



Galápagos

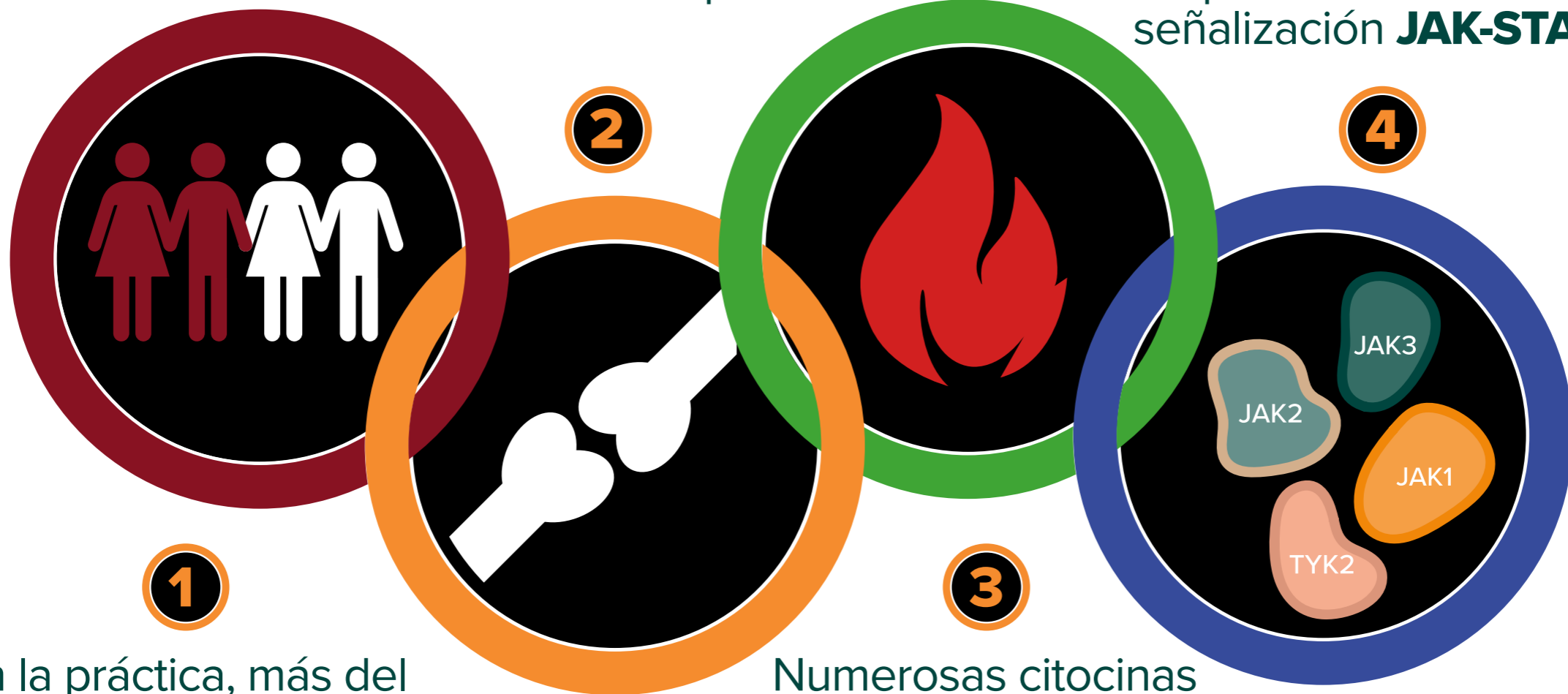
El papel
de la señalización
JAK-STAT
en la inflamación



La remisión sostenida ayuda a mejorar la calidad de vida de los pacientes con AR^{1,2}

La respuesta inflamatoria es de vital importancia para una evolución óptima⁶

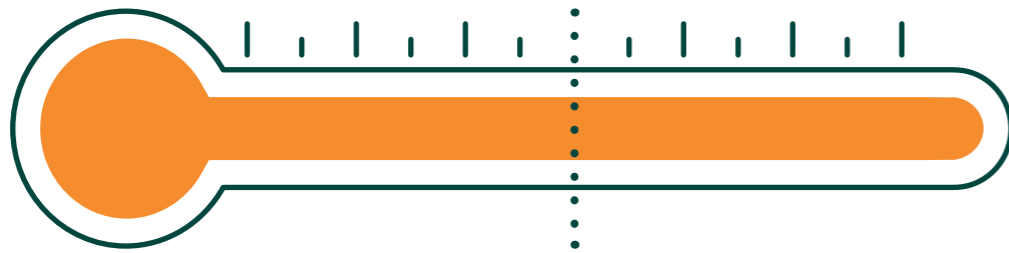
Muchas de esas citoquinas proinflamatorias están implicadas en la vía de señalización **JAK-STAT**^{1,7}



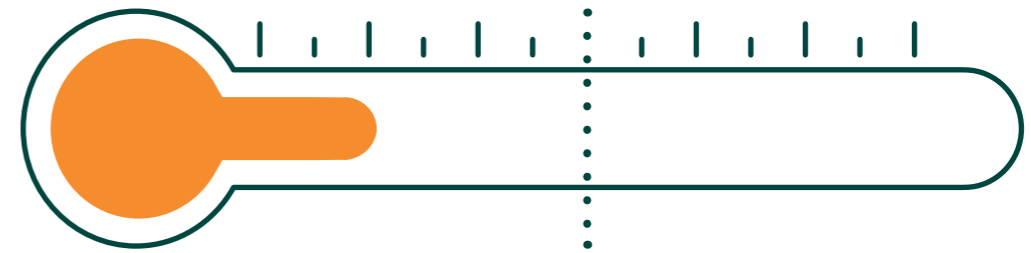
En la práctica, más del 50% de los pacientes no consiguen mantener la remisión³⁻⁵

Numerosas citoquinas producen condiciones proinflamatorias^{1,7}

¿Cuál es la importancia de una modulación selectiva de la señalización **JAK-STAT**?



