



A Janus-kináz-gátlás alapjai – mi történik a sejten belül?

Dr. Polgár Anna

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

A reumatológia és az immunológia a XX. század második felében ugrásszerű fejlődésnek indult, és a fejlődés a XXI. században is folytatódik, mivel egyre bővülnek ismereteink a reumatológiai gyulladásos megbetegedések háttérében zajló immunológiai folyamatokkal és a sejten belüli jelátviteli útvonalakkal kapcsolatban. Ennek eredményeként változott a korábbi nomenklatúra is: a korábbi szintetikus betegségmódosító szerek (szintetikus DMARD-ok) mellett először megjelentek a fehérjetermészetű biologikumok (bDMARD), amelyek forradalmasították a gyulladásos reumatológiai betegségek kezelését, majd a XXI. század elejére ez a felosztás is módosult, egyrészt megjelentek a biohasonló készítmények, illetve az első szintetikus célzott terápiás készítmény, ezért az EULAR 2013-as ajánlásában új elnevezérendszer vezetett be (1). Eszerint a szintetikus szerek (sDMARD) csoportján belül a konvencionális DMARD-okat ezután konvencionális, szintetikus DMARD-oknak (csDMARD), míg a célzott (targeted) terápiára alkalmas DMARD-okat célzott, szintetikus DMARD-oknak (tsDMARD) nevezzük. Ezen utóbbi csoportba olyan új hatásmechanizmusú szerek kerülnek, amelyek a citokinek sejten belüli jelátvitelét gátolják. A jelen közlemény a citokinek sejten belüli jelátvitelét, azon belül a Janus-kinázok (JAK) szerepét és a JAK-gátlás elméleti lehetőségeit ismerteti.

A Janus-kinázok szerepe a citokinek jelátvitelében és a rheumatoid arthritis patogenezisében

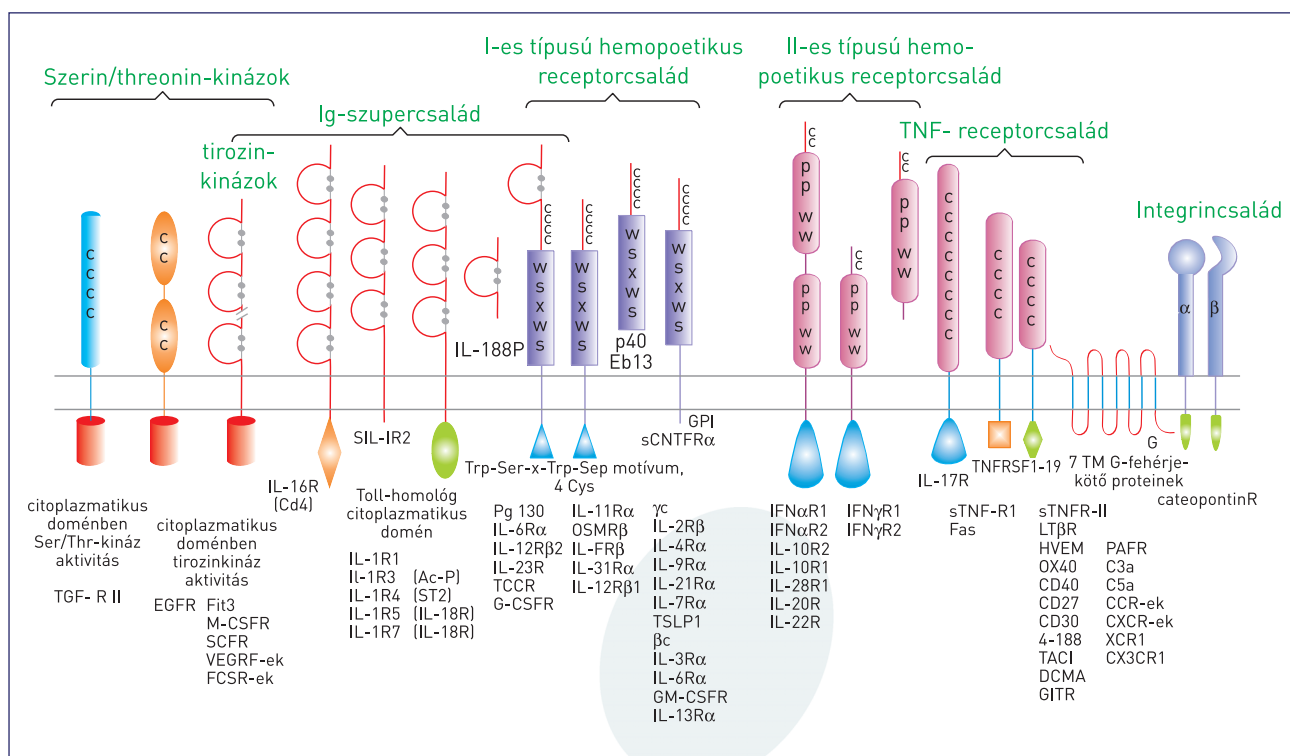
A rheumatoid arthritis (RA) patomechanizmusának ismert résztvevői az aktivált T-sejtek által stimulált B-sejtek és a monocyta-macrophag rendszer sejtjei, amelyek jelentős mennyiségű gyulladásos citokint termelnek. A

