

Citokinek és receptoraik a transzlációs medicinában

Dr. Vereckei Edit PhD

Reumatológiai és Immunológiai Klinika

„Sejtek közötti és sejten belüli interakciók szerepe
az immunválasz kialakításában és szabályozásában”

PhD tanfolyam 2025.április 4.



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

Mi a transzlációs medicina?

A transzlációs medicina az alapértelmezés szerint az alapkutatások és a klinikai kutatások eredményeinek, bővebben pedig mindenféle kutatási eredmény (alapkutatási, meta-analízis, kohort analízis, klinikai vizsgálat) mihamarabbi alkalmazása a betegellátásban.

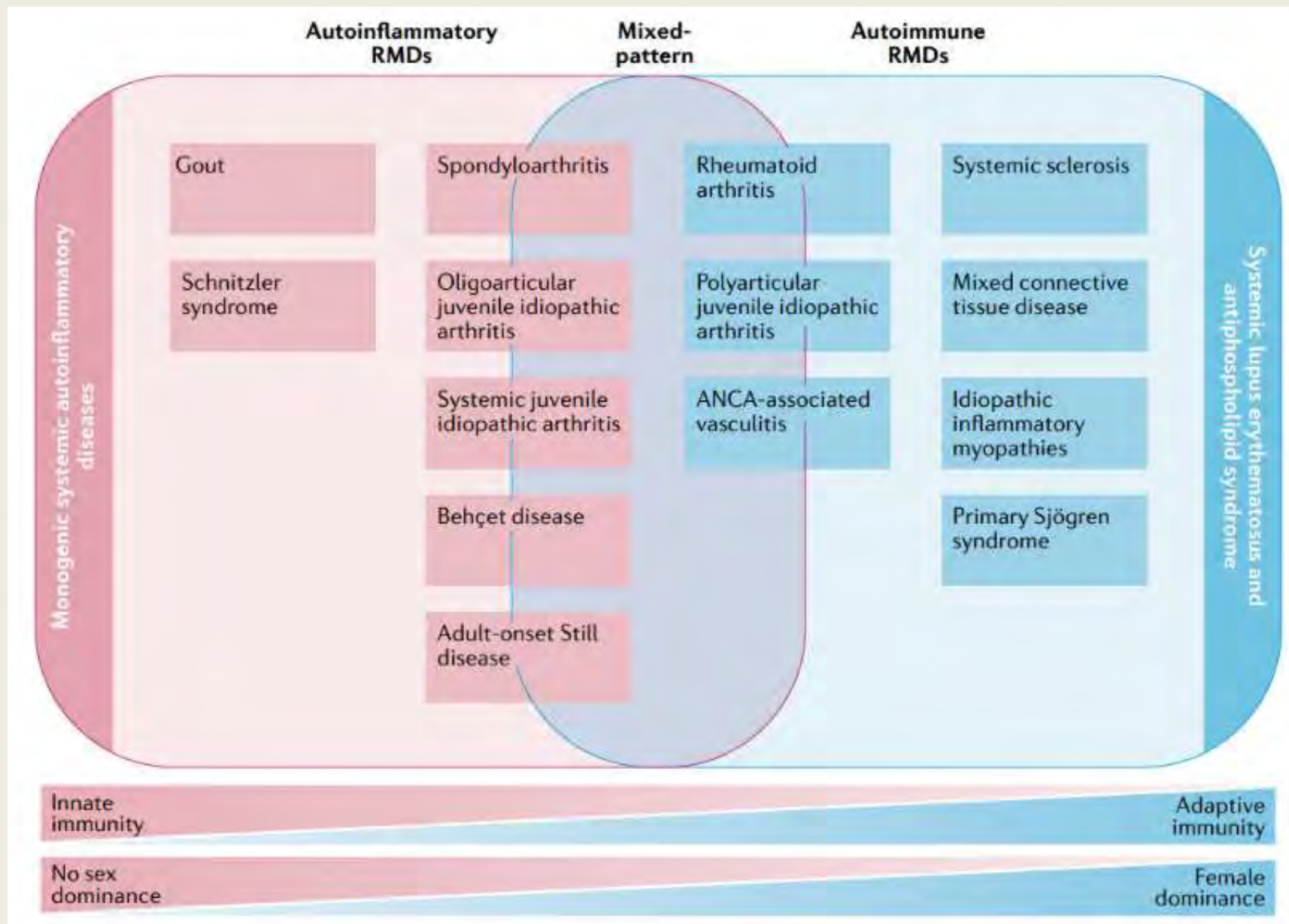
A transzlációs medicina magában foglalja az alábbiaknak a betegellátásban való hasznosítását:

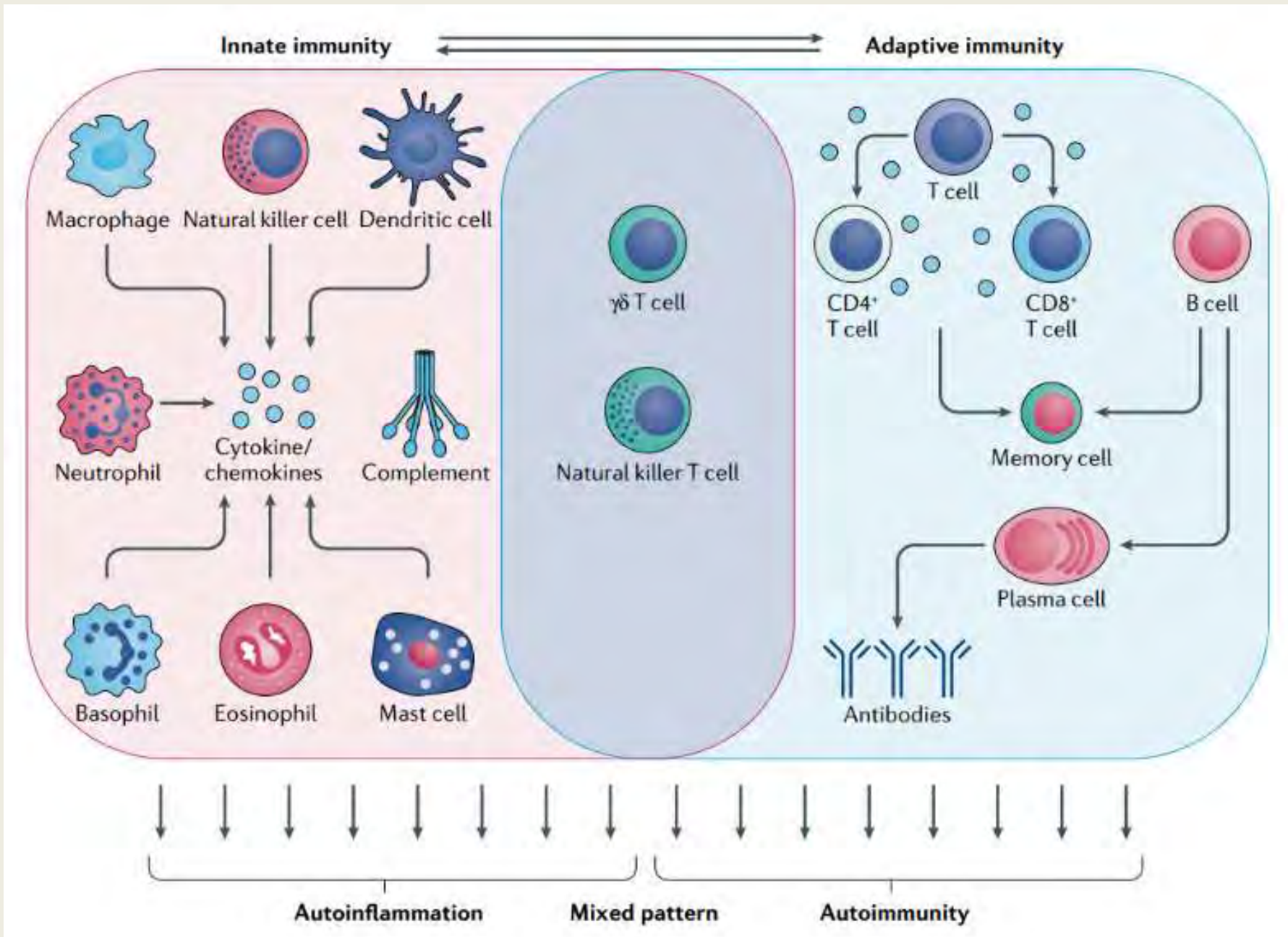
- az alapkutatások betegségek kialakulásának megértésére vonatkozó vizsgálatát,
- gyógyszer támadáspontok megtalálását és humán terápiákban alkalmazható hatásvizsgálatát,
- humán betegségek biológiai vizsgálatát,
- új fejlesztéseket a humán betegségek kezelésében,
- nem humán vagy nem klinikai vizsgálatokat, melyek alapját képezhetik a jövőben új klinikai alkalmazásoknak,
- gyógyszerfejlesztések klinikai 1-3. fázisában lévő vizsgálatait,
- meta-analíziseket,
- kohort analíziseket,
- obszervációs és randomizált klinikai vizsgálatokat.

Pécsi Tudományegyetem Közép- és Kelet-Európában elsőként intézményesítette a transzlációs medicinát, és 2016 januárjában létrehozta a Transzlációs Medicina Központot. A 2021-es évtől kezdve a Semmelweis Egyetemen is megvalósulhat ez a modell.

Szisztémás gyulladásos betegségek

- Autoimmun
- Immun-mediált inflammatorikus betegségek (IMID)
- Autoinflammatorikus kórképek





Szekanecz Z, Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. Nat Rev Rheumatol. 2021 Oct;17(10):585-595. doi: 10.1038/s41584-021-00652-9. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34341562.

Autoinflammatorikus kórképek

- Rohamokban jelentkező szisztémás gyulladással járó betegségek
- Általában jól meghatározott, monogénes öröklődésű
- Láz, bőr, ízületi, neurológiai, szemészeti tünetek, serositisek
- A veleszületett (természetes) immunrendszer rohamszerű aktivációjával járó kórképek.

Az IMID-ek (Immune-Mediated Inflammatory disorders)

Rheumatoid arthritis

Arthritis psoriatica

Colitis ulcerosa

Axialis SpA-k

Psoriasis

Crohn betegség

JIA

Behcet

Az immunmediált gyulladások (IMID) körébe sorolhatók a Th1 típusú kórképek: rheumatoid arthritis (RA), arthritis psoriatica (PsA), axiális spondyloarthritis (SpA), beleértve a nem-röntgen - SpA-t is, a típusos spondylitis ankylopoeticát (SPA vagy AS), a juvenile idiopathiás arthritist (JIA) és a gyulladásos bélbetegségeket (Inflammatory Bowel Diseases, IBD), bennfoglalva a Crohn betegséget CD) és a colitis ulcerosát (UC), középpontjukban mozgásszervi manifesztációval.

Autoimmun betegségek

- Azonosított – vagy feltételezett – autoantigén
- Adaptív immunrendszer
- Autoantitestek vagy autoreaktív lymphocyták

Szisztémás

Szerv-specifikus

Sejt-specifikus

NDC

PBC

Myasthenia gravis

SLE

Polychondritis!

Pemphigus

RA

Sclerosis multiplex

Autoimmun hepatitis

SSc

Uveitis

Hashimoto-thyreoiditis

Sjögren kór

ITP

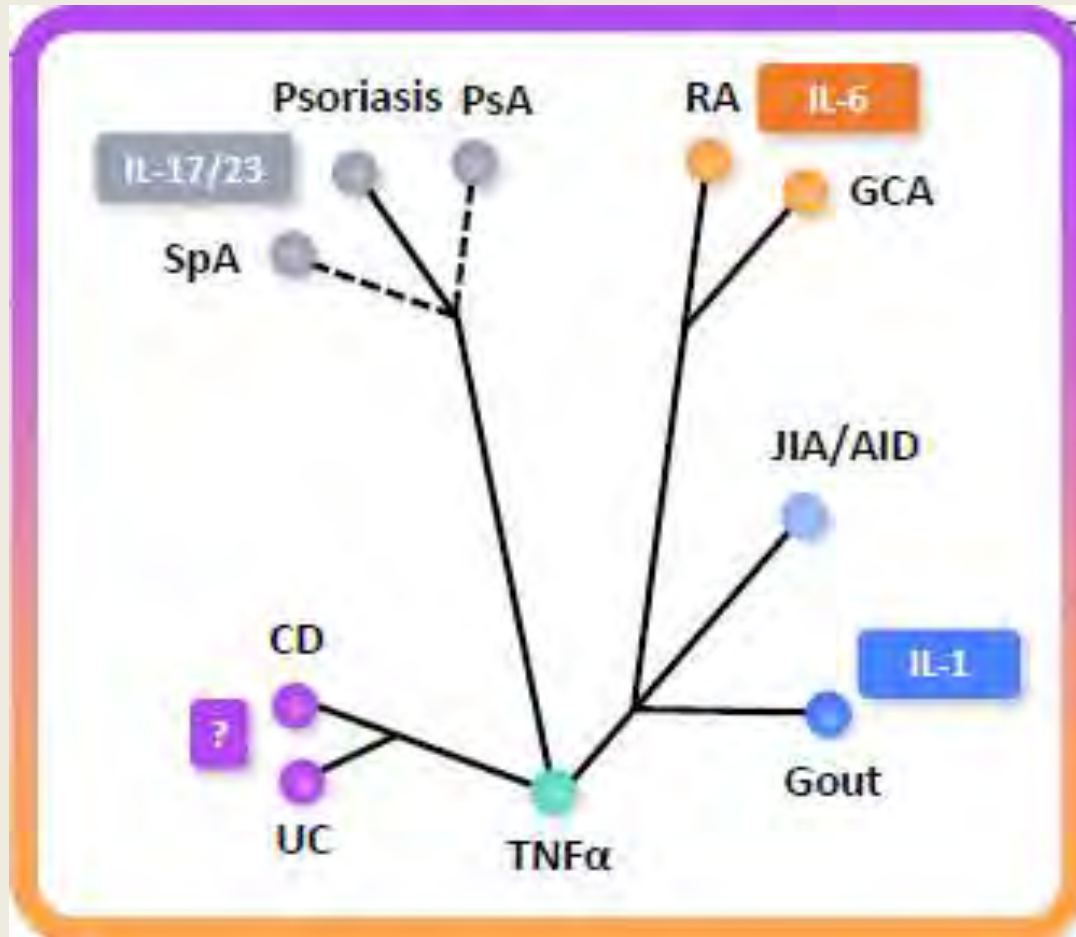
Basedow-Graves's kór

MCTD

Autoimm. haemolysis

T1-Diabetes

Citokinek szerepe az egyes betegségekben



Korszerű szemlélet: citokin-komplexek köré csoportosított rendszertan (taxonómia)

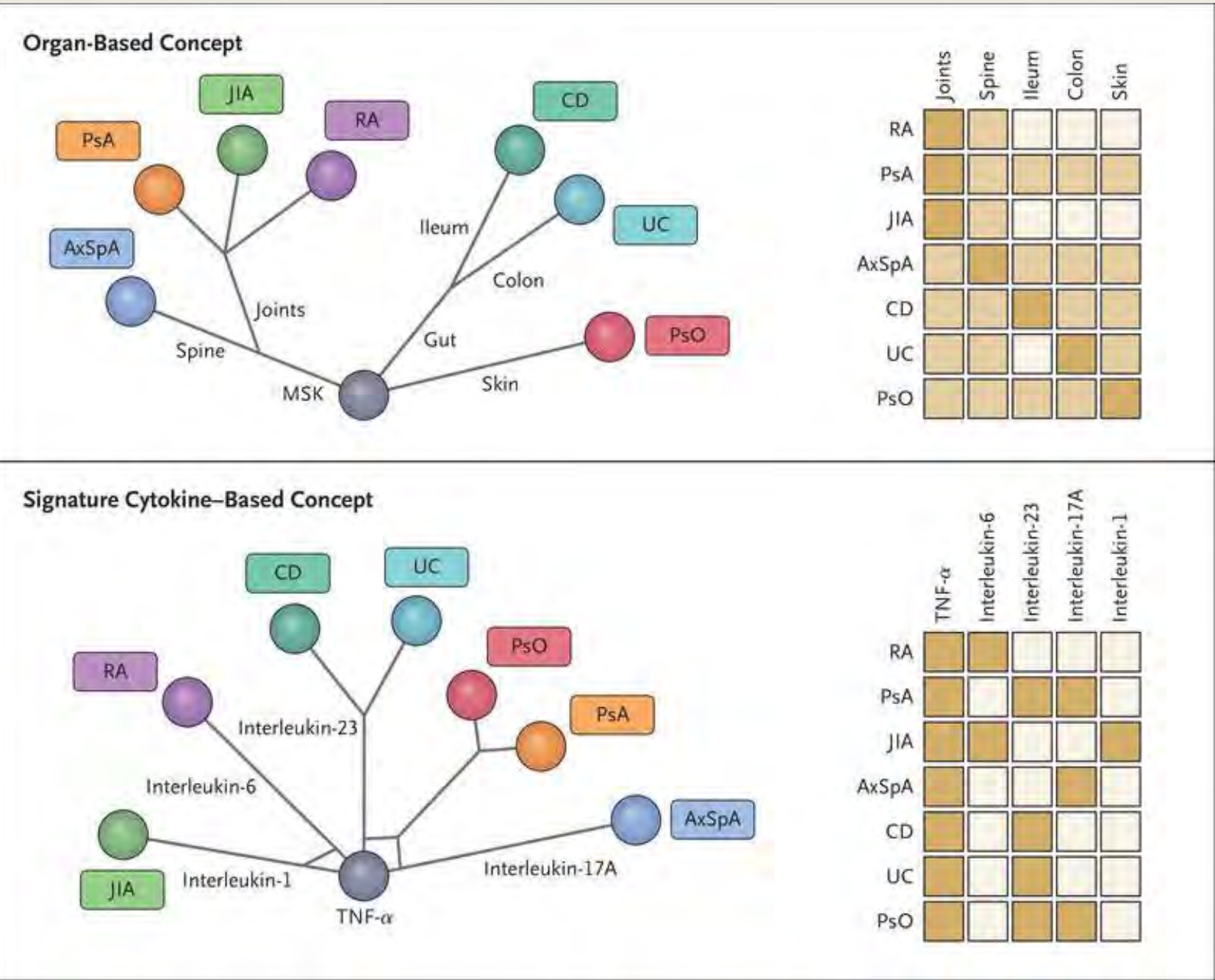
A citokin-hierarchia alapján a biológiai mechanizmusokból következő patológia tüneti csomópontokba (hub) rendezi a kórképeket.

A citokin hierarchia és a belső jeladás célpontokat mutat fel, kijelöli a célzott terápia molekuláit.

Schett G. et al.: Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. N Engl J Med 2021;385:628-39. DOI: 10.1056/NEJMr1909094

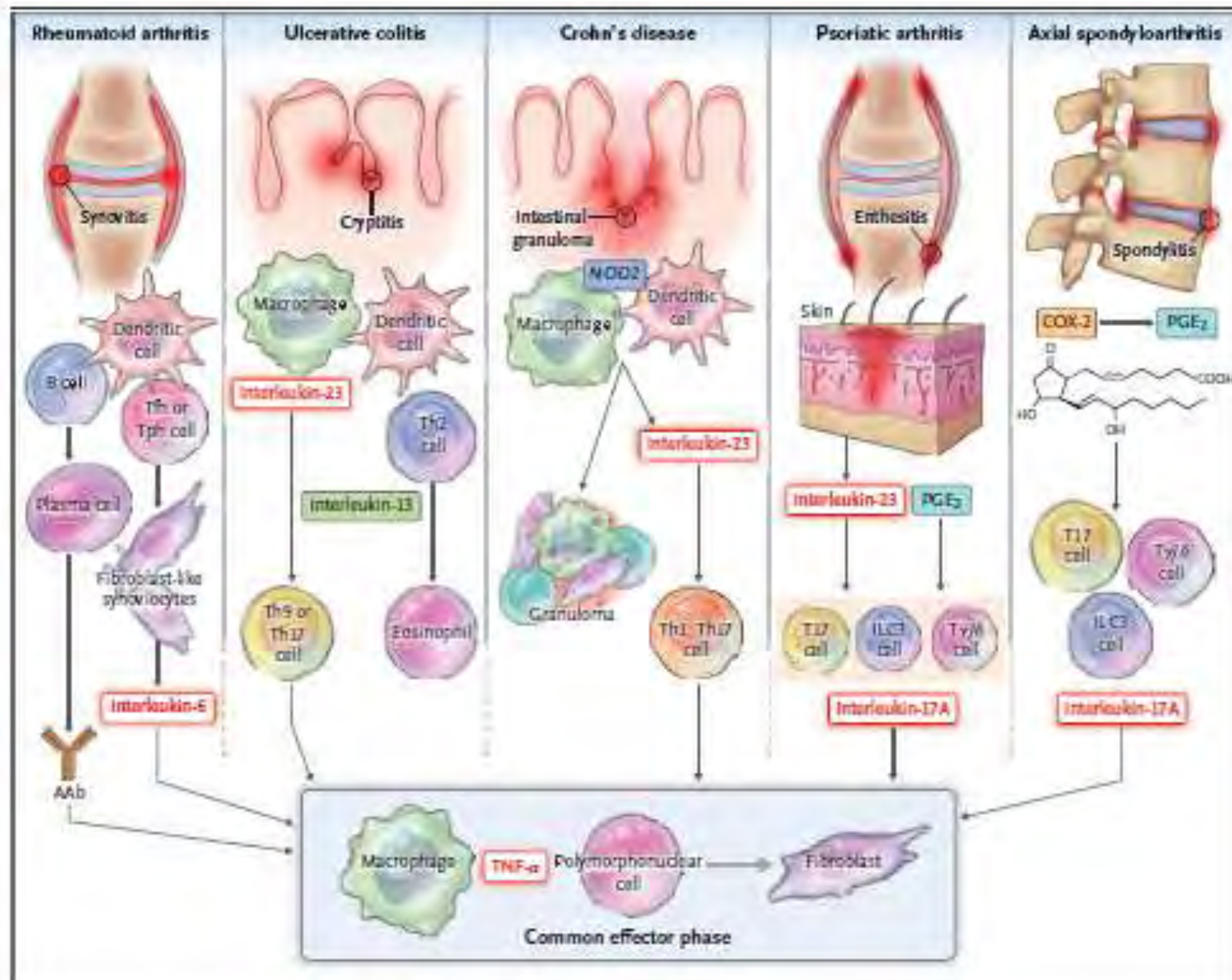
AID, autoinflammatory disease; AS, ankylosing spondylitis; CD, Crohn's disease; GCA, giant cell arteritis; IL, interleukin; IMID, immune-mediated inflammatory disease; JIA, juvenile idiopathic arthritis; MS, multiple sclerosis; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; SpA, spondyloarthritis; TNF, tumor necrosis factor; UC, ulcerative colitis

Szerv és citokin érintettség az egyes IMID-ekben



Schett G. et al.: Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. N Engl J Med 2021;

Jellemző citokinek az IMID-ekben



Schett G. et al.: Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. N Engl J Med 2021;

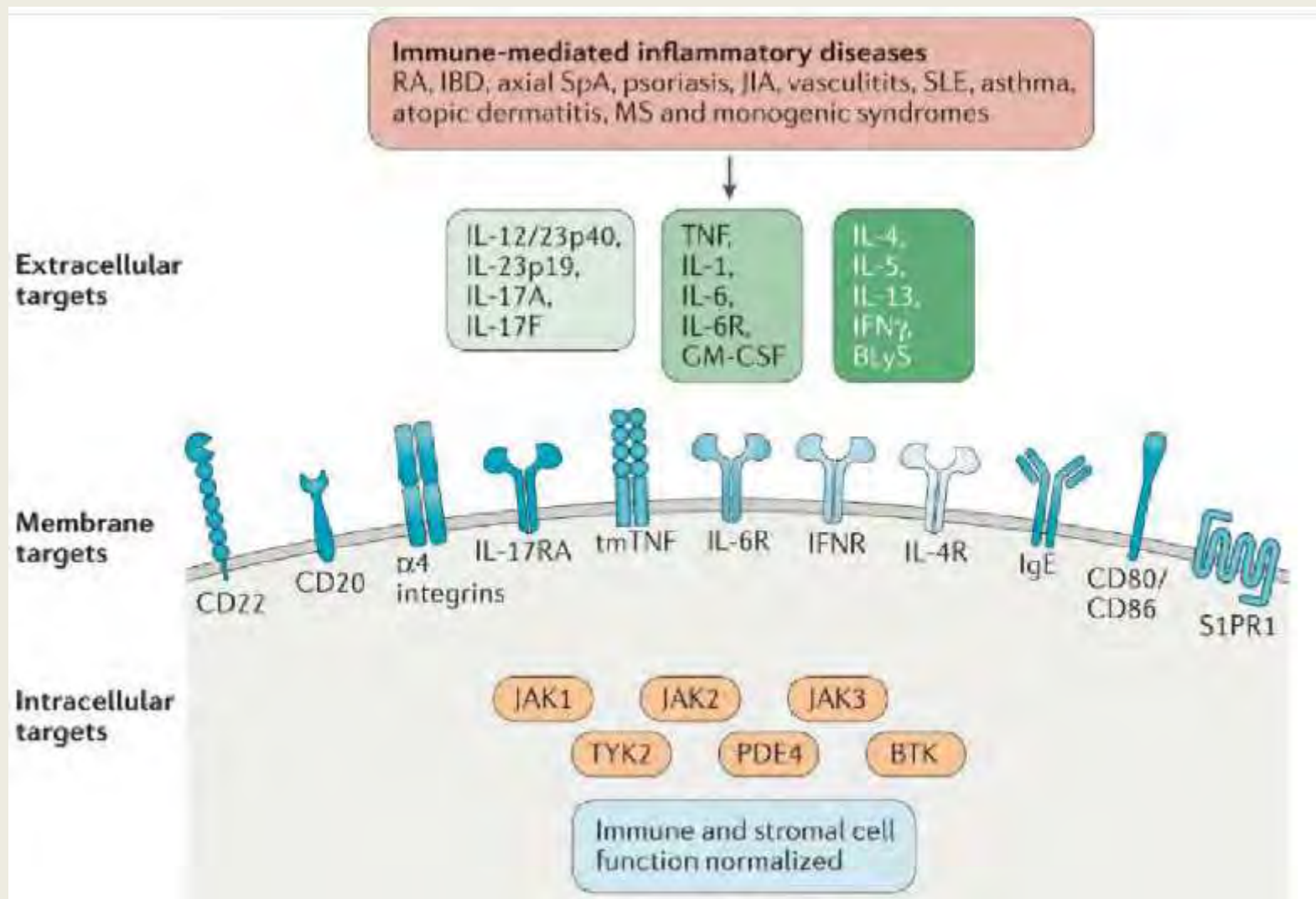
Table 1. Clinical and Pathological Features of Immune-Mediated Inflammatory Diseases and Approved Treatments.*

Variable	Rheumatoid Arthritis	Crohn's Disease	Ulcerative Colitis	Axial Spondyloarthritis	Psoriatic Arthritis
Genetic characteristics	MHC class II (DR4) PTPN22, CTLA4	MHC class II (DRB1) Interleukin-23R, NOD2	MHC class II (DRB1) Interleukin-23R, Interleukin-10R	MHC class I (B27) Interleukin-23R, ERAP1	MHC class I (C06) Interleukin-23R, A20
Drivers	Autoimmunity	Microbial dysbiosis and barrier dysfunction	Microbial dysbiosis and barrier dysfunction	Mechanical stress	Mechanical stress and metabolism
Key pathological process	Synovitis	Granuloma formation	Cryptitis and goblet-cell loss	Axial enthesitis	Enthesitis and synovitis
Cellular immune response	B cells, Tph or Tfh cells, macrophages, fibroblasts	Th1/Th17 cells, dendritic cells, macrophages	Th2/Th9/Th17 cells, neutrophils	Th17 cells, T $\gamma\delta$ cells, ILC3, neutrophils	Th17 cells, T $\gamma\delta$ cells, ILC3, neutrophils, fibroblasts
Key associated disease	Interstitial lung disease	Erythema nodosum	Primary sclerosing cholangitis	Anterior uveitis	Psoriasis
NSAID responsiveness	Absent	Absent	Absent	High	Moderate
Glucocorticoid responsiveness	High	High	High	Absent	Moderate
Conventional anchor drug	Methotrexate	Azathioprine	Cyclosporine	Sulfasalazine†	Methotrexate
Approved TNF- α inhibitors	Adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab	Adalimumab, certolizumab (U.S.), infliximab	Adalimumab, certolizumab (U.S.), golimumab, infliximab	Adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab	Adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab
Approved cytokine signature drugs (targets)	Tocilizumab (interleukin-6R), sarilumab (interleukin-6R)	Ustekinumab (interleukin-12/23)	Ustekinumab (interleukin-12/23)	Secukinumab (interleukin-17A), ixekizumab (interleukin-17A)	Secukinumab (interleukin-17A), ixekizumab (interleukin-17A), ustekinumab (interleukin-12/23), guselkumab (p19, interleukin-23)
Other approved targeted therapies	Abatacept, rituximab	Vedolizumab	Vedolizumab	None	Apremilast, abatacept
Approved JAK inhibitors	Tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib (E.U.)	None	Tofacitinib	Upadacitinib (E.U.)	Tofacitinib, upadacitinib (E.U.)

* A20 protein is also known as tumor necrosis factor α (TNF- α)-induced protein 3. CTLA-4 denotes cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, ERAP1 endoplasmic reticulum aminopeptidase 1, E.U. European Union, ILC3 innate lymphoid cells type 3, interleukin-10R interleukin 10 receptor, interleukin-23R interleukin-23 receptor, JAK Janus kinase, MHC major histocompatibility complex, NOD2 nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2, NSAID nonsteroidal antiinflammatory drug, PTPN22 protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22, Tfh follicular helper T cell, Th helper T cell, Tph peripheral helper T cell, and U.S. United States.

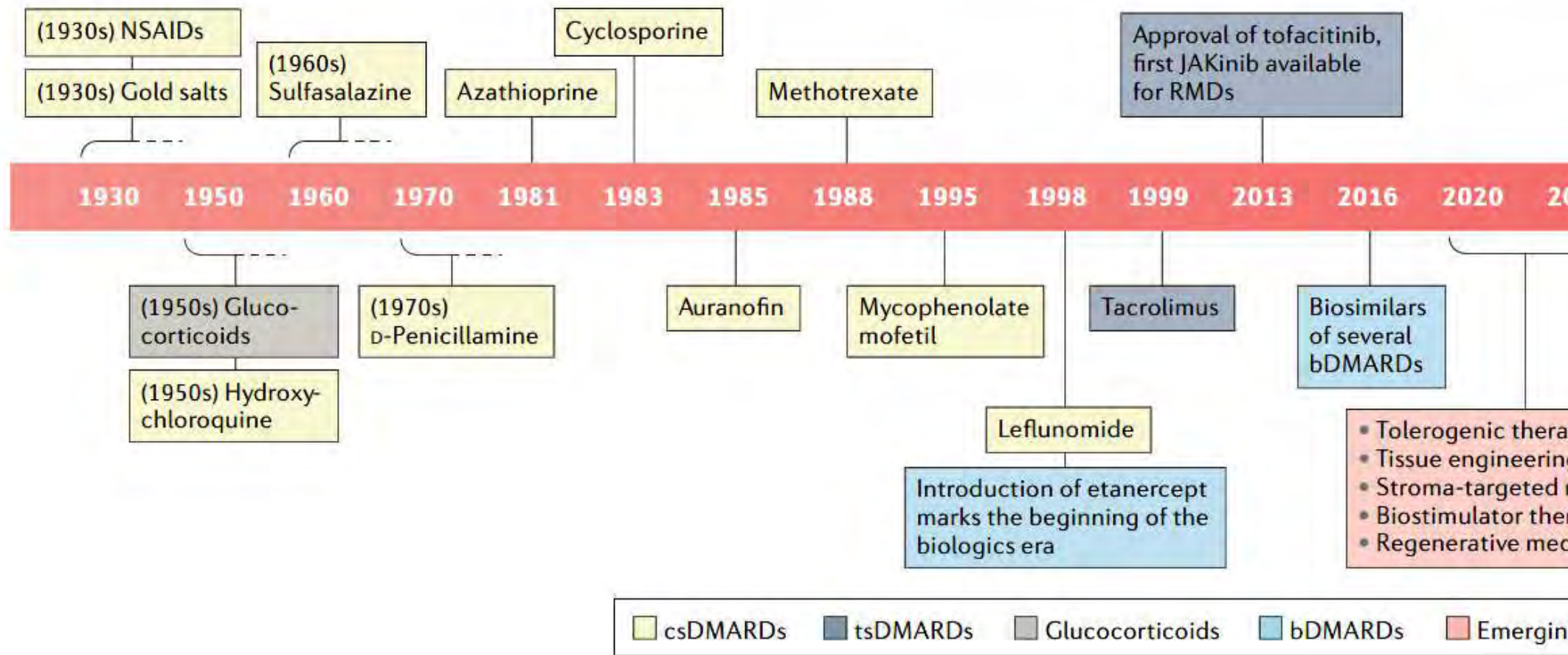
† Sulfasalazine is recommended only for the treatment of peripheral spondyloarthritis.

Az IMID-ek kezelésében a kulcs targetek lokalizációja



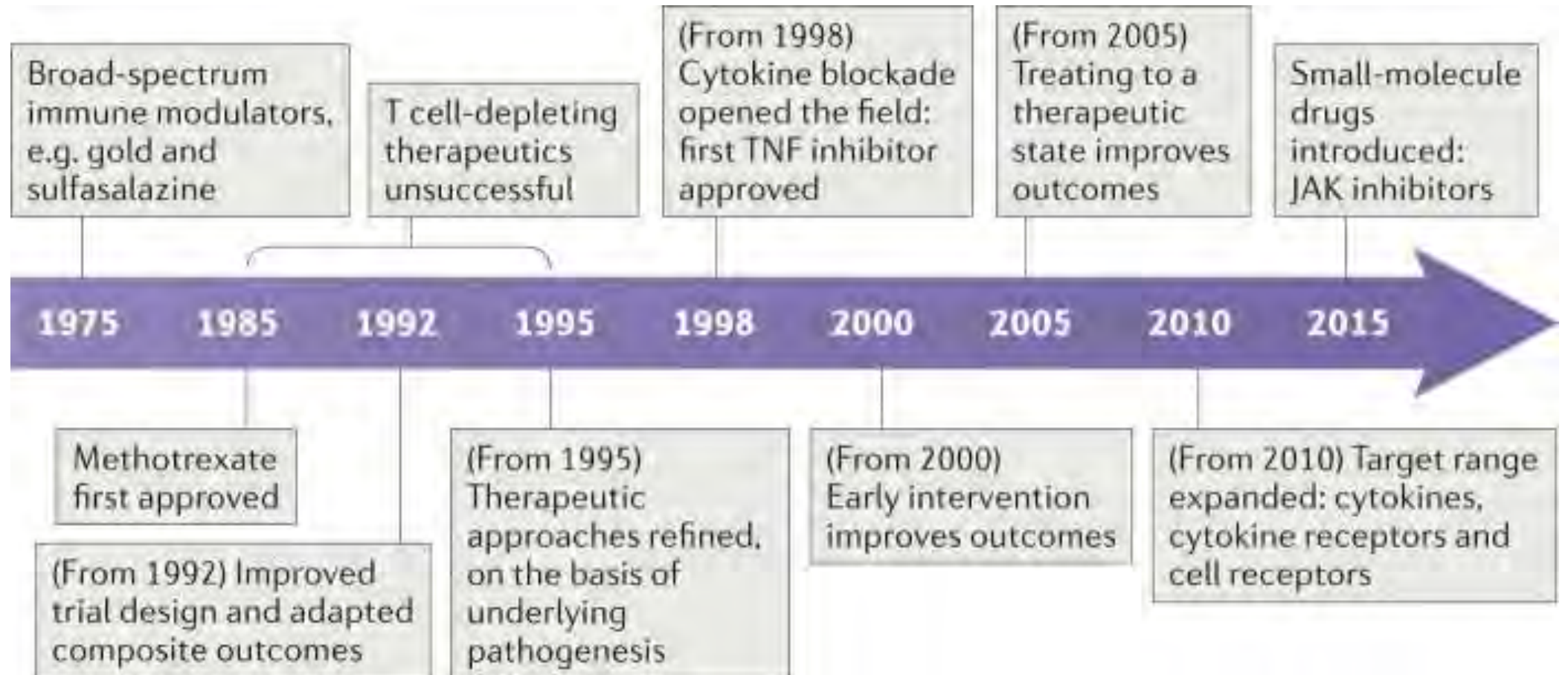
Célzott terápia elérhetővé válása forradalmasította az immunmediált betegségek kezelési lehetőségeit

csDMARD,
bDMARD,
tsDMARD
bevezetése

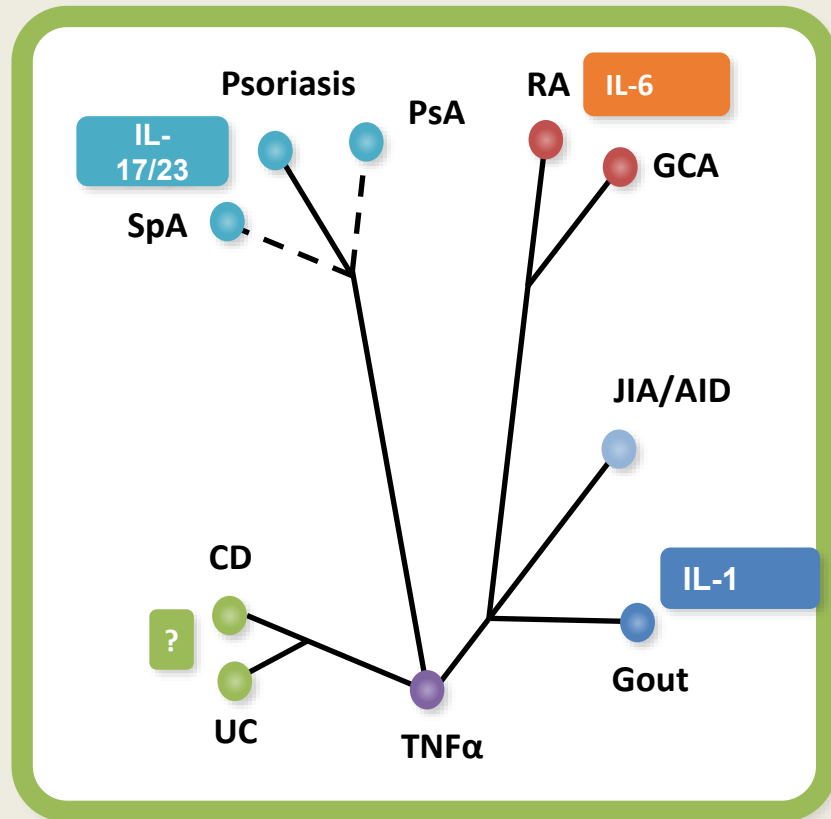


AA: alopecia areata; AD: atopic dermatitis; BCR: B cell receptor; BTK: Bruton's tyrosine kinase; CLL: chronic lymphocytic leukaemia; CML: chronic myeloid leukaemia; EGFR: epidermal growth factor receptor; GVHD: graft versus host disease; ITP: immune thrombocytopenia; JAK: Janus kinase; JIA: juvenile idiopathic arthritis; PsA: psoriatic arthritis; RA: rheumatoid arthritis; ROCK: RHO-associated kinase; SYK: spleen tyrosine kinase; TGFβ: transforming growth factor-β; VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor

Immunmediált inflammatorikus betegségek terápiás lehetőségeinek időrendje



Célzott terápiás lehetőségek a citokin dominancia alapján az immunmediált kórképekben



- Strong clinical efficacy
- Preliminary data on clinical efficacy
- Disease-aggravating effect
- No/mild clinical efficacy or no data

CID	TNF	IL-6R	IL-1	IL-12/23 p40	IL-23 p19	IL-17A
RA						
GCA						
JIA/AID						
Gout						
CD						
UC						
PSO						
PsA						
AS						
MS						
Drugs	Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab	Tocilizumab Sarilumab	Anakinra Canakinumab Rilonacept	Ustekinumab ¹⁻³	Guselkumab ⁴ Risankizumab ^{*5} Tildrakizumab ⁶ MED12070 ^{*7}	Brodalumab Ixekizumab Secukinumab

