

Új támadáspont: Bruton kináz gátlás az urticaria és pemphigus kezelésében

A New Therapeutic Target: Bruton Tyrosine Kinase Inhibition in the treatment of urticaria and pemphigus

PIROS ÉVA ANNA DR., LUKÁCS ANDREA DR., KOVÁCS ANIKÓ DR.,
HON-BALLA BERNADETT DR., HIDVÉGI BERNADETT DR., HOLLÓ PÉTER DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-,
Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A tirozin protein kináz Tec családjába tartozó Bruton tirozin kináz (BTK) egy citoplazmatikus, nem-receptor típusú kináz, amely számos immunológiai útvonalban kulcsfontosságú szerepet játszik. A BTK aktivitása különösen a B-sejtek fejlődésében, migrációjában és aktivációjában játszik alapvető szerepet a B-sejt receptor aktivációján keresztül. Mindezekén túl a BTK kritikus szerepet tölt be az Fc receptorok, a Toll-like receptorok és a kemokin receptorok által közvetített jelátvitelben is. A veleszületett és szerzett immunitásban betöltött kettős szerepe miatt a BTK gátlása ígéretes terápiás célpontot jelent az immunológiai eredetű bőrgyógyászati kórképek kezelésében. A BTK-gátló gyógyszerek dermatológiai alkalmazási lehetőségei egyre inkább előtérbe kerülnek, különös tekintettel a krónikus spontán urticaria és a pemphigus vulgaris kezelésére.

Kulcsszavak:

krónikus spontán urticaria – pemphigus vulgaris – Bruton-kináz – tirozin kináz – B-sejt

SUMMARY

Bruton tyrosine kinase (BTK), a member of the tyrosine-protein kinase Tec family, is a cytoplasmic, non-receptor kinase that plays a key role in numerous immunological pathways. BTK activity is particularly crucial in B-cell development, migration, and activation through B-cell receptor activation. Additionally, BTK is critical for receptor-mediated signal transduction involving Fc receptors, Toll-like receptors, and chemokine receptors. Due to its dual role in innate and adaptive immunity, BTK inhibition represents a promising therapeutic target for immune-mediated dermatological disorders. The potential applications of BTK inhibitors in dermatology have gained increasing attention, with a particular focus on the treatment of chronic spontaneous urticaria and pemphigus vulgaris.

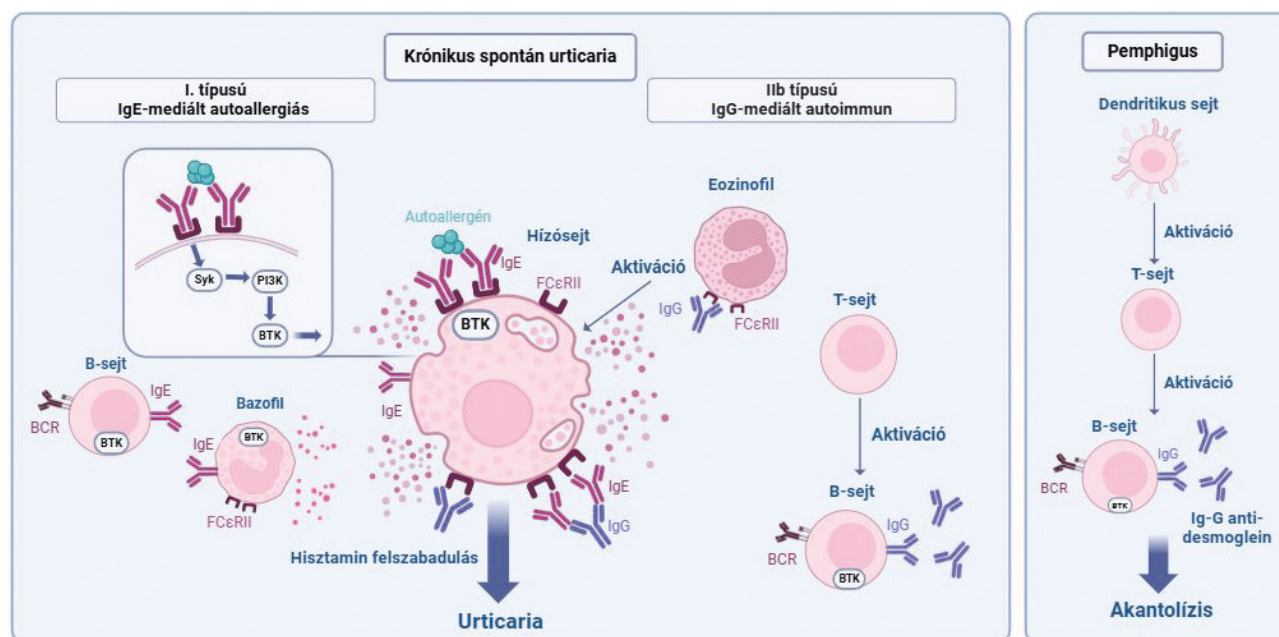
Key words:

chronic spontaneous urticaria – pemphigus vulgaris – Bruton kinase – tyrosine kinase – B-cell

