

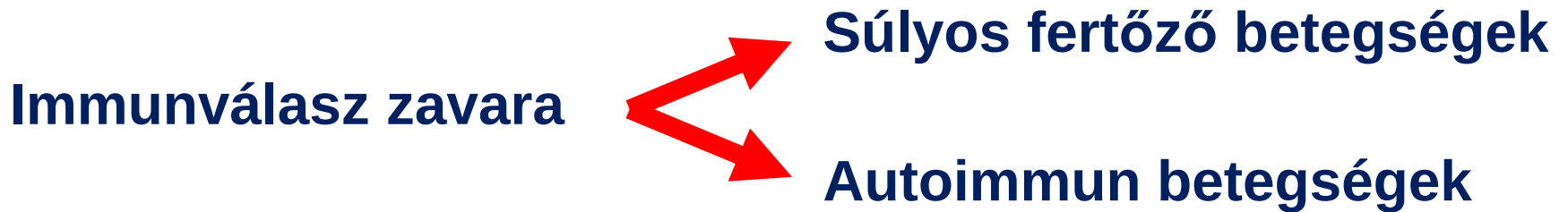
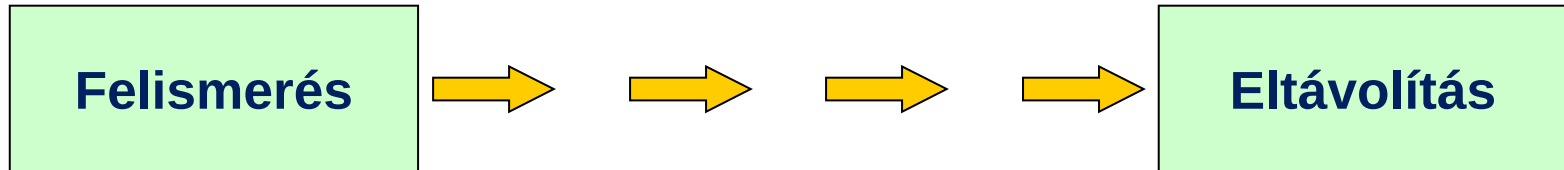
Sejten belüli jelátviteli folyamatok és jelentőségük az immunológiában



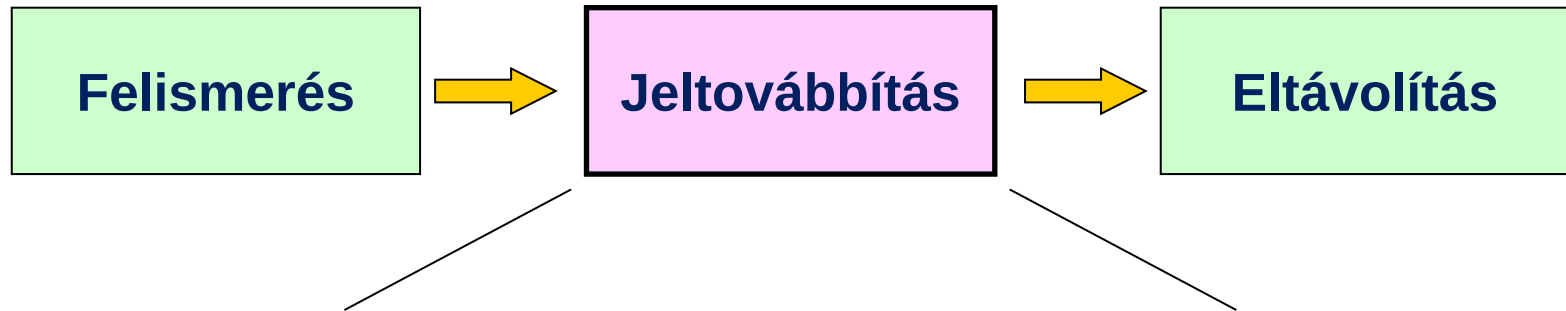
SE RIK Immunológiai
Továbbképző
Budapest, 2026. márc. 9.

Dr. Mócsai Attila
Semmelweis Egyetem
ÁOK Élettani Intézet

Az immunrendszer működése



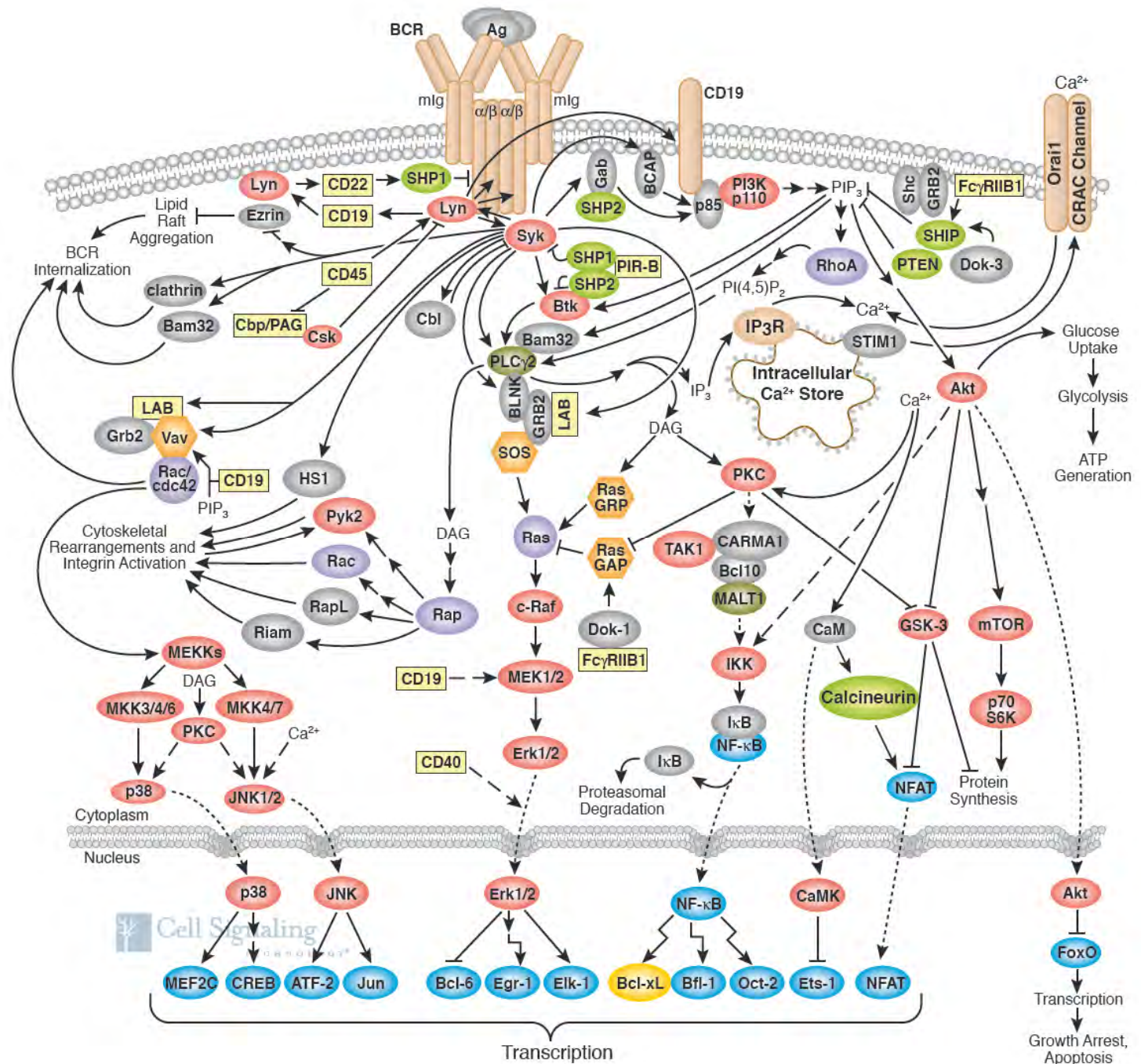
Az immunrendszer működése



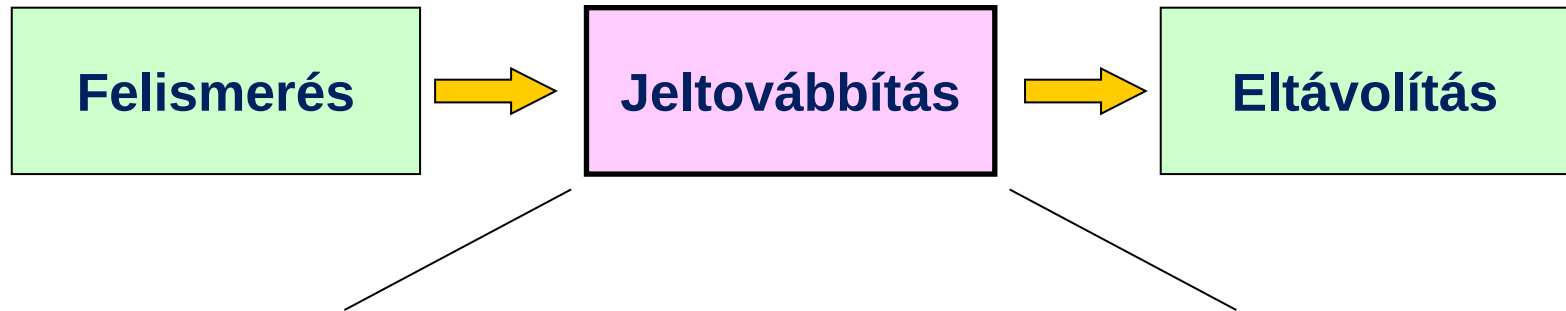
Nagyon összetett folyamat

Sok sejttípus és intracelluláris molekula

A B-sejt-receptor jelátvittele



Az immunrendszer működése



Nagyon összetett folyamat

Sok sejttípus és intracelluláris molekula

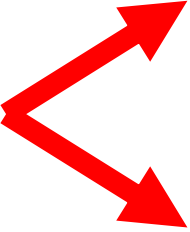
Köztük nagyon sok kináz

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 sejttípusban 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-gátlók kifejlesztése technikailag megoldott

➔ Specifitás vs. multi-targeting?

