Súčasné a perspektívne biologiká a malé molekuly v liečbe idiopatických zápalových chorôb čreva

Milan Buc

Imunologický ústav LF UK, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn
Crohnova choroba (CD) a ulcerózna kolitída (UC) patria k chronickým zápalovým chorobám čreva, ktoré nevyvolávajú patogénne mikroorganizmy, ale ide o nešpecifický zápalový proces čreva na autoimunitnom podklade. Kým Crohnova choroba sa vyznačuje nadmernou aktivitou Th1-lymfocytov, ILC1- a MAIT buniek, tak ulceróznu kolitídu charakterizuje neprimeraná aktivita Th2-lymfocytov a ILC2 buniek, a to prostredníctvom cytokínov, ktoré produkujú. Poznanie patogenézy oboch chorôb umožnilo aj cielenejšiu terapiu monoklonovými protilátkami a malými molekulami. Pri oboch chorobách významnú úlohu zohráva TNF, a preto sa lieči monoklonovými protilátkami proti nemu, najmä infliximabom a adalimumabom. Na túto liečbu primárne odpovedá asi 50–70 % pacientov s CD a viac ako 33 % pacientov s UC, takže sa musí siahať po iných možnostiach. Z nich najlepšie pôsobia monoklonové protilátky proti adhezívnymi molekulám (vedolizumab, etrolizumab), najmä pri UC a proti p40-reťazcu IL12 a IL23 (ustekinumab) pri CD. V klinických skúškach sú aj ďalšie prípravky, pre CD je to mongersen, ktorý umožňuje pôsobenie imunosupresívneho TGFβ, pre UC tofacitinib, ktorý blokuje pôsobenie JAK-kináz a ozanimod, ktorý blokuje migráciu aktivovaných T-lymfocytov do zápalového ložiska.

Kľúčové slová: mongersen – monoklonové protilátky – morbus Crohn – ozanimod – tofacitinib – ulcerózna kolitída

Current and prospective biologics and small molecules in the treatment of inflammatory bowel diseases

Summary
Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) belong to chronic inflammatory bowel diseases, which are induced by autoimmune processes. While CD is characterized by over-activity of Th1, ILC1, and MAIT cells, UC is mediated by exaggerated activities of Th2 and ILC2 cells and cytokines they produce. Knowledge of the pathogenesis enabled a rational therapy based mostly on biologics and small molecules. TNF is the principal proinflammatory cytokine in both diseases. Anti-TNF monoclonal antibodies, mostly infliximab or adalimumab were therefore introduced to their treatment. Approximately 50–70 % of CD and more than 33 % of UC patients respond to primary treatment only, which resulted in the development of other biologics and small molecules. Out of them, monoclonal antibodies targeting adhesive molecules (vedolizumab, etrolizumab) and p40 chains shared by IL12 and IL23 (ustekinumab) have been already in clinical practice. There are also other small molecules in clinical trials: mongersen, tafacitinib, and ozanimod. Mongersen supports immunosuppressive activity of TGFβ; it has been tried for the treatment of CD. Tofacitinib inhibits activity of JAK kinases; it was shown to be effective in UC management. Ozanimod interferes with migrations of activated T cells to the site of inflammation and is a promising drug for the UC treatment.

Key words: Crohn's disease – mongersen – monoclonal antibodies – ozanimod – tofacitinib – ulcerative colitis

Úvod

Idiopatické zápalové choroby čreva (inflammatory bowel diseases – IBD), ku ktorým zaraďujeme Crohnovu chorobu (Crohn's disease – CD) a ulceróznu kolitídu (ulcerative colitis – UC), charakterizuje chronický zápal čreva, ktorý spôsobuje progresívne poškodenie čreva, čo má značný nepriaznivý dopad na zdravie pacienta. Etiopatogenézu IBD stále ešte úplne nepoznáme, i keď už vieme, že vývoj IBD podmieňuje interakcia environmentálnych faktorov, genetickej predispozície, zmien intestinálneho mikrobiómu a poruchy imunitnej homeostázy [1,2].

Imunopatogenéza Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy

Crohnova choroba

Patogenéza CD je komplexná, s účasťou početných buniek a molekúl. Súčasné poznatky naznačujú, že Crohnova choroba sa vyvíja viacstupňovo. Proces spočiatku charakteri-

zuje penetrácia luminálneho obsahu čreva do steny čreva pre zvýšenú intestinálnu permeabilitu [3,4]. Podobná udalosť za fyziologických okolností navodí adekvátnu akútnu zápalovú odpoveď. Pri CD je však táto porušená v dôsledku zníženého influxu neutrofilov (tie sú však plne funkčné) pre nedostatočnú syntézu chemokínov makrofágmi a nedostatočnú bioaktivitu GM-CSF pre zníženú syntézu a neutralizáciu autoprotilátkami a jednak pre poruchu Panethových buniek, ktoré produkujú menej defenzínov [5,6]. Výsledkom je prechod zápalového procesu do fázy, v ktorej už zohrávajú primárnu úlohu bunky adaptívnej imunity, ktoré v konečnom dôsledku vedú k vytvoreniu typických zápalových zmien v črevách a vývoju klinického obrazu.

Predstava o rozvoji imunopatologického procesu je taká, že dendritové bunky endocytujú a spracujú nejaké antigény črevných baktérií a pri kooperácii s naivnými Th-lymfocytmi ich polarizujú do Th1-subpopulácie [7]. Cytokíny Th1-typu indukujú expresiu HLA molekúl na epitelových bunkách, ktoré následne začnú plniť funkciu buniek prezentujúcich antigén a prezentovať početné autoantigény, a tak rozvíjať autoimunitný proces v celom jeho rozsahu. Cytokíny, najmä IL2, IL6 a IL15, zase indukujú rezistenciu T-lymfocytov na apoptotické podnety, čo spôsobuje, neprimeranú akumuláciu T-lymfocytov v ložisku a rozvoj chronického zápalu [8].

Novšie sa zistilo, že v lamina propria sa vo zvýšenej miere vyskytujú aj Th17-lymfocyty (produkujú prozápalový IL7) a Th1/Th17-lymfocyty (syntetizujú aj IL17 aj IFNγ), čo naznačuje, že tieto bunky by mohli tiež podstatne prispievať k zápalovému procesu [9,10].

Pri CD sa pozoruje aj až 4-násobné zvýšenie MAIT buniek (mucosa-associated invariant T cells) v submukóze čreva. Aktivujú sa metabolickými produktmi baktérií, ktoré vznikajú pri syntéze riboflavínu alebo kyseliny listovej. Aktivované MAIT bunky následne produkujú prozápalové cytokíny TNF (tumour necrosis factor – faktor nekrotizujúci nádory), IL17 a IFNγ, čo ďalej rozvíja zápalový proces. Ich cytotoxická aktivita zase prispieva k poškodeniu epitelu čreva [11,12].

Nedávne štúdie ukázali, že na rozvoji zápalového procesu sa podieľajú aj ILC1 bunky (innate lymphoid cells – ILC). Ich množstvo a aktivita je zvýšená. Tieto bunky sa vyznačujú cytotoxickou reakciou a produkciou IFNγ, ktorý ďalej podporuje aktivitu Th1-lymfocytov, čím podporujú ich imunopatologické pôsobenie, alebo prispievajú k ich polarizácii [13].

