

Nuevas moléculas en el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Más allá de Ustekinumab y Vedolizumab

Raquel Yazmin López Pérez¹

Departamento de Gastroenterología Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México¹

Resumen

Los fármacos biológicos son moléculas de gran tamaño formadas por proteínas, producidas por organismos vivos, que cuentan con evidencia en ensayos clínicos y en la práctica clínica. Su beneficio terapéutico impacta en la respuesta clínica, curación endoscópica de la mucosa, reducción de hospitalizaciones y disminución de los requerimientos de cirugía. Los fármacos biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) están incluidos en el arsenal terapéutico de la enfermedad inflamatoria intestinal desde hace 20 años, mejorando el manejo de la enfermedad. Aun con su eficacia, actualmente existe un grupo importante de pacientes en los que estos tratamientos no tienen la respuesta esperada.

Introducción

Hasta un 30-40% de pacientes no responderán inicialmente a estos tratamientos (fracaso primario) y otro porcentaje de pacientes presentarán pérdida de eficacia al tratamiento acaso secundario, intolerancia o efectos adversos¹. Las cifras reportadas en la práctica clínica de no respuesta de 13-33% lo obligarán a cambiar a otro tratamiento². Además, en los pacientes con Enfermedad de Crohn, la pérdida de respuesta a lo largo del tiempo se da en un 10-21% de pacientes por año^{3,4}.

Tomando en cuenta esto, las pequeñas moléculas son fármacos que se utilizan como segunda y tercera línea sabiendo que existe un mecanismo de acción más selectivo que les confiere un buen perfil de seguridad, por ello estos tratamientos se usan de primera línea en pacientes con contraindicaciones ante los anti-TNF, por ejemplo, pacientes con antecedentes de neoplasia reciente, infecciones graves, enfermedades desmielinizantes o insuficiencia cardíaca.⁵

Así como la inmunogenicidad con Vedolizumab parece ser infrecuente y menor a la descrita con los anteriores, tampoco tofacitinib requiere concomitante un inmunosupresor dado que es una molécula de síntesis química y no induce la producción de anticuerpos.⁶ Actualmente existen múltiples estudios con moléculas que bloquean otras tantas citocinas implicadas en la etiopatogenia de la EII, así como dirigidas a otras metas terapéuticas de inhibición de la adhesión o tratamientos dirigidos a esfingosinas.

Abstract

Biological drugs are large molecules made up of proteins, produced by living organisms, which have evidence in clinical trials and in clinical practice. Its therapeutic benefit has an impact on clinical response, endoscopic healing of the mucosa, reduction in hospitalizations, and reduction in surgical requirements. Biological drugs that inhibit tumor necrosis factor (anti-TNF) have been included in the therapeutic arsenal for inflammatory bowel disease for 20 years, improving the management of the disease. Even with their efficacy, there is currently an important group of patients in whom these treatments do not have the expected response.

ANTI INTERLEUCINAS

Anti-IL-23

Risankizumab

El Risankizumab es un anticuerpo IgG1 humanizado que actúa en la subunidad p19 de la IL-23, primero fue probado con buenos resultados en el tratamiento de la psoriasis y en la artritis psoriásica, con unos resultados incluso mejores que ustekinumab⁷. Su uso en la Enfermedad de Crohn se ha demostrado en ensayos clínicos fase II, y en este año en resultados fase 3.

Un ensayo clínico en 121 pacientes en fase 2 con lesiones endoscópicas (CDEIS ≥ 7 , ≥ 4 en íleon) y CDAI ≥ 220 , los cuales tenían fracaso a tratamiento con anti-TNF (94%) fueron aleatorizados en dos brazos para recibir dosis diferentes de risankizumab (200 y 600 mg) frente a placebo en las semanas 0, 4 y 8 por vía intravenosa. En los resultados fue observado que en la semana 12, el grupo de 600 mg conseguía unos porcentajes de remisión clínica (36,6% vs. 15,4%; $p = 0,025$), respuesta y remisión endoscópica significativamente superiores al grupo placebo con unos efectos adversos similares.⁸

Respecto a los estudios de seguridad en la inducción, se realizaron dos estudios ADVANCE y MOTIVATE, fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Los pacientes incluidos en este estudio fueron pacientes con Enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, con exposición previa a biológicos y sin respuesta. En estos estudios la comparación entre grupos fue asignada al azar con dosis única de risankizumab (600 mg o 1200 mg) o placebo (2:2:1 en ADVANCE, 1:1:1 en MOTIVATE) en las semanas 0, 4 y 8. Con objetivos de respuesta: la remisión clínica (de acuerdo a índice de CDAI y los resultados reportados por los pacientes), encontrando

que la incidencia de eventos adversos de interés para la seguridad fue similar entre los grupos de tratamiento tanto en ADVANCE como en MOTIVATE, a excepción de las infecciones graves, que fueron ligeramente más altas con placebo.⁹

