



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Bases moleculares y aplicaciones farmacológicas de la vía de mTOR en dermatología



R. Salido-Vallejo*, G. Garnacho-Saucedo y A. Vélez

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Recibido el 25 de octubre de 2015; aceptado el 10 de diciembre de 2015

Disponible en Internet el 1 de febrero de 2016

PALABRAS CLAVE

TOR Serina/treonina
cinasa;
Sirolimus;
Everolimus;
Dermatología

KEYWORDS

TOR Serine-Threonine
Kinases;
Sirolimus;
Everolimus;
Dermatology

Resumen La molécula diana de la rapamicina en mamíferos es una cinasa perteneciente a la familia de fosfatidil-3-inositol que está involucrada en la regulación de diferentes procesos relacionados con el crecimiento y diferenciación celular, la angiogénesis y la modulación de la respuesta inflamatoria. En los últimos años hemos presenciado un profundo avance en el conocimiento de las bases moleculares de la vía de señalización de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos y su implicación en multitud de enfermedades genéticas, inflamatorias o tumorales. El desarrollo de moléculas inhibitoras de esta vía ha propiciado una nueva posibilidad de abordaje terapéutico que ha permitido una mejora sustancial en muchas de estas enfermedades. En este artículo revisamos las implicaciones de la vía de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos en las diferentes dermatosis con las que se ha relacionado, sus aplicaciones farmacológicas y las futuras direcciones que están tomando las diferentes líneas de investigación.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Elucidation of the mTOR Pathway and Therapeutic Applications in Dermatology

Abstract The member of the phosphatidylinositol 3-kinase family, mammalian target of rapamycin, is involved in modulating inflammatory response and regulating cellular processes associated with growth, differentiation, and angiogenesis. Recent years have seen major advances in our understanding of the mammalian target of rapamycin signaling pathway and the implication of this pathway in multiple genetic and inflammatory diseases and tumors. The development of the mammalian target of rapamycin inhibitors has given rise to new treatment approaches that have led to substantially improved outcomes in many diseases. In this article,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rsalidovallejo@gmail.com (R. Salido-Vallejo).

we review the role of the mammalian target of rapamycin signaling pathway in the different skin diseases with which it has been associated, examine the therapeutic applications of drugs targeting this pathway, and provide an overview of current trends and future directions in research.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) es una serina/treonina cinasa que regula la vía de señalización molecular del fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K)/Akt. En 1965, una expedición canadiense a la isla de Pascua (Rapa Nui) aisló en muestras del suelo una bacteria que se denominó *Streptomyces hygroscopicus*. Se observó que uno de los productos de la fermentación producida por esta bacteria tenía propiedades antifúngicas, lo que llevó al desarrollo de la rapamicina (también denominada sirolimus). Posteriormente, esta molécula ha mostrado una potente actividad inmunosupresora, antiproliferativa y antiangiogénica a través de la inhibición de esta vía mTOR. La investigación sobre las vías moleculares implicadas en la regulación de mTOR ha avanzado considerablemente en las últimas décadas. Esto ha permitido una mejor comprensión de su fisiopatología y el desarrollo de nuevos fármacos inhibidores de mTOR con diferentes indicaciones terapéuticas.

El objetivo de este artículo es revisar el impacto de la vía de mTOR en la fisiopatología de las diferentes dermatosis con las que se ha relacionado, así como la seguridad y eficacia de los fármacos inhibidores de esta vía que se encuentran disponibles en la actualidad o en fase de desarrollo.

Bases moleculares de la vía de mTOR

La vía de mTOR es una vía de señalización molecular básica en la regulación del metabolismo, la proliferación y la diferenciación celular, así como en la modulación del sistema inmune y los mecanismos de autofagia¹.

mTOR es una proteína incluida en la familia de la PI3K-cinasa que está formada por 5 dominios proteicos con diferentes funciones, entre las que destacan la unión a otras proteínas para formar complejos y su actividad cinasa. En 2002, Kim et al. descubrieron que mTOR formaba 2 complejos multiproteicos bien diferenciados tanto en su composición como en sus funciones de señalización molecular: los complejos de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos-1 (mTORC1) y 2 (mTORC2)².

mTOR responde a diferentes tipos de señales, entre las que se incluyen factores de crecimiento, citocinas, mitógenos, insulina, aminoácidos y estrés celular. Estos mediadores producen una activación de la vía PI3K/Akt que lleva a la fosforilación de la proteína tuberina (TSC2), que se encuentra unida a la hamartina (TSC1) formando el complejo TSC1/TSC2. Esta fosforilación produce la rotura del complejo hamartina-tuberina, que deja de inhibir el paso de Rheb-GDP a Rheb-GTP y tiene como consecuencia la

activación de mTORC1. La vía MAPK/ERK también activa mTORC1 a través de la disociación del complejo TSC1/TSC2. Otros factores que regulan a la baja esta vía son AMPK, PRAS40, HIF-1 o la vía Wnt a través de GSK3 (fig. 1).

La activación de mTORC1 tiene diferentes consecuencias en la homeostasis celular, siendo la principal su implicación en la regulación del crecimiento y proliferación celular. mTORC1 promueve la síntesis proteica, la biogénesis ribosomal, la transcripción de ARNm y la síntesis lipídica y de nucleótidos a través de diversos mediadores ribosomales como S6K y 4E-BP1³. mTORC1 también interviene en la regulación de la autofagia, proceso de autodegradación de componentes celulares cuyo objetivo es mantener la homeostasis en condiciones normales o de estrés. mTORC1 inhibe a Ulk1, lo que lleva a una activación de los mecanismos de autofagia para obtener energía y eliminar orgánulos dañados⁴. La inhibición prolongada de estos mecanismos autofágicos se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, epilepsia y autismo por la acumulación intracelular de agregados proteicos. La vía de mTOR desempeña un papel fundamental en la regulación tanto del sistema inmune innato como del adquirido. mTORC1 y mTORC2 controlan la diferenciación, la maduración y la función de las células presentadoras de antígenos y de los linfocitos B y T a través del factor de transcripción NF- κ B y GATA3, respectivamente, aunque se desconoce el mecanismo de acción concreto por el cual ambos complejos modulan el sistema inmune⁵. La actividad angiogénica que desempeña mTOR la realiza fundamentalmente a través de la traslación y la activación de HIF-1, molécula relacionada con la expresión de VEGF en situaciones de hipoxia celular y que mantiene a mTORC1 inactivo⁶. Aunque el conocimiento sobre las funciones moleculares del mTORC2 es menor, se ha relacionado con procesos de regulación de la supervivencia celular y la organización del citoesqueleto de actina a través de la vía Rho/rac.

La hiperactivación de esta vía de mTOR se ha relacionado con diferentes trastornos genéticos y enfermedades neurodegenerativas, metabólicas e inmunomediadas. Además, se ha involucrado en procesos de proliferación descontrolada, transformación maligna y quimiorresistencia en diferentes tipos de cáncer.

