

小分子 Janus 激酶抑制剂研究进展

李彤¹, 刘颖², 叶连宝^{1*}

(1. 广东药科大学药学院, 广东 广州 510006; 2. 广东药科大学图书馆, 广东 广州 510006)

[摘要] Janus 激酶(JAK)属于非受体酪氨酸激酶,其与信号转导及转录激活因子(STAT)组成的 JAK-STAT 信号通路可影响细胞的增殖、分化、凋亡和免疫调节。自首个 JAK 抑制剂获批上市以来,小分子 JAK 抑制剂成为全球药物研发的热点。第 1 代 JAK 抑制剂为非选择性抑制剂,尽管取得了较好的疗效,但普遍因选择性不高在临床上表现出严重毒副作用。第 2 代 JAK 抑制剂为选择性抑制剂,能更加精准地调控细胞因子在 JAK-STAT 通路的信号转导,有效解决了第 1 代 JAK 抑制剂存在的安全性问题。对 JAK 结构、JAK-STAT 通路作用机制及已上市和处于 III 期临床试验阶段的 JAK 抑制剂研究进展进行综述,旨在为该类药物研发提供参考。

[关键词] Janus 激酶; JAK-STAT 信号通路; 选择性抑制剂; 共价抑制剂; 变构抑制剂

[中图分类号] R914.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2023) 03-0207-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.03.005

Advances in Research on Small Molecule Janus Kinase Inhibitors

LI Tong¹, LIU Ying², YE Lianbao¹

(1. School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2. Library of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] Janus kinase (JAK) is a non-receptor tyrosine kinase, and the JAK-signal transducer and activator of transcription (STAT) signaling pathway can affect cell proliferation, differentiation, apoptosis, and immunomodulation. Since the first JAK inhibitor was approved for marketing, small molecule JAK inhibitors have been a hotspot in global drug research and development. The first-generation JAK inhibitors are non-selective inhibitors. Although they have achieved good therapeutic effects, they generally show severe toxic side effects in clinical setting due to low selectivity. The second-generation JAK inhibitors are selective inhibitors. They can more accurately regulate the signal transduction of cytokines in the JAK-STAT pathway, thus effectively solving the safety problems of the first-generation JAK inhibitors. This article has reviewed the structure of JAK, the action mechanisms of the JAK-STAT pathway, and the research progress of marketed JAK inhibitors and those in phase III clinical trials, aiming to provide references for the research and development of JAK inhibitors.

[Key words] Janus kinase; JAK-STAT signaling pathway; selective inhibitor; covalent inhibitor; allosteric inhibitor

Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 属于非受体酪氨酸激酶,其与信号转导及转录激活因子 (STAT) 组成的 JAK-STAT 信号通路可影响细胞的增殖、分化、凋亡和免疫调节^[1]。目前有多种小分子 JAK 抑制剂处于 III 期临床研究或已获批上市,用于类风湿性关节炎 (RA)、银屑病 (PS)、特应性皮炎等疾病

的治疗^[2]。JAK 抑制剂可分为第 1 代非选择性抑制剂和第 2 代选择性抑制剂,前者靶向作用于 JAK 的 4 种亚型——JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 中的 2 种或多种,尽管取得了不错的治疗效果,但普遍因选择性不高在临床上表现出较严重的不良反应。提高药物的选择性是近年来新型 JAK 抑制剂的研究热点。本文对已上市或处于 III 期临床试验的 JAK 抑制剂,尤其是选择性 JAK 抑制剂进行重点介绍,旨在为该类药物研发提供思路与参考。

1 JAK 和 JAK-STAT 信号通路

1.1 JAK 的结构

JAK 包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 这 4

接受日期: 2022-12-15

项目资助: 广东药科大学创新强校项目-2022 年度广东省普通高校重点领域专项 (No. 2022ZDZX2030); 2021 年广东省研究生教育创新计划项目 (No. 2021JGXM071); 2020 年广东省研究生教育创新计划项目-广东省联合培养研究生示范基地项目

* **通信作者:** 叶连宝, 教授;

研究方向: 药物化学;

Tel: 020-39352139; **E-mail:** yelianbao@gdpu.edu.cn

种激酶亚型。JAK 从羧基末端 (C 端) 到氨基末端 (N 端) 由 7 个同源域 (JAK homology domain, JH) 组成, 通常按照功能差异又被划分为 4 个结构域 (见图 1)。JH1 组成激酶结构域, 具有激酶活

性; JH2 组成假激酶结构域, 与相邻的 JH1 相互作用并调节其活性^[3-4]。JH3 和 JH4 组成 SH2 结构域, JH5、JH6、JH7 组成 FERM 结构域, 研究表明 SH2 和 FERM 与 JAK 和细胞因子受体的结合有关^[5]。

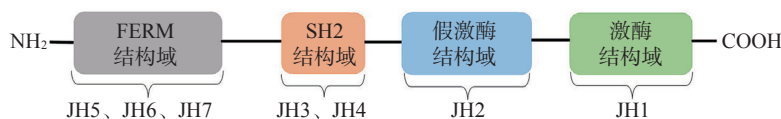


图 1 Janus 激酶结构域

Figure 1 The domains of Janus kinase

1.2 JAK-STAT 信号通路

JAK-STAT 信号通路是一条由细胞因子刺激的信号转导通路, 参与细胞增殖、分化、凋亡以及免疫调节等许多重要的生物学过程, 其调控机制如图 2 所示。首先, 细胞因子与其特异性受体结合后, 受体发生二聚化, 随后, 与受体相关的 2 个 JAK 相互靠近进行自身磷酸化, 活化后的 JAK 进一步催化受体细胞内末端酪氨酸激酶残基磷酸化, 从而为 STAT 蛋白提供对接位点。STAT 蛋白家族成员 (STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、

