

Pedeset godina od otkrića interleukina 1: biologija, patogeneza i terapija

Alenka Gagro*

Prošlo je 50 godina od otkrića interleukina 1, ključnog citokina za upalu u imunološkim reakcijama u ljudi, ali i važnog čimbenika u patogenezi brojnih bolesti. Među njima se u posljednjih 25 godina posebno ističu monogenske autoinflamatorne bolesti no i brojne druge obilježene citokinskom olujom. Razvoj lijekova kojima se ciljano blokira IL-1 doveo je do dugotrajne remisije i poboljšane prognoze za mnoge reumatološke bolesti koje su u prošlosti imale značajne komplikacije, a i u nekih i smrtne ishode.

Ključne riječi: INTERLEUKIN-1; ANTAGONIST INTERLEUKIN 1 RECEPTORA;
NASLJEDNE AUTOINFLAMATORNE BOLESTI

OTKRIĆE INTERLEUKINA-1

Upala je vrlo često sastavni dio različitih akutnih ili kroničnih bolesti u djece te često povezana s vrućicom različitog tijeka. Znanstvena potraga za uzrokom vrućice dovela je do otkrića molekula koje su se prije toga zvali pirogenima nakon njihovog pročišćavanja i kloniranja 1984. godine te su nazvani interleukin (IL)-1 α i IL-1 β (1). Istraživanja početkom 80-ih godina prošlog stoljeća pokazala su da uz ta dva interleukina postoji i njihov prirodni inhibitor, kasnije nazvan IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) koji je potom kloniran 1990. godine (2).

U narednim godinama otkriveni su i drugi interleukini i njihovi prirodni inhibitori koji sudjeluju u upali te ih sada ubrajamo u obitelj IL-1. Sedam članova te obitelji ima agonističke učinke na svoje receptore (IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β i IL-36 γ), dok četiri (antagonist receptora IL-1 (IL-1RA), antagonist receptora IL-36 (IL-36RA), IL-37 i IL-38) imaju antagonistička svojstva (3).

Različiti okidači (tzv. molekularni obrasci povezani s oštećenjem stanica i mikroorganizmima) identi-

ficirani su kao okidači lučenja IL-1 (4). Naše razumijevanje upalnih odgovora potaknutih IL-1 ključno je za postavljanje indikacije za ciljanu terapiju blokiranja IL-1 u ljudskim bolestima (5).

BIOLOGIJA INTERLEUKINA 1 I NJIHOVOG ANTAGONISTA

IL-1 α

IL-1 α se konstitutivno nalazi u svim stanicama kao aktivni pro-oblik i jedinstven je po tome što se lokalizira u jezgri, citoplazmi i staničnoj membrani. Iako se IL-1 α može cijepati pomoću nekoliko proteaza, nije potrebno cijepanje za biološku aktivnost ili za izlučivanje. Glavni mehanizam otpuštanja IL-1 α je litička stanična smrt (piroptoza ili nekroptoza), a posljedica sterilna upala, primjerice tijekom ishemije. Za razliku od IL-1 β , obično mu koncentracije u krvi nisu povišene u raznim upalnim stanjima (4).

IL-1 β

Za razliku od IL-1 α , IL-1 β nije prisutan u stanicama zdravih osoba. Taj interleukin luče monociti, tkivni

*Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku pulmologiju, alergologiju, kliničku imunologiju i reumatologiju, V. Klaića 16, 10000 Zagreb

makrofagi i dendritičke stanice nakon aktivacije. Najčešći podražaj za lučenje jesu mikroorganizmi, ali i drugi signali opasnosti te interleukini (npr. faktor tumorske nekroze (TNF, engl. *tumor necrosis factor*), IL-18). Za razliku od tih podražaja, u bolestima koje obilježava samoupala, i sami IL-1a i IL-1b mogu poticati nekontrolirano lučenje IL-1b. Nastajanje biološki aktivnog IL-1b iz njegovog prekursora (tzv. pro-IL-1b) omogućuje kaspaza 1 aktivirana inflamatomom koja potom uklanja aminoterminalne aminokiseline s prekursora. Opisan je i proces nastajanja IL-1b putom neovisnim o upali, no u tom procesu sudjeluje kaspaza 8 (4, 5).

