

## Racjonalne podstawy terapii modyfikującej\*

### *Disease-modifying drugs – molecular and clinical aspects*

**Stefan Mackiewicz**

Wielospecjalistyczny Szpital im. Józefa Strusia w Poznaniu

**Słowa kluczowe:** leki modyfikujące, mechanizmy regulacyjne, przepływ sygnałów (komórki–geny–cząsteczki).

**Key words:** disease-modifying drugs, regulatory mechanism, signal transduction cascade (cells–genes–molecules).

#### Streszczenie

Wczesna terapia modyfikująca prowadzi na zasadzie różnych mechanizmów do częściowej lub pełnej remisji klinicznej u ok. 50% chorych. Duża liczba stosowanych leków modyfikujących w reumatoidalnym zapaleniu stawów i w niektórych postaciach seronegatywnych zapaleń stawów, a także różna ich struktura chemiczna wskazują na nieswoisty efekt działania. Polega on na ingerencji w procesy regulacyjne wzajemnych oddziaływań komórek, genów i cząsteczek, tj. w przepływy sygnałów i powstający „chaos biologiczny”.

Terapia modyfikująca, stosowana zwykle w postaci kombinacji leków, została uznana za leczenie przedbiologiczne. Jej głównym elementem, również z udziałem czynników biologicznych, jest stosowanie metotreksatu (MTX).

Celem terapii modyfikującej jest uzyskanie klinicznej remisji lub obniżenia aktywności procesu zapalnego stawów. Problem dotyczy głównie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i niektórych seronegatywnych postaci zapaleń stawów.

Grupa leków obejmuje wiele związków chemicznych o różnej strukturze i różnym mechanizmie działania. Wszystkie preparaty wywołują efekt nieswoisty („plejotropowy”), przyczyniając się do modyfikacji naturalnego przebiegu choroby z bardzo różnym skutkiem. Na ogół poprawa kliniczna we wczesnym okresie leczenia nie dotyczy więcej niż 50% leczonych. Chorzy niewykazują

#### Summary

Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) are involved in the control of inflammation. A great number of mechanisms take part in the treatment procedures undertaken in rheumatoid arthritis and allied conditions. Inhibition of biological hyperactivity is the most important phenomenon operating in the signal transduction cascade (cells, genes, molecules), following DMARDs therapy. Clinical remission can be achieved in approximately 50% of treated patients.

cy poprawy lub obciążeni działaniami niepożądanymi stanowią duży odsetek osób leczonych. Nierzadko stosuje się leczenie kombinowane obejmujące podawanie 2–3 związków, co może poprawić uzyskane wyniki [1].

Na uwagę zasługuje duża liczba związków modyfikujących używanych w terapii reumatologicznej. Do programu leczenia włączono kilkanaście preparatów, ale tylko niektóre z nich są powszechnie stosowane. Większość leków modyfikujących znalazła zastosowanie „wtórne”, tzn. została przeniesiona z innych działów patologii, np. z terapii onkologicznej. Związkami *a priori* przeciwreumatycznymi są tylko glikokortykosteroidy i leflunomid.

Do związków najczęściej wykorzystywanych w terapii modyfikującej należą chronologicznie: sole złota (1920 r.), salazopiryna (1940 r.), glikokortykosteroidy w małych dawkach (1950 r.), metotreksat (aminopteryna

\*Wykład wygłoszony na III Śląskich Spotkaniach Reumatologicznych, Wisła, 2–4 września 2010 r.