STAT5B、STAT6) 中的任意一个或多个可通过其 SH2 结构域识别受体, 与受体结合形成复合物, 并被 JAK 磷酸化激活。最后, STAT 蛋白从受体中解离从而形成二聚体, 并易位到细胞核中影响细胞基因的转录^[5]。如铁调素 (一种由肝脏合成的调节铁代谢的小分子多肽) 由 *HAMP* 基因编码, 该基因的转录已被证明是通过 STAT3 与 *HAMP* 启动子结合而激活^[6]。有研究表明, STAT1 与鞘氨醇-1-磷酸酯受体 (S1PR1) 启动子的上游区域结合, 刺激 S1PR1 的表达, 在介导免疫细胞的运输和迁移中起重要作用^[7]。

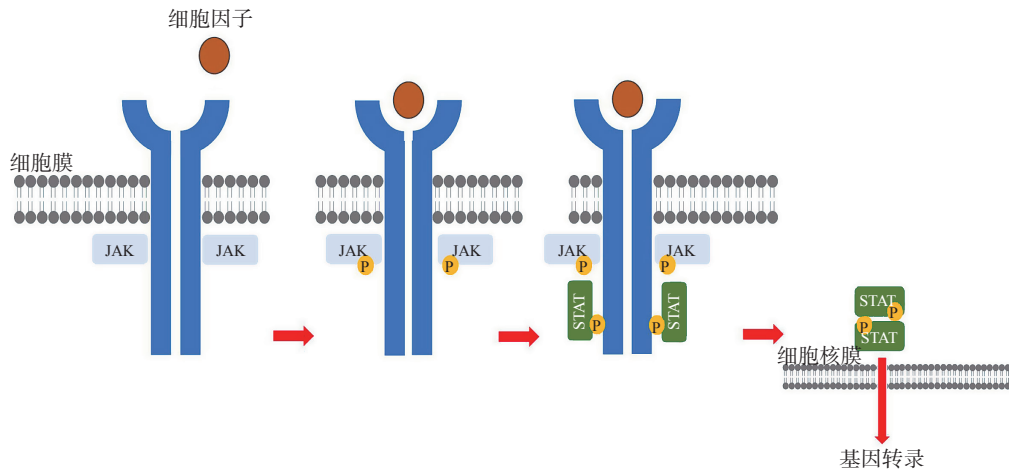


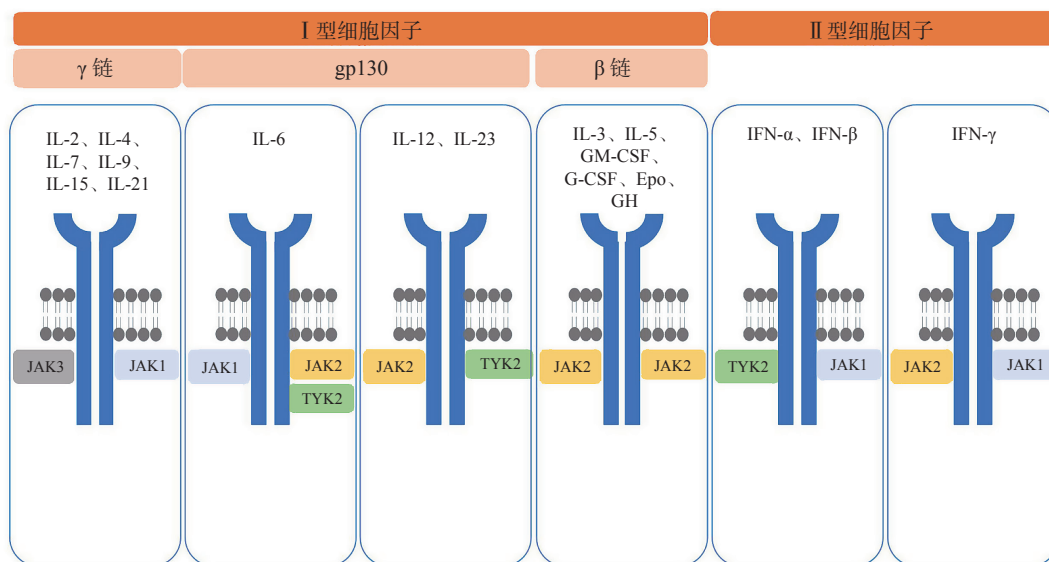
图 2 JAK-STAT 信号通路调控机制

Figure 2 Regulation mechanism of JAK-STAT signaling pathway

JAK-STAT 可介导多种细胞因子包括干扰素 (IFN)、白细胞介素 (IL) 和激素 [如生长激素 (GH)、促红细胞生成素 (EPO)、促血小板生成素 (TPO) 等] 的信号转导 (见图 3), 而细胞因子具有调节自身免疫、促进细胞生长和血细胞生成、修复组织损伤等功能。RA 是一种自身免疫性炎症性疾病, 病理表现之一是关节组织滑膜增生。Tamai

等^[8]发现, IFN- γ 通过激活 JAK-STAT 通路对滑膜细胞起到抗凋亡作用, 导致滑膜增生, 进一步分泌出大量促炎症细胞因子如 TNF- α 、IL-6 和 IL-18 等。这些炎症因子直接导致了关节组织损伤和 RA 的发生。炎症性肠病 (IBD) 是一种慢性或复发性胃肠道炎症性疾病, 包括克罗恩病 (CD) 和溃疡性结肠炎 (UC)。IBD 患者肠道中的黏膜细胞会释放促炎

症因子如 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6 等, 这些促炎症因子通过激活 JAK-STAT 通路调节炎症反应, 在 IBD 的病理生理过程中发挥关键作用^[9]。