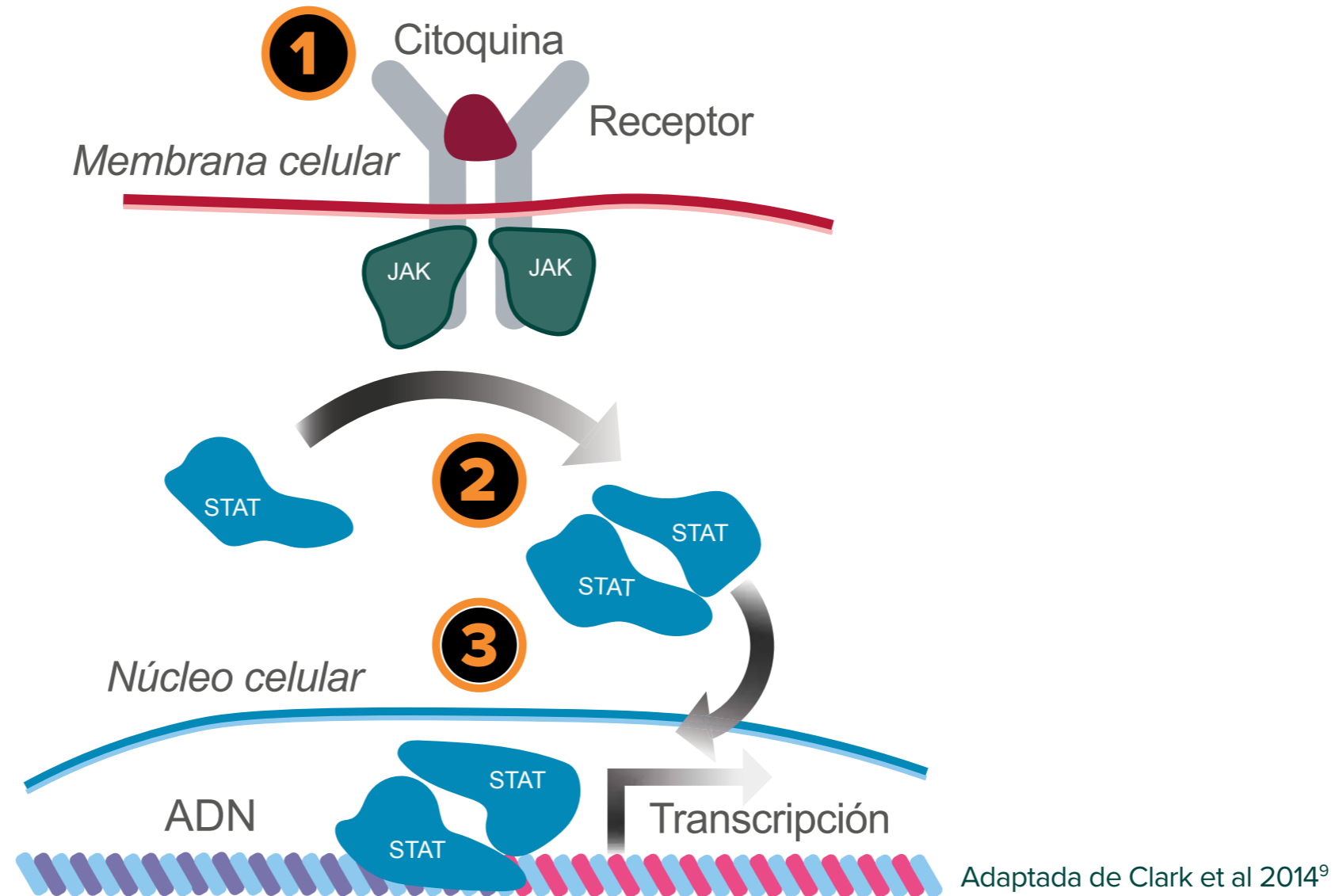
La activación excesiva de la vía **JAK-STAT** es responsable de perpetuar la inflamación crónica en enfermedades autoinmunes⁸



Un bloqueo completo de la vía **JAK-STAT** conduce a alteraciones inmunitarias y de la hematopoyesis^{7,9,10}

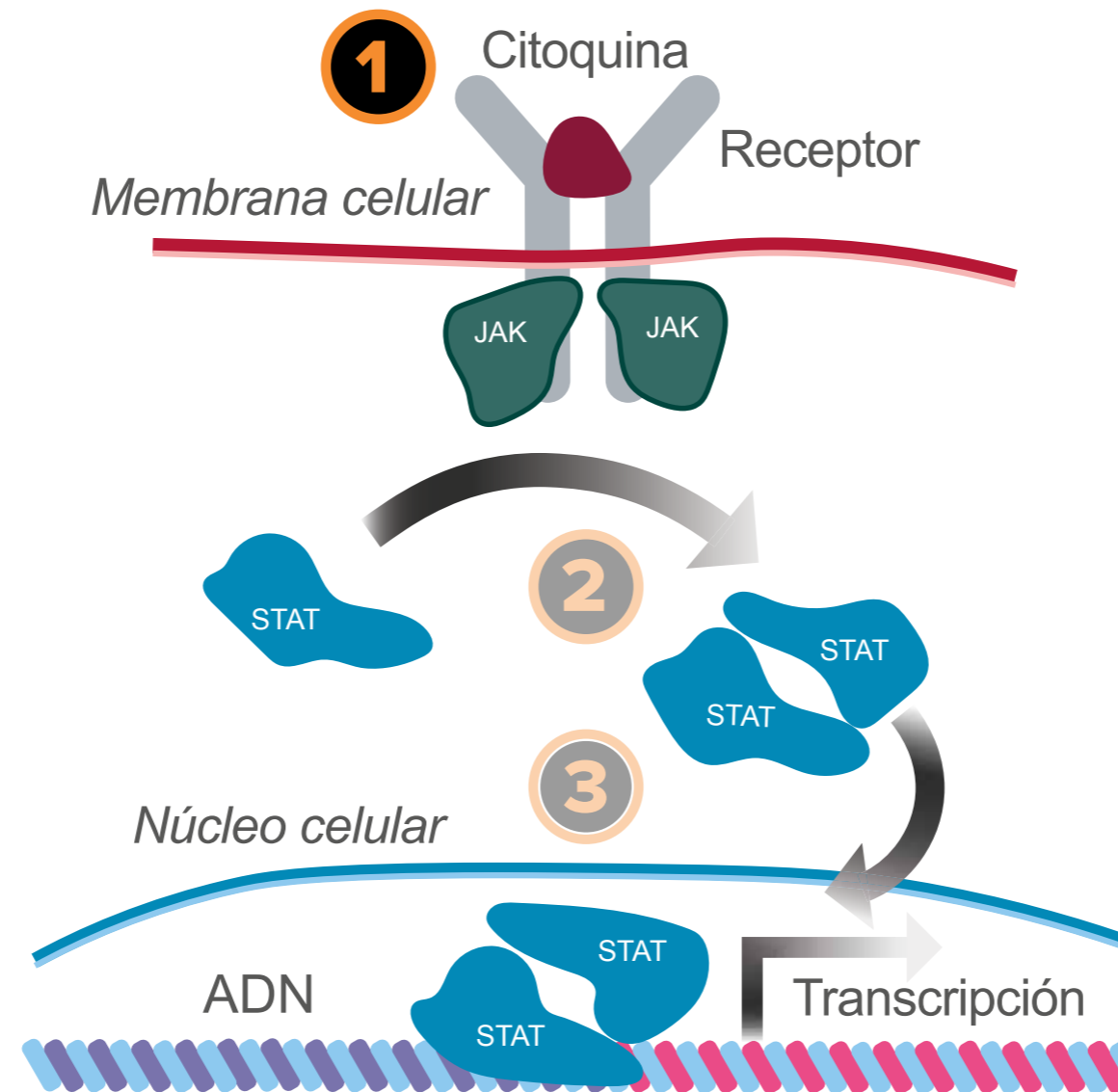
El objetivo es no inhibir completamente la vía **JAK-STAT**, sino disminuir de forma reversible la actividad de una o más isoformas de JAK⁷

