

# Tapinarof, un agonista del receptor de hidrocarburos de arilo para el tratamiento de la psoriasis en adultos

Carla Sánchez Castillo.  
Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología.  
Universidad de Alicante.

## Introducción

El tapinarof es una molécula pequeña, de origen natural, agonista del receptor de hidrocarburos de arilo (AhR), la primera de su clase que ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de las placas de psoriasis. El AhR es un factor de transcripción citosólico que regula la expresión de diferentes genes en diversos tipos celulares inmunes como los macrófagos, las células T o las células presentadoras de antígeno, así como en fibroblastos y queratinocitos.

El tapinarof regula el AhR de manera directa o a través de otros factores de transcripción como el factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) o el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), los cuales regulan las respuestas celulares al estrés oxidativo y la inflamación, respectivamente. Una de las características específicas de la psoriasis es la desregulación del AhR. El tapinarof activa de forma selectiva el AhR y provoca la regulación negativa de las citoquinas proinflamatorias, incluida la interleuquina 17, y la regulación de la expresión de proteínas de barrera cutánea como la filagrina o la involucrina para promover la normalización de esta. Además, también tiene un efecto antiinflamatorio en la psoriasis posiblemente debido a su interacción con Nrf2. Por último, se ha descrito que en pacientes con psoriasis existe una correlación entre el aumento de las especies reactivas circulantes de oxígeno (ROS) y la severidad de la enfermedad. El tapinarof es una molécula de estilbeno que contiene 2 grupos fenoles que eliminan directamente las ROS por lo que muestran actividad antioxidante intrínseca. De forma complementaria, el tapinarof también induce la vía del factor de transcripción AhR-Nrf2 induciendo la expresión de genes de enzimas

antioxidantes, entre los que se encuentran la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato quinona oxidoreductasa 1 y la hemo oxigenasa-1, para reducir las ROS.

Tras su administración por vía tópica, los niveles plasmáticos son prácticamente indetectables. Tapinarof se metaboliza en el hígado por múltiples vías, principalmente por las enzimas CYP2A2 y CYP3A4. Tapinarof ha mostrado un buen perfil de seguridad en los ensayos clínicos. No se detectaron efectos adversos graves que se hayan considerado relacionados con el tapinarof en ninguno de los ensayos realizados. Los efectos adversos más frecuentes incluyeron foliculitis, dermatitis de contacto e infección del tracto respiratorio superior. La incidencia y la gravedad de la foliculitis y la dermatitis de contacto no parecen correlacionar con la duración del tratamiento y la mayoría de estos efectos adversos fueron leves o moderados, causando en general tasas bajas de interrupción del ensayo. Se ha demostrado que el tapinarof no tiene efectos carcinógenos tras diferentes ensayos en modelos murinos. Además, este compuesto parece no tener efectos en la fertilidad. Se han completado un total

de tres estudios de fase III para estudiar la eficiencia del tapinarof en el tratamiento de la psoriasis en adultos (NCT03956355, NCT03983980 y NCT04053387) y actualmente se están reclutando sujetos para realizar este mismo estudio en pacientes pediátricos (NCT05172726). Tapinarof puede ser una herramienta eficaz para el tratamiento de la psoriasis.

#### Bibliografía

1. Bissonnette R, Stein Gold L, Rubenstein DS, Tallman AM, Armstrong A (2021) Tapinarof in the treatment of psoriasis: A review of the unique mechanism of action of a novel therapeutic aryl hydrocarbon receptor–modulating agent. *Journal of the American Academy of Dermatology* 84(4): 1059–1067. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2020.10.085>
2. FDA: Novel Drug Approvals for 2022. Retrieved November 10, 2022, from <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2022>.
3. Furue M, Tsuji G, Mitoma C, Nakahara T, Chiba T, Morino-Koga S, Uchi H (2015) Gene regulation of filaggrin and other skin barrier proteins via aryl hydrocarbon receptor. *Journal of Dermatological Science* 80(2): 83–88. <https://doi.org/10.1016/J.JDERMSCI.2015.07.011>.
4. van den Bogaard EH, Bergboer JGM, Vonk-Bergers M, van Vlijmen-Willems IMJJ, Hato SV, van der Valk PGM, Schröder JM, Joosten I, Zeeuwen PLJM, Schalkwijk J (2013) Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *The Journal of Clinical Investigation* 123(2): 917–927. <https://doi.org/10.1172/JCI65642>.
5. Jett E, McLaughlin M, Lee MS, Parish LC, DuBois J, Raouf TJ, Tabolt G, Wilson T, Somerville MC, DellaMaestra W, Piscitelli SC (2022) Tapinarof Cream 1% for Extensive Plaque Psoriasis: A Maximal Use Trial on Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics. *American Journal of Clinical Dermatology* 23(1): 83–91. <https://doi.org/10.1007/S40257-021-00641-4>.
6. Nogueira S, Rodrigues MA, Vender R, Torres T (2022) Tapinarof for the treatment of psoriasis. *Dermatologic Therapy*, e15931. <https://doi.org/10.1111/DTH.15931>.
7. Smith SH, Jayawickreme C, Rickard DJ, Nicodem E, Bui T, Simmons C, Coquery CM, Neil J, Pryor WM, Mayhew D, Rajpal DK, Creech K, Furst S, Lee, Wu D, Rastinejad F, Willson TM, Viviani, Morris DC, Moore JT, Cote-Sierra, J (2017) Tapinarof Is a Natural AhR Agonist that Resolves Skin Inflammation in Mice and Humans. *Journal of Investigative Dermatology* 137(10): 2110–2119. <https://doi.org/10.1016/J.JID.2017.05.004>.