

NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

Tirbanibulina: revisión de su mecanismo de acción novedoso y de cómo encaja en el tratamiento de la queratosis actínica

Y. Gilaberte^{a,*} y M.T. Fernández-Figueras^{b,c}

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, Zaragoza, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari General de Catalunya, Grupo Quirón Salud, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España

^c Universitat Internacional de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España

Recibido el 7 de julio de 2021; aceptado el 18 de julio de 2021

PALABRAS CLAVE

Tirbanibulina;
Queratosis actínica;
Carcinoma escamoso
cutáneo;
Mecanismo de acción;
Apoptosis;
Adherencia

KEYWORDS

Tirbanibulin;
Actinic keratosis;
Cutaneous squamous
cell carcinoma;
Mechanism of action;
Apoptosis;
Adherence

Resumen La queratosis actínica (QA) es una afección cutánea caracterizada por la proliferación de queratinocitos mutados que pueden convertirse en carcinoma escamoso cutáneo. Las terapias disponibles, aunque efectivas, están asociadas con una alta frecuencia de reacciones cutáneas locales graves. Tirbanibulina, uno de los tratamientos para la QA actualmente en desarrollo, es un nuevo fármaco sintético de origen químico con potentes efectos antiproliferativos y antitumorales *in vitro* e *in vivo* con eficacia probada en el tratamiento de la QA, demostrada recientemente en dos ensayos clínicos de fase III. En la presente revisión se muestra el mecanismo de acción de tirbanibulina en base a la literatura relevante y los resultados de varios estudios preclínicos no publicados. Además, se plantea el escenario actual en cuanto a los tratamientos disponibles y cómo el mecanismo de acción novedoso de tirbanibulina encaja en el tratamiento de la QA.

© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tirbanibulin: review of its novel mechanism of action and how it fits into the treatment of actinic keratosis

Abstract Actinic keratosis (AK) is a skin condition characterized by the proliferation of mutated keratinocytes that can develop into squamous cell carcinoma. Available therapies, although effective, are associated with a high frequency of severe local skin reactions. Tirbanibulin, one

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ygilaberte@salud.aragon.es (Y. Gilaberte).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.07.006>

0001-7310/© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Y. Gilaberte and M.T. Fernández-Figueras, Tirbanibulina: revisión de su mecanismo de acción novedoso y de cómo encaja en el tratamiento de la queratosis actínica, ACTAS Dermo-Sifiliográficas, <https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.07.006>

of the treatments for AK currently in development, is a new synthetic chemical entity with anti-proliferative and anti-tumor effects, both *in vitro* and *in vivo*, with proved efficacy in the treatment of AK, which has been recently demonstrated in two phase III clinical trials. In the present review, the tirbanibulin mechanism of action, based on the relevant literature and the results of several unpublished preclinical studies, is shown. In addition, the current scenario regarding the available treatments and how the novel tirbanibulin mechanism of action fits into the treatment of AK is raised.

© 2021 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La queratosis actínica (QA) es una afección cutánea asociada con la exposición prolongada a la luz ultravioleta y caracterizada por la proliferación descontrolada de queratinocitos mutados que pueden convertirse en carcinoma escamoso cutáneo (CEC). Entre las alteraciones genéticas destacan las mutaciones del gen supresor tumoral p53, crucial para inducir la apoptosis en células dañadas^{1,2}.

Tirbanibulina es un nuevo fármaco sintético de origen químico con potentes efectos antiproliferativos y antitumorales *in vitro* e *in vivo*³ que recientemente ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la QA en dos ensayos clínicos de fase III⁴.

A continuación se revisa el mecanismo de acción de tirbanibulina, destacando la literatura relevante y los resultados de los estudios preclínicos. Además, se muestra cómo este mecanismo de acción novedoso encaja en el tratamiento de la QA junto a los tratamientos disponibles actualmente.

Inhibición de la polimerización de la tubulina

Mediante estudios de fotoafinidad y de unión competitiva *in vitro* con tubulina purificada y aglutinantes de tubulina (colchicina, vincristina, docetaxel), se identificaron las tubulinas α y β como diana principal de tirbanibulina.

La tubulina es una proteína estructural que participa en la migración celular, el transporte de proteínas y la división celular. La importancia funcional de la unión de tirbanibulina a la tubulina radica en que inhibe la polimerización de la tubulina de manera reversible y dependiente de la concentración; la reversibilidad de la unión hace que los efectos celulares también sean reversibles, lo que explicaría la baja toxicidad de tirbanibulina⁵.

Disrupción de la red de microtúbulos

Mediante estudios de inmunofluorescencia se demostró que tirbanibulina produce la disrupción de la red de microtúbulos *in vitro* en células de cáncer de ovario (RMUS-S y RMUG-L), de mama (MDA-MB-231), de próstata (PC3), células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y queratinocitos inmortalizados (CCD-1106 KERTr)^{3,5-7}. También se observó que al eliminar tirbanibulina del cultivo celular, las estructuras filamentosas de tubulina se restablecían⁶.

In vivo, en diferentes tejidos tumorales de modelos murinos se objetivaron patrones de tinción similares a los obtenidos *in vitro* con células tumorales en comparación con los del grupo control^{7,8}.