#### Adres do korespondencji:

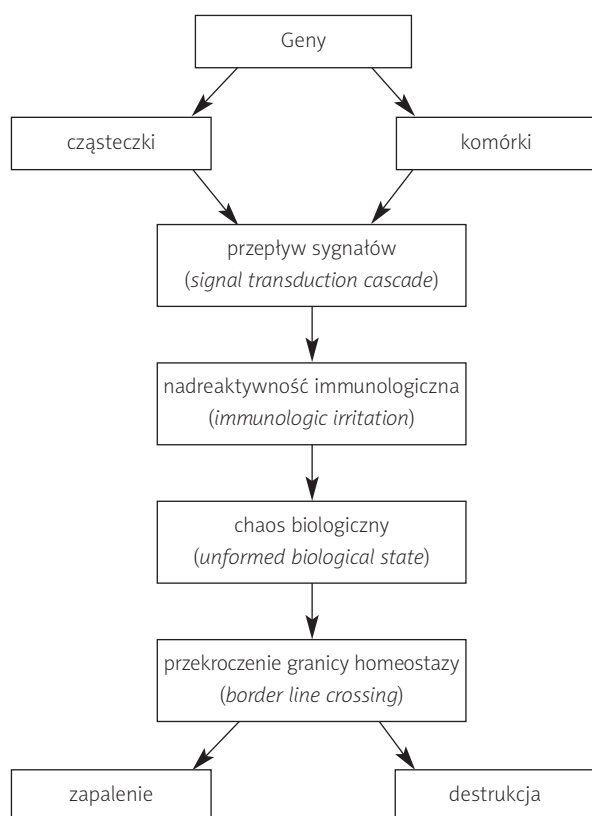
prof. dr hab. med. Stefan Mackiewicz, Szpital im. J. Strusia w Poznaniu, ul. Szkolna 8/12, 61-833 Poznań

Praca wpłynęła: 10.09.2010 r.

– 1950 r., MTX – 1980 r.), grupa tzw. związków immunosupresyjnych, szczególnie antymetabolitów i alkilujących (azatiopryna oraz cyklofosfamid – 1950 r.). W późniejszych latach wprowadzono cyklosporynę A (1980 r.) oraz leflunomid (1990 r.).

Zastanawiające jest stosowanie dużej liczby leków o różnym mechanizmie działania. Rodzi się pytanie, jakie jest uzasadnienie tej szeroko pojętej terapii i czy dziesiątki lat jej stosowania nie powinny położyć jej kres. Pytanie jest aktualne, ponieważ wprowadzono nowe terapie, często skuteczniejsze, wykorzystujące leki należące do grupy preparatów biologicznych. Jednak również one nie spełniają oczekiwań terapii w pełni skutecznej. Chodzi nie tylko o odsetek chorych reagujących pozytywnie na leczenie, ale również o ocenę immunohistochemiczną błony maziowej. Leczenie modyfikujące określa się często nazwą przedbiologicznego, gdyż według przyjętych zasad poprzedza ono terapię antycytokinową lub inne metody z użyciem przeciwciał monoklonalnych.

Dziś nie można odpowiedzieć na wiele nasuwających się wątpliwości związanych z terapią z uwagi na



**Ryc. 1.** Uproszczony schemat genetyki immunologicznej reumatoidalnego zapalenia stawów.

**Fig. 1.** Schematic presentation of the RA immunogenesis.

niejasną etiopatogenezę chorób zaliczanych ogólnie do autoimmunologicznych. Problem można tylko przybliżyć przez nawiązanie do faktów znanych z badań podstawowych. Stąd konieczne jest odwołanie się do określonego modelu, na którym można prześledzić przebieg zjawisk biologicznych determinujących kierunek postępowania.

Najważniejszym w tym zakresie przedmiotem badań jest reumatoidalne zapalenie stawów, najbardziej reprezentatywna choroba układu ruchu, jednocześnie najbardziej złożona w ocenie immunogenetycznej [2]. Choroba ma charakter wielogenowy. Dotychczas zidentyfikowano ponad 20 genów spoza układu HLA, które warunkują predyspozycje do tej choroby. Obecnie za niezwykle ważne uznano działanie czynników środowiskowych (makro- i mikrośrodowiska), ściśle kooperujących z aparatem genetycznym. Szczególne znaczenie ma wykrycie procesu modyfikacji genomu zarówno w embriogenezie, jak i w życiu pozapłodowym bez zmian w łańcuchu DNA (mechanizm epigenetyczny). Zachodzące na tej drodze zmiany przenoszą się na komórki potomne.