Fármacos inhibidores de mTOR

El conocimiento y profundización en la vía de mTOR ha propiciado el diseño farmacológico de agentes dirigidos contra esta cascada de señalización molecular. Sirolimus fue el primer fármaco perteneciente a los inhibidores de

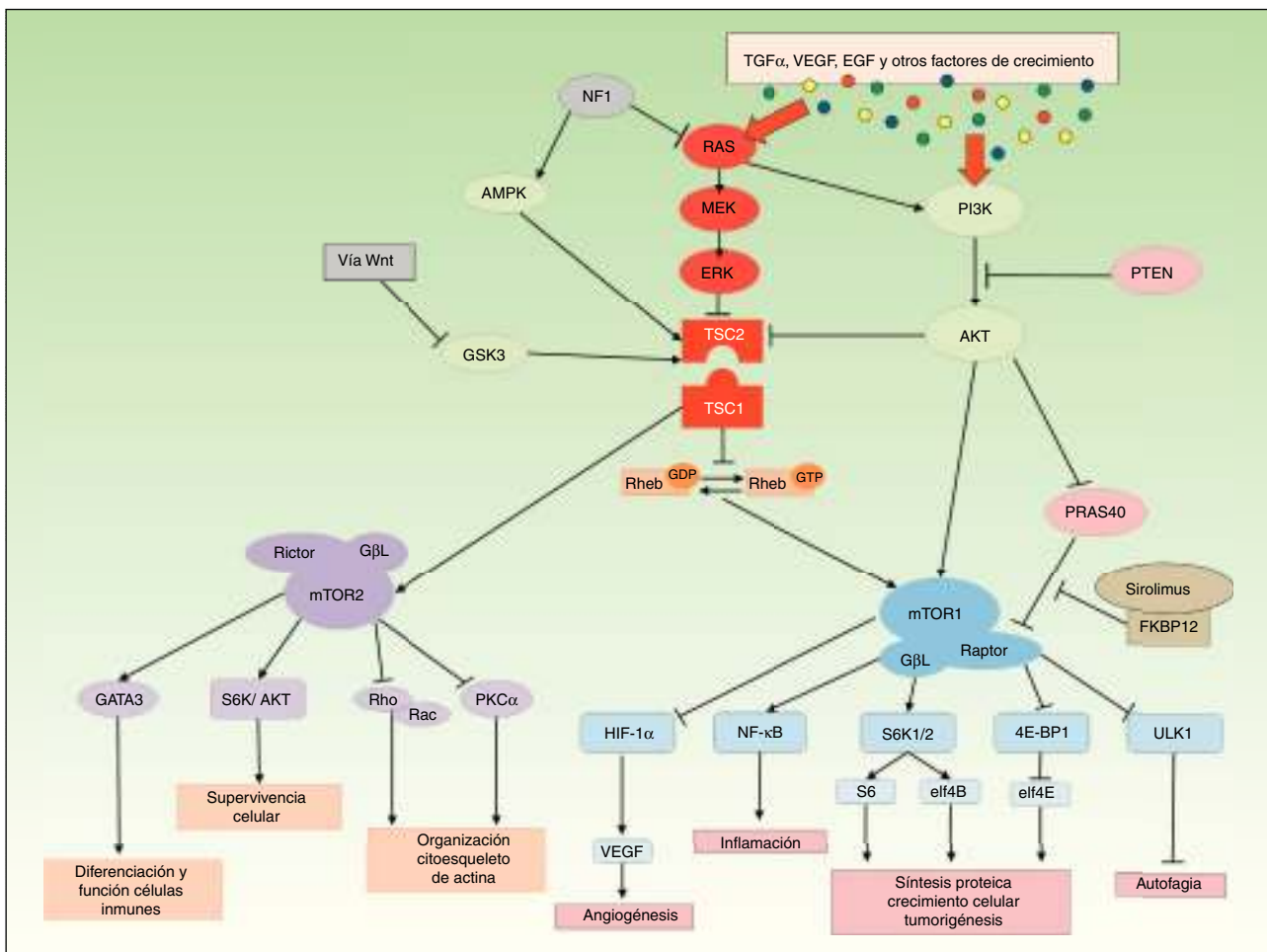


Figura 1 Esquema de la vía molecular de mTOR.

mTOR (mTORi) que fue comercializado como agente inmunosupresor en pacientes trasplantados. Posteriormente se han desarrollado otros fármacos derivados, como everolimus y temsirolimus, que han añadido nuevas indicaciones en diferentes tipos de cáncer avanzado debido a su acción antiproliferativa (tabla 1).

El mecanismo de acción de los mTORi se fundamenta en la inhibición de la actividad cinasa de mTOR a partir de la unión con la inmunofilina FKBP12. Esta inhibición producida por el complejo sirolimus/FKBP12 bloquea la activación de la síntesis proteica y provoca una detención en la fase G1 del ciclo celular. El resultado es una acción antitumoral (gracias a la activación de la apoptosis celular, la reducción de la expresión del VEGF y la inhibición de la migración y la invasión celular) e inmunomoduladora (consecuencia de la supresión de la activación y la proliferación de los linfocitos T y la disminución de la producción de anticuerpos).

La metabolización de sirolimus y el resto de los mTORi se realiza por mediación del citocromo 3A4, condicionante farmacocinético que hay que tener en cuenta por los múltiples fármacos que frecuentemente se emplean en la práctica clínica habitual dermatológica, y que van a interactuar con los mTORi tanto inhibiendo su actividad (antifúngicos, macrólidos, ciclosporina, imatinib) como aumentándola (rifampicina, dexametasona).

Los mTORi producen un amplio espectro de efectos adversos según el agente utilizado, la dosis y las enfermedades de base de los pacientes. De forma general podemos encontrar una mayor predisposición a infecciones, trastornos gastrointestinales, hematológicos y metabólicos (tabla 1). La toxicidad cutánea es un fenómeno que encontramos con frecuencia⁷. Las alteraciones dermatológicas más habituales son la estomatitis, los exantemas (fig. 2) y las alteraciones ungueales (tabla 2).

Aplicaciones dermatológicas de los inhibidores de mTOR

Las propiedades antiproliferativas, inmunomoduladoras y antiangiogénicas de los mTORi han impulsado su uso fuera de indicación en multitud de enfermedades dermatológicas de origen genético (tabla 3), inflamatorio o tumoral.

