

Nadrodzina TNF – mechanizmy działania, funkcje biologiczne i możliwości terapeutyczne

TNF superfamily – mechanisms of action, biological functions and therapeutic possibilities

Anna Lubecka-Macura¹, Maciej Kohut²

¹III Oddział Chorób Wewnętrznych Szpitala Śląskiego w Cieszynie

²Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Przegląd Gastroenterologiczny 2010; 5 (6): 303–309

DOI: 10.5114/pg.2010.18472

Słowa kluczowe: TNF, nieswoiste zapalenia jelit.

Key words: TNF, inflammatory bowel diseases.

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Maciej Kohut, Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, tel. +48 32 789 44 01, e-mail: kohutm66@wp.pl

Streszczenie

W pracy zamieszczono krótki rys historyczny dotyczący czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF). Następnie omówiono jego budowę i źródła pochodzenia w organizmie, przedstawiono nadrodzinę TNF obejmującą wiele białek i pokrótce opisano ich wybrane funkcje. Szerzej omówiono działania receptorowe i efekty biologiczne TNF. Osobno opisano wpływ TNF na nowotwory i nieswoiste choroby zapalne jelit. Na koniec przedstawiono leki skierowane przeciw TNF, w tym terapie biologiczne i inne substancje mające wpływ na wydzielanie TNF w organizmie.

Wstęp

Czynnik martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF), dawniej znany również pod nazwą kachektyna, należy do cytokin, czyli białkowych substancji biorących udział w reakcji zapalnej i immunologicznej organizmu. Działając przez właściwe dla siebie receptory w różnych komórkach organizmu, inicjuje szereg reakcji, których efektem może być ostra i przewlekła reakcja zapalna, wstrząs septyczny, programowana śmierć komórek (apoptoza) lub działanie przeciwnowotworowe.

Substancja, którą dziś znamy pod nazwą TNF, ma już ponad 100-letnią historię. Nowojorski chirurg William B. Coley zaobserwował zanik mięsaka u chorego, u którego doszło do infekcji paciorkowcowej w postaci róży. Sądząc, iż to infekcja miała leczniczy wpływ na przebieg choroby zasadniczej, Coley zakażał chorych na nowo-

Abstract

We present a brief historical introduction of tumour necrosis factor (TNF). Molecular structure and cellular origins are introduced. The TNF superfamily with its multiple members and variety of functions is summarized. Receptor activity and biological effects of TNF are discussed. Particular attention is drawn to TNF's influence on neoplasms and inflammatory bowel diseases. Finally, anti-TNF therapies (including biological and small-molecule therapies) are described.

twory początkowo żywymi szczepami bakterii, a następnie – wobec niebezpieczeństwa tej metody – stosował jałowy nadsącz z hodowli bakterii *Streptococcus pyogenes* i *Serratia marcescens* (tzw. toksyna Coleya). Terapię zastosował u ponad 1000 chorych, uzyskując trwały efekt leczniczy jedynie u ok. 30 z nich. Obecnie wydaje się, że efekt leczniczy uzyskiwany dzięki stosowaniu toksyny Coleya wynikał z nasilenia reakcji zapalnej w wyniku wzmożonego wytwarzania cytokin, w tym TNF. Prawdopodobnie podobny mechanizm jest odpowiedzialny za efekty przeciwnowotworowe szczepionki BCG [1].

W 1968 r. dr Gale Granger z Uniwersytetu Kalifornijskiego opisał substancję cytotoksyczną produkowaną przez limfocyty i nazwał ją limfotoksyną (LT). Następnie w 1975 r. Carswell i wsp. opisał substancję cytotoksyczną produkowaną przez makrofagi i nazwali ją czynnikiem martwicy nowotworów [2]. Minęło kolejnych 9 lat i zsyntetyzowano LT oraz TNF, wtedy okazało się, że

mają one podobną budowę cząsteczkową. W 1985 r. Bruce A. Beutler i Anthony Cerami doszli do wniosku, że substancja powodująca wyniszczenie (kachektyna) to TNF. Obecnie czynnik martwicy nowotworów w literaturze występuje pod nazwą TNF lub TNF- α . Limfotoksyna, nazywana w przeszłości TNF- β , powróciła do swej pierwotnej nazwy.

Budowa TNF i LT

Aktywne TNF zbudowane jest z 3 identycznych łańcuchów polipeptydowych połączonych niekowalencyjnie, dlatego nazywamy je homotrimerami. Prekursor TNF syntetyzowany jest jako białko transbłonowe o masie cząsteczkowej 26 kDa, a następnie w wyniku działania metaloproteinazy, enzymu konwertującego TNF- α (tzw. TACE lub ADAM 17), uwalniany jest do wolnej postaci o masie cząsteczkowej 17 kDa. Zarówno forma wolna, jak i transbłonowa TNF mają budowę homotrimerów. Limfotoksyna również przyjmuje budowę trimerów, przy czym jej forma wolna ma budowę homotrimeru – składa się z 3 identycznych łańcuchów α , stąd nazwa LT- α , natomiast forma transbłonowa może się składać z 2 łańcuchów α i jednego łańcucha β lub 1 łańcucha α i 2 łańcuchów β (LT- β). Ta nieco odmienna budowa warunkuje różne powinowactwo cytokiny do jej receptorów [1–3]. Zarówno formy wolne, jak i przezbłonowe wykazują działanie biologiczne.

