

JAK gátlás immunológiai és farmakológiai jellemzői

Immunological and pharmacological features of JAK inhibitors

STEUER-HAJDU KRISZTINA DR.¹, TÓSAKI ÁGNES DR.¹, HAGYMÁSI LÁSZLÓ¹,
ÖKRÖS FANNI¹, SZEGEDI ANDREA DR.^{1,2}

Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinika és ÁOK Bőrgyógyászati Tanszék,
MTA Kiváló Kutatóhely¹, HUN-REN-DE Allergológiai Kutatócsoport²

ÖSSZEFOGLALÁS

A JAK/STAT útvonal egy jelátviteli útvonal, mely számos gyulladásos, valamint vér- és szövetképző folyamatban vesz részt. Az utóbbi években egyre több, az útvonalat gátló gyógyszer került forgalomba, hiszen az útvonal gátlása számos gyulladásos és hematológiai betegségben javulást hozott. A JAK gátlók szelektivitása elmarad a biológiai terápiáktól, hatásuk sokszor szélesebb körű, mellékhatás profiljuk is különböző. Az első JAK gátlókat hematológiai betegségekből és reumatoid arthritisben engedélyezték, majd bőrgyógyászati alkalmazásuk is elérhetővé vált hazánkban is (baricitinib, upadacitinib, abrocitinib, ritlecitinib). Jelen összefoglaló célja a JAK gátlók immunológiai és farmakológiai tulajdonságainak jellemzése, mellyel jobban érthetővé válik egyrészt bőrgyógyászati immunológiai betegségekből való alkalmazásuk, másrészt a szerekre jellemző mellékhatás profiljuk is, mellyel a szerzők a gyakorlati használatuk során várható adverz reakciók megelőzését, monitorozását és kezelését szeretnék elősegíteni.

Kulcsszavak:

**JAK-gátlók – immunológia – farmakológia –
citokinek – jelátvitel**

SUMMARY

The JAK/STAT signal transducer pathway is responsible for the regulation of numerous inflammatory, hemopoietic and other cell growth and differentiation. Inhibition of the JAK signalling resulted in improvement of immune mediated diseases and haematologic disorders, leading to the approval of more jakinibs in recent years. As selectivity of jakinibs does not reach that of biological therapies, their effect and spectrum of adverse effects are broader. First JAK inhibitors were approved in haematologic disorders and rheumatoid arthritis, then baricitinib, upadacitinib, abrocitinib, ritlecitinib became available in dermatological conditions, also in Hungary. The purpose of this review is to overview the immunological and pharmacological effect of jakinibs in order to better understand their action and adverse effects in dermatological immune-mediated disorders. The summary wants to help in preventing, monitoring and managing the adverse reactions of JAK inhibitors.

Key words:

**JAK inhibitors – immunology – pharmacology
– cytokines – signal transduction**

A JAK/STAT útvonal

A citokinek olyan sejtek által termelt glikoproteinek, melyek intercelluláris üzenetként szabályozzák a vérképző-, az immunrendszer és a gyulladások folyamatait. A citokinek öt csoportra oszthatóak receptoraik alapján: I-es és II-es típusú citokinek (melyek a Janus activator kinase (JAK)/Signal Transducer and Activators of Transcription (STAT) jelátviteli útvonalat használják), a TNF család, az interleukin (IL)-1 család, IL-17 citokinek, az összejt faktor/receptor tirozinkináz (STF/RTK) citokinek, a transforming growth factor beta (TGF- β) család, és a kemokinek (1).

Az I-es és II-es citokinek a legnagyobb csoport, hiszen immunmodulátoros, gyulladásos citokinek és hemopoietikus növekedési faktorok is beletartoznak (1. táblázat) (2).

