

# AZ IL-31 SZEREPE

## az atopiás dermatitisben és az allergiás eredetű légúti betegségekben

Dr. Endre László

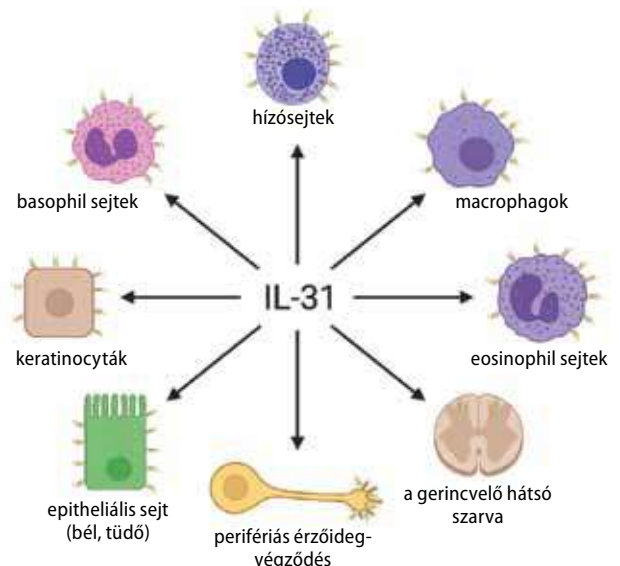
Vasútegeszségügyi Központ, Budapest

**A**z Amega 2021. évi 3. számában megjelent egy cikk az IL-33/ST2 rendszer asztmában játszott „alarmin” szerepéről<sup>1</sup>. Nagyon vázlatosan arról szólt, hogy nyálkahártya-sérülés hatására IL-33 szabadul fel, ami a receptorára (az ST2-re) kapcsolódva beindít egy bonyolult folyamatot. Az Allergy 2021. októberi számának egyik közleménye pedig ennek a bonyolult folyamatnak egy részletét tárgyalja<sup>2</sup>.

### AZ IL-31 FELFEDEZÉSE

A cikk címében szereplő IL-31 talán nem mindenki számára ismert<sup>2</sup>. Számomra biztosan nem volt az, ezért utánanéztam, hogy mi ez. Az IL-31-et 2004-ben fedezte fel a ZymoGenetics Seattle-ben dolgozó munkacsoportja<sup>3</sup>. Kiderítették, hogy az IL-6 interleukin-család tagja, a génje emberben a 12q24.31 kromoszómán található (ehhez nagyon közel egyébként asztmával összefüggő gének is vannak). Csak emlékeztetőül, felsorolom az IL-6 cytokincsalád többi tagját is: IL-6, IL-11, IL-21, IL-27, neuropoietin, ciliáris inhibitor faktor, cardiotropin 1, leukemia inhibitory factor (LIF), oncostatin M (OSM) és IL-31. Az IL-31-et kódoló gén cDNS-e egy eddig ismeretlen, 164 aminosavból álló precursort és egy 141 aminosavból álló polipeptidláncot tartalmaz. Másodlagos szerkezetét négy helix köteg alkotja.

Az IL-31-et elsősorban a Th2 lymphocyták és a dendritikus sejtek állítják elő, de mellettük még a monocyták, macrophagok, eosinophil és basophil leukocyták, idegsejtek, fibrocyták, valamint a bélben és a tüdőben lévő epitheliális sejtek is képesek erre. Receptora egy heterodimer, melynek egyik komponense az OSM receptor, másik az IL-31 receptor A (IL-31RA). Az



**1. ábra:** Az IL-31-re reagáló sejtek. Az IL-31 aktiválja az IL31 receptor A molekulát a perifériás idegvégződéseken, a gerincvelő hátsó szarvában és túlnyomórészt a veleszületett immunsejteket a különböző szövetekben, hozzájárulva ezzel a gyulladásos folyamatokhoz, az allergiához, az immunvédekezéshez és a szöveti homeostasisához egyaránt (*Datsi és mtsai. nyomán*)<sup>2</sup>

OSM is az IL-6 családba tartozik. Kísérletükben ennek a dimer receptornak a mRNS-ét aktivált monocyták állították elő, míg az epitheliális sejtek azt folyamatosan termelik.

A 2004-ben megjelent legelső közlemény óta már tudjuk, hogy IL-31 receptor a következő sejteken található (vagyis ezek a célsejtek): keratinocyták, a hátsó gyöki ganglion idegsejtjei, basophil és eosinophil leukocyták, hízósejtek, macrophagok, a tüdőben és a bélben lévő epitheliális sejtek, a perifériás idegek egy része és a gerincvelő hátsó szarvában lévő idegszálak (egy része) (1. ábra).

Az IL-31 lehetséges hatásainak vizsgálatához kitenyésztettek egy minden külső inger nélkül, folyamatosan sok IL-31-et termelő, ún. transzgenikus egértörzset (a továbbiakban: tr.IL-31). Ezeknek az állatoknak erős viszketőségük, alopeciájuk és bőrsérülésük van. A kontrollokhoz képest 2,5x-re megvastagodott az epidermisük. Szövettanilag hyperkeratosis, acanthosis, gyulladáshoz és hízósejtes infiltráció látható a bőrükben.