La señalización de **JAK-STAT** interviene en multitud de procesos biológicos cruciales¹¹



Las respuestas inmunes innatas y adaptativas precisan de una señalización **JAK-STAT** funcional para la protección frente a infecciones y tumores¹²

La señalización de **JAK-STAT** interviene en multitud de procesos biológicos cruciales¹¹

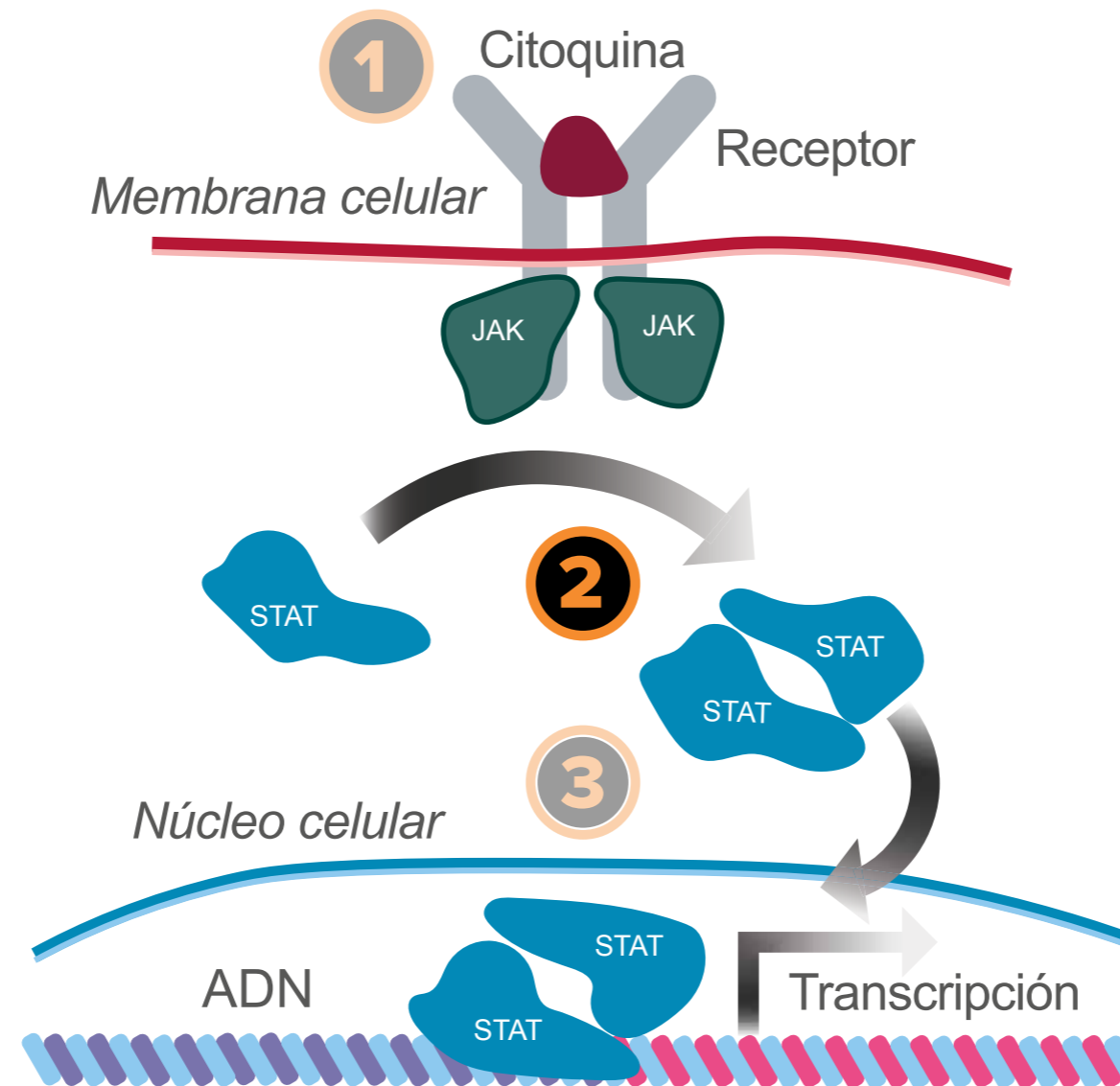


Las proteínas JAK se activan y fosforilan cuando la citoquina o factor de crecimiento se une al receptor^{9,13}

Adaptada de Clark et al 2014⁹

Las respuestas inmunes innatas y adaptativas precisan de una señalización **JAK-STAT** funcional para la protección frente a infecciones y tumores¹²

La señalización de **JAK-STAT** interviene en multitud de procesos biológicos cruciales¹¹

