

# Leczenie biologiczne w dermatologii, gastroenterologii i reumatologii u dorosłych i dzieci

pod redakcją

Zygmunta Adamskiego, Krzysztofa Linke  
i Włodzimierza Samborskiego

wydanie II, poszerzone i uaktualnione



Leczenie biologiczne  
w dermatologii,  
gastroenterologii  
i reumatologii  
u dorosłych i dzieci



# **Leczenie biologiczne** w dermatologii, gastroenterologii i reumatologii u dorosłych i dzieci

pod redakcją Zygmunta Adamskiego,  
Krzysztofa Linke  
i Włodzimierza Samborskiego

Wydanie poszerzone i uaktualnione

**Leczenie biologiczne w dermatologii, gastroenterologii i reumatologii u dorosłych i dzieci**  
pod redakcją Zygmunta Adamskiego, Krzysztofa Linke i Włodzimierza Samborskiego  
Wydanie poszerzone i uaktualnione

Copyright © by Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2015

Wszystkie prawa zastrzeżone.

Żaden z fragmentów książki nie może być publikowany w jakiegokolwiek formie bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Dotyczy to także fotokopii i mikrofilmów oraz nagrywania, a także rozpowszechniania za pośrednictwem nośników elektronicznych.

Fotografie pacjentów w części II *Leczenie biologiczne w dermatologii* pochodzą ze zbiorów własnych Oddziału Chorób Skóry Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu.

**termedia**

Termedia Wydawnictwa Medyczne  
ul. Kleeberga 2  
61-615 Poznań  
tel./faks +48 61 822 77 81  
e-mail: [termedia@termedia.pl](mailto:termedia@termedia.pl)  
<http://www.termedia.pl>

Termedia Wydawnictwa Medyczne  
Poznań 2015  
Wydanie II

Projekt okładki: Olga Reszelska

eISBN: 978-83-7988-124-6

Wydawca dołożył wszelkich starań, aby cytowane w podręczniku nazwy leków, ich dawki oraz inne informacje były prawidłowe. Wydawca ani autorzy nie ponoszą odpowiedzialności za konsekwencje wykorzystania informacji zawartych w niniejszej publikacji. Każdy produkt, o którym mowa w książce, powinien być stosowany zgodnie z odpowiednimi informacjami podanymi przez producenta. Ostateczną odpowiedzialność ponosi lekarz prowadzący.

# Spis treści

Zespół autorów	7
Słowo wstępne do wydania I	9
Słowo wstępne do wydania II	11
<b>CZĘŚĆ I WPROWADZENIE DO LECZENIA BIOLOGICZNEGO</b>	<b>13</b>
<b>I.1. Podstawy molekularne leczenia biologicznego</b>	<b>15</b>
Piotr Eder, Liliana Łykowska-Szuber, Krzysztof Linke	
<b>CZĘŚĆ II LECZENIE BIOLOGICZNE W DERMATOLOGII</b>	<b>33</b>
<b>II.1. Genetyka w łuszczycy i łuszczycowym zapaleniu stawów w aspekcie terapii lekami antycytokinowymi</b>	<b>35</b>
Justyna Gornowicz-Porowska, Paweł Pietkiewicz, Monika Bowszyc-Dmochowska, Marian Dmochowski, Zygmunt Adamski	
<b>II.2. Łuszczycyca jako choroba ogólnoustrojowa</b>	<b>49</b>
Zygmunt Adamski, Kinga Adamska, Małgorzata Mazur	
<b>II.3. Łuszczycowe zapalenie stawów</b>	<b>53</b>
Zygmunt Adamski, Anna Neneman, Anna Sadowska-Przytocka	
<b>II.4. Diagnostyka obrazowa łuszczycowego zapalenia stawów</b>	<b>69</b>
Anna Sadowska-Przytocka, Anna Neneman, Zygmunt Adamski	
<b>II.5. Leczenie zmian skórnych w łuszczycy</b>	<b>75</b>
Anna Sadowska-Przytocka, Anna Neneman, Zygmunt Adamski	
• Infliksymab	81
Anna Neneman, Małgorzata Mazur, Zygmunt Adamski	
• Etanercept	106
Zygmunt Adamski, Małgorzata Dudziak	
• Adalimumab	122
Anna Neneman, Małgorzata Mazur, Zygmunt Adamski	
• Ustekinumab	143
Małgorzata Mazur, Anna Neneman, Anna Grajewska-Wołczyk, Anna Sadowska-Przytocka, Zygmunt Adamski	
<b>II.6. Przykłady leczenia biologicznego w dermatologii</b>	<b>159</b>
Zygmunt Adamski, Anna Neneman	
<b>II.7. Leczenie biologiczne u chorych na łuszczycę – doświadczenia własne</b>	<b>167</b>
Anna Neneman, Anna Grajewska-Wołczyk, Małgorzata Mazur, Zygmunt Adamski	
<b>II.8. Programy terapeutyczne</b>	<b>179</b>
Anna Sadowska-Przytocka, Anna Neneman, Małgorzata Mazur, Zygmunt Adamski	
<b>II.9. Leki biopodobne (biosymilary) w dermatologii</b>	<b>191</b>
Małgorzata Mazur, Zygmunt Adamski	
<b>II.10. Nowe terapie biologiczne w leczeniu łuszczycy zwyczajnej i łuszczycowego zapalenia stawów</b>	<b>199</b>
Małgorzata Mazur, Zygmunt Adamski	

CZĘŚĆ III	<b>LECZENIE BIOLOGICZNE W GASTROENTEROLOGII</b>	217
III.1.	Prognozowanie skuteczności terapeutycznej i aktualne zasady optymalizacji leczenia biologicznego nieswoistych zapaleń jelit	219
	Piotr Eder, Liliana Łykowska-Szuber, Krzysztof Linke	
III.2.	Podłoże genetyczne w nieswoistych chorobach zapalnych jelit	227
	Ludwika Jakubowska-Burek, Marzena Skrzypczak-Zielińska, Ryszard Stomski, Agnieszka Dobrowolska	
III.3.	Klasyfikacje i skale używane w diagnostyce i leczeniu nieswoistych zapalnych chorób jelit	243
	Marcin A. Kucharski, Ludwika Jakubowska-Burek, Agnieszka Dobrowolska	
III.4.	Diagnostyka obrazowa w nieswoistych chorobach zapalnych jelit oraz w monitorowaniu terapii biologicznej	299
	Katarzyna Katulska	
III.5.	Niedożywienie w nieswoistych chorobach zapalnych jelit	311
	Dorota Mańkowska-Wierzbicka	
III.6.	Rola układu immunologicznego w nieswoistych zapaleniach jelit	329
	Liliana Łykowska-Szuber, Piotr Eder, Krzysztof Linke	
III.7.	Leki biologiczne	333
	· Infliksymab	333
	Liliana Łykowska-Szuber, Piotr Eder, Agnieszka Dobrowolska-Zachwieja, Krzysztof Linke	
	· Adalimumab	348
	Piotr Eder, Liliana Łykowska-Szuber, Agnieszka Dobrowolska, Krzysztof Linke	
	· Certolizumab	365
	Piotr Eder, Liliana Łykowska-Szuber, Krzysztof Linke	
	· Leki antyintegrynowe: natalizumab i wedolizumab	368
	Piotr Eder, Liliana Łykowska-Szuber, Krzysztof Linke	
III.8.	Inne leki biologiczne w terapii nieswoistych zapaleń jelit	375
	Piotr Eder, Liliana Łykowska-Szuber, Iwona Krela-Kaźmierczak, Krzysztof Linke	
III.9.	Leczenie biologiczne w gastroenterologii pediatrycznej	381
	Beata Klincewicz, Jarosław Walkowiak	
III.10.	Stanowisko <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> dotyczące stosowania terapii biologicznej w chorobie Leśniowskiego-Crohna	389
	Liliana Łykowska-Szuber, Piotr Eder, Iwona Krela-Kaźmierczak, Krzysztof Linke	
III.11.	Przypadki leczenia biologicznego w gastroenterologii	401
	Piotr Eder, Liliana Łykowska-Szuber, Iwona Krela-Kaźmierczak, Krzysztof Linke	
CZĘŚĆ IV	<b>LECZENIE BIOLOGICZNE W REUMATOLOGII</b>	411
IV.1.	Leczenie biologiczne w reumatologii	413
	Agata Bednarek, Włodzimierz Samborski	



# Zespół autorów

**lek. Kinga Adamska**

Zakład Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**dr n. med. Agata Bednarek**

Katedra i Klinika Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski**

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**dr hab. n. med. Monika Bowszyc-Dmochowska**

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**prof. dr hab. n. med. Marian Dmochowski**

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**prof. UM dr n. hab. med. Agnieszka Dobrowolska-Zachwieja**

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**lek. Małgorzata Dudziak**

Zakład Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**dr n. med. Piotr Eder**

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego w Poznaniu

**dr n. med. Justyna Gornowicz-Porowska**

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**dr n. med. Anna Grajewska-Wończyk**

Oddział Chorób Skóry Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu

**dr n. med. Ludwika Jakubowska-Burek**

w trakcie przygotowywania rozdziałów: Katedra i Klinika Gastroenterologii,  
Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**dr n. med. Katarzyna Katulska**