Ha egészséges egerek bőrébe egér IL-31-et fecskendeztek, akkor az 3-4 nap alatt súlyos viszketést és alopeciát váltott ki náluk is. Mivel a tr.IL-31 egereknek alacsony volt az IgE és az IgG1 koncentrációja, arra következtettek, hogy az IL-31 által kiváltott viszketés és alopecia (a non-atopiás dermatitisben szenvedő ember betegekhez hasonlóan) IgE-től független úton alakul ki.

Kitenyésztettek egy IL-31 receptor hiányban szenvedő egértörzset is. Ezeknek a bőrébe hiába adtak IL-31-et, nem alakult ki viszketés és alopecia sem. Ebből az derült ki, hogy az IL-31 által létrehozott dermatitis az IL-31 receptoron keresztül jön létre. Hízósejt-hiányos egértörzsből is kialakult a viszketés és a szőrvesztés IL-31 injekciója után, tehát a hízósejtek nem direkt módon vesznek részt az IL-31 által kiváltott tünetek kialakításában.

Lymphocytá-hiányos egereken IL-31 adása után létrejön a viszketés, de a szőrvesztés csak nagyon kis mértékben. Mindez arra utal, hogy a lymphocytákra és azok termékeire nincs szükség az IL-31 által kiváltott viszketéshez. Azt is megfigyelték, hogy a kísérletesen létrehozott légúti hiperszenzitivitásban szenvedő állatok légúti epitheliális sejtjeiben is megnőtt az IL-33 receptor expressziója. Mindebből arra következtettek, hogy az IL-31 nagy valószínűség szerint részt vesz a dermatitis kialakításában és az egyéb – allergiás és nem allergiás – epitheliális sejtek általi válaszreakciókban is<sup>3</sup>.

## EMELKEDETT IL-31 SZINTTEL JÁRÓ BŐRBETEGSÉGEK

A Düsseldorfban dolgozó *Sonkoly Enikő* által vezetett – 5 különböző országból 15 szerző, köztük magyarok által gyűjtött klinikai adatokat feldolgozó – munkacsoport az IL-31 emberi bőrbetegségeken játszott esetleges szerepét vizsgálta<sup>4</sup>. Speciális eszközzel („lyukasztóval”) 6 mm átmérőjű biopsziás mintákat vettek 35 atopiás dermatitisben, 24 psoriasisban, 5 prurigo nodularisban szenvedő és 12 egészséges ember bőréből. Megállapították, hogy a legmagasabb IL-31 szintet a legerősebben viszkető, prurigo nodularisban szenvedő betegek bőrében találták, de az atopiás dermatitises betegeké is szignifikánsan több volt, mint a nem viszkető psoriasisos betegeké.

Ha az atopiás dermatitisben szenvedő betegek nem beteg bőrterületére *Staphylococcus* szuperantigént tettek (patch teszt formájában), akkor már 6 órával később észlelhető volt az IL-31 mRNS szintjének erősen szignifikáns növekedése. Ugyanezt kipróbálták 6 háziporra allergiás, atopiás dermatitisben szenvedő betegnél is, háziporatka antigénnel. A 6-ból 3-on nőtt az IL-31 mRNS expresszió. *In vitro* a *Staphylococcus* enterotoxin B IL-31 termelést váltott ki a betegek leukocytáiból.

Mindemellett 4 férfi és 4 női önkéntestől 63 különböző helyről immunhisztológiai vizsgálathoz vettek mintát. Ebből az derült ki, hogy a hátsó gyöki ganglionban volt a legkifejezettebb az IL-31RA mRNA szintje, ami arra utal, hogy itt vannak a bőr érzőideg sejtjei. Ebben a cikkben vetették fel elsőként annak lehetőségét, hogy az IL-31 ellenes szerek jó viszketéscsillapítók lehetnek majd a jövőben<sup>4</sup>.

Német allergológusok (4 egyetemi klinikáról) 22 bullosus pemphigoidban szenvedő betegük bulla folyadékjában nagyon magas IL-31 szintet mértek. Ugyanígy a hólyag folyadékból vagy a sérült bőrből származó eosinophil sejtek is sok IL-31-et expresszáltak. A perifériás keringésből származó eosinophil sejtek viszont csak a pemphigoidos betegek esetében termeltek sok IL-31-et, az egészségesekéi ezt nem tették. Az IL-31 receptora nem csak eosinophil sejteken mutatható ki (sőt elsősorban nem ezeken). Ilyen van pl. a T sejteken, a keratinocytákon, a dendritikus sejteken, a basophil leukocytákon, a macrophagokon és a hátsó gyöki ganglion idegsejtjein. Végezetül megállapították, hogy bullosus pemphigoidban (ami egy rendkívül kínzó viszketéssel járó betegség) az eosinophil sejtek a viszketést

okozó IL-31 fő forrásai. Felvetésük szerint IL-31 ellenes szerekkel a viszketés jelentős csökkenését lehetne elérni esetükben is<sup>5</sup>.

