MTX
		ORAL STEP	Phase III/placebo in combination with MTX/inadequate responders to TNFi (stable MTX dosage)	NCT00960440	ACR20 response at month 3 in 41.7% (5 mg bid) vs. 48.1% (10 mg bid) vs. 24.4% (placebo). Significant improvement in HAQ-DI score and higher percentages of patients with a DAS28-4(ESR) < 2.6 at month 3



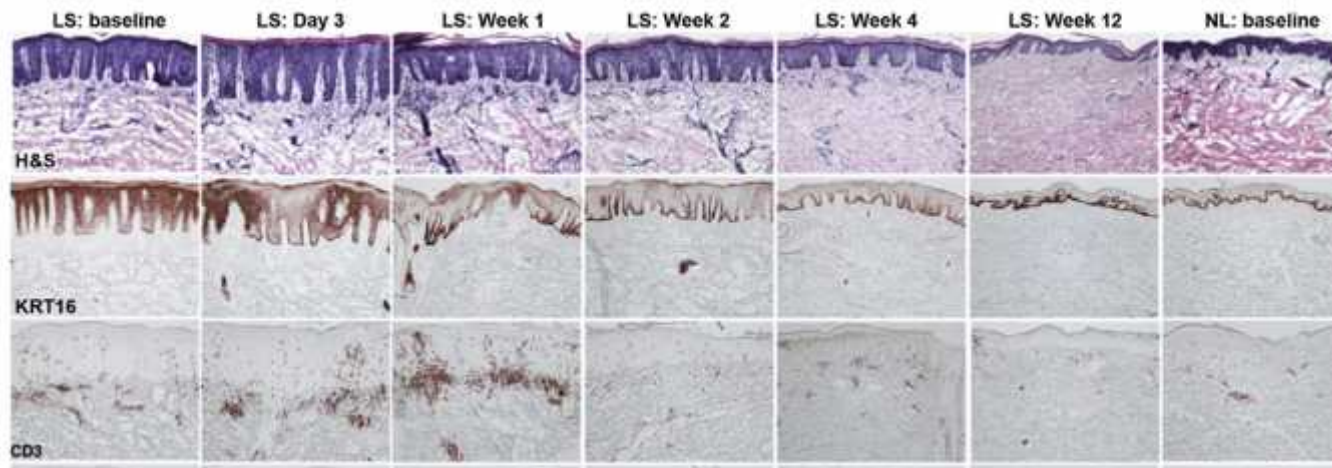
Μια πρώτη ένδειξη «υπεροχής» της αναστολής του μονοπατιού JAK/STAT έναντι μεμονωμένων κυτταροκινών;;



JAK αναστολή στη Ψωρίαση



Βιολογική δράση σε περιφερικά μονοπύρρηνα ασθενών με Ψωρίαση



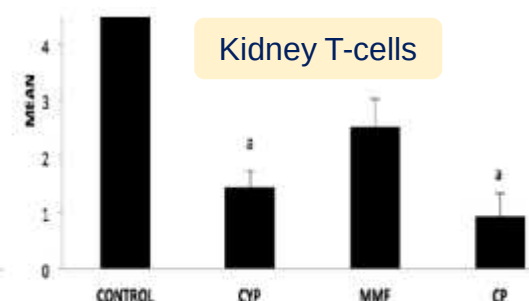
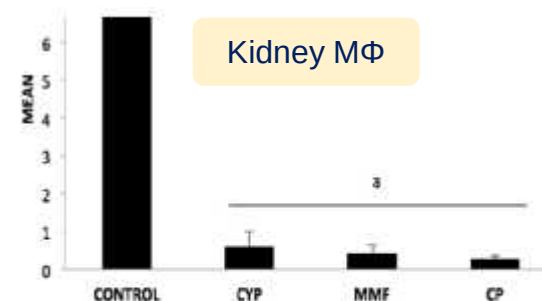
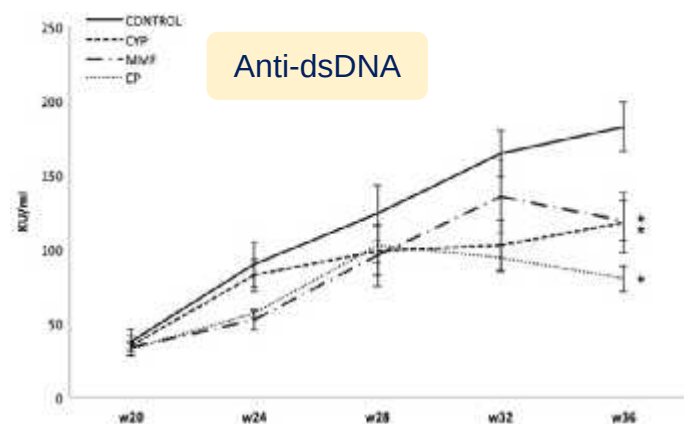
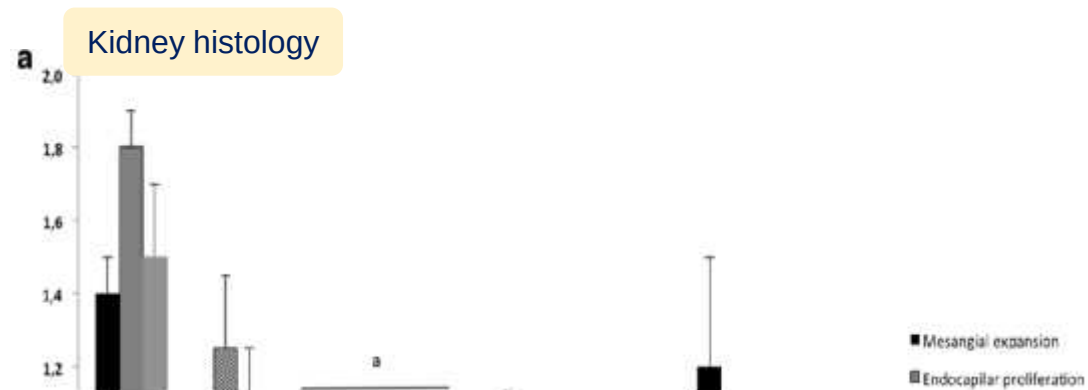
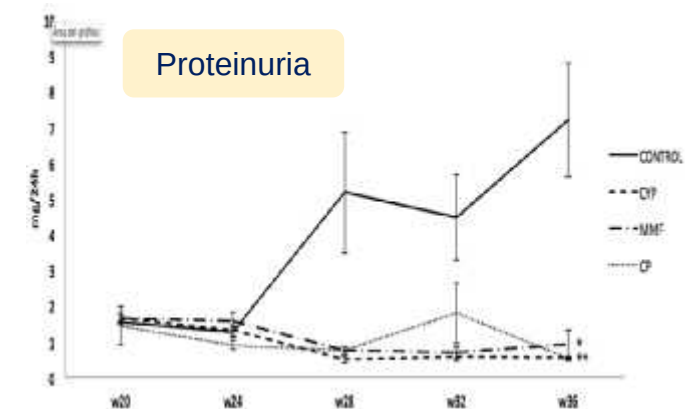
Βιολογική δράση σε κερατινοκύτταρα ασθενών με Ψωρίαση