IL-1RA

IL-1RA djeluje kao antagonistički citokin budući da se veže na stanični površinski receptor IL-1 (IL-1R), isti receptor koji veže IL-1a i IL-1b, ali za razliku od tih citokina ne izaziva prijenos signala tim receptorom. Proizvodnju IL-1RA stimuliraju mnoge tvari uključujući dijelove mikroorganizama i citokine (IL-13, IL-6, IL-4, IFN γ , GM-CSF i TGF β).

IL-1RA izlučuju različite vrste stanica uključujući monocite, makrofage, neutrofile, Sertolijeve stanice, hepatocite, adipocite, sinovijalne fibroblaste, mastocite, stanice gušterače i intestinalne epitelne stanice (4, 5).

VAŽNOST IL-1: MUTACIJE U GENIMA I BOLESTI U LJUDI

Važnost IL-1 α , IL-1 β i IL-1RA dodatno je potkrijepljena otkrićem mutacija u pojedinačnim genima koji kodiraju proteine povezane s upalom kao uzrokom više bolesti u ljudi. Monogeni autoupalni poremećaji uzrokovani IL-1 dovode do trajne aktivacije inflamatora (npr. NLPR3 ili pirinskih inflamatora) i naknadne aktivacije kaspaze 1, što rezultira otpuštanjem IL-1 i autoinflamacijom. U drugim monogenim bolestima uključujući one uzrokovane mutacijama u TNFRSF1A, MVK, PSTPIP1 i CDC42, smatraju se autoupalnim poremećajima povezanim s IL-1 budući da dovode do aktivacije IL-1 putevima koji nisu izravna aktivacija inflamatora, kao što je nakupljanje intracelularnog okidača stresa, pojačanog vezanja na poznate unutarstanične senzore ili djelovanjem na imunološki sustav preko različitih signalnih puteva (tablica 1). Nedostatak antagonista interleukina-1-receptora (DIRA) je autosomno recesivni,

genetski autoupalni sindrom koji je posljedica mutacije u IL1RN, genu koji kodira IL-1RA (7, 8).

Poligenski autoupalni poremećaji i druge bolesti u čijoj patogenezi sudjeluje IL-1

Uz monogene autoinflamatorne bolesti, čini se da je i mnoštvo poligenskih bolesti posredovano IL-1, pa se lijekovi usmjerni na blokiranje IL-1 koriste u njihovom liječenju (6). Te bolesti uključuju sistemski juvenilni idiopatski artritis (sJIA)/Stillovu bolest, sindrom aktivacije makrofaga (MAS, od eng. *macrophage activation syndrome*), Schnitzlerin sindrom, giht, rekurentni perikarditis, kronični rekurentni multifokalni osteomijelitis, hidradenitis supurativa, bolesti povezane s gangrenoznom piodermom i aknama, akutni hemoragijski leukoencefalitis, Kawasakijska bolest, Behçet-ova bolest, sindrom periodične vrućice, aftoznog stomatitisa, faringitisa i adenitisa (PFAPA) i multisistemskim upalnim sindromom u djece povezanim s COVID-19 (Tablica 2). Prošireni spektar bolesti u kojih se istražuje mogući povoljan učinak terapije inhibicijom IL-1 prikazuje Tablica 3. Temeljem istraživanja pokazano je da u tim bolestima može biti prisutna upalna komponenta u kojoj sudjeluje IL-1, no preostaje za vidjeti hoće li rezultati tih kliničkih studija dovesti do proširenja postojećih indikacija za terapiju lijekovima koji blokiraju IL-1.

