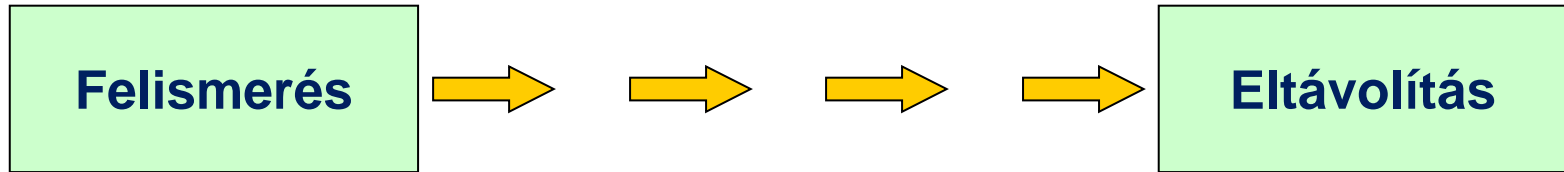


# Sejten belüli jelátviteli folyamatok és jelentőségük az immunológiában

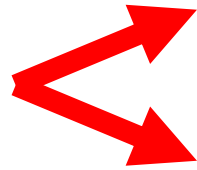
ORFI Klinikai Immunológiai  
Tanfolyam  
Budapest, 2025. márc. 10.

**Dr. Mócsai Attila**  
**Semmelweis Egyetem**  
**ÁOK Élettani Intézet**

# Az immunrendszer működése



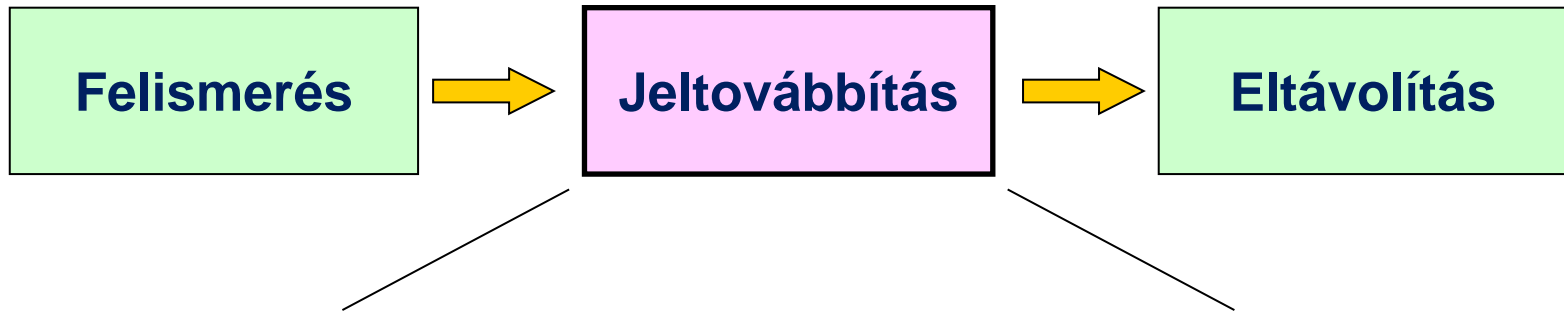
**Immunválasz zavara**



**Súlyos fertőző betegségek**

**Autoimmun betegségek**

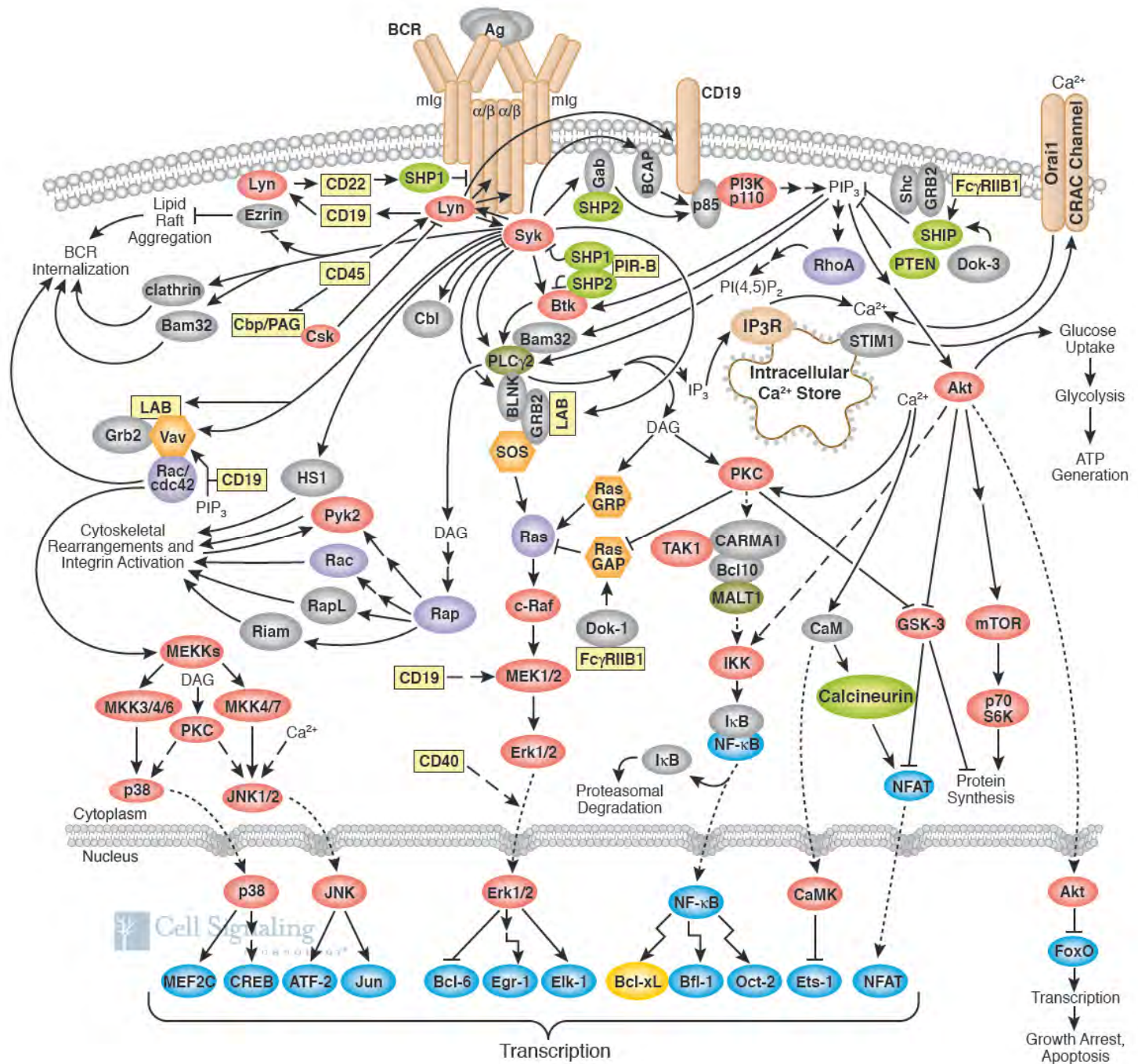
# Az immunrendszer működése



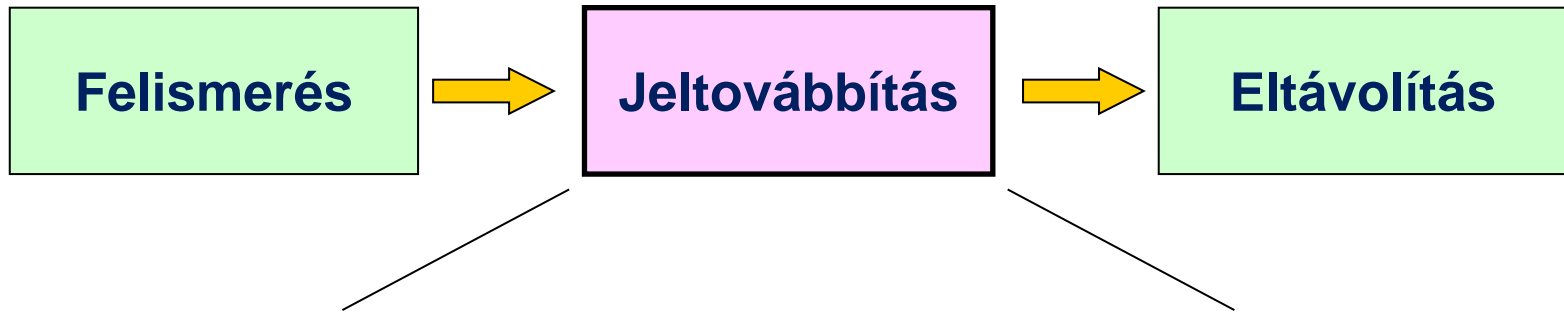
**Nagyon összetett folyamat**

**Sok sejttípus és intracelluláris molekula**

# A B-sejt-receptor jelátvittele



# Az immunrendszer működése



**Nagyon összetett folyamat**

**Sok sejttípus és intracelluláris molekula**

**Köztük nagyon sok kináz**

**Lehetséges támadáspontok?**

**JELÁTVITELI TERÁPIA**

# A tirozin-kinázok

**Intracelluláris jelátvitelben vesznek részt**



## **Receptor tirozin-kinázok**

Inzulin-rec., EGFR, stb.

## **Nem-receptor tirozin-kinázok**

Src-család, Btk-család, Syk, Jak, Abl, stb.  
(MAP-kinázok nem!)

