

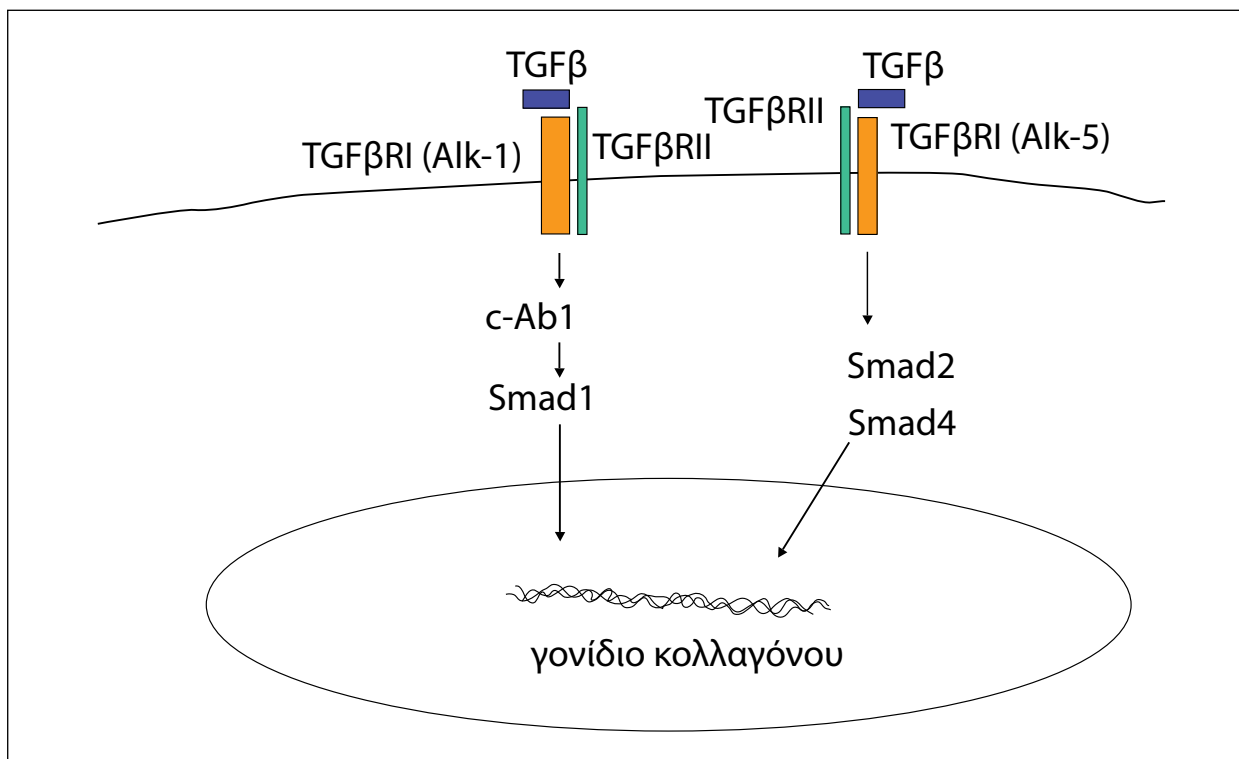
## Αναστολή της τυροσινοκινάσης: ελπίδα για τη θεραπεία της συστηματικής σκλήρυνσης

ΛΑΖΑΡΟΣ Ι. ΣΑΚΚΑΣ, MD,  
PHD

Ελληνική Ρευματολογία 2008, 19(3):189-191

Τους τελευταίους μήνες, είδαν το φως της δημοσιότητας κάποιες εργασίες που δείχνουν τη μεγάλη αποτελεσματικότητα της αναστολής της τυροσινοκινάσης στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ίνωσης, σε νόσους που χαρακτηρίζονται από ίνωση, όπως η συστηματική σκλήρυνση. Συγκεκριμένα, ένα παράγωγο της φαινυλαμινοπυριμιδίνης, το imatinib, είναι ισχυρός αναστολέας διαφόρων τυροσινοκινάσων, όπως των Bcr-Abl, c-Abl, και c-Kit 1. Η κινάση c-Abl εμπλέκεται στη μεταγωγή του σήματος από τον υποδοχέα του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα-β (Transforming Growth Factor-β, TGF-β) προς τον κυτταρικό πυρήνα, όπως φαίνεται στο σχήμα 1.

Ο TGF-β δρα συνδεδεμένος με τους κυτταρικούς του υποδοχείς TGF-βRII και TGF-βRI (Σχήμα 1). Υπάρχουν πέντε διαφορετικοί TGF-βRII και επτά διαφορετικοί TGF-βRI. Οι TGF-βRI είναι γνωστοί και ως «ομοιάζουσες με υποδοχέα ακτιβίνης κινάσες-(1-7)» [ALK-(1-7), Activin receptor-Like Kinases]. Η μεταγωγή του σήματος από την ενεργοποίηση των TGF-β υποδοχέων προς τον πυρήνα του κυττάρου είναι σε πολλά σημεία άγνωστη. Η πιο γνωστή οδός είναι εκείνη του TGF-βRII που, ύστερα από τη σύνδεσή του με τον TGF-β, συνδέεται με τον ALK-5, έναν TGF-βRI. Στη συνέχεια, ο ALK-5 φωσφορυλιώνει την κυτταροπλασματική πρωτεΐνη Smad2 (ή τη Smad3) η οποία σχηματίζει σύμπλεγμα με τη Smad4 για να μετακινηθούν στον πυρήνα του κυττάρου και να ενεργοποιηθούν τα διάφορα γονίδια του κολλαγόνου. Μια άλλη, πολύ λιγότερο γνωστή οδός μεταγωγής σήματος αρχίζει με τον TGF-βRII που, ύστερα από τη σύνδεση του με τον TGF-β συνδέεται με τον ALK-1, έναν άλλο υποδοχέα TGF-βRI. Στη συνέχεια, ενεργοποιείται η τυροσινοκινάση c-Abl που φαίνεται ότι με τη σειρά της ενεργο-