Ogden C. Bruton 1952-ben írta le az első agammaglobulinémiás esetet egy 8 éves fiúnál, aki súlyos, visszatérő szepszisben szenvedett (1). Az immunhiány alapvető oka egészen az 1990-es évek elejéig ismeretlen maradt, amikor is felfedeztek egy citoplazmatikus protein tirozin kinázt, amely a B-sejtek fejlődésében játszik szerepet (2). Ezen enzim – amelyet később tiszteletből Bruton tirozin kináznak (BTK) neveztek el – X-kromoszómához kötött mutációiról megállapították, hogy közvetlen kapcsolatban állnak az X-kromoszómához kötött agammaglobulinémiával (3).

A tirozin protein kináz Tec családjának egyik tagja, a BTK, egy citoplazmatikus, nem-receptor típusú kináz,

amely számos immunológiai útvonalban alapvető szerepet játszik. A BTK aktivitása különösen fontos a B-sejtek érésében, migrációjában és aktivációjában a B-sejt receptor (BCR) aktivációján keresztül. Emellett a BTK kulcsfontosságú az Fc receptorok, a Toll-like receptorok, a kemokin receptorok és a CD40 által közvetített jelátvitelben is. (4) További vizsgálatok kimutatták a BTK expresszióját hízósejtekben, természetes ölüsejtekben, T-sejtekben, makrofágokban, neutrofil granulocitákban, monocitákban és bazofil granulocitákban (5-7). A veleszületett és a szerzett immunitásban betöltött kettős szerepe miatt a BTK gátlása potenciális terápiás célpont az



1. ábra

A Bruton tirozin kináz szerepének áttekintése a (A) krónikus spontán urticaria (CSU) és (B) pemphigus patogenezisében (Az ábra Mendes-Bastos és mtsai. által 2022-ben publikált cikk 2. ábrája nyomán készült (8))

Rövidítések: BCR: B-sejt receptor; BTK: Bruton tirozin kináz; CSU: krónikus spontán urticaria; IgE: immunglobulin E; IgG: immunglobulin G.

Magyarázat: (A) A krónikus spontán urticariában a B-sejtek által termelt IgE (I. típusú autoallergiás) és IgG (IIb típusú autoimmun) révén aktiválódnak a hízósejtek és a bazofilok. Az autoallergiás CSU-ban az FcεRI keresztkötése autoreaktív IgE-molekulák által a hízósejtek és bazofilok degranulációjához vezet. Az autoimmun CSU-ban az IgE Fc-része vagy az FcεRI ellen irányuló IgG molekula spontán degranulációt okoz. Az eozinofilek pontos szerepe még nem teljesen ismert, bizonyos fehérjéik hozzájárulhatnak a hízósejtek aktiválásához. A BTK kiemelt szerepet játszik az FcεRI-indukált hízósejt és IgE-mediált bazofil aktivációban. (B) Pemphigusban a T-sejtek aktivációját a desmoglein antigéneket prezentáló dendritikus sejtek idézik elő, ezt követően a BTK által a B-sejtek anti-desmoglein ellenanyagokat termelnek

immunológiai eredetű bőrgyógyászati kórképek kezelésében (1. ábra) (8).

Jelen közlemény célja, hogy a nemzetközi szakirodalmat áttanulmányozva összefoglaljuk az immun-mediálta kórképekben a már engedélyezett, illetve fejlesztés alatt álló a BTK-gátló készítményeket, különös tekintettel a krónikus spontán urticariára és a pemphigus csoportra.

BTK gátlás hatásmechanizmusa

Az elsőként kifejlesztett BTK-inhibitor, az ibrutinib, a BTK enzimatisz aktivitását a kináz domén C481 cisztein maradékához való irreverzibilis kovalens kötéssel gátolja. Ilyen módon megakadályozza a BCR útvonalak downstream aktivációját, leállítva a B-sejtek növekedését, proliferációját és túlélését. Bár hatékony több limfoproliferatív rendellenesség kezelésében, az ibrutinib más kinázokat is gátol, ami kedvezőtlen mellékhatás profilhoz vezethet; emellett egyre több probléma merül fel az ibrutinib-rezisztenciát okozó mutációk kialakulásával kapcsolatban is (4).

A második generációs BTK-inhibitorok, mint például az acalabrutinib és a tirabrutinib, szintén irreverzibilis kovalens módon, de nagyobb szelektivitással kötődnek a

C481 cisztein maradékhoz, így kevesebb célzott hatáson kívüli toxicitást mutatnak, mint az ibrutinib. A nem kívánt toxicitások és a rezisztencia további mérséklése érdekében az új generációs BTK-inhibitorok innovatív mechanizmusokat alkalmaznak, például reverzibilis gátlást és alternatív kötődési helyek célzását, ezáltal bővítve klinikai potenciáljukat az onkológiai, illetve krónikus, nem onkológiai kórképek kezelésére (4, 9). Ilyen nagy szelektivitású, nem kovalens módon kötődő reverzibilis BTK-inhibitor a pirtobrutinib, melyet 2023. januárban engedélyezett az FDA köpenysejtes limfóma kezelésére (10).

