

Sampsa Matikainen, Sakari Jokiranta ja Kari K. Eklund

Sytokiinien rooli ja salpaus immuunivälitteisissä tulehdussairauksissa

Tulehdusreaktion tärkein tehtävä on puolustaa elimistöämme mikrobi-infektioita vastaan. Pitkään jatkuva tulehdus on kuitenkin elimistölle haitallinen ja voi aiheuttaa kudonvaurioita. Tulehduksellisia immuunivälitteisiä sairauksia ovat esimerkiksi nivelreuma, tulehdukselliset suolistotaudit ja psoriaasi. Näissä sairauksissa aktivoituu osittain samanlainen sytokiiniverkosto, jolla on tärkeä rooli taudin patogeenisissa. Yksittäisten sytokiinien toimintaa estämään on kehitetty biologisia lääkkeitä, joilla on saavutettu hyviä hoitovasteita. Esimerkiksi tuumorinekroositekijän (TNF) salpaajia käytetään useiden tulehdussairauksien hoidossa, kun taas joidenkin sytokiinien salpaajia käytetään vain tietyissä sairauksissa. Muita tärkeitä biologisten lääkkeiden kohdemolekyylejä ovat interleukiinit (IL)-1 β , IL-6, IL-17 ja IL-12/23. Lisäksi kliinisissä tutkimuksissa on tällä hetkellä uusia, kiinnostavia bispesifisiä vasta-aineita, joilla voidaan estää kahden eri sytokiinin toiminta samanaikaisesti.

Tulehdusreaktion tärkein tehtävä on puolustaa elimistöämme ulkoa tulevia vaaroja, kuten bakteereja, viruksia ja sieniä vastaan. Sen lisäksi tulehdusreaktiolla on keskeinen osa elimistön vaurioiden korjaamisessa. Epätarkoituksenmukaisen pitkään jatkuva tulehdus on kuitenkin elimistölle haitallinen ja aiheuttaa kudonvaurioita. Tulehduksellisia immuunivälitteisiä sairauksia ovat esimerkiksi reumasairaudet, kuten klassinen autoimmuunisairaus nivelreuma, sekä tulehdukselliset suolistotaudit ja psoriaasi. Viime aikoina on käynyt selväksi, että tulehdusreaktiolla on keskeinen merkitys myös monien sellaisten tautien patogeenisissa, joita ei perinteisesti ole pidetty tulehdustauteina. Tällaisia sairauksia ovat muun muassa ateroskleroosi, tyypin 2 diabetes ja metabolinen oireyhtymä. Pitkittyneen tulehduksen syynä on joko hankitun tai luontaisen immuunijärjestelmän epätarkoituksenmukainen aktivoituminen.

Hankinnainen immuunijärjestelmä tunnistaa autoimmuunisairauksissa virheellisesti elimistön omia kudoksia, joita kohtaan syntyy

immuunivaste. Paul Ehrlich kutsui tällaista sairautta aikanaan termillä ”horror autotoxicus”. Autoinflammatorisissa sairauksissa tulehduksen aiheuttaa pääosaksi luontaisen immuunijärjestelmän aktivoituminen (horror autoinflammaticus). Autovasta-aineita ei synny, ja tulehduksen syynä on usein aktivoiva mutaatio, jonka seurauksena tulehdusta aiheuttavaa sytokiinia, kuten IL-1 β :aa, syntyy liian runsaasti.

Tulehdusreaktion hillitsemisellä on lääketieteessä pitkä historia. Hieman yli 150 vuotta sitten ranskalainen kemisti Charles von Gerhardt onnistui valmistamaan salisyylihaposta asetylolidun muodon, asetyylihalisyylihapon. Bayer sai tuotteelle patentin kauppanimellä Aspirin, josta muodostui 1900-luvun kenties käytetyin lääke. ”Aspiriiniin” jälkeen on kehitetty steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä, joilla on tulehdusta rauhoittava, kipua lievittävä ja kuumetta alentava vaikutus. Glukokortikoidit ovat tehokkaita pitkäaikaisten tulehdussairauksien hoidossa, mutta niillä on monia haitallisia vaikutuksia, kuten painonnousu, diabeteksen kehittyminen ja osteoporoosi. Tuleh-

duksen hoitoon on jatkuvasti kehitetty uudentyyppisiä lääkemolekyylejä. Niistä uusimpia ja nopeimmin yleistyneitä ovat olleet biologiset lääkkeet, joiden kohteina ovat liukoiset tulehduksen välittäjäaineet, sytokiinit, tai niiden reseptorit (1).

