

Nove učinkovine za zdravljenje luskavice

New drugs for the treatment of psoriasis

Jernej Kristl

POVZETEK: Luskavica je kronična vnetna bolezen, ki prizadene približno 2,5 % svetovnega prebivalstva. Za lokalno zdravljenje luskavice najpogosteje uporabljajo kortikosteroide, analoge vitamina D ter obsevanje z ultravijolično B-svetlobo. Tretjina bolnikov oboleva za zmerno do hudo obliko luskavice, ki zahteva sistemsko zdravljenje s PUVA, metotreksatom, ciklosporinom ali acitretinom. Kronično zdravljenje z navedenimi učinkovinami je zaskrbljivo predvsem zaradi njihovih neželenih učinkov. Nova odkritja o vlogi imunskega odziva pri nastanku luskavice in napredek rekombinantne DNA-tehnologije sta omogočila razvoj številnih imunomodulacijskih beljakovinskih učinkovin, ki specifično zavirajo nastanek luskavice z neposrednim vplivom na migracijo, aktivacijo in deljenje limfocitov T ter nevtralizacijo faktorja tumorske nekroze- α (TNF α). Popolnega ozdravljenja luskavice ne zagotovijo, vendar učinkoviteje lajšajo njene bolezenske znake in so varnejša. V članku predstavljamo novejši rekombinantni imunomodulatorni učinkovine za zdravljenje luskavice. Prav tako so dodane učinkovine v razvoju.

KLJUČNE BESEDE: luskavica, citokini, rekombinantni proteini, monoklonalna protitelesa

ABSTRACT: Psoriasis is a chronic, inflammatory disease, which is estimated to affect 2,5 % of the world's population. Most common treatments for psoriasis include corticosteroids, vitamin D analogs and ultraviolet B radiation. However, approximately one third of patients suffer from moderate to severe psoriasis, who need more aggressive treatment like PUVA, methotrexate, cyclosporine or acitretin. Such therapy may become burdensome due to severe side effects. The understanding of the immunological basis of psoriasis and advances in recombinant DNA technology have led to the development of numerous immunomodulatory drugs, which specifically inhibit T cell migration, activation, and proliferation and neutralize tumour necrosis factor- α (TNF α). New drugs do not assure total remission, but offer enhanced efficacy and improved safety. In this article, the new immunomodulatory biological agents are presented, along with some new drugs in development.

KEY WORDS: psoriasis, cytokine, recombinant proteins, monoclonal antibodies

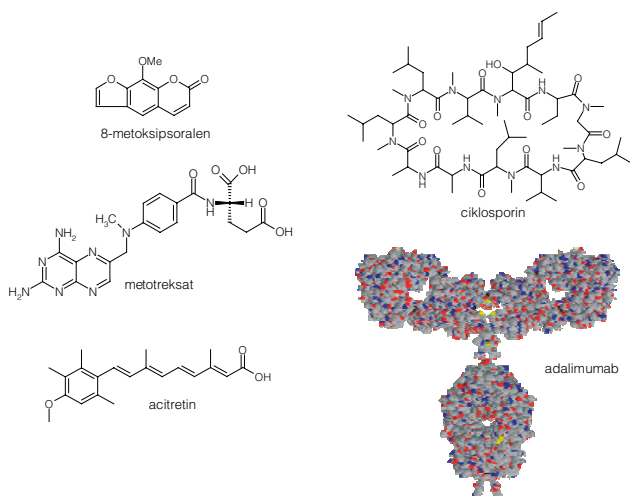
1 Uvod

Luskavica je kronična vnetna kožna bolezen, ki prizadene približno 2,5 % svetovnega prebivalstva (1). Znaki bolezni so luskaste, odebeljene in eritematozne kožne lehe na značilnih telesnih predelih, kot so komolci, kolena, lasišče in območje križa. Kožne lehe srbijo, bolijo ali krvavijo ter imajo občuten vpliv na kakovost bolnikovega življenja. Bolezen trenutno še ni ozdravljiva. Luskavica je prisotna v različnih oblikah; približno 70 % bolnikov ima milo do zmerno obliko luskavice, medtem ko trije ostali za zmerno do hudo obliko, pri čemer je prizadete več kot 3 % telesne površine. Za zdravljenje slednjih oblik so do nedavnega uporabljali večinoma obsevanje z ultravijoličnimi žarki, kombinacijo obsevanja in psoralenov (PUVA) ter sistemsko zdravljenje z učinkovinami kot so metotreksat, retinoidi (acitretin) in ciklosporin (slika 1). Vendar se luskavica pogosto po prenehanju zdravljenja ponovi, kar navadno vodi v dolgotrajno zdravljenje, to pa k mnogim neželenim učinkom. Ravno resni neželeni učinki predstavljajo za bolnika veliko tveganje. PUVA poveča verjetnost za nastanek malignega melanoma in drugih kožnih rakov. Metotreksat zavira obnavljanje kostnega mozga (levkopenijo, anemijo, trombocitopenijo), povzroča poškodbe plodu, pljučno fibrozo, obsežno hepatotoksičnost, prebavne težave, oportunistične okužbe in takojšnje učinke (preobčutljivost, slabost, utrujenost).

