

Dr n. med. Renata Suchanek

Katedra i Zakład Genetyki Medycznej Wydziału Farmaceutycznego z OML, SUM w Katowicach,
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Jan Kowalski

Leki biologiczne w dermatologii

Leki biologiczne stanowią grupę leków, w których substancje biologicznie czynne są białkami i pochodzą od żywych organizmów. Substancje te występują naturalnie w organizmie lub mogą być wytworzone w procesach biotechnologicznych w koloniach żywych organizmów, nie są one produktem syntezy chemicznej. Do leków biologicznych zalicza się: krew i produkty krwiopochodne, szczepionki, antytoksyny, komórki i tkanki używane w transplantologii, rekombinowane białka, hormon wzrostu, insulinę, cytokiny czy przeciwciała^[1]. Typ leczenia chorób z wykorzystaniem tych leków nosi nazwę terapii biologicznej^[2].

Leki, które są produkowane z wykorzystaniem technik rekombinowanego DNA, dzielą się na trzy grupy: rekombinowane ludzkie cytokiny, białka fuzyjne i przeciwciała monoklonalne. Zadaniem tych leków jest modyfikacja odpowiedzi immunologicznej na drodze albo jej stymulacji, albo hamowania. Mechanizm działania leków biologicznych można podzielić na kilka grup, leki te mogą: posiadać funkcję podobną do prawidłowych białek ludzkich, oddziaływać na dane białko, wiązać się z receptorem dla konkretnego białka. Leki biologiczne są peptydami lub białkami, zatem, aby nie uległy degradacji w przewodzie pokarmowym, muszą być podawane drogą dożylną, domięśniową lub podskórną.

Rekombinowane cytokiny

Cytokiny to białkowe cząsteczki, które pełnią bardzo liczne funkcje, regulują wzrost i różnicowanie komórek, są mediatorami reakcji immunologicznych i zapalnych, regulują krwiotworzenie. Cytokiny dzielą się na: interleukiny, interferony, chemokiny, hematopoetyny (czynnik stymulujący kolonie granulocytarne (G-CSF) i granulocytarno-makrofagowe (GM-CSF)), cytokiny TNF-podobne^[3]. Charakterystycznymi cechami cytokin są plejotropia, czyli zdolność danej cytokiny do wywoływania różnych efektów i oddziaływania z różnymi komórkami oraz redundacja, czyli zdolność różnych cytokin do wywoływania tego samego efektu. Rekombinowane ludzkie

cytokiny w swojej nazwie posiadają przedrostek rhu-.

Na dzień dzisiejszy leki z grupy rekombinowanych cytokin nie znalazły zastosowania w leczeniu dermatoz. Z innych wskazań stosuje się rekombinowaną interleukinę -2 (rhu IL-2) oraz interleukinę -11 (rhu IL-11). Preparaty rhu IL-2 (Aldesleukina, Proleukina) są stosowane głównie w leczeniu nowotworów takich jak rak nerki czy czerniak złośliwy. IL-2 jest silnym czynnikiem wzrostowym limfocytów T i zwiększającym ich cytotoxiczność przeciwko komórkom nowotworowym. IL-11 jest czynnikiem wzrostu trombocytów, który bezpośrednio wzmacnia proliferację hematopoetycznych komórek macierzystych, indukuje proliferację i dojrzewanie megakariocytów. Rekombinowana IL-11 (Neumega) jest wykorzystywana w trombocytopeniach, granulocytopeniach czy anemiach po chemioterapii nowotworów⁴¹.

Białka fuzyjne

Białka fuzyjne są to polipeptydy powstałe z połączenia dwóch (lub kilku) niezależnych białek (lub ich fragmentów). Białka te mogą być połączone ze sobą bezpośrednio lub za pomocą krótkiego odcinka łączącego tzw. linkera. Funkcja białka fuzyjnego jest pochodną funkcji połączonych białek wyjściowych. Nazwy międzynarodowe tych białek posiadają końcówkę -cept (alefacept, etanercept). Łączenie ze sobą kilku białek daje możliwość ulepszenia właściwości jednego z nich. Jest np. możliwe wydłużenie biologicznego półtrwania, podwyższenie aktywności biologicznej, tworzenia dimerów pierwotnego białka (co może zwiększyć trwałość), zapewnienie dokowania do wybranych receptorów lub zwiększenia siły oddziaływania z nimi⁵³.

