

## Felvezető

A célzott terápia az eddigi leghatékonyabb fegyverünk a krónikus gyulladásos betegségek kezelésében. Összefoglalónkban a (közel)jövő lehetőségeit tekintjük át. Bemutatjuk, hogy a jelenleg elérhető gyógyszerekkel hogyan lehet még korábban és még racionálisabban kezelni ezeket a betegségeket. De kitérünk a kombinált illetve több célpontú célzott terápia lehetőségeire, a kimenetelt megjósoló biomarkerekre, az eddig nem használt új terápiás célpontokra, a gyógyszeres prevenció lehetőségeire, az antigén-specifikus immunterápiákra beleértve a CAR-T sejteket, a mikro-RNS-ekre, valamint az „-omikán” alapuló, a mesterséges intelligenciát is alkalmazó szisztematikus medicinára.

# A gyulladós betegségek célzott terápiájának jövőbeli lehetőségei

SZEKANECZ ZOLTÁN

Debreceni Egyetem ÁOK, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

A célzott terápia az eddigi leghatékonyabb fegyverünk a krónikus gyulladós betegségek kezelésében. Összefoglalónkban, elsősorban a rheumatoid arthritis példáján, de más kórképeket is említve, bemutatjuk, hogy a jelenleg elérhető szereket hogyan lehetne másként, még racionálisabban használni és ezzel a terápiás hatékonyságot fokozni. Ebben a vonatkozásban bemutatjuk a gyulladós kórképek modern felosztását, a korai preklinikai események jobb megismerését, a biologikumok mellett előre törő tirozinkináz-gátlók jellemzőit, a kombinált célzott terápia lehetőségeit és a kimenetelt megjósoló biomarkerek felhasználási lehetőségeit. Emellett olyan új csapásirányokat mutatunk be (pl. eddig nem használt új terápiás célpontok, a gyógyszeres prevenció lehetőségei, antigén-specifikus immunterápia, mikro-RNS-ek és az -omikán alapuló, a mesterséges intelligenciát is alkalmazó szisztematikus medicina), amelyek, ha jelenleg még nem is, de a közeli vagy távolabbi jövőben elvezethetnek a személyre szabott kezelés tökéletesítéséhez.

**Kulcsszavak:** célzott terápia, bDMARD, tsDMARD, gyógyszeres kombináció, gyógyszeres prevenció, antigén-specifikus immunterápia, citokin taxonómia, mikro-RNS, -omika

## FUTURE AVENUES IN THE TARGETED THERAPIES OF INFLAMMATORY DISEASES

Targeted therapies are our most effective weapons to date in the treatment of chronic inflammatory diseases. In this review, mainly discussing examples in rheumatoid arthritis, but also mentioning other diseases, we show how the currently available drugs could be used in a different, even more rational way thus enhancing therapeutic efficacy. In this regard, we present the modern classification of chronic inflammatory diseases, a better understanding of early preclinical events, the characteristics of tyrosine kinase inhibitors that are advancing in addition to biologics, the possibilities of combined targeted therapy and the possible use of biomarkers that predict therapeutic outcome. In addition, we present new directions (e.g. new therapeutic targets that have not been used so far, the possibilities of drug prevention, antigen-specific immunotherapies, micro-RNAs and systems medicine based on -omics with the application of artificial intelligence). These approaches, in the near or distant future, might lead to the improvement of personalized treatment strategies.

**Keywords:** targeted therapy, bDMARD, tsDMARD, drug combination, drug prevention, antigen-specific immunotherapy, citokine taxonomy, micro-RNA, -omics

## Bevezetés

A célzott terápia, mind a biológiai (bDMARD), mind a célzott szintetikus betegségmódosító kezelés (tsDMARD) már több mint két évtizede bekerült az autoimmun és az autoinflammatorikus (AID) gyulladós betegségek kezelésébe [1, 2]. Hazánkban 2006 óta alkalmazzuk ezeket a szereket [2].

A bDMARD és tsDMARD kezelés jelenlegi stratégiájának alapját képezi a biztos diagnózis, a konvencionális szintetikus betegségmódosító szerekre (csDMARD) adott elégtelen válasz vagy azok alkalmazási ellenjavallatai és elsősorban az egyes gyógyszerek alkalmazási előírataiban, valamint a szak-

mai szervezetek (pl. ESZK tagozatok, szakmai társaságok, EULAR, ACR stb.) és a hatóságok (pl. EMA, FDA, NEAK) által kiadott szakmai és finanszírozási protokollokban foglalt indikációk és iránymutatások [2, 3]. Ennek megfelelően a rendszer jól szabályozott, de lényeges konzervativizmus jellemzi többféle korlát meglétével.

Az alap és alkalmazott (transzlációs) kutatás a XXI. századra jóval meghaladta a jelenlegi gyakorlatot. Az indikáción kívüli (off-label) alkalmazási lehetőségek mellett az új gyógyszerek, diagnosztikai eszközök, predikációs modellek és elsősorban a bioinformatika fejlődése jelentős elmozdulást jelentett a racionális, adott esetben betegségspecifikus vagy akár

egyenre szabott orvoslás irányába [4, 5, 6, 7, 8, 9]. A betegségek előfázisának fokozatos megismerése révén lehetőség lesz olyan dimenziók megnyitására, mint a predikció és a prevenció [6, 10]. E tekintetben a legtöbb adat a relatíve gyakori és jól standardizálható rheumatoid arthritis (RA) kapcsán született [6, 10], de egyre több adat gyűlik össze a spondylarthritis, más arthritisek, szisztémás autoimmun-reumatológiai kórképek, gyulladásos bőr-, gyomor-bélrendszeri, máj-, vese-, idegrendszeri, szem- és más betegségek kapcsán is [1, 5, 7, 8, 11].

Emellett az elmúlt évtizedekben a betegek, a kezelő egészségügyi személyzet és a döntéshozók részéről is új célok, elvárások fogalmazódtak meg. A fájdalomcsillapítók, nemszteroid gyulladásgátlók (NSAID) és kortikoszteroidok felfedezése és alkalmazása során, az 1950-es és 1980-as évek között, legfeljebb a tüneti kezelés, a fájdalom és gyulladás csillapítása lehetett cél, miközben a gyulladásos alapbetegség előre haladt. A csDMARD-ok (pl. metotrexat, azathioprin, cyclophosphamid, leflunomid stb.) elterjedésével már a betegség progressziójának kontrollja, a szervi, szöveti struktúra, adott esetben a funkció megőrzése is lehetővé vált, főleg akkor, ha ezeket a szereket időben és szoros ellenőrzés mellett alkalmazták [2, 10]. A célirányos (treat-to-target, T2T) kezelési elvek megszületése 2010-ben már nagy fejlődést jelentett. Ebben az esetben ugyanis nem a „legyen kicsit jobb”, hanem valójában a tökéletességre törekvés (remisszió vagy legalább alacsony betegségaktivitás, LDA) volt az elérendő cél [12, 13]. A remisszió illetve LDA elérése a csDMARD szerekekkel csak az esetek egy igen kis hányadában volt lehetséges. Ezért is jelentett áttörést Maini és Feldmann munkacsoportja részéről az 1990-es évek elején az első bDMARD, az infliximab (CA2 antitest) felfedezése [14], majd a 2000-es évek elejétől a bDMARD, később a tsDMARD szerekek fokozatos elterjedése [2, 3]. A célzott terápia mentén olyan dimenziók is elérhetővé váltak, vagy legalábbis látótérbe kerültek, mint a funkció, munkaképesség visszanyerése, az életminőség, bizonyos esetekben a túlélés javítása, illetve a kimenetel megjavítása (predikció) vagy a megelőzés (prevenció) [8, 10]. Ezért is folyamatos az igény („unmet need”) minden gyulladásos betegség esetén újabb és újabb terápiák, valamint megközelítések kifejlesztésére.

Ebben az összefoglalóban a teljesség igénye nélkül áttekintjük a célzott terápiával kapcsolatos főbb irányvonalakat. A teljes részletességet mellőzve, inkább trendeket bemutatva, kaleidoszkóp-szerűen vázoljuk fel az egyes témaköröket. Szó lesz a jelenlegi stratégiák módosítási lehetőségeiről és új gyógyszervefejlesztési útvonalakról is.