**Minden sejtípusban jelen vannak**

**Nagyon sokféle funkció**

# Kinázok, mint terápiás támadáspontok?

## ➔ Immunválaszban nagyon sok kináz vesz részt

- „van miből válogatni”
- magasabban és alacsonyabban is vannak kinázok

## ➔ Kinázok „druggable” molekulák

- enzim-aktivitás jól gátolható; alacsony toxicitás
- kináz-gátlószer kifejlesztése technikailag megoldott

## ➔ Specifitás vs. multi-targeting?

- mindkettő lehet előnyös
- kinázok esetén mindkettő megoldható

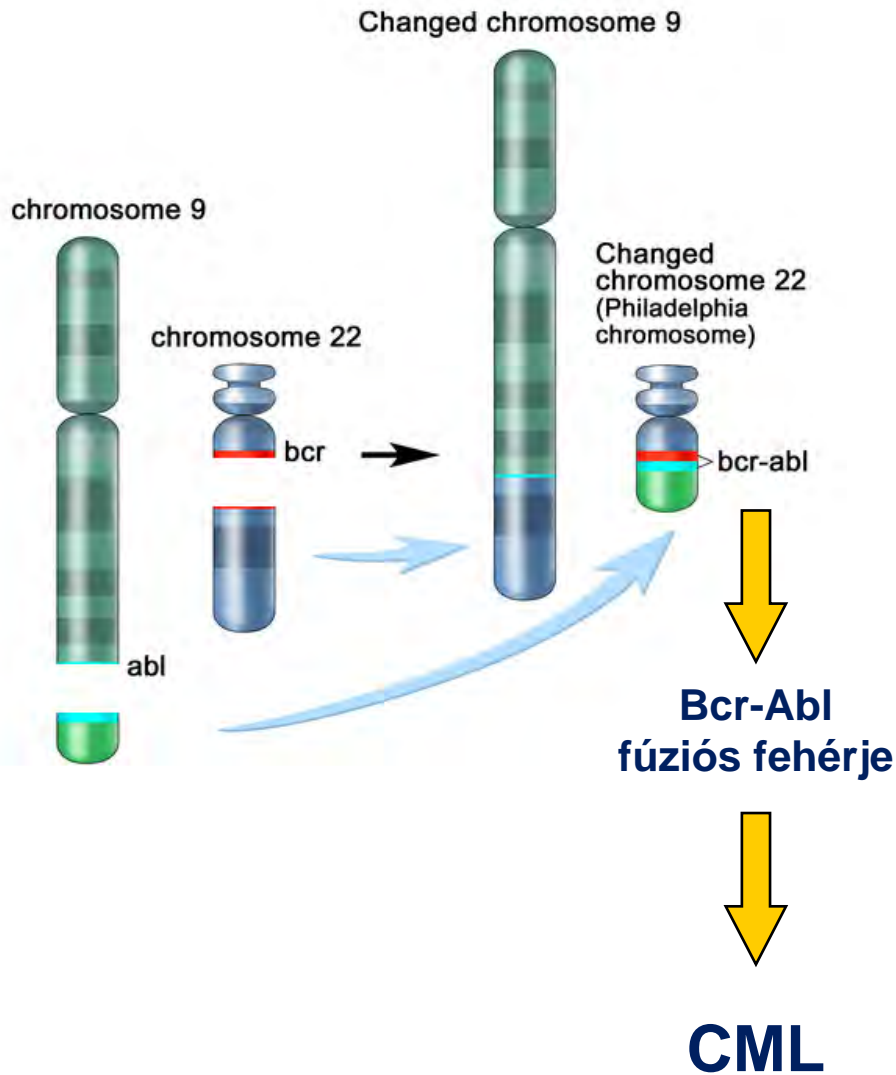
## ➔ Kináz-gátlószer kismolekulák

- olcsó előállítási költség
- szájon át szedhetők

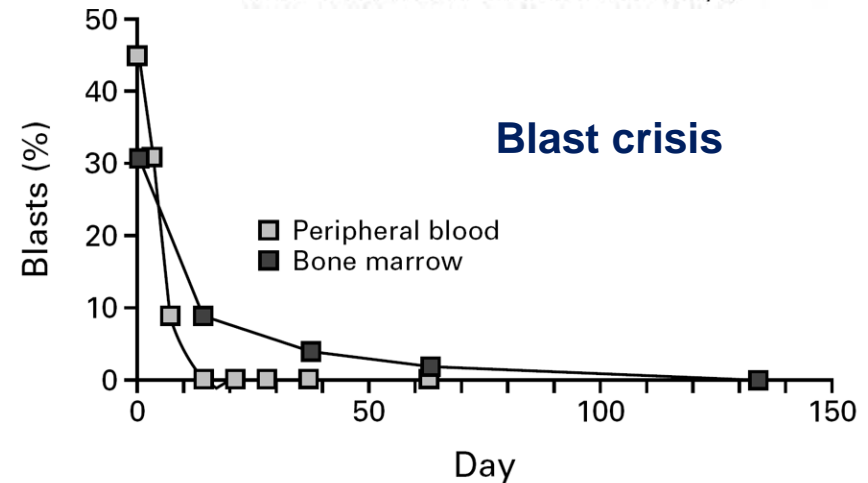
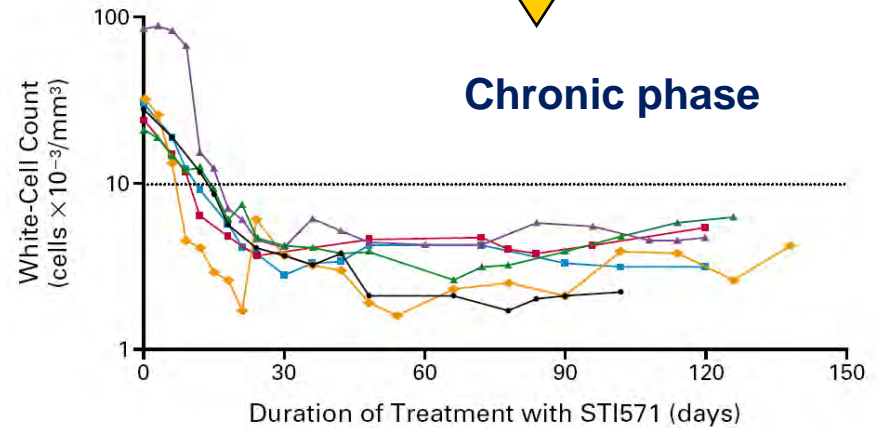
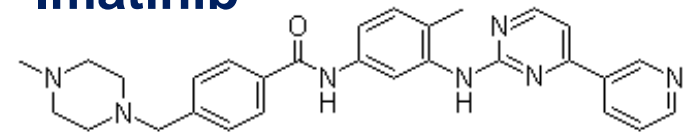
## ➔ Kináz-gátlószer már a klinikumban vannak

- hematológiai daganatok: imatinib, nilotinib, dasatinib
- nem-hematológiai daganatok: gefitinib, erlotinib

# A Gleevec története



## Imatinib





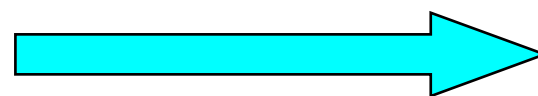
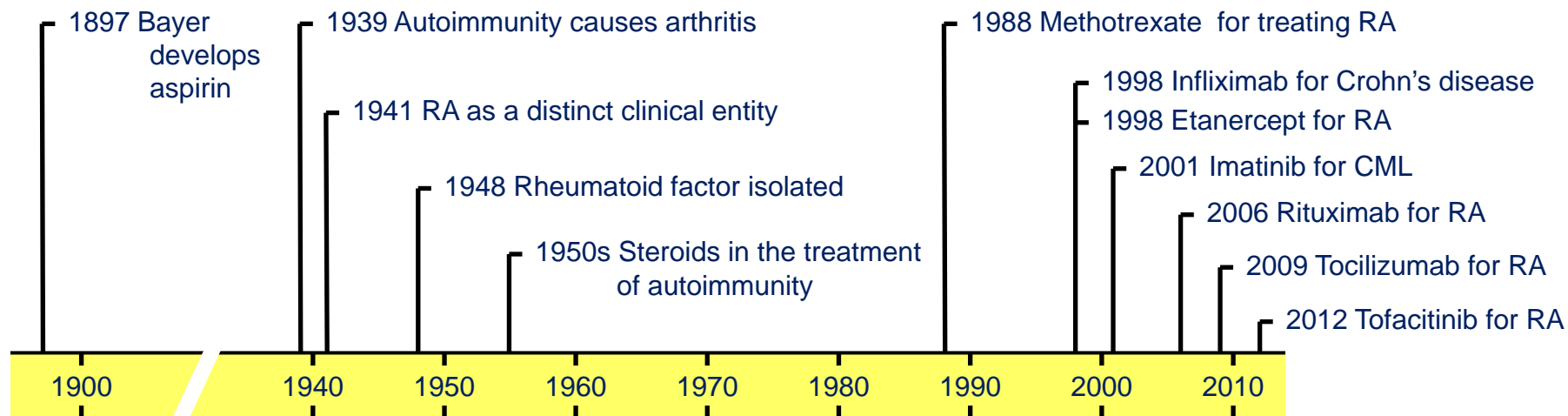
# Tirozin-kináz-gátlószer



**Onkológiai alkalmazás**

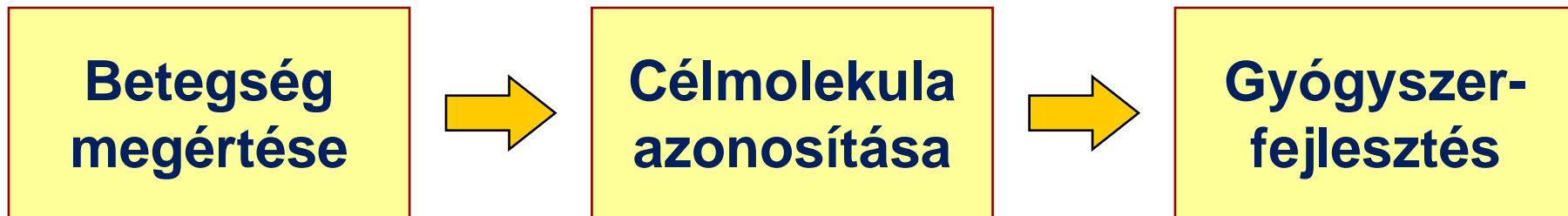
**Tirozin-kinázok immunológiai és  
gyulladásos folyamatokban?**