注: γ 链、gp130、 β 链为细胞因子受体共享链

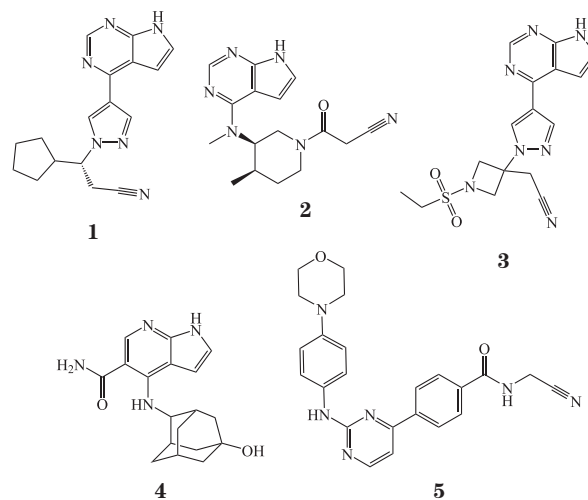
图 3 各亚型 JAK 参与的细胞因子信号转导

Figure 3 Cytokine signal transduction involving various subtypes of JAKs

综上所述, JAK-STAT 通路与多种炎症和自身免疫性疾病的发病机制有关, JAK 对整个信号通路的激活起关键作用。另外, JAK 突变也与许多疾病发生密切相关, 例如在 95% 的真性红细胞增多症 (PV) 患者和 50% 的骨髓纤维化 (MF) 患者体内发现 *JAK2* 基因 V617F 突变^[10-11]; 在 20% 的成人 T 细胞急性淋巴细胞白血病 (T-ALL) 患者和较低比例 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (B-ALL) 患者体内发现 *JAK1* 基因突变^[12]。因此, JAK 是相关疾病治疗的重要靶点。JAK 抑制剂以 JAK 激酶结构域中的 ATP 结合位点为靶标, 通过阻断下游 STAT 蛋白活化, 抑制 JAK-STAT 信号通路, 从而达到调节免疫反应、减轻炎症等目的。

2 第 1 代 JAK 抑制剂

早期开发的第 1 代 JAK 抑制剂为非选择性小分子 JAK 抑制剂, 可阻断 2 种或多种不同的 JAK, 包括 ruxolitinib (1)、tofacitinib (2)、baricitinib (3)、peficitinib (4) 和 momelotinib (5)。它们在治疗免疫性疾病如 RA、MF、特应性皮炎等方面的临床应用已较为成熟, 且适应证正在持续扩展。



2.1 Ruxolitinib

Ruxolitinib 是由 Incyte 公司研发的含有吡咯并咪唑结构的 JAK 抑制剂, 也是首个被批准上市的 JAK 抑制剂, 其靶向作用于 JAK1/JAK2, 对 JAK1 和 JAK2 的 IC₅₀ 分别为 3.3 和 2.8 nmol·L⁻¹。该药分别于 2011 和 2012 年被 FDA 和欧洲药品管理局 (EMA) 批准用于 MF 治疗, 也是首个获批的 MF 治疗药物。一项 III 期临床研究 (NCT04472598) 结果表明, MF 患者在接受 ruxolitinib 治疗后第 24 周

脾脏体积减少至少 35%。Ruxolitinib 已成为 MF 的一线治疗药物^[13]。此外, 该药于 2014 年获批准用于治疗 PV, 于 2021 年获批准用于治疗慢性移植抗宿主病 (cGVHD)。Ruxolitinib 治疗过程中可能引发的主要不良反应为血液学不良反应 (如贫血和血小板减少), 可通过调整剂量来控制^[14], 其他不良反应有停药综合征^[15]、诱发感染^[16]等。

2.2 Tofacitinib

Tofacitinib 是由辉瑞研发的含有吡咯并嘧啶结构的泛 JAK 激酶抑制剂, 其对 JAK1、JAK2 和 JAK3 的 IC₅₀ 分别为 112、20 和 1 nmol·L⁻¹。该药于 2012 年获 FDA 批准用于治疗对甲氨蝶呤 (MTX) 应答不佳的中重度 RA 患者, 也是首个批准用于治疗 RA 的 JAK 抑制剂。在 7 项 III 期临床试验中, 超过 6 000 名 RA 患者接受了该药长达 8.5 年的治疗, 表明该药具有长期疗效和安全性^[17]。Tofacitinib 还分别于 2018 年获 FDA 批准用于治疗 UC, 于 2021 年获批准用于治疗多关节型幼年特发性关节炎 (pcJIA) 和强直性脊柱炎 (AS), 于 2020 年获欧盟委员会 (EC) 批准联合 MTX 治疗银屑病关节炎 (PsA)。另有研究指出, tofacitinib 对 JAK3 基因突变导致的 NK/T 细胞淋巴瘤 (NKTCL) 具有一定疗效^[18]。该药在临床治疗中最常见的不良反应是诱发感染, 以带状疱疹为主^[19]。

2.3 Baricitinib

Baricitinib 是由 Incyte 公司和礼来共同研发的吡咯并嘧啶类 JAK1/JAK2 抑制剂, 其对 JAK1 和 JAK2 的 IC₅₀ 分别为 5.9 和 5.7 nmol·L⁻¹。本品于 2017 和 2018 年分别获 EC 和 FDA 批准用于治疗 RA; 于 2020 年获 EC 批准用于治疗成人特应性皮炎, 是首个获批准用于治疗特应性皮炎的 JAK 抑制剂。一项 III 期临床研究 (BREEZE-AD1) 结果表明, 接受 baricitinib 4 mg (qd) 治疗的特应性皮炎患者在第 16 周达到治疗主要终点, 且多项指标得到改善^[20]。2022 年, baricitinib 也被批准用于成人严重斑秃 (AA) 的治疗。值得一提的是, baricitinib 于 2020 年 11 月获 FDA 紧急使用授权与瑞德西韦 (remdesivir) 联合治疗 COVID-19。结果显示, 该治疗方案能够降低 COVID-19 患者的死亡率且导致严重不良反应的风险

