

# JAK inhibice v léčbě zánětlivých revmatických onemocnění

Ladislav Šenolt

Revmatologický ústav 1. LF UK, Praha

Nejčastější imunitně podmíněná zánětlivá revmatická onemocnění – revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondyloartritida – zaznamenala v posledních letech významný pokrok se zavedením biologické léčby proti cytokinům a imunitním buňkám, ale také proti nitrobuněčným enzymům, konkrétně Janusovým kinázám (JAK). Nitrobuněčná signalizace JAK se aktivuje navázáním různých cytokinů nebo růstových faktorů na příslušné buněčné receptory, umožní se aktivace transkripčních faktorů STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) a finálně transkripce genů s důležitým postavením v průběhu vrozené a získané imunitní odpovědi. Popsány jsou čtyři Janusovy kinázy: JAK1, JAK2, JAK3 a tyrosin kináza-2 (TYK2). V současnosti jsou schválené čtyři JAK inhibitory (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib a filgotinib) pro léčbu revmatoidní artritidy, některé pro léčbu psoriatické artritidy a axiální spondyloartritidy. JAK inhibitory mají různou selektivitu proti jednotlivým kinázám. Některé JAK inhibitory jsou zkoušeny u dalších vzácnějších systémových onemocnění pojiva. Obecnou výhodou JAK inhibitorů je perorální podávání, rychlý nástup účinku a účinnost v monoterapii. Bezpečnostní profil JAK inhibitorů v porovnání s biologickou léčbou se zdá být srovnatelný, častěji se vyskytuje herpes zoster, diskutuje se zvýšený výskyt závažných kardiovaskulárních onemocnění, tromboembolických komplikací a nádorů u rizikových pacientů. Cílem této práce bude shrnout nejnovější poznatky o JAK inhibitech ve schválených indikacích nejčastějších revmatických onemocnění.

**Klíčová slova:** imunitně podmíněná zánětlivá revmatická onemocnění, JAK inhibitory, intracelulární signalizace, bezpečnostní profil.

## JAK inhibition in the treatment of inflammatory rheumatic diseases

The most common immune-mediated inflammatory rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis, have reached significant progress in recent years with the introduction of biological therapies targeting cytokines and immune cells, but also small molecules targeting intracellular enzymes, specifically Janus kinases (JAKs). Intracellular JAK signaling is activated by binding various cytokines or growth factors to their respective cellular receptors, leading to the activation of Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT) and ultimately gene transcription with a pivotal role in innate and adaptive immune responses. Four Janus kinases have been described: JAK1, JAK2, JAK3, and tyrosine kinase 2 (TYK2). Currently, four JAK inhibitors (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib) are approved for the treatment of rheumatoid arthritis, some for psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis as well. JAK inhibitors exhibit varying selectivity against individual kinases. Certain JAK inhibitors are being investigated for other rarer connective tissue diseases. A general advantage of JAK inhibitors is their oral administration, rapid onset of action, and efficacy in monotherapy. The safety profile of JAK inhibitors compared to biological therapies appears to be comparable, with a higher incidence of herpes zoster and discussions about increased occurrence of serious cardiovascular diseases, thromboembolic complications, and malignancies in high-risk patients. The aim of this work is to summarize the latest findings on JAK inhibitors in approved indications for the most common rheumatic diseases.

**Key words:** immune-mediated inflammatory rheumatic diseases, JAK inhibitors, intracellular signalling, safety profile.