Mirikizumab

Es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado dirigido específicamente a la subunidad p19 de la citocina IL-23. Sands y colaboradores estudiaron la eficacia de este fármaco antileucina, en paciente con Enfermedad de Crohn con distintas dosis de administración (200,600,1000) en las semanas 0,4 y 8, alcanzando 15.6% y 20% de remisión en los grupos de 600 y 1000 mg en fase de inducción.¹⁰

El estudio pivotal de fase 3 LUCENT-2 muestra que los pacientes con Colitis Ulcerosa (CU) que respondieron a mirikizumab a las 12 semanas lograron y mantuvieron mejoría clínica y estadísticamente significativa al año de tratamiento.

La efectividad del mantenimiento y seguridad mostró entre los pacientes que habían respondido al tratamiento de inducción de 12 semanas con mirikizumab, que la mitad de los pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento (49,9%, n = 182/365) lograron la remisión clínica al año, en comparación con una cuarta parte de los pacientes con placebo (25,1%, n = 45/179, p<0,001). Casi dos tercios de los pacientes que lograron la remisión clínica a las 12 semanas con mirikizumab, mantuvo la remisión clínica al año (63,6%, n = 91/143) en comparación con un tercio de los pacientes que recibieron placebo (36,9%, n = 24/65, p<0,001). Casi todos los pacientes de mirikizumab que lograron la remisión clínica al año no habían recibido corticosteroides durante al menos tres meses antes de la finalización del tratamiento de mantenimiento (97,8%, n = 178/182)¹¹.

Anti-IL-6

Tocilizumab

La interleucina 6 (IL-6) es precursora de la proteína C reactiva, y tiene un papel determinante en la enfermedad inflamatoria intestinal y aún más relacionado con Enfermedad de Crohn. El Tocilizumab es el fármaco prototipo de este grupo, el cual bloquea el receptor de la IL-6. Su eficacia fue probada en un ensayo que incluyó 36 pacientes, con una respuesta mayor al placebo pero sin diferencias en cuanto a remisión clínica. En la actualidad el estudio ANDATE evalúa la molécula PF-04236921, como otro anticuerpo monoclonal humano contra la IL-6.

En esta investigación se incluye a 247 pacientes con enfermedad de Crohn con PCR \geq 5, actividad endoscópica y exposición previa a antiTNF. Se estudiaron 4 grupos de administración de placebo, 10, 50 y 200 mg. Se administra vía subcutánea (día 1 y 28) y se compara respuesta a tratamiento en las semanas 8 y 12. Los resultados definen que la dosis de 50 mg tiene mejor resultado que placebo tanto en respuesta como en remisión (47,4 y 27,4% vs. 28,6 y 10,9% respectivamente; p < 0,05). Los efectos adversos reportados fueron 2 perforaciones intestinales y 7 pacientes con desarrollo de abscesos, por tanto, se debe realizar más estudios que corroboren seguridad¹².

INHIBIDORES DE LA ADHESIÓN

Los fármacos inhibidores de la adhesión han demostrado eficacia en la inducción y mantenimiento de los pacientes

con enfermedad inflamatoria intestinal. El primero, natalizumab, dejó de ser una opción, por el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Ante el desarrollo de vedolizumab con acción intestinal selectiva, que deriva de la inhibición de la integrina 4 α 7 β endotelio Mad-CAM específica de la mucosa intestinal (también se expresa en menor medida en páncreas, bazo, hígado, pulmón y vejiga) este fármaco se ha posicionado como una buena opción tras fallo de los anti-TNF¹³. Dentro de las nuevas moléculas prometedoras en esta diana terapéutica se encuentra etrolizumab.

Etrolizumab

El etrolizumab mantiene esta selectividad, pero inhibiendo el componente β 7 de esta integrina y tiene capacidad de bloquear la interacción entre la integrina E- β 7 y la E-Cadherina en el compartimento epitelial responsable de la permanencia de los linfocitos y células dendríticas a ese nivel¹⁴, por tanto tiene mayor capacidad que vedolizumab para disminuir el conteo de linfocitos CD8+ y CD4+ en el intestino, lo que podría tener una mayor eficacia en la respuesta clínica¹⁵. Actualmente este fármaco se encuentra en estudios fase I, y se ha establecido que es importante la selección de candidatos a esta molécula, pues se han demostrado más efectos adversos que con placebo. La inmunogenicidad se ha reportado en 5%¹⁶.