Krónikus spontán urticaria

Az urticaria klinikailag csalánkiütések (urtica) megjelenésével jellemezhető, amelyek akár életet veszélyeztető angioödémával is társulhatnak. Krónikus spontán urticariáról (CSU) akkor beszélünk, amennyiben a bőrtünetek spontán megjelenése-angioödémával vagy anélkül több mint 6 hétig fennállnak (11). A CSU előfordulási gyakorisága körülbelül 0,5–1% közötti, és nőknél gyakrabban fordul elő (nő/férfi arány: 2/1) (12). A CSU tünetei jelentősen befolyásolják a betegek életminőségét. A CSU-ban szen-

Család	Hatóanyag	Hatásmechanizmus	Adagolás	Fázis vizsgálatok
BTK-gátlók	Fenebrutinib	BTK gátlása, amely a hízósejtek és bazofil granulociták FcεRI jelátvitelének kulcsfontosságú eleme, ezáltal csökkenti a hisztaminhoz hasonló gyulladásos mediátorok felszabadulását.	Orális	Leállították
	Remibrutinib		Orális	Fázis III
	Rilzabrutinib		Orális	Fázis III
	TAS5315		Orális	Fázis II

1. táblázat

Orális Bruton tirozin kináz gátlók krónikus spontán urticaria kezelésében (25) *Rövidítések:* BTK: Bruton tirozin kináz

vedő páciensek életminőségi pontszámai összehasonlíthatók a kozorúér-betegségben szenvedőkével, különösen a munkateljesítmény, az alvászavarok, az érzelmi reakciók és a társas kapcsolatok terén (13).

A nemzetközi irányelvek azt javasolják, hogy a betegeket a teljes klinikai válasz eléréséig szükséges kezelni. A jelenlegi algoritmus (a négyszeres dózisú második generációs H1 blokkoló antihisztaminon felül) első hozzáadott terápiaként javasolja az anti-IgE monoklonális antitesttel, az omalizumabbal történő kezelést. Bár a legtöbb CSU-s betegnél teljes vagy részleges regresszió érhető el ezzel a lépcsőzetes kezeléssel, néhányan továbbra is tünetesek maradnak. Ezekben az esetekben cyclosporin javasolt. Akut fellángolás esetén az irányelvek rövid távú szisztémás glükokortikoszteroidok alkalmazását javasolják (11).

A legújabb terápiák döntően a hízósejteket célozzák, amelyek aktiválódása urtica képződéshez vezet a hisztaminhoz hasonló vasoaktív anyagok felszabadítása révén (14). A hízósejtek aktiválódásáért felelős pathomechanizmus összetett, magában foglalja az autoimmunitást és az autoallergiát. A komplement-, és a véralvadási rendszer, és egyéb sejtek, például eozinofilek, endothelsejtek, basofil granulociták, B-limfociták, T-limfociták és monociták is közreműködnek (15–19). Az I-es típusú (autoallergiás) krónikus spontán urticaria esetében a tünetek kialakulását autoallergének elleni IgE antitestek okozzák (pl. tireoperoxidáz, tireoglobulin, szöveti faktor, interleukin-24 és két-szálú DNS ellen). A IIb típusú (autoimmun) CSU viszont hízósejteket célzó IgG autoantitestek jelenlétéből ered, amelyek az IgE vagy az FcεRI receptorokhoz kötődnek. A IIb típusú CSU kevésbé gyakori endotípus, de jellemző rá a magas betegségaktivitás, továbbá a gyenge terápiás válasz antihisztaminokra és omalizumabra (20).

A CSU patomechanizmusának pontosabb megértése lehetővé tette új terápiás lehetőségek kifejlesztését. Egyes szerzők felvetik a BTK-inhibitorok betegség módosító szerepét krónikus spontán urticariában (21).

A BTK központi szerepet játszik a CSU patogenezisében azáltal, hogy kulcsfontosságú szerepet tölt be az FcεRI-mediált jelátvitelben, amely elengedhetetlen a hízósejtek és bazofil granulociták aktivációjához. A BTK elősegíti ezen sejtek aktivációjához és degranulációjához szükséges downstream jelátvitelt, amely gyulladásos mediátorok, például hisztamin felszabadulásához vezet, hozzájárulva a CSU tüneteinek (22, 23). A BTK továbbá szerepet játszik a BCR jelátvitelben, amely alapvető

fontosságú a B-sejtek általi autoantitestek termelésében. A BTK gátlásával blokkolható mind az FcεRI, mind a BCR jelátviteli útvonal, ezáltal célzottan kezelve a CSU két kulcsfontosságú útvonalát (22). Ez a felfedezés ígéretes terápiás lehetőséget kínál az antihisztamin-rezisztens CSU-ban szenvedő páciensek számára.