Genodermatosis

Complejo de la esclerosis tuberosa

El complejo de la esclerosis tuberosa (TSC) es una genodermatosis de herencia autosómica dominante caracterizada por la formación multisistémica de tumoraciones

Tabla 1 Fármacos inhibidores de mTOR aprobados en la actualidad por la *European Medicines Agency*

Fármaco	Aprobación EMA	Indicaciones	Vía de administración	Efectos adversos muy frecuentes (> 10%)	Efectos adversos cutáneos
Sirolimus	Rapamune® (2001)	Profilaxis del rechazo en trasplante renal	Oral	Edema, cefalea, fiebre, HTA, TGI, anemia, trombocitopenia, hiperlipidemia, artralgias, diabetes, infecciones	(> 10%): EPP; (< 10%): alteración de la cicatrización, estomatitis, exantema, cáncer cutáneo ^a ;
Everolimus	Afinitor® (2009)	Cáncer de mama avanzado, CCR avanzado, tumores neuroendocrinos de origen pancreático	Oral	Infecciones, anemia, anorexia, hiperglucemia, hiperlipidemia, cefalea, neumonitis, epistaxis, TGI	(> 10%): exantema, prurito, estomatitis; (< 10%): EPP, xerosis, alteración ungueal, EDPP; (< 0,1%): angioedema
	Certican® (2003)	Profilaxis del rechazo en trasplante renal, cardíaco y hepático	Oral	Infecciones respiratorias, ITU, leucopenia, trombocitopenia, anemia, hiperlipidemia, diabetes, insomnio, cefalea, derrame pericárdico y pleural, HTA, disnea, TGI, edema	(< 10%): EPP, exantema, estomatitis, cáncer cutáneo, angioedema, alteración de la cicatrización
	Votubia® (2011)	Angiomiolipomas renales asociados a TSC, SEGA asociado a TSC	Oral	Infecciones TRS, hiperlipidemia, amenorrea	(> 10%): EPP, estomatitis; (< 10%): exantema, xerosis, prurito, alopecia; (< 0,1%): angioedema
Temsirolimus	Toriset® (2007)	CCR avanzado, LCM (segunda línea)	Intravenoso	Anemia, trombocitopenia, leucopenia, TGI, edema, astenia, epistaxis, hiperglucemia, hiperlipidemia, infecciones, neumonía, disnea	(> 10%): exantema, prurito, xerosis, estomatitis; (< 10%): dermatitis, alteraciones ungueales, EPP, púrpura
Ridaforolimus	En estudio	Carcinoma endometrial avanzado, sarcomas metastásicos	Oral, intravenoso	Infecciones, fatiga, trombocitopenia, TGI, anemia, hiperlipidemia, cefalea, anorexia, disnea, neutropenia	(> 10%): estomatitis, exantema

CCR: carcinoma de células renales; EDPP: eritrodisestesia palmoplantar; EMA: *European Medicines Agency*; EPP: erupción papulopustulosa; HTA: hipertensión arterial; ITU: infecciones del tracto urinario; LCM: linfoma de células del manto; SEGA: astrocitoma subependimario de células gigantes; TGI: trastornos gastrointestinales; TRS: tracto respiratorio superior; TSC: complejo de la esclerosis tuberosa.

^a La asociación del uso de sirolimus con la aparición de cáncer cutáneo que aparece en la ficha técnica del fármaco puede deberse a un sesgo derivado de los ensayos pivotaes que sirvieron para su aprobación, en los que el fármaco se asoció a ciclosporina y corticosteroides en comparación con placebo para valorar la eficacia y la seguridad en la prevención del rechazo del injerto. Esta aparición de carcinomas en determinados sujetos del grupo de exposición se podría deber a la acción carcinogénica de la ciclosporina fundamentalmente, como han puesto de manifiesto posteriores estudios en los que el uso de sirolimus en monoterapia no solo no ha mostrado promover la aparición de carcinomas cutáneos, sino que tiene un efecto protector frente a la aparición de estos⁵⁸.

Fuente: Datos obtenidos de las fichas técnicas disponibles en <http://www.ema.europa.eu>

hamartomatosas. La patogenia de esta enfermedad se debe a mutaciones en los genes TSC1 y TSC2, que van a producir una activación constitutiva de mTORC1. Esta estimulación se traduce en una proliferación y diferenciación celular descontrolada cuya consecuencia son los hamartomas que aparecen a distintos niveles (cutáneos, cerebrales, renales,

etc.) y que van a causar la clínica característica de estos pacientes. La implicación directa de la vía de mTOR en la patogenia de esta enfermedad ha hecho que diferentes mTORi hayan sido utilizados para paliar sus manifestaciones cutáneas y sistémicas. Los buenos resultados del uso oral de everolimus en el tratamiento de astrocitomas



Figura 2 Erupción papulopustulosa en paciente con tratamiento con everolimus por astrocitoma subependimario de células gigantes asociado a esclerosis tuberosa. Esta erupción se asemeja clínicamente a la desarrollada con inhibidores del factor de crecimiento epidérmico. Se caracteriza por la aparición, 2-4 semanas tras el inicio del tratamiento, de pápulas y pústulas centrofoliculares, monomorfas, de prurito variable, sin comedones ni quistes, que asientan preferentemente en el tronco.

Tabla 2 Efectos adversos cutáneos de los fármacos inhibidores de la vía de mTOR

	Toxicidad cutánea (frecuencia)	Características clínicas
Frecuentes (> 10%)	Estomatitis (25-44%)	Aftas superficiales Diagnóstico diferencial: estomatitis por quimioterapia (úlceras con pseudomembranas)
	Exantemas (27%)	Morbiliformes Eccematosos Papulopustulosos
	Alteraciones ungueales (5-46%)	Paroniquias (+ frecuente) Onicólisis Fragilidad ungueal Coloración amarillenta Lesiones granuloma piogénico-like Distrofia de las 20 uñas
Poco frecuentes (< 10%)	Alteración en la cicatrización Edema Prurito Xerosis Alopecia Hipertrichosis Vasculitis leucocitoclástica	

subependimarios de células gigantes⁸ y angiomiolipomas renales⁹ han permitido su aprobación en ficha técnica para estas indicaciones. Recientes estudios han demostrado también una buena eficacia y perfil de seguridad en el tratamiento de la linfangioleiomiomatosis¹⁰, indicación recientemente aprobada para sirolimus por la FDA¹¹.

Dentro de las múltiples manifestaciones cutáneas del TSC, las máculas hipomelanóticas y los angiofibromas faciales (AF) son las más frecuentes. Clásicamente, el tratamiento de los AF se ha basado en técnicas destructivas locales como el láser de CO₂ o la electrocoagulación, lo que está ligado a un elevado riesgo de secuelas¹². La importante mejoría observada en los AF de un paciente en tratamiento con sirolimus oral¹³ ha llevado a la utilización de diferentes formulaciones tópicas para tratar estos tumores con concentraciones que varían del 0,015 al 1%¹⁴⁻¹⁷. De esta manera se han obtenido buenos resultados (fig. 3), minimizando los potenciales efectos adversos derivados de la administración sistémica de sirolimus. Tan solo en los pacientes en los que sirolimus se aplicó en forma de solución se observó irritación local (4,8% de los casos)¹⁸, resultando el resto de las formulaciones bien toleradas. Sirolimus también ha sido empleado tópicamente con buena respuesta en máculas hipomelanóticas¹⁹ y en un paciente con fibromas periungueales²⁰. La formulación tópica de everolimus tan solo ha sido utilizada en un paciente aislado con AF²¹.

Neurofibromatosis tipo 1 y otras rasopatías

Las rasopatías son alteraciones del desarrollo debidas a mutaciones germinales en la vía RAS/MAPK, que se caracterizan por un amplio espectro de manifestaciones cutáneas y sistémicas²². Dentro de las rasopatías nos encontramos con la neurofibromatosis y los síndromes de Legius, Costello, Noonan, Leopard y cardiofaciocutáneo. La conexión de la vía RAS/MAPK con el eje PI3K-Akt-TSC-mTOR ha despertado el interés en los mTORi como posibles alternativas terapéuticas en estos pacientes. En un reciente ensayo clínico fase II²³, el uso de sirolimus oral ha mostrado una modesta disminución del crecimiento de los neurofibromas plexiformes con una toxicidad aceptable. Actualmente se encuentra en marcha un ensayo clínico fase II sobre la administración oral de everolimus en pacientes con neurofibromatosis tipo 1, y ha finalizado otro ensayo fase I sobre el uso de sirolimus tópico para las manifestaciones cutáneas de esta rasopatía, sin que dispongamos de datos por el momento.