Sytokiiniverkostot tulehdussairauksissa

Sytokiineilla on keskeinen rooli tulehdusreaktion synnyssä ja sen säätelyssä. Sytokiinit ovat proteiimirakenteisia solujenvälisen viestinnän välittäjäaineita, jotka säätelevät immuunijärjestelmän solujen erilaistumista, kasvua ja toimintaa (2). Immuunijärjestelmä on monimutkainen: Pelkästään erilaisia sytokiineja on kuvattu useita kymmeniä, ja todellinen määrä voi olla satoja. Sytokiinit muodostavat toiminnallisia verkostoja, joissa yksittäisellä sytokiinilla on lukuisia vaikutuksia. Lisäksi eri sytokiinien vaikutukset ovat osittain päällekkäisiä (1). Eri tulehdussairauksissa aktivoituu osin samanlainen sytokiiniverkosto, mutta yksittäisen sytokiinin merkitys eri sairauksien patogeneesissa voi olla erilainen (3). IL-1 β ja TNF ovat elimistön keskeisimpiä sytokiineja, ja monissa systeemisissä tulehdussairauksissa niiden merkitys on suuri. TNF on tärkeä sytokiini muun muassa nivelreuman, selkärankareuman, tulehdussellisten suolistotautien ja psoriaasin patogeneesissa. Sen sijaan IL-17 ei näytä olevan niin merkityksellinen nivelreumassa mutta saattaa olla merkittävämpi psoriaasin, nivelpsoriaasin ja selkärankareuman patogeneesissa (4).

On hyvä huomioda, että yksittäinen sairauskaan ei todennäköisesti ole immunopatogeenisesti homogeeninen kaikilla potilailla. Esimerkiksi osa nivelreumapotilaista ei saa vastetta hoitoon TNF:n salpaajilla, vaan ilmeisesti jokin muu sytokiini aiheuttaa tai ylläpitää tulehdusreaktiota. Kullakin sairaudella ja sairastuneella saattaa siis olla osin yksilöllinen sytokiiniprofiili. Näistä eroista tiedämme toistaiseksi vielä aivan liian vähän ja tarvitsisimme lisää tietoa sytokiiniverkkojen toiminnasta eri sairauksissa, jotta voisimme ilman hoitokeiluja valita olemassa olevista biologisista lääkkeitä kullekin potilaalle tehokkaimman mahdollisen lääkkeen.

Immuunijärjestelmää hillitsevien lääkkeiden vaikutusmekanismit

Immuunivaste koostuu kahdesta eri osasta: luontaisesta ja hankinnaisesta immunitetista. Luontaisen immunitetin tärkeimpiä soluja ovat makrofagit ja dendriittisolut, jotka esittelevät mikrobeista peräisin olevia antigeeneja hankinnaisen immuunijärjestelmän B- ja T-soluille. Luontaisen immunitetin toiminta on välttämätöntä hankinnaisen immuunivasteen kehittymiselle. Siksi luontaisen immunitetin toimintahäiriöllä on keskeinen merkitys tulehdussairauksien synnyssä. Makrofagit ja dendriittisolut havaitsevat vieraan mikrobin hahmontunnistusreseptorien avulla. Tällöin ne ilmentävät solukalvolla niin sanottuja kostimulatorisia molekyylejä, jotka mahdollistavat vuorovaikutuksen B- ja T-solujen kanssa. Samanaikaisesti makrofagit ja dendriittisolut tuottavat liukoisia välittäjäaineita, sytokiineja, jotka ohjaavat CD4-solujen erilaistumista, kasvua ja toimintaa. Makrofagien ja dendriittisolujen tuottamat sytokiinit määräävät, millaiseksi CD4-soluvälitteinen hankinnainen immuunivaste muodostuu. IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-23 ja TNF ovat makrofagien ja dendriittisolujen tuottamia sytokiineja, jotka vaikuttavat T-solujen erilaistumiseen ja toimintaan.

