

Entendiendo los inhibidores de la vía Janus cinasa/Transductores de señal y activadores de proteínas de transcripción, desde la ciencia a la terapéutica

Nicolás Javier Moya-González¹, Fernando Valenzuela-Ahumada²

RESUMEN

La vía de señalización Janus cinasa/Transductores de señal y activadores de proteínas de transcripción (JAK/STAT), es estimulada por diversas citocinas involucradas tanto en la transmisión de la respuesta del sistema inmune, como también en la modulación de la hematopoyesis, los procesos inflamatorios y el crecimiento celular.

El reconocimiento de esta vía de transmisión de señales extracelulares al medio intracelular, ha generado grandes expectativas y terapias emergentes para el control de trastornos inflamatorios. La presente revisión se centra en la descripción de dicha vía y las nuevas moléculas descubiertas para su inhibición con el fin de modular selectivamente la respuesta inmune.

Palabras clave: Vía JAK/STAT; Enfermedades inmunomediadas; Nuevo target terapéutico; Jakinibs.

SUMMARY

The Janus kinase/Signal transducers and activators of transcription proteins (JAK/STAT) signaling pathway is stimulated by various cytokines involved both in the transmission of the immune system response, as well as in the modulation of hematopoiesis, the processes inflammation and cell growth.

The recognition of this pathway of extracellular signal transmission to the intracellular environment has generated great expectations and emerging therapies for the control of inflammatory disorders. This review focuses on the description of this pathway and the new molecules discovered for its inhibition in order to selectively modulate the immune response.

Key words: JAK/STAT pathway; Immune-mediated diseases; New therapeutic target; Jakinibs.

¹Dermatólogo,
Staff Clínica
Dávila y Clínica
Indisa, Santiago
de Chile, Chile.
Investigador Centro
Internacional de
Estudios Clínicos,
Santiago de Chile,
Chile

²Departamento
de Dermatología,
Facultad de
Medicina,
Universidad de
Chile, Servicio
de Dermatología,
Clínica Universidad
de los Andes,
Santiago de
Chile, Chile.
Investigador Centro
Internacional de
Estudios Clínicos,
Santiago de Chile,
Chile

Trabajo no recibió
financiamiento.
Los autores declaran
no tener conflictos
de interés.
Recibido el 6 de
julio 2022, aceptado
el 21 de febrero
2023.

Correspondencia a:
Nicolás Moya-
González
Correo electrónico:
Nicolasmoyag@
gmail.com

La vía de señalización Janus cinasa/Transductores de señal y activadores de proteínas de transcripción (JAK/STAT), es una vía de transducción de señales intracelulares conservada evolutivamente y ampliamente expresada en todos los tejidos de los mamíferos e involucrada en la proliferación celular, diferenciación, supervivencia, apoptosis y regulación inmune.¹ Esta vía sirve como un paradigma que muestra cómo la información de los contactos proteína-proteína en la superficie celular puede ser transmitida directamente a los genes en el núcleo.²

Tal como sucedió hace más de 20 años con el descubrimiento de las drogas biológicas, lo cual marco un hito en la medicina, actualmente el estudio de fármacos que inhiben la actividad de esta vía de señalización surge como una alternativa terapéutica emergente para el tratamiento de diferentes patologías tanto neoplásicas como inflamatorias. A continuación, haremos un repaso de dicha vía, en cuanto a sus principales componentes y vía de transmisión.

1. COMPONENTES PRINCIPALES DE LA VÍA JAK/STAT.

1.1. Receptores de citocinas

Son glicoproteínas transmembranales los cuales se pueden clasificar en dos grandes subgrupos:

Receptores Clase I: los cuales se unen a una amplia gama de interleucinas (IL), hematopoyetinas y factores de crecimiento.

Receptores de clase II: los que reconocen solo a los interferones (IFN) y las citocinas de la familia IL-10.