Źródła TNF w organizmie

Geny dla TNF i LT zlokalizowane są na chromosomie 6 p21.3 wśród genów głównego układu zgodności tkankowej (MHC). Oba geny zawierają po 4 eksony. Ostatni ekson zawiera 80% sekwencji kodującej TNF- α [1, 2]. Ponadto część sekwencji w obrębie genu dla TNF jest identyczna z sekwencjami dla innych cytokin, takich jak IL-1 i IFN- γ . Region promotorowy charakteryzuje się natomiast znaczną zmiennością, modulując podstawowe wydzielanie cytokiny u poszczególnych osobników [1].

Czynnik martwicy nowotworów α produkowany jest głównie przez komórki żerne (monocyty, makrofagi), natomiast LT przez limfocyty T i B. Podstawowym bodźcem do syntezy TNF- α zarówno na poziomie transkrypcji, jak i translacji są lipopolisacharydy ściany komórkowej bakterii (LPS). Dodatkowym źródłem wytwarzania TNF- α są neutrofile, keratynocyty, mastocyty, fibroblasty, komórki śródbłonna oraz kardiomiocyty [1–3].

Nadrodzina TNF

Czynnik martwicy nowotworów α należy do tzw. nadrodziny białek TNF/TNF-R, obejmujących zarówno ligandy, jak i ich receptory. Ligandy charakteryzują się podobną budową chemiczną, zachowując formę trimerów, dzięki czemu wykazują powinowactwo do różnych receptorów w obrębie nadrodziny TNF [1]. Białka te są bezpośrednio zaangażowane w procesy immunologiczne, poprzez wpływ na proliferację, aktywację i dojrzewanie komórek układu odpornościowego, a także biorą udział w procesach apoptozy. Większość receptorów w obrębie nadrodziny TNF po połączeniu z ligandem aktywuje jądrowy czynnik transkrypcyjny κ B [4]. Dotychczas poznano i przebadano ponad 40 substancji należących do nadrodziny TNF (tab. I) [5]. Cząsteczki nadrodziny TNF biorą udział w różnorodnych procesach, takich jak powstawanie i funkcjonowanie układu immunologicznego, powstawanie włosów i gruczołów potowych, gruczołów mlekowych, kości, neuronów czuciowych w skórze, insulinooporności i miażdżycy [5]. Przykłady chorób wrodzonych spowodowanych zaburzeniami w układach ligand–receptor w nadrodzinie TNF podano również w tabeli I.

Działanie receptorowe TNF

Czynnik martwicy nowotworów α łączy się z dwoma typami receptorów: TNF-R1 (CD120a, p55/60) i TNF-R2 (CD120b, p75/80). Receptory te różnią się między sobą masą cząsteczkową, stopniem glikozylacji, powinowac-

Tabela I. Nadrodzina TNF i choroby wywołane przez zaburzenia w układach ligand–receptor
Table I. TNF superfamily and diseases related to their ligand-receptor disturbances

| Ligand | Receptor | Nazwa choroby |
|---------------|----------------------|---|
| TNF- α | TNFR1, TNFR2, | ang. <i>TNFR periodic associated syndrome</i> , wzmocnienie prozapalnego działania TNF (m.in. <i>pyoderma gangrenosum</i>) |
| TL1A | DR3 | nieswoiste choroby zapalne jelit |
| ligand Fas | receptor Fas (CD 95) | ang. <i>autoimmune proliferative syndrome</i> , niedokrwistość hemolityczna, trombocytopenia, neutropenia |
| ligand CD 40 | CD40 | ang. <i>X-linked hypo-IgM syndrome</i> , ciężkie niedobory immunologiczne |
| RANK-L | RANK | ang. <i>familial expansile osteolysis</i> , ogniska osteolizy w kościach, wczesna głuchota, utrata zębów |
| EDA | ADAR/XEDAR | ang. <i>anhidrotic ectodermal dysplasia</i> , niedorozwój włosów, zębów, gruczołów potowych |