# A rheumatoid arthritis „idővonala”

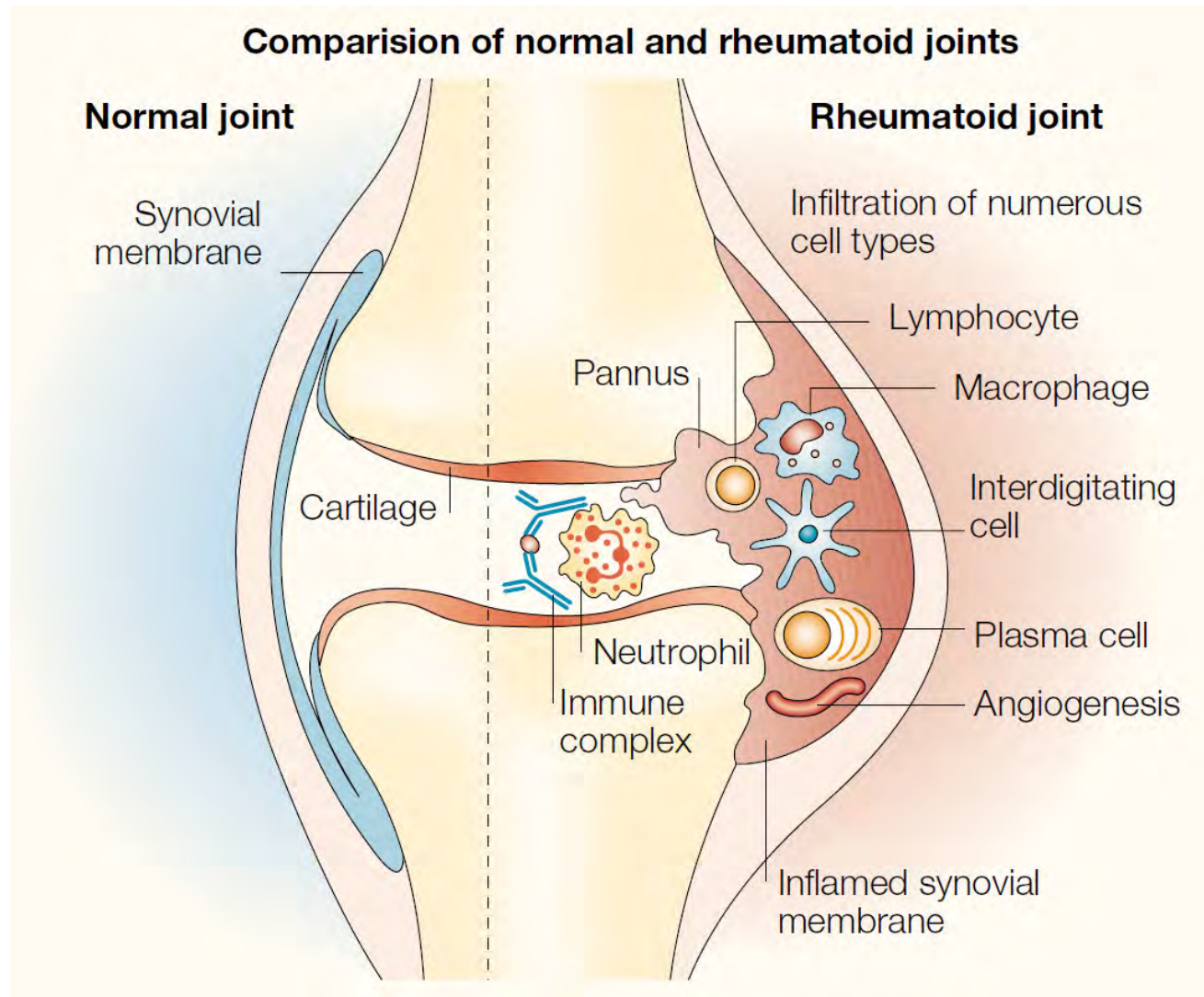


**Célzott terápia**

# A célzott terápiák kifejlesztése

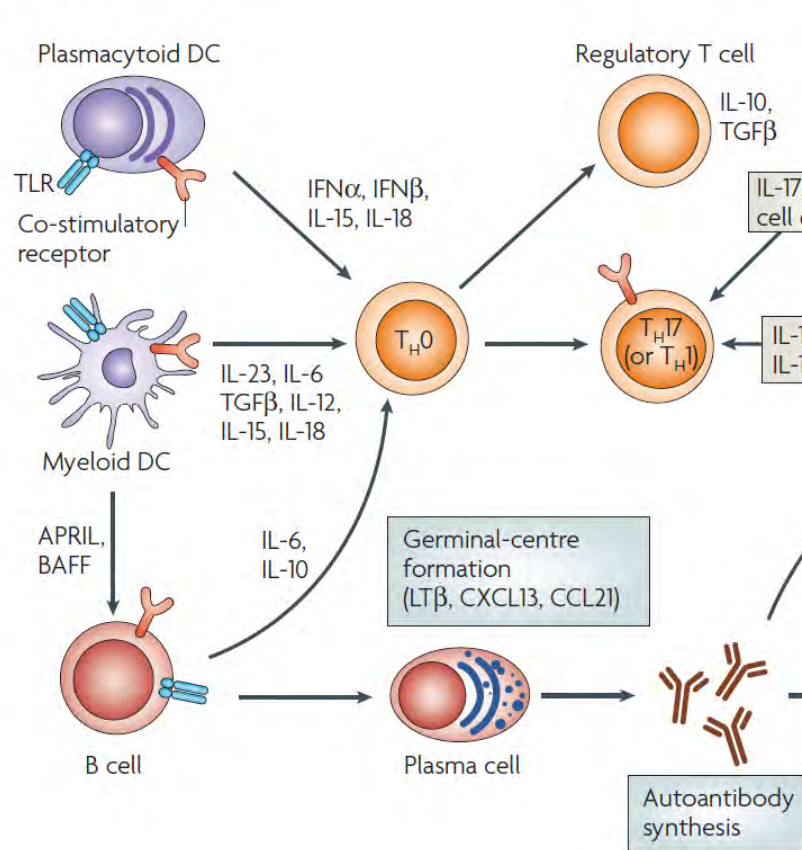


# Az RA sejtes résztvevői

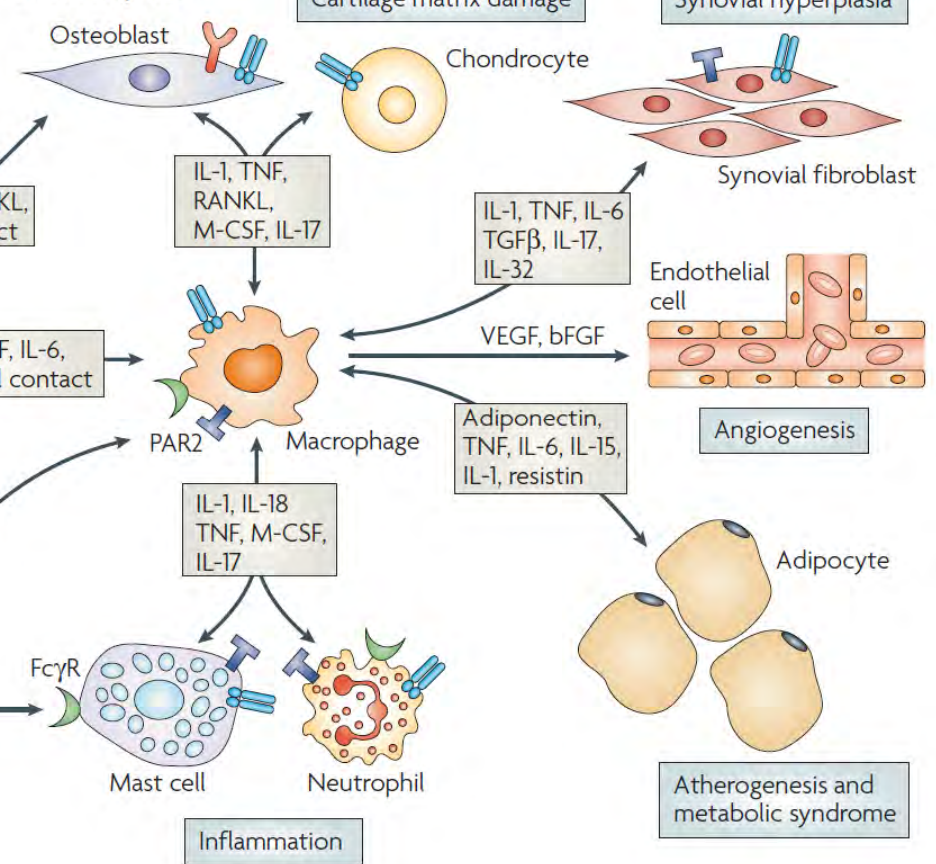


# Citokin-hálózatok RA-ban

## Adaptive response

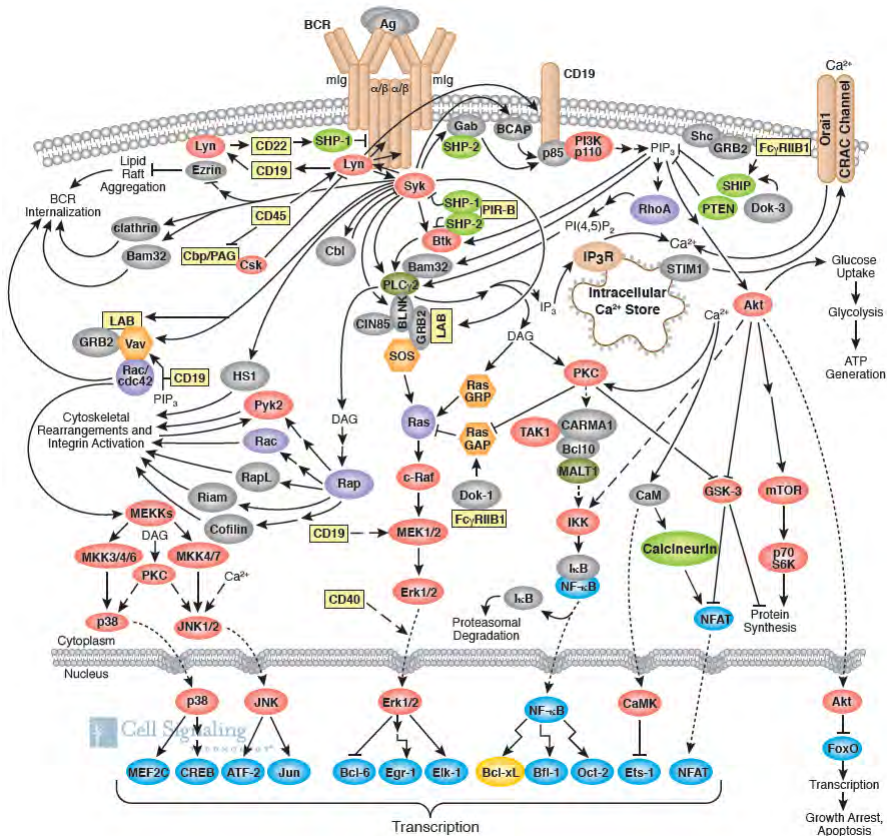


## Innate response

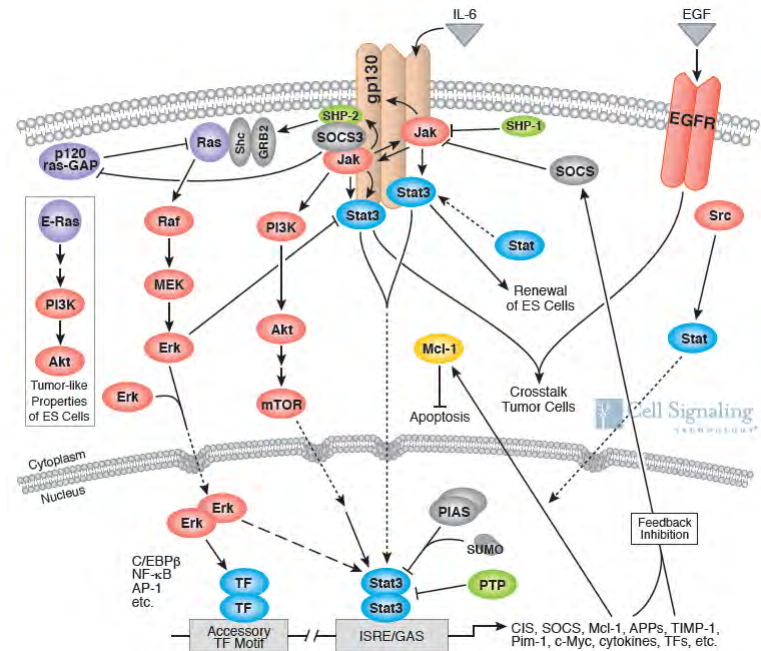


# Intracelluláris jelátviteli folyamatok

## A B-sejt-receptor jelátvittele



## Citokin-receptorok jelátvittele



# A célzott terápiák jellemzői és támadáspontjai

**Biológiai terápiák**  
sejtfelszíni receptorok gátlása

**Kismolekulájú gátlószer**  
sejten belüli jelátvitel gátlása

**Citokin-  
hálózatok**

**Egyéb  
folyamatok**

**Elsősorban  
kináz-gátlószer**





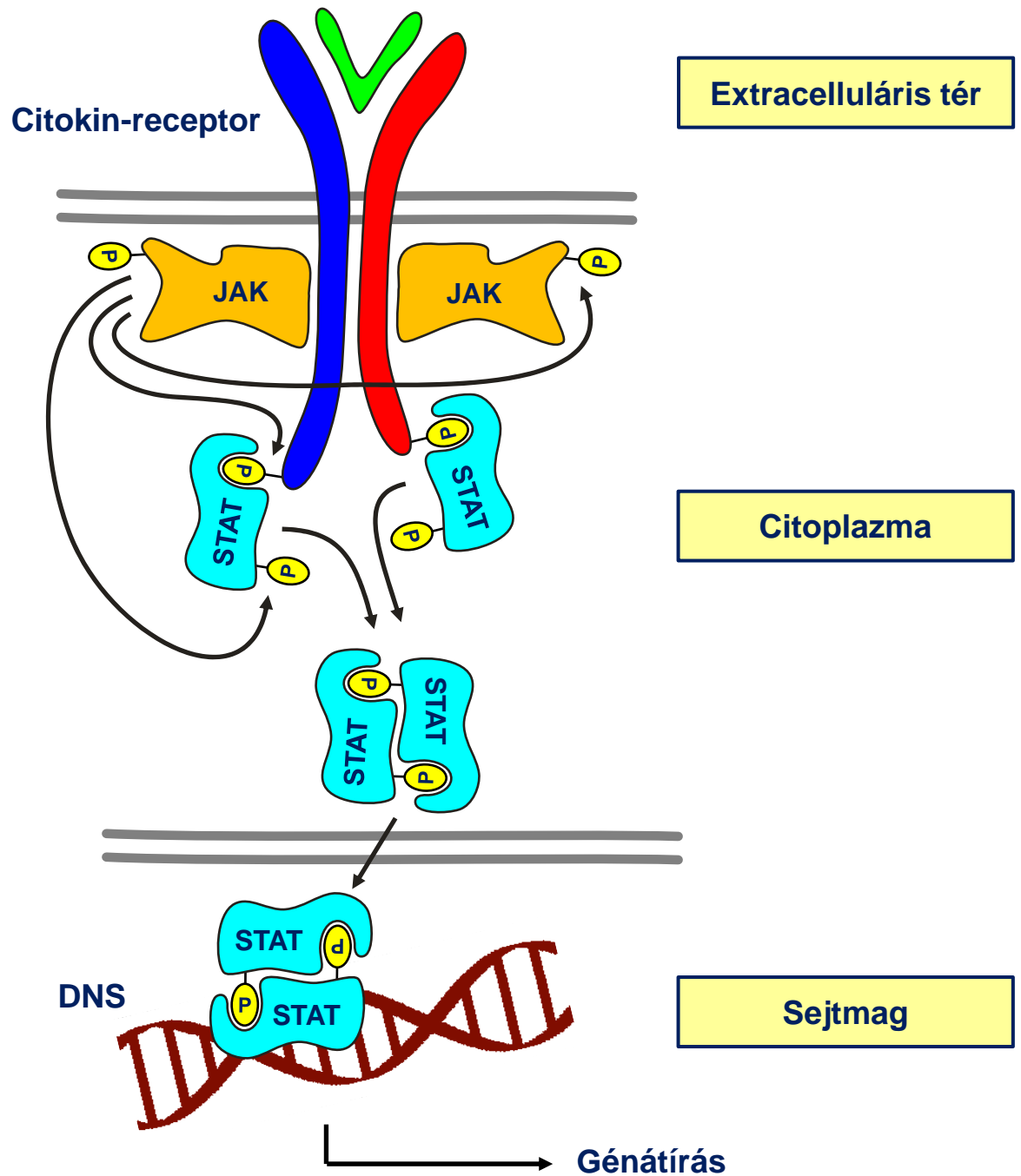
# Biológiai terápiák és kismolekulás gátlószeres általános jellemzői

	Biologics	Small molecules
<b>Chemical composition</b>	Protein	Organic small molecule
<b>Structure</b>	Known sequence, variable 3D structure & glycosylation	Well-defined structure
<b>Molecular weight</b>	> 1 kDa	<700 Da
<b>Stability</b>	Protease and heat-sensitive	Mostly stable
<b>Administration</b>	Parenteral	Oral
<b>in vivo half-life</b>	(Usually) Long	(Usually) Short
<b>Target</b>	Extracellular	Intracellular