Teniendo en cuenta que el genoma humano codifica a más de 50 citocinas diferentes, tales como: IL, IFN, factores estimuladores de colonias (CSF), factores de crecimiento y hormonas, existe un número similar de receptores específicos para cada citocina.³ A pesar de esta variabilidad, estos receptores comparten algunas características en común como la ausencia de actividad cinasa intrínseca (por lo que son incapaces de iniciar directamente una cadena de fosforilaciones) y la presencia de un dominio intracelular asociado con los miembros de la familia JAK, dependiendo de estos para iniciar la transducción de la señal.⁴ Estructuralmente estos receptores son formados por cadenas de proteínas transmembranas de una sola vía, las cuales cuentan con un dominio extracelular e intracelular. El dominio extracelular posee un sector que actúa como ligando extracelular, para diversas citocinas y factores de crecimiento, siendo estos específicos para cada citocina; por su parte, en los dominios intracelulares existen sitios de acoplamiento específicos para las JAK y STAT, las regiones de unión a JAK son proximales a la membrana, dicha localización es importante para la activación inducible por citocinas, mientras que los sectores de unión a STAT se encuentran hacia el extremo carboxilo terminal del receptor, distal a la membrana.⁵

1.2. Familia JAK

Son grandes moléculas no receptoras del tipo tirosinasa o fosfotransferasa citoplasmáticas e intracelulares, pertenecientes a la familia de la Tirosina cinasas. Este grupo de cinasas fueron descubiertas a principio de los años 1990, no se relacionaron con ninguna vía co-

nocida, recibiendo su denominación como acrónimo en inglés de “Just Another Kinase”. Posteriormente, se demostró su asociación con los receptores de las citocinas, y con la transmisión de la señal de activación de éstas a las STAT, recibiendo el nombre “Janus kinases” en honor de Jano, el dios con dos rostros de las puertas romanas, debido a su dualidad estructural y funcional; estas tirosinasas como Jano, miran tanto hacia afuera, fosforilando al receptor, como hacia dentro, fosforilando a las STAT.⁶

Esta familia consta de cuatro miembros o isotipos: JAK 1, JAK 2, JAK 3 y Tirosina cinasa 2 (TYK 2), cada uno asociado con distintos receptores de citocinas y presentan diferentes preferencias con respecto a la fosforilación de subconjuntos específicos de STAT.⁵ Estos se unen de forma constitutiva a las regiones proximales intracelulares de los receptores de membrana de tipo I y II. En general, cada receptor en específico se une a algún JAK específico, aunque algunos receptores (sobre todo la familia de receptores de CSF e IL-6) pueden unirse a múltiples JAK.⁷ Los JAK1, JAK2 y TYK2 son omnipresentes en los mamíferos, siendo además ortólogos (genes homólogos de especies diferentes que evolucionaron a partir de un ancestro común en un proceso de especiación) en teleosteos (peces con esqueleto óseo), pájaros e insectos.⁸ El JAK1 es comúnmente conocida por jugar un papel en la mediación de señales para una amplia gama de trastornos inflamatorios, mientras que JAK2 es conocido por mediar señales para una gama de citocinas inflamatorias que implican hematopoyesis en la médula ósea. Por el contrario, la función de la JAK3 se expresa en linfocitos B, linfocitos T y células natural killer (NK). Adyacente al dominio cinasa se encuentra la presencia de un dominio regulatorio “similar a la cinasa” llamado “pseudocinasa”, de este modo los dominios cinasa y pseudocinasa representan las dos caras de las JAK, siendo esto una característica estructural clave de las JAK; gran parte del trabajo experimental ha señalado la importancia de este dominio regulador.⁹

En consecuencia, las JAK son moléculas muy conservadas y las isoformas de JAK no son redundantes. Se ha visto que animales con inactivación de alguna isoforma JAK tienen fenotipos clínicos graves y muchas veces letales, como por ejemplo los ratones con deficiencia de JAK1 mueren perinatalmente; aquellos

con inactivación de JAK2 producen embriones no viables debido a eritropoyesis defectuosa ; mientras que la presencia de la inactivación de JAK3 genera un síndrome de inmunodeficiencia grave y una supervivencia reducida, aquellos ratones deficientes en TYK2 son viables pero susceptibles a la infección viral debido a la respuesta reducida de IFN. En los seres humanos, las mutaciones gananciales en función de JAK2 contribuyen a la patogenia de la policitemia vera, la trombocitosis esencial y la mielofibrosis; mientras mutaciones en JAK3 provocan un síndrome de inmunodeficiencia combinada grave (ausencia en la circulación de linfocitos T maduros y de NK normales, presencia de linfocitos B no funcionales).

