

Terapias Moleculares Dirigidas para el Tratamiento del Vitíligo

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
Advances in Vitiligo: Update on Therapeutic Targets

de
Feng Y, Lu Y

integrantes de
Jiangsu Province People's Hospital and Nanjing Medical University
First Affiliated Hospital, Nanjing, China

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por
Frontiers in Immunology
13(986918):1-12, Ago 2022



El tratamiento del vitíligo es un desafío, y las opciones terapéuticas existentes brindan resultados subóptimos y limitados. En la actualidad, se están estudiando diversas terapias moleculares dirigidas para el abordaje de esta afección.

Introducción

El vitíligo es una afección autoinmune de la piel y la mucosa, vinculada con diversos factores. Las modalidades de tratamiento actuales para este trastorno tienen resultados subóptimos, y el acceso a estas es problemático para numerosos pacientes, lo que destaca la necesidad de nuevos enfoques terapéuticos. La identificación de sustancias y las vías de señalización involucradas en la patogénesis de los trastornos autoinmunes ha permitido el estudio y el desarrollo de terapias moleculares dirigidas, como los productos biológicos dirigidos a las citoquinas y los inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a las moléculas de señalización intracelular, que podría servir para el tratamiento de precisión del vitíligo.

El propósito de este estudio fue describir los tratamientos actuales y las terapias moleculares dirigidas, desarrolladas y en investigación, para el abordaje del vitíligo.

Tratamiento actual

El tratamiento actual del vitíligo abarca medicamentos tópicos y sistémicos, fototerapia e intervenciones quirúrgicas. En general, se utilizan terapias combinadas. La elección de la modalidad de tratamiento se basa en la gravedad de la enfermedad, la actividad de esta (estable o progresiva), la preferencia del paciente (incluido el costo y la accesibilidad) y la evaluación de la respuesta. Los corticoides sistémicos y la fototerapia se usan para tratar el vitíligo activo. La forma estable de la enfermedad se aborda con terapias tópicas, fototerapia dirigida y tratamiento quirúrgico.

Moléculas pequeñas

Las quinasas Janus (JAK, por su sigla en inglés) son un grupo de proteínas involucradas en la regulación de la proliferación, la diferenciación, la migración y la apoptosis de los melanocitos mediante la vía de señalización JAK/STAT. No hay inhibidores de la vía de señalización JAK/STAT autorizados

disponibles contra problemas dermatológicos, pero el uso de estos fármacos por fuera de la prescripción muestra resultados prometedores en el vitíligo. Ejemplo de esta clase de medicamentos son el tofacitinib, el ruxolitinib, el baricitinib, el ifidancitinib, el ritlecitinib, el repocitinib y el cerdulatinib. Todos estos son foco de estudio para comprobar su eficacia y seguridad para tratar el vitíligo. Por cuestiones de seguridad y para evitar efectos secundarios sistémicos, como infecciones, neoplasias malignas y citopenia, se prefiere el uso tópico de inhibidores de la JAK. El tofacitinib es un inhibidor de la JAK1/3 aprobado para tratar la artritis reumatoidea, la artritis psoriásica y la colitis ulcerosa activa, el cual ha mostrado eficacia en el vitíligo. El ruxolitinib es un inhibidor de la JAK1/2 diseñado para tratar la policitemia vera y la mielofibrosis primaria de riesgo intermedio y alto, y que promueve la repigmentación de parches de vitíligo, con mayor rapidez en la cara que en lesiones ubicadas en otros sitios anatómicos. En la actualidad, el resto de los inhibidores de la JAK se encuentran en evaluación para su aplicación en el tratamiento del vitíligo. Es importante destacar que se necesita determinar el régimen farmacológico más adecuado y las formas de dosificación y dosis recomendadas para lograr el efecto curativo óptimo y la toxicidad mínima, así como el efecto con otras terapias y comprender por qué se produce la despigmentación después de la interrupción del tratamiento con inhibidores de la JAK.

Otra vía involucrada en el vitíligo es la vía de señalización Wnt, que participa en la proliferación, la migración y la diferenciación de los melanocitos. Se ha observado que la estimulación de esta vía promueve la melanogénesis e induce la repigmentación, por lo que sería útil para tratar el vitíligo.

Los microARN son moléculas de ARN no codificantes que, según estudios, están involucrados en la patogénesis del vitíligo por medio de la modulación de la expresión de genes vitales en los melanocitos, y sirven como nuevos objetivos terapéuticos para el abordaje del vitíligo. Las estrategias para

la aplicación terapéutica de microARN son el uso de moléculas para contrarrestar la sobreactivación de microARN y el reemplazo de microARN.

