



A glükokortikoid-receptorok jelentősége lupusos betegek glükokortikoidra adott terápiás válaszában meghatározásában

Dr. Bacsó Anna

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Klinikai Immunológiai, Felnőtt és Gyermekek Reumatológiai Osztály, Budapest

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) kezelése a mai napig kihívást jelenthet mind a kezelőorvos, mind a beteg számára, a „treat-to-target”, azaz a célterápia, természetesen a remisszió elérése mellékhatások nélkül. A komplett remisszió klinikai és szerológiai tünetmentes állapotot, stabilitást jelent, amely során a beteg terápiamentes állapotban van. SLE esetében a remisszió fogalma azt is jelenti, hogy a klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések hiányát kortikoszteroid adása nélkül sikerül fenntartani. Ebből következik, hogy azok a betegek, akik ugyan tünetmentesek, de szteroidot szednek, nincsenek remisszióban. Alacsony dózisu szteroid szedése esetén is legfeljebb parciális remisszióról beszélhetünk (1). A rheumatoid arthritishez hasonlóan a korai – egy éven belüli – remisszió kell, hogy az elsődleges célunk legyen. Ennek során várható, hogy a későbbiekben meg tudjuk előzni a fellángolásokat, szervi károsodásokat. Számos prospektív vizsgálat bizonyítja azonban, hogy a korai remisszió eléréséhez az időben elkezdett kortikoszteroid-terápia jelentős mértékben hozzájárul, sok esetben az egyetlen lehetőség (2).

A kortikoszteroidok tehát, mint elsőként választandó immunszuppresszív szerek, lényeges szerepet töltenek be az SLE kezelésében, számos kutatás történt és jelenleg is folyik abban az irányban, hogy vajon mi határozza meg a szteroidra adott választ, és mi lenne a legmegfelelőbb időpont, dózis a terápia megválasztásában ahhoz, hogy komplett remissziót érjünk el a lehető legkisebb mellékhatásokkal.

A glükokortikoid-receptorok

A kortikoszteroidok hatásmechanizmusának kulcsfontosságú szereplői a hatásuk kifejtésében, közvetítésében elengedhetetlen glükokortikoid-receptorok. A glükokortikoid-receptorok (GR) a nukleáris receptorok szupercsaládjának tagjai. Sejten belül a ligandjával kapcsolódva

immunszuppresszív és antiinflammatorikus hatással rendelkeznek. A humán GR-nek öt izoformája ismert: azonban két izoformáról vannak részletesebb ismereteink, a GR α , amely predomináns izoforma, képes a kortikoszteroidhoz kötődni, ezáltal a transzaktivációt, illetve különböző, szteroiddependens génszakaszokat modulálni. A GR β , a GR α C-terminális részének variánsa, ugyanakkor nem rendelkezik ezzel a tulajdonsággal, az α -hoz kötődik és gátolja annak működését. A glükokortikoid-receptorok ligand nélküli állapotban a citoplazmában helyezkednek el inaktív formában, ugyanakkor számos regulátorproteinnek alkotnak komplexet, úgy mint a hősokkprotein-90 KD, 70 KD, p59 immunofillin és a p23 foszfoprotein (3, 4). Eddig leginkább az tisztázott és bizonyított, miszerint a glükokortikoid hormonok elsősorban a plazmamembránon átjutva közvetlenül a specifikus, nagy affinitású GR-hez kötődnek a citoplazmában. A GR csak a ligandjával, a glükokortikoidokkal együtt képes DNS-hez kötődni a sejtmagban, bizonyos speciális szekvenciákon keresztül, amelyeket glükokortikoid válasz elemeknek (GRE) nevezünk. Ezek a szekvenciák tehát kiemelkedő jelentőségűek a GR-mediált transzaktivációban és transzrepresszióban, vagyis a génszabályozásokban (4, 5).