*Szegedi Krisztina és mtsai.* (Amszterdamban) 8 atopiás dermatitisben és emellett háziporátka által kiváltott légúti allergiában is szenvedő betegük véréből származó sejteket vizsgálva azt találták, hogy háziporátka allergénkivonattal történt stimuláció után az atopiás dermatitisben szenvedők T sejtjeinek (mind a CD4+, mind a CD8+ sejtekre vonatkoztatva) egy kis része IL-31-et termel, de ez a kis arány is szignifikánsan magasabb, mint az egészséges kontrolloké hasonló stimuláció után<sup>6</sup>. Korábbi vizsgálatukkal már kimutatták, hogy az atopiás dermatitisben szenvedő egyének vérében több olyan T sejt van, amelyek IL-31-et tud termelni, mint a kontrollokéban. Most azt igazolták, hogy az atkára allergiás, atopiás dermatitisben is szenvedő egyének vérében olyan CD4+ és CD8+ háziporátka-allergénre reagáló T sejtek vannak, amelyek képesek IL-31-et előállítani. Ez a nem atopiások véréből nem volt kimutatható<sup>6</sup>.

#### AZ IL-31 HATÁSA A SEJTEKRE

2011-ben német bőrgyógyászok az IL-31 humán keratinocytákra gyakorolt hatását vizsgálták<sup>7</sup>. Ha egészséges egyénből származó keratinocytákat interferon-gammával stimuláltak, akkor megnőtt az IL-31RA és az OSMR expressziójuk. Az IL-31 pedig aktiválta a keratinocyták STAT-3 (signal transducer and activator of transcription) foszforilációját. Azonban ez a jelenség nem volt tapasztalható atopiás dermatitisben szenvedő egyének keratinocytáiban. Esetükben a TLR-2 (toll like receptor) expresszió is károsodott volt. Úgy vélik, hogy atopiás dermatitisben az IL-31 és a TLR-2 közötti kapcsolat zavart lehet<sup>7</sup>. Az IL-31 rendszer teljes kikapcsolása nem feltétlenül kívánatos terápiás cél, mert egy kevés IL-31-re szükség van a keratinocytákból származó antibakteriális peptidek felszabadításához<sup>8</sup>.

2014-ben japán kutatók (többségükben a Chugai Pharmaceutical munkatársai) előállítottak egy speciálisan az emberi IL-31RA ellen ható ellenanyagot<sup>9</sup>. Atopiás dermatitisben szenvedő betegek bőrbioptiás mintáiban 24-ből 7 betegnél IL-31-et tudtak kimutatni a sérült bőrbe infiltrálódott mononuclearis sejtek cytoplasmájában. Kettős festéssel igazolták, hogy ezek a sejtek immunsejtek (CD11b markerük is volt). Emellett IL-31-et

tudtak kimutatni az atopiás dermatitiszes betegek keratinocytáiban és a dermisükben található idegszálakon, valamint a hátsó gyöki ganglionok idegsejtjein.

#### AZ IL-31 ÉS A VISZKETÉS

2006-ban egy nemzetközi munkacsoport (melynek *Bíró Tamás* debreceni kollégánk is tagja volt) a viszketés neuroimmunológiai alapjairól írott összefoglaló közleményében<sup>10</sup> már hivatkozott *Dillonék* eredményeire<sup>3</sup>, nevezetesen arra, hogy az IL-31 a receptorán keresztül viszketést tud kiváltani. 12 évvel később, egy másik, 14 szerzőből álló nemzetközi kutatócsoport (köztük *Szöllősi Attila*, Dublinban dolgozó honfitársunk) a világon elsőként igazolta, hogy a központi idegrendszeri viszketést mediáló anyag és az IL-31 között szoros funkcionális kapcsolat van<sup>11</sup>.

Az már korábban is ismert volt, hogy a brain-derived natriuretic peptid (BNP) a viszketésérzet központi idegrendszeri közvetítője. Azt figyelték meg, hogy az emberek hátsó gyöki ganglionjaiban lévő idegsejteknek kb. 3%-a tartalmazza az IL-31 dimer receptorának mindkét komponensét. Keratinocytá-tenyészetben könnyedén kimutatható volt a BNP és ennek két receptora (NPR1 és NPR2) is (NPR = natriuretic peptid receptor). Atopiás dermatitisben szenvedő betegek epidermisében is jól kimutatható volt a BNP, míg egészségesek bőrében alig. Az egészségesekből származó bőr epidermis keratinocytáin is volt egészen kevés NPR1 és NPR2, de atopiás dermatitisben ez sokkal több volt. Az NPR1 általában a keratinocyták sejtmembránján volt látható, míg az NPR2 a sejtmembránon és a cytoplasmában egyaránt.

Vizsgálataikból arra következtettek, hogy a BNP az atopiás dermatitisben észlelhető, IL-31 által létrehozott neurogén gyulladás perifériás közvetítője. Új funkcionális kapcsolatot figyeltek meg a Th2-es sejtek és az érzőidegsejtek között, melyet az IL-31 és a BNP közvetít. Elsőként írták le, hogy az IL-31 szabályozza a BNP termelést mind a hátsó gyöki ganglionban, mind a bőrben. Az IL-31 fokozza a BNP termelést és felszabadítást is<sup>11</sup>.

Ugyancsak 2018-ban az Allergy-ben ismertették japán immunológusok, hogy az atopiás dermatitisben szenvedő betegek sérült bőrének Th2 sejtjeiből származó IL-31 egy pruritust okozó cytokin, amely nemcsak emberekben, de sok emlősállatban is viszketést okoz. Ezt a viszketést nem lehet megszüntetni H1 antihisztamin,

dexamethasone, tacrolimus adagolásával. Jó viszketéscsillapító viszont az anti-IL-31RA ellenes ellenanyag<sup>12</sup>.

