

Kis molekulájú inhibitorok – új távlati lehetőségek a hidradenitisz szuppurativa (HS) kezelésében

Small molecule inhibitors – future perspectives in the treatment of hidradenitis suppurativa (HS)

NÉMETH KRISZTIÁN DR.^{1,2}, JÓKAI HAJNALKA DR.³

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,

Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹

ProHealth Medical Group, New Berlin, Wisconsin, USA²

Dr. Harnos Bőrgyógyászati és Lézeresztétikai Centrum, Budapest³

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt évtizedekben az orvostudomány fejlődése új távlatokat nyitott megannyi kórkép, köztük daganatok, autoimmun megbetegedések és immunmediálta krónikus gyulladások kezelésében. Közös ezekben, hogy a pathogenezis molekuláris szintű megismerésével egyre nagyobb hangsúly helyeződik a célzott terápiás lehetőségek kutatására és gyakorlatba történő bevezetésére. A folliculáris okklúziós tetrad tagjaként ismert HS kezelésében ennek bizonyítéka az európai és amerikai hatóságok által is engedélyezett monoklonális antitestek, a TNF- α gátló adalimumab és az IL-17 ellenes secukinumab sikerrel történő alkalmazása. A jelentős életminőség romlással, fokozott fizikai és pszichoszociális teherviseléssel jellemzett közép- és súlyos formákban azonban továbbra is óriási az igény a célzott terápiák bővítésére. Közleményünkben áttekintjük azokat a legújabb terápiás célpontokat, melyek számos korábbi, illetve jelenleg is folyamatban lévő klinikai vizsgálat tárgyát képezik. Szót ejtünk az HS kezelésében használt kis molekulású inhibitorokról és néhány kevésbé ismert, innovatív terápiás megoldás potenciális szerepéről is.

Kulcsszavak:

hidradenitisz szuppurativa –
célzott terápiák – kis molekula inhibitorok –
Janus-kináz gátlók – BTK inhibitorok

SUMMARY

In the recent decades, advances in medicine have opened up new horizons in the treatment of a wide range of conditions, including cancers, autoimmune diseases and immune-mediated chronic inflammatory conditions. Common to all of these is the increasing emphasis on researching and implementing targeted therapeutic options as pathogenesis is understood at the molecular level. In the treatment of HS, also known as a member of the follicular occlusive tetrad, this is evidenced by the successful use of monoclonal antibodies, such as the TNF- α inhibitor adalimumab and the anti-IL-17 agent secukinumab, both of which are approved by European and US authorities. However, in moderate and severe HS forms, characterised by a significant deterioration in quality of life and increased physical and psychosocial burden, there remains a tremendous need to expand the number of targeted therapies. In this publication, we review the latest therapeutic targets that are the subject of a number of completed or ongoing clinical trials. We also discuss the role of small molecule inhibitors in HS therapy along with a few lesser known innovative therapeutic options.

Key words:

hidradenitis suppurativa – targeted
therapies – small molecule inhibitors –
Janus kinase inhibitors – BTK inhibitors

A HS egy krónikus, immunmediálta gyulladással járó bőrbetegség, mely elsősorban az apokrin verejtékmirigyben gazdag területeket (axillaris, inguinalis, glutealis, perianalis, inframammaris régió) érinti. Súlyossága egyénenként változhat; enyhébb esetben a fenti régiókban gyulladt papulákat, kiterjedtebb és súlyosabb formákban jellegzetese-

sen szuppuráló, gyakorta conglobált nodusokat, közlekedő fistulajáratokat, trabekuláris hegeket látunk. Ez utóbbi stádiumok a betegek életminőségét mind testi, mind lelki vonatkozásban szignifikáns mértékben rontják.

A kórkép megjelenése pubertáskortól 40 éves korig jellemző, legtipusosabb a 20-as, 30-as életévekben. Pre-

valenciája földrajzi régióként és etnikumként változik, általában a lakosság 1-4%-a érintett.

Nevével ellentétben nem primeren a verejtékmirigyek szuppuráló gyulladása, hanem az acne vulgaris-szal rokonságban a folliculo-pilosebaceus egység okklúziós megbetegedése. A szőrtüszők kivezetőcsövében a kóros ductalis keratinocita proliferáció a ductus elzáródását, majd következményes kitágulását eredményezi. Ennek kapcsán kezdetben egy diszkrétebb perifollikuláris gyulladás alakul ki, ami végső soron a ductus megrepedéséhez vezet. A ductus sérülésével a környezetbe ürülő follikuláris tartalom további immunsejteket vonz a területre, elhatalmasítva a beinduló komplex gyulladást. A gyulladás kiterjedésével a verejtékmirigyek érintettsége csupán másodlagos jelenség.

Bár az eddigi vizsgálati eredmények több tényező járulékos szerepét valószínűsítik az összetett pathomechanizmus hátterében (hormonális hatások, nikotin, genetikai tényezők, túlsúly, bakteriális szuperinfekció), a krónikus inflammatorikus állapot kialakulásában meghatározó komponens a veleszületett és szerzett immunitás diszregulált válaszreakciója (1, 2). Jóllehet, az immunpathogenezis pontos molekuláris hátterét illetően sok még a megválaszolatlan kérdés. Jelen ismereteink alapján ennek a kórosan fokozott immunreakciónak a fő közvetítői a szervezet megannyi sejtje által előállított, hírvivő citokin molekulák – ahogy arra számos más immunmediált és autoimmun kórkép esetében is fény derült. Éppen ezért nem véletlen, hogy napjainkban ezekben a betegségecsoportokban az immunrendszer átfogóan, non-szelektív módon blokkoló készítmények helyett egyre nagyobb hangsúlyt kapnak a célzottan és szelektíven ható terápiás szerek, amelyek jelentős része valamely citokint, receptorát vagy annak jelátviteli útvonalát befolyásolja (2, 3). HS-ban jelenleg mindössze két biológiai válaszmódosító szer engedélyezett a hagyományos kezelésmódokra rezisztens, súlyos formáknál: a TNF- α ellenes humán monoklonális antitest adalimumab és az IL-17 gátló, szintén humán eredetű secukinumab. Tekintettel a sok elemű, összetett kórfolyamatra, ezek az egy-egy terápiás célpontra ható monoklonális antitestek a terápiarefrakter eseteknek csupán egy részében képesek tartós megoldást nyújtani. A primer hatástalanság mellett probléma lehet a szekunder hatásvesztés kialakulása is, melyért -elsősorban a TNF- α gátlás esetében- immunogenitásuk, és ennek következményeként az ellenük termelődő neutralizáló antitestek tehetők felelőssé. Az intravénás/subcutan adagolásmódjuk sok betegnek gondot okozhat, mindemellett pedig előállításuk rendkívül magas költségeket igényel. Ez magyarázza, hogy mind a betegek, mind kezelőorvosaik részéről változatlanul kimagasló igény van új készítmények bevezetésére (4, 5). Egy a közelmúltban, 2023-ban készült összefoglaló közleményben 36 aktív klinikai vizsgálatról számoltak be, amelyeknél összesen 17 különböző terápiás célpontra fókuszálva kutatnak új megoldások és kezelésmódok után HS-ban. A hagyományos sebkezelési eljárások, lézeres és gyógyszeres terápiák mellett 10 citokin inhibitoros molekula is ezen tanulmányok tárgyát képezi (6).

Az alábbiakban ismertetjük a legújabb molekuláris célpontokat korábban lezárult, valamint a fenti, jelenleg is zajló vizsgálatok eddigi eredményeire támaszkodva.

Kis molekulájú inhibitorok

Körülbelül két évtizeddel ezelőtt, a monoklonális antitestek után megjelent a target terápiák új csoportja, a kis molekula inhibitorok. Ide olyan szerves vegyületek tartoznak, melyek molekulásúlya általában nem haladja meg az 500 dalton (Da). Ennek következtében könnyen penetrálnak a sejtfacon keresztül is, így gyakorlatilag bármely intracelluláris és extracelluláris target molekulával képesek komplexet alkotni, ezáltal befolyásolva annak működését (7, 8). Mind a dagantterápiában, mind az autoimmun és immunmediálta kórfolyamatok kezelésében kivívták helyüket, ugyanis olyan celluláris válaszokat képesek befolyásolni, amik szabályozzák a sejtproliferációt, differenciációt, sejtérés és túlélés folyamatait (9).

Költséghatékonyságuk mellett orális alkalmazhatóságuk kényelmesebb a betegek számára, szemben a monoklonális antitestek szubkután vagy intravénás adagolásával. Topikális készítmény formájában pedig a mellékhatások rizikójának csökkentése is kifejezett előnyük lehet (5, 10).