A kortikoszteroidok hatásmechanizmusa SLE-ben

Jól ismert, hogy az endogén glükokortikoidoknak az SLE patogenezisében, az exogén glükokortikoidoknak az SLE patomechanizmusában van lényeges szerepe. Az adrenalis cortex által termelt glükokortikoidoknak antiinflammatorikus hatásuk van, ezáltal képesek gátolni a gyulladási folyamatokat (6, 7). A kortizon a legfontosabb glükokortikoidok közé tartozik, nemcsak antiinflammatorikus hatással rendelkezik, de képes mo-

dulálni számos cardiovascularis, metabolikus és immunológiai funkciót, valamint a homeosztázisban betöltött szerepe is elsőrendű (8). Az endogén glükokortikoid-rendszer tehát elsősorban a vér kortizolszintjétől függ, amelyet a hypothalamohypophysealis (HPA-) rendszer szabályoz. Ennek, a központi idegrendszer, azaz centrális szabályozórendszer általi résznek ellentmondásos szerepet tulajdonítanak. Egyes vizsgálatok alapján az adrenokortikotrop hormon és a kortizolszint SLE-ben az egészséges emberekhez hasonlóan normáltartományban volt, ugyanakkor bizonyított, hogy mind az adaptív, mind a veleszületett immunitás képes befolyásolni a HPA-tengelyt a különböző gyulladáscitokinek által (8, 9). Létezik egy kevésbé ismert, szövetspecifikus glükokortikoid-rendszer, ezt a környezetet különböző elemei, faktorai parakrin és autokrin módon képesek befolyásolni. A glükokortikoidok mint antiinflammatorikus molekulák segítenek az antigénfelismerésben, antitesttermelésben, lymphocitaaktivációban. Azonban a celluláris és a szövetspecifikus glükokortikoidok is az intracelluláris GR-hez kapcsolódnak, és azon keresztül fejtik ki hatásukat (10, 11).

A glükokortikoid-receptorok szerepe az SLE aktivitásában

Az SLE aktivitásának mérésére több lehetőségünk van, mint például az érintett szerv, szervek működését jellemző paraméterek, laboratóriumi tünetek, biokémiai, immunbiológiai markerek (például aDNS-titer, C3 és C4 komplementfaktor-szint), de a sokszervi érintettség miatt általában komplex aktivitási indexeket alkalmazunk. Azonban még a komplex mérőrendszerek egyikét sem lehet kiragadni vagy azzal egyedülállóan jellemezni a betegség aktuális állapotát, remisszióját és a terápiára adott választ. A SELENA-SLEDAI, BILAG és a beteg által vizuális analóg skálán megadott állapotot jellemző érték együttesen alkalmasak a betegség aktivitásának megítélésére. Ebben úgy kell javulnia az egyik paraméternek, hogy a másik kettő közben nem romlik. Ezeket egyesíti az SLE terápiás válasz index (SRI). Hiába számos tradicionális és aktuális, korszerű immunosuppresszív szer, a mai napig a glükokortikoidok maradtak a kezelés elsőként választandó készítményei SLE-ben (12). Ugyanakkor az is tény, hogy hiába egyértelmű és igazolt a kortikoszteroidok biológiai hatásmechanizmusa, antiinflammatorikus hatása, a terápiás válasz klinikailag jelentősen eltérhet az SLE-s betegek esetében. *Holle* és munkatársai vizsgálataikban hangsúlyozzák, hogy még mindig messzemenően a legnagyobb eredmény a szteroidok és az egyéb immunosuppresszív szerek kombinációtól várható (13). Mivel a glükokortikoidok hatása a GR-en keresztül jön létre, a szteroidra adott terápiás

válasz meghatározásában a GR-számnak és -izotípusnak, az izotípusok arányának meghatározó szerepe van a szteroidérzékenység vagy -rezisztencia meghatározásában. *Everdingen* és munkatársai, valamint *Gladman* és munkatársai ugyanakkor nem mutattak ki összefüggést a GR koncentrációja és az SLE-s aktivitás között. A másik oldalon azonban *Tanaka* és munkatársai negatív korrelációt igazoltak a GR α expressziója és az SLE-s aktivitás között, valamint pozitív kapcsolatot bizonyítottak a szteroidérzékenység és a GR koncentrációja között (14–16). Természetesen a kortikoszteroidra adott válasz meghatározásában még számos faktornak is szerepe lehet. Ezek közé sorolható a kortizol szérumszintje (ezt exogén, terápiás céllal beadott készítmény esetén a beadás – orális vagy parenteralis – módja, biohasznosulása, dózisa is befolyásolja), a kortizolkötő fehérje (CBG) szintje, a sejten belüli kortizon-kortizol átalakulást szabályozó 11 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz enzim (HSD11B) mennyisége, aktivitása és izotípusa. Úgy érezzük az elérhető irodalmi adatok áttekintését követően, hogy ez a komplex rendszer még messze nincs feltérképezve az SLE vonatkozásában, holott mind a HPA-tengely működésének, mind a szövetspecifikus rendszernek meghatározó szerepe lehet részben az endogén kortikoszteroid sorsának meghatározásában és ezáltal a betegség patogenezisében, másrészt az exogén úton, terápiás céllal adott glükokortikoidokra adott érzékenység/rezisztencia meghatározásában. Mivel a szteroidkezelés ismert mellékhatásokkal jár, előnyös volna, ha a GR-receptorok számának, izotípusának vizsgálatával előre differenciálni lehetne a kezelésre várhatóan jól és rosszul reagáló csoportja között.