1.3. Familia STAT

Son una familia de proteínas con un doble función, tanto en la transducción de señal, como en la activación de proteínas de transcripción.⁸ Están presentes en el citoplasma como dímeros inactivos, activándose al iniciarse la señalización por citocinas, siendo uno de los factores de transcripción activados por citocinas más importantes en el proceso de respuesta inmune. Esta familia está compuesta por siete miembros presentes en todos los mamíferos: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B y STAT6.¹⁰

Como distintos receptores se pueden unir a diferentes JAK, los receptores también se unen a diferentes STAT. La capacidad de una determinada citocina para inducir la activación de un STAT en particular, es impulsada por la fosfotirosina ubicada en sitios de unión al STAT dentro del dominio citoplasmático distal del receptor de citocinas, pudiendo una sola fosfotirosina reclutar a varios miembros de la familia STAT, aunque con diferente afinidad.¹¹ Se ha demostrado que STAT1 y STAT4 participan en la respuesta inmune Th1, mientras que se sabe que STAT3 y STAT6 participan en los tipos de respuesta inmune Th17 y Th2.

2. MECANISMO DE ACCIÓN^{12,13}

Una de las características más importantes de esta vía es su rápida acción, de forma experimental se ha visto que luego de la estimulación por IFN de esta vía, la

velocidad de expresión génica es de tan solo 15 a 30 minutos, siendo esto independiente de la formación de proteínas.⁶

La vía JAK/STAT regula la transmisión de señal en cuatro pasos:

Paso 1: Cada citocina se une al dominio extracelular de un receptor de membrana específico (receptor de tipo I o II), dicha interacción induce la dimerización u oligomerización de los receptores, generando un cambio conformacional aproximando al dominio citoplasmático proximal de los receptores a las JAK. Los cambios conformacionales en los receptores de citocinas inducidos por la unión del ligando, conducen a la fosforilación de las JAK a través de la interacción recíproca de dos JAK yuxtapuestas. Por lo tanto, cada receptor de la superficie celular requiere un par de JAK como homodímeros idénticos (por ejemplo, JAK2/JAK2) o heterodímeros (por ejemplo, JAK1/JAK3). Este acercamiento de las JAK permite su autofosforilación por transfosforilación, aumentando su actividad enzimática.¹⁴

Una vez activadas, las JAK fosforilan las tirosinas (fosforilación cruzada) ubicadas en el dominio citoplasmático distales de los receptores, creando puntos de anclaje para la unión de las STAT. Luego de lo cual la tirosina fosforilada del receptor se une con el dominio SH2 de la STAT, propiciando su unión a dichos puntos de anclajes. En consecuencia, cada STAT serán activados por una citocina particular dependiendo del tipo de receptor de citocinas, pudiendo unirse diferentes STAT a la misma secuencia con diferentes afinidades, lo que explica parte del pleiotropismo (activación de una enzima específica puede favorecer diferentes respuestas celulares) de la familia STAT y la redundancia de resultados biológicos.¹⁵

Paso 2: Una vez unidas al receptor las STAT son fosforilados por las JAK; esta fosforilación de las STAT por parte de las JAK se produce específicamente en una tirosina específica ubicada entre el dominio SH2 y el dominio de transactivación (TAD).¹⁶

Paso 3: Luego de que los STAT son fosforilados , se produce una interacción recíproca entre las tirosinas fosforiladas de cada STAT con el dominio SH2 del otro monómero de STAT vecino. Esta doble interacción entre los STAT/STAT predomina sobre la unión

simple del receptor de citocinas/STAT, liberándose las STAT del receptor como dímeros (homodímeros o heterodímeros).