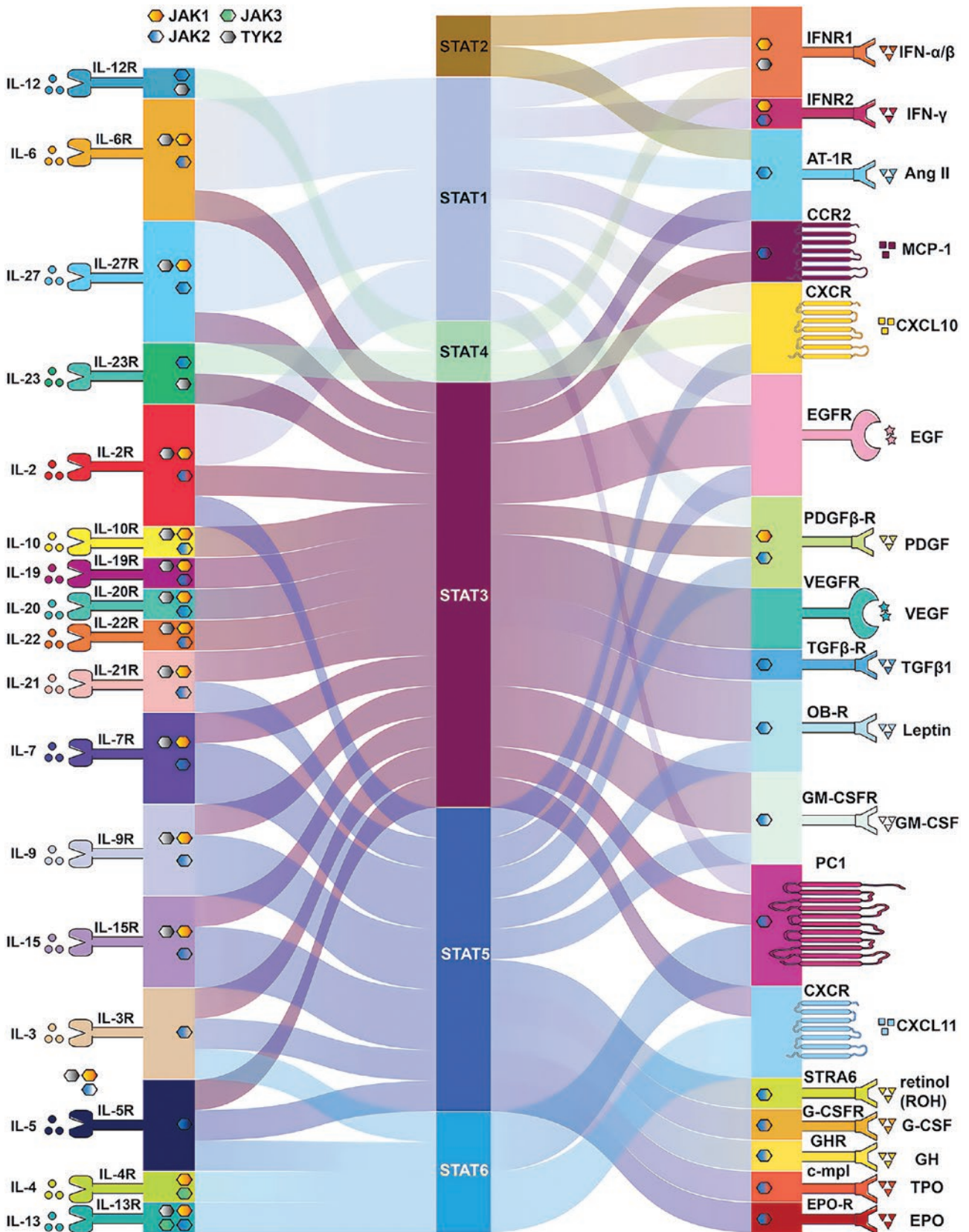
Napjainkban a célzott terápiákat forradalmasító kis molekulák kutatásának intenzitása töretlen, egyre több és egyre újabb készítmények látnak napvilágot.

Janus-kináz gátlók

A JAK-STAT útvonal

A szervezet immunfolyamatainak szabályozásában kulcsszerepet játszó citokin molekulák családja több mint 200 tagot számlál. Csoportosításuk elsősorban szerkezeti felépítésük, valamint a hatásukat közvetítő receptoraik strukturális sajátosságai alapján történik (3). Az ún. I-es és II-es osztályú citokin receptorok olyan citokinek hatását továbbítják a célsejt felé, amelyek ismert fontos szereplők lehetnek a tumorigenezisben, valamint az autoimmun és immunmediálta gyulladást okozó megbetegedések kialakulásában (11, 12). E receptorok sajátossága, hogy nem rendelkeznek intrinszcik enzimaktivitással. Ez azt jelenti, hogy miután a citokin molekula a sejtmembránban jelen lévő receptorához bekötődik, annak szüksége van egy aktiváló molekulára, ami a transzmembrán receptor intracelluláris oldalán megkezdi azt az enzimaktivációs folyamatot, amelynek eredményeként a citokin mediálta hatás végül érvényesülni tud.

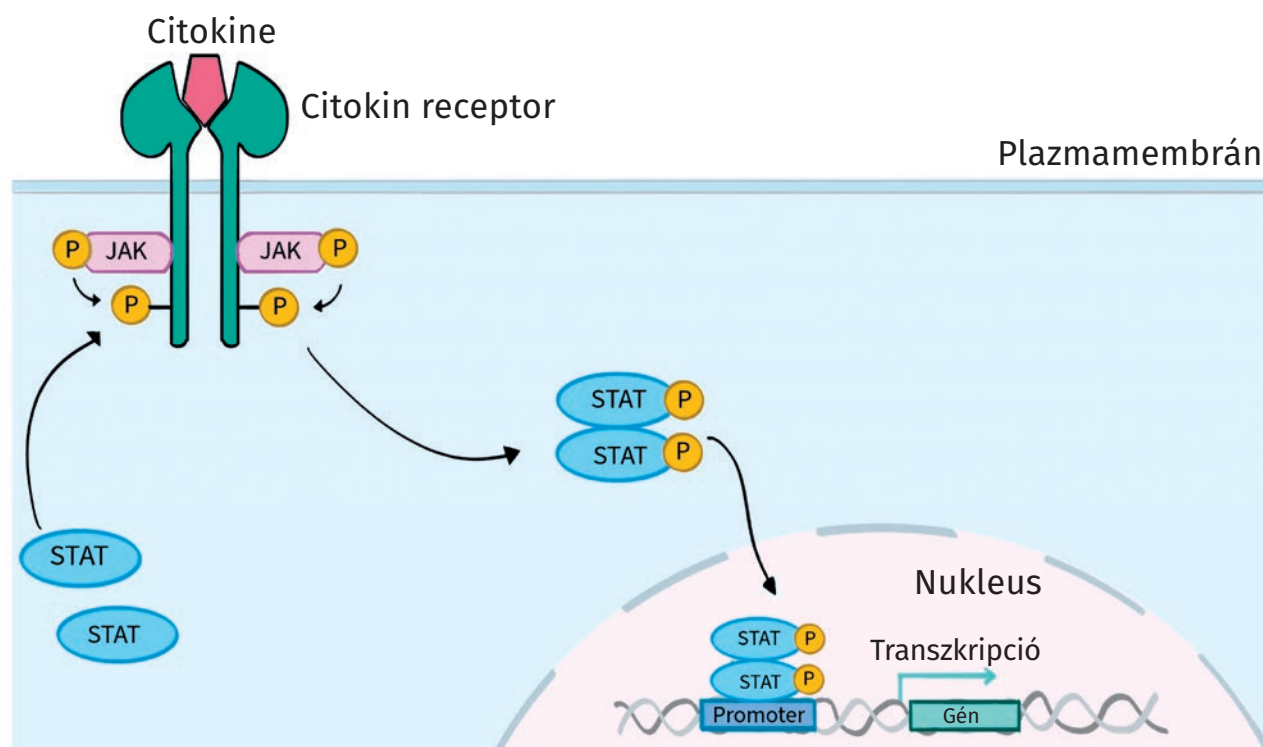
Az említett I-es és II-es típusú citokin receptorok jellegzetes intracelluláris aktiváló enzim molekulái a nonreceptor tirozin kináz enzimek csoportjába tartozó Janus-kinázok (JAK) (3). A tirozin kináz enzimek közös sajátossága, hogy aktív formájukban egy ATP molekulából származó foszfát csoportot kapcsolnak célfehérjük tirozin oldalláncához (foszforiláció) (13). A humán szervezetben 4 féle JAK enzim létezik: JAK1, JAK2, JAK3



1. ábra

A citokin molekulák jelátvitelét szabályozó JAK enzimek.