**Asterisks indicate drugs that are not approved at the time of presentation*

Adapted from Schett G et al. Nat Med 2013;19:822–4; this is not an exhaustive list of agents in development

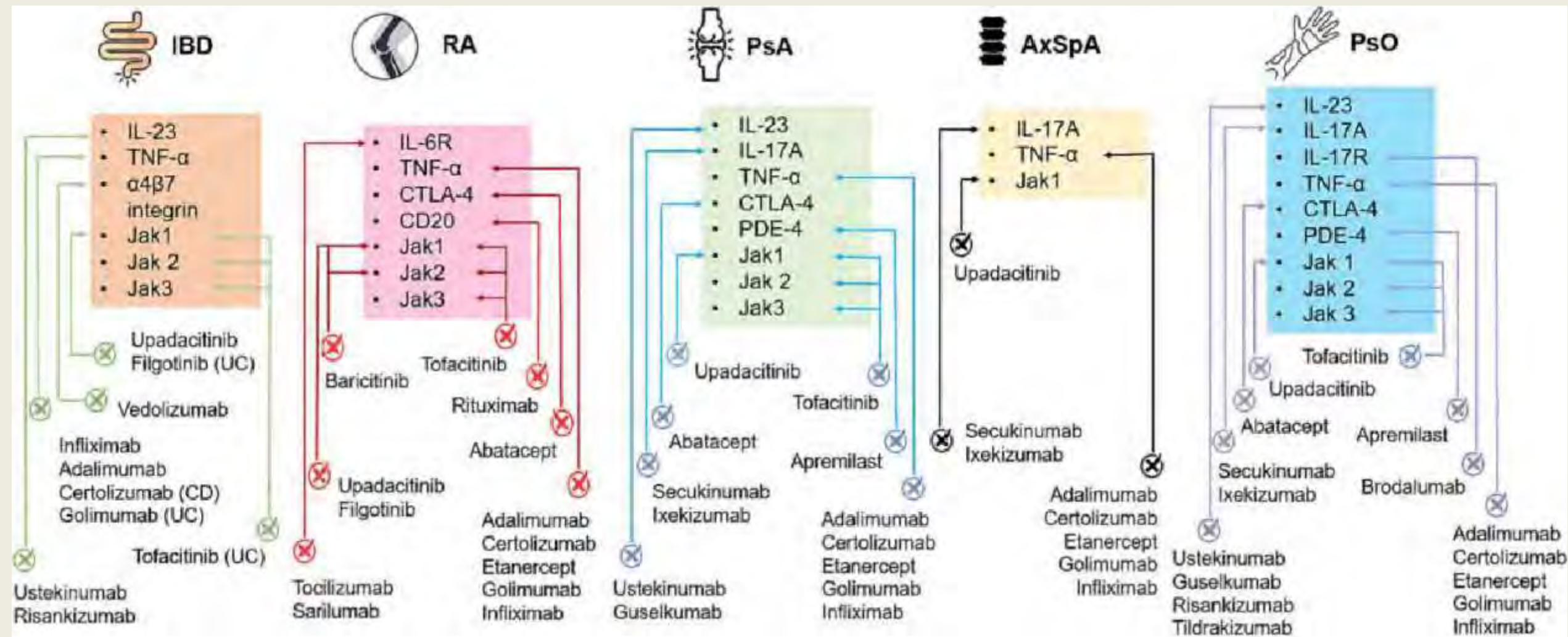
1. Feagan BG et al. N Engl J Med 2016;375:1946–60; 2. Ritchlin C et al. Ann Rheum Dis 2014;73:990–9; 3. ClinicalTrials.gov. NCT02407236. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02407236> (Accessed: November 2017);

4. Langley RG et al. Br J Dermatol 2017;178:114–23.; 5. Baeten D et al. Ann Rheum Dis 2018;0:1–8; 6. Reich K et al. Lancet 2017;390:276–88;

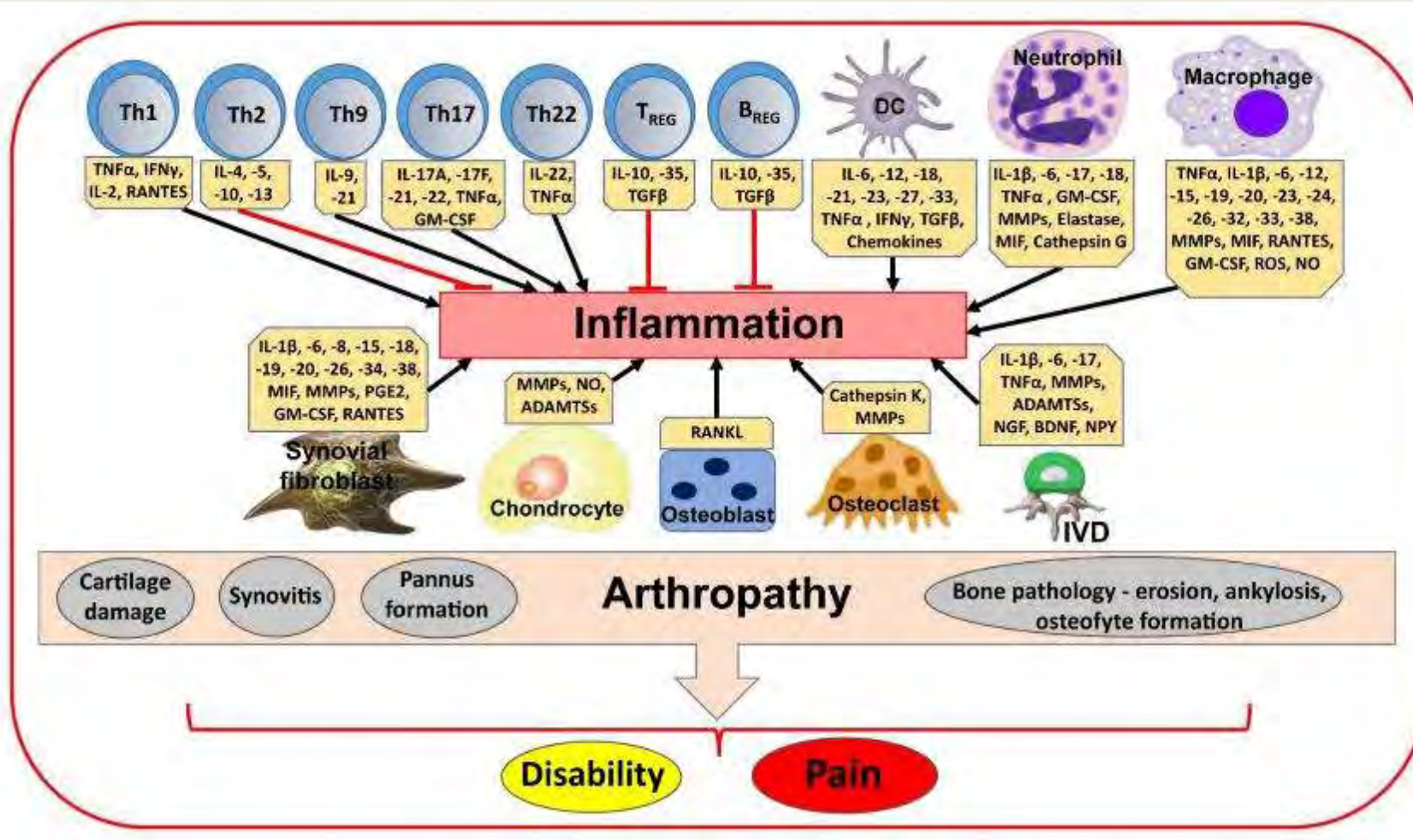
7. Sands BE et al. Gastroenterology 2017;153:77–86.

AID, autoinflammatory disease; AS, ankylosing spondylitis; CD, Crohn's disease; GCA, giant cell arteritis; IL, interleukin; IMID, immune-mediated inflammatory disease; JIA, juvenile idiopathic arthritis; MS, multiple sclerosis; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; SpA, spondyloarthritis; TNF, tumor necrosis factor; UC, ulcerative colitis

Betegségcsoportok, targetek, terápiák



A krónikus ízületi gyulladásban résztvevő citokinek



Gyulladásos ízületi betegségekben a gyulladás két fő sejtípus - az immunsejtek és az ízületi rezidens sejtek. Az immunsejtek közül a T-sejt szubpopulációk, pl. a Th1, Th9, Th17 és Th22 főleg pro-inflammatorikus citokineket termelnek, szupresszálják a gyulladáscsökkentő citokineket szekretáló Th2, Treg és Breg sejtek funkcionális aktivitását.

Dendritikus sejtek (DC-k), monociták/makrofágok és neutrofilek főként pro-inflammatorikus citokineket és egyéb faktorokat termelnek. Az ízületekben ezek aktiválják a rezidens sejteket (kondrociták, fibroblasztok, oszteoklasztok és oszteoblasztok), melyek további proinflammatorikus mediátorokat szekretálnak, valamint immunsejteket toboroznak az ízületekbe.

TNF alpha

The diagram illustrates the TNF signaling pathway and its effects on two cell types: a TNF-producing cell and a TNF-responsive cell.

TNF-producing cell (top):

- Contains **tmTNF** (transmembrane TNF) and **sTNF** (soluble TNF).
- TACE** (Tumor Necrosis Activity Converting Enzyme) is shown converting tmTNF to sTNF.
- reverse signaling** is indicated by an orange lightning bolt within the cell.
- Effects include **cytokine suppression** and **apoptosis**.

TNF-responsive cell (bottom):

- Receives signals from **sTNF** and **tmTNF** via receptors **TNFR1** and **TNFR2**.
- sTNFR1** (soluble TNFR1) is also present.
- TNFR1** and **TNFR2** are shown with **signaling** (orange lightning bolts) leading to **NF- κ B** activation.
- NF- κ B** activation leads to the expression of **inflammatory genes** and **FLICE**.
- FLICE** is involved in **apoptosis**.
- internalization** of TNFR1 is shown, leading to **apoptosis**.
- TNF Antagonist** (represented by a purple Y-shape) is shown inhibiting the TNFR2 receptor.

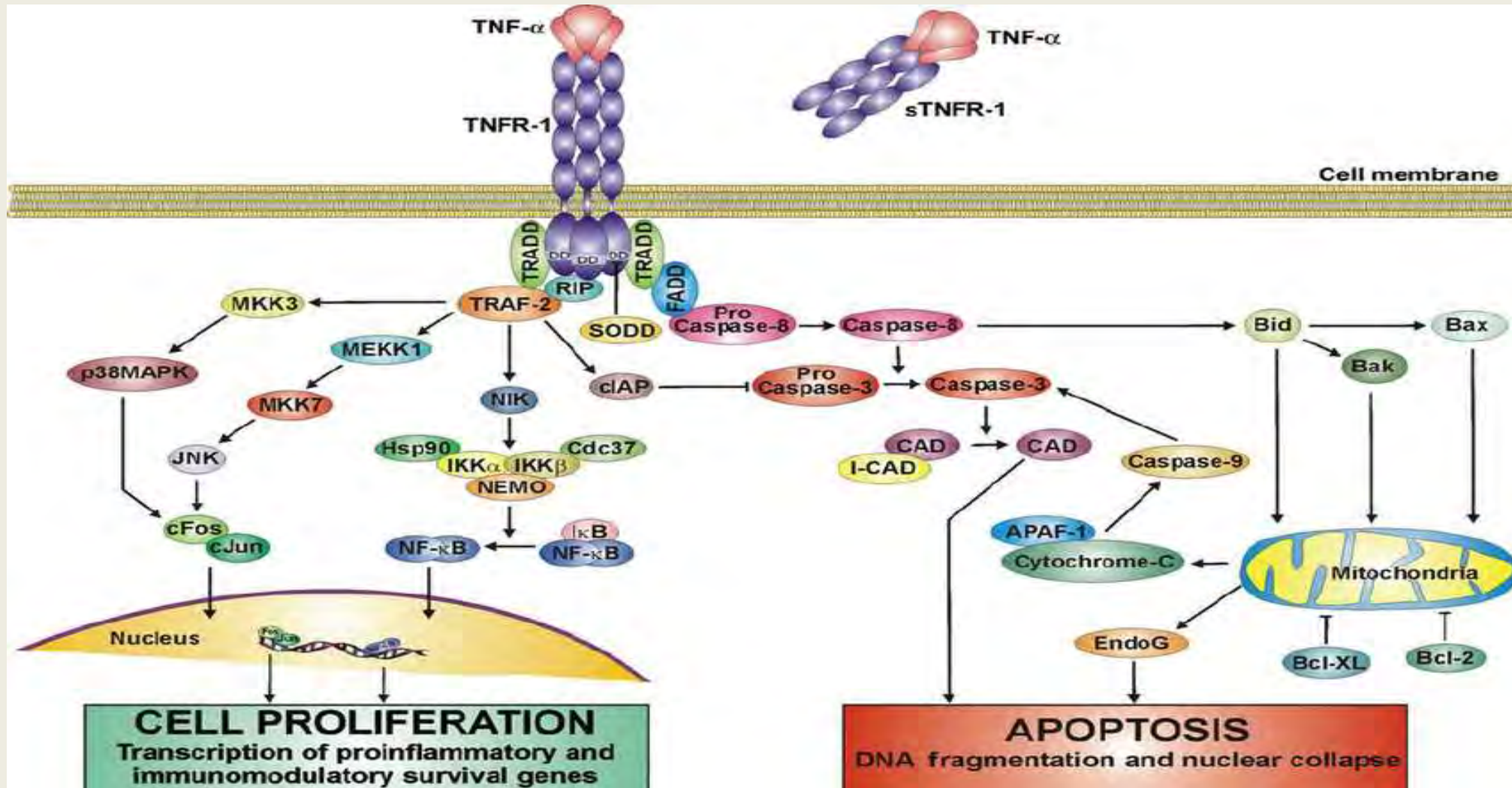
Intracelluláris szignalizációs útja a TNFR2 receptorhoz rendelt kinázokon keresztül a Nukleáris Faktor kappa B (NF κ B) transzkripció faktorhoz vezet.

A TNF az első adipokinnek is tekinthető „metabolikus messenger”. A zsírszövetben is termelődik és a Transforming Growth Factor béta metabolikus faktoral és más metabolikus tényezőkkel összhangban a TNF 1 receptoron keresztül patológiás irányban befolyásolja a glukóz és kholesterin anyagcserét.

A TNF-et daganatellenes tulajdonságairól nevezték el, más betegségek széles spektrumában is szerepet játszik.

A TNF jelenlegi alkalmazása a lágyszöveti szarkómák és metasztázis melanómák, valamint más szöveti felépítésű tumorok regionális kezelésére szolgál.

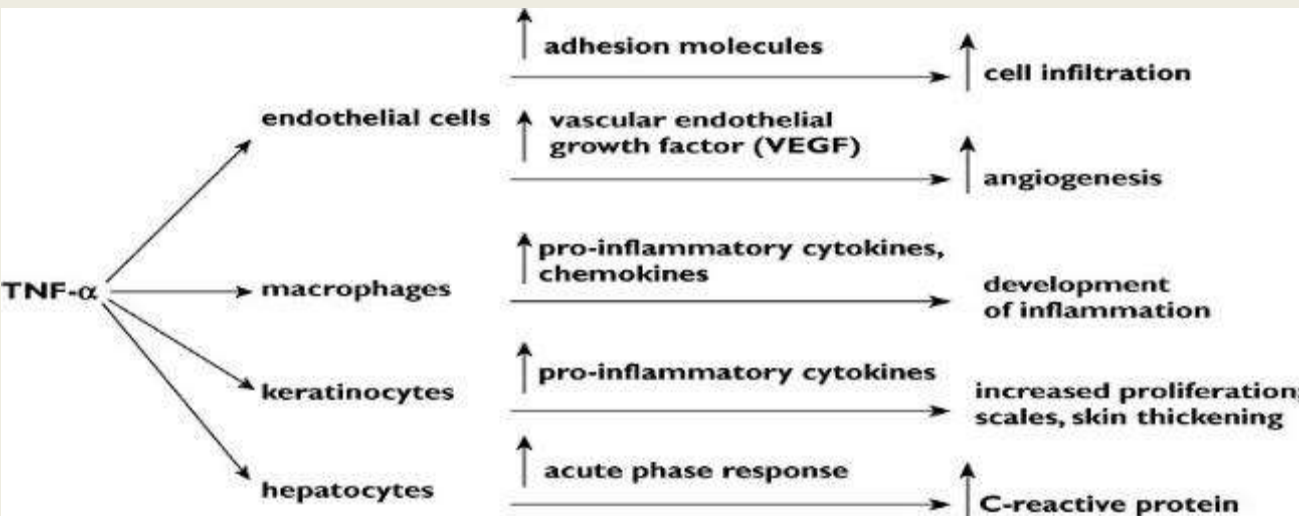
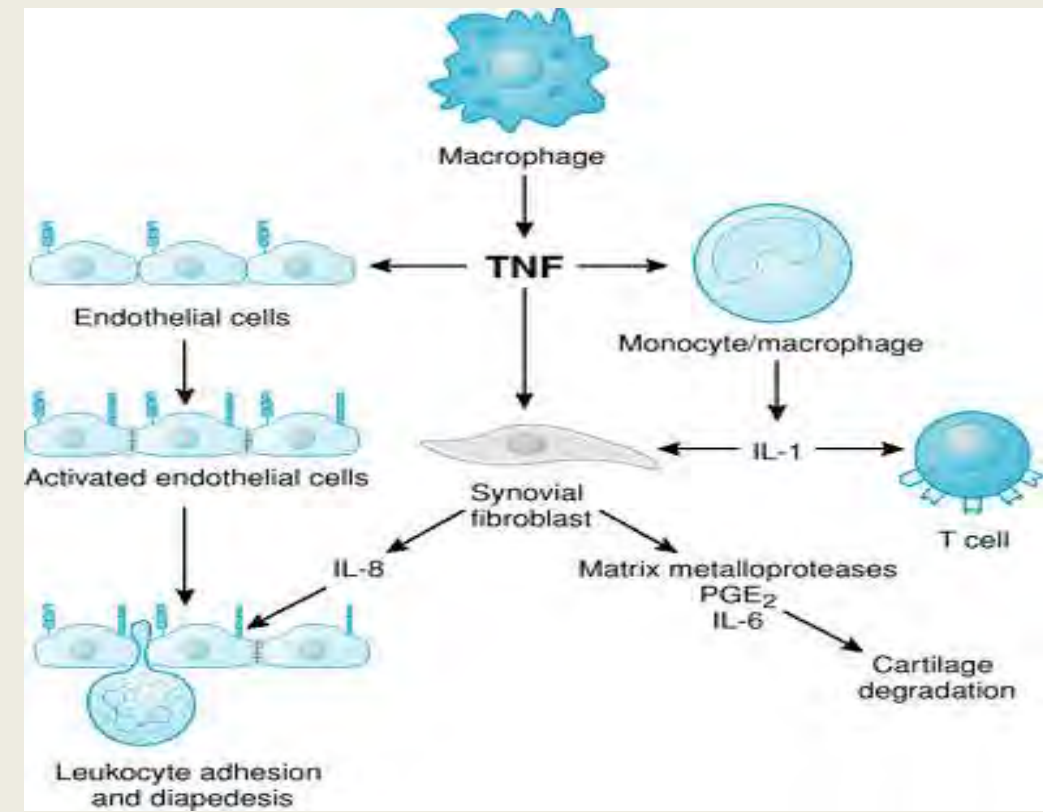
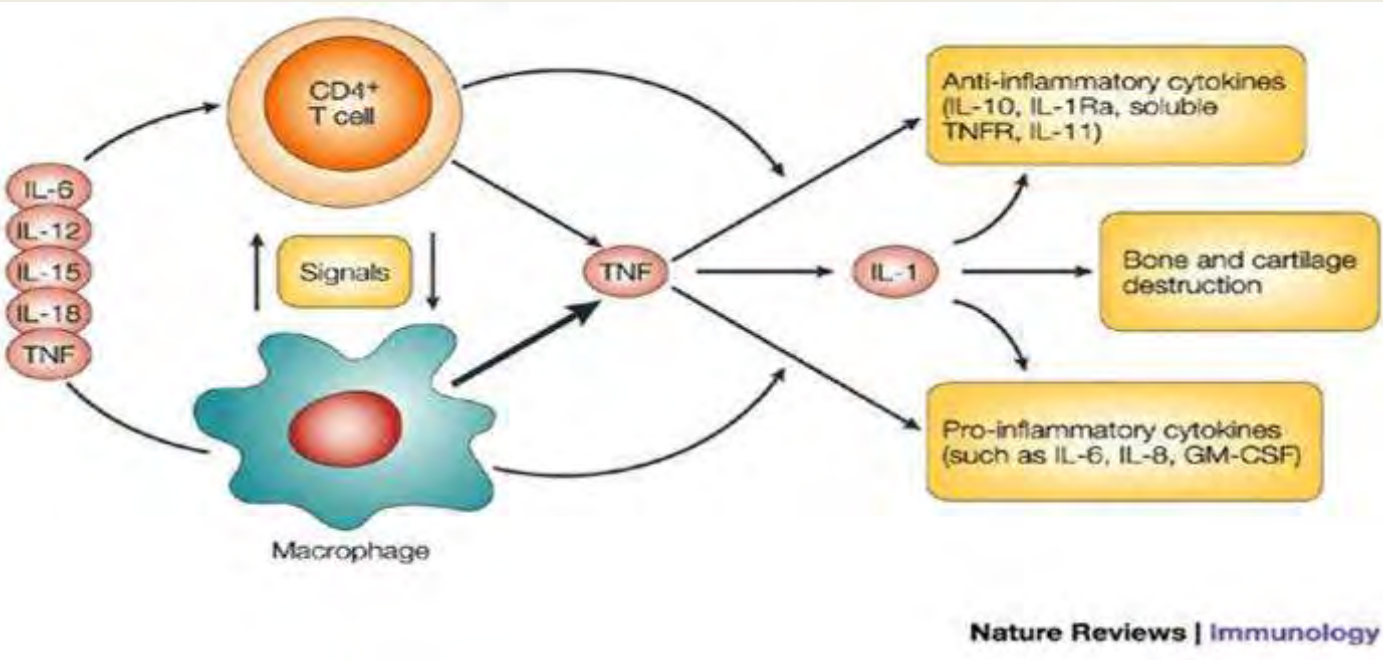
A TNF alpha jelátvitele-TNFR-1



TNFR-1-associated death domain (TRADD) protein is an adapter molecule that bridges the interaction between TNFR-1 and receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1 (RIP1).

death domainje (DD) csak a TNFR-1-nek van, TNFR-2-nek nincs

TNF alpha szerepe gyulladásban



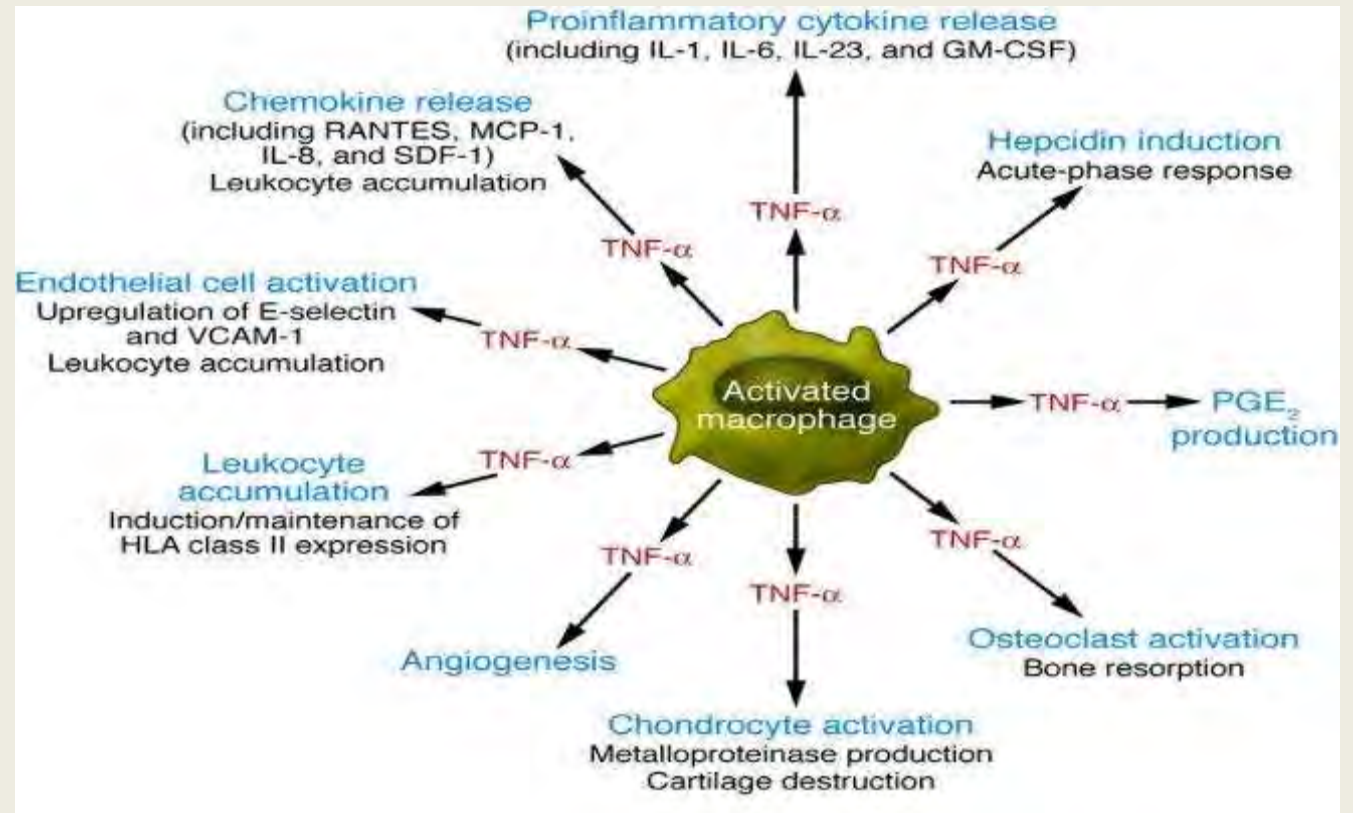
Gyulladáskeltő, szövetkárosító és ér-újdonképzési faktorok, citokinek termelését indukálja (IL-1, IL-6, RANK-ligand, IL-18 és indukált chemokinek – IL-8, VEGF, COX-2 stb.).

A TNF fiziológiás és patológiás termelődéséért elsősorban a CD4⁺ T sejtek, makrofágok, fibroblastok, adipocyta felelősek. A patológiás túltermelés a szinoviális, perioszteális, szubkután és intesztinális nyálkahártya szöveti mikro környezetében jelentkezik. A TNF- α a gyulladásos válasz erős induktora, fontos szerepet játszik a Th1 immunválasz szabályozásában az intracelluláris baktériumokkal és bizonyos vírusfertőzésekkel szemben. A szabályozatlan TNF azonban számos kóros helyzethez is hozzájárulhat. PI.IMID-ek.

TNF alpha gátlás terápiás jelentősége

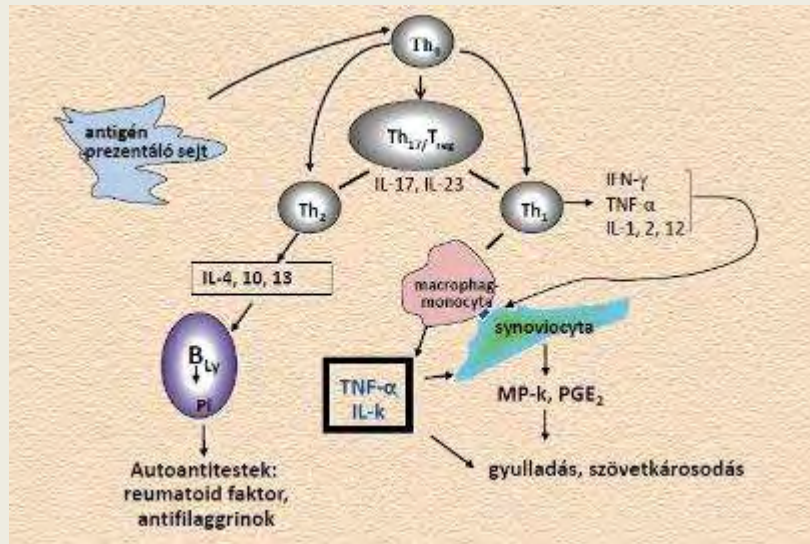


Marc Feldmann és Ravinder Maini
A TNF gátlás terápiás hatásának felfedezése



Brennan FM J Clin Invest. 2008;118:3537-3545,
Lazzerini PE et al, Drug Design Develop Ther 2016;10:3083–3098
Fionula M.et al.: J Clin Invest. 2008;118(11):3537-3545

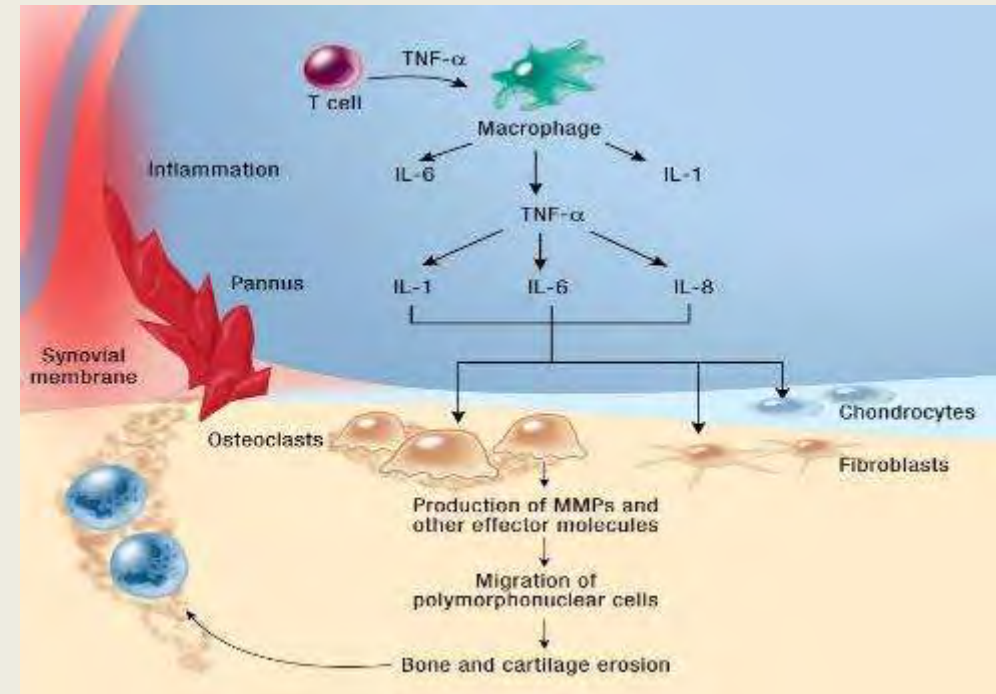
A TNF-alpha szerepe Rheumatoid Arthritis pathogenezisében



RA patogenezisében két sejttípus, az immunsejtek és az ízületi rezidens sejtek kölcsönhatása a meghatározó.

A dendritikus sejtek, makrofágok és B-sejtek módosított fehérjét mutatnak be a T sejteknek.

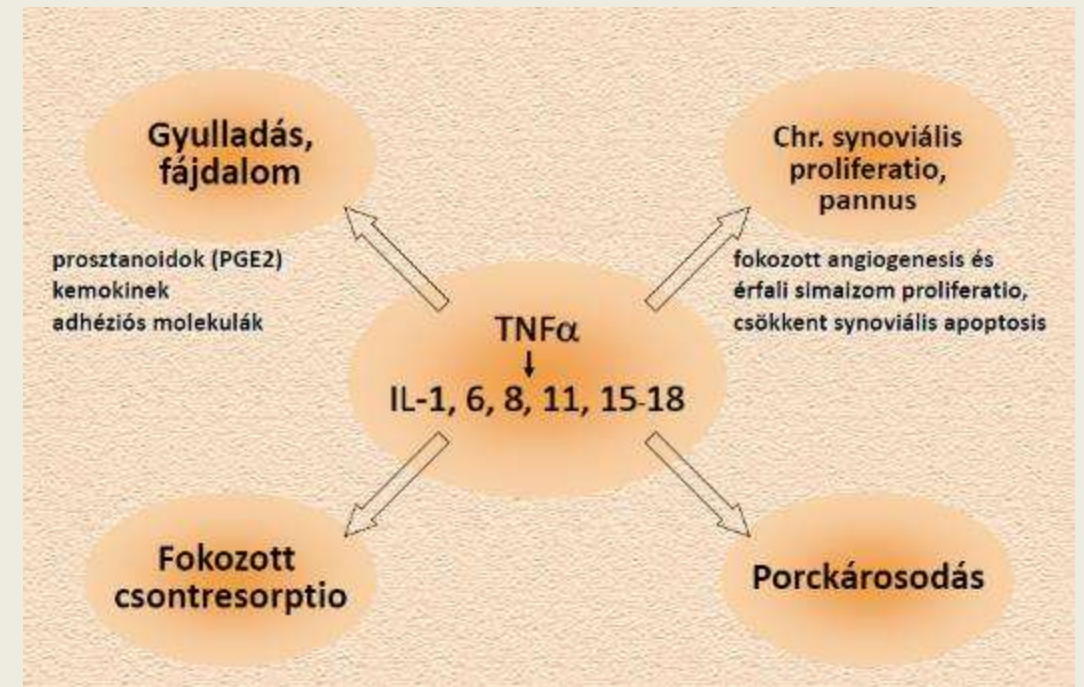
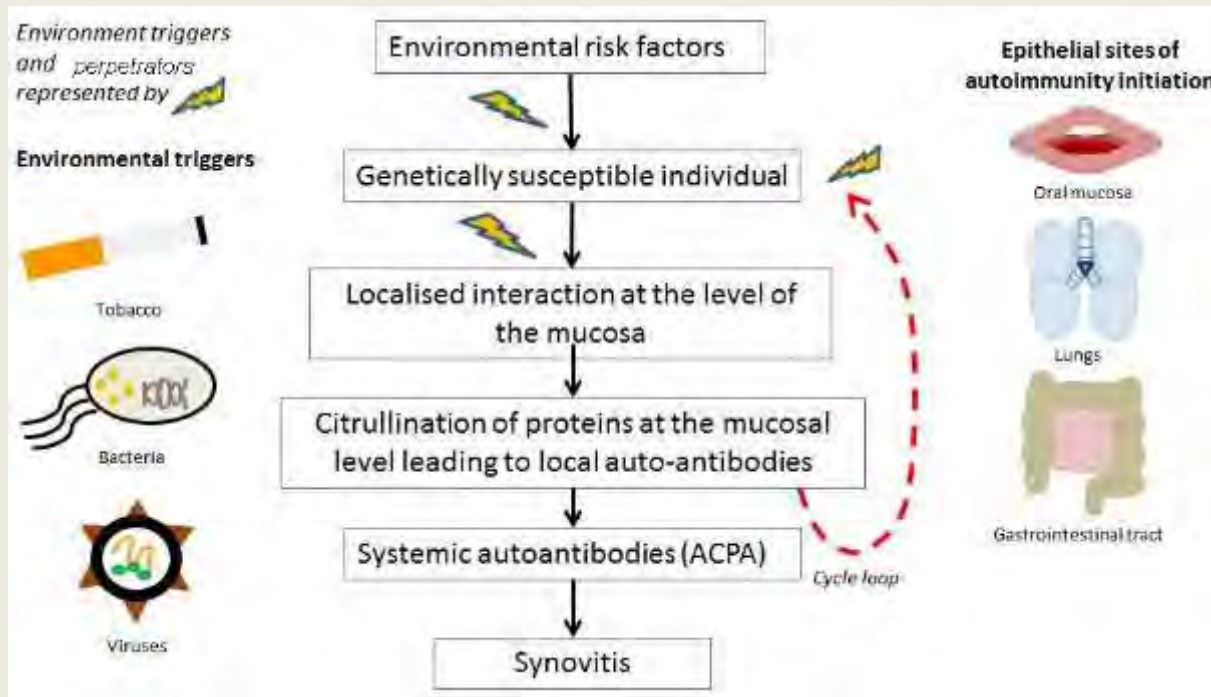
Az aktivált B-sejtek plazmasejteké differenciálódnak, amelyek anti-citrullinált fehérje autoantitesteket (ACPA) és más autoantitesteket termelnek. Az aktivált immunsejtek közül a T-sejt szubpopulációk, pl. a Th_1 , Th_9 , Th_{17} és Th_{22} pro-inflammatorikus citokineket termelnek és szupresszálják a gyulladáscsökkentő citokineket szekretáló Th_2 , Treg és Breg sejtek funkcionális aktivitását.



A monociták, makrofágok és neutrofilek is pro-inflammatorikus citokineket és egyéb faktorokat termelnek.

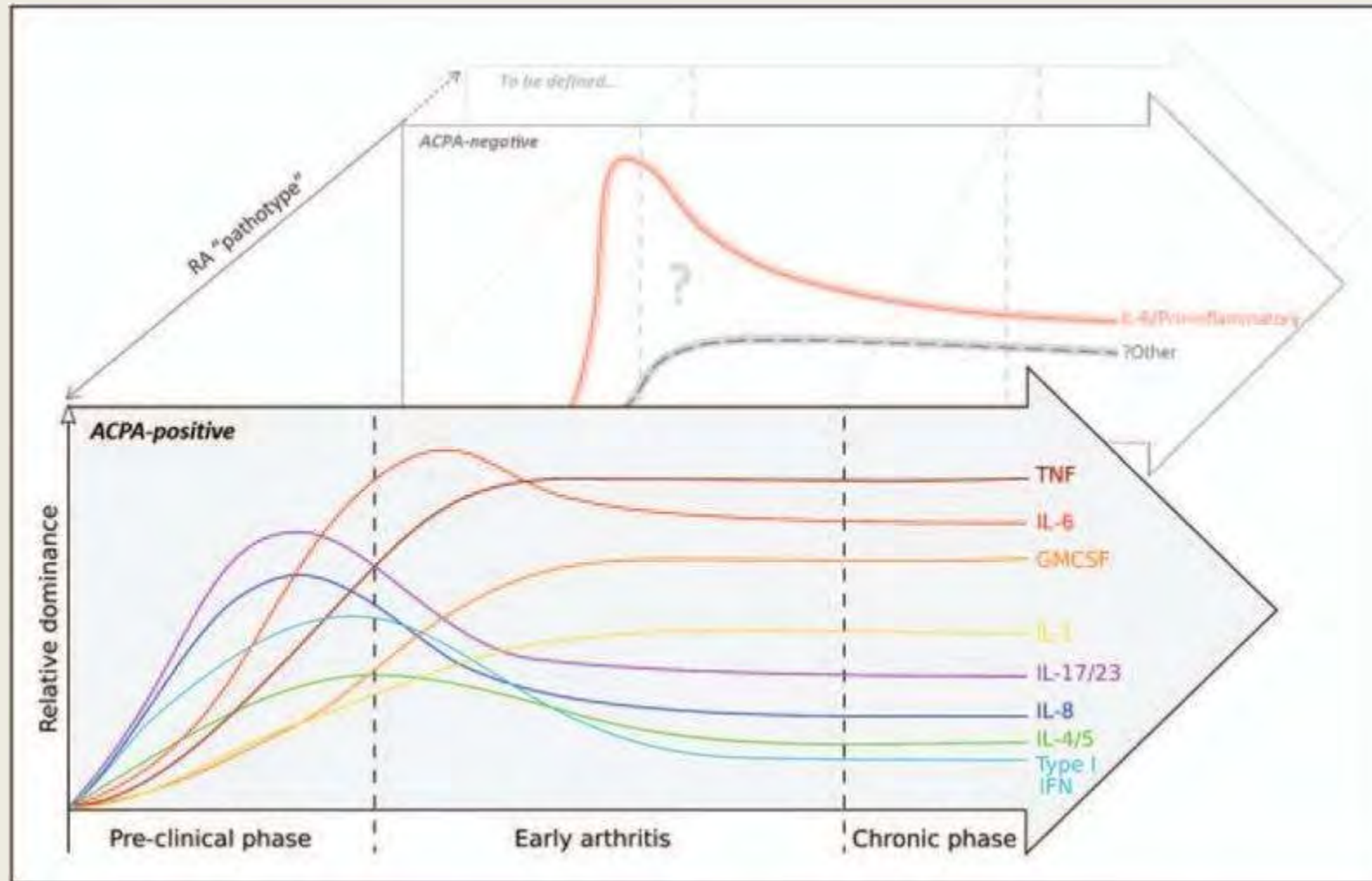
Az ízületekben a citokinek aktiválják a rezidens sejteket (kondrociták, fibroblasztok, oszteoklasztok és oszteoblasztok), melyek további proinflammatorikus mediátorokat szekretálnak, pl. RANK ligand citokin (RANKL), ami a monociták csontbontó oszteoklasztokká történő differenciálódását indukálja.