- mindkettő lehet előnyös
- kinázok esetén mindkettő megoldható

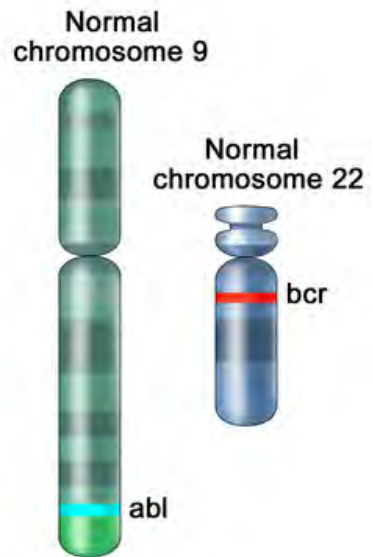
➔ Kináz-gátlók kismolekulák

- olcsó előállítási költség
- szájon át szedhetők

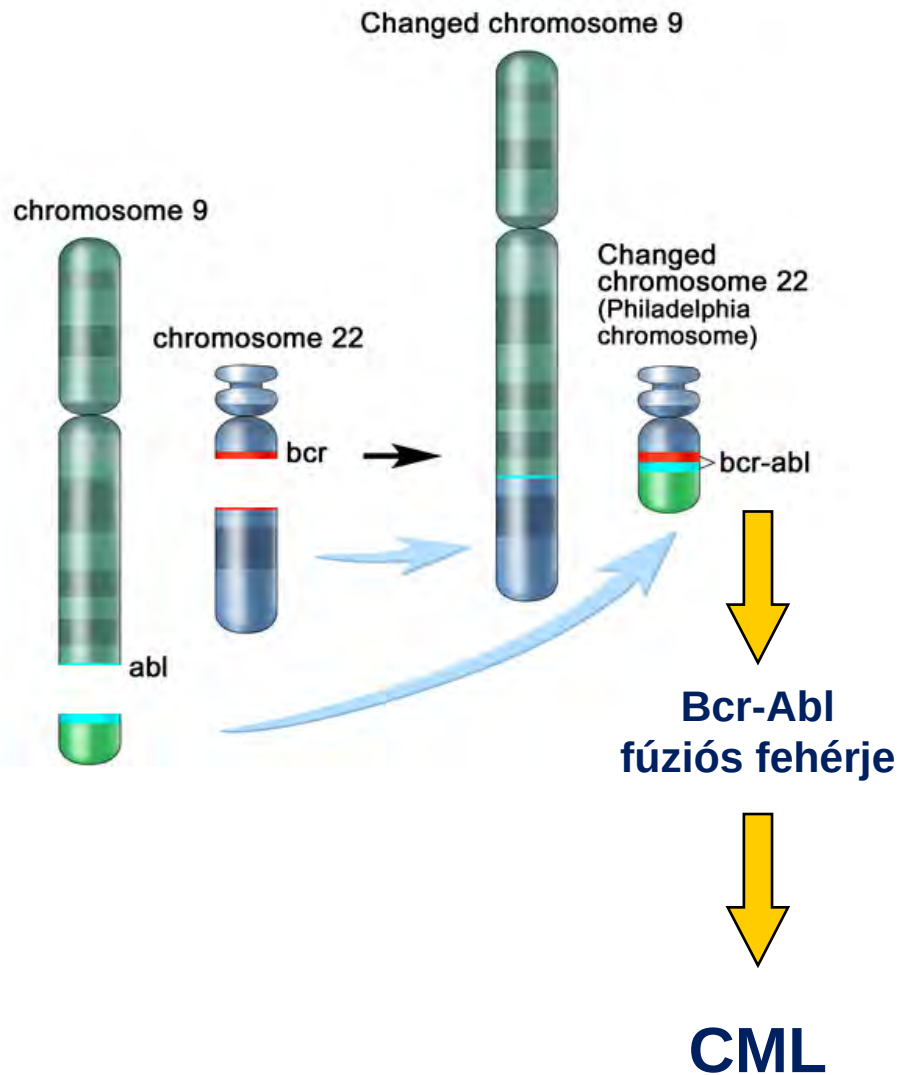
➔ Kináz-gátlók már a klinikumban vannak

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

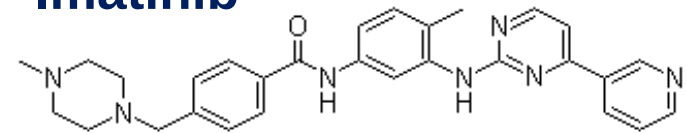
A Gleevec története



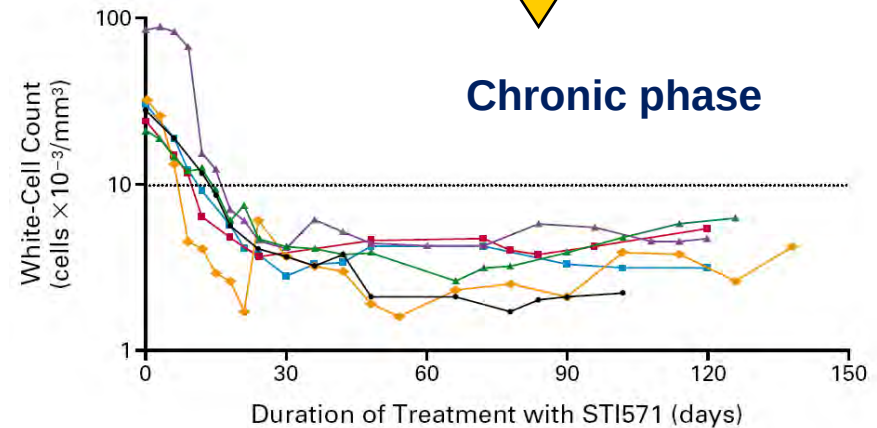
A Gleevec története



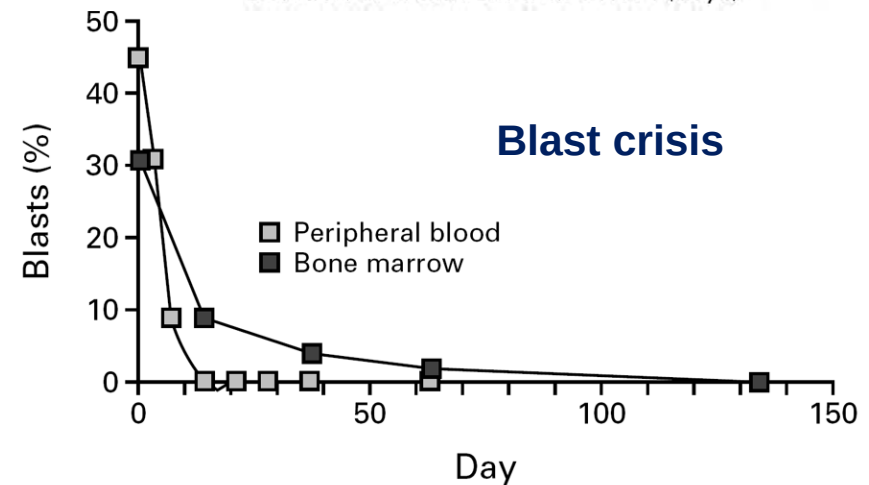
Imatinib



Chronic phase



Blast crisis



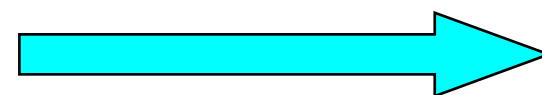
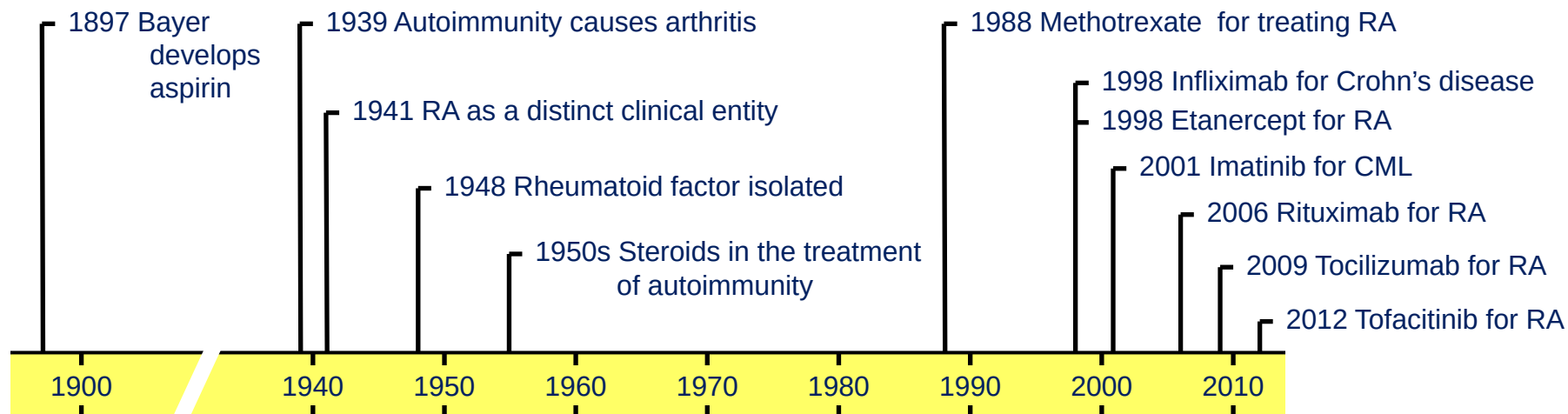
Tirozin-kináz-gátlószer



Onkológiai alkalmazás

Tirozin-kinázok immunológiai és gyulladásos folyamatokban?