A citokin molekulák sejtmembrán receptorukhoz kötődve a JAK enzimek aktiválódását váltják ki, ami szignáltranszdukciós folyamatsoruk iniciális lépése. Minden citokin esetében jellemző sajátosság, hogy az intracelluláris jelátvitelt mely JAK enzimek végzik (16)



2. ábra

A JAK-STAT útvonal sematikus ábrázolása

A citokin bekötődése a sejtmembrán receptorban konformációs változást idéz elő, így a JAK enzimpár egymáshoz közel kerülve beindítja a foszforilációs aktivációs folyamatsort, melynek eredményeként az aktiválódott STAT fehérjék a sejtmagba jutnak, és a transzkripciót szabályozva befolyásolják számos további citokin molekula expresszióját (17)

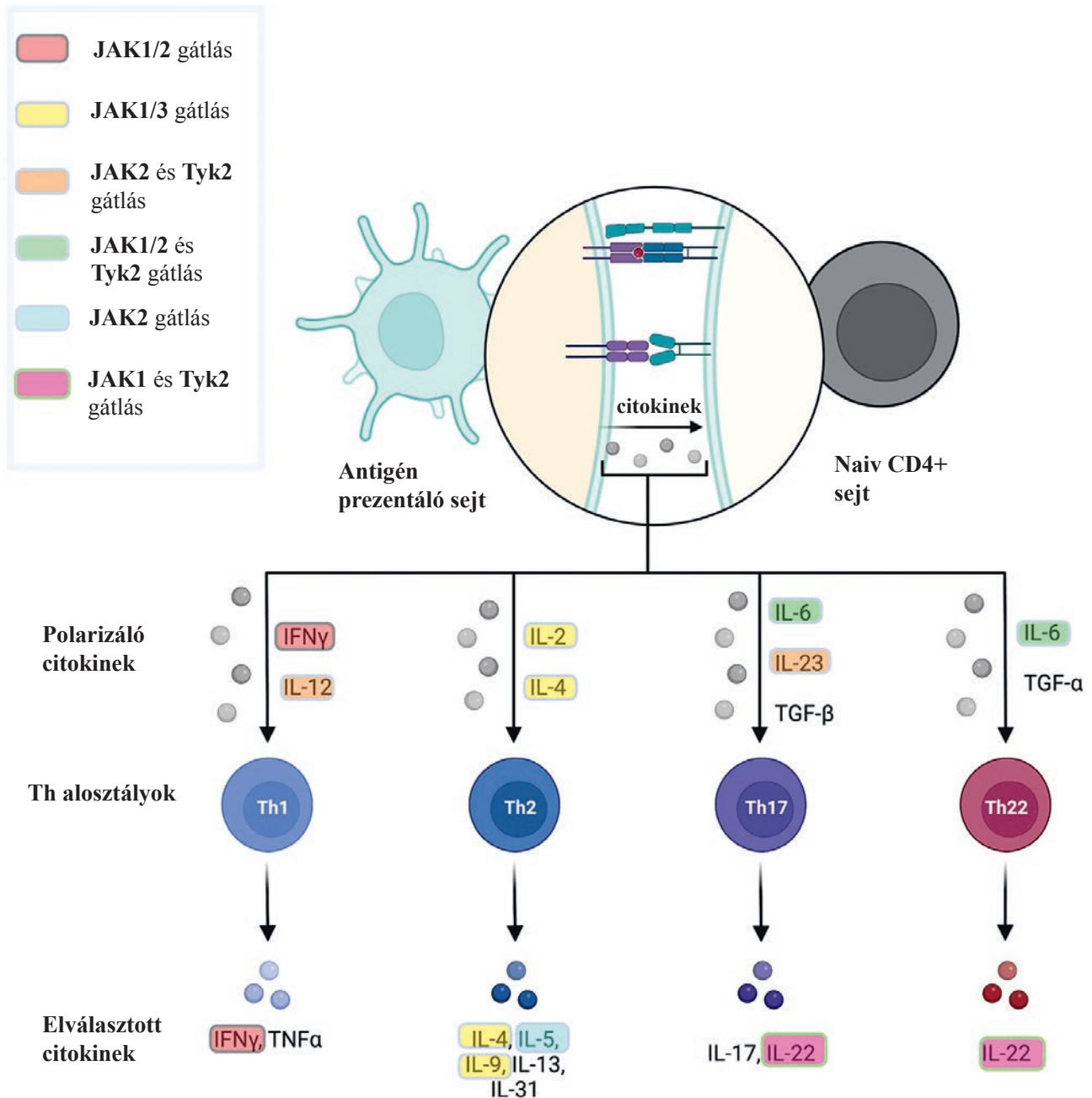
és a tirozin-kináz 2 (TYK2). A JAK3 szinte kizárólag immunsejtekben expresszálódik, míg a többi a szervezet számos sejtjében megtalálható. A citokin receptor sejten belüli oldalához inaktív állapotban egy JAK enzimpár, egy ún. JAK heterodimer kapcsolódik. Minden citokin esetében a rá jellemző mintázat alakul ki a JAK enzimpárokat illetően (pl. JAK1-JAK2, JAK1-JAK3...) (1. ábra) (14). A citokin bekötődése a receptorban egy konformációs változást idéz elő, aminek következtében a JAK heterodimer két tagja közelebb kerül, és egymást foszforilálva aktiválódik. Ezt követően foszforilálják a citokin receptor intracelluláris részét is, ahol így kötőhelyek alakulnak ki speciális transzkripciós faktorok, az ún. STAT (signal transducer and activator of transcription) fehérjék számára. Ez utóbbiak bekötődnek a citokin receptor-JAK komplexhez, szintén dimer formában. (Előfeltétel a JAK heterodimerrel, a 7 féle STAT fehérje általában homodimerként vesz részt a jelátviteli folyamatban.) A komplexhez csatlakozó STAT homodimer is foszforilálódik a Janus-kinázok által, és így nyeri el aktív formáját, ami a sejtmagba transzlokálódik. A sejtmagban a DNS-hez kötődik, majd meghatározott génszakaszok átiródásának irányításával további citokin molekulák expresszióját szabályozza, ezáltal több ponton beavatkozva a citokin kaskádrendszer működésébe. Ez magyarázza, hogy egy adott citokin molekula hogyan képes számos további citokin expressziójára hatást gyakorolni (2. ábra) (3, 15).

A JAK-STAT útvonal meghibásodása és a JAK inhibitorok

Az immunrendszer fiziológias működéséhez elengedhetetlen komplex jelátviteli rendszer meghibásodása komoly következményeket vonhat maga után. A citokin-JAK-STAT útvonal génszinten gátolt működése elsősorban súlyos immunhiányos állapotokat, míg túlzott aktivációja daganatokat és autoimmun folyamatokat indukálhat. Tekintettel a túlműködésből adódó következményes megbetegedések széles spektrumára, a citokin-JAK-STAT útvonal gátlása számtalan neoplasztikus, autoimmun és immunmediálta kórkép esetében merült fel potenciális kezelési lehetőségként (3). A JAK-gátlás alapvető mechanizmusa, hogy az inhibitoros kis molekula a Janus-kináz enzim ATP-kötő „zsebébe” illeszkedik, megakadályozva ezzel a foszforiláció folyamatának kezdő lépését (15). A legelső, amerikai hatóság (Food and Drug Administration, FDA) által elfogadott JAK gátló, a JAK1-JAK2 enzimeket blokkoló ruxolitnib 2011-ben kapott törzskönyvet myelofibrosis indikációban, melyet később kiterjesztettek polycythemia vera-ban és akut graft-versus-host betegségben való alkalmazásra is. Az európai gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) nem sokkal később, 2012-ben engedélyezte, megnyitva az utat a JAK gátlók európai klinikai gyakorlatba történő bevezetése előtt. Autoimmunitás terén ugyanakkor az első mérföldkövet a JAK1-JAK3, kisebb mértékben a JAK2-TYK2 enzimeket

is gátló tofacitinib bevezetése (2012. FDA, 2017. EMA) jelentette, melynek alap indikációja rheumatoid arthritis volt, később jónéhány kórképpel (arthritis psoriatica, colitis ulcerosa, juvenilis idiopathias arthritis, spondylitis ankylopoetica) kiegészülve (18, 19). Szemben a célzott terápiák addig kizárólagos képviselőivel, a monoklonális antitestekkel, a JAK gátlók novumként már nem egyetlen citokin blokkolásával fejtették ki hatásukat, hanem az adott citokin sejten belüli komplett jelátviteli folyamatso-

rát gátolták, ezáltal nagy számú további hírvivő molekula termelését befolyásolva (3. ábra) (14). Néhány évvel később a szintén JAK1-JAK2 gátló baricitinib, majd a szelektíven JAK1 útvonalat blokkoló upadacitinib megjelenésével és elfogadásával tovább gyarapodott a sikerrel alkalmazott JAK gátlók sora. Ezzel párhuzamosan az indikációs kör is fokozatosan bővült, helyenként az európai és amerikai gyakorlatban kisebb eltéréseket mutatva. Összességében elmondható, hogy JAK gátló kis molekula



3. ábra

A JAK gátlók hatása az egyes T helper sejt (Th) alosztályok differenciációjára és citokin termelésére. Az antigén prezentáló sejtek által termelt citokinek a naiv CD4+ T-lymphocyták meghatározott irányú polarizációját indukálják, majd a különböző Th-sejt alosztályok a rájuk jellemző citokineket expresszálják. Az egyes JAK enzimek és azok kombinációinak gátlása más-más ponton avatkozik bele ebbe a folyamatba, más-más citokinek elválasztását befolyásolva (14)

inhibitorok engedélyezett alkalmazásával, illetve klinikai vizsgálatokban történő előrehaladott kutatásával ma már megannyi szakterületen találkozunk. Bőrgyógyászati vonatkozásban az elfogadott, orálisan adható szerek (baricitinib – atopiás dermatitis EMA, alopecia areata FDA, EMA; upadacitinib – atopiás dermatitis, arthritis psoriatica FDA, EMA; tofacitinib – arthritis psoriatica FDA, EMA; abrocitinib – atopiás dermatitis FDA, EMA; ritlecitinib – alopecia areata FDA, EMA; deucravacitinib – plakkos psoriasis FDA, EMA) mellett napjainkra topikális készítmény (ruxolitinib – vitiligo FDA, EMA, atopiás dermatitis FDA) is elérhetővé vált (18, 19, 20).

