Immunologie pour le praticien

Les kinases de type JAK, l'immunité et le dermatologue

O. DEREURE
Service de Dermatologie,
Université de MONTPELLIER.

Qu'est-ce qu'une kinase de type JAK ?

Les kinases de type JAK constituent une famille de tyrosine kinases intracellulaires non directement réceptrices mais qui transmettent un certain nombre de signaux moléculaires médiés par des cytokines *via* la voie dite JAK-STAT (pour *Signal Transducer and Activator of Transcription,* ou *Signal Transduction And Transcription*). Les membres de cette famille (nombreuse), initialement dénommés *Just Another Kinase* 1 et 2 (car ils n'étaient que 2 représentants similaires au sein d'un large panel de kinases découvertes par PCR grâce à des amorces communes) ont finalement été décrits, non sans un certain humour, sous le nom de *Janus kinase*.

Cette référence au dieu romain à 2 faces, Janus, est liée au fait que ces JAK possèdent 2 domaines de transfert de phosphate (donc responsables de l'activité kinase qui est la principale caractéristique biochimique de ces enzymes) presque identiques. L'un de ces domaines est doté de l'activité kinase proprement dite qui va phosphoryler et donc activer les messagers d'aval (en particulier STAT) dans la voie de signalétique tandis que l'autre régule négativement l'activité kinase du premier ; ce second domaine est accessible à de petites molécules stimulatrices qui en fin de compte inhibent l'activité kinase globale de la molécule et sont appelées pour cette raison inhibiteurs de JAK (JAKi).

Ces molécules commencent actuellement à se tailler une certaine réputation en dermatologie (même si certains domaines d'application ont été explorés il y a déjà quelques années) après avoir intéressé nos collègues rhumatologues et hématologues. Actuellement, la famille JAK comporte 4 membres : JAK1, 2, 3 et la tyrosine kinase 2 (TYK2).

Fonctionnement des JAK

Les kinases de type JAK sont couplées à des récepteurs aux cytokines de type I et de type II qui ne possèdent aucune activité kinase catalytique propre et ne peuvent donc pas par eux-mêmes transmettre le message véhiculé par la cytokine. Pour cela, ils utilisent donc les JAK pour phosphoryler et activer les protéines en aval impliquées dans leurs voies de transmission du signal. Ces récepteurs, qui se présentent en général sous la forme de 2 chaînes protéiques identiques ou en tout cas appariées avec 2 domaines intracellulaires transducteurs de signal, subissent un changement de conformation après liaison à la cytokine, changement qui rapproche suffisamment les 2 molécules JAK (une par chaîne protéique du récepteur) pour qu'elles puissent se phosphoryler mutuellement. Cette phosphorylation de JAK induit alors un changement de conformation de la kinase elle-même, lui permettant de transmettre

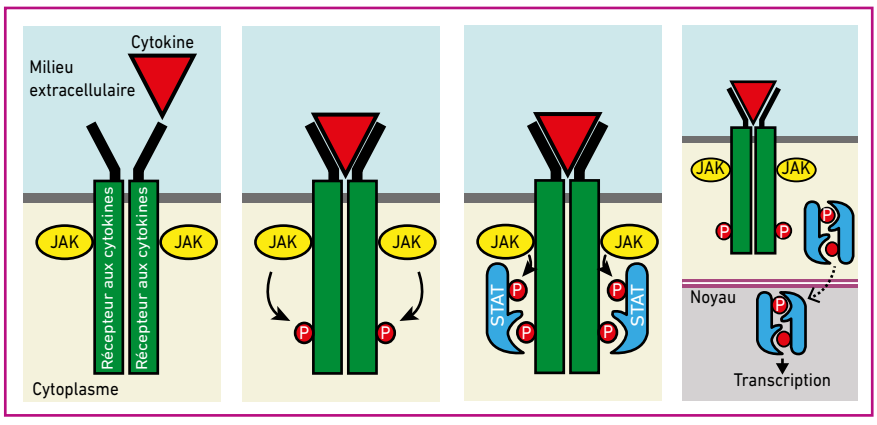

Fig. 1 : Mode d'action physiologique des kinases JAK : phosphorylation réciproque de chaque ensemble JAK/chaîne protéique du récepteur ; "attraction" des protéines STAT, qui sont également phosphorylées et forment un dimère qui va se séparer de l'ensemble JAK/récepteur, gagner le noyau et induire la transcription des gènes cibles responsables de la réponse cellulaire.

le signal en intracellulaire en phosphorylant et donc en activant des intermédiaires d'aval et notamment les facteurs de transcription de type STAT. Les molécules STAT activées se dissocient alors du récepteur et forment également des dimères avant d'être transloquées vers le noyau cellulaire, où elles régulent la transcription de gènes sélectionnés et induisent la réponse cellulaire à la cytokine initiale (***fig. 1***). Cette réponse peut être de plusieurs types : prolifération cellulaire, inhibition de l'apoptose, croissance cellulaire, migration ou encore différenciation des cellules myéloïdes, ce qui explique le rôle très important des JAK dans l'embryogenèse, l'hématopoïèse mais aussi l'immunité.