## A jelenleg alkalmazott terápiás stratégiák finomítási lehetőségei

### A krónikus gyulladásos betegségek modern felosztása

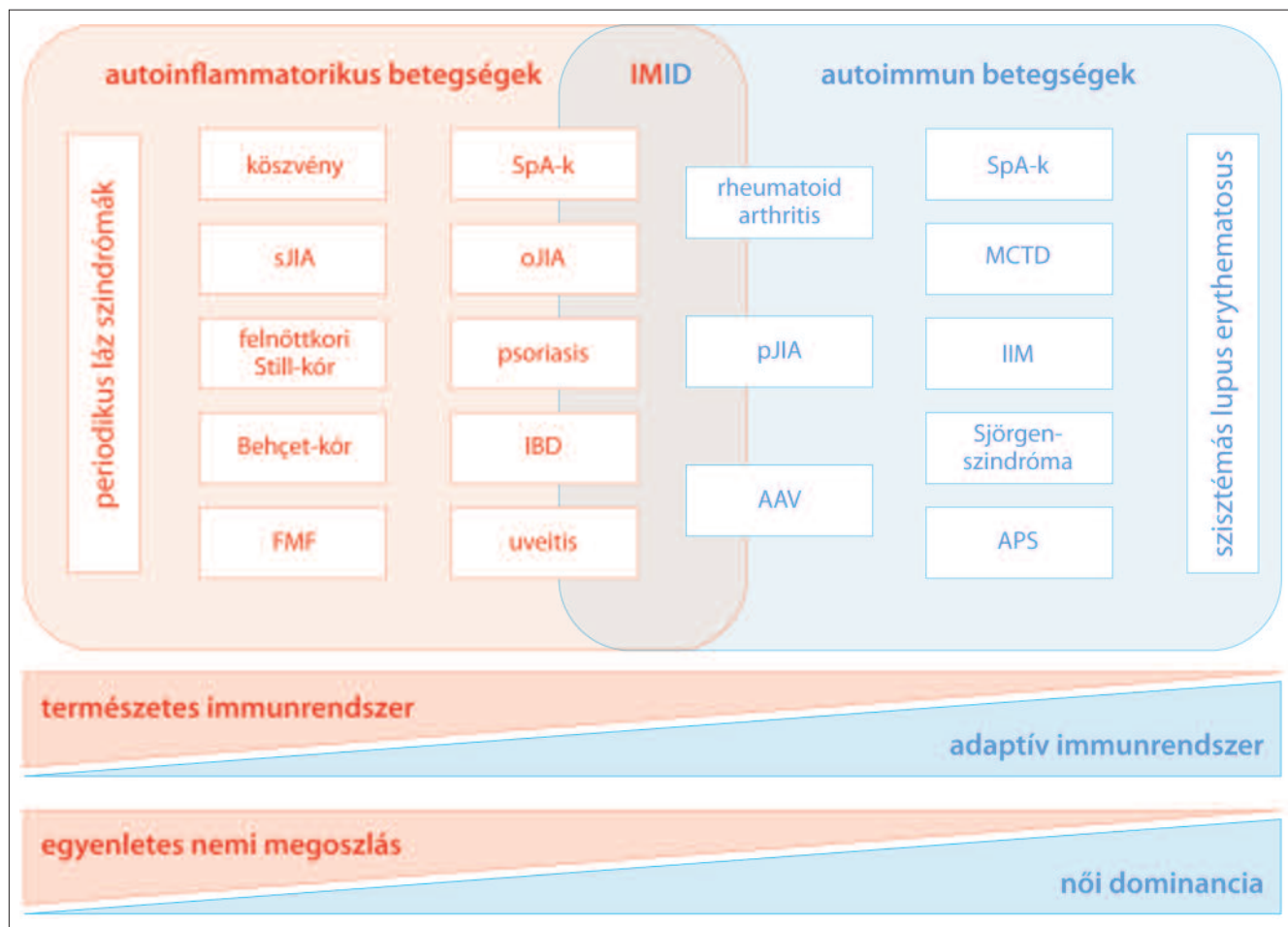
A krónikus gyulladásos betegségek mai elveink szerint egy didaktikus skálán helyezkednek el (1. ábra). Ennek egyik végpontját a monogén (pl. APECED, IPEX) és poligén autoimmun betegségek (pl. SLE, szisztémás sclerosis, myositisek, Sjögren-szindróma stb.), a másik végpontját pedig a monogén (pl. gyermekkori láz szindrómák) vagy poligén autoinflammatorikus kórképek (pl. köszvény, felnőttkori Still-kór, familiáris mediterrán láz stb.) képezik. A két végpont között vannak a „kevert mintázatú”, kialakulásukban autoimmun és autoinflammatorikus elemeket is hordozó, más nomenklátúra szerint immunmediált inflammatorikus betegségek (IMID; pl. RA, spondylarthritis [SpA], a juvenilis idiopathiás arthritis [JIA] bizonyos formái, psoriasis, Crohn-betegség [CD], colitis ulcerosa [CU], uveitisek stb.) (1. ábra). Ez a felosztás nemcsak a megismerés szempontjából fontos, hanem lényeges terápiás vonatkozásai is vannak. Az előbbire nagyon szemantikus példa, hogy amíg az autoimmun betegségek nagy részére az adaptív immunitás és az interferon-szignatúra, addig az autoinflammatorikusokra pedig inkább az innate immunitás és az inflammaszóma-aktiváció a jellemző [1, 15]. A citokintaxonómián alapuló racionális terápiáról később még szó lesz, de az autoimmunitást elsősorban az interleukin 6 (IL-6) és az interferon  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ), az autoinflammációt az IL-1 és IL-18, míg a kevert mintázatú (IMID) kórképeket a tumor necrosis faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-17 és IL-23 fokozott termelése jellemzi [7, 8].

### A krónikus gyulladásos kórképek kialakulása és a terápia dimenziói: „windows of opportunity”

A gyulladásos kórképek kezdetét klinikailag az első tünet észlelésére tesszük. Az autoimmun, illetve autoinflammatorikus folyamatok azonban jóval korábban, akár a betegséget megelőzően 8–10 évvel megkezdődnek, és a kórkép szubklinikus formában zajlik. A diagnosztikus vagy klasszifikációs kritériumok teljesülése még későbbre tehető. Ekkor gyakran már szöveti károsodás is észlelhető, ezért, a múltbeli elvekkel ellentétben, ma már nem lehet a DMARD-terápia kezdetének feltétele a kritériumok teljesülése [6, 10, 16].

Ismét az RA-t hozva példaként, és ezt a többi gyulladásos kórképre is kivetítve, mai tudásunk szerint ezek a betegségek számos stádiumon keresztül alakulnak ki. Ezek a következők (2. ábra) [1, 6, 10, 17]:

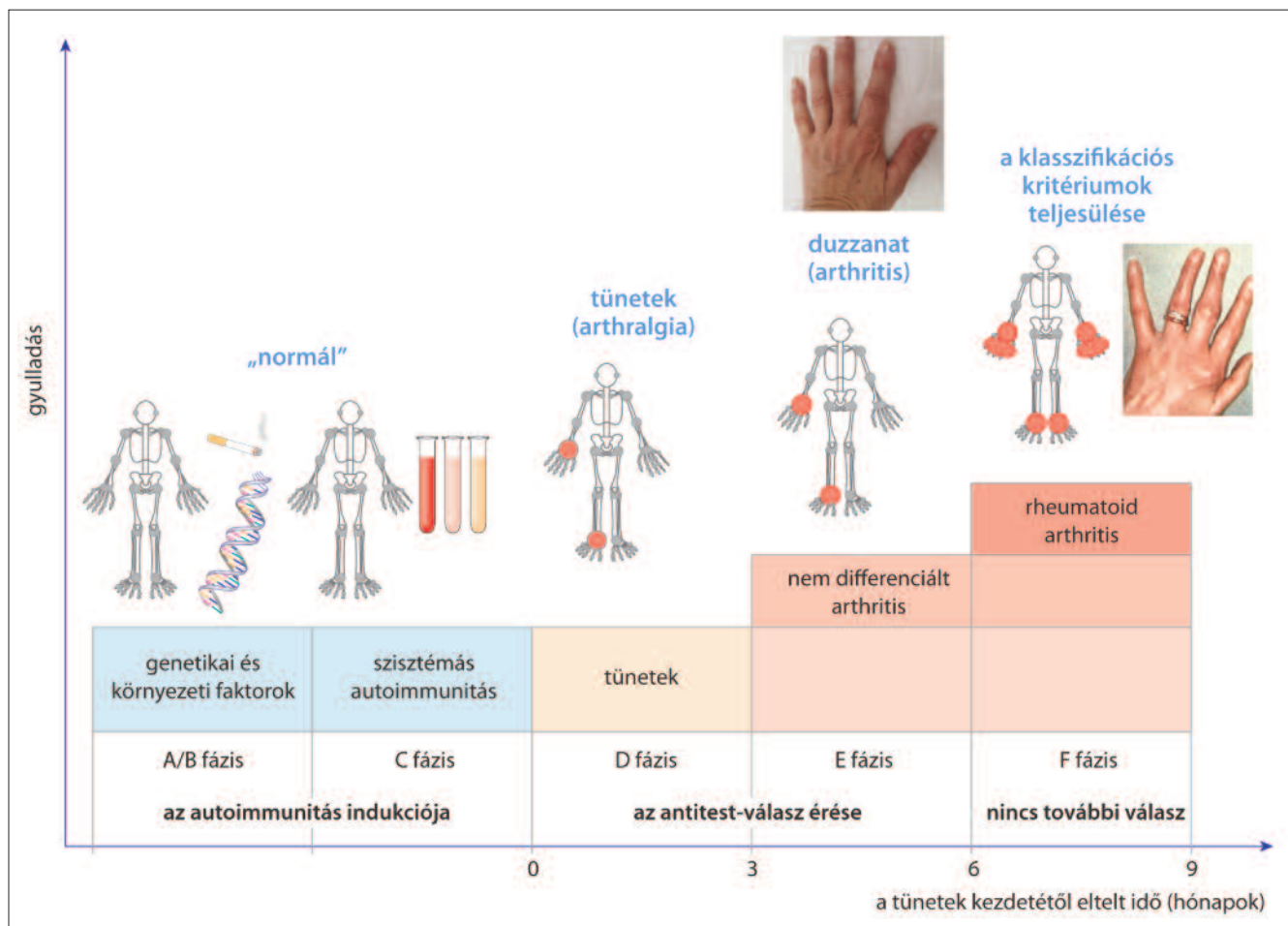
1. Genetikai meghatározottság és a környezeti, életmódi tényezők hatása. A genetikai fogékonyság a megszületéssel eldől és ez nem befolyásolható rizikófaktor. A



