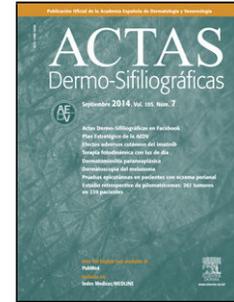


Journal Pre-proof

OX40: Una diana terapéutica prometedora en la dermatitis atópica moderada-grave

M. Zulaika-Lloret M. Rodriguez-Troncoso R. Ruiz-Villaverde MD
PhD



PII: S0001-7310(24)01054-8

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2024.06.014>

Reference: AD 4214

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 13 February 2024

Accepted Date: 1 June 2024

Please cite this article as: Zulaika-Lloret M, Rodriguez-Troncoso M, Ruiz-Villaverde R, OX40: Una diana terapéutica prometedora en la dermatitis atópica moderada-grave, *Actas dermosifiliograficas* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.06.014>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Foro de Residentes

OX40: Una diana terapéutica prometedora en la dermatitis atópica moderada-grave

OX40: A promising therapeutic target in moderate-to-severe atopic dermatitis

Autores: M. Zulaika-Lloret(1); M. Rodriguez-Troncoso (1); R. Ruiz-Villaverde (1) ;

(1) Servicio de Dermatología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada. Instituto Biosanitario de Granada (ibs.GRANADA), Spain

Autor para correspondencia: Ricardo Ruiz-Villaverde, MD, PhD.

Email: ismenios2005@gmail.com; ricardo.ruiz.villaverde.sspa@juntadeandalucia.es

PALABRAS CLAVE

Dermatitis atópica. Tratamiento biológico. OX40

Atopic Dermatitis, Biological treatment, **OX40**

La dermatitis atópica (DA) es la enfermedad cutánea inflamatoria más común que afecta a casi el 20% de la población pediátrica, al 15% de los adolescentes y al 10% de los adultos en todo el mundo. Está impulsada por la alteración de la barrera cutánea y la disfunción de las vías inflamatorias dependientes de linfocitos T¹.

Un miembro de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (R-TNF) denominado OX40, es una molécula co-estimuladora expresada en los linfocitos T entre las 24 a 72 horas posteriores a su activación. Se une al ligando de OX40 (OX40L; CD252) expresado en células presentadoras de antígenos activadas en el sitio de inflamación¹. El complejo OX40-OX40L potencia la proliferación, supervivencia, adhesión, migración, producción de citoquinas de los linfocitos T efectores, linfocitos Th2 y promoción de linfocitos T de memoria CD4+. En humanos, se ha observado la expresión de OX40 específicamente en linfocitos T en la piel lesional de pacientes con trastornos inmunomediados, incluida la DA².

Se han realizado ensayos clínicos en DA moderada-grave (Fig.1) con tres anticuerpos OX40 [rocatinlimab (AMG 451/KHK4083- Amgen®, vía subcutánea) y telazorlimab (GBR 830)- Ichnos Sciences SA®, vía subcutánea] o OX40L [amlitelimab (KY1005), Sanofi®, vía subcutánea]

- El rocatinlimab³ es un anticuerpo monoclonal IgG1 anti-OX40 no fucosilado, mostró una reducción significativa en la puntuación EASI en pacientes con DA moderada a grave. En un estudio de fase 1, se produjo una disminución del 74% del EASI desde el inicio del tratamiento hasta la semana 22, con un 35% de pacientes que alcanzaban IGA 0/1 en la semana 22. En un ensayo de fase 2b, mostró mejoras notables en la semana 16, con una reducción del 88% en la puntuación EASI en la semana 36. La modulación de biomarcadores y la tolerabilidad respaldan su potencial como tratamiento duradero y seguro para la DA.
- El telazorlimab (GBR 830/ISB 830)⁴ es un anticuerpo⁴ monoclonal neutralizante IgG1 humanizado contra OX40 que bloquea la interacción con OX40L, evaluado en ensayos de fase 2a y 2b en pacientes con DA. En el ensayo de fase 2a (n=62), el 77% de los pacientes tratados con telazorlimab que ha mostrado una mejora del 50% en la puntuación EASI en el día 71, mientras que el 23% alcanzó una puntuación de IGA 0/1. En este ensayo, el telazorlimab fue un fármaco con buena tolerancia, siendo la cefalea el evento adverso más común. El ensayo de fase 2b (n=462) mostró una mejora significativa en EASI con telazorlimab en comparación con placebo.. Los efectos adversos más comunes fueron nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y cefalea. No hay ensayos en curso o planeados para telazorlimab en DA, pero es probable que se continúe su desarrollo para artritis reumatoide u otras enfermedades autoinmunes.
- El amlitelimab (KY1005)⁵ es un anticuerpo IgG4 humano que se une a OX40L y bloquea su señalización. En el estudio pivotal fase 2a en pacientes con DA moderada a grave (n=88), el régimen de dosis baja de amlitelimab (200 mg de carga/100 mg de mantenimiento cada 4 semanas) mostró una mejora del 80% en el valor medio de la puntuación EASI en comparación con el 49% que experimentaron los pacientes con placebo. El régimen de dosis alta (500 mg de carga/250 mg de mantenimiento cada 4 semanas) produjo una mejoría de la puntuación EASI del 70%. La cefalea, las infecciones del tracto respiratorio superior e hiperhidrosis fueron los efectos adversos más comunes.

Los resultados prometedores de los ensayos clínicos de fase temprana de anticuerpos contra OX40 (rocatinlimab; telazorlimab) u OX40L (amlitelimab) en DA moderada a grave resaltan el potencial de dirigirse a la vía de OX40 como un enfoque terapéutico novedoso para el tratamiento de la DA.