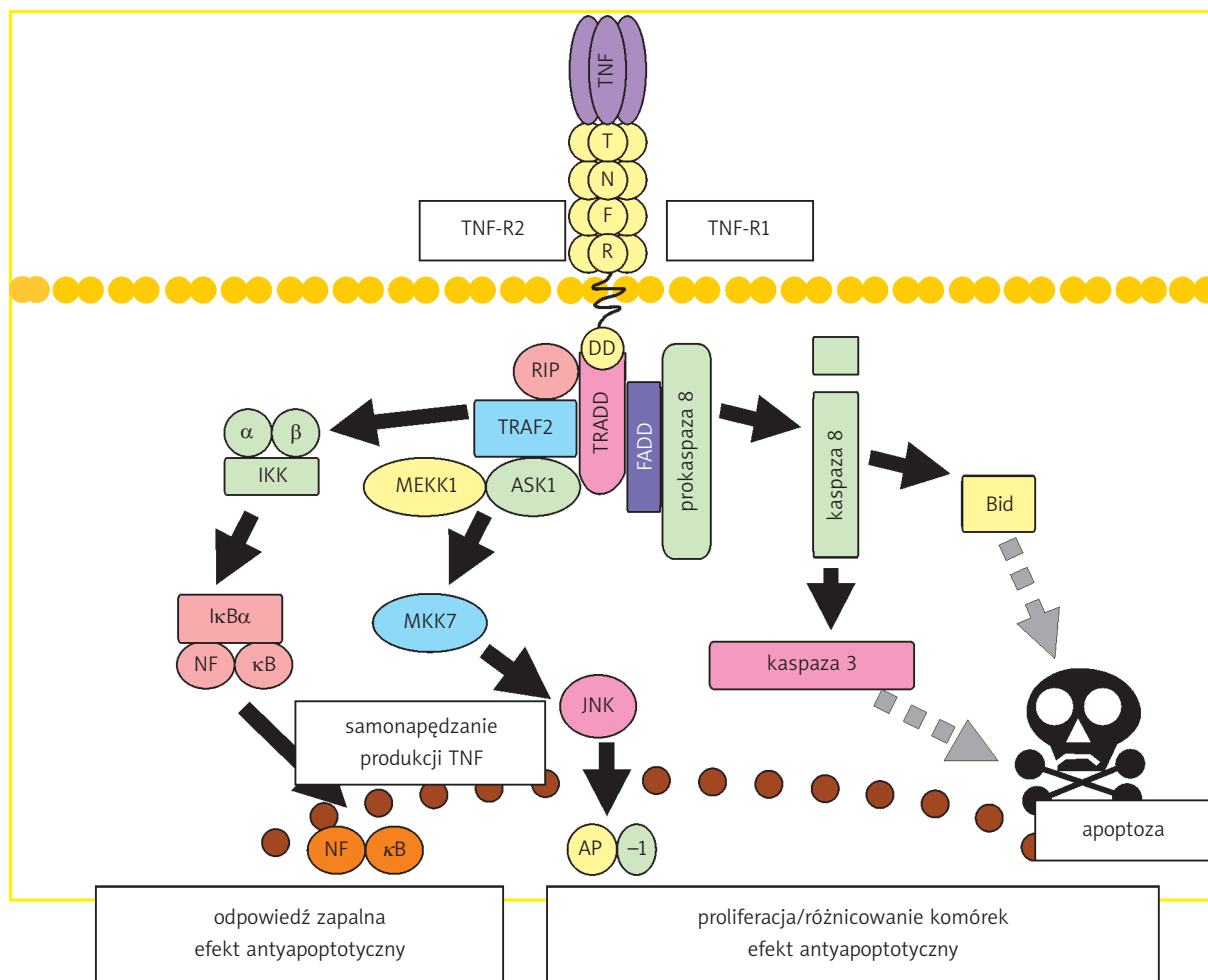
twem do ligandów, a także charakterem przekazywanego sygnału. TNF-R1 aktywowany jest zarówno przez formy wolne, jak i przezbłonowe TNF- α i LT- α , TNF-R2 wiąże się głównie z formami przezbłonowymi TNF, natomiast ligand LT- β (LT α 2/ β 1, LT α 1/ β 2) wiąże się z receptorem LT- β R [1]. Receptor TNF-R1 występuje na większości komórek jądrowych, z kolei TNF-R2 wykazuje ekspresję głównie w zakresie komórek układu odpornościowego, fibroblastów i komórek śródbłonna [2]. Ekspresję receptorów dla TNF- α zwiększają IL-1, INF- γ , IL-2 oraz sam TNF- α . W ludzkiej krwi występują również rozpuszczalne zewnątrzkomórkowe fragmenty receptorów dla TNF, które w dużych stężeniach mogą działać jak inhibitor TNF- α . To zjawisko wykorzystano w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) z zastosowaniem rozpuszczalnej formy TNF-R2 (etanercept) [1].