Rheumatoid arthritis összetett pathogenezise



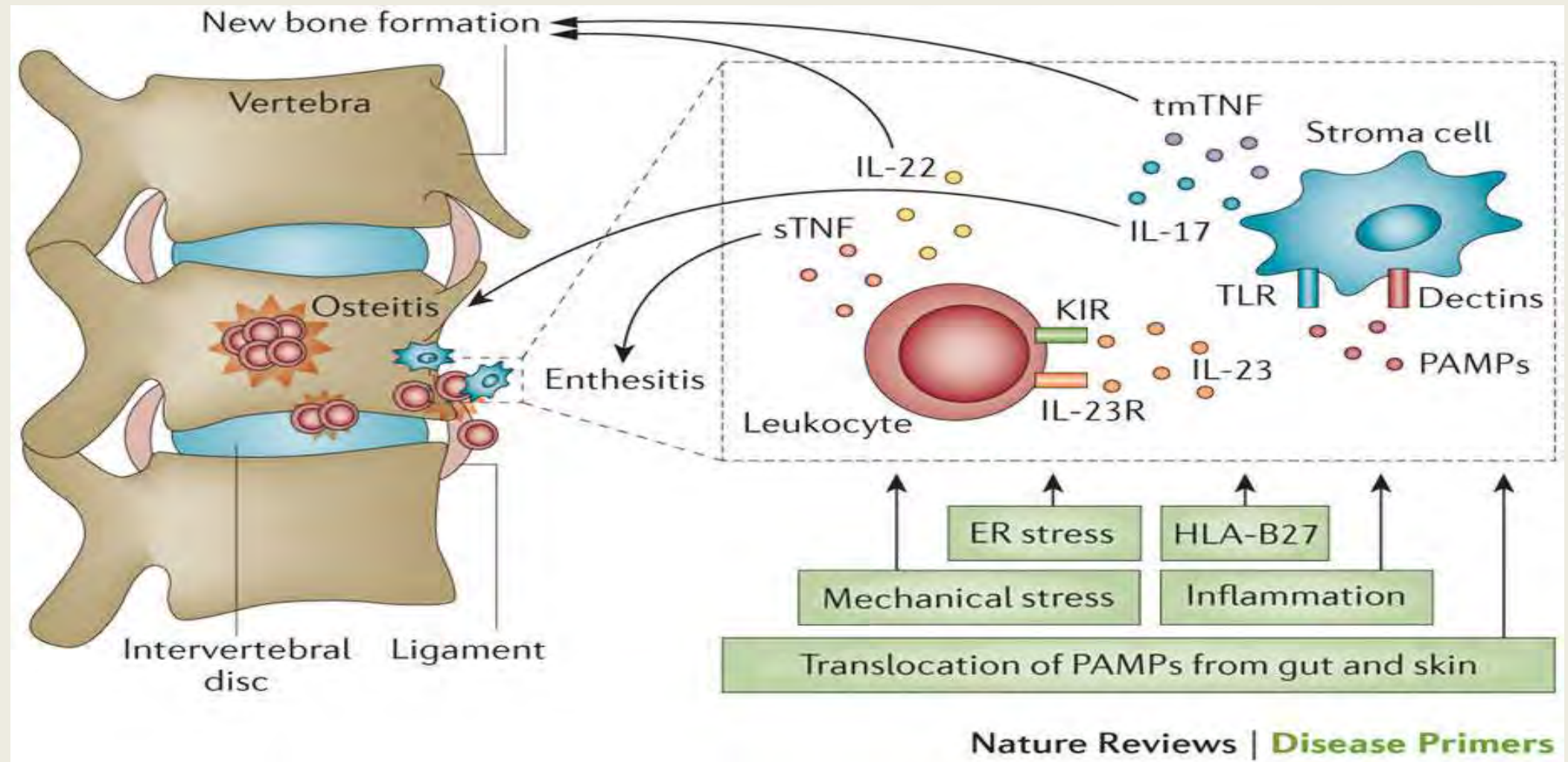
<https://www.discoverymedicine.com/Peta-Pentony/2017/11/initiation-of-autoimmunity>

Rheumatoid arthritis - citokin szintek



Ridgley LA, Anderson AE, Pratt AG. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis?
Curr Opin Rheumatol. 2018;30(2):207-214.

A TNF-alpha szerepe a Spondyloarthritisek pathogenezisében

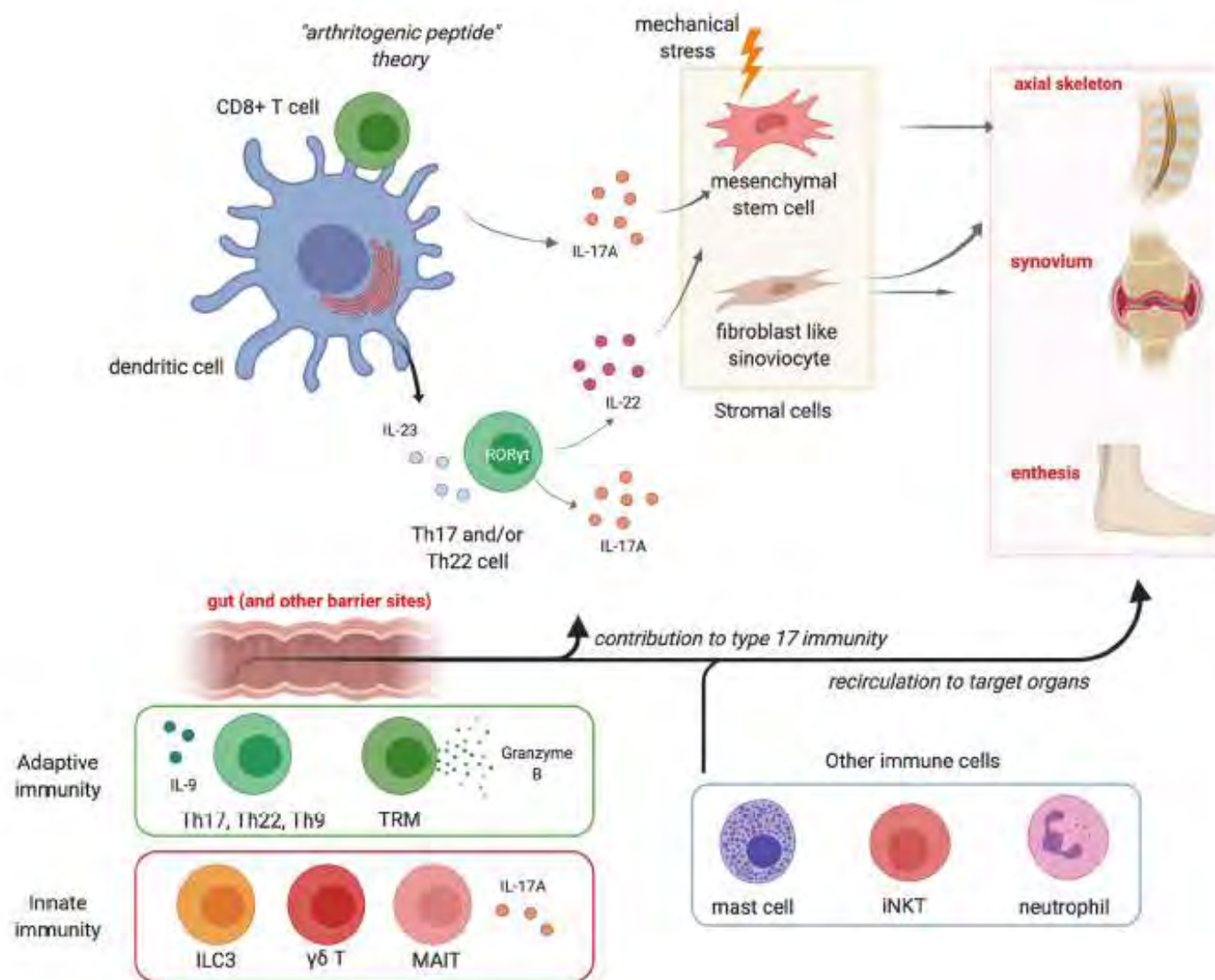


Spondyloarthritis pathogenesis

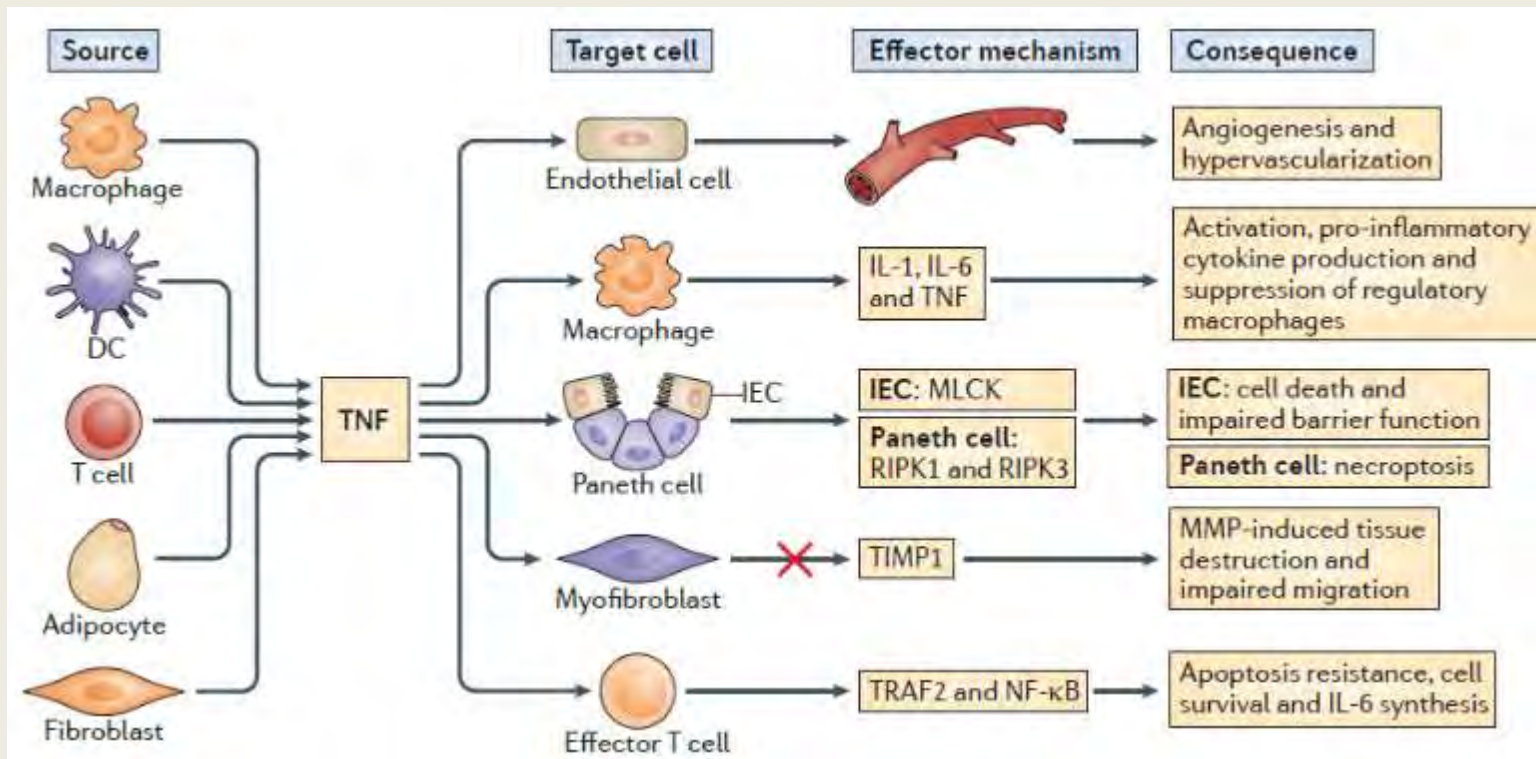
Az SpA patogenezt és patomechanizmusát az érintettek örökletes hajlama határozza meg a külső antigének immunológiai felismerését irányító HLA gén ill. fvs. felszíni fehérje hordozásában.

A gyulladás az inak, szalagok, ízületi tok, a rostos porc csonthártyában levő lehorgonyzási pontjaiból indul. Az utóbbit enthesitises típusú gyulladásnak nevezzük és a csontátépülést szabályozó tényezők felfokozott expressziója révén ezeken a pontokon erozív gyulladás és ezt követő csontos metaplázia lép fel.

Immunpatológiájuk hátterében a bélnyálkahártya és a bőrhám sérülései állnak. A rezidens dendritikus sejtek kórosan feldolgozott, arthritogén molekulákat (bakteriális antigéneket és HLA B27 molekula-töredékeket mutatnak be a T limfociták számára. Ez indítja be az **IL 23-Th17-IL-17** kaszkádot. A spondylarthritis koncepció az arthritis psoriaticát is magába foglalja.

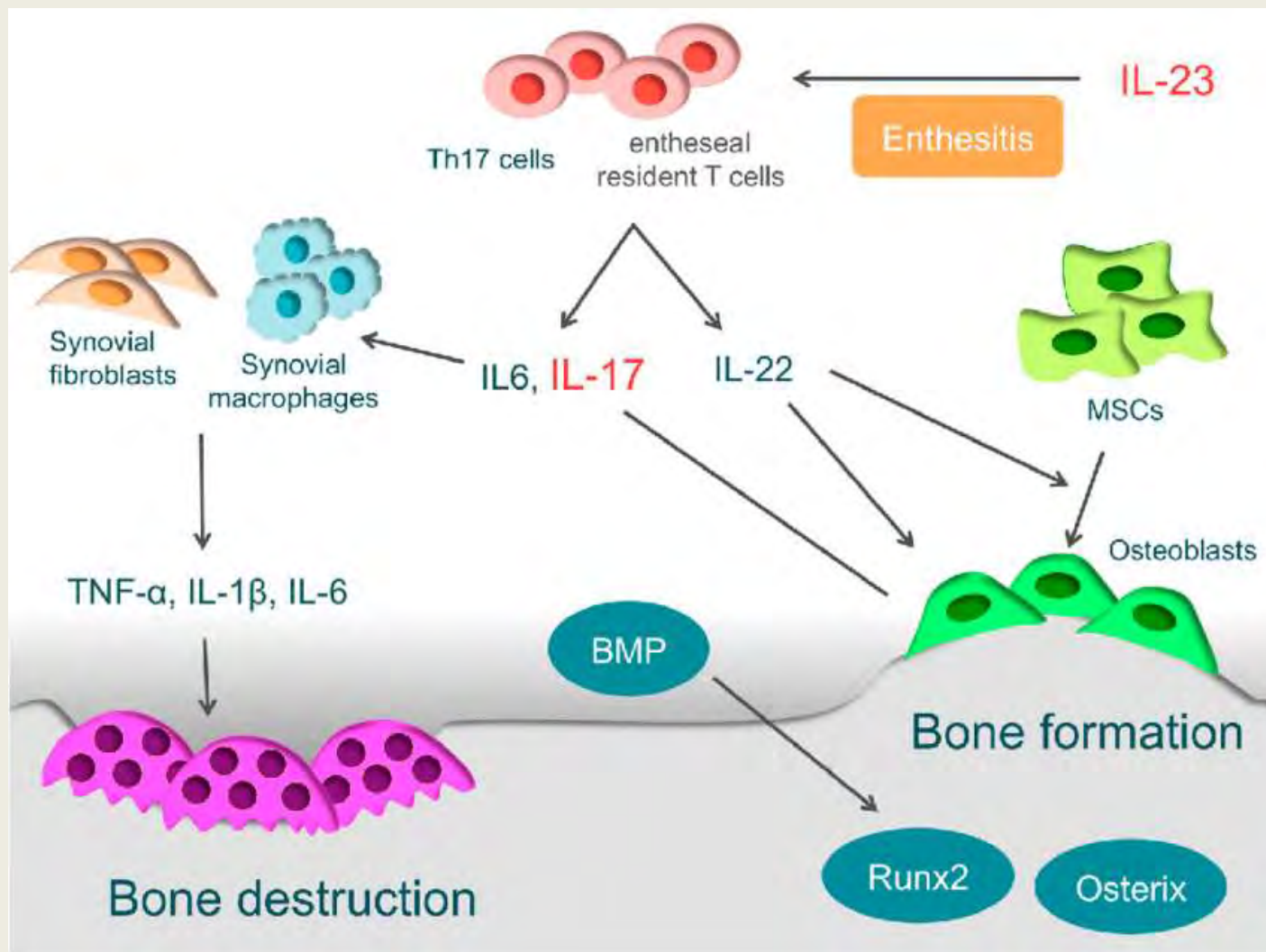


A TNF egyéb SpA-hoz társuló betegségek – így az IBD kialakulásában is szerepet játszik



- A TNF szintek IBD-ben emelkedettek
 - A termelésért többek között a lamina propria mononukleáris sejtek felelősek
 - Elsősorban a CD14+ makrofágok, fibroblastok, adipocyták és T sejtek felelősek a magas TNF szintekért.
- A TNF különböző sejteken fejt ki hatást, különböző effektor mechanizmusokon keresztül, amiben szerepet játszik:
 - A szöveti destrukció kialakulásában,
 - Az intestinalis epithelialis sejtek irányított apoptózisában.

Arthritis psoriatica pathogenezise



PsA patológiájában a Th 17 sejtek és társuló IL23/IL-17 tengely játszik fontos szerepet. IL 23 -nak van nagy jelentősége az enthesitisben.

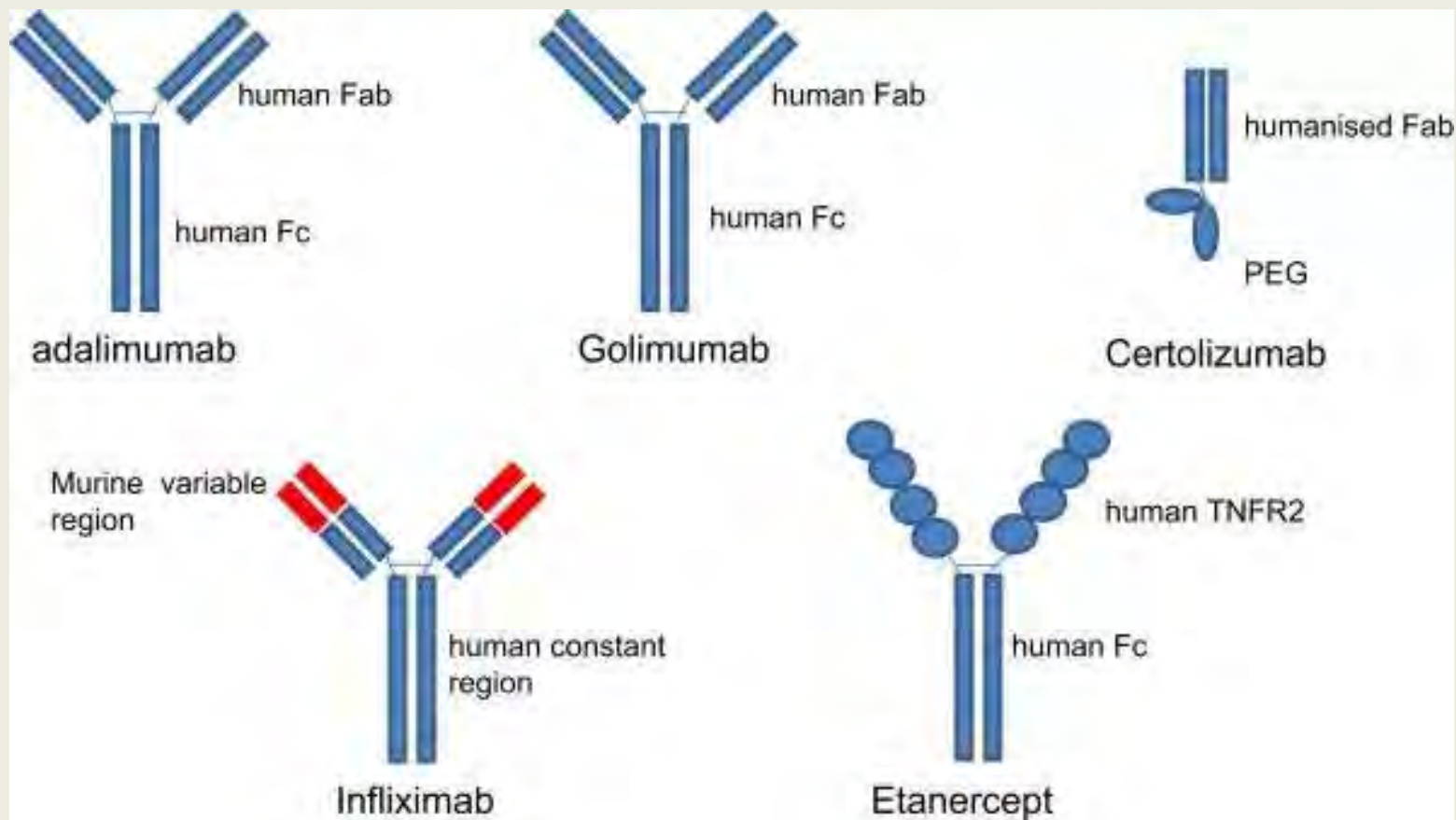
Az itt lévő IL-23 receptort expresszáló T sejtek IL-23 hatására további gyulladásos citokineket expresszálnak IL-6, IL-17, IL-22-t.

IL-17 hatására a synoviális fibroblastok és makrophagok IL-1 β , IL-6 és TNF α termelésbe kezdenek, és csontdestrukciót okoznak.

IL-22 a humán mesenchymalis őssejtek proliferációját idézi elő, osteoblast irányú differenciálódását.

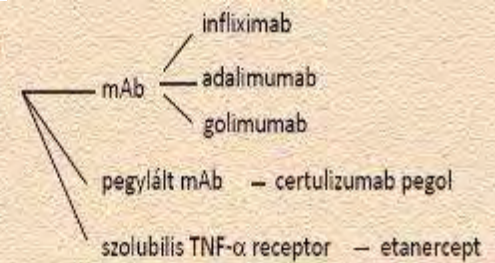
A környezeti kiváltó tényezők, mint például a bőr és bél mikrobiom változásai, a PAMP/DAMP-ok kiválthatják a gyulladásos kaszkádok.

TNF alpha gátlók



Citokinek gátlása

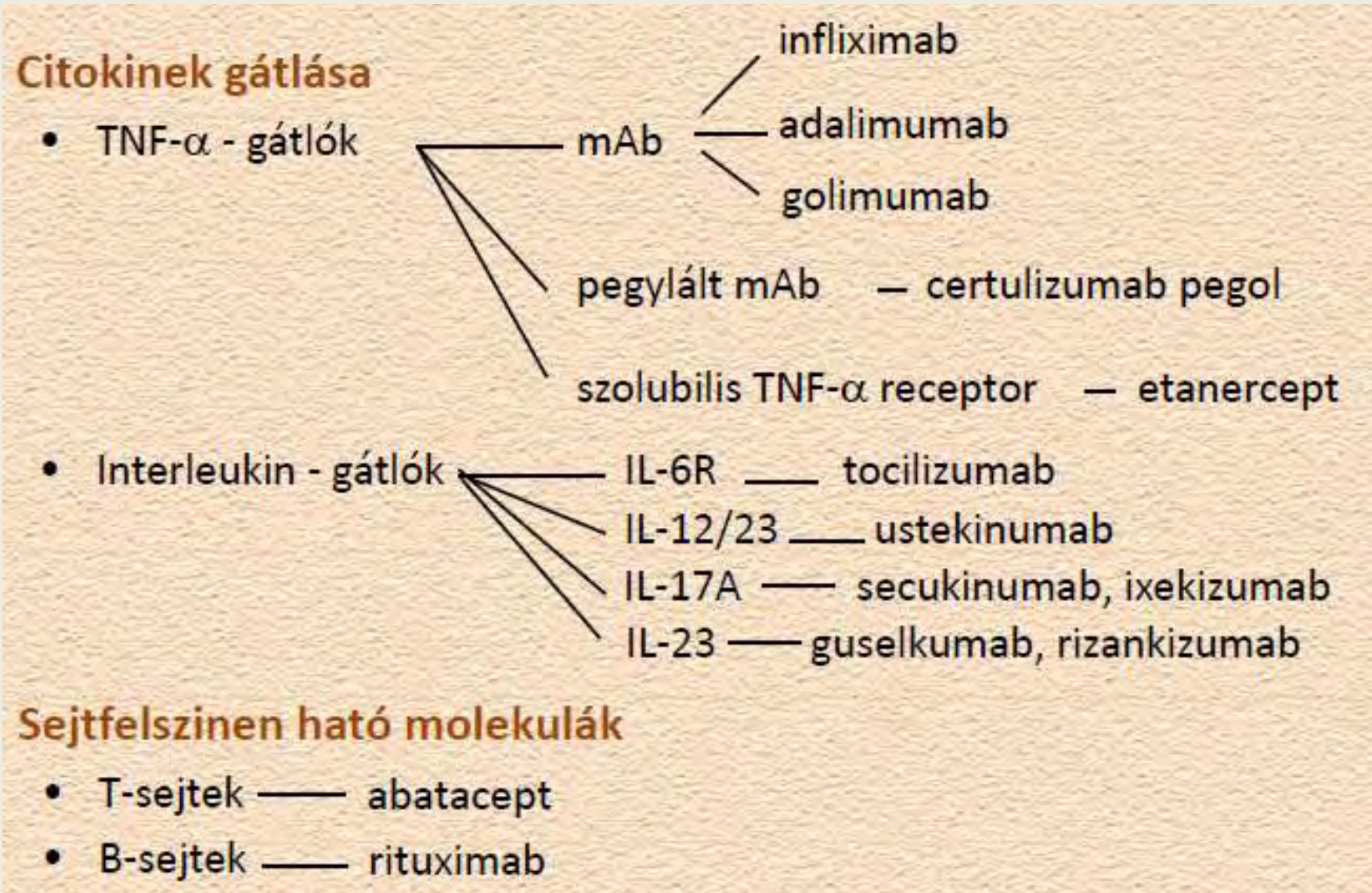
• TNF- α - gátlók



TNF gátló készítmények jellemzői

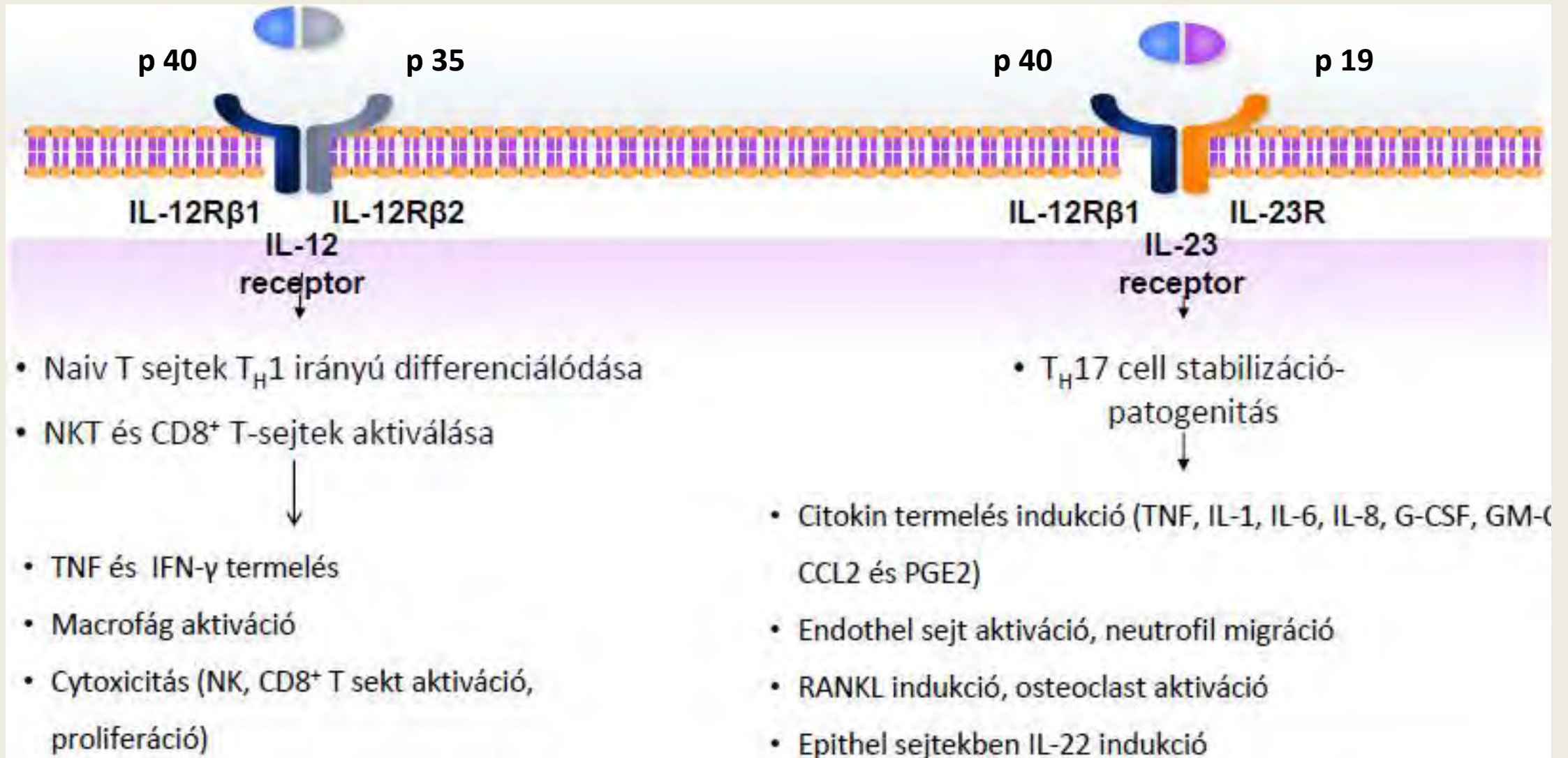
	Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Certulizumab
Szerkezet	szolúbilis TNF- α receptor+ IgG ₁ humán rekombináns fúziós protein	egér+humán kiméra anti- TNF- α monoklonális antitest	humán anti-TNF- α monoklonális antitest	humán IgG1 anti-TNF- α monoklonális antitest	humanizált anti-TNF- α monoklonális antitest pegilált Fab' része
Félélettídő	4,8 nap	9,5 nap	12-14 nap	12 nap	14 nap
Adagolás	50 mg heti egyszer sc. injekció	3-5 mg/ttkg iv. infúzió 0., 2., 6. héten, majd 8 hetente	40 mg kéthetente egyszer sc. injekció	50 mg havonta egyszer sc. injekció	200 mg kéthetente egyszer (első három alkalommal 2x200 mg) sc. injekció
Indikáció	RA, SpA, arthritis psoriatica, psoriasis, JIA	RA, SpA, arthritis psoriatica, psoriasis, Crohn betegség, colitis ulcerosa	RA, SpA, arthritis psoriatica, psoriasis, JIA, Crohn betegség, colitis ulcerosa	RA, SpA, arthritis psoriatica, colitis ulcerosa	RA, SpA, arthritis psoriatica, psoriasis

A reumatológiában jelenleg használt biologikumok hatásának felosztása

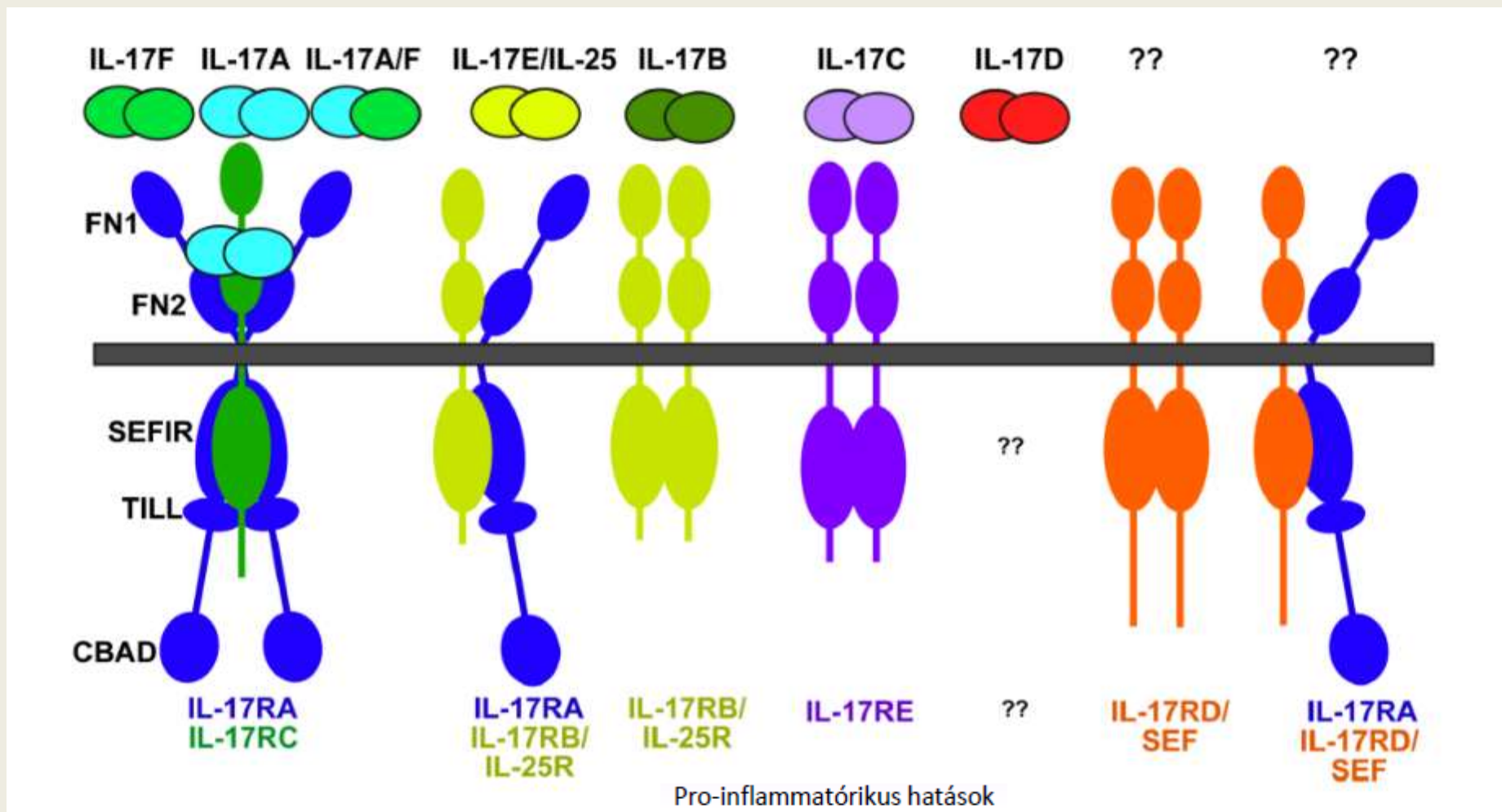


IL-12/23 - IL-17

IL- 12/23 szerepe, receptoraik



Az IL - 17 fiziológiás és patogén szerepe, receptorai



↓
 Barrierek integritásának fenntartása
 (klaudin expresszió, antimikrobiális
 peptid, kemoattraktáns indukció)
 Proinflammatorikus hatások (IL-6,
 TNF, MMP, RANKL)

Th2 indukció
 IL-17/Th17 gátlás

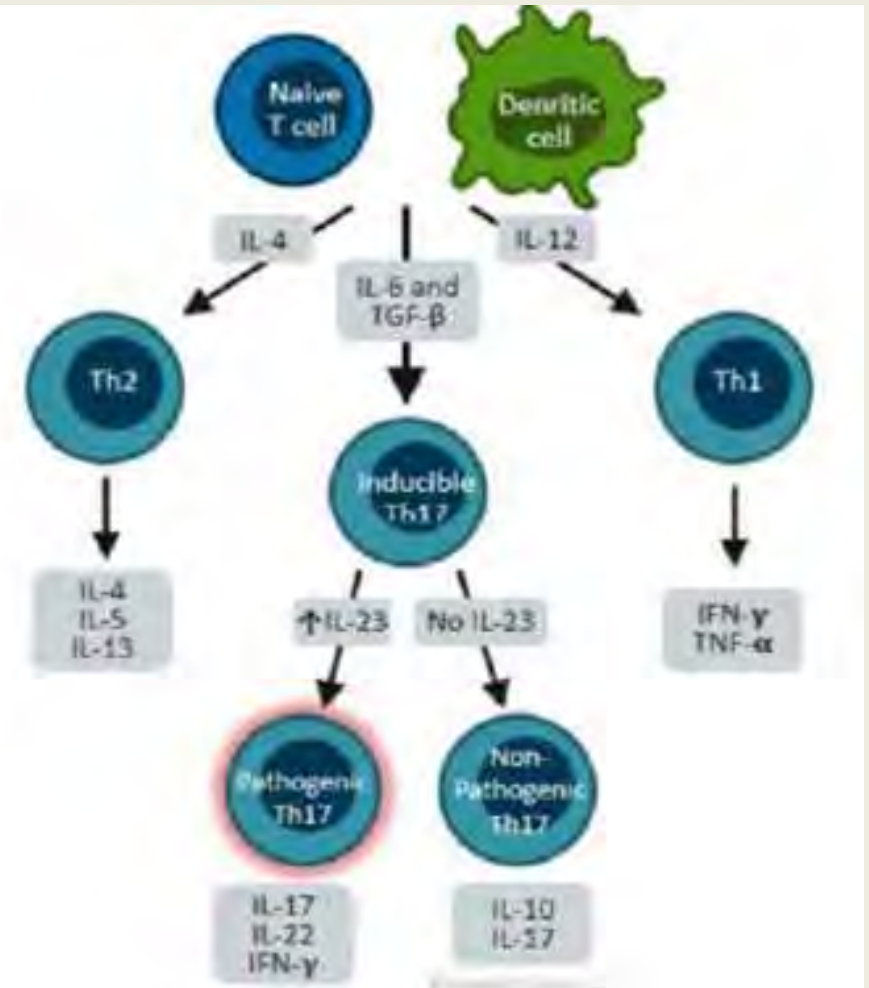
Az IL 17 D receptor funkciója nem ismert, ligandjai (IL-17RD/SEF vagy IL-17RA/IL-17RD párban).

