



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
www.actasdermo.org



## ARTÍCULO DE OPINIÓN

### Inhibidores selectivos de la IL-23: los recién llegados al tratamiento de la psoriasis



### Selective IL-23 Inhibitors: The New Kids on the Block in the Treatment of Psoriasis

T. Torres<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Centro Hospitalario y Universitario de Oporto, Oporto, Portugal

<sup>b</sup> Instituto de Ciencias Biomédicas Abel Salazar, Universidad de Oporto, Oporto, Portugal

El tratamiento de la psoriasis ha vivido su mayor auge en las últimas 2 décadas. Durante este período de tiempo, nuestra comprensión de la patogenia de la psoriasis ha experimentado un gran crecimiento y ha conducido al desarrollo de terapias dirigidas altamente eficaces: los llamados agentes biológicos<sup>1</sup>. Estas terapias han revolucionado el tratamiento de la psoriasis y han proporcionado un nuevo paradigma en el manejo de esta enfermedad crónica de gran repercusión en la vida de los pacientes<sup>1,2</sup>. En vez de la alternancia terapéutica con diferentes fármacos con toxicidad acumulativa en el órgano final e interacciones farmacológicas (ciclosporina, acitretina y metotrexato), la terapia biológica puede ser utilizada de manera continuada hasta la pérdida de eficacia<sup>1</sup>.

Probablemente el primer gran paso haya sido el desarrollo de los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ . La psoriasis ha sido considerada fundamentalmente como una enfermedad mediada por linfocitos Thelper/citotóxicos1 (Th/Tc1), con el TNF- $\alpha$  como el principal efector de citocinas en su patogenia<sup>1</sup>. Posteriormente, tras la identificación de la interleucina (IL)-12 como mediador primario de la respuesta Th1 en la psoriasis, se abordó el desarrollo de un nuevo agente biológico contra dicha citocina: el ustekinumab<sup>1,3</sup>. La IL-12 es una citocina

heterodimérica compuesta por 2 subunidades (p40 y p50) y el ustekinumab actúa sobre la subunidad p40<sup>1,3</sup>. Lo que luego se sabría es que, al bloquear la subunidad p40, también se inhibía la IL-23, que está compuesta por la misma subunidad p40 y la subunidad p19 específica de la IL-23, lo que desvela el papel crucial de la IL-23 en la patogenia de psoriasis. De esta manera, el ustekinumab fue, de hecho, el primer agente dirigido contra la IL-23, aunque también inhibía a la IL-12, lo que aporta un nuevo mecanismo de acción para el tratamiento de la psoriasis, con un perfil de seguridad mejor que el de los inhibidores de la TNF- $\alpha$  y, sobre todo, con un régimen de administración mucho más cómodo (cada 12 semanas). Más recientemente, ante el reconocimiento de la importancia del eje IL-23/Th17 en la patogenia de la psoriasis y el de la inflamación causada por IL-17 como la principal ruta patogénica, se desarrollaron agentes contra esta citocina (secukinumab, ixekizumab y brodalumab), que han mostrado una eficacia sin precedentes, lo que llevó a un cambio de paradigma en el tratamiento médico de la psoriasis, por el que el aclaramiento total o casi completo es el nuevo objetivo terapéutico<sup>1-4</sup>. Sin embargo, esta terapia se asocia con algunos problemas de seguridad, en particular, las candidiasis mucocutáneas (hecho que refleja el papel clave de la IL-17 en la defensa mucocutánea contra organismos extracelulares como *Candida*) y el riesgo de empeoramiento de la

Correo electrónico: [torres.tiago@outlook.com](mailto:torres.tiago@outlook.com)

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.03.016>

0001-7310/© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

enfermedad inflamatoria intestinal, de la que se sabe que aumenta en pacientes con psoriasis<sup>1,3-5</sup>, razón por la que está contraindicado su uso en estos pacientes. A lo largo de los últimos años, está cada vez más claro que el eje IL-12/Th1, a diferencia del eje IL-23/Th17, no tiene un papel fundamental en la psoriasis: hay un aumento en el ARNm de la p19 de la piel lesionada frente a la no lesionada, mientras que no se han observado diferencias significativas en el ARNm de la p35 de la IL-12. Además, la predisposición a desarrollar psoriasis se vincula a genes del eje IL-23/Th17 y no a los de la vía IL-12/Th1<sup>1,6</sup>.