Klinički i laboratorijski prikaz imunoreumatoloških bolesti u djece uzrokovanih ili povezanih s IL-1

Uz vrućicu, najčešći klinički prikaz autoupale posredovane IL-1 je rekurentna ili kronična upala. Bolesnici često imaju kronični umor ili malaksalost, promjene na koži (urtikarijski osip, akne), aftozni stomatitis, različite nalaze na mišićno-koštanom sustavu (mijalgija, artritis, sterilne litičke koštane lezije), upalu seroznih ovojnica (pleure i peritoneuma), središnjeg živčanog sustava i konjunktiva. Laboratorijska procjena bolesnika tijekom ili ponekad čak i između napadaja otkriva povišene biljege akutne faze, neutrofiliju u krvi i tkivu te anemiju kronične bolesti. U bolesnika sa sindromom aktivacije makrofaga (MAS)/hemofagocitnom limfohistiocitozom (HLH), hiperferitinemija, porast laktat dehidrogenaze, niska koncentracija ili pad fibrinogena, pancitopenija i povišeni trigliceridi upućuju na ovu po život opasnu komplikaciju.

Tablica 1. Monogenske autoinflamatorne bolesti uzrokovane ili povezane s IL-1

Bolest	Kratica	Gen	Klinička slika
Obiteljski autoinflamatorni sindrom uzrokovan hladnoćom	FCAS	<i>NLRP3</i>	Urtikarija potaknuta hladnoćom, zimica, konjunktivitis, mijalgija/artralgiya, vrućica
Sindrom Muckle Wells	MWS	<i>NLRP3</i>	Senzoneuralno oštećenje sluha, urtikarija, konjunktivitis, mijalgija/artralgiya, vrućica
Multisustavna inflamatorna bolest s početkom u novorođenačkoj dobi	NOMID	<i>NLRP3</i>	Upala centralnog živčanog sustava (kronični aseptički meningitis, gubitak vida, oštećenje sluha) artritis koljena, urtikarija, vrućica
Obiteljska mediteranska vrućica	FMF	<i>MEFV</i>	Bolovi u trbuhu i prsima zbog upale ovojnice, artralgiye, miozitis, erizipelu sličan osip nad gležnjevima, vrućica
Samoupala povezana s pirinom i neutrofilna dermatosa	PAAND	<i>MEFV</i>	Sterilni kožni abscesi, mijalgija, miozitis, osip, vrućica
Manjak mevalonat kinaze/hiper IgD sindrom	MKD/HIDS	<i>MVK</i>	Pokrenut cijepljenjem, bol u trbuhu, povraćanje, osip, mijalgija/artralgiya, afte, vrućica
Mevalonska acidurija	MA	<i>MVK</i>	Razvojno odstupanje, dismorfija, progresivnacerebelarna ataksija, vrućica, hepatosplenomegalija
Periodične vrućice vezane uz receptor čimbenika tumorske nekroze	TRAPS	<i>TNFRSF1A</i>	Bolni centrifugalni osip, periorbitalni edemi, prolongirana vrućica, bolovi u trbuhu, glavobolja, konjunktivitis, mijalgija/artralgiya
Manjak antagonista receptora za IL-1	DIRA	<i>IL1RN</i>	Pustularni osip, sterilni osteomijelitis, periostitis, hepatosplenomegalija, vrućica
Pirogeni sterilni artritis, gangrenozna pioderma, akne	PAPA	<i>PSTPIP1</i>	Gangrenozna pioderma, artritis, akne
Hiperinkemija/hiperkalprotektinemija	Hh/Hc	<i>PSTPIP1</i>	Osip, nenapredovanje, hepatosplenomegalija, neutropenija
Citopenija, poremećaj hematopoeze, samoupalni osip, hemofagocitna histiocitoza s početkom u novorođenačkoj dobi	NOCARH	<i>CDC42</i>	Pancitopenija, neurorazvojni poremećaji, dismorfija lica, učestale infekcije, osip, sindrom aktivacije makrofaga, hemofagocitna limfocitocitoza, vrućica
Sindrom Majeed		<i>LPIN2</i>	Osteomijelitis, diseritropoetička anemija, osip, vrućica

Zakašnjela dijagnoza i kronična upala koja je u tijeku mogu u nekih bolesnika uzrokovati oštećenje tkiva, kao što je sekundarna amiloidoza (tzv. AA tip) (9, 10).