Ulcerózna kolitída

UC sa dlhodobo považovala za chorobu, na ktorej patogenéze podieľajú Th2-lymfocyty. Novšie údaje ukazujú, že v patogenetických procesoch budú hrať významnejšiu úlohu ILC2 bunky, resp. ukazuje sa, že ILC2 bunky by mali byť na samom začiatku imunopatologických procesov a až následne by sa do nich zapájali Th2-lymfocyty. ILC2 bunky sa vyznačujú syntézou IL5, IL6, IL9 a IL13. IL5 je diferenciačným a aktivačným faktorom pre eozinofily, ktoré svojim hlavným bázickým proteínom poškodzujú epitel čreva, čo spôsobí vznik ulcerácií. IL9 podmieňuje aktiváciu mastocytov, ktoré sú značným zdrojom TNF. Tento indukuje zápalové procesy, najmä aktiváciou neutrofilov, ktoré svojimi cídnymi produktmi prispievajú k poškodeniu epitelu čreva. Aktivované ILC2 bunky exprimujú HLA molekuly druhej triedy a kostimulačné molekuly, čím sú vytvárajú podmienky na vznik Th2-lymfocytov, ktoré svojimi cytokínmi ďalej prehlbujú zápalový proces; podobne môžu aktivovať B-lymfocyty, aby produkovali pre UC charakteristické autoprotilátky.

Poznatky imunopatogenézy a liečba „biofarmakami“

Poznanie imunopatogenézy aj m. Crohn aj ulceróznej kolitídy umožnilo prejsť od ich konvenčnej liečby k liečbe biologikami či najnovšie malými molekulami. Pojem „biologiká“ zahrňuje akékoľvek farmaceutické liečivo vyrobené alebo izolované alebo semisyntetizované z biologických zdrojov, či už ľudského, zvieracieho, rastlinného alebo mikrobiálneho pôvodu. Naproti tomu malé molekuly charakterizuje nízka molekulová hmotnosť (< 900 daltonov), ktorá ovplyvňuje biologické procesy v bunke. Ich malá veľkosť, približne 1 nm, im umožňuje rýchlo prenikať cez bunkové membrány a dostať sa do intracelulárneho priestoru, v ktorom nájdu svoj cieľ (signalizačné molekuly, transkripčné faktory a podobne), ktorý špecificky ovplyvňujú. Autor, aj keď si uvedomuje značnú zjednodušenosť, zahrňuje v tomto článku pod názov „biofarmaká“ aj biologiká aj malé molekuly. V ďalšom podáva súčasný a perspektívny stav uvedených preparátov či už v súčasnej klinickej praxi, alebo tých, ktoré sa môžu do nej v blízkej budúcnosti dostať.

Monoklonové protilátky a malé molekuly v liečbe Crohnovej choroby

Zápalový proces pri m. Crohn sa rozvíja pod vplyvom prozápalových cytokínov, medzi ktorými vyniká najmä TNF a IL17, takže terapeutické zásahy sa sústredili na ich neutralizáciu. Aktivitu TNF možno prerušiť buď pomocou monoklonových protilátok (monoclonal antibodies – mAb) alebo prostredníctvom fúzneho proteínu zloženého z TNF receptora p75 a Fc-fragmentu IgG1. Anti-TNF monoklonových protilátok je viacero typov, chimérové (**infliximab**), plne humánne (**adalimumab, golimumab**) a pegylované (**certolizumab-pegol**). Pri liečbe CD sa osvedčili infliximab a adalimumab, golimumab zatiaľ pre liečbu CD schválený nebol, kým certolizumab-pegol pre liečbu CD síce schválila FDA (Food and Drug Administration), ale nie EMA (European Medicines Agency). Neutralizácia TNF jeho p75-receptorom (etanercept) sa v liečbe CD neosvedčila [14,15], pravdepodobne preto, že neutralizuje len solubilný TNF, kým mAb aj solubilný aj membránový. Kombinovaná liečba infliximabom s azatioprínom má lepšie účinky ako len liečba anti-TNF protilátkami samotnými; azatioprín totiž potláča tvorbu protilátok, ktoré sú namierené proti infliximabu [16].

Pri porovnávaní účinnosti infliximabu (IFX) s adalizumabom (ADA) sa ukazuje, že infliximab je účinnejší

najmä v skoršom navodení klinickej odpovede, aj keď z hľadiska dlhodobejších výsledkov je účinnosť oboch mAb viac či menej rovnaká. Infliximab je efektívnejší ako adalimumab, najmä pri liečbe perianálnej fistulujúcej forme choroby [17]. Účinok sa ešte zvýši, ak sa kombinuje s azatioprinom, predovšetkým u pacientov s včasným relapsom [15,18].

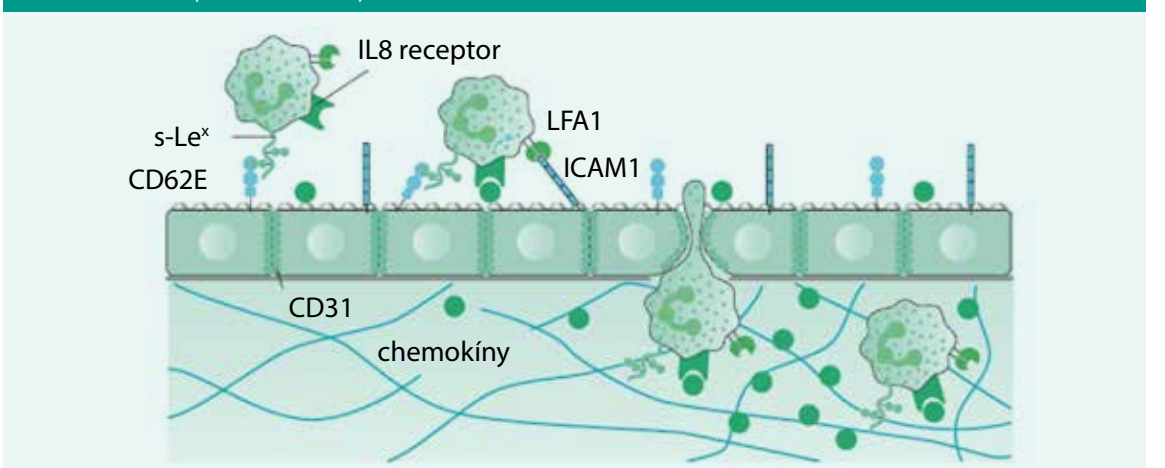
Na primárnu liečbu infliximabom priaznivo odpovedá 70–90 % pacientov, ale už v prvom roku 20–30 % pacientov musí liečbu ukončiť pre stratu odpovede alebo pre nežiadúce účinky (oportunistické infekcie, vývoj imunopatologických prejavov). Primárna strata odpovede na IFX sa spája s jeho stratou do stolice a degradáciou slizničnými proteázami. V nasledujúcich rokoch dochádza k sekundárnej strate odpovede asi u 10–15 % pacientov ročne, najmä pre vývoj protilátok proti nemu [19–21].