Les JAK kinases et l'immunité

Chez les mammifères, JAK1, JAK2 et TYK2 sont exprimés de manière ubiquitaire alors que l'expression de JAK3 est restreinte aux cellules hématopoïétiques, de façon variable selon l'état de développement et d'activation des cellules. En raison de leur association intime avec les récepteurs aux cytokines, ces kinases se localisent généralement aux endosomes et à la membrane plasmique.

Un grand nombre de cytokines jouant un rôle important dans la réponse immune adaptative dépendent directement de JAK1 et de JAK3 pour leur action biologique, en particulier les interleukines (IL) IL2, IL4, IL7, IL9, IL15 et IL21. JAK1 est également un maillon essentiel de la signalétique d'une autre famille de cytokines ayant des liens plus ou moins étroits avec l'immunité tels IL6, IL11 le G-CSF et les interférons (IFN). JAK2 joue par ailleurs un rôle important dans le mode d'action de certaines hormones ou apparentées, notamment l'hormone de croissance (GH), la prolactine (PRL), l'érythropoïétine (EPO), la thrombopoïé-

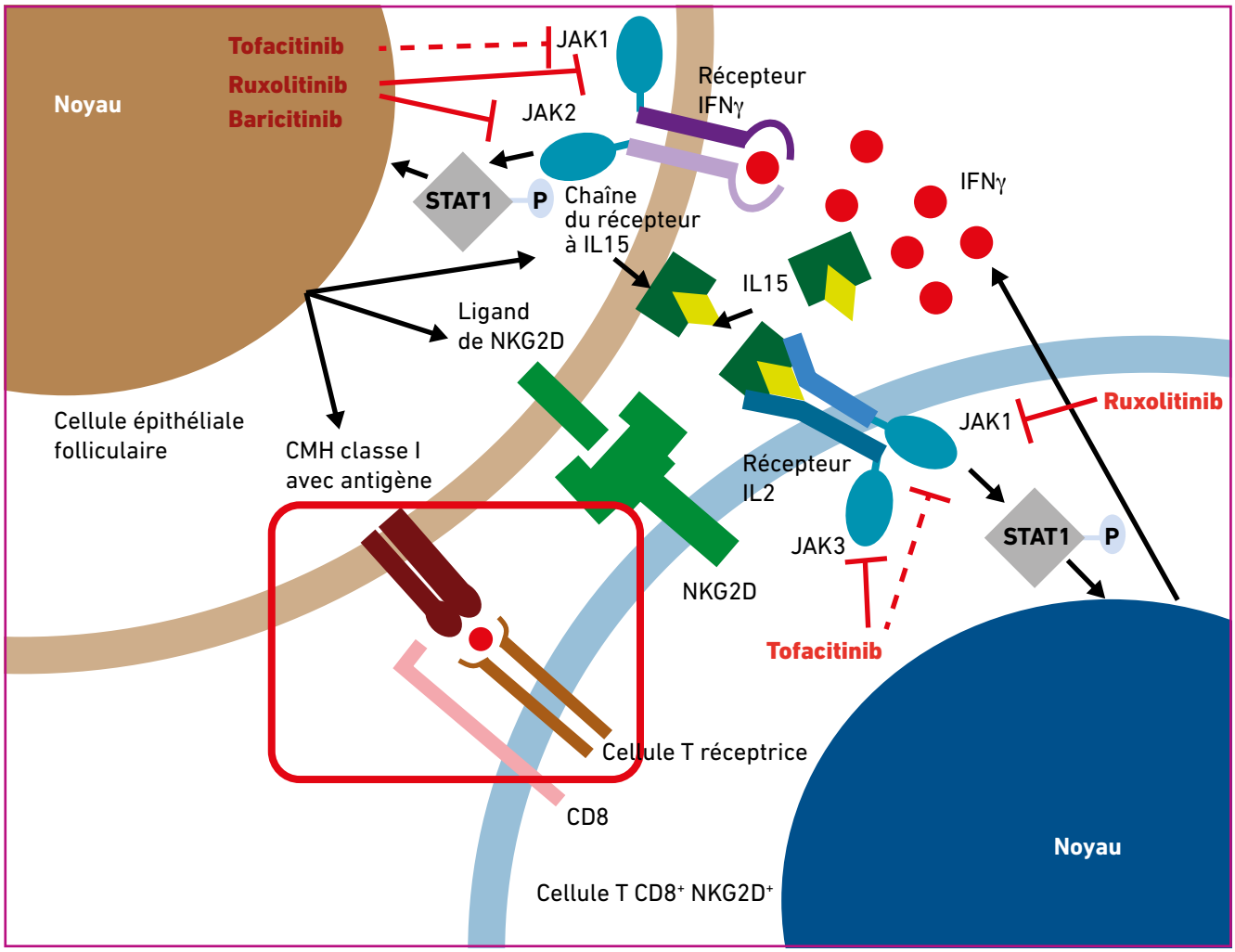

Fig. 2 : Intervention des molécules JAK dans la physiopathologie de la pelade et impact possible des JAKi (d'après Assouly P et Dereure O. Pelade. Encyclopédie médico-chirurgicale [98-810-B-10], Elsevier 2020).

Immunologie pour le praticien

tine (TPO) et, là encore, dans l'immunité adaptative en régulant la signalétique liée à l'IL3 (IL3, IL5 et GM-CSF) et à certains IFN. Enfin, TYK2 a été la 1re kinase JAK impliquée dans la signalisation liée à l'IFNγ, et joue un rôle essentiel dans la signalisation dépendant de l'IL12. Les liens avec l'immunité innée et notamment avec les *Toll Like Receptors* (TLR) semblent moins importants même s'il a été établi que la réponse des souris TYK2 -/- au lipopolysaccharide (LPS, un composant de la membrane externe des bactéries à Gram négatif) est défectueuse.

Enfin, les JAK jouent un rôle important dans l'apoptose cellulaire et notamment lymphocytaire, là encore en tant qu'intermédiaire entre les récepteurs de "mort" et leurs ligands et la machinerie intracellulaire conduisant au suicide cellulaire par activation des caspases.

Les liens très importants entre les kinases JAK et l'immunité adaptative sont bien illustrés par le fait que les mutations inactivatrices de JAK3 sont responsables de la plupart des cas d'immunodéficience combinée sévère autosomique récessive humaine (SCID). À l'inverse, des mutations activatrices sont souvent identifiées dans les syndromes lympho- ou myéloprolifératifs et myélodysplasiques, et jouent probablement un rôle direct dans la physiopathologie de ces affections.