A JAK gátlók biztonságossága bőrgyógyászati kórképek kezelésében

A JAK inhibitorok biztonságosságát a TNF- α gátlókéval közel megegyező szintre teszik. Más gyógyszercsoportokhoz hasonlóan itt is elmondható, hogy a korábbi, több enzimet is potens gátlás alá vonó molekulák nevéhez nagyobb számú potenciális adverz reakció köthető, míg a szelektíven egy-egy enzimet blokkoló, újabb generációs JAK gátlók (pl. upadacitinib (JAK1), abrocitinib (JAK1), deucravacitinib (TYK2)) mellékhatásprofilja lényegesen kedvezőbb (17). Bőrbetegségek kezelésében alkalmazott készítményeknél a leggyakrabban előforduló mellékhatásként felsőlégtúti fertőzések, nasopharyngitis, fejfájás, hányinger és novum acnes tünetek fellépésével találkozhatunk, kifejezetten helyi kezelés mellett pedig elsősorban bőrpír, viszketés, ritkábban lokális bőrfertőzések jelentkezhetnek. Súlyosabb mellékhatások, mint például malignus daganak megjelenése, thromboembóliás szövődmények, major kardiovaszkuláris adverz eseményként myocardialis infarktus, stroke, halál dermatológiai kezelése mellett nem jellemzők; több vizsgálatban a placebo csoportokhoz képest nem, vagy nem szignifikánsan volt emelkedett az előfordulásuk. Ez azért is kiemelkedően fontos, mert a tofacitinib rheumatoid arthritisben történő alkalmazásának post-marketing vizsgálatai súlyos thromboembóliás szövődmények emelkedett előfordulási rátáját igazolták, amit későbbi vizsgálatok TNF- α inhibitorokkal történő összehasonlításban is megerősítettek. Ennek kapcsán ún. „black box” figyelmeztetést adtak ki először tofacitinibre, majd az új TYK2 gátlók kivételével valamennyi JAK inhibitorra. Jóllehet később bebizonyosodott, hogy a kockázati tényezőkkel rendelkező páciensek (anamnesztikus vénás thromboembólia, hypertonia, coronaria betegség, 65 év feletti életkor, dohányzás, hormonpótló kezelések-orális fogamzásgátlás) esetében volt szignifikánsan nagyobb rizikója ezen súlyos szív-érrendszeri komplikációknak. Bőrgyógyászati vonatkozásban a relatíve határozottabb biztonságosságra lehetséges magyarázatként szolgál, hogy az érintett betegcsoport (pl. alopecia areataban, vitiligóban, atopiás dermatitisben) általában fiatalabb korosztályból kerül ki, kevesebb társbetegséggel, rizikótényezővel rendelkezik, összevetve például a rheumatoid arthritises betegpopulációval. Minden esetben a terápia bevezetése előtt részletes kivizsgálás (laborvizsgálat: teljes vércép, máj-,

vesefunkció, lipid panel, hepatitis B és C szerológia, latens tuberkulózis és HIV szűrés; neoplasztikus és kardiovaszkuláris rizikófaktorok felmérése), illetve a kezelés alatt folyamatos monitorozás, rendszeres laborkontroll szükséges. A beteg egyéni preferenciái, rizikótényezői, a kockázat és a haszon gondos mérlegelése alapvető szempontok a JAK gátlók alkalmazhatóságának elbírálásában (14).

JAK inhibitorok Hidradenitis Suppurativában

Az említett néhány kórkép mellett, amik bőrgyógyászati vonalon több JAK gátló törzskönyvezett indikációjaként szerepelnek, sok más bőrbetegség, így pl. granuloma annulare, lichen planus, morphea, szisztémás és cutan lupus erythematosus, sarcoidosis, necrobiosis lipoidica, pyoderma gangrenosum vagy épp HS kapcsán is készültek tanulmányok, illetve jelenleg is zajlanak vizsgálatok, rámutatva a JAK gátlókban rejlő széleskörű terápiás lehetőségre (21).

HS esetében mára ismertté vált, hogy a pathogenezis meghatározó lépéseként bizonyos citokinek túlermelődnek (pl. IL-17A, IL-26, IFN- γ , IL-27, IL-1 β , TNF- α), miatt pl. az IL-22 citokinmolekulának jelentősen csökkent mennyisége mutatható ki a tünetes bőrben. Ebből adódóan kezdtek vizsgálni a JAK gátlók potenciális hatékonyságát ezen a területen is, általuk a fenti citokinek jelátviteli folyamatába beavatkozva (22).

Janus-kináz 1 inhibitor INCB054707 (povorocitinib)

Alavi és mtsai. 2022-ben közzölték egy fázis II vizsgálat tapasztalati eredményeit, melynek keretében egy kutatás alatt álló JAK1 gátló, az INCB054707 molekula (povorocitinib) hatékonyságát vizsgálták közepesúlyos-súlyos HS-ban. Az első vizsgálati karon a bevont páciensek (összesen 10) valamennyien 8 héten át a gyógyszerből napi 15mg-ot kaptak, majd a második karon randomizáció alapján a résztvevők (összesen 35) napi 30, 60 vagy 90mg adagolásával folytatták a kezelést szintén nyolc héttig, illetve itt már a betegek egy része placebo csoportba került. A hatékonyságra és biztonságosságra vonatkozó megfigyeléseket a kezelés végén, illetve egy egy hónapos utánkövetési vizit alkalmával rögzítették. A vizsgálatban Hurley II-III betegségstádiumú, 18 és 75 év közötti felnőttek vehettek részt, akiknél a gyulladt léziók legalább két anatómiai régióban jelen voltak, és akiknél az abscessusok, inflamált nodusok száma (abscessus és nodus szám, AN szám) min. 3 vagy annál több volt. A hatékonyság megítéléséhez paraméterként a néhány éve általánosságban elfogadott és alkalmazott klinikai hatékonysági végpont, a hidradenitis suppurativa clinical response 50 (HiSCR50) értéket választották. (Ez azt az időtávot mutatja, mely ahhoz szükséges, hogy egy betegnél a kiindulási abscessus és nodus szám minimum 50%-kal csökkenjen, miközben új abscessus és fistulajarat nem jelenik meg.) Az első vizsgálati karon a betegek 43%-a érte el a HiSCR50 értéket a 8 hetes kezelési idő végére. Azon páciensek aránya, akik a kezelés végén és az egy hónapos kontroll vizitnél

mindössze 0-2 AN számmal rendelkeztek, 43% (kezelés vége), valamint 57% (kontroll vizit) volt. A második karon 17 beteg, azaz összesen 65% (30mg-os csoportban: 56%, 60mg-osban: 56%, 90mg-osban: 88%) érte el a HiSCR50-et a 8 hetes kezelés végeztével, szemben a placebo csoport 4 betegével (57%). A 8. hét végére a kezelt betegek felénél (30mg-nál és 60mg-nál 44-44%, 90mg-nál 63%) rögzítettek 0-2 AN számot. Mindezek alapján a hatékonyság dózisfüggőnek mutatkozott, a legkedvezőbb hatékonysági ráta a legmagasabb dózist szedőknél volt igazolható. Biztonságosságot illetően az első karon a résztvevők 70%-ánál, míg a második karon 81%-ánál jelentettek kezeléshez köthető adverz reakciót. Ezek összességében véve nem vezettek a terápia felfüggesztésének szükségességéhez. Leggyakoribb panaszként a felsorolásban fejfájás és fáradtság szerepelt, laboreltérésként thrombocytopenia, míg a placebo csoportban fejfájás és diarrhoea volt a leghangúlyosabb mellékhatás. A thrombocytopeniát dózisfüggőnek találták, mindössze 4 esetben (valamennyi a 90mg-ot kapók körében) jelentkezett, és ezek a páciensek 2 hetes megszakitást követően újrakezdheték a terápiát (23).