Anti-MadCAM: PF-00547659

PF-00547659 es un anticuerpo monoclonal tipo IgG2 dirigido frente a Mad-CAM, el ligando endotelial de la 4 α 7 β , por lo que conserva la especificidad intestinal de vedolizumab y etrolizumab.

El estudio fase II TURANDOT, de esta molécula incluyó 357 pacientes para comparar diferentes dosis contra placebo. Las dosis se administraron en los días 0,4 y 8 con dosis 7,5, 22,5, 75 y 225 mg frente a placebo. Se encontraron diferencias con placebo en la semana 12 con las dosis intermedias (13 y 12% en los grupos de 22,5 y 75 mg, respectivamente). Esto señala que sus efectos como modalidad terapéutica en los pacientes es similar a Vedolizumab, sin embargo, aún falta la fase III de este estudio para corroborar los datos¹⁷.

TRATAMIENTO DIRIGIDO A ESFINGOSINAS

Ozanimod

La FDA ha aprobado recientemente el uso de Ozanimod en la colitis ulcerosa. Este fármaco tiene como mecanismo de acción modular los receptores de S1P (esfingomiela 1 fosfato). Se sabe que existen 5 tipos diferentes de receptores de esfingomiela 1 fosfato (S1P1-5). Específicamente, el receptor modulado por ozanimod está implicado en la circulación de los linfocitos por el ganglio linfático. Al ser agonista, este receptor permite la internalización y degradación del mismo, de forma que el linfocito no detecta el gradiente y permanece en el ganglio linfático; conociéndose así como un «secuestrador» de linfocitos, logrando reducción de 70-60% de la migración de linfocitos¹⁸.

Los estudios han demostrado como eficaz la dosis de 1 mg en la inducción, mejorando los resultados del grupo placebo, tanto en remisión (16% vs. 6%; p = 0,048) como en respuesta (57% vs. 37%; p = 0,02) y cicatrización mucosa (34% vs. 12%; p = 0,03), pero no así en remisión histológica

en pacientes con colitis ulcerativa crónica idiopática. Aun no aprobado en Enfermedad de Crohn¹⁹.

Con el uso de esta molécula se encontró que el único factor de peor respuesta identificado fue la exposición previa a anti-TNF. Se ha postulado interés particular en conocer el perfil de seguridad, pues fingolimod utilizado en la esclerosis múltiple tiene efectos adversos importantes como bloqueos auriculoventriculares, edema de mácula o hipertransaminasemia, esto atribuido a bloqueo no selectivo. Sin embargo, ozanimod, tiene selectividad por los receptores S1P1 y S1P5, esperando así que su tasa de efectos adversos sea menor²⁰.

El estudio STEPSTONE, un ensayo no controlado en el que participaron 69 pacientes con enfermedad de Crohn, 39,1 % de los pacientes (IC del 95 %, 27,6 a 51,6) que recibieron 1,0 mg de ozanimod al día tuvieron una remisión clínica en la semana 12. Fue administrado Etrasimod 2 mg, otro agonista oral del subtipo 1 del receptor S1P, con resultados que mostraron una mejoría clínica en la puntuación modificada de la Clínica Mayo y mejoría endoscópica al compararlo con placebo^{21,22}.

Morgersen

La proteína SMAD/ se encuentra elevada en enfermedad inflamatoria intestinal y en enfermedad de Crohn, se ha observado que esta proteína bloquea el TGF-1 β que regula la respuesta inmune evitando la proliferación celular. Morgersen es un oligonucleótido frente al ARN mensajero de la proteína SMAD7 de forma que conseguiría revertir el bloqueo de TGF-1 β . Este fármaco se prescribe vía oral con liberación ileocecal para conducir a un efecto tópico. El estudio IGON incluyó 160 pacientes con enfermedad de Crohn corticodependiente o corticorresistente con puntuación CDAI \geq 220, aleatorizados para recibir (10, 40 o 160 mg) o placebo durante 2 semanas. Se encontró que el día 15 los grupos de 40 y 160 mg alcanzan el objetivo de remisión clínica en un 55 y 65% respectivamente, claramente superior a la conseguida con placebo (10%; $p < 0,001$).²³