Agradecimientos. Agradecemos a Alvaro Prados-Carmona, EIR Dermatología del HUSC su colaboración para la elaboración de la figura

Ética de la publicación

1. ¿Su trabajo ha comportado experimentación en animales?:

No

2. ¿En su trabajo intervienen pacientes o sujetos humanos?:

Sí

Si la respuesta es afirmativa, por favor, mencione el comité ético que aprobó la investigación y el número de registro.:

No procede por ser un caso clínico singular

Si la respuesta es afirmativa, por favor, confirme que los autores han cumplido las normas éticas relevantes para la publicación. :

Sí

Si la respuesta es afirmativa, por favor, confirme que los autores cuentan con el consentimiento informado de los pacientes. :

Sí

3. ¿Su trabajo incluye un ensayo clínico?:

No

4. ¿Todos los datos mostrados en las figuras y tablas incluidas en el manuscrito se recogen en el apartado de resultados y las conclusiones?:

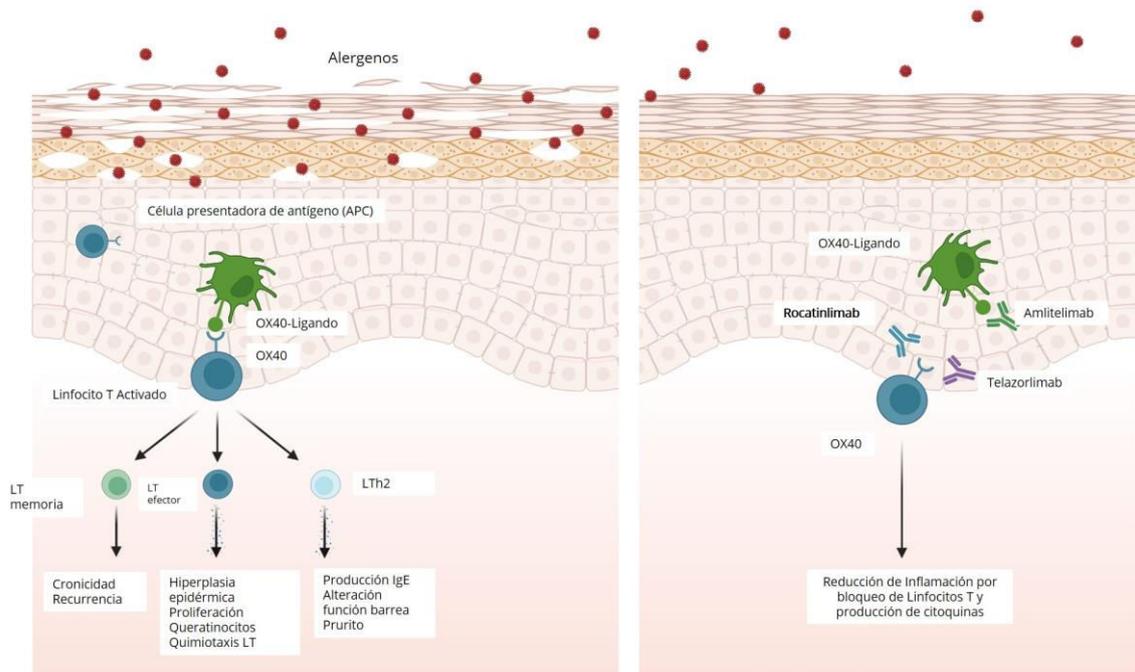
Sí

Bibliografía

1. Croft M, Esfandiari E, Chong C, Hsu H, Kabashima K, Kricorian G, Warren RB, Wollenberg A, Guttman-Yassky E. OX40 in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis-A New Therapeutic Target. *Am J Clin Dermatol*. 2024 Jan 18. doi: 10.1007/s40257-023-00838-9.
2. Tsuji G, Yamamura K, Kawamura K, Kido-Nakahara M, Ito T, Nakahara T. Novel Therapeutic Targets for the Treatment of Atopic Dermatitis. *Biomedicines*. 2023 Apr 27;11(5):1303. doi: 10.3390/biomedicines11051303.
3. Guttman-Yassky E, Simpson EL, Reich K, Kabashima K, Igawa K, Suzuki T, Mano H, Matsui T, Esfandiari E, Furue M. An anti-OX40 antibody to treat moderate-to-severe atopic dermatitis: a multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet*. 2023 Jan 21;401(10372):204-214.
4. Rewerska B, Sher LD, Alpizar S, Pauser S, Pulka G, Mozaffarian N, Salhi Y, Martinet C, Jabert W, Gudi G, Ca V, Gn S, Macoin J, Anstett V, Turrini R, Doucey MA, Blein S, Konto C, Machkova M. Phase 2b randomized trial of OX40 inhibitor telazorlimab for moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2023 Nov 22;3(1):100195.
5. Weidinger S, Bieber T, Cork MJ, Reich A, Wilson R, Quaratino S, Stebegg M, Brennan N, Gilbert S, O'Malley JT, Porter-Brown B. Safety and efficacy of amlitelimab, a fully human nondepleting, noncytotoxic anti-OX40 ligand monoclonal antibody, in atopic dermatitis: results of a phase IIa randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2023 Oct 25;189(5):531-539.

Figuras

1. Modelo de inhibición de OX40 y dianas terapéuticas. Adaptado de Croft et al(1). Nota: Esta figura ha sido creada por los autores con BioRender (Science Suite Inc®, Toronto, Canadá) y se permite su publicación en revistas científicas.



Journal Pre-proof