✓ Μείωση παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών

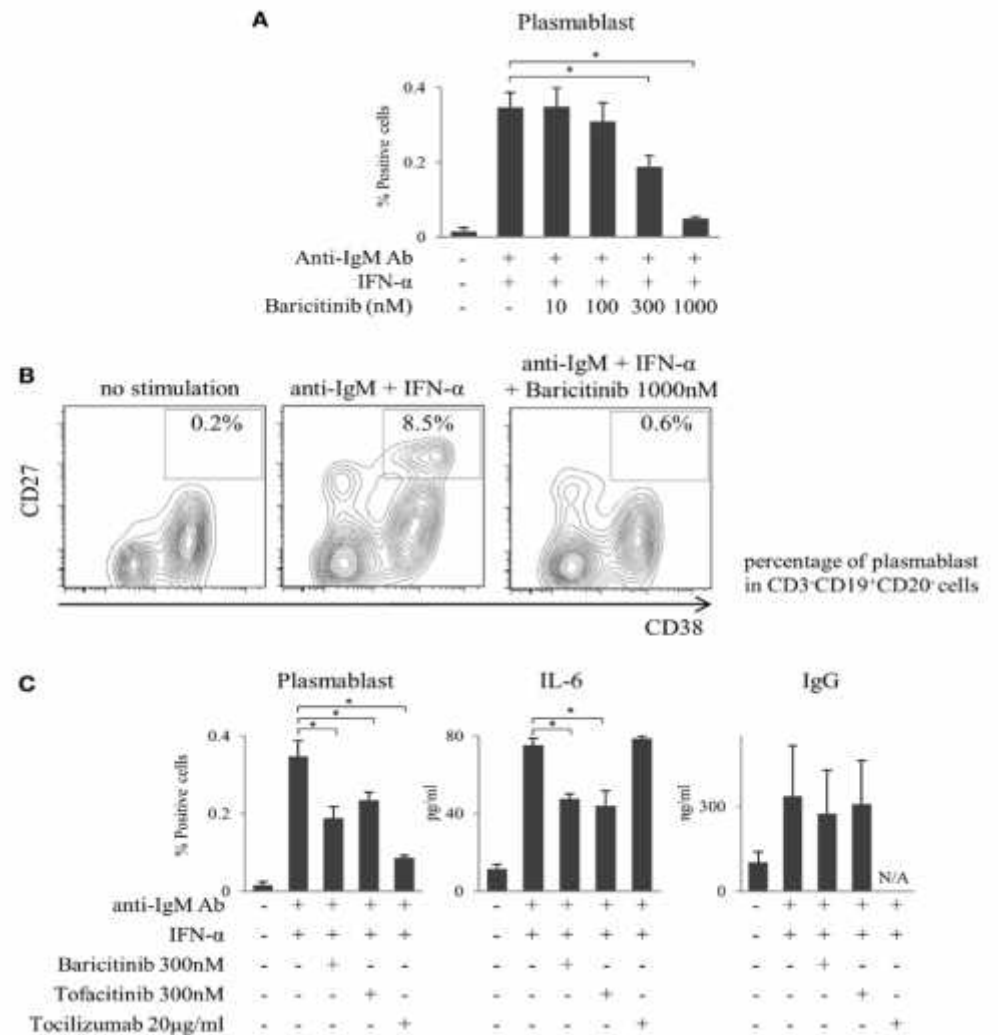
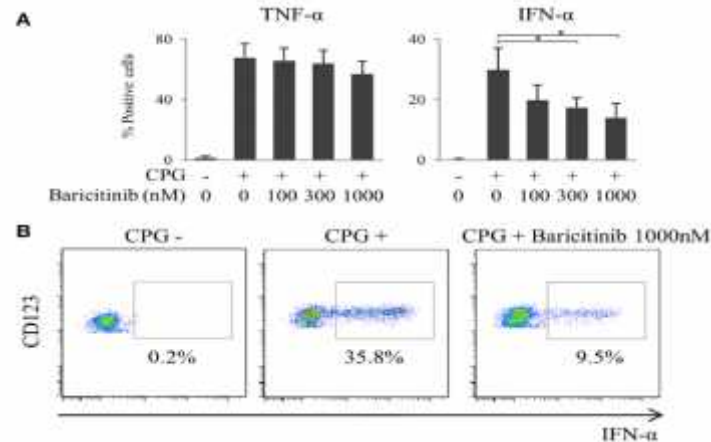
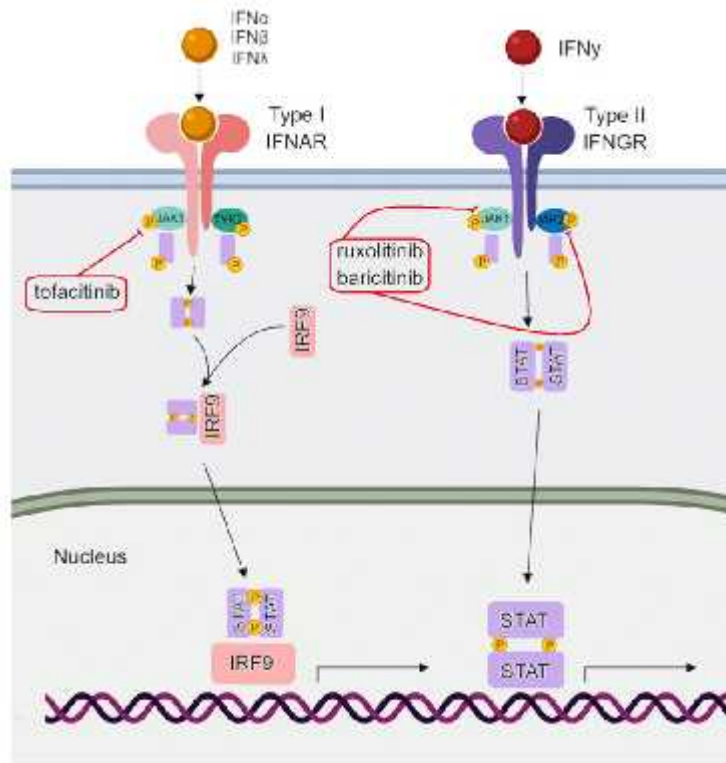


Raychaudhuri SK, et al. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: e36;
 Krueger J, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137: 1079-90.

Αποτελεσματικότητα των αναστολέων JAK σε «ιντεφερονο-πάθειες» (ΣΕΛ, μυοσίτιδα, Aicardi-Goutières syndrome)



JAK αναστολείς: μείωση ιντερφερόνης-α και πλασμαβλαστών



Αποτελεσματικότητα των αναστολέων JAK σε «ιντεφερονο-πάθειες» (ΣΕΛ, μυοσίτιδα, Aicardi-Goutières syndrome)

Figure 1. Clinical Response to Janus Kinase Inhibition in Familial Chilblain Lupus