### 1. ábra

A krónikus gyulladós kórképek felosztása ([1] nyomán) (a rövidítések magyarázatát lásd a szövegben)

- genetikailag fogékony egyén életében számos környezeti-életmódbeli faktorról találkozik (pl. dohányzás, koffein, só, fertőzések, mikrobiom, porártalom) amely elősegíti a betegség kialakulását.
  - Szisztémás autoimmunitás vagy autoinflammatio klinikai tünetek nélkül. A betegség kezdete előtt akár 8–10 évvel, a genetikai és környezeti tényezők kölcsönhatása eredményeként már autoantitestek és egyes gyulladós mediátorok fokozott termelődése mutatható ki a vérben, illetve jelentkezik a szövetekben. Mindez véradók retrospektív elemzésével igazolható. Mivel tömeges szűrés szakmai és etikai szempontból sem reális, e szakasz gyakorlati megközelítése ma még nem lehetséges.
  - Klinikailag gyanítható arthralgia (CSA). Ízületi fájdalom (arthralgia) és autoantitestek jelenléte, az arthritis objektív tünetei (duzzanat, melegség, pirosság, funkciókárosodás) nélkül. Ez az RA és más arthritisek előfutára, de hasonló, gyulladós jeleket még nem, ám kezdeti tüneteket már mutató entitás más kórképcsoportok esetében is megfigyelhetők.
  - Nem differenciált/osztályozható (poly)arthritis (undifferentiated arthritis, UA) vagy nem differenciált autoimmun betegség (NDC, UCTD). A szeropozitivitás mellett az arthritis, autoimmun betegség objektív jelei fennállnak, de a kórkép nem meríti ki az adott gyulladós betegség ismert klasszifikációs vagy diagnosztikus kritériumait.
  - Definitív betegség. A kórkép az érvényben levő klasszifikációs, illetve diagnosztikus kritériumok alapján igazolható.
- Korábban a korai eseményeket (pl. korai arthritis) időhatárokhöz kötötték (pl. egy- vagy kétéves fennállás). Ma ennek már nincs értelme, hiszen a lefolyás kontinuos, az egyes szakaszok átfedhetnek, és a megfelelő terápiával egyébként sem várjuk meg a kritériumok teljesülését, sőt, ezek a kritériumok sokszor, éppen a korán megkezdett hatékony terápia következtében, akár sohasem teljesülnek [1, 6, 8, 10]. Ráadásul a célirányos kezelés (T2T) miatt az adott betegség stádiumától függetlenül mindig törekedni kell a célérték elérésére [3, 12, 13].



## 2. ábra

A krónikus gyulladós betegségek kialakulásának szakaszai a rheumatoid arthritis példáján bemutatva ([6] nyomán)

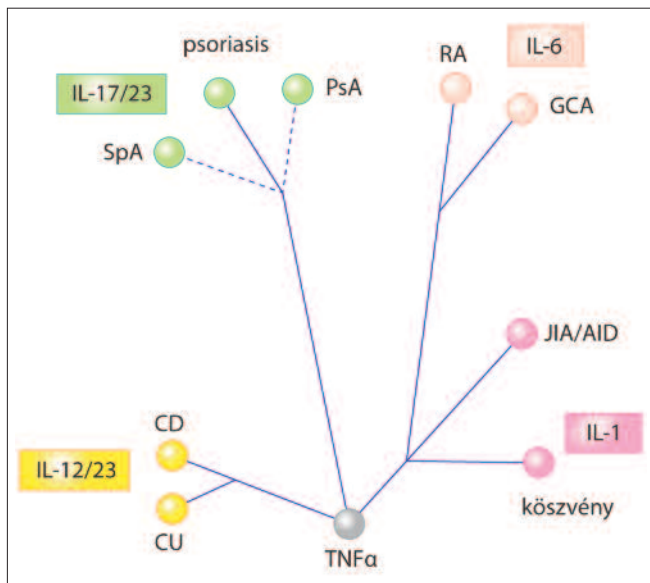
A terápiás ablak, azaz „window of opportunity” régen definiált fogalom. Azt az időszakot jelenti, amikor a terápia megkezdése még időben történik, és kedvező kimenetelt biztosít [3, 6, 12, 13, 18]. Az eredeti definíció ezt csak terápiás ablakként fogta fel. Lehet azonban diagnosztikus és predikciós időablak is, amelyen belül a diagnosztikus lépéseknek meg kell történniük, és a kimenetelt még időben meg lehet jósolni. Ezért inkább többes számban, „windows of opportunity”-ről érdemes beszélni [3, 6, 12, 13, 18].

Mindez a terápia újabb dimenzióit nyitja meg. Ha a leírt patogenetikai folyamatot (genetika és környezet → autoimmunitás → szöveti patológia → korai tünetek → gyulladós tünetek → nem differenciált betegség → definitív kórkép) megfordítjuk, akkor a terápiás célok az idővel változhatnak, és a remisszió mélyebb árnyalataival is megismerkedhetünk. Jelenleg a remisszió és LDA klinikolaboratóriumi fogalom, amelyet RA-ban a fizikális vizsgálat (duzzadt és nyomásérzékeny ízületek) és a szisztémás gyulladás biomarkerei (vérszűlyedés [We], C-reaktív protein [CRP]) alapján meghatározott betegségaktivitás alapján határozzuk meg. A remisszió/LDA más kórképekben is (pl. SLE, szisztémás sclerosis, gyulladós

béltbetegségek) értelmezhető, máshol (pl. psoriasis) a tünetek kiterjedésével jellemzik a betegség állapotát. A preklinikai szakasz megismerésével lehetőség lenne képalkotókkal (pl. ultrahang, MRI) vagy biopsziával szöveti szintű gyulladásremissziót (mély remisszió) igazolni, hiszen a klinikai remisszió még nem jelenti a gyulladós folyamat szubklinikus fennállását [6, 19, 20].