Zakład Radiologii Ogólnej Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**dr n. med. Beata Klincewicz**

Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**dr n. med. Iwona Kreła-Kaźmierczak**

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**dr n. med. Marcin A. Kucharski**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Metabolicznych i Dietetyki Uniwersytetu  
Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**prof. dr hab. n. med. Krzysztof Linke**

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**dr n. med. Liliana Łykowska-Szuber**

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**dr n. med. Dorota Mańkowska-Wierzbicka**

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**dr n. med. Małgorzata Mazur**

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**dr n. med. Anna Neneman**

Oddział Chorób Skóry Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu

**lek. Paweł Pietkiewicz**

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**lek. Anna Sadowska-Przytocka**

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski**

Katedra i Klinika Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**dr n. med. Marzena Skrzypczak-Zielińska**

Zakład Funkcji Kwasów Nukleinowych, Instytut Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu

**prof. dr hab. n. med. Ryszard Słomski**

Zakład Funkcji Kwasów Nukleinowych, Instytut Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu  
Katedra Biochemii i Biotechnologii Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu

**prof. dr hab. n. med. Jarosław Walkowiak**

Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

# Słowo wstępne do wydania I

Oddajemy w Państwa ręce publikację przeznaczoną dla lekarzy specjalistów, lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, a także studentów medycyny. Szybki postęp wiedzy – i to zarówno w zakresie diagnostyki, jak i terapii – zmusza do jej poszerzania i stałego kształcenia. Stąd też konieczność publikacji właśnie takich wydawnictw, które w sposób zbiorczy i syntetyczny pozwalają na przyswajanie wiadomości. Techniki inżynierii genetycznej, możliwość uzyskiwania nowych substancji, które później przeradzają się w leki pozwalające bezpośrednio wpływać na kaskadę zjawisk zachodzących w przebiegu stanu zapalnego, stanowią istotę leków biologicznie czynnych. I właśnie takie leki są obecnie stosowane w dermatologii, gastroenterologii i reumatologii.

W części dotyczącej gastroenterologii do omawianych zagadnień włączono aspekty dotyczące diagnostyki – istotne elementy właściwego rozpoznania klinicznego. Obejmują one zarówno aktualną wiedzę diagnozowania genetycznego, jak i zasady diagnostyki klinicznej, w tym również wykorzystywane skale oceny endoskopowej. Drugim elementem poszerzającym zakres terapeutyczny schorzeń gastroenterologicznych jest problem żywienia jako istotna, spójna część postępowania leczniczego w nieswoistych zapaleniach jelit. Sądzimy, że takie komplementarne zaprezentowanie problemów umożliwi łatwiejsze ich zrozumienie, jak również będzie pomocne przy praktycznym wykorzystaniu zdobytej wiedzy.

W naszej publikacji staraliśmy się zachować jednolity układ zagadnień w celu łatwiejszego konfrontowania publikowanych danych. W części pierwszej omówiono podstawy leczenia biologicznego. W kolejnych tematycznych opracowaniach: dermatologicznej, gastroenterologicznej oraz reumatologicznej omówiono zasady diagnostyczno-terapeutyczne leczenia biologicznego, a w końcowej części zaprezentowano przykładowe przypadki kliniczne i sposoby rozwiązywania problemów. Celem takiego układu jest umożliwienie wykorzystania przedstawianych informacji w praktyce klinicznej. Warto bowiem pamiętać, że każda sytuacja kliniczna wymaga indywidualnego podejścia zarówno diagnostycznego, jak i terapeutycznego, ale każda nasza decyzja musi być oparta na solidnych i udokumentowanych podstawach naukowych.

Na zakończenie pragniemy zaapelować do Czytelników o ewentualne uwagi krytyczne dotyczące prezentowanych materiałów oraz sugestie poszerzenia i aktualizacji wiedzy w ewentualnym wznowieniu publikacji.

prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski (dermatologia)  
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Linke (gastroenterologia)  
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski (reumatologia)

Poznań, 30 lipca 2010 r.



# Słowo wstępne do wydania II

Duże zainteresowanie nowoczesnymi terapiami z użyciem preparatów antycytokinowych w dermatologii, gastroenterologii i reumatologii sprawiło, że autorzy publikacji pt. „Leczenie biologiczne w dermatologii, gastroenterologii” wydanej w 2010 r. postanowili przygotować nową, uzupełnioną wersję podręcznika. Tym razem zaprosiliśmy do współpracy również lekarzy pediatrów oraz radiologów zajmujących się terapią biologiczną.

Podręcznik zawiera nowe informacje na temat długoletnich już obserwacji i wyników zastosowania terapii biologicznej u chorych na całym świecie, jak również obejmuje doświadczenia własne autorów. Publikacja została także wzbogacona o ciekawy materiał ilustracyjny.

W książce opisano również doświadczenia z nowymi lekami, następującymi po oryginalnych lekach biologicznych, zwanymi biosymilarami, które ze względu na niższą cenę są przedmiotem dużego zainteresowania lekarzy praktyków.

Wszystkim autorom składamy serdeczne podziękowania za podjęcie się trudu opracowania poszczególnych rozdziałów, mając nadzieję, że wysiłek włożony w książkę sprawi, iż okaże się ona przydatna w codziennej praktyce lekarzy specjalistów oraz lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Czytelników prosimy zaś o sugestie dotyczące prezentowanych materiałów, co pozwoli nam udoskonalić kolejne wydanie podręcznika.

prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski (dermatolog)  
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Linke (gastroenterolog)  
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski (reumatolog)

Poznań, luty 2015 r.



**Część I**

**Wprowadzenie  
do leczenia biologicznego**





# I.1. Podstawy molekularne leczenia biologicznego

Piotr Eder, Liliana Łykowska-Szuber, Krzysztof Linke

## Wstęp

Leki biologiczne stosowane w dermatologii, gastroenterologii i reumatologii to białka uzyskiwane za pomocą technik inżynierii genetycznej, ingerujące bezpośrednio w kaskadę zjawisk zachodzących w przebiegu stanu zapalnego. Są to zazwyczaj przeciwciała monoklonalne lub receptory wiążące swoiście poszczególne cytokiny lub inne molekuly zaangażowane w proces zapalny, rzadziej interleukiny, czynniki wzrostu wpływające na konkretne grupy komórek biorące udział w patogenezie danego schorzenia. Zrozumienie zasad działania leków biologicznych i idei, jakie towarzyszyły i towarzyszą tworzeniu kolejnych terapeutyków z tej grupy, jest niemożliwe bez poznania podstawowych zagadnień z zakresu immunologii oraz biologii molekularnej.