citokinek hatásukat a különböző sejteken megjelenő receptorok közvetítésével fejtik ki. Mivel e receptorok affinitása igen nagy ($K_d = 10^{10} - 10^{12} \text{ M}^{-1}$), a citokinek már pikomoláris koncentrációban is hatásosak. Így a nyugvó sejteken kimutatható, sokszor csupán néhány száz receptormolekula is elegendő az intracelluláris jelsorozat megindításához és a biológiai hatás létrejöttéhez. A citokinek a célsejt membránreceptorához kapcsolódva aktiválják a receptort, ami ezután aktiválja a receptorhoz társult – egyes esetekben receptorkötött, más esetekben a citoszolból az aktivált receptorhoz kapcsolódó – foszforiláz enzimeket. Ezek újabb fehérjéket foszforilálnak, amelyek aktivált formában, legtöbbször dimerizálódva képessé válnak a sejtmagba jutni, ahol indukálják az adott citokinnek megfelelő DNS-szakaszon a megfelelő fehérje termelését.

A jelátviteli mechanizmusok és a különböző jelátvivő molekulák részvétele az adott receptor szerkezetétől, intracelluláris részének aminosav-motívumaitól függ. A citokinreceptorok egy része, például az SCF (Stem Cell Factor) receptora, a c-kit vagy a TGF- β R (Transforming Growth Factor- β receptor) proteinkinázként (PK), a kemokinek receptorai G-fehérjékhez kapcsoltnak, míg a legtöbb citokinreceptor a JAK-STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) jelátviteli úton fejt ki hatását.

A citokinreceptorok szerkezeti sajátosságai alapján különböző családokba sorolhatók (1. ábra). Az egyes receptorcsaládokra jellemző, hogy milyen foszforilázokat használnak. Az RA és számos gyulladásos mozgásszervi betegség kialakulásában és fenntartásában legfontosabb citokinek hatásai az I/II. típusú receptorokon keresztül érvényesülnek, míg a TNF- α , IL-1, IL-17, TGF- β és a kemokinek más receptorokon hatnak.

Az I/II. típusú citokinreceptor-JAK-STAT útvonalon keresztül ható citokinek a vérképzésben, a lymphoid



1. ábra. Citokinreceptor-családok

és myeloid sejtek fejlődésében és számos, gyulladásban aktív szerepet játszó fehérje termelésében játszanak fontos szerepet, illetve az autoimmun gyulladás (például RA) fontos mediátorai. A JAK jellegzetessége, hogy a kinázdomén mellett tartalmaz egy pseudokinázdomént is – éppen ezért nevezték el a kétarcú Janus római isten nyomán Janus-kináznak. Az ebbe a csoportba tartozó, szerzteágazó hatású citokineket az 1. táblázat foglalja össze (2).