Detención del ciclo celular

Tras incubar células CCD-1106 KERTr con tirbanibulina y compararlas con la misma línea celular incubada con dimeilsulfóxido (DMSO) como control, el análisis del ciclo celular por citometría de flujo indicó que tirbanibulina conduce a la detención del ciclo celular en la interfase de crecimiento 2 y mitosis (G2/M) (fig. 1). Resultados similares se obtuvieron en PBMC y líneas celulares de cáncer de mama, cuello uterino, próstata, hígado y pulmón^{3,5,9}. Al final de la interfase del ciclo celular es cuando los microtúbulos llevan todo el material genético a cada polo para finalizar la división celular¹⁰. Es en este punto cuando ocurre el efecto principal de tirbanibulina deteniendo el ciclo celular.

Efectos pro-apoptóticos

El tratamiento *in vitro* de la línea celular PC3-LN4 con tirbanibulina indujo la apoptosis temprana, como lo indica la tinción positiva de anexina V; la tinción adicional con 7-aminoactinomicina D representa células en apoptosis tardía o necrosis (fig. 2A).

Además, mediante análisis inmunoblot se observó que el tratamiento con tirbanibulina condujo a la hiperfosforilación de Bcl-2, escisión de las caspasas 8 y 9, activación de la caspasa 3 y posterior escisión del inhibidor de la polimerasa polí (ADP-ribosa) (fig. 2B). Esto mostraría que tirbanibulina activa la cascada intrínseca y extrínseca de señales de la apoptosis.

Estos efectos pro-apoptóticos también se observaron *in vivo* en modelos de xenoinjertos en ratón de diversos tumores^{3,7,8}.

Inhibición del crecimiento celular y actividad antiproliferativa

En un experimento de crecimiento celular se estudió el efecto de tirbanibulina en cultivos celulares de queratinocitos (CCD-1106 KERTr) en un medio de cultivo completo y un medio reducido en factor de crecimiento (fig. 3A). Después de incubar ambos cultivos de queratinocitos con diversas

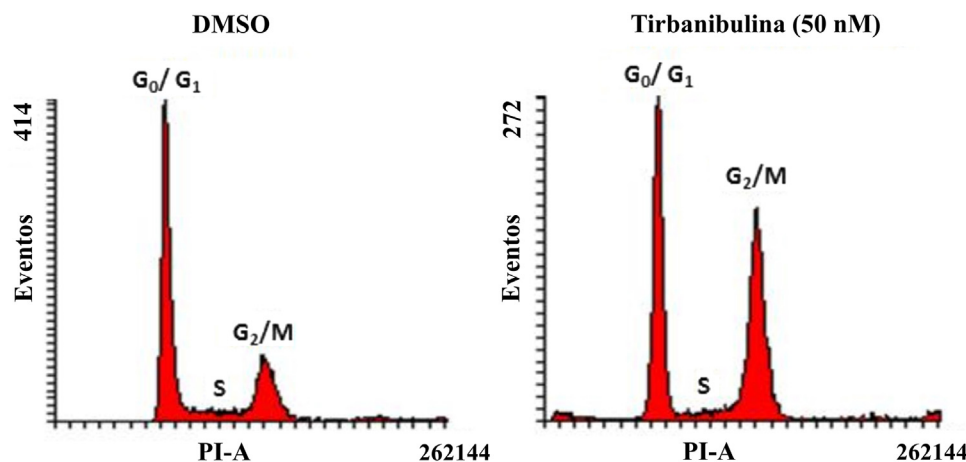


Figura 1 Detención del ciclo celular en la fase de crecimiento 2/mitosis en la línea celular de queratinocitos inmortalizados (CCD-1106 KERTr).

Células CCD-1106 KERTr fueron incubadas con DMSO o tirbanibulina (50 nM) durante 40 h. Las células fueron permeabilizadas y teñidas con yoduro de propidio para analizarlas posteriormente mediante citometría de flujo.

DMSO: dimetilsulfóxido; G₀/G₁: fase de crecimiento 0/fase de crecimiento 1; G₂/M: fase de crecimiento 2/mitosis; PI: yoduro de propidio.

Fuente: estudio ATNXUS-KX01-001.

concentraciones de tirbanibulina durante 72 h (fig. 3B) se observó una mayor eficacia de tirbanibulina en la inhibición del crecimiento celular e inducción de la muerte celular en las células de crecimiento rápido (medio completo) en comparación con las células de crecimiento lento (medio reducido) (fig. 3C); la concentración de fármaco a la que se alcanzó el 50% de la inhibición del crecimiento celular (CI₅₀) fue de 11 nM frente a 27 nM (p < 0,0001, prueba t de Student).

Mediante varios estudios se ha detectado una potente actividad antiproliferativa de tirbanibulina en varias líneas celulares cancerígenas que incluyen CEC, melanoma y células cancerosas resistentes a múltiples fármacos. La potencia antiproliferativa de tirbanibulina mediante la CI₅₀ se muestra en la tabla 1.

La actividad antiproliferativa de tirbanibulina observada *in vitro* se traduce en eficacia antitumoral *in vivo*. En modelos de xenoinjerto en ratón de cáncer de mama (células MDA-MB-231) y carcinoma ovárico mucinoso (células RMUG-S y RMUG-L), tirbanibulina retrasó eficazmente el crecimiento tumoral, se asoció con la disminución de la expresión del marcador de proliferación Ki67 y con un aumento de los niveles de células apoptóticas^{3,7}.