Otázka je ako predvídať, či bude liečba úspešná. Určité náznaky tu sú. Zistilo sa, že u pacientov s CD, ktorí majú v plazme vysoké hladiny CRP, liečba zaberá lepšie. Odporúča sa preto začať s anti-TNF liečbou ak choroba trvá kratšie ako 2 roky, hladiny CRP sú vyššie ako 10 mg/l a pacienti nemajú abscesy, fistuly či striktúry [22]. Najnovšie sa zistilo, že biomarkerom rezistencie na anti-TNF liečbu je zvýšená expresia onkostatínu M [23].

IL17 je ďalší významný prozápalový cytokín, ktorý sa podieľa na rozvoji zápalových procesov; syntetizujú ho Th17-lymfocyty. Liečba pacientov s CD monoklonovými protilátkami proti tomuto cytokínu, resp. jeho receptoru (**sekukinumab, brodalumab**) sa však neosvedčila [24] a navyše viedla k vzniku závažných komplikácií – pacienti vyvinuli najmä časté fungálne infekcie [25], čo poukazuje na nezastupiteľnú úlohu tohto cytokínu v antifungálnej obranyschopnosti.

Významnou populáciou buniek, ktoré sa podieľajú na imunopatologických procesoch pri CD, sú Th17-lymfocyty. IL23 je kľúčovým cytokínom ich polarizácie na bunky podporujúce svojou syntézou IL17 zápalový proces [26]. Neutralizácia IL23 by takto mohla mať terapeutický účinok. Vyvinuli sa preto mAb proti jeho p40-reťazcu, ktoré sú pozoruhodné aj tým, že súčasne blokujú aj IL12, ktorý treba na diferenciáciu Th1-lymfocytov a to z dôvodu, že IL12 a IL23 majú rovnaký p40-reťazec. Ide o **ustekinumab**, čo je plne humánna mAb. V klinických skúškach uspel. Intravenózne podávanie indukovalo klinickú odpoveď a remisiu u pacientov s miernou až ťažkou aktívnou CD, ktorí boli refraktérni či už na anti-TNF liečbu alebo konvenčnú liečbu. Ak sa týmto pacientom následne ustekinumab podával subkutánne, udržanie remisie pretrvávalo. Výsledky štúdie súčasne ukázali, že súčasne s pozitívnou odpoveďou, a to už na 3. týždeň, dochádza aj k poklesu hladín CRP a kalprotektínu, čo objektívne odráža redukciu zápalo-

Obr. 1. Úloha adhezívnych molekúl pri prechode leukocytov do extracelulárneho priestoru
Základnou črtou akútneho zápalu je akumulácia a aktivácia leukocytov v postihnutom tkanive. Leukocyty (na obrázku neutrofily) za fyziologických podmienok prúdia v krvi (**horná časť obrázka**). Po získaní aktivačného signálu v podobe chemokínov, ktoré sa vytvárajú bunkami zápalového ložiska, sa zvyšuje expresia adhezívnych molekúl v ich membránach a aj v membránach endotelových buniek, čo umožní ich vzájomnú interakciu. Prvý adhezívny kontakt sa uskutočňuje prostredníctvom selektínov (s-Le^x v membráne neutrofilu a CD62E v membráne endotelovej bunky). Jeho výsledkom je, že leukocyty opúšťajú krvný prúd a začínajú sa po endotele kotúľať. V ďalšom procese sa v membráne leukocytov neutrofilov vo zvýšenej miere exprimujú integríny (LFA1), ktoré prostredníctvom interakcie so svojimi partnerskými adhezívnymi molekulami na endotelových bunkách (ICAM1) spôsobia, že sa pevne adherujú na endotel cievy a menia svoj tvar, z okrúhleho na plochý. Nasledujúcim krokom je diapedéza leukocytu cez štrbiny medzi endotelovými bunkami do tkaniva. Tento prechod zabezpečuje homológna interakcia medzi membránovými molekulami CD31 leukocytov a endotelových buniek



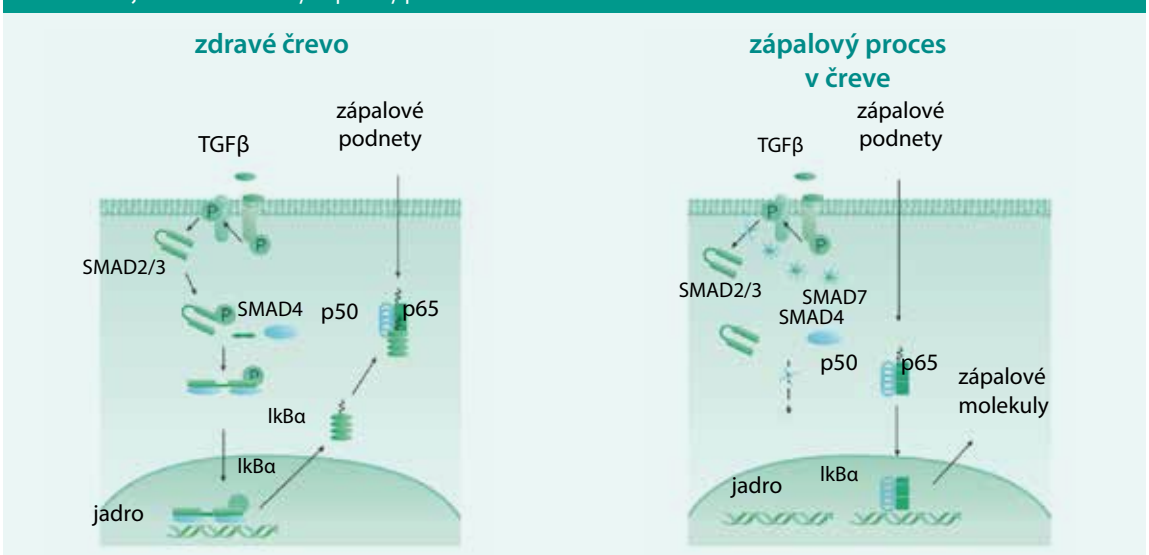
CD – „cluster od differetiation“ **ICAM1** – Intercellular adhesion molecule 1 **LFA1** –lymphocyte function-associated antigen 1, **s-Le^x** – Sialyl Lewis^X

vého procesu [27]. Táto a jej podobné štúdie [28–30] umožnili, aby ho aj EMA aj FDA roku 2016 povolila na liečbu CD u tých pacientov, ktorí neodpovedajú na anti-TNF terapiu. Liečba ustekinumabom sa obzvlášť hodí pre tých CD pacientov, ktorí súčasne trpia aj na psoriasis vulgaris (v jej liečbe sa už používa dlhšie), resp. ju vyvinuli ako nepriaznivý účinok anti-TNF liečby [31].