Tveganje ciklosporina je nefrotoksičnost, hipertenzija, hipomagnezija, povišanje trigliceridov in holesterola ter povečana verjetnost za okužbe in rakava obolenja. Podobno lahko retinoidi vodijo v hipertrigliceridemijo, hiperholesterolemijo, hepatotoksičnost, poškodbe plodu, in od odmerka odvisno alopecijo. Poleg tega zahteva sistemsko zdravljenje stalno spremljanje bolnikove jetrne (metotreksat) ali ledvične (ciklosporin) funkcije in krvnih testov (acitretin) (2).

Potreba po nadomestitvi obremenjujočega zdravljenja za bolnika z zmerno do hudo obliko luskavice in nova dognanja o njeni patofiziologiji, ki vključujejo vnetni odziv povzročen z imenskimi celicami in izraženimi citokini, so botrovali razvoju novih učinkovin. Novejši učinkovine so rekombinantne imunomodulatorne molekule (slika 1), proizvedene s procesi napredne biotehnologije, ki obljublajo varnejše zdravljenje z manjšo toksičnostjo za organe, daljša obdobja odsotnosti bolezenskih znakov oziroma manj ponovitev. Na žalost zdravijo luskavico vse učinkovine še vedno le simptomatsko.

V sestavku je kratek pregled obstoječih selektivnih imunomodulatornih učinkovin za zdravljenje luskavice, ki so jih pričeli uporabljati v zadnjih letih. Dodatno smo se dotaknili tudi učinkovin za sistemsko zdravljenje luskavice v razvoju.



Slika 1: Strukturne formule 8-metoksipsoralena, metotreksata, ciklosporina, retinoida acitretina in prostorski model adalimumaba.

Figure 1: Chemical structures of 8-methoxypsoralen, methotrexate, cyclosporine, retinoid acitretin and space-filling model of adalimumab.

2 Imunopatogeneza luskavice

Za luskavico velja, da dednost znatno prispeva k njenemu pojavu. Poleg nje so ključni tudi sprožitveni dejavniki iz okolja. Pri ljudeh, ki imajo dedno predispozicijo, lahko sprožijo izbruh bolezni poškodba, psihološki stres, opekline, omrzlina, operacija, zdravila ali infekcije. Zdravila, ki lahko izzovejo luskavico vključujejo β -blokatorje (3), inhibitorje encima angiotenzin konvertaze (4), antimalarike (5) in litij (6). Posebno močan stimulus povezan z okužbo so superantigeni iz skupine A hemolitičnih streptokokov (7). Bolezen lahko sprožita tudi okužbi z virusom HIV (8) in človeškim papiloma virusom (9). Zaenkrat še niso odkrili ključnega antigena, ki bi nedvoumno vodil v pojav luskavice. Kljub temu pa je dobro viden rezultat imunskega odziva v koži - neprekinjeno potekajoče vnetje z aktiviranimi imunskimi celicami v usnjici kože, ki vodi v motnjo pri hiperproliferaciji keratinocitov v povrhnjici. Natančno sosledje mehanizmov in interakcij med keratinociti in imunskimi celicami še ni povsem razjasnjeno.

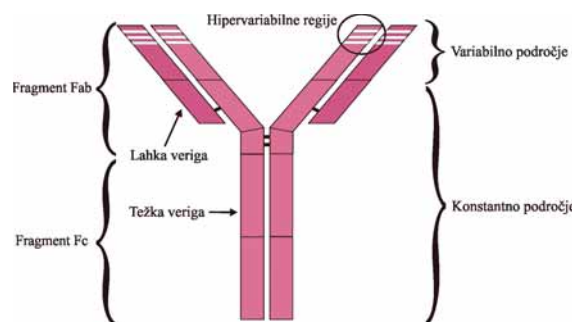
Histološki pregled obolele kože neizpodbitno pokaže večje število prisotnih imunskih celic. Med vzorci število nevtrofilcev niha, medtem ko je število limfocitov T vedno povečano. Podobno so v večjem številu prisotne tudi vse podskupine dendritskih celic, med katere sodijo tudi antigen predstavitvene celice (10). Le-te izločajo interleukin (IL-1) in faktor tumorske nekroze- α (TNF α), ki na endotelijskih celicah lokalnega žilja ter keratinocitih sprožita izražanje adhezijskih molekul (endotelijske adhezijske molekule-1, ELAM-1, znotrajcelične adhezijske molekule-1, ICAM-1 in žilnecelične adhezijske molekule-1, VCAM-1). Lokalno izražene adhezijske molekule povzročijo migracijo vnetnih celic v področje vnetja. Antigen predstavitvene celice tudi aktivirajo limfocite T preko povezav med

antigenom na glavnem tkivoskladnostnem kompleksu antigen predstavitvene celice in membranskega receptorja na limfocitu T. Hkrati potekajo povezave med celicami tudi z molekulskimi pari: LFA-1 (z delovanjem limfocita povezan antigen tipa 1, *ang. lymphocyte function associated antigen type 1*) in ICAM-1, CD28 in B7, CD2 in LFA-3 (11). Večina interakcij med naštetimi molekulami spodbuja celico T k izražanju novih molekul na njeni površini (kožni antigen, kožni limfocitni antigen, aktivacijske (CD25, CD69, IFN γ) in spominske označevalce (CD45RO $^{+}$)) in sproščanju vnetnih citokinov (IL-2, IL-6, IL-8, IFN γ , TNF α). Sproščanje protivnetnih citokinov je medtem pri vseh celicah zavrtlo. Preplet različnih mediatorjev in medsebojno delovanje celic vodi v nastanek dolgotrajnega vnetja, kar sili keratinocite k pospešenemu deljenju, okrnjeni diferenciaciji ter povzroči nastanek luskavičnih leh (12).