A JAK/STAT jelátviteli útvonal nagyon egyszerű, mivel csak egy citokin (1. táblázat), annak receptora, kináz (JAK) enzim, és transzkripciósfaktor (STAT) szükséges hozzá (3). A citokinek sejtfelszíni receptorukhoz kötődnek. A receptor intracelluláris doménjéhez mindig társulnak a JAK tirozináz családból tirozin kináz párok. A JAK-ok citokin kötődés nélkül inaktív állapotban vannak, azonban a citokin bekötődésekor transzfoszforilálódnak és aktiválódnak (4). Miután megtörtént az aktivációjuk a JAK-ok foszforilálják a receptoruk intracelluláris farkát,

Név	Fő funkció
I-es osztályú citokinek	
<i>IL-2 család (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21)</i>	Immunválasz, T-sejt differenciáció, T-, B-, NK sejt stimuláció
<i>IL-3 család (IL-3, IL-5, GM-CSF)</i>	Hematopoietikus növekedési faktor, B-sejt érés, eosinophil sejt aktiváció
<i>IL-6 család (IL-6, LIF, CNTF, CT1, CLC, OSM, IL-31, NP)</i>	hematopoiesis, akut fázis válasz, limfoid differenciáció, blastocysta beágyazódás, neuronális, szívizomsejt növekedési faktor, csontképződés, gyulladás, sejt-mediált immunitás
<i>Homodimer (G-CSF, EPO, TPO, GH, PRL, LEP)</i>	Granulocyta, erythrocyta, megakariocyta képződés stimulálása, őssejtek mobilizálása, növekedés, tejképződés, étvágy fokozása
<i>Egyéb (IL-12, IL-13, IL-23, TSLP)</i>	T- és NK-sejt stimulálása, allergiás válasz, gyulladás, T- és B-sejt stimulálás
II-es osztályú citokinek	
<i>I-es típusú interferon (IFN) (IFN-alfa, IFN-béta, IFN-epszilon, IFN-kappa, IFN-omega)</i>	Vírus ellenes
<i>II-es típusú interferon (IFN-gamma)</i>	Proinflammatorikus, T- és NK-sejtek termelik, makrofágokat/monocitákat aktivál
<i>III-as típusú interferon (IFN-lambda1, 2, 3)</i>	Vírus ellenesek, hasonlóak az I-es típusú IFN-khoz, de kevesebb sejttípuson hatnak
<i>IL-10 család (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26)</i>	Gyulladásgátló, makrofág aktiváció gátló, gyulladásos, antimikrobiális

1. táblázat

A JAK/STAT útvonal által szabályozott citokinek listája és fő funkcióik
(IL: interleukin, NK-sejt: természetes ölü sejt, Th: T helper sejt)

melyek tirozinokat tartalmaznak. A foszforilált tirozinok dokkolóként szolgálnak a STAT család transzkripciósfaktorai számára. A STAT-ok a receptor foszforilált tirozinjaihoz kötődnek és ezután a JAK-ok foszforilálják őket. A foszforilált STAT-ok dimerizálódnak és a sejtmagba vándorolnak, ahol különböző gének expresszióját idézik elő (1. ábra). A jelátviteli útvonalnak vannak szabályozó elemei is, melyek gátolják a folyamatos jelátvitelt. Ezek a SOCS (Suppressor of Cytokine Signaling) család tagjai (5). Ezen kívül számos foszfatáz (SHP1, SHP2, CD45, PTPRD, PTPRT, TCPTP, PTP1B and DUSP2) is részt vesz a negatív szabályozásban, melyek a JAK-okon és STAT molekulákon, valamint az aktivált receptorokon hidrolizálják a foszforilált tirozinokat, ezzel leállítva a jelátviteli útvonalat (6). A STAT-ok által elindított transzkripciót a PIAS (protein inhibitor of activated STAT) család tagjai állítják le (6).

A JAK-ok 4 típusát ismerjük (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2), melyek mindegyike specifikusan lép interakcióba a citokin receptorával és csak bizonyos STAT-okkal reagál aktiválásuk után (3). Egy receptor két JAK-kal lép kapcsolatba aktiválódásukkor, a JAK-ok típusa szintén a receptorra specifikus. A STAT család tagjai a STAT1,