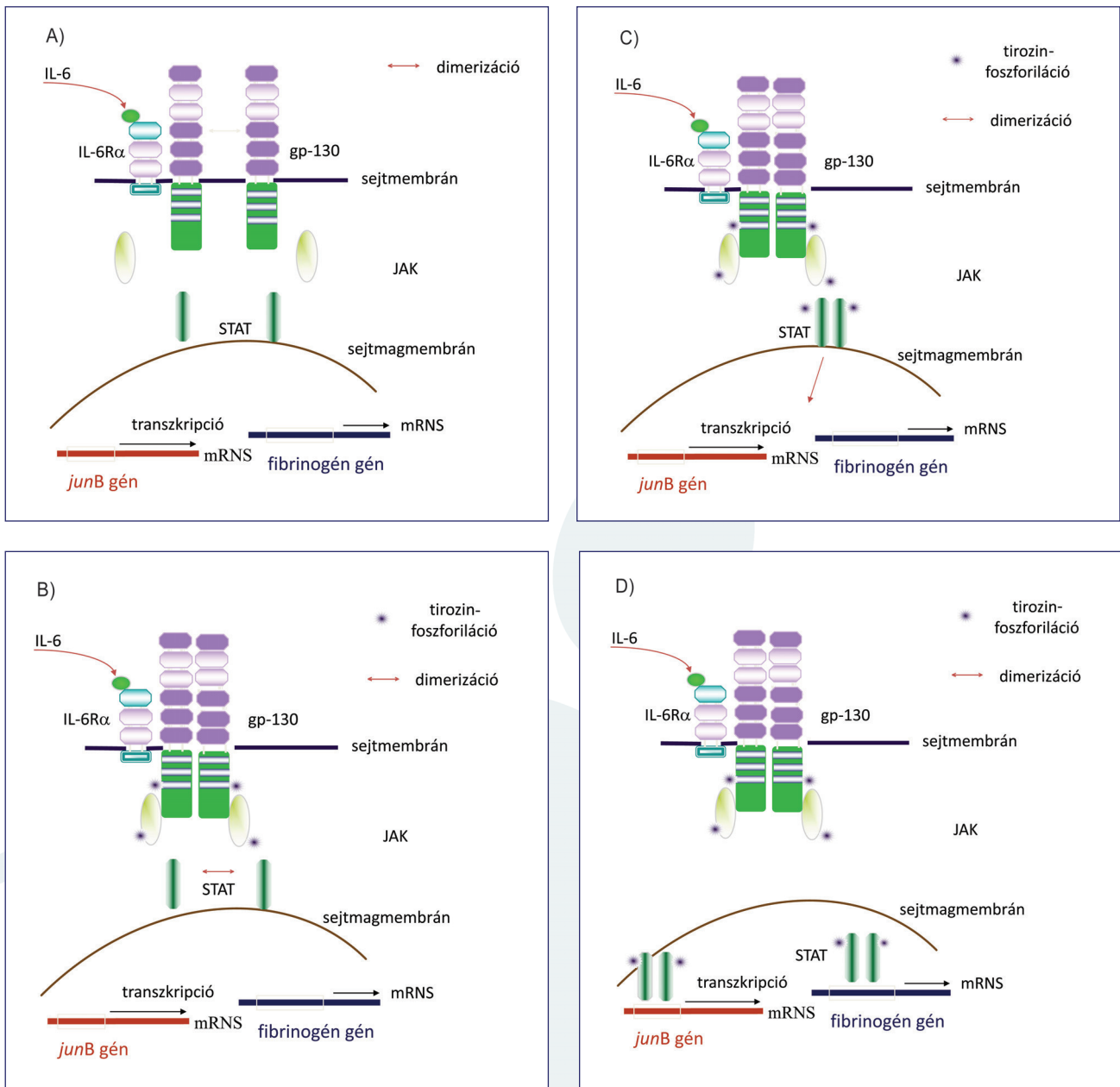
Az I/II. típusú citokinek jelátvitelét az IL-6 példáján keresztül a 2. ábra szemlélteti. A citokin (IL-6) a receptor extracelluláris citokinkötő doménjéhez (α -lánc) kapcsolódik, ez a receptor β -láncának (IL-6R esetében ez a gp-130 molekula) dimerizálódását eredményezi. A β -lánc intracelluláris doménjéhez Janus-kinázok kapcsolódnak. Négyféle JAK ismert (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 (tirozinkináz-2), amelyek foszforiláció enzimek, önmaguk és más molekulák foszforilációjára képesek. A következő lépés tehát a JAK-ok által elvégzett auto- és transzfoszforiláció. A foszforiláció során aktivált JAK-molekulák újabb jelátvivő molekulákat, a STAT-okat aktiválják, újabb foszforilációval. A STAT-fehérjék jellegzetessége, hogy egy SH2-doménből és egy foszforilálható tirozint tartalmazó motívumból állnak, ennek következtében foszforilált állapotban dimerizálódnak, így képesek a sejtmagba jutni, és ott az IL-6 reszponzív géneket (például junB gén) aktiválni, ami a citokinre és a sejtre jellemző fehérjék termeléséhez vezet (például fibrinogén). A JAK-STAT útvonal tehát közvetlen jelpályát képvisel a sejtmembrántól a sejtmagig, a génextpresszió szabá-