A rheumatoid arthritis „idővonala”

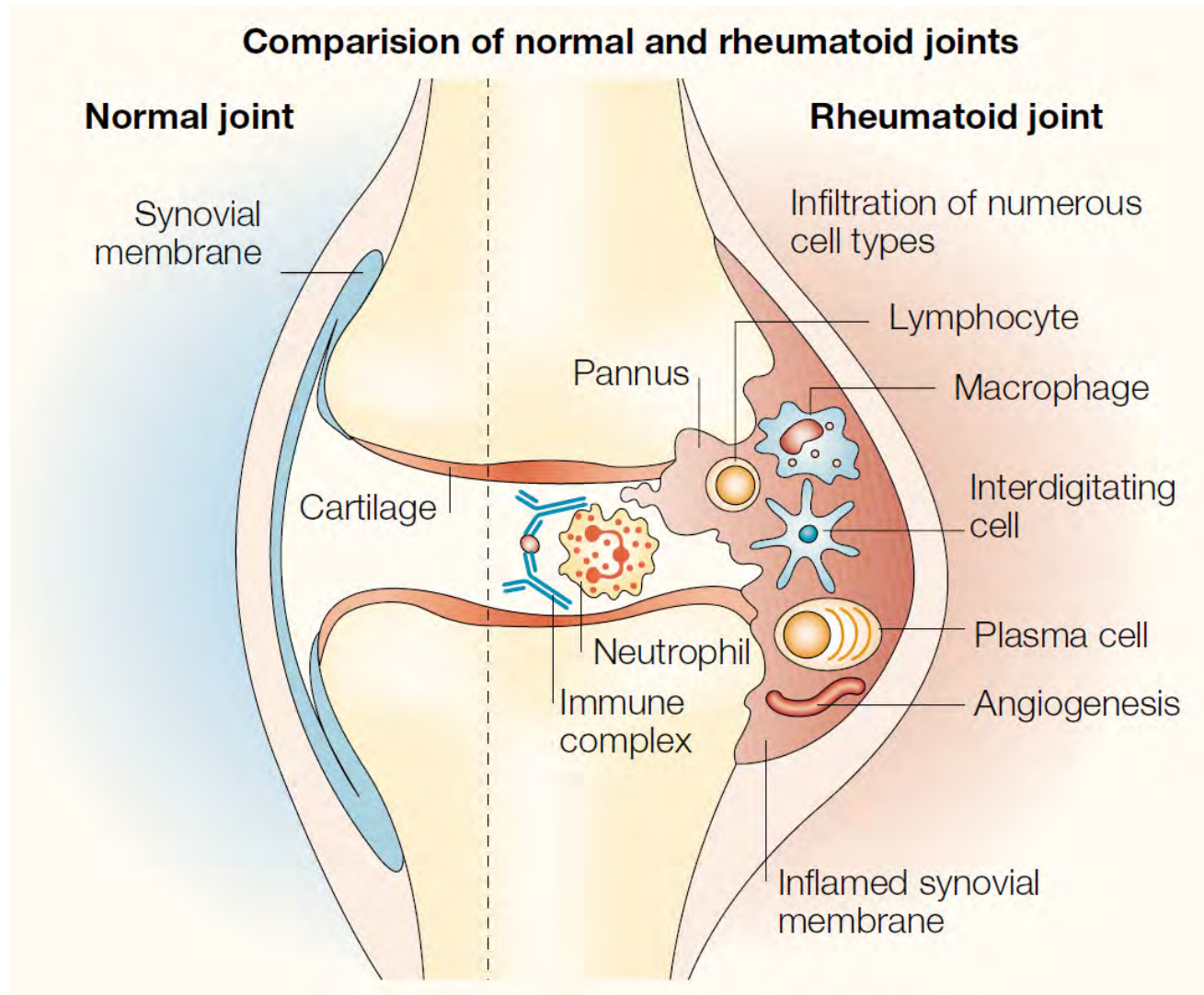


Célzott terápia

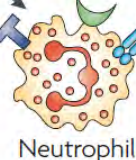
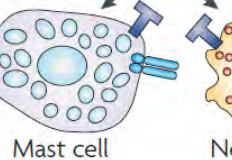
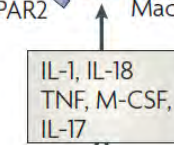
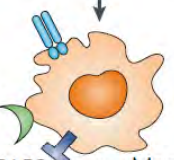
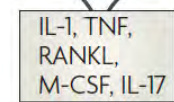
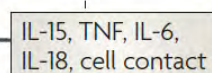
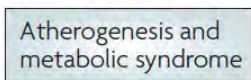
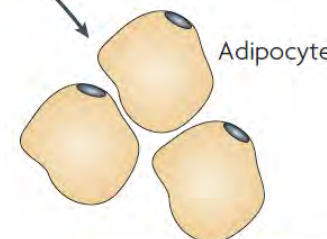
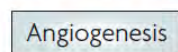
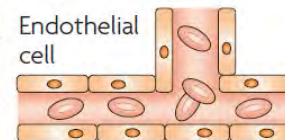
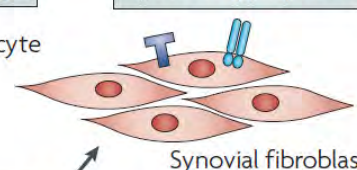
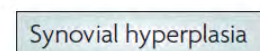
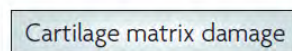
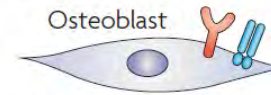
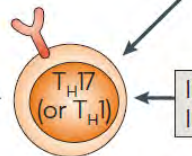
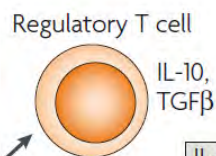
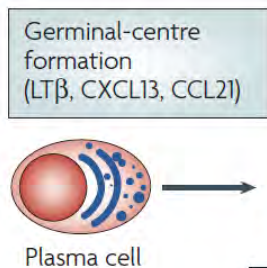
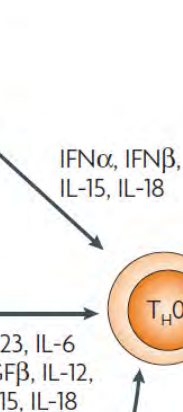
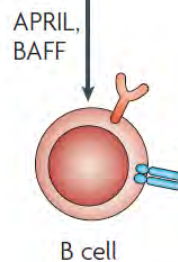
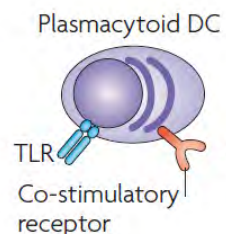
A célzott terápiák kifejlesztése