IL-17 termelő sejtek: Th17, $\gamma\delta$ T sejtek, NK sejtek, neutrofilek, hízósejtek, ILC3, MAIT sejtek

Mucosal-associated invariant T (MAIT)
 Type 3 innate lymphoid cells

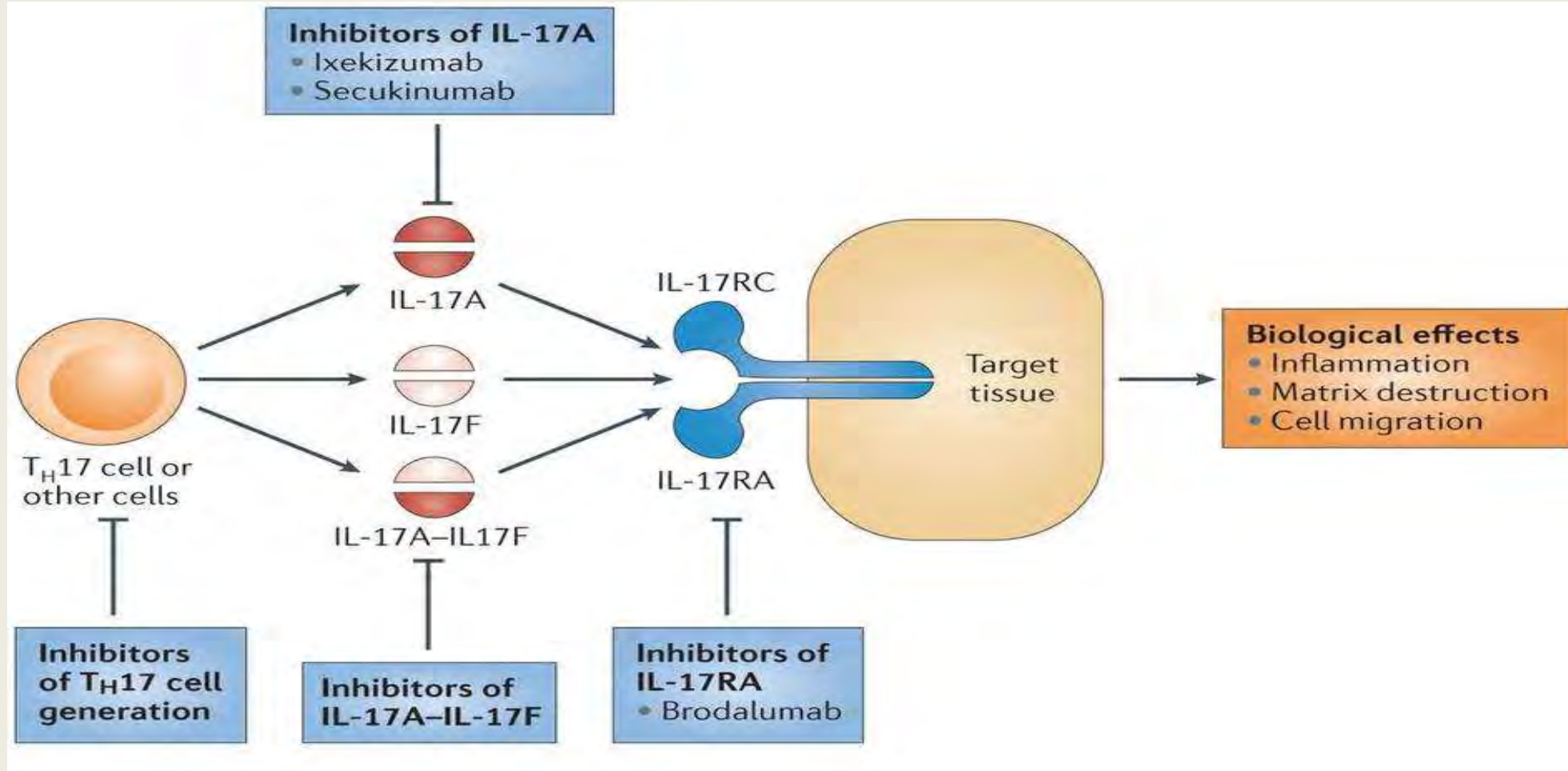
IL-23 szerepe a Th-17 sejtek funkcióinak kialakulásában

- Az IL-17 szerepe függ a citokin környezettől.
- IL-17 gátlók mellett barrier funkciózavar, Candida fertőzések, Crohn-betegség aktiválódása.
- A Th-17 differenciálódást az IL-23 befolyásolja.
 - Magas IL-23 szint mellett patogén Th17 sejtek (IL-17, IL-22, TNF α , IFN γ).
 - Alacsony IL-23 szint mellett protektív Th 17 sejtek (IL-10, IL-17).



IL-17RA gátlás

Humán monoklonális IgG2 típusú IL-17 RA elleni antitest - brodalumab



Indikáció: PsO

Nature Reviews Drug Discovery volume 12, pages815–816 (2013)

IL-17 A gátlás

Secukinumab - rekombináns, teljesen humán, monoklonális IL-17A antitest, IgG1 izotípus

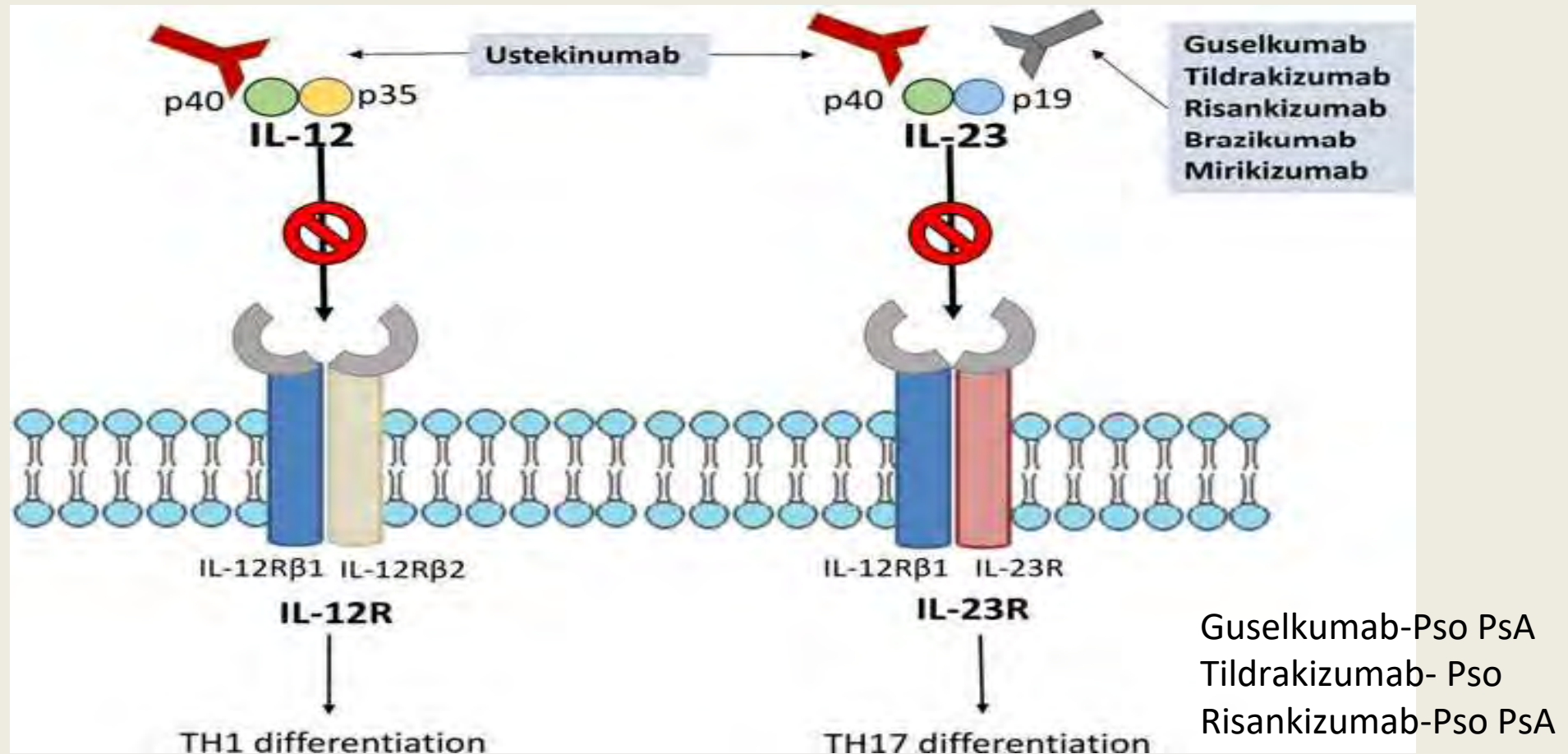
Indikációk: SpA , PsA, Plakkos psoriasis

Ixekizumab - IgG4 monoklonális antitest, amely nagy affinitással és specificitással kötődik az interleukin-17A-hoz

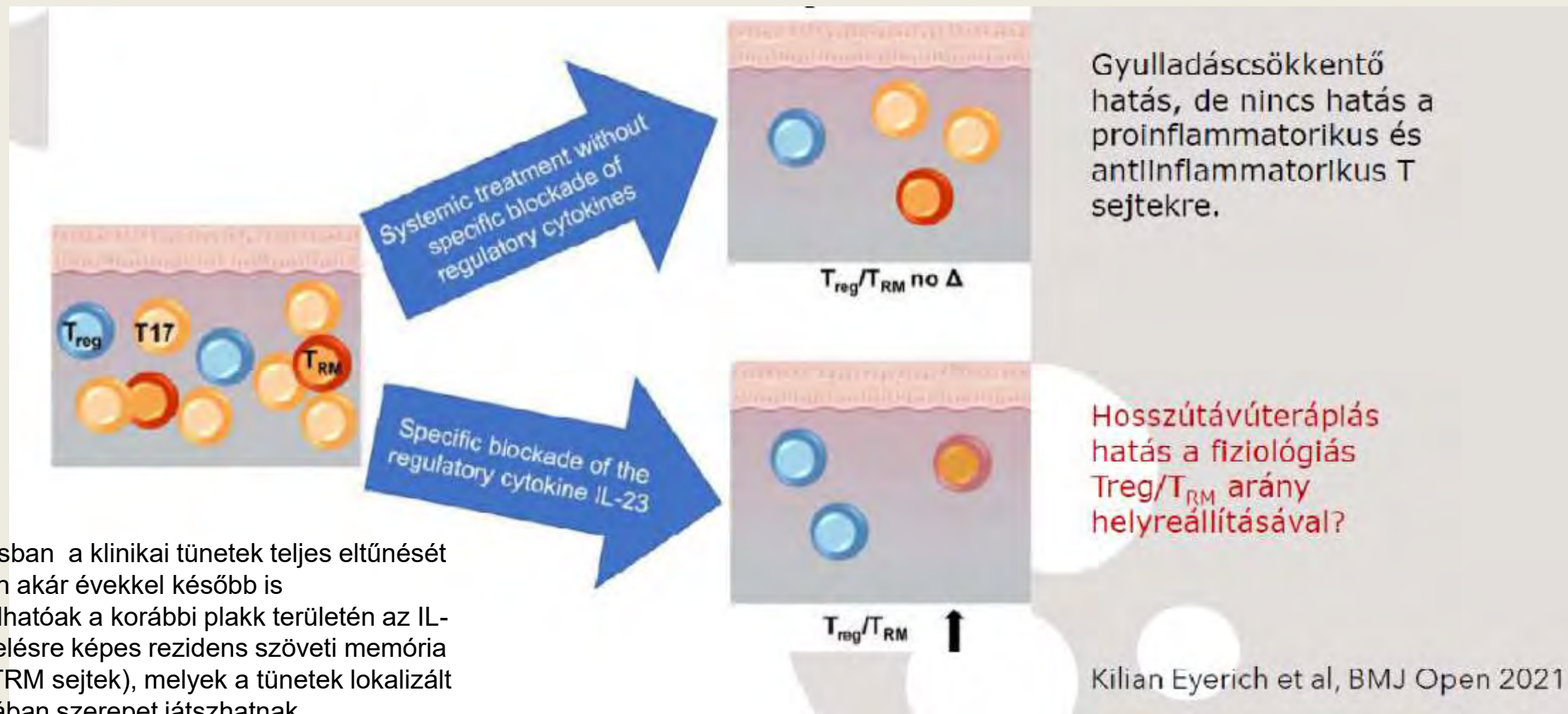
Indikációk: SpA, PsA , Plakkos psoriasis



IL 12-23 és szelektív IL-23 gátlás

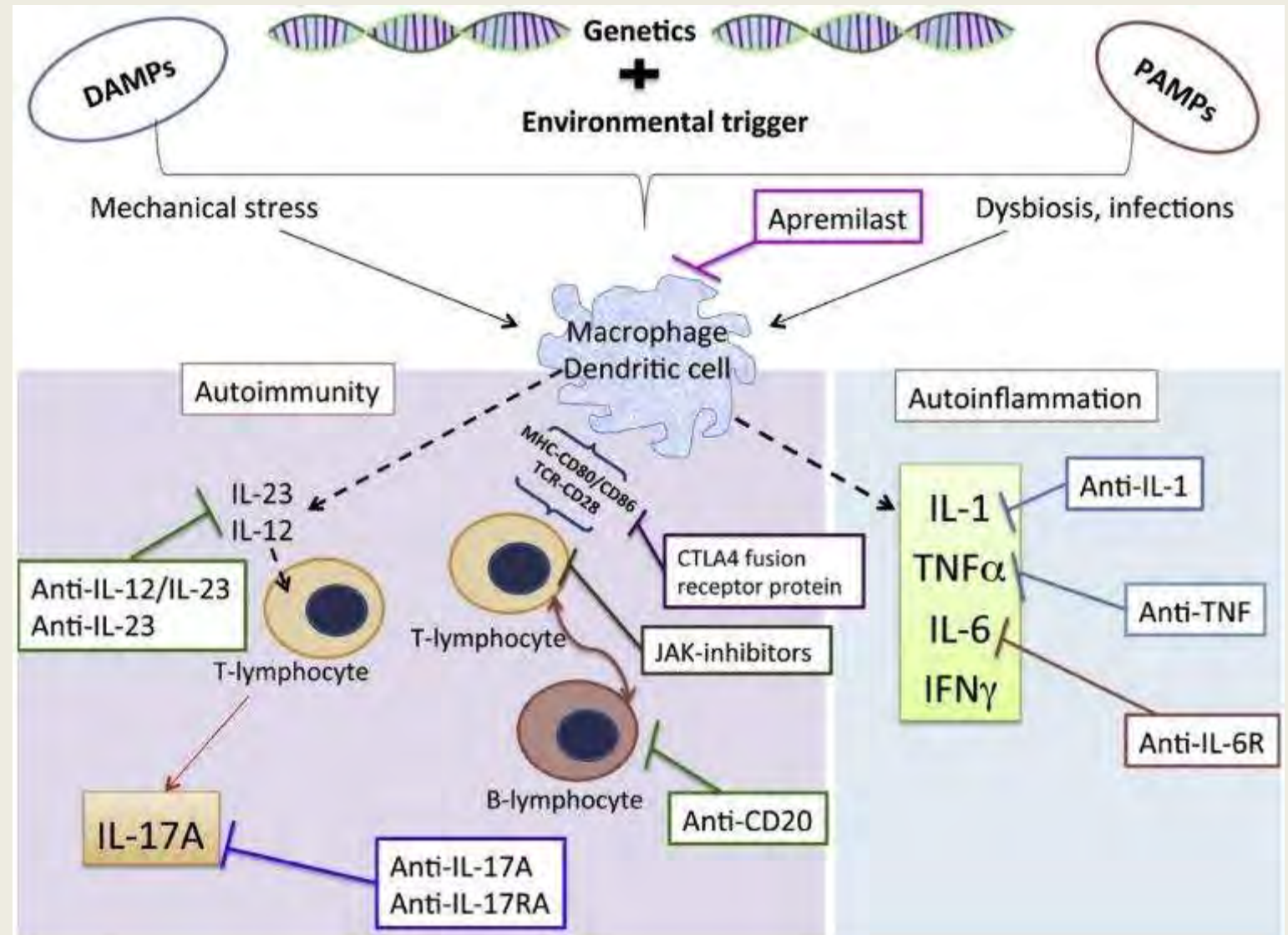


Korai IL-23 gátlás megelőzheti a T_{RM} sejtek kialakulását psoriasisban



Terápiás lehetőségek arthritis psoriaticában

A számos lehetőség közül az IL-17 gátlása, a regulátor citokin az IL-23 gátlása és a JAK gátlók elérhetővé válása érdemel említést.



PsA terápiás paletta

NSAIDs, glucocorticosteroids (oral, intra-articular, intramuscular or topical administration)

Conventional synthetic DMARDs (cs-DMARDs)

Methotrexate, sulfasalazine, leflunomide, cycloporine

Biological DMARDs (bDMARDs)

TNF inhibitors

etanercept^a, infliximab^a, adalimumab^a, golimumab, certolizumab

IL-12/23 inhibitors

ustekinumab

IL-17 inhibitors

secukinumab, ixekizumab, brodalumab, bimekizumab^c

IL-23 inhibitors

guselkumab, risankizumab^b, tildrakizumab^b

T-cell modulator

abatacept

PDE4 inhibitors

apremilast

JAK inhibitors

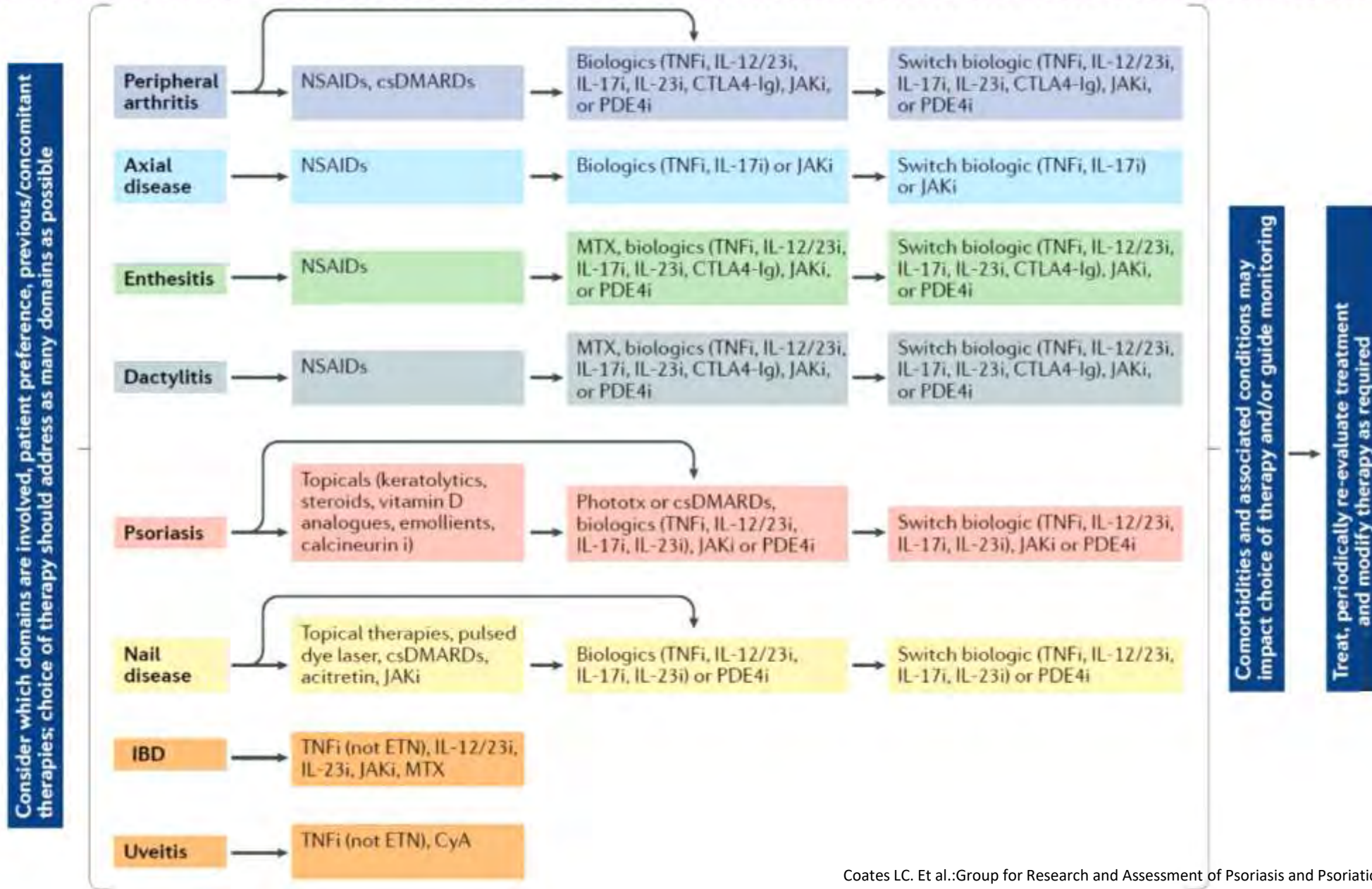
tofacitinib, upadacitinib, baricitinib^c, filgotinib^c

a: biosimilars available, b: approved for the treatment of PsO but not for PsA at the time of the publication; c: in development

FitzGerald, O., Ogdie, A., Chandran, V. et al. Psoriatic arthritis. Nat Rev Dis Primers 7, 59 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00293-y>

Chimenti M. S. et al.: An Update for the Clinician on Biologics for the Treatment of Psoriatic Arthritis. Biologics: Targets and Therapy 2020:14 53–75.

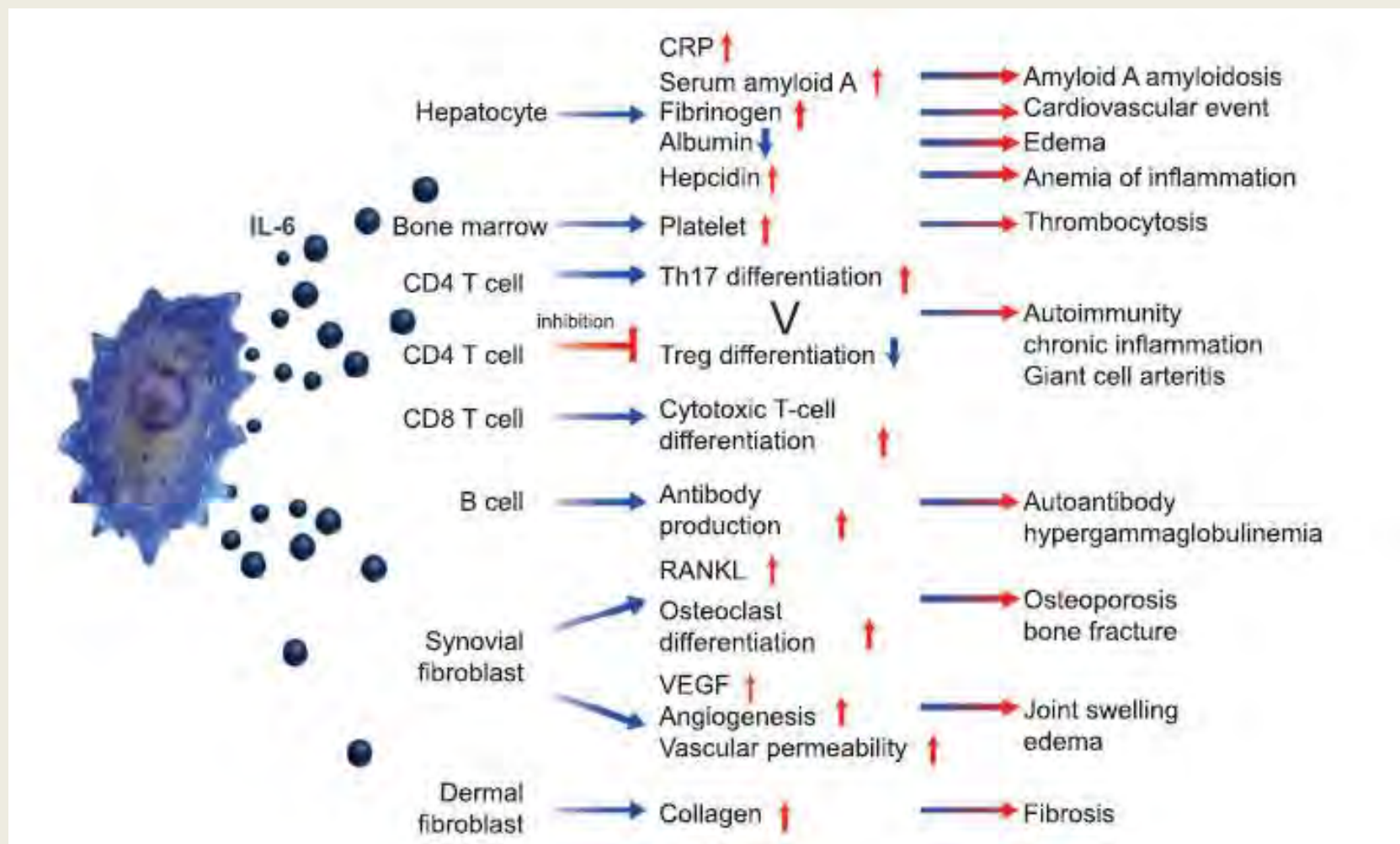
GRAPPA recommendations 2021



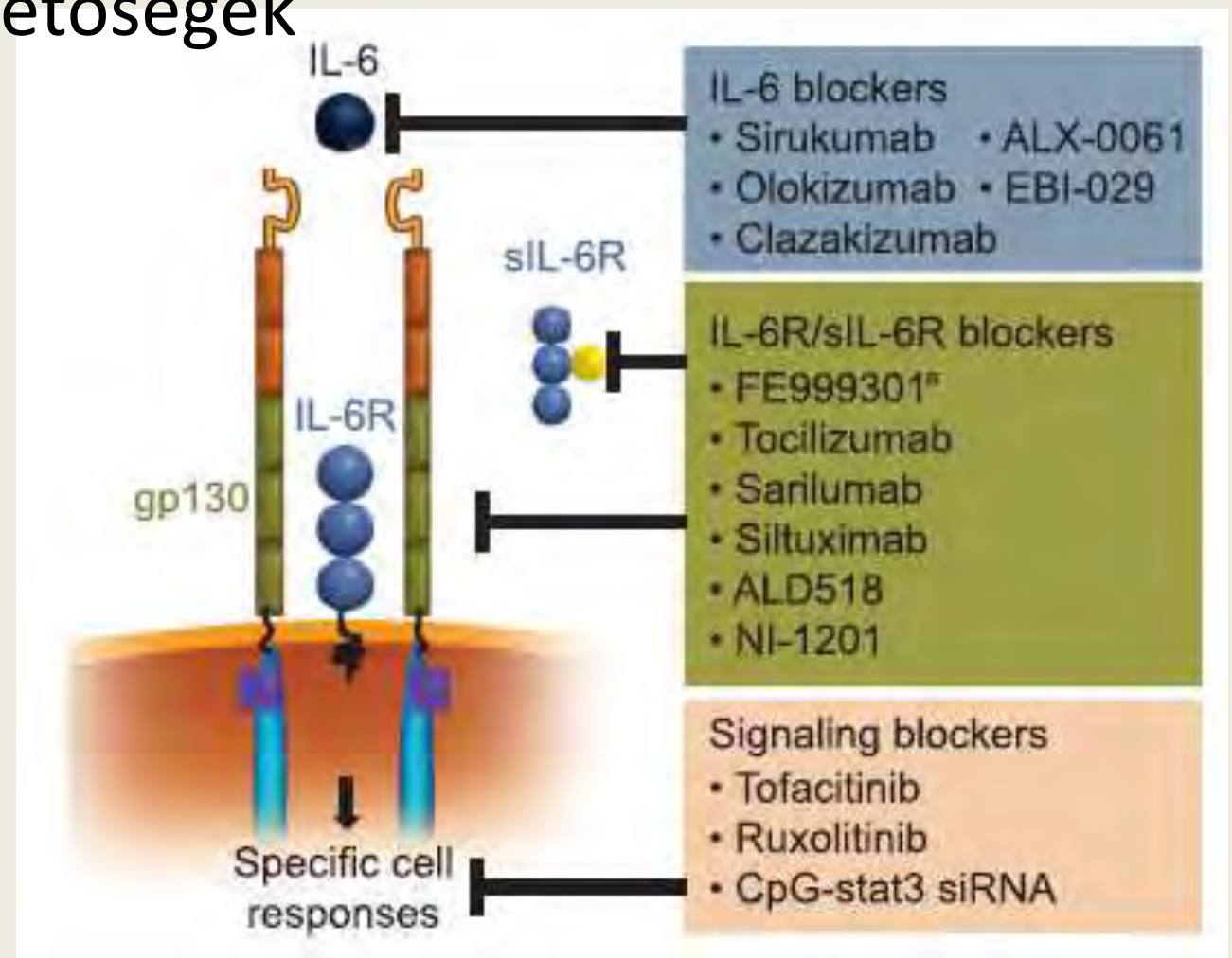
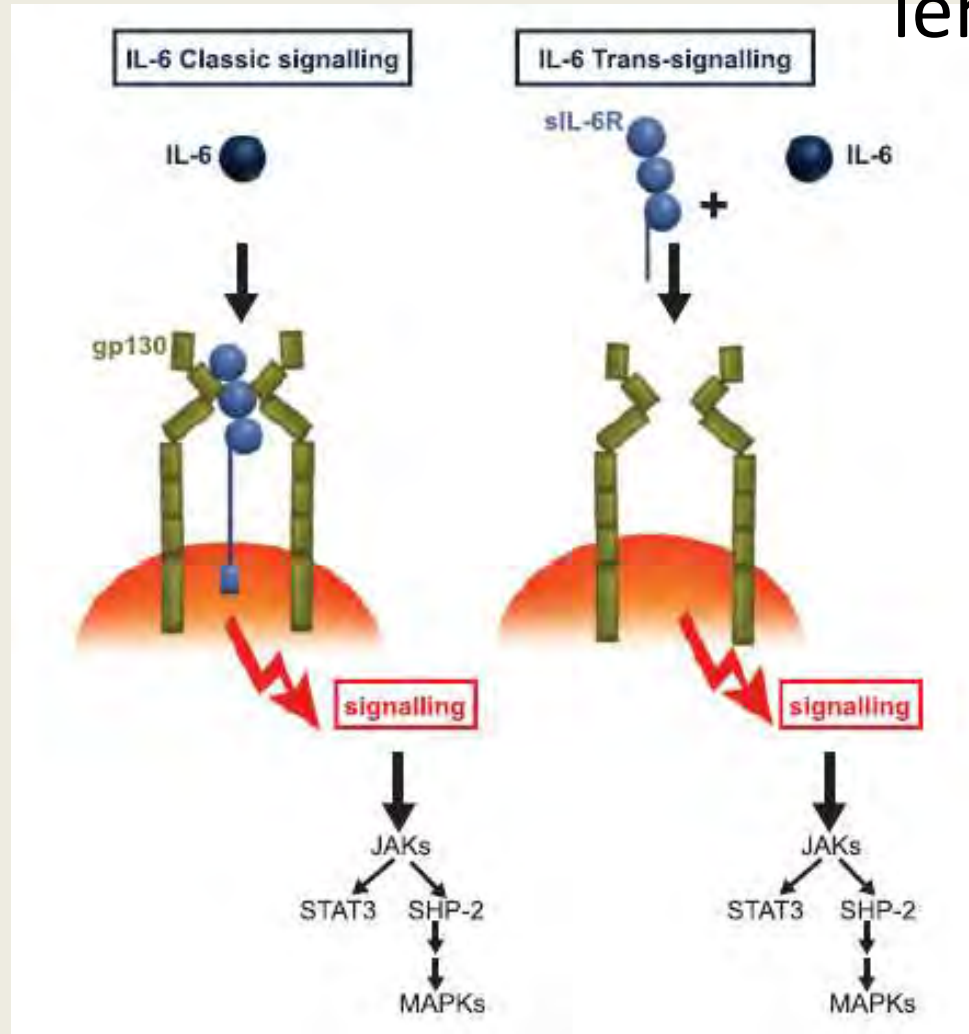
GRAPPA 2021-es ajánlása szerint kizárólag minden domain és comorbiditás értékelése után ajánlott terápiás döntést hozni, ezeket a döntéseket visszatérően újra kell értékelni.

IL-6

IL-6 diszregulációja okozta betegségek



IL-6 / szolubilis és membrán kötött IL-6 receptor, gátlási lehetőségek



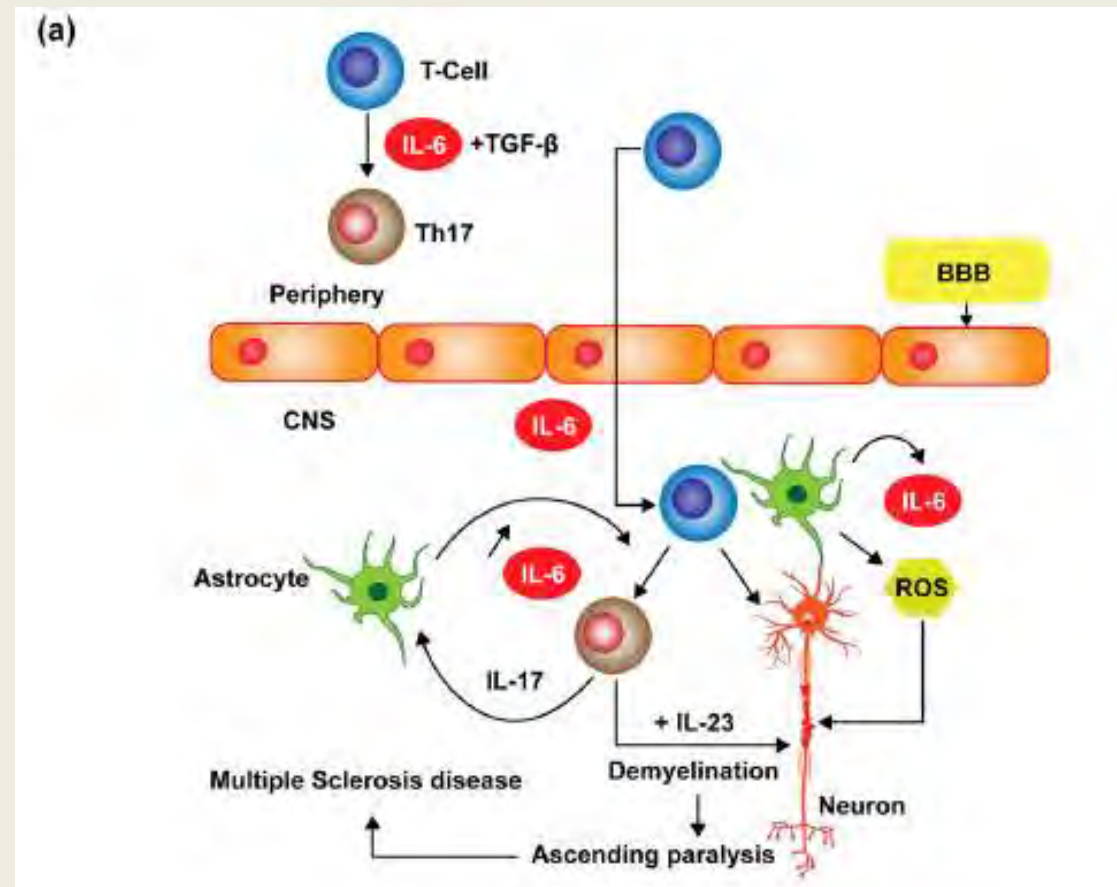
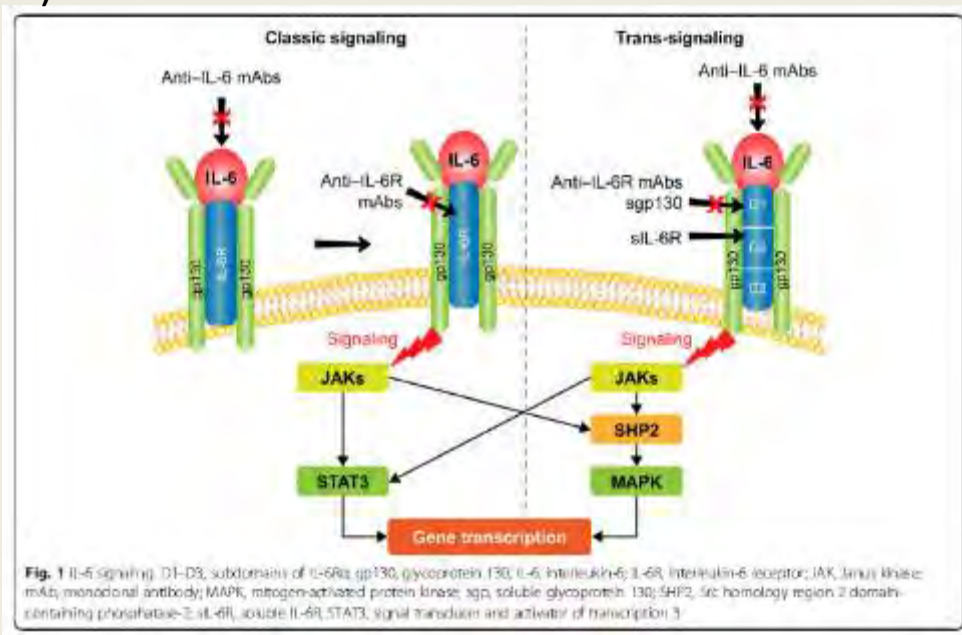
RA, COVID-19, sJIA, pJIA, CRS

IL-6 gátlás a krónikus neuropathiás fájdalom és a neuroinflammatorikus kórképek kezelésében

Neuroinflammatorikus kórképek: **Sclerosis multiplex (MS)**

Autoimmun encephalomyelitist a myelin oligodendrocyta glycoprotein (MOG) elleni autoantitestek megjelenése okozza, mely demylinizációhoz, axonalis károsodáshoz vezet.

T sejtek és az Innate immunrendszer sejtjei, glia elemek aktiválódnak, proinflammatorikus citokinek IL-6, IL-17, IL-23 stb.)termelődnek.



Serizawa K. et al.: Interleukin-6: evolving role in the management of neuropathic pain in neuroimmunological disorders. *Inflamm Regen* 41, 34 (2021).
<https://doi.org/10.1186/s41232-021-00184-5>

IL-6 gátlás a krónikus neuropathiás fájdalom és a neuroinflammatorikus kórképek kezelésében

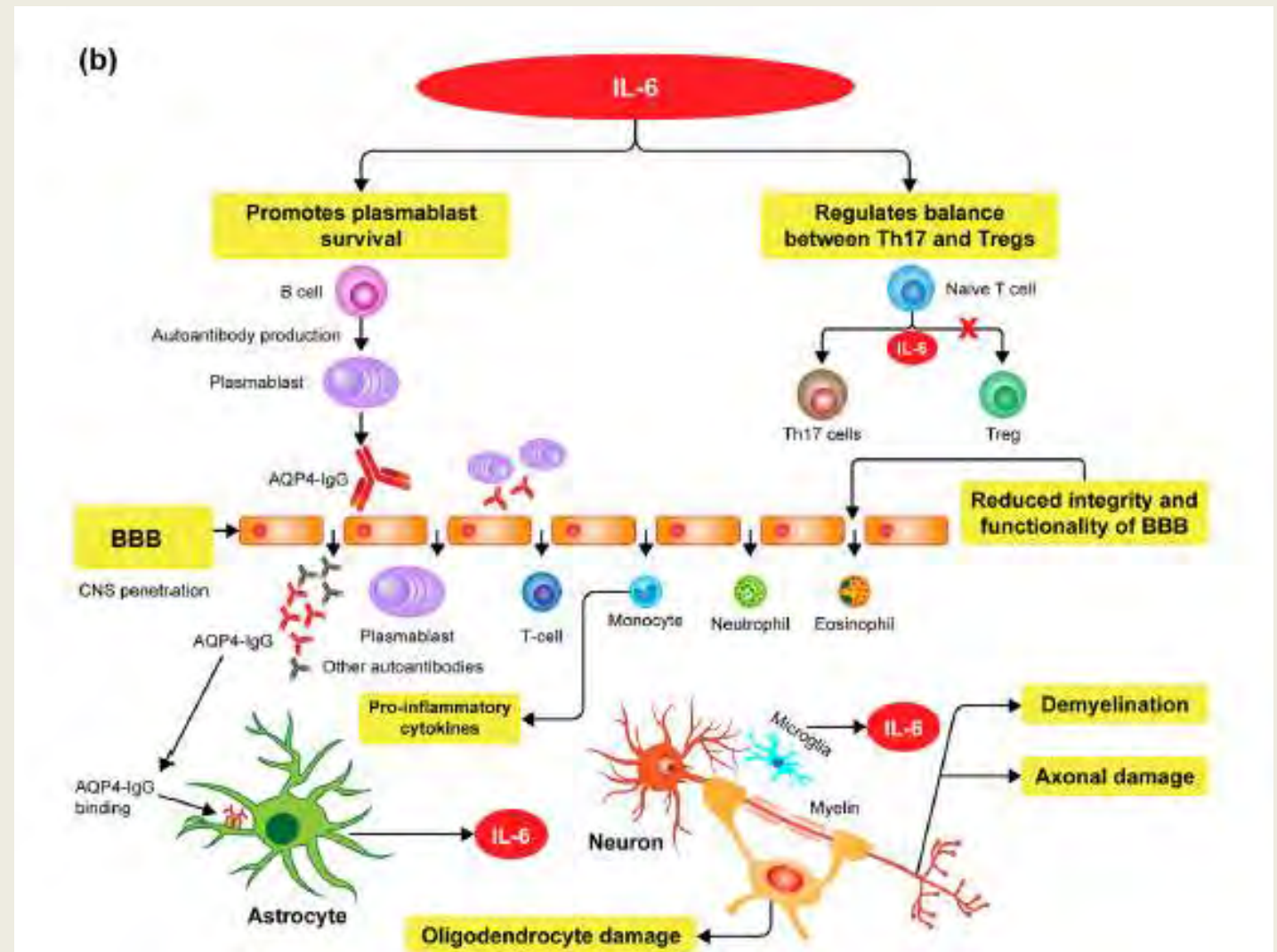
Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD)

A neuromyelitis optica (NMO) egy krónikus, gyulladásos CNS betegség, amely elsősorban optikai betegséggént jelentkezik.