Łączenie podatności genetycznej z takimi czynnikami środowiskowymi, jak zakażenie, stres, autoantygeny czy mutacje peptydoglikanów niektórych drobnoustrojów, jest odpowiedzialne za sygnał dla układu immunologicznego. Jest on odbierany bądź przez układ odpowiedzi nieswoistej (odporność wrodzona), bądź przez komórki odpowiedzi swoistej (nabytej). Dalszy przepływ sygnałów uruchamia łańcuch reakcji prowadzących do zjawisk patologicznych (ryc. 1).

Stajemy przed nowym zjawiskiem choroby, która nie ma etiologii i sprowadza się do zaburzeń procesów regulacyjnych obejmujących układ immunologiczny i niektóre elementy spoza tego układu. Kluczowym problemem jest uruchomienie mechanizmu przetwarzania sygnałów. Prowadzi to do reakcji nadreaktywności immunologicznej (*immunologic irritation*). Proces jest trwały i samopodtrzymujący. W wyniku współdziałania genów, komórek i cząsteczek następuje przepływ tysięcy sygnałów (*signal transduction cascade*). Prowadzi to do zjawiska „chaosu biologicznego” (*unformed biological state*). Przekroczenie bezpiecznej granicy homeostazy (*border line crossing*) zapoczątkowuje zmiany patologiczne w błonie maziowej i kośćcu. Oba procesy powstają niezależnie, ale wykazują wyraźną interakcję [2].

Powstaje fundamentalne pytanie: jak, biorąc pod uwagę przytoczone fakty, można ukierunkować terapię. W dwóch terapiach – biologicznej i modyfikującej – pierwsza ma charakter selektywny (*targeting*). W wyniku złożonej interakcji cząsteczek biologicznie czynnych dochodzi do przywrócenia w różnym stopniu „ładu biologicznego” [3].

Terapia modyfikująca działa na dużym „obszarze biologicznym”, wpływając na nadreaktywność immunolo-

giczną, czyli hamując wpływy generujące przepływ sygnałów międzykomórkowych. Działanie leków modyfikujących jest różne zarówno z powodu ingerencji w poszczególne składowe procesy zapalnego, jak i indywidualną odpowiedź na stosowane leki.

Długie tradycje stosowania terapii modyfikującej skłaniają do krótkiego przeglądu reakcji leżących u podstaw ich działania. Najstarszym lekiem modyfikującym są **sole złota**. W osoczu wiążą się z albuminami i od tej chwili cała reakcja tego proleku polega na aktywnym udziale grup tiolowych w przenikaniu do komórek błony maziowej i innych komórek ustroju. Następuje hamowanie funkcji mitochondriów i nasilenie się procesu apoptozy. Obniżeniu ulega aktywność fagocytozy, granulocytów i limfocytów. Ważne znaczenie ma ograniczenie oksydacji w ostatnim etapie zapalenia. Absorpcja cząsteczek soli złota przez komórki spoza układu immunologicznego może być źródłem powikłań [1].

**Salazopiryna** działa głównie na odporność miejscową (przewód pokarmowy). Dlatego też stosuje się ją w chorobach jelit, także w niektórych seronegatywnych zapaleniach stawów. Wywiera ona wyraźny wpływ na aktywność limfocytów T i B (badania *in vitro*), hamuje czynniki transkrypcyjne. Szczególne znaczenie ma wykryty ostatnio immunomodulujący efekt salazopiryny, obserwowany w odpowiedzi humoralnej u ludzi szczepionych różnymi antygenami drobnoustrojów i poddanych terapii sulfasalazyną. Ważną rolę odgrywa działanie salazopiryny na receptory glikokortykosteroidowe w błonie komórkowej monocytów i makrofagów. Stwierdzono w tych przypadkach wielokrotny wzrost aktywności glikokortykosteroidów [4–6].

**Glikokortykosteroidy** są najsilniej działającymi lekami przeciwzapalnymi, ingerując w sposób nieswoisty we wszystkich fazach procesu zapalnego. Ostatnio wykazano, że małe dawki leku (7,5 mg/24 godz.) działają wyraźnie immunomodulująco w reakcji kombinowanej z MTX.

**Leki immunosupresyjne** – należą do nich zarówno antymetabolity (MTX, azatiopryna, leflunomid), jak i leki alkilujące (cyklofosfamid, lekeran). Są one obecnie stosowane rzadziej, w przypadkach opornych na inne metody leczenia.