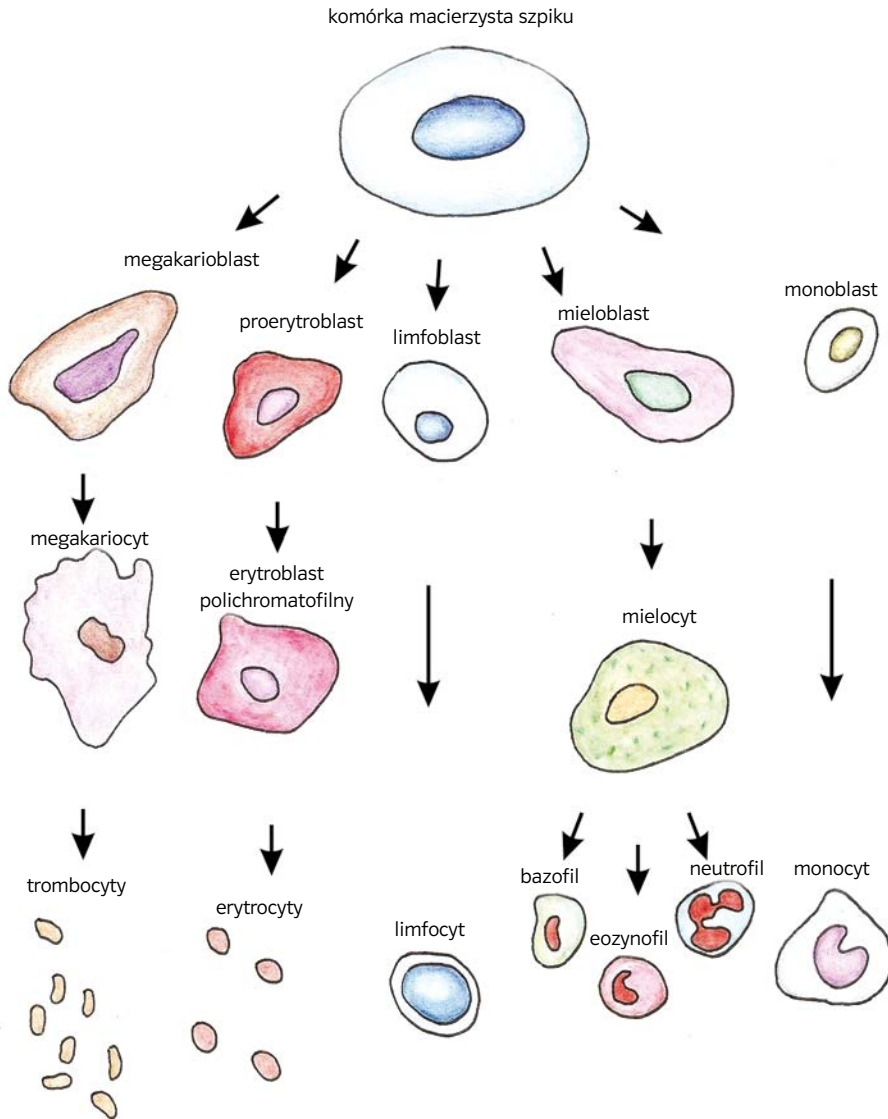
## Immunologia stanu zapalnego

### Komórki uczestniczące w reakcji zapalnej

Spśród szeregu komórek biorących udział w reakcji zapalnej największe znaczenie przypisuje się limfocytom, istotną rolę pełnią również makrofagi i granulocyty. Wspólnymi komórkami prekursorowymi dla nich są komórki macierzyste hemopoety szpiku kostnego, które pod wpływem odpowiednich cytokin, a także w wyniku bezpośredniego kontaktu ze strukturami tworzącymi zrąb szpiku, różnicują się w kierunku poszczególnych linii rozwojowych (ryc. 1.). Wszystkie komórki powstające w procesie hemopoety, mimo że zasadniczo różnią się między sobą zarówno pod względem budowy, jak i funkcji, pozostają w ścisłym związku czynnościowym. Sprawność mechanizmów immunologicznych zależy w głównej mierze od prawidłowej kooperacji leukocytów, która odbywa się w wyniku bezpośrednich oddziaływań, jak i pośrednio poprzez cytokiny.

### Limfocyty

Limfocyty dzieli się na subpopulacje głównie na podstawie obecności poszczególnych cząsteczek na ich powierzchni [receptorów limfocytów B – BCR (*B-cell receptor*), receptorów limfocytów T – TCR (*T-cell receptor*) oraz antygenów różnicowania komórkowego CD (*cluster of differentiation*)] i profilu wydzielanych przez nie cytokin.



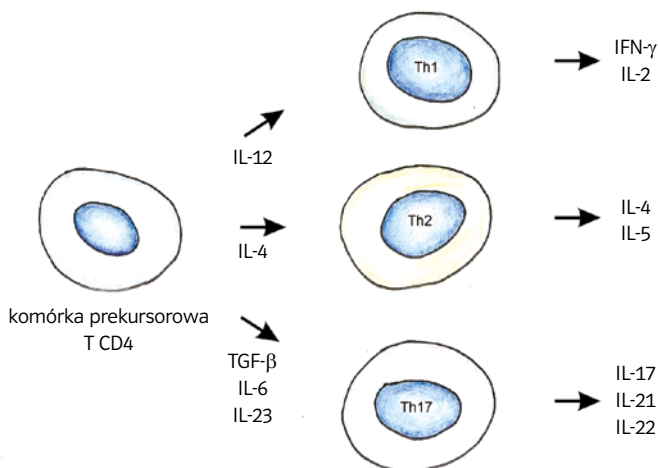
**Rycina. 1.** Schemat hemopozy

## Limfocyty T

Klasyczny podział na limfocyty T pomocnicze (Th), limfocyty T cytotoksyczne (Tc) oraz limfocyty T regulatorowe (Treg) w świetle aktualnej wiedzy jest niezwykle uproszczony. Obecnie uważa się, że liczba subpopulacji tych komórek jest znacznie większa, a ich funkcja bardziej złożona niż pierwotnie sądzono.

*Limfocyty Th (CD4+)* wspomagają zarówno odpowiedź typu humoralnego (ten typ odpowiedzi wiąże się z funkcją limfocytów B i powstających z nich plazmacytów, które

wytwarzają przeciwciała), jak i komórkowego (tu główną rolę efektorową odgrywają limfocyty T zdolne do zabijania komórek docelowych – na przykład komórek zakażonych wirusem). Tradycyjnie wyróżnia się limfocyty Th1 i Th2. Limfocyty Th1 uczestniczą przede wszystkim w odpowiedzi typu komórkowego, wytwarzają między innymi interleukinę (IL) 2 (odpowiedzialną za aktywację cytotoksyczności limfocytów), IL-12 czy interferon  $\gamma$  (stymuluje makrofagi). Limfocyty Th2 natomiast wspomagają odpowiedź humoralną, głównie poprzez wytwarzanie IL-4, IL-5, IL-10 i IL-13. Istnieje jednak szereg limfocytów Th, których profil wydzielanych cytokin nie pokrywa się z podziałem na Th1 i Th2. Przykładem mogą być limfocyty Th0 syntetyzujące zarówno cytokiny charakterystyczne dla Th1, jak i Th2. Inną ciekawą podgrupą limfocytów Th są komórki Th17. Nie ma wciąż jednoznacznych i niepodważalnych dowodów na ich obecność w organizmie człowieka, niemniej jednak wiadomo, że IL-17 odgrywa istotną rolę w patogenezie wielu chorób (w tym choroby Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycy) i wydzielana jest przez komórki produkujące swoisty, różny od Th1 i Th2, profil interleukin – IL-17, IL-21, IL-22 (ryc. 2.). Komórki te różnicują się z prekursorowych limfocytów Th w wyniku stymulacji przez transformujący czynnik wzrostu (*transforming growth factor*  $\beta$  – TGF- $\beta$ ), IL-6 i są odpowiedzialne w warunkach fizjologicznych między innymi za prawidłową odpowiedź immunologiczną skierowaną przeciw drobnoustrojom. W niektórych okolicznościach limfocyty Th17 mogą być jednak uwikłane w kaskadę zjawisk zachodzących w przewlekłym stanie zapalnym – dotyczy to schorzeń z kręgu chorób autoimmunologicznych i, jak wspomniano, kluczowe znaczenie wydaje się tutaj mieć IL-17.

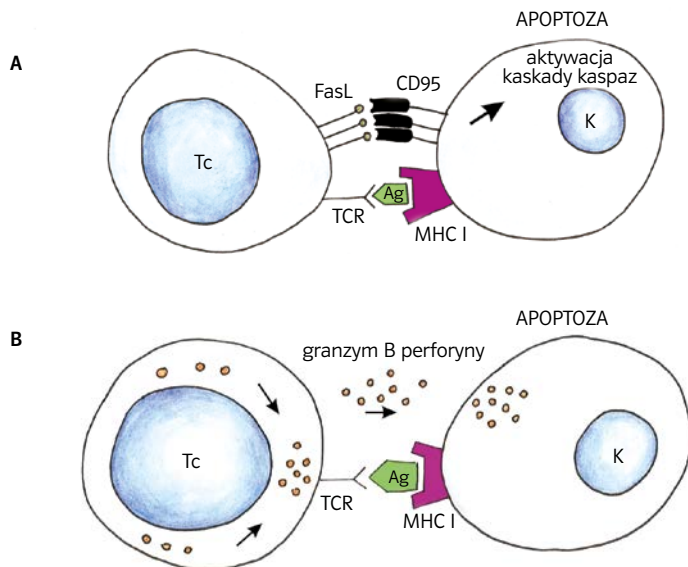


IL – interleukina; TGF- $\beta$  – transformujący czynnik wzrostu  $\beta$ ; IFN- $\gamma$  – interferon  $\gamma$

**Rycina 2.** Populacje limfocytów Th. W wyniku działania poszczególnych cytokin z prekursorowej komórki CD4+ różnicują się limfocyty Th1 (zaangażowane głównie w odpowiedź typu komórkowego), limfocyty Th2 (odgrywające istotną rolę w odpowiedzi typu humoralnego) oraz limfocyty Th17

*Limfocyty Treg* to grupa komórek wykazujących właściwości hamujące odpowiedź immunologiczną – uczestniczą w nabywaniu tolerancji na antygeny podawane doustnie (tolerancja pokarmowa), antygeny bakterii saprofitycznych na błonach śluzowych, w skórze, chronią przed aktywnością autoreaktywnych limfocytów T, biorą udział w zjawisku tolerancji transplantacyjnej na przeszczepy allogeniczne. Ich obecność warunkuje zachowanie homeostazy i równowagi w organizmie, w którym dochodzi do stałej aktywacji mechanizmów immunologicznych.