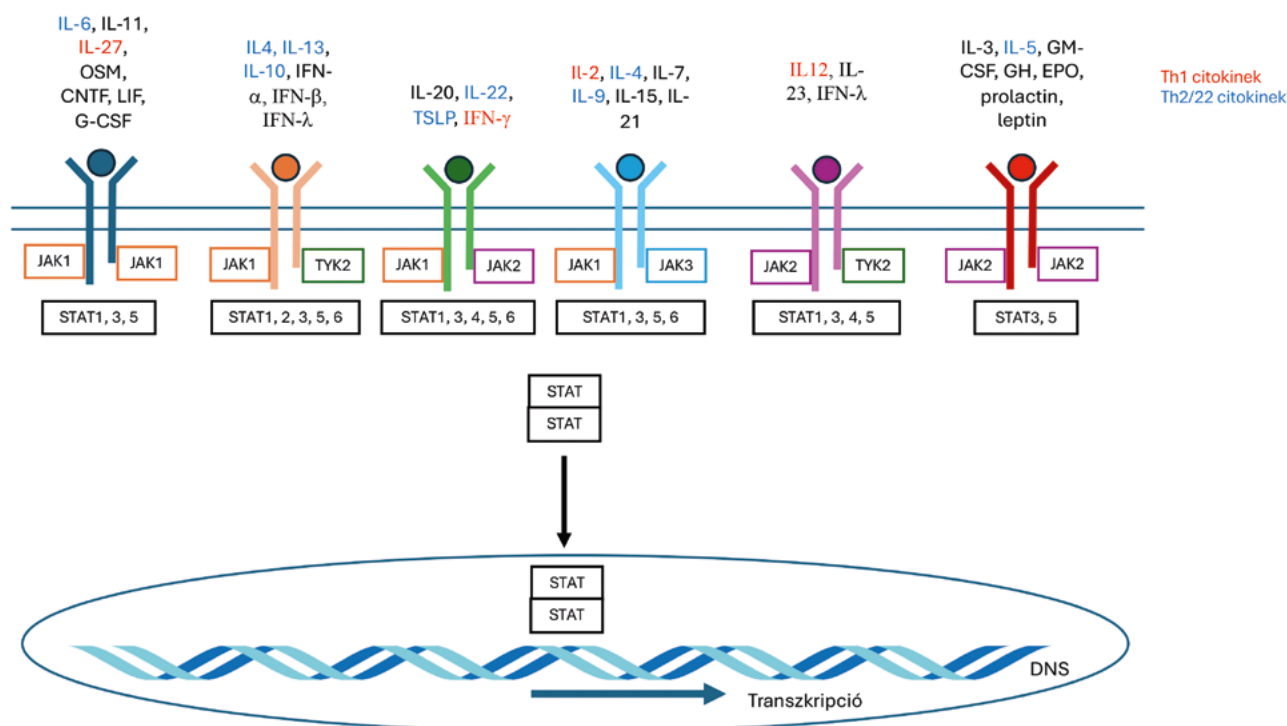
STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, és STAT6 (1. ábra) (7).

A JAK1, JAK3 és TYK2 elsősorban az immunrendszer fejlődéséért és immunszabályozásért felelősek, míg a JAK2 a hematopoiesisben vesz részt (10). A JAK1, 2, és TYK2 minden sejtvonalon expresszálódik, a JAK3 csak a hematopoietikus sejteken (11). A JAK/STAT útvonal polimorfizmusai és mutációi összefüggésbe hozhatóak autoimmun betegségekkel, veleszületett immundeficienciákkal, és lymphoproliferatív daganatokkal (12, 13).

Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a JAK-ok foszforilációjának gátlása csökkenti a citokinek által kiváltott abnormális immunfolyamatokat, gyulladásos válaszokat, így a gátlásuk hatékony terápiát jelenthet immunológiai és daganatos betegségekben is (3).

A JAK gátlók immunológiai jellemzői

A JAK gátlók esetében megkülönböztetünk szelektív és ún. panJAK gátlókat. A szelektív JAK gátlók egy-egy JAK gátlásával speciálisan tudnak citokin receptorokat blokkolni, de az előzőleg említett JAK párok miatt különböző JAK-ok gátlása akár hasonló útvonalakat is érinthet.