W wyniku połączenia TNF- α z receptorem TNF-R1, który w swej wewnątrzkomórkowej części zawiera tzw. domenę śmierci (*death domain*), dochodzi do

zmian konformacyjnych powodujących odszczepienie inhibitora białkowego SODD (*silencer of death domain*) z wewnątrzkomórkowej domeny śmierci. Prowadzi to do powstania aktywnych trimerów białkowych, co w konsekwencji umożliwia aktywację dalszych etapów przekazu sygnału. Dochodzi do aktywacji białka TRADD (*TNF-R associated death domain*) [2, 6]. TRADD razem z kolejnymi przekaźnikami białkowymi, tj. RIP (*receptor-interacting protein*), TRAF2 (*TNF receptor-associated factor 2*), FADD (*fas-associated dead domain*), tworzy kompleksy, które aktywują kolejne etapy przekazu sygnału mogące przebiegać trzema szlakami (ryc. 1.):

- 1) szlakiem związanym z aktywacją transkrypcyjnego czynnika jądrowego NF- κ B (*nuclear factor kappa B*),
- 2) szlakiem MAPK (kompleks kinaz fosforylujących),
- 3) szlakiem związanym z aktywacją kaspaz.

W wyniku działania kompleksu TRADD-RIP-TRAF2 dochodzi do aktywacji kinazy inhibitora κ B (I κ B), która



Ryc. 1. Wewnątrzkomórkowe szlaki przekaźnikowe dla TNF- α

Fig. 1. Intracellular pathways of TNF-dependent signaling

poprzez fosforylację I κ B uwalnia w cytoplazmie NF- κ B. Dalsze działania NF- κ B odbywają się na poziomie jądra komórkowego, poprzez transkrypcję genów docelowych, m.in. A20, cIAP-1, cIAP-2, Bcl-xL i innych, wśród których znajdują się geny o właściwościach antyapoptycznych [6].

Czynnik martwicy nowotworów α może również poprzez ww. kompleks I (TRADD–RIP–TRAF2) aktywować kinazę JNK (*jun N-terminal protein kinase*) na drodze pobudzenia kompleksu MAPK (kompleks kinaz fosforylujących JNK), które to białko z kolei bierze udział w regulacji śmierci komórki.

Pobudzenie receptora TNF-R1 może również powodować powstawanie kompleksu TRADD–RIP–FADD, który przy współudziale kaspazy 8 aktywuje kaspazę 3 i 7, w rezultacie powodując degradację struktur białkowych, fragmentację DNA i ostatecznie apoptozę komórki [2, 6, 8].

Jak wynika z przedstawionych powyżej mechanizmów komórkowego przekazywania sygnału indukowanego TNF- α , wymienione szlaki prowadzą do przeciwnych efektów. Z jednej strony w wyniku aktywacji szlaku NF- κ B dochodzi do ekspresji genów antyapoptycznych i antyoksydacyjnych. Z drugiej strony aktywacja szlaku kaspaz prowadzi do aktywacji procesów apoptozy [6].

Efekty biologiczne TNF- α

Czynnik martwicy nowotworów α jest jedną z głównych cytokin biorących udział w reakcji zapalnej i immunologicznej, zarówno w ostrej, jak i przewlekłej fazie tych procesów. Głównym bodźcem powodującym wzrost syntezy TNF- α przez makrofagi są, jak wspomniano wcześniej, lipopolisacharydy ściany komórkowej bakterii. Są nimi również INF- γ , IL-1, a także TNF- α (pobudzenie autokrynowe), natomiast inhibitorami wydzielania TNF- α są glikokortykosteroidy, IL-4, IL-10, PGE2.

Czynnik martwicy nowotworów α wraz z innymi cytokinami wpływa na wszystkie komórki układu odpornościowego. TNF- α wzmacnia cytotoksyczność monocytów i makrofagów, zwiększa właściwości fagocytarne neutrofilów, aktywuje cytotoksyczność eozynofilów [1]. TNF- α wykazuje działanie przeciwwirusowe, indukując wewnątrzkomórkowe procesy obronne związane z działaniem INF- γ , a także przeciwpasożytnicze poprzez aktywację makrofagów [7]. TNF- α wzmacnia proliferację i różnicowanie limfocytów T, limfocytów B, a także komórek NK. Poza bezpośrednim wpływem na funkcje komórek układu odpornościowego TNF- α ma również wpływ na wzrost syntezy cytokin (INF- γ , IL-1, IL-6), niektórych czynników wzrostu oraz prostaglandyn. Ponadto indukuje ekspresję cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej MHC I i MHC II [1]. Dodatkowo TNF- α , działając bezpośrednio na komórki śródbłonna, indukuje ekspre-

sję cząstek adhezyjnych i chemokin niezbędnych dla gromadzenia się białych krwinek w miejscu zapalenia [7].

Czynnik martwicy nowotworów α bierze również udział w tworzeniu wtórnych narządów limfatycznych: węzłów chłonnych, kępek Peyera i śledziony [1]. Na podstawie badań u myszy pozbawionych TNF-R1 oraz u myszy, którym podawano inhibitory LT- β R, udowodniono istotną rolę TNF-R1, LT- β i jej receptora LT- β R w tworzeniu węzłów chłonnych i kępek Peyera [5].