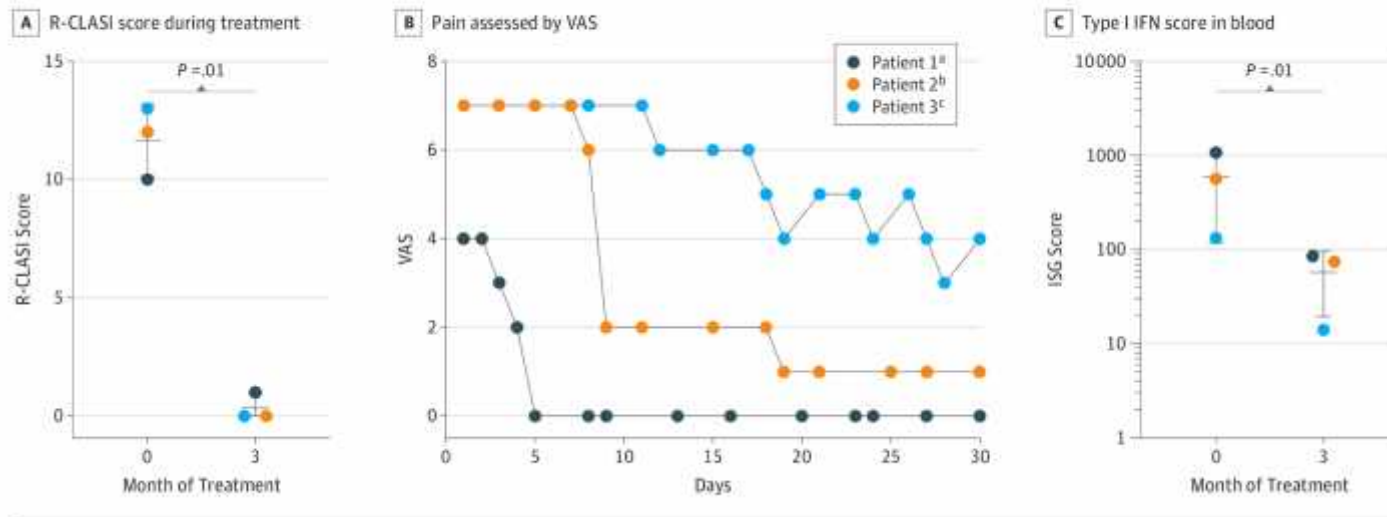
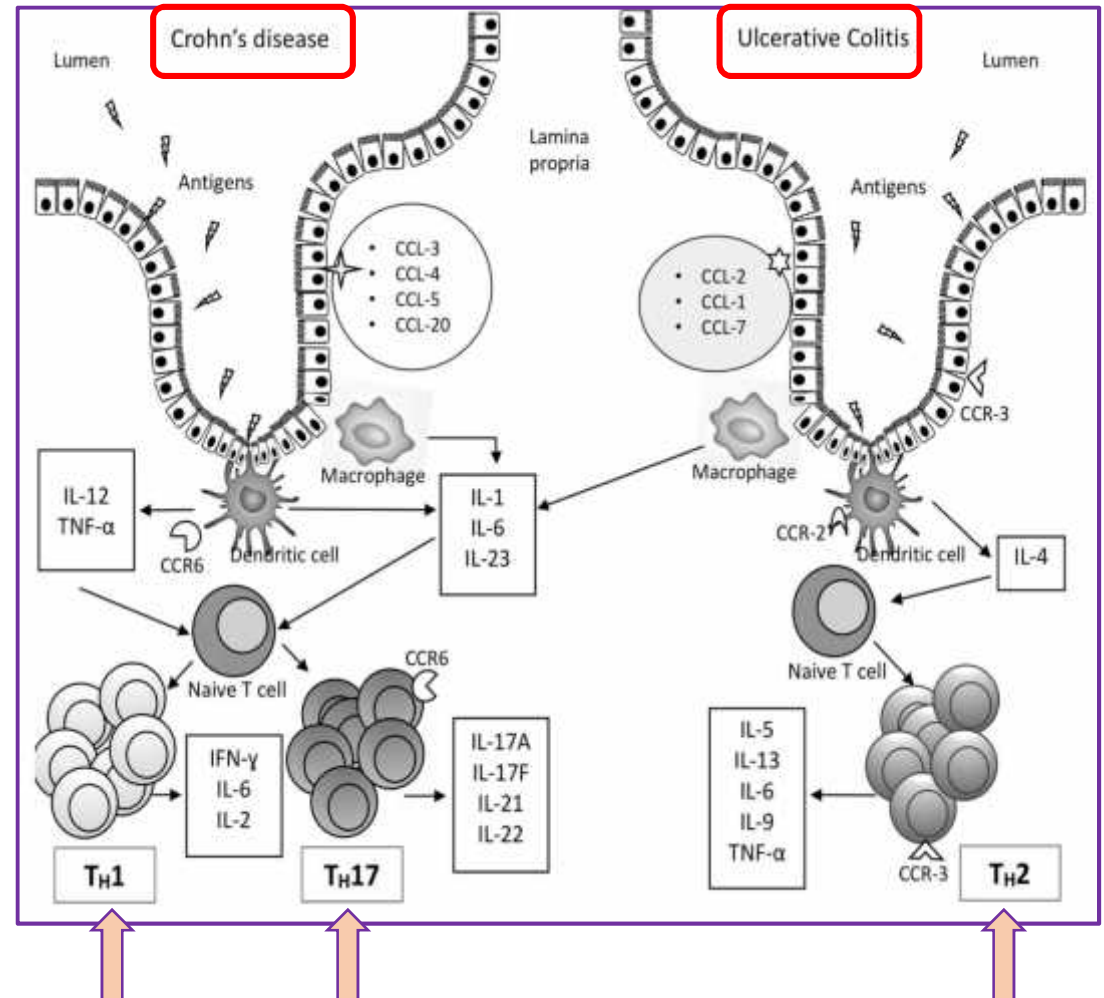
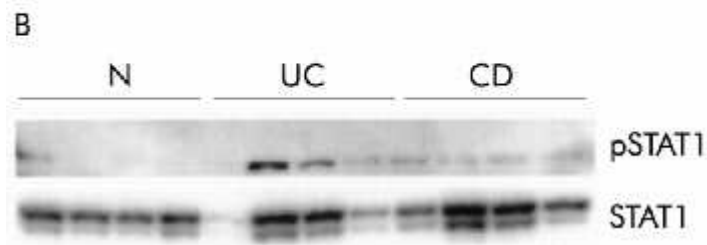
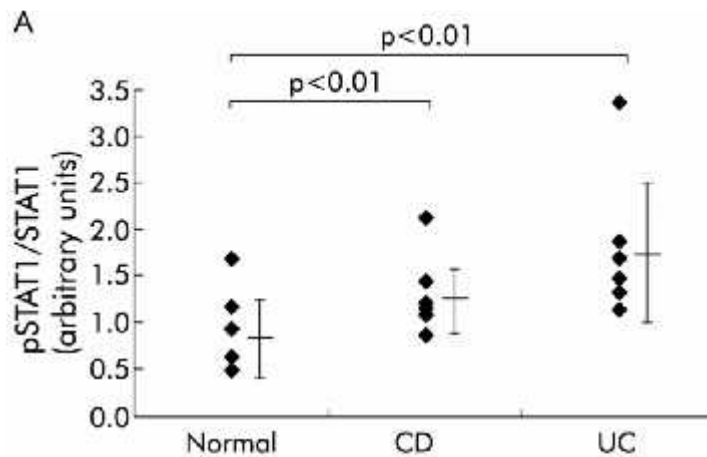


Figure 2. Representative Clinical Images Before and During 3 Months of Treatment With Baricitinib



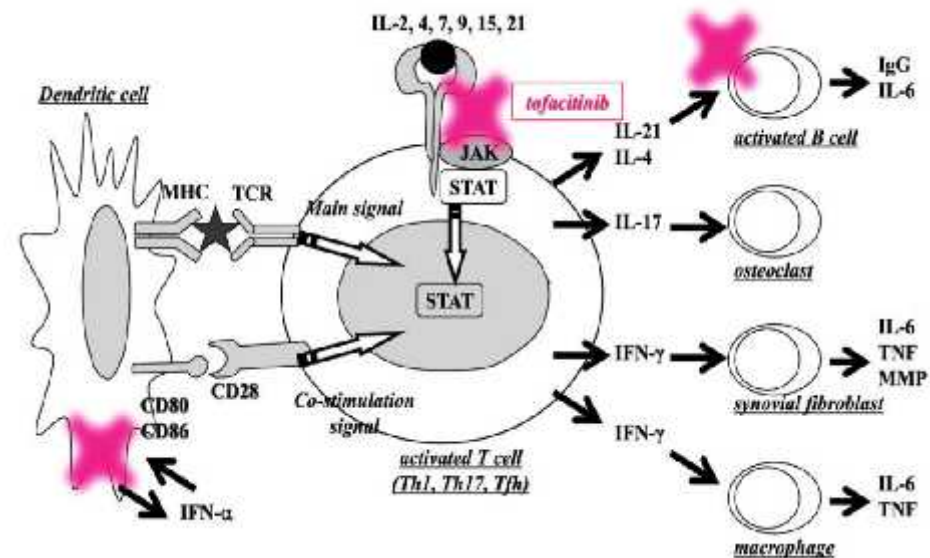
Phosphorylation of STAT1 (pSTAT1) in the intestinal mucosa from patients with ulcerative colitis (UC) or Crohn's disease (CD) and normal controls (N)