Además, en un modelo murino de cáncer de próstata humano (células PC-3MM2GL), tirbanibulina mostró eficacia en la supresión del crecimiento tumoral tanto a nivel primario como a nivel metastásico. El peso medio del tumor se redujo significativamente en los grupos tratados con tirbanibulina (dosis de 5 y 10 mg/kg) en comparación con el control (1,16 y 0,35 frente a 2,27 g, respectivamente); el número de metástasis en los ganglios linfáticos disminuyó en los grupos tratados con tirbanibulina (5 y 10 mg/kg) en comparación con el control (4/5 y 2/5 frente a 5/5, respectivamente). Otros estudios también mostraron inhibición del crecimiento tumoral dependiente de la dosis de tirbanibulina administrada en modelos de xenoinjertos en ratón de cáncer de mama (células MCF-7 y MDA-MB-231)^{8,9}. Estos

resultados estarían relacionados con la rotura de los microtúbulos, la desregulación de G₂/M, la mitosis anormal y, en última instancia, la apoptosis.

Disrupción de la señalización Src

Tanto en QA como en CEC se ha observado una mayor expresión de la tirosina quinasa Src y algunas evidencias sugieren que es necesaria una mayor señalización por parte de Src para la alteración de los hemidesmosomas, la migración de queratinocitos y la invasión del CEC^{11,12}. Asimismo, se ha observado un aumento en la expresión de Src en tejidos metastásicos, varios tumores epiteliales, trastornos epidérmicos hiperproliferativos y lesiones premalignas, además de constatar que Src está involucrada en la angiogénesis y la estimulación del factor de crecimiento epitelial vascular^{8,9,13-15}. Por lo tanto, la prevalencia del aumento de Src en neoplasias sugiere que esta proteína puede desempeñar un papel importante en la progresión de muchos tumores, mostrándola como una buena candidata a molécula diana de los posibles tratamientos¹⁶.

Además del efecto desencadenado por la inhibición de la polimerización de la tubulina, los estudios publicados han demostrado que la exposición a tirbanibulina de varias líneas de células cancerosas y xenoinjertos de tumores humanos en ratones da como resultado la rápida disminución de los niveles de Src fosforilado y/o sus sustratos, mostrando que tirbanibulina también interrumpe la señalización de Src^{3,8,9}.

Aun así, Src no se identificó como un objetivo directo para la unión de tirbanibulina en un estudio diseñado para medir las interacciones de tirbanibulina con más de 450 quinasas humanas y variantes mutantes relevantes. Por otra parte, se ha demostrado que la red de microtúbulos regula la Src activa mediante el tráfico intracelular de Src¹⁷. Todos estos datos sugieren que tirbanibulina disminuye la actividad de Src a través de la interrupción indirecta de la señalización

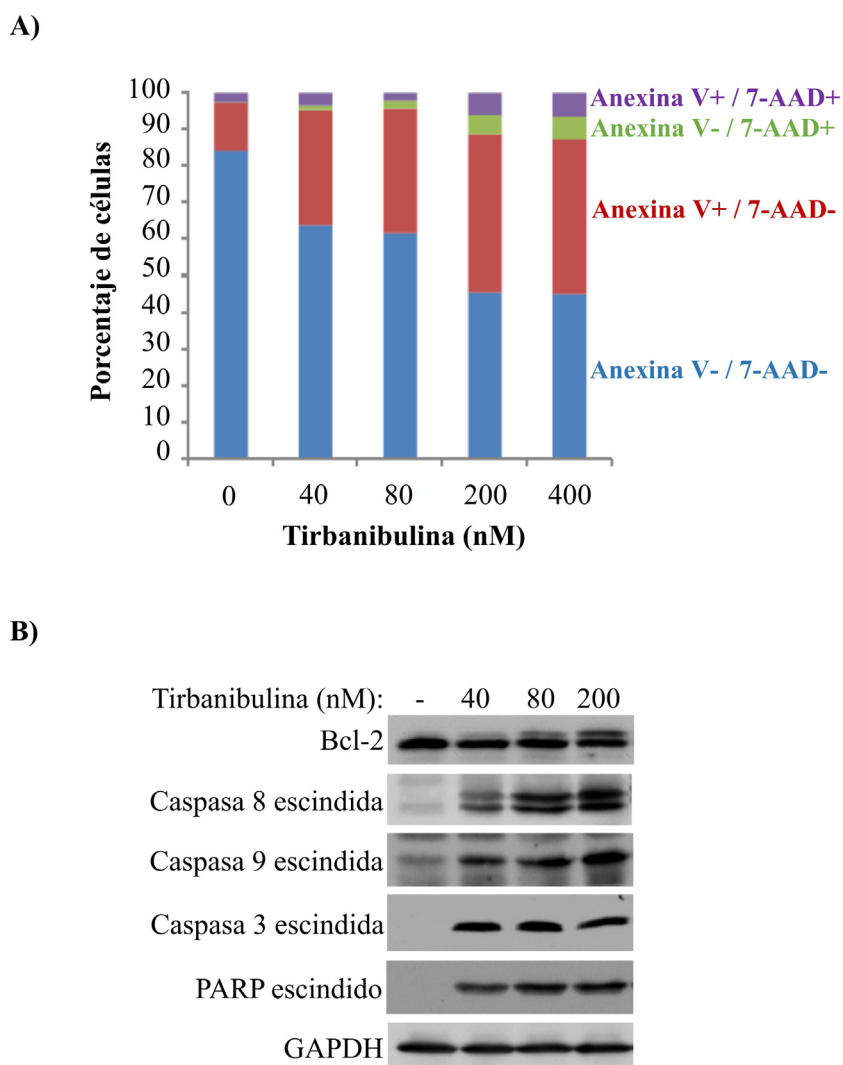


Figura 2 Inducción de la apoptosis en células de cáncer de próstata (PC3-LN4).