CD4-solut (Th) jaetaan sytokiiniprofiilinsa mukaan neljään merkittävimpään alatyypin: Th1, Th2, Th17 ja Treg (**TAULUKKO 1**). Makrofagien ja dendriittisolujen tuottamista sytokiineista IL-12 erilaistaa CD4-soluja Th1-alatyypin suuntaan. Th1-solut toimivat immuunipuolustuksessa solunsisäisiä patogeeneja vastaan. IL-4 erilaistaa T-soluvasteen Th2-alatyypin suuntaan. Th2-solut vahvistavat vasta-ainetuotantoa, ja niillä on tärkeä merkitys allergioiden ja astman synnyssä (5). IL-1 ja IL-6 saavat yhdessä IL-23:n kanssa aikaan Th17-solujen muodostumisen. Th17-vaste on tärkeä puolustautumisessa sieniä ja solunulkoisia bakteereja vastaan (5). Th17-vaste on hyvin tulehdussellinen, ja sillä on tärkeä merkitys joidenkin immuunivälitteisten tulehdussairauksien patogeneesissa. TGF- β puolestaan edistää säätelijä-T-solujen (Treg) muodostumista. Treg-solut hillitsevät immuunivastetta

TAULUKKO 1. Eri CD4- ja säätelijä-T-solujen keskeisimmät tehtävät ja niiden tuottamat sytokiinit.

T-solu	Solun tehtävät	Solun tuottamat sytokiinit
Th1	Auttaa makrofageja ja tappaja-T-soluja	IFN- γ IL-2 ¹
Th2	Auttaa B-soluja vasta-ainevälitteisessä immunitetissa	IL-4 IL-5 IL-6 ² IL-13
Th17	Voimistaa tulehdusreaktiota (mm. neutrofiilejä)	IL-17 IL-21 IL-22
Treg	Hillitsee immuunivastetta	TGF- β IL-10 IL-35

¹Sytokiinin toimintaa estää spesifisesti biologinen lääke basiliksiimabi

²Sytokiinin toimintaa estää spesifisesti biologinen lääke tosilitsumabi

Th = CD4- eli auttaja-T-solu, Treg = säätelijä-T-solu, IFN = interferoni, IL = interleukiini, TGF = transformoiva kasvutekijä

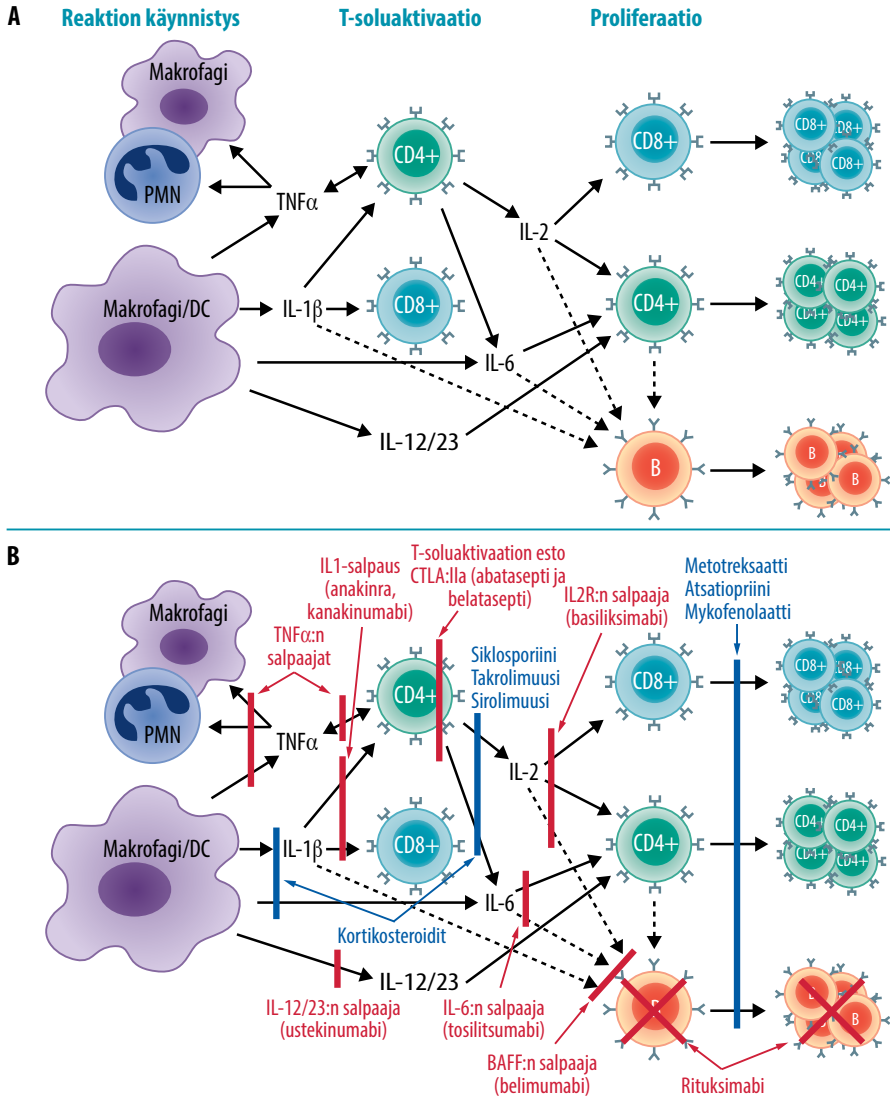
ja ylläpitävät immunologista toleranssia (5). Immuunivälitteisten tulehdussairauksien alkuvaiheessa luontainen immuunivaste on aktivoitunut ja makrofagien ja dendriittisolujen tuottamat sytokiinit, kuten IL-1 β , TNF, IL-12 ja IL-23, ovat ilmentyneinä. Tämän jälkeen hankittu immuunivaste aktivoituu ja sekä Th1- että Th17-solut erilaistuvat aktivoituneista CD4-soluista. Esimerkiksi psoriaasissa muodostuu ensin yleensä Th1-vaste ja myöhemmin Th17-solut muuttuvat vallitseviksi. Tämä osaltaan selittää psoriaasin monimuotoisuutta kroonisena tulehdussairautena (4).