<b>Mechanism of action</b>	(Usually) Blocking, depletion	(Usually) Enzyme inhibition
<b>Specificity</b>	High	Low/variable
<b>Manufacturing cost</b>	High	Low/variable
<b>Degradation</b>	Catabolism	Metabolism
<b>Generics</b>	Biosimilar	Identical

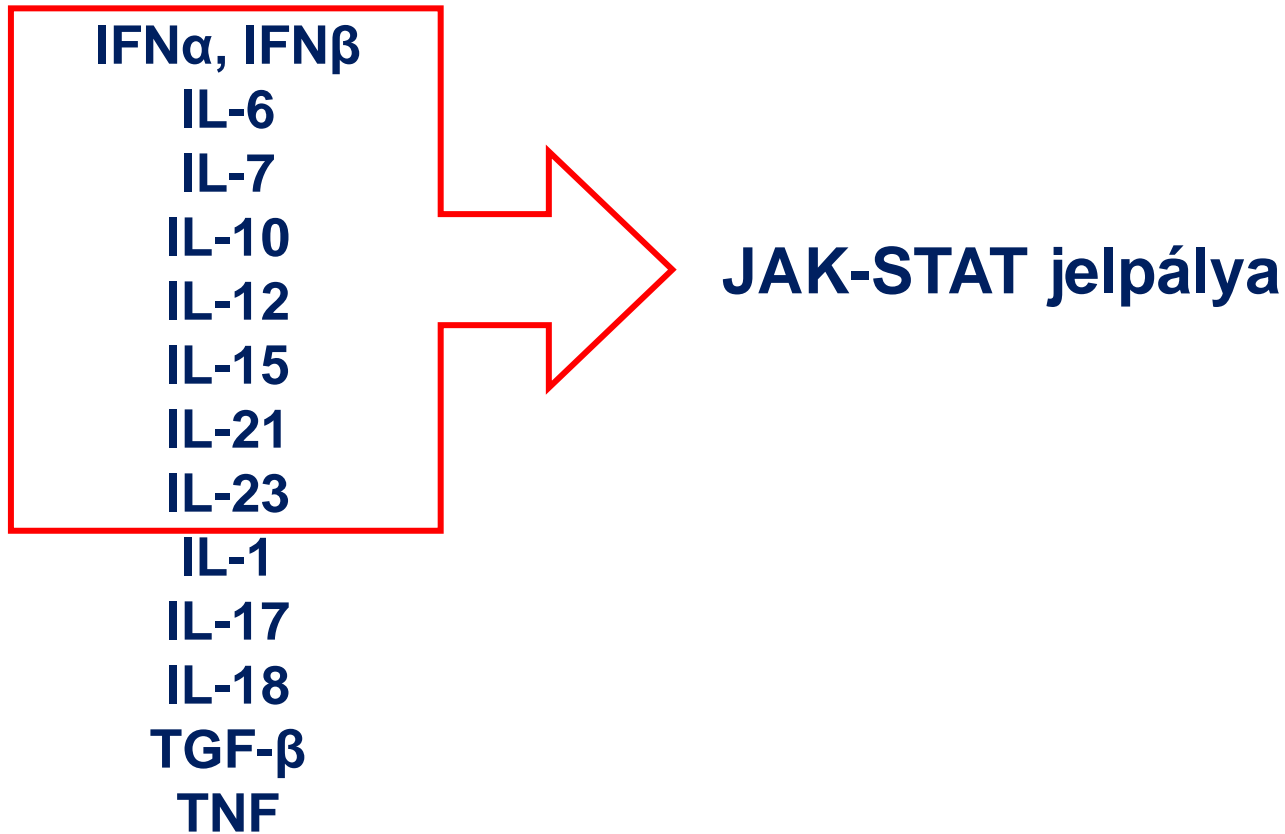
# A JAK-STAT jelpálya



Legrövidebb út a sejtmagba



# Az RA patogenezisében szerepet játszó citokinek



**Mi a JAK kinázok biológiai funkciója?**

# A JAK kináz-család felfedezése és tagjai

## **Eredetileg: "Just Another Kinase"**

- egy újabb kináz-család azonosítása szekvencia alapján
- funkció teljesen ismeretlen

## **Később: Janus-kinázok (Kéttarcú kinázok)**

- két kináz-domén jelenlétére utal
- az egyik kináz-domén inaktív

**A JAK-család tagjai:** JAK1  
JAK2  
JAK3  
TYK2

# Az első tudományos áttörés: JAK3 SCID

---

## **Mutations of Jak-3 gene in patients with autosomal severe combined immune deficiency (SCID)**

**Paolo Macchi\***, **Anna Villa\*||**, **Silvia Gilliani†**,  
**Maria G. Sacco\***, **Annalisa Frattini\***, **Fulvio Porta†**,  
**Alberto G. Ugazio†**, **James A. Johnston‡**,  
**Fabio Candotti§**, **John J. O'Shea‡**, **Paolo Vezzoni\***  
& **Luigi D. Notarangelo†**

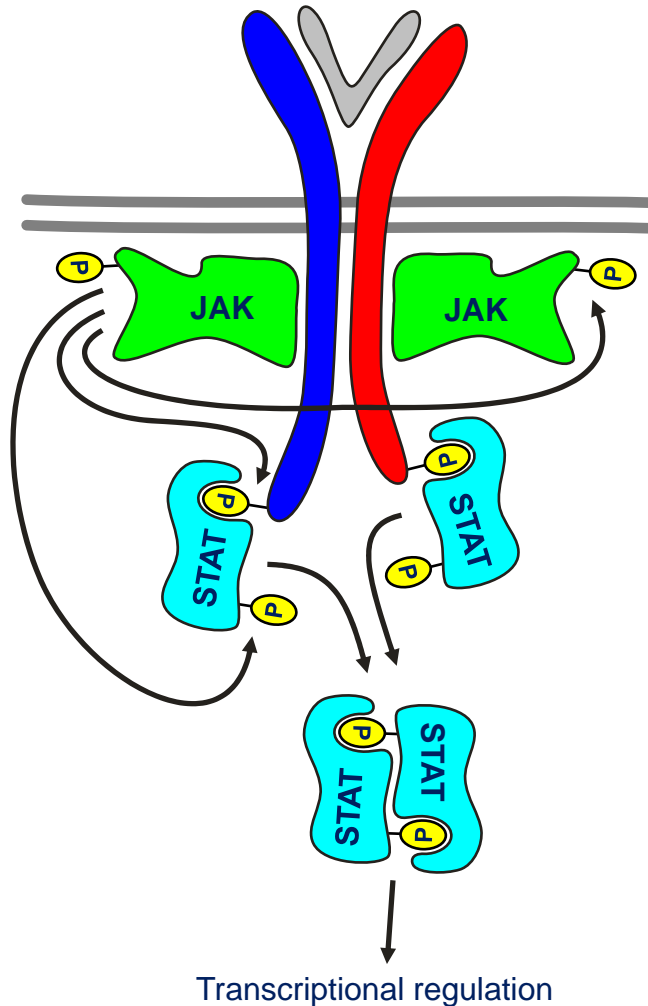
*Nature* 1995, **377**: 65-68.