*Limfocyty Tc* to komórki zdolne do efektu cytotoksycznego – czyli zabijania innych komórek. W klasycznym ujęciu są to limfocyty T $\alpha\beta$  CD8+. Wykazano jednak, że takie właściwości mogą mieć również niektóre komórki Th1, komórki NK, komórki NKT (*natural killer T lymphocytes*) czy też limfocyty T $\gamma\delta$ . Istnieją dwa podstawowe mechanizmy cytotoksyczności limfocytów Tc, w wyniku których dochodzi do śmierci komórki docelowej na drodze apoptozy (ryc. 3). Pierwszy z nich to mechanizm związany z aktywacją ziaren cytoplazmatycznych zawierających białka (między innymi perforyny, granzymy), których uwolnienie powoduje głównie zniszczenia strukturalne w komórce docelowej prowadzące do jej śmierci. Drugi mechanizm to indukcja apoptozy w wyniku aktywacji swoistych receptorów dla cząsteczek z rodziny czynnika martwicy nowotworów TNF (*tumor necrosis factor*). W przypadku limfocytów najczęściej jest to cząsteczka FasL reagująca z receptorem CD95 (Fas/Apo-1) na komórce



K - komórka docelowa; Tc - limfocyt cytotoksyczny; TCR - receptor limfocyty T; Ag - antygen; MHC I - cząsteczka głównego układu zgodności tkankowej klasy I

**Rycina 3A, B.** Dwa główne mechanizmy cytotoksyczności limfocytów Tc – (A) indukcja apoptozy przy udziale receptorów z rodziny TNF (receptor CD95, dla której ligandem jest FasL na limfocycie) oraz (B) w wyniku działania takich enzymów, jak granzym B czy perforyna

docelowej. W obu sytuacjach ostatecznie dochodzi do aktywacji kaskady enzymów proteolitycznych – kaspaz, które biorą udział w degradacji wielu białek wewnątrzkomórkowych (w tym niektórych białek jądrowych), co prowadzi do nieodwracalnych uszkodzeń DNA i śmierci komórki docelowej.

*Limfocyty NK* są leukocytami wyspecjalizowanymi w spontanicznym zabijaniu komórek zakażonych wirusem oraz komórek nowotworowych. Odbywa się to zarówno w wyniku bezpośrednich interakcji z komórką docelową poprzez wyspecjalizowane receptory błonowe (głównie receptory z nadrodziny cząsteczek immunoglobulinopodobnych), jak i w mechanizmie cytotoxyczności zależnej od przeciwciał (*antibody-dependent cellular cytotoxicity* – ADCC), gdzie warunkiem niezbędnym do zniszczenia komórki efektorowej jest jej uprzednie opłaszczenie przez immunoglobulinę.

### Limfocyty B

Komórki te wykazują na swojej powierzchni ekspresję receptora limfocytów B (BCR) oraz między innymi CD19, CD20, CD21, CD40. Wyróżnia się dwie subpopulacje limfocytów B – B1 i B2. Są one zaangażowane w typ humoralny odpowiedzi immunologicznej. W wyniku kooperacji z limfocytami Th2 limfocyty B ulegają aktywacji. Skutkuje to przede wszystkim syntezą immunoglobulin wiążących swoiście dany antygen, co umożliwia jego eliminację.

### Makrofagi i granulocyty

Makrofagi i granulocyty obojętnochłonne (neutrofile), zaliczane do grupy komórek żernych, są zasadniczym elementem nieswoistej odpowiedzi immunologicznej, której główną cechą jest jej szybka indukcja niewymagająca wstępnej aktywacji. W wyniku stymulacji poprzez niektóre czynniki pochodzenia bakteryjnego (lipopolisacharyd bakteryjny, formylowane peptydy), elementy układu dopełniacza (składowa C3a, C5a) oraz przy udziale cytokin wydzielanych przez inne makrofagi (interleukina 1, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), neutrofile (leukotrieny, czynnik aktywujący płytki) czy limfocyty T – monocyty krwi obwodowej (z nich powstają makrofagi) i granulocyty opuszczają łożysko naczyniowe i wędrują do miejsca odpowiedzi zapalnej. Tam realizują swoje zadanie głównie w mechanizmie fagocytozy (pochłanianie cząsteczek np. bakterii i wewnątrzkomórkowe trawienie przy udziale enzymów zawartych w lizosomach), a także poprzez wydzielanie szeregu mediatorów stanu zapalnego.

Granulocyty kwasochłonne (eozynofile) i zasadochłonne (bazofile) uczestniczą natomiast głównie w reakcjach alergicznych, eozynofile stanowią dodatkowo podstawę odporności przeciw pasożytniczej.

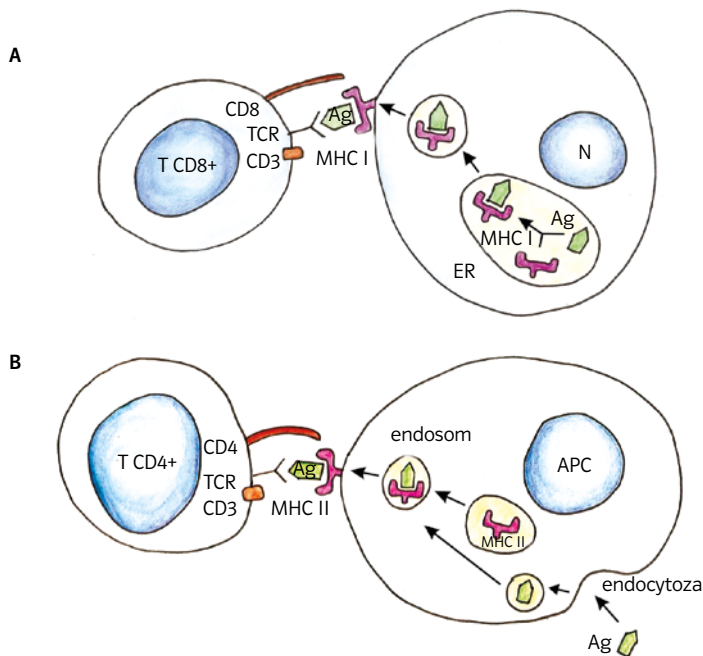
### Komórki prezentujące antygen

Limfocyty T pełniące kluczową rolę w swoistej odpowiedzi immunologicznej mają zdolność rozpoznania danego antygeny tylko wtedy, gdy jest on „zaprezentowany” w odpowiedniej modyfikacji na powierzchni wyspecjalizowanych komórek – tak zwanych komórek prezentujących antygen (*antigen presenting cells* – APC). Do APC

zaliczamy przede wszystkim komórki dendrytyczne (zlokalizowane we krwi, w nabłonkach, naskórku, tkance łącznej, narządach limfatycznych), makrofagi, a także limfocyty B. W szczególnych okolicznościach (w tkankach zmienionych zapalnie) funkcję APC może jednak pełnić również inny rodzaj komórek, w tym komórki nabłonka jelita, chondrocyty czy keratynocyty. Komórki prezentujące antygen wykazują zdolność prezentacji danego antygeny w kompleksie z antygenami zgodności tkankowej (*major histocompatibility complex* – MHC). Wyróżnia się dwa podstawowe rodzaje MHC – MHC klasy I, obecne na powierzchni wszystkich komórek jądrazystych organizmu (stanowią swoisty element różnicujący tkanki własne od obcych), oraz MHC klasy II, występujące na komórkach układu immunologicznego (przede wszystkim limfocytach B, makrofagach i komórkach dendrytycznych). Antygeny endogenne (na przykład białka produkowane przez zainfekowaną wirusem komórkę) są prezentowane na powierzchni komórek w połączeniu z cząsteczkami MHC klasy I i rozpoznawane głównie przez limfocyty T CD 8+ (cytotoksyczne), w wyniku czego zakażona komórka może zostać zabita. W tym przypadku komórką prezentującą dany antygen może być każda komórka jądrazsta organizmu, ale według tradycyjnej definicji nie jest ona zaliczana do APC w ścisłym znaczeniu tego pojęcia. Natomiast w przypadku antygenów zewnątrzpochoydznych (na przykład bakteryjnych) muszą być one najpierw pochłonięte (w procesie endocytozy) przez APC (np. komórkę dendrytyczną). Następnie są wiązane z cząsteczkami MHC klasy II, by ulec ostatecznie prezentacji na powierzchni komórki. W takiej formie są one rozpoznawane przez limfocyty T CD4+ (pomocnicze), które mogą pośredniczyć zarówno w indukcji dalszej odpowiedzi immunologicznej o typie komórkowym (limfocyty Th1), jak i humoralnym (limfocyty Th2) (ryc. 4.).

### Mechanizmy aktywacji reakcji zapalnej

Leukocyty krążące we krwi mają zdolność opuszczania łożyska naczyniowego, co umożliwia im pełnienie funkcji we wszystkich tkankach organizmu. Dowodem sprawności tych mechanizmów jest to, że tylko około 2% wszystkich limfocytów T znajduje się we krwi obwodowej. Wyróżnia się kilka etapów przechodzenia leukocytów przez ścianę naczyniową. Wstępnym zjawiskiem jest tak zwane toczenie się leukocytu po endotelium naczyniowym. Polega ono na tym, że płynąc z prądem krwi, komórki okresowo stykają się z powierzchnią śródbłonna, w efekcie czego zwalniają prędkość i są wprawiane w ruch obrotowy, co przypomina właśnie „toczenie się”. Interakcję leukocytów z endotelium umożliwia obecność na ich powierzchni specjalnych białek adhezyjnych zwanych selektyunami. Istnieją trzy główne cząsteczki należące do tej grupy – selektyna L (leukocytna), selektyna E (endotelialna) i selektyna P (płytkowa). Ich ekspresja stymulowana jest przez mediatory stanu zapalnego, takie jak TNF- $\alpha$ , IL-1 czy LPS bakteryjny. Z drugiej strony selektyny wiążą się ze związkami oligosacharydowymi na powierzchni śródbłonna naczyniowego – CD34, MadCAM-1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule*) czy GlyCAM-1 (*glycosylation-dependent cell adhesion molecule*). Następnie toczące się po błonie wewnętrznej naczynia leukocyty ulegają aktywacji przez odpowiednie czynniki chemo-taktyczne, będące zazwyczaj produktami toczonej się w danej lokalizacji pozanaczyniowej