1. ábra

A JAK/STAT útvonal egyszerűsített sémás rajza, az egyes citokinek és receptoraikhoz kapcsolódó JAK-ok és STAT-ok, valamint az útvonal fő funkciói (8, 9) (az ábra Kiu és mtsai, valamint Sarapultsev és mtsai közleménye alapján készült) (IL: interleukin, OSM: oncostatin M, CNTF: Ciliary NeuroTrophic growth Factor, LIF: Leukemia Inhibitory Factor, G-CSF: Granulocytá kolónia stimuláló faktor, IFN: interferon, TSLP: thymic stromal lymphopoietin, GM-CSF: Granulocytá macrophag kolónia stimuláló faktor, GH: növekedési hormon, EPO: erythropoietin, Th: T helper sejt)

PanJAK gátlás

Immunológiai kórképekben az első JAK gátló a tofacitinib volt, mely egy panJAK gátló, vagyis képes gátolni mind a négy típusú JAK-ot. Rheumatoid arthritisben (RA), arthritis psoriaticában (PsA), spondylitis ankylopoeticában (AS) és colitis ulcerosában (UC) engedélyezett gyógyszer. A tofacitinibet, mint szelektív JAK3 inhibitor fejlesztettek ki eredetileg, csak később derült ki, hogy nagyobb koncentrációban JAK1 és JAK2 gátló hatása is van.

A peficitinib szintén panJAK gátló, RA-ban engedélyezett Japánban és Dél-Koreában (14). Az egyetlen lokális panJAK gátló, a delgocitinib, melyet atópiás dermatitisben (AD) engedélyeztek Japánban (15). A panJAK gátlók esetében, mivel mindegyik JAK-ot képesek különböző hatásokkal gátolni, a mellékhatások előfordulása is gyakrabban előfordulhat használatukkor.

JAK1 gátlás

A JAK1 és a JAK3 kináz párban szabályozza az IL-2 család citokinjeit, így a JAK1 gátlásakor is érvényesül az adaptív immunitás gátlása. Ezenkívül a JAK1 JAK2-vel és TYK2-vel is alkothat párt. JAK2-vel párban proinflammatorikus citokinek hatásait szabályozzák, mint az IL-22, TSLP, IFN- γ , míg TYK2-vel együtt is gyulladásos folya-

matokat gátolnak, elsősorban Th2 (IL-4, IL-13, IL-10) citokineket, valamint I-es és III-as típusú interferonokat (IFN α , β , és λ), melyek a vírusok elleni védekezésben játszanak szerepet. A JAK1 ezen kívül az IL-6 citokin család receptorához is kapcsolódik, mellyel proinflammatorikus, neuronális és szívizomsejt növekedési, csontképződési folyamatokban vesz részt (1-es táblázat, 1. ábra). A baricitinib, egy JAK1,2 gátló, nem teljesen szelektív szer, melyet AD-ben, alopecia areatában (AA), és RA-ban engedélyeztek (16-18). Szelektív JAK1 gátlók is engedélyezettek AD-ben és egyéb gyulladásos betegségekben (RA, UC, AS). Szelektív JAK1 gátló az abrocitinib, mely AD-ben elérhető, valamint az upadacitinib, mely engedélyezett RA-ban, PsA-ban, AS-ben, UC-ban, AD-ben. A szintén szelektív JAK1 gátló filgotinibnek bőrgyógyászati indikációja nincs, egyelőre RA-ban és UC-ban engedélyezett (2. táblázat).

JAK2 gátlás

A JAK2 által szignalizáló receptorok főleg a vérképzésben vesznek részt (1. ábra). Myelofibrosisban, polycythaemia verában, valamint esszenciális thrombocytaemiában ismert a JAK2 génjében történő aktiváló mutáció (19-22), melyet hatékonyan tud gátolni a ruxolitinib, a fedratinib, és a pacritinib is. A JAK2 a vérképzésben betöltött

szerepe mellett proinflammatorikus (Th1, Th2, Th17 mediált) folyamatokban is részt vesz I-es, III-as típusú interferonok, IL-12, IL-20, IL-22, IL-23, TSLP szabályozásával (1. ábra). Az első FDA által engedélyezett JAK-gátló a ruxolitinib volt (23), mely egy polycythaemia verában és myelofibrosisban alkalmazott szelektív JAK1-2 gátló (2. táblázat) (23). Szelektív JAK2 gátló a fedratinib és pacritinib, melyeket szintén myelofibrosisban engedélyeztek (2. táblázat) (24, 25).