Podobný účinok ako ustekinumab, ak nie lepší, môžu mať v liečbe CD mAb proti p19-reťazcu IL23 – **risankizumab**. Táto humanizovaná mAb neovplyvňuje IL12, ktorý treba pre vznik Th1-lymfocytov, čo umožní pacientom liečených risankinzumabom zachovať si obranyschopnosť proti intracelulárne parazitujúcim baktériám [32,33]. Navyše nepotláča úplne syntézu IL17, ktorého bazálna hladina je potrebná pre udržanie slizničnej bariéry [34]. Pre značné potlačenie hladín IL17 pravdepodobne zlyhala liečba sekukinumabom a brodalumabom (pozri vyššie). Priaznivé výsledky klinických skúšok fázy III, ktoré sa očakávajú koncom roku 2017 a ich schválenie používania v klinickej praxi sa agentúram FDA a EMA a očakáva v roku 2018 [34].

Prozápalové cytokíny, najmä TNF, zvyšujú expresiu adhezívnych molekúl aj v membránach lymfocytov [integríny α4β1 (VLA4) a α4/β7] aj endotelových buniek [ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1), MAdCAM-1 (mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1, E-selektíny], uľahčujúc tak migráciu lymfocytov do zápalového ložiska (obr. 1). Monoklonové protilátky, ktoré blokujú možnosť vzájomného priľnutia oboch typov buniek, môžu takto prerušiť, alebo aspoň utlmiť, zápalový proces. V súčasnosti sú k dispozícii mAb proti integrínom α4β1 a α4β7, ktoré majú rovnaký α4-reťazec (**natalizumab**, **vedolizumab**) a integrínom α4β7 a αEβ7, ktorý majú tiež rovnaký reťazec, v tomto prípade β7 – **etrolizumab**. Natalizumab pre možnosť indukcie progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML – progressive multifocal leukoencephalopathy), nedostal od EMA oprávnenie na používanie v klinickej praxi, hoci v USA FDA jeho používanie povolila, ale aj tu sa indikuje zriedkavejšie a zrejme ho postupne nahradí vedolizumab, ktorý má povolenie aj od EMA [35]. Vedolizumab je mAb, ktorá sa viaže na konformačný epitop, ktorý vzniká pri heterodimerizácii α4-reťazca s β7-reťazcom, a tak je špecifiká iba pre tento integrín [36]. Takto dokáže blokovať interakciu α4β7 molekúl v membránach T-lymfocytov s adhezívnymi molekulami MAdCAM-1 na povrchu epitelových buniek čreva. Vedolizumab je indikovaný nielen CD, ale aj a najmä pre liečbu UC, najčastejšie v prípadoch kedy pacienta nemožno liečiť anti-TNF preparátmi, resp. na ne neodpovedá [37]. **Etrolizumab** je najnovšia anti-adhezívna mAb. Blokuje interakciu integrínov α4β7 s MAdCAM-1 v membránach endotelových buniek, čím blokuje migráciu lymfocytov, resp. blokádou interakcie s αEβ7 s E-kadherínmi zabraňuje retencii lymfocytov v čreve [37]. Prvé dve fázy klinických skúšok dopadli dobre, v súčasnosti prebieha tretia fáza. Etrolizumab v klinických skúškach účinkoval

Obr. 2. Transkripčné faktory SMAD pri aktivácii a represii génov
Receptor pre TGFβ sa skladá z 2 reťazcov - I a II. TGFβ sa viaže na receptor II, ktorý sa autofosforyluje a následne fosforyluje receptor I. Tento v ďalšom fosforyluje a tým aktivuje proteíny SMAD2 a SMAD3, ktoré sa spájajú a vytvárajú heterodimér spájajúci sa následne so SMAD4. Takto vytvorený oligomér sa napokon presúva do jadra bunky na promótorovú oblasť pre inhibítor transkripčného faktora NFκB (IκB) a indukuje jeho transkripciu. IκB sa v cytoplazme viaže na NFκB a blokuje jeho aktivitu. Aktiváciu SMAD2 a SMAD3 kontroluje SMAD7, ktorý sa viaže na TGFβRI a zabraňuje fosforylácii SMAD1 či SMAD2. Takto sa zabráni vytvoreniu heterotriméru SMAD2, SMAD3, SMAD4 a následne transkripcii IκB-génu, výsledkom čoho je nekontrolovaný zápalový proces



lepšie u pacientov, ktorých ešte neliečili anti-TNF preparátmi. Etrolizumab je určený predovšetkým pre liečbu UC [37,38].

Za fyziologických okolností zápalové a imunitné procesy v čreve udržuje pod kontrolou imunosupresívny cytokín TGFβ. Zistilo sa, že pri CD je aktivita tohto cytokínu znížená v dôsledku zvýšenej tvorby SMAD7, čo je regulátor signalizačných procesov indukovaných TGFβ [28,39]. Receptor pre TGFβ sa skladá z dvoch reťazcov, I a II. TGFβ sa viaže na receptor II, ktorý sa autofosforyluje a následne fosforyluje receptor I. Aktivovaný TGF-βRI v ďalšom kroku fosforyluje, a tým aj aktivuje transkripčné faktory SMAD2 a SMAD3. Oba sa potom spájajú a vytvárajú heterodimér, ktorý viaže SMAD4. Takto vytvorený oligomér sa napokon presúva do jadra bunky na promótorovú oblasť pre inhibítor transkripčného faktora NFκB (IκB) a indukuje jeho transkripciu. IκB sa v cytoplazme viaže na transkripčný faktor NFκB a blokuje jeho aktivitu. Aktiváciu SMAD2 a SMAD3 kontroluje SMAD7, ktorý sa viaže na TGFβRI a zabraňuje fosforylácii SMAD2 či SMAD3. Takto sa zabráni vytvoreniu heterotriméru SMAD2, SMAD3, SMAD4 a následne transkripcii génu pre IκB, výsledkom čoho je nekontrolovaný zápalový proces [40,41] (obr. 2).

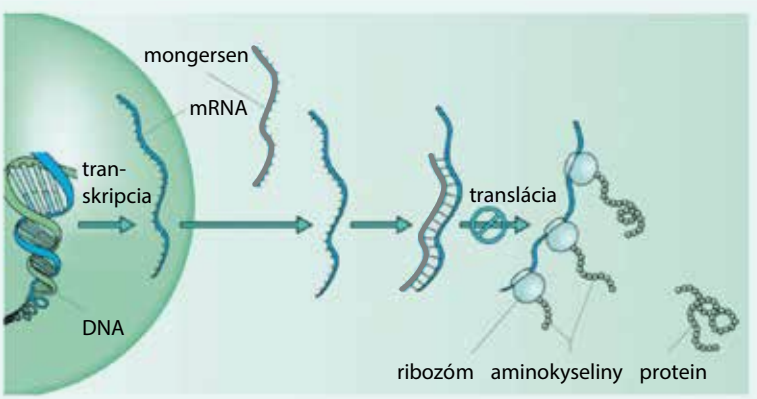
Vychádzajúc z uvedených poznatkov vyvinuli sa spôsoby ako tlmiť tvorbu SMAD7. Ide o „antisense" oligodeoxynukleotidy (21-mer) s komplementárnou sekvenciou k mRNA („sense") pre SMAD7 (**mongersen**); po ich väzbe na mRNA sa tento nefunkčný komplex rozkladá RNA-ázou H a syntéza SMAD7 sa zastaví či utlmí, čím TGFβ môže nerušene uplatniť svoju imunosupresívnu aktivitu [39,42] (obr. 3). Navyše mongersen znižuje aj hladiny chemokínu CCL10. Tento cytokín je značne zvýšený v stene čreva a v plazme pacientov s CD, lebo jeho produkciu epitelovými bunkami značne podporuje TNF. CCL10 zodpovedá za pritiahnutie lymfocytov do zápalového ložiska, čím podporuje autoimunitné procesy. Aplikáciou mongersenu sa tento proces spomaľuje a dochádza pritom aj k zníženiu CCL10 v plazme pacientov, čím sa tento chemokín stáva aj biomarkerom úspešnej liečby [43]. Prebehnuté klinické skúšky fázy I a II dopadli výborne, ukázalo sa, že mongersen vedie k remisii, dokázateľnej aj endoskopicky a zlepšeniu klinických príznakov. Pôsobil účinnejšie u pacientov bez predchádzajúcej anti-TNF liečby a u tých s menej závažnými klinickými prejavmi [42,43]. Získané výsledky umožnia spustenie fázy III klinických skúšok, ktoré spresnia postavenie mongersenu v liečbe CD.