Nova znanja o patofiziologiji luskavice s pridom izkoriščajo pri načrtovanju in razvoju novih učinkovin. Cilj zdravljenja je omejitev različnih dogodkov v koži, ki pripeljejo do luskavice. Ti so: zmanjšanje migracije limfocitov v področje vnetja, preprečenje antigen predstavitvenim celicam predstavitev antigena in posledično aktivacijo ter delitev limfocitov, omejitev sproščanja pro-vnetnih citokinov in spodbuditev sinteze protivnetnih citokinov.

3 Imunološki proteini

Nove imunomodulatorne učinkovine so večinoma protitelesa ali imunoglobulini (Ig), torej proteini. Posnemajo protitelesa v telesu, ki nastanejo pri humoralnem imunskem odzivu. Vsako protitelo sestoji iz štirih polipeptidov: dveh lahkih in dveh težkih verig, ki skupaj tvorijo molekulo v obliki črke »Y« z variabilnim in konstantnim področjem (slika 2). Variabilno področje sestavlja 110-130 amino kislin in določa prepoznavno mesto za antigen. Odcepitev tega dela skupaj z delom konstantnega področja s proteazami tvori fragment Fab (*ang. antigen-binding fragment*). Konstantno področje določa pot, po kateri se antigen uniči in služi tudi za klasifikacijo protiteles. Glede na tip verig v konstantnem področju so protitelesa razdeljena v več razredov. Za zdravljenje uporabljajo predvsem imunoglobuline razreda G. Zaradi ustreznega razpolovnega časa ter sposobnosti sproženja od komplementa in od protiteles odvisne citotoksičnosti, so najbolj primerna protitelesa tipa G1.



Slika 2: Zgradba protitelesa.

Figure 2: Structure of an antibody.

Monoklonska protitelesa pripravljamo s tehnologijo hibridomov, kjer v kulturi limfocite B združimo s tumorskimi celicami (13) in tako dobimo lastnosti obeh celic – nesmrtnost in sposobnost sproščanja protiteles. Na ta način izdelujejo mišja protitelesa. Ključni problem le-teh je njihova imunogenost, zato so za terapevtske namene bolj primerna himerna, humanizirana in človeška monoklonska protitelesa narejena z rekombinantno DNA tehnologijo (14). Himerna protitelesa naredimo z vstavljanjem genske informacije za variabilno regijo mišjih protiteles skupaj z informacijo za človeško konstantno regijo v vektor oziroma plazmid. Pripravljen plazmid vnesemo v ekspresijski sistem, za kar se pogosto uporablja celična linija ovarijskih celic kitajskega hrčka (celice CHO) in v njem proizvajamo protitelesa (15). Človeška protitelesa izdelujejo s pomočjo tehnike fagnega prikaza. Novejša protitelesa vsebujejo vedno manjši delež mišjega aminokislinskega zaporedja, kar jim omogoča, da se z večjo verjetnostjo izognejo sprožitvi imunskega odziva pri ljudeh. Namreč himerna protitelesa vsebujejo 30-40 % mišjega proteina, humanizirana 5-10 %, medtem ko človeška sestavlja le aminokislinsko zaporedje človeškega IgG. Dimerna protitelesa so sestavljena iz dveh IgG molekul, ki sta med seboj povezani z disulfidno vezjo in tvorita homodimerno protitelo.

4 Nove učinkovine za zdravljenje luskavice

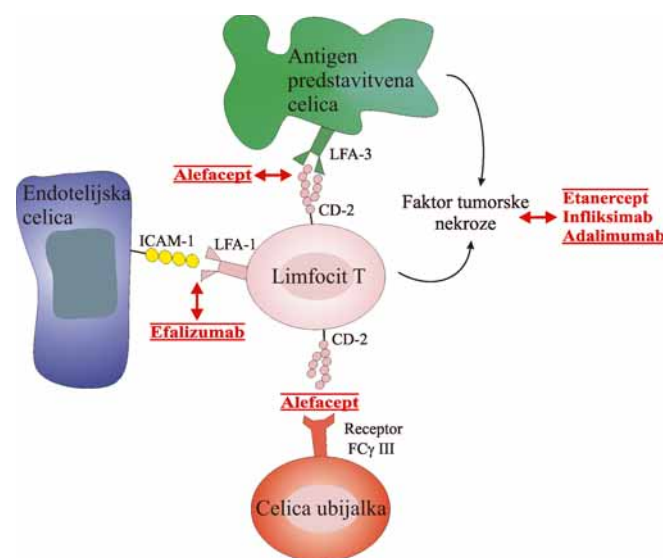
4.1 Zmanjšanje aktivacije limfocitov T in njihove migracije

Efalizumab

Efalizumab je humanizirano monoklonsko IgG protitelo, usmerjeno proti podenoti CD11a molekule LFA-1 na limfocitih T (slika 3) (16). Izdelujejo ga v celicah ovarijskega kitajskega hrčka. Efalizumab je humaniziran z namenom zmanjšanja njegove imunogenosti, kar dosežejo z vstavljanjem mišjih hipervariabilnih regij v splošne človeške težke in lahke verige IgG1/ κ (17). Molekulo LFA-1 uvrščamo v družino levkocitnih integrinov β 2, ki skrbijo za adhezijo in koaktivacijo celic. LFA-1 je heterodimer, sestavljen iz podenote CD18, ki je pogosta β -veriga pri receptorjih družine integrinov β 2, in za receptor specifične α -verige CD11a. Efalizumab cilja specifično α -verigo CD11a. Ligandi za LFA-1 so molekule ICAM-1, ICAM-2 in ICAM-3, ki jih izražajo antigen predstavitvene celice, endotelijske celice, keratinociti in fibroblasti. Pri luskavici je izražanje molekul ICAM celo povečano. Povezava LFA-1 in molekul ICAM je pomembna za usmerjanje limfocitov T v predel vnetja v koži, adhezijo celic na keratinocite in endotelijske celice ter njihovo aktivacijo. Učinkovina se veže na molekulo LFA-1, jo prekrije in s tem prepreči povezavo s svojimi fiziološkimi ligandi. Raven izražanja molekul CD11a se ob vezavi zniža za 70-85 %, pri tem pa je na celicah prekrito 95% CD11a (18). Posledica je zmanjšan vstop limfocitov T v predel vnetja in omejitev njihove aktivacije (19), kar ublaži znake luskavice. Povezava efalizumaba z LFA-1 je reverzibilna in ne vpliva bistveno na celokupno število limfocitov T, kar bi sicer lahko povečalo dovzetnost za infekcije (16).

Zdravilo je v Evropi in Ameriki registrirano in namenjeno odraslim bolnikom z zmerno do hudo kronično luskavico s plaki, ki se ne odzivajo, prenašajo, ali imajo kontraindikacije za drugo sistemsko zdravljenje (ciklosporin, metotreksat, PUVA). Bolnike zdravijo 12

tednov z injiciranjem efalizumaba s.c. Začetni odmerek je 0,7 mg/kg, kateremu sledi enajst tedenskih odmerkov po 1 mg/kg. Biološka razpoložljivost je 50 %. Za razliko od drugih učinkovin, se efalizumab lahko uporablja skozi daljši čas brez vmesnih prekinitev. Klinično se prvi učinki pokazažejo že po dveh tednih. Zmanjšajo se luskavična žarišča, plaki se stanjšajo, izboljša se kakovost življenja. Zdravljenje je učinkovito pri približno tretjini bolnikov (20). Spodbudni so tudi podatki o neželenih učinkih, dobljeni na vzorcu 3200 ljudi, ki so jih zdravili z efalizumabom. Večina bolnikov zdravljenje dobro prenaša. Pri tem niso dokazali povečanega tveganja za okužbe ali rakava obolenja (21), niti hepatotoksičnosti in nefrotoksičnosti. Število levkocitov se je sicer povečalo, toda po končanem zdravljenju se je vrnilo na začetno raven. Štirinajst odstotkov bolnikov z luskavico je razvilo imunski odziv na efalizumab s protitelesi, vendar je bil titer protiteles nizek in se ni povečeval med zdravljenjem. Bolj pogosti neželeni učinki vključujejo gripi podobne znake kot so glavobol, mrzlico, bolečino, vročino, mialgijo, bolečine v križu. Od resnejših neželenih učinkov so zabeležili trombocitopenijo. Efalizumab uporabljajo pri izbranih bolnikih tudi na Dermatološki kliniki v Ljubljani.



Slika 3: Mehanizem delovanja novjših imunomodulatornih učinkovin. ICAM-1 – žilnecelična adhezijska molekula-1; LFA-1 – z delovanjem limfocita povezan antigen tipa 1.

Figure 3: Mechanism of action of new immunomodulatory entities. ICAM-1 – intracellular adhesion molecule-1; LFA-1 – lymphocyte function associated antigen type 1.

4.2 Zmanjšanje deljenja limfocitov T

Alefacept

Alefacept je rekombinantni fuzijski protein, sestavljen iz končne domene LFA-3 in konstantnega dela (Fc) človeškega IgG1. Molekulo

LFA-3 izražajo antigen predstavitvene celice in je fiziološki ligand za receptor CD2, ki ga imajo limfociti T in celice ubijalke. Povezava med molekulama služi kot dodatni stimulus pri aktivaciji limfocitov T. Za aktivacijo limfocita T namreč ne zadošča interakcija z antigen predstavitveno celico prek glavnega tkivnoskladnostnega kompleksa, pač pa je potreben še dopolnilni stimulus prek sosednjih molekul (npr. LFA-3 in CD2). Alefacept se kompetitivno veže na receptor CD2 celic T in onemogoči povezavo CD2 z LFA-3 (slika 3). Odsotnost kostimulacije zaradi delovanja alefacepta zmanjša delež aktivacije in proliferacije T-limfocitov. Dodatno se Fc-del učinkovine veže na receptor FcγIII (CD16), ki ga najdemo na celicah ubijalkah (slika 3) (21). Celice ubijalke ob vezavi selektivno usmerijo napad s sproščanjem grancima in v celicah T sprožijo program celične smrti oziroma apoptoze. Ob tem število aktiviranih celic T in spominskih celic T v koži močno upade, prav tako se zmanjša količina prisotnega IFN-γ.

Alefacept v Evropi ni registriran, pač pa je intramuskularno obliko registrirala FDA v Ameriki. Zdravljenje z odmerkom 15 mg 1-krat tedensko traja 12 tednov. V kolikor potrebujejo bolniki nadaljevanje zdravljenja, sledi najprej 12-tedenski premor z opazovanjem. Glavni zadržek pri uporabi alefacepta je od odmerka odvisna limfopenija, zaradi česar se mora ves čas zdravljenja spremljati število limfocitov v krvi. Čeprav alefacept zmanjša število celic T, povečane nevarnosti za okužbe ali rakava obolenja niso dokazali (21). Razlog temu je zmanjšanje števila limfocitov T predvsem na račun spominskih limfocitov, medtem ko se število nativnih limfocitov ohrani (22). Poleg tega se celokupno število limfocitov povrne na začetno raven takoj po prenehanju zdravljenja. Med zdravljenjem prav tako niso ugotovili povečane toksičnosti za organe.

4.3 Zaviralci faktorja tumorske nekroze-α

Infliksimab

TNFα je neizpodbitno vpleten v patogenezo luskavice. Količina TNFα je v luskavičnih lezah povečana in njegov nivo dobro korelira z resnostjo bolezenskih znakov (23). TNFα preko različnih mehanizmov pospešuje vnetje, spodbudi sintezo vnetnih citokinov (IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, TGFα), prostaglandinov (PGE₂) in levkotrienov (LTB₄), adhezijskih molekul (E-selektin, ICAM), kolagenaz in matriks metaloproteinaz, ojača aktivacijo limfocitov in sodeluje pri procesu apoptoze (24).

Infliksimab je himerno (mišje-človeško) monoklonsko IgG protitelo, ki nevtralizira TNFα ter sproži s komplementom povzročeno lizo tistih celic, ki TNFα izražajo na površini (slika 3) (21). Posredno zmanjša tudi sintezo drugih vnetnih citokinov ter ostalih sodelujočih molekul, na katere navadno vpliva TNFα. Delovanje učinkovine zameji prehajanje celic v območje vnetja ter omeji deljenje keratinocitov. Sprva so infliksimab uporabljali za zdravljenje Crohnove bolezni in revmatoidnega artritisa, nato pa so se usmerili v možnosti zdravljenja luskavice, ko so opazili izboljšanje pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so imeli tudi luskavico. Infliksimab uporabljajo za zdravljenje Chronove bolezni, revmatoidnega in psoriatičnega artritisa, ulceroznega kolitisa, ankilozirajočega spondilitisa in zmerne do hude luskavice. Za zdravljenje luskavice dajejo odmerke 5 mg/kg v obliki 2-urne intravenske infuzije, ki jo ponovijo po 2 in 6 tednih, nato pa dajemo infuzijo vsakih 8 tednov. Če bolnik ne pokaže nobenega odziva po 14 tednih (torej po 4 odmerkih), se zdravljenje z

infliksimabom prekine (25). Velja, da se pri odzivnih bolnikih izboljšanje lahko zazna že dva tedna po infuziji infliksimaba. Klinične študije so dokazale, da 82 % bolnikov, ki prejemajo infliksimab, izkazuje več kot 75-% izboljšanje glede na površino in jakost prizadete kože. Resnejših neželenih učinkov zdravljenje z infliksimabom ne povzroča. Najpogostejši so neželeni učinki povezani z infuzijo. Bolniki lahko doživijo vročico ali mrzlico, redkeje tudi hipotenzijo, hipertenzijo, bolečino v prsih, dispnejo in reakcije na mestu vboda. Pri dajanju infliksimaba se lahko razvijejo nevtralizirajoča protitelesa, ki pri naslednjem dajanju zdravila povzročijo preobčutljivostno reakcijo v obliki anafilaktičnega šoka, zato morajo biti pri infundiranju na voljo sredstva za nujno pomoč (adrenalin, antihistaminiki, kortikosteroidi in oprema za umetno ventilacijo). V izogib blagim prehodnim neželenim učinkom lahko bolnikom pred infliksimabom dajemo premedikacijo (antihistaminik, hidrokortizon, paracetamol) (25). Vredno je opozoriti, da za inhibitorje TNFα veljajo nekateri skupni previdnostni ukrepi, ki so opisani na koncu besedila o učinkovinah skupine zaviralcev TNFα.

