

JAK-inhibiittori puree reumaan

Tulehdusta lietsovien sytokiinien salpauksella erilaisilla monoklonaalisilla vasta-aineilla ja fuusioproteiineilla on jo vakiintunut vaikeampien reumatautiin hoitokeino. Sytokiinit sitoutuvat normaalisti solun pinnan reseptoreihin ja käynnistävät viestiketjun, joka johtaa kohdesolun toiminnan muuttumiseen. Monille sytokiineille keskeisiä signaalinvälitysmolekyylejä ovat Janus-perheen (JAK) neljä eri kinaasia, JAK1, JAK2, JAK3 ja tyrosiini-kinaasi 2. Nämä kinaasit pystyvät edelleen aktivoimaan fosforyloimalla STAT-transkriptiofaktoreita, jotka säätelevät lymfosyyttien erilaistumista ja tulehdusta koordinoivien geenien ilmentymistä tumassa.

JAK-kinaasien salpauksen tehoa on äskettäin tutkittu reumassa. Vuoden kestäneessä kolmannen vaiheen

kokeessa noin 700 potilasta satunnaisesti saamaan tofasitinibia, joka on suun kautta annosteltava JAK-1- ja JAK3-salpaaja, adalimumabia (humaani anti-TNF-alfan vasta-aine) tai lumelääkettä yhdessä metotreksaatin kanssa (van Vollenhoven RF ym. NEJM 2012;367:508). Tulokset osoittivat, että kinaasi-inhibiittori lievitti merkittävästi reuman kliinistä taudinkuvaa ja oli teholtaan verrattavissa adalimumabihoitoon. Samassa numerossa julkaistun toisen tutkimuksen mukaan tofasitinibi tehoi myös monoterapiana (Fleisschmann R ym. NEJM 2012;367:495). Kinaasi-inhibiittorihoiton haittavaikutuksina infektiot lisääntyivät, LDL- ja HDL-pitoisuudet ja maksaentsyymiarvot suurensivat ja verisolumäärät vähenivät.

Tofasitinibi muistuttaa haittavaikutuksiltaan melkoisesti IL-6-reseptorivasta-ainetta tosilitsumabia. Saattaa siis olla, että tofasitinibin vaikutus välittyy paljolti IL-6-signaalinkulun estymisen kautta. Lääke kuitenkin salpaa myös kuuden muun sytokiinin viestiketjut, ja hankaluudeksi voi osoittautua se, että osa näistä (esim. IL-4) osallistuu normaalisti tulehdusreaktion rauhoittamiseen. Jos JAK-inhibition teho varmistuu laajemmissa kokeissa ja myös radiologisesti, tulee kullekin potilaalle sopivan reumalääkeyhdistelmän löytämisestä entistäkin haastavampi urakka. ■ MS