Transvers myelitis lesiőit jellemzik és a kórokozó autoantitestek (immunglobulin G [IgG]) jelenléte az aquaporin-4 (AQP4-IgG) ellen.

IL-6 szerep - kulcs citokin!

Serizawa K. et al.: Interleukin-6: evolving role in the management of neuropathic pain in neuroimmunological disorders. *Inflamm Regener* 41, 34 (2021).
<https://doi.org/10.1186/s41232-021-00184-5>

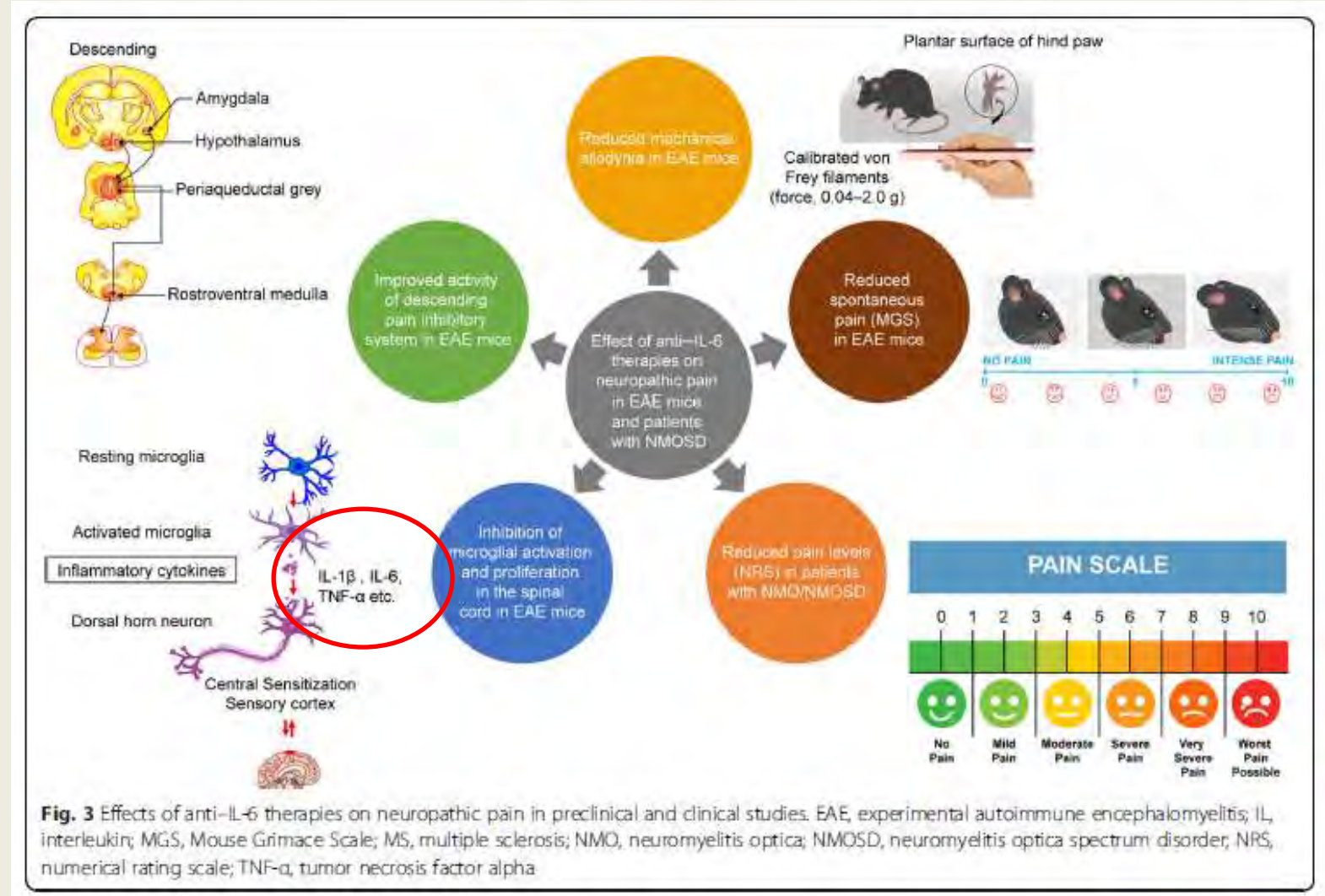


IL-6 gátlás a krónikus neuropathiás fájdalom és a neuroinflammatorikus kórképek kezelésében

Neuropathiás fájdalom

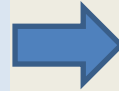
Az ideg sérülését követően az aktivált mikroglia sejtek számos citokint kezdenek termelni, például IL-6-ot, amely fontos szerepet játszik a neuropathiás fájdalom kialakulásában. Az idegsérülés által kiváltott mikrogliózis a fájdalom túlérzékenység kialakulásával is összefügg.

Serizawa K. et al.: Interleukin-6: evolving role in the management of neuropathic pain in neuroimmunological disorders. *Inflamm Regen* 41, 34 (2021). <https://doi.org/10.1186/s41232-021-00184-5>



Nagyér vasculitisek pathogenezise

GYULLADÁS
granuloma



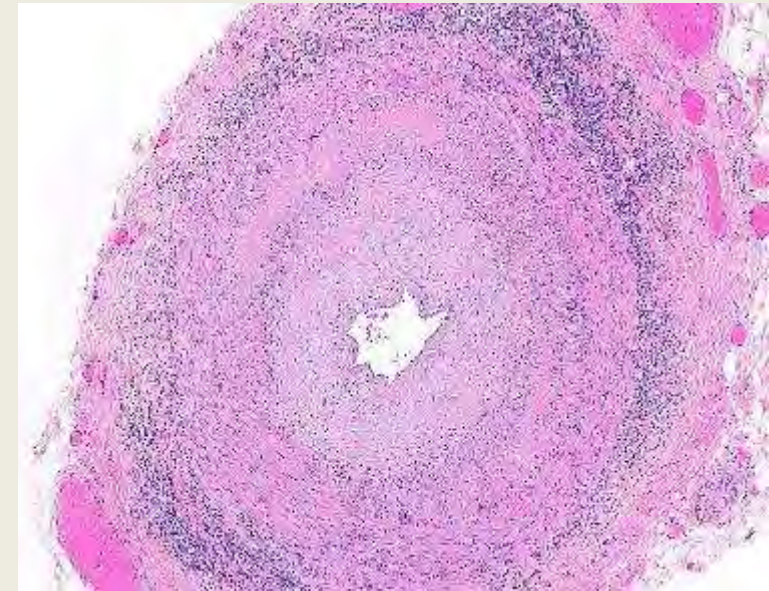
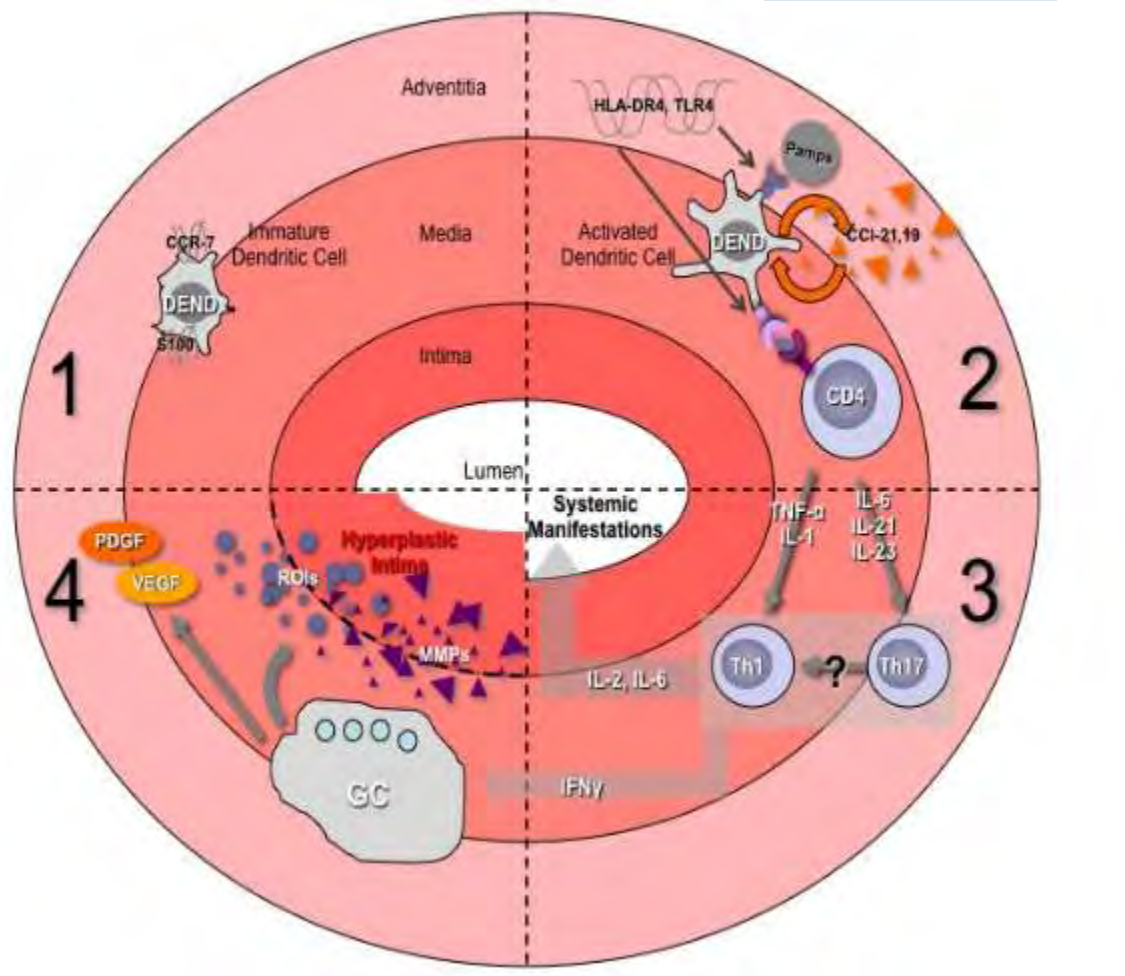
- 1.A vasa **vasorum** gyulladása
- 2.A *média* sejtes infiltrációja
- 3.Gyulladásos **citokin** kiáramlás(IL-1, TNFa, IL-6, IL-21, IL-23, PDGF, VEGF)
- 4.A *lamina elastica interna* fragmentációja és
- 5.Myo-intimális proliferáció



STENÓZIS

OKKLÚZIÓ

ANEURIZMA



1: „Updates in the Diagnosis and Treatment of Vasculitis”, book edited by Lazaros I. Sakkas and Christina Katsiari, ISBN 978-953-51-1008-8, Published: February 20, 2013 under CC BY 3.0 license. © The Author(s).

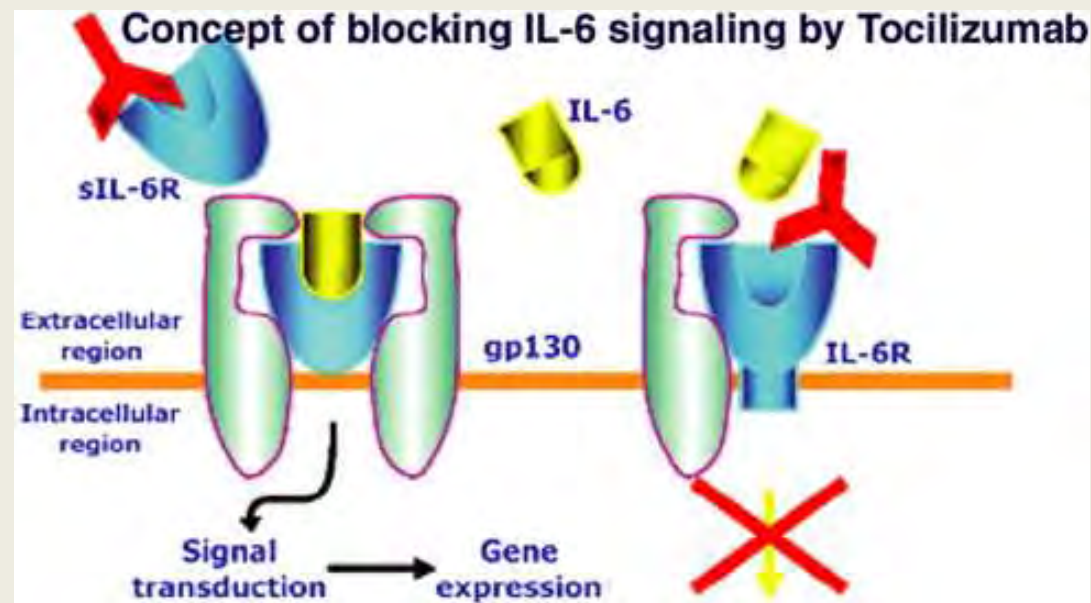
Chapter 4: Immunopathophysiology of Large Vessel Involvement in Giant Cell Arteritis — Implications on Disease Phenotype and Response to Treatment

By Panagiota Boura, Konstantinos Tselios, Ioannis Gkougkouras and Alexandros Sarantopoulos. DOI: 10.5772/55222

2: Curr Opin Ophthalmol. 2015;26(6):469-475

GCA: IL- 6 receptor gátlás

- A betegek többsége **csak magas dózisú és hosszas szteroid kezelésre reagál** aminek számos mellékhatása van
- **A fellángolás aránya magas (60%)**
- **Hagyományos DMARD és a TNF –alfa gátló kezelések nem bizonyultak eléggé hatékonynak**
- **Nagyér vasculitisben az IL-6 szint megemelkedett és pozitívan korrelál a betegség aktivitással**
 - A nagyér vasculitisek pathogenézisében az IL-6 kulcsfontosságú proinflammatorikus cytokin
 - Nagyér vasculitisek esetén az IL-6 expresszáció kifejezett az aorta érfalban
 - Fázis III vizsgálatok igazolták az IL-6 gátlás eredményességét GCA-ban

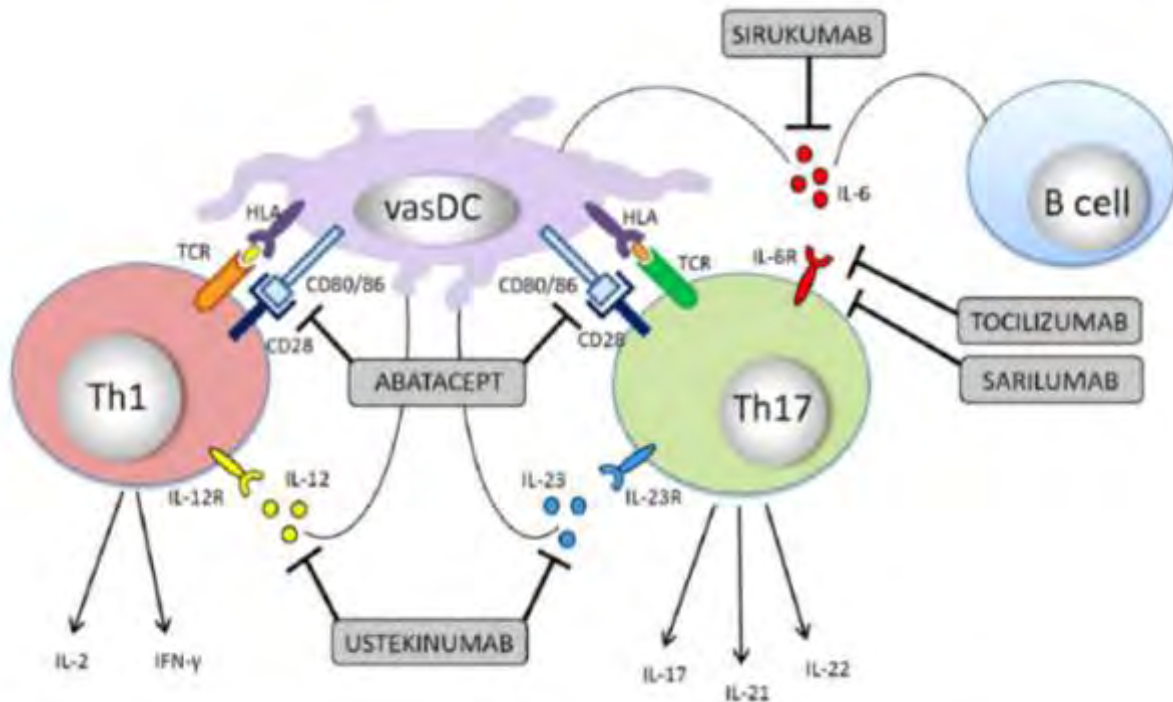


Nem törzskönyvezett indikáció.

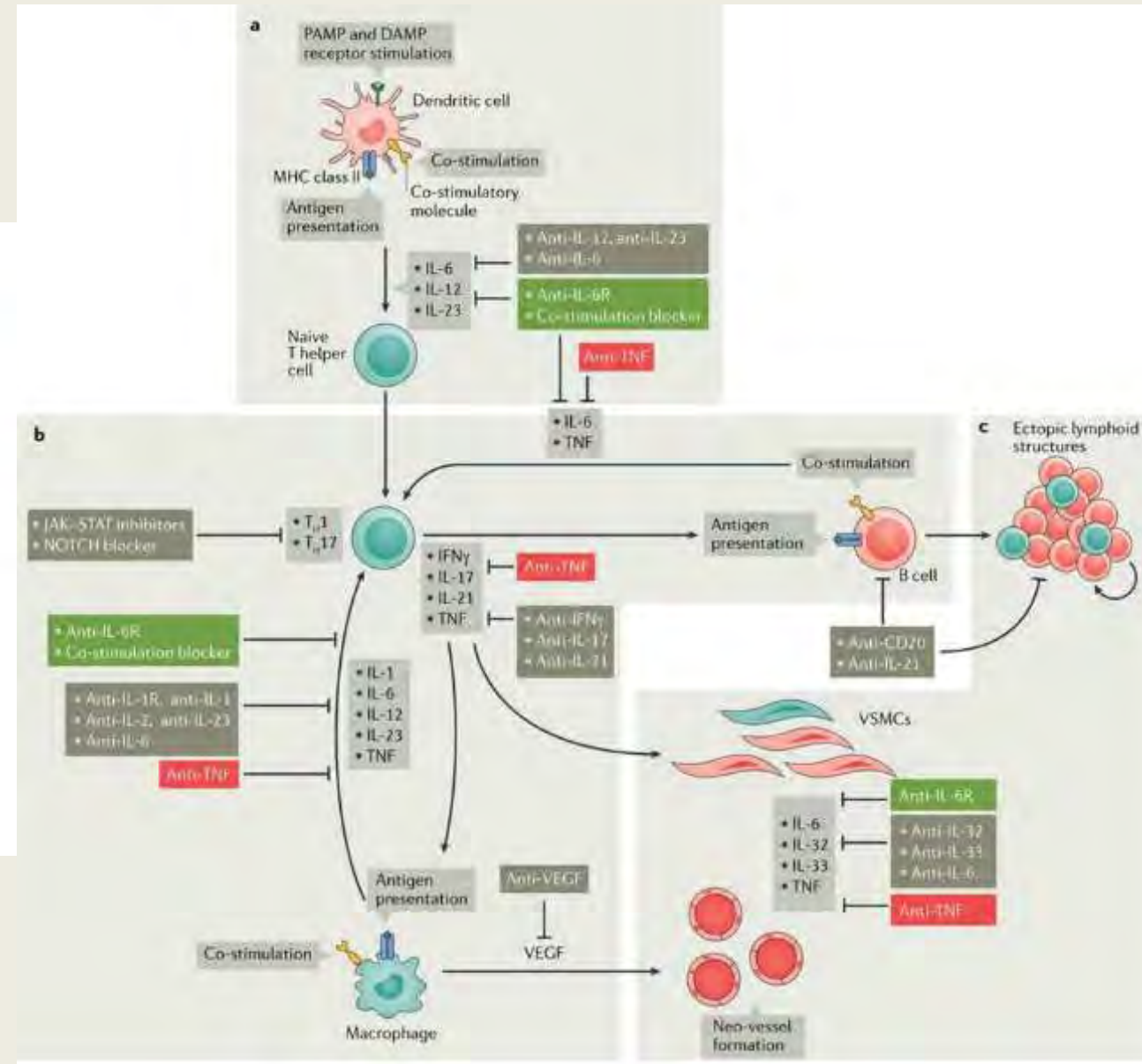
1. Osman M et al. PLOS One DOI: 10.1371/journal.pone.0115026. 2014,
2. Grayson PC et al. Ann Rheum Dis. 71: 1329-34, 2012.,
3. Nakaoka Y et al. Int Heart J 54: 405-11, 2013. ,
4. Gary S. Hoffman et al Arthritis Rheum 2002; 46: 1309–1318.
5. Gary S. Hoffman et al , Ann Intern Med. 2007;146:621-630.,
6. V M Martí nez-Taboada et al, Ann Rheum Dis 2008;67:625–630.,
7. Seror R, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:2074–2081.,
8. Stone, J et al. ACR and ARHP Annual Meeting OP, (abstract ID: 911)
9. Pazzola G et al: Rev Med Interne 2016;37:274-8.

Giant cell arteritis = GCA

Innovatív terápiás célpontok Nagyér vasculitisekben



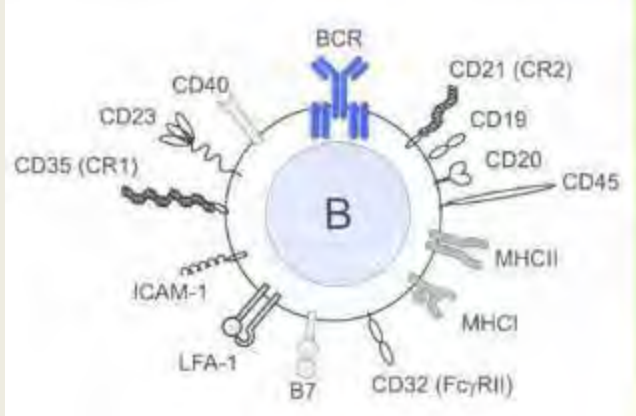
Koster and Warrington *BMC Rheumatology* (2017) 1:2



Dejaco C et al: *Nat Rev Rheumatol*.2017; 13:578-92.

B sejt

Anti CD 20 terápia



Rituximab

Mesterséges monoklonális antitest, mely a B-sejtek sejtfelszínén található CD20 molekulát ismeri fel.

Indikáció: B-sejtes non-Hodgkin limfómák, a B-sejtes leukémiák és autoimmun kórkép kezelésére használják.

Rituximab hatásmechanizmusa:

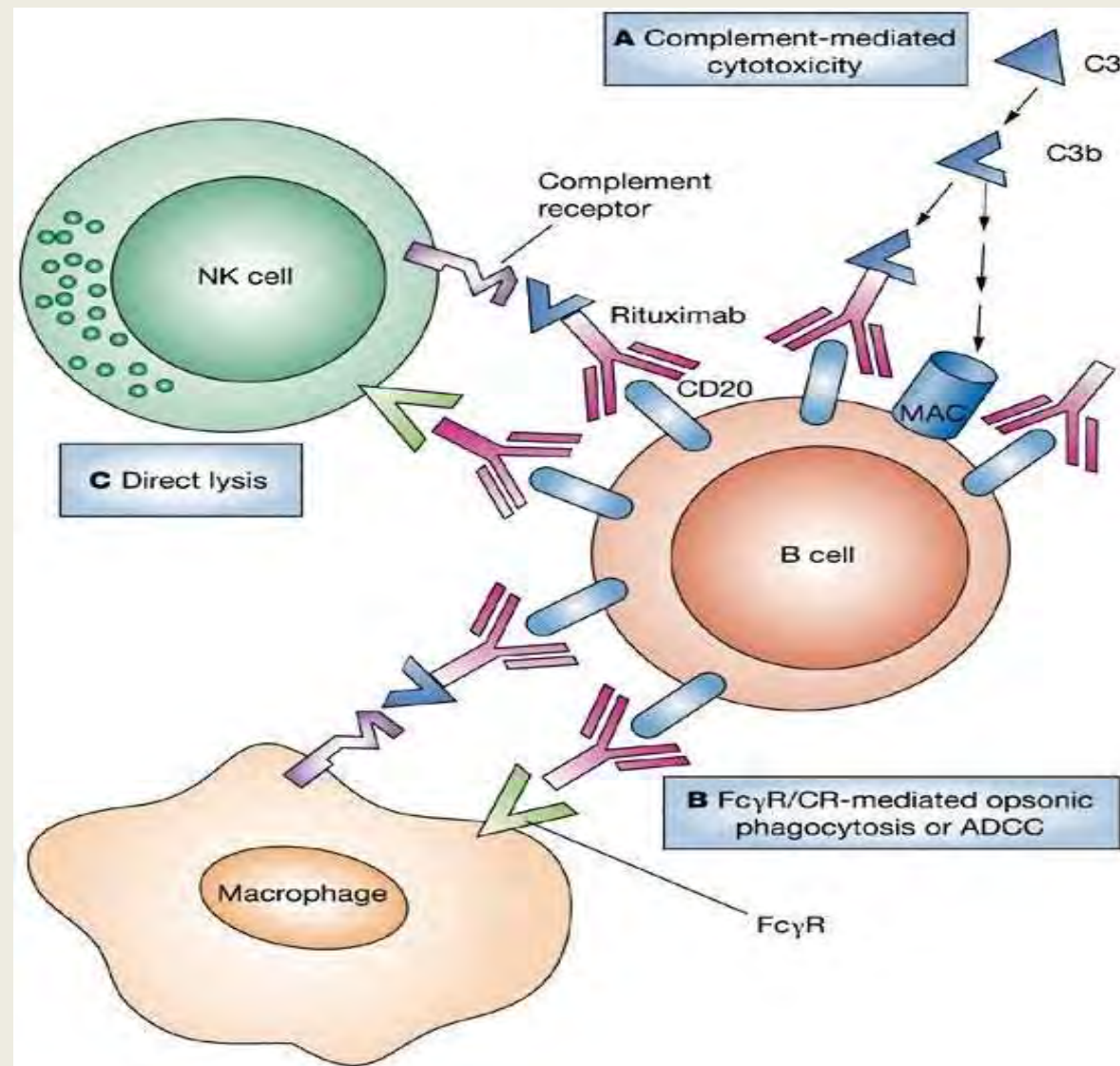
Az Fc-rész mediálta antitest-függő celluláris citotoxicitás (ADCC) és komplement-függő citotoxicitás (CDC).

Általános sejtciklust szabályozó hatás.

Növeli az MHC II és az LFA-1 és LFA-3 (lymphocyte function-associated antigen) adhéziós molekulák expresszióját. Kiváltja a CD23 marker elvesztését.

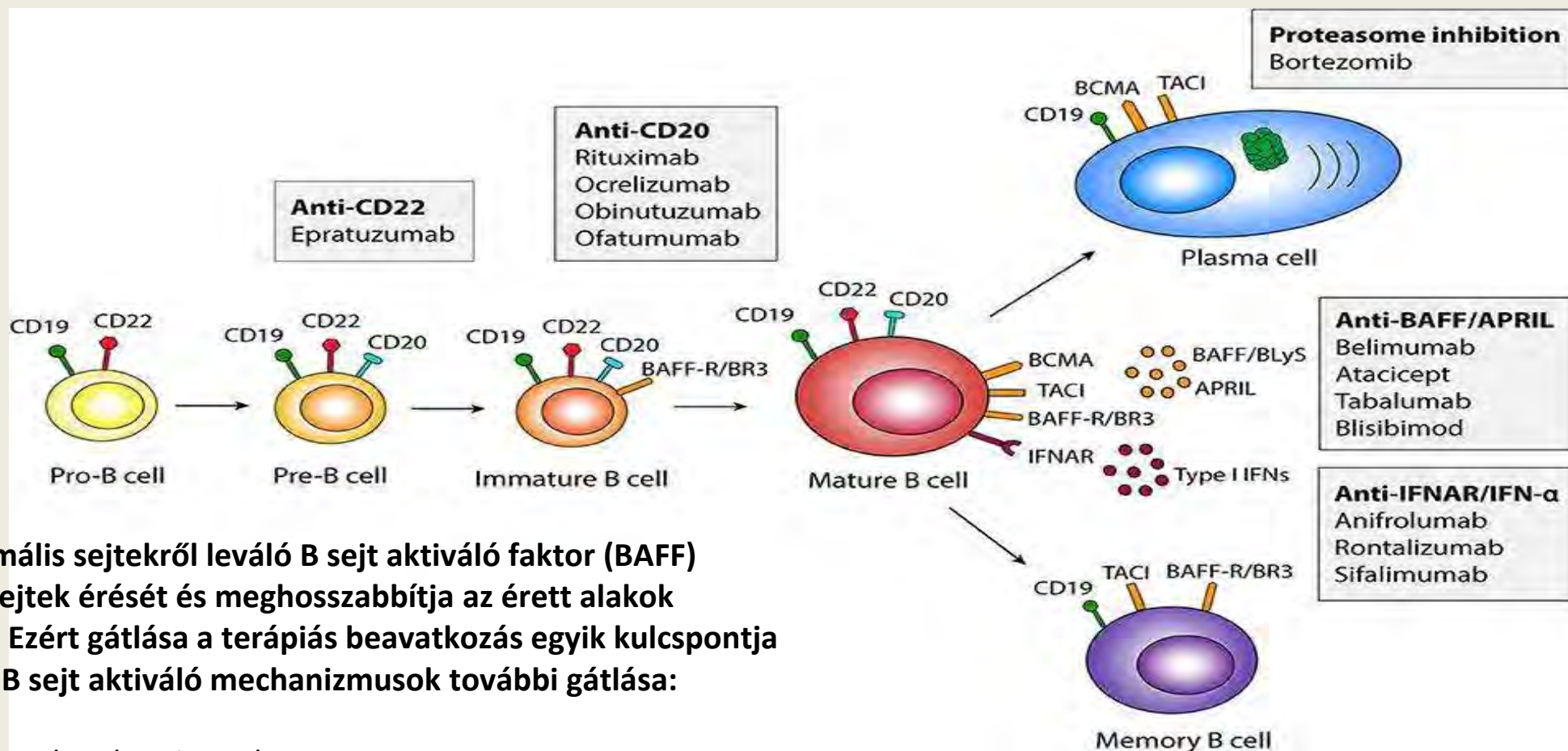
Downregulálja a B-sejt receptor képzését.

Apoptózist indukál.



Indikációk: NHL, CLL, RA, GPA(Wegener gran.) , MPA(Mikroszkópos Polyangiitis), Pemphigus vulg.

B sejt proliferáció gátlás



A mesenchymális sejtekről leváló B sejt aktiváló faktor (BAFF) serkenti a B sejtek érését és meghosszabbítja az érett alakok élettartamát. Ezért gátlása a terápiás beavatkozás egyik kulcspontja (belimumab) B sejt aktiváló mechanizmusok további gátlása: atacicept.

anti-CD20 monoclonal antitestek:

ofatumumab-[Kesimpta] a sclerosis multiplex relapszáló formáiban

ocrelizumab-[Ocrevus]-sclerosis multiplex

Anti CD 22- epratuzumab – humanizált monoklonális IgG1 antitest

Az anti-CD22 naiv B sejteken hat és gátolja a Toll-like receptorok aktiválását B sejteken.

Parodis I. et al.. B Cell Therapy in Systemic Lupus Erythematosus: From Rationale to Clinical Practice. Front. Med., 09 July2020. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.0031>

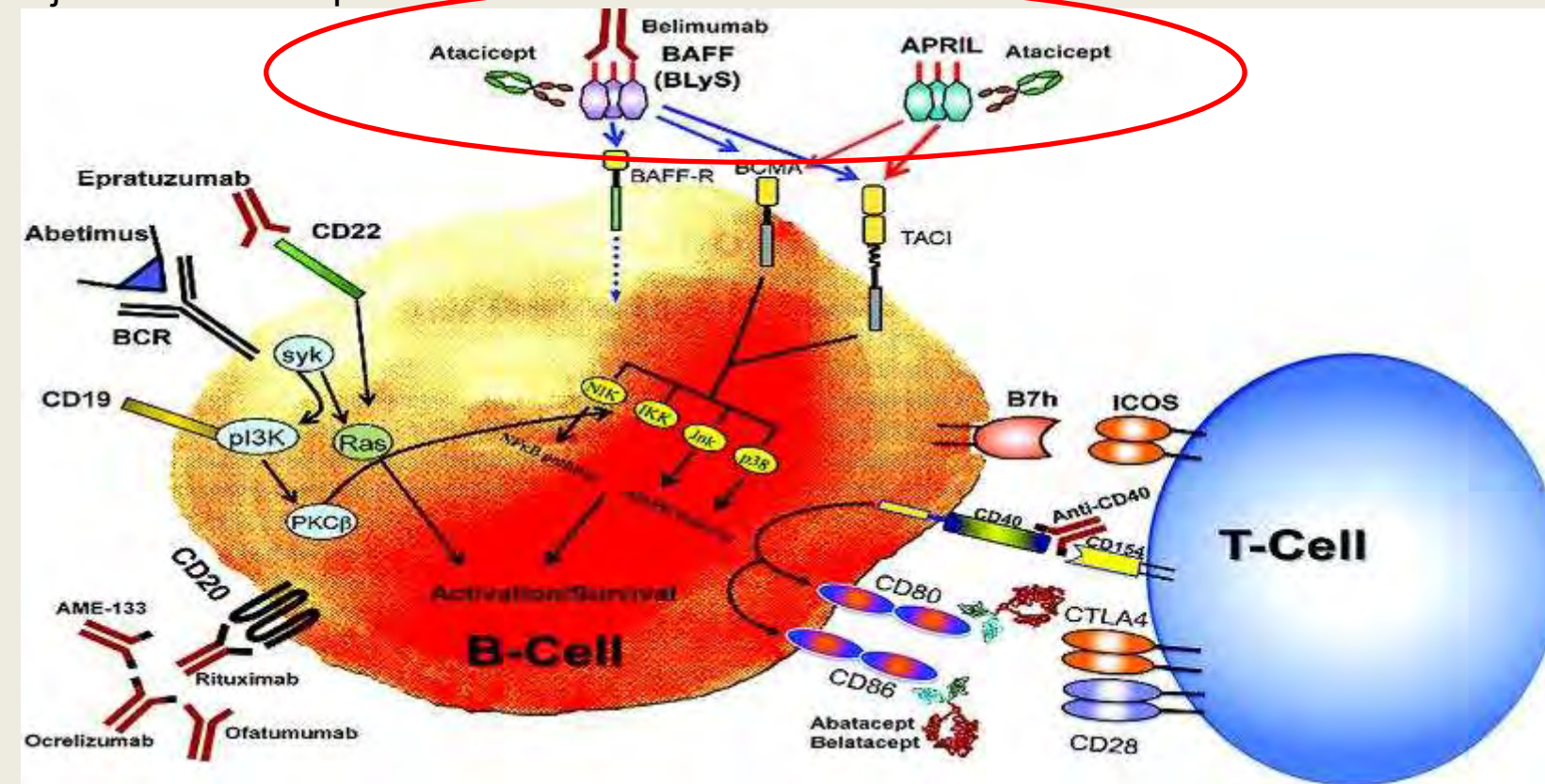
B sejt proliferáció gátlás

Belimumab

B lymphocita 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

Atacicept

APRIL (BAFF homológja) nevű B sejt proliferációt indukáló ligand fúziós proteinje



Indikációk: SLE, Lupus nephritis

Navarra SV et al: Lancet 2011; 377:721-31.,
Furie R et al: Arthritis Rheum 2011; 63:3918-30
Ngoc LV: Exp Rev Clin Immunol 2016; 13: 1-12
Schrezenmeier E. JASN March 2018, 29: 741-758

SLE-s betegek 20-40%-ában magas BAFF szint mérhető.

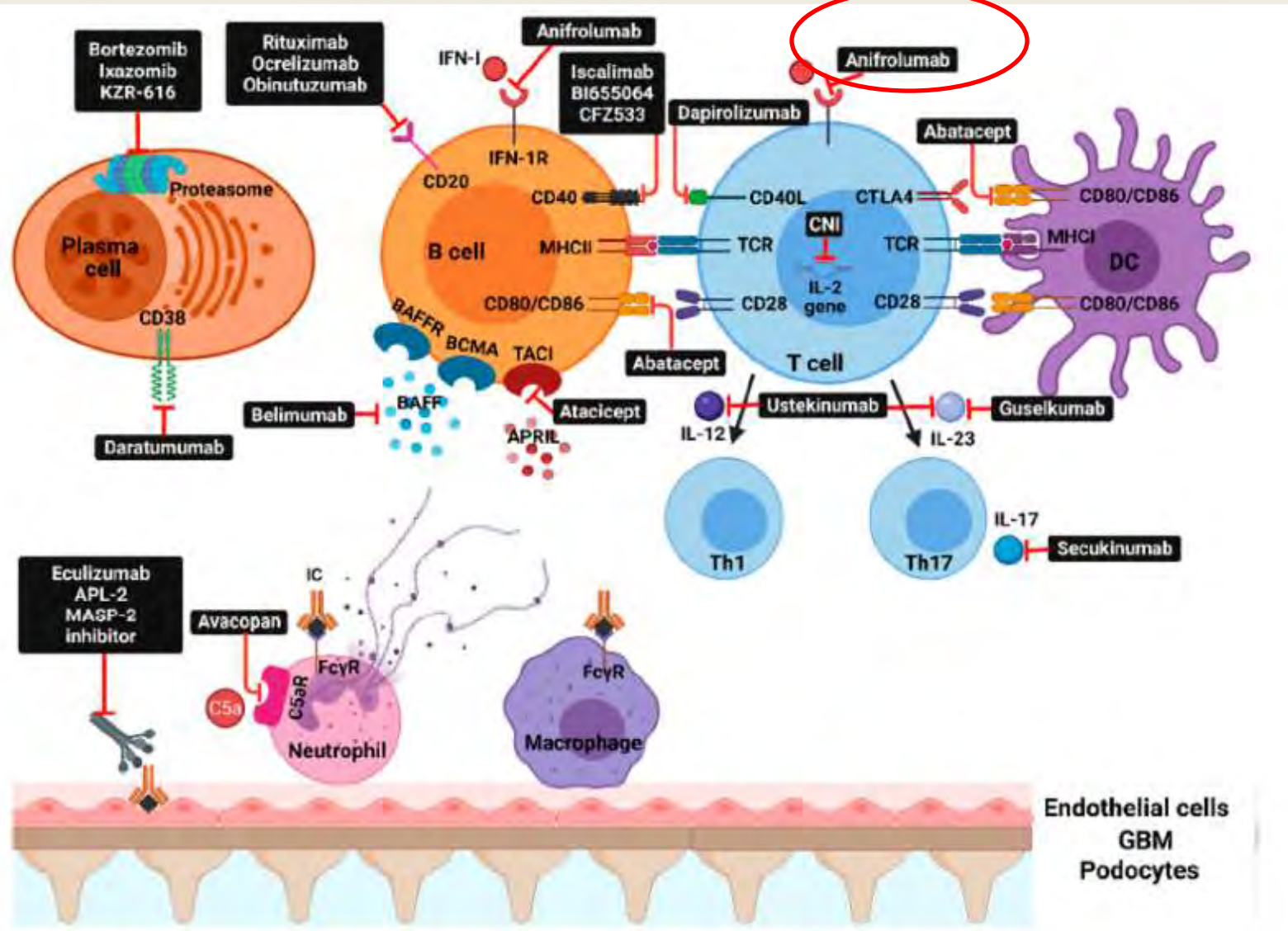
A magas BAFF szint összefüggést mutat az SLE klinikai aktivitásával.