Επιπλέον ειδικές και μη-ειδικές δράσεις του tofacitinib

Πλειοτρόπες δράσεις στο ανοσοποιητικό

- Αναστολή **μονοκυττάρων αρθρικού υμένα** (έμμεσα)
- Αναστολή **ινοβλαστών αρθρικού υμένα** (έμμεσα: αναστολή T-κυττάρων, αναστολή IL-6, IFN-α & άμεσα: στη PsA)
- Αναστολή **σηματοδότησης της IFN-γ και IL-6** (αναστολή JAK1/2)
- Δράση και σε **μη-ειδική ανοσία** – αναστολή παραγωγής TNF και IL-1 (μέσω LPS)
- Αναστολή αντιγονο-παρουσιαστικής ικανότητας (CD80/CD86) των **δενδριτικών κυττάρων** (μέσω αναστολής IFN-α)
- Αναστολή **οστεοκλαστών** (RANK-ligand)
- Αναστολή ενεργοποίησης και διαφοροποίησης **B-κυττάρων** (CD127+)



Ghoreschi K, et al. *J Immunol.* 2011; 186: 4234-43; LaBranche TP, et al. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 3531-42; Maeshima K, et al. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 1790-8; Yamilina A, et al. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 3856-66; Tanaka Y. *J Biochem.* 2015;158: 173-9; Gao W, et al. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 311-5; Kubo S, et al. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 2192-8; Wang S-P, et al. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 2213-5

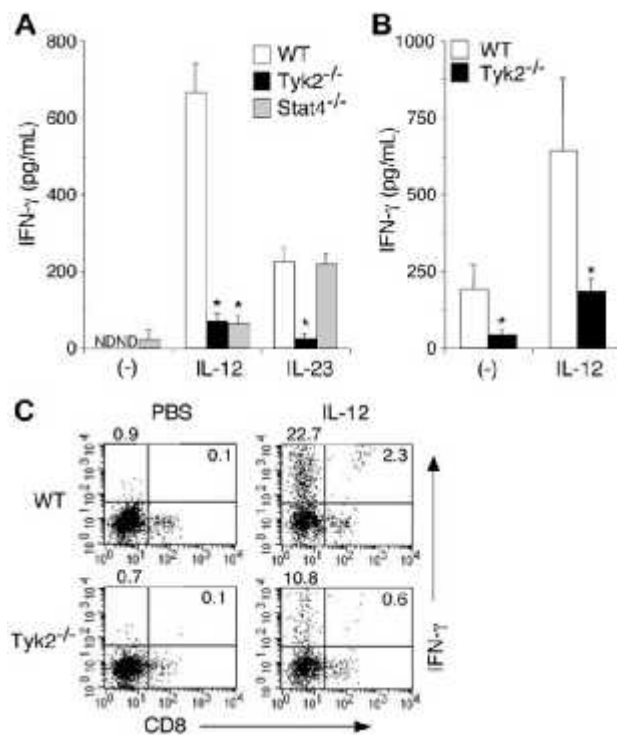
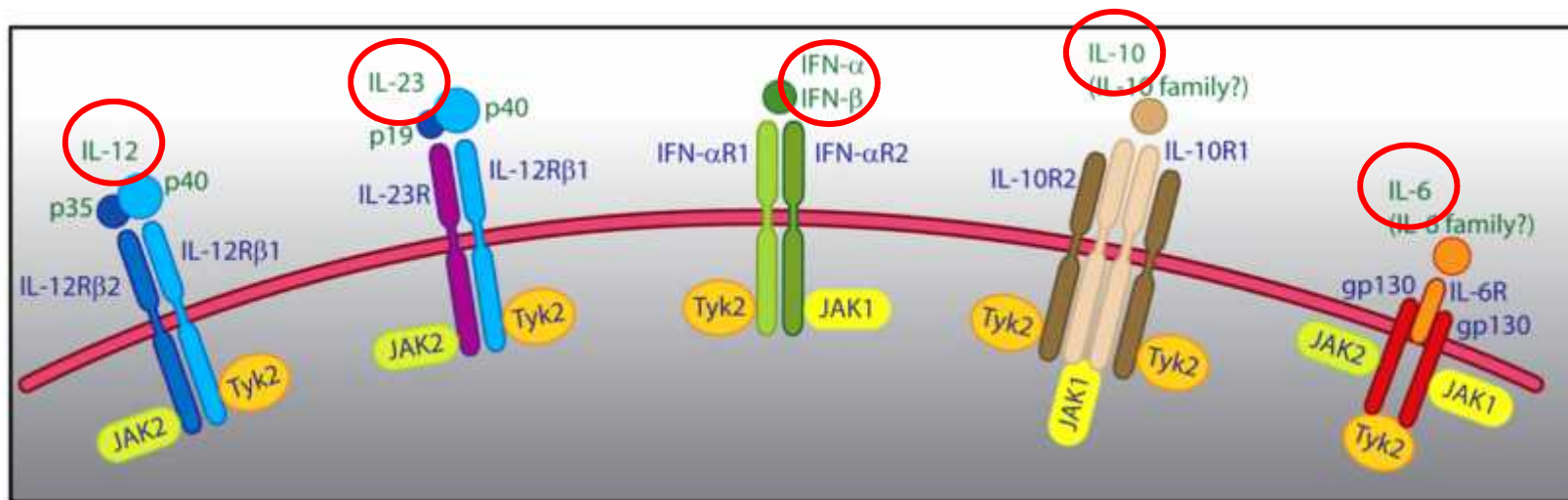
Επιπλέον ειδικές και μη-ειδικές δράσεις του tofacitinib

Πλειοτρόπες δράσεις στο ανοσοποιητικό

- Αναστολή μονοκυττάρων αρθρικού υμένα (έμμεσα)
- Αναστολή ινοβλαστών αρθρικού υμένα (έμμεσα: αναστολή T-κυττάρων, αναστολή IL-6, IFN-α & άμεσα: στη PsA)
- Αναστολή σηματοδότησης της IFN-γ και IL-6 (αναστολή JAK1/2)
- Δράση και σε μη-ειδική ανοσία – αναστολή παραγωγής TNF και IL-1 (μέσω LPS)
- Αναστολή αντιγονο-παρουσιαστικής ικανότητας (CD80/CD86) των δενδριτικών κυττάρων (μέσω αναστολής IFN-α)
- Αναστολή οστεοκλαστών (RANK-ligand)
- Αναστολή ενεργοποίησης και διαφοροποίησης B-κυττάρων (CD127+)

Μη-ειδικές δράσεις

- ↓ **NK κυττάρων** (JAK1/3 και ↓ IL-15) - ↑ **λοιμώξεις από VZV, ?? κίνδυνος για κακοήθεια**
- ↓ αριθμού/λειτουργίας **CD8+ κυττάρων** (JAK1/3)
- ? Αναστολή Tregs (μέσω ↓ IL-2)
- Αναστολή IFNα, IL-12 (? ↓ προστασία έναντι **κακοηθειών**)
- **Αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία** (JAK2)
- **Υπερλιπιδαιμία** (αναστολή IL-6)



Αναστολή/απουσία της Tyk2 οδηγεί σε:

- ✓ ↓ σηματοδότηση των IL-12/23 και ↓ παραγωγή IFN-γ από δενδριτικά κύτταρα
- ✓ Δεν επηρεάζεται η σηματοδότηση της IL-6
- ✓ ↓ διαφοροποίηση T-κυττάρων προς Th1 (και πιθανώς Th17)
- ✓ ↓ σηματοδότησης της IFN-α/β
- ✓ ↑ λοιμώξεις (ιογενείς, βακτηριδιακές)