Por todo ello, se han comenzado a desarrollar diversos agentes dirigidos contra la subunidad p19 de la IL-23 que podrían proporcionar ventajas en cuanto a eficacia y seguridad con respecto a las terapias biológicas disponibles. Actualmente, ya se ha aprobado el uso de un inhibidor selectivo de la IL-23 (guselkumab) para el tratamiento de la psoriasis<sup>6,7</sup>. En la actualidad, una vez confirmado el papel crucial del eje IL23/Th17 en la patogenia de otras enfermedades inmunomediadas, estos agentes, así como otros (brazikumab, mirikizumab), están en ensayos fase 2 o a la espera de ser probados para la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn<sup>3,8</sup>.

Los resultados clínicos en los ensayos para el tratamiento de la psoriasis han sido sorprendentes. Se ha demostrado que la inhibición selectiva de la IL-23 (con dosificación muy cómoda cada 8-12 semanas) da como resultado una resolución rápida de las características clínicas e histológicas asociadas con la psoriasis. También se ha demostrado su superioridad en los ensayos comparativos (*head-to-head*) con etanercept (tildrakizumab), adalimumab (guselkumab) y ustekinumab (risankizumab). En algunos casos, las tasas de respuesta parecen ser numéricamente superiores incluso a los inhibidores<sup>9-11</sup> de IL-17.

La alta tasa de eficacia de los inhibidores de la IL-23 (principalmente guselkumab y risankizumab) probablemente esté relacionada con el efecto ascendente sobre la vía de la citocina IL-23/IL-17. La IL-23 despliega una acción clave en el desarrollo, crecimiento y actividad de las células patógenas Th/Tc17 y estimula la expresión de múltiples citocinas efectoras; así, su neutralización reduce la expresión tanto de la IL-17A como de otras citocinas como la IL-17F, la IL-21 y la IL-22, que también intervienen en la patogenia de la psoriasis, aunque en menor medida<sup>1,6,7</sup>. A esto hay que añadir que la diana IL-23p19 evita los efectos derivados de la acción sobre el eje IL-12/Th1, como los que se observan con los inhibidores de la p40 (por ejemplo ustekinumab). La inhibición de IL-12 puede incluso tener un efecto negativo en el tratamiento de la psoriasis, como se muestra en un modelo de imiquimod de ratón, en el que se ha demostrado que IL-12 ejerce una función reguladora mediante la inhibición de una IL-17 dirigida al linaje de células T  $\delta\gamma$  e iniciando un programa de transcripción protectora que limita la inflamación de la piel a través de la señalización del receptor de la IL-12 en los queratinocitos<sup>1,6,7</sup>.

Además, a diferencia de otros agentes biológicos, interferir con la IL-23 puede estar asociado con una respuesta clínica prolongada y sostenida. En 2 estudios clínicos recientes con risankizumab se observaron, en algunos pacientes a dosis única, respuestas terapéuticas a relativamente largo plazo<sup>10</sup>. En el ensayo clínico fase 3 con guselkumab, VOYAGE, 56 de los 182 pacientes que fueron reevalorados

a placebo/retirada en la semana 28, siguieron manteniendo una respuesta clínica alta (PASI 90) en la semana 72. Curiosamente, el mantenimiento de esta respuesta tras la retirada del fármaco se asoció con la supresión continua de la IL-17A, la IL-17F y la IL-22, mientras que la pérdida de respuesta se relacionó con niveles elevados de estas citocinas circulantes<sup>12</sup>.

Estas respuestas clínicas a largo plazo pueden ser explicadas en parte por la promoción de la transdiferenciación de las células Th17 a célula T reguladora, que restaura una función de célula T reguladora alterada (revelada por los niveles relativamente altos de ARNm de la PoxP3 [*forkhead box protein 3*] en muestras de biopsias postratamiento obtenidas de pacientes tratados con risankizumab), así como por el intenso efecto del bloqueo ascendente del eje IL-23/IL-17, que dificulta la supervivencia o el cambio fenotípico de las células Th/Tc-17 patógenas, lo que reduce la expresión de numerosas citocinas proinflamatorias que dependen de la IL-23 (IL-17A, IL-17F, IL-21, e IL-22)<sup>1,6,7,10,12</sup>.