## **Mutation of Jak3 in a Patient with SCID: Essential Role of Jak3 in Lymphoid Development**

Sarah M. Russell, Nahid Tayebi,\* Hiroshi Nakajima,\*  
Mary C. Riedy,† Joseph L. Roberts,† M. Javad Aman,†  
Thi-Sau Migone, Masayuki Noguchi, M. Louise Markert,  
Rebecca H. Buckley, John J. O'Shea, Warren J. Leonard‡

*Science* 1995, **270**: 797-800.

# A JAK kinázok szerepe

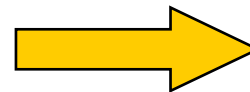


Type I receptors:

IL-2 } Jak1, Jak3  
IL-4 }  
IL-12 } Jak2, Tyk2  
IL-3 }  
Epo } Jak2  
G-CSF }  
GM-CSF }

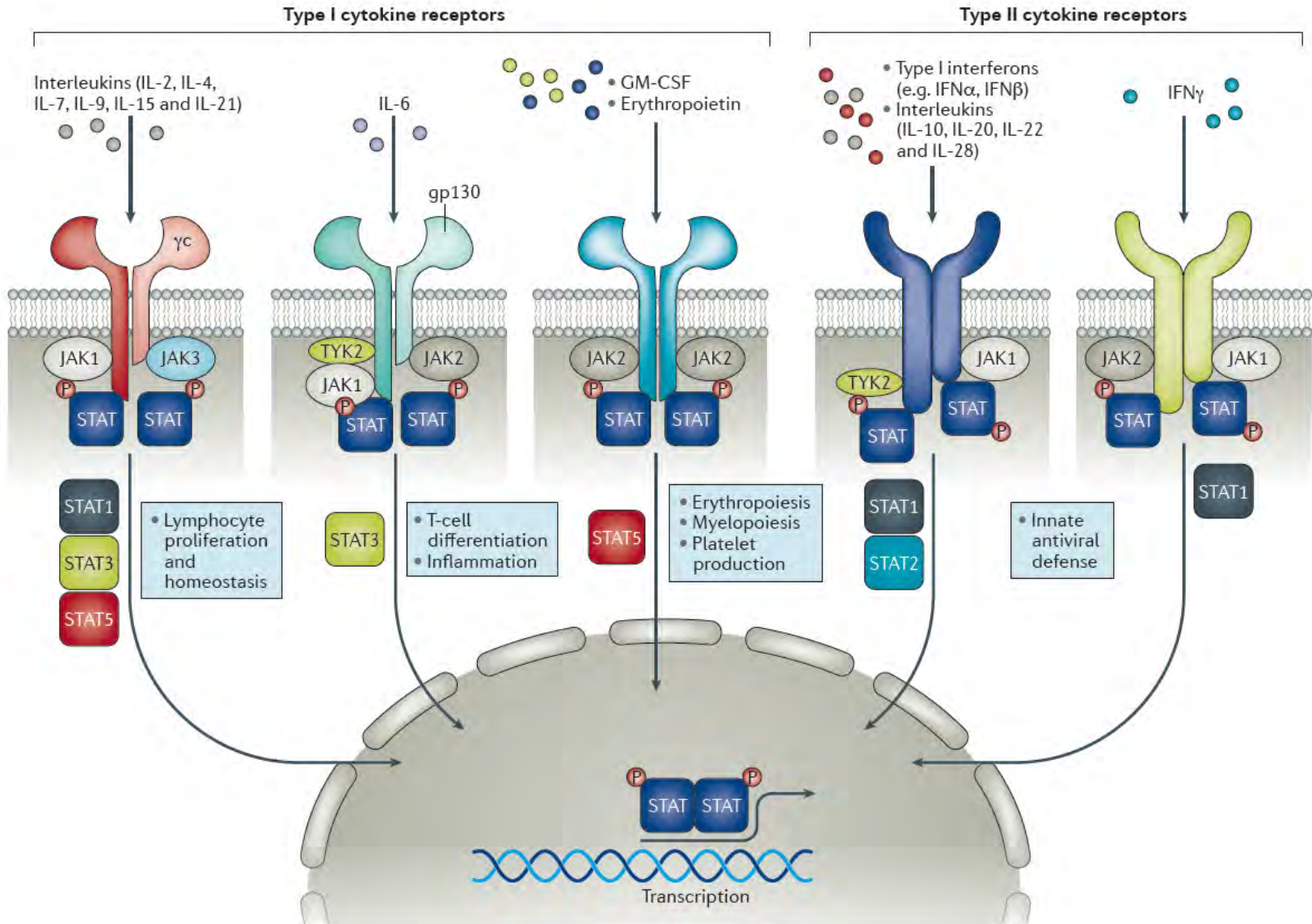
Type II receptors:

IFN $\gamma$  } Jak1, Jak2  
IFN $\alpha$  }  
IFN $\beta$  } Jak1, Tyk2  
IL-10 }



**Citokin-jelátvitel**

# Az egyes JAK kinázok szerepe





# Az egyes JAK kinázok szerepe

Receptorcsalád	Citokin-receptor	Jelátvitel
I-es típusú citokin-receptorok (van extracelluláris WSXWS szekvencia)	IL-2-receptor ( $\gamma$ c)	JAK1, JAK3
	IL-3-receptor	JAK2
	IL-4-receptor ( $\gamma$ c)	JAK1, JAK3
	IL-5-receptor	JAK2
	IL-6-receptor	JAK1, JAK2, TYK2
	IL-7 receptor ( $\gamma$ c)	JAK1, JAK3
	IL-9-receptor ( $\gamma$ c)	JAK1, JAK3
	IL-11-receptor	JAK2
	IL-12-receptor	JAK2, TYK2
	IL-13-receptor	JAK1, JAK2, TYK2
	IL-15-receptor ( $\gamma$ c)	JAK1, JAK3
	IL-21-receptor ( $\gamma$ c)	JAK1, JAK3
	IL-23-receptor	JAK3
	G-CSF-receptor	JAK2
	GM-CSF-receptor	JAK2
	EPO-receptor	JAK2
	GH-receptor	JAK2
	Leptin-receptor	JAK2
	PRL-receptor	JAK2
	TPO-receptor	JAK2
II-es típusú citokin-receptorok (nincs extracelluláris WSXWS szekvencia)	IFN- $\alpha$ -receptor	JAK1, TYK2
	IFN- $\beta$ -receptor	JAK1, TYK2
	IFN- $\gamma$ -receptor	JAK1, JAK2
	IL-10-receptor	JAK1, TYK2
	IL-22-receptor	JAK1

# JAK mutációk emberben és egérben

Janus-kináz	Humán mutáció	Egér mutáció
JAK1	(Gain-of-function → ALL)	Knockout → perinatális letalitás, SCID
JAK2	Gain-of-function (V617F) → myeloproliferatív betegségek	Knockout → embrionális letalitás (vérképzés zavara)
JAK3	Genetikai hiány → SCID	Knockout → SCID
TYK2	(Genetikai hiány → Hyper IgE)	Knockout → fertőzések elleni védelem zavart szenved (csökkent vagy fokozott érzékenység)

# Összefoglalva

**Haemopoiesis**



**JAK2**

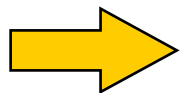
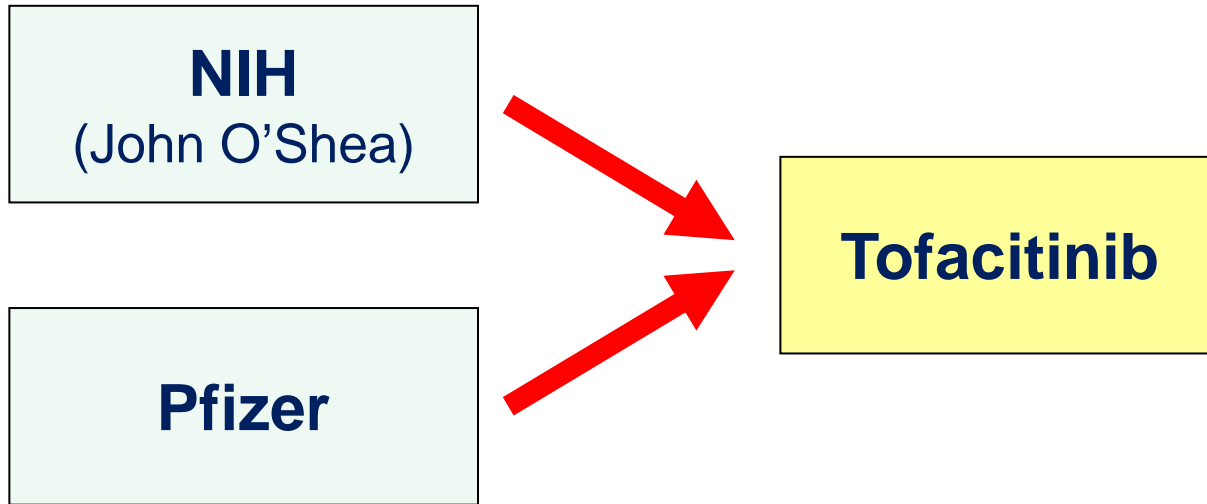
**Egyebek**