Tofacitinib, ktorý blokuje aktivitu Janusových kináz (JAK) sa úspešne používa v liečbe reumatoidnej artritídy. Interpolovaním pozitívnych výsledkov pri tejto chorobe podnietilo, aby sa odskúšalo jeho pôsobenie aj pri liečbe CD a UC. Pri CD výsledky však neboli lepšie v porovnaní s placebom, takže tento pan-JAK inhibítor sa na liečbu tejto choroby nehodí [44], kým pri liečbe UC áno (pozri ďalej).

Okrem tofacitinibu existujú aj ďalšie malé molekuly. Jednou z nich je aj **filgotinib**. Tento špecificky inhibuje pôsobenie JAK1-kinázy, ktorá je potrebná na fosforyláciu, a tým aktiváciu STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) transkripčných faktorov. Jeho možné pozitívne terapeutické pôsobenie sa odskúšalo v klinických skúškach fázy 2. Ukázalo sa, že dávky 200 mg per os denne dosiahli klinickú remisiu za 10 týždňov u 47 % pacientov v porovnaní s 23 % u tých, ktorí užívali placebo [45]. Tieto pozitívne výsledky naznačujú, že filgotinib by mohol doplniť súčasné preparáty používané na liečbu CD, o čom definitívne rozhodnú výsledky klinických skúšok fázy 3.

V experimentálnom štádiu sú terapeutické postupy využívajúce **transplantácie autológnych hematopoetických buniek** pre pacientov, ktorí sú už refraktérni na predchádzajúcu liečbu chemoterapeutikami či biologikami, a transplantácie mezenchýmových kmeňových buniek, pre liečbu análnych fistúl. V neposlednom

Obr. 3. Mechanizmus pôsobenia mongersenu
Mongersen je syntetický oligonukleotid, ktorý má komplementárne (3'–5'; „antisense") poradie nukleotidov k mRNA (5'–3'; „sense") pre SMAD7. Väzbou mongersenu na mRNA vzniká nefunkčný komplex („sense - antisense"), ktorý sa okamžite rozkladá RN-ázou H na jednotlivé nukleotidy, čím sa zabráni translácii mRNA, a teda aj tvorbe SMAD7



rade sa treba ešte zmieniť o fekálnej mikrobiálnej terapii (fecal microbiota transplant), pri ktorej ide o prenos mikroorganizmov čreva od zdravých dobrovoľníkov chorému. Táto sa úspešne ujala pri liečbe kolitídy spôsobovanej *Clostridium difficile*, avšak pri zvládaní Crohnovej choroby neuspela, podobne ako probiotiká či prebiotiká [46].

Monoklonové protilátky a malé molekuly v liečbe ulceróznej kolitídy

Biologická liečba ulceróznej kolitídy (UC) má už v súčasnosti k dispozícii tiež viaceré preparáty. Okrem tých, ktoré sa používajú v liečbe Crohnovej choroby, t. j. anti-TNF a anti-adhezívne mAb, vyvinuli sa aj biofarmaká, ktoré sú pre liečbu UC špecifickejšie.

Ako sa uvádza vyššie, mAb proti TNF v klinickej praxi zastupuje najmä infliximab a adalimumab či golimumab. **Infliximab** (IFX) je účinný aj pri zvládaní fulminantnej formy UC, aj pri udržaní klinickej remisie [47]. Podávanie infliximabu spolu s azatioprínom má, podobne ako pri CD, lepšie účinky ako liečba iba samotnými mAb [48,49]. Z priaznivých prognostických faktorov liečby sa uvádzajú vyššie koncentrácie albumínu, pretože tento udržuje zvýšené hladiny IFX, predlžuje jeho biologický polčas a znižuje klírens [50]. Naproti tomu horšiu prognózu majú pacienti so zníženými hladinami hemoglobínu a s anti-ANCA autoprotilátkami [47]. Podobné pozitívne účinky má aj **adalimumab**, avšak ukazuje sa, že IFX má skorší začiatok pôsobenia, hoci konečný efekt je viac či menej rovnaký. Pri rozhodovaní sa určite zohráva úlohu aj cena, liečba IFX vychádza vo všeobecnosti lacnejšie [51,52], a to ešte neberúc do úvahy im podobné preparáty (biosimilars) [53]. Označenie „biosimilar" znamená, že biologický produkt je schválený na liečbu na základe údajov, že sa veľmi podobá produktu, ktorý schválila FDA, resp. EMA a ktorý slúži ako referenčný a že nie sú medzi nimi významné farmakokinetické a farmakodynamické rozdiely v účinnosti. Za účelom priznania niektorému biologiku, že patrí medzi „biosimilars" FDA vydáva pokyny, naposledy v januári roku 2017, pod názvom „Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product" (http://www.patentdocs.org /2017/01/fda).

Pre liečbu UC, ale nie CD, schválila roku 2013 FDA aj EMA ďalšiu anti-TNF mAb – **golimumab**. Je plne humánna, v porovnaní s adalimumabom neutralizuje TNF účinnejšie, avšak jej miesto v anti-TNF liečbe nie je ešte pevne stanovené [54].

Na liečbu anti-TNF preparátmi odpovedá asi 30–50 % pacientov [55]. U nonresponderov možno siahnuť po **vedolizumabe** [37]. Klinické skúšky jednoznačne potvrdili jeho účinnosť v porovnaní s placebom, aj keď pozitívne účinky liečby sa prejavia neskôr ako pri anti-TNF terapii [56,57]. Predchádzajúca anti-TNF liečba neovplyvňuje jeho pôsobenie. Výsledky z reálnej klinickej praxe ukázali aj jeho vysoký bezpečnostný profil. Liečba vedolizumabom sa nespájala so zvýšeným rizikom vážnych alebo oportunistických infekcií či výskytom malignít a nevyskytol sa ani jeden prípad PML [52,57–59]. Vysoký bezpečnostný profil vedolizumabu poukazuje sa jeho selektívne ovplyvňovanie imunopatologických procesov v čreve. Pri porovnávaní efektívnosti anti-TNF liečby a liečby vedolizumabom tak výsledky ukazujú, že vedolizumab pôsobí u pacientov s UC účinnejšie ako u pacientov s CD. Príčinou môže byť skutočnosť, že Th2-lymfocyty, ktoré sa podieľajú na imunopatogenéze UC exprimujú viac α4β7-molekúl ako Th1-lymfocyty, ktoré sú zase hlavnými protagonistami rozvoja CD [60].