JAK3 gátlás

Immunológiai kórképekben a JAK3 gátlása kiemelt szereppel bír, hiszen a JAK3 specifikusan csak az IL-2 receptor gamma láncához kapcsolódik és az IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 citokinek jelátvitelét szabályozza (1. táblázat, 1. ábra) (8, 9). Az IL-2 citokinnek szerepe van a naiv T sejtek Th1 és Th2 sejté váló differenciációjában. A Th1 sejtek a sejt-mediált immunitás kulcsszereplői, így krónikus gyulladásos betegségekben, mint a RA, gyulladásos bélbetegségek (IBD), graft kilökődésben van szerepük. Az IL-4 citokin inkább a Th2 sejt érését segíti elő, melynek az allergiás, atópiás betegségekben van szerepe. Ezen kívül a JAK3 a T-sejt receptor CD3 komplexszel is képes kapcsolódni, így fontos szerepet játszik a T sejt aktivációban és a T-sejt receptor jelátvitelben is (26). Jól látható, hogy a JAK3 gátlása így mind a Th1, mind a Th2 mediált gyulladásos kórképek esetében alkalmazható. Szelektív JAK3 gátló a ritlecitinib, melyet alopecia areataban (AA) engedélyeztek, hazánkban is elérhető terápiás szer

(2. táblázat) (27). A JAK3 gátláson kívül a TEC tirozin kináz is gátolja, mely egy nem receptor típusú protein tirozin kináz (28). A ritlecitinib képes gátolni a B sejt receptor, T sejt receptor jelátvitelt, valamint a természetes öltő sejtek (NK sejtek) és CD8+ T sejtek citolitikus aktivitását és interferon gamma (IFN- γ) termelését a TEC gátláson keresztül (29).

TYK2 gátlás

A TYK2 a JAK2-vel együttesen szabályozza az IL-12, IL-23 citokinek, melyeknek kulcsszerepe van a psoriasis pathogenezisében. Az első TYK2 gátló, melyet az FDA és EMA is engedélyezett plakkos psoriasisban a deucravacitinib (hazánkban egyelőre nem elérhető) (2. táblázat) (30, 31). A TYK2 szelektív gátlása a JAK2 által szabályozott útvonalakat nem érinti, így hematopoietikus és thromboemboliás mellékhatásokkal nem kell számolni a használatkor. Az IL-12 szükséges a Th1 sejt differenciációhoz, így hozzájárul olyan proinflammatorikus citokinek képződéséhez, mint a tumornekrózis faktor alfa (TNF- α), IFN- γ . A Th17 sejtek érésének és túlélésének szabályozója az IL-23. A TYK2 a JAK1 kinázzal párban I-es típusú interferon receptorok működését is szabályozza, melyek a vírusfertőzések elleni védelemben játszanak szerepet (1. táblázat, 1. ábra). A főképp plasmocytoid dendritikus sejtek által termelt IFN- α és IFN- β gyorsan és nagy mennyiségben szabadul fel vírus fertőzések alatt, ugyanakkor psoriasisban hozzájárulnak a dendritikus sejtek éréséhez, aktivációjához, a Th1 és Th17 sejtek polarizációjához is (30).

JAK gátló	JAK gátlók szelektivitása	Indikáció
Tofacitinib	JAK1, 2, 3>TYK2	RA, UC, AS, PsA
Peficitinib	JAK3>JAK1, 2, TYK2	RA
Delgocitinib (lokális)	JAK1, 2>JAK3, TYK2	AD
Ruxolitinib	JAK1, 2	MF, PV
Baricitinib	JAK1, 2	AD, AA, RA
Upadacitinib	JAK1	RA, AS, PsA, UC, AD
Abrocitinib	JAK1	AD
Ritlecitinib	JAK3/TEC	AA
Deucravacitinib	TYK2	PS
Filgotinib	JAK1	RA, UC
Fedratinib	JAK2	MF, PV
Pacritinib	JAK2	MF

2. táblázat

Jelenleg engedéllyel rendelkező JAK-gátló készítmények, szelektivitásuk és indikációik. Sötétkézzel kiemelve a panJAK gátlók, világoskézzel a szelektív JAK gátlók. Félkövérrel kiemelve a bőrgyógyászati indikációban használt szerek. (RA: rheumatoid arthritis, UC: colitis ulcerosa, AD: atópiás dermatitis, MF: myelofibrosis, PV: polycythaemia vera, ET: esszenciális thrombocytaemia, AA: alopecia areata, AS: spondylitis ankylopoetica, PS: psoriasis, PsA: arthritis psoriatica)

A JAK gátlók farmakológiai jellemzői

A JAK gátlóknak két generációja ismert. Az I. generációt, amely magában foglalja például a ruxolitinibet vagy a baricitinibet, alacsonyabb specifitás jellemzi, ami a viszonylag nagyobb mellékhatások kockázatával jár. Második generációs JAK gátlókat, például az upadacitinib, abrocitinib, deucravacitinib, nagyobb szelektivitás és specifitás jellemzi. Emiatt használatuk kevesebb mellékhatással jár (32).

A JAK gátlók nagy előnye, hogy orális vagy lokális formában alkalmazhatók, ami kényelmes a betegek számára. A helyi alkalmazás a mellékhatások csökkenését is eredményezi. A helyileg alkalmazott kortikoszteroidokkal ellentétben a lokális JAK gátlók nem okoznak telangiectasiát vagy bőrrófiát (33).

A legtöbb JAK-inhibitor metabolizálódása hepatocitákban (szisztémás alkalmazás esetén) vagy keratinocitákban (helyileg alkalmazva) megy végbe. A baricitinib és a delgocitinib kivételével a releváns JAK-gátlók túlnyomórészt a CYP3A4-en keresztül metabolizálódnak. Az együtt alkalmazott gyógyszerekre oda kell figyelni a betegnek metabolikus kompetíción keresztül befolyásolhatják a farmakokinetikát és dózismódosítást igényelhetnek (34).

A JAK gátlók mellékhatásai közé tartozhatnak a fertőzések, thrombózisok, emelkedett lipid- és májenzimszintek, illetve csontvelő szuppresszió. A betegek rendszeres monitorozása szükséges. 2019-ben az FDA a vérrögződés és a halálozás megnövekedett kockázatára figyelemztetést adott ki 10 mg tofacitinib napi kétszeri orális alkalmazása során fekélyes vastagbélgyulladásban szenvedő betegeknél (35). Egy másik vizsgálatban a rák és a súlyos szív- és érrendszeri betegségek előfordulási gyakoriságát hasonlították össze a naponta kétszer 5 mg tofacitinibet naponta kétszer 10 mg tofacitinibet és egy tumor nekrozis faktor inhibitorot kapó betegcsoportok között. Minden betegnek aktív RA betegsége volt és legalább egy további kardiovaszkuláris kockázati tényezővel rendelkeztek, és legalább 50 éves betegek voltak. Az eredmények azt mutatták, hogy a súlyos szív- és érrendszeri betegségek és a rák kockázata viszonylag magasabb volt a tofacitinib emelt dózisainál (3,4%, illetve 4,2%), mint a TNF-inhibitornál (2,5% és 2,9%) (36). Kockázati tényezők, mint dohányzás, 65 év feletti életkor, orális kontraceptív szerek, hormonpótló terápia, vénás thromboembólia, koszorúér artériás betegség vagy magas vérnyomás a vénás thromboembólia vagy súlyos szív- és érrendszeri betegségek fokozott kockázatát eredményezte JAK gátló terápiában részesülő betegek körében (37). Fontos kiemelni, hogy a bőrgyógyászati betegségben szenvedők nagy része fiatalabb a RA betegekhez képest. Egy 158123 beteg bevonásával készült nagy kohorsz vizsgálat kimutatta, hogy a krónikus gyulladásos bőrbetegségek, köztük a pikkelysömör, az AA, a vitiligo és az AD nem jártak együtt a vénás thromboembólia megnövekedett előfordulásával a releváns vénás thromboemboliás kockázati tényezők ellenőrzése után (38).

A bőrgyógyásznak nagyon fontos, hogy alapos vizsgálatot végezzen a betegnél, figyelembe vegye a be-

teg társbetegségeit, aktuális állapotát és az általa szedett gyógyszereket, mert így lehet megbecsülni, hogy a JAK gátló terápia az adott betegnél milyen kockázattal jár (39). A JAK gátlók bőrgyógyászati betegségekben történő alkalmazása során ritkán fordulnak elő súlyos mellékhatások és a gyakori mellékhatások, mint például a nasopharyngitis, hányinger, fejfájás könnyen kezelhetők, és nem jelenthetnek kockázatot a páciensre (32).