Watford WT, et al. *Immunity*. 2006; 25: 695-7;
 Tokumasa N, et al. *Blood*. 2007; 110: 553-60;
 Sohn SJ, et al. *J Immunol*. 2013; 191: 2205-16;
 Ghoreschi K, et al. *Immunol Rev*. 2009;228: 273-87

Γενετικά δεδομένα εμπλέκουν την Tyk2 κινάση στην παθολογία αυτοάνοσων νοσημάτων

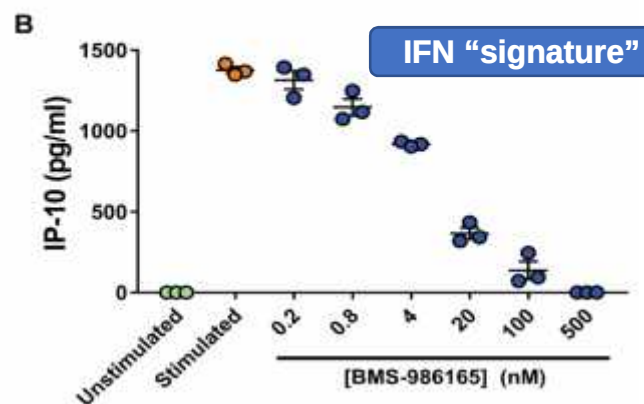
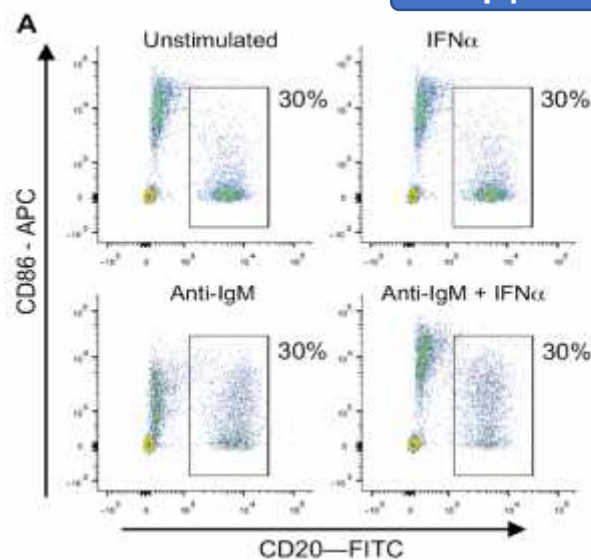
Table 2. Summary of association studies of tyrosine kinase 2 gene polymorphisms with autoimmune diseases.

Ref.	Disease	Ethnicity	Number		Studied item	Association findings
			Case	Control		
[69]	SLE	European	3152	3450	rs2304256(A/C)	rs2304256C allele associated with SLE risk
[70]	SLE	Finnish	277	356	rs2304256(A/C)/rs12720270(C/T)/rs12720356(G/T), haplotype	rs2304256C allele, rs12720270T allele, TCG and CAG associated with SLE risk
[71]	SLE	Japanese	69	94	rs2304256(A/C)/rs12720270(C/T)/rs280519(A/G)	No association observed
[72]	SLE	Swedish	480	256	rs2304256(A/C)/rs12720356(G/T)	rs2304256C allele and rs12720356G associated with SLE risk
[73]	SLE	Chinese	669	2538	rs12720270(C/T)/rs280519(A/G)/rs12720356(G/T)	No association observed
[74]	SLE	British	870	5551	rs280519(A/G)	rs280519A allele associated with SLE risk
[75]	MS	European	5429	6167	rs34536443(C/G)	rs34536443G allele associated with MS risk
[76]	MS	European	3874	5723	rs8112449(A/G)	rs8112449G allele associated with MS risk
[77]	MS	Mixed	4234	2983	rs34536443(C/G)	rs34536443G allele associated with MS risk
[78]	MS	German	NA	NA	rs55762744(C/T)	rs55762744C allele associated with MS risk
[79]	MS	Australian	350	498	rs34536443(C/G)	rs34536443G allele associated with MS risk
[54]	MS	French	726	522	rs34536443(C/G)	rs34536443G allele associated with MS risk
[80]	RA	Spanish	1631	1902	rs2304256(A/C)	No association observed
[81]	RA	Swedish	1530	861	rs12720356(G/T)/rs91755(G/T)/rs2304256(A/C)	No association observed
[82]	IBD	Japanese	195	200	rs280519(A/G)/rs2304256(A/C), haplotype	rs280519A allele and rs2304256C allele associated with IBD risk
[83]	T1D	Mixed	7514	9045	rs2304256(A/C)	rs2304256C allele associated with T1D risk

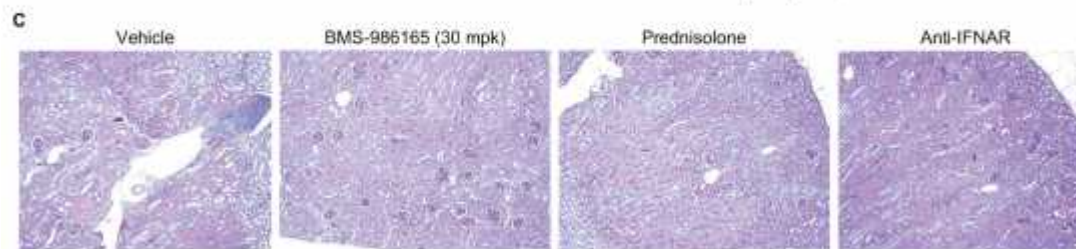
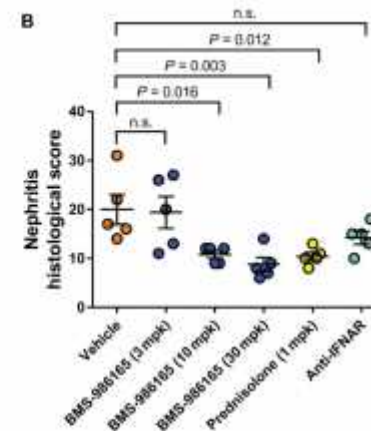
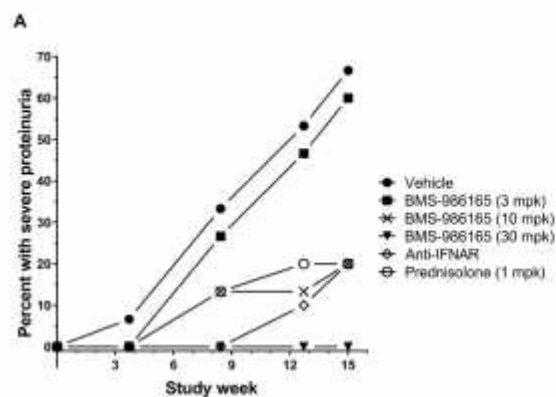
Αναστολή Tyk2 στα αυτοάνοσα νοσήματα