Povorcitinib kapcsán néhány évvel később, 2024 elején jelent meg a következő, lényegesen nagyobb betegszámmal dolgozó, placebo-kontrollált fázis II vizsgálatról közlemény. Itt már 209 beteget randomizáltak (placebo csoportban 52, valamint povorcitinib kezelésnél 15mg-os csoportban 52, 45mg-os csoportban 52, 75mg-os csoportban 53). A bevont betegek 83.3%-a komplettálta a 16 hetes kezelést. A beválasztási kritériumok megegyeztek a két évvel korábbiakkal, kiegészülve a betegség min. 3 hónapos fennállásának szükségességével. Párhuzamosan a vizsgálattal lokális antiszeptikumok használata, valamint topikális vagy orális antibiotikum kezelés nem volt engedélyezett. Kizárásra kerültek azon betegek, akiknek a beválasztáskor/a kezdetkor több mint 20 aktív fistulajárat volt; akik a screening vizsgálatok során abnormalis laborparaméterekkel rendelkeztek; akiknél korábbi JAK gátló kezelés sikertelennek bizonyult; akik a megelőző 12 hétben biológiai terápiában részesültek; illetve mindazok, akik bármi olyan jellegű gyógyszert szedtek a beválasztáskor, ami a HS súlyosságát, lefolyását befolyásolhatta. A hatékonysági mutatókat illetően megfigyelték, hogy a 16 hetes kezelési periódus végére az aktív AN szám értéke mindhárom povorcitinib csoportban, függetlenül az alkalmazott dózistól, szignifikáns mértékben csökkent a placebo csoporthoz képest (15mg-nál $p=0.0277$, 45mg-nál $p=0.0006$, 75mg-nál $p=0.0021$). A kiindulási AN érték csökkenése már kéthetes povorcitinib kezelést követően megkezdődött. Szintén a 16. hét végi összehasonlításban azt találták, hogy a HiSCR50 elérése a JAK gátló kezelésben részesülő betegeknél nagyobb arányban sikerült a placebo csoport betegeihez képest (15mg: a betegek 48.1%-a, 45mg: 44.2%, 75mg: 45.3%, placebo: 28.8%). A HiSCR50 alakulásának ütemét külön vizsgálták a 2. és 16. hét között az egyes povorcitinib dóziscsoportokban, összevetve minden esetben a placebo csoporttal is. Itt egyértelműen igazolódott a nagyobb dózisok klinikai előnye

(2. hét végén HiSCR50 aránya --> 16. hét végén HiSCR50 aránya: 15mg mellett a betegek 7.7%-a --> 19.2%-a; 45mg mellett 15.4% --> 30.8%; 75mg mellett 16.4% --> 35.5%). Ebben a tanulmányban a betegek életminőség felmérését célzó további paraméterekkel is alátámasztották a JAK gátlás hatékonyságát. Például a psoriasis területéről jól ismert életminőség skála, a Dermatology Life Quality Index (DLQI) rögzítésekor a kezdeti ≥ 4 értékkel bíró betegeknél a povorcitinib csoportokban – a dózis növelésével arányosan – a betegek nagyobb hányada ért el min. 4 vagy annál nagyobb pontszám csökkenést a 16. hét végére, szemben a placebo csoport szerényebb életminőség javulásával. (povorcitinib és placebo csoportokban a 16 hét alatt min. 4 DLQI pontérték javulást mutatók aránya: 15mg mellett 35%, 45mg mellett 51.3%, 75mg mellett 63.2%, placebo csoportban 34.2%) Összességében elmondható volt, hogy a vezető panasz, a fájdalom tekintetében még a legrosszabb életminőségű pácienseknél is rapidan lépett fel pozitív irányú változás. A biztonságosságra, tolerálhatóságra vonatkozó adatgyűjtés eredményeként a teljes vizsgálati periódusban az adverz reakciók gyakoriságát a povorcitinib csoportban összesen 60.0%-ban állapították meg (15mg: 59.6%, 45mg: 60.0%, 75mg: 60.4%), a placebo csoportban pedig 65.4%-os előfordulási gyakoriságot észleltek. A bevezetett kezeléshez köthető adverz események aránya kisebb volt, 21.3% a povorcitinib terápián lévők körében (15mg: 17.3%, 45mg: 24.0%, 75mg: 22.6%) és 23.1% a placebo kezelés mellett. Az adverz esemény következtében történő terápia felfüggesztésre placebo csoportban 5 betegnél volt példa, a povorcitinibvel kezeltéknél pedig összesen 4 esetben (15mg: 2, 45mg: 2, 75mg: 0). Halálos kimenetelű adverz reakció semelyik vizsgálati csoportban nem történt. Bár a JAK gátlás mellett legsűrűbben észlelt laboreltérésként a kreatin-kináz emelkedését jelölték meg (összesen 5.6%; 15mg: 2.6%, 45mg: 9.4%, 75mg: 5.3%), tünetes myositis, valamint rhabdomyolysis nem fordult elő. Újkeletű acne a placebo csoportban nem jelentkezett. Ezzel szemben povorcitinib mellett a páciensek 4.5%-ánál regisztrálták maximum grade I-II súlyosságú formáját (15mg: 1.9%, 45mg: 6%, 75mg: 5.7%), jöllehet ennél lényegesen nagyobb arányban, összesen 13.4%-uknál szerepelt acne diagnózis a korábbi anamnézisben. A povorcitinib kezelés mellett 3 betegnél jelentették súlyos adverz reakció előfordulását (15mg: esés és bordatörés; 15mg: tüdőembólia és pneumonia; 45mg: discus hernia), és szintén 3 esetet észleltek a placebo csoportban is (cholecystitis; végtagi tályog és bakteriális fertőzés; pitvarfibrilláció). Ezek közül összesen csupán egy volt, amit a kezeléshez potenciálisan kapcsolódó eseményként regisztráltak: a thromboembóliás szövődményekre alaprizikó faktorokkal rendelkező betegnél kialakult grade 3 pneumonia és tüdőembólia.

A szelektív JAK1 gátló povorcitinib mellett általánosan megfigyelt gyors klinikai állapot és szubjektív életminőség javulás, a nagyobb dózisok mellett is megmaradó jó tolerálhatóság és biztonságosság ígéretes eredményeire alapozva jelenleg már fázis III vizsgálatok folynak a készítménnyel középsúlyos-súlyos HS-ban (4).

Upadacitinib

Az upadacitinib szintén egy orálisan alkalmazott szelektív JAK1 inhibitor, bőrgyógyászati vonatkozásban egyelőre csak atópiás dermatitis súlyos formáiban engedélyezett. Az első tanulmány HS-ban *Kozera és mtsai.* nevéhez köthető. 2022-ben megjelent közleményük egy kisebb beteglétszámmal dolgozó, retrospektív kohorsz vizsgálat eredményeit foglalja össze. 20 beválasztott páciens 4 héten keresztül napi 15mg upadacitinib terápiában részesült. Amennyiben nem volt érdemi javulás a 4. hét végére, a dózist 30mg-ra emelték, majd a 12. és 24. hét végén rögzítették a további státusz változást. A kezelt betegek 75%-a már a 4. hét végére elérte a terápiás hatékonyság megítélésére alkalmazott HiSCR50 értéket, majd ez az arány gyakorlatilag 100%-ra emelkedett a 12. hét végére, és a 24. hét végére is megmaradt. A szubjektív életminőség javulás szignifikáns mértékű volt, bár erre vonatkozó részletes eredményeket nem közöltek. Mellékhatások tekintetében egy páciensnél varicella zoster vírus reaktivációt, két betegnél átmeneti, spontán javuló transzamináz enzim emelkedést, valamint 16 esetben emelkedett kreatin-kináz szintet jelentettek. Egyetlen adverz reakció sem vezetett a terápia befejezésének szükségességéhez. A 20 bevont páciensből 12 kapta meg a COVID-19 ellenes vakcinát a kezelés felfüggesztése nélkül, összhangban a biológiai válaszmódosító és kis molekula inhibitor kezelés alatti, érvényben lévő vakcinázási ajánlásokkal (24).

2023-ban zárult le egy 68 beteget bevonó fázis II, multicentrikus, randomizált, placebokontrollált, kettős vak vizsgálat, ami középsúlyos-súlyos HS-ban upadacitinib hatékonyságának és biztonságosságának felmérését tűzte ki célul. Az amerikai bőrgyógyászati társulat (American Academy of Dermatology, AAD) éves ülésén 2023-ban prezentálták a vizsgálat eredményeit, de hivatalos folyóirat közlemény még nem jelent meg. A vizsgálat keretében a betegek egy része a placebo csoportba került, míg másik részüknél napi 30mg upadacitinib kezelést indítottak. 12 hét után a placebo csoport is a JAK gátló terápiával folytatta részvételét (napi 15mg), egészen a 48. hétig. A 12. hét végére, a placebo csoporttal összehasonlítva, a JAK gátlóval kezelték nagyobb hányada érte el a HiSCR50 értéket. (upadacitinib 30mg csoport: 38.3% vs. placebo csoport: 33.3%). A különbség markánsabb volt, ha csak azokat a pácienseket vették figyelembe, akik korábban TNF- α gátló kezelésre nem megfelelő válaszkészséget mutattak (upadacitinib 30mg csoport: 41.7% vs. placebo csoport: 16.7%). Az upadacitinib adását fenti dózisokban a résztvevők jól tolerálták, egyetlen esetben kellett a terápiát adverz reakció (a HS mint alapbetegség rosszabbodása) következtében felfüggeszteni. Egy betegnél diagnosztizáltak a study periódusban malignus daganatot (prostatarák), míg major kardiovaszkuláris esemény vagy vénás thromboembóliás szövődmény egy páciensnél sem következett be. A pozitív eredmények alapján jelenleg már fázis III vizsgálat zajlik upadacitinib és HS együttesének vonatkozásában (25).