Az IL-31 az idegsejteken lévő IL-31RA receptorra kötődik, és a viszkető érzést TRPV1 (transient receptor potential cation channel vanilloid, subtype 1) és TRPA1 (transient receptor potential cation channel ankyrin, subtype 1) ioncsatorna aktivációjával éri el.

A bőrön lévő sebek gyógyulása viszkető érzéssel jár. *Xu és mtsai.* a gyógyuló sebekben sok IL-31-et találtak<sup>13</sup>. Kiderítették, hogy ezt a bőrben lévő 2-es típusú dendritikus sejtek termelik (a sebgyógyulásban fontos szerepet játszó) TGF-béta1 (transforming growth factor) hatására. Az IL-31 fokozza a neuronok érzékenységét és viszketést vált ki. IL-31 hiányos egerek sebgyógyulása nem jár viszketéssel. Ha a gyógyuló sebből kivett 2-es típusú dendritikus sejteket egészséges bőrbe oltották, azok ott is viszketést váltottak ki. Ha *in vitro*, normális bőrből származó dendritikus sejtekhez TGF-béta1-et adtak (ez a sebgyógyulás elősegítője), az a dendritikus sejteken IL-31 expressziót váltott ki. Arra következtettek, hogy a sebgyógyulás során észlelhető viszketésért a dendritikus sejtek a felelősek a TGF-béta – IL-31 tengelyen keresztül<sup>13</sup>.

### IL-31 SZEREPE A LÉGÚTI ALLERGIÁS BETEGSÉGEKBEN

Egy 2007-ben megjelent közleményben egy német és amerikai kutatókból álló munkacsoport kísérletesen igazolta, hogy az IL-31 nemcsak az atopiás bőrben, hanem a tüdő epitheliális sejtjei által kiváltott válaszreakciókban is szerepet játszik<sup>14</sup>. Abból indultak ki, hogy a tüdő epitheliális sejtjei elsődleges célpontjai az OSM-nek, az IL-6-nak és az IL-33-nak. Az IL-31 receptora tartalmazza az egyik OSM receptort (OSMR) és egy saját receptor egységet (IL-31RA), de nem tartalmazza az összes többi IL-6 családba tartozó cytokin receptorára jellemző gp130-szerű fehérjét.

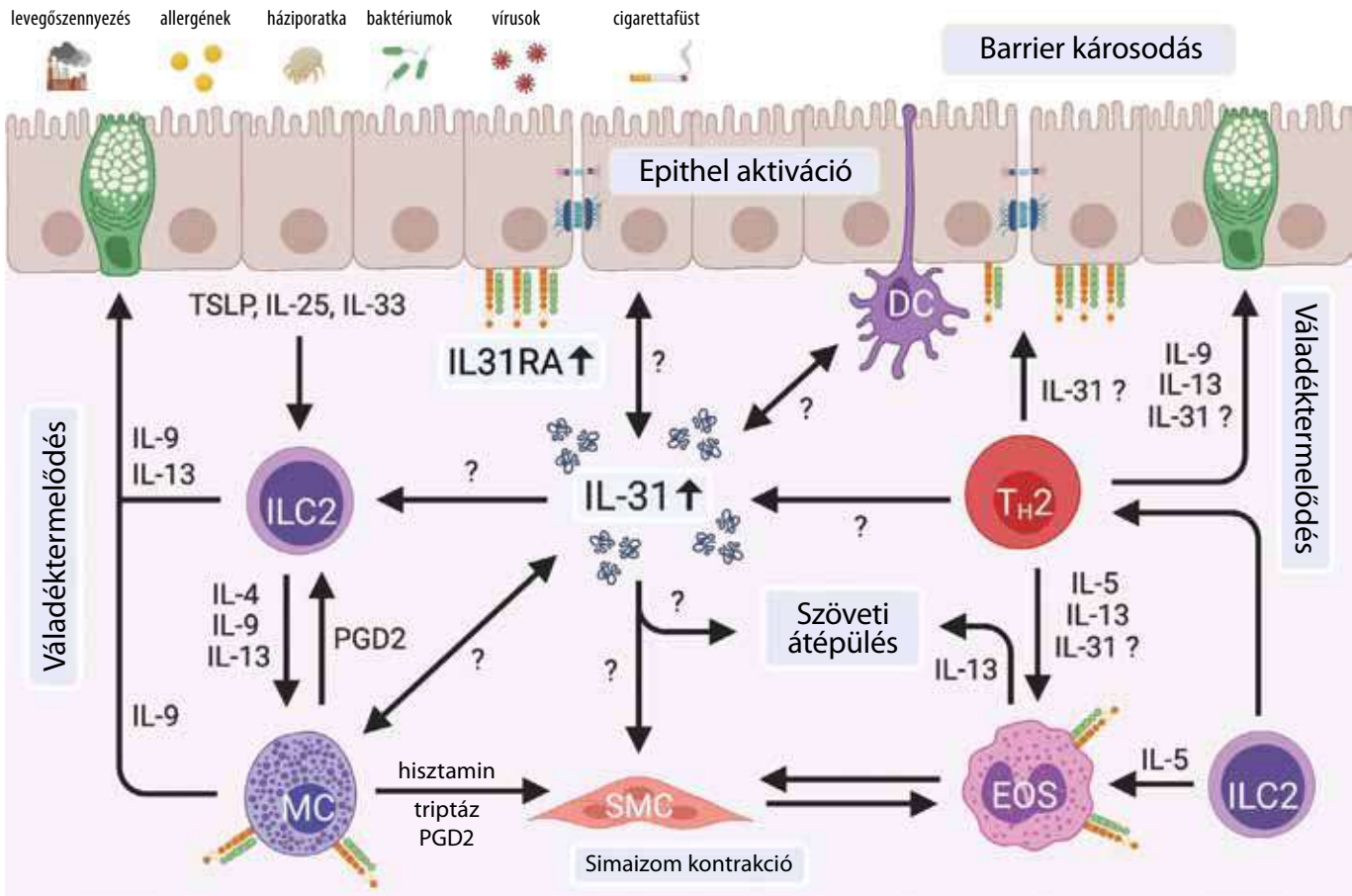
Azt találták, hogy az IL-31 által kiváltott sejtválasz erősen csökkenti a proliferációt, és ezt a „cél” a sejtciklust szabályozó proteinek expressziójának megváltoztatásával éri el. A jelzés továbbításában fontos szerepe van a STAT3-nak (signal transducer and activator of transcription), az ERK-nak (extracellular signal-regulated kinase) és a JNK-nak (Jun N-terminal kinase).