Pristup od liječenja do cilja u bolesti uzrokovanih ili povezanih s IL-1

Krajnji cilj terapije autoinflamatornih bolesti uzrokovanih ili povezanih s IL-1 je postići kliničku kontrolu simptoma, normalizirati laboratorijske biomarkere sistemske upale i minimizirati ili spriječiti razvoj oštećenja organa u bolesnika (11-16). U praksi često vidimo da je potreban i individualni pristup terapiji jer postoje neke skupine bolesnika u kojih tegobe dobro kontroliramo davanjem terapije tijekom akutnog napada bolesti, ali i oni koji zahtijevaju više doze ili češće doziranje kao što su bolesnici s težim autoupalnim simptomima (kao što je multisistemska upalna bolest novorođenačke dobi i nedostatak mevalonat kinaze), mlađi bolesnici i oni s atipičnim prezentacijama ili mutacijama niske penetracije. Također nam nedostaje

dovoljno dokaza dobivenih kontroliranim ispitivanjima o učinkovitosti anti-IL-1 lijekova u prevenciji amiloidoze ili njihovoj sigurnosti u trudnoći (5, 11).

IL-1 inhibitori

Otkrićem ključne uloge IL-1 i njegovog antagonista, IL-1RA, vrlo brzo je došlo do razvoja lijekova za brojne bolesti u djece i odraslih.

Razvijeno je nekoliko inhibitora IL-1, no u većini europskih zemalja odobrenje za stavljanje u promet imaju samo dva, anakinra (analog IL-1RA) i kanakinumab (selektivno monoklonsko protutijelo protiv IL-1 β). Odabir inhibitora IL-1 ovisi o specifičnim farmakološkim mehanizmima, farmakokinetici, indikacijama bolesti i troškovima (5). Nažalost, još uvijek nemamo odgovarajuća izravna prospektivna ispitivanja različitih inhibitora IL-1, no dostupne je meta-analiza kliničkih studija za sJIA (17).

Duboko poznavanje patogeneze autoupalnih bolesti moglo bi nam pomoći u odabiru najprikladni-