Tofacitinib

Az első generációs, nem szelektív JAK gátló tofacitinib HS-ban történő alkalmazhatóságával kapcsolatosan fázis vizsgálatok ezideig nem indultak, azonban több, kis betegszámmal dolgozó esettanulmány számolt be potenciális hasznáról e téren.

Savage és mtsai. 2020-ban jelentettek meg közleményt két páciens eredményes tofacitinib kezeléséről. Az első egy több mint 10 éves betegség anamnézissel bíró, 26 éves férfi esete, akinél megelőzően nem sok sikerrel alkalmaztak többféle szisztémás antibiotikumot, valamint biológiai válaszmódosító infliximabot. Nála a beállított cyclosporin terápiát napi 2x5mg tofacitinib adásával egészítették ki. A 8. hónaptól a cyclosporint folyamatosan leépítve elhagyták, a tofacitinib dozírozást pedig felfüggesztették a 12. hónap végén, tekintettel a kiemelkedő klinikai állapot és életminőség javulásra. Adverz esemény a kezelés alatt nem történt. A másik esetről egy 24 éves, több mint 6 éve HS-val gondozott nőbeteg történetét ismertették. Infliximab mellett paradox állapotromlást tapasztalt, több körben kapott szisztémás antibiotikumot és a vizsgálatot megelőzően mycophenolate mofetil, ami önállóan csak mérsékelt javulást hozott. Ezt követően indítottak kiegészítésként napi 2x5mg dózisban tofacitinib terápiát, és ezt a kombinált kezelést több mint 3 évig kapta, szignifikáns objektív és szubjektív állapotjavulást mutatva. Adverz reakcióként mindössze övsömör jelentkezett egy alkalommal, ami nem indokolta a terápia felfüggesztését (26).

Brepocitinib

2024 elején *Kimball és mtsai.* egy fázis II, kettős vak, parallel csoportos, 194 középsúlyos-súlyos HS-ban szenvedő beteg bevonásával készült klinikai vizsgálat eredményeit közölték le. A beválasztás alapvető kritériumai közé tartozott a 18-75 év közötti életkor, középsúlyos-súlyos HS fennállása legalább 1 éve, 2 vagy több anatómiai régió érintettsége, legalább 4 hetes antibiotikum kezelésre adott inadekvát terápiás válasz, 4 vagy több AN szám, 20 vagy kevesebb fistulajarat kiinduláskor, megelőző TNF- α gátló naivitás vagy elégtelen válaszreakció TNF- α inhibitor mellett. A pácienseket véletlenszerűen 4, közel azonos betegszámot magába foglaló csoportba sorolták: Az első csoportban napi 1x45mg brepocitinib, egy szelektív JAK1-TYK2 inhibitor került bevezetésre; a másodikban napi 400mg zimlovisertib, egy IRAK4 gátló (IL-1 receptor asszociált kináz 4 gátló), a harmadikban napi 400mg ropsacitinib (szelektív TYK2 inhibitor); míg a negyedik pedig a placebo csoport volt. A 16 hetes kezelési periódust 4 hetes utánkövetéssel folytatták. A kezelési periódusban 61, míg az utánkövetési időszakban 54 résztvevő távozott a vizsgálatból, az esetek döntő többségében korábbi beleegezésük szabad akarátú visszavonása miatt. Az eredmények tekintetében azt találták, hogy a 16. hét végére a szelektív JAK1-TYK2 gátló brepocitinib mellett a betegek 51.9%-a, a zimlovisertib csoportban 34%-a, ropsacitinib

mellett 37%-a, a placebo csoportban pedig 33.3%-a érte el a terápiás végpontként kitűzött HiSCR50 értéket. Míg a klinikai állapotjavulás mértéke brepocitinib esetében szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebo csoportban, addig ugyanez az IRAK4-gátlás és a szelektív TYK2 inhibíció mellett nem volt elmondható. Leggyakoribb adverz eseményként (résztevők >10%-a) bőrbetegségeket, fertőzéseket, gastrointestinalis panaszokat jelentettek. Többségében enyhe mellékhatásokról számoltak be, mindössze 4 páciensnél jelentkezett súlyosabb reakció: a zimlovisertib csoportban egy betegnél öngyilkossági gondolat, egyénél súlyosabb lefolyású cellulitis (ez utóbbit azonban nem tekintették a kezeléshez köthetőnek), a ropsacitinibet kapók között egy páciensnél (nem a kezeléssel összefüggő mellékhatásnak nyilvánított) COVID-19 fertőzés, egyénél pedig az alapbetegség exacerbatioja az utánkövetési időszakban. Halálestet nem történt. A vizsgálatban szereplő valamennyi készítmény széleskörű hatással bír a gyulladáshoz vezető citokinek expressziójára és szignáltranszdukciójára: A JAK1-TYK2 gátló brepocitinib számos proinflammatorikus citokin (pl. I-es típusú interferon (IFN) család, IL-6, IL-12, IL-23, IL-27) jelátvitelét befolyásolja; az IRAK4 inhibitoraként a zimlovisertib olyan citokinek termelődését gátolja, mint pl. az IL-6 vagy a TNF- α ; a szelektív TYK2 gátló ropsacitinib pedig blokkolja az IL-12, IL-23 és az IFN- α szignalizációját. Mégis a fenti tanulmány összefoglalásaként elmondható, hogy a JAK1-TYK2 enzimek kombinált gátlását szignifikánsan eredményesebbnek találták a szelektív IRAK4 vagy TYK2 gátlással összehasonlítva. A csekélyebb betegszám és a viszonylag rövid utánkövetési időszak azonban megalapozza további, megerősítő vizsgálatok szükségességét (27).

Ruxolitinib

A szelektív JAK1-JAK2 inhibitor ruxolitinib az első JAK gátló hatóanyag, melynek hatékonyságát HS-ban lokális készítmény formájában vizsgálták. Az AAD 2024-es éves találkozásán érkeztek az első adatok egy randomizált, kettős-vak, vivőanyaggal kontrollált fázis II klinikai vizsgálatról, ami 1.5%-os ruxolitinib krém hatékonyságát és biztonságosságát tanulmányozta enyhe-középsúlyos betegségstádiumú pácienseknél. A vizsgálatban 69, 18 év feletti felnőtt vett részt, 3-10 AN számmal, aktív fistulajaratok nélkül. A 16 hetes kezelési idő végére a JAK gátlóval kezelt szignifikánsan nagyobb AN szám csökkenést mutattak, szemben a vivőanyagot alkalmazó betegekkel. A ruxolitinib csoportban az AN szám 50%-os csökkenése a résztvevők 79.2%-ánál volt megfigyelhető, 75%-os csökkenést 54.2%-uk ért el, 90%-os javulást 20.8%, míg komplett feltisztulást, azaz 100%-os AN szám csökkenést szintén 20.8% – szemben a vivőanyag csoport százalékos értékeivel (AN50: 56.3%, AN75: 25%, AN90: 12.5%, AN100: 12.5%). Az objektív állapotjavulást az életminőség mutatók kedvező alakulása is alátámasztotta a ruxolitinib csoportban. A biztonságosság tekintetében úgy találták, hogy a betegek jól tolerálták a készítményt, 38.2%-a a JAK gátlóval kezelt pácienseknek, illetve 42.9%-a a

vivőanyaggal kezeltnek tapasztalt adverz reakciót. Ruxolitinib mellett elsősorban infekciók jelentkeztek mellékhatásként (COVID-19, nasopharyngitis) (28).

Egy másik, folyamatban lévő vizsgálatban topikális 1.5%-os ruxolitinib alkalmazása mellett azt követik nyomon, hogy a betegek mekkora hányada éri el a HiSCR50 értéket a 16 hetes kezelési periódus végére (29).