较低^[21]。Baricitinib 在治疗过程中常见的不良反应主要有上呼吸道感染、恶心、单纯疱疹感染^[22]等。

2.4 Peficitinib

Peficitinib 是由阿斯泰来研发的含有吡咯并嘧啶结构的泛 JAK 抑制剂, 其对 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 的 IC₅₀ 分别为 3.9、5.0、0.71 和 4.8 nmol·L⁻¹。Peficitinib 于 2019 年被日本批准用于治疗 RA, 在日本进行的两项随机、双盲的 III 期临床研究 (NCT02305849、NCT02308163) 结果显示, peficitinib 100 或 150 mg 单独给药, 或与传统抗风湿药物联用对 RA 均有显著疗效。该药用于治疗 IBD 的临床试验也正在进行中。此外, O'Brien 等^[23]比较研究了 4 种 JAK 抑制剂 peficitinib、filgotinib (5)、baricitinib、upadacitinib (6) 对 PsA 滑膜成纤维细胞功能的影响, 结果表明 peficitinib 抑制作用最为显著。

2.5 Momelotinib

除上述 4 种已上市的 JAK 抑制剂外, 多靶点、具有 JAK1 和 JAK2 抑制作用的 momelotinib (7) 也十分值得关注。该药是由吉利德开发的一种 JAK1/JAK2/ 激活素 A 受体 I (ACVR1) / 活化素受体样激酶 2 (ALK2) 抑制剂, 其对 JAK1 和 JAK2 的 IC₅₀ 分别为 11 和 78 nmol·L⁻¹。目前关于本品治疗 MF 的一项 III 期临床试验 (NCT04173494) 已完成, 结果显示, 每日接受 200 mg momelotinib 的受试者中有 24.6% 在第 24 周实现总症状评分 (TSS) 降低 50% 以上, 显著高于对照药物组的 9.2%。与 ruxolitinib 相比, momelotinib 可抑制 ACVR1, 进而导致铁调素减少, 恢复铁稳态和红细胞生成, 可明显改善贫血, 是治疗患有中重度贫血的 MF 患者的主要候选药物^[24]。此外, momelotinib 用于治疗 PV 的临床试验也正在进行中。

3 第 2 代 JAK 抑制剂

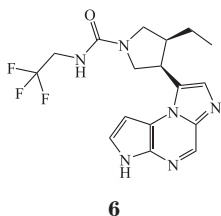
各亚型 JAK 介导不同细胞因子的信号转导, 从而产生不同的生理功能^[25-28]。第 1 代 JAK 抑制剂选择性较差, 对 JAK 家族中的不同亚型均具有抑制作用。为了能更加精准地调控细胞因子在 JAK-STAT 通路的信号转导, 提高药效的同时减少不良反应的

发生, 第 2 代 JAK 抑制剂即具有亚型选择性的 JAK 抑制剂受到越来越多研究者的关注。

3.1 选择性 JAK1 抑制剂

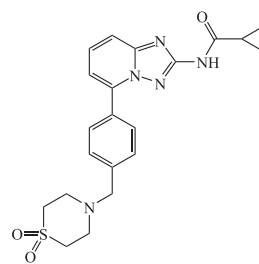
JAK1 参与 γ c 细胞因子 (包括 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 和 IL-21)、gp130 受体细胞因子 (包括 IL-6、IL-12、IL-23) 以及 IFN (IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ) 的信号转导。IL-6 主要通过 JAK1 进行信号转导, 其信号转导失调与 RA、UC、CD 等自身免疫疾病的发生有关^[25]。临床研究表明, 抑制 IFN- γ 的表达可能具有治疗 RA 的效果^[29]。此外, JAK1 还可调节与特应性皮炎病理生理学相关的多种细胞因子的信号转导^[30]。因此, 选择性 JAK1 抑制剂或可对自身免疫性疾病发挥关键治疗作用。

3.1.1 Upadacitinib Upadacitinib (**6**) 是由艾伯维研发的选择性 JAK1 抑制剂, 其对 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 的 IC₅₀ 分别为 0.014、0.593、1.860 和 2.715 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。研究表明, upadacitinib 对 JAK1 具有高选择性的主要原因在于其结构中的母核与 JAK1 铰链区的氨基酸残基 (E957、L959、S963、E966) 形成 4 个氢键, 具有更强的稳定性; 而与其他亚型 JAK 激酶只形成 2 个氢键。其次, upadacitinib 与 JAK1 中甘氨酸环的特异氨基酸残基 E883 形成的氢键也增强了药物分子与 JAK1 的结合^[31]。该药已于 2019 年 8 月获 FDA 批准用于治疗 RA, 5 项 III 期临床研究 (NCT02706873、NCT02675426、NCT02629159、NCT02706951、NCT02706847) 表明, 每日 15 mg 的 upadacitinib 比首选药物 MTX 显示出更高的 RA 疗效。Upadacitinib 随后又被批准用于 PsA、特应性皮炎、UC 和 AS 的治疗。



3.1.2 Filgotinib Filgotinib (**7**) 是由 Galapagos NV 和吉利德开发的 ATP 竞争性、选择性 JAK1 抑制剂。根据激酶实验结果, 研究人员起初将 filgotinib

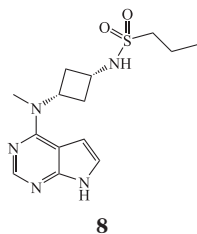
确定为 JAK1/JAK2 抑制剂。而随后的细胞和全血检测显示, filgotinib 对 JAK1 和 JAK2 的 IC₅₀ 分别为 0.629 和 17.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 两者相差近 28 倍。此外, filgotinib 的主要代谢产物 GS-829845 也对 JAK1 有抑制作用和选择性^[32]。Filgotinib 于 2020 年 9 月在欧盟和日本获批治疗 RA, 并于 2021 年 11 月在欧盟获批用于治疗 UC。一项 III 期临床试验 (NCT02886728) 评估了单用 filgotinib 或 MTX 以及 filgotinib 与 MTX 联用对 RA 的疗效, 结果表明, filgotinib (200 mg, qd)+MTX 组、filgotinib (100 mg, qd)+MTX 组、filgotinib (200 mg, qd) 组和 MTX (100 mg, qd) 组在第 24 周达到主要终点 ACR20 (美国风湿病学会制定的标准, 指患者的肿胀及触痛关节数改善 20% 以及下列 5 项中至少有 3 项改善 20% 以上: 患者对疼痛的评估、患者的综合评估、医生的综合评估、患者对活动能力的自我评估、发炎指数) 的患者比例分别为 81%、80%、78% 和 71%。与单用 MTX 相比, filgotinib 单用或与 MTX 联用均能获得更好的 RA 治疗效果。此外, 该药治疗 CD 的 III 期临床试验正在进行中。