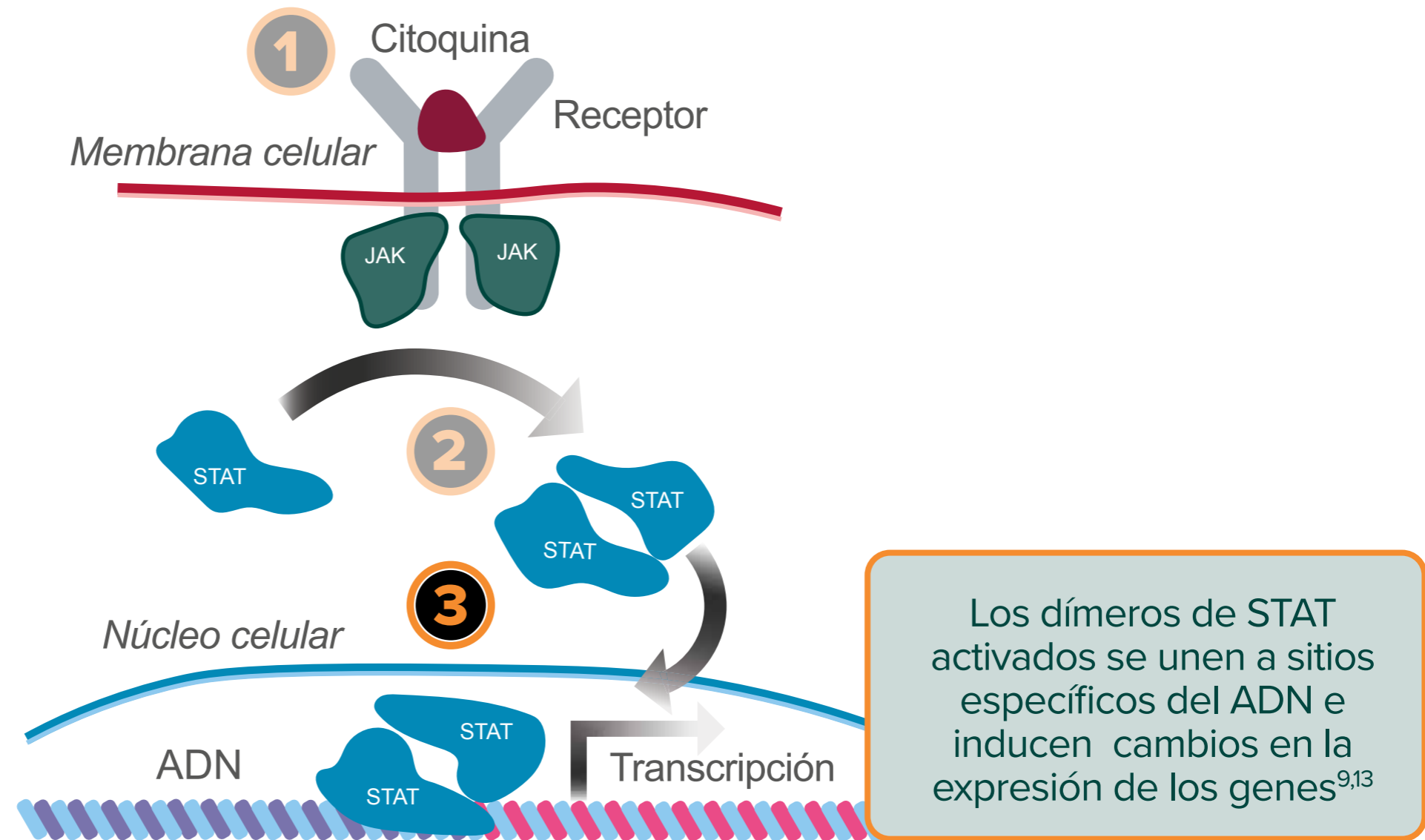


Estas proteínas JAK activadas, a su vez inician el reclutamiento y activación de STATs, que se traslocan al núcleo de la célula^{9,13}

Adaptada de Clark et al 2014⁹

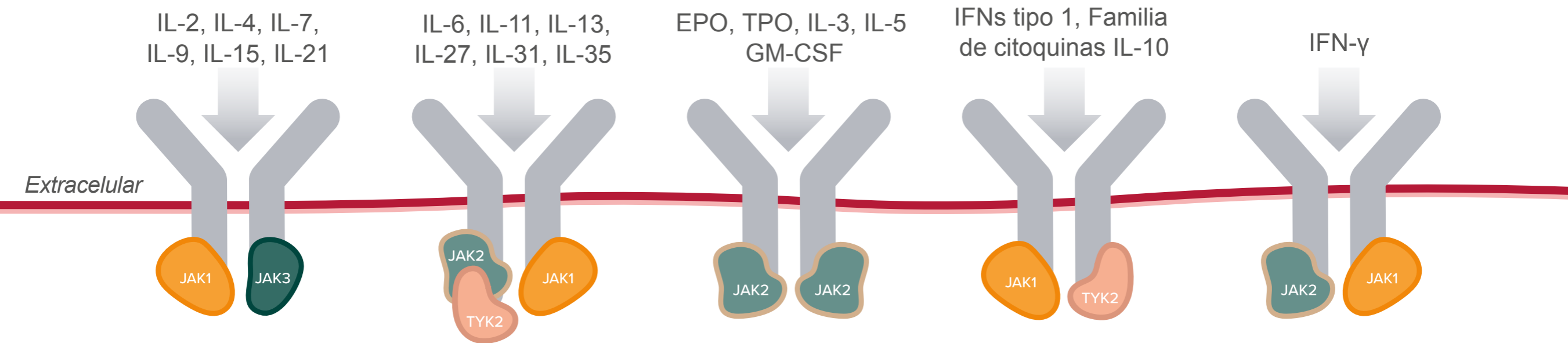
Las respuestas inmunes innatas y adaptativas precisan de una señalización **JAK-STAT** funcional para la protección frente a infecciones y tumores¹²

La señalización de **JAK-STAT** interviene en multitud de procesos biológicos cruciales¹¹



Las respuestas inmunes innatas y adaptativas precisan de una señalización **JAK-STAT** funcional para la protección frente a infecciones y tumores¹²

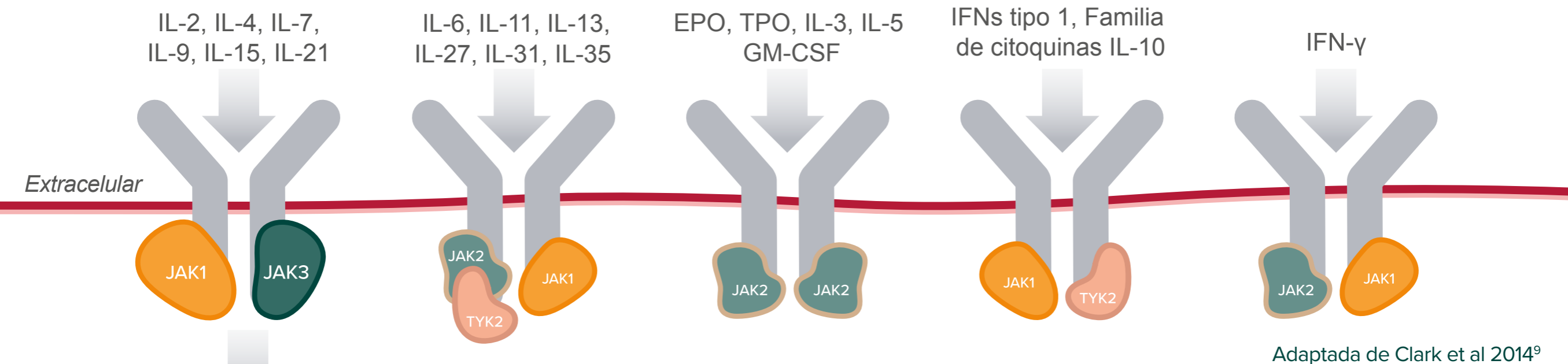
Las cuatro proteínas JAK forman dímeros para facilitar la acción de distintas citoquinas^{7,9,10,14}