Inhibidores de las JAK quinasas

Las quinasas de Janus (JAK) son una familia de 4 proteínas (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2) encargadas de la señalización intracelular de distintas citocinas. Están asociadas al dominio intracitoplasmático del receptor de citocinas. La activación del receptor activa las JAK quinasas fosforilando a las proteínas del sistema STAT que se traslocan al núcleo donde modulan la transcripción de numerosos genes implicados en la respuesta inmune y diferentes funciones celulares como hematopoyesis, diferenciación, maduración y crecimiento.²⁴

Tofacitinib

Tofacitinib es el primero de los agentes de molécula pequeña y se sabe que no tiene desarrollo de inmunogenicidad. Es un fármaco oral inhibidor reversible con afinidad por las JAK1 y JAK3. Tiene una vida media aproximada de 3 h y una dosis de 5 mg conlleva una inhibición del 50-60% de las citocinas dependientes disminuyendo al 20-30%. Es un inhibidor JAK oral aprobado para pacientes con colitis ulcerosa sobre la base de tres ensayos controlados aleatorios (los ensayos de inducción OCTAVE 1 y 2 y el ensayo de mantenimiento OCTAVE Sustain) que muestran que induce y mantiene la remisión clínica, además de lograr la cicatrización de mucosas, en

pacientes con colitis ulcerosa que no respondieron a la terapia convencional o anti-TNF- α ^{25,26}

El primer ensayo clínico que demuestra utilidad del fármaco es un estudio fase II que incluye a 194 pacientes aleatorizados en 4 grupos: placebo, 0,5, 3, 10 y 15 mg administrados por vía oral cada 12 h durante 8 semanas con un seguimiento de 4 semanas. Un 30% habían recibido previamente fármacos anti-TNF y un 36% IMM. La respuesta clínica (objetivo principal del estudio) en la semana 8 era significativamente superior al placebo en el grupo de 15 mg únicamente (42% vs. 78%; $p < 0,001$); sin embargo, la remisión alcanzaba significación en los grupos de 3, 10 y 15 mg (33, 48 y 41% vs. 10% respectivamente). Las lesiones endoscópicas también cicatrizaban (índice de Mayo = 0) en un mayor número de pacientes tratados con tofacitinib (3 mg: 18%, $p = 0,01$; 10 mg: 30%, 15 mg: 27%; ambas $p < 0,001$) que en los asignados a placebo (2%). En este estudio los IMM eran retirados al iniciar el ensayo.

Tofacitinib reduce el catabolismo del colesterol asociado con la inflamación por lo cual se ha demostrado que el incremento es reversible y dependiente de la dosis en los niveles de lípidos séricos (colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad y colesterol de lipoproteínas de baja densidad) se correlacionaron inversamente niveles elevados de proteína C reactiva²⁷.

Los efectos adversos asociados al uso de Tofacitinib, fueron diversos, incluidos muerte súbita por causas cardiovasculares y una mayor incidencia de eventos tromboembólicos entre pacientes mayores (>65 años) que recibían 10 mg de tofacitinib dos veces al día y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular. Esto llevó a la FDA a restringir el uso de tofacitinib para el tratamiento de la colitis ulcerosa a pacientes en los que había fallado la terapia anti-TNF- α ²⁸.

Amiselimod

Es un modulador del receptor de esfingosina 1 con un perfil de seguridad mayor que otros moduladores de esfingosina. Se ha evaluado en pacientes con enfermedad de Crohn clínicamente activa, con previos tratamientos con esteroide, inmunomodulador o agentes anti TNF- α . La dosis administrada fue de 0.4 mg al día por 2 semanas. La disminución del CDAI (índice de actividad de enfermedad de Crohn) fue logrado en 48.7% de grupo de amiselimod vs 54.1% de grupo placebo, con un mayor número de infecciones en el grupo de amiselimod comparado con el placebo²⁹.

Conclusión

Existen nuevas opciones terapéuticas para los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que no han respondido a terapias biológicas de primera línea. Sabemos que el tratamiento de esta enfermedad es un reto y que contar con nuevos mecanismos de acción hacia dianas terapéuticas va a permitir individualizar la terapia de acuerdo a factores particulares de cada paciente. Actualmente se plantea incluso la combinación de dos tratamientos biológicos con el fin de alcanzar diversos desenlaces como remisión clínica, bioquímica, endoscópica e histológica.