Az RA sejtes résztvevői

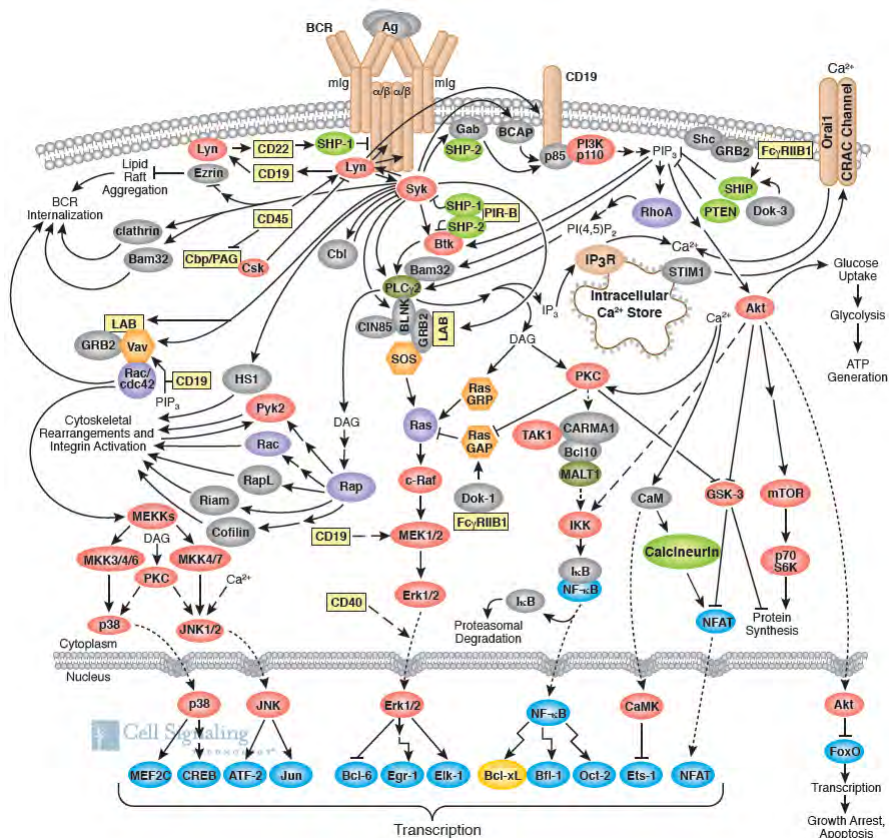


Citokin-hálózatok RA-ban

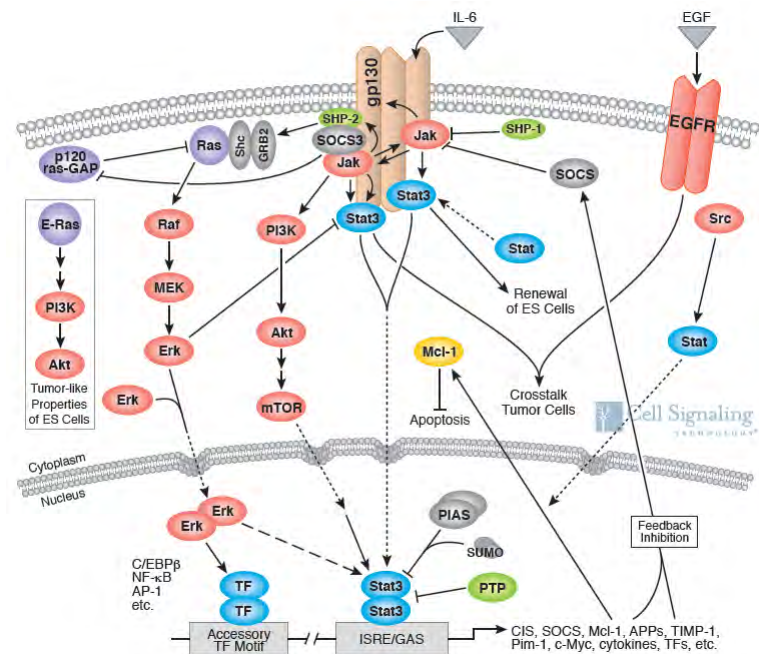


Intracelluláris jelátviteli folyamatok

A B-sejt-receptor jelátvitеле



Citokin-receptorok jelátvitеле



A célzott terápiák jellemzői és támadáspontjai

Biológiai terápiák
sejtfelszíni receptorok gátlása

Kismolekulájú gátlószer
sejten belüli jelátvitel gátlása

**Citokin-
hálózatok**

**Egyéb
folyamatok**

**Elsősorban
kináz-gátlószer**



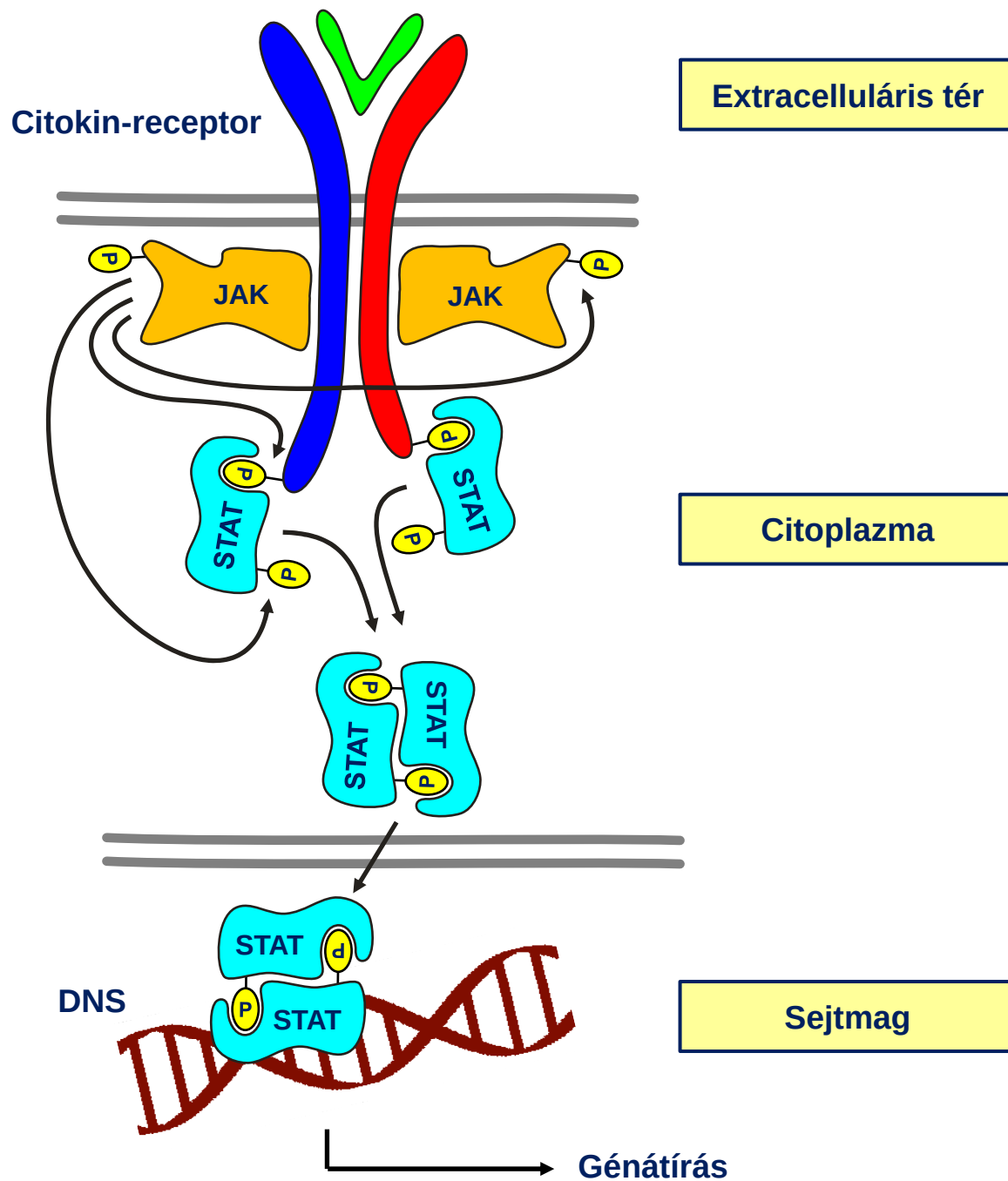
Biológiai terápiák és kismolekulás gátlószeres általános jellemzői

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

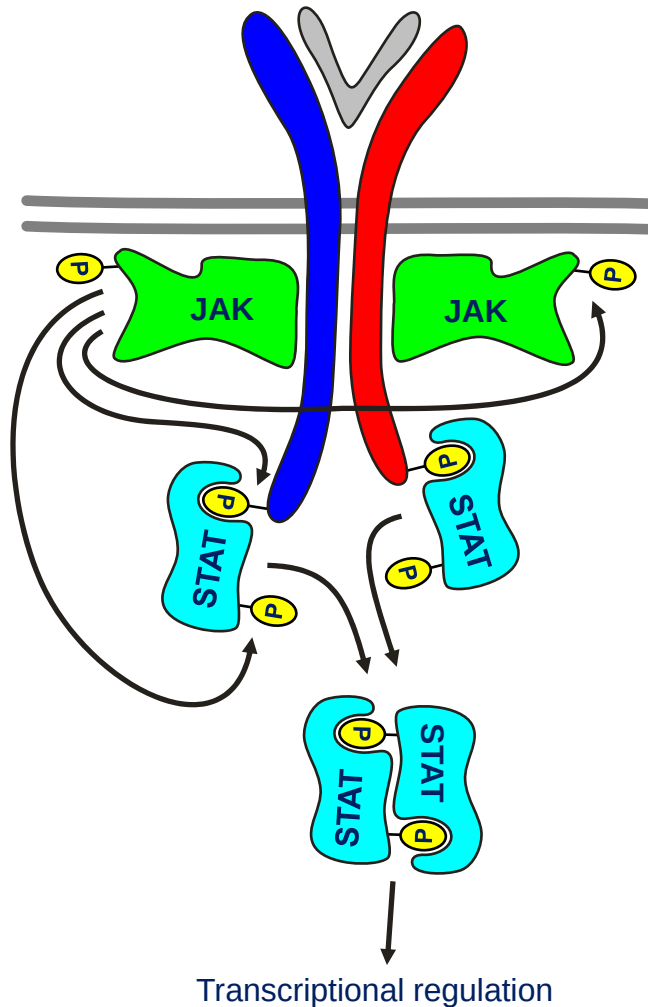
Nature 1995, **377**: 65-68.