Etanercept (preparat Enbrel) to lek o działaniu przeciwzapalnym. Pod względem budowy jest to białko fuzyjne złożone z re-

ceptora dla cytokiny TNF- α oraz fragmentu Fc ludzkiej IgG1. Enbrel ma zdolność wiązania krążącego TNF- α , co zapobiega wiązaniu go do receptorów na komórkach, blokując w ten sposób włączenie kaskady reakcji zapalnej. Enbrel nie wpływa natomiast na TNF- α związany na komórkach⁶⁴. Ze wskazań dermatologicznych jest stosowany do leczenia:

- a) łuszczycy plackowatej u osób dorosłych z chorobą o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego. Lek stosuje się u pacjentów, u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na inne leki lub którzy nie mogą przyjmować innych leków stosowanych w leczeniu tej choroby. Enbrel jest jedynym lekiem biologicznym dopuszczonym do leczenia młodzieży i dzieci po 6 r.ż. z przewlekłą ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe albo fototerapię^{6,71};
- b) łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na inne metody leczenia.

Alefacept (Amevive) to lek przeznaczony do leczenia łuszczycy, jednak ze względu na małą skuteczność oraz wysokie ryzyko działań niepożądanych nie został on zarejestrowany w Unii Europejskiej i nie jest dostępny w Polsce. Alefacept to białko fuzyjne złożone z cząsteczki LFA-3 i ludzkiej IgG. Mechanizm działania opiera się na hamowaniu aktywacji limfocytów T⁷¹. W roku 2011 przerwano produkcję oraz sprzedaż leku. Producent podkreśla, że decyzja wynikała wyłącznie z polityki firmy. Nie była ona związana ani z testami dotyczącymi bezpieczeństwa leku, ani z żadnymi formami zakazu czy obostrzeń wydanych przez FDA [<http://www.amevive.com/Patient%20letter.pdf>].

Przeciwciała monoklonalne

W odróżnieniu od przeciwciał poliklonalnych, które wiążą różne antygeny, przeciwciała monoklonalne wykazują swoistość tylko względem danego antygeny. Większość stosowanych w terapii przeciwciał monoklonalnych to immunoglobulin G (IgG). Przeciwciała IgG są zbudowane z dwóch polipeptydowych łańcuchów lekkich (L) i dwóch ciężkich (H) połączonych mostkiem disulfidowym, co przypomina literę Y. W budowie obu łańcuchów (L, H) wyróżniamy części zmienne (Fab) oraz części stałe (Fc). Miejsce wiązania antygeny znajduje się w Fab, natomiast część stała jest identyczna we wszystkich immunoglobulinach tego samego izotopu. Oprócz klasycznych przeciwciał monoklonalnych, tzn. niemodyfikowanych tworzone są przeciwciała sprzężone z toksynami bakteryjnymi (tzw. immunotoksyny), izotopami czy lekami. Tworzy się też przeciwciała o podwójnej swoistości, które w swojej budowie mają cztery fragmenty Fab, co umożliwia im wiązanie cztery antygenów równocześnie. Przeciwciała tego typu otrzymuje się poprzez sprzężanie dwóch pojedynczych przeciwciał^[3,8].

Mechanizm działania przeciwciał monoklonalnych

Przeciwciało monoklonalne wiąże się ze swoistym dla niego białkiem (antygenem), które jest obecne albo na powierzchni komórek, albo w układzie krążenia (forma rozpuszczona antygeny). Najczęściej wiązanie to prowadzi do zahamowania aktywności białka, czyli wywołuje efekt immunosupresji. Początkowo większość przeciwciał monoklonalnych otrzymywano z komórek mysich, co skutkowało silną reakcją immunologiczną skierowaną przeciwko białku mysitemu^[3]. Obecnie dzięki inżynierii genetycznej możliwe stało się otrzymywanie przeciwciał, które

zawierają 65-90% sekwencji ludzkich przeciwciał, są to przeciwciała chimeryczne. Natomiast przeciwciała monoklonalne, będące w 95% przeciwciałami ludzkimi, noszą nazwę przeciwciał humanizowanych. Obecnie jest możliwe otrzymywanie przeciwciał o budowie w 100% zgodnej z budową przeciwciał u ludzi. W leczeniu stosuje się wszystkie wymienione typy przeciwciał monoklonalnych^[8,9].