Síndrome de Birt-Hogg-Dubé

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé se caracteriza por mutaciones en el gen de la foliculina, el cual está implicado en la vía de mTOR. Estos pacientes presentan tricofolículos faciales, lesiones muy similares a los angiofibromas faciales del TSC. Sin embargo, el uso de sirolimus tópico no ha mostrado ningún beneficio en estos pacientes²⁴.

Fibromas discoides familiares múltiples

Inicialmente incluido dentro del espectro del síndrome de Birt-Hogg-Dubé, esta rara entidad se caracteriza por la aparición precoz en la región facial de tumores fibrovasculares denominados fibromas discoides. Existe un artículo publicado sobre la mejoría de las lesiones de 2 gemelos afectados de este trastorno tratados con sirolimus tópico al 1%²⁵.

Tabla 3 Estudios sobre el uso de fármacos inhibidores de la vía de mTOR en trastornos genéticos asociados a manifestaciones cutáneas

Genodermatosis	Diana molecular	Manifestaciones dermatológicas más frecuentes	Uso de mTORi	Estudios (año)
Complejo esclerosis tuberosa	TSC1, TSC2	Máculas hipomelanóticas Angiofibromas faciales Fibromas periungueales Nevus del tejido conectivo	Everolimus oral y tópico, sirolimus oral y tópico	Wataya-Kaneda (2011, 2012, 2015 ¹⁹), Salido et al. ¹⁶ (2012), Foster et al. ¹⁴ (2012), Koenig et al. ¹⁵ (2012), etc.
Rasopatías <i>Neurofibromatosis 1</i>	NF1	MCL, efélides axilares e inguinales, neurofibromas, xantogranulomas	Sirolimus oral y tópico, everolimus oral	Weiss et al. ²³ (2015), Koenig (en ensayo)
Síndromes de poliposis hamartomatosas <i>Síndrome de Peutz-Jeghers</i>	STK11 (LKB1)	Lentiginosis mucocutánea	Everolimus oral	Klumpen et al. ²⁸ (2011)
<i>Síndrome de poliposis juvenil</i>	SMAD4, BMPR1A	Telangiectasia hemorrágica hereditaria (SMAD4)	Sirolimus oral	Skaro et al. ²⁹ (2006)
PHTS Síndrome de Cowden Síndrome de Lhermitte-Duclos	PTEN	Triquilemomas, fibromas, queratosis acrales, hemangiomas, MCL, lipomas Lipomatosis	Sirolimus oral	Rajan (en ensayo)
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba Síndrome de Proteus Síndrome Proteus-like		Máculas pigmentadas en glándula Nevus del tejido conectivo, lipomatosis, malformaciones vasculares, nevus epidérmicos	Sirolimus oral	Marsh (2008)
Síndrome Muir-Torre	MSH2, MLH1 (no relacionadas)	Tumores sebáceos, queratoacantomas, CBC diferenciación sebácea	Sirolimus oral	Levi (2007), Griffard (2011)
Paquioniquia congénita	K6a, K6b, K6c, K16, K17	Queratodermia palmoplantar, hiperqueratosis subungueal, quistes epidérmicos, leucoqueratosis oral	Sirolimus tópico	Teng (en ensayo)
Síndrome de Birt-Hogg-Dubé	FLCN	Tricofolículos, tricodiscomas, fibromas	Sirolimus tópico	Gijzen et al. ²⁴ (2014)
Fibromas discoides múltiples familiares	No descritas	Fibromas discoides	Sirolimus tópico	Wee et al. ²⁵ (2013)

CBC: carcinoma basocelular; MCL: máculas café con leche; mTORi: fármacos inhibidores de mTOR; PHTS: síndrome tumoral hamartomatoso asociado a PTEN.

Paquioniquia congénita

La paquioniquia congénita es un trastorno de herencia autosómica dominante que se caracteriza por la aparición de queratodermia palmoplantar focal dolorosa, hiperqueratosis subungueal, quistes epidermoides y leucoqueratosis oral. Presenta varias formas clínicas en función de las mutaciones que se presenten en los genes encargados de codificar las queratinas K6a, K6b, K6c, K16 o K17. Sirolimus ha demostrado inhibir la proliferación de queratinocitos mediante el bloqueo de la expresión de la queratina K6a, lo que clínicamente se ha relacionado con una mejoría ostensible de la queratodermia plantar observada en 3 pacientes tratados con sirolimus oral²⁶. Estos datos han motivado la promoción de un ensayo clínico con sirolimus tópico para el tratamiento de esta queratodermia plantar.

Síndromes de poliposis hamartomatosas

Los síndromes de poliposis hamartomatosas incluyen un grupo de trastornos genéticos de herencia autosómica dominante que se caracterizan por el desarrollo de pólipos hamartomatosos gastrointestinales, así como otras manifestaciones extradigestivas entre las que destacan diferentes alteraciones dermatológicas²⁷. Dentro de los síndromes de poliposis hamartomatosas se incluye el síndrome tumoral hamartomatoso asociado a PTEN, que agrupa un grupo heterogéneo de trastornos clínicos que comparten una mutación germinal en PTEN, supresor del eje PI3K-Akt. En espera de datos, existe un ensayo clínico fase II completado sobre el uso de sirolimus oral en pacientes con síndrome tumoral hamartomatoso asociado a PTEN.



Figura 3 Paciente con angiofibromas faciales asociados a esclerosis tuberosa antes (a) y 6 meses después de iniciar tratamiento con sirolimus tópico (b).

Klumpen et al.²⁸ trataron a un paciente con síndrome de Peutz-Jeghers que desarrolló un carcinoma pancreático con everolimus oral. Observaron una mejoría parcial del tumor y la desaparición de los pólipos colónicos, sin que se hiciera referencia al efecto sobre los lentigos del paciente.

En los casos en los que el síndrome de poliposis juvenil se asocia a mutaciones en SMAD4, puede asociarse al síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditaria o Rendu-Osler-Weber, entidad en la que sirolimus provocó una remisión tanto de las lesiones cutáneas como de las intestinales en un paciente²⁹.

Anomalías vasculares

Malformaciones vasculares capilares

Las malformaciones vasculares capilares son malformaciones congénitas que pueden aparecer de forma esporádica o asociadas a síndromes genéticos como el síndrome de Sturge-Weber. Relacionadas con mutaciones en GNAQ, hasta un 70% de los casos asociados a síndrome de Sturge-Weber presentan una activación de la vía Akt³⁰. Recientemente ha sido publicado un ensayo clínico fase II en el que trataron a pacientes con malformaciones vasculares capilares asociadas a síndrome de Sturge-Weber con láser de colorante pulsado y rapamicina tópica. Las zonas tratadas con la terapia combinada mostraron una mayor respuesta en comparación con las tratadas con láser o placebo³¹.