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

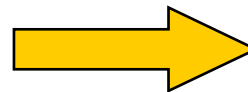


Type I receptors:

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

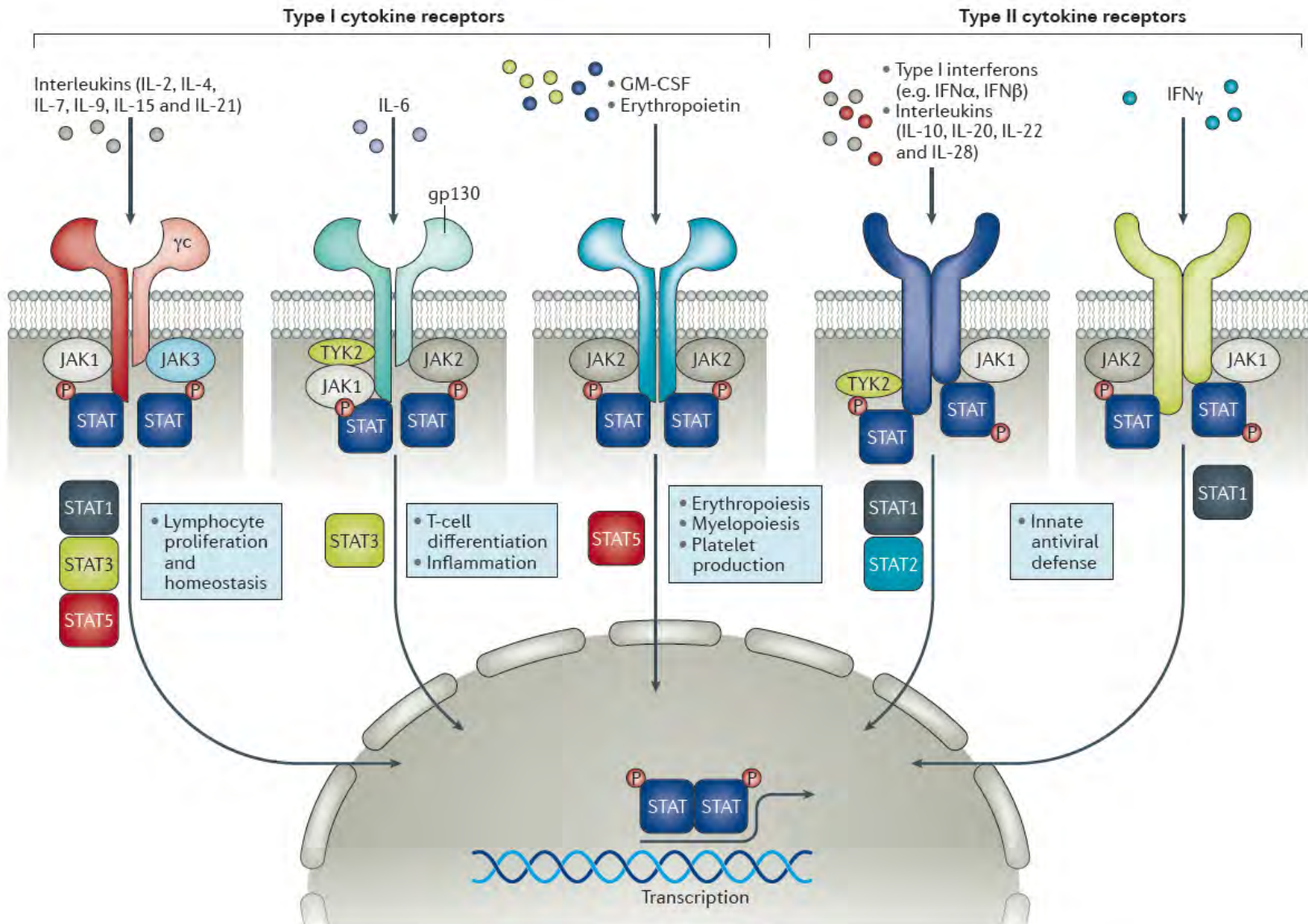
Type II receptors:

IFN γ } Jak1, Jak2
IFN α }
IFN β } Jak1, Tyk2
IL-10 }



Citokin-jelátvitel

Az egyes JAK kinázok szerepe



Az egyes JAK kinázok szerepe

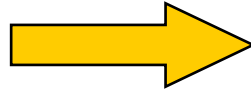
Receptorcsalád	Citokin-receptor	Jelátvitel
I-es típusú citokin-receptorok (van extracelluláris WSXWS szekvencia)	IL-2-receptor (γc)	JAK1, JAK3
	IL-3-receptor	JAK2
	IL-4-receptor (γc)	JAK1, JAK3
	IL-5-receptor	JAK2
	IL-6-receptor	JAK1, JAK2, TYK2
	IL-7 receptor (γc)	JAK1, JAK3
	IL-9-receptor (γc)	JAK1, JAK3
	IL-11-receptor	JAK2
	IL-12-receptor	JAK2, TYK2
	IL-13-receptor	JAK1, JAK2, TYK2
	IL-15-receptor (γc)	JAK1, JAK3
	IL-21-receptor (γc)	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- α -receptor	JAK1, TYK2
	IFN- β -receptor	JAK1, TYK2
	IFN- γ -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)

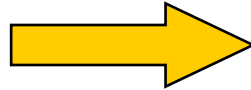
Összefoglalva

Haemopoiesis



JAK2

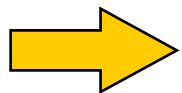
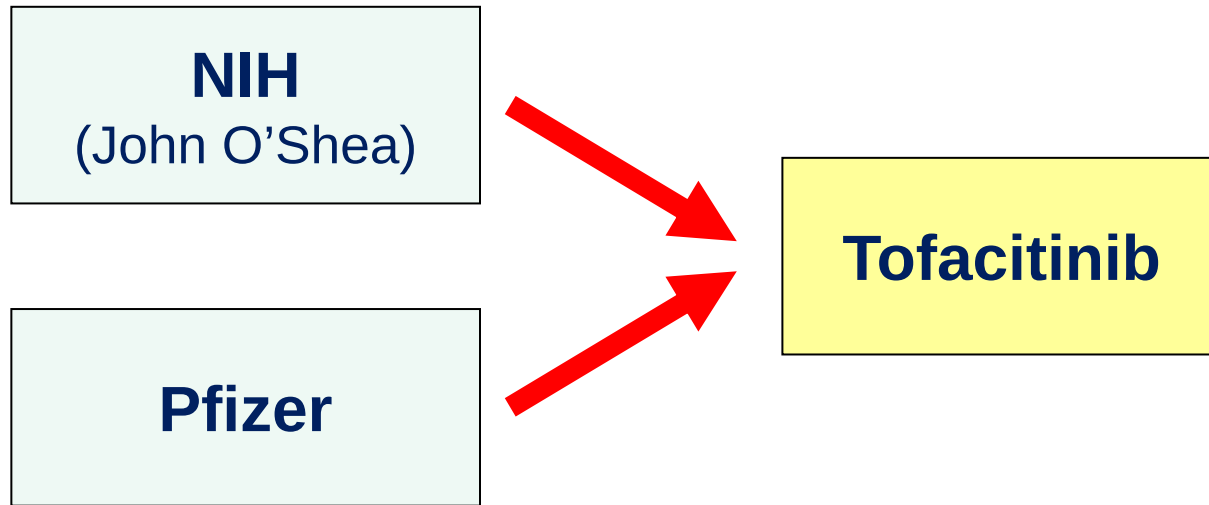
Egyebek



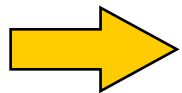
Bonyolult...

(Immunfolyamatok: főleg JAK1, JAK3)

A JAK-család gátlása



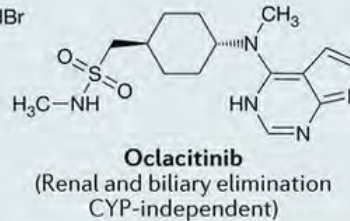
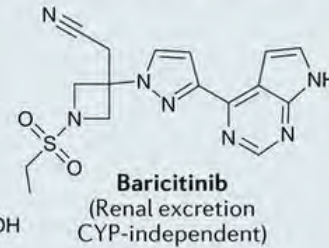
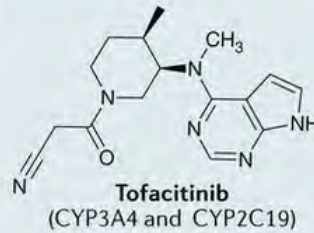
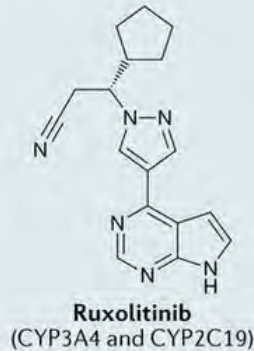
JAK3 (+ többi JAK) gátlószer



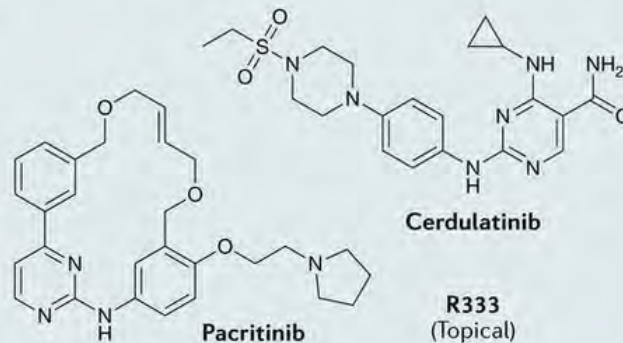
Számos citokin jelátvitelének egyidejű gátlása