Tablica 2. Poligenski autoupalni poremećaji povezani s IL-1

Bolest	Geni povezani s bolešti	Klinička slika Presentation	Terapijski ciljevi Therapeutic targets
Sistemska juvenilna idiopatska artritis/Stilllova boles u odraslih	Lokus za klasu II HLA, HDAC9, LACC1/FAMIN	Vrućica, artritis, artralgiya, osip Fever, arthritis, arthralgia, rash	IL-1, IL-6, TNF, IL-18, IFN- γ
Schnitzlerin sindrom	NLRP3	Kronična urtikarija, vrućica, artralgiya, limfadenopatija, bolovi u kostima, hiperostoza kostiju / Chronic urticaria, fever, arthralgia, lymphadenopathy, bone pain, skeletal hyperostosis	IL-1, TNF
Giht	ADRB3, MTHFR, SLC22A11, SLC22A12, SLC2A9, SLC2A12, ABCG2, SLC17A1, SLC17A3, ALC16A9, GCKR, LRRC16A, PDZK1, R3HDMZ, RREB1, ALDH16A1, MAF, URAT1	Recidivirajući upalni artritis, kronična artropatija, tofi, nefrolitijaza / Recurrent flares of inflammatory arthritis, chronic arthropathy, tophaceous deposits, uric acid nephrolithiasis	IL-1
Rekurentni pericarditis	MEFV, HLA B14, DRB1*01, DQB1*0202	Bolovi u prsištu, perikardijalno trenje, promjene u EKG, perikardijalni izljev / Pleuritic chest pain, pericardial rub, ECG changes, pericardial effusion	IL-1
Kronični rekurentni multifokalni osteomijelitis	IL1RN	Vrućica, artritis, multifokalna upala kostiju fever, arthritis, multifocal bone inflammation	IL-1, TNF
Supurativni hidradenitis	PSENN, NCSTN, PSEN1	Bolni čvorovi i apscesi u intertriginoznim područjima (npr. pazusi, prepone) / Painful nodules and abscesses in intertriginous areas (armpits, groins)	TNF, IL-1
Gangrenozna pioderma, akne, supurativni hidradenitis	MEFV, NOD2, NLRP3, IL1RN, PSTPIP1, PSMB8, NCSTN	Supurativni hidradenitis, gangrenozna pioderma, akne / Hidradenitis suppurativa, pyoderma gangrenosum, acne	IL-1, IL-18
Piogeni artritis, akne, gangrenozna pioderma i supurativni hidradenitis	PSTPIP1	Supurativni hidradenitis, piogeni sterilni artritis, gangrenozna pioderma, akne / Hidradenitis suppurativa, pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne	IL-1, TNF, IL-17A, IL-18
Gangrenozna pioderma, akne i supurativni hidradenitis	Nije poznato	Supurativni hidradenitis, gangrenozna pioderma, akne, ankilozantni spondilitis / Hidradenitis suppurativa, pyoderma gangrenosum, acne, ankylosing spondylitis	IL-1, IL-18
Akutni hemoragijski leukoencefalitis	CFI	Vrućica, neurološki poremećaj, konvulzije, pleocitoza u cerebrospinalnom likvoru / Fever, neurological dysfunction, seizures, pleocytosis of cerebrospinal fluid	IL-1
Periodička vrućica, aftozni stomatitis, faringitis, adenitis	IL12A, STAT4, IL10, CCR1-CCR3, CARD8, ALPK1	Rekurentne vrućice u pravilnim razmacima, aftozni stomatitis, eksudativni faringitis, cervikalni adenitis / Recurrent fever with regular periodicity, aphthous stomatitis, exudative pharyngitis, cervical adenitis	IL-1
Kawasakijeva bolest	FCGR2A, BLK, CD40, ITPKC, CASP3	Vrućica, konjunktivitis, upala sluznica, osip, limfadenopatija vrata, dilatacija koronarnih krvnih žila / Fever, conjunctivitis, mucositis, rash, cervical lymphadenopathy, coronary artery dilatation	TNF, IL-1
Behçetova bolest	IL12A, IL10, STAT4, CCR1-CCR3, IL23R-IL12RB2, FUT2, HLAB51/B5	Recidivirajući ulkusi genitalne sluznice, uveitis ili vaskulitis mrežnice, noduli ili papulopustule kože, pozitivna patergija / Recurrent genital aphthae, uveitis or retinal vasculitis, nodular or papulopustular skin lesions, positive pathergy	IL-1, TNF
Teški COVID-19	ACE2, TMPRSS2, geni povezani s prijenosom signala interferonima tipa I, TLR3	Jaka zaduha, dispneja, respiratorna insuficijencija / Severe dyspnoea, hypoxemia, respiratory failure	IL-1, IL-6

Tablica 3. Prošireni popis bolesti u kojima se ispituje učinak terapije blokiranjem IL-1

Bolesti prema vodećoj simptomatologiji	Bolesti
Muskuloskeletne/reumatološke	Osteoartritis, ozljede prednjeg križnog ligamenta, reumatoidni artritis, polimiozitis, dermatomiozitis, subakromijalni burzitis, arteritis gigantskih stanica, sklerodermija, sarkoidoza (srčana i plućna)
Dermatološke	Pustularna psorijaza, palmoplantarna pustuloza, urtikarijalni vaskulitis, teški atopijski dermatitis, <i>pityriasis rubra pilaris</i>
Neurološke	Multipla skleroza, sindrom kroničnog umora, autoimuni neurosenzorni gubitak sluha, autoimuna bolest unutarnjeg uha, intrakranijalno krvarenje, Duchenneova mišićna distrofija
Upalne	Upala u ekstremno nedonoščadi
Bubrežne/metaboličke	Završni stadij bubrežne bolesti, kronična bubrežna bolest, dijabetes melitus tip 2, mukopolisaharidoza tip III
Kardiovaskularne	Akutni miokarditis, zatajenje srca, ateroskleroza
Oftalmološke	Blepharokeratoconjunctivitis, uveitis
Hematološke/onkološke	Kronična limfocitna leukemija, komplikacije terapije CAR T-stanicama, metastatski rak dojke, mijelofibroza, anemija srpastih stanica
Prirođeni poremećaji imunosti	Kronična granulomatozna bolest, sindrom Wiscott Aldrich
Pulmološke	Plućna arterijska hipertenzija, cistična fibroza, sindrom akutnog respiratornog distresa