**Σχήμα 1.** Οδοί μεταγωγής σήματος του υποδοχέα του TGF-β. Η πιο γνωστή οδός είναι αυτή όπου ο TGF-βRII, ύστερα από σύνδεσή του με τον TGF-β συνδέεται με ένα υποδοχέα TGF-βRI, γνωστό και ως ομοιάζουσα με υποδοχέα ακτιβίνης κινάση-5 (ALK-5). Στη συνέχεια, ο ALK-5 φωσφορυλιώνει την κυτταροπλασματική πρωτεΐνη Smad2 η οποία σχηματίζει σύμπλεγμα με την Smad4, έτσι ώστε να μετακινηθούν στον πυρήνα του κυττάρου και να ενεργοποιήσουν τα διάφορα γονίδια του κολλαγόνου. Οι κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες Smad6 και Smad7 αναστέλλουν την οδό αυτή. Μια άλλη, πολύ λιγότερο γνωστή οδός μεταγωγής σήματος αρχίζει με τον TGF-βRII όπου ύστερα από σύνδεσή του με τον TGF-β, συνδέεται με άλλον υποδοχέα TGF-βRI, τον ALK-1. Στη συνέχεια, ενεργοποιείται η τυροσινοκινάση c-Abl η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί την πρωτεΐνη Smad1. Η ενεργοποιημένη Smad1 σχηματίζει σύμπλεγμα με τη Smad4, έτσι ώστε να μετακινηθούν στον πυρήνα του κυττάρου και να ενεργοποιήσουν το γονίδιο του αυξητικού παράγοντα του συνδετικού ιστού (connective tissue growth factor, CTGF), και τελικά τα γονίδια του κολλαγόνου.

ποιεί την πρωτεΐνη Smad1<sup>2</sup>. Στη μεταγωγή του σήματος από τους TGF-βRII και TGF-βRI μπορεί να αλληλεπιδράσουν ογκογονίδια, όπως το k-ras. Το ογκογονίδιο k-ras μπορεί να ενεργοποιηθεί από την οδό TGF-βR, και μπορεί να αναστείλει την οδό TGFβR/Smad μέσω πρωτεοσωμικής αποδόμησης του Smad4 με λιγάσες, όπως η Smurf.

Η δράση του imatinib δεν περιορίζεται μόνο στην αναστολή της κινάσης c-Abl, καθώς αναστέλλει επίσης και τον υποδοχέα του αιμοπεταλιογενούς αυξητικού

παράγοντα (Platelet Derived Growth Factor Receptor, PDGFR), που ως γνωστόν προάγει την ίνωση και τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών<sup>3</sup>.

Εκτός από τις in vitro μελέτες σε μεμονωμένα περιστατικά με μικτή νόσο του συνδετικού ιστού και πνευμονική ίνωση ή με νεφρογενή συστηματική ίνωση ή με συστηματική σκλήρυνση, το imatinib βελτίωσε την ίνωση, παρέχοντας ένα ελπιδοφόρο μήνυμα για αποτελεσματική θεραπεία στη συστηματική σκλήρυνση<sup>4</sup>. Απομένει να γίνει τυχαίοι-

ημένη μελέτη για την ασφαλή αποτίμηση τόσο της αποτελεσματικότητας όσο και της ασφάλειας του imatinib στη συστηματική σκλήρυνση.

#### ABSTRACT

#### **Inhibition of tyrosine kinases: a hope for the treatment of systemic sclerosis**

Sakkas L. I., MD, DM, PhD(UK)

*Editor, Associate Professor of Medicine and Rheumatology, Medical School, Thessaly University*

Hellenic Rheumatology 2008, 19(3):189-191

#### BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rosenbloom J, Jimenez SA. Molecular ablation of transforming growth factor b signaling pathways by tyrosine kinase inhibition:the coming of a promising new era in the treatment of tissue fibrosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2219-24
2. Pannu J, Asano Y, Nakerakanti S, Smith E, Jablonska S, Blaszczyk M et al. Smad1 pathway is activated in systemic sclerosis fibroblasts and is targeted by imatinib mesylate. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2528-37
3. Soria A, Cario-Andre M, Huber LC, Lepreux S, Rezvani HR, Pasquet JM, Pain C et al. The effect of imatinib (Glivec) on scleroderma and normal fibroblasts: a preclinical study. *Dermatology* 2008; 216:109-17
4. Distler JH, Manger B, Spriewald BM, Schett G, Distler O. Treatment of pulmonary fibrosis for twenty weeks with imatinib mesylate in a patient with mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2538-42