Síndrome PHACE

El síndrome PHACE se caracteriza por la asociación de grandes hemangiomas faciales y otros trastornos vasculares subyacentes, como malformaciones cerebrales de la fosa posterior, anomalías de las arterias cerebrales y alteraciones cardíacas, aórticas y oculares. La gran deformación y los problemas funcionales producidos por estos hemangiomas, así como los problemas de seguridad observados con el uso de propranolol oral en algunos de estos pacientes, han motivado la búsqueda de otras alternativas terapéuticas. Existe un caso publicado con buena respuesta del

componente cutáneo a sirolimus oral y sin complicaciones en el resto de las alteraciones vasculares³².

Hemangioendotelioma kaposiforme

El hemangioendotelioma kaposiforme es un tumor vascular infantil poco frecuente que puede infiltrar estructuras profundas, como músculo o hueso, y asociarse al fenómeno de Kassabach-Merrit, poniendo en peligro la vida del paciente. Sirolimus³³ y everolimus³⁴ han permitido la disminución o estabilización del tamaño de las lesiones, así como el control de los síntomas asociados (trombocitopenia, coagulopatía) en casos aislados de hemangioendotelioma kaposiforme refractarios a otros tratamientos.

Otras anomalías vasculares

Existen casos clínicos publicados sobre el uso de sirolimus en otras anomalías vasculares, como las malformaciones linfáticas y venosas³³, los linfangioendoteliomas benignos³⁵, los hemangioendoteliomas asociados al síndrome de Maffucci³⁶, el síndrome del nevus azul en tetina de goma³⁷ o malformaciones vasculares complejas.

Enfermedades inflamatorias

Enfermedad injerto contra huésped

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es una complicación que puede llegar a presentarse en un 80% de los trasplantes de precursores hematopoyéticos alogénicos. En un reciente metaanálisis, el tratamiento con sirolimus ha demostrado ser útil en la prevención del desarrollo de EICH aguda, sin mostrar una disminución del riesgo relativo con respecto a la forma crónica³⁸. Tanto sirolimus³⁹ como everolimus⁴⁰ han mostrado eficacia en el control de los síntomas de la EICH crónica con bajas tasas de disfunción del injerto y microangiopatía trombótica. Sirolimus, además, ha mostrado resultados prometedores en pacientes con EICH aguda resistente a corticoides⁴¹. Sin embargo, los mTORi siguen siendo un tratamiento de segunda línea en la cura de la EICH aguda y crónica, por detrás de los corticoides, asociados o no a inhibidores de la calcineurina^{42,43}. En un

estudio realizado en 34 pacientes que presentaban formas esclerodermiformes de EICH crónica⁴⁴, los mTORi mostraron un porcentaje de respuesta global del 76%, por lo que estos autores consideran a sirolimus y everolimus como una buena opción terapéutica en estas formas especialmente refractarias de la enfermedad.

Estos datos observados en pacientes con EICH crónica han llevado a la utilización de mTORi en enfermedades esclerosantes. Su et al.⁴⁵ condujeron un ensayo clínico piloto en 18 pacientes con esclerosis sistémica difusa en el que sirolimus mostró una eficacia similar al metotrexato.

Psoriasis

La activación de la vía PI3K/Akt/mTOR en placas de psoriasis y piel perilesional⁴⁶ ha llevado a teorizar sobre el potencial uso de los mTORi en esta enfermedad. Un ensayo clínico evidenció que la combinación de sirolimus a dosis subterapéuticas de ciclosporina (1,25 mg/Kg) era tan eficaz como ciclosporina a dosis altas, presentando un mejor perfil de seguridad renal. Sin embargo, su uso en monoterapia no mostró mejoría en el tratamiento de la psoriasis⁴⁷. El empleo de sirolimus tópico a concentraciones mucho mayores de las utilizadas en otras indicaciones (2,2-8%) tampoco ha demostrado una efectividad clínicamente relevante⁴⁸. Tan solo existen 2 casos clínicos sobre el uso de everolimus oral en pacientes con psoriasis^{49,50}. En ambos casos se combinó con otros inmunosupresores (ciclosporina y tacrolimus) que los pacientes estaban tomando previamente para evitar el rechazo del injerto.

Enfermedades ampollosas autoinmunes

La acción preventiva del uso de sirolimus en la aparición de acantolisis suprabasal en un modelo animal⁵¹ explicaría un posible efecto beneficioso del uso de los mTORi en el pénfigo vulgar. Sin embargo, la evidencia actual en enfermedades ampollosas se reduce a 3 casos de pénfigo oral tratados con sirolimus tópico sin mejoría⁵², y un caso de pénfigo vulgar tratado con sirolimus oral en combinación con dosis altas de inmunoglobulinas intravenosas durante la fase de mantenimiento⁵³. Everolimus ha sido recientemente relacionado con la inducción de 2 casos de pénfigoide ampolloso⁵⁴, por lo que el posible papel beneficioso de los mTORi en enfermedades ampollosas autoinmunes está muy cuestionado.

Liquen plano oral erosivo

Tan solo existe un estudio clínico en pacientes con liquen plano oral erosivo, en el que Soria et al.⁵⁵ trataron a 7 mujeres con sirolimus tópico. Obtuvieron una respuesta completa en 4 pacientes y parcial en 3, con buena tolerancia de la formulación.

Oncología cutánea

Cáncer cutáneo no melanoma

Aunque existen casos aislados de pacientes con carcinomas basocelulares tratados con everolimus⁵⁶, la prevención del cáncer cutáneo no melanoma es una de las principales utilidades atribuida a los mTORi. Existen múltiples ensayos clínicos que demuestran una disminución en la incidencia de cáncer cutáneo no melanoma en pacientes trasplantados en

tratamiento con sirolimus en comparación con inhibidores de la calcineurina. Knoll et al. observaron en un metaanálisis que englobaba a 5.876 pacientes trasplantados procedentes de 21 ensayos clínicos una reducción del riesgo de desarrollo de cáncer cutáneo no melanoma del 56%, así como una disminución global del riesgo de cáncer de cualquier localización en pacientes en tratamiento con sirolimus. Este estudio evidenció una mayor disminución del riesgo en los pacientes tratados con otras terapias inmunosupresoras que posteriormente fueron sustituidas por sirolimus⁵⁷.

Melanoma

Existen 3 ensayos clínicos fase II en pacientes con melanoma metastásico en los que everolimus ha sido administrado en combinación con otros agentes biológicos como bevacizumab⁵⁸, o asociado a regímenes de mono (temozolamida)⁵⁹ o poli quimioterapia (paclitaxel + carboplatino)⁶⁰. Mientras la combinación con bevacizumab mostró un modesto beneficio, con tasas de respuesta del 12% y de enfermedad estable en el 58% de los casos, el uso de everolimus junto con agentes citostáticos no mostró ninguno.

Por su parte, la asociación de temsirolimus con sora-fenib en pacientes con melanoma metastásico no mostró eficacia⁶¹, mientras que combinado con bevacizumab se consiguieron mejores resultados en pacientes con BRAF no mutado⁶².