Nazewnictwo przeciwciał monoklonalnych

Przeciwciała monoklonalne w swojej nazwie międzynarodowej mają wspólną końcówkę -mab (ang. *Monoclonal AntiBodie*) dodawaną na końcu nazwy. W nazwie zakodowany jest też typ przeciwciała, który dodawany jest przed końcówką -mab. I tak przeciwciała mysie mają wrostek -o- (np. *adrelomab*); przeciwciała chimeryczne: -xi- (np. *infliximab*); humanizowane: -zu- (np. *efalizumab*); ludzkie: -u- (np. *adulimumab*)^[10].

Wskazania dermatologiczne

Łuszczyca zwykła

Łuszczyca zwykła (*psoriasis*) to przewlekła niezakaźna choroba skóry. Najbardziej typowa jej postać objawia się czerwonymi zgrubiałymi zmianami na skórze, które są pokryte srebrzystą łuską. Zmiany te mogą swędzieć lub boleć. Najczęściej umiejscowione są na łokciach, kolanach, nogach, dłoniach, twarzy, skórze głowy pokrytej włosami. Mogą jednak pojawiać się w dowolnej części ciała, obejmując paznokcie, genitalia czy jamę ustną. Łuszczyca dotyczy ludzi we wszystkich grupach wiekowych, zarówno kobiet, jak i mężczyzn. Predyspozycja do rozwoju łuszczycy jest dziedziczna rodzinna. Etiopatogeneza łuszczycy poznana jest stosunkowo dobrze. Keratynocyty na skutek czynników czy to genetycznych, czy środo-

wiskowych ulegają pobudzeniu i produkują czynniki prozapalne, które aktywują limfocyty T i wywołują ich migrację. Migrujące limfocyty T tworzą w naskórku i skórze właściwej nacieki, co wzmacnia reakcję zapalną i indukuje hiperprolifrację keratynocytów naskórka^[11].

Obecnie w Polsce do leczenia łuszczycy dopuszczonych jest kilka leków biologicznych. Etanercept (preparat Enbrel) oraz leki będące przeciwciałami monoklonalnymi: infliximab (preparat Remicade); adalimumab (preparat Humira); ustekinumab (preparat Stelara); golimumab (preparat Simponi). Preparaty remicade, humira, simponi blokują TNF- α zarówno krążący w surowicy, jak i związany na komórkach (co odróżnia je od enbrelu). Natomiast preparat stelara wiąże przeciwciała IL-12 i IL-23.

Leki blokujące TNF- α (infliximab, adalimumab) są dopuszczone do stosowania w terapii łuszczycy zwyczajnej i łuszczycowego zapalenia stawów, natomiast ustekinumab tylko do terapii łuszczycy zwyczajnej. Z kolei golimumab jest stosowany tylko w aktywnym i postępującym łuszczycowym zapaleniu stawów^[12-15].

Wskazania do leczenia biologicznego w przebiegu łuszczycy

Leki biologiczne zaleca się do stosowania u pacjentów z łuszczycą zwyczajną o średnim lub dużym nasileniu, u których co najmniej dwie różne metody tradycyjnej terapii ogólnej nie przyniosły efektu leczniczego. Drugą grupę stanowią chorzy z łuszczycą, którzy mają przeciwwskazania do stosowania innych metod terapii ogólnej. Przeciwwskazania te muszą być oparte na zaleceniach producenta danego leku w stosunku do jego stosowania lub aktualnej wiedzy medycznej^[7].

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów podanie leków biologicznych

można rozważyć w tzw. aktywnej postaci schorzenia, w której nie ma efektu leczniczego po zastosowaniu co najmniej dwóch leków przeciwrzeczniczych stosowanych w monoterapii lub leczeniu złożonym^[7].

Atopowe zapalenie skóry

Atopowe zapalenie skóry (ang. *atopic dermatitis* – AZS) jest przewlekłą zapalną chorobą skóry właściwej i naskórka. Charakteryzuje się nasilonym świądem, typowymi wykwitami i nawrotami. Patomechanizm AZS jest złożony i nie został dotychczas w pełni poznany. Znaczącą rolę odgrywa nadprodukcja immunoglobuliny E (IgE) oraz zaburzenia bariery skórno-naskórkowej. Stężenie IgE w surowicy przekracza normę i jest znacząco wyższe w porównaniu z chorymi na astmę atopową czy alergiczny nieżyt nosa^[16].