**Cyklosporyna A** jest powszechnie stosowana jako lek immunosupresyjny w hamowaniu reakcji odrzucania przeszczepów. W komórce wiąże się ze swoistym receptorem (cyklofiliną). Po aktywacji przez kalmodulinę i kalcyneurynę hamuje aktywność czynników transkrypcyjnych i cytokin prozapalnych. Cyklosporynę A stosuje się najczęściej w połączeniu z MTX [7].

**Leflunomid** to antymetabolit, który powstał w założeniu jako lek w leczeniu RZS. Hamuje dehydrogenazę dwuhydroorotanową i w konsekwencji prowadzi do zaburzeń syntezy pirymidyny. Leflunomid upośledza pro-

liferację limfocytów T oraz aktywność kinazy tyrozynowej i COX-2. Jest preparatem z reguły używanym w przypadku nietolerancji MTX [1].

**Metotreksat (MTX)** wymaga dokładniejszego omówienia z uwagi na jego rolę w terapii (lek wiodący w RZS) i złożony mechanizm działania. Metotreksat to najbardziej osobliwy związek wśród leków immunosupresyjnych. Jako analog kwasu foliowego ma prawie identyczną z nim strukturę. Hamuje nieodwracalnie wydzielanie enzymów degradujących kwas foliowy (reduktazy dwu- i czterohydrofoliowe – DHTR, THTR). Metotreksat wykazuje tysiącrotnie większe powinowactwo do reduktazy czterohydrofoliowej niż kwas foliowy. W konsekwencji następuje zahamowanie syntezy tymidyny, a więc DNA i syntezy puryn. Podanie kwasu foliowego pacjentowi w czasie terapii MTX obniża funkcję reduktaz bez wyraźnego wpływu na efekt leczniczy MTX, dlatego należy sądzić, że ten mechanizm nie odgrywa ważnej roli w działaniu leczniczym MTX. Główny efekt polega prawdopodobnie na gromadzeniu adenozyliny w trakcie metabolizmu, która działa na receptory w komórkach mięśniowych naczyń (przepływ krwi). Do znanych działań MTX należy hamowanie aktywacji komórek T i ekspresji cząsteczek przylegania [8–11].

W przebiegu terapii MTX przenika z osocza do krwiinek czerwonych i ulega związaniu z poliglutaminianami, następnie w ciągu 7 dni jest uwalniany z krwinek. Czas przeżycia (*survival time*) leku wynosi 3–5 lat. Po tym czasie wykazuje on małą aktywność. Przystawalność MTX jest znacznie lepsza w trakcie podawania parenteralnego w porównaniu z doustnym. Brak poprawy lub powikłania po leczeniu mogą wynikać z różnych przyczyn, m.in. z polimorfizmu genetycznego reduktaz kwasu foliowego i poliglutaminianów [11–14].

## Omówienie

Wszystkie leki modyfikujące stosowane w terapii RZS cechuje zróżnicowany mechanizm działania i różny stopień aktywności. Zastosowane leki wpływają na poszczególne elementy układów regulacyjnych. Obserwowane różnice działania *in vivo* i *in vitro* wynikają z różnych stężeń leku. Dawki poszczególnych preparatów stosowanych w praktyce lekarskiej są znacznie niższe niż dawki podawane w badaniach doświadczalnych. Stąd mogą wynikać duże różnice w ocenie ich mechanizmu działania i efektów. Duże wątpliwości budzi ocena oparta wyłącznie na pomiarze stopnia aktywności procesu zapalnego.

Skuteczność działania wszystkich preparatów jest największa w pierwszym roku choroby. Jak wykazano przy użyciu MTX, ulega ona zmniejszeniu o 10–15% z każdym rokiem choroby. Z uwagi na różną reakcję osobniczą

nie ma bezwzględnych zaleceń co do wyboru terapii modyfikującej. Leczenie kombinowane jest skuteczniejsze, obecnie proponuje się jako lek z wyboru MTX w optymalnej dawce 10–25 mg/tydzień (zależnie od tolerancji) w połączeniu z prednizonem (Encorton) 7,5 mg/dobę, ewentualnie z sulfasalazyną w dawce 1,0 g/dobę [15]. Przy braku dostatecznego działania może być dodatkowo podana cyklosporyna (średnio 2,5 mg/kg m.c.). Nie należy łączyć różnych związków immunosupresyjnych jako terapii ciągłej. Każde leczenie wymaga obserwacji chorego i kontroli wyników badań laboratoryjnych.