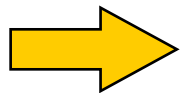
**Bonyolult...**

*(Immunfolyamatok: főleg JAK1, JAK3)*

# A JAK-család gátlása



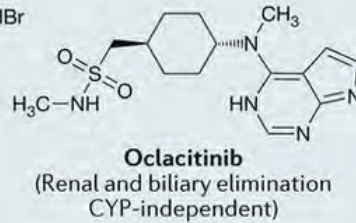
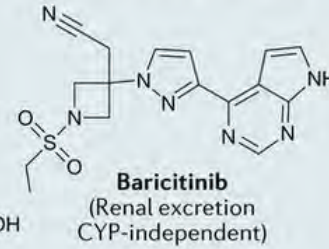
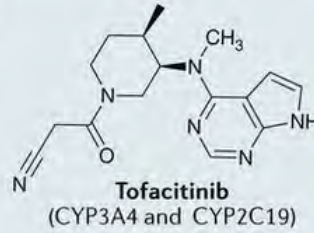
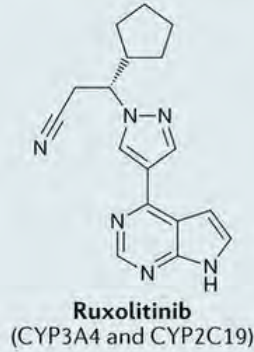
**JAK3 (+ többi JAK) gátlószere**



**Számos citokin jelátvitelének egyidejű gátlása**

# A legfontosabb JAK-gátlószerek szerkezete

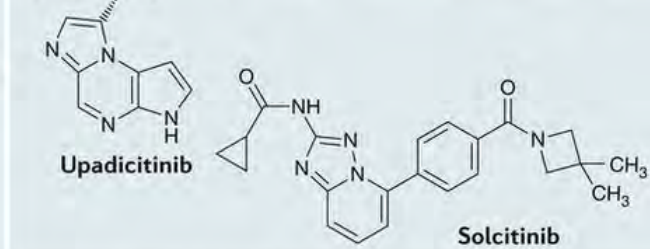
## Non-selective inhibitors



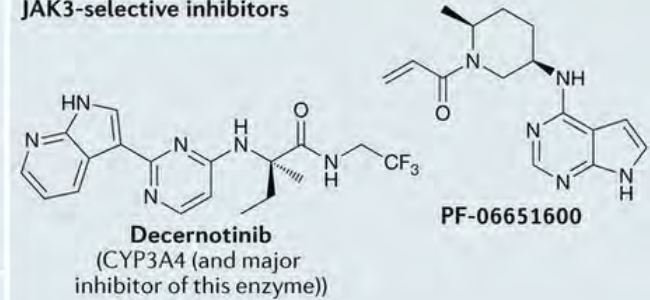
## Inhibitors of JAK and other kinases



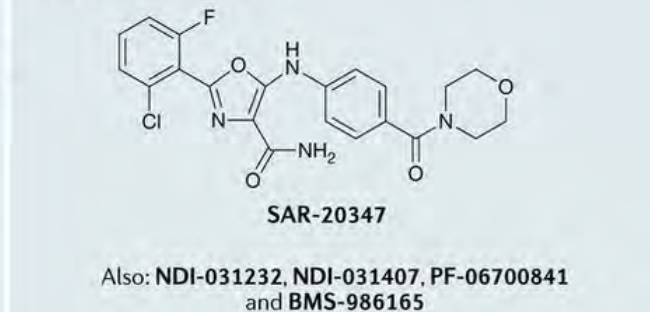
## JAK1-selective inhibitors



## JAK3-selective inhibitors



## TYK2-selective inhibitors



# Jak gátlók klinikai státusza

## (Phase II vagy későbbi)

Drug	Target	Status	Diseases
Ruxolitinib (INC424)	JAK1, JAK2	FDA and EMA approved	Myeloproliferative neoplasms
		Phases II, III	Various cancers
		Phases II, III	GVHD
		Phase II	RA
		Phase II	AA
		Phase II	Vitiligo, AA, psoriasis, AD (topical)
Tofacitinib (CP690550)	JAK3>JAK1>> (JAK2)	FDA approved, EMA approval recommended	RA
		FDA approval recommended	Psoriasis and psoriatic arthritis, UC, juvenile idiopathic arthritis,
		Phase II	AA, Crohn's disease, ankylosing spondylitis, kidney transplant
		Phase II	Psoriasis, AA, AD (topical)
Oclacitinib	JAK1	FDA approved	Canine allergic dermatitis
Baricitinib (INCB28050, LY3009104)	JAK1, JAK2	EMA approved	RA
		Phase II	GVHD, giant cell arteritis, diabetic nephropathy
Decernotinib (VX509)	JAK3	Phases II, III	RA
Upadacitinib (ABT494)	JAK1	Phase III	RA
		Phases II, III	UC, Crohn's disease
		Phase II	AD
Filgotinib (GLPG0634)	JAK1	Phase III	RA
		Phases II, III	UC, Crohn's disease
Itacitinib (INCB039110)	JAK1, JAK2	Phase II	Psoriasis, RA, pruritus
Peficitinib (ASP015K)	Pan-JAK	Phase III	RA
PF-06651600	JAK3	Phase II	RA, AA, UC
PF-06700841	JAK1, TYK2	Phase II	Psoriasis, AA, UC
BMS-986165	TYK2	Phase II	Psoriasis

Otthoni átnézésre!

# A tofacitinib

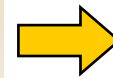
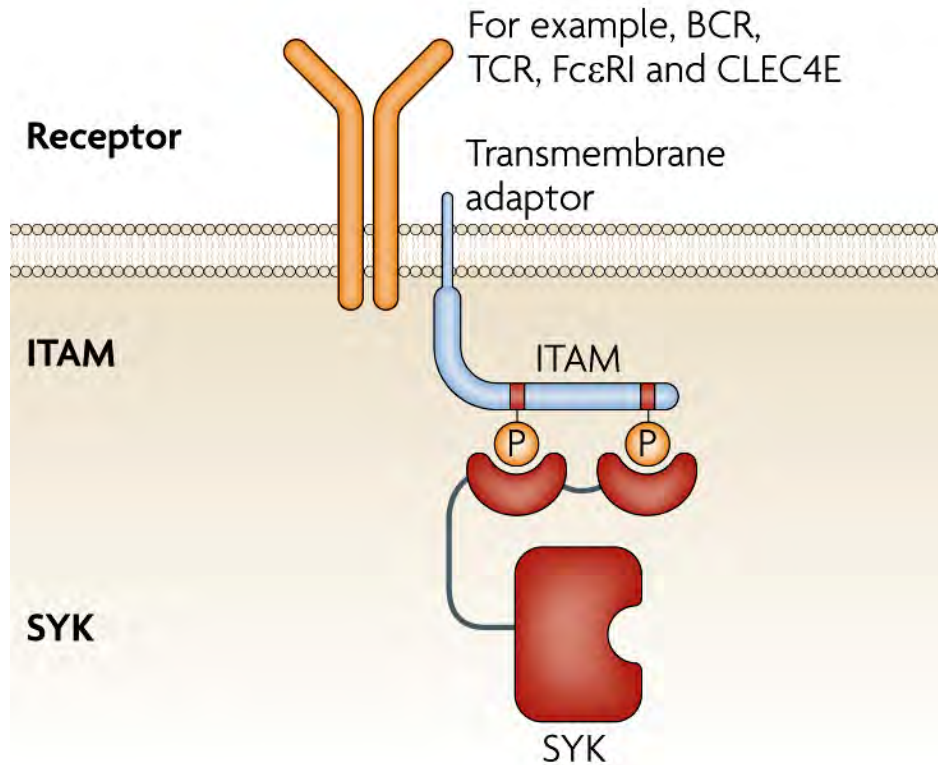
**A JAK-család specifikus gátlószere**  
főleg JAK3, de többi is

**Több citokin-jelpálya egyidejű gátlása**

**Nincs folyamatos és teljes gátlás**  
ezért nincs SCID

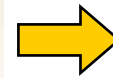
**Orálisan adagolható kismolekulájú gátlószer**

# Syk: Egy hemopoetikus-specifikus kináz



## Számos receptor jelátvittele

- TCR, BCR, FcR
- integrinek, C-típusú lektinek, stb.

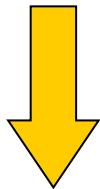


## A jelpálya legtetején

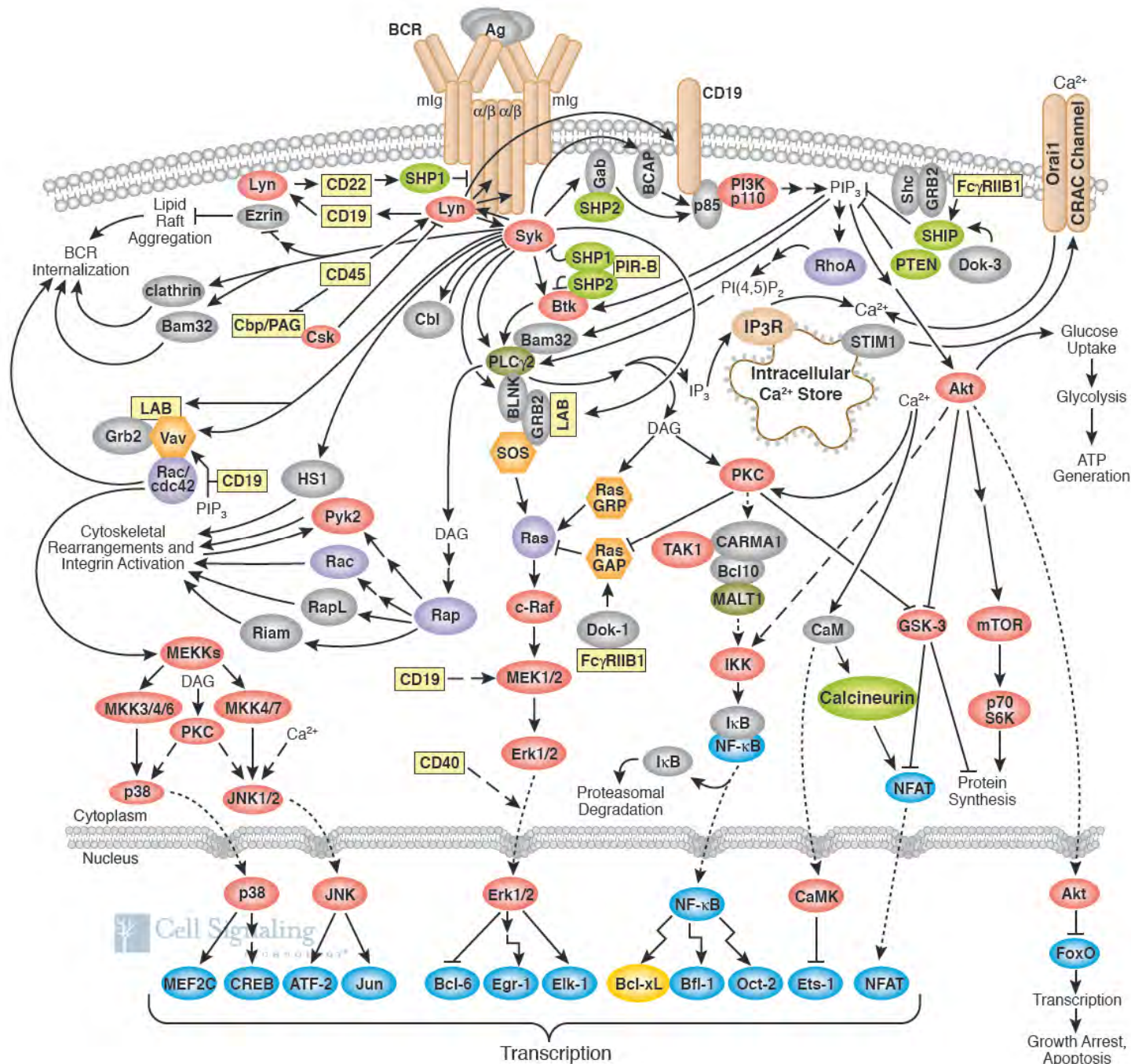
- legelső ponton vesz részt
- megkerülhetetlen tényező