A legfontosabb JAK- gátlószerke- szerkezete

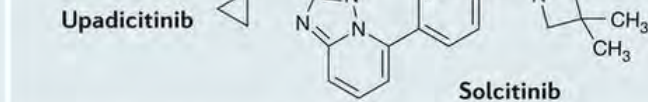
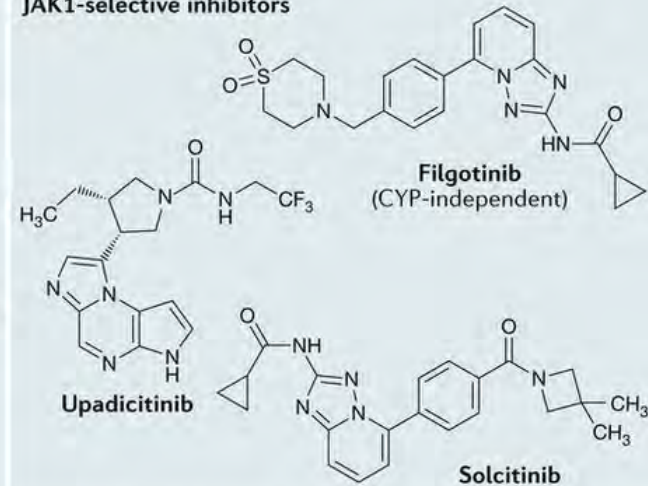
Non-selective inhibitors



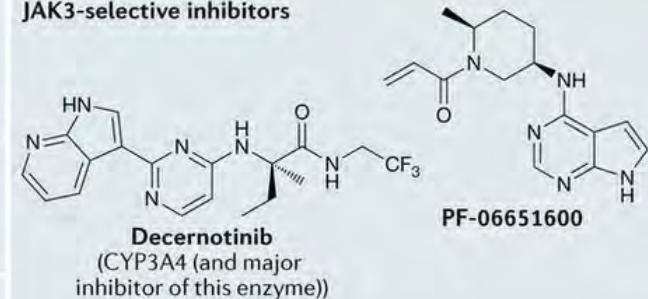
Inhibitors of JAK and other kinases



JAK1-selective inhibitors



JAK3-selective inhibitors



PF-06651600

TYK2-selective inhibitors



Also: NDI-031232, NDI-031407, PF-06700841
and BMS-986165

Jak gátlók szerek 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

A tofacitinib

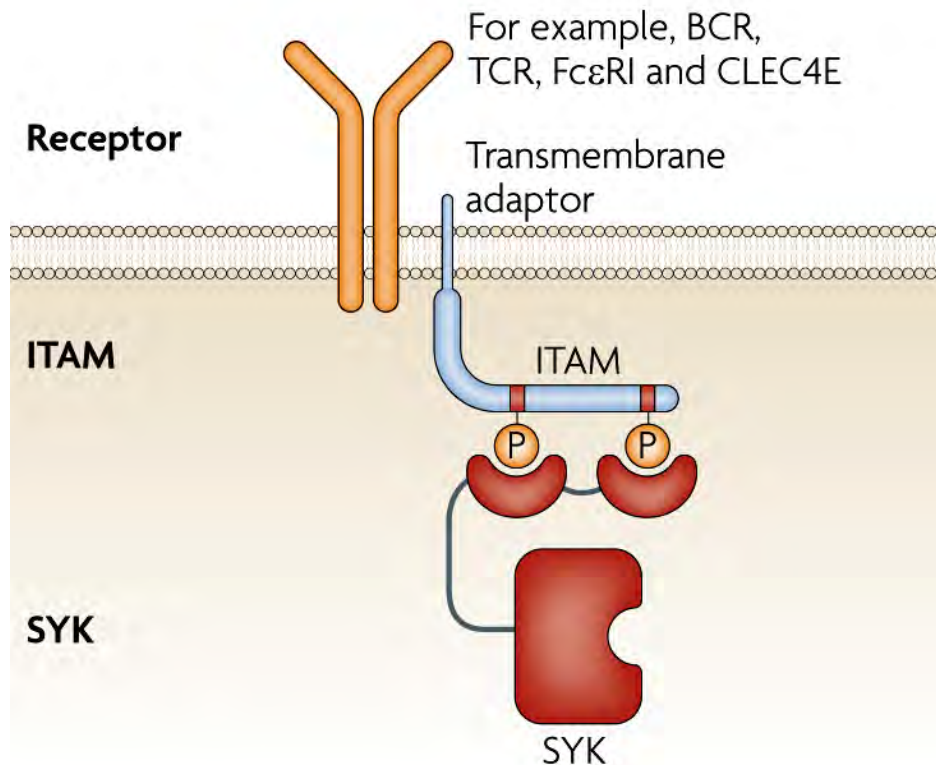
A JAK-család specifikus gátlószer
főleg JAK3, de többi is

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

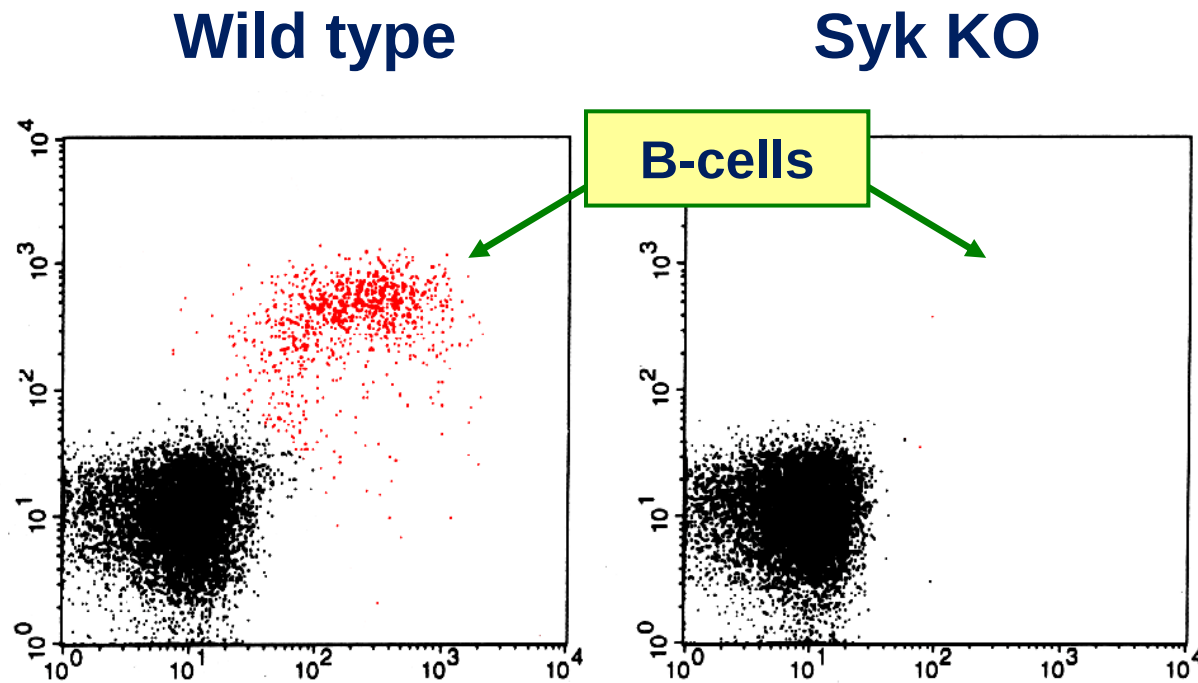
- TCR, BCR, FcR
- integrinek, C-típusú lektinek, stb.

➔ A jelpálya legtetején

- legelső ponton vesz részt
- megkerülhetetlen tényező

-

A Syk szerepe a B-sejtek fejlődésében és túlélésében

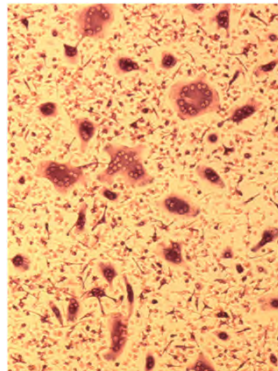
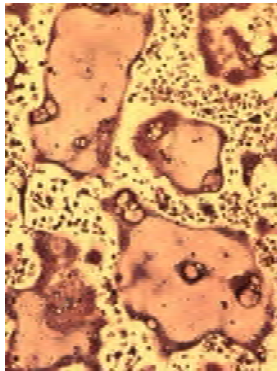