7

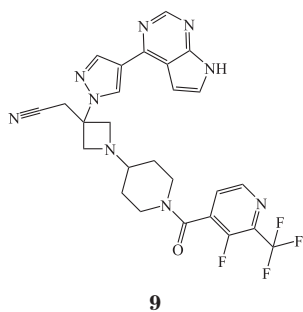
3.1.3 Abrocitinib Abrocitinib (**8**) 是由辉瑞研发的选择性口服小分子 JAK1 抑制剂。Tofacitinib 因具有抗 JAK2 活性, 可对 EPO 和 TPO 信号转导产生干扰, 从而导致患者血红蛋白降低; abrocitinib 是将 tofacitinib 结构中的氨基乙酰基哌啶基替换为乙磺酰胺基环丁烷基而得到。根据结构分析, JAK1 和 JAK2 蛋白质结构叠合后两者序列的同源性较高, 因此, JAK1 和 JAK2 结合位点处的结构差异是药物实现亚型选择性的关键。Abrocitinib 的叔胺片段可与位于 JAK1 结合位点周边溶剂暴露区的特异性残基 Glu966 产生氢键作用而不与该位置 JAK2

的残基 Asp939 发生相互作用, 这可能是药物产生 JAK1 选择性的原因^[33]。Abrocitinib 对 JAK1 的 IC_{50} 为 $29 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 抑制活性比 JAK2、JAK3、TYK2 分别高 28 倍、340 倍和 43 倍。该药在 2021—2022 年先后被英国、日本、欧盟和美国批准用于治疗特应性皮炎。3 项 III 期临床试验 (NCT03349060、NCT03575871、NCT03720470) 结果显示, 每日接受 abrocitinib 200 mg 治疗的特应性皮炎患者在第 12 周症状显著减轻, 且疗效维持至 48 周。



8

3.1.4 Itacitinib Itacitinib (**9**) 是由 Incyte 公司研发的小分子选择性 JAK1 抑制剂, 其对 JAK1 的 IC_{50} 为 $2 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 选择性为对 JAK2 的 20 倍、对 JAK3 和 TYK2 的 100 多倍。一项 III 期临床试验 (NCT03139604) 结果显示, 每次接受 itacitinib 200 mg 的急性移植物抗宿主病 (aGVHD) 患者在治疗第 28 d 的总缓解率为 74%, 完全缓解率为 53%。该药主要通过细胞色素 P450 3A4 代谢消除, 肝损伤患者在服药后未发生严重不良事件。

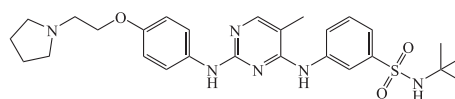


9

3.2 选择性 JAK2 抑制剂

JAK2 参与 β c 细胞因子 (包括 IL-3、IL-5、GM-CSF、EPO、GH)、gp130 受体细胞因子 (包括 IL-6、IL-12、IL-23) 以及 IFN- γ 的信号转导。JAK2 基因突变是 PV、MF 和原发性血小板增多症 (ET) 等血液系统疾病的主要驱动因素, 故 JAK2 抑制剂在治疗此类疾病方面有良好的应用潜力。

3.2.1 Fedratinib Fedratinib (**10**) 是由 Targen 公司研发的一种小分子选择性 JAK2 抑制剂, 其对 JAK2 的 IC_{50} 为 $3 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 选择性分别是 JAK1、JAK3 和 TYK2 的 35 倍、334 倍和 100 多倍。Fedratinib 在治疗过程中疑似导致 Wernicke 脑病, FDA 在 2013 到 2017 年期间对其进行了临床搁置。通过进一步审查, 发现引起 Wernicke 脑病的原因可能与患者营养不良有关, 且没有证据表明 fedratinib 会直接诱发 Wernicke 脑病, 鉴于 MF 治疗的迫切需求, 该搁置又被解除^[34]。Fedratinib 于 2019 年 8 月被 FDA 批准用于治疗 MF, 成为第 2 种获批准用于该疾病的药物。尽管 ruxolitinib 能显著改善 MF 相关症状, 但仍有许多患者因贫血、感染等不良反应而停药, 而 fedratinib 有望提供疗效更高、安全性更高的选择。一项 III 期临床试验 (NCT03755518) 正在评估 fedratinib 在接受 ruxolitinib 治疗但效果不明显或因不良反应停药的 MF 患者中的疗效和安全性。



10

3.2.2 Pacritinib Pacritinib (**11**) 是由 Cell Therapeutics 公司研发的一种小分子选择性 JAK2 抑制剂, 其对 JAK2 的 IC_{50} 为 $23 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 选择性分别是对 JAK1、JAK3、TYK2 的 56 倍、23 倍和 2.2 倍。该药于 2022 年 2 月获 FDA 批准用于治疗 MF。一项名为 PERSIST-2、针对血小板计数低于每微升 100 000 或既往接受过 JAK2 抑制剂治疗的 MF 患者的 III 期临床试验 (NCT02055781) 结果显示, 接受 pacritinib 400 mg (qd) 的 MF 患者在 24 周后脾脏体积减少至少 35%。此外, pacritinib 还可通过抑制 ACVR1 使循环铁调素减少, 进而改善 MF 贫血。由于 ruxolitinib 和 fedratinib 在治疗中可引起血小板减少, 其关键性 II 期和 III 期临床试验排除了血小板计数低于每微升 50 000 的 MF 患者, 而 pacritinib 的出现可能满足相关患者的治疗需求。