Nie wszystkie jednak działania TNF- α w obrębie układu odpornościowego są korzystne, m.in. bierze on udział w patogenezie niektórych chorób autoimmunizacyjnych oraz nieswoistych chorób zapalnych jelit. Odgrywa także istotną rolę w procesie odrzucania przeszczepów oraz reakcji przeszczepu przeciw gospodarzowi (GVHR).

Czynnik martwicy nowotworów α wpływa również na gospodarkę lipidową poprzez hamowanie aktywności lipazy lipoproteinowej w tkance tłuszczowej, w wyniku czego dochodzi do zmniejszenia syntezy lipidów w komórkach tłuszczowych, a w efekcie długotrwałego procesu chorobowego do wyniszczenia (kaccheksji, stąd dawna nazwa cytokiny – kachektyna) [1]. Ponadto w wątrobie TNF- α prowadzi do wzrostu syntezy białek ostrej fazy, m.in. CRP. Dlatego na podstawie stężenia osocznego CRP można monitorować aktywność reakcji zapalnej zależnej od TNF- α [9]. Tym też tłumaczy się wyższą skuteczność leków skierowanych przeciw TNF- α u osób z chorobą Crohna i podwyższonym stężeniem surowiczym CRP w porównaniu z chorymi z niskim stężeniem CRP [10]. TNF- α przyczynia się również do wzrostu insulinooporności [1, 2]. W wyniku działania na podwzgórze TNF- α nasila uwalnianie CRH, hamuje apetyt i wywołuje gorączkę. Inne efekty biologiczne TNF- α obejmują stymulację proliferacji fibroblastów, aktywację osteoklastów i pobudzanie angiogenezy [1].

Wpływ TNF- α na nowotwory

Nadal duże zainteresowanie i nadzieję wzbudza działanie przeciwnowotworowe TNF- α , mimo że cytokina ta nie znalazła szerokiego zastosowania w terapii przeciwnowotworowej. Działanie przeciwnowotworowe TNF- α wydaje się niespecyficzne, a nazwa nadana substancji przez Carswella – czynnik martwicy nowotworów – może budzić kontrowersje. Wiele doniesień dowodzi, iż TNF- α jest bezpośrednio zaangażowany w mechanizmy pobudzające nowotworzenie poprzez stymulowanie proliferacji, transformacji komórek i wydłużenie ich przeżycia oraz w angiogenezę, a także bierze udział w tworzeniu przerzutów [6].

Z licznych raportów wynika, iż stężenie TNF- α w surowicy pacjentów z różnymi chorobami nowotworowymi jest znacznie podwyższone [11, 12]. Dodatkowo

u pacjentów z rakiem piersi i prostaty obserwowano spadek stężenia TNF- α podczas chemioterapii, co dobrze korelowało ze stopniem odpowiedzi na zastosowane leczenie [11, 13, 14].

Ponadto odkryto, iż tzw. SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) w rejonie promotorowym genu TNF- α , w tym genotyp w pozycji -308, wiążą się z częstszym występowaniem pewnych typów nowotworów u ludzi, m.in. niezrnowotworowych chłoniaków, raka wątrobowokomórkowego, raka żołądka, raka jelita grubego na podłożu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [15–19].

Na podstawie różnych doświadczeń, m.in. na modelach mysich, w których zwierzęta doświadczalne były pozbawione TNF- α lub TNF-R1 w wyniku mutacji bądź też blokowano funkcję TNF- α , stosując rozpuszczalne fragmenty receptorów (etanercept), obserwowano o stopień mniejsze ryzyko inicjacji nowotworów i wolniejszy ich rozwój [6].

Jak już wcześniej wspomniano, działanie TNF- α na nowotwory wydaje się niespecyficzne, zarówno pro- jak i przeciwnowotworowe. Jego przeciwnowotworowe właściwości mogą wynikać z pobudzania apoptozy, hamowania proliferacji oraz indukcji różnicowania komórek. Dotychczas dobre efekty uzyskano, stosując TNF- α (nazwa międzynarodowa preparatu – tasonermin) wraz z INF- γ i melfalanem w leczeniu miejscowym czerniaka i mięsaka. TNF- α stosowano w formie dotętniczej, lokalnego podawania leków w obrębie kończyn [1].

TNF- α w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

Dotychczasowe badania nad patogenezą nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ) wskazują na istotną rolę nieadekwatnej odpowiedzi układu odpornościowego na patogeny zewnętrzne u osób predysponowanych genetycznie. Te defekty odpowiedzi immunologicznej dotyczą szczególnie regulacji funkcjonowania subpopulacji limfocytów T pomocniczych, a także wzrostu stężeń cytokin IFN- γ , IL-12, a w szczególności TNF- α [20]. W licznych badaniach udokumentowano wzrost stężenia TNF- α w obrębie błony śluzowej jelita osób chorych [20–22]. W wyniku działania TNF- α w obrębie błony śluzowej jelita dochodzi do aktywacji limfocytów, makrofagów i neutrofilów, co prowadzi do powstania nacieków zapalnych w obrębie błony śluzowej, a podwyższone stężenie tej cytokiny wpływa na utrzymywanie się stanu zapalnego. Ponadto TNF- α powoduje indukcję apoptozy enterocytów i prowadzi do przerwania ciągłości bariery nabłonkowej oraz wzrostu sekrecji chemokin przez komórki nabłonkowe jelita [21]. TNF- α ma także wpływ troficzny na tworzenie się grudek chłonnych w obrębie śluzówki jelita [7].