A BTK-gátlók (Bruton tirozin kináz inhibitor=BTKi) alkalmazása számos gyulladásos és autoimmun betegség, valamint daganatos megbetegedés kezelésében is előtérbe került. (24) Jelenleg 4 négy orális BTKi—fenebrutinib, remibrutinib, rilzabrutinib és TAS5315—áll a kutatások fókuszában krónikus spontán urticaria kezelésére (1. táblázat) (22).

Fenebrutinib

A fenebrutinib egy potens és nagy szelektivitású, reverzibilis BTK-gátló, mely in vitro körülmények között blokkolta a hízósejtekből az IgE-mediált hisztamin felszabadulást (23). Egy közelmúltban végzett, kettős vak, placebo-kontrollált fázis II klinikai vizsgálat során a fenebrutinib hatékonynak bizonyult a súlyos antihisztamin-rezisztens krónikus spontán urticariában szenvedő páciensek betegségaktivitásának csökkentésében (26). A készítmény általában jól tolerálhatónak bizonyult, bár néhány betegnél aszimptomatikus, reverzibilis, Grade II–III-as fokozatú szérums glutamát-oxalacetát-transzamináz/glutamát-piruvát-transzamináz (GOT/GPT) emelkedések voltak megfigyelhetők, különösen magasabb dózisok esetén. Ezek az eredmények összhangban voltak rheumatoid arthritisben és lupusban szenvedő betegek körében végzett vizsgálatokkal is (27, 28). Mellékhatás profil miatt végül fenebrutinibbal végzett NCT03693625 számú vizsgálat leállításra került (29).

Remibrutinib

A remibrutinib (LOU064), egy új, irreverzibilis, rendkívül hatékony és nagy szelektivitású BTK-gátló. (22) Fázis II vizsgálatokban a remibrutinib jó klinikai hatékonyságot és kedvező biztonságossági profilt mutatott súlyos antihisztamin-rezisztens krónikus spontán urticariában szenvedő pácienseknél, napi 10 és 200 mg közötti dózisokban (30). Különösen a napi kétszeri 25 mg-os dózis bizonyult hatékonynak a placebóval szemben, már az első héten csökkentve a viszketést és a bőrtüneteket, mely ha-

Család	Hatóanyag	Mellékhatás	Fázis vizsgálatok
BTK-gátlók	Atuzabrutinib	Korábban eltávolított hízósejtes daganat kiújulása, lymphadenopathia, immun-mediálta polyarthrititis	Pre-klinikai állatkísérlet
	Ibrutinib	Kiterjedt ecchymosis és purpura	Esettanulmányok
	Rilzabrutinib	Hányinger, felhási fájdalom, fejfájás, cellulitis	Fázis III
	Tirabrutinib	Nasopharyngitis, magasvérnyomás, folliculitis, orális candidiasis, májenzim eltérések	Fázis II

2. táblázat

Orális Bruton tirozin kináz gátlók a pemphigus csoport kezelésében (41)

Rövidítések: BTK: Bruton tirozin kináz

tások a kezelés 12. hetéig fennmaradtak. Fázis III vizsgálatok (REMIX-1 és REMIX-2) megerősítették ezeket az eredményeket, teljesítve az összes elsődleges és másodlagos végpontot, gyors betegségkontrollt és kedvező biztonságossági profilt igazolva (31). A remibrutinib ígéretes új kezelési lehetőségnek tűnik a súlyos antihisztamin-rezisztens krónikus spontán urticariában szenvedő betegek számára.

Rilzabrutinib

A rilzabrutinib, egy reverzibilis, szelektív BTK-gátló, mely kedvező hatékonyságot és jó tolerálhatóságot mutatott több autoimmun betegség, köztük a krónikus immunthrombocytopeniával végzett klinikai vizsgálatokban (22, 32). A fázis II RILECSU vizsgálatban kedvező hatékonyságot mutatott a krónikus spontán urticaria tüneteinek mérséklésében, jelenleg fázis III vizsgálatok zajlanak (33).

TAS5315

A TAS5315 készítménnyel végzett tizenkét hétig tartó fázis II klinikai vizsgálat befejezése után, a 8 hetes utánkövetési időszakban is a CSU tüneteinek javulását mutatja. A TAS5315 kedvező lehet a H1-antihisztaminokra nem megfelelően reagáló CSU hosszabb távú javítására (34).

Pemphigus csoport

A pemphigus csoport egy autoantitest-mediált (anti-DSG 1,3), bőrt és nyálkahártyákat érintő hólyagos betegségcsoport, melynek számos formája ismeretes, köztük a pemphigus vulgaris a leggyakoribb változat (35, 36). Prevalenciája világszerte alacsony, ugyanakkor magas morbiditási és mortalitási arány jellemzi (37).