## Racionális(abb) terápia

Mindnyájunk számára optimális lenne a betegségre, esetleg személyre szabott célzott terápia (3. ábra) [4]. Ez egyelőre még gyerekcipőben jár, de az egyes kórképekre jellemző célpontmintázat és az ezen alapuló kvázi racionális kezelési stratégia már nincs olyan távol [4, 7, 8]. Mindennek jelenleg a citokintaxonómia az alapja, hiszen a célzott terápiás fegyvereink nagy része citokingátló, vagy a tsDMARD JAK-gátlók esetében, multicitokin-gátlók. Az egyes autoimmun, illetve autoinflammatorikus kórképek és különösen a kevert mintázatú IMID-betegségek esetén egyfajta patogenetikai citokinpreferencia figyelhető meg (3. ábra). Ezek alapján a tiszta,



3. ábra

Citokintaxonómia a gyulladásos betegségekben ([7, 8] nyomán) (a rövidítések magyarázatát lásd a szövegben)

klasszikus autoimmun betegségek (pl. SLE) esetében az IFN- $\alpha$  és a B-sejtek gátlása kerül előtérbe, míg más citokingátlók vagy nem hatnak, vagy (pl. anti-TNF-szerek) kimondottan károsak. Az autoinflammatorikus betegségek kialakulásában az inflammaszómák központi szerepet játszanak, amelyek az IL-1 és IL-18 aktivációját elvégzik. Ezért autoinflammáció esetén az IL-1- és IL-18-gátlók (utóbbiak még nem érhetők el) lehetnek hatékonyak. A kevert mintázatú (IMID) betegségek mindegyike jól reagál a központi szerepet játszó TNF- $\alpha$  gátlóra. Ezen túl azonban egy citokinspecificitás figyelhető meg. Az IL-23/IL-17 tengely elemei közül az IL-17-gátlás psoriasisban, arthritis psoriaticában (PsA) és axialis SpA-ban (axSpA) kifejezetten hatékony, jelezve ennek a citokinnek a központi szerepét a kórképek patogenezisében. Az IL-23-gátlás a psoriasis mellett a PsA és a gyulladásos bélbetegségek esetében hatékony. Érdekes, hogy bár az IL-23 és az IL-17 azonos tengelyen helyezkedik el, az IL-23 kevésbé hatékony axSpA-ban, az IL-17 pedig kifejezetten hátrányos CB-ben. Az IL-6-gátlás elsősorban RA-ban, óriássejtes arteritisben (GCA), valamint több más szisztémás autoimmun-reumatológiai kórképben (pl. SLE, szisztémás sclerosis) hatásos. A juvenilis idiopathiás arthritis (JIA) jó példa a patogenezis és a fenotípus összefüggéseire. A felnőttkori RA-ra hasonló polyarticularis JIA az RA-ban bevált gyógyszerekre, az autoinflammatorikus szisztémás JIA viszont IL-1- és IL-6-gátlókra reagál inkább. A sejt-gátlók közül a B-sejt-gátlók is elsősorban az autoantitest-termeléssel járó autoimmun kórképekben hatékonyak. Amíg tehát az első TNF-gátlók idejében úgy gondoltuk, minden gyulladásos betegség hasonló módon kezelhető, mára elindultunk a személyre szabott orvoslás mezsgyéjén [1, 7, 8, 21].

## Tirozinkináz-gátlók versus biologikumok

A tsDMARD-ok közé jelenleg a tirozinkináz-gátlók tartoznak. Ezek az orálisan adagolható kémiai molekulák nem annyira egyetlen fehérjét, hanem egy sejten belüli szignálút vonalat gátolnak. Az onkológiában sok éve alkalmaznak tirozinkináz-gátlókat. A gyulladásos kórképek esetében jelenleg négy Janus kináz (JAK) gátló és egy foszfodiészteráz-4 (PDE4) gátló tartozik a tsDMARD-ok közé [22, 23, 24, 25].

A jövő egyik nagy kérdése, hogy a bDMARD- és tsDMARD-szerek közül a jövőben melyik „nyeri meg a csatát”, azaz évek múlva melyik típusú célzott terápiát fogunk inkább alkalmazni. Történetileg nyilván a bDMARD-ok jöttek előbb, de az onkológiához hasonlóan, fokozatosan törnek előre a tsDMARD-szerek. A JAK-gátlók igen hatékonyak, akár hatékonyabbak is lehetnek az anti-TNF bDMARD-oknál. Előnyük az orális adagolás, nem szükséges hűteni, nem kell fecskendő, infúziós szerelék. Jól alkalmazhatók monoterápiában is. Ezzel szemben, amikor a compliance miatt a betegnél ellenőrzni kívánjuk a kezelést, bDMARD-infúzió szükséges. A bDMARD-ok kapcsán jóval több adat gyűlt össze, és újabban bizonyos biztonságossági kérdések merültek fel a JAK-gátlók kapcsán. Végül, a bDMARD-ok esetében megjelentek a biohasonlók, amelyek a tsDMARD-oknál is jóval költségkímélőbbek [3, 23, 25, 26].

## Kombinációs és többcélpontú terápia

A krónikus gyulladásos kórképekben jelenleg elérhető célzott terápiák monoterápia formájában nem mindig hatékonyak. Bár bizonyára költségemelkedéssel jár, felmerül gyógyszeres kombináció vagy egyidejűleg több célponton ható szerek adásának lehetősége is [27].

Az először alkalmazott bDMARD-kombinációk (pl. TNF- $\alpha$ - + IL-1-gátló vagy citokingátló + T-sejt kostimuláció gátló) a súlyos mellékhatások miatt kudarcot jelentettek. A 2010-es években próbálkoztak B-sejt-gátló és citokingátló kombinációjával, ami relatíve biztonságos volt, de nem adott plusz hatékonyságot a korábbiakhoz képest [27].

Az olyan lehetőségek azonban sikerrel kecsegtetnek, amikor több citokin közös receptorát gátolják. Ezzel egyetlen receptor blokkolása két vagy több citokin gátlását eredményezi. Az egyik használatos molekula az IL-12 és IL-23 receptorok közös p40 alegységét gátolja, míg egy II. típusú receptor gátló antitest mind az IL-4, mind az IL-13 szignalizációját blokkolja (27).

A bispecifikus antitestek is ígéretesnek tűnnek. Kezdetben a bispecifikus antitest két monoklonális antitest összekapcsolását jelentette, később számos újabb szerkezetű antitestet vagy bispecifikus rekombináns fehérjét hoztak létre. A fejlesztésben elől tart az IL-17 két izoformáját, az IL-17A-t és IL-17F-et egyaránt kötő bispecifikus antitest. De olyan molekulákat is fejlesztenek, amelyek kétféle citokint (pl. TNF- $\alpha$  + IL-17 gátlás) gátolnak [25, 27].

Lehetőség van kétféle tirozinkináz gátlására kombinációs kezelés révén. Például, a JAK-ot és a Bruton tirozin kinázt (Btk) egyaránt gátló és más kombinációkat is fejlesztenek [27].

Végül, a gyógyszerfejlesztés egy másik irányát jelentik az egy nagy és egy kis molekula fúziója révén létrehozott gyógyszerkonjugátumok. Erre jó példa, amikor valamelyik bDMARD-hoz (pl. TNF- $\alpha$  gátló) kortikoszteroid vagy szteroid-receptor modulátor molekulát kötnek. Ebben az antitestnek kettős szerepe van: egyrészt önmagában is hatékony bDMARD, másrészt a kortikoszteroidot oda irányítja a gyulladás területére, ezért a szisztémás szteroid mellékhatások minimálisak lesznek [27, 28].

## Biomarkerek

A jelenlegi célzott terápiát finomítani lehet(ne) megfelelő biomarkerekkel. Ha meg tudnánk jósolni egy adott bDMARD vagy tsDMARD hatékonyságát, az nagy előrelépés lenne mind a személyre szabott orvoslás, mind a finanszírozás (csak hatékony gyógyszerek kerüljenek finanszírozásra) szempontjából. Sajnos, a mai napig nincs a napi rutinban megfelelően használható, arany standard biomarkerünk, de az alábbiakban bemutatjuk az ezen a téren bekövetkezett haladást [4, 29, 30, 31, 32].

A kutatásfejlesztés alapvetően öt területen zajlik: a klinikai, fehérje (pl. antitest), képpalkotó, sejt-szöveti és farmakogenetikai-genomikai biomarkerek területén [4, 29, 30, 31, 32].

A klinikai tényezők között elsősorban a refrakteritás meghatározóit vizsgálják. Egy nagyobb vizsgálatban a kiindulási eróziók száma, az extraartikuláris manifesztációk, a korábbi csDMARD-ok száma, a kiindulási DAS28 és a rosszabb kiindulási funkció RA-ban összefüggött a célzott terápia alacsonyabb hatékonyságával és a későbbi refrakteritással [33]. Régióta ismert, hogy a dohányzás, a magasabb dobozszám TNF- $\alpha$ -gátlók esetében rosszabb terápiás válasszal járhat együtt [34]. A társbetegségek is rontják a célzott terápia hatékonyságát. Egyszerre több társbetegség mellett magasabb lesz a terápia ellenére magas vagy közepes betegségaktivitás mutatók aránya [35]. A komorbiditások mellett a célzott terápia ellenére fokozott szisztémás gyulladás (We, CRP) és rosszabb funkcionális kapacitás (HAQ) jelentkezhet [36].