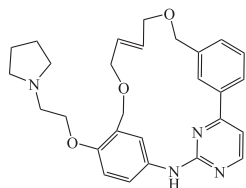
3.3 选择性 JAK3 抑制剂

JAK3 仅参与 γ c 细胞因子 (包括 IL-2、IL-4、

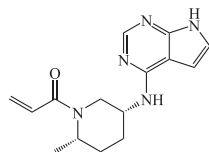
IL-7、IL-9、IL-15 和 IL-21) 的信号转导。AA 是一种自身免疫疾病, 病理表现为从头皮上的圆形斑块到完全脱发, 病因尚不明确。但发病机制与 IFN- γ 和 γ c 细胞因子的过表达有关, 这些促炎症因子通过激活 JAK-STAT 信号通路, 破坏毛囊的免疫功能并促进皮肤中细胞毒性 T 细胞的增殖分化^[35]。故 JAK3 是治疗 AA 的理想靶点。已有研究表明, 选择性 JAK3 抑制剂在 C3H/HeJ 小鼠斑秃模型中能够有效促进毛发再生并减少 AA 相关炎症^[35]。

针对选择性 JAK3 抑制剂的开发有 2 种途径: 一种是开发能与 JAK3 中特定区域可逆结合的 ATP 竞争性抑制剂; 另一种为不可逆共价抑制剂, 它们与 JAK3 催化结构域中特有的半胱氨酸残基 Cys909 共价结合。目前, 选择性 JAK3 抑制剂开发主要以共价抑制剂为主。

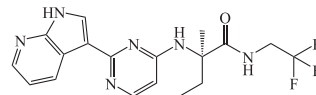
3.3.1 Ritlecitinib Ritlecitinib (**12**) 是由辉瑞研发的已进入临床研究的小分子选择性 JAK3 共价抑制剂, 其对 JAK3 的 IC_{50} 为 $33.1 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 对其他 JAK 家族成员几乎没有活性。与泛 JAK 抑制剂相比, ritlecitinib 选择性地靶向 γ c 细胞因子, 避免了 IL-6 和其他 JAK1 依赖性免疫调节因子影响, 有助于减



11



12



13

3.4 选择性 TYK2 抑制剂

TYK2 与 JAK1 共同参与 gp130 受体细胞因子 IL-6、IL-12、IL-23 以及 IFN- α 和 IFN- β 的信号转导, IL-6 的转导主要与 RA、UC、CD 等自身免疫性疾病的发生有关。另外, IL-23/IL-17 诱导核因子 κ B 活化, 导致粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、GM-CSF 和各种趋化因子产生, 进而促使中性粒细胞募集, 是 PsA 的发病机制之一^[37]。故靶向 TYK2 具有潜在的治疗 RA、UC、CD、PsA 等自身免疫性疾病的作用。

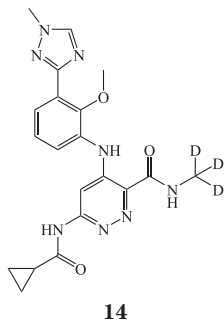
迄今为止, 已上市的 JAK 抑制剂都是以 JH1 为目标的 ATP 竞争性抑制剂, 阻断 ATP 对激酶的催化

作用, 从而阻止细胞因子的信号转导, 达到治疗疾病的效果。但研究发现, TYK2 的 JH1 区域中 ATP 结合位点的门控残基为 Ile960, 不同于其他 JAK 家族的缬氨酸, 这种独特的差异是选择性 TYK2 抑制剂研发的一个切入点^[38]。同时, 该类药物的研发还有另一个途径, 即针对 JAK 的 JH2 结构域开发药物, 即变构抑制剂。变构抑制剂能够在激酶 ATP 结合位点外的变构位点结合来阻止受体介导的激活^[39]。由于 JAK 家族中 JH1 结构域的 ATP 结合位点具有高同源性, 而变构 TYK2 抑制剂结合位点在 TYK2 激酶的 JH2 结构域, 该结构域在 JAK 激酶家族中结构差异较大, 故 TYK2 变构抑制剂的优势在于能够实

3.3.2 Decernotinib Decernotinib (VX-509, **13**) 是由 Vertex Pharmaceuticals 公司研发的一种口服选择性 JAK3 抑制剂, 其对 JAK3 的 IC_{50} 为 $50 \sim 170 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 选择性是对 JAK1、JAK2 和 TYK2 的 4 倍以上。该药用于治疗 RA 患者的 II 期临床试验 (NCT01754935) 已完成, 且该项试验针对接受稳定的改善病情的抗风湿药物 (DMARD) 治疗的 RA 患者。结果显示, 每日接受 decernotinib 100 或 200 mg 的受试者中, 分别有 63.6% 和 60.0% 在 12 周后症状获得缓解, 显著高于安慰剂组 (25%), 表明 decernotinib 联合 DMARD 使用可减轻单独使用 DMARD 反应不足的 RA 患者的症状。

现更高的选择性。新型变构 TYK2 抑制剂在近年来颇受关注, 是高选择性 TYK2 抑制剂的研究热点。其成功研发, 将为靶向 JAK 家族其他成员的变构抑制剂的开发提供良好的基础。

Deucravacitinib (BMS-986165, **14**) 是由百时美施贵宝研发的口服 TYK2 变构抑制剂, 具有高度的 TYK2 选择性, 其对 TYK2 的 IC_{50} 为 $1.0 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 而对其他 JAK 家族成员几乎没有抑制作用。本品于 2022 年 9 月获 FDA 批准用于治疗斑块状 PS, 是全球首款获批上市的 TYK2 抑制剂。两项 III 期临床试验 (NCT03624127, NCT03611751) 显示, 超过 50% 的 PS 患者接受 deucravacitinib 后, 在第 16 周达到 PASI 75 (PS 皮损面积与严重程度指数改善 75%), 显著优于安慰剂组。此外, deucravacitinib 治疗 UC、CD 以及系统性红斑狼疮 (SLE) 等免疫系统疾病的 II 期临床试验也正在进行中。与 JAK1、JAK2、JAK3 抑制剂治疗 PS 或其他疾病的临床试验相比, 未见 deucravacitinib 在治疗中引发带状疱疹、机会性感染、血液学等方面不良反应的报道^[40]。