Makrofagien ja dendriittisolujen tuottamat sytokiinit ovat mahdollisia biologisten lääkeaineiden kohteita. IL-1-reseptorin antagonisti (IL-1Ra) sitoutuu solun pinnalla olevaan IL-1-reseptoriin ja estää IL-1:n biologiset vaikutukset. IL-1-reseptorin vastavaikuttajaa anakinraa on käytetty lähinnä autoinflammatoristen sairauksien hoidossa (1). Autoinflammatoriset sairaudet ovat puhtaasti luontaisen immuni-

teetin toimintahäiriöitä: niissä hankinnainen immuunivaste ei ole aktivoitunut. Anakinra on hyväksytty myös kihtikohtausten hoitoon. Lisäksi anakinra on hyväksytty nivelreuman hoitoon, mutta se ei ole osoittautunut yhtä tehokkaaksi kuin TNF:n salpaajat, ja siksi sen käyttö nivelreuman hoidossa on ollut melko vähäistä. Viime aikoina markkinoille on tullut myös IL-1:een sitoutuva ja sen toiminnan estävä vastaaine kanakinumabi.

TNF:n salpaaminen osoittautui tehokkaaksi nivelreuman ja monen muun tulehdusellisen sairauden hoidossa suurimmalla osalla tavanomaisiin (pienimolekyylisiin) reumalääkkeisiin puutteellisesti reagoivista potilaista. TNF:n tulehdusvaikutusta voidaan estää joko sitä neutraloivilla vasta-aineilla tai liukoisella reseptorilla, joka sitoo TNF:n. TNF:n toimintaa estäviä biologisia lääkkeitä on useita (**TAULUKKO 2**). Anakinralla ja TNF:n salpaajilla on suhteellisen vähän haittavaikutuksia: sekä IL-1 β :n että TNF:n toiminnan esto lisää jonkin verran yleistä riskiä sairastua infektioihin. TNF:n estäjät lisäävät myös latentin tuberkuloosin aktivoitumisen riskiä. Vasta-ainepohjaisia biologisia lääkkeitä vastaan saattaa osalla potilaista kehittyä immuunivaste. Tällöin elimistössä kehittyä lääkkeitä kohtaan vasta-aineita, joilla voi olla kolmenlaisia epäsuotuisia vaikutuksia: ne voivat estää vasta-ainerakenteisten lääkkeiden sitoutumisen kohteeseensa, nopeuttaa lääkkeen poistumista elimistöstä ja aiheuttaa lääkkeen antamiseen liittyviä haittavaikutuksia, lähinnä infuusioreaktiota.