Toutes ces données fondamentales ont permis de développer une nouvelle catégorie d'immunosuppresseurs et de molécules antitumorales, petites molécules qui inhibent l'activité des JAK et donc la transmission des messages activateurs liés aux différentes cytokines transduites au noyau des lymphocytes. Ces molécules (tofacitinib, baricitinib, ruxolitinib, filgotinib, etc.) sont appelées anti-JAK ou inhibiteurs de JAK (JAKi), et peuvent "cibler" une molécule JAK précise ou 2 d'entre elles, par exemple JAK1 et JAK2 (ruxolitinib), JAK1 et JAK3 (tofacitinib), JAK2 et JAK3 ou encore toutes les molécules JAK (baricitinib), et leur spectre d'activité dépend des types de molécules JAK inhibées. Elles représentent une voie thérapeutique innovante déjà largement utilisée en hématologie (syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques notamment quand une mutation activatrice est présente) et en rhumatologie (dans les rhumatismes inflammatoires, polyarthrite rhumatoïde par exemple). Leur utilisation se développe également dans les greffes d'organe solide et en gastro-entérologie dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Et le dermatologue ?

La dermatologie n'est pas en reste dans cette formidable "ruée" vers les JAKi. Le tofacitinib a déjà fait l'objet d'essais thérapeutiques tant par voie systémique que locale dans le psoriasis en plaques, avec des résultats toutefois modérés mais une bonne tolérance qui peut être intéressante chez des patients fragiles. L'avenir se trouve peut-être plus du côté des affections dépendantes par exemple de l'IFNγ telles que la pelade (***fig. 2***) ou le vitiligo avec des résultats réellement inusités dans ces affections souvent anciennes, "fixées" et désespérantes, mais également dans la dermatite atopique par voie locale ou systémique en interférant avec les cytokines en cause dans les lésions inflammatoires et le prurit, en parallèle du développement des anticorps monoclonaux.

En fait, c'est à terme toute la dermatologie inflammatoire ou "dysimmunitaire" qui sera probablement le futur champ d'application de ces nouvelles molécules pour lesquelles la principale limitation reste probablement aujourd'hui le ratio coût/efficacité en raison de leur prix élevé et certains effets indésirables liés à l'immunosuppression, et en particulier le surrisque tumoral cutané ou non. À suivre… de près !

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.