Összefoglalás

A JAK gátlók modern specifikus, biztonságos készítmények, de a biológiai terápiák szelektivitását nem érik el. Ez főként a kevert sejtes immunológiai betegségekben, mint az AD, vagy AA akár előnyt is jelenthet a biológiai terápiákkal szemben, ahol egy citokin gátlása nem hoz kellő javulást. Bőrgyógyászati betegségekben (AD, AA, PS) már elfogadott és sikerrel alkalmazott terápiák, de a most is zajló klinikai vizsgálatoknak köszönhetően várható, hogy más gyulladásos vagy autoimmun betegségekben is alkalmazható szerekké válhatnak.

Köszönetnyilvánítás:

A publikáció elvégzéséhez az OTKA (K-142348, FK-146144) nyújtott segítséget. A publikációt támogatta a HUN-REN Magyar Kutatási Hálózat.

IRODALOM

1. 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, 25-36. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.167.
2. Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ.: The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci* (2018) 27, 1984-2009. DOI: 10.1002/pro.3519.
3. Xue C, Yao Q, Gu X és mtsai.: Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer. *Signal Transduct Target Ther* (2023) 8, 204. DOI: 10.1038/s41392-023-01468-7.
4. Feng J, Witthuhn BA, Matsuda T és mtsai.: Activation of Jak2 catalytic activity requires phosphorylation of Y1007 in the kinase activation loop. *Mol Cell Biol* (1997) 17, 2497-501. DOI: 10.1128/MCB.17.5.2497.
5. Yoshimura A, Naka T, Kubo M.: SOCS proteins, cytokine signaling and immune regulation. *Nat Rev Immunol* (2007) 7, 454-65. DOI: 10.1038/nri2093.
6. Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ.: Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol* (2017) 18, 374-84. DOI: 10.1038/ni.3691.
7. Puigdevall L, Michiels C, Stewardson C és mtsai.: JAK/STAT: Why choose a classical or an alternative pathway when you can have both? *J Cell Mol Med* (2022) 26, 1865-75. DOI: 10.1111/jcmm.17168.
8. Kiu H, Nicholson SE.: Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. *Growth Factors* (2012) 30, 88-106. DOI: 10.3109/08977194.2012.660936.
9. Sarapultsev A, Gusev E, Komelkova M és mtsai.: JAK-STAT signaling in inflammation and stress-related diseases: implications for therapeutic interventions. *Mol Biomed* (2023) 4, 40. DOI: 10.1186/s43556-023-00151-1.
10. Yamaoka K, Saharinen P, Pesu M és mtsai.: The Janus kinases (Jaks). *Genome Biol* (2004) 5, 253. DOI: 10.1186/gb-2004-5-12-253.

11. *Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ.*: Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* (2009) 228, 273-87. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x.
12. *Sigurdsson S, Nordmark G, Göring HH és mtsai.*: Polymorphisms in the tyrosine kinase 2 and interferon regulatory factor 5 genes are associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Hum Genet* (2005) 76, 528-37. DOI: 10.1086/428480.
13. *Koskela HL, Eldfors S, Ellonen P és mtsai.*: Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* (2012) 366, 1905-13. DOI: 10.1056/NEJMoa1114885.
14. *Kaneko Y.*: Efficacy and safety of peficitinib in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* (2020) 30, 773-8. DOI: 10.1080/14397595.2020.1794103.
15. *Dhillon S.*: Delgocitinib: First Approval. *Drugs* (2020) 80, 609-15. DOI: 10.1007/s40265-020-01291-2.
16. *Hoy SM.*: Baricitinib: A Review in Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol* (2022) 23, 409-20. DOI: 10.1007/s40257-022-00684-1.
17. *Al-Salama ZT, Scott LJ.*: Baricitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* (2018) 78, 761-72. DOI: 10.1007/s40265-018-0908-4.
18. *Freitas E, Guttman-Yassky E, Torres T.*: Baricitinib for the Treatment of Alopecia Areata. *Drugs* (2023) 83, 761-70. DOI: 10.1007/s40265-023-01873-w.
19. *James C, Ugo V, Le Couëdic JP és mtsai.*: A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* (2005) 434, 1144-8. DOI: 10.1038/nature03546.
20. *Kralovics R, Passamonti F, Buser AS és mtsai.*: A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* (2005) 352, 1779-90. DOI: 10.1056/NEJMoa051113.
21. *Levine RL, Wadleigh M, Cools J és mtsai.*: Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* (2005) 7, 387-97. DOI: 10.1016/j.ccr.2005.03.023.
22. *Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ és mtsai.*: Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* (2005) 365, 1054-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)71142-9.
23. *Mascarenhas J, Hoffman R.*: Ruxolitinib: the first FDA approved therapy for the treatment of myelofibrosis. *Clin Cancer Res* (2012) 18, 3008-14. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3145.
24. *Talpaz M, Kiladjian JJ.*: Fedratinib, a newly approved treatment for patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Leukemia* (2021) 35, 1-17. DOI: 10.1038/s41375-020-0954-2.
25. *Lamb YN.*: Pacritinib: First Approval. *Drugs* (2022) 82, 831-8. DOI: 10.1007/s40265-022-01718-y.
26. *Papageorgiou AC, Wikman LE.*: Is JAK3 a new drug target for immunomodulation-based therapies? *Trends Pharmacol Sci* (2004) 25, 558-62. DOI: 10.1016/j.tips.2004.09.008.
27. *Blair HA.*: Ritlecitinib: First Approval. *Drugs* (2023) 83, 1315-21. DOI: 10.1007/s40265-023-01928-y.
28. *Mano H.*: Tec family of protein-tyrosine kinases: an overview of their structure and function. *Cytokine Growth Factor Rev* (1999) 10, 267-80. DOI: 10.1016/s1359-6101(99)00019-2.
29. *Xu H, Jesson MI, Seneviratne UI és mtsai.*: PF-06651600, a Dual JAK3/TEC Family Kinase Inhibitor. *ACS Chem Biol* (2019) 14, 1235-42. DOI: 10.1021/acscchembio.9b00188.
30. *Rusiñol L, Puig L.*: Tyk2 Targeting in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci* (2023) 24. DOI: 10.3390/ijms25137093.
31. *Hoy SM.*: Deucravacitinib: First Approval. *Drugs* (2022) 82, 1671-9. DOI: 10.1007/s40265-022-01796-y.
32. *Rygula I, Pikiewicz W, Kaminiów K.*: Novel Janus Kinase Inhibitors in the Treatment of Dermatologic Conditions. *Molecules* (2023) 28. DOI: 10.3390/molecules28248064.
33. *Solimani F, Meier K, Ghoreschi K.*: Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology. *Front Immunol* (2019) 10, 2847. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02847.
34. *Eichner A, Wohlrab J.*: Pharmacology of inhibitors of Janus kinases – Part 1: Pharmacokinetics. *J Dtsch Dermatol Ges* (2022) 20, 1485-99. DOI: 10.1111/ddg.14921.
35. FDA approves Boxed Warning about increased risk of blood clots and death with higher dose of arthritis and ulcerative colitis medicine tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR) [Internet]. FDA; 2019 Jul 26 Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-boxed-warning-about-increased-risk-blood-clots-and-death-higher-dose-arthritis-and>
36. *Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR és mtsai.*: Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* (2022) 386, 316-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2109927.
37. *Hoisnard L, Pina Vegas L, Dray-Spira R és mtsai.*: Risk of major adverse cardiovascular and venous thromboembolism events in patients with rheumatoid arthritis exposed to JAK inhibitors versus adalimumab: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* (2023) 82, 182-8. DOI: 10.1136/ard-2022-222824.
38. *Schneeweiss MC, Kim SC, Wyss R és mtsai.*: Incidence of Venous Thromboembolism in Patients With Dermatologist-Diagnosed Chronic Inflammatory Skin Diseases. *JAMA Dermatol* (2021) 157, 805-16. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.1570.
39. *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, 729-49. DOI: 10.1007/s13555-023-00892-5.

Érkezett: 2025.03.05.

Közlésre elfogadva: 2025.03.10.