



T-lymfocyty. Během tohoto procesu exprimují lymfocyty na svém povrchu receptory označované jako integriny. Jejich prostřednictvím pak dochází k uchycení a migraci T-lymfocytů z cévního řečiště do tkáně na místo, kde cévní endotel exprimuje příslušné povrchové ligandy (selektiny a adresiny). Aktivované lymfocyty ve tkáni střeva exprimují na svém povrchu preferenčně integrinové molekuly označované jako  $\alpha 4 \beta 7$ . Klíčovým ligandem pro tento typ integrinu je tzv. mucosal addressin cell adhesion molecule 1, zkráceně MAdCAM-1. Tento typ adresinové molekuly se vyskytuje na endotelu slizničních kapilár tenkého a tlustého střeva a v přilehlých Peyerových plátech. Bloádou vazby  $\alpha 4 \beta 7$  integrinu na MAdCAM-1 lze zasáhnout do průběhu zánětlivé reakce v oblasti trávicí trubice.

Prvním představitelem této generace tzv. antiintegrinových protilátek byl natalizumab, celosvětově využívaný k terapii roztroušené sklerózy. Natalizumab je monoklonální protilátkou třídy IgG4 cílenou proti integrinové podjednotce  $\alpha 4$ . Vazbou na ni blokuje nejen aktivitu integrinu  $\alpha 4 \beta 7$  (ve střevě), ale také integrinu  $\alpha 4 \beta 1$ , který je přítomen na povrchu leukocytů celého těla (vyjma neutrofilů). Cílovým ligandem integrinu  $\alpha 4 \beta 1$  je adresin VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) a jejich vzájemná vazba umožňuje migraci aktivovaných leukocytů do většiny orgánů, včetně centrálního nervového systému [8–11]. To je vysvětlením vzniku závažných mozkových komplikací, které mohou při imunosupresi mozkové tkáně vzniknout. Jedná se o oportunní infekci způsobenou JC virus (John Cunningham Virus) vznikající při oslabení imunity odolnosti CNS (např. při HIV) a způsobí tzv. progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML). Toto onemocnění má vysokou morbiditu a mortalitu a není známa kauzální léčba. V Evropě není léčba Crohnovy choroby natalizumabem povolena, je použitelný jen u pacientů s roztroušenou sklerózou.

Vedolizumab je monoklonální protilátka cílená na  $\alpha 4 \beta 7$  integrin a selektivně brání migraci GIT tropních lymfocytů do střevní submukózy, a tím brání zánětu v trávicí trubici. Byla prokázána její účinnost jak ve studiích, v nichž byla většina zařazených pacientů v minulosti léčena anti-TNF preparáty, tak i v reálné klinické praxi. Léčba vedolizumabem prokázala příznivý bezpečnostní profil [12]. Dosud nebyl zjištěn případ PML a s léčbou není ani spojeno zvýšené riziko vážných oportunních infekcí. Infuzní reakce, střevní infekce, malignity a autoimunní případy se vyskytly vzácně. Pro léčbu byl schválen v roce 2014, od 1. 12. 2017 je léčba hrazena dospělým pacientům se středně těžkou a těžkou ulcerózní kolitidou a těžkou formou Crohnovy choroby, u kterých došlo k selhání konvenční terapie a léčba přípravky ze skupiny anti-TNF je kontraindikována.

Další nový biologický přípravek představuje ustekinumab, který je úspěšně využíván v terapii psoriázy. Jedná se o humánní monoklonální IgG1 protilátku proti podjednotce p40 interleukinu 12 a 23, které sehrávají jednu z klíčových rolí v onemocnění zprostředkované imunitním systémem. Vazbou znemožňuje interakci s IL12 $\beta$ 1 re-

ceptorem lokalizovaným na povrchu aktivovaných T-lymfocytů, NK buněk a antigen prezentujících buněk, snižuje sekreci INF $\gamma$  a TNF $\alpha$  mononukleárními buňkami. Dne 11. 11. 2016 Evropská komise schválila indikaci ustekinumabu v léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, u kterých buď odpověď na konvenční terapii, nebo na anti-TNF $\alpha$  nebyla dostatečná nebo odezněla nebo tito pacienti léčbu netolerovali nebo je tato léčba kontraindikována. V ČR je tato léčba hrazena od 1. 2. 2018. V klinických studiích i reálné klinické praxi byla potvrzena vysoká efektivita ustekinumabu. Bezpečnostní profil tohoto léku je velmi příznivý, výskyt nežádoucích účinků ve studiích nebyl vyšší v porovnání s placebovou skupinou [13–15].

V současné době jsou na prahu zavedení do klinické praxe nové molekuly úspěšné v klinických studiích. Jedná se zejména o antiadhezní molekulu etrolizumab a perorální inhibitor Janus kinázy – tofacitinib. Dále se zkoumají inhibitory cytokinů interleukinu 13 (tralokinumab, anrunkinzumab, bertilimumab), interleukinu 6 (tocilizumab), interleukinu 23 (MED12070), inhibitory signálních cest zánětlivých cytokinů (JAK inhibitor tofacitinib, perorální SMAD7 antisense oligonukleotid mongersen, perorální inhibitor fosfodiesterázy 4 apremilast) a další. Klinický výzkum je zaměřen jak na účinnost, tak na bezpečnost léčby. Zvažují se kombinace jednotlivých biologik. Na trh směřují nová biosimilární léčiva.

## Literatura

1. Neurath M. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2014; 14(5): 329–342. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nri3661>>.
2. Dave M, Papadakis KA, Faubion WA Jr. Immunology of inflammatory bowel disease and molecular targets for biologics. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43(3): 405–424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2014.05.003>>.
3. Burisch J, Jess T, Martinato M et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis* 2013; 7(4):322–337. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.01.010>>.
4. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50(8): 942–951. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2015.1014407>>.
5. Bortlík M, Ďuricová D, Kohout P et al. Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů: třetí, aktualizované vydání. *Gastroent Hepatol* 2016; 70(1): 11–26. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.14735/amgh201611>>.
6. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(6): 644–653. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2008.03.014>>.
7. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 160(10): 704–711. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/M13-2403>>.
8. Soler D, Chapman T, Yang LL et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- $\alpha 4 \beta 7$  integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330(3): 864–875. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1124/jpet.109.153973>>.
9. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353(18): 1912–1925. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056>>

NEJMoa043335>. Erratum in Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. [N Engl J Med. 2015].

10. Danese S, Panes H. Development of drugs to target interactions between leukocytes and endothelial cells and treatment algorithms for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2014; 147(5): 981-989. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.044>>.

11. von Andrian UH, Mackay CR. T-cell function and migration. Two sides of the same coin. *N Engl J Med* 2000; 343(14): 1020-1034. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200010053431407>>.

12. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017; 66(5): 839-851. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311079>>.

13. Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- $\gamma$ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut* 2014; 63(4): 567-577. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302853>>.

14. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367(16): 1519-1528. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1203572>>.

15. Kopylov U, Afif W, Cohen A et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease-The McGill experience. *J Crohns Colitis* 2014; 8(11): 1516-1522. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.06.005>>.

**prim. MUDr. Tomáš Douda, Ph.D.**

✉ [tomas.douda@fnhk.cz](mailto:tomas.douda@fnhk.cz)

II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN v Hradci Králové

**[www.fnkh.cz](http://www.fnkh.cz)**

*Doručeno do redakce 11. 2. 2018*