A) Análisis mediante citometría de flujo de células PC3-LN4 teñidas con anexina V y 7-AAD después de tratarlas con tirbanibulina en diferentes concentraciones durante 48 h.

B) Análisis inmunoblot de células PC3-LN4 lisadas después de 24 h de tratamiento con tirbanibulina.

7-AAD: 7-aminoactinomicina; GAPDH: gliceraldehido-3-fosfatasa deshidrogenasa; PARP: inhibidor de la polimerasa poli (ADP-ribosa).

Fuente: estudio ATNXUS-KX01-001.

de Src, probablemente debido a la disrupción de la red de microtúbulos que perturba las vías de señalización celular, incluidas las que regulan el tráfico y la expresión de Src.

Necrosis, inflamación y toxicidad

Algunos fármacos utilizados en el tratamiento de la QA, como por ejemplo 5-fluorouracilo, inducen la producción de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α y la interleucina (IL)-8, que pueden provocar reacciones cutáneas locales (LSRs) adversas¹⁸. Un estudio preclínico investigó cómo la incubación de los queratinocitos CCD-1106 KERTr con tirbanibulina durante 24 h pudo influir en la liberación de citoquinas proinflamatorias. Los resultados mostraron que la incubación con tirbanibulina indujo solo un ligero aumento de IL-8 a la dosis más

alta, en comparación con el aumento moderado de TNF- α e IL-8 provocado por 5-fluorouracilo. Además, tirbanibulina mostró un aumento significativo de IL-1 α , un marcador de muerte celular, en comparación con el control DMSO y 5-fluorouracilo¹⁹. Estos datos sugieren que es menos probable que tirbanibulina induzca una fuerte respuesta de citoquinas proinflamatorias en comparación con 5-fluorouracilo, lo que posiblemente conduce a una reducción de la gravedad de las LSRs.

Tratamientos tópicos para la queratosis actínica disponibles actualmente

Actualmente, los principales tratamientos tópicos disponibles son 5-fluorouracilo, diclofenaco e imiquimod.