Como es natural, cuando nos encontramos con fármacos tan eficaces, pueden surgir problemas de seguridad. Sin embargo, hasta la fecha, los datos procedentes de los ensayos clínicos no revelaron patrones específicos de efectos adversos graves<sup>9-11</sup>. Se observó un incremento no significativo de la tasa de malignidad, la tuberculosis o las infecciones graves<sup>9-11</sup>. Si se evita el bloqueo del eje IL-12/IFN- $\gamma$ , que parece no tener importancia en la patogenia de la psoriasis, se conserva la respuesta inmune y la vigilancia mediada por dicho eje. La IL-12 es necesaria para producir una respuesta apropiada de las Th1 y puede tener un papel potencial en la vigilancia inmune tumoral y en la defensa del hospedador frente a patógenos intracelulares, debido a su papel en la producción de interferón (IFN)- $\gamma$  a partir de las células T y células *natural killer*<sup>1</sup>. A diferencia de los bloqueantes de las IL-17A, no se han informado aumentos significativos de las candidiasis en pacientes tratados con cualquier agente anti-IL-23p19<sup>9-11</sup>. El bloqueo específico de IL-23 se traduce en una menor producción de IL-17A por las células Tc/Th17, mientras que se mantiene una adecuada respuesta general de citocina, ya que otras células productoras de IL-17A (mastocitos, células linfoides innatas y neutrófilos) permanecen funcionales<sup>1</sup>. También se ha notificado no exacerbación o no aparición de una nueva enfermedad inflamatoria intestinal con cualquiera de los inhibidores IL-23<sup>9-11</sup>; de hecho, risankizumab ha sido testado en ensayos fase 3 para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, con resultados prometedores<sup>13</sup>. Estos hallazgos son clínicamente relevantes, ya que la infección por *Candida* es más frecuente en pacientes obesos y diabéticos (comorbilidades frecuentemente asociadas a la psoriasis), y la enfermedad inflamatoria intestinal es más frecuente en pacientes psoriásicos que en la población general<sup>1</sup>.

Inhibidores selectivos de la IL-23, sobre todo guselkumab y risankizumab, han mostrado, a dosis adecuadas (cada 8 o 12 semanas, respectivamente), tasas de aclaramiento completo o casi completo excepcionales y, hasta el momento, un perfil de seguridad aceptable, sin los efectos extensos de los inhibidores del TNF- $\alpha$  sobre el sistema inmune, ni los ejercidos por el ustekinumab en el eje IL-12/Th1, ni los efectos secundarios de los inhibidores de la IL-17. Además, en algunos pacientes, la remisión a largo plazo de la actividad psoriásica puede empezar a ser considerada como

una posibilidad. Para finalizar, también son prometedores los datos preliminares sobre la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn.

Si la evidencia en el mundo real y en otros ensayos comparativos corroboran estos hallazgos iniciales, podremos anticipar que estos agentes pueden tomar la delantera en el tratamiento de la psoriasis, al ofrecer una alternativa al repertorio terapéutico biológico actual más eficaz, segura y conveniente. Representan realmente un paso adelante en el tratamiento de los pacientes con psoriasis, pero también con artritis psoriásica y enfermedad de Crohn.

## Bibliografía

1. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:645–53.
2. Torres T, Puig L. Treatment goals for psoriasis: Should PASI 90 become the standard of care? *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106:155–7.
3. Frieder J, Kivelevitch D, Haugh I, Watson I, Menter A. Anti-IL-23 and anti-IL-17 biologic agents for the treatment of immune-mediated inflammatory conditions. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103:88–101.
4. Chiricozzi A. Pathogenic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:9–20.
5. Azevedo A, Torres T. Clinical efficacy and safety of ixekizumab for treatment of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108:305–14.
6. Torres T. Selective interleukin-23 p19 inhibition: Another game changer in psoriasis? Focus on risankizumab. *Drugs.* 2017;77:1493–503.
7. Machado Á, Torres T. Guselkumab for the treatment of psoriasis. *BioDrugs.* 2018.
8. Deepak P, Sandborn WJ. Ustekinumab and anti-interleukin-23 agents in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46:603–26.
9. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tying SK, Sinclair R, Thaçi D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): Results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2017;390:276–88.
10. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2017;376:1551–60.
11. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:405–17.
12. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Long-term efficacy of guselkumab treatment after drug withdrawal and retreatment in patients with moderate-severe plaque psoriasis: Results from VOYAGE 2. Presented at: 2018 American Academy of Dermatology Annual Meeting; February 16-20, 2018; San Diego, CA. Abstract 6748.
13. Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Panés J, Kaser A, Ferrante M, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2017;389:1699–709.