TNF- ja IL-1 β -salpaajien jälkeen saatiin käyttöön IL-6:n vaikutuksia vähentävä tosilitsumabi. IL-12/IL-23:n estäjä ustekinumabi on lupaava lääke psoriaasin ja nivelpsoriaasin hoidossa (6). Ustekinumabi estää sekä IL-12-että IL-23-välitteisen signaloinnin, sillä se sitoutuu IL-12- ja IL-23-molekyyleille yhteiseen p40-osaan (6). Ustekinumabi siis hillitsee sekä Th1- että Th17-vasteen muodostumista, mikä selittää sen hyödylliset vaikutukset psoriaasin hoidossa. IL-12/IL-23:n estäjän lisäksi IL-17A:n ja IL-17-reseptorin vastavaikuttajat ovat antaneet lupaavia tuloksia kliinisissä psoriaasin hoitokokeissa. Toisaalta IL-17A:n salpaaja sekukinumabi ei vähentänyt Crohnin taudin



KUVA. Immuunijärjestelmän muokkaukseen tarkoitettujen biologisten lääkkeiden (punaisella) ja keskeisten synteettisten immuunisalpaajien (sinisellä) vaikutuskohdat yksinkertaistettuina. PMN = neutrofiili, DC = dendriittisolu

aktiivisuutta (7). Nämä tulokset ovat mielenkiintoisia, sillä psoriaasissa ja Crohnin taudissa ovat aktivoituneina samankaltaiset sytokiini-verkostot. Tulokset saattavat selittyä sillä, että IL-17-reitti on välttämätön suoliston normaalin läpäisevyyden ylläpitämiseksi.

Immuunivälitteisissä tulehdussairauksissa biologiset lääkkeet voidaan kohdistaa myös T-soluvälitteiseen tai vasta-ainevälitteiseen immunitettiin (**KUVA**). Aktivoituneet T-solut tuottavat sytokiineja, joista etenkin IL-2, IL-6

ja IL-17 ovat kiinnostavia biologisten lääkkeiden kohdemolekyylejä. Myös T-solujen antama tukea voidaan estää lääkkein, ja tähän vaiheeseen vaikuttavat tavanomaisista lääkkeistä muun muassa siklosporiini ja takrolimuusi ja biologisista lääkkeistä IL-2- ja IL-6-reseptorien estäjät sekä T-solujen aktivaatiota estävät CTLA-rakenteiset lääkkeet. Koska kunnollisen immuunireaktion käynnistyminen edellyttää aina T-solujen aktivaatiota ja vasta-ainevälitteisten vasteiden osalta myös B-solujen lisää-

tymistä, voidaan näitä reaktioita vaimentaa estämällä solujen aktivaatiota tavanomaisilla lääkkeillä, kuten metotreksaatilla, atsatiopriinilla tai mykofenolaatilla. B-solujen toimintaan voidaan vaikuttaa biologisista lääkkeistä esimerkiksi rituksimabilla, joka sitoutuu B-solujen CD20-antigeeniin ja aiheuttaa CD20-positiivisten B-lymfosyyttien vähenemisen. BAFF-sytokiinin estäjä taas vähentää B-lymfosyyttien aktivaatiota (**KUVA**). Kaiken kaikkiaan nykyisin on käytössä yli kymmenellä eri mekanismilla vaikuttavia immuunijärjestelmää vaimentavia biologisia lääkkeitä (**TAULUKKO 2**). **KUVASSA** esitetään yksinkertaistetusti näiden vaikutuskohdat verrattuna tavanomaisiin synteettisiin immuunivasetta vähentäviin lääkeaineisiin.