Paso 4: Los dímeros STAT libres en el citoplasma se traslocan al núcleo acumulándose en éste, lo que propicia su unión directa a dominios centrales del ADN, específicamente a secuencias de ADN denominadas “secuencias activadas por interferón gamma” (GAS) y a “elemento de respuesta estimulada por interferón” (ISRE), desde donde activan la transcripción de los genes que poseen estas secuencias en sus promotores, impulsando la expresión de genes que responden a las citocinas, conduciendo a la proliferación y/o diferenciación según la señal entregada por la citoquina específica.

La desfosforilación de STAT por las fosfatasa en el núcleo les permite regresar al citoplasma quedando libres, para más rondas de activación.

3. NUEVO TARGET TERAPÉUTICO

El descubrimiento de los fármacos biológicos (proteínas recombinantes o anticuerpos monoclonales), marcaron un hito en la medicina, debido a la eficacia y seguridad en el tratamiento de múltiples enfermedades; dichos fármacos producen un bloqueo de diferentes citocinas o de sus receptores en el medio extracelular o localizados en la membrana celular inhibiendo la respuesta intracelular corriente abajo. A pesar de esto, existe un porcentaje de pacientes que no responden a estas terapias, no alcanzan los objetivos terapéuticos, o que durante su uso presentan algunos eventos adversos que lo contraindican, lo que ha llevado a la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas. Actualmente, es conocido el rol de la vía JAK/STAT en la patogenia de múltiples enfermedades inmunomediadas, relacionadas con el aumento de diferentes citocinas (pro inflamatorias), lo que lleva a una hiperactivación de la señalización de la vía JAK/STAT, siendo esto un área de interés emergente en dermatología y la farmacología molecular.

Luego de 20 años de conocida esta vía, la inhibición terapéutica de las proteínas JAK por los inhibidores JAK (Jakiniibs), también llamados inhibidores de las cinasas de bajo peso molecular o inhibidores de

pequeñas moléculas, tiene como función el bloqueo dirigido y reversible del dominio FERM (banda 4.1, ezrin, radixin, moiesin) localizada en el extremo amino-terminal de las JAK, a través de la cual estas interactúan con el dominio citosólico de los receptores de citocinas, pudiendo llegar contrarrestar la hiperactivación de dicha vía e impedir la función de las células inmunitarias, como la migración celular, ejerciendo de esta manera funciones inmunomoduladoras y efectos antiproliferativos.¹⁷

El principio de inhibición de JAK difiere de la inhibición de citocinas utilizado por los productos biológicos, ya que el objetivo de los Jakiniibs no es bloquear específicamente la vía JAK por completo, debido a las toxicidades que puede llevar el bloqueo total, sino reducir reversiblemente la actividad de una o más isoformas de JAK, de forma rápida y selectiva. Desde el punto de vista clínico, esto se puede apreciar como una rápida respuesta de los pacientes “activación rápida” y al suspender la administración de estos una “desactivación rápida”.¹⁸

Farmacológicamente, estos se absorben en estómago e intestino delgado. En el hígado, son metabolizados por la citocromo P450. Este grupo de fármacos se ha incluido en la categoría de antineoplásicos y se les ha asignado la terminación con el sufijo-itinib por la International Nonproprietary Name (INN); Del mismo modo, la nomenclatura utilizada para la asignación de nombres genéricos sigue las recomendaciones de un comité asesor de la Sociedad Médica Americana y la Sociedad Americana de Farmacéuticos.

3.1. Clasificación de los Jakiniibs

3.1.1. Primera generación o pan-JAK

Tofacitinib, Ruxolitinib, Baricitinib, Peficitinib y Oclacitinib, son menos selectivos ya que bloquean inhibiendo tres e incluso los cuatro JAK, aunque en distintas medidas.¹⁹ Sin embargo, los perfiles de inhibición dependen de la dosis, un ejemplo de esto es que a dosis más altas, tanto el Tofacitinib como el Baricitinib pueden bloquear a otros miembros de la familia JAK y provocar una inhibición de “pan-JAK”.²⁰

Todos los Jakinibs de primera generación inhiben la actividad de JAK a través de su unión a dicha molécula mediante interacciones no covalentes con el dominio cinasa, el cual se conserva relativamente entre las isoformas. Ruxolitinib se aprobó por primera vez en 2011 para la mielofibrosis y luego en 2014 para policitemia vera. Tofacitinib fue el primer inhibidor de JAK en ser probado en enfermedades de la piel.