Podobne wyniki leczenia uzyskane przy użyciu różnych preparatów nasuwają pytanie, jakie znaczenie ma wybór terapii. W myśl reguły pragmatycznej, jeżeli różne metody prowadzą do tego samego celu, zastosowana metoda nie ma znaczenia. Założenie takie jest jednak niestuzne z punktu widzenia biologicznego i w nawiązaniu do zasad fenomenologii. Ta ostatnia opiera się na zasadzie tzw. intencjonalności, tzn. odtwarzaniu rzeczywistości na podstawie konkretnych faktów. W procesach biologicznych indywidualna ocena odzwierciedla zjawisko „samo w sobie”, stąd wynika wielkie znaczenie leczenia z wyboru (*tailored therapy*) według zasady: historia pacjenta jest historią choroby [16].

## Wnioski

1. Leczenie modyfikujące ma charakter „plejotropowy” (różny punkt zaczepienia w układzie immunologicznym).
2. Wczesne wprowadzenie leczenia, szczególnie w terapii łączonej, prowadzi w ok. 50% do remisji klinicznej.
3. Za lek z wyboru został uznany metotreksat („*ancher* – kotwica”), w kombinacji z prednizonem, sulfasalazyną, ewentualnie cyklosporyną A.
4. Indywidualna podatność na leki modyfikujące nie pozwala na ocenę efektu leczenia i jego ewentualnych powikłań.
5. Ważne znaczenie ma obserwacja chorego i kontrola przebiegu terapii.

## Piśmiennictwo

1. Smolen JS. Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis. *Nat Rev* 2003; 2: 473-488.
2. Mackiewicz S. Geneza reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2010; 48: 1-3.
3. Furst D, et al. Consensus Statement on Biological Agents. *Ann Rheum Dis, Suppl* 2007; 66 (suppl III): iii 2-22.
4. Trollmo C, Gudmundsson S, Feltelius N, et al. Sulphasalazine Inhibit Antigen Specific Immune Response in vivo. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 481-485.
5. Oerlemans R, et al. Sulphasalazine Sensitizes Human Monocytic Cells for Glucocorticoids. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1289-1304.

6. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, et al. Safety of low-dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 285-293.
7. Mackiewicz S. Reumatoidalne zapalenie stawów – koncepcje patogenetyczne i terapeutyczne. Konferencja Reumatologiczna, Poznań 3-4.04.1997 r.
8. Croustein BM. Methotrexate, adenosine and blood flow. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 421-422.
9. Kremer J.M. Methotrexate Pharmacogenomics. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1121-1123.
10. Świerkot J, Ślęzak R, Karpiński P i wsp. Polimorfizm genu reduktazy metylenohydrofolianowej a skuteczność leczenia i działania niepożądane w terapii MTX chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2010; 48: 81-93.
11. Riksen NP, Barrera P, van den Broek PH, et al. Methotrexate Modulates the Kinetics of Adenosine in Human in vivo. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 465-470.
12. Bijlsma JW, Weinblatt ME. Optimal use of methotrexate: the advantage of tight control. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1409-1410.
13. Verstappen SM, et al. Defensive Treatment with Methotrexate in Early Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1443-1449.
14. Rozin A, et al. Relapse of Rheumatoid Arthritis After Substitution of Oral for Parental MTX. *Ann Rheum Dis* 2010; 61: 756-757.
15. Hafström I, Albertsson K, Boonen A, et al. Remission achieved after 2 years treatment with low-dose prednisolone in addition to disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open 2-year continuation study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 508-513.
16. Mackiewicz S. Reumatoidalne zapalenie stawów – aspekt fenomenologiczny. *Reumatologia* 2007; 45: 55-58.