4 结语与展望

自首个 JAK 抑制剂 ruxolitinib 获批上市以来, 泛 JAK 抑制剂的发展已经较为成熟, 其在治疗自身免疫疾病和血液系统疾病方面取得了良好成效, 且适应证也在不断扩大。但由于此类抑制剂无法选择性抑制特定疾病相关信号通路, 在发挥良好药效的同时, 也会导致一些不良反应的发生, 如贫血、血

小板减少和诱发感染等。Tofacitinib、upadacitinib、baricitinib 等多款药物都收到了 FDA 的安全警告。具有亚型选择性的第 2 代 JAK 抑制剂能够更加精准地调控细胞因子在 JAK-STAT 通路的信号转导, 在提高疾病疗效的同时也减少了不良反应的发生。

基于对疾病发生机制以及不同亚型 JAK 调控不同细胞因子或生长因子的机制的逐步阐明, 选择性 JAK 抑制剂应运而生且已有多款药物获批上市。JAK1 主导 IL-6 的信号转导, 在治疗 RA 方面有很大的优势。由于患有 MF、PV、ET 的患者大多存在 JAK2 V617F 突变, 故 JAK2 抑制剂主要用于治疗血液系统疾病。JAK3 抑制剂仅参与 γc 细胞因子的转导, 主要用于治疗 RA、特应性皮炎、AA 等炎症和自身免疫疾病。TYK2 抑制剂参与 gp130 受体细胞因子以及 IFN- α 和 IFN- β 的信号转导, 主要用于治疗 RA、UC、CD、PsA 等自身免疫性疾病。

目前第 2 代 JAK 抑制剂的药物设计主要有 3 条路径: 一是靶向 JH1 激酶区域的 ATP 结合位点, 该路径是 JAK1 和 JAK2 抑制剂的主要设计思路; 二是靶向 JH2 假激酶区域, 利用该位点设计的 TYK2 变构抑制剂 deucravacitinib 已成功上市, 该药具有比其他选择性 JAK 抑制剂更强的选择性, 为其他 JAK 家族成员的变构抑制剂开发提供了基础; 另外, JAK3 催化结构域中具有特异的 Cys909 残基, 利用该特征设计的含有迈克尔受体结构的 JAK3 抑制剂能与其共价结合, 在生物活性方面具有较大的优势。

第 1 代和第 2 代 JAK 抑制剂的出现为广大患者带来了福音。随着对 JAK-STAT 信号通路在机体免疫及相关疾病中的调控机制的深入研究, 以及针对不同亚型 JAK 结构特点的药物设计工作的进行, 会有越来越多的选择性 JAK 抑制剂在临床中展示其开发优势和治疗价值。此外, 具有 JAK 抑制活性的多靶点抑制剂能够同时作用于同一疾病的多个环节而产生协同效果, 并可能对疾病进行多方面调节而减少不良反应的发生, 亦值得研究人员关注。

[参考文献]

[1] Xin P, Xu X, Deng C, *et al.* The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80:

106210. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106210.