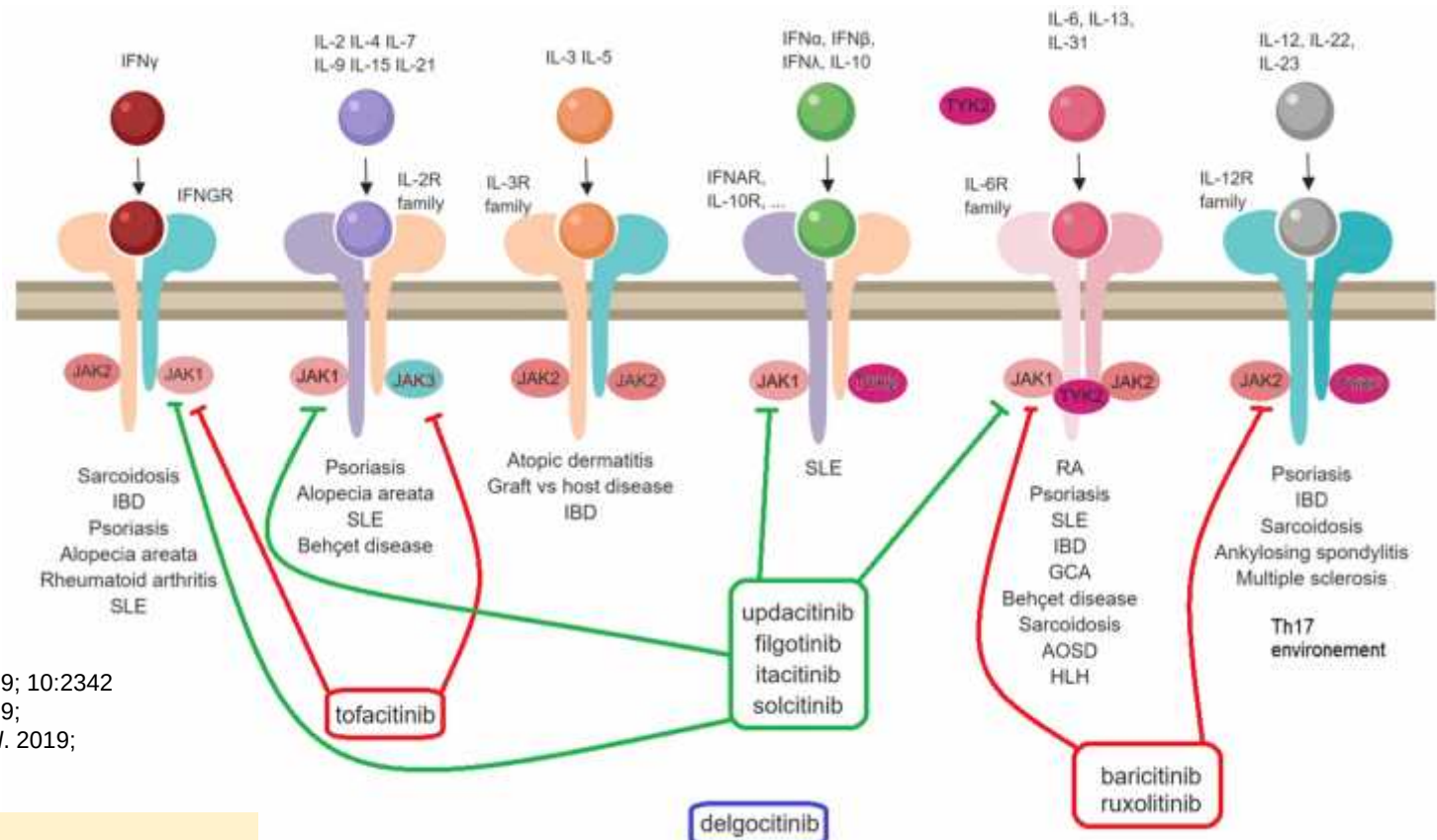
Β λεμφοκύτταρα



Πειραματικό πρότυπο ΣΕΛ

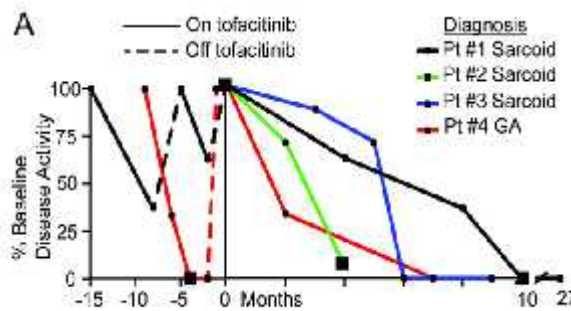


Αυξανόμενο φάσμα κλινικών εφαρμογών των αναστολέων JAK/Τγκ κινασών



Howell MD, et al. *Front. Immunol.* 2019; 10:2342
 Damsky W, *J Am Acad Dermatol.* 2019;
 Gooderham MJ, et al. *JAMA Dermatol.* 2019;

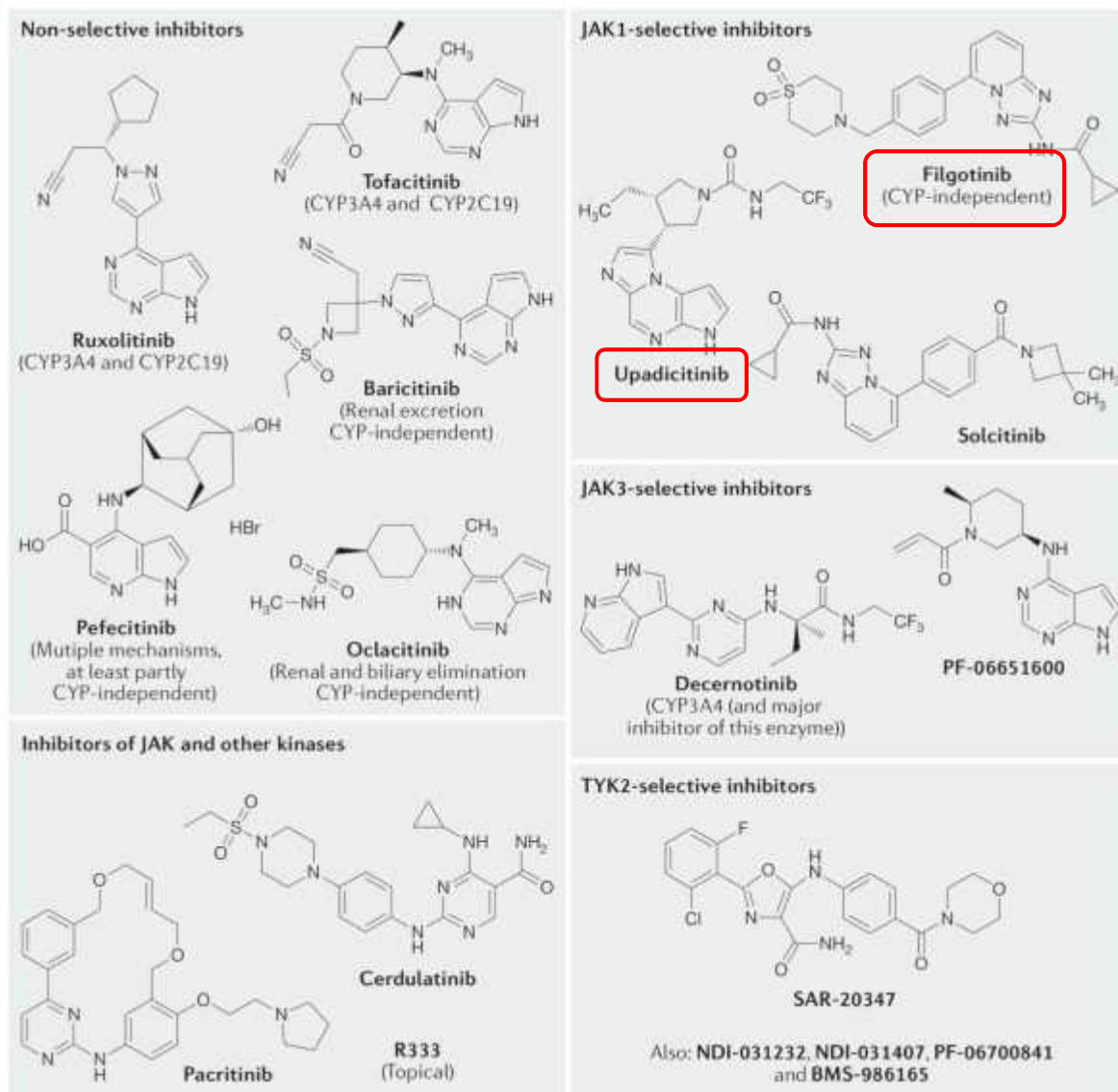
- Σπονδυλοαρθροπάθειες
- Νεανική αρθρίτιδα
- Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα
- Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα
- Αυτοάνοσες δερματοπάθειες (ατοπική δερματίτιδα, γυροειδής αλωπεκία, λεύκη, κλπ)