Bibliografía

1. Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerativa. Manual Práctico , Conductas de actualidad en Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 2019, ISBN. 978-84 17844-26-4
2. Ding NS, Hart A, de Cruz P. Systematic review: Predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:30--51.
3. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: A systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:674--84.
4. 3. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: A review. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:7607
5. Chaparro M, Gisbert JP, New molecules in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2016; 39(6): 411-23
6. Sabino J, Verstocktock B, Vermeire S, Ferrante M. New biologics, and small molecules in inflammatory bowel disease an update. *Therap Adv Gastroenterol,* 2019; 12:1-14
7. Javier P. Gisbert, Eugeni Domènech, Vedolizumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, *Gastroenterología y Hepatología*, Volume 38, Issue 5, 2015, Pages 338-348, ISSN 0210-5705,
8. Hiroaki Ito, Masakazu Takazoe, Yoshihiro Fukuda, Toshifumi Hibi, Kazuo Kusugami, Akira Andoh, Takayuki Matsumoto, Takehira Yamamura, Junichi Azuma, Norihiro Nishimoto, Kazuyuki Yoshizaki, Takashi Shimoyama, Tadimitsu Kishimoto. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease, *Gastroenterology*, Volume 126, Issue 4, 2004, Pages 989-996, ISSN 0016-5085
9. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials Geert D'Haens*, Remo Panaccione*, Filip Baert, Peter Bossuyt,
10. Sands BE, Sandborn WJ, et al. 1003 Efficacy and Safety of Mirikizumab, (LY3074828) in a Phase 2 Study of Patients with Crohn's disease *Gastroenterology* -2019;1516:S-216.
11. Sandborn WJ, Ferrante M, Bhandari BR, Berliba E, Feagan BG, Hibi T, Tuttle JL, Klekotka P, Friedrich S, Durante M, Morgan-Cox M, Laskowski J, Schmitz J, D'Haens GR. Efficacy and Safety of Mirikizumab in a Randomized Phase 2 Study of Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2020 Feb;158(3):537-549.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.043. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31493397.
12. Silvio Danese, Severine Vermeire, Paul Hellstern, Remo Panaccione, Gerhard Rogler, et al. Results of Andante, a Randomized Clinical Study with an Anti-IL6 Antibody (PF-04236921) in Subjects with Crohn's Disease Who Are Anti-TNF Inadequate Responders, *Gastroenterology*, Volume 150, Issue 4, Supplement 1, 2016,
13. F. Muñoz, Nuevas dianas terapéuticas en la enfermedad inflamatoria intestinal, *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día*, Volume 16, Issue 3, 2017, Pages 138-150, ISSN 1696-7801,
14. Complejo Asistencial de Salamanca, Salamanca, España
15. Fiorino G, Gilardi D, Danese S. The clinical potential of etrolizumab in ulcerative colitis: Hypes and hopes. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016; 9:50312.
16. Zundler S, Schillinger D, Fischer A, Atreya R, Lopez-Posadas R, Watson A, et al. Blockade of alphaEbeta7 integrin suppresses accumulation of CD8+ and Th9 lymphocytes from patients with IBD in the inflamed gut in vivo. *Gut.* 2016
17. Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, Williams M, Lu TT, Mansfield, JC, et al. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: A randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2014; 384:309-18.
18. Zundler S, Schillinger D, Fischer A, et al. Blockade of $\alpha E\beta 7$ integrin suppresses accumulation of CD8+ and Th9 lymphocytes from patients with IBD in the inflamed gut in vivo. *Gut* 2017; 66:1936- 48.
19. Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, d'Haens G, Vermeire S, Hanauer SB, et al. Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2016; 374:1754--62.
20. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47:162-75.
21. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2021; 385:1280-91.
22. Feagan BG, Sandborn WJ, Danese S, et al. Ozanimod induction therapy for patients with moderate to severe Crohn's disease: a single-arm, phase 2, prospective observer-blinded endpoint study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:819-28. 89
23. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, et al. Efficacy and safety of etrasimod in a phase 2 randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020; 158:550-61
24. Monteleone G, Fantini MC, Onali S, Zorzi F, Sancésario G, Bernardini S, et al. Phase I clinical trial of Smad7 knockdown using antisense oligonucleotide in patients with active Crohn's disease. *Mol Ther.* 2012; 20:870-6.
25. Danese S, Grisham M, Hodge J, Telliez JB. JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: A hub for multiple inflammatory cytokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;310: G155-62
- 25.. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017; 376:1723-36.
52. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012; 367:616-24
- 26.. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017; 376:1723-36.
27. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012; 367:616-24
28. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J, et al. Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67:616-25. 55. Sands BE, Taub PR, Armuzzi A, et al.
29. Buzard DJ, Kim SH et al. Discovery of APD334, design of a clinical Stage Functional Antagonist of the

Sphingosine-1-phosphate-1 receptor, ACS Med Chem Lett
2014;5:1313-7