jeg inhibitora IL-1, neselektivnog (anakinra) ili selektivnog (kanakinumab). Na primjer, u DIRA-i, inhibicija upale trebala bi ciljati i na IL-1 α i IL-1 β . U bolesnika s upalom središnjeg živčanog sustava lijek izbora je anakinra jer prodire kroz krvno-moždanu barijeru učinkovitije od drugih inhibitora IL-1. U djece mlađe od 2 godine anakinra je za sada jedina opcija liječenja. Jedna od prednosti kanakinumaba, posebno kod djece, jest mjesečna (ili čak dvomjesečna) primjena koja poboljšava suradljivost s terapijom kao i bolju kontrolu bolesti. Ukupna stopa odgovora na inhibitore IL-1 ovisi o stanju koje se liječi. Na primjer, u bolesnika sa sJIA iznosi do 90 %, osobito ako se primjenjuje rano tijekom bolesti. Međutim, za određene bolesti

Tablica 4. Usporedba odobrenih indikacija Europske agencije za lijekove za supkutano liječenje IL-inhibitorima, anakinrom i kanakinumaba.

	Anakinra	Canakinumab
Dob (najniža)	8 mjeseci	2 godine
Tjelesna masa (najniža)	10 kg	Nema ograničenja
Indikacije		
Reumatoidni artritis	da	ne
Kriopiriniopatije	da	da
Obiteljska mediteranska vrućica	da	da
Manjak mevalonat kinaze/hiper IgD sindrom	ne	da
Periodična vrućice vezane uz receptor čimbenika tumorske nekroze	ne	da
Sistemska juvenilni idiopatski artritis	da	da
Stillova bolest u odraslih	da	da
Giht	ne	da
COVID-19	da	ne

izazvane IL-1 (kao što je periodični sindrom povezan s receptorom čimbenika tumorske nekroze (TRAPS) i manjkom mevalonat kinaze/hiper IgD sindroma) ovisno o vrsti studije, odgovor se kreće između 50 do 75 % (18).

Tablica 4 prikazuje usporedbu između dva inhibitora IL-1 za indikacije koje je odobrila Europske agencije za lijekove.

Anakinra

Anakinra je antagonist humanog interleukina-1 receptora proizveden u stanicama *Escherichia coli* s pomoću tehnologije rekombinantne DNK, a razlikuje se od endogenog IL-1RA dodatkom metionina na amino-terminalnom dijelu molekule. Vrijeme za postizanje maksimalne koncentracije u plazmi nakon supkutane primjene u klinički relevantnim dozama je 3-7 sati. Za razliku od kanakinumaba, anakinra prodire kroz krvno-moždanu barijeru i postiže protuupalne koncentracije u mozgu. Bolesnici liječeni anakinrom često razviju protutijela protiv lijekova, međutim, dokazi upućuju na to da prisutnost tih antitijela rijetko ima utjecaja na farmakokinetiku, sigurnost ili učinkovitost lijeka. U bolesnika s vrlo teškom prezentacijom bolesti, moguće je primijeniti anakinru intravenski ili kontinuirano u dozi do 10 mg/kg/dnevno no takva primjena za sada nije navedena u indikaciji lijeka (19).

Kanakinumab

Kanakinumab je ljudsko IgG1/ κ monoklonsko anti-IL-1 β protutijelo koje nema unakrsnu reaktivnost s drugim članovima obitelji interleukina-1, uključujući interleukin-1 β . Ovaj lijek izravno se natječe s IL-1RI za vezanje IL-1 β . Kanakinumab ima procijenjeni poluživot od 22 dana i to omogućuje mjesečnu injekciju u većine bolesnika. Antitijela na kanakinumab mogu se otkriti u približno 3 % bolesnika, međutim, rijetko su neutralizirajuća (20).

Kao što je prije spomenuto, direktna usporedba anakinre i kanakinumaba u bolestima izazvanim IL-1 za sada nije objavljena. Međutim, kliničko iskustvo pokazuje da bolesnici koji ne reagiraju na jedan lijek mogu imati povoljan učinak drugog IL-1 inhibitora (4, 20).