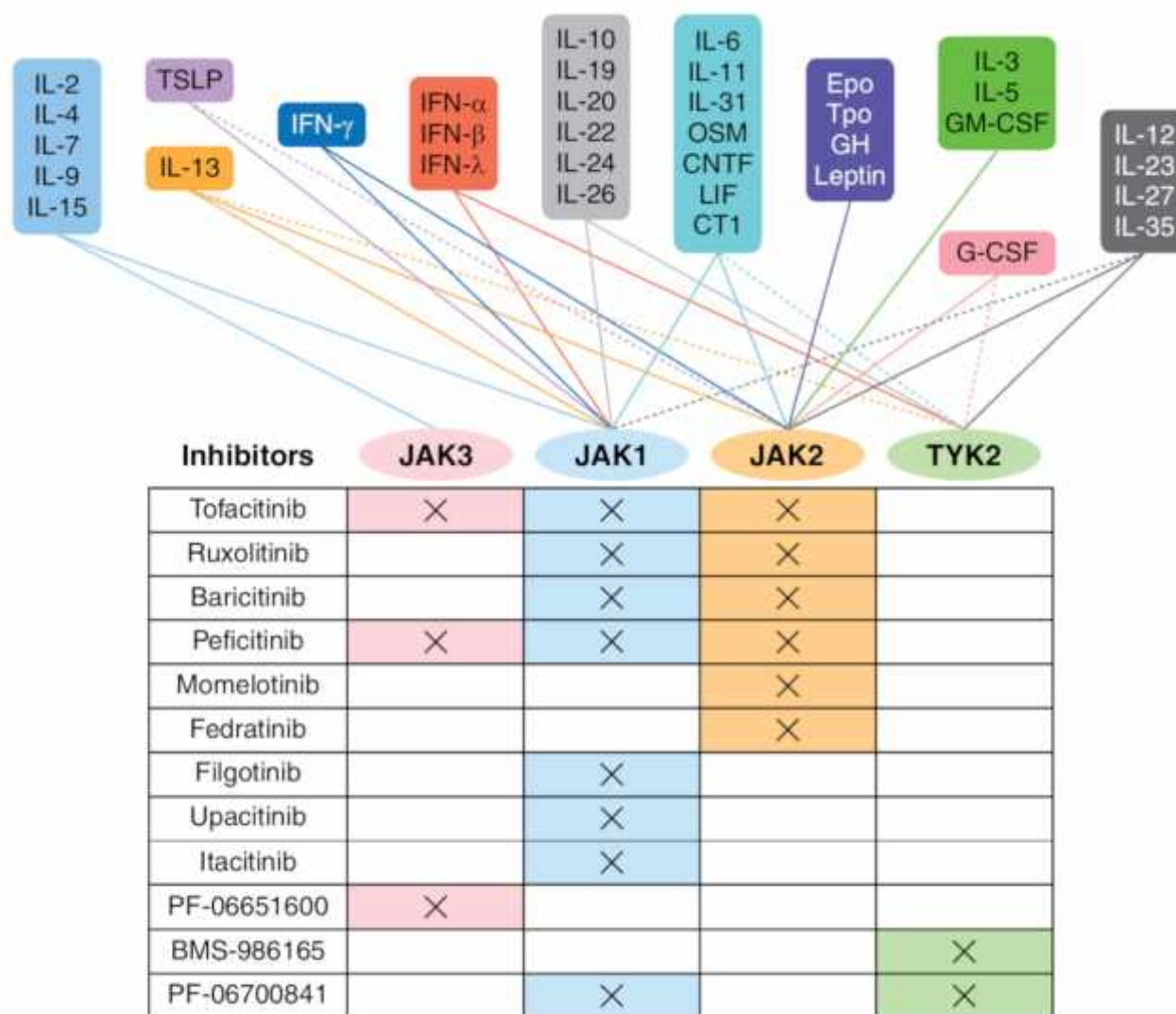
Σύγχρονες προσεγγίσεις στην αναστολή των JAK/Tyk–STAT

- «Υπερ-εκλεκτικοί» αναστολείς JAK/STAT
- Συνδυαστικές προσεγγίσεις

Νέας γενιάς, εκλεκτικοί αναστολείς των JAK κινασών



JAK inhibitors: είναι σημαντική η ειδικότητα;;



Εκλεκτικοί αναστολείς JAK: είναι πιο αποτελεσματικοί;

JAK1 inhibitors

- **Upadacitinib** (RA)
- **Filgotinib** (ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis)

Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial

Désirée van der Heijde, Xenofon Baraliakos, Lianne S Gensler, Walter P Maksymowych, Vira Tseluyko, Oleg Nadashekevich, Walid Abi-Saab, Chantal Tasset, Luc Meuleners, Robin Besuyen, Thijs Hendriks, Neelufar Mozaffarian, Ke Liu, Joy M Greer, Atul Doodhar, Robert Landewé

Lancet. 2018; 392: 2378–87

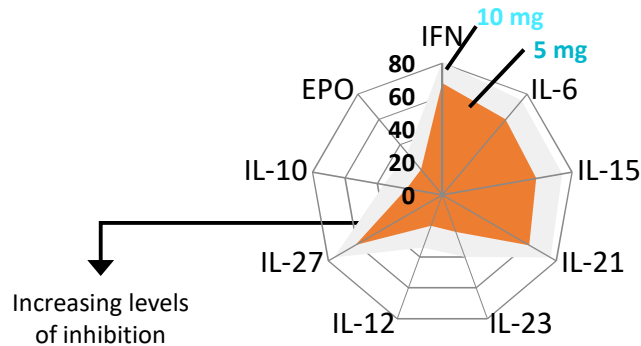
Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial

Philip Mease, Laura C Coates, Philip S Helliwell, Mykola Stanislavchuk, Anna Rychiewska-Hanczewska, Anna Dudek, Walid Abi-Saab, Chantal Tasset, Luc Meuleners, Piile Harrison, Robin Besuyen, Annegret Van der Aa, Neelufar Mozaffarian, Joy M Greer, Rebecca Kunder, Piile Van den Bosch, Dafna D Gladman

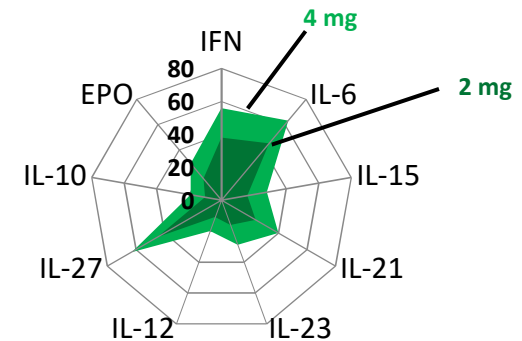
Lancet. 2018; 392: 2367–77

JAK inhibitors: είναι σημαντική η ειδικότητα;

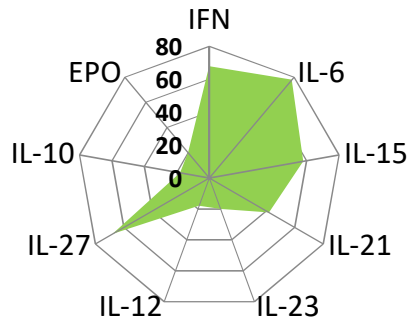
JAK 1/3 Inhibitor
(Tofacitinib 5 and 10 mg BID)^{1,2}



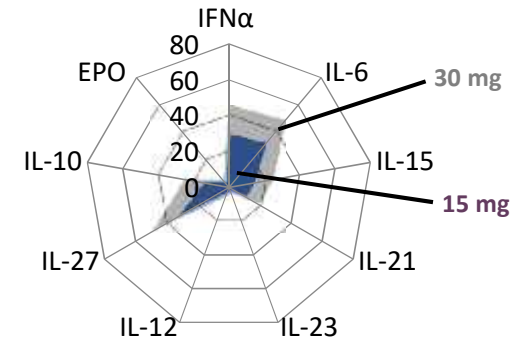
JAK 1/2 Inhibitor
(Baricitinib 2 and 4 mg qd)^{2,3}



JAK 1 Inhibitor
(Filgotinib 200 mg qd)²



JAK 1 Inhibitor
(Upadacitinib 15 and 30 mg qd)^{4†}



Graphs represent average inhibition of each cytokine during the dosing period.