Az egész receptorkomplexen belül legfontosabb szerepe az IL-31RA cytoplasmikus régiójában talál-

ható Tyr-721-nek van. Ez kritikus a gén indukcióhoz, a morfológiai változások beindításához és a növekedésgátlásához. A STAT3 felépítése is ettől függ. Végző következtetésük az volt, hogy azokban a gyulladásos és immunreakciókban, melyekben aktivált T sejtek is részt vesznek, az epitheliális sejtek működését az IL-6 cytokin családba tartozó fehérjék szabályozzák, a receptoraikhoz kötött jelzőrendszeren keresztül<sup>14</sup>.

2015-ben olasz kutatók részletesen beszámoltak az IL-31 és az IL-33 közti kapcsolatáról és az IL-31-nek az allergiás eredetű légúti betegségekben játszott lehetséges szerepéről<sup>15</sup>. Korábban bizonyítást nyert, hogy az IL-33 az epitheliális sejtekből szabadul fel valamilyen sérülés után. Ez mint egy endogén vészjelző működik, ezért is nevezik „alarmin”-nak. Rákapcsolódik a Th2-es sejteken lévő receptorára (ez az ST2), a Th2-es sejtek pedig IL-31-et termelnek. 20 egészséges egyéntől, 14 allergiás náthában szenvedőtől és 17 olyantól, akinek a szénanátha mellett asztmája is volt, vért vettek. Az allergiás betegek IL-33, IL-31 és IL-17A szérum koncentrációja szignifikánsan magasabb, viszont az ST2 szintjük alacsonyabb volt, mint a kontrolloké. Az IL-31 és IL-17A intracellulárisan (a vér mononucleáris sejtjeiben) szignifikánsan magasabb, míg T1/ST2 expressziójuk szignifikánsan alacsonyabb volt a CD3+ T sejtjeikben, mint a kontrollokéban. Megállapították, hogy a légúti allergiás betegségek progressziója során az IL-33/ST2 tengely részt vesz a Th2/IL-31 immunválaszban<sup>15</sup>.

2021-ben egy (számomra...) nagyon meglepő cikk jelent meg a European Journal of Immunology-ban. Az már ismert adat volt, hogy a rhinitis allergica és allergián alapuló asztma esetén a szérumban emelkedett az IL-31 koncentrációja. *Neuper és mtsai.* állatkísérletben azt vizsgálták, hogy a fűpollen antigén által kiváltott allergiás gyulladás hogyan zajlik a normális és a spontán sok IL-31-et termelő (tr.IL-31) egértörzsekben<sup>16</sup>. Azt már tudták, hogy a tr.IL-31 egereknek igen kifejezett Th2-es típusú bőrgyulladás van. Azt tapasztalták, hogy a megfelelő immunizálás után, ugyanazon antigénnel provokált tr.IL-31 állatok tüdejében jóval kevesebb lett az eosinophil, a neutrophil, a CD4 és a CD8 sejtek száma, mint a normál egerekében, vagy az IL-31 hiánysokéban. Ebből arra következtettek, hogy az IL-31 nem vesz részt a fűpollen által kiváltott szisztémás válaszreakcióban. Úgy látják, hogy a magas IL-31 szint csökkenti az allergén által kiváltott gyulladást a tüdőben<sup>16</sup>.