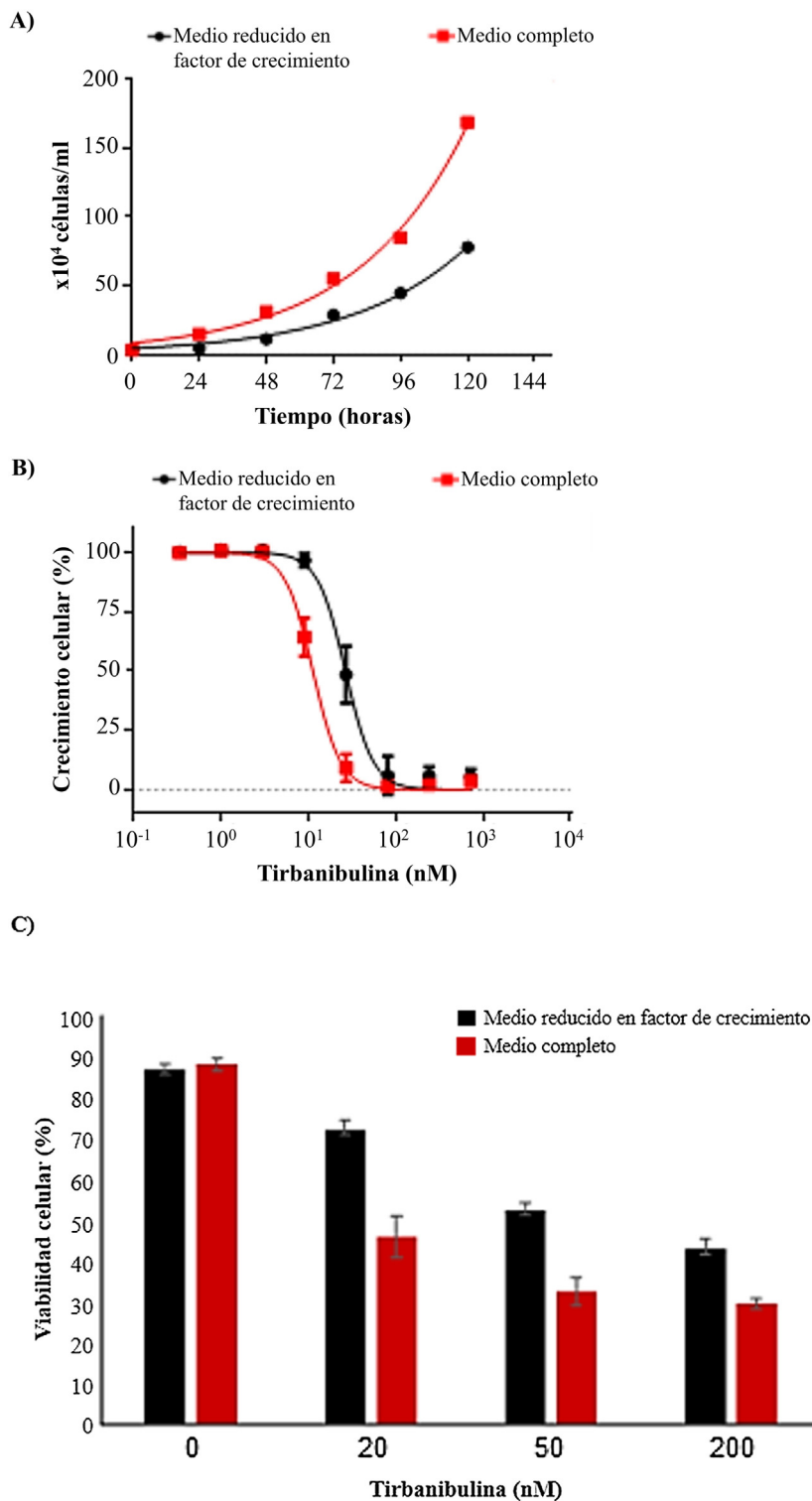


Figura 3 Inducción de la inhibición del crecimiento celular y muerte celular en queratinocitos inmortalizados (CCD-1106 KERTr). A) Se cultivaron queratinocitos inmortalizados CCD-1106 KERTr en medio completo o medio reducido en factor de crecimiento (5% del medio completo) y se contaron en varios tiempos de incubación. B) Las células CCD-1106 KERTr se trataron con diferentes concentraciones de tirbanibulina y se incubaron en medio de cultivo completo o medio reducido en factor de crecimiento durante 72 h, después se realizó un análisis MTT; o C) Tinción con azul tripán; media \pm DE del porcentaje de viabilidad celular. DE: desviación estándar; MTT: bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio. Fuente: estudio ATNXUS-KX01-001.

Tabla 1 Potencia de tirbanibulina en diferentes líneas celulares tumorales

Fuente	Tipo de cáncer	Línea celular	CI ₅₀ de tirbanibulina (nM)
Estudio ATNXUS-KX01-001	Cáncer renal	769-P	45
		786-O	378
		Caki-2	39
		ACHN	33
	Linfoma no Hodgkin	RL	19
		Raji	34
		Ramos (RA1)	15
		SK-MEL-3	97
	Melanoma	SK-MEL-28	51
		A431	15
	Cáncer de células escamosas	N87	15
	Cáncer gástrico	SNU-1	6
		KATO III	39
	Sarcoma uterino resistente a múltiples fármacos	H5746T	105
MEX-SA/Dx5		34	
NCI/ADR-RES		56	
Estudio ATH001-01-p-00001	Queratinocitos inmortalizados	CCD-1106 KERT ^r	40
Liu et al. ⁷ , 2013	Carcinoma ovárico mucinoso	RMUG-S	72
		RMUG-L	NA
		YDOV-151	115
		EFO-27	203
Kim et al. ³ , 2017	Cáncer de mama luminal (ER+)	MCF7	42*
	Cáncer de mama luminal (ER+/PR+)	T47D	44*
	Cáncer de mama HER2+	BT-474	129*
		SK-BR-3	34*
	Cáncer de mama triple negativo	BT-549	47*
		MDA-MB-231	45*
		MDA-MB-468	61*
		HCC1937	>5000*
Smolinski et al. ⁶ , 2018	Cáncer de colon	HT29	25
	Cáncer ovárico	SKOV-3	10
	Cáncer de próstata	PC3-MM2	9
	Cáncer de páncreas	L3.6pl	25
	Cáncer de mama	MDA-MB-231	20
	Cáncer de pulmón	A549	9
	Cáncer de hígado	HuH7	9
	Cáncer de riñón	769-P	45
	Leucemia mieloide crónica	K562	13
		K562R	0,64
	Leucemia linfocitaria aguda	MOLT-4	13
		CCRF-HSB-2	12
	Leucemia de células T	Jurkat	10
		Ba/F3+WT BCR-Abl	85
		Ba/F3+E225 K	80
		Ba/F3+T3151	35
	Leucemia mieloide aguda	KG-1	16
Mieloma múltiple	RPM18226	40	
Linfoma no Hodgkin	RL	19	
Niu et al. ⁵ , 2019	Cáncer cervicouterino	HeLa	53
	Cáncer de hígado	HepG2	40
	Cáncer de pulmón	H460	75

CI₅₀: concentración inhibitoria 50 (concentración del fármaco que inhibe la proliferación celular en un 50%); ER: receptor de estrógeno; HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2; PR: receptor de progesterona.

* Adaptado de $\mu\text{mol/L}$.