A Bruton-féle tirozin kináz gátlószerei

A Bruton-féle tirozin kináz (BTK) egy non-receptor kináz enzim. A tirozin kináz enzimek úgynevezett Tec családjába tartozik, a humán genomban a BTK gén kódolja. Esszenciális szerepet játszik számos sejtszintű folyamatban, így a B-lymphocyták intracelluláris jelátvitelében, elsősorban azok képződése és aktiválódása során. Hasonlóképpen jelen van a nagy affinitású IgE receptorok szignáltranszdukciós folyamatsorában, a hízósejtek aktiválódását szabályozva. A BTK génben bekövetkező mutációk vagy a gén diszregulált működése számos különböző immunhiányos állapothoz vezethetnek (többek között X-hez kötött agammaglobulinaemia (XLA) – az érett B-sejtek és immunglobulinok hiányával jellemezhető, ritka, örökletes kórkép; szelektív IgM hiány; stb.). Mára több száz, meghatározott betegségek kialakulásával összefüggésbe hozható BTK génmutációt ismerünk. Míg a csökkent funkció immunhiányos tünetegyüttest, a gén túlzott aktivációja malignus daganatokat idézhet elő. A mutációt hordozó sejtekben az abnormális jelátviteli kaszkádot célzó első készítményeket hematológiai daganatok kezelésére tervezték (pl. krónikus lymphocytás leukaemia (CLL), kis lymphocytás lymphoma (SLL), köpenysejtes lymphoma, Waldenström macroglobulinaemia (WM)). (30) Az ibrutinibbal, mint elsőként alkalmazott BTK inhibitorral szerzett tapasztalatok arra engednek következtetni, hogy a BTK enzim gátlásának szerepe lehet nem csupán a csontvelői eredetű malignitások, hanem a velük gyakran együtt előforduló autoimmun folyamatok (pl. autoimmun hemolitikus anaemia, idiopathias thrombocytopenias purpura) kezelésében is. (31). Mivel egyre több molekuláris jelátviteli folyamatban megfigyelték a BTK gátlás addicionális befolyásoló hatását, így fokozatosan szélesedik azoknak a betegségcsoportoknak a köre, ahol ezen készítmények potenciális terápiás eszközök lehetnek. Jelenleg már folyamatban vannak klinikai vizsgálatok, amik az újabb BTK inhibitorok hatékonyságát tanulmányozzák autoimmun kórképekben (pl. sclerosis multiplex, szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis). Ennek alapja, hogy a BTK gátlószerekre reagáló új molekuláris targetek között olyan, a Tec családba tartozó kinázokat találunk, mint pl. a T-lymphocyták növekedésében és proliferációjában kulcsfontosságú interleukin-2 által indukált T-sejt kináz (ITK) (32). Jóllehet ezek a járulékos kölcsönhatások számos intracelluláris molekulával nemkívánatos mellékhatások okozói lehetnek, de ugyanakkor segíthetnek új, elsősorban gyulladáshoz vezető betegségcsoportok felderítésében, amiknél a BTK gátlás ily módon terápiás jelentőséggel bírhat (1. táblázat).

Inhibitor	Szelektivitás	Alkalmazási terület
Ibrutinib	mérsékelt	CLL/SLL, MCL, GVHD, WM, MZL
Acalabrutinib	magas	CLL/SLL, R/R MCL
Zanubrutinib	magas	R/R MCL, WM, R/R MZL, CLL/SLL
Orelabrutinib	magas	R/R MCL, R/R CLL (Kína)
Tirabrutinib	magas	R/R PCNSL (Japán)
Pirtobrutinib	magas	R/R CLL/SLL
<i>Klinikai vizsgálat alatt:</i>		
Spebrutinib	magas	RA, DLBCL, FL
Branebrutinib	magas	AD, RA, SLE, SS
Edralbrutinib	magas	R/R B-sejtes NHL
DTRMWXHS-12	magas	R/R CLL, R/R NHL, MCL
Tolebrutinib	magas	MS, myasthenia gravis
Evobrutinib	mérsékelt	MS, SLE, RA
Elsubrutinib	magas	SLE, RA
AC0058TA	magas	SLE
TG-1701	magas	CLL, NHL
M7583	magas	B-sejtes malignitások
Nemtabrutinib	mérsékelt	CLL/SLL, RS, MZL, MCL, FL, WM
Fenebrutinib	magas	MS, CSU, SLE, RA, CLL, DLBCL
Vecabrutinib	magas	B-sejtes malignitások
HMPL-760	magas	CLL/SLL, NHL
BMS-986142	magas	RA, SS
BIIB091	magas	fázis I: egészséges önkéntesek
Rilzabrutinib	magas	ITP, wAIHA, asthma, AD, CSU, pemphigus
PRN473	magas	AD
SN-1011	magas	fázis I: egészséges önkéntesek
Remibrutinib	magas	MS, CSU, asthma, SS, hidradenitis suppurativa
NX-2127	-	B-sejtes malignitások

1. táblázat

BTK inhibitorok és alkalmazási területük

CLL: krónikus lymphocytás leukaemia, SLL: kis lymphocytás lymphoma, MCL: köpenysejtes lymphoma, GVHD: graft versus host betegség, WM: Waldenström macroglobulinaemia, MZL: marginális zóna lymphoma, R/R: relabáló vagy refrakter, PCNSL: primer központi idegrendszeri lymphoma, RA: rheumatoid arthritis, DLBCL: diffúz nagy B-sejtes lymphoma, FL: folliculáris lymphoma, AD: atópiás dermatitis, SLE: szisztémás lupus erythematosus, SS: Sjögren szindróma, NHL: non-Hodgkin lymphoma, MS: sclerosis multiplex, RS: Richter szindróma, CSU: krónikus spontán urticaria, ITP: immun thrombocytopenia, wAIHA: meleg autoimmun hemolitikus anaemia (33)

HS-ban a lézionális bőr széleskörű molekuláris szintű vizsgálata bizonyítja, hogy a B-lymphocyták és a plazma-sejtek központi szerepelők a kórkép pathomechanizmusá-

ban (34). Tekintettel arra, hogy ezen sejttípusok fejlődésének és funkcionálásának egyik fő mediátora a BTK enzim, a BTK útvonal gátlása megalapozott kezelési lehetőségnek

tűnik. Az AAD San Diego-ban rendezett éves találkozásán a Harvard Egyetem bőrgyógyász professzora, Dr. Alexa Kimball egy sikerrel zárult klinikai vizsgálat eredményeit ismertette, melyben 77 közepsúlyos-súlyos HS-ban szenvedő beteget remibrutinibbel, egy szelektív orális BTK inhibitorral kezeltek. A 16 hetes vizsgálati periódus végére, napi 2x25mg dózis mellett a remibrutinibet kapó páciensek 72.3%-a érte el a HiSCR50 értéket, szemben a placebo csoport 34.7%-os arányával. Ugyanezen csoportok összehasonlításakor a HiSCR75, a HiSCR90, valamint a szubjektív állapot felmérését célzó skála érték, a Patient's Global Assessment of Skin Pain Numeric Rating Scale 30 (NRS30) is lényegesen kedvezőbben alakult a BTK gátlóval kezelték között. Összességében véve a betegek jól tolerálták a készítményt, súlyosabb adverz reakció elvéve fordult csak elő, leggyakoribb mellékhatásként pedig a felső légúti infekciók magasabb incidenciáját jelentették. További, fázis III megerősítő vizsgálatok szükségesek a fenti klinikai adatok validálására. Ugyanakkor ezek az eredmények már határozottan rávilágítanak arra, hogy a jövőben a sejszintű pathogenezis megismerésén alapuló klinikai vizsgálatok miként képesek egy teljesen új perspektívát nyitni HS terápiájában (35).

Orális citokin inhibitorok

Noha ezek inkább rövid peptid molekulák (makrociklusos peptidok), mint a szó szoros értelmében vett kis molekulák, végül, de nem utolsó sorban megemlítenénk a gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyik legújabb generációját, a jelenleg kutatási fázisban lévő orális citokin inhibitorokat. Az immunmediálta gyulladásos kórképek klasszikus képviselője, a psoriasis kapcsán már rendelkezésre állnak vizsgálati eredmények az inflammatorikus kaskád meghatározó képviselőinek – mint pl. a TNF- α , IL-17, IL-23 – orális úton alkalmazható gátlószereiről. A jól ismert és mind a sikeresség, mind a biztonságosság terén bizonyított monoklonális antitestek esetleges hátrányait (pl. immunogenicitás, előállítás magas költsége és nehezebb hozzáférhetőség, intravénás/szubkután adagolásmód) kiküszöbölendő, a kis molekulású peptid gátlószerek egy költségkímélőbb és egyben kényelmesebb, szélesebb körben elérhető terápiás alternatívát jelenthetnek. Psoriasis vonatkozásában az élvonalban egy jelenleg még csak JNJ-2113 néven ismert, szájon át adható peptid molekulát találunk. Ez a készítmény az IL-23 receptornak kompetitív gátlószere, így hatásában az IL-23 ellenes monoklonális antitestekkel egyezik. Két fázis III vizsgálat zajlik, a korábban lezárult tanulmányok a szer kimagasló hatékonyságát és tolerálhatóságát vetítik előre. Tekintettel a molekuláris háttér megannyi pontján igazolt egyezésre, a pikkelysömörben jól teljesítő orális citokin inhibitorok kijelölhetik a következő irányt HS jövőbeli kezelésében is (5).