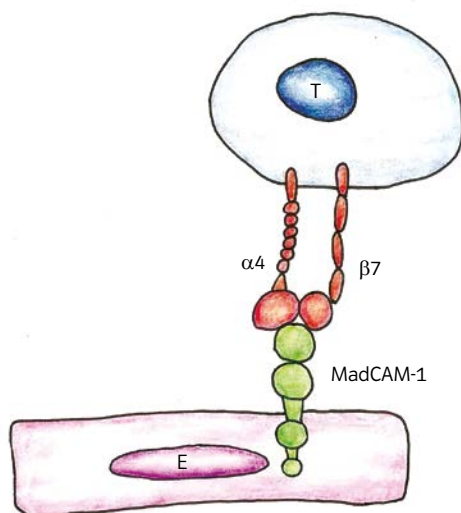


**Rycina 4A, B.** A) Prezentacja antygenów limfocytom CD8+ przez komórkę jądrzastą (N) z udziałem antygenów zgodności tkankowej klasy I (*major histocompatibility complex class I* – MHC I) – antygen endogenny ulega fuzji z cząsteczkami MHC I w siateczce śródplazmatycznej (*endoplasmic reticulum* – ER) i następnie prezentowany jest w kompleksie z MHC I na powierzchni komórki jądrzastej. B) Prezentacja antygenów limfocytowi CD4+ przez komórkę prezentującą antygen (*antigen presenting cells* – APC) z udziałem MHC II – antygen zewnętrzny jest pochłaniany przez APC (na drodze endocytozy), ulega wewnątrzkomórkowej proteolizie i wiązany jest z cząsteczkami MHC klasy II w endosomach, a następnie jest prezentowany w kompleksie z MHC II na powierzchni komórki APC

reakcji zapalnej. Przykładami takich chemokin są między innymi RANTES (*regulated on activation normal T cell expressed and secreted*) i MIP-1 $\alpha$  (*macrophage inflammatory protein*), a receptorami dla nich mogą być na powierzchni leukocytów CCR5 lub CXCR3. Aktywacja leukocytów powoduje zmiany strukturalne w obrębie krwinki białej umożliwiające wejście w etap ścisłej adhezji do komórek śródbłonka. Kluczową rolę na tym etapie odgrywają białka zaadsorbowane w błonie komórkowej leukocytów zwane integrzynami, reagujące z receptorami na powierzchni endotelium, o budowie immunoglobulinopodobnej. Integrzyny zaangażowane w zjawisko adhezji leukocytów do komórek śródbłonka należą głównie do rodziny  $\beta$ 2-integrzyn i są to przede wszystkim:

- LFA-1 (*leukocyte function-associated antigen*), zwana też CD11a/CD18, Mac-1 (inna nazwa CD11b/CD18) i CR-4 (CD11c/CD18), dla których receptorami na endotelium mogą być ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*), ICAM-2, ICAM-3,
- dwie integrzyny z innej grupy –  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 i  $\alpha$ 4 $\beta$ 1, dla których receptorami na endotelium są cząsteczki MAdCAM-1 i VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) (ryc. 5.).





**Rycina 5.** Adhezja aktywowanych limfocytów do ściany naczynia krwionośnego – przykład interakcji limfocytarnej integryny  $\alpha 4\beta 7$  z ligandem na komórce śródbłonka – MadCAM-1 (cząsteczka adhezji komórkowej będąca adresyną błon śluzowych)

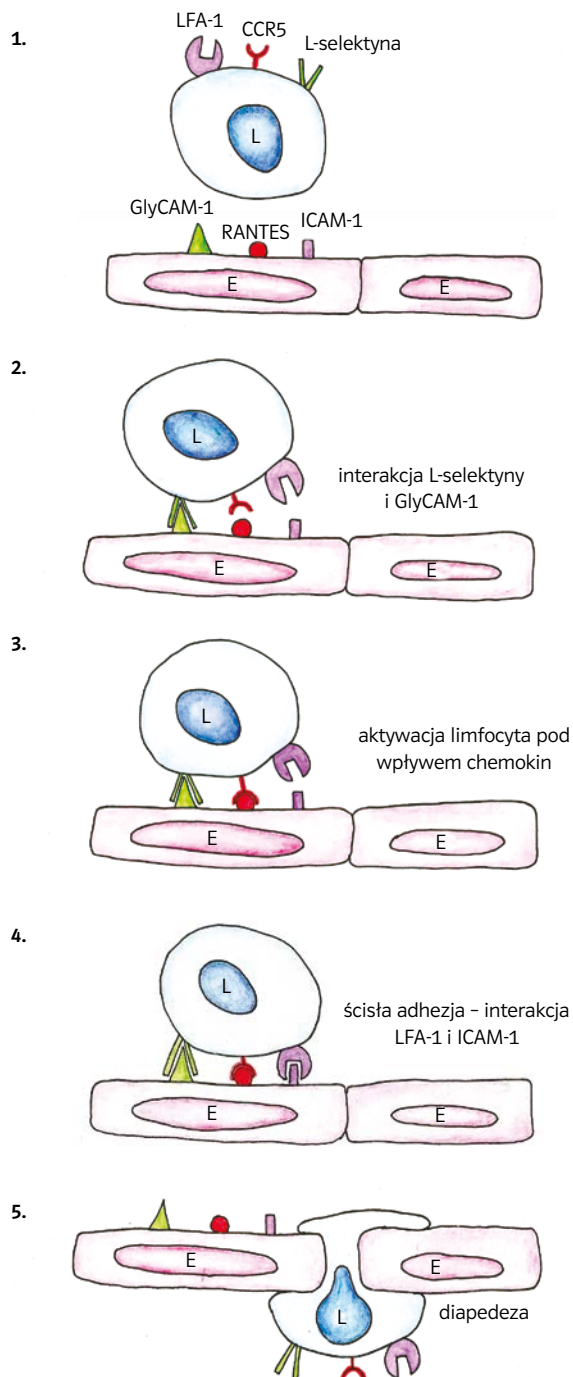
Ostatnim etapem przechodzenia leukocyty przez ścianę naczynia jest diapedeza, a więc przecisnięcie się między komórkami śródbłonka do przestrzeni pozanaczyniowej, gdzie przy udziale wielu cząsteczek pomocniczych (między innymi integrzyn leukocytnych z grupy  $\beta 1$  reagujących z białkami macierzy pozakomórkowej tkanki łącznej) oraz enzymów (głównie proteinaz) leukocyty mogą dalej poruszać się w kierunku toczącej się w tkance reakcji zapalnej (ryc. 6.).

### Aktywacja limfocytów

Aktywacja limfocytów to proces prowadzący do nabycia przez te komórki pełnych właściwości komórek efektorowych. Kluczowe znaczenie mają tutaj receptory limfocytarne TCR i BCR, które bezpośrednio rozpoznają dany antygen.

Jak wspomniano, w przypadku limfocytów T dany antygen musi zostać zaprezentowany przez komórki APC w połączeniu z cząsteczkami MHC klasy I (limfocytom CD8+) lub MHC klasy II (limfocytom CD4+). Tak zmodyfikowany antygen reaguje z receptorem TCR, będącym w kompleksie z cząsteczką CD3, warunkującą sprawny przebieg tego etapu aktywacji (etap pierwszego sygnału). Niezbędnym warunkiem pełnej aktywacji jest jednak interakcja cząsteczek kostymulujących na powierzchni leukocyty i APC. Jest to tak zwany drugi sygnał aktywacji (etap drugiego sygnału). Najistotniejszymi kostymulatorami są receptory CD28, CD2 (LFA-2), CD48, CD11a/CD18 (LFA-1) na powierzchni limfocyty i ich ligandy – odpowiednio CD80/CD86 (B7), CD58 (LFA-3), CD2 (LFA-2) oraz ICAM-1 na powierzchni APC. Dopiero po otrzymaniu drugiego sygnału limfocyt ulega pełnej aktywacji objawiającej się indukcją szeregu szlaków enzymatycznych w komórce prowadzących do pobudzenia czynników





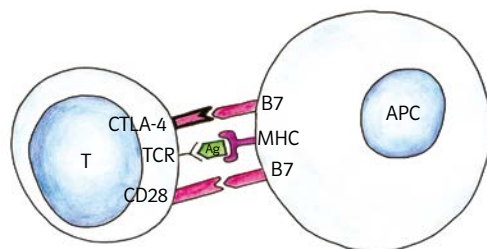
**Rycina 6.** Etapy aktywacji limfocyta i migracji przez ścianę naczyń do przedziału pozanaczyniowego. Opis w tekście

transkrypcyjnych, które wpływają na ekspresję określonych genów w limfocycie, kodujących różnorodne białka uczestniczące w reakcji zapalnej. Częsteczką, która ma właściwości hamujące interakcję CD28 – CD80/CD86 (B7), a przez to hamujące proces aktywacji limfocyty T, jest CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4*). Jest to białko błonowe limfocyty T, wykazujące podobieństwo strukturalne do CD28, ale charakteryzujące się kilkudziesiąt razy większym powinowactwem do swego liganda na komórce APC. Odgrywa ważną rolę w zachowaniu równowagi pomiędzy bodźcami pobudzającymi i hamującymi układ immunologiczny (ryc. 7.).