Sarcoma de Kaposi

Sirolimus ha mostrado una gran efectividad en el tratamiento de la afectación cutánea y visceral del sarcoma de Kaposi en pacientes trasplantados⁶³, lo que ha llevado a algunos autores a considerarlo como el fármaco inmunosupresor de primera elección en este subgrupo de pacientes e incluso a utilizarlo de forma tópica⁶⁴.

Sin embargo, la escasa experiencia en el uso de everolimus en pacientes con sarcoma de Kaposi suscita una mayor controversia. Aunque existen casos clínicos aislados en los que se obtiene una resolución completa de lesiones cutáneas y sistémicas⁶⁵, un reciente ensayo clínico en 11 pacientes con sarcoma de Kaposi clásico ha mostrado una eficacia reducida⁶⁶ con aparición de nuevas lesiones durante el tratamiento.

Linfomas cutáneos de células T

Estudios in vitro han mostrado una activación excesiva de la vía mTOR en células de pacientes con síndrome de Sézary y linfomas cutáneos de células T, lo que apunta a los mTORi como una posible alternativa terapéutica.

Witzig et al. han publicado recientemente un ensayo clínico fase II en el que trataron con everolimus oral a 16 pacientes con linfomas T⁶⁷. Siete de ellos correspondían a micosis fungoides en estadios II B (6) y III (1), de los cuales 3 obtuvieron respuestas parciales (43%). Actualmente, existe un ensayo clínico fase II en marcha sobre el tratamiento con everolimus de linfomas cutáneos de células T refractarios.

Antienvejecimiento

El impacto causado por el artículo publicado en 2009 en *Nature* sobre el aumento de la esperanza de vida observado

Tabla 4 Principales ensayos clínicos en marcha con inhibidores de mTOR en enfermedades dermatológicas

Código NCT	Fármaco	Administración	Indicación	Fase clínica	Año inicio	Estado
NCT01031901	Sirolimus	Tópica	Manifestaciones cutáneas de la neurofibromatosis tipo1 y TSC	Fase I	2012	Finalizado
NCT01853423	Sirolimus	Tópica	Angiofibromas faciales en TSC	Fase I	2013	Selección de sujetos
NCT02057614	Sirolimus	Tópica	Queratodermia plantar en paquioniquia congénita	Fase I	2014	Selección de sujetos
NCT02123966	Sirolimus	Tópica	EICH crónica oral	Fase II	2014	Selección de sujetos
NCT02214706	Sirolimus	Tópica	Malformaciones vasculares capilares (sirolimus + láser erbio + PDL)	Fase II	2014	Selección de sujetos
NCT00450320	Sirolimus	Oral	Sarcoma de Kaposi asociado a VIH	Fase I	2007	Finalizado
NCT00779194	Sirolimus	Oral	Lupus eritematoso sistémico	Fase II	2008	En curso
NCT00971789	Sirolimus	Oral	Síndrome de Cowen y otros PTHS	Fase II	2009	Finalizado
NCT01313923	Sirolimus	Oral	Pénfigo	Fase 0	2011	Selección de sujetos
NCT00975819	Sirolimus	Oral	Anomalías vasculares complejas	Fase II	2009	En curso
NCT01811667	Sirolimus	Oral	Malformaciones vasculares complejas	Fase III	2012	Selección de sujetos
NCT02042326	Sirolimus	Oral	Malformaciones arteriovenosas	Fase II	2014	Selección de sujetos
NCT02110069	Sirolimus	Oral	Hemangiendotelioma kaposiforme	Fase II	2014	Selección de sujetos
NCT02509468	Sirolimus	Oral	Anomalías vasculares de flujo lento	Fase II	2014	Selección de sujetos
NCT01637090	Everolimus	Oral	Linfomas cutáneos de células T	Fase II	2012	Selección de sujetos
NCT01960829	Everolimus	Oral	Melanoma metastásico	Fase II	2013	Selección de sujetos
NCT01997255	Everolimus	Oral	Síndrome de Sturge-Weber	Fase II	2013	Selección de sujetos
NCT02332902	Everolimus	Oral	Manifestaciones cutáneas de neurofibromatosis tipo 1	Fase II	2014	Selección de sujetos

EICH: enfermedad injerto contra huésped; PDL: láser de colorante pulsado; PTHS: síndromes tumorales hamartomatosos asociados a PTEN; TSC: complejo de la esclerosis tuberosa; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

en ratones a los que se les administraba sirolimus⁶⁸ ha propiciado la apertura de un nuevo horizonte terapéutico de los mTORi: el envejecimiento celular. La vía de mTOR ha sido implicada en la regulación de mecanismos fisiológicos de geroconversión (paso irreversible de las células madre de su estado quiescente al de senescencia celular). Esta detención del ciclo celular lleva irremediablemente a un debilitamiento de los procesos de regeneración tisular y, con ello, al envejecimiento del organismo, por lo que el bloqueo selectivo de este paso propiciaría la permanencia de las células madre en estado quiescente, prolongando así su función regeneradora.

Nuevos inhibidores de mTOR y futuras líneas de investigación

En la actualidad, existen múltiples ensayos en marcha sobre el uso de mTORi en diferentes tipos de enfermedades dermatológicas (tabla 4). Además, están apareciendo nuevos fármacos inhibidores de mTOR, la mayoría de los cuales se encuentran en fases de desarrollo inicial. Ridaforolimus es el único con datos publicados de un ensayo fase III en sarcomas metastásicos, en el que se observó un leve aumento del intervalo libre de progresión, pero sin un beneficio de la supervivencia global⁶⁹.

El modesto beneficio mostrado por los mTORi en los diferentes ensayos clínicos oncológicos realizados hasta la fecha evidencia una posible relación con los múltiples mecanismos de retroalimentación de mTORC1, tales como la activación de señales reflejas de las vías PI3K y RAS/MAPK. Para evitar estos mecanismos de escape propuestos, se están ensayando terapias combinadas con inhibidores de PI3K y otros agentes citostáticos⁷⁰, o incluso desarrollando inhibidores duales PI3K/mTOR o mTORC1/mTORC2.

Conclusiones

La vía PI3K/Akt/TSC/mTOR es clave en multitud de procesos moleculares y se relaciona con gran cantidad de enfermedades de diferente naturaleza. Su impacto en dermatología ha aumentado exponencialmente en los últimos años al conocerse sus relaciones etiopatogénicas con diferentes dermatosis, abriéndose una nueva vía terapéutica con los mTORi, especialmente en sus formas de administración tópica. El esperanzador futuro de estos tratamientos dirigidos contra mTOR pasa por la investigación en diferentes campos, la optimización de las moléculas existentes, así como el desarrollo de nuevos agentes farmacológicos y su asociación con fármacos inhibidores de otras vías de señalización molecular asociadas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al profesor José Carlos Moreno Giménez por la lectura crítica de este artículo.