Adaptada de Clark et al 2014⁹

La señalización **JAK-STAT** depende de las combinaciones específicas entre JAK, cada una con su propio efecto biológico^{9,14}

Las cuatro proteínas JAK forman dímeros para facilitar la acción de distintas citoquinas^{7,9,10,14}

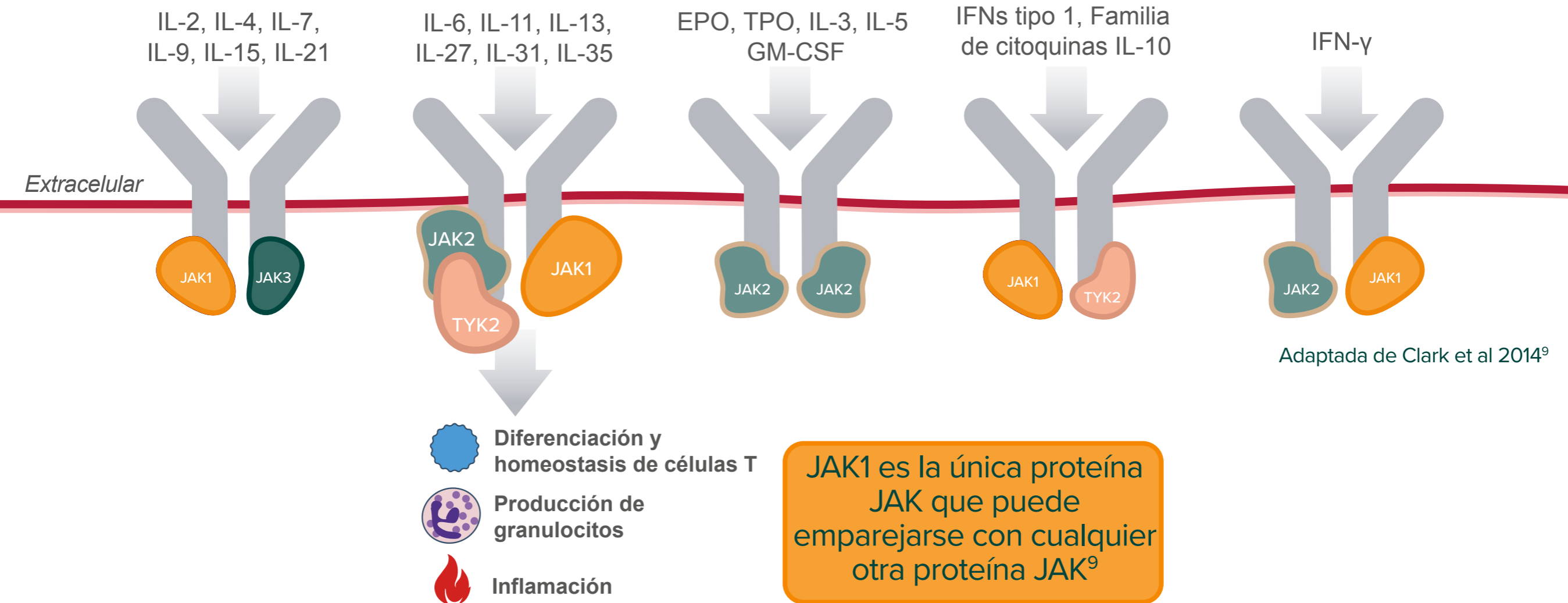


- Crecimiento y maduración de células linfoides
- Cambio linfocitos tipo B
- Diferenciación de células NK
- Inflamación

JAK1 es la única proteína JAK que puede emparejarse con cualquier otra proteína JAK⁹

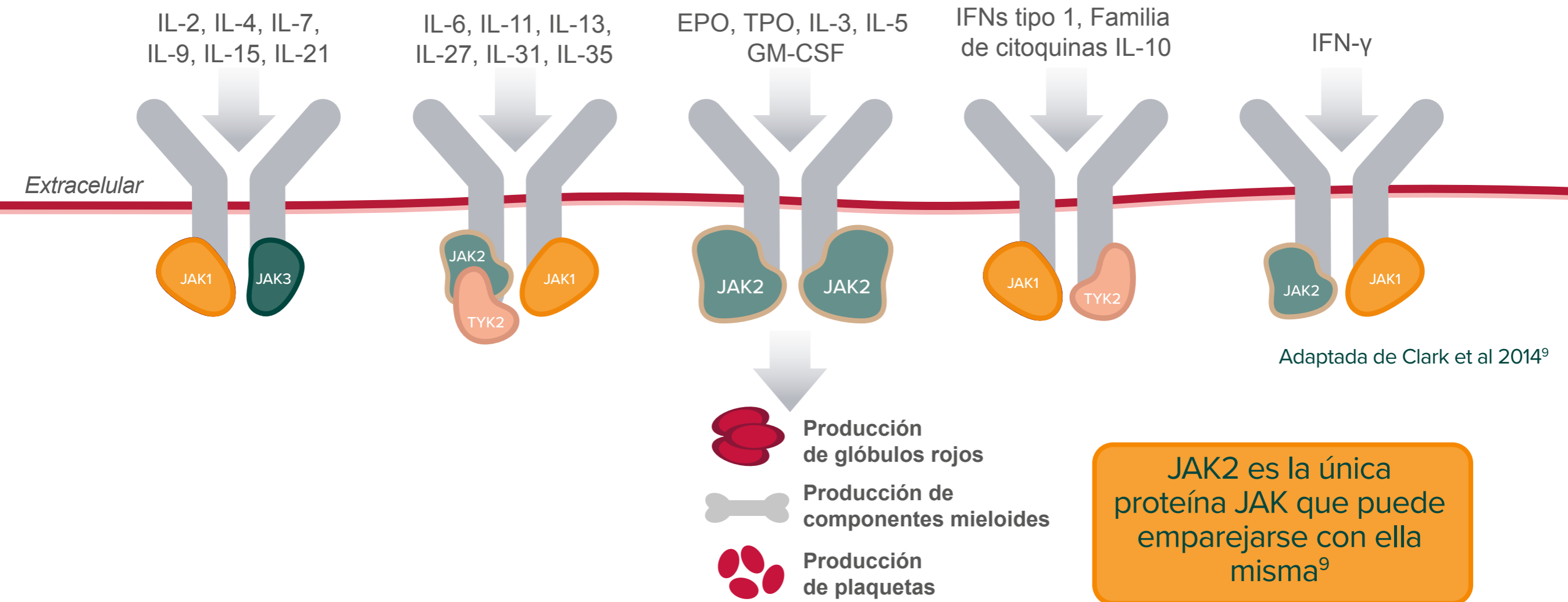
La señalización **JAK-STAT** depende de las combinaciones específicas entre JAK, cada una con su propio efecto biológico^{9,14}