NUSPOJAVE NA INHIBITORE IL-1

Najčešće nuspojave inhibitora IL-1 uključuju reakcije na mjestu injiciranja, proljev, infekciju, artralgijske i glavobolje. Laboratorijska obrada prije početka terapije uključuje procjenu rizika za aktivnu ili latentnu tuberkulozu i praćenje broja neutrofila i moguće povišenje jetrenih testova jer su oni najčešći tijekom liječenja. Reakcije preosjetljivosti kao što je osip od lijeka s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS, od engl. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) i anafilaksija rijetke su i često povezane s HLA-DRB1*15 (21). U neke djece sa SJIA koja su bila liječena inhibitorima IL-1, osobito u onih s težom bolešću koja se manifestira sindromom aktivacije makrofaga, prijavljeno je neobično, ponekad po život opasno stanje nazvano sistemska bolest pluća povezana s JIA (SJIA-LD) (22). Upozoravajući klinički znakovi te po život opasne komplikacije su novonastala tahidispneja, kašalj i akutno nastalo zadebljanje prstiju s crvenilom.

PREPORUKE ZA LIJEČENJE BOLESTI UZROKOVANIH IL-1

Međunarodna stručna društva redovito evaluiraju i objavljuju preporuke za liječenje bolesnika s IL-1 posredovanim i pridruženim stanjima. Kao što je već spomenuto, te preporuke također trebaju uključivati specifične točke koje treba razmotriti u vezi s strategijom T2T, najprikladnijim lijekom na

početku bolesti, prevencijom relapsa, kratkoročnim i dugoročnim komplikacijama, kriterijima za smanjenje i/ili prekid liječenja, poboljšanje kvalitete života i prijelaz u skrb za odrasle. Validirane rezultate aktivnosti bolesti također treba razviti i implementirati u našu svakodnevnu praksu za liječenje pacijenata s bolestima uzrokovanim IL-1 (13, 14).

IL-1 INHIBITORI ZA GENERACIJE Y, Z, ALFA I BETA

Iako je početni fokus liječenja bolesti uzrokovanih IL-1 bio na ciljanju pojedinačnih proteina u putu IL-1, ovaj pristup nije bio uspješan u svih bolesnika. Očekuje se da će se važnost drugih citokina, kao što su IL-18 i IL-36, otvoriti mogućnost i kombiniranoj terapiji (na primjer IL-1 β i IL-18) ili će uključivati primjenu novih inhibitora. Popis novih kandidata lijekova i klinička ispitivanja koja su u tijeku detaljnije su opisana u radu 5.

Bolje znanje o genetici, korelaciji genotip-fenotip i epigenetici trebalo bi otvoriti nove puteve za liječenje monogenetskih bolesti u kojima je IL-1 ključan u patogenezi, a moguće i genske terapije. Za druge poligenske bolesti uzrokovane IL-1, razvoj biomarkera trebao bi nam pomoći da odaberemo one koji će imati najviše koristi od pravovremene i odgovarajuće inhibicije puta IL-1.

LITERATURA

1. Auron PE, Webb AC, Rosenwasser LJ, et al. Nucleotide sequence of human monocyte interleukin 1 precursor cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81:7907-11. doi: 10.1073/pnas.81.24.7907
2. Eisenberg SP, Evans RJ, Arend WP, et al. Primary structure and functional expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist. *Nature*. 1990;343:341-6. doi: 10.1038/343341a0
3. Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15:612-32. doi: 10.1038/s41584-019-0277-8
4. Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity* 2019;50:778-95. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.012
5. Broderick L, Hoffman HM. IL-1 and autoinflammatory disease: biology, pathogenesis and therapeutic targeting. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18:448-63. doi: 10.1038/s41584-022-00797-1
6. Ubhe A. IL-1 receptor antagonist: etiological and drug delivery systems overview. *Inflamm Res*. 2024;73:2231-47. doi: 10.1007/s00011-024-01960-y