Ostatnio wielką uwagę skupia się na szczególnej subpopulacji limfocytów T pomocniczych – Th17, które mogą odgrywać kluczową rolę w NChZJ [23]. Komórki te syntetyzują IL-17, która jest mediatorem zapalnym. Z najnowszych badań wynika, iż istotną rolę w proliferacji i przeżyciu limfocytów Th17, poza IL-23, odgrywa jeden z członków nadrodziny TNF – TL1A (*TNF-like ligand for DR3*), który jest syntetyzowany przez komórki śródbłonna, limfocyty, monocyty oraz komórki dendrytyczne [23]. TL1A łączy się z receptorem DR3 (mającym tzw. domenę śmierci), pośrednicząc w reakcji zapalnej w obrębie błony śluzowej jelita. Udowodniony jest wzrost ekspresji zarówno TL1A, jak i receptora DR3 na limfocytach u pacjentów z NChZJ [24–26]. TL1A jest bardzo ważnym mediatorem rozwoju reakcji zapalnej u pacjentów z NChZJ poprzez wzrost funkcji efektorowych limfocytów Th1 i Th17 [21]. Zwiększa on produkcję INF- γ i IL-17. Odkrycie, iż to właśnie TL1A odgrywa kluczową rolę w procesach zapalnych u pacjentów z NChZJ, wyznacza nowe cele terapii u tych chorych [27].

Leki skierowane przeciw TNF- α Terapie biologiczne

Czynnik martwicy nowotworów α odgrywa kluczową rolę w patogenezie niektórych chorób autoimmunizacyjnych (m.in. reumatoidalnego zapalenia stawów, tarczycy oraz NChZJ). Przez wiele lat prowadzono badania mające na celu stworzenie inhibitorów tej cytokiny. Obecnie na rynku dostępnych jest kilka leków będących inhibitorami TNF- α , a kolejne są w trakcie badań klinicznych. Leki te poprzez wychwyt TNF- α hamują prozapalne efekty jego działania, powodując remisję objawów, a także zmieniając historię naturalną NChZJ [28, 29]. Wśród substancji zarejestrowanych do leczenia wymienionych chorób znajdują się:

- a) **infliksimab** – chimeryczne, ludzko-mysie, monoklonalne przeciwciało IgG1 przeciwko TNF- α . Infliksimab jest najstarszym dostępnym inhibitorem TNF- α na rynku. Został zarejestrowany już w 1998 r. do leczenia choroby Crohna. Kolejne rejestracje dotyczyły schorzeń stawowych, tarczycy, a w 2006 r., jako jedyny wśród inhibitorów TNF, otrzymał rejestrację w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Infliksimab wiąże zarówno frakcję wolną TNF, jak i przezbłonową, natomiast nie wykazuje podobnego efektu wobec limfotoksyny [30]. Lek, wiążąc TNF- α , przez aktywację układu dopełniacza indukuje lizę komórek układu odpornościowego. Dotyczy to komórek znajdujących się w blaszce właściwej błony śluzowej i wykazujących ekspresję TNF- α [31];
- b) **adalimumab** – rekombinowane, w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1 przeciwko TNF- α , uzyska-

wane w komórkach chomika chińskiego. Lek ten od 2007 r. jest zarejestrowany do leczenia schorzeń reumatoidalnych, łuszczycy i choroby Crohna;

- c) **certolizumab** – humanizowany fragment Fab' przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko TNF- α , poddany pegylacji, zarejestrowany w USA do leczenia choroby Crohna (w Unii Europejskiej nie jest dopuszczony do obrotu);
- d) **etanercept** – białko receptorowe p75Fc wiążące się z TNF- α . Podobnie jak pozostałe leki wiąże formę wolną i błonową (związaną z receptorem) TNF- α , a także wiąże się z limfotoksyną α [30]. Etanercept znalazł zastosowanie w leczeniu RZS, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i łuszczycy, natomiast nie stwierdzono korzystnego działania u osób z chorobą Crohna [32].