Az immunlaboratóriumi fehérje biomarkerek is segíthetnek a terápia elején megjósolni a későbbi kimenetelt. Mint magunk is kimutattuk, a B-sejt-gátlás mellett, egyre több kislust adva, RA-ban fokozatosan csökken a keringő CD19+ B-sejtszám és kismértékben az autoantitestek (rheumatoid faktor [RF], anticitrullinált protein antitestek [ACPA]) szintje. Ha ez az első ciklusok esetén elmarad, akkor a hosszú távú siker esélye is kisebb [37]. A B-sejt gátlás elsősorban szeropozitív (RF+ és/vagy ACPA+) betegekben hatékony [38]. Egy munkacsoport azt is kimutatta, hogy a célzott terápia leépítését követő relapsussal az autoantitestek száma és specifitása is összefügghet [39]. Nagyon fontos a terápiás ellenanyag

ellen termelődő antitest (anti-drug antibody, ADAb) kérdése is. A monoklonális antitestek ellen előbb-utóbb ADAb termelődhet, melynek hatására csökken a bDMARD vérszintje és terápiás hatékonysága. Ezért az ADAb mérése, ha nem is rutinszerűen, hasznos lehet [40]. Végül, magunk és mások egyes bDMARD-ok hatékonysága és az ABCB multidrog-rezisztencia fehérjék immunsejteken történő expressziója között is összefüggést találtunk [41, 42]. Ami a képpalkotó vizsgálatokat illeti, több munkacsoport próbál elsősorban olyan ultrahang- vagy MRI-markert találni, mellyel a gyógyszerek hatékonysága követhető lenne. Egy példa alapján az MRI (RA; RAMRIS score) képe összefügghet egyes célzott terápiák hatékonyságával [43].

A sejt-szöveti biomarker-keresés már összefügg az újabb irányvonalakkal (pl. single-cell transcriptomics, lásd később). Mindenesetre a szöveti biopsziás anyag sejtösszetétele, pl. a szöveti B-sejtek és a B-sejt-gátlók vonatkozásában összefügghet a terápia hatékonyságával. Más kérdés, hogy a biopszia rutinszerűen nem végezhető [44]. A biopszia könnyebben kivitelezhető bőrgyógyászati kórképekben, ahol az érintett és nem érintett bőr összevetése fontos lehet a terápia hatékonysága szempontjából [45]. Kutatások folynak a szöveti biopsziás anyag sejtszintű vizsgálata és a terápia hatékonysága közti összefüggések megismerésére (lásd később) [46].

Számos farmakogenetikai (egy génpolimorfizmus, SNP), illetve farmakogenomikai vizsgálat folyik a célzott terápia vonatkozásában [31, 32, 47, 48, 49, 50]. Számos SNP-t írtak le a TNF- $\alpha$ - vagy B-sejt-gátlók hatékonyságával és toxicitásával kapcsolatban [31, 32, 47, 48, 51]. Magunk is megerősítettük például a III. típusú Fc $\gamma$  receptor génjében (FCGR3A) levő polimorfizmus és a B-sejt-gátlás hatékonyságának összefüggését RA-ban [52]. Ami a farmakogenetikát illeti, több munkacsoport talált összefüggést az egyes génexpressziós mintázatok (szignatúrák) és bizonyos bDMARD-ok hatékonysága között [32, 47, 48, 49, 50, 53]. A szisztémás autoimmun-reumatológiai betegségekben szerepet játszó I. típusú IFN-szignatúrát például kapcsolatba hozták az ezen kórképekben hatékony B-sejt-gátlók hatékonyságával [54]. Magunk a TNF- $\alpha$  és IL-6 receptorgátlók hatékonyságával összefüggő genomikai szignatúrákat vizsgáltuk [48, 53]. A farmakogenomikai adatok sajnos nem konzisztensek eléggé ahhoz, hogy a napi gyakorlatra vonatkozó iránymutatást lehessen adni [31, 32, 47, 49].

Úgy tűnik tehát, egyetlen vagy egyféle biomarkerrel nem lehet egyértelműen megjósolni a terápia hatékonyságát, és ezáltal az alapbetegség kimenetelét. Egy újabb megközelítés a multibiomarker-assay (MBDA), amely többféle patogenetikai molekula együttes vizsgálata révén hivatott jelezni a terápiás hatékonyságot és a prognózist [55, 56]. Példaként említünk egy 13 biomarkerből álló MBDA-tesztet, amelynek komponensei adhézions molekulákat, citokineket, növekedési faktorokat, CRP-t, adipokineket és proteázokat egyaránt tartalmaznak. Ezáltal egyetlen tesztben mérhetőek a gyulladás és

szöveti destrukció elemei [55, 56]. Ez az assay, illetve az ezen alapuló MBDA-pontszám jó korrelációt mutatott a betegség-aktivitással, valamint a B-sejt-gátlás hatékonyságával is [56].

## A (közel)jövő fejlesztési irányvonalai

Az eddigiekben a jelenleg elérhető célzott terápiás szerekkel kapcsolatos újabb szempontokat tekintettük át. Most vázoljunk fel néhány jövőbeli lehetőséget.

### Újabb terápiás célpontok

Ha a krónikus gyulladással járó betegségek esetében a szöveti gyulladás kialakulását korai eseményekre, a gyulladás kiterjedésére, illetve a destrukció, illetve rezolúció szakaszaira osztjuk, akkor szinte a jelenleg elérhető összes bDMARD- és tsDMARD-terápia a központi eseményeket, a gyulladás eszkalációját célozza meg. Elsősorban a citokinek, valamint a T- és B-sejtek elleni szerek tartoznak ide. A destruktív szakasz, azaz pl. az ízület tönkremenetele kapcsán az anti-RANKL antitest érhető el. A korai, a folyamat inicializálása esetében azonban nagyon kevés terápiás fegyverünk van. Talán az SLE patogenezisének indító lépésében kiemelt szerepet játszó I. típusú interferon elleni antitest sorolható ide [7, 8, 25, 57, 58].

Miért voltak sikertelenek a gyulladással járó folyamat kezdetét megcélzó törekvések, holott az lenne logikus, hogy a korábbi lépések gátlása nagyobb hatást váltana ki? Ide tartozik a sejteknek a szövetekbe vándorlásának (adhézió, migráció) és az ezen folyamat hátterében álló kemotaktikus citokinek (chemokinek) és a gyulladással járó érújdonképződés (angiogenezis) folyamatainak lehetséges gátlása [10, 59, 60]. Számos próbálkozás, klinikai vizsgálat történt e tekintetben. A mintegy 40 féle chemokin és receptorai, valamint a több száz angiogén faktor gátlása esetén a kemotaktikus és angiogén folyamatok redundanciája lehetett az elsődleges ok. A számos fehérjéből egynek vagy néhánynak a gátlása szöveti szinten nem volt elégséges, hiszen számos kompenzációs mechanizmus beindulhatott [61, 62]. Mindez azonban nem jelenti azt, hogy valamikor nem érnek majd el sikereket. Jelenleg is több chemokin receptorgátlóval és angiogenezis-inhibitorral (pl. VEGF-gátlókkal) kísérleteznek a gyulladással járó kórképekben is [61, 62]. Ami a sejtadhéziót és -migrációt illeti, ezen a területen több sikeres, a klinikai gyakorlatba is bevonult molekuláról beszélhetünk. Ilyen például az  $\alpha 4\beta 1$  integrin gátló natalizumab, amit a sclerosis multiplex, vagy az  $\alpha 4\beta 7$  Peyer-plakk integrin elleni vedolizumab, amit a CB kezelésében használnak. Számos molekula azonban, szintén a redundancia miatt, itt is megbukott. Ennek ellenére kísérleteznek más, a sejtadhéziót gátló célzott terápiákkal [60, 63]. A redundancia mellett az ilyen korai gyulladással járó folyamatok ellen fejlesztett célzott terápiák kudarcának hátterében más okok szerepelnek, így a fajok közötti molekuláris különbségek, az antitestek poszttranszlációs modifikációja (pl. citrullináció, glikozilá-

ció) következtében létrejövő szerkezetváltozás, a célmolekula proteázok általi emésztése, a nem megfelelő dozírozás és adagolási séma, a proinflammatorikus folyamatokkal párhuzamosan az antiinflammatorikus mechanizmusok gátlása, egyes homeosztatisz funkciók gátlása és az ún. receptortelítettség kérdése [62].

### Gyógyszeres prevenció

Ma még egyértelmű, hogy a gyulladással járó kórképek esetében teljes gyógyuláshoz nagy bizonyossággal nem beszélhetünk. Mint említettük, még a klinikai remisszió esetében is zajlik szubklinikus autoimmunitás és gyulladás, ezért, bár egyre többször elérhető a gyógyszermentes remisszió is, teljes, végleges gyógyulást sajnos nem mondhatunk ki [19, 20, 59].