A pemphigus kezelésének alapját az immunuszuppresszió képi; nagy dózisu szisztémás kortikoszteroidok, valamint azathioprin és mikofenolát-mofetil. Az elmúlt évtizedben a rituximab (humanizált anti-CD20 monoklonális antitest) áttörést jelentett a pemphigusos páciensek kezelésében. Kontraindikáció hiányában az elsőként választandó kezelésnek minősül. Ugyanakkor ismert, hogy rituximab elleni antitestek képződhetnek, melyek paradox

állapotromlást, hatékonyságvesztést vagy infúziós reakciókat okozhatnak. A kezelés jelentős gátja, az általa okozott immunuszuppresszió (38, 39). Ebből kifolyólag továbbra is jelentős igény mutatkozik olyan szteroid-spóroló szerek iránt, amelyek gyors hatáskezdetűek, a betegek számára kényelmesen adagolhatóak és elfogadható biztonságossági profillal rendelkeznek (40). A BTK-gátlók ígéretes terápiás stratégiát jelentenek a pemphigus csoport kezelésében (2. táblázat).

Atuzabrutinib

Atuzabrutinibbal jelenleg pre-klinikai állatkísérletek zajlanak. BTK-hoz való kötődése, mind kovalensen, mind nem kovalensen, akadályozza a veleszületett és az adaptív immunválaszokat (42). Goodale és mtsai. kutyákon demonstrálta az atuzabrutinib hatását pemphigus foliaceus esetében (43). A kezelést napi egyszeri 15 mg/kg adaggal kezdték, majd napi kétszeri dózissra emelték, legfeljebb 20 hétig tartó időszakra. A következő paramétereket értékelték: kutyák pemphigus betegség aktivitási indexe (cPDAI), valamint az anti-desmocollin (Dsc)-1, az anti-DSG-1 és az IgG titerek. A negyedik hét végére négy kutya mutatott folyamatos javulást, három pedig közel teljes remissziót ért el a vizsgálat végére. A jövőben az atuzabrutinib adjuváns kezelésként szolgálhat pemphigus foliaceus kezelésére.

Ibrutinib

Az ibrutinib, egy FDA által jóváhagyott irreverzibilis BTK-inhibitor B-sejtes malignitások kezelésére (44). Lee és mtsai. egy 51 éves, krónikus limfoid leukémiában (CLL) és másodlagos paraneoplasztikus pemphigusban (PNP) szenvedő férfi páciens esetét írták le. A beteget kortikoszteroidokkal és rituximabbal kezelték, majd a terápiát a progresszív CLL kezelése céljából ibrutinibbal egészítették ki, amely hatására a PNP tünetek javulását is tapasztalták (45). Ito és mtsai. az ibrutinib és rituximab kombinációjának hatását értékelték PNP kezelésében. A kombinált kezelés jelentős javulást mutatott egy 62 éves, B-sejtes krónikus limfoid leukémiával/kis limfocitás limfomával (B-CLL/SLL) társult PNP-ben szenvedő férfi esetében (46).

Rilzabrutinib

Rilzabrutinib kedvező hatásmechanizmussal rendelkezik, mivel mindkét útvonalat blokkolja anélkül, hogy közvetlenül befolyásolná a T-sejteket vagy kimerítene a B-sejteket. A fázis II BELIEVE vizsgálatban, amelyben 27 frissen diagnosztizált vagy visszaeső, enyhe-közepes súlyosságú PV-s beteg vett részt, a 400-600 mg rilzabrutinib monoterápia vagy alacsony dózisú kortikoszteroidok együttes alkalmazása mellett 12 hét után a betegek 52%-ánál sikerült a betegség aktivitását kontrollálni. A 24 hetes követés során a betegek 22%-a teljes remissziót ért el, amely a rilzabrutinib gyors klinikai hatékonyságát igazolja. Megjegyzendő, hogy a kezeléshez kapcsolódó mellékhatások többnyire enyhe-közepes súlyosságúak voltak – azonban 3 beteg, akinek számos komorbiditás társult – súlyos mellékhatásokat tapasztaltak, beleértve a pneumonitist (47). A vizsgálat B része megerősítette és kibővítette a korábbi eredményeket, a 24 hetes kezelési időszakot és több adagolási opciót bevezetve. A negyedik hétre a betegek 60%-a betegségkontrollt mutatott. A teljes gyógyulást – az összes elváltozás hámosodását és új elváltozások hiányát – a betegek 40%-ánál figyelték meg, akik alacsony dózisú kortikoszteroidokat is kaptak a kezelés mellett legalább egy időpontban. Tizenhárom beteg átmeneti enyhe-közepes, kezeléssel összefüggő mellékhatásokat tapasztalt. Egy beteg esetében terápiás kudarcot dokumentáltak, aki emiatt kilépett a vizsgálatból (44). A PEGASUS fázis III klinikai vizsgálatban azonban nem érte el az elsődleges és a másodlagos végpontokat (8).

Tirabrutinib

A tirabrutinib egy rendkívül szelektív BTK-inhibitor, amelyet már törzskönyveztek primer központi idegrendszeri limfoma kezelésére, és jelenleg klinikai vizsgálat alatt áll Waldenström-makroglobulinémia (WM), limfoplasmacitás limfoma és pemphigus kezelésére Japánban (38). A tirabrutinib irreverzibilis kovalens kötést hoz létre a BTK-val, ezzel megakadályozva az IgG autoantitestek által közvetített jelátviteli útvonalak aktiválódását. Egy fázis II klinikai vizsgálatban 16 refrakter pemphigusban szenvedő beteg kapott napi 80 mg orális tirabrutinibet 52 héten keresztül (38). Az 52 hetes kezelés végén teljes remissziót a páciensek 50%-a, részleges remissziót pedig 14,3%-a ért el. Az összesített remissziós arány 64,3% volt. A pemphigus különböző formáit vizsgálva az 52. hét végén a teljes remissziós arány PV esetén 57,1%, PF esetén 33,3%, pemphigus vegetans esetén 100% volt. Fontos megjegyezni, hogy a DSG-1 és DSG-3 antitestek titerei csökkentek a kiindulási értékhez képest, továbbá jelentősen lehetett csökkenteni a betegség kontrollálására alkalmazott szisztémás kortikoszteroidok dózisát. Bár a mellékhatások és a nemkívánatos gyógyszerreakciók előfordulási aránya 87,5%, illetve 43,8% volt, a tirabrutinib és a súlyos mellékhatások között nem találtak összefüggéseket. Mellékhatások között megemlíthetjük a

nasopharyngitist, a folliculitist, az orális candidiasist, az angiopathiát, a magasvérnyomást és a májenzim eltéréseket. Az eredmények azt sugallják, hogy a tirabrutinib ígéretes terápiás lehetőségként alkalmazható pemphigus kezelésére (38).

Összefoglalás

A BTK gátlás széleskörű klinikai potenciálja a BTK különböző gyulladásos mechanizmusokban és számos immunológiai rendellenesség patogenezisében betöltött szerepén alapul. Paradox módon a BTK-gátlók nagyfokú specificitást és kedvezőbb tolerálhatóságot kínálhatnak a meglévő terápiás lehetőségekhez képest, köszönhetően csökkentett off-target aktivitásuknak.

Jelenleg ezeknek a készítményeknek a fejlesztése elsősorban krónikus spontán urticaria (CSU) és pemphigus kezelésére irányul, de jelentősek szisztémás lupus erythematosus (SLE) és más autoimmun kórképek kezelésében is. Az FcεRI jelátvitel gátlásán túl a hízósejtekben és bazofil granulocitákban, más hatások – például a BCR-jelátvitel blokkolása és az autoantitest-termelés megzavarása – szintén hozzájárulhatnak ezen készítmények hatékonyságához.

További nagy elemszámú és hosszú távú prospektív vizsgálatokra van szükség, hogy értékelni lehessen a BTK-gátló terápiák hosszú távú hatékonyságát, tolerálhatóságát és biztonságosságát, illetve, hogy meghatározzák az új terápiák helyét krónikus spontán urticaria és pemphigus kezelésében.

IRODALOM

1. Bruton, OC.: Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. (1952) 9(6), 722-728.
2. Vetrie, D., Vorechovsky, I., Sideras, P. és mtsai.: The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature*. (1993) 361(6409), 226-233. DOI: 10.1038/361226a0
3. Thomas, JD., Sideras, P., Smith, CI. és mtsai.: Colocalization of X-linked agammaglobulinemia and X-linked immunodeficiency genes. *Science*. (1993) 261(5119), 355-358. DOI: 10.1126/science.8332900
4. McDonald, C., Xanthopoulos, C., Kostareli, E.: The role of Bruton's tyrosine kinase in the immune system and disease. *Immunology*. (2021) 164(4), 722-736. DOI: 10.1111/imm.13416
5. Brunner, C., Müller, B., Wirth, T.: Bruton's Tyrosine Kinase is involved in innate and adaptive immunity. *Histol Histopathol*. (2005) 20(3), 945-955. DOI: 10.14670/hh-20.945
6. Bao, Y., Zheng, J., Han, C. és mtsai.: Tyrosine kinase Btk is required for NK cell activation. *J Biol Chem*. (2012) 287(28), 23769-23778. DOI: 10.1074/jbc.M112.372425
7. Koprulu, AD., Ellmeier, W.: The role of Tec family kinases in mononuclear phagocytes. *Crit Rev Immunol*. (2009) 29(4), 317-333. DOI: 10.1615/critrevimmunol.v29.i4.30
8. Mendes-Bastos, P., Brasileiro, A., Kolkhir, P. és mtsai.: Bruton's tyrosine kinase inhibition-An emerging therapeutic strategy in immune-mediated dermatological conditions. *Allergy*. (2022) 77(8), 2355-2366. DOI: 10.1111/all.15261
9. Estupiñán, HY., Berglöff, A., Zain, R. és mtsai.: Comparative Analysis of BTK Inhibitors and Mechanisms Underlying Adverse Effects. *Front Cell Dev Biol*. (2021) 9, 630942. DOI: 10.3389/fcell.2021.630942

10. Davis, DD., Ohana, Z., Pham, HM.: Pirtobrutinib: A novel non-covalent BTK inhibitor for the treatment of adults with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *J Oncol Pharm Pract.* (2024) 30(1), 182-188. DOI: 10.1177/10781552231216886
11. Zuberbier, T., Abdul Latiff, AH., Abuzakouk, M. és mtsai.: The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* (2022) 77(3), 734-766. DOI: 10.1111/all.15090.
12. Maurer, M., Weller, K., Bindslev-Jensen, C. és mtsai.: Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report 1. *Allergy.* (2011) 66(3), 317-330. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x.
13. O'donnell, B., Lawlor, F., Simpson, J. és mtsai.: The impact of chronic urticaria on the quality of life. *British Journal of Dermatology.* (1997) 136(2), 197-201.
14. Church, MK., Kolkhir, P., Metz, M. és mtsai.: The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunological reviews.* (2018) 282(1), 232-247. DOI: 10.1111/imr.12632.
15. Grattan, C., Francis, D., Hide, M. és mtsai.: Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clinical & Experimental Allergy.* (1991) 21(6), 695-704. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1991.tb03198.x.
16. Asero, R., Marzano, A., Ferrucci, S. és mtsai.: Co-occurrence of IgE and IgG autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clinical & Experimental Immunology.* (2020) 200(3), 242-249. DOI: 10.1111/cei.13428.
17. Schmetzer, O., Lakin, E., Topal, FA. és mtsai.: IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* (2018) 142(3), 876-882. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.10.035.
18. Yanase, Y., Matsuo, Y., Takahagi, S. és mtsai.: Coagulation factors induce human skin mast cell and basophil degranulation via activation of complement 5 and the C5a receptor. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* (2021) 147(3), 1101-1104. e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.018.
19. Giménez-Arnau, AM., de Montjoye, L., Asero, R. és mtsai.: The pathogenesis of chronic spontaneous urticaria: the role of infiltrating cells. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* (2021) 9(6), 2195-2208. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.03.033.
20. Maurer, M., Eyerich, K., Eyerich, S. és mtsai.: Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol.* (2020) 181(5), 321-333. DOI: 10.1159/000507218
21. Maurer, M., Kolkhir, P., Pereira, MP. és mtsai.: Disease modification in chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* (2024) 79(9), 2396-2413. DOI: 10.1111/all.16243
22. Bernstein, JA., Maurer, M., Saini, SS.: BTK signaling—a crucial link in the pathophysiology of chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* (2024) 153(5), 1229-1240. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.12.008
23. Hata, D., Kawakami, Y., Inagaki, N. és mtsai.: Involvement of Bruton's Tyrosine Kinase in FcεRI-dependent Mast Cell Degranulation and Cytokine Production. *Journal of Experimental Medicine.* (1998) 187(8), 1235-1247. DOI: 10.1084/jem.187.8.1235
24. Shen, P., Wang, Y., Jia, X. és mtsai.: Dual-target Janus kinase (JAK) inhibitors: Comprehensive review on the JAK-based strategies for treating solid or hematological malignancies and immune-related diseases. *Eur J Med Chem.* (2022) 239, 114551. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114551
25. Asero, R., Calzari, P., Valentini, S. és mtsai.: Therapies for Chronic Spontaneous Urticaria: Present and Future Developments. *Pharmaceuticals.* (2024) 17(11), 1499. DOI: 10.3390/ph17111499.
26. Metz, M., Sussman, G., Gagnon, R. és mtsai.: Fenebrutinib in H1 antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: a randomized phase 2 trial. *Nature Medicine.* (2021) 27(11), 1961-1969. DOI: 10.1038/s41591-021-01537-w.
27. Cohen, S., Tuckwell, K., Katsumoto, TR. és mtsai.: Fenebrutinib versus placebo or Adalimumab in rheumatoid arthritis: A randomized, Double-Blind, phase II trial. *Arthritis & Rheumatology.* (2020) 72(9), 1435-1446. DOI: 10.1002/art.41275.
28. Isenberg, D., Furie, R., Jones, NS. és mtsai.: Efficacy, safety, and pharmacodynamic effects of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor fenebrutinib (GDC-0853) in systemic lupus erythematosus: results of a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatology.* (2021) 73(10), 1835-1846. DOI: 10.1002/art.41811.
29. Metz, M., Sussman, G., Gagnon, R. és mtsai.: Fenebrutinib in H(1) antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: a randomized phase 2 trial. *Nat Med.* (2021) 27(11), 1961-1969. DOI: 10.1038/s41591-021-01537-w
30. Maurer, M., Berger, W., Giménez-Arnau, A. és mtsai.: Remibrutinib, a novel BTK inhibitor, demonstrates promising efficacy and safety in chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* (2022) 150(6), 1498-1506. e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.08.027.
31. Jain, V., Giménez-Arnau, A., Hayama, K. és mtsai.: Remibrutinib demonstrates favorable safety profile and sustained efficacy in chronic spontaneous urticaria over 52 weeks. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* (2024) 153(2), 479-486. e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.10.007.
32. Murakami, J., Senoo, Y., Tanimoto, T.: Rilzabrutinib in Immune Thrombocytopenia. *The New England journal of medicine.* (2022) 386(26), 2537-2538. DOI: 10.1056/NEJMc2206285.
33. Maurer, M., Gimenez-Arnau, A., Ferrucci, S. és mtsai.: Efficacy and Safety of Rilzabrutinib in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria: 12-Week Results From the RILECSU Phase 2 Dose-Ranging Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* (2024) 153(2), AB373. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.11.893
34. Hide, M., Fukunaga, A., Yagami A.: BRUTON'S TYROSINE KINASE INHIBITOR TAS5315 SHOWED LONG-LASTING HIVE-FREE CONDITION IN PATIENTS WITH CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* (2024) 133(6), S7. DOI: 10.1016/j.anai.2024.08.049
35. Didona, D., Maglie, R., Eming, R. és mtsai.: Pemphigus: current and future therapeutic strategies. *Frontiers in immunology.* (2019) 10, 1418. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01418.
36. Kárpáti, S., Gyulai, R., Kemény, L., Remenyik, É., Sárdy, M. Bőrgyógyászat és venerológia. *Medicina Könyvkiadó Zrt.* (2020).
37. Drucker, A., Shear, N.: Bruton tyrosine kinase inhibition warrants further study for pemphigus. *British Journal of Dermatology.* (2021) 185(4), 691-692. DOI: 10.1111/bjd.20623.
38. Yamagami, J., Ujiie, H., Aoyama, Y. és mtsai.: A multicenter, open-label, uncontrolled, single-arm phase 2 study of tirabrutinib, an oral Bruton's tyrosine kinase inhibitor, in pemphigus. *Journal of Dermatological Science.* (2021) 103(3), 135-142. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2021.07.002.
39. Tavakolpour, S.: Tofacitinib as the potent treatment for refractory pemphigus: a possible alternative treatment for pemphigus. *Dermatologic Therapy.* (2018) 31(5), e12696. DOI: 10.1111/dth.12696.
40. Roth-Walter, F., Adcock, IM., Benito-Villalvilla, C. és mtsai.: Immune modulation via T regulatory cell enhancement: Disease-modifying therapies for autoimmunity and their potential for chronic allergic and inflammatory diseases-An EAACI position paper of the Task Force on Immunopharmacology (TIPCO). *Allergy.* (2021) 76(1), 90-113. DOI: 10.1111/all.14478
41. Ghane, Y., Heidari, N., Heidari, A. és mtsai.: Efficacy and safety of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in the treatment of pemphigus: A comprehensive literature review and future perspective. *Heliyon.* (2023) 9(12), e22912. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e22912
42. Naik, PP.: Translational autoimmunity in pemphigus and the role of novel Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Journal of Translational Autoimmunity.* (2022) 5, 100156. DOI: 10.1016/j.jtauto.2022.100156

43. Goodale, EC., Varjonen, KE., Outerbridge, CA. és mtsai.: Efficacy of a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor (PRN-473) in the treatment of canine pemphigus foliaceus. *Veterinary Dermatology*. (2020) 31(4), 291-e71. DOI: 10.1111/vde.12841.
44. Murrell, DF., Patsatsi, A., Stavropoulos, P. és mtsai.: Phase 2 BELIEVE study part B: Efficacy and safety of rilzabrutinib for patients with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. (2022) DOI: 10.1111/jdv.18318
45. Lee, A., Sandhu, S., Imlay-Gillespie, L. és mtsai.: Successful use of Bruton's kinase inhibitor, ibrutinib, to control paraneoplastic pemphigus in a patient with paraneoplastic autoimmune multior-gan syndrome and chronic lymphocytic leukaemia. *Australasian Journal of Dermatology*. (2017) 58(4), e240-e242. DOI: 10.1111/ajd.12615.
46. Ito, Y., Makita, S., Maeshima, AM. és mtsai.: Paraneoplastic pemphigus associated with B-cell chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib and rituximab. *Internal Medicine*. (2018) 57(16), 2395-2398. DOI: 10.2169/internalmedicine.0578-17.
47. Murrell, DF., Patsatsi, A., Stavropoulos, P. és mtsai.: Proof of concept for the clinical effects of oral rilzabrutinib, the first Bruton tyrosine kinase inhibitor for pemphigus vulgaris: the phase II BELIEVE study. *Br J Dermatol*. (2021) 185(4), 745-755. DOI: 10.1111/bjd.20431

Érkezett: 2025.03.05.

Közlésre elfogadva: 2025.03.11.