Omalizumab (preparat Xolair) jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym przeciwciała IgE, co uniemożliwia połączenie ich ze swoimi receptorami na komórkach tucznych i bazofilach. W ten sposób zmniejsza się ilość wolnej IgE zdolnej do wyzwolenia kaskady alergicznej. Lek został zarejestrowany do leczenia astmy oskrzelowej, gdzie jest skuteczny^[17]. Doniesienia o zastosowaniu tego leku w atopowym zapaleniu skóry są zróżnicowane. Zastosowanie dawek 300 mg i 375 mg leku u 7 pacjentów skutkowało wyraźną poprawą u 5 i umiarkowaną u 2. Natomiast w grupie 11 pacjentów leczonych dawką 150 mg skutkowało poprawą u 6, brakiem poprawy u 3, a u 2 osób nastąpiło zaostrzenie objawów choroby. Wskazuje się, że jedną z przyczyn tych rozbieżności mogą być różne poziomy IgE w surowicy pacjentów^[18,19].

Dane dotyczące stosowania inhibitorów TNF- α w AZS obejmują leki infliximab i etanercept. Leczenie infliximabem u części pacjentów wywoływało tylko początkową poprawę stanu zdrowia, jednak przed końcem

terapii objawy wracały. Długotrwała poprawa utrzymywała się tylko u bardzo małej grupy chorych^[20]. Ponadto istnieją doniesienia o pojawieniu się objawów AZS po infliximabie, gdy stosowano go z innymi wskazań u pacjentów z incydentami AZS w wywiadzie^[21]. W przypadku etanerceptu istnieją dwa doniesienia o skutecznym działaniu u dorosłych^[22], ale lek ten nie był skuteczny u dzieci^[23].

Przeciwwskazania do leczenia biologicznego

- nadwrażliwość na lek lub składnik preparatu,
- ciąża i okres karmienia piersią,
- czynne lub utajone infekcje bakteryjne, grzybicze i pierwotniakowe, wirusowe (szczególnie HIV, HBV, HCV),
- toczeń rumieniowaty układowy,
- choroby demielinizacyjne,
- ciężka niewydolność układu krążenia,
- przebyta choroba nowotworowa, której leczenie zakończono w ostatnich 5 latach,
- jednoczesne stosowanie innego leczenia immunosupresyjnego (z wyjątkiem stosowania skojarzonego infliximabu czy golimumabu z metotreksatem)^[7,12-15,17].

Działania niepożądane związane z terapią biologiczną

Do działań niepożądanych, które mogą pojawić się bezpośrednio lub w krótkim czasie po podaniu leku, należą: rumień w miejscu podania, objawy grypopodobne, bóle i zawroty głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Z działań niepożądanych długoterminowych należy zwrócić uwagę, że leki biologiczne poprzez hamowanie cytokin prozapalnych powodują obniżenie odporności komórkowej. Może to powodować częstsze

infekcje lub ujawnienie się utajonego zakażenia (np. gruźlicy). Zaleca się przed rozpoczęciem leczenia wykonać zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej oraz próbę tuberkulinową. Utajona gruźlica najczęściej reaktywuje się w pierwszych kilku miesiącach leczenia^[7]. Istnieją doniesienia o wystąpieniu ciężkich zakażeń bakteryjnych, grzybiczych czy pierwotniakowych w przebiegu stosowania leków biologicznych^[24,25]. Uważa się, że leki blokujące TNF- α mogą przyczynić się do reaktywacji wirusa HBV. Dlatego zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia wykonać badania w kierunku HBV i HCV. Nie należy stosować szczepień z żywymi szczepami wirusów w okresie stosowania leczenia^[7].

Podsumowanie

W dermatologii leki biologiczne dają nowe szanse leczenia niektórych dermatoz o przewlekłym i ciężkim przebiegu. Pacjentom, u których tradycyjne metody leczenia nie przynoszą efektu, leki te dają szanse na znaczną poprawę jakości ich życia. Na dzień dzisiejszy przeszkodą w szerokim stosowaniu tych leków są stosunkowo wysokie koszty terapii oraz wciąż słabo poznane skutki długoterminowego podawania tych leków. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie stosownych badań diagnostycznych, a w trakcie leczenia kontrolę pacjentów i właściwą ocenę skuteczności zastosowanego leczenia.