Összefoglalás

Legfőbb célunk, hogy az egyik legsokarcúbb betegséget, a szisztémás lupus erythematosust, amely számos szervi manifesztációval járhat és nem kevés esetben súlyos tünetekkel indulhat, a lehető legkorábban és a leghatékonyabban kezeljük kedvező mellékhatásprofil mellett. Tapasztalatok alapján korai, agresszív kezeléssel tartós remissziót sikerülhet elérni, szervi károsodások nélkül. A korai diagnózis mellett elengedhetetlen a korán megkezdett, elsősorban kortikoszteroidra alapuló induktív, immunosuppresszív kezelés. A glükokortikoid-terápia még mindig a legelső választandó eszköz számunkra az SLE remisszióját indukáló kezelésben. Részletes ismereteink ellenére is azonban az SLE-s betegek bizonyos hányada nem reagál megfelelően a szteroidkezelésre. Feltételezéseink alapján ez a diszkrépancia az egyéni glükokortikoid-érzékenységben keresendő, melynek egyik fontos elemét a glükokortikoid-receptorok jelentik. A későbbiekben ennek ismerete talán még precízebb és korszerűbb kezelési lehetőséget ad számunkra egyénre szabott terápiás eszközként.

Irodalom

1. Doria A, Gatto M, Zen M, et al. Optimizing outcome in SLE: treating-to-target and definition of treatment goals. *Autoimmunity Reviews* 2014;13:770-7.
2. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of systemic literature search. *Ann Rheum Dis* 2010;69:638-43.
3. Davies TH, Ning YM, Sánchez ER. Differential control of glucocorticoid receptor hormone-binding function by tetratricopeptide repeat (TPR) proteins and the immunosuppressive ligand FK506. *Biochemistry* 2005;44(6):2030-8.
4. Schoneveld OJ, Gaemers IC, Lamers WH. Mechanisms of glucocorticoid signalling. *Biochim Biophys Acta* 2004;1680(2):114-28.
5. Tian S, Poukka H, Palvimo JJ, et al. Small ubiquitin-related modifier-1 (SUMO-1) modification of the glucocorticoid receptor. *Biochem J* 2002;367(Pt 3):907-11.
6. Cutolo M, Capellino S, Sulli A, et al. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1089:538-47.
7. Czock D, Keller F, Rasche FM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(1):61-98.
8. Besedovsky HO, del Rey A. The cytokine-HPA axis feed-back circuit. *Z Rheumatol* 2000;(59):26-30.
9. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Endogenous glucocorticoids in inflammation: contributions of systemic and local responses. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13650.
10. Schaaf MJ, Cidlowski JA. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;83(1-5):37-48.
11. Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska JJ, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr Rev* 2004;25(5):831-66.
12. Ibañez D, Urowitz MB, Gladman DD. Summarizing disease features over time: I. Adjusted mean SLEDAI derivation and application to an index of disease activity in lupus. *J Rheumatol* 2003;30(9):1977-82.
13. Holle JU, Gross WL. Treatment of ANCA-associated vasculitides (AAV). *Autoimmun Rev* 2013;12(4):438-6.
14. van Everdingen AA, Huisman AM, Wenting MJ, et al. Down regulation of glucocorticoid receptors in early-diagnosed rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(4):463-8.
15. Gladman DD, Urowitz MB, Doris F, et al. Glucocorticoid receptors in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;18:681-4.
16. Tanaka H, Akama H, Ichikawa Y, et al. Glucocorticoid receptor in patients with lupus nephritis: relationship between receptor levels in mononuclear leukocytes and effect of glucocorticoid therapy. *J Rheumatol* 1992;19(6):878-83.