

## FORO DE RESIDENTES

# FR - OX40: una diana terapéutica prometedora en la dermatitis atópica moderada-grave

## RF - OX40: A Promising Therapeutic Target in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis

M. Zulaika-Lloret, M. Rodríguez-Troncoso y R. Ruiz-Villaverde\*

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

### PALABRAS CLAVE

Dermatitis atópica;  
Tratamiento biológico;  
OX40

### KEYWORDS

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 los linfocitos T<sup>1</sup>.

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 h posteriores a su activación. Se une al ligando de OX40 (OX40L; CD252) expresado en células presentadoras de antígenos activadas en el sitio de inflamación<sup>1</sup>. El complejo OX40-OX40L potencia la proliferación, supervivencia,

adhesión, migración, producción de citoquinas de los linfocitos T efectoras, linfocitos Th2 y promoción de linfocitos T de memoria CD4<sup>+</sup>. En humanos, se ha observado la expresión de OX40 específicamente en los linfocitos T en la piel lesional de los pacientes con trastornos inmunomediados, incluida la DA<sup>2</sup>.

Se han realizado ensayos clínicos en DA moderada-grave (fig. 1) con 3 anticuerpos OX40 (rocatinlimab [AMG 451/KHK4083-Amgen<sup>®</sup>, vía subcutánea] y telazorlimab [GBR 830]-Ichnos Sciences SA<sup>®</sup>, vía subcutánea) o OX40L (amlitelimab [KY1005]-Sanofi<sup>®</sup>, vía subcutánea).

El rocatinlimab<sup>3</sup> es un anticuerpo monoclonal IgG1 anti-OX40 no fucosilado, mostró una reducción significativa en la puntuación EASI en los 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 los 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.

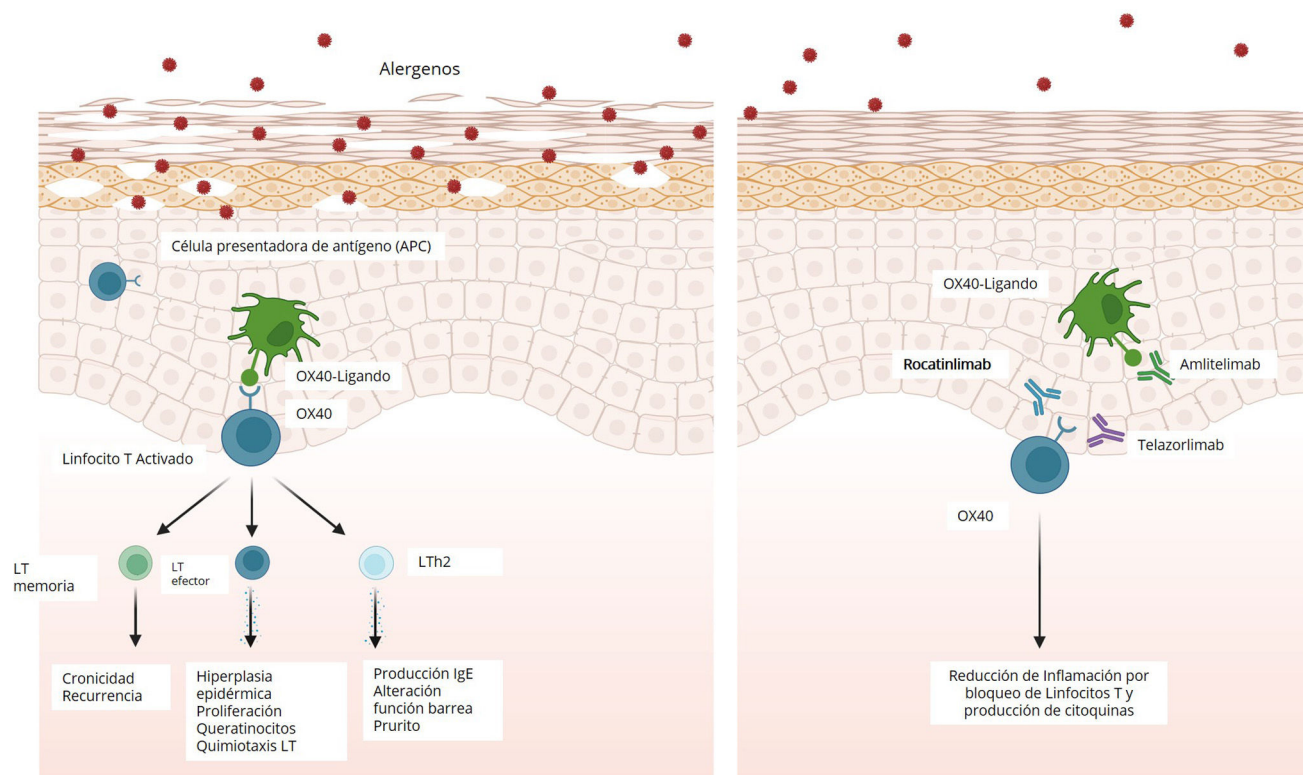
El telazorlimab (GBR 830/ISB 830)<sup>4</sup> es un anticuerpo<sup>4</sup> monoclonal neutralizante IgG1 humanizado contra OX40 que bloquea la interacción con OX40L, evaluado en ensayos de

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ricardo.ruiz.villaverde.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:ricardo.ruiz.villaverde.sspa@juntadeandalucia.es) (R. Ruiz-Villaverde).

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

0001-7310/© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



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

fase 2a y 2b en los pacientes con DA. En el ensayo de fase 2a (n=62), el 77% de los pacientes tratados con telazorlimab 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 laDA, pero es probable que se continúe su desarrollo para artritis reumatoide u otras enfermedades autoinmunes.

El amlitelimab (KY1005)<sup>5</sup> es un anticuerpo IgG4 humano que se une a OX40L y bloquea su señalización. En el estudio pivotal fase 2a en los 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.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro

## Conflicto de intereses

Ningún autor presenta conflicto de intereses.

## Agradecimientos

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

## Bibliografía

1. Croft M, Esfandiari E, Chong C, Hsu H, Kabashima K, Kricorian G, et al. OX40 in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis-A New Therapeutic Target. *Am J Clin Dermatol*. 2024;25:447-61, <http://dx.doi.org/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;11:1303, <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines11051303>.
3. Guttman-Yassky E, Simpson EL, Reich K, Kabashima K, Igawa K, Suzuki T, et al. An anti-OX40 antibody to treat moderate-to-severe atopic dermatitis: A multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet*. 2023;401:204–14.
  4. Rewerska B, Sher LD, Alpizar S, Pauser S, Pulka G, Mozaffarian N, et al. Phase 2b randomized trial of OX40 inhibitor telazolimab for moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2023;3:100195.
  5. Weidinger S, Bieber T, Cork MJ, Reich A, Wilson R, Quarantino S, et al. 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;189:531–9.