V liečbe UC úspešne prebehla aj 2. fáza klinických skúšok s **etrolizumabom**, čakajú sa výsledky 3. fázy [38].

Sľubným liekom v liečbe UC sa ukazuje byť aj **tofacitinib**. Ide o malú molekulu, ktorá selektívne inhibuje JAK-tyrozínkinázy (JAK1 a JAK3, menej JAK2). Sprostredkúvajú prenos signálu z receptorov pre tie cytokíny, ktoré využívajú spoločný γ reťazec; ide o IL2, IL4,IL7, IL9, IL15, IL21 a IFNγ. Sú to cytokíny, ktoré zabezpečujú aktiváciu lymfocytov, ich proliferáciu a funkciu. Navyše inhibícia JAK1-kinázy oslabuje signalizáciu prozápalových cytokínov IL6 a IFNγ. Vo veľkých klinických skúškach fázy 3 účinok tofacitinibu sa sledoval v skupinách 598, resp. 541 pacientov so strednou a ťažkou formou UC, ktorí boli predtým liečení klasickou alebo anti-TNF-terapiu na iniciálnu schopnosť navodenia remisie v porovnaní s placebom. Výsledky ukázali, že v prvej skupine k remisii do 8 týždňov došlo u 18,5 % pacientom oproti 8,2 % v placebovej skupine. V druhej iniciálnej skupine boli výsledky 16,6 % oproti 3,6 % [61].

Výsledky sledovania udržania remisie, ktorej sa podrobilo 593 pacientov, ktorých vybrali z predchádzajúcich skúšok, v ktorých dosiahli remisiu, sa táto udržala počas 52 týždňov u 34,5 % pacientov liečených dávkou 5 mg 2-krát denne, resp. 40,6 % u tých, ktorým podávali dávky 2-krát 10 mg denne [61]. Výsledky jednoznačne poukazujú na účinnosť tofacitinimbu v porovnaní s placebom. Z nepriaznivých účinkov vystúpili do popredia najmä zvýšená náchylnosť na infekcie, najmä *herpes zoster* [28,61]. V súčasnosti sa čaká na rozhodnutie FDA a EMA, či tofacitinib dostane povolenie na liečbu tých pacientov, ktorí neodpovedajú na anti-TNF terapiu.

Ďalším sľubným liekom v liečbe UC je **ozanimod**, čo je malá, perorálne podávaná molekula, ktorá pôsobí ako antagonista pre receptory 1 a 5 pre sfingozín 1-fosfát (S1P). Je to sfingolipid, ktorého fyziologická úloha sa zakladá na kontrole migrácie lymfocytov, srdcového rytmu a udržiavania tonusu ciev. S1P svoje aktivity zabezpečuje prostredníctvom väzby na receptory 1–5 [S1PR1–S1PR5], ktoré sa exprimujú na rôznych bunkách, vrátane lymfocytov, átriových myocytov, endotelových buniek a všetkých buniek CNS [62].

S1P je veľmi dôležitý pre cirkuláciu lymfocytov. Jeho koncentrácia v krvi a v sínusoch lymfatických uzlín je pomerne vysoká, takže naivné T-lymfocyty, ktoré exprimujú S1PR1 opúšťajú týmus v smere chemického gradientu. Po migrácii do lymfatických uzlín tento receptor strácajú, takže sú tu usadené až do doby, kým ich neaktivuje antigén. V tomto prípade začnú do svojej mem-

brány S1PR1 zabudovávať znovu, čo spôsobí, že uzlinu opúšťajú a krvou sa dostávajú do zápalového ložiska, kde sa S1P nachádza tiež v značnej koncentrácii. Podobné platí aj pre centrálne, ale nie pre efektorové pamäťové T-lymfocyty, pretože tieto nerecirkulujú [63,64]. Antagonisti S1PR, ako napr. fingolimod, ktorý sa používa v liečbe sclerosis multiplex (SM), spôsobujú, že autoreaktívne lymfocyty strácajú svoj receptor a zostávajú v lymfatických uzlinách sekvestrované. Na tomto princípe sa zakladá pôsobenie aj fingolimodu aj ozanimodu, s tým rozdielom, že fingolimod sa viaže na 4 z 5 receptorov (okrem S1PR2) a tým má aj viac vedľajších nepriaznivých účinkov, kým ozanimod sa viaže len na dva (S1PR1 a S1PR5), pôsobí teda selektívnejšie a s menšou pravdepodobnosťou navodenia nepriaznivých účinkov. Ozanimod sa podrobil klinickým skúškam fázy 1 a 2 so sľubnými výsledkami, čo umožnilo začatie 3. fázy klinických skúšok, ktoré definitívne rozhodnú, či sa bude pre liečbu UC (a aj SM) indikovať [65,66]. Podobný účinok má aj **estramisod**, ktorý blokuje SIPR1, SIPR4 a SIPR5; t. č. prebiehajú klinické skúšky fázy 2 [64]. Ak sa ich účinnosť potvrdí, tieto malé molekuly urobia podobnú revolúciu v liečbe IBD a aj iných autoimunitných chorôb ako monoklonové protilátky, lebo sa podávajú perorálne, nie sú imunogénne, a teda neindukujú tvorbu neutralizačných protilátok, majú malú farmakokinetickú variabilitu medzi jednotlivými pacientmi a navyše ich aplikácia je neporovnateľne lacnejšia. Prehľad preparátov, ktorá sa už používajú v liečbe IBD alebo sú vo fáze klinických skúšok sa uvádza v tab.

Všeobecné poznámky

Všetky biologické prípravky a malé molekuly, ktoré v súčasnosti máme k dispozícii pre liečbu – Crohnovej choroby alebo ulceróznej kolitídy majú zo strany pacientov pomerne dobrú tolerovateľnosť, porovnateľnú účinnosť z hľadiska indukcie klinickej remisie a jej udržateľnosti. Napriek tomu situácia v reálnej klinickej praxi sa môže líšiť od situácie pri klinických skúškach, ktoré sú predsa len určitým spôsobom umelo nastavené, takže pacienti liečení odporúčaným biofarmakom, napriek očakávaniam nedosiahnu, resp. si neudržia klinickú remisiu. Navyše, napriek tomu, že biologiká sa už používajú viac ako 2 dekády, porovnávacie štúdie medzi nimi viac či menej chýbajú, snáď až na porovnanie účinkov infliximabu (IFX) a adalimumabu (ADA), vždy sa ich účinnosť biologík porovnáva vzhľadom k placebu. Iná situácia je pri malých molekulách, ktorých účinnosť sa často okrem porovnania s placebom porovnáva aj s efektívnosťou monoklonových protilátok. Pri rozhodovaní výberu biofarmaka rozhodujú aj iné faktory ako len výsledky klinických skúšok a oficiálne odporúčania. Úlohu tu zohráva