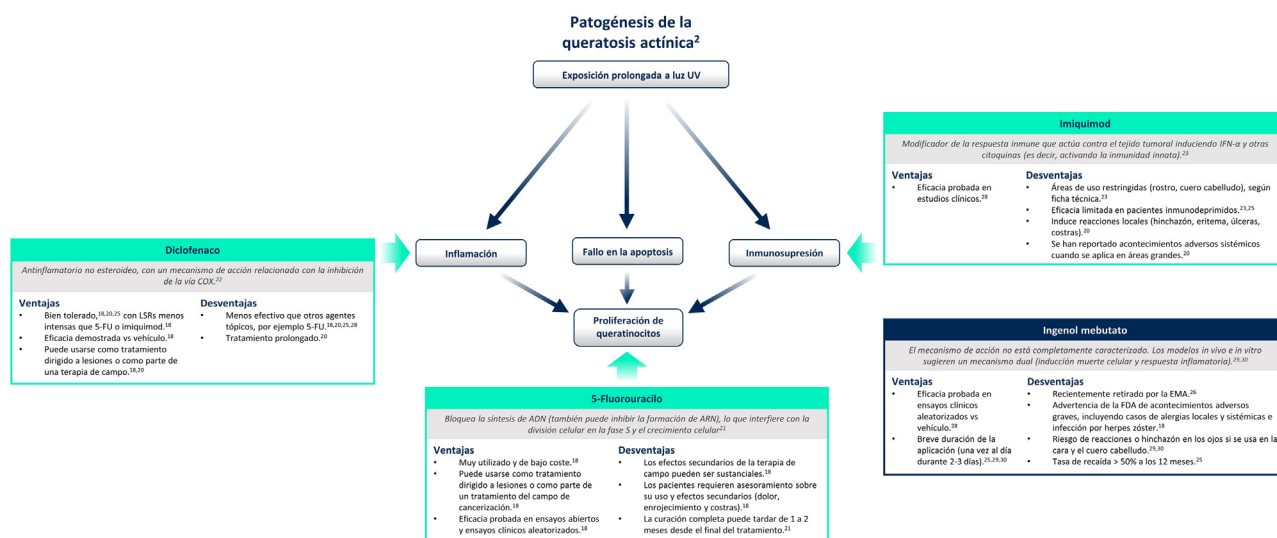


Figura 4 Tratamientos para la queratosis actínica en la actualidad.

ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico; COX: ciclooxigenasa; EMA: Agencia Europea de Medicamentos; FDA: Food and Drug Administration, Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos; FU: fluorouracilo; IFN-α: interferón alfa; LSRs: reacciones cutáneas locales; UV, ultravioleta^{28,29,30}.

Recientemente ingenol mebutato ha sido retirado por la Agencia Europea de Medicamentos^{18,20}.

La figura 4 resume el mecanismo de acción de cada tratamiento y sus ventajas/desventajas en el contexto de las implicaciones moleculares que supone una exposición prolongada a luz ultravioleta². 5-fluorouracilo (0,5% 5-fluorouracilo/10% ácido salicílico) es un inhibidor de la síntesis de ADN/ARN que induce la apoptosis en células que se dividen rápidamente²⁰; el tratamiento es aplicado por el propio paciente diariamente durante un período de hasta 12 semanas²¹. Diclofenaco (3%) es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo que inhibe la ciclooxigenasa-2, reduciendo la angiogénesis y la proliferación celular; debe aplicarse dos veces al día durante 60-90 días²². Imiquimod (5% o 3,75%) es un estimulador del sistema inmunológico innato que induce la producción de interferones y varias citoquinas con un efecto apoptótico directo sobre las células tumorales^{23,24}; el tratamiento es aplicado por el paciente tres veces por semana durante 4 semanas^{23,24}. Ingenol mebutato es un compuesto biológico extraído de la planta *Euphorbia peplus* cuyo mecanismo de acción no está del todo caracterizado²⁵. Parece tener un mecanismo de acción dual: uno es la inducción de la necrosis en las células displásicas y el otro, la estimulación de una respuesta inmune mediada por neutrófilos²⁰. Sin embargo, tras una revisión de la seguridad del medicamento realizada por la Agencia Europea de Medicamentos, el uso de ingenol mebutato para el tratamiento de la QA no está autorizado en la Unión Europea desde 2020²⁶. En uno de los estudios de dicha revisión se observó una mayor incidencia de CEC en el área tratada con ingenol mebutato en comparación con imiquimod en un seguimiento de 3 años (3,3% frente a 0,4%)²⁶.

Algunas de estas terapias, aunque efectivas, a menudo se asocian con una alta frecuencia de LSRs graves (irritación de la piel, erosiones, ulceraciones, edema, costras, picor), cambios irreversibles (pigmentación de la piel, cicatrices) y con baja frecuencia acontecimientos adversos

sistémicos^{18,20,25}. Si además tenemos en cuenta que las terapias prolongadas pueden reducir el cumplimiento del tratamiento y afectar al éxito del mismo, se pone de manifiesto que existe la necesidad de encontrar terapias adecuadas con una duración de uso más corta, que se puedan utilizar en una amplia área cutánea y que tengan efectos secundarios locales leves en la piel²⁷. Actualmente hay seis tratamientos para la QA en desarrollo en ensayos clínicos de fase II o III, y uno de ellos es tirbanibulina²⁰.

¿Cómo encaja el mecanismo de acción novedoso de tirbanibulina en el tratamiento de la queratosis actínica?

Como se ha mostrado anteriormente, tirbanibulina supone un nuevo mecanismo de acción en el tratamiento de la QA, con potentes efectos antiproliferativos y antitumorales *in vitro* e *in vivo*, debido a su capacidad para inducir la detención del ciclo celular y la muerte celular apoptótica (fig. 5). Dado que la QA, como condición precancerosa de la piel, está formada por queratinocitos displásicos y con hiperproliferación celular, tirbanibulina representa un buen candidato terapéutico.

En los ensayos de fase III, un total de 702 pacientes con QA en la cara o cuero cabelludo fueron asignados aleatoriamente a pomada de tirbanibulina 1% (n=353) o placebo (n=349). Tirbanibulina cumplió el criterio de valoración primario tras el aclaramiento completo de las lesiones tratadas a día 57 en ambos ensayos de fase III. En el primer ensayo, el aclaramiento completo ocurrió en el 44% de los pacientes del grupo de tirbanibulina y en únicamente el 5% del grupo placebo (diferencia, 40 puntos de porcentaje; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 32-47; p<0,001). En el segundo ensayo los porcentajes fueron del 54 y del 13% en los grupos de tirbanibulina y placebo,

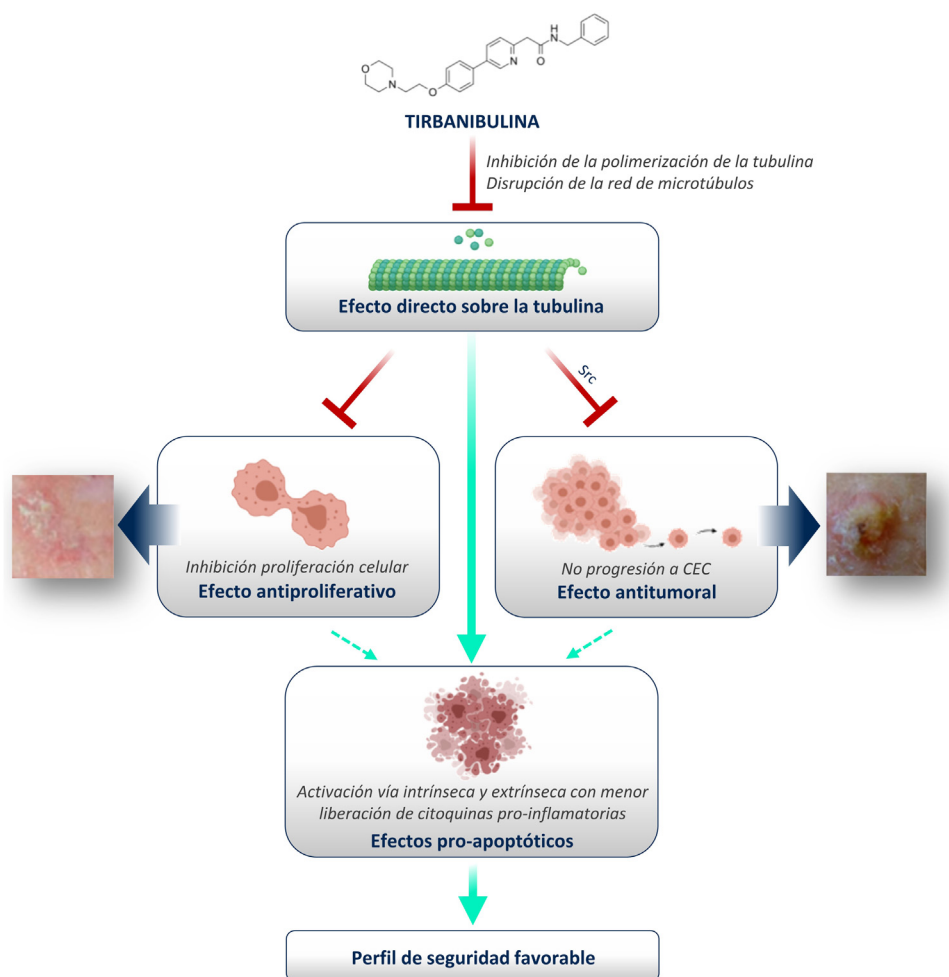


Figura 5 Mecanismo de acción de tirbanibulina en el tratamiento de la queratosis actínica.

CEC: carcinoma escamoso cutáneo.

Fuente: Imagen creada con BioRender.com.

respectivamente (diferencia, 42 puntos de porcentaje; IC 95%, 33-51; $p < 0,001$)⁴.

Cabe destacar que el tratamiento con tirbanibulina se aplica una vez al día durante únicamente 5 días consecutivos sobre un campo de tratamiento de 25 cm² en cara o cuero cabelludo. Esta simplificación de la pauta posológica, en contraste con la complejidad de las otras terapias disponibles para QA, facilita la compleción del tratamiento con tirbanibulina por parte del paciente.

Además, a diferencia de otras terapias tópicas y debido principalmente a una menor liberación de citoquinas, tirbanibulina no parece inducir una necrosis y/o inflamación tisular sustancial, lo cual se traduce clínicamente en una buena tolerabilidad y un perfil de seguridad favorable.

Conclusiones

Tirbanibulina es un nuevo fármaco sintético de origen químico que ha demostrado una potente actividad antiproliferativa y antitumoral. Estos efectos se pueden atribuir a la capacidad de tirbanibulina para unirse a la tubulina,

inhibiendo su polimerización y promoviendo la disrupción de los microtúbulos en las células, así como a la alteración de manera indirecta de la señalización de la tirosina quinasa Src.

Por todo ello, y dado que la QA se asocia con hiperproliferación celular, tirbanibulina representa una buena candidata para el tratamiento de la QA. Asimismo, su sencillo régimen posológico permite una mejor adherencia terapéutica. Finalmente, tirbanibulina no induce una liberación pronunciada de citoquinas proinflamatorias en los queratinocitos *in vitro*, en contraste con otros tratamientos para la QA como 5-fluorouracilo, lo que se relaciona con una buena tolerabilidad y un perfil de seguridad favorable en la práctica clínica.

Financiación

Athenex Inc., Buffalo, NY, EE. UU., ha proporcionado financiación económica para la realización de la investigación. Almirall S.A., Barcelona, ha proporcionado financiación económica para la preparación del artículo.

Conflicto de intereses

Y. Gilaberte ha actuado como consultora para los laboratorios Almirall, Isdin, Roche Posay, Abbvie, Lilly, Sanofi y Pfizer, ha recibido becas para investigación de Galderma, Vichy, Sanofi y Almirall, y ha participado como ponente para Galderma, Roche Posay, Isdin, Avene, Cantabria Labs y Rilastil.

M.T. Fernández-Figueras ha recibido becas de Leo Pharma y Almirall, y ha participado como ponente para Almirall, Galderma, Leo Pharma, Novartis y Roche.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Irene Mansilla, MSc, Eva Mateu, PhD, y Paula Casajust, MSc, de TFS S.L., su apoyo en la elaboración del manuscrito.

Bibliografía

1. Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: Pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31 Suppl 2:5-7.
2. Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: Ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68 Suppl 1:S10-9.
3. Kim S, Min A, Lee K-H, Yang Y, Kim T-Y, Lim JM, et al. Antitumor effect of KX-01 through inhibiting Src family kinases and mitosis. *Cancer Res Treat.* 2017;49:643-55.
4. Blauvelt A, Kempers S, Lain E, Schlesinger T, Tying S, Forman S, et al. Phase 3 trials of tirbanibulin ointment for actinic keratosis. *N Engl J Med.* 2021;384:512-20.
5. Niu L, Yang J, Yan W, Yu Y, Zheng Y, Ye H, et al. Reversible binding of the anticancer drug KXO1 (tirbanibulin) to the colchicine-binding site of β -tubulin explains KXO1's low clinical toxicity. *J Biol Chem.* 2019;294:18099-108.
6. Smolinski MP, Bu Y, Clements J, Gelman IH, Hegab T, Cutler DL, et al. Discovery of novel dual mechanism of action src signaling and tubulin polymerization inhibitors (KX2-391 and KX2-361). *J Med Chem.* 2018;61:4704-19.
7. Liu T, Hu W, Dalton HJ, Choi HJ, Huang J, Kang Y, et al. Targeting Src and tubulin in mucinous ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19 [consultado 5 Nov 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3852199/>.
8. Anbalagan M, Ali A, Jones RK, Marsden CG, Sheng M, Carrier L, et al. Peptidomimetic Src/pre-tubulin inhibitor KX-01 alone and in combination with paclitaxel suppresses growth, metastasis in human ER/PR/HER2-negative tumor xenografts. *Mol Cancer Ther.* 2012;11:1936-47.
9. Anbalagan M, Carrier L, Glodowski S, Hangauer D, Shan B, Rowan BG. KX-01, a novel Src kinase inhibitor directed toward the peptide substrate site, synergizes with tamoxifen in estrogen receptor α positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132:391-409.
10. Zitouni S, Nabais C, Jana SC, Guerrero A, Bettencourt-Dias M. Polo-like kinases: Structural variations lead to multiple functions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15:433-52.
11. Ainger SA, Sturm RA. Src and SCC: Getting to the FAKs. *Exp Dermatol.* 2015;24:487-8.
12. Mariotti A, Kedeshian PA, Dans M, Curatola AM, Gagnoux-Palacios L, Giancotti FG. EGF-R signaling through Fyn kinase disrupts the function of integrin $\alpha 6 \beta 4$ at hemidesmosomes: Role in epithelial cell migration and carcinoma invasion. *J Cell Biol.* 2001;155:447-58.
13. Summy JM, Gallick GE. Src family kinases in tumor progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2003;22:337-58.
14. Munshi N, Groopman JE, Gill PS, Ganju RK. c-Src mediates mitogenic signals and associates with cytoskeletal proteins upon vascular endothelial growth factor stimulation in Kaposi's sarcoma cells. *J Immunol Baltim Md.* 2000;164:1169-74.
15. Park SI, Shah AN, Zhang J, Gallick GE. Regulation of angiogenesis and vascular permeability by Src family kinases: Opportunities for therapeutic treatment of solid tumors. *Expert Opin Ther Targets.* 2007;11:1207-17.
16. Summy JM, Gallick GE. Treatment for advanced tumors: Src reclaims center stage. *Clin Cancer Res.* 2006;12:1398-401.
17. Wu B, Decourt B, Zabidi MA, Wuethrich LT, Kim WH, Zhou Z, et al. Microtubule-mediated Src tyrosine kinase trafficking in neuronal growth cones. *Mol Biol Cell.* 2008;19:4611-27.
18. De Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, Exton LS, Hughes BR. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol.* 2017;176:20-43.
19. Pitzonka L, Cutler M, Bu Y, Blanco A, Fumero E, Torra A, et al. 465 Tirbanibulin, a novel anti-proliferative and pro-apoptotic agent for the treatment of actinic keratosis. *J Invest Dermatol.* 2021;141:S81.
20. Cramer P, Stockfleth E. Actinic keratosis: Where do we stand and where is the future going to take us? *Expert Opin Emerg Drugs.* 2020;25:49-58.
21. Efudex - FDA prescribing information, side effects and uses. *Drugs.com* [consultado 27 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.drugs.com/pro/efudex.html>.
22. Solaraze 3% Gel - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [consultado 2020 Dec 27]. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6385/smpc>.
23. Aldara 5% Cream - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [consultado 8 Ene 2021]. Disponible en: https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/8#PHARMACOLOGICAL_PROPS.
24. Zyclara 3.75% cream - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [consultado 20 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27323#ref>.
25. Dréno B, Amici JM, Basset-Seguín N, Cribier B, Claudel JP, Richard MA, et al. Management of actinic keratosis: A practical report and treatment algorithm from AKTeam™ expert clinicians. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:1141-9.
26. European Medicines Agency. Risks of Picato for actinic keratosis outweigh benefits. 2020 [consultado 1 Oct 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/picato-article-20-referral-risks-picato-actinic-keratosis-outweigh-benefits_en.pdf.
27. Goldenberg G. Treatment considerations in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31 Suppl 2:12-6.
28. Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome «participant complete clearance» in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: A follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol.* 2013;169:250-9.
29. Picato 150 mcg/g Gel - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [consultado 8 Ene 2021]. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2888/smpc>.
30. Picato 500 mcg/g Gel - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [consultado 8 Ene 2021]. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2889/smpc>.