1. táblázat. A citokinek típusai

I. típusú citokinek	
Közös γ -lánc (IL-2R γ -alegység):	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21
Közös β -láncú család:	IL-3, IL-5, GM-CSF
Gp130 család:	IL-6, IL-11, IL-27, IL-31
Dimer citokincsalád:	IL-12, IL-23, IL-35
Hormonszerű CK család:	EPO, trombopoetin, G-CSF, GH, leptin
II. típusú citokinek	
I., II. és III. típusú IFN-ek:	IFN- α , IFN- β , IFN- γ , IL-28, IL-29
IL-10 család:	IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26

lyozásáig. A citoplazmában az egyes jelpályák között párbeszéd jöhet létre.

Tovább árnyalja a képet, hogy nemcsak a JAK, de a STAT molekulákból is többféle létezik: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, STAT6. Az adott citokinek jelátvitelükhöz a fent felsorolt széles repertoárból csak bizonyos JAK-, illetve STAT-molekulákat használnak, amelyek az adott citokinre jellemzők (2. táblázat). A példaként említett IL-6 háromféle Janus-kináz (JAK1, JAK2, TYK2) és kétféle STAT (STAT1 és STAT3) segítségével hat a célsejten. A citokin-JAK-STAT kapcsolat tehát egyfelől pontosan meghatározott, ugyanakkor jellemző a „funkcionális promiszkuitás”, ami szerint az adott citokin többféle másodlagos jelátvivőt is használhat. És fordítva: a négyféle JAK- és a hétféle STAT-molekula természetesen többféle citokin jelét is közvetíti.



2. A-D ábra. Az IL-6 jelátvitel

A JAK-gátlás lehetőségei, a jakinibek

Láttuk, hogy az I/II. típusú citokinek fontos szerepet játszanak a gyulladás több lépcsőjében, gátlásuk segíthet a gyulladás megfékezésében. Ennek egyik eszköze lehet a JAK-gátlás.

A JAK-gátlók (jakinibek) a JAK enzimek foszforilációs aktivitását gátolják, mivel a foszforilációhoz használt ATP-kötődési helyükhöz kapcsolódva kompetitív módon megakadályozzák az ATP-kötést. Az első generációs jakinibek (tofacitinib, baricitinib, ruxolitinib, oclacitinib) többféle JAK-ot gátolnak (JAK1, JAK2, JAK3), különböző erősséggel. A TYK2-re nem hatnak.

A legtöbb tapasztalat a tofacitinibbel kapcsolatban áll

rendelkezésre. Elsősorban JAK1- és JAK3-gátló, de kis mértékben gátolja a JAK2 működését is. Jelenleg reumatológiai indikációban az egyetlen elérhető jakinib a világ számos országában, köztük az Egyesült Államokban is (3–16). A baricitinib JAK1- és JAK2-inhibitor (17, 18). A ruxolitinib a myeloproliferatív kórképek kezelésében használatos JAK1- és JAK2-inhibitor (19, 20).