Tab. Prehľad monoklonových látok a malých molekúl v liečbe Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy
Kurzívou napísané názvy preparátov patria medzi „biosimilars“

názov biofarmaka	farmakologický názov	terčová štruktúra	indikácie
infliximab	REMICADE® *FLIXABI®* *REMSIMA®* *INFECTRA®* *RENFLEXIS®*	TNF	CD, UC
adalimumab	HUMIRA® *IMRALDI®*	TNF	CD, UC
golimumab	SIMPONI®	TNF	UC
certolizumab pegol	CIMZIA®	TNF	CD (USA)
fontolizumab	HUZAF™	IFNγ	CD
ustekinumab	STELARA®	p40 IL12 a IL23	CD
natalizumab	TYSABRI®	α4-reťazec integrínu α4β1 (VLA4)	CD (USA)
vedolizumab	ENTYVIO®	α4β7 integrín	UC, CD
etrolizumab		β7-reťazec integrínov α4β7 a αEβ7	UC, CD fáza 3 KS
risankizumab		p19 IL23	fáza 3 KS
mongersen		SMAD7	CD fáza 3 KS
filgotinib		JAK1-kinázy	CD fáza 2 KS
tofacitinib	XELJANZ®	JAK-kinázy	UC ukončená fáza 3 KS
ozanimod		receptor 1 a 5 pre sfingozín 1-fostát	UC fáza 3 KS

CD – Crohnova choroba **KS** – klinická skúška **UC** – ulcerózna kolitída

aj skúsenosť lekára, úroveň a možnosti danej nemocnice a v neposlednom rade aj finančné náklady, čo všetko pri svojom rozhodovaní musí zvážiť a rozhodnúť sa čo najlepšie v prospech pacienta. Napr. už podľa súčasných poznatkov a skúseností sa lekár môže rozhodnúť medzi podaním cyklosporínu A a infliximabom pri fulminantnej UC a infliximabom a adalimumabom, alebo golimumabom (GLM) a vedolizumabom pri aktívnej UC, refraktérnej na steroidy. V nemalej miere rozhodnutie lekára ovplyvňujú aj samotní pacienti, napr. môžu preferovať spôsob aplikácie biologika (intravenózny vs subkutánny) alebo frekvenciu podávania (každých 8 týždňov pri IFX, alebo každý týždeň či každý 2. týždeň pri ADA, alebo každý 4. týždeň pri GLM; udržiavacia liečba) [54].

Napokon pomerne široké spektrum prípravkov, ktoré sú už k dispozícii teraz alebo budú v krátkej budúcnosti, nás približujú k tomu, že lekári budú môcť pristúpiť k personalizovanej liečbe. K tomuto napokon speje už v súčasnosti používané terapeutické monitorovanie liečiva (therapeutic drug monitoring – TDM). Znamená to, sledovanie koncentrácie liečiva a dodatočné upravenie liečby z hľadiska dávky alebo intervalov jeho podávania, aby sa udržala koncentrácia liečiva v preferovanom rozsahu. TDM sa pôvodne sústreďovala na to, aby sa vyhlo toxickým účinkom liečiva a následným nežiadúcim účinkom. Dnes sa viac používa ako nástroj na optimalizáciu výsledkov liečby pre každého jednotlivého pacienta [54,67,68].

Literatúra

1. Lukáš M. Etiologie a patogeneze idiopatických střevních zánětů. Vnitř Lék 2014; 60(7–8): 640–644.

2. Ambružová B, Redová M, Michálek J et al. Nové poznatky v patogenezi Crohnovy choroby. Vnitř Lék 2012; 58(4): 291–298.

3. Olaison G, Leandersson P, Sjodahl R et al. Intestinal permeability to polyethyleneglycol 600 in Crohn's disease. Peroperative determination in a defined segment of the small intestine. Gut 1988; 29(2): 196–199.

4. Ukabam SO, Clamp JR, Cooper BT. Abnormal small intestinal permeability to sugars in patients with Crohn's disease of the terminal ileum and colon. Digestion 1983; 27(2): 70–74.

5. Marks DJ, Harbord MW, MacAllister R et al. Defective acute inflammation in Crohn's disease: a clinical investigation. Lancet 2006; 367(9511): 668–678. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(06)68265–2>. Erratum in Lancet 2007 Jul; 370(9584): 318.

6. Jurickova I, Collins MH, Chalk C et al. Paediatric Crohn disease patients with stricturing behaviour exhibit ileal granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) autoantibody production and reduced neutrophil bacterial killing and GM-CSF bioactivity. Clin Exp Immunol 2013; 172(3): 455–465. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12076>.

7. Lazarevic V, Glimcher LH. T-bet in disease. Nat Immunol 2011; 12(7): 597–606. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.2059>.

8. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. Lancet 2012; 380(9853): 1590–1605. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(12)60026–9>.

9. Fujino S, Andoh A, Bamba S et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. Gut 2003; 52(1): 65–70.

10. Verdier J, Begue B, Cerf-Bensussan N et al. Compartmentalized expression of Th1 and Th17 cytokines in pediatric inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis 2012; 18(7): 1260–1266. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21905>.

11. Serriari NE, Eoche M, Lamotte L et al. Innate mucosal-associated invariant T (MAIT) cells are activated in inflammatory bowel diseases. Clin Exp Immunol 2014; 176(2): 266–274. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12277>.

12. Hinks TS. Mucosal-associated invariant T cells in autoimmunity, immune-mediated diseases and airways disease. Immunology 2016; 148(1): 1–12. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/imm.12582>.

13. Bernink JH, Peters CP, Munneke M et al. Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues. Nat Immunol 2013; 14(3): 221–229. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.2534>.

14. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2001; 121(5): 1088–1094.

15. Neurath MF. Current and emerging therapeutic targets for IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017; 14(5): 269–278. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2016.208>.

16. Sultan KS, Berkowitz JC, Khan S. Combination therapy for inflammatory bowel disease. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2017; 8(2): 103–113. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i2.103>.

17. Present DH. Review article: the efficacy of infliximab in Crohn's disease--healing of fistulae. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13(Suppl 4): 23–28; discussion 38.

18. Gomollon F, Dignass A, Annese V et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohns Colitis 2017; 11(1): 3–25. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>.

19. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. Gut 2009; 58(4): 492–500. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2008.155812>.

20. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. Gastroenterology 2004; 126(2): 402–413.

21. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME et al. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology 2015; 149(2): 350–355.e2. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.016>.

22. Jurgens M, Mahachie John JM et al. Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9(5): 421–427. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2011.02.008>.

23. West NR, Hegazy AN, Owens BMJ et al. Oncostatin M drives intestinal inflammation and predicts response to tumor necrosis factor-neutralizing therapy in patients with inflammatory bowel disease. Nat Med 2017; 23(5): 579–589. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.4307>. Erratum in Erratum: Oncostatin M drives intestinal inflammation and predicts response to tumor necrosis factor-neutralizing therapy in patients with inflammatory bowel disease. [Nat Med 2017]

24. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. Gut 2012; 61(12): 1693–1700. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011–301668>.

25. Colombel JF, Sendid B, Jouault T et al. Secukinumab failure in Crohn's disease: the yeast connection? Gut 2013; 62(5): 800–801. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012–304154>.