Wszystkie wymienione leki powodują istotne działania niepożądane i istnieją liczne bezwzględne przeciwwskazania do ich stosowania. Wśród działań niepożądanych znajdują się reakcje alergiczne, powikłania infekcyjne, reaktywacja gruźlicy, reaktywacja zakażenia HBV, zwiększone ryzyko chorób limfoproliferacyjnych czy demielinizacyjnych [28]. Stąd wynika konieczność dalszych badań nad nowymi lekami, które wykazywałyby mniej działań ubocznych. Prowadzone są badania kliniczne dotyczące golimumabu i CDP-571 – przeciwciał przeciw TNF- α – oraz pegsunerceptu i onerceptu – fragmentów receptorów TNF (p55) [29]. Ponadto trwają poszukiwania małych cząsteczek (*small molecules*) hamujących działania TNF- α , a także badania nad inną formą blokowania niekorzystnych efektów działania TNF- α , a mianowicie próby hamowania sygnału wewnątrzkomórkowego przy użyciu inhibitora p38 MAPK [29].

Inne leki i substancje

Warto zwrócić uwagę, że znane dobrze substancje lecznicze także mogą mieć hamujący wpływ na działanie TNF- α . Wśród nich możemy wymienić pentoksyfilinę, amfebutamon (bupropion), okryty złą sławą w przeszłości talidomid czy też znaną z przyprawy curry kurkuminę.

Pentoksyfilina hamuje produkcję TNF- α poprzez wzrost wewnątrzkomórkowego cAMP [33]. Udokumentowano korzystny wpływ pentoksyfili na spadek aktywności aminotransferaz w surowicy u pacjentów z niealkoholowym zapaleniem tłuszczeniowym wątroby. Efekty tego działania wynikają najpewniej ze spadku stężenia TNF- α , który jako cytokina prozapalna i zwiększająca insulinooporność wydaje się odgrywać kluczową rolę w procesie stłuszczenia hepatocytów [34]. Ponadto na modelach zwierzęcych stwierdzono zahamowanie aktywności prozakrzepowej w przebiegu sepsy w wyniku podażi pentoksyfili. TNF- α , m.in. w wy-

ku bezpośredniego działania na komórki śródbłonna, odgrywa istotną rolę w procesie tworzenia skrzepu w małych naczyniach w przebiegu reakcji zapalnych i sepsy [3]. Stąd też zahamowanie TNF- α po podaniu pentoksyfili zmniejsza aktywność układu krzepnięcia [35]. Próby wykorzystania pentoksyfili u pacjentów z chorobą nowotworową w celu zahamowania mechanizmów prowadzących do wyniszczenia nie spełniły oczekiwań badaczy [36].

Kolejnym środkiem, który wzbudza zainteresowanie, jest **bupropion** – lek przeciwdepresyjny stosowany również wspomagająco u osób rzucających palenie tytoniu. Zwiększając stężenie dopaminy, powoduje on wzrost cAMP (podobnie jak w przypadku pentoksyfili), co skutkuje zmniejszeniem ilości TNF- α . U pacjentów z chorobą Crohna i depresją lek powodował indukcję remisji choroby Crohna, obserwowano też istotne obniżenie się poziomu TNF- α [37]. Celowe wydaje się stosowanie bupropionu u chorych z chorobą Crohna w terapii wspomagającej w przewyciężaniu nałogu palenia tytoniu.

Talidomid, będący lekiem immunomodulującym, powoduje zmniejszenie stężenia TNF- α , a także IL-12. Lek ten próbowano stosować u osób z NChZJ w dwóch niewielkich badaniach i uzyskano kliniczną odpowiedź na leczenie [38]. Jego zastosowanie jest jednak bardzo ograniczone ze względu na udokumentowane istotne działania niepożądane. Obecnie lek ten wykorzystywany jest w terapii opornych postaci szpiczaka mnogiego.

Ciekawą substancją chemiczną wydaje się kurkumina – jeden ze składników znanej przyprawy curry. Powoduje ona spadek transkrypcji TNF- α oraz hamuje czynnik jądrowy NF- κ B [39]. Korzystny wpływ tej substancji udokumentowano na zwierzęcym modelu zapalenia jelit [39].

Podsumowując – w przedstawionej pracy omówiono wielokierunkowe działanie TNF- α w organizmie. Licznie reprezentowani inni przedstawiciele nadrodziny TNF wykazują bardzo różnorodne działania biologiczne dotyczące różnych układów. Gastrologzy zafascynowani prawdziwym przełomem w NChZJ, jakiego dokonano dzięki zastosowaniu leków blokujących TNF- α , powinni wiedzieć o szeregu innych efektów biologicznych przedstawicieli nadrodziny TNF.

Piśmiennictwo

1. Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W (red). Immunologia. PWN, Warszawa 2004.
2. Korobowicz A. Biologia czynnika martwicy nowotworów typu alfa (TNF alfa). Pol Merk Lek 2006; XXI: 358.
3. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shloruchik M. Immunobiology. New York and London, Garland Science 2001.
4. Ware CF. TNF superfamily 2008. Cytokine Growth Factor Rev 2008; 19: 183-6.