3.1.2. Segunda generación

Upadacitinib, Abrocitinib, Cerdulatinib, Gusacitinib, Delgocitinib, Decernotinib, Solcitinib y Filgotinib, muestran mayor selectividad y eficacia en la inhibición de JAK específicos, logrando minimizar las reacciones adversas que tuvieron lugar con los Jakinibs de primera generación, pero manteniendo la eficacia. Estos se unen de forma covalente a residuos de aminoácidos no conservados para conseguir una alta selectividad.²¹

Dicha selectividad puede ser relativa y no absoluta, debido a la aparición de algunos efectos secundarios durante el uso de Jakinibs selectivos para JAK1, como la aparición de anemia, lo que sugiere una selectividad incompleta y una inhibición residual de JAK2, lo cual podría estar relacionado a que a mayor dosis estos actuarían con menos selectividad.

3.1.3. Jakinibs tópicos

Aunque inicialmente los Jakinibs fueron diseñados para su administración vía oral, actualmente se ha logrado su formulación en cremas o ungüentos para su administración tópica, como el Ruxolitinib, Tofacitinib y Delgocitinib, siendo estos usados para el tratamiento de diversas patologías inflamatorias o inmunomediadas cutáneas.

El objetivo de dicha vía de administración, es lograr una rápida respuesta al fármaco a nivel cutáneo, debido a la capacidad de penetrar la barrera epidérmica, con escasos efectos adversos en comparación a inhibición sistémica de los JAK orales, debido a su casi nula absorción sistémica.

En comparación a los corticoides tópicos, presentan la ventaja de la ausencia del riesgo de atrofia de la

piel o del desarrollo de telangiectasias durante su uso a largo plazo.

4. VENTAJAS DEL USO DE JAKINIBS VS DROGAS BIOLÓGICAS

El estudio y la elaboración de nuevos Jakinibs ha crecido durante la última década, debido a algunas principales desventajas del uso de biológicos, como su dificultad en la elaboración y gastos de síntesis; vía de administración endovenosa o subcutánea exclusiva, debido a que al ser administrados por vía oral estos pueden ser degradados por las enzimas del tracto digestivo por su gran tamaño; la posibilidad de generar respuesta inmune contra el fármaco, lo que limitaría su efectividad y posterior uso luego de suspenderlo; vida media más prolongada, por lo cual si los pacientes presentan alguna complicación secundario al uso del fármaco, estos demoran más tiempo en desaparecer, incluso luego de haberlos suspendido.

Por otro lado, el objetivo de buscar moléculas moduladoras de citocinas no peptídicas para antagonizar intracelularmente la vía de señalización JAK/STAT con la Jakinibs, presenta las siguientes ventajas: fácil fabricación y pequeñas diferencias moleculares entre distintos Jakinibs dirigidos al mismo JAK (mayor competencia en el mercado farmacéutico), llevando a disminución del costo del fármaco; biodisponibilidad oral, al ser pequeñas moléculas no son degradadas por las enzimas digestivas, y biodisponibilidad tópica por su pequeño tamaño permite que penetren en la barrera epidérmica logrando una gran eficacia clínica; no inmunogenicidad, por lo cual no generarían respuesta inmune contra el fármaco, pudiendo ser usados en diferentes periodos de tiempos; vida media corta, con lo cual se pueden resolver rápidamente los eventos adversos secundarios al uso del fármaco al discontinuarlo.

Si bien, el uso de Jakinibs presenta ventajas prometedoras por sobre el uso de otras drogas, existen algunas desventajas ligadas al bloqueo no selectivo de esta vía, sobre todo de aquellos pan-JAK y al desconocimiento del perfil de seguridad a largo plazo, como aquellas relacionadas con el bloqueo de diferentes vías de homeostasis necesarias para el funcionamiento del

organismo o el aumento del riesgo de eventos adversos severos como trombo embolismo, infecciones, neoplasias malignas, entre otras, lo cual han hecho que autoridades como la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, hayan aprobado su uso para algunas patologías, con la advertencia sobre estos riesgos.