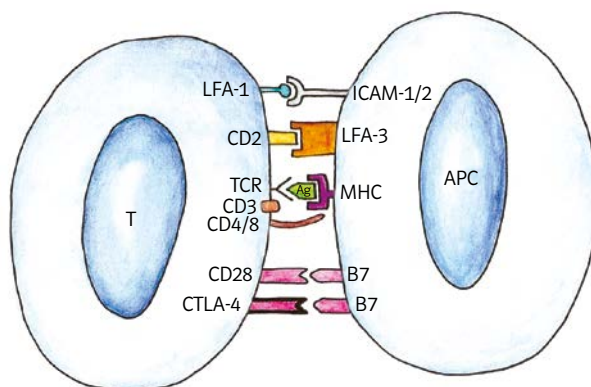
Co istotne – brak drugiego sygnału może prowadzić do wejścia limfocyty w stan anergii, objawiający się brakiem możliwości aktywacji pod wpływem danego antygeny, nawet jeśli przy kolejnym kontakcie z nim będą obecne niezbędne cząsteczki kostymulujące. Drugim możliwym scenariuszem przy braku pierwotnej kostymulacji jest wejście limfocyty na szlak apoptozy i śmierć komórki. Oba zjawiska (anergia i apoptoza limfocytów T) mają duże znaczenie w fizjologii (przede wszystkim nabywanie tolerancji na własne antygeny, eliminacja autoreaktywnych limfocytów) i w patologii (anergia limfocytów T i brak zdolności cytotoksycznych u osób zakażonych wirusem HIV, zaburzona eliminacja aktywowanych limfocytów T na drodze apoptozy w naciekach zapalnych w reumatoidalnym zapaleniu stawów czy w chorobie Leśniowskiego-Crohna).

Na rycinie 8. przedstawiono wybrane interakcje receptor–ligand między limfocycytem a APC.

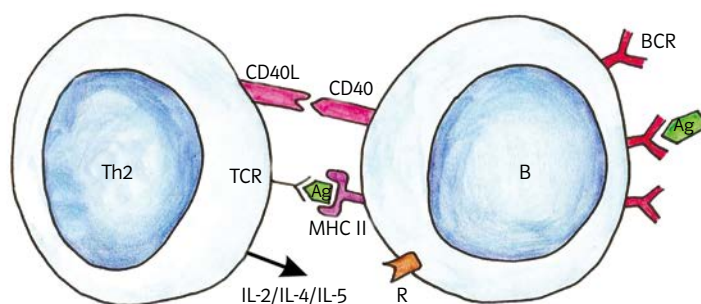
Proces aktywacji limfocytów B jest podobny pod względem mechanizmów nim rządzących do zjawisk zachodzących w limfocytach T. Zasadniczą różnicą jest to, że antygen nie jest prezentowany limfocytowi B przez APC w powiązaniu z cząsteczkami MHC, ale rozpoznawany w formie natywnej przez receptor BCR. Niezbędnymi cząsteczkami regulującymi aktywację limfocyty B są takie błonowe białka, jak kompleks CD19/CD21/CD81, CD22 czy FcRIIB. Dodatkowo, jak wspomniano wyżej, funkcja limfocyty B zależy w dużej mierze od bezpośredniej interakcji z limfocytami Th2. W tym przypadku istotną rolę odgrywa CD40, która reaguje ze swoim ligandem CD40L na powierzchni limfocyty Th2 (ryc. 9.).



**Rycina 7.** Aktywacja limfocyty T w wyniku prezentacji antygeny przez komórkę prezentującą antygen (*antigen presenting cells* – APC) w kompleksie z antygenem zgodności tkankowej (*major histocompatibility complex* – MHC). Kostymulacja przy udziale cząsteczki B7 (CD80/CD86) i CD28 jest niezbędna do pełnej aktywacji limfocyty T, natomiast reakcja między B7 a cząsteczką CTLA-4 ma wpływ hamujący



**Rycina 8.** Wybrane interakcje receptor–ligand pomiędzy komórką APC a limfocytom odgrywające istotną rolę w procesie aktywacji limfocyty T



**Rycina 9.** Limfocyt B wiąże antygen (Ag) poprzez receptor BCR i prezentuje go w połączeniu z antygenem zgodności tkankowej klasy II (*major histocompatibility complex class II* – MHC II) komórce Th2. Niezbędnym zjawiskiem do aktywacji limfocyty T jest kostymulacja CD40-CD40L. Aktywowany limfocyt Th2 wydzielają cytokiny pobudzające odpowiedź typu humoralnego (produkcja przeciwciał)

## Cytokiny

Cytokiny to związki mające zasadnicze znaczenie w regulacji procesów immunologicznych. Należą do nich hemokiny, interferony, czynniki regulujące hemopoezę, interleukiny. Liczba poznanych cytokin jest bardzo duża i stale rośnie. Rola części cytokin została dobrze zdefiniowana, funkcja wielu nadal stanowi przedmiot badań. Charakterystyczne jest, że w dane zjawisko immunologiczne zaangażowana jest zazwyczaj grupa kilku bądź kilkunastu cząsteczek. Część z nich wywiera podobny efekt, część działa antagonistycznie, część pozostaje ze sobą w układzie pętli sprzężeń zwrotnych. Dlatego w immunologii aktualne jest pojęcie „sieci cytokin”. W tabeli 1. przedstawiono charakterystykę wybranych cytokin, mających znaczenie w kontekście leczenia biologicznego.

**Tabela 1.** Charakterystyka wybranych cytokin mających znaczenie w kontekście leczenia biologicznego

Nazwa cytokiny	Komórki produkujące daną cytokinę	Najważniejsze efekty wywierane przez cytokinę	Cechy charakterystyczne
interleukina 1 (IL-1)	głównie monocyty i makrofagi, ale też keratynocyty, chondrocyty, komórki endotelium w odpowiedzi na endotoksyny bakteryjne, ale również pod wpływem innych cytokin, układu dopełniacza	aktywuje osteoklasty pobudza fibroblasty, makrofagi, limfocyty T do produkcji cytokin (IL-2, IL-6, TNF, IFN) pobudza proliferację limfocytów B i syntezę przeciwciał stymuluje syntezę białek ostrej fazy w wątrobie	istnieje szereg cząsteczek należących do rodziny IL-1 (w tym IL-1 $\alpha$ i IL-1 $\beta$ ) receptory dla IL-1 biorą udział w przekazywaniu sygnału, ale niektóre (IL-1R2), wiążąc IL-1, inaktywują ją jedną z cytokin rodziny IL-1 jest IL-1Ra, która jest antagonistą receptora dla IL-1 i bierze udział w regulacji zwrotnej
interleukina 2 (IL-2)	limfocyty T	pobudza proliferację limfocytów cytotoksycznych CD8+	receptory dla IL-2 znajdują się głównie na limfocytach T, ale obecne są także na limfocytach B i komórkach NK
interleukina 4 (IL-4)	limfocyty T, NKT, komórki tuczne, bazofile	głównie aktywacja limfocytów B, w mniejszym stopniu limfocytów T, monocytów	wykazuje działanie przeciwnowotworowe hamuje wytwarzanie takich cytokin prozapalnych, jak TNF, IL-1, IL-6
interleukina 6 (IL-6)	głównie monocyty i makrofagi, przede wszystkim pod wpływem IL-1	aktywacja limfocytów T rozpoznających antygen stymulacja różnicowania limfocytów B do plazmocytów syntetyzujących przeciwciała Synteza białek ostrej fazy w wątrobie	kluczowa cytokina reakcji zapalnej
interleukina 10 (IL-10)	limfocyty T i B	wykazuje działanie hamujące odpowiedź immunologiczną	hamuje zarówno syntezę cytokin prozapalnych, jak i różnicowanie się limfocytów czy ekspresję cząsteczek MHC
interleukina 12 (IL-12)	makrofagi, komórki dendrytyczne	pobudza dojrzewanie limfocytów T cytotoksycznych i Th1 oraz komórek NK stymuluje produkcję cytokin prozapalnych pobudza syntezę przeciwciał IgG	składa się z dwóch podjednostek p35 i p40 podjednostka p40 może tworzyć homodimer, hamując aktywność IL-12
interleukina 17 (IL-17)	limfocyty CD4+ (limfocyty Th17)	stymuluje syntezę cytokin prozapalnych przez makrofagi, komórki nabłonka, śródłonka, fibroblasty stymuluje syntezę cząsteczek adhezji (ICAM-1)	aktualnie uważa się, że istnieje co najmniej kilka cząsteczek podobnych do IL-17