Percent levels of cytokine inhibition ($IC_{XX}=100 \cdot Cav / (IC_{50} + Cav)$) were determined at clinically meaningful doses converting to free concentrations for both IC_{50} and Cav .^{1,2}

[†]Activity for upadacitinib may be underestimated. Diagram based upon data in public domain.

BID=twice daily; EPO=erythropoietin; IC_{50} =half maximum inhibitory concentration; IFN=interferon; IL=interleukin; JAK=Janus kinase; qd=once daily.

1. Clark JD et al. *J Med Chem.* 2014;57(12):5023-5038. 2. Dowty ME et al. Presented at EULAR; June 11-14, 2014; Paris, France. Abstract OP0147.

3. Shi JG et al. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(12):1354-1361. 4. Mohamed MF et al. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(12):1547-1558.

JAK inhibitors: είναι σημαντική η ειδικότητα;;

Πιθανά πλεονεκτήματα

- Περισσότερο «κυτταρο-ειδική», «ιστο-ειδική» στόχευση
- Ενισχυμένο φαρμακευτικό αποτέλεσμα (π.χ. περίπτωση της Νόσου Crohn)
- Λιγότερες ανεπιθύμητες δράσεις και παρενέργειες

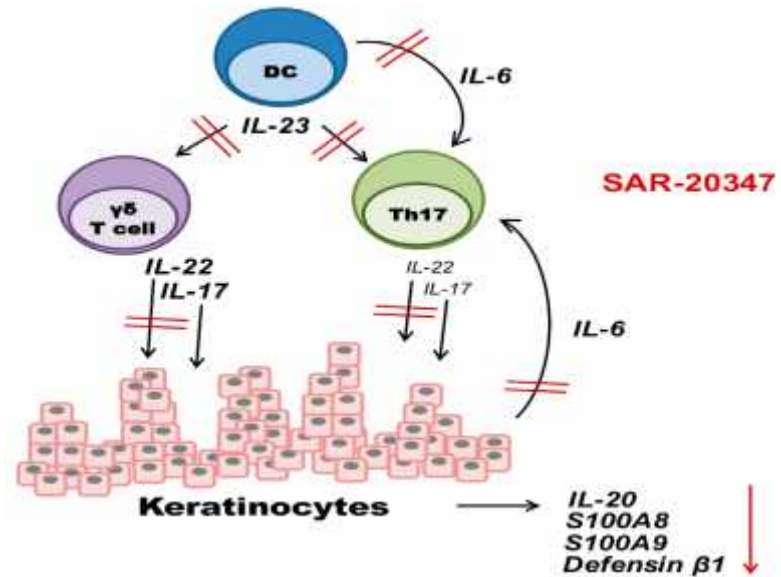
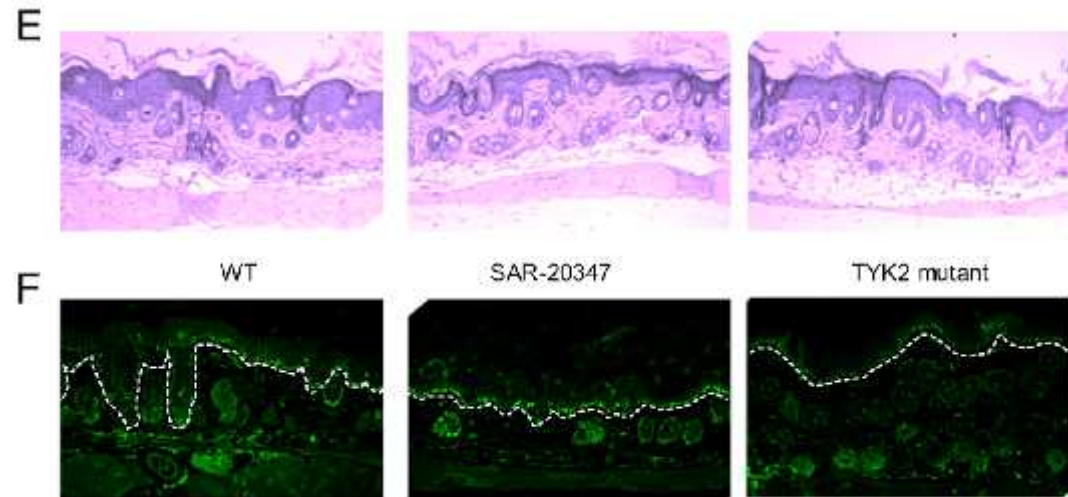
Πιθανά μειονεκτήματα

- Πιο περιορισμένο φάσμα αναστολής της δράσης κυτταροκινών = **περιορισμένο φαρμακευτικό αποτέλεσμα**
- Δεν αποκλείεται το ενδεχόμενο «διασταυρούμενης» / μη-ειδικής δράσης
- ? Παραδόξως ενισχυμένη τοξικότητα σε ορισμένες περιπτώσεις

Συνδυαστική αναστολή (dual inhibition)

- JAK1/TYK2 inhibition
- JAK / BTK inhibition
- JAK / Syk inhibition
- JAK / HDAC inhibition

Imiquimod-induced psoriasis model



Hofland T, et al. *J Immunol.* 2019; 203;
Works MJ, et al. *J Immunol.* 2014; 193: 3278–87

Συμπεράσματα & προοπτικές (I)

- Οι αναστολείς κινασών Jak-STAT ασκούν ευρεία θεραπευτική δράση επεμβαίνοντας συγχρόνως: α) σε πολλαπλά μονοπάτια σηματοδότησης μέσω υποδοχέων, και β) σε διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους & ιστούς
- Ο μηχανισμός δράσης τους παρουσιάζει **ιδιαιτερότητες σε σχέση με άλλες βιολογικές θεραπείες**, επιτρέποντας πιθανώς:
 - ❖ Ευρύ φάσμα ενδείξεων
 - ❖ Λεπτή ρύθμιση της δοσολογίας με βάση το φλεγμονώδες φορτίο, την ανταπόκριση στη θεραπεία ή τον τύπο του αυτοάνοσου νοσήματος (π.χ. στρατηγική induction/maintenance)
 - ❖ Συστηματική αλλά και τοπική χρήση (π.χ. δερματίτιδες, ΙΦΕΝ)

Συμπεράσματα & προοπτικές (II)

- Ο σχεδιασμός **εκλεκτικών αναστολέων** αποσκοπεί στη βελτίωση του προφίλ αποτελεσματικότητας/ασφάλειας, ωστόσο αυτό δεν μπορεί να προβλεφθεί με ασφάλεια από τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες.
- Η έρευνα σε **επίπεδο κρυσταλλογραφίας και κατανόησης των φυσικοχημικών αλληλεπιδράσεων** των αναστολέων JAK θα βοηθήσει στην περαιτέρω ανάπτυξη φαρμακευτικών εφαρμογών
- Ενδιαφέρον παρουσιάζουν προσεγγίσεις που στοχεύουν σε ταυτόχρονη αναστολή διαφορετικών κατηγοριών κινασών ή **συνδυασμών με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα**