

Immunpatológiai folyamatok célzott gyógyszeres gátlásának mechanizmusai

VERECKEI EDIT

THE MECHANISMS OF TARGETED PHARMACOLOGICAL INHIBITION OF IMMUNOPATHOLOGICAL PROCESSES

A gyulladásos reumatológiai betegségek szöveti és szervi szintű patológiáját és klinikai képének kialakulását a részt vevő sejtek citokinjeinek és receptoraik jelátvitelének határozza meg. Az immunrendszer sejtjei alapvetően a kórokozók és a megváltozott saját struktúrák eliminálására differenciálódnak. A citokinvezérelt jeladó/továbbító struktúra hálózatba szerveződve működik. A szignalizációs komplex indukciója kontrollálatlan szövetkárosodásra is vezethet. A citokinek egy része differenciáló, fiziológias, növekedési faktort, a védekező citokinek azonban proinflammációs, autoagresszív mediátor és effektor molekulákat gerjesztenek. A kóros mechanizmusok egyre mélyebb megismerése olyan terápiás célpontokat tár fel, amelyeken a folyamatok hatásosan gátlhatók. A kulcsmolekulák fizikokémiai sajátosságai a mesterséges intelligencia felhasználásával erre célzott gyógyszerkészítmények tervezett fejlesztését teszik lehetővé. A célzott terápiás eszközök a biológiai választ módosító, röviden biológiai gyógyszerek. Szerkezetüket illetően passzív védőoltásként működő géntechnológiai úton előállított anticitokin makromolekulák, illetve kismolekulájú enzimgátlók. A célzott terápia tehát a transzlációs medicina – azaz a tudományos kutatás eredményeinek közvetlen gyógyító felhasználásának – gyakorlati példája. Ez a tanulmány ezt a hálózatot és terápiás törekvést kívánja bemutatni.

The pathology and clinical presentation of inflammatory rheumatic diseases at tissue and organ level are determined by the signalling of cytokines and their receptors on the cells involved. The cells of the immune system are essentially differentiated to eliminate pathogens and decomposed self structures. The cytokine-driven signalling/transduction structure is networked. The induction of the signalling complex may result uncontrolled tissue damage. Some of the cytokines are differentiating, physiological, growth factors, while the protective cytokines excite pro-inflammatory, auto-aggressive mediator and effector molecules. Increasing insights into pathological mechanisms are revealing therapeutic targets where these processes can be effectively inhibited. The physicochemical properties of key molecules are enabling the planned development of targeted therapeutics using artificial intelligence. Targeted therapeutics are biological response modifiers, or biologics for short. They are genetically engineered anticytokine macromolecules or small molecule enzyme inhibitors that act as passive vaccines. Targeted therapy is thus a practical example of translational medicine, i.e. the direct application of the results of scientific research to a therapeutic end. This paper aims to illustrate this network and therapeutic endeavour.

**reumatológia, citokincélpontok,
biológiai válasz-módosítók
hatásmechanizmusai**

**rheumatology, cytokine targets,
mechanisms of action of biological
response modifiers**

dr. VERECKEI Edit (levelezési cím/correspondence): Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet,
2. Sz. Reumatológiai Osztály/National Institute of Musculoskeletal Diseases, National Institute of Rheumatology
and Physiotherapy, 2nd Department of Rheumatology; H-1023 Budapest, Frankel Leó u. 25–29.
E-mail: vereckei.edit@omint.hu

Érkezett: 2023. december 3. Elfogadva: 2024. június 25.

<https://doi.org/10.33616/lam.34.0363>

A célzott terápia „filozófiájának” alapelve a Pareto-elv: a legnagyobb változás eléréséhez a legerősebb kiváltó tényezőt kell megcélolni. Fejlődésének lépcsőfokai: hipotetikus (teóriákon alapuló), empirikus (analógiákon

alapuló) terápiaválasztás után a tervezett, azaz a tudományos háttéren alapuló gyógyszerfejlesztésig vezetnek. Ma a mesterséges intelligenciával támogatott transzlációs medicina korát éljük. A transzlációs medicina az alapértelmezés szerint

az alapkutatások és a klinikai kutatások eredményeinek, bővebben pedig mindenféle kutatási eredmény (alapkutatási, metaanalízis, kohorsz-analízis, klinikai vizsgálat) felgyorsult, közvetlen alkalmazása a betegellátásban.

A célzott terápia elméleti törekvéseiből az immunológiai kutatás és a biotechnológiai fejlődés következményeként a transzlációs gyakorlat kiemelkedő példájává vált a reumatológiában is. Ennek alapja a mesterséges intelligencia korai alkalmazása a célzott gyógyszerfejlesztésben. A tudományos kutatás eredményeit a „big data” és a „deep learning” korábban elképzelhetetlen bőségben adja át az innovatív gyógyszerfejlesztés és a gyógyszeripar céljaira. A proteinszerkezetek és a potenciális komplementer makro- és kismolekulák, a kötődési, illetve aktív helyek struktúrájának modellezésével hatalmas mennyiségben ajánl fel potenciálisan hatásos új molekulákat a klinikai gyógyszerkutatás számára (1).

A megcélzott patológiák és a kifejlesztett terápia hatásmechanizmusai

A célzott terápia elsődleges célpontjai a citokinek: közepes méretű proteinek, amelyek az immunválasz sejtjei közötti információkat hordozzák. Informatikai analógiával neurális hálózatot alkotnak, ily módon a védekező vagy autoagresszív immunválasz szervezői. Genetikailag meghatározott családokat alkotnak: interleukinek, chemokinek, interferonok, növekedési faktorok, valamint a legkiterjedtebb funkciójú és legnépesebb tumornekrózis-faktor (TNF) „szupercsalád” (1). A citokinciklus azt a körfolyamatot jelenti, amely során a részt vevő sejtek produktumai autokrin és parakrin módon saját magukat és más sejteket differenciálják, aktiválják. Funkciójukban receptoraikkal és a sejten belüli jel-továbbítás résztvevőivel, az adaptor fehérjékkel (kináz kaszkádok) és a transzkripciós faktorokkal egységes rendszert képeznek (signaling complex) (2).

A citokin-receptor kapcsolódás alapvetően extracelluláris folyamat. A receptormolekulák összetett transzmembrán struktúrák, amelyeket a citokin-ligand befogása átrendez. A ligandot tekintjük az elsődleges hírvivőnek. A jel-továbbítás folyamata, a szignáltranszdukció a sejtmembránon belül zajlik. A szignáltranszdukció a sejtnél az a tulajdonsága, hogy egy receptor-ligand kölcsönhatás következményeként megváltoztatja a viselkedését. Az adaptor fehérjék másodlagos hírvivők, a ligand hatására aktiválódott

RÖVIDÍTÉSEK

APRIL: proliferációt indukáló ligand
BAFF: B-cell activating factor
BCDT: B-sejt-depléciós terápia
BCMA: B-cell maturation antigen
BLys: B Lymphocyte Stimulator
CD: sejtfelszíni marker (cluster of differentiation)
CRP: C-reaktív protein
DNS: dezoxiribonukleinsav
EMA: Európai Gyógyszerhatóság (European Medicines Agency)
IFNAR: interferonreceptor
IL: interleukin
IL-R: interleukinreceptor
IMID: immunmediált gyulladásos betegség (immunologically mediated inflammatory disease)
JAK: Janus-kináz
MAIT: mucosa associated invariant T-sejt
MAP: mitogen-activated protein kináz
mRNS: messenger ribonukleinsav
NFκB: nukleáris faktor kappa B
RANK: receptor activator of NFκB
SLE: szisztémás lupus erythematosus
STAT: signal transducer and activator of transcription (átírási faktor)
TACI: transmembrane activator and CAML interactor
Tfh: follicularis helper T-sejt
TGF: transzformáló növekedési faktor
TNF: tumornekrózis-faktor
TNFR: TNF-receptor
Tph: perifériás helper T-sejt
TYK: tirozinkináz
VEGF: vascularis endothelialis növekedési faktor

reakciók termékei, amelyek a célsejtben alakulnak ki. A szignalizációs komplex egésze determinálja az ily módon aktivált célsejt specifikus választ: differenciáltságuknak megfelelő további produktumokat expresszálnak és szekretálnak, amelyek továbbviszik a komplex biológiai választ. Azaz maguk is ligandok lesznek a védekező gyulladásos hálózatban. Az adaptor fehérjék kinázenzimek, amelyek citoplazmatikus és membránasszociált fehérjéket foszforilálnak, és azokat a sejtmagba továbbítják (transzlokáció). Ott a szignalizációs láncolat végső effektorai, az átírási fehérjék felszabadítják a DNS nyugvó szakaszait, amelyekről a sejtre jellemző mRNS-termelés indul meg (transzkripció). A szignalizációs

kinázok további citoplazmatikus és membránasszociált fehérjéket is foszforilálnak és így fiziológiás, homeosztatikus és differenciálódási sejtszintű folyamatokat is szabályoznak. A szignáltranszdukció meghatározó kinázai: a mitogénaktivált protein kináz (MAPK) kinázláncolat (tagjai a p38 MAP kináz, a MEK szerin-treonin és ERK kinázok), a transzdukciót segítő lipid-kinázok és a legtöbb proinflammációs interleukinjelet továbbító Janus-kinázok (JAK) (3).

Az egyes sejtes szereplők a citokinkomplexek útján párbeszédet folytatnak egymással és összetett módon alakítják a megcélzott betegségek immunpatológiáját (1. és 2. táblázat).

A TNF-szupercsalád első tagját, a limfotoxint (TNF- β) 1984-ben fedezték fel, az eddig utolsó, huszadikat 2004-ben. Fiziológiás szerepük van kötőszöveti sejtek differenciálódásában, az apoptózisban, és a gyulladásban. A TNF- α patológiás kulcsszerepet játszik a megfelelő receptort hordozó sejtek proinflammációs aktiválásában a TNF2 receptor útján. Ugyanakkor védőhatást fejt ki a fertőző ágensekkel és tumorsejtekkel szemben. Intracelluláris szignalizációs útja a TNFR2-receptorhoz rendelt kinázokon keresztül a nukleáris faktor κ B (NF κ B) transzkripció faktorhoz vezet (1. ábra) (4). Az átírás következményeként számos további gyulladás-keltő, szövethárosító és érújdonképési tényezőt indukál (IL-1, IL-6, RANK-ligand osteoclast-aktivátor, IL-18 és indukált chemokinek – IL-8, vascularis endothelialis növekedési faktor, VEGF; ciklooxygenáz-2 és bontóenzimek). A TNF az első adipokinnek is tekinthető „metabolikus messenger”. A zsírszövetben is termelődik és a transzformáló növekedési faktor (TGF) β metabolikus faktorról és más metabolikus tényezőkkel összhangban a TNF-1-receptoron keresztül patológiás irányban befolyásolja a glükóz- és koleszterin-anyagcserét. Receptora és szignalizációs útja a TNF-1-receptor és a csatolt kinázok (5).

A TNF fiziológiás és patológiás termelődésért elsősorban a CD14+ makrofágok, fibroblasztok, adipocyták és T-sejtek felelősek. A patológiás túltermelés a synovialis, periostealis, subcutan és intestinalis nyálkahártya szöveti mikrokörnyezetében jelentkezik. A TNF- α a gyulladásos válasz erős induktora, a veleszületett immunitás kulcsfontosságú szabályozója, és fontos szerepet játszik a Th1-immunválasz szabályozásában az intracelluláris baktériumokkal és bizonyos vírusfertőzésekkel szemben. A szabályozatlan TNF azonban számos kóros helyzethez is hozzájárulhat. Ezek közé tartoznak az immunmediált gyulladásos betegségek (IMID), beleértve a rheuma-

toid arthritist, a Crohn-betegséget, az arthritis psoriaticát, a spondyloarthritist, a fekélyes vastagbélgyulladást és a súlyos krónikus plakkos pikkelysömört. A TNF- α IMID-ekben betöltött szerepére vonatkozó állat- és humán vizsgálatok a TNF-gátláson alapuló terápia kifejlesztéséhez vezettek (6).

Az első reumatológiai célzott terápiás gyógyszernek tekinthető TNF-gátlók, az egér-humán kiméra monoklonális ellenanyag infliximab és a szolúbilis TNF-receptor fúziós protein, az etanercept 1998-ban jelentek meg. Jelenleg öt eredeti (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab), egy új fejlesztés (biobetter) fúziós protein (opinercept) és egyre növekvő számú biohasonló van forgalomban. Napjainkban is a legnagyobb volumenben alkalmazott bioprotein.

A citokinhierarchiában a TNF után következő citokin az interleukin 6 (IL-6), amely széles spektrumú differenciálódási faktor és aktiváló induktor. Szinte minden szöveti struktúrában működő kötőszöveti, hatása az IL-6 receptorral rendelkező sejtek sora aktiválódik. Homeosztatikus szerepében a vas- és lipid-transzportfehérjék termelésének és a B-lymphocytá-sejtvonal proliferációjának szabályozója. Termelése különösen a patológiás TNF-reakció hatására igen gyorsan indul meg és ahhoz hasonló szerepe van a gyulladásos reakció kiterjesztésében és fenntartásában. Ennek keretében váltja ki az akutfázis-proteinek, elsősorban a CRP termelését. Az IL-6 sokrétű hatásának kezdő lépéseként az IL-6 fehérjekomplexet képez az IL-6-receptorral (IL-6R) és az általánosan előforduló receptoralegységgel, a 130 kDa transzmembrán fehérjével, a gp130-zal. Az IL-6 kötődése az IL-6R-hez a gp130 két molekulájának dimerizációját eredményezi, ami viszont egy összetett intracelluláris jeladási útvonalat aktivál. Ez a Janus-kináz (JAK), a transzkripció faktor 3 (STAT3) jelátvivő és aktiváló faktorát és a JAKSH-2mitogén-aktivált proteinkinázelemeket foglalja magába.

Az IL-6-receptor kevesebb sejt típuson található membránkötött formában, azonban szolúbilis egységként szabadon kering. Előalakjából proteolyticus enzimek hasítják le, például mátrix-metalloproteinázok, köztük a dysintegrin and metalloproteinase, ADAM 10 és 17 enzimek. Sejthez kötötten hepatocytákon, fehérvérsejten

A célzott terápia elsődleges célpontjai a citokinnek: közepes méretű proteinek, amelyek az immunválasz sejtjei közötti információkat hordozzák.

1. táblázat. Interleukinok és sajátosságai

Interleukinok	Fő forrásaik	Receptoraik	Közvetített hatásai
IL-1 β	makrofágok, hízósejtek, microglia, astrocyták, Schwann-sejtek	IL-1R1 IL-1R2 IL-1Ra	gyulladásoktő citokinek kibocsátása, fájdalom- és lázkeltő hatás, neuronérzékenyítés révén
IL-4	makrofágok, aktivált T-(Th2-) sejtek, hízósejtek, eosinophil és basophil sejtek	IL-4R1 IL-4R2	gyulladásoktő citokinek termelésének közvetett gátlása és antagonizálása, microgliasejteken is, közvetett antinociceptív hatás
IL-5	Th2- és NK-sejtek, hízósejtek, eosinophil sejtek	IL-5R	myeloid (eosinophil) és B-sejt-differenciálódási faktor, microglia-proliferáció
IL-6	monocyták, makrofágok	IL-6R sIL-6R gp130	mononukleáris sejtek toborzása, B-sejt-differenciálódás, gyulladásos mediátorok és akutfázis-fehérjék (CRP), expressziója, metabolikus homeosztázis, sIL-6R transzszignalizáció, fájdalomkeltés TRPV-receptor és C-rost érzékenyítés révén
IL-7	thymusstroma és a csontvelői mesenchymalis progenitor sejtjei	IL-7-receptor- α - és - γ -lánc heterodimer	T-sejt-differenciálódási faktor, az intestinalis mucosában és endothelben a MAIT (mucosa associated invariant T) sejt differenciálódását is indukálja
IL-9	T-lymphocytaszubpopulációk	IL-9-receptor (IL-9R), α - és - γ -lánc heterodimer	természetes védekező proinflammációs citokin, az IL-12 és IL-23 expresszióját indukálja
IL-10	makrofágok, dendritikus sejtek, hízósejtek, B-sejtek	IL-10R1 IL-10R2	B-sejtek differenciálódása és proliferációja, IFN- γ -termelés, fájdalomcsökkentő antinociceptív hatás, microglia-aktiválódás gátlása
IL-12	antigénbemutató sejtek (dendritikus sejt, monocyta/makrofág)	IL-12 receptor (IL-12R), hetero-dimer IL-12R β 1 and IL-12R β 2	a sejt természetes védekező korai proinflammációs citokinje, lymphocyták és makrofágok differenciálódási faktora (natural killer NK, Th, Treg, memória-T-sejtek)
IL-13	Th2 és CD+ T-sejtek, hízósejtek, eosinophil és basophil sejtek	IL-13Ra1	gyulladásoktő citokin- és prosztaglandinkibocsátás gátlása
IL-17	TH17-sejtek, fibroblastok	IL-17RA	gyulladásoktő citokinek transzkripciója
IL-18	monocyták, makrofágok, astrocyták, microglia	IL-18R	az IL-12-vel párbeszédben facilitálja a természetes védekező/gyulladásos citokinhálózatot
IL-23, két alegységből áll, IL-23A (p19) és IL-12/23B (p40, ez utóbbi molekula azonos az IL-12 alegységével)	makrofágok, dendritikus sejtek	IL-23 receptor (IL-23R) heterodimer, két alegysége az IL-12R β 1, amely közös az IL-12 receptorral és az IL-23Ra, amely specifikus az IL-23 jelre	az IL-23 receptort expresszáló Th17-sejteket differenciálja és aktiválja, melyek további citokinek bocsátanak ki, TNF-et és az IL-6, IL-17, gyulladásoktő és az IL-22-t protektív citokint
IL-27	aktivált antigénsejt	IL-27 RA // WSX-1 TCCR gp130	Treg- és Th17-expanszió, IL-17-szint-emelés, CD4+ naív T-sejtek IFN- γ termelésének serkentése

Folytatás a következő oldalon

1. táblázat. Folytatás az előző oldalról

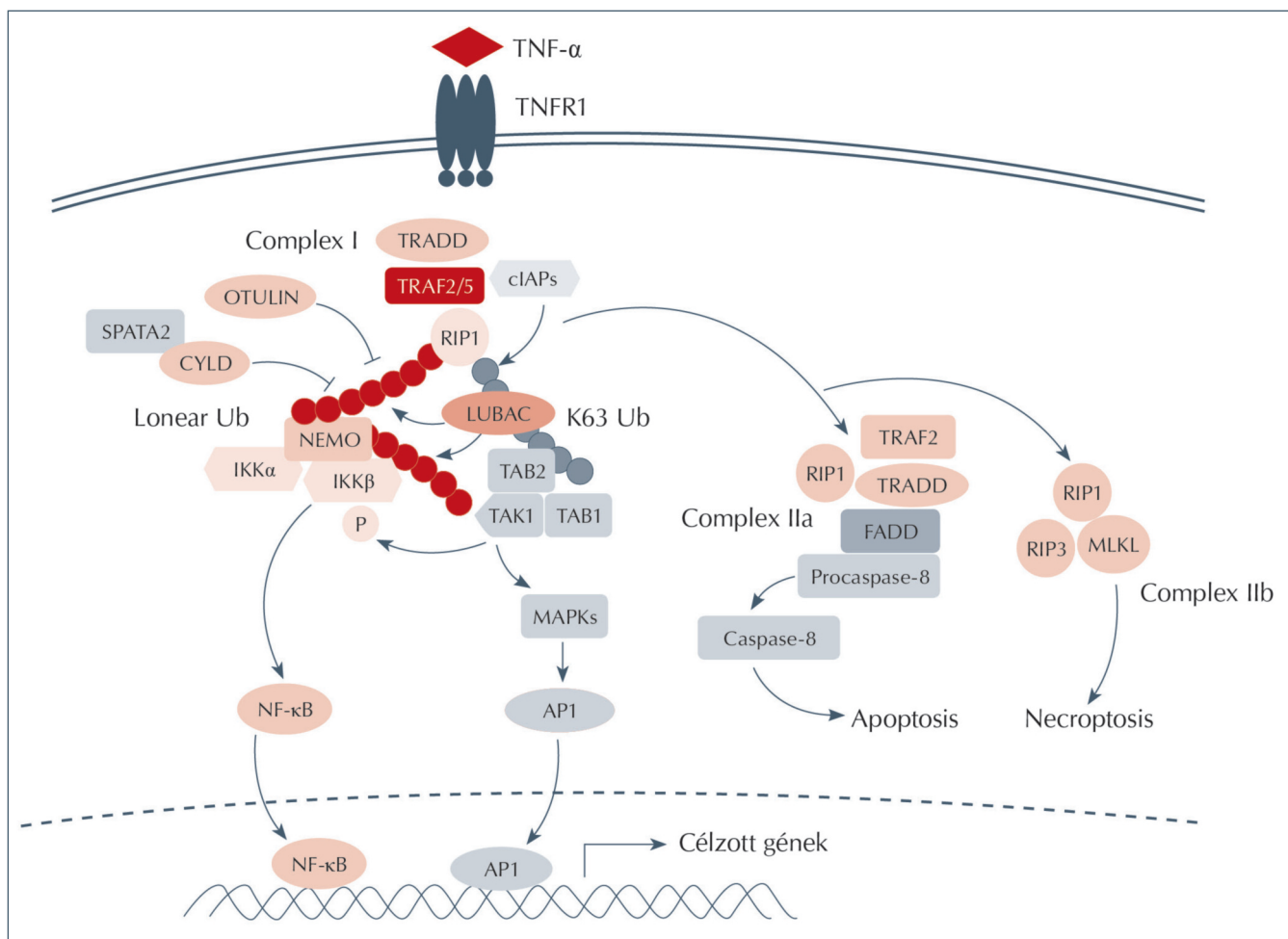
Interleukinok	Fő forrásaik	Receptoraik	Közvetített hatásai
IL-33	makrofágok, hízósejtek, astrocyták, microglia és oligodendroglia-sejtek	ST2 (IL1RL1) IL-1RAcP	TNF-termelés indukciója
IL-35	Treg- és B-sejtek	IL-35R	proinflammatorikus citokinek kibocsátása, de: az IL-10-termelés serkentése

2. táblázat. Egyéb citokinek és chemokinek

Egyéb citokinek	Fő forrásaik	Receptoraik	Közvetített hatásai
<i>Tumornekrózis-faktor</i>			
TNF- α	makrofágok, astrocyták, microglia	TNFR1 TNFR2	természetes védekező rendszer univerzális primer aktiválása a TNFR2-receptor útján, TNFR1 útján apoptózis
<i>Interferonok</i>			
IFN-1 α	makrofágok, monocyták, T-sejtek, neuronok, gliasejtek	IFN- α / β R	gyulladáskeltő hatás, az inflammaszóma aktiválásával főleg az antivirális mechanizmusokat potenciálja
IFN-1 γ	CD4+ T-sejtek, astrocyták, microglia	IFN- γ R	II. típusú interferon, főleg a természetes celluláris védekezés széles spektrumú induktora
<i>Transzformáló növekedési faktor</i>			
TGF-1 β	Makrofágok, Th3-sejtek	TGF- β R1	IL-6-tal együtt Th-17-sejtek differenciálódása
<i>Myeloid kolóniastimuláló faktorok</i>			
granulocyta-makrofág kolónia stimuláló faktor, GM-CSF	makrofágok, hízósejtek, endothelsejtek, fibroblastok, T-sejtek, NK-sejtek	Csf2ra Csf2rb	monocyta differenciáló és granulocytaaktiváló myeloid növekedési faktor
granulocytakolónia stimuláló faktor, G-CSF	makrofágok és endothel-sejtek	Gcsf3r	receptorán keresztül gyulladáskeltő mediátorok indukciója, JAK-STAT útvonalon kináz-induktor
<i>Chemokinek</i>			
CCL2/MCP-1	makrofágok, monocyták	CCR2	monocyta/makrofág, basophil granulocyta, NK-, T- és B-sejt-aktiváló gyulladáshoz kapcsolódó chemokin
CCL17/22		CCR4	dendritikus sejt, NK-, T- és B-sejt-aktiváló homeosztatis és gyulladáshoz kapcsolódó chemokin
CXCL1/GRO- α	makrofágok, astrocyták	CXCR2	granulocytatoborzás
CXCL8/IL-8	makrofágok, monocyták CD8+ t-sejtek	CXCR1	granulocytatoborzás, angiogenezis
CXCL12	ubiquitaer makrofág citokin, neuronok is szintetizálják	CXCR4	mononukleárissejt-toborzás

és microgliasejteken található. Azonban második lépésben a sejthez kötött formák az univerzális, ubiquitaer gp130 receptor β alegységhez kötődnek, két alegység dimerizációjával hármas

komplexet hoznak létre, amely beindítja az intracelluláris szignalizációt (klasszikus jeladás vagy cisz-szignalizáció). A szolúbilis receptorhoz kötődő IL-6 másodlagosan kapcsolódik a sejtfelszí-



1. ábra. A TNF- α intracelluláris szignalizációja

ni gp13 alegységekhez és így szintén képes beindítani az intracelluláris jeladó kaszkádot (JAK-STAT), amely a transzszignalizáció. Ennek jelentősége, hogy az eredetileg a membránban nem expresszált IL-6-receptor hiányában is számos gp130 hordozó sejtípust képes másodlagosan aktiválni (7). A részt vevő sejtektől és a szignalizáció típusától függően a citokinüzenetnek különböző kimenetei lehetnek. Ennek egyikeként az IL-6 tengely diszregulációja számos betegség, különösen az autoimmun és gyulladásos rendellenességek kialakulásához vezethet. Az IL-6-nak így szerepe lehet a központi idegrendszerben a fájdalom centrális feldolgozásában, neurogén gyulladásos és degeneratív kórképekben is. Az IL-6 tengely farmakológiai modulációja tehát több szakterületen racionális terápiás megközelítés (7). Napjainkban már több új fejlesztésű, különböző fizikokémiai és klinikai hatáserősségű IL-6- vagy receptorgátló áll rendelkezésre (köztük a reumatológiai gyakorlatban a tocilizumab és sarilumab).

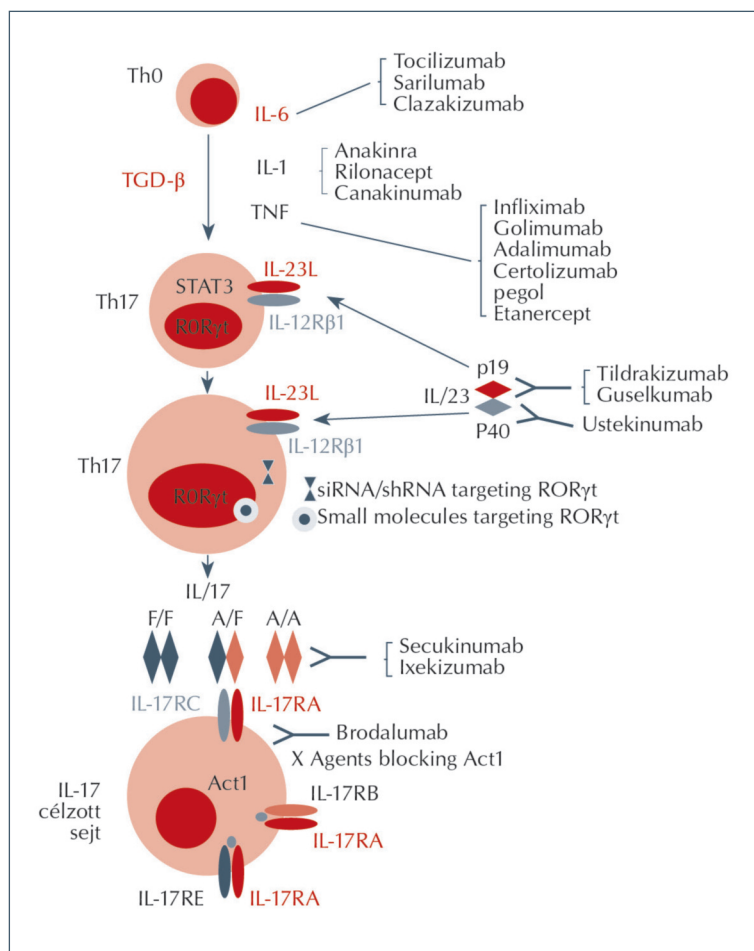
A citokin „törzsfá” TNF utáni külön elágazását képezi az IL-12/23 és IL-17 párbeszédet folytató hálózat, amely a psoriasis, gyulladásos bélbetegség, uveitis és spondylarthritis komplex főtengele (2. ábra). Az IL-7 ubiquitáer T-sejt-differenciálódási faktor, az intestinalis mucosa és endothel sérülése (különösen HLA B27 genetikai pozitivitás mellett) a MAIT (mucosa associated invariant T) sejt differenciálódását is indukálja. További induktor a Th9-lymphocytá és az IL-9 védő/proinflammációs citokin. A következmény az IL-12 és IL-23 expressziója, amely a T17 helper T-sejtet aktiválja. Az IL-23 receptort expresszáló T-sejtek IL-23 hatására további gyulladásos citokineket bocsátanak ki, az IL-6-ot, IL-17-et, IL-22-t. A vezető proinflammatorikus citokinek az IL-17A és a közel homológ IL-17F, amelyek az IL-17 RA-IL-17RC komplex receptort hordozó sejteket aktiválják (8). Ezek a receptorok a TNF-receptor-család tagjai, a kapcsolt TRAF-aktiváló faktor – MAP kináz – NF κ B szignalizációs-transzkripció útját követik (9).

Az IL-17 hatására a synovialis és enthesialis fibroblastok és makrofágok IL-1 β -, IL-6- és TNF-termelésbe kezdenek, és csontdestrukciót okoznak (10). Az IL-22 a humán mesenchymalis őssejtek proliferációját, osteoblast irányú differenciálódását idézi elő, ami a csontos átépülést segíti (11). A környezeti tényezők, mint például a bőr- és bélmikrobiom változásai a PAMP/DAMP alarminok révén is kiválthatják a gyulladásos kaszkádok megindulását és a spondylarthritis jelzett szervi manifesztációit, klinikai doménjeit alakítják ki. IL-17A elleni monoklonális antitestek a secukinumab és az ixekizumab. A brodalumab az IL-17RA antagonistája, így az IL-17 család számos tagjának hatását is gátolja. a brodalumab, IL-12-IL-23-gátló az ustekinumab, szelektív IL-23-gátló a guselkumab.

Az interferonok önálló citokincsaládot képeznek. Alapvetően a természetes védekezés citokinjei, az inflammaszóma aktiválásával főleg az antivirális mechanizmusokat potenciálják, keletkezésüket a TNF-IL-18 útvonal serkenti. Az I. típusú interferonok közül az interferon- α azonban kétarcú citokin: autoinflammációs jelleggel részt vesz az SLE és a rheumatoid arthritis patológiájában. A ligand-receptor komplexet a célsejt bekebelezi, majd JAK-STAT szignalizációval (IFNAR1-receptor-JAK1/TYK2-STAT1, 2, IRF9) proinflammációs hatást fejt ki (12). Ezért a receptor racionális biológiai terápiás célpont az anifrolumab (IgG- κ monoklonális ellenanyag) számára, mely SLE-ben regisztrált (13).

A sejtproliferáció és -aktiválódás gátlásának célpontjai a kostimuláció ligandjai és receptorai, valamint egyes specifikus differenciálódási faktorok. A T-sejtek aktiválódását a kettős felismerés szereplői, azaz a dendritikus sejt és a helper T-lymphocyt között a hisztokompatibilis komplex-T-sejt antigén és a CD80/86-CD28 receptor-ligand kettős kapcsolódása biztosítja, a T-lymphocytán expresszált CTLA4 struktúra és a CD80/86 kapcsolódása viszont gátolja („checkpoint”). Az abatacept CTLA4/Fc fúziós protein kompetitív gátlóként szerepel (14). A checkpoint struktúrára alapuló gátlást az onkoimmunológiában és a regulátor T-sejt befolyásolásában is alkalmazzák (PD 1-PDL 1 interakció) (15).

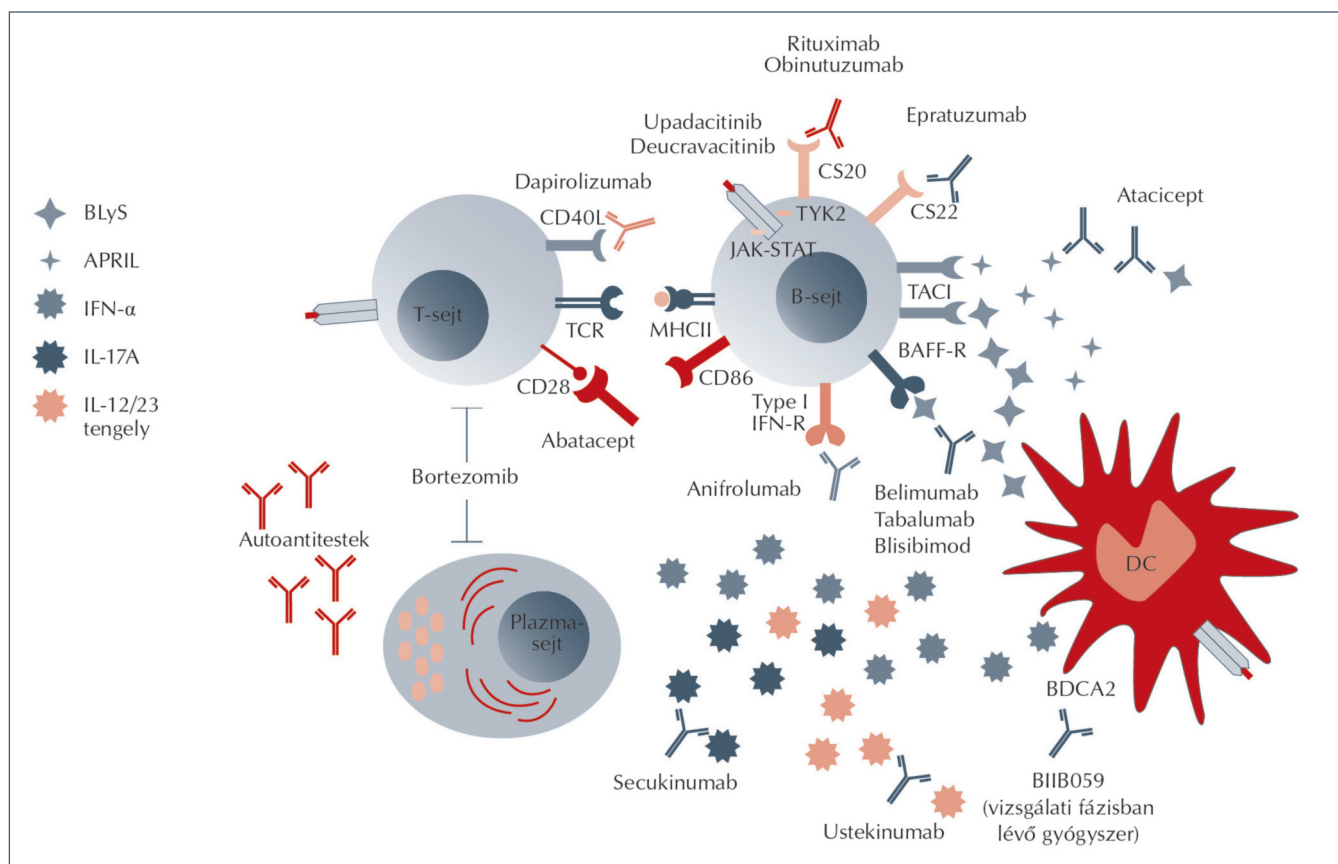
A B-sejt-proliferáció sejtes szereplői a dendritikus sejtek és a Th-lymphocyták (kettős felismerés és a B-sejt-receptor útján) (3. ábra). A csontvelőn kívüli B-sejt-differenciálódásban a perifériás és follicularis T-sejtek is szerepet játszanak (Tph- és Tfh-lymphocyták), amelyek a kötőszövetben és a nyirokcsomókban stimulálják a memória-B-sejteket. A citokinjei a TNF-szupercsaládba tartozó B-sejt-aktiváló faktor



2. ábra. Az IL-17/23 tengely gátlási lehetőségei

(BAFF) és az analóg APRIL molekulák. Receptorai a B-sejt-aktiváló receptorcsalád tagjai: BAFF-, Blys-R, a BCMA és TACI transzmembrán aktivátorok (16). A mesenchymalis sejtekről leváló BAFF serkenti a B-sejtek érését és meghosszabbítja az érett alakok élettartamát. Ezért gátlása a terápiás beavatkozás egyik kulcsfontja. A belimumab a BAFF/BLyS aktiváló faktor elleni humán monoklonális IgG1 λ antitest (BLyS, vagy más néven BAFF specifikus). A belimumab megakadályozza a szolubilis BLyS kötődését a B-sejteken levő receptoraihoz. Az atacept az APRIL-proliferációt indukáló ligand fúziós proteinje (klinikai vizsgálat alatt, még nincs törzskönyvezésre benyújtva) (17). A B-sejt-proliferációt a checkpoint inhibitor abatacept is gátolja (18). A belimumab az SLE terápiás palettájában szerepel.

A sejtlepletio, mint biológiai terápia eredendő célja leukaemiás sejtek eltávolítása (antilymphocyt globulin), amelyhez transzplantátumkötődés megakadályozása is társult (CD3 lympho-



3. ábra. B-sejt-gátlási lehetőségek

cyta marker). Ma is alkalmazásban van az anti-CD20 (rituximab) és az anti-CD3 (muronomab) monoklonális ellenanyagok. A rituximabot 2007-ben regisztrálták rheumatoid arthritis kezelésére. B-sejt-depletiós terápia (BCDT) szóba jön (off label) olyan autoimmun betegségek kezelésére, ahol oki terápiát jelent egy specifikus autoantitest-klón eltávolítása.

A B-sejt-depletio célpontja a korai pre-B-sejtektől az érett B-sejt-alakokig terjedő spektrum sejtfelületén lévő CD20-molekula, amely a plazmasejteken már nem jelenik meg. A receptorok koncentrált rögzítésére általában a sejtmembránba ágyazott lipid „tutaj” szolgál, amelyet a tutajon átnyúló horgonyok feszítenek ki. A CD20-receptorok rögzítésére szolgáló lipid „tutaj”, ősi strukturális elem, amely egyúttal kalciumcsatorna is. A CD20 sejtfelületén megjelenő epitópja jó antigén, az erre célzott ellenanyagok I. típusa sejtközvetített citotoxicitás (CDC) révén módosítja a B-sejt aktivitását, a II. típusú ellenanyagok ellenanyag-közvetített citotoxicitása révén a célsejt elpusztul. A terápiás ellenanyagok a citokintermelő B-sejt-alakokat iktatják ki, viszont tervezhetően meghatározott

időtartamra megszakítják a plazmasejtek utánpótlását anélkül, hogy a humorális védekezés jelentősen károsodna. Ma – szabadalmi védetségének lejártával – számos biohasonlója elérhető és folyamatosan fejlesztenek más B-sejt-markerek ellen irányuló monoklonális ellenanyagot (19).

Az inflammaszóma-hiperaktiváció az autoinflammatorikus kórképek immunpatológiája. Az inflammaszóma a phagocytákban jelen levő olyan multiprotein-komplex, mely a NOD-like receptorán aktiválódva molekuláris mintázatként a kaspáz-1 enzimet aktiválja, ami az autoinflammáció két legfontosabb gyulladásos citokinje, az IL-1 β és az IL-18 képződéséért felel. Az inflammaszóma- és a phagocytarendszer aktivációját veleszületett, vagy de novo mutációk okozta fehérjeelváltozások, illetve egyéb tényezők (például urátkristályok) váltják ki, autoantitestek nincsenek. A heveny gyulladásos tüneteket (láz, fájdalom, arthritis, serositisek) a granulocita önlebontható mechanizmusának beindulása (lizoszomális enzimek, granzym felszabadulása, a sejtmembránon gasdermin pórusok) miatt a sejt szétesése okozza (20).

3. táblázat. Janus-kináz-gátlók

Citokin- és citokinreceptor-családok	IL-2 közös γ láncú receptorok: IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IKL-15, IL-21	IL-6 Közös gp130 receptorok: IL-6, IL: -11, IL-23, IL-25, IL-27, IL-31	II. típusú interferon INF- γ IFN- γ R	I. típusú interferonok, INF- α , - β IFN- α/β R	IL-10 IL-10R család: IL-10, IL-12	IL-12 és IL 23 Közös p40 receptor: IL12R β 1 (IL-12 és IL-23 számára)	GMCSF granulocita makrofág kolónia stimúláló faktor Homo-dimer receptorok: GMCSFR, eritropoetin, trombopoetin, IL-3R, IL-5R
JAK-STAT kombinációk	JAK1/JAK3 STAT1, 3, 5, 6	JAK1/JAK2/TYK2 STAT1, 3, 5 (vagy 6?)	JAK1/JAK2 (+TYK2?) STAT1, 3, 5	JAK1 (vagy JAK2?)/TYK2 STAT1, 2, 3	JAK1/TYK2 STAT1, 3, 5	JAK2/TYK2 STAT3, 4	JAK2/JAK2 STAT5 (+ STAT3?)
Következményes hatások	Th-sejt-proliferáció és -differenciálódás, T-memóriasejtek, B-sejt-funkciók	T-sejt-differenciálódás, B-sejt-funkciók, akut-fázis-reakció, thrombocytosis	antivirális és antimikrobiális védekezés	inflammaszóma aktiváció, auto-inflammációs reakciók	gyulladáscsökkentő szabályozás, B-sejt-aktiválódás, epithel barrier funkció	T-sejt-differenciálódás, lymphocita effektor funkciók	vérvképzés, növekedés, anabolikus anyagcsere-folyamatok leptin, prolaktin

A JAK-STAT szignalizáció

A reumatológiai-immunológiai célzott terápia elméletileg ígéretes célpontjai az intracelluláris szignáltranszdukciós kinázok. A homeosztatikus jeladási útvonalak közül a TNF-TNF receptor-NF κ B kaskád enzimej azonban igen széles körben érintik a sejt-differenciálódás és sejt-halál mechanizmusait, ezért nehéz specifikus antiinflammatorikus gátló molekulát találni. A gyógyszerfejlesztés súlypontja így a JAK-STAT tengelyre helyeződött át. A Th1 és Th2 típusú autoimmun válasznak megfelelően, a citokin-hálózat szereplői is I. típusú, azaz Th1-szerű (IL-2, interferon- γ , IL-12 és TNF- β), míg a II. típusúak a Th2-szerű (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, és az IL-13) citokinek. Az I. típusú citokinek általában a sejtes, a II. típusúak a humorális immunválaszt szabályozzák, részben egymást erősítő, részben antagonistá hatásokkal. Az I. és II. típusú interleukincitokinek többnyire a Janus-kináz-STAT jelátviteli úton fejtik ki a hatásukat. Ennek révén számos fiziológias folyamatban vesznek részt, a vérvképzésben, a lymphoid és myeloid sejtek fejlődésében és számos, a gyulladásban aktív szerepet játszó fehérje termelésében. A JAK jellegzetessége, hogy a kinázdomén mellett tartalmaz egy pseudokináz-domént is – emiatt nevezték el a kétarcú Janus római isten nyomán Janus-kináznak. Négyféle JAK ismert [JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 (tirozinkináz-2)], melyek valójában foszfortranszferáz enzimek, önmaguk és más molekulák foszforilációjára képesek.

A JAK-STAT jelátvitelhez kapcsolt citokinreceptorok homomer részegységei (legáltalában gp130 és p40 homomert tartalmazó receptorok) és a specifikus receptorelemek a liganddal kapcsolódva dimerizálódnak és ez a kapcsolódás indítja el a jeladási kinázkaskádokat. A mintegy 30 citokin jeladását továbbító JAK-STAT rendszer elemei a négy enzim páros kombinációja több JAK-utat is kijelölhet, az irodalom jelenleg hét kombinációt tart számon (JAK1/JAK2, JAK1-JAK3, JAK2/JAK2, JAK1/TYK2, JAK2/TYK2, JAK1/JAK2/TYK2), a JAK1/TYK2 enzimpárhoz kétféle STAT trió kapcsolódik: STAT 1, 2, 3, és STAT 1, 3, 5 (21). A STAT transzkripció faktor család hét tagjának (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, és STAT6) potenciálisan a jövőben felderíthető kombinációi további génexpressziókat eredményezhetnek. A gyulladásos/autoimmun/atópiás hálózatban keletkező mediátorok agonista és antagonistá kapcsolatban állnak. Sokarcú, egymást szabályozó, nemegyszer egymással vetélkedő biológiai választás-kimeneteket eredményeznek, amelyek a Th1 és Th2 típusú betegségekben manifesztálódnak (3. táblázat). A JAK enzimekre célzott terápia tervezése a négy enzimre irányul. Jelenleg tofacitinib (JAK1-, 2-, 3-gátló), baricitinib (JAK1-, 2-gátló), upadaticinib és filgotinib (JAK1-gátló) rendelkezik EMA-regisztrációval. A fejlesztett enzimgátlók azonban a térszerkezeti hasonlóság miatt változó hatásereőséggel több rokon enzimet is gátolnak. A megcélzott kedvező és a nem kívánt hatások a gátlószerek specificitásának

megfelelően jelentkeznek. A szelektív JAK1-gátlók biztonságossági spektruma eltér a több specificitású készítményekétől, a hasznosság/kockázat viszony megítélése hosszabb távú megfigyelést igényel. A több specificitású JAK-gátlók a célzott terápia körében eddig ritkán (varicella zoster-vírusaktiváció), vagy egyáltalán nem tapasztalt (vénás thromboemboliás szövődmény) biztonsági kockázatokat hoznak létre (22–28).

Összegzés

A citokinhálózat különböző szerkezetű tagjainak receptoraik átfedései révén kiterjedt autoimmun gyulladásos-autoinflammációs patológiákat alakítanak ki. Ezek szintén egymást sokszor átfedő betegségekben manifesztálódnak. Ugyanakkor hatásosan támadható célpontokat kínálnak a célzott terápia számára, amely ágenseinek száma és indikációs területe folyamatosan növekszik.

Irodalom

- Leonard W, Lin J-X. Strategies to therapeutically modulate cytokine action. *Nature Rev Drug Discov* 2023;22:827-54. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00746-x>
- Gough P, Myles IA. Tumor necrosis factor receptors: pleiotropic signaling complexes and their differential effects. *Front Immunol* 2020;11:585880. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.585880>
- Livshits G, Kalinkovich A. Hierarchical, imbalanced pro-inflammatory cytokine networks govern the pathogenesis of chronic arthropathies. *Osteoarthritis Cartilage* 2018;26:7-17. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.10.013>
- Shi J-H, Sun S-C. Tumor necrosis factor receptor-associated factor regulation of nuclear factor κ B and mitogen-activated protein kinase pathways. *Front Immunol* 2018;9:1849. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01849>
- Sethi JK, Hotamisligil GS. Metabolic messengers: tumour necrosis factor. *Nat Metab* 2021;3:1302-12. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00470-z>
- Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *Clin Invest* 2008;118:3537-45. <https://doi.org/10.1172/JCI36389>
- Schett G. Physiological effects of modulating the interleukin-6 axis. *Rheumatology* 2018;57:ii43-ii50. <https://doi.org/10.1172/JCI36389>
- Schinocca C, Rizzo C, Fasano S, Grasso G, La Barbera L, Ciccía F, et al. Role of the IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases: an overview. *Front Immunol* 2021;12:637829. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.637829>
- Monin L. Interleukin 17 family cytokines: signalling mechanisms, biological activities, and therapeutic implications. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018;10:a028522. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028522>
- Mauro D, Simone D, Bucci L, Ciccía F. Novel immune cell phenotypes in spondyloarthritis pathogenesis. *Semin Immunopathol* 2021;43:265-77. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00837-0>
- McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, Moots R. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1167-78. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215356>
- Crow MK, Ronnblom L. Type I interferons in host defence and inflammatory diseases. *Lupus Science Med* 2019;6:e000336. <https://doi.org/10.1136/lupus-2019-000336>
- Morand EF, Furie RA, Bruce IN, Vital EM, Dall'Era M, Maho E, et al. Efficacy of anifrolumab across organ domains in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of pooled data from the TULIP-1 and TULIP-2. *Lancet* 2022;4:E282-E292. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00317-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00317-9)
- Bonelli M, Scheinecker C. How does abatacept really work in rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:295-300. <https://doi.org/10.7326/ANNALS-24-00740-JC>
- Szekanecz É, Szekanecz Z. Az onkológiában alkalmazott immunchekpointgátló terápiák autoimmun mellékhatásai: patogenezis, klinikum és terápia. *Orv Hetil* 2019;160:88-95. <https://doi.org/0.1556/650.2019.31392>
- Smulski CR, Eibel H. BAFF and BAFF-Receptor in B Cell Selection and Survival. *Front Immunol* 2018;9:2285. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02285>
- Kaegi C, Steiner UC, Wuest B, Crowley C, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of atacicept in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol* 2020;11:433. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00433>
- Nakayamada S, Tanaka Y. BAFF and APRIL-targeted therapy in systemic autoimmune diseases. *Inflamm Regen* 2016;36:6. <https://doi.org/10.1186/s41232-016-0015-4>
- Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov* 2021;20:179-99. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00092-2>
- Liu X, Xia Zhang Z, Wu H, Lieberman J. Channelling inflammation: gasdermins in physiology and disease. *Nat Rev Drug Discov* 2021;20:384-405. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00154-z>
- Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, Dougados M, Fleischmann RM, Geissler K, et al. Points to consider for the treatment of immune mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis* 2021;80:71-87. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218398>
- Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:25-36. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.167>
- Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2019;58:i43i54. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key276>
- Choy E. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology* 2019;58:953-62. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key339>
- Virtanen AT, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *BioDrugs* 2019;33:15-32. <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00333-w>
- Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. JAK Inhibitors in rheumatoid arthritis: an evidence-based review on the emerging clinical data. *J Inflamm Res* 2020;13:519-31. <https://doi.org/10.2147/JIR.S219586>
- Clarke B, Yates M, Adas M, Bechman K, Galloway J. The safety of JAK-1 inhibitors. *Rheumatology* 2021;60:ii24-ii30. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa895>
- Szekanecz Z, Buch MH, Charles-Schoeman C, Galloway J, Karpouzas GA, Kristensen LE, et al. Efficacy and safety of JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: update for the practising clinician. *Nat Rev Rheumatol* 2024;20:101-15. <https://doi.org/10.1038/s41584-024-01085-w>