Tabela 1. Cd

Nazwa cytokiny	Komórki produkujące daną cytokinę	Najważniejsze efekty wywierane przez cytokinę	Cechy charakterystyczne
interleukina 18 (IL-18)	makrofagi, keratynocyty, komórki nabłonka, osteoblasty	aktywuje limfocyty T, B, komórki NK	pośredniczy zarówno w odpowiedzi komórkowej, jak i humoralnej, wykazuje wiele funkcjonalnych podobieństw do IL-12
interleukina 20 (IL-20)	keratynocyty	aktywuje autokrynowo keratynocyty, stymulując syntezę TNF	jest częścią homologiczną do IL-10
interleukina 23 (IL-23)	komórki dendrytyczne	wzmaga cytotoksyczność limfocytów CD8+ aktywuje limfocyty Th17	wykazuje podobieństwo strukturalne z IL-12 - jest heterodimerem - podjednostka p19 jest podobna do podjednostki p35 IL-12, a podjednostka p40 jest identyczna
czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów ( <i>granulocyte-macrophage colony stimulating factor</i> - GM-CSF)	makrofagi, limfocyty T, komórki śródbłonna, fibroblasty	stymuluje krwiotworzenie w zakresie linii granulocytarno-makrofagowej wzmaga cytotoksyczność limfocytów T i komórek NK wzmaga właściwości fagocytarne komórek żernych stymuluje syntezę cytokin prozapalnych i cząsteczek adhezji	
interferon $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )	limfocyty T, komórki NK i NKT	wykazuje działanie przeciwwirusowe nasila cytotoksyczność limfocytów T CD8+, komórek NK aktywuje makrofagi i nasila fagocytozę indukuje syntezę cząsteczek MHC stymuluje syntezę innych cytokin	nazywany dawniej interferonem typu II (interferonem immunologicznym) w odróżnieniu do pozostałych interferonów, które wykazują przede wszystkim aktywność przeciwwirusową, a w mniejszym stopniu oddziałują na procesy immunologiczne
transformujący czynnik wzrostu ( <i>transforming growth factor <math>\beta</math></i> - TGF- $\beta$ )	makrofagi, neutrofile, limfocyty	wywiera szereg działań hamujących odpowiedź immunologiczną	

Osobnego omówienia wymaga czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ), jako że w ostatnich latach stał się głównym celem molekularnym leków biologicznych. Cytokina ta należy do nadrodziny cząsteczek czynnika martwicy nowotworów, która obejmuje kilkadziesiąt związków (najważniejsze obok TNF- $\alpha$  to limfotoksyna  $\alpha$ , czyli TNF- $\beta$ , oraz limfotoksyna  $\beta$ ) o podobnej budowie, reagujących z grupą receptorów dla cząsteczek TNF-podobnych. Czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  wydzielany jest głównie przez monocyty i makrofagi, ale może być także produkowany przez limfocyty T i B, fibroblasty czy keratynocyty. Występuje zarówno w formie błonowej na powierzchni komórki, jak i w formie rozpuszczalnej. Najsilniejszym bodźcem do wydzielania tej cytokiny jest lipopolisacharyd (LPS) bakteryjny, w mniejszym stopniu także GM-CSF i sam TNF. Istnieją dwa podstawowe receptory wiążące TNF- $\alpha$  – są to TNFR1 (p55, CD120 $\alpha$ ) i TNFR2 (p75, CD120 $\beta$ ). TNFR1 znajduje się na większości komórek organizmu i wiąże zarówno formę błonową TNF- $\alpha$ , jak i rozpuszczalną, podczas gdy TNFR2 obecny jest głównie na powierzchni leukocytów i komórek śródbłonka i reaguje przede wszystkim z formą błonową TNF- $\alpha$ . Połączenie TNF- $\alpha$  z TNFR1 aktywuje szereg zjawisk w komórce docelowej. Dwa najważniejsze to aktywacja czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B i indukcja ekspresji kilkudziesięciu genów, których produkty białkowe zaangażowane są w regulację procesów immunologicznych, natomiast innym z aktywowanych procesów może być śmierć komórki w mechanizmie apoptozy. Natomiast aktywacja TNFR2 prowadzi najprawdopodobniej z jednej strony do pobudzenia komórek układu immunologicznego, a z drugiej – do zahamowania apoptozy. Czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  zajmuje centralne miejsce wśród cytokin regulujących odpowiedź zapalną. Indukuje syntezę cytokin przez inne komórki (limfocyty T pobudza do syntezy między innymi IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-6, makrofagi – do produkcji TNF, IL-1, IL-6, GM-CSF), pobudza uwalnianie przeciwciał przez limfocyty B, zwiększa ekspresję molekuł adhezji na komórkach śródbłonka, stymuluje produkcję białek ostrej fazy w wątrobie (w tym białka C-reaktywnego) i procesy resorpcji kości, może powodować apoptozę komórek nowotworowych, bierze udział w proteolizie komórek mięśniowych i regulacji metabolizmu tkanki tłuszczowej, uznawany jest także za jeden z ważniejszych endogennych pirogenów (wpływa na ośrodkowy układ nerwowy, podwyższając temperaturę ciała). Nadmierne wydzielanie TNF- $\alpha$  to jeden z kluczowych elementów patogenezy wielu chorób autoimmunologicznych oraz alergicznych. Pozytywne doświadczenia z zastosowaniem molekuł wiążących tę cytokinę i neutralizujących jej aktywność zdają się potwierdzać tę hipotezę.

## Leki biologiczne – budowa i synteza

Leki biologiczne to strukturalnie przede wszystkim przeciwciała monoklonalne i białka fuzyjne, rzadziej cytokiny lub ich receptory. Zasady produkcji przeciwciał monoklonalnych (w ujęciu klasycznym – produkowanych przez jeden klon komórek, dzięki czemu wszystkie przeciwciała są identyczne) zostały opracowane przez Kohlera i Milsteina na początku lat 70. XX wieku (za co w 1984 r. otrzymali Nagrodę Nobla

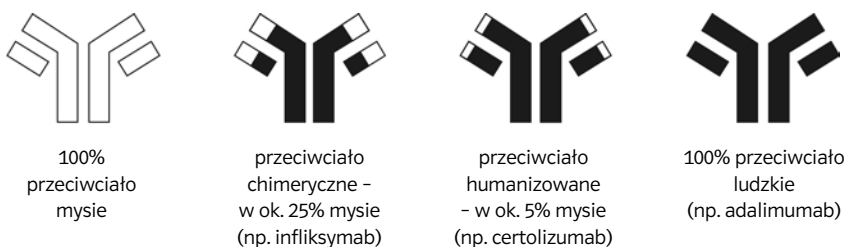
w dziedzinie medycyny). Łączyli oni uczulone danym antygenem mysie limfocyty B (to zapewniało swoistość przeciwciała) z komórkami mysiego szpiczaka mnogiego (to natomiast zapewniało „nieśmiertelność” komórek i dowolnie długie hodowle *in vitro*). Dzięki tej technice uzyskiwano jednak przeciwciała mysie, co wiązało się z indukowaniem u ludzi przeciwciał anty-mysich, ograniczających skuteczność terapii i powodujących ryzyko pojawienia się szeregu działań niepożądanych. Dzięki technicom inżynierii genetycznej udało się rozwiązać ten problem – obecnie można uzyskać przeciwciała czysto ludzkie lub tylko w niewielkiej części mysie. Od tego, które fragmenty immunoglobuliny monoklonalnej są kodowane przez geny mysie, a które przez geny ludzkie, zależy budowa i nazwa przeciwciała (ryc. 10.).

Kolejnym krokiem w tworzeniu leków biologicznych było wyprodukowanie białek fuzyjnych. Białka te składają się z dwóch części – fragmentu Fc przeciwciała (zwykle klasy IgG), dzięki któremu białko to może łączyć się z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (na przykład makrofagami), oraz wybranej cząsteczki o określonych właściwościach (na przykład cząsteczka o właściwościach receptora wiążącego daną cytokinę) (ryc. 11.).

### Nazewnictwo przeciwciał monoklonalnych i białek fuzyjnych

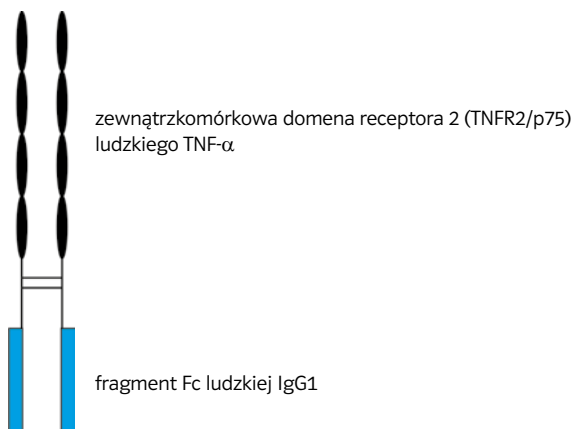
Nazwa każdego przeciwciała monoklonalnego tworzona jest według tych samych reguł. Składa się ona z czterech części:

- 1) przedrostka, będącego elementem charakterystycznym tylko dla danej cząsteczki,
- 2) fragmentu określającego punkt uchwytu/chorobę – w przypadku schorzeń z zakresu dermatologii, gastroenterologii i reumatologii (zaburzenia układu immunologicznego) jest nim wrostek **-lim**; jeśli w kolejnych częściach nazwy obecne są dwie spółgłoski obok siebie, to łącząc je, pomija się ostatnią spółgłoskę wrostka – np. **infliksymbab** – tu pomija się spółgłoskę **m** wrostka **-lim**, łącząc pozostałość z rdzeniem odnoszącym się do pochodzenia przeciwciała – **ksy**; punktem uchwytu



proces „humanizacji” przeciwciał monoklonalnych

**Rycina 10.** Rodzaje przeciwciał monoklonalnych – podtyp zależy od udziału w budowie składowej obcogatunkowej (zazwyczaj mysiej)



**Rycina 11.** Budowa białka fuzyjnego na przykładzie etanerceptu

w innych jednostkach chorobowych może być wrostek *-vir* w przypadku chorób wirusowych, *-bac* w przypadku chorób bakteryjnych czy na przykład *-cir* w schorzeniach kardiologicznych.