**2. ábra:** Az IL-31 lehetséges szerepe asztmában. Homeostasis esetén a tüdő epitheliális sejtjei IL31RA-t, OSMR $\beta$ -t és gp130-at expresszálnak. OSM és IL-31 hatására aktiválódnak a közös jelátviteli útvonalak, mint például a JAK/STAT3/5 és az ERK utak. Asztma esetén különböző környezeti hatások károsítják az epitheliális sejteket, aminek következtében romlik a tüdőben az epitheliális barrier működése. Az epithelium folytonosságának károsodása lehetővé teszi, hogy különböző anyagok a szövetekbe penetráljanak, bekerüljenek az antigén-prezentáló sejtekbe és aktiválják azokat. Az antigén-prezentáló sejtek ezután a regionális nyirokcsomókba vándorolnak, ahol a naív T-sejteket arra készítetik, hogy átalakuljanak Th2 sejtekké. Az aktivált epitheliális sejtek által szekretált cytokin-koktél (benne többek között IL-25, IL-33, TSLP és valószínűleg IL-31 is) stimulálja a dendritikus sejteket. Az érett dendritikus sejtek, az IL-25, az IL-33 és a TSLP ezt követően aktiválják a 2-es típusú veleszületett lymphoid sejteket (ILC2). Az aktivált ILC2 és a Th2 sejtek számos citokint (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-31) bocsátanak ki, melyek közül az IL-5 aktiválja az eosinophil sejteket, az IL-9 és az IL-13 stimulálja az epitheliumot és a kehelysejtek nyáckertermelését, az IL-4 (együttműködve az IL-13-mal és valószínűleg az IL-31-gyel) szerepet játszik az epithelium aktivációjában, az epitheliális barrier folytonosságának megszakításában és az immunsejtek migrációjában. A szenzitizált és aktivált hízósejtek degranulációja következtében hisztamin, leukotriének, prosztaglandinok és különböző citokinek (köztük valószínűleg IL-31 is) szabadulnak fel, ami az érpermeabilitás és a váladéktermelés fokozódásához és a simaizmok kontrakciójához vezet. Az aktivált eosinophil sejtek leukotriéneket és citokineket szekretálnak (köztük IL-13-at és valószínűleg IL-31-et), ami fokozott légúti reakciókészséget vált ki és fokozza a váladéktermelődést. Az eosinophil sejtek, a hízósejtek és a légúti epitheliális sejtek alkotják az IL-31 termelő sejtek csoportját, melyek közül az eosinophil sejtek, a hízósejtek és a légúti epitheliális sejtek felszínén az IL-31 receptor heterodimer is megjelenik. Bár az IL-31 atopiás dermatitis esetén részt vesz a bőr barrier funkciójának károsításában, a bőr remodellingjében és a Th2-vezérelte gyulladásban, illetve allergiás rhinitis esetén a váladéktermelődés fokozásában, még nem tisztázott a szerepe az asztmához társuló barrier megnyitásban, a váladéktermelődés fokozásában, a szöveti átépülésben (epithelium proliferatio, reticularis basalmembrán megvastagodás, bronchiális érproliferatio, a simaizomzat, a kehelysejtek és submucosus mirigyek hypertrophiája) és a Th2-vezérelte gyulladásban. Rövidítések: MC = hízósejt; SMC = simaizomsejt; EOS = eosinophil sejt; ILC2 = 2-es típusú veleszületett lymphoid sejt; DC = dendritikus sejt; IL = interleukin (Datsi és mtsai. nyomán)<sup>2</sup>

## KEZELÉS HUMANIZÁLT ANTI-IL-31RA ELLENANYAGGAL

Mivel 2014-ben japán kutatók (immunhisztológiai vizsgálat céljára) már előállítottak egy IL-31AR ellenes ellenanyagot<sup>9</sup>, nem meglepő, hogy az első, IL-31RA ellenes, humanizált, monoclonális ellenanyaggal embereken végzett vizsgálatot is japán egyetemeken végezték el (az első közlemény 2016-ban jelent meg). Az

egyelőre még csak kódszámmal rendelkező hatóanyagot szubkután injekció formájában (0,003 és 0,010 mg/kg adagban) összesen 145 felnőtt önkéntesnek adták be. Közülük 36 atopiás dermatitisben szenvedett. E 36-ból 27 gyógyszert, 9 placebót kapott. Súlyos mellékhatás vagy haláleset nem fordult elő. A szer a maximális

szérumkoncentrációját a 4. és a 10. nap között érte el és kb. 12-16 nap között volt a féléletideje. A gyógyszert kapó atopiás dermatitiszes betegek viszketegysége (vizuális analóg skálán mérve) 50%-kal, a placebót kapóké 20%-kal csökkent. A gyógyszert kaptak alvásának minősége és hossza is szignifikánsan jobb lett<sup>18</sup>.

2017-ben jelent meg a *The New England Journal of Medicine*-ben 5 ország 12 vezető bőrgyógyásza által végzett, fázis 2-es vizsgálat a nemolizumabról (ez az IL-31RA ellenes humanizált ellenanyag). A 264 mérsékelt és/vagy súlyos atopiás dermatitisben szenvedő betegből 216 fejezte be a 12 hetes vizsgálatot. 0,1, 0,5, vagy 2,0 mg/kg-ot adtak 4 hetenként szubkután vagy 2,0 mg/kg-ot 8 hetenként. A 12. héten szignifikánsan jobb lett a kezelték viszketési érzése és EASI (Eczema Area and Severity Index) pontszáma, viszont nem volt ekkora különbség a megbetegített bőrterület nagyságának csökkenésében. 12 beteg hagyta abba a kezelést valamilyen mellékhatás miatt (közülük egy a kontroll csoportból). A 11 atopiás dermatitisben szenvedő beteg közül 10 azért, mert romlott a dermatitise. Egyéb mellékhatás felső légúti hurut és a kezelték 5%-ánál emelkedett creatin kinase szint volt. Összesen 3 betegen alakult ki a nemolizumab ellen ellenanyag<sup>19</sup>. Ugyancsak fázis 2-es vizsgálatot közöltek *Kabashima és mtsai.* 2018-ban<sup>20</sup>. Azt tapasztalták, hogy súlyos mellékhatás a 64 hetes, 0,5 mg/kg adagú nemolizumab kezelés alatt sem fordult elő, a viszkető érzés pedig még a kezelés legvégén is sokkal elviselhetőbb volt, mint a kezelés elején.