Uusia tulehduslääkkeitä kehitteillä

Kehitteillä on useita uusia biologisia lääkkeitä tulehdussairauksien hoitoon. Esimerkiksi IL-36 on uusi IL-1-perheen sytokiini, joka ilmenee erityisen voimakkaasti psoriaattisen ihon pinnalla ja aktivoi tehokkaasti luontaisen immuunijärjestelmän tärkeimpiä soluja, dendriittisoluja ja makrofageja. Samoin kuin IL-1-reseptorille, IL-36-reseptorille on luontainen vastavaikuttaja, IL-36Ra, joka estää IL-36:n biologisia vaikutuksia (8). On mielenkiintoista nähdä, miten tehokkaaksi psoriaasilääkkeeksi IL-36Ra osoittautuu.

Hoidollisten vasta-aineiden kehityksessä myös bispesifiset vasta-aineet ovat mielenkiintoisia. Kliinisissä tutkimuksissa on tällä hetkellä vasta-aineita, jotka neutraloivat sekä TNF:n että IL-17:n. Tulevaisuudessa suun kautta otettavat tavanomaiset lääkkeet voivat osoittautua kilpailukykyisiksi vaihtoehtoiksi biologisille valmisteille. Tofasitinibi estää JAK1- ja JAK3-kinaaseja ja siten myös useiden sytokiinien solutason vaikutuksia. Sillä on myyntilupa muun muassa Yhdysvalloissa ja Japanissa, ja se tulee lähiaikoina myös eurooppalaiseen lääkevalikoimaan. Tavanomaisen pienimolekyylisen MCC950-yhdisteen raportoitiin viime vuonna estävän inflammasomin aktivoitumisen ja siten IL-1 β :n erityksen luontaisen immuunijärjestelmän soluista. Kokeellisissa hiirimalleissa MCC950 on estänyt tehokkaasti autoimmu-

TAULUKKO 2. Immuunijärjestelmää vaimentavat Suomessa myynnissä olevat biologiset lääkkeet¹.

Lääkeaine	Kohde tai vaikutus
Infliximabi ²	TNF:n estäjä
Adalimumabi ²	TNF:n estäjä
Sertolitsumabi-pegoli ²	TNF:n estäjä
Golimumabi ²	TNF:n estäjä
Etanersepti ²	Fuusioproteiini TNFR2 + Fc-osa, estää TNF-vaikutukset
Ustekinumabi	IL-12/23-vasta-aine
Abatasepti ² ja belatasepti	Fuusioproteiini CTLA-4 + Fc-osa → estää T-solujen kostimulaation
Anakinra	IL1-reseptoriantagonisti
Basiliximabi	IL2R-vasta-aine
Tosilitsumabi ²	IL6R-vasta-aine
Belimumabi	BAFF/BLyS-vasta-aine → B-solujen inaktivointi
Natalitsumabi ²	α 4 β 7-integriinivasta-aine → estää valkosolujen ekstravasaation
Rituksimabi ²	CD20-vasta-aine → B-solujen tuhoaminen
Ekulitsumabi	C5-vasta-aine → komplementin esto
Omalitsumabi	IgE-vasta-aine
Kanakinumabi	IL-1 β -vasta-aine

¹Tiedot: Pharmaca Fennica 2015 ja Duodecimin lääketietokanta, 5.5.2015.

²Lääkeaine, jota on Fimean ylläpitämän lääkkeiden kulutusrekisterin mukaan käytetty vuonna 2014 vähintään kolmen miljoonan euron arvosta.

TNF = tuumorinekroositekijä, TNFR2 = tuumorinekroositekijäreseptori 2, CTLA-4 = sytotoksinen T-lymfosyyttiantigeeni 4

nisairauksien kehittymistä, minkä takia se on lupaava lääkemolekyylilä erilaisten tulehdussairauksien hoitoon (9).

Lopuksi

Sekä autoimmuunisairauksissa että autoinflammatorisissa tulehdussairauksissa toimii osittain samankaltainen sytokiiniverkosto. Sytokiiniverkostot ovat monimutkaisia, ja siten onkin jossain määrin yllättävää, että vain yhden sytokiinin vaikutuksen neutralointi voi rauhoittaa

Ydinasiat

- ▶ Sytokiinit ovat proteiinirakenteisia solujenvälisen viestinnän välittäjäaineita.
- ▶ Immuunivälitteisissä tulehdussairauksissa aktivoituu sytokiiniverkosto, mutta kunkin taudin synnyssä jotkin sytokiinit ovat toisia merkittävämpiä.
- ▶ Tulehdussairauksien hoidossa käytetään nykyään tavanomaisten lääkkeiden lisäksi biologisia lääkkeitä, jotka salpaavat yksittäisen sytokiinin vaikutuksen spesifisesti.
- ▶ Biologisten lääkkeiden kliiniset tutkimukset ovat lisänneet tietoa yksittäisten sytokiinien merkityksestä tulehdussairauksien synnyssä.