26. Stockinger B, Omenetti S. The dichotomous nature of T helper 17 cells. Nat Rev Immunol 2017; 17(9): 535–544. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2017.50>.

27. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med 2016; 375(20): 1946–1960. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1602773>.

28. Argollo M, Fiorino G, Hindryck P et al. Novel therapeutic targets for inflammatory bowel disease. J Autoimmun 2017; 85: 103–116. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2017.07.004>.

29. Deepak P, Loftus EV Jr. Ustekinumab in treatment of Crohn's disease: design, development, and potential place in therapy. Drug Des Devel Ther 2016; 10: 3685–3698. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S102141>.

30. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. N Engl J Med 2012; 367(13): 1519–1528. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1203572>.

31. 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>.

32. Singh S, Kroe-Barrett RR, Canada KA et al. Selective targeting of the IL23 pathway: Generation and characterization of a novel high-affinity humanized anti-IL23A antibody. MAbs 2015; 7(4): 778–791. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/19420862.2015.1032491>.

33. Argollo M, Fiorino G, Hindryckx P et al. Novel therapeutic targets for inflammatory bowel disease. J Autoimmun 2017; 85: 103–116. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2017.07.004>.

34. Gaffen SL, Jain R, Garg AV et al. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. Nat Rev Immunol 2014; 14(9): 585–600. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3707>.

35. Cohn HM, Dave M, Loftus EV Jr. Understanding the Cautions and Contraindications of Immunomodulator and Biologic Therapies for Use in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis 2017; 23(8): 1301–1315. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000001199>.

36. Soler D, Chapman T, Yang LL et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 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>.

37. Ley K, Rivera-Nieves J, Sandborn WJ et al. Integrin-based therapeutics: biological basis, clinical use and new drugs. Nat Rev Drug Discov 2016; 15(3): 173–183. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd.2015.10>.

38. Vermeire S, O'Byrne S, Keir M. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet 2014; 384(9940): 309–318. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(14)60661–9>.

39. Ardizzone S, Bevivino G, Monteleone G. Mongersen, an oral Smad7 antisense oligonucleotide, in patients with active Crohn's disease. Therap Adv Gastroenterol 2016; 9(4): 527–532. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1756283X16636781>.

40. Monteleone G, Pallone F, MacDonald TT. Smad7 in TGF-beta-mediated negative regulation of gut inflammation. Trends Immunol 2004; 25(10): 513–517. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2004.07.008>.

41. Nakao A, Afrakhte M, Moren A et al. Identification of Smad7, a TGFbeta-inducible antagonist of TGF-beta signalling. Nature 1997; 389(6651): 631–635. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/39369>.

42. Monteleone G, Di Sabatino A, Ardizzone S et al. Impact of patient characteristics on the clinical efficacy of mongersen (GED-0301), an oral Smad7 antisense oligonucleotide, in active Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43(6): 717–724. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13526>.

43. Marafini I, Monteleone I, Dinallo V et al. CCL20 is negatively regulated by tgf-beta1 in intestinal epithelial cells and reduced in Crohn's disease patients with a successful response to mongersen, a SMAD7 antisense oligonucleotide. J Crohns Colitis 2016; 11(5): 603–609. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw191>.

44. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J et al. A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12(9): 1485–1493.e2. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.01.029>.

45. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2017; 389(10066): 266–275. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(16)32537–5>.

46. Drew L. Microbiota: Reseeding the gut. Nature 2016; 540(7634): S109-S112. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/540S109a>.

47. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005; 353(23): 2462–2476. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050516>. Erratum in N Engl J Med 2006; 354(20): 2200.

48. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S et al. Long-term combination therapy with infliximab plus azathioprine predicts sustained steroid-free clinical benefit in steroid-dependent ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2014; 20(8): 1368–1374. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000115>.

49. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology 2014; 146(2): 392–400. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.052>.

50. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A et al. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. Int J Clin Pharmacol Ther 2010; 48(5): 297–308.

51. Thorlund K, Druyts E, Mills EJ et al. Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naive to anti-TNF therapy: an indirect treatment comparison meta-analysis. J Crohns Colitis 2014; 8(7): 571–581. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.01.010>.

52. Furfaro F, Bezzio C, Ardizzone S et al. Overview of biological therapy in ulcerative colitis: current and future directions. J Gastrointestin Liver Dis 2015; 24(2): 203–213. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.242.bezz>.

53. Ben-Horin S, Vande Casteele N, Schreiber S et al. Biosimilars in inflammatory bowel disease: facts and fears of extrapolation. Clin Gastroenterol Hepatol 2016; 14(12): 1685–1696. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.05.023>.

54. Strik AS, Berends SE, Mathot RA et al. Golimumab for moderate to severe ulcerative colitis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2017; 11(5): 401–406. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/17474124.2017.1303376>.

55. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. J Crohns Colitis 2012; 6(10): 991–1030. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002>.

56. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2013; 369(8): 711–721. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1215739>.

57. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2013; 369(8): 699–710. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1215734>.

58. Gilroy L, Allen PB. Is there a role for vedolizumab in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease? Clin Exp Gastroenterol 2014; 7: 163–172. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/CEG.S45261>.

59. 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>.

60. Zundler S, Becker E, Weidinger C et al. Anti-adhesion therapies in inflammatory bowel disease-molecular and clinical aspects. Front Immunol 2017; 8: 891. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.00891>.

61. Sandborn WJ, Su C, Panes J. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2017; 377(5): 496–497. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1707500>.

62. Martin R, Sospedra M. Sphingosine-1 phosphate and central nervous system. Curr Top Microbiol Immunol 2014; 378: 149–170. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/978–3-319–05879–5_7>.

63. Mullershausen F, Zecri F, Cetin C et al. Persistent signaling induced by FTY720-phosphate is mediated by internalized S1P1 receptors.

Nat Chem Biol 2009; 5(6): 428–434. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nchembio.173>. Erratum in Nat Chem Biol 2009; 5(12): 954.

64. Peyrin-Biroulet L, Christopher R, Behan D et al. Modulation of sphingosine-1-phosphate in inflammatory bowel disease. Autoimmun Rev 2017; 16(5): 495–503. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.03.007>.

65. Scott FL, Clemons B, Brooks J et al. Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity. Br J Pharmacol 2016; 173(11): 1778–1792. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bph.13476>.

66. Sandborn WJ, Feagan BG. Ozanimod Treatment for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2016; 375(8): e17. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1607287>.

67. Baert F. Is There a Role for Therapeutic Drug Monitoring of Anti-TNF Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease. Dig Dis 2015; 33(Suppl 1): 70–77. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000437078>.

68. Mould DR. Why therapeutic drug monitoring is needed for monoclonal antibodies and how do we implement this? Clin Pharmacol Ther 2016; 99(4): 351–354. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.278>.

prof. MUDr. Milan Buc, DrSc.
✉ **milan.buc@fmed.uniba.sk**

Imunologický ústav LF UK, Bratislava, Slovenská republika
fmed.uniba.sk

Doručeno do redakce 17. 9. 2017
Přijato po recenzi 11. 12. 2017