Etanercept

Etanercept je rekombinantna molekula sestavljena iz dveh človeških domen p75 receptorja TNFα pripetih na Fc regijo človeškega IgG1. Kot celota je etanercept povsem človeški dimerni fuzijski protein. Izdelujejo ga v celicah ovarijev kitajskega hrčka. Podobno kot infliksimab se veže na TNFα in ga nevtralizira ter tako zmanjša njegovo delovanje (slika 3). Etanercept ima celo večjo afiniteto do TNFα kot naravni receptorji, saj so le-ti monomerni. Trenutno je registriran za zdravljenje revmatoidnega in psoriatičnega artritisa. Njegovo učinkovitost za zdravljenje luskavice so v drugi klinični fazi preverili med drugim v 24-tedenski dvojno slepi klinični študiji proti placebo. Po 12 tednih je bil delež bolnikov z več kot 75-% izboljšanjem v skupini, ki je prejela etanercept, bistveno večji (30 %) kot v kontrolni skupini (2 %) (21). Podatki nakazujejo, da etanercept ublaži znake bolezni in izboljša kakovost življenja bolnikom z luskavico. Pri dajanju etanercepta moramo biti previdni, saj zaviranje delovanja TNFα pripelje do okrnitve imunske obrambe proti okužbam in rakavim obolenjem.

Adalimumab

Najnovejši v vrsti učinkovin za nevtralizacijo TNFα je adalimumab – človeško rekombinantno protitelo razreda IgG1 (24). Izdelujejo ga s pomočjo fagne tehnologije. Z veliko afiniteto in specifičnostjo se veže na TNFα in prepreči njegovo vezavo na površinske receptorje p55 in p75 (slika 3). Adalimumab tudi lizira celice z izraženim TNFα na površini v prisotnosti komplementa. Zelo redko povzroči imunski odziv, saj je enak človeškemu IgG (26). Zaenkrat ga uporabljajo za zdravljenje revmatoidnega in psoriatičnega artritisa. Njegovo učinkovitost za zdravljenje luskavice še preverjajo v kliničnih študijah. V dvojno slepi 12-tednov trajajoči klinični študiji so dajali adalimumab v odmerku 40 mg vsak drugi teden in ugotovili, da se 53 % bolnikom znaki izboljšajo za več kot 75 %. V primeru, da so dajali enak odmerek vsak teden, je primerljivo izboljšanje doseglo 80 % bolnikov. Med skupinama ni bilo značilnih razlik pri obravnavi neželenih učinkov (27). Najbolj pogosti neželeni učinki ob dajanju adalimumaba so povezani z injiciranjem zdravila (eritem, bolečina, otekanje, srbenje ali krvavitve).

Vsi zaviralci TNF α imajo nekaj skupnih neželenih učinkov in previdnostnih ukrepov. Glavna skrb so okužbe, povečano tveganje za limfome, bolezen demielinizacije, srčne težave in lupus. Pregled podatkov o okužbah, ki nastanejo zaradi zdravljenja z zaviralci TNF α , na prvo mesto umešča tuberkulozo (28). Le-ta se lahko pojavi na novo ali ponovno izbruhne iz latentne oblike. V splošnem velja, da so po nevtralizaciji TNF α favorizirani znotrajcelični patogeni, ki so pri ljudeh navadno prisotni v kroničnem latentnem stanju in jim drugače razvoj preprečuje celična imunost. Skrb za limfome je glede na okoliščine upravičena, vendar zahteva nadaljno ovrednotenje povezave med uporabo zgornjih učinkovin in limfomi (29). Med zdravljenjem z zaviralci TNF α so opazili povečano incidenco nevroloških poškodb – demielinizacijskih okvar – kot je npr. multipla skleroza (30). Zaradi teh spoznanj priporočajo, da se izognemo dajanju infliksimaba, etanercepta in adalimumaba ljudem z multiplo sklerozo ali kadar je bolezen prisotna v bolnikovi družini. Učinkovine iz skupine zaviralcev TNF α lahko povzročijo ali poslabšajo srčne težave, vendar morajo neposredno povezavo še potrditi (31). Pri uporabi infliksimaba in etanercepta so zaznali tvorbo protijedrnih protiteles in protiteles proti DNA. Posledica tega je z učinkovinami povzročen sistemski eritematozni lupus (32).

5 Učinkovine v razvoju

Onercept

Onercept je rekombinanten človeški TNF α -receptor p55 tipa I. Trenutno je v tretji klinični fazi preizkušanja. Dajejo ga v odmerkih 150 mg subkutano 3-krat tedensko. V drugi klinični fazi je dosegel pri 54 % bolnikov 75-% izboljšanje (33).

Pimekrolim

Pimekrolim je makrolaktamski derivat askomicina. Z veliko afiniteto se veže na citosolni receptor in zavira od kalcija odvisno fosfatazo kalcineurin, s čimer prepreči defosforilacijo citosolne oblike transkripcijskega faktorja NF-AT (ang. *nuclear factor of the activated T cell*). Pimekrolim na ta način zmanjša sproščanje vnetnih mediatorjev (IL-2, IFN γ , TNF α) in preko njih aktivacijo in deljenje limfocitov T. Na zmanjšanje deljenja keratinocitov, endotelijskih celic in fibroblastov neposredno ne vpliva (34). Kot učinkovitega imunomodulatorja so ga preizkusili v *per os* in topikalni obliki v kliničnih študijah za zdravljenje luskavice. 1 % mazilo pimekrolima je bilo učinkovito skoraj tako kot clobetasol (35). Podobno je privedlo sistemsko zdravljenje z 20 ali 30 mg pimekrolima dvakrat na dan do očitnega izboljšanja bolezenskih znakov brez resnih neželenih učinkov (36).

Roziglitazon

Roziglitazon je peroralni antidiabetik (registriran v Evropi in Ameriki) in njegovo učinkovitost preverjajo tudi za zdravljenje luskavice. Kot antidiabetik je selektiven agonist receptorja PPAR- γ (ang. *peroxisome proliferators-activated receptor- γ*) v mišicah, maščevju in jetrih. Deluje na od insulina odvisne gene in sodeluje v biokemijskih poteh sinteze, izrabe in transporta glukoze. Hkrati PPAR- γ zavira tvorbo citokinov in spodbuja diferenciacijo celic (37). Roziglitazon preko PPAR- γ zavira deljenje keratinocitov, v luskavičnih leham pa pospeši njihovo dozorevanje. Celokupni rezultat pri bolnikih z luskavico je zmanjšana

debelina leh, boljša diferenciacija keratinocitov in omejitev vnetja (38, 39).

Mikofenolna kislina

Mikofenolno kislino so leta 1913 prvič izolirali iz kulture *Penicillium stoloniferum*. Kasneje so ugotovili njene protibakterijske, protivirusne, protiglivične in imunosupresivne lastnosti (40). Učinkovina je nekompetitivni inhibitor inozinmonofosfat-dehidrogenaze in se vpleta v *de novo* sintezo purinov oziroma gradnikov za tvorbo DNA in RNA. Inozin-5-fosfat in ksantin-5-fosfat se ne pretvorita več v gvanozin-5-fosfat, kar prepreči prekomerno deljenje limfocitov T in B, tvorbo protiteles in nastanek citotoksičnih celic. Zaradi kancerogenosti in povzročanja gastrointestinalnih motenj mikofenolne kisline niso uporabljali. Znova je postala zanimiva, ko so z namenom izboljšanja njene biološke uporabnosti, učinkovitosti in boljšega prenašanja pri bolnikih, razvili mofetilmikofenolat, polsintezni 2-morfolino ester mikofenolne kisline. Najprej so ga registrirali v Ameriki leta 1995 in naslednje leto v Evropi za preprečevanje zavračanja presadkov ledvic. Leta 1975 so prvič dokazali učinkovitost mikofenolne kisline pri zdravljenju luskavice (41). Zdaj, po razvoju njenega derivata se dermatologi ponovno zanimajo za zdravljenje kožnih bolezni, v katerih igra pretežno vlogo imunski odziv. Klinično so mofetilmikofenolat že ovrednotili na omejenem številu bolnikov in ugotovili značilno izboljšanje bolezenskih znakov (42, 43), vendar je za njegovo varno uvedbo v zdravljenje potrebna dodatna klinična obravnava.

6 Sklep

Očitno je, da je patogeneza luskavice imunsko pogojena. Prevladujoče starejše imunosupresivne učinkovine (metotreksat, ciklosporin, retinoidi) so sicer do določene stopnje učinkovite, vendar pogosto povzročajo resne neželene učinke in bolezen se po prenehanju zdravljenja ponovi. Nova generacija učinkovin deluje na specifičnih mestih pri razvoju vnetja (npr. aktivacija limfocitov T, sproščanje vnetnih citokinov) in ga selektivno zavre brez neželenih učinkov kot so hepatotoksičnost, nefrotoksičnost in zaviranje rasti kostnega mozga. Upajmo, da bodo nove učinkovine bolnikom koristile do te mere, da jih bolezen ne bo več ovirala in se jim bo uspelo popolno vključiti v družbo.

Kljub številnim spoznanjem o razvoju luskavice pa je še vedno neznan vzročni antigen za nastanek bolezni.

7 Literatura

1. Christophers E. Psoriasis—epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol 2001; 26: 314-20.
2. Shear NH. Fulfilling an unmet need in psoriasis : do biologicals hold the key to improved tolerability? Drug Saf 2006; 29: 49-66.
3. Gold MH, Holy AK, Roenigk HH, Jr. Beta-blocking drugs and psoriasis. A review of cutaneous side effects and retrospective analysis of their effects on psoriasis. J Am Acad Dermatol 1988; 19: 837-41.
4. Wolf R, Tamir A, Brenner S. Psoriasis related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. Dermatologica 1990; 181: 51-3.
5. Baker H. Psoriasis—clinical features. Br Med J 1971; 3: 231-3.
6. Lazarus GS, Gilgor RS. Psoriasis, polymorphonuclear leukocytes, and lithium carbonate. An important clue. Arch Dermatol 1979; 115: 1183-4.
7. Valdimarsson H, Sigmundsdottir H, Jonsdottir I. Is psoriasis induced by streptococcal superantigens and maintained by M-protein-specific T cells that cross-react with keratin? Clin Exp Immunol 1997; 107 (1): 21-4.

8. Mallon E, Bunker CB. HIV-associated psoriasis. *AIDS Patient Care STDS* 2000; 14: 239-46.
9. Bos JD, De Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunol Today* 1999; 20: 40-6.
10. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (2): ii30-6.
11. Sprent J. Direct stimulation of naive T cells by antigen-presenting cell vesicles. *Blood Cells Mol Dis* 2005; 35: 17-20.
12. Gottlieb AB. Psoriasis. Immunopathology and immunomodulation. *Dermatol Clin* 2001; 19: 649-57, viii.
13. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-7.
14. Hudson PJ, Souriau C. Engineered antibodies. *Nat Med* 2003; 9: 129-34.
15. Houdebine LM. Antibody manufacture in transgenic animals and comparisons with other systems. *Curr Opin Biotechnol* 2002; 13: 625-9.
16. Weinberg JM. An overview of infliximab, etanercept, efalizumab, and alefacept as biologic therapy for psoriasis. *Clin Ther* 2003; 25: 2487-505.
17. Efalizumab. Anti-CD11a monoclonal antibody—Genentech/Xoma, HU 1124, hu1124, xanelim. *Drugs R D* 2002; 3: 40-3.
18. Raptiva(r) (Efalizumab) - SPC 2002.
19. Julien D, Prinz JC, Langley RG et al. T-cell modulation for the treatment of chronic plaque psoriasis with efalizumab (Raptiva): mechanisms of action. *Dermatology* 2004; 208: 297-306.
20. Weinberg JM, Bottino CJ, Lindholm J et al. Biologic therapy for psoriasis: an update on the tumor necrosis factor inhibitors infliximab, etanercept, and adalimumab, and the T-cell-targeted therapies efalizumab and alefacept. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 544-55.
21. Gottlieb AB, Bos JD. Recombinantly engineered human proteins: transforming the treatment of psoriasis. *Clin Immunol* 2002; 105: 105-16.
22. Gordon KB, Vaishnav AK, O'Gorman J et al. Treatment of psoriasis with alefacept: correlation of clinical improvement with reductions of memory T-cell counts. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1563-70.
23. Bonifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis. *Int J Dermatol* 1999; 38: 241-51.
24. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. *Br J Dermatol* 2004; 151: 3-15.
25. Renicade(r) (infliximab) - SPC 2000.
26. van de Putte LB, Atkins C, Malaise M et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 508-16.
27. Chen DM, Gordon K, Leonardi C. Adalimumab efficacy and safety in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: preliminary findings from a 12-week dose-ranging trial Abstract 2 presented at the 62nd meeting of the American Academy of Dermatology 2004.
28. Hamilton CD. Infectious complications of treatment with biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 393-8.
29. Brown SL, Greene MH, Gershon SK et al. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3151-8.
30. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2862-9.
31. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003; 138: 807-11.
32. Debandt M, Vittecoq O, Descamps V et al. Anti-TNF-alpha-induced systemic lupus syndrome. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 56-61.
33. Winterfield LS, Menter A, Gordon K et al. Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (2): ii87-90; discussion ii1-2.
34. Wolff K. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of atopic dermatitis. *Skin Therapy Lett* 2005; 10: 1-6.
35. Mrowietz U, Graeber M, Brautigam M et al. The novel ascomycin derivative SDZ ASM 981 is effective for psoriasis when used topically under occlusion. *Br J Dermatol* 1998; 139: 992-6.
36. Wolff K. Oral pimecrolimus effective in treating psoriasis. . Program of the 61st Annual Meeting of the American Academy of Dermatology 2003.
37. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998; 391: 82-6.
38. Ellis CN, Varani J, Fisher GJ et al. Troglitazone improves psoriasis and normalizes models of proliferative skin disease: ligands for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibit keratinocyte proliferation. *Arch Dermatol* 2000; 136: 609-16.
39. Pershadsingh HA, Sproul JA, Benjamin E et al. Treatment of psoriasis with troglitazone therapy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1304-5.
40. Kitchin JE, Pomeranz MK, Pak G et al. Rediscovering mycophenolic acid: a review of its mechanism, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 445-9.
41. Jones EL, Epinette WW, Hackney VC et al. Treatment of psoriasis with oral mycophenolic acid. *J Invest Dermatol* 1975; 65: 537-42.
42. Geilen CC, Arnold M, Orfanos CE. Mycophenolate mofetil as a systemic antipsoriatic agent: positive experience in 11 patients. *Br J Dermatol* 2001; 144: 583-6.
43. Zhou Y, Rosenthal D, Dutz J et al. Mycophenolate mofetil (CellCept) for psoriasis: a two-center, prospective, open-label clinical trial. *J Cutan Med Surg* 2003; 7: 193-7.