tulehduksen tehokkaasti. Loogisesti ajatellen useamman sytokiinin samanaikainen neutralointi voisi johtaa parempaan tulokseen, mutta tähänastiset tulokset eivät ole olleet kovin lupaavia, eikä biologisten lääkkeiden yhdistämistä suositella lisääntyneen infektoriskinkään vuoksi. Esimerkiksi IL-1β:n ja TNF:n samanaikai-

nen estäminen ei parantunut kliinisiä tuloksia nivelreuman hoidossa, mutta haitat lisääntyivät (10). On mielenkiintoista nähdä, miten uudet bispesifiset vasta-aineet toimivat kliinisissä tutkimuksissa. Tarvitsemme myös lisää tietoa sytokiiniverkoston toiminnasta, jotta pystyisimme valitsemaan tehokkaimman biologisen lääkkeen kullekin potilaalle ilman hoitokokeiluja. Lisäksi sytokiinien salpaamisen vaikutusmekanismien tutkiminen auttaa kehittämään uusia entistä tehokkaampia biologisia lääkkeitä. ■

SAMPISA MATIKAINEN, FT, dosentti
Työterveyslaitos, Helsinki

SAKARI JOKIRANTA, LT, dosentti, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, yliopistotutkija, Helsingin yliopisto
lääketieteellinen johtaja, Yhtyneet Medix Laboratoriot Oy

KARI K. EKLUND, professori, reumatautien erikoislääkäri
Helsingin yliopistollinen keskussairaala
Tulehduskeskus, reumatologia
Helsingin yliopisto

SIDONNAISUDET

Sampsa Matikainen: Apuraha (Sigrid Juseliuksen säätiö), luontopalkkio (Roche, Janssen-Cilag, Abbvie)

Sakari Jokiranta: Asiantuntijapalkkio (MSD, Roche, Pfizer, Alexion Pharmaceuticals, Pfizer), luontopalkkio (Pfizer, Abbvie, Alexion Pharmaceuticals, MSD, Medac), osakeomistus (Scopeful Oy)

Kari Eklund: Apuraha (Pfizer), asiantuntijapalkkio (MSD, Pfizer, Roche), luontopalkkio (MSD, Pfizer, UCB, BMS), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (MSD, Pfizer, UCB)

KIRJALLISUUTTA

1. Dinarello CA. Anti-inflammatory agents: present and future. *Cell* 2010;140:935–50.
2. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol* 2007;37(Suppl 1):S34–45.
3. Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev* 2015;67:280–309.
4. Kupetsky EA, Mathers AR, Ferris LK. Anti-cytokine therapy in the treatment of psoriasis. *Cytokine* 2013;61:704–12.
5. Pesu M. Auttaja-T-solut – immuunivasteen kapellimestarit. *Duodecim* 2010;126:2179–87.
6. Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, ym. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med* 2015;21:719–29.
7. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, ym. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012;61:1693–700.
8. Gabay C, Towne JE. Regulation and function of interleukin-36 cytokines in homeostasis and pathological conditions. *J Leukoc Biol* 2015;97:645–52.
9. Coll RC, Robertson AA, Chae JJ, ym. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases. *Nat Med* 2015;21:248–55.
10. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, ym. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1412–9.

SUMMARY

Role of cytokines and their blocking in immune-mediated inflammatory diseases

Rheumatoid arthritis, inflammatory bowel diseases and psoriasis are examples of immune-mediated inflammatory diseases. They involve activation of a partly similar cytokine network that has an essential role in the disease pathogenesis. Biological drugs have been developed for the inhibition of single cytokines, and good therapeutic responses have been achieved by using them. For instance, TNF blockers are used in the treatment of several inflammatory diseases. The use of the blockers of certain other cytokines is more limited. Other important target molecules include certain interleukins. New bispecific antibodies enabling inhibition of the action of two distinct cytokines are currently undergoing clinical studies.