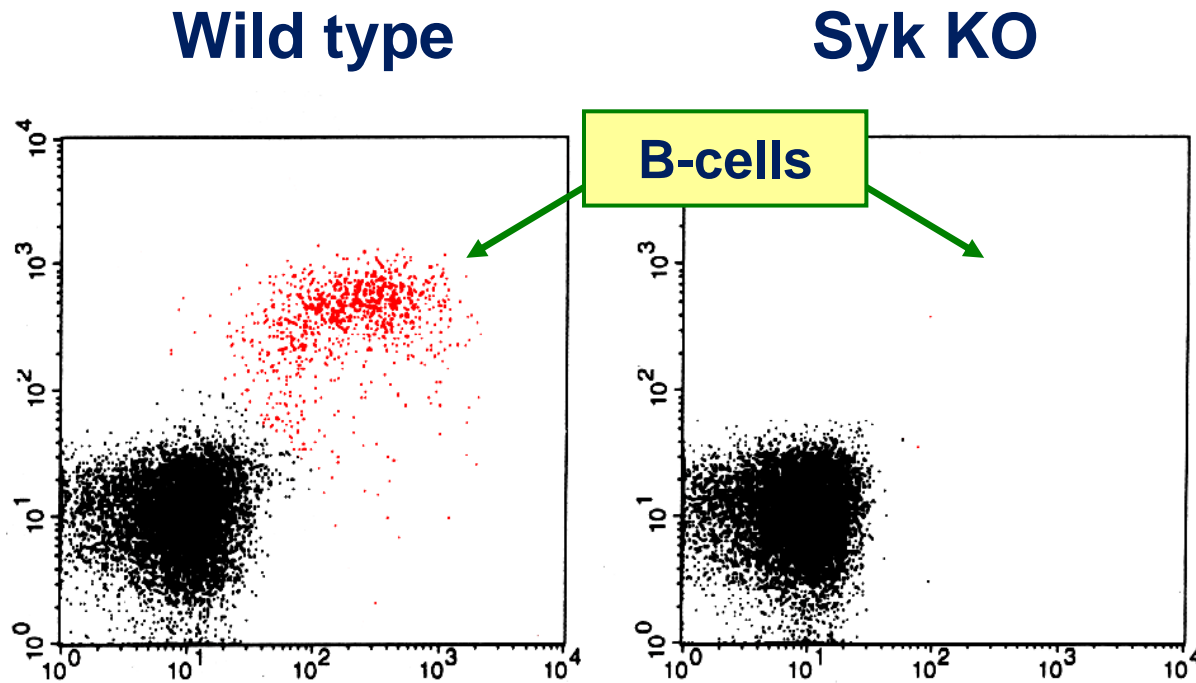
# A B-sejt-receptor jelátvittele



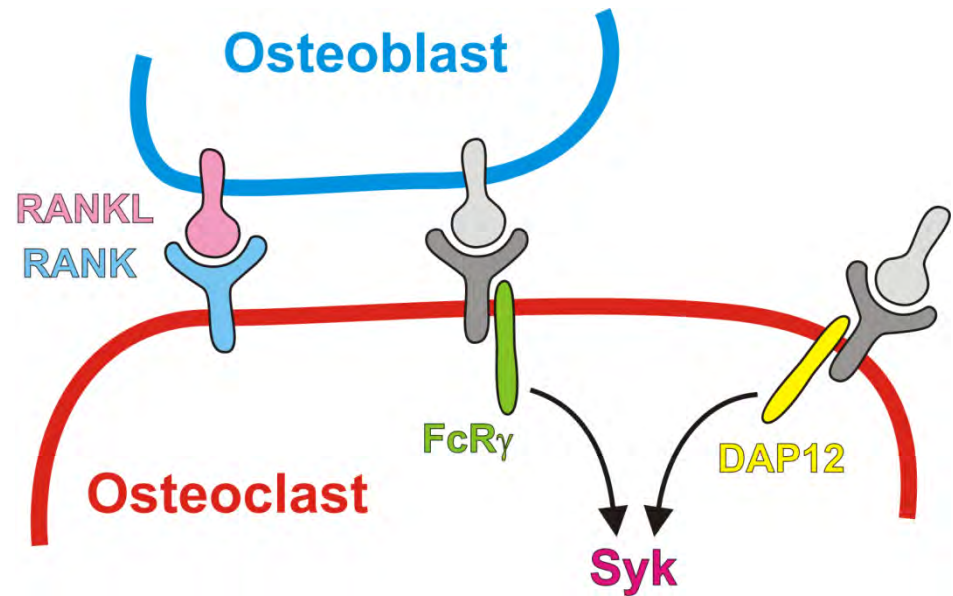
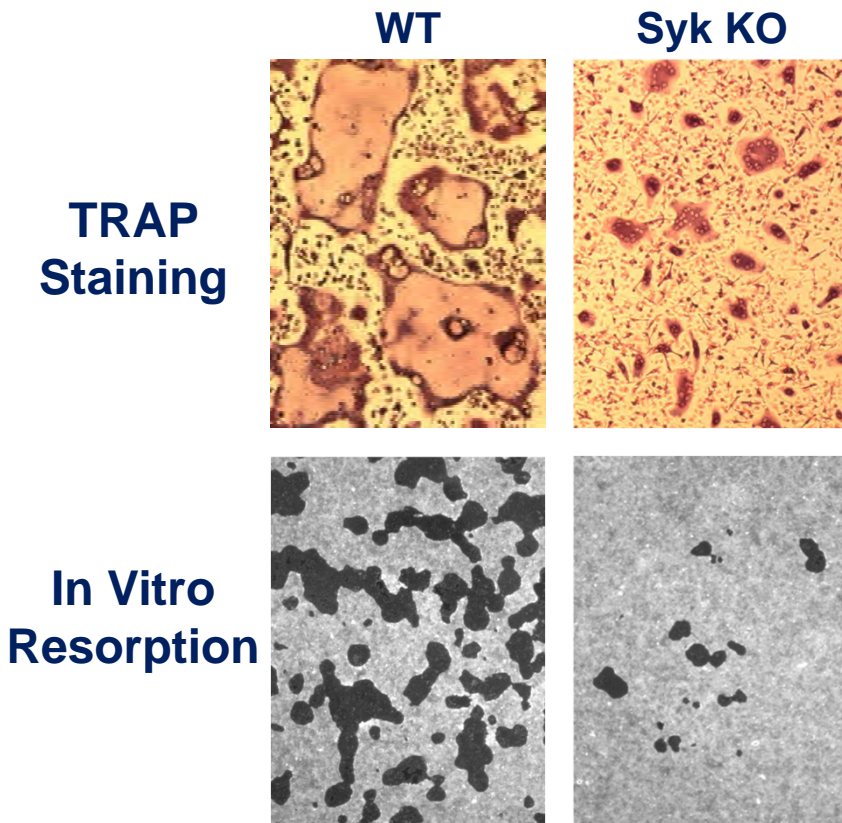
- B-sejtek fejlődése és túlélése
- Autoantitest-termelés
- B-sejtek általi antigén-prezentáció