5. Hehlhans T, Pfeffer K. The intriguing biology of the tumor necrosis factor/tumor necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology* 2005; 115: 1-20.
6. Wang X, Lin Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? *Acta Pharmacol Sin* 2008; 29: 1275-88.
7. Male D, Brostoff J, Roth DB, et al. (red.). *Immunologia*. Elsevier, Urban & Partner, Wrocław 2008.
8. Jin Z, El-Deiry WS. Distinct signaling pathways in TRAIL – versus tumor necrosis factor-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 8136-48.
9. Beaven SW, Abreu MT. Biomarkers in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 318-27.
10. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
11. Ferrajoli A, Keating MJ, Manshuri T, et al. The clinical significance of tumor necrosis factor-alpha plasma level in patients having chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 100: 1215-9.
12. Ahmed MI, Salahy EE, Fayed ST, et al. Human papillomavirus infection among Egyptian females with cervical carcinoma: relationship to spontaneous apoptosis and TNF-alpha. *Clin Biochem* 2001; 34: 491-8.
13. Michalaki V, Syrigos K, Charles P, Waxman J. Serum levels of IL-6 and TNF alpha correlate with clinicopathological features and patient survival in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 2312-6.
14. Berberoglu U, Yildirim E, Celen O. Serum levels of tumor necrosis factor alpha correlate with response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Int J Biol Markers* 2004; 19: 130-4.
15. Bel Hadj Jrad B, Chatti A, Laatiri A, et al. Tumor necrosis factor promoter gene polymorphism associated with increased susceptibility to non-Hodgkin's lymphomas. *Eur J Haematol* 2007; 78: 117-22.
16. Rothman N, Skibola CF, Wang SS, et al. Genetic variation in TNF and IL10 and risk of non-Hodgkin lymphoma: a report from the InterLymph Consortium. *Lancet Oncol* 2006; 7: 27-38.
17. Ho SY, Wang YJ, Chen HL, et al. Increased risk of developing hepatocellular carcinoma associated with carriage of the TNF2 allele of the -308 tumor necrosis factor-alpha promoter gene. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 657-63.
18. Machado JC, Figueiredo C, Canedo P, et al. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2003; 125: 364-71.
19. Garrity-Park MM, Loftus EV Jr, Bryant SC, et al. Tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 407-15.
20. Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 390-400.
21. Bosani M, Ardizzone S, Porro GB. Biologic targeting in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Biologics* 2009; 3: 77-97.
22. Korczowski B, Romańczuk W, Korczowska E. Czynniki martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa) w nieswoistych zapaleniach jelit. *Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywienie Dziecka* 2000; 2: 297-9.
23. Shih DQ, Targan SR, McGovern D. Recent advances in IBD pathogenesis: genetics and immunobiology. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 568-75.
24. Young HA, Tovey MG. TL1A: a mediator of gut inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 8303-4.
25. Prehn JL, Mehdizadeh S, Landers CJ, et al. Potential role for TL1A, the new TNF-family member and potent costimulator of INF-gamma, in mucosal inflammation. *Clin Immunol* 2004; 112: 66-77.
26. Pappu BP, Borodovsky A, Zheng TS, et al. TL1A-DR3 interaction regulates Th17 cell function and Th17-mediate autoimmune disease. *J Exp Med* 2008; 205: 1049-62.
27. Takedatsu H, Michelsen KS, Wei B, et al. TL1A (TNFSF15) regulates the development of chronic colitis by modulating both T-helper 1 and T-helper 17 activation. *Gastroenterology* 2008; 135: 552-67.
28. Hoentjen F, van Bodegraven A. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2067-73.
29. Wong M, Ziring D, Korin J, et al. TNF- α blockade in human diseases: Mechanism and future directions. *Clin Immunol* 2008; 126: 121-36.
30. Jackson JM. TNF alfa inhibitors. *Dermatol Ther* 2007; 22: 251-64.
31. D'Haens G. Anti-TNF-alpha treatment strategies: results and clinical perspectives. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2009; 33 (Suppl. 3): S209-16.
32. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 74-6.
33. Liu SH, Sheu TJ, Lin RH, Lin-Shiau SY. The in vivo effect of lipopolysaccharide on the spontaneous release of transmitter from motor nerve terminals. *Br J Pharmacol* 1995; 116: 1757-60.
34. Schreuder TC, Verwer BJ, van Nieuwkerk CM, Mulder CJ. Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2474-86.
35. Wiedermann CJ. Clinical review: molecular mechanisms underlying the role of antithrombin in sepsis. *Crit Care* 2006; 10: 209.
36. Misiak M. Wyniszczenie nowotworowe. *Współczesna Onkologia* 2003; 7: 381-8.
37. Kast RE, Altschuler EL. Bone density loss in Crohn's disease: role of TNF and potential for prevention by bupropion. *Gut* 2004; 53: 1056.
38. Kozuch PL, Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 354-77.
39. Sandur SK, Ichikawa H, Pandey MK, et al. Role of pro-oxidants and antioxidants in the anti-inflammatory and apoptotic effects of curcumin (diferuloylmethane). *Free Radic Biol Med* 2007; 43: 568-80.