Bibliografía

1. Wataya-Kaneda M. Mammalian target of rapamycin and tuberous sclerosis complex. *J Dermatol Sci*. 2015;79:93–100.
2. Kim DH, Sarbassov DD, Ali SM, King JE, Latek RR, Erdjument-Bromage H, et al. mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery. *Cell*. 2002;110:163–75.
3. Shimobayashi M, Hall MN. Making new contacts: The mTOR network in metabolism and signalling crosstalk. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15:155–62.
4. Jung CH, Seo M, Otto NM, Kim DH. ULK1 inhibits the kinase activity of mTORC1 and cell proliferation. *Autophagy*. 2011;7:1212–21.
5. Peter C, Waldmann H, Cobbold SP. mTOR signalling and metabolic regulation of T cell differentiation. *Curr Opin Immunol*. 2010;22:655–61.
6. Horak P, Crawford AR, Vadyisrisack DD, Nash ZM, DeYoung MP, Sgroi D, et al. Negative feedback control of HIF-1 through REDD1-regulated ROS suppresses tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:4675–80.
7. Gomez-Fernandez C, Garden BC, Wu S, Feldman DR, Lacouture ME. The risk of skin rash and stomatitis with the mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48:340–6.
8. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, et al. Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis complex: 2-year open-label extension of the randomised EXIST-1 study. *Lancet Oncol*. 2014;15:1513–20.
9. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: Extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 (en prensa).
10. Goldberg HJ, Harari S, Cottin V, Rosas IO, Peters E, Biswal S, et al. Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: A phase II study. *Eur Respir J*. 2015;46:783–94.
11. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011;364:1595–606.
12. Salido-Vallejo R, Garnacho-Saucedo G, Moreno-Giménez JC. Current options for the treatment of facial angiofibromas. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:558–68.
13. Hofbauer GF, Marcollo-Pini A, Corsenca A, Kistler AD, French LE, Wuthrich RP, et al. The mTOR inhibitor rapamycin significantly improves facial angiofibroma lesions in a patient with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol*. 2008;159:473–5.
14. Foster RS, Bint LJ, Halbert AR. Topical 0.1% rapamycin for angiofibromas in paediatric patients with tuberous sclerosis: A pilot study of four patients. *Australas J Dermatol*. 2012;53:52–6.
15. Koenig MK, Hebert AA, Roberson J, Samuels J, Slopis J, Woerner A, et al. Topical rapamycin therapy to alleviate the cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex: A double-blind, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of topically applied rapamycin. *Drugs R D*. 2012;12:121–6.
16. Salido R, Garnacho-Saucedo G, Cuevas-Asencio I, Ruano J, Galán-Gutierrez M, Vélez A, et al. Sustained clinical effectiveness and favorable safety profile of topical sirolimus for tuberous sclerosis - Associated facial angiofibroma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:1315–8.
17. Tanaka M, Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I. First left-right comparative study of topical rapamycin vs. vehicle for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex. *Br J Dermatol*. 2013;169:1314–8.
18. Balestri R, Neri I, Patrizi A, Angileri L, Ricci L, Magnano M. Analysis of current data on the use of topical rapamycin in the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:14–20.
19. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Yang L, Yang F, Tsuruta D, Nakamura A, et al. Clinical and histologic analysis of the efficacy of topical rapamycin therapy against hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex. *JAMA Dermatol*. 2015;151:722–30.
20. Muzic JG, Kindle SA, Tollefson MM. Successful treatment of subungual fibromas of tuberous sclerosis with topical rapamycin. *JAMA Dermatol*. 2014;150:1024–5.
21. Dill PE, de Bernardis G, Weber P, Losch U. Topical everolimus for facial angiofibromas in the tuberous sclerosis complex. A first case report. *Pediatr Neurol*. 2014;51:109–13.
22. Hernández-Martín A, Torrelo A. [Rasopathies: Developmental disorders that predispose to cancer and skin manifestations] Spanish. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:402–16.
23. Weiss B, Widemann BC, Wolters P, Dombi E, Vinks A, Cantor A, et al. Sirolimus for progressive neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: A neurofibromatosis Clinical Trials Consortium phase II study. *Neuro Oncol*. 2015;17:596–603.
24. Gijzen LM, Vernooij M, Martens H, Oduber CE, Henquet CJ, Starink TM, et al. Topical rapamycin as a treatment for fibrofolliculomas in Birt-Hogg-Dube syndrome: A double-blind placebo-controlled randomized split-face trial. *PLoS One*. 2014;9:e99071.
25. Wee JS, Chong H, Natkunarajah J, Mortimer PS, Moosa Y. Familial multiple discoid fibromas: Unique histological features and