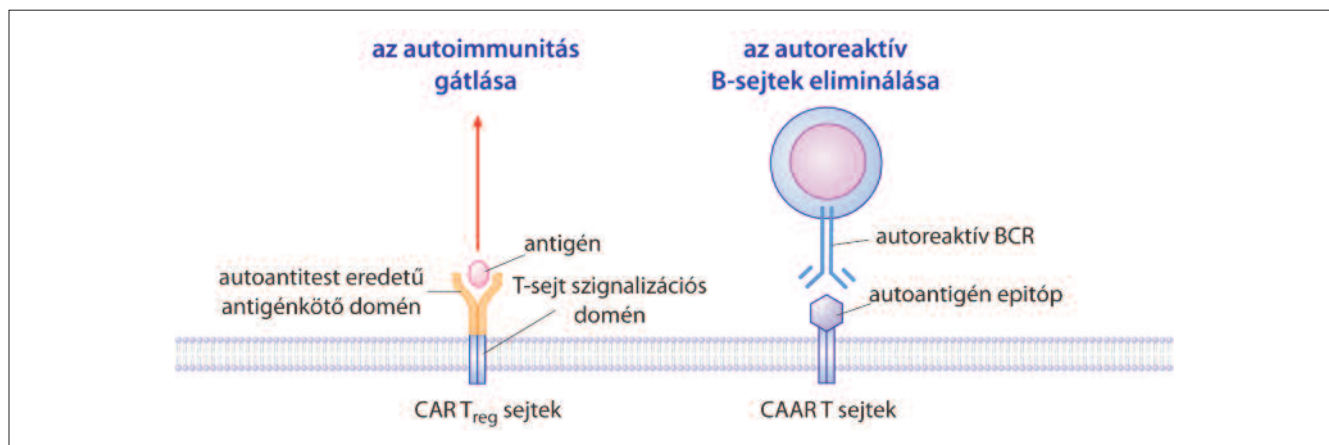
Több vizsgálat folyik azonban gyógyszeres prevencióval a betegségek előfázisában (2. ábra). Korábban definiáltuk a CSA-t. Az RA esetében jelenleg azt a fázist célozzák meg leggyakrabban, ahol az első tünet (arthralgia) mellett az autoimmunitás (RF és/vagy ACPA pozitívítás) is kimutatható [64]. Az első befejezett, publikált vizsgálat a PRAIRI volt. Ebben CSA-ban szenvedő betegek kaptak B-sejt-gátlót, illetve placebo-t. Sajnos az RA kialakulását nem sikerült megelőzni, csak késleltetni. A B-sejt-gátlót kapókban átlagosan egy évvel később alakult ki a definitív RA, és 3 év elteltével már nem volt különbség a két csoport között [65]. Különböző csDMARD, bDMARD és tsDMARD terápiákkal kísérleteznek a pre-RA egyes fázisaiban, így legkorábban az autoantitest-pozitív, de klinikai tüneteket még nem, viszont MRI-vel észlelhető gyulladást mutató betegekben. Ugyancsak folynak vizsgálatok CSA-ban, NDP-ben és korai RA-ban is [64]. Egyelőre a prevenció még nem realitás, és nem tudjuk, hogy melyik az optimális fázis, amikor a prevenciót el kell indítani.

### Antigén-specifikus immunterápia

A célzott terápiák jelenleg a már beindult gyulladás során aktiválódó immunsejtek és a termelődő mediátorok „eltakarítására” képesek. Ez a szemlélet nem vezethet gyógyuláshoz. Sokkal inkább „kuratív” jellegű az antigén-specifikus immunterápia (ASIT), melynek különböző stratégiái a legkorábbi immunfolyamatokat kapcsolják ki (9). A főbb irányvonalak a teljesség igénye nélkül az autoreaktív T-sejtek, B-sejtek és plazmasejtek hatástalanítására irányulnak [9].

A krónikus gyulladással járó kórképek területén, a hematológiai követve, a kiméra antigénreceptor T-sejt (CAR-T) és a kiméra autoantitest T-sejt (CAAR-T) terápia a legígéretesebb (4. ábra). A CAR-T sejt kezelést megelőzően a T-sejt szignál-átvivő doménjéhez az autoantitestből nyert, antigénkötő régiót kötnek. Ezáltal a módosított T-sejt (CAR-T) képes az antigének specifikus megkötésére [9, 66, 67]. A közelmúltban az első terápiarefrakter autoimmun-gyulladással járó, jelesül SLE-s betegek sikeres, a CD19 B-sejt antigén ellen irányuló CAR-T terápiájáról számoltak be [64]. Ezt az eljárást további gyul-





#### 4. ábra

A CAR-T- és CAAR-T-terápia lényege ([9] nyomán)

ladásos kórképekben is fejlesztik. Így publikálták az első myositises esetet is, ahol CD19 elleni CAR-T-terápiát alkalmaztak [68], és megjelentek az első sclerodermás betegekkel kapcsolatos adatok is [69].

Az ASIT egyéb lehetőségeit csak röviden említjük. Az autoreaktív T-sejteket irányított toxinnal, tolerancia (anergia) indukcióval, illetve a regulatorikus T-sejtek ( $T_{REG}$ ) indukciójával és aktivációjával próbálják közömbösíteni. A B-sejteket komplementpeptidekkel, különböző semlegesítő molekulákat tartalmazó nanopartikulumokkal, vagy az  $Fc\gamma RIIb$  antitestes elnémításával (silencing) célozzák meg. A plazmasejteket mint végső effektor sejteket, antitestekkel, komplementmediált citotoxicitás révén kísérik meg eliminálni. Meg kell említenünk a dendritikus sejtek többféle terápiás alkalmazási lehetőségét is (összefoglaló: [9]).

#### Mikro-RNS-ek

Számos mikro-RNS-t (miR) hoztak összefüggésbe az egyes gyulladásos betegségekkel. A miR-eknek szabályozó funkciói ismertek. Hozzákötődve komplementer nukleinsavszakaszokhoz gátló (antago-miR) vagy serkentő funkciókat fejthetnek ki. Ezáltal a jövőben célzott, génszintű terápiás fegyverként működhetnek [70, 71, 72].

A miR-ek az immunsejtekben és a szérumban is kimutathatók. Többféle miR fokozott vagy csökkent expresszióját mutatták ki RA-s, SLE-s, sclerodermás és más vérszövetekben, fibroblastokban és szérummintákban [70, 71, 73]. A miR-k szabályozzák ezen sejtek működéseit és például a mesenchymális őssejtől történő osteoblast, porcsejt vagy adipocytá irányú differenciálódást is [70, 71]. A különböző miR-ek hálózatba rendeződve interactomát alkotnak [73]. A specifikus szabályozást a serkentő miR-ekkel lehet végrehajtani, míg terápiásan a gátló hatású antagomiR-ek lehetnek majd alkalmazhatók [73].

#### Szisztematikus medicina, -omika és mesterséges intelligencia

A XXI. század talán legnagyobb áttörése a „systems biology” és az ezen alapuló, nagy adatbázisokat kezelő -omika (-omics). Az adatok kezelésében pedig a mesterséges intelligencia (MI) és ennek részeként a gépi tanulás (machine learning, ML) lehet segítségünkre. Ebben a közleményben nincs lehetőség a részletek bemutatására (összefoglalók: [4, 5, 74, 75]).

Az -omikai megközelítés a biológiai és orvosi folyamatok hátterében húzódó DNS- (genomika), RNS-szintű (transzkriptomika), környezeti tényezőket vizsgáló (epigenomika), fehérjeszintű (proteomika) és anyagcsereszintű (metabolomika) mechanizmusokat szisztematikusan jellemzi [74]. Egy gyógyszerfejlesztés során először a megismerési fázist kell elvégeznünk. Egy adott szövetminta genomikai, transzkriptomikai és proteomikai feltérképezése lehetőséget nyújt egy specifikus, a molekuláris kölcsönhatásokat mutató hálózat feltérképezésére. E hálózat, majd annak validálása során megerősítést nyerhetnek azok az adott kórkép kialakulásában szerepet játszó molekulák és molekuláris interakciók, amelyek terápiás célpontként szolgálhatnak. Lényegében a célpontként szóbaeső, valamint az egyes gyógyszerek által megcélzott géneket összevetik, és ahol a lehetséges target, valamint a gyógyszer hatásmechanizmusából adódó gének a legközelebb vannak egymáshoz, ott várható siker. Ez a hálózaton alapuló *in silico* gyógyszerfejlesztés sokkal hatékonyabb és elfogulatlanabb módszer, mint az előszelektált célpontokon alapuló módszerek [74, 76, 77, 78]. Ezen a területen az egyik élen járó hálózatkutató Barabási Albert László, aki munkacsoportjával számos, a gyulladásos, daganatos, szív- és érrendszeri betegségek és legújabban a Covid-19 területén történő, hálózati elemzésen alapuló gyógyszerfejlesztésben vett részt [74, 76, 77].