Piśmiennictwo:

1. <http://www.fda.gov>.
2. <http://www.cancer.gov>.
3. Jakóbiński M. (red): Immunologia, Wydawnictwo Naukowe PWN, W-wa 1998.
4. Szymczyk P.: Zastosowanie organizmów genetycznie modyfikowanych w farmacji. *Aptekarz Polski* 78/56; luty 2013 [online].

5. Jarecka M., Borowicz P.: Terapeutyczne i rynkowe perspektywy rekombinowanych leków. *Biotechnologia* 2005 4 (71) 7-27.
6. Etanercept (Enbrel®) charakterystyka produktu leczniczego. Wersja z dnia 24/08/2012. Dostępna na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human_med_000764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
7. Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G., Gliński W., Kaszuba A., Placek W., Rudnicka L., Reich A.: Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów) *Przegl Dermatol* 2010, 97, 1-13.
8. Powroźnik B, Kubowicz P, Pękała E. Przeciwciała monoklonalne w terapii celowanej. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2012; 66: 663-673.
9. http://www.kentabiotech.com/fully-human-monoclonal-antibodies_MAb.html.
10. General policies for monoclonal antibodies (PDF). World Health Organization. 2009-12-18. www.who.int/medicines/services/inn/generalpoliciesmonoclonalantibodiesjan10.pdf.
11. Łuczowska M., Żaba R.: Łuszczycyca. *Przewodnik Lekarza*. *Przewodnik Lekarza* 7/2005, 38-49.
12. Infliximab (Remicade) – charakterystyka produktu leczniczego. Wersja z czerwiec [eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000240/WC500050883.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000240/WC500050883.pdf), nr dok. EMA/76495/2012.
13. Adalimumab (Humira) – charakterystyka produktu leczniczego. Wersja z listopad 2012 http://www.emea.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000481/WC500050865.pdf, nr dok. EMA/65420/2013.
14. Ustekinumab (Stelara) – charakterystyka produktu leczniczego. Wersja z luty 2009 http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000958/WC500058509.pdf, nr dok. EMA/66957/2014.
15. Golimumab (Simponi) – charakterystyka produktu leczniczego. Wersja z listopad 2009 dostępna na [http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_l\(...\)2370.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_l(...)2370.pdf) nr dok. EMA/619250/2013.
16. Jenerowicz D.: Terapia biologiczna w wybranych chorobach skóry. *Przewodnik Lekarza* 7/2006; 92-99.
17. Omalizumab (Xolair) – charakterystyka produktu leczniczego. Wersja z czerwiec 2008 dostępna na http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000606/WC500057293.pdf, nr dok. EMA/437062/2010.
18. Sockolov MEI, Alikhan A., Zargari O.: Non-psoriatic dermatologic uses of monoclonal antibody therapy. *J Dermatolog Treat.* 2009; 20(6): 319-327.
19. Cassano N., Loconsole F., Coviello C., Venna G.A.: Infliximab in recalcitrant severe atopic eczema associated with contact allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006; 19(1): 237-240.
20. Walling HWI, Swick B.L.: Update on the management of chronic eczema: new approaches and emerging treatment options. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2010 Jul 28;3:99-117.
21. Ruiz-Villaverde R., Galán-Gutierrez M.: Exacerbation of atopic dermatitis in a patient treated with infliximab. *Actas Dermosifiliogr.* 2012; 103(8): 743-746.
22. Rullan P., Murase J.: Two cases of chronic atopic dermatitis treated with soluble tumor necrosis factor receptor therapy. *J Drugs Dermatol.* 2009; 8: 873-876.
23. Buka R.L., Resh B., Roberts B. et al.: Etanercept is minimally effective in 2 children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: 358-359.
24. Dotson J.L., Crandall W., Mousa H. et al.: Presentation and outcome of histoplasmosis in pediatric inflammatory bowel disease patients treated with antitumor necrosis factor alpha therapy: a case series. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17(1): 56-61.
25. Lim L.T., Ruzmetova N., Ballinger S.H., Moorthy R.S.: Acute pulmonary histoplasmosis in a patient with uveitis after infliximab therapy. *Int Ophthalmol.* 2011; 31(4): 349-351.