- therapeutic response to topical rapamycin. *Br J Dermatol.* 2013;169:177–80.
26. Hickerson RP, Leake D, Pho LN, Leachman SA, Kaspar RL. Rapamycin selectively inhibits expression of an inducible keratin (K6a) in human keratinocytes and improves symptoms in pachyonychia congenita patients. *J Dermatol Sci.* 2009;56:82–8.
 27. Jelsig AM, Qvist N, Brusgaard K, Nielsen CB, Hansen TP, Ousager LB. Hamartomatous polyposis syndromes: A review. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:101.
 28. Klumpen HJ, Queiroz KC, Spek CA, van Noesel CJ, Brink HC, de Leng WW, et al. mTOR inhibitor treatment of pancreatic cancer in a patient with Peutz-Jeghers syndrome. *J Clin Oncol.* 2011;29:e150–3.
 29. Skaro AI, Marotta PJ, McAlister VC. Regression of cutaneous and gastrointestinal telangiectasia with sirolimus and aspirin in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2006;144:226–7.
 30. Shirazi F, Cohen C, Fried L, Arbiser JL. Mammalian target of rapamycin (mTOR) is activated in cutaneous vascular malformations in vivo. *Lymphat Res Biol.* 2007;5:233–6.
 31. Marqués L, Núñez-Córdoba JM, Aguado L, Pretel M, Boixeda P, Nagore E, et al. Topical rapamycin combined with pulsed dye laser in the treatment of capillary vascular malformations in Sturge-Weber syndrome: Phase II, randomized, double-blind, intraindividual placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72, 151.e1-158.e1.
 32. Kaylani S, Theos AJ, Pressey JG. Treatment of infantile hemangiomas with sirolimus in a patient with PHACE syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:e194–7.
 33. Lackner H, Karastaneva A, Schwinger W, Benesch M, Sovinz P, Seidel M, et al. Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies. *Eur J Pediatr.* 2015;174:1579–84.
 34. Uno T, Ito S, Nakazawa A, Miyazaki O, Mori T, Terashima K. Successful treatment of Kaposiform hemangioendothelioma with everolimus. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62:536–8.
 35. Hunt KM, Herrmann JL, Andea AA, Groysman V, Beckum K. Sirolimus-associated regression of benign lymphangioendothelioma. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:e221–2.
 36. Riou S, Morelon E, Guibaud L, Chotel F, Dijoud F, Marec-Berard P. Efficacy of rapamycin for refractory hemangioendotheliomas in Maffucci's syndrome. *J Clin Oncol.* 2012;30:e213–5.
 37. Yuksekkaya H, Ozbek O, Keser M, Toy H. Blue rubber bleb nevus syndrome: Successful treatment with sirolimus. *Pediatrics.* 2012;129:e1080–4.
 38. Wang L, Gu Z, Zhai R, Li D, Zhao S, Luo L, et al. The efficacy and safety of sirolimus-based graft-versus-host disease prophylaxis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion.* 2015;55:2134–41.
 39. Couriel DR, Saliba R, Escalon MP, Hsu Y, Ghosh S, Ippoliti C, et al. Sirolimus in combination with tacrolimus and corticosteroids for the treatment of resistant chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2005;130:409–17.
 40. Mielke S, Lutz M, Schmidhuber J, Kapp M, Ditz D, Ammer J, et al. Salvage therapy with everolimus reduces the severity of treatment-refractory chronic GVHD without impairing disease control: A dual center retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:1412–8.
 41. Hoda D, Pidala J, Salgado-Vila N, Kim J, Perkins J, Bookout R, et al. Sirolimus for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:1347–51.
 42. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: Recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18:1150–63.
 43. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, Bacher U, Gerbitz A, Stadler M, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic GVHD: Second-line treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:1–17.
 44. Jedlickova Z, Burlakova I, Bug G, Baurmann H, Schwerdtfeger R, Schleuning M. Therapy of sclerodermatous chronic graft-versus-host disease with mammalian target of rapamycin inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:657–63.
 45. Su TI, Khanna D, Furst DE, Danovitch G, Burger C, Maranian P, et al. Rapamycin versus methotrexate in early diffuse systemic sclerosis: Results from a randomized, single-blind pilot study. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3821–30.
 46. Huang T, Lin X, Meng X, Lin M. Phosphoinositide-3 kinase/protein kinase-B/mammalian target of rapamycin pathway in psoriasis pathogenesis. A potential therapeutic target? *Acta Derm Venereol.* 2014;94:371–9.
 47. Reitamo S, Spuls P, Sassolas B, Lahfa M, Claudy A, Griffiths CE, et al. Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis: A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2001;145:438–45.
 48. Ormerod AD, Shah SA, Copeland P, Omar G, Winfield A. Treatment of psoriasis with topical sirolimus: Preclinical development and a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol.* 2005;152:758–64.
 49. Frigerio E, Colombo MD, Franchi C, Altomare A, Garutti C, Altomare GF. Severe psoriasis treated with a new macrolide: Everolimus. *Br J Dermatol.* 2007;156:372–4.
 50. Wei KC, Lai PC. Combination of everolimus and tacrolimus: A potentially effective regimen for recalcitrant psoriasis. *Dermatol Ther.* 2015;28:25–7.
 51. Pretel M, España A, Marquina M, Pelacho B, López-Picazo JM, López-Zabalza MJ. An imbalance in Akt/mTOR is involved in the apoptotic and acantholytic processes in a mouse model of pemphigus vulgaris. *Exp Dermatol.* 2009;18:771–80.
 52. Poot AM, Jonkman MF. Topical sirolimus for oral pemphigus vulgaris: 3 unresponsive cases. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:e228–9.
 53. Grando SA, Laquer VT, Le HM. Sirolimus for acute pemphigus vulgaris: A case report and discussion of dualistic action providing for both immunosuppression and keratinocyte protection. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:684–6.
 54. Atzori L, Conti B, Zucca M, Pau M. Bullous pemphigoid induced by m-TOR inhibitors in renal transplant recipients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:1626–30.
 55. Soria A, Agbo-Godeau S, Taïeb A, Francès C. Treatment of refractory oral erosive lichen planus with topical rapamycin: 7 cases. *Dermatology.* 2009;218:22–5.
 56. Eibenschutz L, Colombo D, Catricala C. Everolimus for compassionate use in multiple basal cell carcinomas. *Case Rep Dermatol Med.* 2013;2013:604301.
 57. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: Systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ.* 2014;349:g6679.
 58. Hainsworth JD, Infante JR, Spigel DR, Peyton JD, Thompson DS, Lane CM, et al. Bevacizumab and everolimus in the treatment of patients with metastatic melanoma: A phase 2 trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. *Cancer.* 2010;116:4122–9.
 59. Dronca RS, Allred JB, Perez DG, Nevala WK, Lieser EA, Thompson M, et al. Phase II study of temozolomide (TMZ) and everolimus (RAD001) therapy for metastatic melanoma: A North Central Cancer Treatment Group study, N0675. *Am J Clin Oncol.* 2014;37:369–76.
 60. Hauke RJ, Infante JR, Rubin MS, Shih KC, Arrowsmith ER, Hainsworth JD. Everolimus in combination with paclitaxel and carboplatin in patients with metastatic melanoma: A phase II

- trial of the Sarah Cannon Research Institute Oncology Research Consortium. *Melanoma Res.* 2013;23:468–73.
61. Margolin KA, Moon J, Flaherty LE, Lao CD, Akerley WL 3rd, Othus M, et al. Randomized phase II trial of sorafenib with temsirolimus or tipifarnib in untreated metastatic melanoma (S0438). *Clin Cancer Res.* 2012;18:1129–37.
 62. Slingluff CL Jr, Petroni GR, Molhoek KR, Brautigan DL, Chianese-Bullock KA, Shada AL, et al. Clinical activity and safety of combination therapy with temsirolimus and bevacizumab for advanced melanoma: A phase II trial (CTEP 7190/Mel47). *Clin Cancer Res.* 2013;19:3611–20.
 63. Stallone G, Schena A, Infante B, di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2005;352:1317–23.
 64. Díaz-Ley B, Grillo E, Ríos-Buceta L, Paoli J, Moreno C, Vano-Galván S, et al. Classic Kaposi's sarcoma treated with topical rapamycin. *Dermatol Ther.* 2015;28:40–3.
 65. Detroyer D, Deraedt K, Schöffski P, Hauben E, Lagrou K, Naesens M, et al. Resolution of diffuse skin and systemic Kaposi's sarcoma in a renal transplant recipient after introduction of everolimus: A case report. *Transpl Infect Dis.* 2015;17:303–7.
 66. Mourah S, Porcher R, Battistella M, Kerob D, Guillot B, Jouary T, et al. Paradoxical simultaneous regression and progression of lesions in a phase II study of everolimus in classic Kaposi sarcoma. *Br J Dermatol.* 2015 (en prensa).
 67. Witzig TE, Reeder C, Han JJ, LaPlant B, Stenson M, Tun HW, et al. The mTORC1 inhibitor everolimus has anti-tumor activity in vitro and produces tumor responses in patients with relapsed T-cell lymphoma. *Blood.* 2015;126:328–35.
 68. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature.* 2009;460:392–5.
 69. Demetri GD, Chawla SP, Ray-Coquard I, Le Cesne A, Staddon AP, Milhem MM, et al. Results of an international randomized phase III trial of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus versus placebo to control metastatic sarcomas in patients after benefit from prior chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2013;31:2485–92.
 70. Brana I, Berger R, Golan T, Haluska P, Edenfield J, Fiorica J, et al. A parallel-arm phase I trial of the humanised anti-IGF-1R antibody dalotuzumab in combination with the AKT inhibitor MK-2206, the mTOR inhibitor ridaforolimus, or the NOTCH inhibitor MK-0752, in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer.* 2014;111:1932–44.