A transzkriptomika másik kutatási területe, amire korábban már utaltunk, az ún. single cell RNS (scRNA) transzkripto-

mika. Ebben az esetben egy adott szövet sejtjeit, sejttípusait egyenként vetik alá mRNS-vizsgálatnak. Ez alapján T-, B-sejt, macrophag, fibroblast típusokat, egymásra hasonlító sejtekből képzett szubpopulációkat fedeztek fel. Megtörténtek az első lépések abba az irányba, hogy a betegekben sejt szintű fenotipizálást végezzenek, és ezt összefüggésbe hozzák az egyes célzott terápiás szerek hatékonyságával [46, 79]. Egy másik vizsgálatban kiderült, hogy a synovialis szövet a különböző RA-s betegében kimutatott eltérő sejtösszetétele összefügghet azzal, hogy egy adott beteg reagál-e B-sejt- vagy IL-6-gátlóra, vagy sem [46]. Az scRNA technológiával több munkacsoport háromféle RA szövettani fenotípust (lymphocytá, myeloid, fibroblast túlsúlyú) különített el, melyek valószínűleg más-más célzott terápiára fognak reagálni [46,79].

Az előbb leírt vizsgálatok során felhalmozódott milliányi adatot a kutatói elme már nem képes feldolgozni. Ezért az orvosi kutatások ismertett irányvonalai szükségszerűen együtt jártak az MI és ML fejlődésével. A MI megkönnyíti a terápiás célpontként szóba jövő molekulák feltérképezését, interakciós hálózatba rendezését és ezek alapján az adott pontokon ható célzott terápiás szerek további fejlesztését [5, 46, 79].

## Összegzés

A célzott terápia az eddigi leghatékonyabb fegyverünk a krónikus gyulladós betegségek kezelésében. Összefoglalóinkban, elsősorban az RA példáján, de más kórképeket is említve bemutattuk, hogy egyrészt a jelenleg elérhető szereket hogyan lehetne másként, még racionálisabban használni, és ezzel a terápiás hatékonyságot fokozni. Emellett olyan új csapásirányokat mutattunk be, amelyek, ha jelenleg még nem is, de a közeli vagy távolabbi jövőben elvezethetnek a személyre szabott kezelés tökéletesítéséhez.

## IRODALOM

- [1] Szekanecz Z, Szamosi Sz, Szűcs G: Autoimmun, autoinflammatorikus és immunmediált inflammatorikus betegségek: átfedések és különbségek. *Immunol Szemle*. 2019; 11(4): 4-14.
- [2] Hodinka L, Bálint P, Bender T, Czirják L, Géher P, Héjj G, Hittner Gy, Kiss E, Kovács L, Nagy Gy, Ortutay J, Poór Gy, Tamási L, Szekanecz Z: Az arthritisek kezelése szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel. *Immunol Szemle*. 2015; 7(1): 4-25.
- [3] Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023; 82(1): 3-18.
- [4] Szekanecz Z: Személyre szabott orvoslás a reumatológiában. *Orv Hetil*. 2013; 154(13): 483-96.
- [5] Szekanecz Z, Szekanecz M, Meskó B: A mesterséges intelligencia alkalmazása a reumatológiában és más autoimmun kórképekben. *Immunol Szemle*. 2023; 15(1): 4-23.
- [6] Szekanecz Z, Soós B, Surányi P, Szűcs G: Korai arthritis. Rheumatoid arthritis: még korábban... *Magyar Reumatol*. 2017; 58: 83-94.
- [7] Schett G, Elewaut D, McInnes IB, Dayer JM, Neurath MF: How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med*. 2013; 19(7): 822-4.
- [8] Schett G, McInnes IB, Neurath MF: Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. *N Engl J Med*. 2021; 385(7): 628-39.
- [9] Pozsgay J, Szekanecz Z, Sarmay G: Antigen-specific immunotherapies in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13(9): 525-37.
- [10] Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al: Rheumatoid arthritis. *Nature reviews Disease primers*. 2018; 4: 18001.
- [11] Barturen G, Beretta L, Cervera R, Van Vollenhoven R, Alarcón-Riquelme ME: Moving towards a molecular taxonomy of autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2018; 14(2): 75-93.
- [12] Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al: Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(4): 631-7.
- [13] Szekanecz Z, Poór, Gy. A rheumatoid arthritis kezelése a célterápiák alapján. *Magyar Reumatol*. 2010;51:68-71.
- [14] Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, et al: Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994; 344(8930): 1105-10.
- [15] Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benko S, Szucs G: Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2021; 17(10): 585-95.
- [16] Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Alvaro-Garcia JM, et al: 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(6): 948-59.
- [17] Holers VM: Insights from populations at risk for the future development of classified rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(4):605-20.
- [18] Boers M: Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(7): 1771-4.
- [19] Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS: Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(9): 2625-36.
- [20] Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al: American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(3): 404-13.
- [21] Rubin SJS, Bloom MS, Robinson WH: B cell checkpoints in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019; 15(5): 303-15.
- [22] O'Shea J J: Targeting the Jak/STAT pathway for immunosuppression. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63 Suppl 2: ii67-ii71.
- [23] Szekanecz Z, Hamar A, Soós B: A JAK gátlók biztonságossági kérdései rheumatoid arthritisben. *Immunol Szemle*. 2021; 13(1): 5-20.