A Syk szerepe oszteoklasztokban

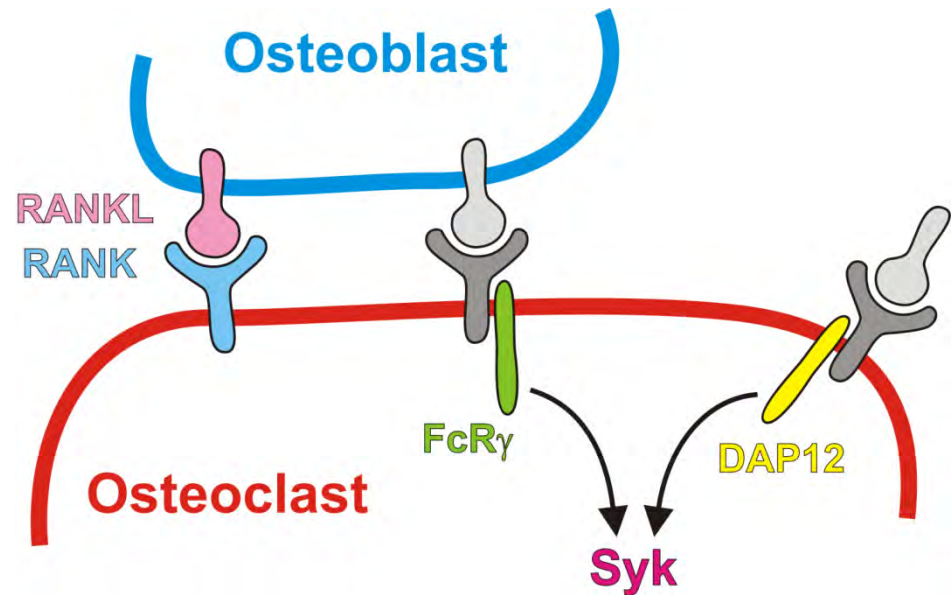
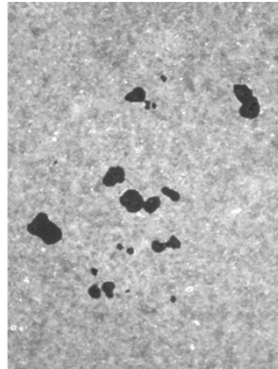
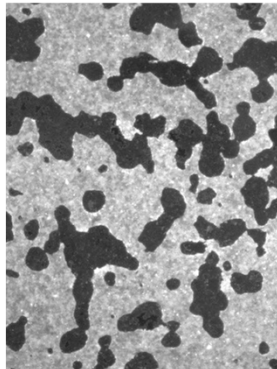
WT

Syk KO

TRAP
Staining



In Vitro
Resorption



**Immuno-
receptor
signaling**

**Osteoclast
development**

**Integrin
signaling**

**Innate &
necrosis
recognition**

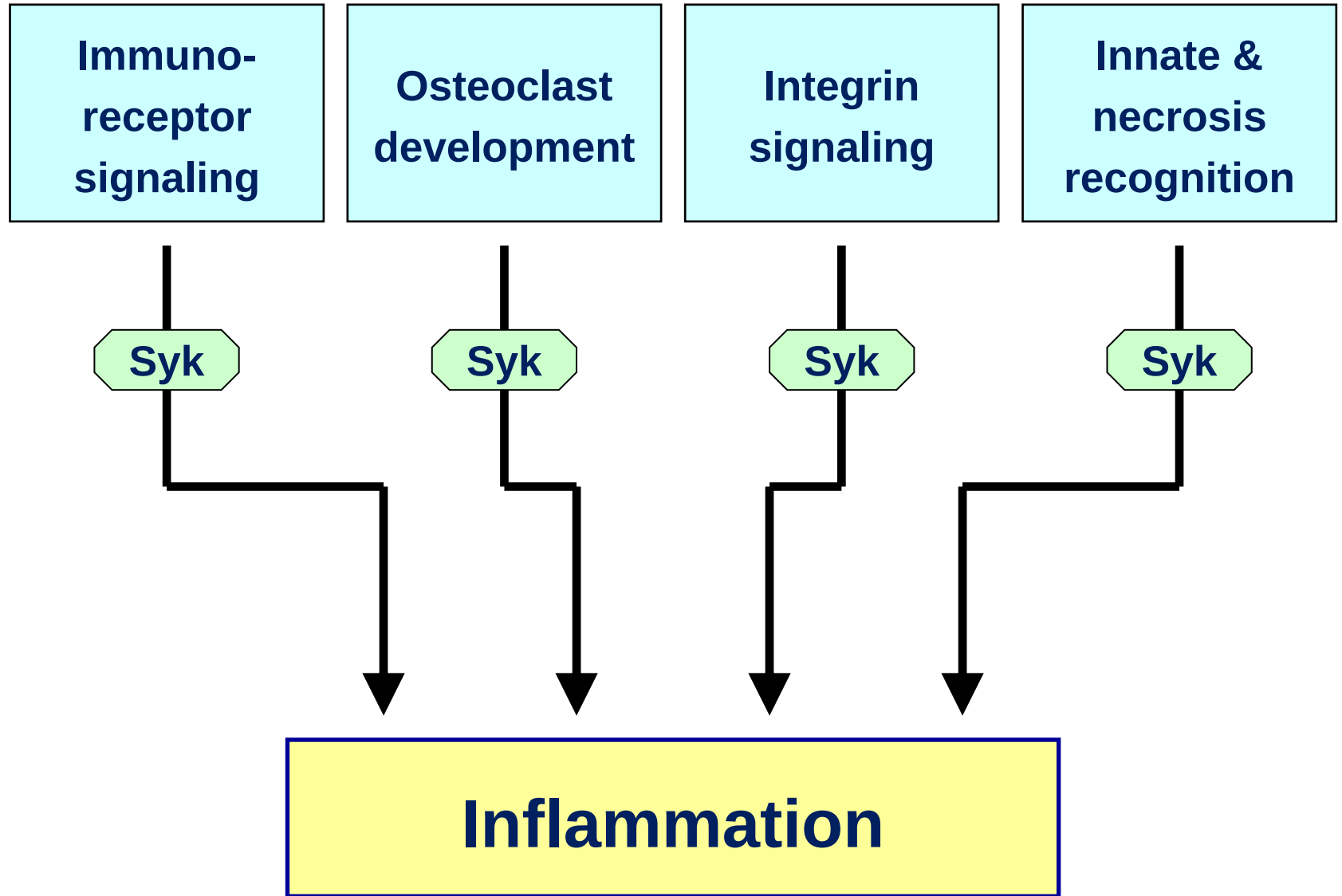
Syk

Syk

Syk

Syk

Inflammation



Syk szerepe arthritisen?