- 3) fragmentu określającego pochodzenie genów kodujących dane przeciwciało:
- u – geny ludzkie,
  - o – geny mysie,
  - a – geny szczurze,
  - e – geny chomika,
  - i – ssak z rzędu naczelnych,
  - ksy (ewentualnie – ksi) – chimeryczne,
  - zu – humanizowane.
- 4) przyrostka *-mab*, odnoszącego się zarówno do przeciwciał monoklonalnych, jak i do ich fragmentów.

Nazwę białka fuzyjnego tworzy się, dodając przyrostek *-cept*, np. abatacept.

W tabeli 2. opisano główne wskazania, budowę i mechanizm działania wybranych leków biologicznych.

**Tabela 2.** Wybrane leki biologiczne i mechanizm ich działania

Nazwa leku międzynarodowa (handlowa)	Główne wskazanie do stosowania leku	Budowa i mechanizm działania
infliksymab (Remicade)	RZS, ChLC, WZJG, Ł, ŁZS, ZZSK	chimeryczne ludzko-mysie PM klasy IgG1 skierowane przeciw TNF- $\alpha$ wiąże rozpuszczalną i błonową formę TNF- $\alpha$
adalimumab (Humira)	RZS, MIZS, ChLC, WZJG, Ł, ŁZS, ZZSK	czysto ludzkie PM klasy IgG1 skierowane przeciw TNF- $\alpha$ wiąże rozpuszczalną i błonową formę TNF- $\alpha$



Tabela 2. Cd

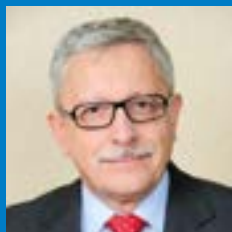
Nazwa leku międzynarodowa (handlowa)	Główne wskazanie do stosowania leku	Budowa i mechanizm działania
etanercept (Enbrel)	RZS, MIZS, Ł, ŁZS, ZZSK	białko fuzyjne zbudowane z fragmentu receptora TNFR2 (p75) oraz fragmentu Fc ludzkiej IgG1 wiąże TNF- $\alpha$ , uniemożliwiając mu interakcję z receptorem błonowym
golimumab (Simponi)	RZS, ŁZS, ZZSK	czysto ludzkie PM skierowane przeciw TNF- $\alpha$ wiąże rozpuszczalną i błonową formę TNF- $\alpha$
certolizumab (Cimzia)	RZS, ChLC	pegylowany fragment Fab humanizowanego PM skierowany przeciw TNF- $\alpha$ wiąże rozpuszczalną i błonową formę TNF- $\alpha$
natalizumab (Antegren, Tysabri)	SM, ChLC	humanizowane PM skierowane przeciw integrynom $\alpha 4\beta 7$ i $\alpha 4\beta 1$ na leukocytach blokuje białka adhezji na leukocytach, upośledzając ich migrację przez ścianę naczyń krwionośnego
wedolizumab (Entyvio)	ChLC, WZJG	humanizowane PM skierowane przeciw integrynie $\alpha 4\beta 7$ na leukocytach blokuje białko adhezji na leukocytach, upośledzając ich migrację przez ścianę naczyń krwionośnego w przewodzie pokarmowym
efalizumab (Raptiva)	Ł	humanizowane PM skierowane przeciw LFA-1 na leukocytach blokując wiązanie LFA-1 z ICAM-1, upośledza zdolność leukocytów do migracji przez ścianę naczyń, a także ich aktywację przez komórki APC
alefacept (Amevive)	Ł	białko fuzyjne złożone z fragmentu LFA-3 i fragmentu Fc ludzkiej IgG blokuje receptor CD2 na limfocytach T, hamując ich aktywację oraz na komórkach NK, indukując ich apoptozę
rytuksymab (MabThera)	NHL, CLL, RZS	chimeryczne ludzko-mysie PM skierowane przeciw cząsteczce CD20 blokując CD20 na limfocytach B, indukując ich apoptozę i reakcje cytotoksyczności z udziałem układu dopełniacza
anakinra (Kineret)	RZS	antagonista ludzkich receptorów IL-1 hamuje biologiczną aktywność IL-1
abatacept (Orencia)	RZS	białko fuzyjne złożone z fragmentu antygeny CTLA-4 oraz Fc ludzkiej IgG1 CTLA-4 hamuje interakcję między CD80/CD86 (B7) na powierzchni APC i CD28 na leukocycie i blokuje etap drugiego sygnału aktywacji limfocytów T
ustekinumab (Stelara)	Ł, ChLC	czysto ludzkie PM wiążące podjednostkę p40 IL-12 i IL-23 hamuje aktywację limfocytów CD 4 Th1 i Th17

PM - przeciwciało monoklonalne; ChLC - choroba Leśniowskiego-Crohna; WZJG - wrzodziejące zapalenie jelita grubego; RZS - reumatoidalne zapalenie stawów; ZZSK - zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; Ł - łuszczyca; ŁSZ - łuszczykowe zapalenie stawów; MIZS - młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; NHL - chłoniaki nieziarnicze (*non-Hodgkin lymphoma*); CLL - przewlekła białaczka limfocytowa (*chronic lymphocytic leukemia*); SM - stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*); TNF- $\alpha$  - czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* )

## Piśmiennictwo

1. Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W (red.). Immunologia. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2004.
2. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2009; 136: 1182-1197.
3. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 244-279.
4. Pełka M, Broniarczyk-Dyła G. Zastosowanie leków biologicznych w dermatologii. *Post Dermatol Alergol* 2007; 24: 35-41.
5. Niedożytko B. Znaczenie subpopulacji limfocytów T w patogenezie łuszczycy. *Post Dermatol Alergol* 2008; 25: 20-33.
6. Zimmerman-Górska I. Zastosowanie leków biologicznych w chorobach reumatycznych. *Przew Lek* 2007; 3: 40-47.
7. Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 cells. *Curr Opin Immunol* 2007; 19: 281-286.
8. Steward-Tharp SM, Song YJ, Siegel RM, O'Shea JJ. New insights into T cell biology and T cell-directed therapy for autoimmunity, inflammation, and immunosuppression. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1183: 123-148.
9. Johnston S. Terapia biologiczna: leki modyfikowane. *Medycyna po Dyplomie* 2007; 16: 18-25.





### **Profesor dr hab. med. Zygmunt Adamski**

Absolwent Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Kierownik Katedry i Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Skarbnik Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Członek Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego przy Instytucie Reumatologii w Warszawie. Członek wielu towarzystw naukowych, krajowych i międzynarodowych. Autor licznych publikacji, redaktor książek i rozdziałów z zakresu derma-

tologii i wenerologii, a także prezentacji i referatów przedstawianych podczas konferencji krajowych i międzynarodowych.

Jego zainteresowania zawodowe koncentrują się na rozwiązywaniu problemów dotyczących patogenezy i terapii łuszczycy oraz łuszczycowego zapalenia stawów, mikologii lekarskiej, a także stosowania nowoczesnych terapii biologicznych.



### **Profesor dr hab. med. Krzysztof Linke**

Absolwent Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Kierownik Katedry i Kliniki Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Członek między innymi Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Polskiego Towarzystwa Lekarskiego i Towarzystwa Internistów Polskich. Konsultant wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii oraz chorób wewnętrznych.

Autor ok. 200 publikacji naukowych, współautor kilku pozycji książkowych, a także licznych doniesień zjazdowych. Koordynator wielu badań realizowanych we współpracy z ośrodkami polskimi i zagranicznymi.

Jego zainteresowania zawodowe obejmują między innymi problematykę związaną z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, w tym nowoczesne metody diagnostyczne i leczenie biologiczne.



### **Profesor dr hab. med. Włodzimierz Samborski**

Kierownik Katedry i Kliniki Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Dziekan Wydziału Nauk o Zdrowiu, członek Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego oraz wiceprezes Polskiego Towarzystwa Balneologii i Medycyny Fizykalnej. Posiada specjalizacje z chorób wewnętrznych, reumatologii, balneologii i zdrowia publicznego.

Współautor 6 podręczników z zakresu reumatologii i zdrowia publicznego, autor i współautor kilkadziesiątu rozdziałów w podręcznikach i ponad 670 publikacji w czasopiśmie naukowych. Uczestnik, prelegent, a także organizator licznych zjazdów i konferencji o zasięgu krajowym i międzynarodowym.

Główne zainteresowania naukowe i zawodowe to badania dotyczące fibromialgii oraz diagnostyka i leczenie chorób reumatycznych, szczególnie z zastosowaniem terapii biologicznej.

