

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ ІНГІБІТОРІВ ЯНУС-КІНАЗ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ДЕРМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Рябова О.О., Кашута В.Є.

Національний фармацевтичний університет, м Харків, Україна

На сьогоднішній день в медичній практиці велика увага приділяється розробці лікарських засобів для лікування імунозапальних, імуноопосередкованих захворювань шкіри, таких як псоріаз, червоний вовчак, осередкова (гніздова) алопеція, atopічний дерматит. Достатньо широко застосовуються біологічні агенти різних груп, зокрема інгібітори фактора некрозу пухлини- α (адалімумаб, етанерцепт, інфліксимаб тощо), інгібітори інтерлейкінів (устекіnumаб, секукіnumаб, бродалумаб, дупілумаб тощо), інгібітори ферменту фосфодієстерази-4 (апреміласт).

Останнім часом проводиться вивчення нових підходів до фармакотерапії імуноопосередкованих захворювань шкіри, які пов'язані з розробкою низькомолекулярних хімічно синтезованих препаратів, інгібуючих внутрішньоклітинні «сигнальні» молекули янус-кінази (ЯК). ЯК – це тирозинкінази, що пов'язані з рецепторами цитокінів та включають в себе ЯК1, ЯК2, ЯК3 і тирозинкіназу (ТК) 2. Інгібітори янус-кіназ виявляють селективну дію на внутрішньоклітинну сигнальну систему ЯК / STAT, що включає в себе янус-кінази та білок-трансдуктор та активатор транскрипції. Зв'язування цитокіну з рецептором викликає активацію та фосфорилування ЯК і фосфорилування рецептора, що призводить до димеризації STAT. Активованій STAT-димер проникає в ядро клітин та взаємодіє з конкретними сайтами, регулюючи митранскрипцію генів, що призводить до зміни функцій клітин. Система ЯК / STAT використовується для передачі внутрішньоклітинних сигналів багатьом цитокінам, що беруть участь у патогенезі багатьох імуноопосередкованих захворювань, у т.ч. і шкіри. Інгібітори ЯК мають вибіркову дію на певні внутрішньоклітинні мішені, що зближує їх з генно-інженерними біологічними препаратами, але на відміну від останніх, інгібітори ЯК не є білками (моноклональними антитілами або циркулюючими рецепторами), а є низькомолекулярними синтетичними речовинами. Завдяки низькомолекулярній будові інгібітори ЯК призначені для прийому внутрішньо і не володіють імуногенністю. Механізм дії інгібіторів ЯК пов'язаний з блокуванням трифосфату-зв'язуючої ділянки каталітичного домену кінази за рахунок нековалентних взаємодій. У залежності від селективності до різних ізоформ інгібітори ЯК розділяються на неселективні та селективні. Важливою фармакологічною характеристикою інгібіторів ЯК, що визначає можливість їх використання в клінічній

практиці, є оборотність інгібіції цих сигнальних молекул, тому що повна незворотна блокада JAK призводить до смертельного імунодефіцитного стану або порушення гомеостазу. Загальними фармакологічними властивостями всіх інгібіторів JAK є швидкий розвиток вираженого протизапального та імуномодулюючого ефекту.

На сьогодні відомо, що для лікування захворювань шкіри був схвалений тофацитиніб проти JAK3 при псоріазі. Проводилися клінічні випробування фази 2 як для пероральних, так і для місцевих інгібіторів JAK при atopічному дерматиті, а саме досліджувалися пероральний інгібітор JAK1-селективний – упадацитиніб, селективний інгібітор JAK1 / 2 – барицитиніб, місцевий інгібітор JAK1 / 2 – тофацитиніб. Всі препарати в дослідженнях продемонстрували унікальні протисвербіжні властивості та поліпшення перебігу захворювання. Також тривають клінічні випробування аброцитинібу проти JAK1 при atopічному дерматиті та псоріазі середнього та тяжкого ступеня. Проводяться дослідження 3-ї фази BMS-986165 проти TYK2 при псоріазі та псоріатичному артриті, руксолітинібу проти JAK1 / 2 у вигляді крему при вітиліго та atopічному дерматиті. Тривають експериментальні дослідження тофацитинібу при універсальній aloпеції та тофацитинібу и руксолітинібу для місцевого застосування при aloпеції.

Таким чином, на сьогоднішній день перспективним напрямком сучасної медицини та фармації є розробка інгібіторів янус-кіназ та проведення досліджень щодо застосування їх при імуноопосередкованих захворюваннях шкіри.