

Einblicke in den JAK-STAT-Signalweg

JAK-STAT: Was ist das?

JanusKinase Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK-STAT)-Signalweg

Das Immunsystem ist ein komplexes Zellnetzwerk, das über unterschiedliche Signalwege Infektionen bekämpft und auf Zellschädigungen reagiert.

Viele proinflammatorische Zytokine, die in die Pathogenese immunvermittelter und entzündlicher Erkrankungen eingreifen, senden ihr Signal über den JAK-STAT-Signalweg.^{1,2}

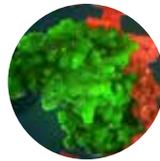
JAK-STAT-Signalweg: Hauptkomponenten

Zum JAK-STAT-Signalweg gehören verschiedene Hauptkomponenten:



Klasse-I- und Klasse-II-Zytokine

Gruppe aus über 50 Botenstoffen, die ihr Immunsignal über den JAK-STAT-Signalweg an die Zellen übermitteln.³



JAK-Enzyme

Vier Typen: JAK1, JAK2, JAK3, TYK2²

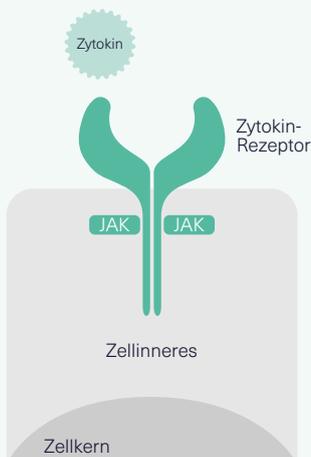


STAT-Proteine

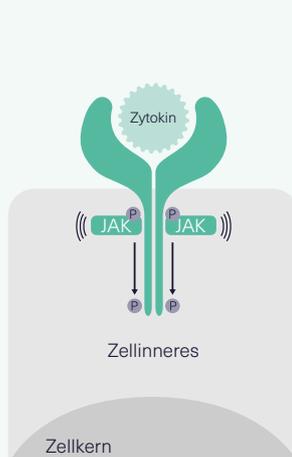
Sieben Typen: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, STAT6²

Schritte des JAK-STAT-Signals

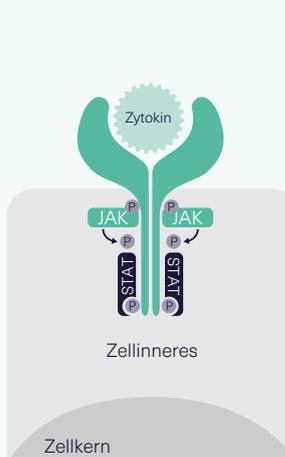
1 Das JAK-STAT-Signal beginnt mit einer Zytokinbindung an Rezeptoren auf der Zelloberfläche.^{4,5}



2 Nach der Zytokinbindung aktivieren JAK-Enzyme sich gegenseitig und den Rezeptor. Dadurch verändert sich der Rezeptor so, dass ein STAT-Protein binden kann.^{4,5}



3 STAT-Proteine werden von den JAK aktiviert.^{4,5}



4 Einmal aktiviert lösen sich die STAT-Proteine vom Rezeptor, dimerisieren und wandern in den Zellkern, um an die DNA zu binden und dort die Bildung weiterer entzündungsfördernder Signale zu aktivieren.^{4,5}



Veränderter JAK-STAT-Signalweg

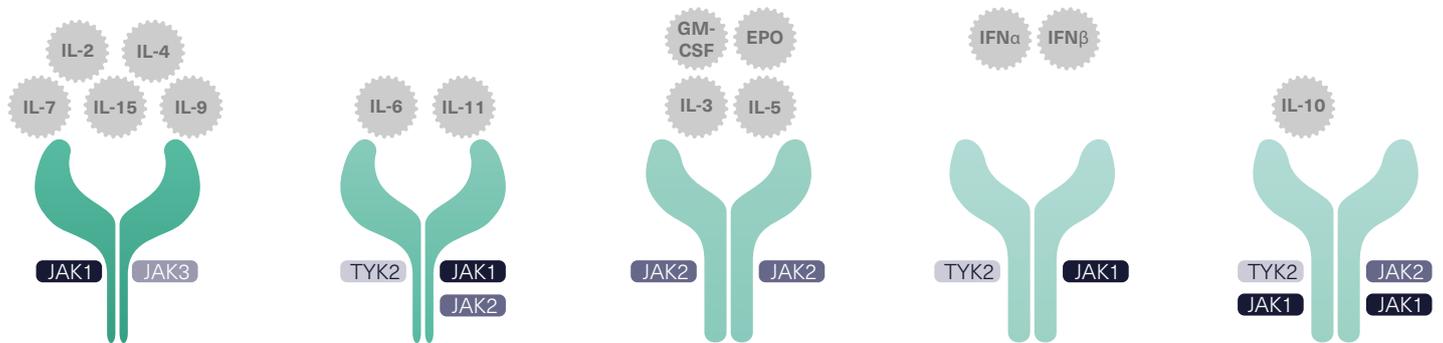
Sind viele entzündungsfördernde Botenstoffe vorhanden, z. B. aufgrund einer Erkrankung, ist auch der JAK-STAT-Signalweg sehr aktiv.

Ein verändertes JAK-STAT-Signal kann zur Entwicklung bestimmter immunvermittelter Erkrankungen führen, wie z. B. rheumatoider Arthritis, Psoriasis und chronisch entzündlicher Darmerkrankungen.^{2,5}

Es kommt zu einem gesteigerten proinflammatorischen Signal, welches das Gleichgewicht einer normalen Immunantwort stört. In Folge attackiert und zerstört das Immunsystem gesundes Gewebe.^{2,5} Eine Unterbrechung des Signalweges kann daher zum Rückgang der Entzündung führen.

Vermittlung von Zellsignalen

Verschiedene Zytokine binden an unterschiedliche Rezeptortypen. Je nach Rezeptortyp werden verschiedene Januskinasen im inneren der Zelle rekrutiert. Ein Beispiel: Die Rezeptorbindung von IL-6, einem proinflammatorischem Zytokin, das bei der rheumatoiden Arthritis eine wichtige Rolle spielt, führt zu einer Aktivierung von JAK1 und TYK2 oder JAK2.



* Darstellung häufiger Zytokin- und Rezeptorkopplungen im JAK-STAT-Signal. Interleukine (IL), Interferone (IFN), Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) und Hormone [Erythropoietin (EPO)].

Die selektive Inhibition von Januskinasen kann hilfreich sein zur Kontrolle überaktiver inflammatorischer Signale, wie sie bei bestimmten, immunvermittelten Erkrankungen beobachtet werden.³

- 1 A.D.A.M. Medical Encyclopedic. Immune Systems and Disorders. Verfügbar unter: <https://medlineplus.gov/immunesystemanddisorders.html>. Zugriff: 20. Januar 2020.
- 2 Banerjee S et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. *Drugs*. 2017; 77.5:521-546.
- 3 Schwartz DM et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017; 16.12:843.
- 4 Rawlings JS et al. The JAK/STAT signaling pathway. *Journal of cell science*. 2004; 117.8:1281-1283.
- 5 Schwartz DM et al. JAK inhibition as a therapeutic pathway strategy for immune and inflammatory disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2017; 16(12):843-862.