2020-ban egy fázis 2B típusú (több ország több centrumában) végzett vizsgálatban (magyar résztvevője is volt, a Frankfurt am Main-ban dolgozó *Pintér András* személyében) számoltak be<sup>21</sup> a humanizált anti-IL-31RA ellenes ellenanyaggal, 226 atopiás dermatitisben szenvedő egyénen végzett vizsgálatról (169 volt a kezelt, 56-an placebot kaptak). A nemolizumabot 24 héten keresztül, 4 hetenként, 10, 30, vagy 90 mg-os szubkután injekció formájában adták. A 30 mg-os bizonyult a leghatékonyabbnak. Gyors és szignifikáns javulást találtak az EASI pontszámában, PP-NRS (peak pruritus numeric rating scale) pontszámában és az IGA (investigator global assessment) értékben. Legkifejezettebb javulás a viszketés erősségének mérséklésében (PP-NRS) volt észlelhető. Halált okozó mellékhatás nem fordult elő, leggyakoribb mellékhatás a felső légúti gyulladás volt<sup>21</sup>.

Feltétlenül említést érdemel egy chicagói bőrgyógyász munkacsoport 2021-ben megjelent összefoglaló közleménye, melyben a nemolizumab kezelés leggyakoribb mellékhatásának az asztma exacerbációt (és a CPK szint növekedését) írják le<sup>22</sup>, ami a korábban már említett lehetőséget (nevezetesen azt, hogy az IL-31-nek az asztmában is szerepe lehet) támasztja alá.

## ÖSSZEFOGLALÓ DOLGOZATOK

*Hamann és Thyssen* 2018-ban az addigi adatokat összefoglalva leszögezték, hogy az IL-31-et elsősorban a CD4+ Th2 sejtek termelik, de kisebb mértékben az eosinophil sejtek, a dendritikus sejtek és a macrophagok is képesek rá. Hatását (elsősorban viszketést) a specifikus receptorára kapcsolódva fejt ki. Atopiás dermatitisben szenvedő betegek bőre mind az egészséges, mind a sérült területeken a normálisnál több IL-31-et és IL-31RA-t tartalmaz. A szérum és bőr IL-31 szintjük jól korrelál a betegségük súlyosságával. Tudtak róla, hogy 2018 előtt történtek már klinikai vizsgálatok is egy humanizált IL-31RA ellenes ellenanyag (nemolizumab) felhasználásával. Megemlítették, hogy létezik már monoclonális ellenanyag (BMS-981164 néven) nem a receptor, hanem kifejezetten az IL-31 ellen is (a klinikai kipróbálás eredményét még nem publikálták)<sup>23</sup>.

E közlemény elején már említés történt a figyelmet felkeltő, IL-31-ről szóló összefoglalóról, ami az *Allergy* 2021. októberi számában jelent meg<sup>2</sup>. Érdeemes ennek a főbb megállapításait e kézirat végén is ismertetni.

Emberben az IL-31 fő termelői a CD3+/CD4+ 2-es típusú T helper sejtek. Ezeknek a működését az IL-4 és az IL-33 indítja be, a STAT-dependens T1/ST2 receptoron keresztül (az ST2 az IL-33 receptora). A TGF béta (transforming growth factor) viszont gátolja az IL-31 kiválasztását. A bőrben lévő Th2 sejtek IL-31-et termelnek, ami aktiválja (többek között) a bőrben lévő keratinocytákat. Az aktivált keratinocyták pedig egy sereg olyan kemoattraktáns anyagot választanak ki, amelyek odavonzanak a gyulladás helyszínére még több Th2-es sejtet. Így aztán fokozódik a gyulladás is és a viszketés is.

Az érzőideg végződéseken lévő IL-31RA receptor ingerlése a viszketést a központi idegrendszerbe vezeti. Az idegkötegekben a viszketési ingert közvetí-

tő axon melletti idegszálak is aktiválódnak, a bőrben neuropeptideket szabadítanak fel, ezáltal neurogén gyulladást idéznek elő. Ugyanilyen IL-31RA receptorokat találhatunk a hátsó gyöki ganglion sejtjein (érzőidegeken), a bőrt infiltráló mononucleáris sejteken és a CD11b immunsejteken. Figyelembe véve, hogy a Th2-es sejtek az IL-31 fő előállítói, az érzőidegeken pedig IL-31RA receptor van, az IL-31 tengely egy erős neuroimmunológiai kapcsolat fenntartója.

Mivel az epitheliális sejtek felszínén is van IL-31AR receptor, ezeket aktiválni lehet IL-31-gyel. Ha az epitheliális sejteket valamilyen károsító hatás (kórokozók vagy allergének) éri, azokból „alarmin”, vagyis IL-33 szabadul fel (ez az IL-1 cytokin családba tartozik). Ez a felszabaduló IL-33 az ST2 receptoron keresztül aktiválni tudja az eosinophil sejteket, a hízósejteket és a Th2-es lymphocytákat. A Th2-es sejtek pedig IL-31-et szabadítanak fel.