- [24] Hamar A, Pusztai A, Szántó S, Szekanez Z. A tirozinkináz-gátlás lehetőségei reumatoid arthritisen. *Immunol Szemle*. 2016; 8(3): 4-21.
- [25] Nagy G: Célzott terápia II. In: *Reumatológia* (Szekanez Z, Nagy Gy, szerk.), Medicina, Budapest. 2019: 303-17.
- [26] Mocsai A, Kovacs L, Gergely P: What is the future of targeted therapy in rheumatology: biologics or small molecules? *BMC Med*. 2014; 12: 43.
- [27] Szekanez Z: Kombinált célzott terápiák immunmediált gyulladáso kórképekben. *Magyar Belorv Arch*. 2019; 72: 173-7.
- [28] Dragovich PS: Antibody-Drug Conjugates for Immunology. *J Med Chem*. 2022; 65(6): 4496-9.
- [29] Florian P, Flechsenhar KR, Bartnik E, Ding-Pfennigdorff D, Herrmann M, Bryce PJ, et al: Translational drug discovery and development with the use of tissue-relevant biomarkers: Towards more physiological relevance and better prediction of clinical efficacy. *Exp Dermatol*. 2020; 29(1): 4-14.
- [30] Kaneko Y, Takeuchi T: Targeted antibody therapy and relevant novel biomarkers for precision medicine for rheumatoid arthritis. *Int Immunol*. 2017; 29(11): 511-7.
- [31] Simkovics E, Gál, I., Szekanez, Z: Farmakogenetika és farmakogenomika a reumatológiában. *Magyar Reumatol*. 2007; 48: 20-9.
- [32] Soós B, Meskó B, Póliska Sz, Vánca A, Szamosi Sz, Végh E, Simkovics E, Nagy L, Szekanez Z: A reumatoid arthritis genetikája és genomikája. II. Farmakogenetika és farmakogenomika. *Immunol Szemle*. 2013; in press.
- [33] Novella-Navarro M, Plasencia C, Tornero C, Navarro-Compan V, Cabrera-Alarcon JL, Peiteado-Lopez D, et al: Clinical predictors of multiple failure to biological therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020; 22(1): 284.
- [34] Matthey DL, Brownfield A, Dawes PT: Relationship between pack-year history of smoking and response to tumor necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009; 36(6): 1180-7.
- [35] Radner H, Yoshida K, Frits M, Iannaccone C, Shadick NA, Weinblatt M, et al: The impact of multimorbidity status on treatment response in rheumatoid arthritis patients initiating disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54(11): 2076-84.
- [36] Hitchon CA, Boire G, Haraoui B, Keystone E, Pope J, Jamal S, et al: Self-reported comorbidity is common in early inflammatory arthritis and associated with poorer function and worse arthritis disease outcomes: results from the Canadian Early Arthritis Cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55(10): 1751-62.
- [37] Vancsa A, Szabo Z, Szamosi S, Bodnar N, Vegh E, Gergely L, et al: Longterm effects of rituximab on B cell counts and autoantibody production in rheumatoid arthritis: use of high-sensitivity flow cytometry for more sensitive assessment of B cell depletion. *J Rheumatol*. 2013; 40(5): 565-71.
- [38] Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G, et al: Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012; 72(3): 329-36.
- [39] Rech J, Hueber AJ, Finzel S, Englbrecht M, Haschka J, Manger B, et al: Prediction of disease relapses by multibiomarker disease activity and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis on tapering DMARD treatment. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(9): 1637-44.
- [40] Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, de Groot E, Nurmohamed MT, et al: Development of antiinfiximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(3): 711-5.
- [41] Toldi G, Batel P, Barath S, Szeremy P, Apjok A, Filkor K, et al: Peripheral Lymphocyte Multidrug Resistance Activity as a Predictive Tool of Biological Therapeutic Response in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2019; 46(6): 572-8.
- [42] Lee YH, Bae SC, Song GG: Association of the ABCB1 C3435T polymorphism with responsiveness to and toxicity of DMARDs in rheumatoid arthritis : A meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2016; 75(7): 707-15.
- [43] Sewerin P, Muller-Lutz A, Abrar DB, Odendahl S, Eichner M, Schneider M, et al: Prevention of the progressive biochemical cartilage destruction under methotrexate therapy in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019; 37(2): 179-85.
- [44] Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, Zwinderman AH, Gerlag DM, Tak PP: Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(7): 917-25.
- [45] Kapitany A, Medgyesi B, Jenei A, Somogyi O, Szabo L, Gaspar K, et al: Regional Differences in the Permeability Barrier of the Skin-Implications in Acantholytic Skin Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (19).
- [46] Rivellese F, Surace AEA, Goldmann K, Sciacca E, Cubuk C, Giorli G, et al: Rituximab versus tocilizumab in rheumatoid arthritis: synovial biopsy-based biomarker analysis of the phase 4 R4RA randomized trial. *Nat Med*. 2022; 28(6): 1256-68.
- [47] Ranganathan P: Pharmacogenomics in rheumatoid arthritis. *Methods Mol Biol*. 2008;448:413-35.
- [48] Meskó B PS, Szamosi S, Szekanez Z, Podani J, Nagy L: Combination of peripheral blood gene expression profiles and clinical parameters predicts response to tocilizumab treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 (Suppl 2):A13-A4.
- [49] Davila L, Ranganathan P: Pharmacogenetics: implications for therapy in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7(9): 537-50.
- [50] Lequerre T, Gauthier-Jauneau AC, Bansard C, Derambure C, Hiron M, Vittecoq O, et al: Gene profiling in white blood cells predicts infliximab responsiveness in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8(4): R105.
- [51] Kang CP, Lee KW, Yoo DH, Kang C, Bae SC: The influence of a polymorphism at position -857 of the tumour necrosis factor alpha gene on clinical response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44(4): 547-52.
- [52] Pal I, Szamosi S, Hodosi K, Szekanez Z, Varoczy L: Effect of Fcγ-receptor 3a (FCGR3A) gene polymorphisms on rituximab therapy in Hungarian patients with rheumatoid arthritis. *RMD open*. 2017; 3(2): e000485.
- [53] Mesko B, Poliska S, Vancsa A, Szekanez Z, Palatka K, Hollo Z, et al: Peripheral blood derived gene panels predict response to infliximab in rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Genome Med*. 2013; 5(6): 59.
- [54] Vosslander S, Raterman HG, van der Pouw Kraan TC, Schreurs MW, von Blomberg BM, Nurmohamed MT, et al: Pharmacological induction of interferon type I activity following treatment with rituximab determines clinical response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(6): 1153-9.
- [55] Centola M, Cavet G, Shen Y, Ramanujan S, Knowlton N, Swan

- KA, et al: Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2013; 8(4): e60635.
- [56] Roodenrijs NMT, de Hair MJH, Wheeler G, Elshahaly M, Tekstra J, Teng YKO, et al: The multi-biomarker disease activity score tracks response to rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients: a post hoc analysis of three cohort studies. *Arthritis Res Ther*. 2018; 20(1): 256.
- [57] Hodinka L: Célzott terápia I. In: *Reumatológia* (Szekanecz Z, Nagy Gy, szerk.), Medicina, Budapest. 2019: 277-302.
- [58] Bravo A, Kavanaugh A: Bedside to bench: defining the immunopathogenesis of psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019; 15(11): 645-56.
- [59] Szekanecz Z, Koch AE: Update on synovitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2001; 3(1): 53-63.
- [60] Lukácsi S: A leukocita adhéziós molekulák patofiziológiai jelentősége. *Immunol Szemle*. 2023; 15(1): 56-68.
- [61] Tas SW, Maracle CX, Balogh E, Szekanecz Z: Targeting of proangiogenic signalling pathways in chronic inflammation. *Nat Rev Rheumatol*. 2016; 12(2): 111-22.
- [62] Szekanecz Z, Koch AE: Successes and failures of chemokine-pathway targeting in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016; 12(1): 5-13.
- [63] Szekanecz Z, Koch AE: Therapeutic inhibition of leukocyte recruitment in inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2004; 4(4): 423-8.
- [64] Frazzei G, Musters A, de Vries N, Tas SW, van Vollenhoven RF: Prevention of rheumatoid arthritis: A systematic literature review of preventive strategies in at-risk individuals. *Autoimmun Rev*. 2023; 22(1): 103217.
- [65] Gerlag DM, Safy M, Majjer KI, Tang MW, Tas SW, Starmans-Kool MJF, et al: Effects of B-cell directed therapy on the pre-clinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(2): 179-85.
- [66] Mougiakakos D, Kronke G, Volkl S, Kretschmann S, Aigner M, Kharboutli S, et al: CD19-Targeted CAR T Cells in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2021; 385(6): 567-9.
- [67] Mackensen A, Muller F, Mougiakakos D, Boltz S, Wilhelm A, Aigner M, et al: Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2022; 28(10): 2124-32.
- [68] Muller F, Boeltz S, Knitza J, Aigner M, Volkl S, Kharboutli S, et al: CD19-targeted CAR T cells in refractory antisynthetase syndrome. *Lancet*. 2023; 401(10379): 815-8.
- [69] Feng J, Hu Y, Zhang M, Cao H, Ke Y, Xu H, Cui J, Zhang Y, Chang AH, Lin J, Wei G, Huang H: Safety and Efficacy of CD19 CAR-T Cells for Refractory Systemic Sclerosis: A Phase I Clinical Trial (abstract). *Blood*. 2022; 140: 10335-6.
- [70] Chen JQ, Papp G, Poliska S, Szabo K, Tarr T, Balint BL, et al: MicroRNA expression profiles identify disease-specific alterations in systemic lupus erythematosus and primary Sjogren's syndrome. *PLoS One*. 2017; 12(3): e0174585.
- [71] Chen JQ, Papp G, Szodoray P, Zeher M: The role of microRNAs in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2016; 15(12): 1171-80.
- [72] Agg B, Baranyai T, Makkos A, Veto B, Farago N, Zvara A, et al: MicroRNA interactome analysis predicts post-transcriptional regulation of ADRB2 and PPP3R1 in the hypercholesterolemic myocardium. *Scientific reports*. 2018; 8(1): 10134.
- [73] Vettori S, Gay S, Distler O: Role of MicroRNAs in Fibrosis. *Open Rheumatol J*. 2012; 6: 130-9.
- [74] Perrino C, Barabasi AL, Condorelli G, Davidson SM, De Windt L, Dimmeler S, et al: Epigenomic and transcriptomic approaches in the post-genomic era: path to novel targets for diagnosis and therapy of the ischaemic heart? Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res*. 2017; 113(7): 725-36.
- [75] Fava A, Raychaudhuri S, Rao DA: The Power of Systems Biology: Insights on Lupus Nephritis from the Accelerating Medicines Partnership. *Rheum Dis Clin North Am*. 2021; 47(3): 335-50.
- [76] Guney E, Menche J, Vidal M, Barabasi AL: Network-based in silico drug efficacy screening. *Nat Commun*. 2016; 7: 10331.
- [77] Gysi DM DI, Zitnik M, Ameli A, Gan X, Varol O, Sanchez H, Baron RM, Ghiassian D, Loscalzo J, Barabasi AL: Network Medicine Framework for Identifying Drug Repurposing Opportunities for COVID-19. *arXiv*. 2020;2004.07229v1:Epub 2020 Apr 15.
- [78] Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al: Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014; 506(7488): 376-81.
- [79] Orange DE, Agius P, DiCarlo EF, Robine N, Geiger H, Szymonifka J, et al: Identification of Three Rheumatoid Arthritis Disease Subtypes by Machine Learning Integration of Synovial Histologic Features and RNA Sequencing Data. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70(5): 690-701.

(Dr. Szekanecz Zoltán, Debreceni Egyetem, ÁOK Reumatológiai Tanszék. 4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. E-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu)