



Biologie en pathofysiologie van de JAK-STAT pathway

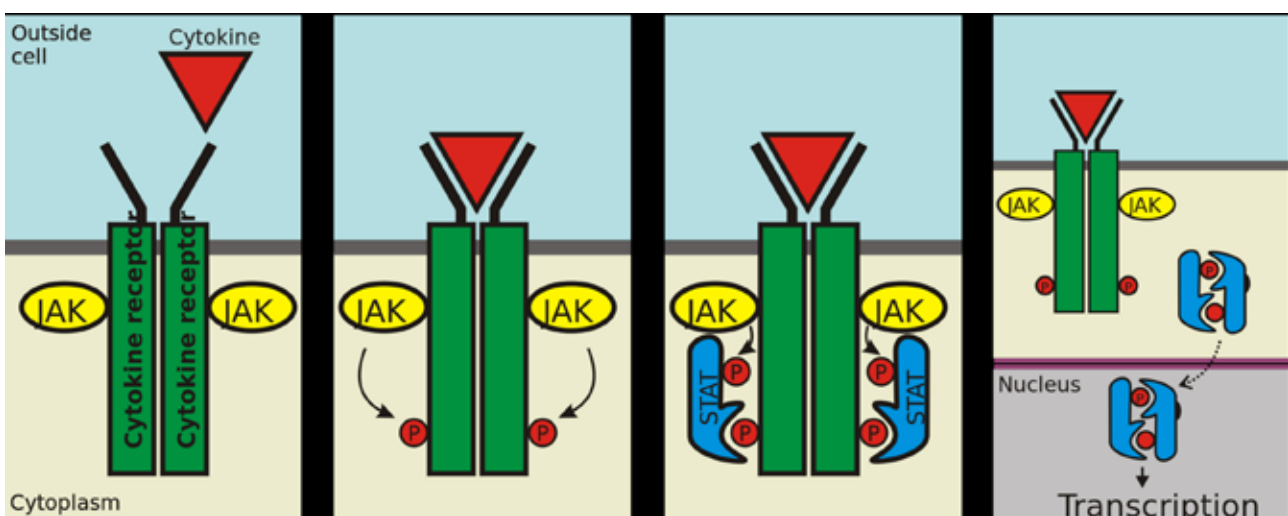
M.A.F.J. van de Laar

Immuun gemedieerde aandoeningen, zoals atopische dermatitis en psoriasis, zijn lange tijd onbegrepen en daardoor lastig behandelbaar geweest. Aan het einde van de 20ste eeuw ontstond meer inzicht in de biologie van het immuunsysteem en de daaraan gerelateerde pathofysiologie. Grote moleculen die een rol spelen in de communicatie tussen cellen met name immuun-competente cellen zoals Tumor Necrosis Factor en diverse interleukinen werden als eerst ontdekt. Voor de meeste van deze aandoening bleken biologicals een *game changer* te zijn en toepassing van biologicals is inmiddels gemeengoed. Wellicht het meest opvallende resultaat van deze inzichten is de verbinding tussen tot dan toe orgaan specifieke aandoeningen, behandeld door orgaan specialisten zoals dermatoloog, reumatoloog, maag-darm-lever-arts, oncoloog etc. Van meer recente datum is de toename van kennis over de intracellulaire verwerking van externe signalen tot cel-specifieke functies. Deze beknopte monografie gaat in op de biologie van de intracellulaire signaaltransductie en op de link met de pathofysiologie.

De intracellulaire pathways Janus Kinase (JAK) en signal transducer and activator of transcription proteins (STAT) is

een keten van reacties tussen externe signalen, membraangebonden eiwitten en een kettingreactie van intracellulaire eiwitten. Het moduleren van de cel reactie door de JAK-STAT pathway is cel specifiek en is onder andere gerelateerd aan het afweersysteem, en controle van de celdeling. De communicatie tussen de buitenwereld en de celkern leidt tot aan- of uitzetten van genetisch transcriptie. Op dit moment zijn van het JAK eiwit 4 varianten onderscheiden: JAK1, JAK2, JAK3 en TYK2. JAKs bestaan uit 4 domeinen waarbij het kinase domein bepalend is. Van de STAT eiwitten zijn momenteel 7 varianten bekend: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B and STAT6. Ook de STAT eiwitten bestaan uit meerdere domeinen, elk met specifieke functie,

Aan de celmembraan gebonden receptoren kunnen aan diverse cytokine binden. Door de binding van receptor met het juiste ligand dimeriseert de receptor met als gevolg dat het JAK molecuul binnen bereikt komt en geactiveerd wordt. Vervolgens fosforileert het intracellulaire deel van de receptor ter plaatse van een tyrosine residu waardoor een nieuwe bindingsplaats ontstaat waaraan het STAT molecuul kan binden. Door fosforilering van het STAT molecuul dissocieert het



Schematische weergave van de signaaltransductie via Janus-kinase (JAK) en het 'signaaltransductie en activator van transcriptie'(STAT)-eiwit. (a) JAK is een eiwit dat aan het intracellulaire deel van cytokinereceptoren is gebonden. (b) Binding van het cytokine aan de receptor leidt tot activatie van JAK en fosforylering van de receptor. (c) Dit resulteert in fosforylering van het STAT-eiwit. (d) Geactiveerde STAT-dimeren migreren naar de celkern en binden aan specifieke DNA-bindingsplaatsen. Hierdoor vindt regulatie van de transcriptie plaats, wat invloed heeft op de functie van de cel.

Internist en reumatoloog NP, Universiteit van Twente, Enschede

molecuul van de receptor en zal als hetero- of homodimeer zijn weg vindt naar de celkern waar transcriptie van de specifieke genen ingang wordt gezet (zie figuur).

De grote verscheidenheid van cytokines, receptoren, JAK-STAT moleculen en specifieke target cellen maakt dat een complex cybernetisch systeem ontstaat is dat in staat is complexe biologische processen te sturen. Aangenomen wordt dat genetische en post-translationele veranderingen in de betrokken moleculen kunnen leiden tot disbalans cq pathologie van de betrokken lichaamsfuncties zoals auto-immuniteit en kanker. Op dit moment is duidelijk dat STAT1 de transcriptie van celdeling remmende- en tot ontsteking aanzettende genen stimuleert. Daarentegen stimuleert STAT4 Natural killer cellen terwijl STAT5 de aanmaak van witte bloedcellen stimuleert. Daarbij is het belangrijk te realiseren dat betrokken cq aanwezige receptoren en cytokines als mede concentraties daarvan het uiteindelijke resultaat bepalen. Het is duidelijk dat de JAK-STAT pathway betrokken is bij de intracellulaire signaling van meerdere cytokinen. Op dit moment lijkt dat JAK3 mutaties een belangrijke modulator is van het immuunsysteem, gesteund door het gegeven dat JAK3 knock-out leidt tot 'Severe Combined ImmunoDeficiency'. Om vergelijkbare redenen zijn mutaties van STAT1 en STAT2 geassocieerd met gevoeligheid van infecties; STAT4 mutaties met reumatoïde artritis en STAT6 mutaties met astma. Psoriasis is geassocieerd met niet-functionele cytokine receptor en overexpressie van STAT3. STAT3 blijkt de productie van IL23 receptoren te moduleren terwijl IL23 Th17 stimuleert

IVM de beperkte omvang van deze monografie ga ik niet verder in op de betekenis van de JAK-STAT pathway bij maligniteiten.

Wel ga ik vanwege de actualiteit in op de JAK-STAT pathway en COVID-19. Net als SARS en MERS kan COVID19 een cytokinestorm uitlokken, die kan resulteren in ARDS, hetgeen dodelijk kan verlopen. Het patroon van pro-inflammatoire cytokinen in de alveolaire membraan bij ernstige vormen van COVID-19 vertoont opvallende gelijkenissen met de response gevonden bij RA patiënten. Beide aandoeningen zijn gekenmerkt door een uitgebreide inwendige ontsteking leidende tot weefsel destructie en systemische reacties die leiden tot orgaan falen. COVID-19 wordt gekenmerkt door een ongecontroleerde immuunrespons door de gastheer met als gevolg beschadiging van het alveolaire epitheel met net als bij RA T-cel activatie en doorgesloten productie van pro-inflammatoire cytokinen die leucocyten en macrofagen aantrekken. Daarom zijn immuunmodulerende behandeling, die geen invloed hebben op het risico op virale infectie, mogelijk gunstig op het ziekte beloop. Het gebruik van cytokine antagonisten in het bijzonder anti-IL6 is hierop gebaseerd. De combinatie van remmers van TNF en IL1 bleek echter niet effectief. De JAK-STAT pathway is gebleken een centrale rol te spelen bij gecompliceerd, hyper inflammatoir verlopende

COVID19 infecties. Via JAK-STAT leidt hyperinflammatie tot cytotoxiciteit, leidende tot de beruchte cytokine storm. Daarom is een alternatief voor de behandeling van gecompliceerd verlopende COVID-19 met slechts een biological het moduleren van de inflammatoire response door JAK inhibitors.

Een JAK-inhibitor is een immuunmodulerende geneesmiddel, dat de werking van een of meer van de JAK familie moleculen in min of meer sterke mate remt. Daardoor moduleren de JAKinibs de effecten van de JAK-STAT pathway. Klinische relevante effecten van JAKinibs zijn gevonden in diverse kankervormen RA en diverse huidziekten. Zoals bij alle behandelingen moeten nagenoeg op individuele basis de voor en nadelen van behandeling goed worden gewogen, bij voorkeur is de vorm van 'shared decision making'. In dat opzicht is bekendheid met de effectiviteit zoals aangetoond in (pivotal) trials en real world studies noodzakelijk. De risico's van behandeling blijken vooral uit farmacovigilantie onderzoek, vooral als het gaat om minder vaak voorkomende bijwerkingen. Voor de JAKinibs is recent een waarschuwing uitgekomen over risico op CV events, trombose, kanker en overlijden. U zult opgemerkt hebben dat deze zeldzame complicaties overlappen met de biologische functies van de betrokken cytokine, receptoren, JAK en STAT moleculen en effectorcellen. Niet verrassend betreft het vooral patiënten met preexistente risicofactoren. De EMA adviseert de JAKinibs bij patiënten boven 65 jaar en met een verhoogd CV risico of verhoogd kanker risico alleen als er geen geschikt alternatief beschikbaar is. Voor patiënten met een verhoogd risico op longembolie of diep veneuze trombose adviseert de EMA voorzichtigheid.

Gezien de beperkte ruimte voor deze monografie is gekozen voor een beperkte scope op biologie en pathofysiologie. Ik eindig met u onderstaande bronnen voor verdieping aan te bevelen.

LITERATUUR

1. van de Laar MAFJ, Hoentjen F, Thio HB. Nieuwe stap in behandeling van immuunziekten [The next step in the treatment of immune diseases: jakinibs, inhibitors of the intracellular Janus kinase]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2019 Aug 19;163:D3569. Dutch. PMID: 31433146.
2. Luo Y, Alexander M, Gadina M, O'Shea JJ, Meylan F, Schwartz DM. JAK-STAT signaling in human disease: From genetic syndromes to clinical inhibition. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Oct;148(4):911-925. doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.004. PMID: 34625141; PMCID: PMC8514054.
3. Schett G, Manger B, Simon D, Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Aug;16(8):465-470. doi: 10.1038/s41584-020-0451-z. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32561873; PMCID: PMC7304381.

CORRESPONDENTIEADRES

Mart van de Laar

E-mail: m.vandelaar@tihealthcare.nl