A Syk szerepe autoantitest-indukált arthritisben

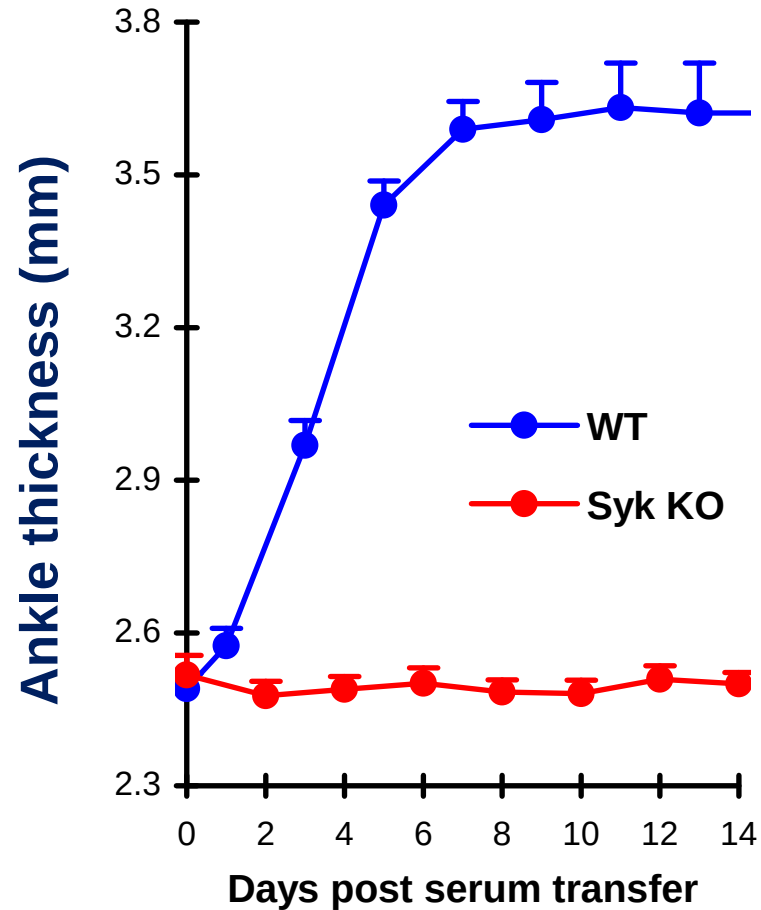
WT
Control



WT
Arthritis

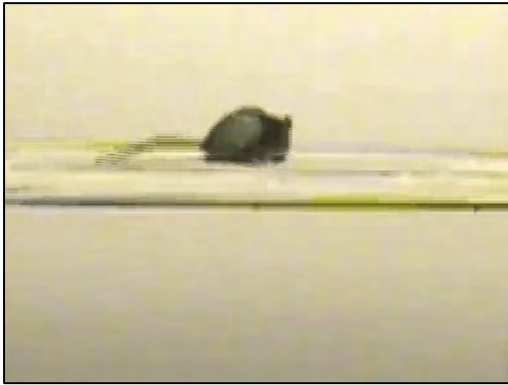


Syk KO
Arthritis

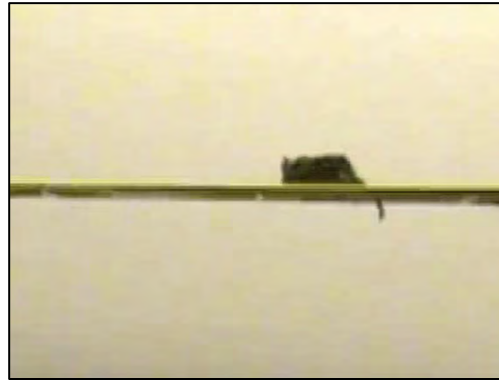


Másodlagos károsodások arthritisben

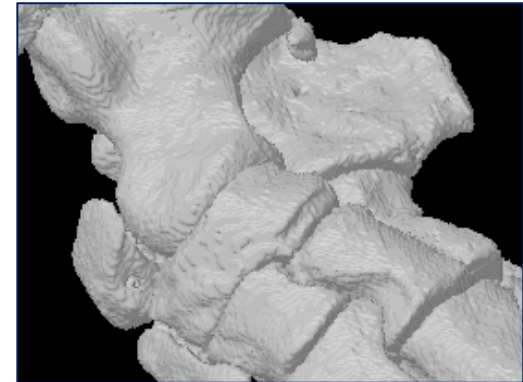
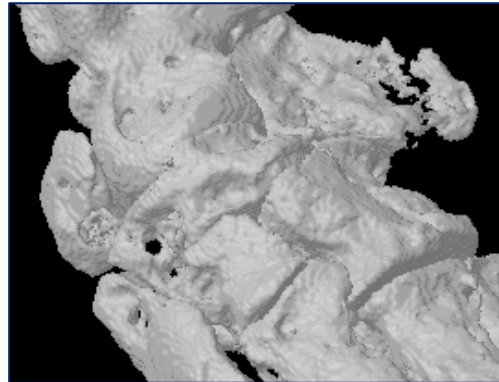
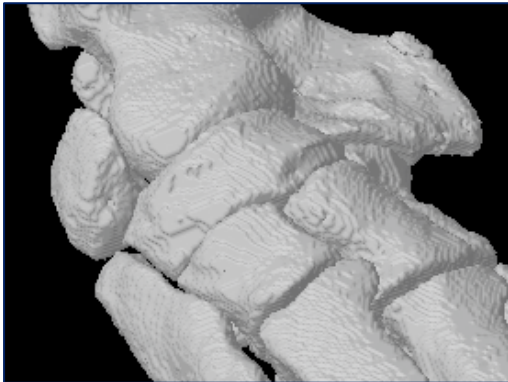
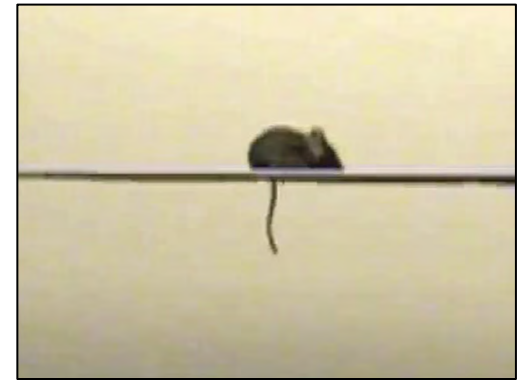
Vad típus
Kontroll



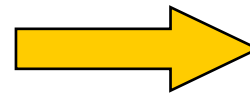
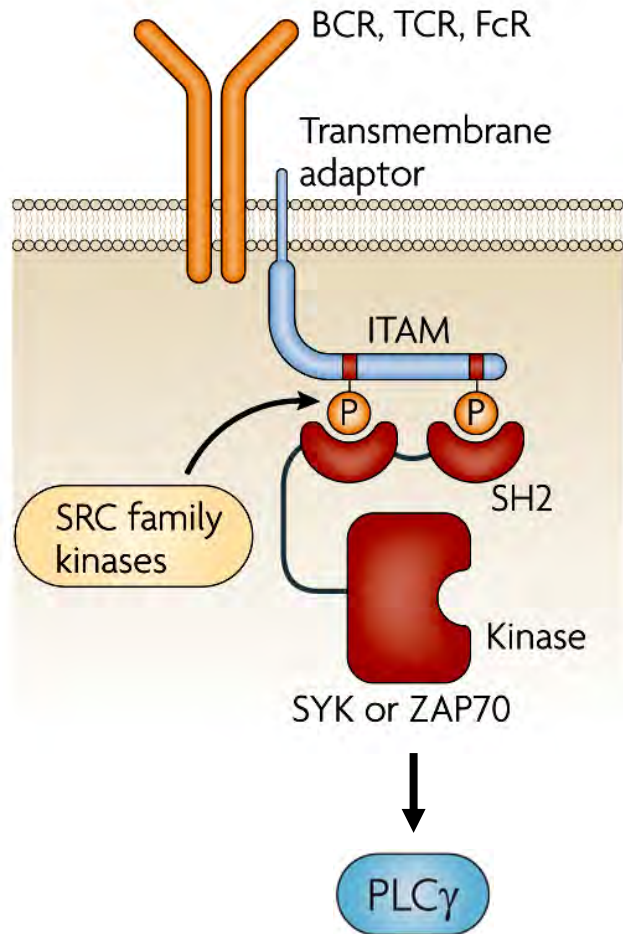
Vad típus
Arthritis



Syk KO
Arthritis



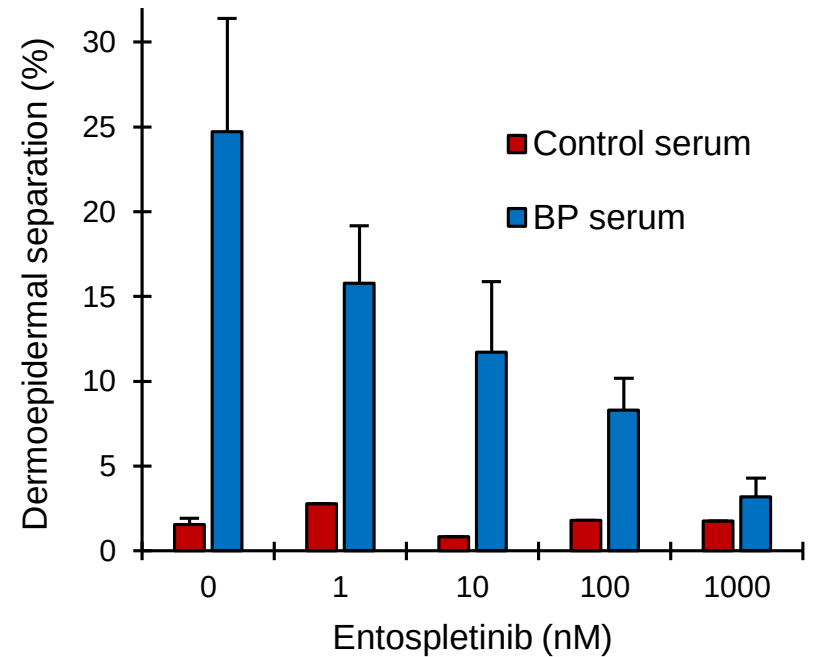
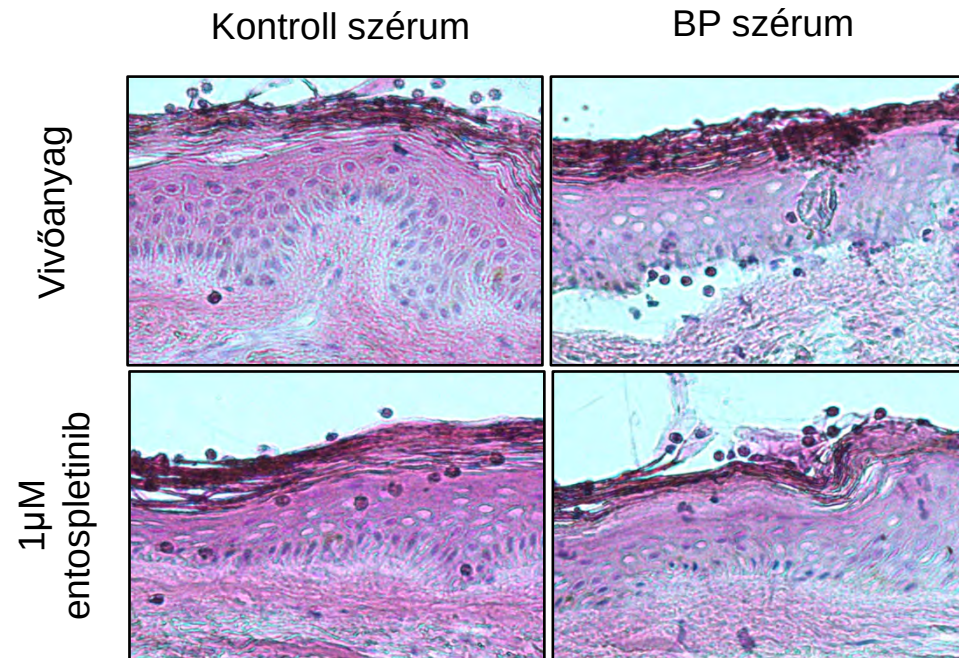
A Syk gátlása rheumatoid arthritisben



Számos jelpálya gátlása

- B-sejtek
- makrofágok
- neutrofilek
- oszteoklasztok

A Syk inhibitor entospletinib hatása bullózus pemphigoid humán in vitro modelljében



Tirozin-kinázok autoimmun gyulladásos betegségekben



**Lehetséges új terápiás
támadáspontok**

Köszönetnyilvánítás



HUN-REN
Magyar Kutatási Hálózat



European
Research
Council

wellcometrust