Las cuatro proteínas JAK forman dímeros para facilitar la acción de distintas citoquinas^{7,9,10,14}



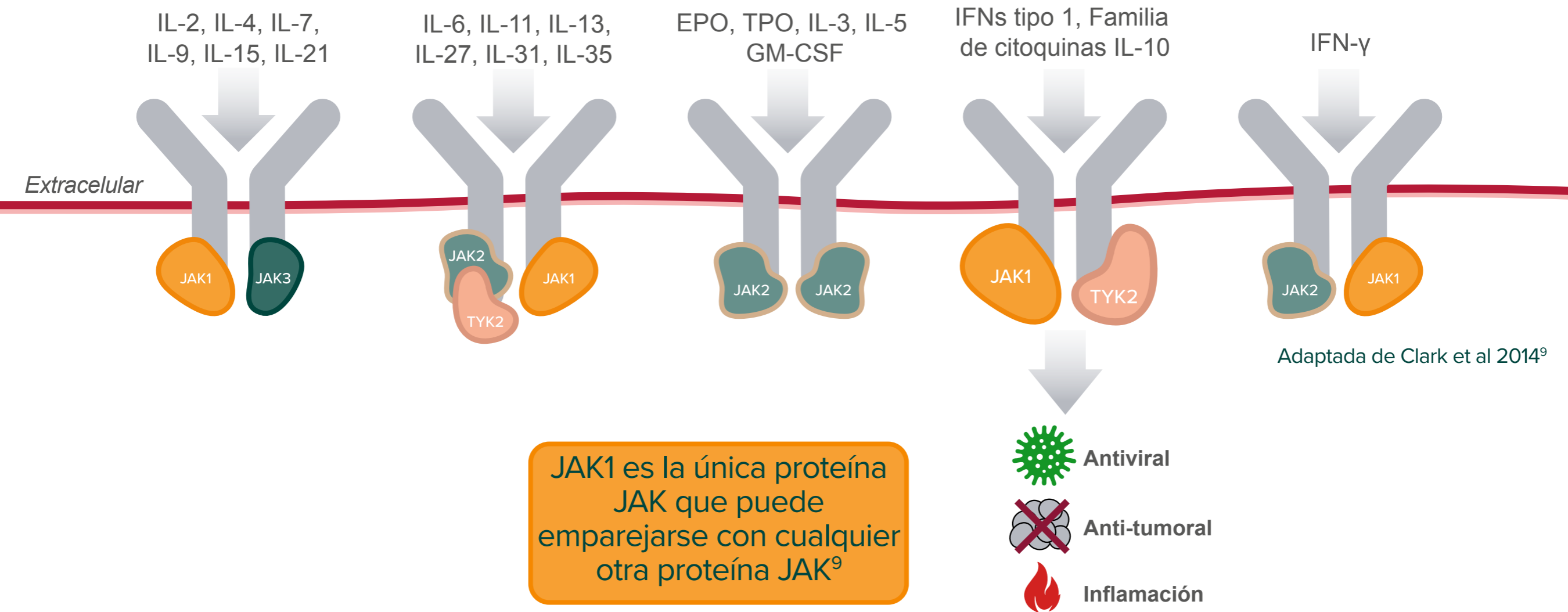
La señalización **JAK-STAT** depende de las combinaciones específicas entre JAK, cada una con su propio efecto biológico^{9,14}

Las cuatro proteínas JAK forman dímeros para facilitar la acción de distintas citoquinas^{7,9,10,14}



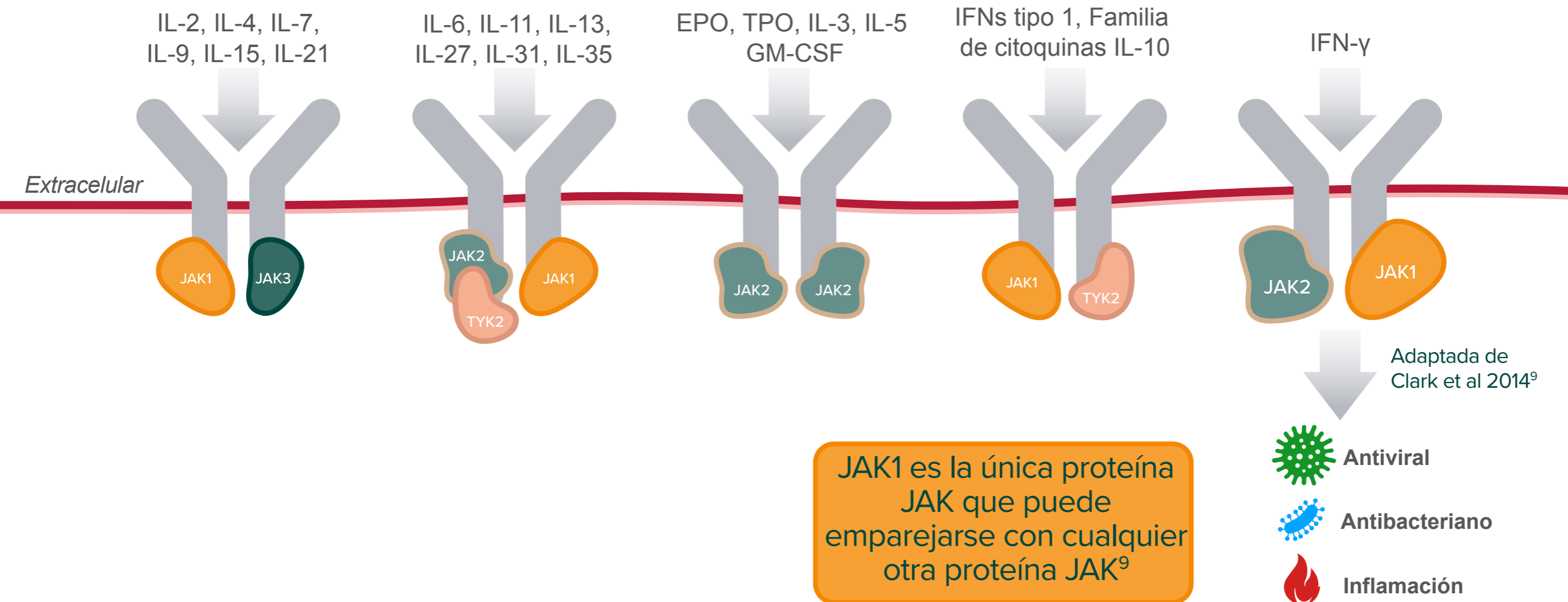
La señalización **JAK-STAT** depende de las combinaciones específicas entre JAK, cada una con su propio efecto biológico^{9,14}