# A Syk szerepe a B-sejtek fejlődésében és túlélésében



# A Syk szerepe oszteoklasztokban



**Immuno-  
receptor  
signaling**

**Osteoclast  
development**

**Integrin  
signaling**

**Innate &  
necrosis  
recognition**

**Syk**

**Syk**

**Syk**

**Syk**

**Inflammation**

**Syk szerepe arthritisben?**

# A Syk szerepe autoantitest-indukált arthritisben

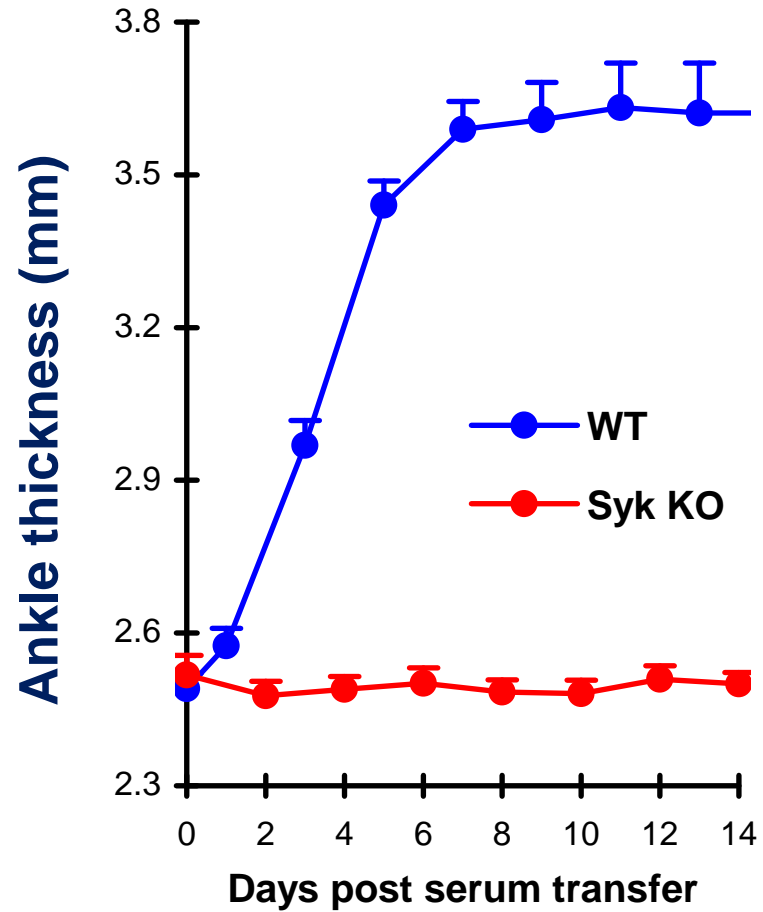
WT  
Control



WT  
Arthritis

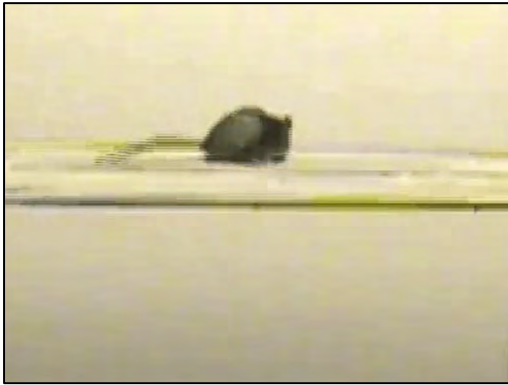


Syk KO  
Arthritis

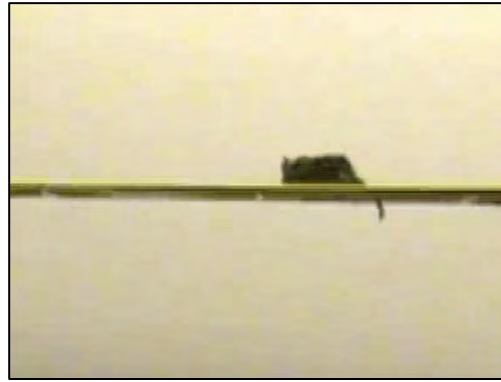


# Másodlagos károsodások arthritisben

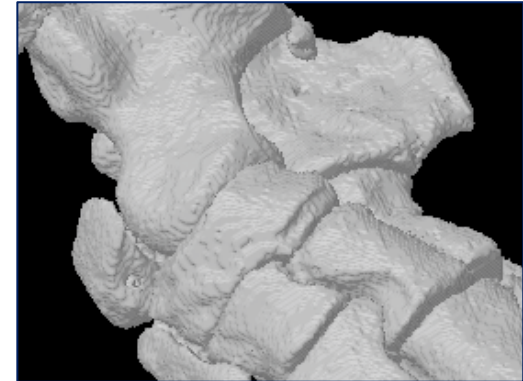
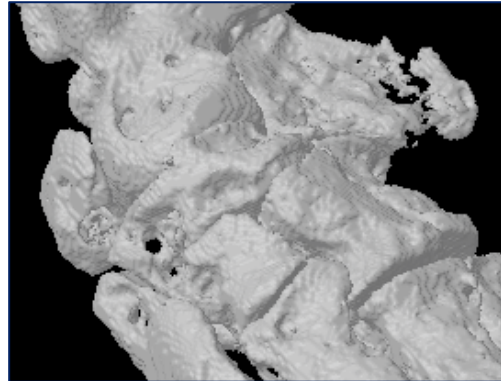
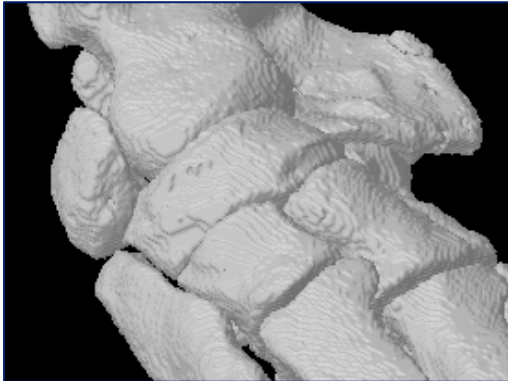
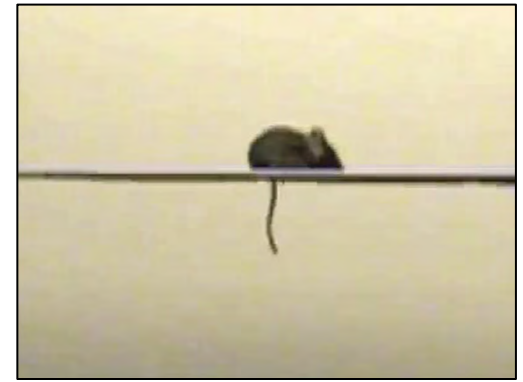
Vad típus  
Kontroll



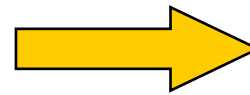
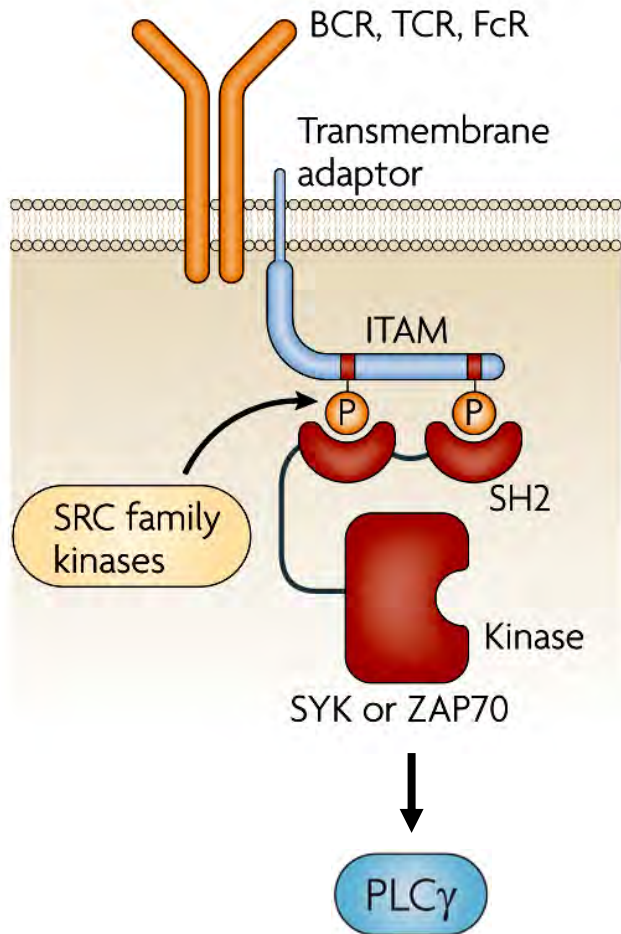
Vad típus  
Arthritis



Syk KO  
Arthritis



# A Syk gátlása rheumatoid arthritisben

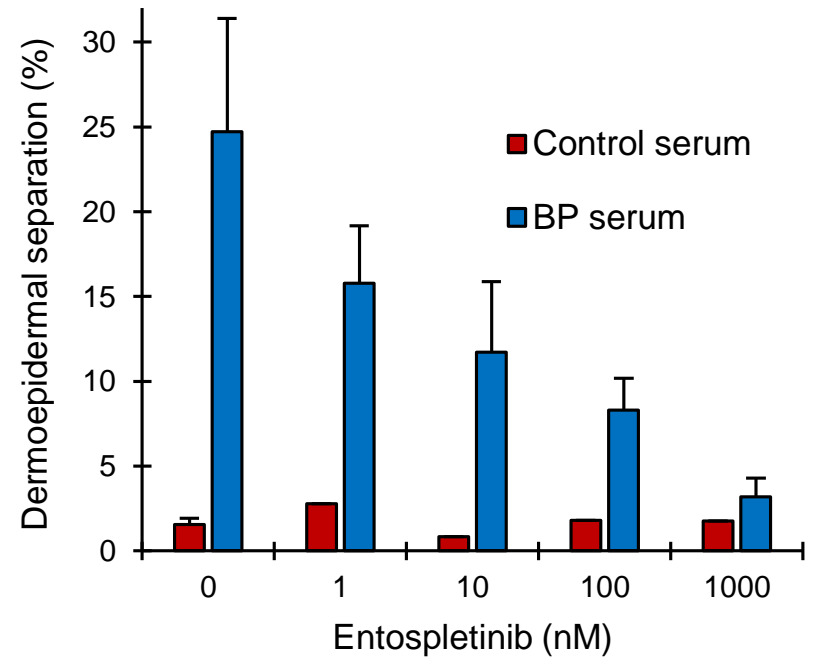
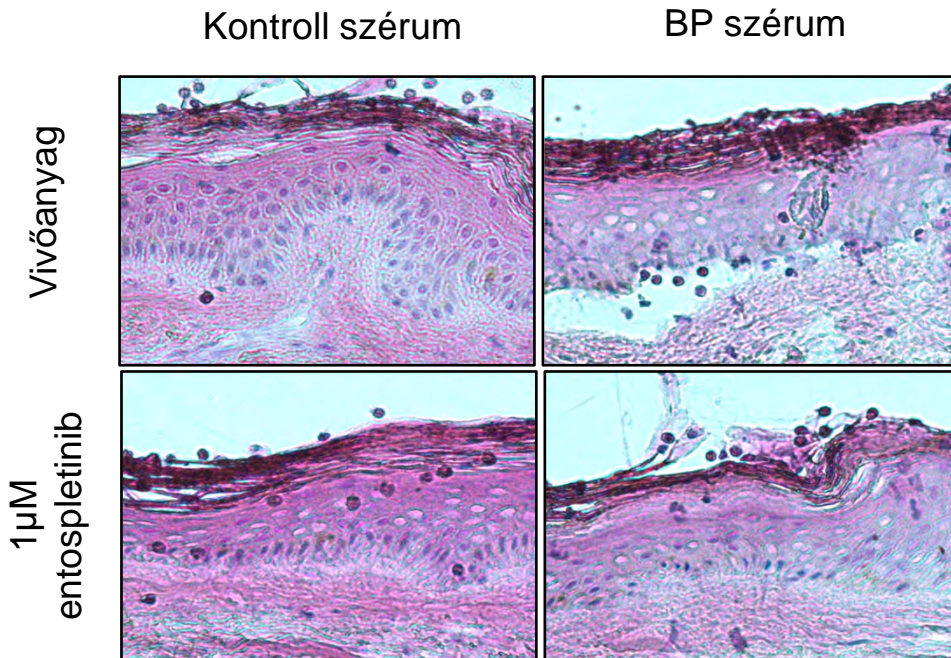


**Számos jelpálya gátlása**

- B-sejtek
- makrofágok
- neutrofilek
- oszteoklasztok



# A Syk inhibitor entospletinib hatása bullózus pemphigoid humán in vitro modelljében



# **Tirozin-kinázok autoimmun gyulladós betegségekben**



**Lehetséges új terápiás  
támadáspontok**

# Köszönetnyilvánítás



**HUN-REN**  
Magyar Kutatási Hálózat



European  
Research  
Council

**welcome**trust