A bőrben az IL-31 viszkető érzést vált ki. Ezt nemcsak direkt idegi aktiváció révén éri el, hanem indirekt úton is, a keratinocytákból történő leukotrien B4 felszabadítás révén. Az atopiás dermatitisben szenvedő egyének epidermisében lévő hízósejtek felszínén több az IL-31RA receptor és ezáltal az IL-31 számára „túlérzékenyítette” válnak. A leghatékonyabb antigén prezentáló sejtek a szöveti dendritikus sejtek. Az IL-31 által stimulált dendritikus sejtek igen sok fajta és nagy mennyiségű proinflammatorikus mediátort szabadítanak fel, amelyek részt vesznek a szöveti gyulladás kialakításában. Az IL-31 szerepét nemcsak atopiás dermatitisben, hanem egyéb bőrbetegségekben is kimutatták.

Összefoglalójukban megemlítik, hogy az IL-31-nek az asztmában is szerepe van (2. ábra). Emelkedett szérumszintet mértek asztmás gyermekek és fiatal felnőttek esetében (öregyekben nem). A szérumszintje jó összefüggést mutatott az IL-5, az IL-13 és a teljes IgE szinttel és az asztma súlyosságával. Lehetséges, hogy az emelkedett IL-31 szint vezet az asztmások egy részében észlelhető Th2-es típusú gyulladáshoz. Az allergiás rhinitisben szenvedőkön is magasabb az IL-31 koncentráció. Az IL-31 fokozza az allergiás rhinitises betegek orrából származó epitheliális sejtek IL-4, IL-5 és IL-13 termelését. A vizsgálatok szerint (egerekben) az IL-31/IL-31RA tengelynek kettős szerepe lehet az asztmában és az allergiás eredetű légúti gyulladásokban, egy korai proinflammatorikus és egy késői antiinflammatorikus válasszal. ■

## IRODALOMJEGYZÉK

- Endre L. Az ST2/IL-33 kapcsolat asztmában. *Amege* 2021; 28(3): 14-21.
- Datsi A, Steinhoff M, Ahmad F, et al. Interleukin-31: The „itchy” cytokine in inflammation and therapy. *Allergy* 2021; 76: 2982-2997.
- Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nature Immunol* 2004; 5: 752-760.
- Sonkoly E, Muller A, Lauerma A, Kemeny L, et al. IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 411-417.
- Rüdrich U, Gehring M, Papakonstantinou E, et al. Eosinophils are a major source of Interleukin-31 in bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 2018; 98: 766-771.
- Szegedi K, van Lier A, Res PC, et al. House dust mite allergens Der f and Der p induce IL-31 production by blood-derived T cells from atopic dermatitis patients. *Exper Dermatol* 2018; 27: 393-395.
- Kasraie S, Niebuhr M, Baumert K, et al. Functional effects of interleukin 31 in human primary keratinocytes. *Allergy* 2011; 66: 845-852.
- Hanel KH, Pfaff CM, Cornelissen C, et al. Control of the physical and antimicrobial skin barrier by an IL-31-IL-1 signaling network. *Immunol* 2016; 196(8): 3233-3244.
- Kato A, Fujii E, Watanabe T, et al. Distribution of IL-31 and its receptor expressing cells in skin of atopic dermatitis. *J Dermatol Science* 2014; 74: 229-235.
- Steinhoff M, Bienenstock J, Schmelz M, Bíró T, et al. Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1705-1718.
- Meng J, Moriyama M, Feld M, Szöllösi A, et al. New mechanism underlying IL-31 induced atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1677-1689.
- Furue M, Yamamura K, Kido-Nakahara M, et al. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy* 2018; 73: 29-36.
- Xu J, Zanvit P, Hu L, et al. The cytokine TGF- $\beta$  induces interleukin-31 expression from dermal dendritic cells to activate sensory neurons and stimulate wound itching. *Immunity* 2020; 53: 371-383.
- Chattopadhyay S, Tracy E, Liang P, et al. Interleukin-31 and oncostatin-M mediate distinct signaling reactions and response patterns in lung epithelial cells. *J Biol Chem* 2007; 282: 3014-3026.
- Vocca L, Di Sano C, Uasuf CG, et al. IL-33/ST2 axis controls TH2/IL-31 and Th17 immune response in allergic airway diseases. *Immunology* 2015; 220: 954-963.
- Neuper T, Neureiter D, Sarajlic M, et al. IL-31 transgenic mice show reduced allergen-induced lung inflammation. *Eur J Immunol* 2021; 51: 191-196.
- West NR, Hegazy AN, Owens BMJ, et al. Oncostatin M drives intestinal inflammation and predicts response to tumor necrosis factor-neutralizing therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Med* 2017; 23(5): 579-589.
- Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, et al. The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2016; 174: 296-304.
- Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, et al. Anti-Interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2017; 376(9): 826-835.
- Kabashima K, Furue M, Hanifin M, et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142(4): 1121-1130.
- Silverberg J, Pintér A, Pulka G, et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 173-182.
- Puar N, Chovatiya R, Paller AS. New treatments in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126: 21-31.
- Hamann CR, Thyssen JP. Monoclonal antibodies against IL-13 and IL-31RA in development for atopic dermatitis. *J American Acad Dermatol* 2018; 78(3 Suppl. 1): S37-S42.