Összefoglalás

A sejten belüli jelátadás folyamata összetett, a sejten kívüli környezetből érkező jeleket (antigének, patogének, citokinek, kemokinek, hormonok stb.) a sejtek jelfogói, a

2. táblázat. A JAK és TYK, valamint a STAT-fehérjék részvétele a különböző citokinek által indukált jelátvitelben

Citokin	JAK/TYK	STAT
IFN- α/β	JAK1, TYK2	STAT1, STAT2
IFN- γ	JAK1, JAK2	STAT1
Prolaktin	JAK2	STAT5a, STAT5b
Eritropoetin (Epo)	JAK2	STAT5a, STAT5b
Leptin	JAK2	STAT3
Növekedési hormon (GH)	JAK2	STAT5a, STAT5b
IL-10	JAK1, TYK2	STAT3
IL-12	JAK2, TYK2	STAT4, STAT3
G-CSF	JAK1, JAK2	STAT3
IL-2, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 (közös γ -lánc a receptorban)	JAK1, JAK3	STAT5a, STAT5b, STAT3, STAT1
IL-4, IL-13	JAK1, JAK3, TYK2	STAT6
IL-3, IL-5, GM-CSF (közös β -lánc a receptorban)	JAK2	STAT5a, STAT5b
IL-6, IL-11, CNTF, LIF, OSM (közös gp130 a receptorban)	JAK1, JAK2, TYK2	STAT3

receptorok ismerik fel és kötik meg, majd az azokról szóló információt a sejtmag felé továbbítják. Ezen bonyolult rendszerben számos molekula vesz részt. A jelátviteli mechanizmusok és a különböző jelátvivő molekulák részvétele az adott receptor szerkezetétől, intracelluláris részének bizonyos aminosav-motívumaitól függ. A legtöbb citokinreceptor a JAK-STAT jelátviteli úton fejti ki hatását. A JAK-STAT jelátviteli rendszer szereplőinek funkcionális promiskuitása miatt nehéz megtalálni a megfelelő terápiás célpontot, amelynek gátlása a várt hatást eredményezi, jelentős mellékhatások nélkül, a JAK-gátlás azonban megfelelőnek tűnik. A JAK-gátlók – célzott szintetikus DMARD-kezelés néven – már be is kerültek az EULAR rheumatoid arthritis kezelésével kapcsolatos, 2013-as ajánlásába (1).

Irodalom

- Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014 Jan;73(1):3-5.
- 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 Jan;12(1):25-36.
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012 Aug 9;367(6):495-507.
- Lee EB, Fleischmann R, Hall S. Radiographic, clinical and functional comparison of tofacitinib monotherapy versus methotrexate in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (Suppl 10), S1049.
- Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised Phase 3 trial. *Lancet* 2013 Feb 9;381(9865):451-60.
- van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 2013 Mar;65(3):559-70.
- Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2014 Jun 19;370(25):2377-86.
- P.G. Conaghan PG, Østergaard M, Bowes MA, et al. SAT0222 Effects of Tofacitinib on MRI Endpoints in Methotrexate-Naïve Early Rheumatoid Arthritis: A Phase 2 MRI Study with Semi-Quantitative and Quantitative Endpoints. *Ann Rheum Dis* 2015;74:738.
- van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2012 Aug 9;367(6):508-19.
- Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2015 Aug 8;386(9993):552-61.
- Vuitton L, Koch S, Peyrin-Biroulet L. Janus kinase inhibition with tofacitinib: changing the face of inflammatory bowel disease treatment. *Curr Drug Targets* 2013 Nov;14(12):1385-91.
- Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012 Aug 16;367(7):616-24.
- Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. A Phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 Sep;12(9):1485-93 e2.
- Myrvang H. Transplantation: Tofacitinib safe and effective in renal transplant recipients. *Nat Rev Nephrol* 2012 Jun 26;8(8):432.
- Vincenti F, Silva HT, Busque S, et al. Evaluation of the effect of tofacitinib exposure on outcomes in kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2015 Jun;15(6):1644-53.
- Liew SH, Nichols KK, Klamerus KJ, et al. Tofacitinib (CP-690,550), a Janus kinase inhibitor for dry eye disease: results from a Phase 1/2 trial. *Ophthalmology* 2012 Jul;119(7):1328-35.
- Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2015 Feb;74(2):333-40.
- Smolen JS, Kremer J, Gaich C, et al. SAT0349 Patient-Reported Outcomes from a Phase 3 Study of Baricitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) and an Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2015;74:785-6.
- O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med* 2015;66:311-28.
- Hornung T, Janzen V, Heidgen FJ, et al. Remission of recalcitrant dermatomyositis treated with ruxolitinib. *N Engl J Med* 2014 Dec 25;371(26):2537-8.