

Úvod

Léčba imunitně podmíněných zánětlivých revmatických onemocnění, konkrétně revmatoidní artritidy (RA), axiální spondyloartritidy (axSpA) a psoriatické artritidy (PsA), zaznamenala v posledních více než 20 letech nebývalý pokrok (1–3). Hlavními strůjci těchto změn jsou technologický pokrok a nové poznatky v oblasti imunopatogeneze. Klíčovou roli v patogenezi imunitně podmíněných zánětlivých onemocnění hrají imunitní buňky a jimi produkované cytokiny, které se již v řadě případů staly léčebným cílem (4). Mezi nejčastěji využívané biologické léky patří monoklonální protilátky namířené proti tumor nekrotizujícímu faktoru (TNF), k dispozici jsou i protilátky nebo rekombinantní proteiny proti interleukinu (IL)-1, IL-6, IL-12/23, IL-17 nebo IL-23; včetně biologických léků zasahujících na úrovni B-lymfocytů a T-lymfocytů. Velká pozornost se v posledních letech věnuje inhibitorům Janusových kináz (JAK), inovativním léčivým přípravkům, které budou v kontextu imunitně podmíněných zánětlivých revmatických onemocnění blíže popsány v tomto přehledovém článku.

Co jsou a jak fungují Janusovy kinázy?

JAK kináza byla poprvé popsána na počátku 90. let minulého století jako jedna z mnoha objevených kináz a zkratka JAK sloužila jako akronym pro „Just Another Kinase“ (5). Její název byl ale původně určen na podkladě podobnosti dvou homologických kinázových domén pojmenovaných podle římského boha dvou tváří Januse (6). Zpočátku nebyla úloha JAK známa a jejich role jako souboru nitrobuněčných enzymů byla odhalena později. Popsány byly čtyři JAK kinázy – JAK1, JAK2, JAK3 a tyrosin kináza 2 (TYK2), které tvoří homodimery nebo heterodimery, jejichž fosforylace umožňuje aktivaci transkripčních faktorů STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription). Nitrobuněčná signalizační kaskáda JAK/STAT se aktivuje navázáním cytokinů nebo růstových faktorů na příslušné buněčné receptory, výsledkem je dimerizace a fosforylace JAK, což umožní navázání transkripčního faktoru STAT k cytoplazmatickému konci receptorového komplexu. Transkripčních faktorů STAT je popsáno sedm, což se podílí na rozličnosti imunitních reakcí. Vazbou na receptorový komplex se STAT aktivuje a následně uvolňuje z komplexu s JAK kinázou, vytváří STAT dimer a přesouvá se do jádra, kde spouští transkripci genů s důležitým postavením v průběhu vrozené a získané imunitní odpovědi (Obr. 1) (7).

Úloha JAK v aktivaci imunitních pochodů

V závislosti na přítomnosti cytokinů jsou aktivovány různé JAK kinázy a spouští odlišné kaskády nitrobuněčných reakcí imunitních buněk (Obr. 2) (8).

JAK1 je tvořena převážně lymfoidními buňkami. Po navázání cytokinu na receptor se váže na β podjednotku cytokinového receptoru a přispívá k dimerizaci JAK1 s jednotlivými členy JAK rodiny v závislosti na typu imunitní reakce a přítomnosti jednotlivých cytokinů. Dimerizace JAK1 s JAK2 zprostředkovává signalizaci IL-6 a interferonu- γ (IFN- γ), JAK1 s TYK2 zprostředkovává přenos signálu IFN- α/β . JAK2 homodimer je odpovědný za signalizaci hematopoetických růstových faktorů, zejména erythropoetinu a trombopoetinu, nebo faktoru stimulujícího granulocytární a makrofágové kolonie (GM-CSF). JAK3 je tvořen lymfocyty, ale

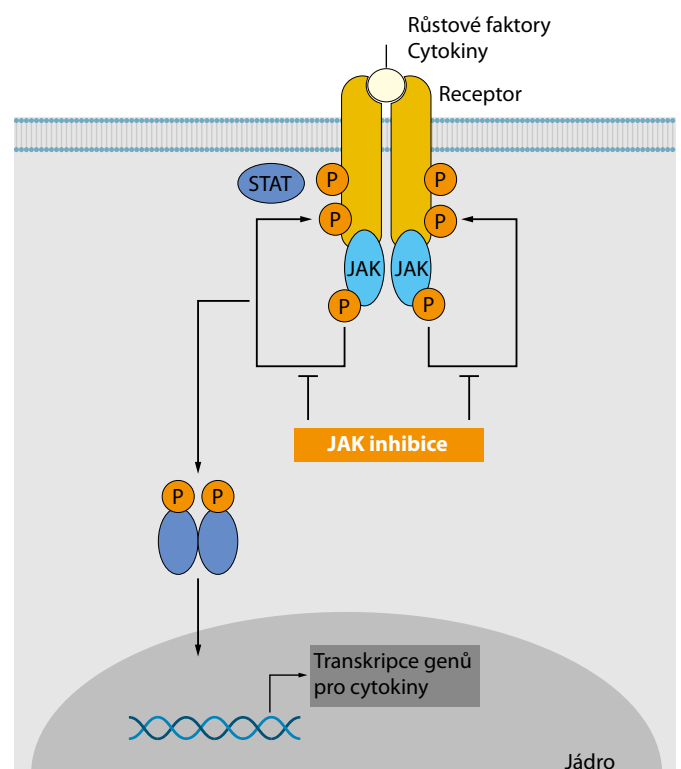
i buňkami myeloidní řady, a aktivuje se cytokiny využívajícími společný γ -řetězec (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 a IL-21). JAK3 obvykle vytváří heterodimer s JAK1 a hraje klíčovou roli při aktivaci lymfocytů. Tyk2 může dimerizovat s ostatními JAK a je mimo jiné odpovědná za signalizaci IL-12, IL-23, IL-6, IL-10 nebo IFN- α/β . JAK kinázy tak mají klíčové postavení při vývoji a fungování buněk imunitního systému a jejich ovlivnění si získává důležitá postavení v léčbě imunitně podmíněných zánětlivých onemocnění (9).

JAK inhibitory u zánětlivých revmatických onemocnění

U zánětlivých revmatických onemocnění nastal zlom v terapii objevem biologické léčby. Biologické léky mají velkou molekulovou hmotnost a jsou aplikovány subkutánně, některé přípravky intravenózně, kdežto JAK inhibitory jsou cíleně působící malé syntetické molekuly, které mají výhodu perorálního podávání. JAK inhibitory, někdy nazývané jakiniby, jednoduše přestupují do nitra buňky a mají schopnost specificky tlumit konkrétní nitrobuněčný enzym, a tím zamezit přenosu signálu od cytokinových receptorů až po regulaci genové exprese ovlivňující prozánětlivou buněčnou aktivitu (10). JAK inhibitory našly své využití kromě některých revmatických onemocnění např. u myeloproliferativních neoplazií, psoriázy, atopické dermatitidy, alopecie areata nebo u idiopatických střevních zánětů.

Revmatologové mají k dispozici čtyři JAK inhibitory, které jsou schváleny pro léčbu RA, některé jsou schváleny i pro léčbu PsA a axSpA, a několik dalších JAK inhibitorů je testováno v různých fázích klinického hodnocení i pro jiné diagnózy (Tabulka 1). Tofacitinib byl jako první

Obr. 1. Schematická znázornění mechanismu účinku nitrobuněčné signalizace pomocí Janusovy kinázy (upraveno podle 7)



JAK – Janusova kináza; STAT – Signal Transducer and Activator of Transcription