CONCLUSIONES

Durante las últimas décadas se ha logrado un mayor entendimiento de la vía JAK/STAT, tanto en sus componentes como en la función de ésta, generando nuevas terapias target dirigidas a inhibir la JAK, siendo actualmente usados para el tratamiento de diversas patologías dermatológicas, por lo cual es importante como dermatólogos conocer estas nuevas herramientas terapéuticas.

REFERENCIAS

1. Taniguchi T. Cytokine signaling through nonreceptor protein tyrosine kinases. *Science* 1995; 268(5208):251-5.
2. Crowley EL, Fine SC, Katipunan KK, Gooderham MJ. The Use of Janus Kinase Inhibitors in Alopecia Areata: A Review of the Literature. *J Cutan Med Surg* 2019;23(3):289-297.
3. Liongue C, Sertori R, Ward AC. Evolution of Cytokine Receptor Signaling. *J Immunol* 2016;197(1):11-8.
4. Ihle JN, Witthuhn BA, Quelle FW, Yamamoto K, Silvennoinen O. Signaling through the hematopoietic cytokine receptors. *Annu Rev Immunol* 1995;13:369-98.
5. Murray PJ. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *J Immunol* 2007;178(5):2623-9.
6. Duarte RF, Frank DA. La vía JAK-STAT de señalización intracelular y su repercusión en oncogénesis, inmunomodulación y desarrollo. *Med Clin (Barc)* 2000;114(6):227-34.
7. Stahl N, Boulton TG, Farruggella T, Ip NY, Davis S, Witthuhn BA, et al. Association and activation of Jak-Tyk kinases by CNTF-LIF-OSM-IL-6 beta receptor components. *Science* 1994;263(5143):92-5.
8. Gadina M, Hilton D, Johnston JA, Morinobu A, Lighvani A, Zhou YJ, et al. Signaling by type I and II cytokine receptors: ten years after. *Curr Opin Immunol* 2001;13(3):363-73.
9. Silvennoinen O, Hubbard SR. Molecular insights into regulation of JAK2 in myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2015;125(22):3388-92.
10. Zhong Z, Wen Z, Darnell JE Jr. Stat3 and Stat4: members of the family of signal transducers and activators of transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(11):4806-10.
11. Demoulin JB, Uyttenhove C, Van Roost E, DeLestré B, Donckers D, Van Snick J, et al. A single tyrosine of the interleukin-9 (IL-9) receptor is required for STAT activation, antiapoptotic activity, and growth regulation by IL-9. *Mol Cell Biol* 1996;16(9):4710-6.
12. Xin P, Xu X, Deng C, Liu S, Wang Y, Zhou X, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol* 2020;80:106210.
13. Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci* 2018;27(12):1984-2009.
14. Feng J, Witthuhn BA, Matsuda T, Kohlhuber F, Kerr IM, Ihle JN. Activation of Jak2 catalytic activity requires phosphorylation of Y1007 in the kinase activation loop. *Mol Cell Biol* 1997;17(5):2497-501.
15. Lin JX, Migone TS, Tsang M, Friedmann M, Weatherbee JA, Zhou L, et al. The role of shared receptor motifs and common Stat proteins in the generation of cytokine pleiotropy and redundancy by IL-2, IL-4, IL-7, IL-13, and IL-15. *Immunity* 1995;2(4):331-9.
16. Shuai K, Stark GR, Kerr IM, Darnell JE Jr. A single phosphotyrosine residue of Stat91 required for gene activation by interferon-gamma. *Science* 1993;261(5129):1744-6.
17. Favoino E, Prete M, Catacchio G, Ruscitti P, Navarini L, Giacomelli R, et al. Working and safety profiles of JAK/STAT signaling inhibitors. Are these small molecules also smart? *Autoimmun Rev* 2021;20(3):102750.
18. Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)* 2019 ;58(6):1122.
19. Samadi A, Ahmad S, Hashemi A, Nassiri M, Firooz A. Janus kinase (JAK) inhibitors for the treatment of skin and hair disorders: a review of literature. *J Dermatolog Treat* 2017;28(6):476-483.
20. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13(4):234-243.
21. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs* 2017;77(5):521-546.