[2] McLoman D P, Pope J E, Gotlib J, *et al.* Current and future status of

- JAK inhibitors[J]. *Lancet*, 2021, 398(10302): 803–816.
- [3] Shawkly A M, Almalki F A, Abdalla A N, *et al.* A comprehensive overview of globally approved JAK inhibitors[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(5): 1001. DOI: 10.3390/pharmaceutics14051001.
- [4] Roskoski J R. Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of neoplastic and inflammatory disorders[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 106362. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106362.
- [5] Ferrao R, Lupardus P J. The Janus kinase (JAK) FERM and SH2 domains: bringing specificity to JAK-receptor interactions[J]. *Front Endocrinol*, 2017, 8: 71. DOI: 10.3389/fendo.2017.00071.
- [6] Lu S, Natarajan S K, Mott J L, *et al.* Ceramide induces human hepcidin gene transcription through JAK/STAT3 pathway[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147474. DOI: 10.1371/journal.pone.0147474.
- [7] Xin Q, Cheng G, Kong F, *et al.* STAT1 transcriptionally regulates the expression of S1PR1 by binding its promoter region[J]. *Gene*, 2020, 736: 144417. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144417.
- [8] Tamai M, Kawakami A, Tanaka F, *et al.* Significant inhibition of TRAIL-mediated fibroblast-like synovial cell apoptosis by IFN- γ through JAK/STAT pathway by translational regulation[J]. *J Lab Clin Med*, 2006, 147(4): 182–190.
- [9] Moon S Y, Kim K D, Yoo J, *et al.* Phytochemicals targeting JAK-STAT pathways in inflammatory bowel disease: insights from animal models[J]. *Molecules*, 2021, 26(9): 2824. DOI: 10.3390/molecules26092824.
- [10] Pearson S, Williamson A J K, Blance R, *et al.* Proteomic analysis of JAK2V617F-induced changes identifies potential new combinatorial therapeutic approaches[J]. *Leukemia*, 2017, 31(12): 2717–2725.
- [11] Dutta A, Hutchison R E, Mohi G. Expression of HMGA2 cooperates with Jak2V617F in the development of myelofibrosis[J]. *Blood*, 2016, 128(22): 797. DOI: 10.1182/blood.V128.22.797.797.
- [12] Babon J J, Lucet I S, Murphy J M, *et al.* The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation[J]. *Biochem J*, 2014, 462(1): 1–13.
- [13] Ostojic A, Vrhovac R, Verstovsek S. Ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis: its clinical potential[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2012, 8: 95–103.
- [14] Zhang S, Wang Y, Sanchez L, *et al.* Efficacy and safety of single-agent ruxolitinib therapy for myelofibrosis and polycythemia vera: a meta-analysis[J]. *Blood*, 2015, 126(23): 1622. DOI: 10.1182/blood.V126.23.1622.1622.
- [15] Anandappa A J, Hobbs G S, Dey B R, *et al.* Hypoxemic respiratory failure following ruxolitinib discontinuation in allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients[J]. *Oncologist*, 2021, 26(11): e2082–e2085.
- [16] Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, *et al.* Ruxolitinib-associated infections: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(3): 339–347.
- [17] Taylor P C. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology*, 2019, 58(Suppl 1): i17–i26.
- [18] Koo G C, Tan S Y, Tang T, *et al.* Janus kinase 3-activating mutations identified in natural killer/T-cell lymphoma JAK3 mutations identified in NKTCLs[J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(7): 591–597.
- [19] Dhillon S. Tofacitinib: a review in rheumatoid arthritis[J]. *Drugs*, 2017, 77(18): 1987–2001.
- [20] Hoy S M. Baricitinib: a review in moderate to severe atopic dermatitis[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2022, 23(3): 409–420.
- [21] Lin Z, Niu J, Xu Y, *et al.* Clinical efficacy and adverse events of baricitinib treatment for coronavirus disease-2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis[J]. *J Med Virol*, 2022, 94(4): 1523–1534.
- [22] Radi G, Simonetti O, Rizzetto G, *et al.* Baricitinib: the first JAK inhibitor approved in Europe for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adult patients[J]. *Healthc BSL*, 2021, 9(11): 1575. DOI: 10.3390/healthcare9111575.
- [23] O'Brien A, Hanlon M M, Marzaioli V, *et al.* Targeting JAK-STAT signalling alters PsA synovial fibroblast pro-inflammatory and metabolic function[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 672461. DOI: 10.3389/fimmu.2021.672461.
- [24] Chifotides H T, Bose P, Verstovsek S. Mometinib: an emerging treatment for myelofibrosis patients with anemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 1–17.
- [25] Parmentier J M, Jeff V, Candace G, *et al.* *In vitro* and *in vivo* characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494)[J]. *BMC Rheumatol*, 2018, 2(1): 1–11.
- [26] Ramírez-Marín H A, Tosti A. Evaluating the therapeutic potential of ritlecitinib for the treatment of alopecia areata[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 363–374.
- [27] Vazquez M L, Kaila N, Strohbach J W, *et al.* Identification of *N*-(cis-3-[methyl (7 *H*-pyrrolo [2, 3-*d*] pyrimidin-4-yl) amino] cyclobutyl)

- propane-1-sulfonamide (PF-04965842): a selective JAK1 clinical candidate for the treatment of autoimmune diseases[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(3): 1130–1152.
- [28] Berkant A A, Eugen F, Rüdiger B G. Early phase studies of JAK1 selective inhibitors in rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology*, 2021, 60(Suppl 2): ii11–ii16.
- [29] Choy E H. Clinical significance of Janus kinase inhibitor selectivity[J]. *Rheumatology*, 2019, 58(6): 953–962.
- [30] Calabrese L, Chiricozzi A, De Simone C, et al. Pharmacodynamics of Janus kinase inhibitors for the treatment of atopic dermatitis[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2022, 18(5): 347–355.
- [31] Taldaev A, Rudnev V R, Nikolsky K S, et al. Molecular modeling insights into upadacitinib selectivity upon binding to JAK protein family[J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 15(1): 30. DOI: 10.3390/ph15010030.
- [32] Tanaka Y, Kavanaugh A, Wicklund J, et al. Filgotinib, a novel JAK1-preferential inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: an overview from clinical trials[J]. *Mod Rheumatol*, 2022, 32(1): 1–11.
- [33] 王美玉, 刘德志, 徐莉英, 等. JAK 抑制剂的研究进展 [J]. *中国药物化学杂志*, 2021, 31(10): 834–843.
- [34] Mullally A, Hood J, Harrison C, et al. Fedratinib in myelofibrosis[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(8): 1792–1800.
- [35] Dai Z, Chen J, Chang Y, et al. Selective inhibition of JAK3 signaling is sufficient to reverse alopecia areata[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(7): e142205. DOI: 10.1172/jci.insight.142205.
- [36] Robinson M F, Damjanov N, Stamenkovic B, et al. Efficacy and safety of PF-06651600 (ritlectinib), a novel JAK3/TEC inhibitor, in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(10): 1621–1631.
- [37] Suzuki E, Mellins E D, Gershwin M E, et al. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(4/5): 496–502.
- [38] Gerstenberger B S, Ambler C, Arnold E P, et al. Discovery of tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor (PF-06826647) for the treatment of autoimmune diseases[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(22): 13561–13577.
- [39] Danese S, Peyrin-Biroulet L. Selective tyrosine kinase 2 inhibition for treatment of inflammatory bowel disease: new hope on the rise[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, 27(12): 2023–2030.
- [40] Lé A M, Puig L, Torres T. Deucravacitinib for the treatment of psoriatic disease[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2022; 23(6): 813–822.



【专家介绍】叶连宝: 博士, 教授, 硕士生导师, 企业博士后导师, 广东药科大学药物化学系主任, 广东省一流专业药物化学专业负责人, 药学硕士药物研发与转化方向负责人, 广东药科大学药学院学术委员会委员, 广东省一流课程负责人, 广东省在线开放课程负责人, 广东省课程思政示范课程负责人; 主要从事基于靶点的新药研究与开发、药品原料和化妆品原料的工艺研究。主持省级、厅局级课题 18 项, 企业合作项目 15 项; 以第一作者或通信作者身份在国内外核心期刊发表论文 60 多篇, 其中 SCI 收录 30 篇; 申请发明专利 18 项, 授权 12 项, 转让 6 项。