Las células T reguladoras (Treg) son otro objetivo terapéutico que se está estudiando. Se ha postulado que aumentar el número de estas células con función normal podría ser una intervención terapéutica importante para el tratamiento del vitíligo. Esto podría lograrse mediante la infusión de poblaciones purificadas de células Treg, lo que es difícil técnicamente, o la aplicación tópica de células Treg o la modulación de su función.

Terapias dirigidas a las citoquinas

Las terapias dirigidas a las citoquinas para el tratamiento del vitíligo incluyen anticuerpos monoclonales contra el interferón (IFN) gamma, el CXCL10, el CXCR3, el HSP70 inducible, la interleuquina (IL)-15, la IL-17/23 y el factor de necrosis tumoral (TNF). Todas estas sustancias están involucradas en la patogénesis del vitíligo y se estudian como objetivos terapéuticos.

El eje IFN-gamma-CXCL9/10-CXCR3 participa en la progresión del vitíligo. La inhibición del IFN-gamma se utiliza para tratar trastornos autoinmunitarios como la artritis reumatoidea y la esclerosis múltiple, y podría revertir la despigmentación de la piel en pacientes con vitíligo.

La supresión del CXCL10, al igual que la del CXCR3, se han postulado como estrategias terapéuticas prometedoras para el abordaje del vitíligo y revertir la despigmentación.

El bloqueo de la actividad del HSP70 inducible podría tener el potencial de revertir también la evolución del vitíligo.

La IL-15 está involucrada en el mantenimiento a largo plazo y la recaída del vitíligo. Es estudios realizados en animales se ha informado que el uso de inhibidores de esta sustancia revierte de forma eficaz y duradera el vitíligo y otros trastornos autoinmunitarios.

La vía PD-1/PD-L1 participa en enfermedades autoinmunitarias, incluido el vitíligo. El uso combinado del tratamiento agonista local de PD-1/PD-L1 y fototerapia se considera un abordaje prometedor del vitíligo.

Otras terapias dirigidas a citoquinas en investigación para tratar el vitíligo son los inhibidores de la IL-17/23 y el TNF, el rituximab y el abatacept. Los estudios sobre el efecto de estos medicamentos son prometedores, pero se justifica investigación adicional. El efecto de la IL-17/23 en el vitíligo no está claro y los resultados de los estudios no son concluyentes. El tratamiento con anti-TNF ha mostrado un efecto curativo significativo sobre el vitíligo establecido. Sin embargo, se ha demostrado que los agentes anti-TNF-alfa, especialmente adalimumab e infliximab, pueden exacerbar el vitíligo establecido e inducir vitíligo de nueva aparición durante el tratamiento de otras enfermedades autoinmunitarias, por lo que este riesgo no debe ignorarse.

Perspectivas terapéuticas futuras

El tratamiento del vitíligo sigue siendo un desafío, y en la actualidad se están estudiando y desarrollando diversos abordajes de precisión. En este contexto, es importante establecer la eficacia y seguridad de las terapias dirigidas emergentes, así como la estratificación de los pacientes con vitíligo para lograr el tratamiento personalizado de estos.

Conclusiones

Los modelos actuales de tratamiento para el vitíligo son inespecíficos y generales, e incluyen diversas opciones terapéuticas basadas en la actividad de la enfermedad. La comprensión de los procesos fisiopatológicos involucrados en el vitíligo permitió el desarrollo de nuevas terapias moleculares dirigidas. Entre estas, los inhibidores de la JAK son los únicos que han demostrado tener un buen perfil de tolerabilidad y resultados funcionales en el tratamiento del vitíligo, a pesar de que todavía existe el riesgo de activación de la infección latente y los efectos secundarios sistémicos, al igual que lo que sucede con otros agentes inmunosupresores. Otros objetivos terapéuticos de las terapias dirigidas para el vitíligo que están siendo investigados son las citoquinas y las moléculas pequeñas, como los microARN y las células Treg. Se esperan con ansias los resultados de las investigaciones en curso.



Investigación+Documentación S.A. publica los contenidos científicos con procedimientos editoriales y técnicos propios. Los documentos que integran su base de datos Salud Pública son provistos por la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), centros de investigación acreditados, fuentes científicas internacionalmente reconocidas y expertos que se desempeñan en prestigiosas instituciones académicas de América Latina y el mundo.