Las cuatro proteínas JAK forman dímeros para facilitar la acción de distintas citoquinas^{7,9,10,14}



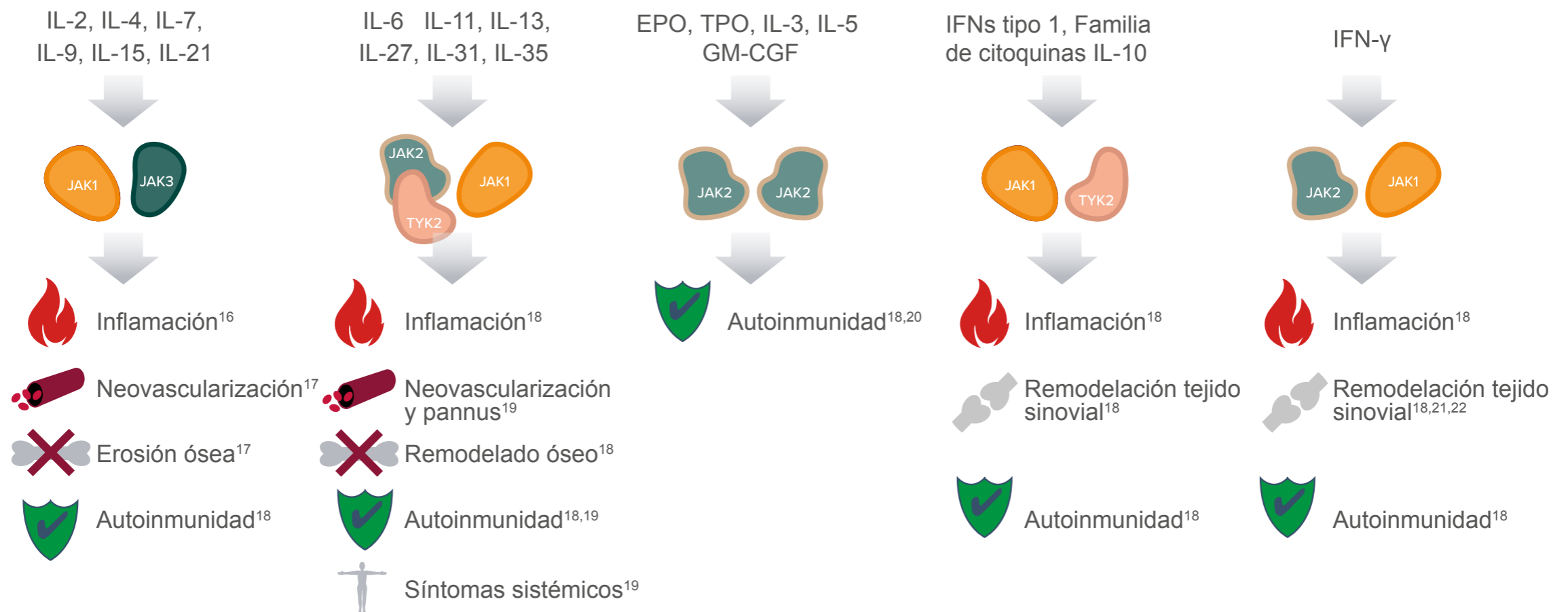
La señalización **JAK-STAT** depende de las combinaciones específicas entre JAK, cada una con su propio efecto biológico^{9,14}

Las cuatro proteínas JAK forman dímeros para facilitar la acción de distintas citoquinas^{7,9,10,14}

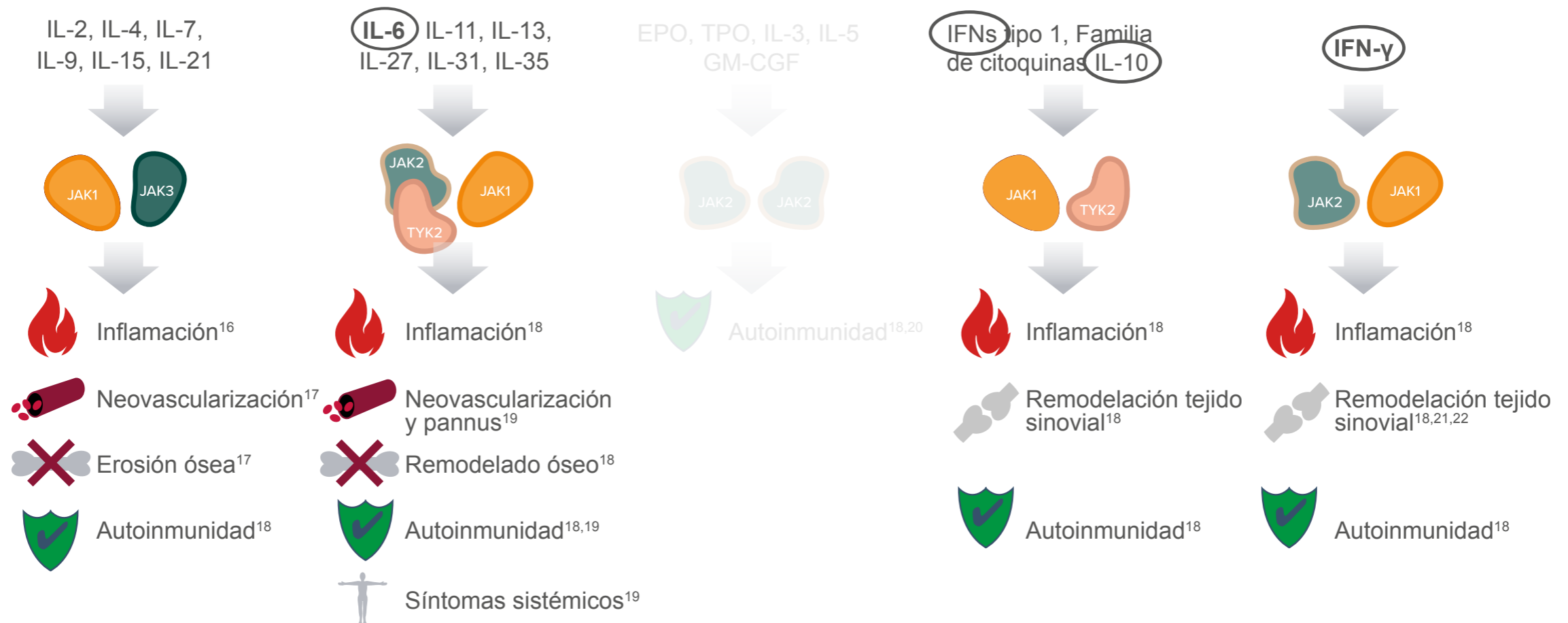


La señalización **JAK-STAT** depende de las combinaciones específicas entre JAK, cada una con su propio efecto biológico^{9,14}