A BAFF gátlása meggátolja a tünetek megjelenését, vagy csökkenti azok súlyosságát SLE-ben.

Anti-BAFF Mab(Benlysta) törzskönyvi indikációt kapott közepesen súlyos SLE-ben.
Erőteljesebb válasz igazolt anti-dsDNA poz. betegekben.

Engedélyezték lupus nephritisben is.

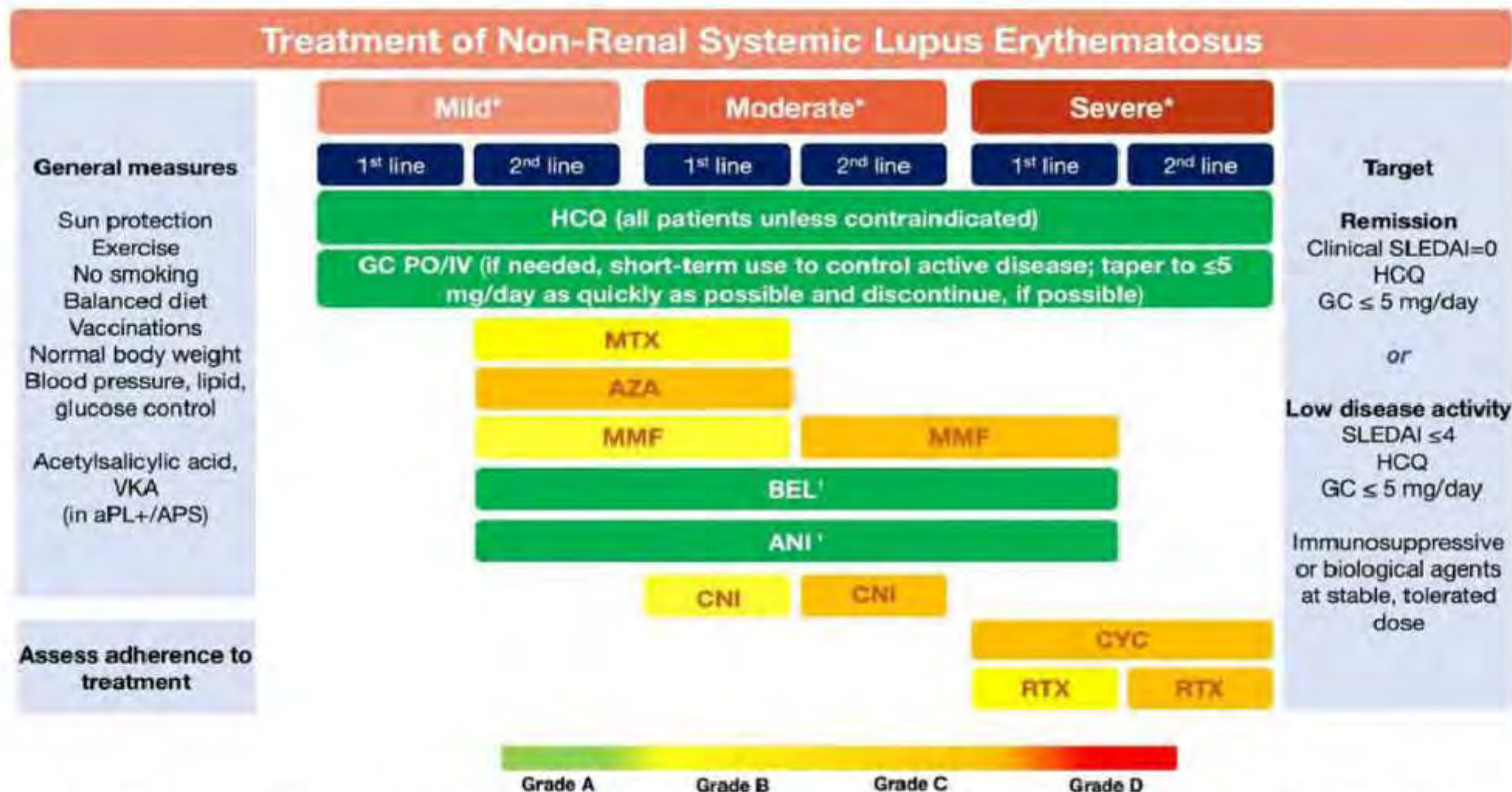
Patogenetikai útvonalak és terápiás célpontok szisztémás lupus erythematosusban



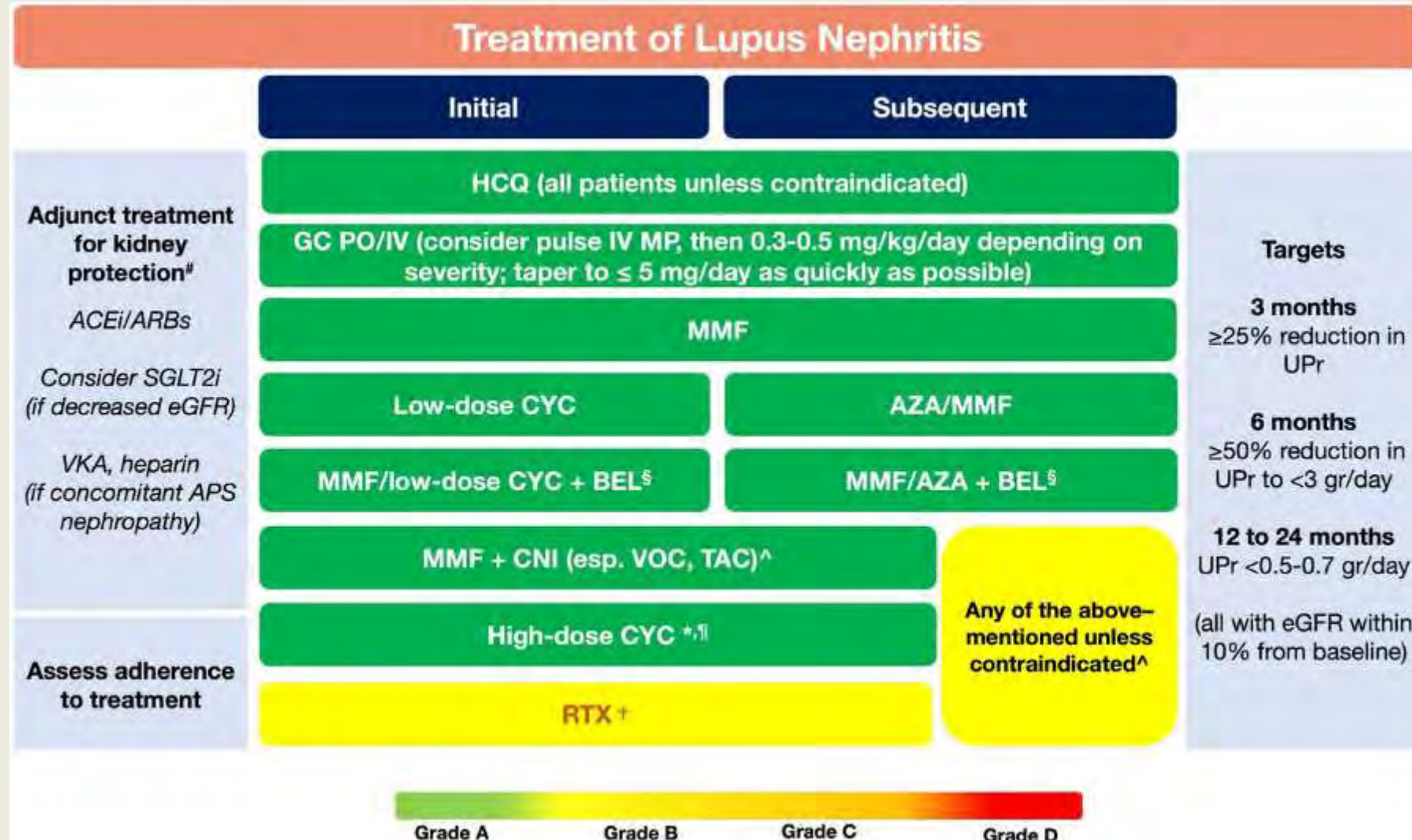
SLE patogenezisének középpontjában dendritikus sejtek által bemutatott infektv, elsősorban vírus-eredetű, és/vagy endogén nukleinsav-töredékek a T és B sejt receptorokon autoreaktív felismerést eredményeznek és antinukleáris autoantitesteket hívnak elő. Ezek komplement-protein és nukleáris antigén komplexekké állnak össze, amelyek gyulladásoktató citokineket, elsősorban IL-6-ot és interferon alfát generálnak.

A komplexek neutrofil „csapdák”-ban (NET) halmozódnak fel, amelyek további citokin-triggert jelentenek. A NETosis a neutrofilek speciális sejthalála oxidatív szétrobbanást követően. Az extracelluláris váló kromatin (DNS+hiszton) aggregált hálót hoz létre. A háló megkötö a kemokineket, citokineket, immunkomplexeket, ezáltal limitálhatja a gyulladást, de maga is további autoimmun folyamatokat indukálhat. A B sejt aktivációt a B sejt differenciálódási faktorok (BAFF és APRIL) teszik önfenntartóvá. Mindez elsősorban vasculitiseket eredményez az SLE „céliszervekben” (vese, bőr, tüdő)

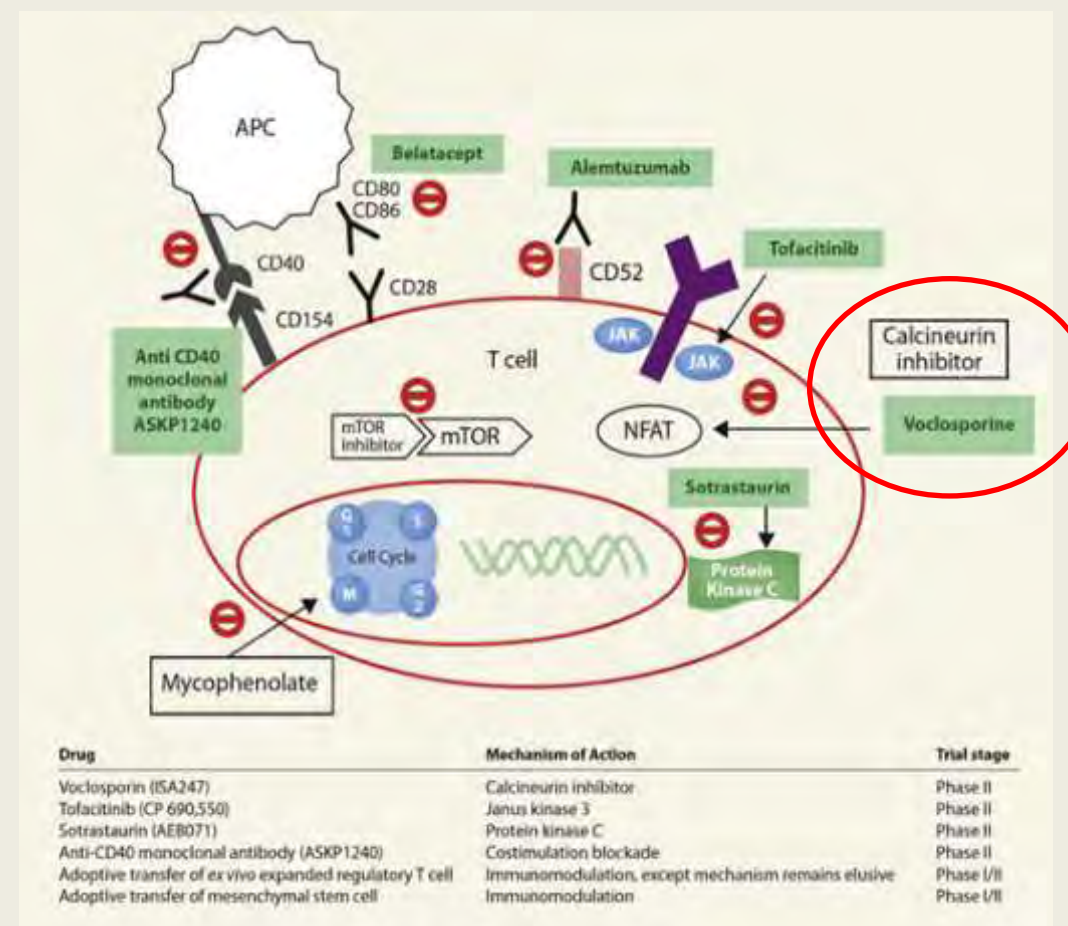
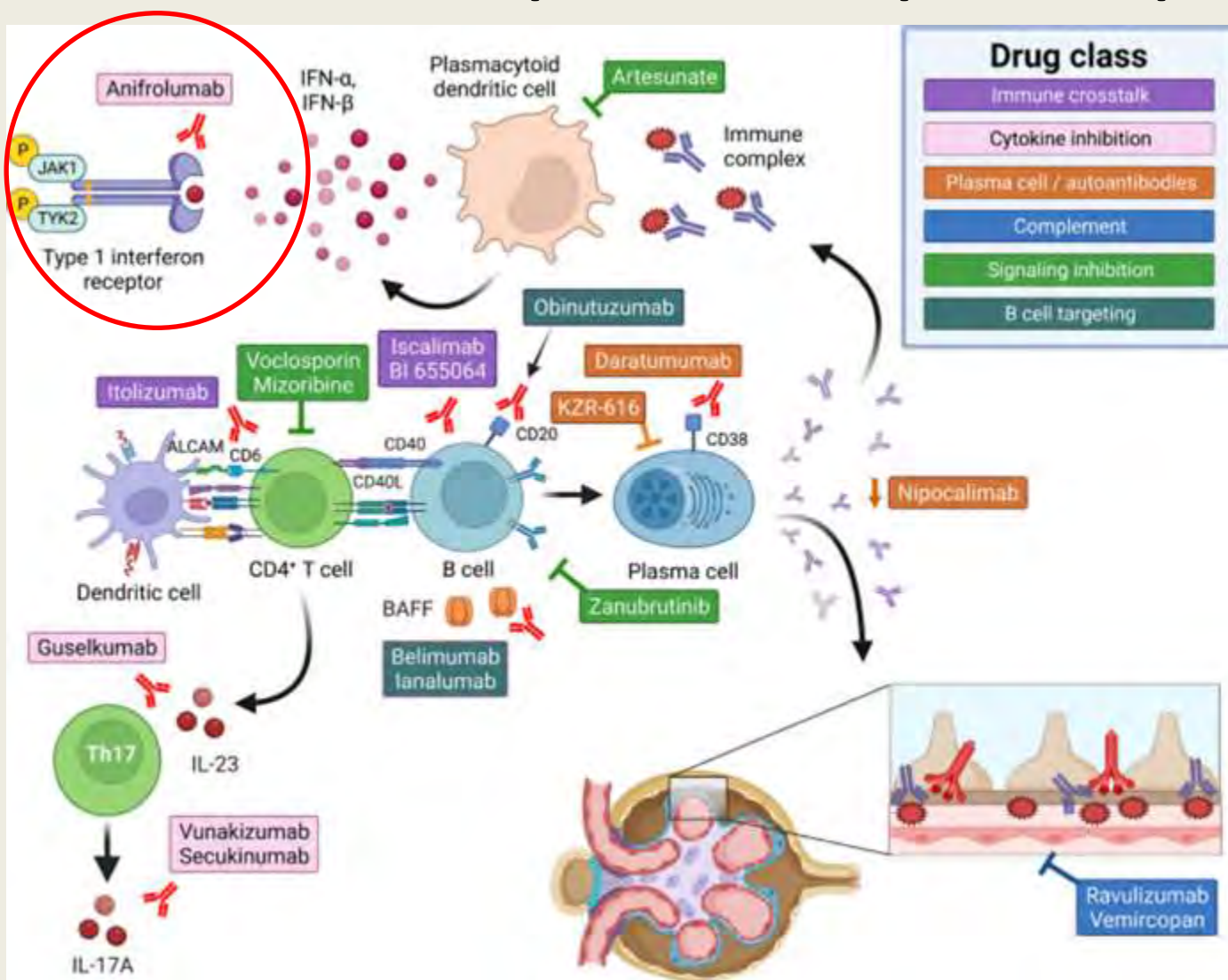
2023 EULAR irányelv extra renális algoritmus



2023 EULAR irányelv lupus nephritis kezelésére

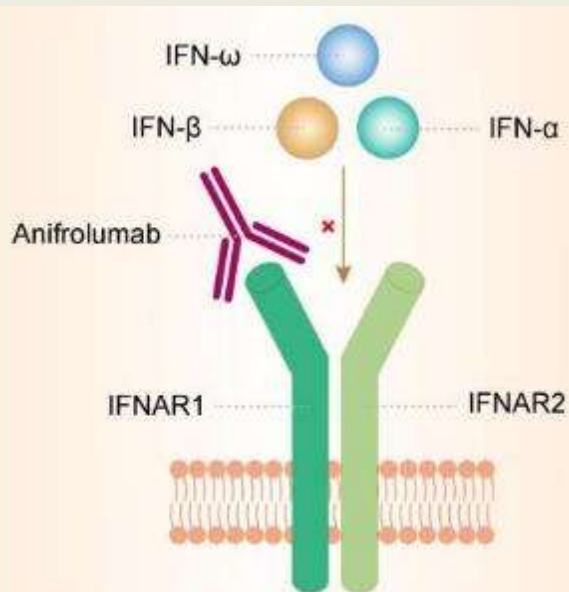


Lupus és lupusnephritis kezelése



Anifrolumab

TULIP-2 RCT



I típusú interferon
receptorhoz kötődik.

Közepesen súlyos vagy súlyos,
a standard terápia ellenére
aktív, autoantitest-pozitív
szisztémás lupus
erythematosusban szenvedő
felnőtt betegek kezelésére.

Table 2. Primary and Key Secondary Efficacy End Points.

End Point	Placebo (N = 182)*	Anifrolumab, 300 mg (N = 180)*	Difference (95% CI)*	Adjusted P Value†
	<i>number/total number (percent)</i>		<i>percentage points</i>	
Primary end point: BICLA response at wk 52‡	57/182 (31.5)	86/180 (47.8)	16.3 (6.3 to 26.3)	0.001
Key secondary end points				
BICLA response at wk 52 in patients with a high type I interferon gene signature	46/151 (30.7)	72/150 (48.0)	17.3 (6.5 to 28.2)	0.002
Glucocorticoid reduction to target dose, sustained from wk 40 to wk 52§	25/83 (30.2)	45/87 (51.5)	21.2 (6.8 to 35.7)	0.01
≥50% Reduction in CLASI activity from baseline to wk 12¶	10/40 (25.0)	24/49 (49.0)	24.0 (4.3 to 43.6)	0.04
≥50% Reduction in both swollen and tender joints from baseline to wk 52	34/90 (37.5)	30/71 (42.2)	4.7 (−10.6 to 20.0)	0.55**
Annualized flare rate through wk 52††	0.64	0.43	0.67 (0.48 to 0.94)‡‡	0.08**

Morand et al: Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus, N E. J of Med, 2020.

Morand 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 trials, LANCET, VOLUME 4, ISSUE 4, E282-E292, APRIL 01, 2022

Újabb terápiás lehetőségek az APS kezelésében

CAPS mortalitása
55%-ról
33%-ra, majd
20%-ra csökken

Rituximab,
Belimumab,
Abatacept

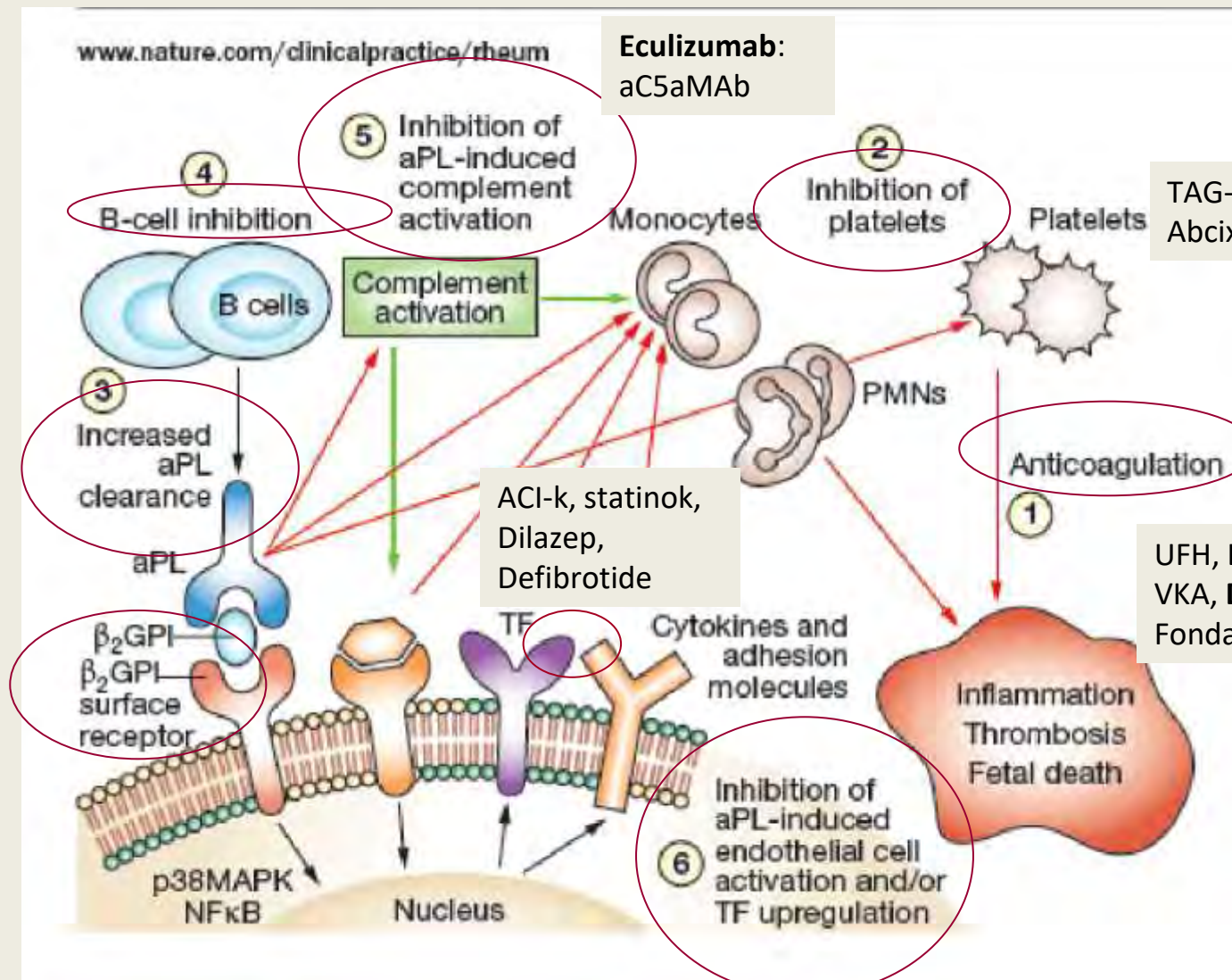
TLR, ApoER2
ANX2

PC neutrális PL

PS negatív PL

Aktiváció/Apoptosis

Katasztrófa antifoszfolipid szindróma (CAPS)



Antifoszfolipid antitestek molekuláris targetjei

TAG-k,
Abciximab: GP IIb/IIIa

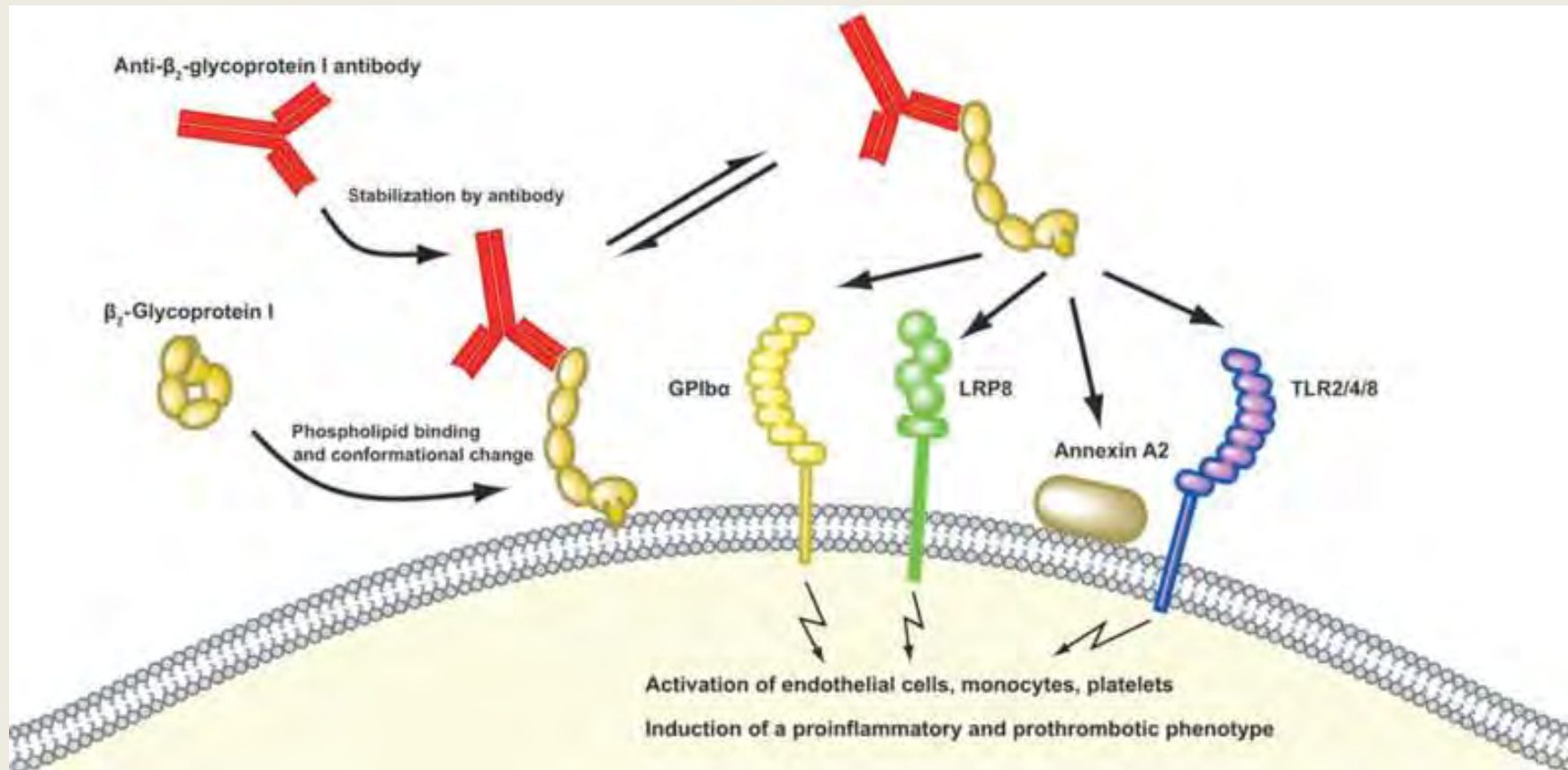
Foszfolipidek:

Cardiolipin
Phosphatidil-serin
Ph.-inositol
Ph.-ethanolamin
Ph.-cholin
Ph.-sav

Protein kofaktorok:

beta-2-glikoprotein I
prothrombin
annexin V
protein C
protein S
heparan sulphat
HMW kininogen

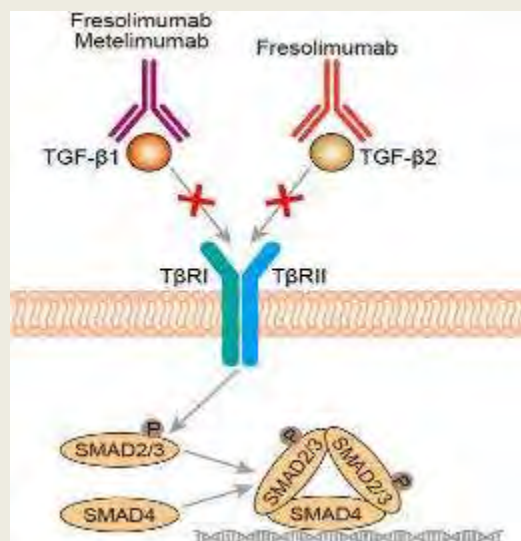
A β 2-GPI, mint innovatív terápiás célpont APS-ben



SSc-ILD: Újabb terápiás lehetőségek

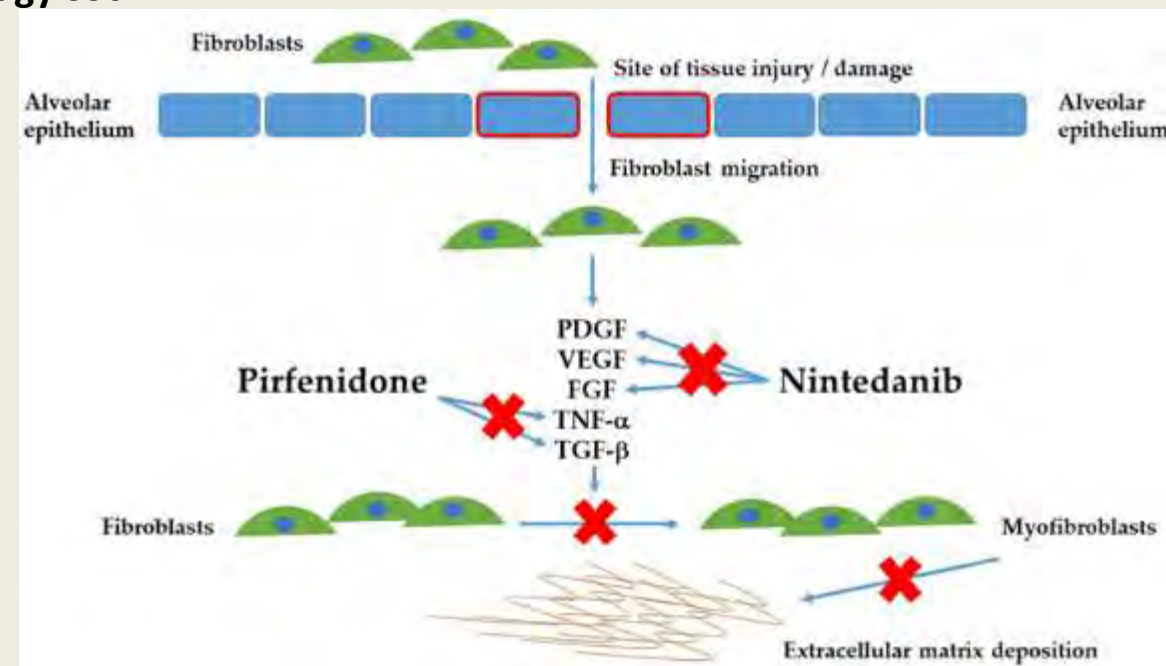
Drug	Mechanism of action	Data supporting use
Fresolimumab ²⁴	Monoclonal antibody to TGF- β	Small open-label trial, improvement in mRSS and skin biomarkers
Tocilizumab ²⁵	Monoclonal antibody to IL-6 receptor	Phase II trial, trend towards improvement in mRSS at 48 weeks, trend toward slower decline in FVC
Pirfenidone ^{26,27}	Antifibrotic and anti-inflammatory effects	ASCEND (RCT in IPF), improvement in FVC and progression-free survival in IPF LOTUSS study for SSc-ILD
Nintedanib ²⁸	Inhibits receptor tyrosine kinases and nonreceptor tyrosine kinases	INPULSIS (RCT in IPF), reduction in FVC decline Phase III trial underway in SSc-ILD
Rituximab ^{29,30}	Monoclonal antibody against CD20 on B-lymphocytes	Small randomized trials, less decline or improvement in FVC
Lysophosphatidic acid receptor antagonist ³¹	LPA ₁ -receptor antagonist	Phase II trial, excellent safety profile
Hematopoietic stem cell transplant ³²⁻³⁴	Lymphocyte ablation	ASSIST, improvement in FVC ASTIS, improved event-free and overall survival

Azon SSc betegeknél, akik magas CD19-positív sejtszámmal rendelkeznek és magas a mRSS értékük, nagymértékű javulás várható **rituximab** terápia hatására.



Pirfenidon antifibrotikus aktivitású molekula, csökkenti TGF β 1, TNF α , PDGF (Platelet-derived growth factor) expressziót. Idiopátiás tüdőfibrosisban alkalmazzák.

Nintedanib antifibrotikus hatású tirozinkináz gátló – adható: ILD vagy SSc-ILD



Ebata S. et al.: Predictors of rituximab effect on modified Rodnan skin score in systemic sclerosis: a machine-learning analysis of the DesiReS trial. Rheumatology (Oxford)

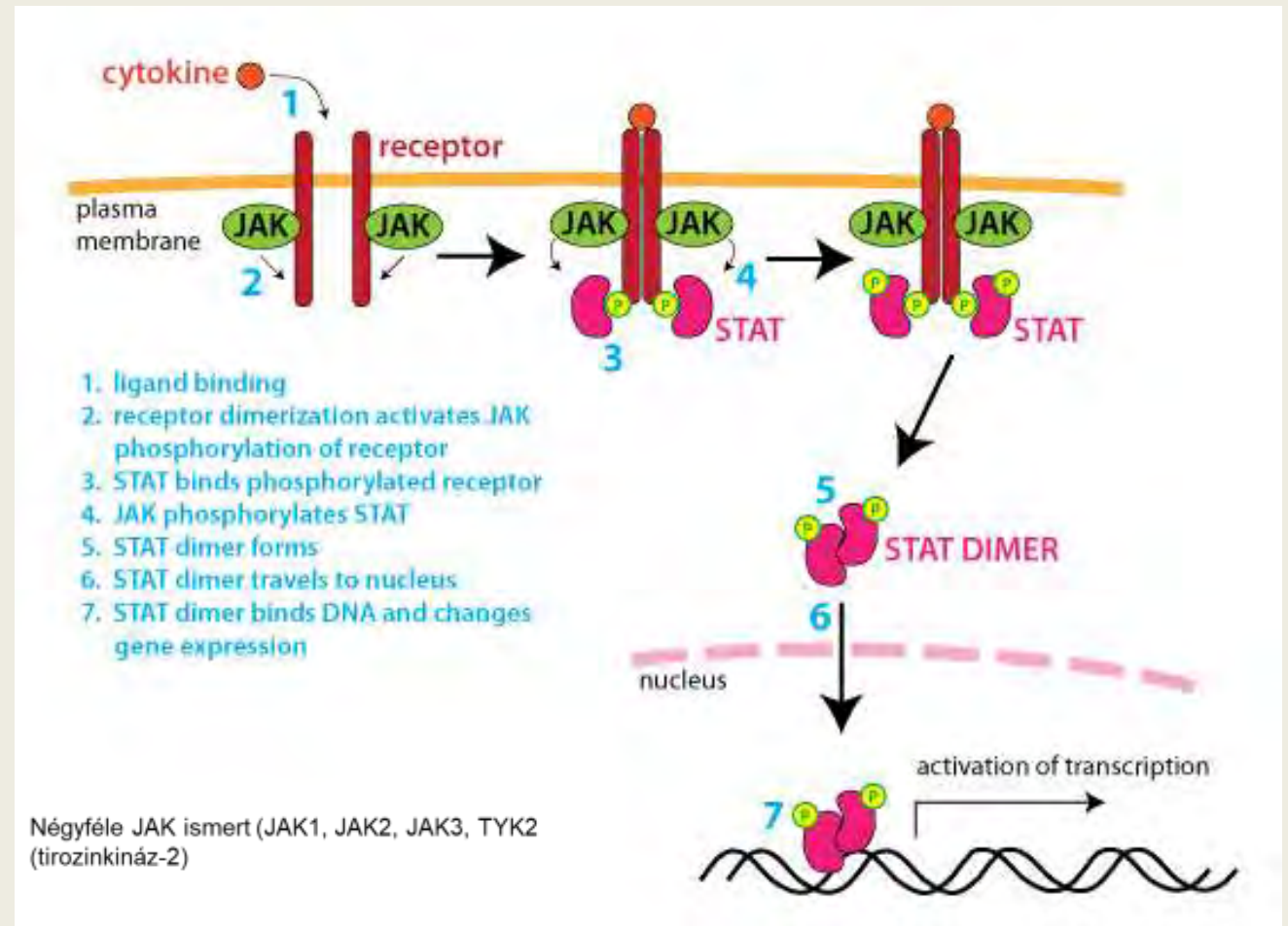
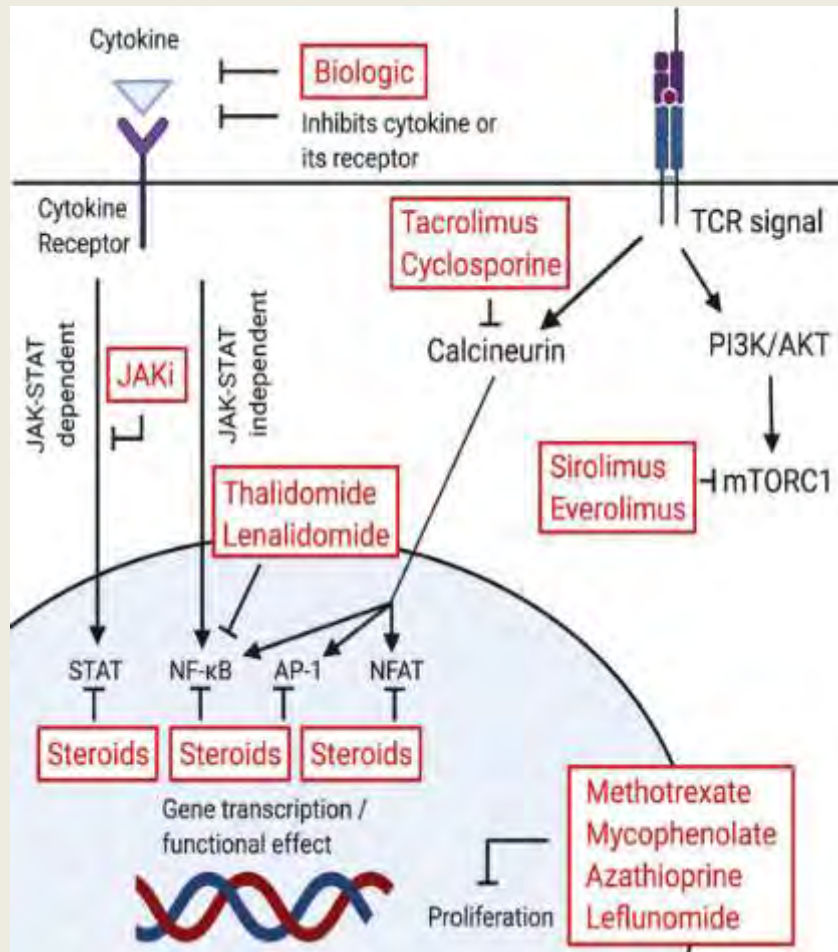
2022 Nov 2;61(11):4364-4373. doi: 10.1093/rheumatology/keac023.

J. Clin. Med. 2021, 10(11), 2285; <https://doi.org/10.3390/jcm10112285>

Schoenfeld SR, Castellino FV. Ther Adv Resp Dis 2017

JAK gátlás

Kismolekulájú célzott immun-modulátorok: JAK-gátlók

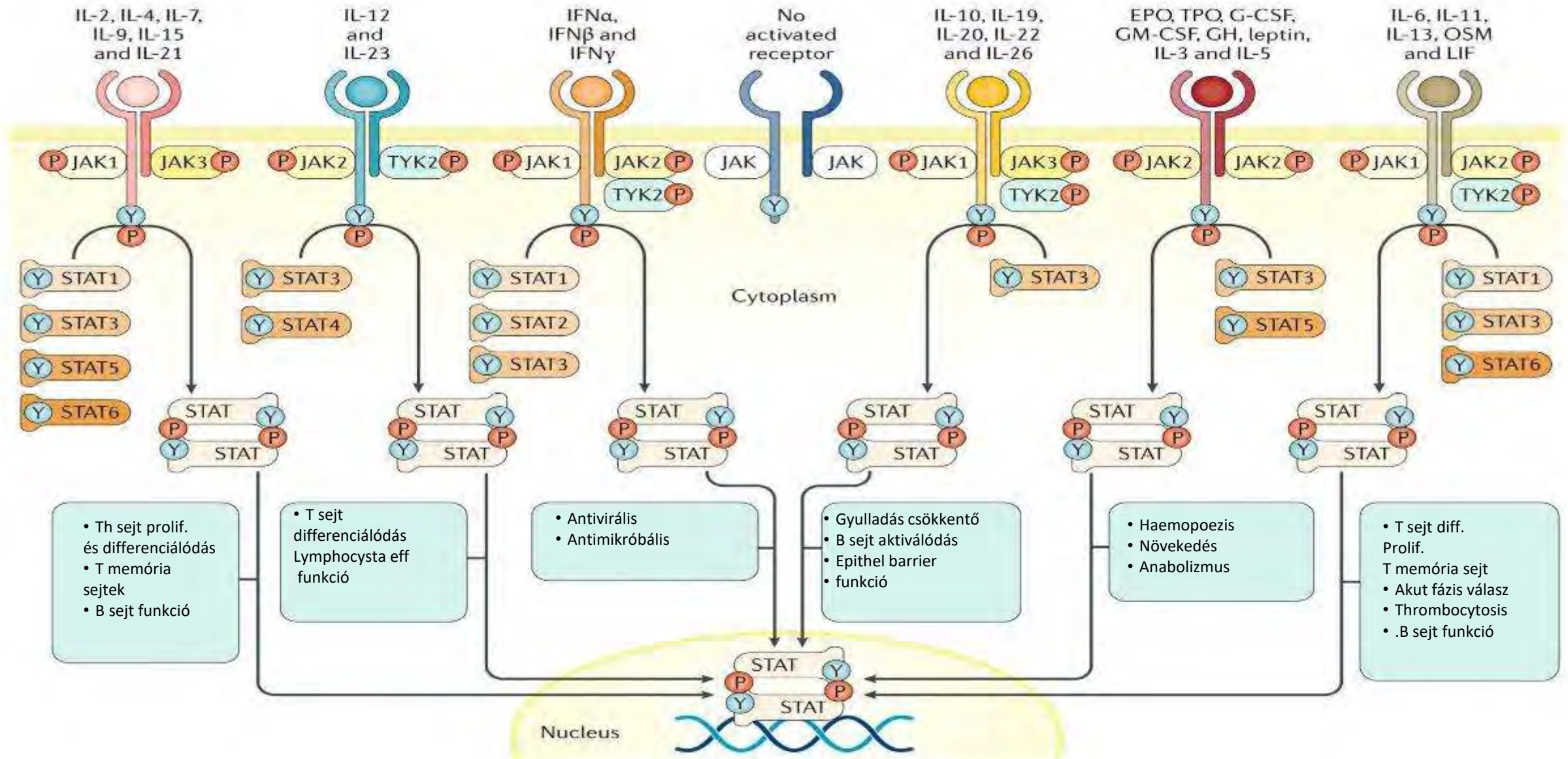


A JAK jellegzetessége, hogy a kinázdomén mellett tartalmaz egy pszeudokináz-domént is – ezért nevezték el a kétarcú Janus római isten nyomán Janus-kináznak.

A legtöbb citokinreceptor a JAK-STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) jelátviteli úton fejt ki hatását.

A JAK kombináción keresztüli szignálok biológiai jelentősége

Számos pathofiziológiai target



JAK gátlók

Tofacitinib

JAK 1 , JAK 3 és kis mértékben JAK 2 gátló

Baricitinib

JAK1 és a JAK2 enzimek reverzibilis gátlója

Upadacitinib

Szelektív JAK 1 gátló

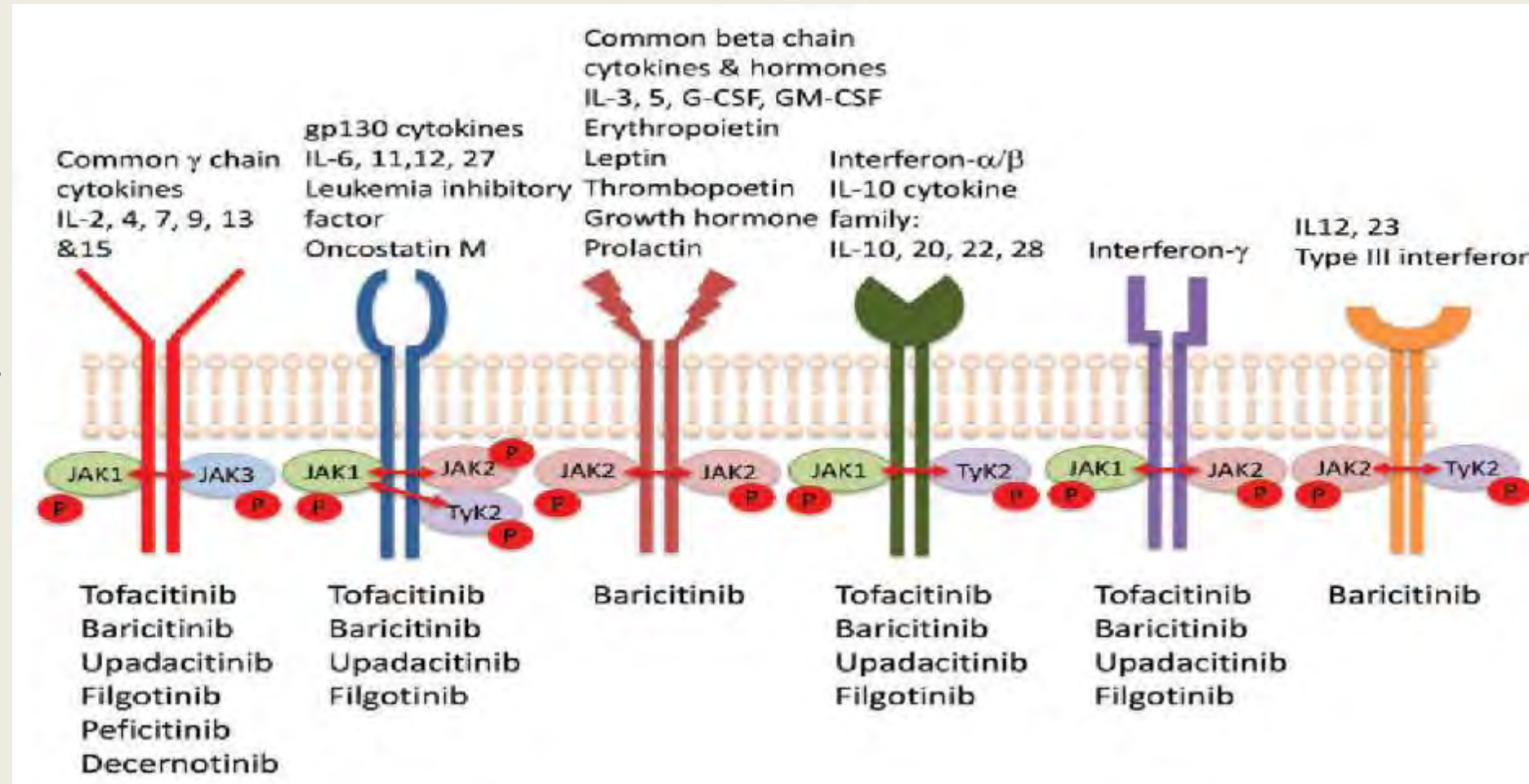
A szelektív JAK-1 gátlás előnye, hogy a JAK3 gátlással együtt járó epitheliális és haemopoetikus sejtekre kifejtett gátló hatás és az ebből eredő mellékhatások, továbbá a JAK2 gátlás következtében létrejövő erythropoietin szignál gátlás, és a GM-CSF gátlás elmarad.

Peficitinib

Japánban regisztrált pan-JAK, (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 (tirozinkináz-2) gátló egyben.

Filgotinib

Japán, EMA, FDA regisztrált JAK 1 gátló



Choy E.:Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity.

DOI:10.1093/rheumatology/key339

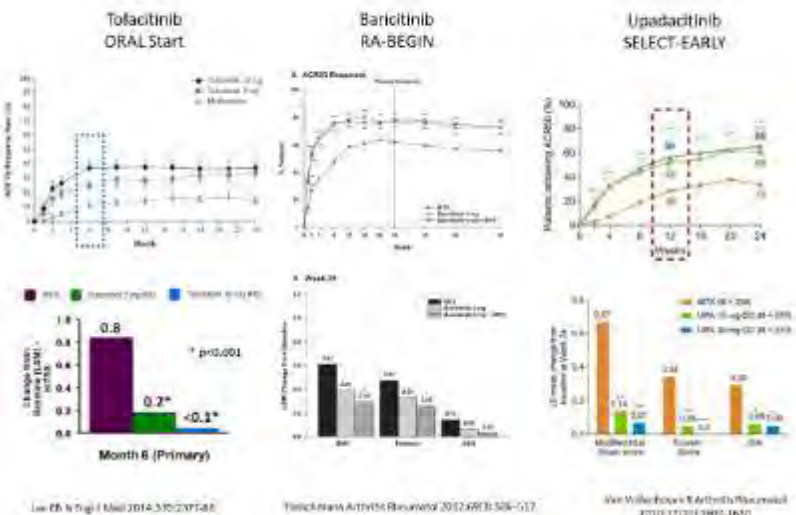
Corpus ID: 54625758

Tofacitinib EU 2017. március 27.

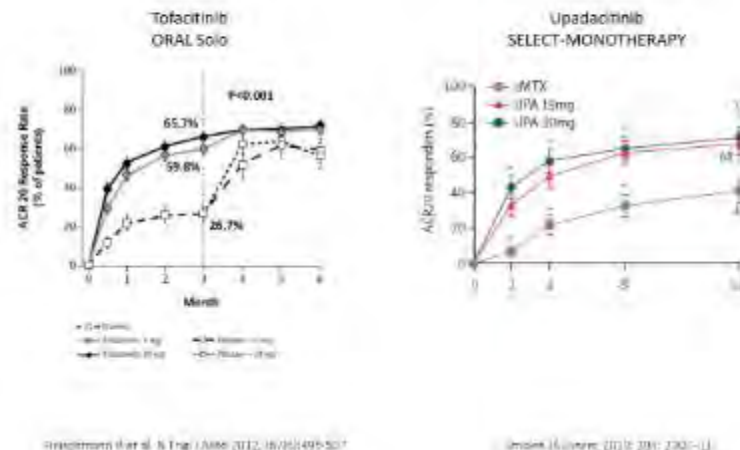
Baricitinib EU 2017.február 13

Evidenciák JAK gátlással RA-ban

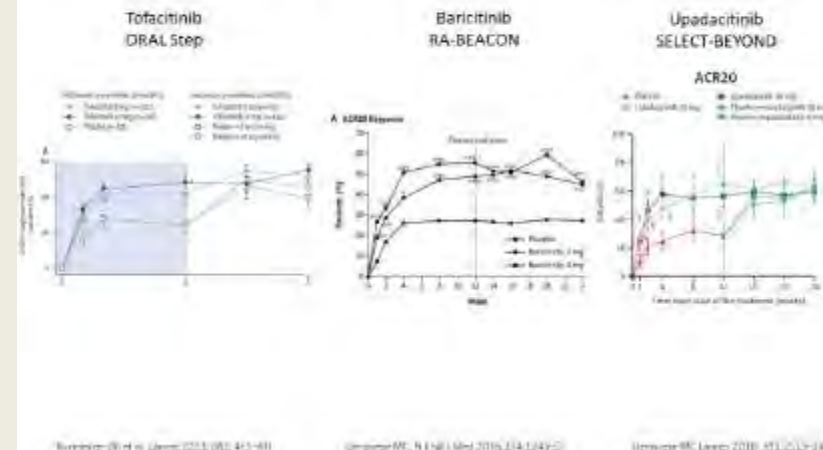
JAK inhibitorok: monoterápia (MTX-naív)



JAK inhibitorok: monoterápia (csDMARD-IR/MTX-IR)



Switch: JAK gátlók hatékonysága
TNF gátló kudarc után



Hosszútávú hatékonyság
(tofacitinib)

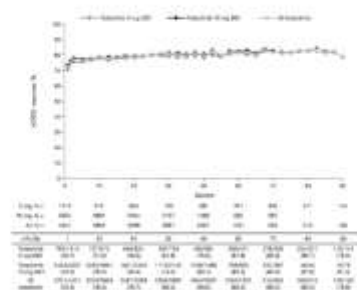


Fig. 1 2000–2009 mean annual CO_2 calculated with regional air quality models (see text) available for approximately 90% of counties. Significant differences (highlighted in light blue) in long-term increases (data for 15 counties) between air quality models are reported in the table. [Adapted from Davis et al. (2011). With permission of the University of Wisconsin-Madison All rights reserved.]

Hosszútávú biztonságosság
(tofacitinib)

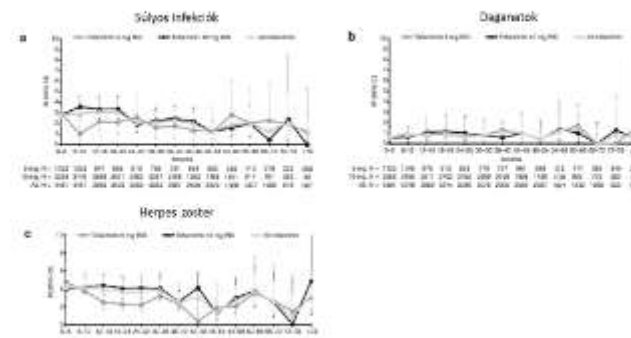
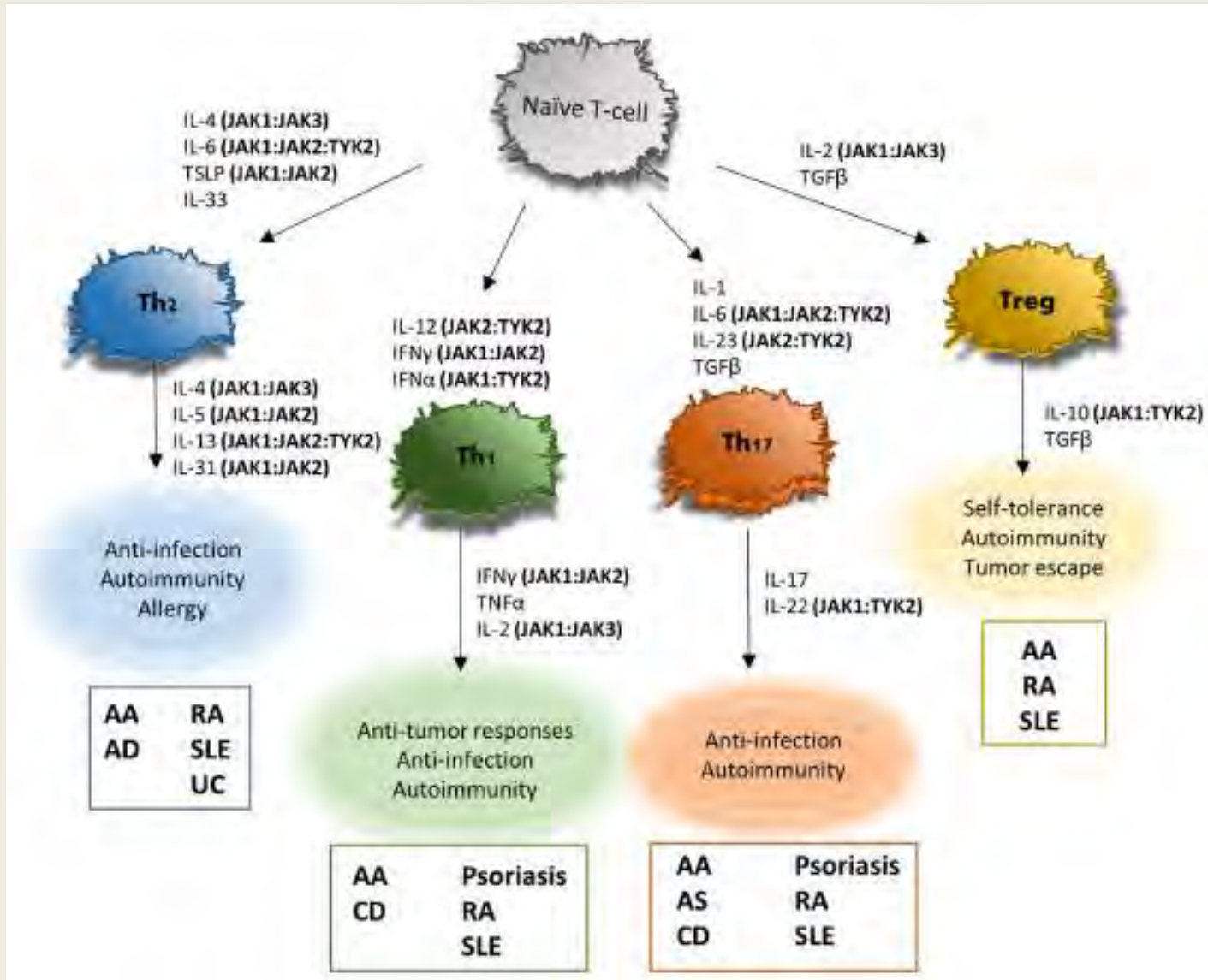


Fig. 1 Incidence rates for notable safety events of special interest over time, including serious infections (a), malignancies excluding MMSC (b), and hepatic toxicities (c). If n is the number of patients with events per 100 patients-years. First follicular exposure was 15,000 cells/dose.

A JAK gátlóknak a biológikumokhoz képest kedvező fájdalomcsillapító hatása van az úgynevezett reziduális fájdalomra is.

A feltételezések szerint ez az IL-6 „többlet-fájdalom” okozó központi idegrendszeri hatásának gátlásával függhet össze

JAK gátlás az autoimmun kórképekben



A számos citokin jelátvitelét a JAK-ok végzik, melyek részt vesznek a T-sejtek differenciálódásában és működésében. Az antigén prezentáló sejt és a T-sejt receptor kapcsolódás során számos citokin szabadul fel, amelyek elősegítik a sejtek differenciálódását. A differenciált T-sejtek által termelt citokinek hozzájárulnak a különböző immunválaszokhoz, és részt vesznek a gyulladásos és autoimmun betegségek pathogenezisében.

JAK-kináz-gátlók – tsDMARD-ok

	tofacitinib	baricitinib	upadacitinib
JAK- gátlás	JAK1/JAK3	JAK1/JAK2	JAK1
Adagolás	Per os napi 2x5 mg	Per os napi 1x2-4 mg v	Per os napi 15 mg
Indikáció	RA, arthritis psoriatica, JIA, CU SPA	RA, atopiás dermatitis AA	RA, SPA, arthritis psoriatica, atopiás dermatitis CU

JAK gátlás az autoimmun kórképekben

Inhibitor	JAK selectivity (IC ₅₀ , nM)				Indication	Clinical status
	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2		
Ruxolitinib	3.3	2.8	390	18	RA, psoriasis (topical), AD Myelofibrosis and polycythemia vera	Phase II Approved (FDA, EMA)
Tofacitinib	3.2	4.1	1.6	34.0	RA, psoriatic arthritis, UC Psoriasis, AS SLE, CD	Approved (FDA, EMA) Phase III Phase II
Baricitinib	5.9	5.7	420	60	RA AD SLE, psoriasis	Approved (FDA, EMA) Phase III Phase II
Oclacitinib	10	18	99	84	For dogs: AD, pruritus	Approved (FDA, EMA)
Filgotinib	10	28	810	116	RA, CD, UC AS, psoriatic arthritis	Phase III Phase II
Peficitinib	3.9	5.0	0.7	4.8	RA Psoriasis, UC	Phase III Phase II
PF-04965842	29	803	> 10,000	1250	AD	Phase III
Decernotinib	10	10	2.5	10	RA	Phase II/III
PF-06651600	> 10,000	> 10,000	33.1	> 10,000	AA, RA, UC, CD	Phase II
PF-06700841	NA	NA	NA	NA	Psoriasis, UC, AA, CD	Phase II
Itacitinib	2	63	> 2000	795	RA, psoriasis	Phase II
Upadacitinib	8	600	2300	NA	RA, CD, psoriatic arthritis, UC, AD AS	Phase III Phase II
Solcitinib	9.8	108	539	225	Psoriasis, UC, SLE	Discontinued
BMS-986165	NA	NA	NA	0.02	SLE, CD Psoriasis	Phase II Phase III

AA alopecia areata, AD atopic dermatitis, AS ankylosing spondylitis, CD Crohn's disease, EMA European Medicines Agency, FDA US Food and Drug Administration, IC₅₀ concentration of drug producing 50% inhibition, JAK Janus kinase, NA not available, RA rheumatoid arthritis, SLE systemic lupus erythematosus, TYK tyrosine kinase, UC ulcerative colitis

Tofacitinib: RA, SpA, PsA, CU, pJIA

Baricitinib: RA, AD, AA, COVID-19

Upadacitinib: RA, PsA, SpA, nr-ax
SpA, AD, CU

Filgotinib: RA, CU

JAK gátlás SLE-ben

Study [ref.]	Compound	Main Molecular Target	Mouse Model	Design	Main Effects
Wang et al. [42]	AG-490	JAK2	MRL/lpr	P	↓ nephritis, ↓ sialadenitis, ↓ serum dsDNA antibodies
Lu et al. [43]	CEP-33779	JAK2	MRL/lpr, BWF1	P (MRL/lpr), E (BWF1)	P: ↓ nephritis, ↓ splenomegaly, ↓ lymphadenopathy, ↑ serum C3 levels; E: ↓ nephritis, ↑ survival, ↓ level of long-living plasma cells in the spleen and bone marrow; Both (serum): ↓ ANA, ↓ anti-dsDNA and ↓ anti-Smith antibodies
Ripoll et al. [44]	Tofacitinib	JAK3 and JAK1	NZB/NZWf1	E	↓ nephritis, ↑ survival, ↓ serum anti-dsDNA antibodies
Ikedá et al. [45]	Tofacitinib	JAK3 and JAK1	NZB/NZWf1, MRL	P	↓ nephritis, ↓ serum anti-dsDNA antibodies
Furumoto et al. [46]	Tofacitinib	JAK3 and JAK1	MRL/lpr	P, E	↓ nephritis, ↓ skin lesions, ↓ serum anti-dsDNA antibodies, ↓ ANA, ↓ vascular dysfunction
Wu et al. [47]	CDDO-Me	JAK1 and STAT3	B6-Sle1.Sle3, MRL/lpr, NZM2410	P (B6-Sle1.Sle3, MRL/lpr), E (NZM2410)	↓ nephritis, ↓ serum anti-dsDNA antibodies
Edwards et al. [48]	Stattic	STAT3	MRL/lpr	P	↓ nephritis, ↓ serum anti-dsDNA antibodies, ↑ serum C3 levels
Du et al. [49]	Stattic	STAT3	MRL/lpr	P	↓ renal tubulointerstitial lesions
Chan et al. [50]	Ruxolitinib	JAK1 and JAK2	MRL/lpr	E	↓ skin lesions

A JAK/STAT útvonal szerepét vizsgáló első kísérletek SLE patogenezisében két feltételezésen alapult:

1. I. (α/β) és II. (γ) típusú interferonok fontos szerepet játszanak az SLE patofiziológiájában;
2. A JAK/STAT kaszkád felelős az aktivált IFN-receptorból a sejt magban történő átírásig terjedő folyamatért.

Alunno A. et al.: Pathogenic and Therapeutic Relevance of JAK/STAT Signaling in Systemic Lupus Erythematosus: Integration of Distinct Inflammatory Pathways and the Prospect of Their Inhibition with an Oral Agent. Cells 2019, 8, 898; doi:10.3390/cells8080898

JAK gátlás vizsgálata egyéb autoimmun kórképekben

Szisztémás sclerosis. IFN I – gyulladás-fibrosis tofacitinib, baricitinib, ruxolitinib mellett mRSS javult, ILD nem progrediált.

Dermatomyositis – fokozott IFN I szignatúra - tofacitinib szign. javította a túlélést, upadacitinib DM bőrtüneteket javította, baricitinibbel fázis II és III vizsgálat folyamatban.

Sjögren szindróma- pathogenezisben szerepet játszó SNP-k IFN I választ váltanak ki – baricitinib, filgotinib mellett ESSDAI értékek javultak.

Szisztémás vasculitisek- GCA- jelátvitel JAK-STAT rendszeren keresztüli- gátolja a microvasc. angogenezist.

Polymyalgia rheumatica – tofacitinib és baricitinib adása fázis II vizsgálatokban jó eredményt hozott.

Takayasu arteritis – IFN I szignatúra expressziója fokozott - jelátvitel JAK-STAT – IL 6 gátlás hatásos, tofacitinibbel és upadacitinibbel folynak fázis II és III vizsgálatok.

ANCA asszociált vasculitisek

Vasculitisek csoportosítása

Chapel Hill Klasszifikáció (CHCC) 2012

Box 1 | CHCC 2012 nomenclature for vasculitis⁹

Large vessel vasculitis

Takayasu arteritis
Giant cell arteritis

Medium vessel vasculitis

Polyarteritis nodosa
Kawasaki disease

Small vessel vasculitis

ANCA-associated vasculitis

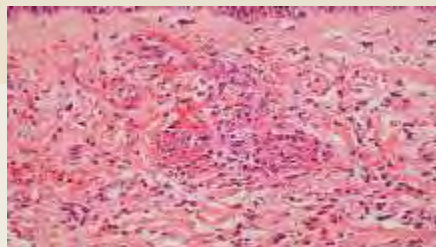
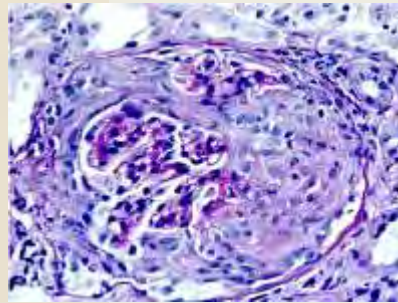
- Microscopic polyangiitis
- Granulomatosis with polyangiitis
- Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

Immune-complex small vessel vasculitis

- Anti-glomerular-basement-membrane disease
- Cryoglobulinaemic vasculitis
- IgA vasculitis (formerly Henoch-Schönlein purpura)
- Hypocomplementaemic urticarial vasculitis (anti-C1q vasculitis)

Variable vessel vasculitis

Behçet disease
Cogan syndrome



Single organ vasculitis

Cutaneous leukocytoclastic angiitis
Cutaneous arteritis
Primary central nervous system vasculitis
Isolated aortitis

Vasculitis associated with systemic disease

Lupus vasculitis
Rheumatoid vasculitis
Sarcoid vasculitis
Others

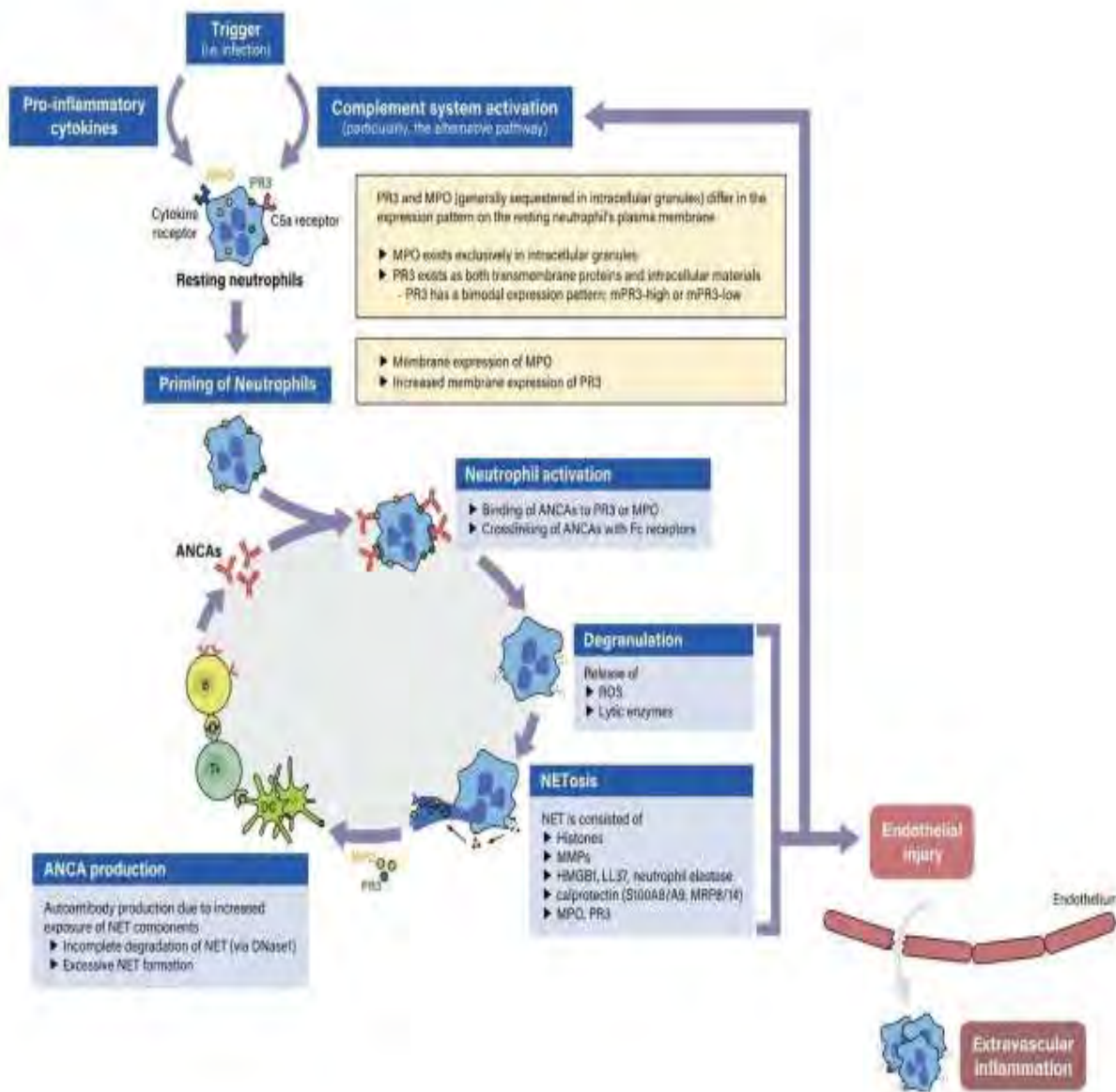
Vasculitis associated with probable aetiology

Hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemic vasculitis
Hepatitis B virus-associated vasculitis
Syphilis-associated aortitis
Drug-associated immune-complex vasculitis
Drug-associated ANCA-associated vasculitis
Cancer-associated vasculitis
Others

Abbreviation: CHCC, Chapel Hill Consensus Conference. Modified with permission obtained from Jon Wiley and Sons, Jennette, J. C. et al. *Arthritis Rheum.* 65, 1–11 (2013).⁹

- Necrotizáló
- Pauci-immun
- ANCA asszociált

ANCA asszociált vasculitisek immunpathogenezise



Az anti-neutrofil citoplazmatikus antitest (ANCA) asszociált vasculitis patogenezise.

Gyulladásos trigger a myeloperoxidáz (MPO) és a proteináz 3 (PR3) kifejeződéséhez vezet a neutrofileken.

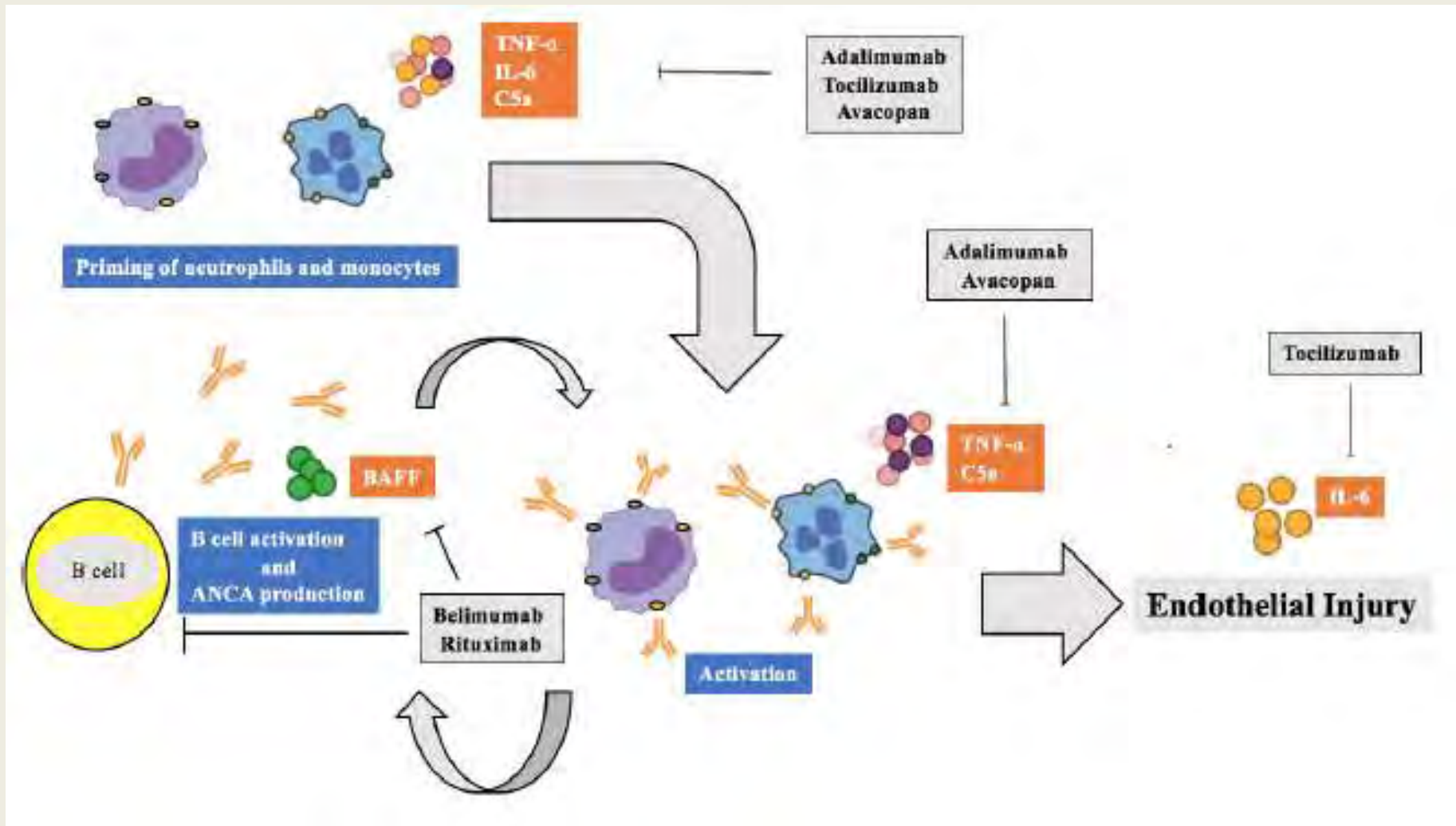
Az ANCA-k kötődése a PR3-hoz és az MPO-hoz neutrofil aktivációt vált ki, neutrofil extracelluláris NETozist, amely a MPO-k és a PR3-k felszabadulásához vezet, hogy előkészítse az ANCA-kat.

A degranuláció és a NETosis hozzájárul az endotél sérüléshez és a komplement aktivációhoz.

NETosis NET=Neutrophil Extracellular Trap A neutrofilek urát kristályok és más noxák által kiváltott speciális sejthalála oxidatív szétrobbanást követően Az extracellulárisá váló kromatin (DNS+hiszton) aggregált hálót hoz létre A háló megkötí a baktériumokat/urát kristályokat, a kapcsolt enzimek révén semlegesíti a kemokineket, citokineket, immunkomplexekeket és ezáltal limitálja a gyulladást A NETosis autoimmun folyamatokat indukálhat (kromatin és SLE, PAD, anticcp és RA)

Kronbichler A.:Immunopathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 7319; doi:10.3390/ijms21197319

Terápiás lehetőségek ANCA asszociált vasculitisben



Az ANCA-asszociált vasculitisek terápiás lehetőségei a betegség patogenezeise alapján.

A TNF- α , az IL-6 és az alternatív komplementaktiváció hozzájárul a neutrofilek aktiválásához, endotélkárosodás hoz.

Adalimumab, tocilizumab, illetve az avakopán (C5aR antagonisták csoportjába tartozó gyógyszer) a lehetősége terápiák. BAFFserkenti a B-sejtek aktiválódását. **Belimumab és B sejtre ható rituximab** lehetséges terápia.

ANCA-asszociált vasculitis kezelése - Rituximab

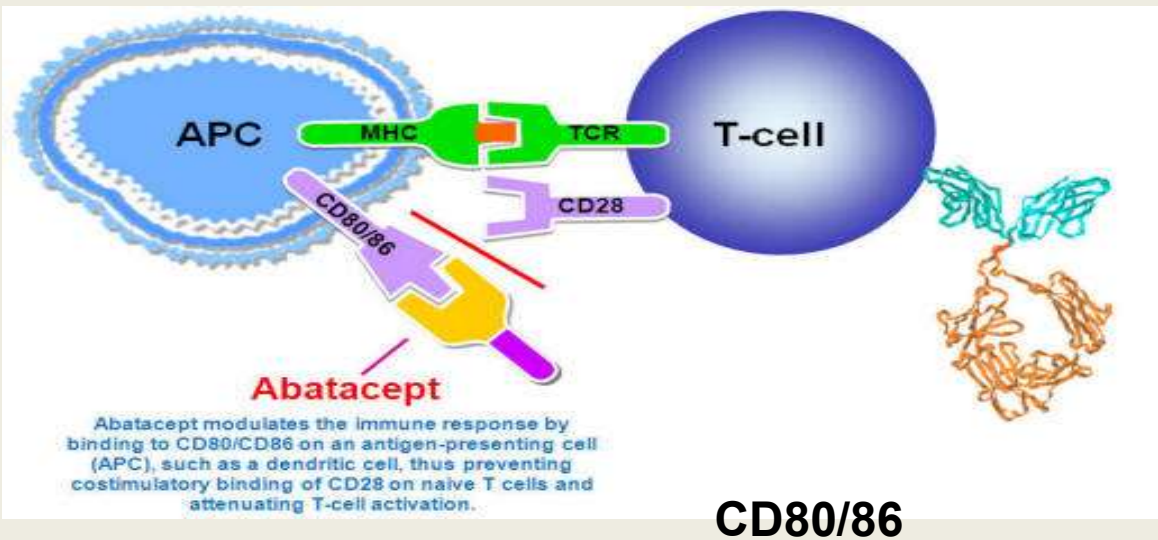
- Indikáció:
- Olyan generalizált és súlyos ANCA-asszociált vasculitisben (polyangiitis granulomatosa - GPA, mikroszkópikus polyangiitis - MPA) szenvedő betegek kezelésére, akik a hagyományos (nagy dózisű kombinációs) terápiára kontraindikáltak (haemorrhagiák, malignitás), vagy akiknél következik be. (9/93 NM



d

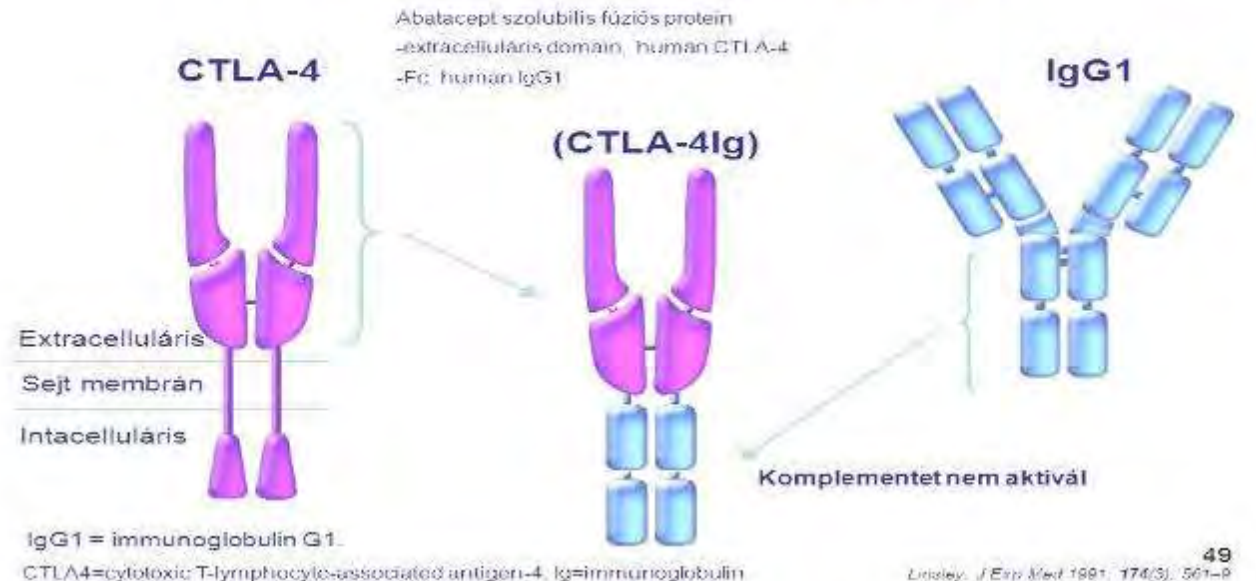
Kostimuláció gátlás

CTLA 4 inhibitor - abatacept



Indikációk: RA, PsA, pJIA

Abatacept szerkezete



ABATACEPT

Kostimuláció gátló

egy szolubilis fúziós protein, mely magában foglalja a humán CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) extracelluláris doménjét, és a humán IgG1 módosított Fc régióját

T SEJT AKTIVÁCIÓT GÁTOL

Nem TNF alfa gátló biologikumok

	Tocilizumab	Abatacept	Rituximab
Szerkezet	IL-6 receptor elleni humanizált antitest	rekombináns humán CTLA-4+IgG1 fúziós protein	egér+humán kiméra anti-CD20 monoklonális antitest
Féléletidő	14 nap	13-17 nap	5-19 nap
Adagolás	8 mg/ttkg iv. infúzió négyhetente, vagy 162 mg sc. injekció hetente	8-12 mg/ttkg iv. infúzió a 0., 2., 4. héten, majd 4 hetente vagy 125 mg sc. injekció hetente	2db 1000 mg iv. infúzió 2 hetes intervallummal
Indikáció	RA, szisztémás JIA GCA	RA	TNF- α gátlóra refrakter RA

IL-1 gátlás

Autoinflammatorikus kórképek

Autoinflammáció:

A veleszületett immunitás kóros válasza által létrehozott gyulladásos reakció, autoantitestek nincsenek (fagociták)

- Általában monogénes
- A természetes immunrendszer túlműködése
 - Dendritikus sejt, macrophag
 - Kulcs-citokin az interleukin 1
- Fő marker: CRP
 - Steroidra általában mérsékelt reagálás
 - IL-1 gátló célzott terápiák (anakinra, canakinumab)

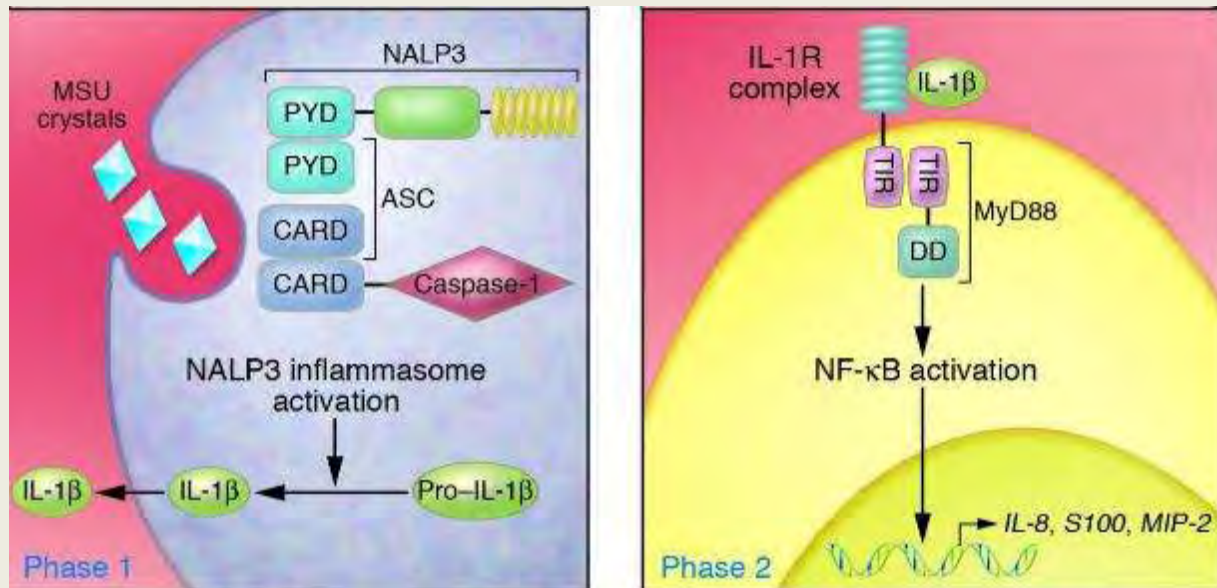
Kórképek:

- Familiaris mediterrán láz,
- TRAPS–TNF-receptorasszociált periodikus syndroma,
- Cryopyrin-asszociált periodikus syndromák(CAPS)
- Mevalonát-kinázdefektus (Hyper-Ig D syndroma) - MKD/HIDS
- Pyogénsteril arthritis, pyodermagangraenosum, acne(PAPA syndroma)
- Blau syndroma

Inflammasoma hyperaktiváció → IL-1 β túltermelés

„Autoinflammatorikus szindróma”

A fagociták legfontosabb NOD-like receptora a NALP3

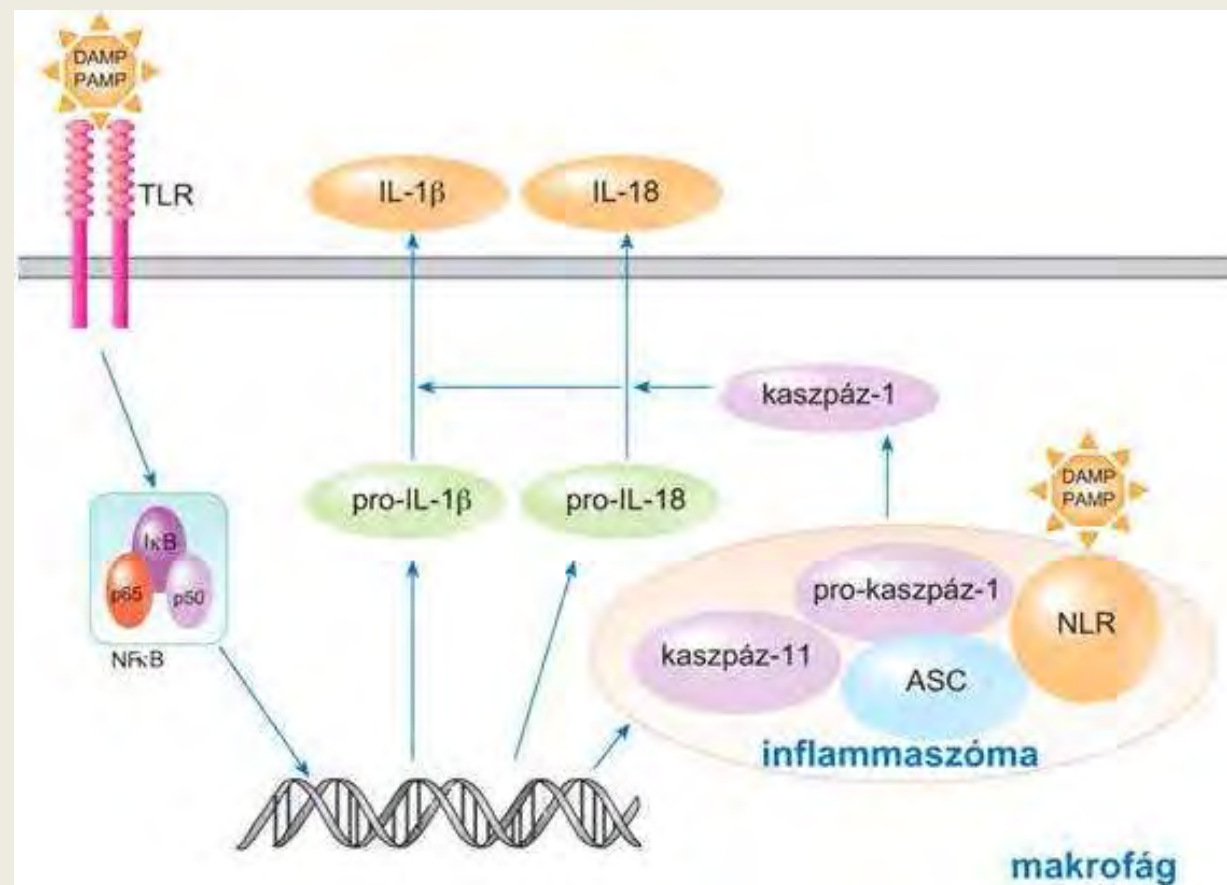


Az inflammaszóma és a fagocita rendszer aktivációját veleszületett, vagy de novo mutációk okozta fehérje elváltozások, illetve egyéb tényezők (pl. urátkristályok) váltják ki, autoantitestek nincsenek.

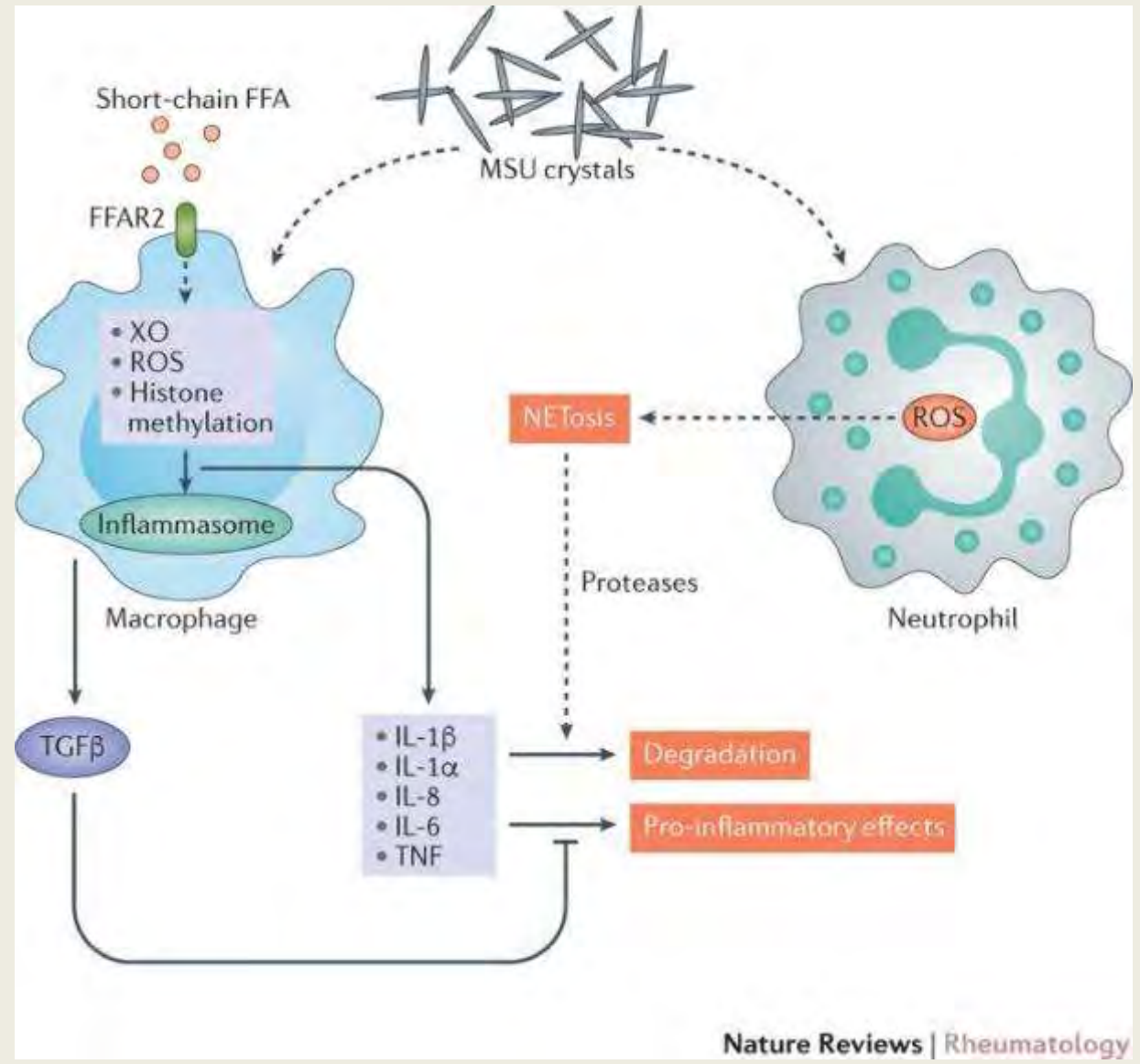
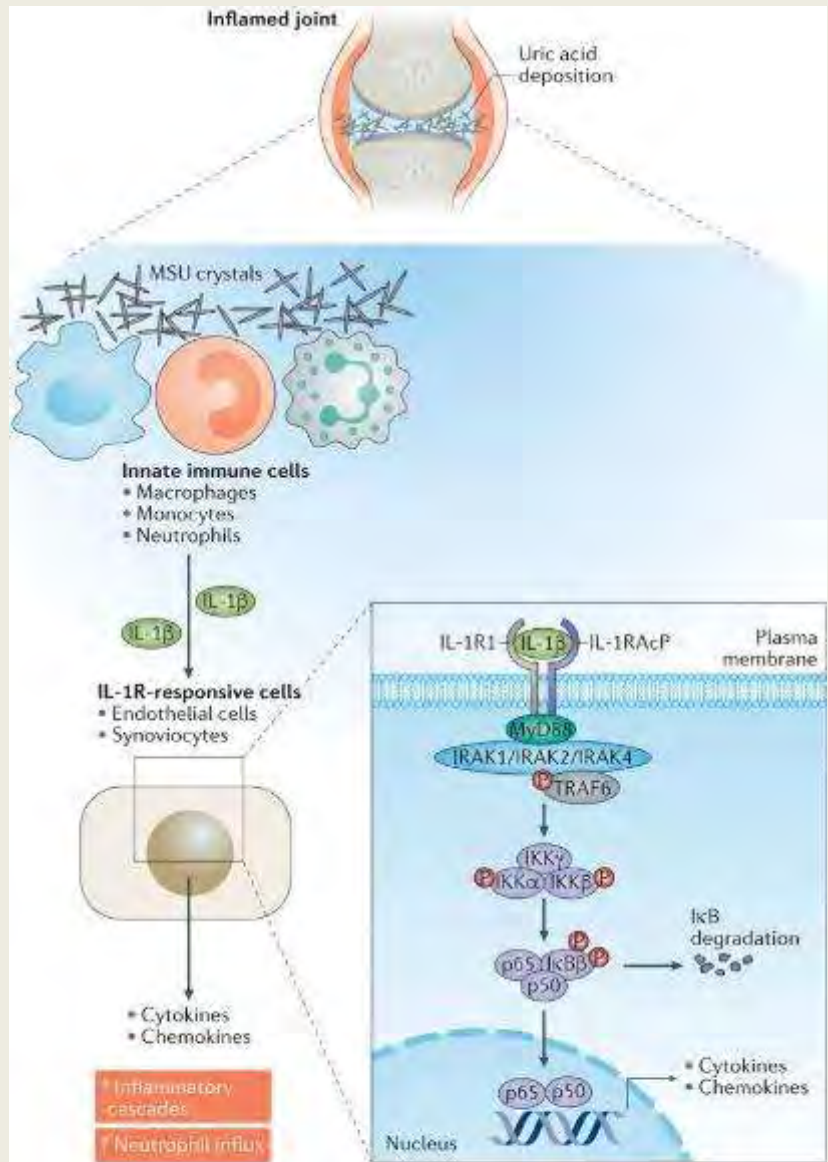
Jellemző tünetek: periodikusan jelentkező láz, rash, synovitis, nyálkahártya/savós/kötőhártya gyulladások, esetenként látási, hallási és fogzási rendellenességek, magas PMN sejtszám, süllyedés, CRP, szérum amyloid A

Inflammaszóma:

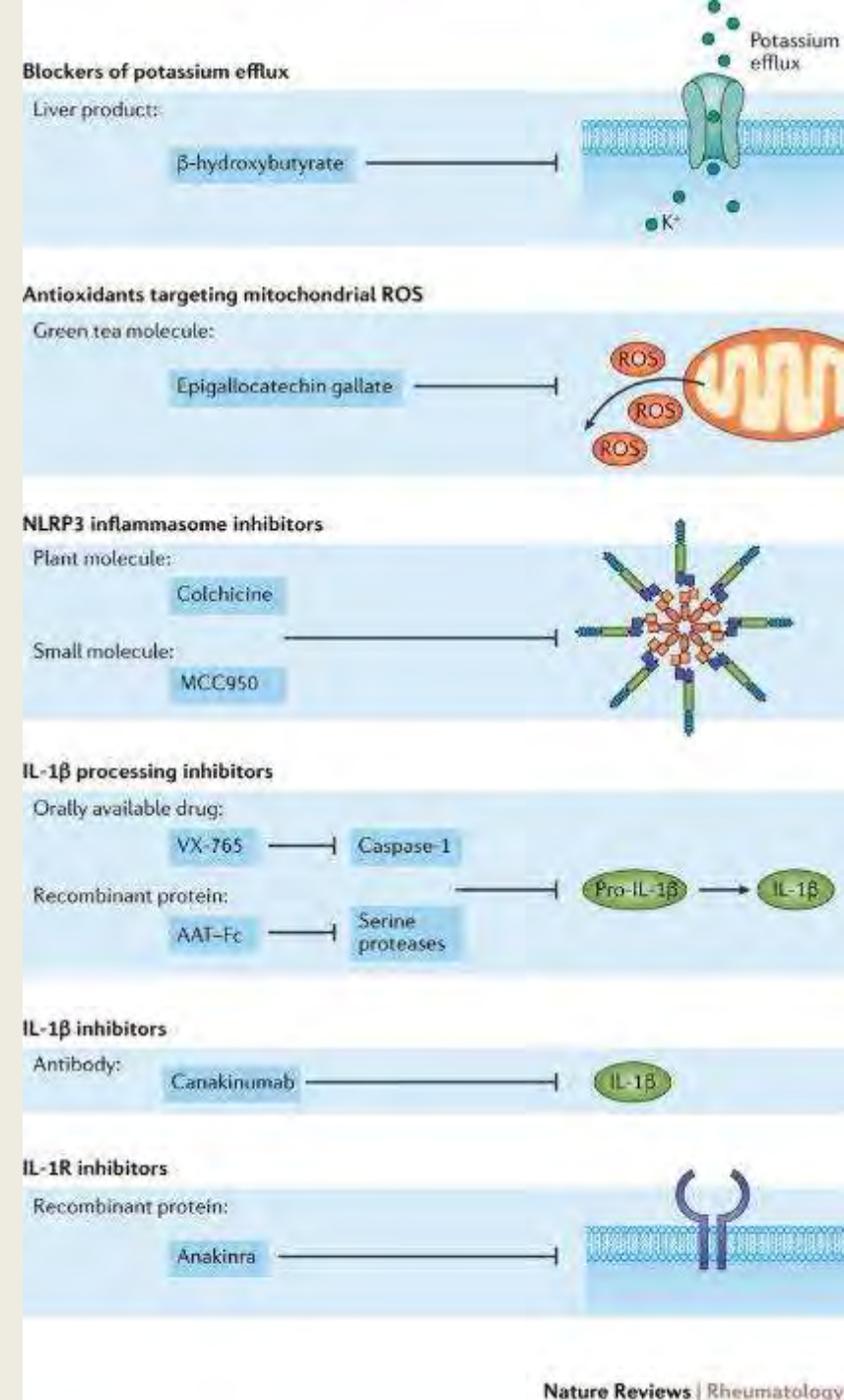
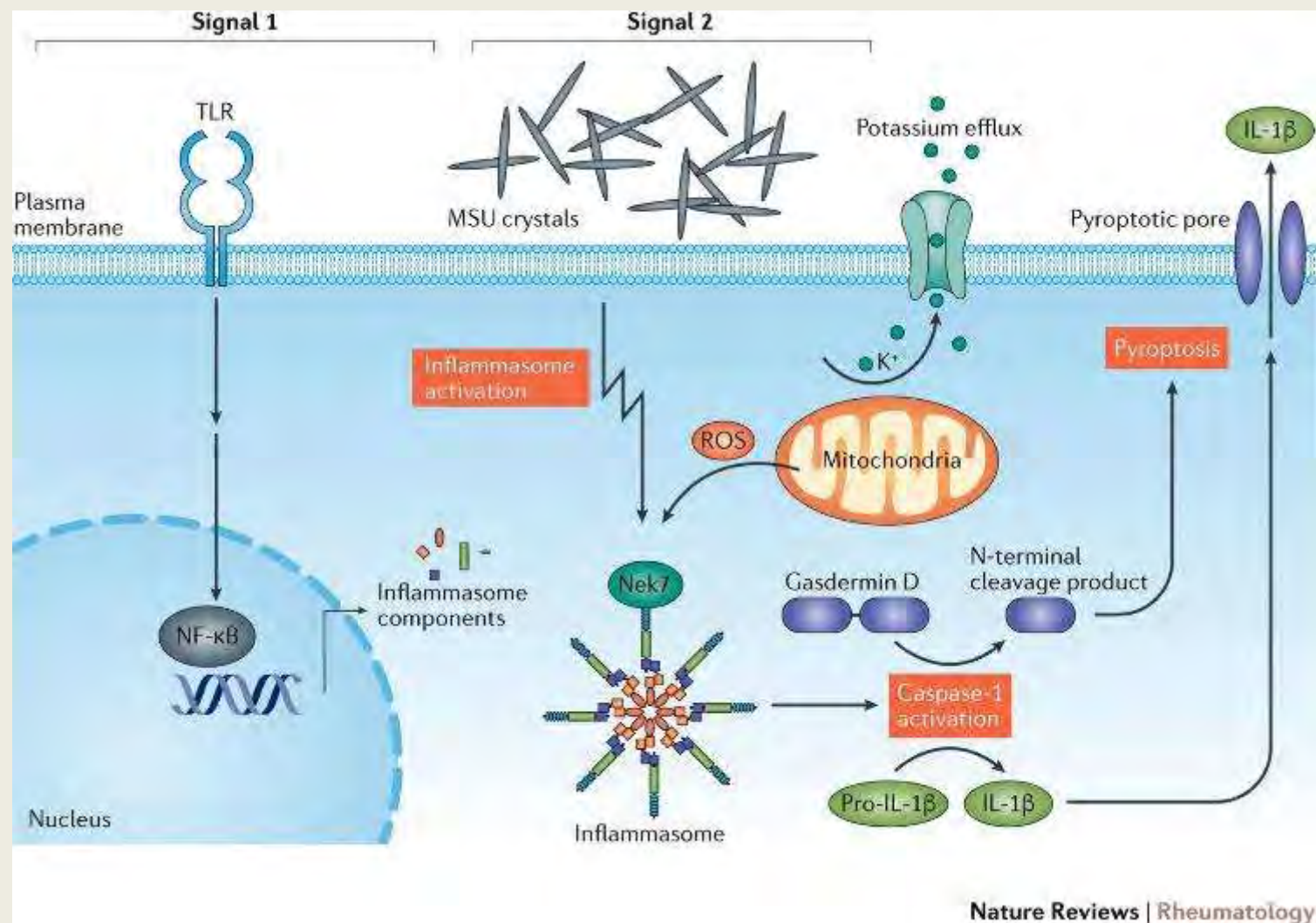
A fagocitákban jelen levő olyan multiprotein komplex, mely a NOD - like receptorán aktiválódva molekuláris mintázatként a kaszpáz -1-et aktiválja, ami az autoinflammáció két legfontosabb gyulladásos citokinje, az IL-1 β és az IL -18 képződéséért felel.



Köszvény pathogenezise, résztvevő citokinek



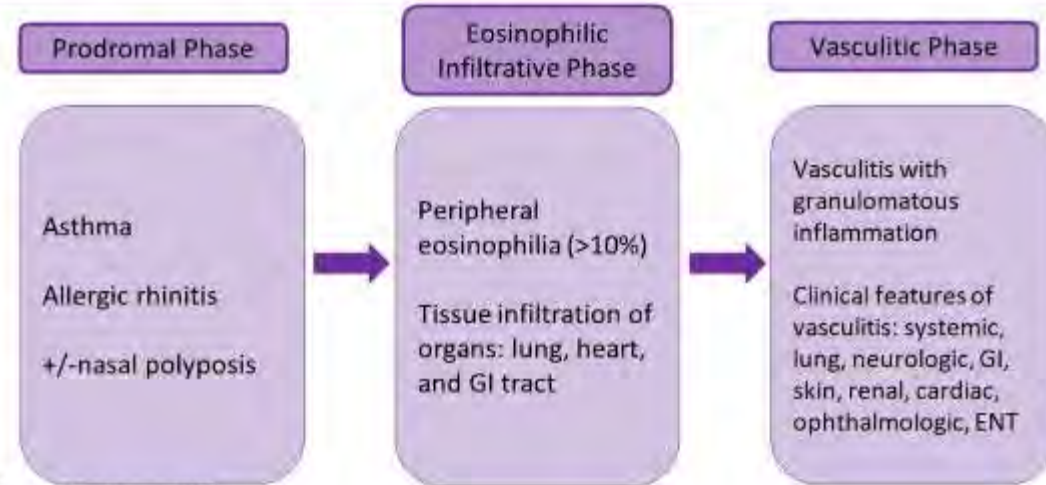
Terápiás lehetőségek köszvényben



IL-5/IL-4-IL-13 gátlás

Az IL-5 útvonal és blokkolásának szerepe EGPA-ban

Stages of EGPA



Gioffredi A, Front Immunol 2014

<https://www.youtube.com/watch?v=9anbiSVc-yc>

https://en.wikipedia.org/wiki/Eosinophilic_granulomatosis_with_polyangiitis

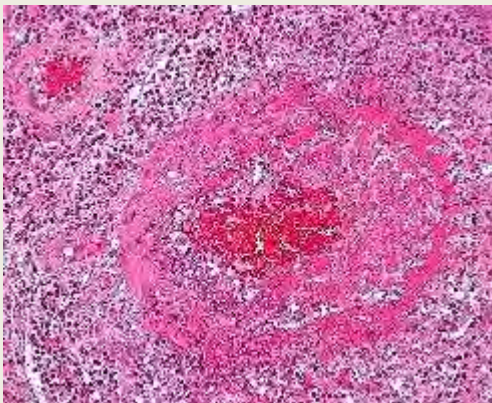
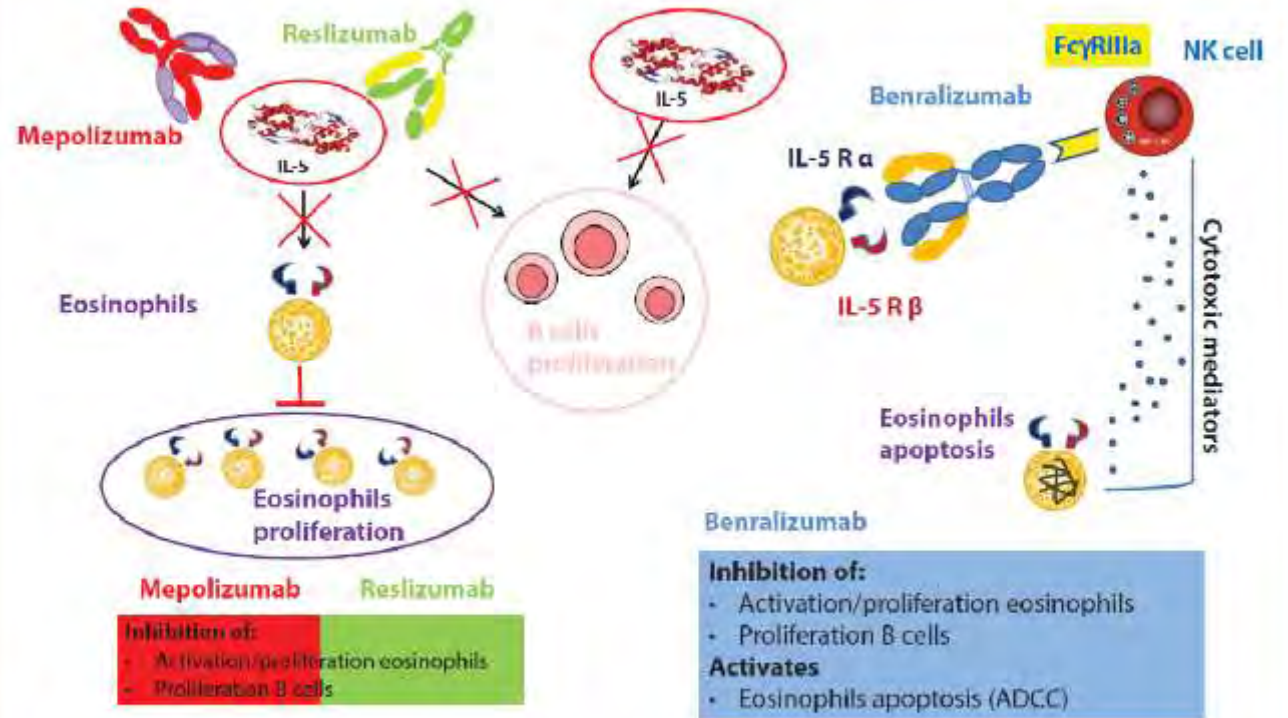


Figure 1. Mechanism of action of mepolizumab, reslizumab, and benralizumab.

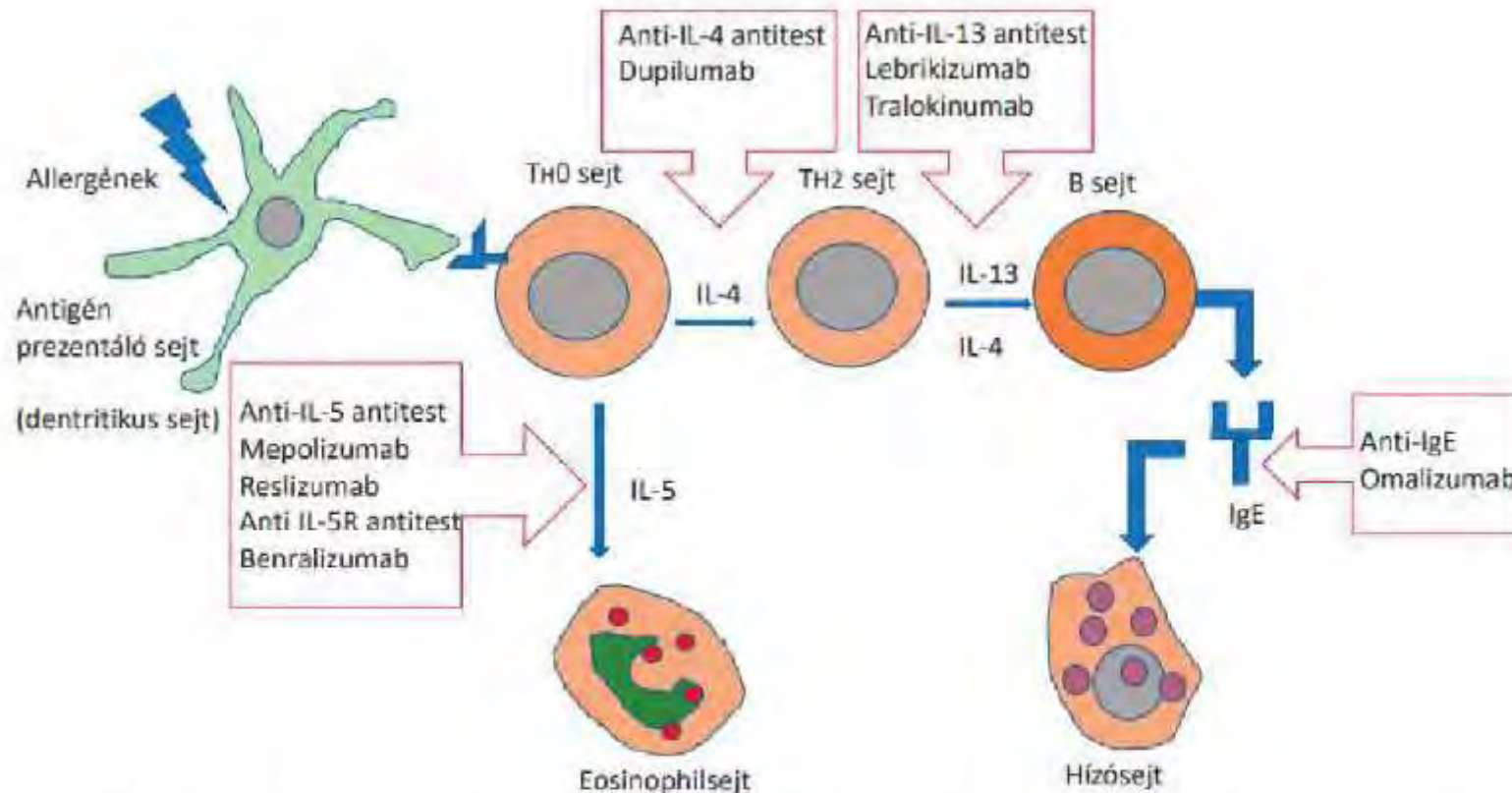


ADCC, antibody-dependent cell cytotoxicity; IL-5Rα, α subunit of the IL-5 receptor; IL-5Rβ, β subunit of the IL-5 receptor; NK, natural killer.

Menzella F, Biava M, Bagnasco D, Galeone C, Simonazzi A, Ruggiero P, Facciolo N. Drugs in Context 2019; 8: 212580. DOI: 10.7573/dic.212580 ISSN: 1740-4398

EGPA: eosinophyl granulomatosis polyangiitissel

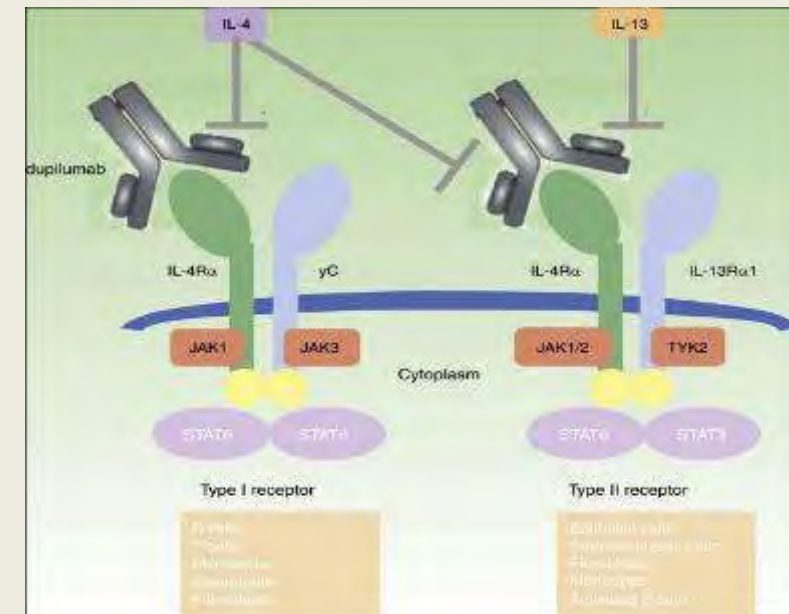
Asthma bronchiale célzott kezelése



2. ábra. A T2 asztmás légúti gyulladás biológiai kezelésének célpontjai, hatóanyagai (saját szerkesztés)

Magyar Tudomány 180(2019)9

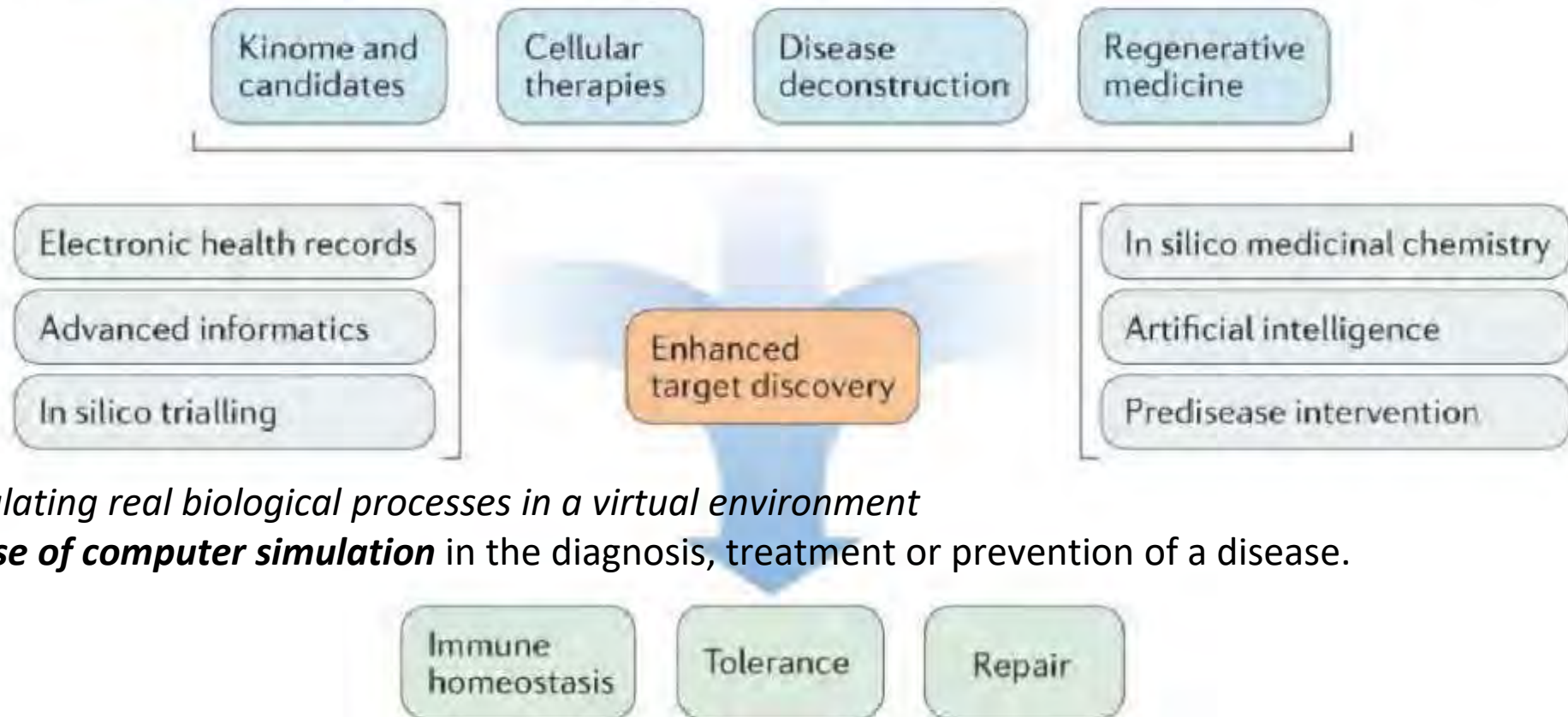
IL-5 gátló monoclonalis antitest - mepolizumab, reslizumab, IL-5 receptor antagonista - benralizumab (súlyos eozinophyl asztmában)
IL-4 és IL-13 gátlók:
IL- 4 Ra-hoz kapcsolódó dupilumab, mely az IL-4 és IL-13 citokin működését gátolja



A jövő terápiái

Fig. 3: Future approaches for immune-mediated inflammatory disease therapeutics.

From: [Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: past, present and future](#)



Goal of simulating real biological processes in a virtual environment

The **direct use of computer simulation** in the diagnosis, treatment or prevention of a disease.

We envisage future therapeutic design for immune-mediated inflammatory diseases to involve a combination of routes for candidate target discovery: kinome interrogation, novel cellular therapies, polyomic disease deconstruction and advances in regenerative medicine. In turn, this discovery programme will be enhanced by the application of artificial intelligence-based methods, in silico medicinal chemistry and in silico trialling, leading to immune homeostasis, immune tolerance and repair of organ damage.

Köszönöm a figyelmet!



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769