IRODALOM

1. *Anduquia-Garay, F., Rodríguez-Gutiérrez, MM., Poveda-Castillo, IT. és mtsai.*: Hidradenitis suppurativa: Basic considerations for its approach: A narrative review. *Ann Med Surg (Lond)*. (2021) *68(6)*, 102679. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102679
2. *Krueger, JG., Frew, J., Jemec, GBE. és mtsai.*: Hidradenitis suppurativa: new insights into disease mechanisms and an evolving treatment landscape. *Br J Dermatol*. (2024) *190(2)*, 149-162. DOI: 10.1093/bjd/ljad345
3. *Damsky, W., Peterson, D., Ramseier, J. és mtsai.*: The emerging role of Janus kinase inhibitors in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. (2021) *147(3)*, 814-826. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.10.022
4. *Kirby, JS., Okun, MM., Alavi, A. és mtsai.*: Efficacy and safety of the oral Janus kinase 1 inhibitor povorcitinib (INCB054707) in patients with hidradenitis suppurativa in a phase 2, randomized, double-blind, dose-ranging, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. (2024) *90(3)*, 521-529. DOI: 10.1016/j.jaad.2023.10.034
5. *Drakos, A., Torres, T., Vender, R.*: Emerging Oral Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Review of Pipeline Agents. *Pharmaceutics*. (2024) *16(1)*, 111. DOI: 10.3390/pharmaceutics16010111
6. *Hunt, A., Qian, V., Olds, H. és mtsai.*: The Current Clinical Trial Landscape for Hidradenitis Suppurativa: A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. (2023) *13(7)*, 1391-1407. DOI: 10.1007/s13555-023-00935-x
7. *Megino-Luque, C., Moiola, CP., Molins-Escuder, C. és mtsai.*: Small-Molecule Inhibitors (SMIs) as an Effective Therapeutic Strategy for Endometrial Cancer. *Cancers (Basel)*. (2020) *12(10)*, 2751. DOI: 10.3390/cancers12102751
8. *Li, Q., Kang, C.*: Mechanisms of Action for Small Molecules Revealed by Structural Biology in Drug Discovery. *Int J Mol Sci*. (2020) *21(15)*, 5262. DOI: 10.3390/ijms21155262
9. *Wang, X., Lupardus, P., Laporte, SL. és mtsai.*: Structural biology of shared cytokine receptors. *Annu Rev Immunol*. (2009) *27*, 29-60. DOI: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090616
10. *Caporali, R., Germinario, S., Kacsándi, D. és mtsai.*: Start RA treatment – Biologics or JAK-inhibitors?. *Autoimmun Rev*. (2024) *23(1)*, 103429. DOI: 10.1016/j.autrev.2023.103429
11. *Schwartz, DM., Bonelli, M., Gadina, M. és mtsai.*: Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. (2016) *12(1)*, 25-36. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.167
12. *Jou, E.*: Type 1 and type 2 cytokine-mediated immune orchestration in the tumour microenvironment and their therapeutic potential. *Explor Target Antitumor Ther*. (2023) *4(3)*, 474-497. DOI: 10.37349/etat.2023.00146
13. *Siveen, KS., Prabhu, KS., Achkar, IW. és mtsai.*: Role of Non Receptor Tyrosine Kinases in Hematological Malignancies and its Targeting by Natural Products. *Mol Cancer*. (2018) *17(1)*, 31. DOI: 10.1186/s12943-018-0788-y
14. *Samuel, C., Cornman, H., Kambala, A. és mtsai.*: A Review on the Safety of Using JAK Inhibitors in Dermatology: Clinical and Laboratory Monitoring. *Dermatol Ther (Heidelb)*. (2023) *13(3)*, 729-749. DOI: 10.1007/s13555-023-00892-5
15. *Lin, CM., Cooles, FA., Isaacs, JD.*: Basic Mechanisms of JAK Inhibition. *Mediterr J Rheumatol*. (2020) *31(Suppl 1)*, 100-104. DOI: 10.31138/mjr.31.1.100
16. *Hu, Q., Bian, Q., Rong, D. és mtsai.*: JAK/STAT pathway: Extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens. *Front Bioeng Biotechnol*. (2023) *11*, 1110765. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1110765
17. *Ryguła, I., Pikiiewicz, W., Kaminiów, K.*: Novel Janus Kinase Inhibitors in the Treatment of Dermatologic Conditions. *Molecules*. (2023) *28(24)*, 8064. DOI: 10.3390/molecules28248064
18. *Drugs. Which JAK inhibitors are approved in the U.S?* [Internet]. *Drugs.com*; 2023 Dec 6. Available from: <https://www.drugs.com/medical-answers/jak-inhibitors-approved-3575793/>
19. *European Medicines Agency*. Available from: <https://www.ema.europa.eu>
20. *Hoy, SM.*: Deucravacitinib: First Approval. *Drugs*. (2022) *82(17)*, 1671-1679. DOI: 10.1007/s40265-022-01796-y

21. Nussbaum, D., McCormick, E., Desai, S. és mtsai.: Off-Label Uses of JAK Inhibitors in Dermatology. *J Drugs Dermatol.* (2022) *21(10)*, 1143.
22. Martora, F., Scalvenzi, M., Ruggiero, A. és mtsai.: Hidradenitis Suppurativa and JAK Inhibitors: A Review of the Published Literature. *Medicina (Kaunas).* (2023) *59(4)*, 801. DOI: 10.3390/medicina59040801
23. Alavi, A., Hamzavi, I., Brown, K. és mtsai.: Janus kinase 1 inhibitor INCB054707 for patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: results from two phase II studies. *Br J Dermatol.* (2022) *186(5)*, 803-813. DOI: 10.1111/bjd.20969
24. Kozera, E., Flora, A., Frew, JW.: Real-world safety and clinical response of Janus kinase inhibitor upadacitinib in the treatment of hidradenitis suppurativa: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* (2022) *87(6)*, 1440-1442. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.07.047
25. Kimball, AB., Ackerman, L., Schlosser, BJ. és mtsai.: 43799 Efficacy and Safety of Upadacitinib in Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Am Acad Dermatol.* (2023) *89(3)*, Supplement, AB42. DOI: 10.1016/j.jaad.2023.07.172
26. Savage, KT., Santillan, MR., Flood, KS. és mtsai.: Tofacitinib shows benefit in conjunction with other therapies in recalcitrant hidradenitis suppurativa patients. *JAAD Case Rep.* (2020) *6(2)*, 99-102. DOI: 10.1016/j.jdc.2019.10.010
27. Kimball, AB., Peeva, E., Forman, S. és mtsai.: Breprocitinib, Zimlovisertib, and Ropsacitinib in Hidradenitis Suppurativa. *NEJM Evid.* (2024) *3(3)*, EVIDoA2300155. DOI: 10.1056/EVI-Doa2300155
28. Incyte. *Incyte Announces New Data From Phase 2 Study Evaluating Ruxolitinib Cream (Opzelura®) In Patients With Mild-To-Moderate Hidradenitis Suppurativa* [Internet]. investor.incyte.com; 2024 Márc 10. Available from: <https://investor.incyte.com/news-releases/news-release-details/incyte-announces-new-data-phase-2-study-evaluating-ruxolitinib>
29. *ClinicalTrials. Topical Ruxolitinib 1.5% for Hidradenitis Suppurativa Treatment* [Internet]. classic.clinicaltrials.gov; 2023 Dec 18. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04414514>
30. Singh, SP.: Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer.* (2018) *17(1)*, 57. DOI: 10.1186/s12943-018-0779-z
31. Daniel, A., Ghez, D., Ravaiau, C. és mtsai.: Ibrutinib as a treatment of hematologic autoimmune disorders in patients with indolent B-cell lymphoma. *Eur J Haematol.* (2022) *109(6)*, 719-727. DOI: 10.1111/ejh.13858
32. Rozkiewicz, D., Hermanowicz, M., Kwiatkowska, I. és mtsai.: Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors (BTKIs): Review of Pre-clinical Studies and Evaluation of Clinical Trials. *Molecules.* (2023) *28(5)*, 2400. DOI: 10.3390/molecules28052400
33. Alu, A., Lei, H., Han, X. és mtsai.: BTK inhibitors in the treatment of hematological malignancies and inflammatory diseases: mechanisms and clinical studies. *J Hematol Oncol.* (2022) *15(1)*, 138. DOI: 10.1186/s13045-022-01353-w
34. Gudjonsson, JE., Tsoi, LC., Ma, F. és mtsai.: Contribution of plasma cells and B cells to hidradenitis suppurativa pathogenesis. *JCI Insight.* (2020) *5(19)*, e139930. DOI: 10.1172/jci.insight.139930
35. *Medpagetoday. Hidradenitis Suppurativa Responds Quickly to Novel BTK Inhibitor* (Internet). medpagetoday.com; 2024 Márc 11. Available from: <https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/aad/109105>

Érkezett: 2024.05.03.

Közlésre elfogadva: 2024.05.17.