7. Lin B, Goldbach-Mansky R. Pathogenic insights from genetic causes of autoinflammatory inflammasomopathies and interferonopathies. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Mar;149(3):819-832. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.027
8. Zhang J, Lee PY, Aksentijevich I, Zhou Q. How to Build a Fire: The Genetics of Autoinflammatory Diseases. *Annu Rev Genet*. 2023 Nov 27;57:245-274. doi: 10.1146/annurev-genet-030123-084224
9. Gagro A. Autoinflamatorne bolesti: od klasifikacije do prognoze. *Paediatr Croat*. 2029;63(Supl 1):236-48.
10. Šestan M, Jelušić M. Kada posumnjati na autoinflamatornu bolest? *Reumatizam*. 2020;67:36-55. doi: 10.33004/reumatizam-67-1-4
11. Romano M, Arici ZS, Piskin D, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist. *Ann Rheum Dis* 2022;81:907-921. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221801
12. Ehlers L, Rolfes E, Lieber M, et al. Treat-to-target strategies for the management of familial Mediterranean Fever in children. *Pediatr Rheumatol* 2023;21:108. doi: 10.1186/s12969-023-00875-y
13. Fautrel B, Mitrovic S, De Matteis A, et al. EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2024;83:1614-27. doi: 10.1136/ard-2024-225851
14. Cetin Gedik K, Arici ZS, Kul Cinar O, Garcia-Bournissen F, Romano M, Demirkaya E. Practical Approach to Diagnosis and Management of IL-1-Mediated Autoinflammatory Diseases (CAPS, TRAPS, MKD, and DIRA). *Paediatr Drugs*. 2024;26:113-26. doi: 10.1007/s40272-023-00615-5
15. Cron RQ. IL-1 Family Blockade in Cytokine Storm Syndromes. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1448:553-63. doi: 10.1007/978-3-031-59815-9_36
16. Gagro A. Usefulness of interleukin-1 blockade in autoinflammatory diseases. *Reumatologia*. 2024;62(2):71-73. doi: 10.5114/reum/188546
17. Kilic B, Ozturk A, Karup S, Hacıoglu E, Ugurlu S. Efficacy and safety of biologic drugs in Still's disease: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2025 Jan 1;64(1):22-31. doi: 10.1093/rheumatology/keae295
18. Malcova H, Strizova Z, Milota T, et al. IL-1 Inhibitors in the Treatment of Monogenic Periodic Fever Syndromes: From the Past to the Future Perspectives. *Front Immunol* 2021;11:619257. Published 2021 Feb 1. doi:10.3389/fimmu.2020.619257
19. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2:276-82. doi: 10.1002/acr2.11135
20. Sun H, Van LM, Floch D, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Canakinumab in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Clin Pharmacol*. 2016;56:1516-27. doi:10.1002/jcph.754
21. Saper VE, Ombrello MJ, Tremoulet AH, et al. Severe delayed hypersensitivity reactions to IL-1 and IL-6 inhibitors link to common HLA-DRB1*15 alleles. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:406-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220578
22. Saper VE, Chen G, Deutsch GH, et al. Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1722-31. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216040

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. **Alenka Gagro**, dr. med.

Klinika za dječje bolesti Zagreb

Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku pulmologiju, alergologiju, kliničku imunologiju i reumatologiju

V. Klaića 16, 10000 Zagreb

e-mail: alenka.gagro@gmail.com

SUMMARY

Fifty years since the discovery of interleukin 1: biology, pathogenesis and therapy

Alenka Gagro

It has been 50 years since the discovery of interleukin 1, a key proinflammatory cytokine for immune reactions in humans, but also an important factor in the pathogenesis of numerous diseases. Among them, in the last 25 years, monogenic autoinflammatory diseases have stood out, as well as other diseases associated with a cytokine storm. The development of drugs that target IL-1 has led to long-term remission and improved prognosis for many rheumatological diseases that in the past had significant complications and, in some cases, even fatal outcomes.

Key words: INTERLEUKIN-1; INTERLEUKIN 1 RECEPTOR ANTAGONIST PROTEIN; HEREDITARY AUTOINFLAMMATORY DISEASES