Un exceso de señalización **JAK-STAT** desempeña un papel importante en la patogénesis y progresión de enfermedades inflamatorias¹⁵



Un exceso de señalización **JAK-STAT** desempeña un papel importante en la patogénesis y progresión de enfermedades inflamatorias¹⁵



Los dímeros de JAK intervienen en la señalización de citoquinas proinflamatorias^{7,9,18}



¿Cuál es la importancia de una modulación selectiva de la señalización **JAK-STAT**?



La señalización **JAK-STAT** interviene en el efecto de distintas citoquinas^{7,9,10,14,18}



La señalización de **JAK-STAT** interviene en multitud de procesos biológicos cruciales¹¹



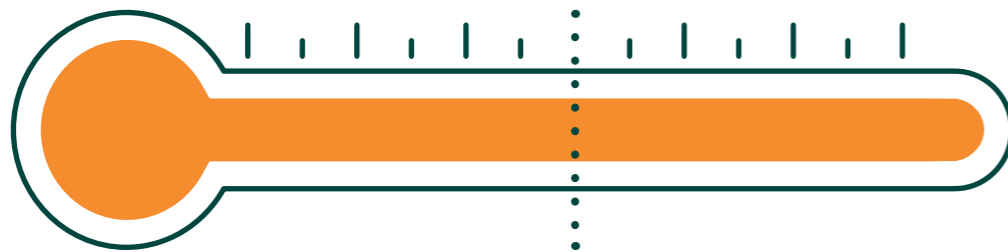
La activación de **JAK-STAT** por citoquinas proinflamatorias es responsable de la inflamación crónica en la AR^{1,8,9}

El objetivo es no inhibir completamente la ruta **JAK-STAT**, sino disminuir de forma reversible la actividad de una o más isoformas de JAK⁷

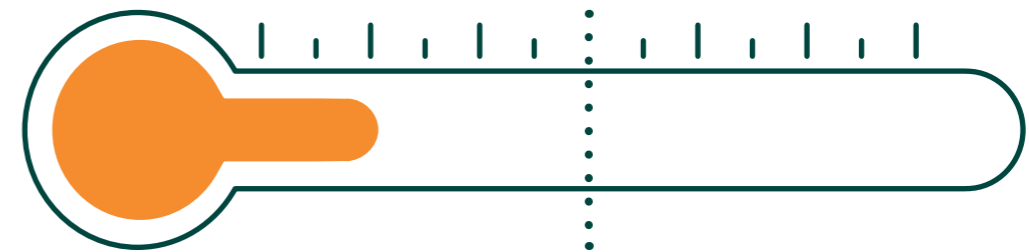


¿Cuál es la importancia de una modulación selectiva de la señalización **JAK-STAT**?

El objetivo es no inhibir completamente la ruta **JAK-STAT**, sino disminuir de forma reversible la actividad de una o más isoformas de JAK⁷



La activación excesiva de la vía **JAK-STAT** es responsable de perpetuar la inflamación crónica en enfermedades autoinmunes⁸



Un bloqueo completo de la vía **JAK-STAT** conduce a alteraciones inmunitarias y de la hematopoyesis^{7,9,10}

Bibliografía

1. Smolen JS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18001.
2. Aletaha D et al. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. A Review. *JAMA* 2018;320:1360–1372.
3. Prince FH, et al. Sustained rheumatoid arthritis remission is uncommon in clinical practice. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R68.
4. Hamann PDH, et al. Predictors, demographics and frequency of sustained remission and low disease activity in anti-tumour necrosis factor-treated rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(12):2162-2169.
5. Yu C, et al. Remission rate and predictors of remission in patients with rheumatoid arthritis under treat-to-target strategy in real-world studies: a systematic review and meta-analysis *Clin Rheumatol* 2019;38:727–738.
6. Smolen JS, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016;75:3–15.
7. Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor Selectivity. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:953–962.
8. Mamelud CJ. Negative Regulators of JAK/STAT Signaling in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:484.
9. Clark JD, et al. Discovery and Development of Janus Kinase (JAK) Inhibitors for Inflammatory Diseases. *J Med Chem* 2014;57:5023–5038.
10. Park SO, et al. Conditional Deletion of Jak2 Reveals an Essential Role in Hematopoiesis throughout Mouse Ontogeny: Implications for Jak2 Inhibition in Humans. *PLOS ONE* 2013;8(3):e59675.
11. Ping X et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol* 2020;80:106210.
12. Ghoreschi K, et al. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* 2009;228:273–287.
13. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:234–243.
14. Gadina M, et al. Janus kinases to jakinibs: from basic insights to clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(suppl. 1):i4–i16.
15. Malemud CJ. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2018;10:117–127.
16. Dinesh P, et al. Multifaceted role of IL-21 in rheumatoid arthritis: Current understanding and future perspectives. *J Cell Physiol* 2018;233:3918–3928.
17. Chen Z, et al. The Novel Role of IL-7 Ligation to IL-7 Receptor in Myeloid Cells of Rheumatoid Arthritis and Collagen-Induced Arthritis. *J Immunol* 2013;190:5256–5266.
18. Schwartz DM, et al. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:25–36.
19. Srirangan S et al. The role of Interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010;2:247–256.
20. Lofti N, et al. Roles of GM-CSF in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases: An Update. *Front Immunol* 2019;10:1265.
21. Schurgers E, et al. Collagen-Induced Arthritis as an Animal Model for Rheumatoid Arthritis: Focus on Interferon- γ . *J Interferon Cytokine Res* 2011;31:917–926.
22. McHugh J. IFN γ drives synovial tissue remodelling. *J. Nat Rev Rheumatol* 2018;14:63.