

Rola antagonistów interleukiny 1 w leczeniu chorób zapalnych – dotychczasowe doświadczenia i perspektywy*

The role of interleukin-1 antagonists in treatment of inflammatory disorders: current experience and perspectives

Tomasz Dziewit, Eugeniusz J. Kucharz

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Eugeniusz J. Kucharz

Słowa kluczowe: interleukina 1, anakinra, reumatoidalne zapalenie stawów.

Key words: interleukin-1, anakinra, rheumatoid arthritis.

Streszczenie

Rodzina białek interleukiny 1 (IL-1) obejmuje IL-1 α , IL-1 β , interleukinę-18 i naturalny inhibitor receptora IL-1 (IL-1 Ra). Rekombinowany IL-1 Ra, czyli anakinra, jest stosowany jako lek przeciwpalny, a od 2001 r. jest zarejestrowany do leczenia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). W ostatnich latach uzyskano nowe dane o hamowaniu aktywności IL-1 w leczeniu chorób zapalnych innych niż RZS. Wykazano skuteczność anakinry w leczeniu chorób opornych na terapię konwencjonalną, takich jak: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku układowym, choroba Still'a o początku w wieku dorosłym, dziecięce zespoły zapalne, rodzinna gorączka śródziemnomorska, a nawet choroba zwyrodnieniowa stawów lub dna moczanowa. Nowe próby hamowania IL-1 za pomocą przeciwciał monoklonalnych są przedmiotem prób klinicznych prowadzonych u chorych na cukrzycę typu 2 lub młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku układowym. Mimo umiarkowanej skuteczności anakinry u chorych na RZS, modulacja stymulacji zapalnej zachodzącej za pośrednictwem IL-1 wydaje się obiecującą drogą uzyskania nowych leków biologicznych przydatnych w wielu chorobach zapalnych.

Summary

The interleukin-1 (IL-1) family consists of IL-1 α , IL-1 β , interleukin-18, and the natural inhibitor of IL-1 receptor (IL-1 Ra). The recombinant IL-1Ra, anakinra is used as anti-inflammatory agent, and was approved in 2001 for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). Recent years have brought new data on the effectiveness of IL-1 blockade in inflammatory disorders other than RA. It has been proved that anakinra is also effective in management of diseases that are resistant to conventional medication such as systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, adult-onset Still disease, hereditary autoinflammatory syndromes, familial Mediterranean fever or even osteoarthritis or gout. Newer approaches to IL-1 blockade, including antibodies against IL-1 are also investigated in clinical trials in patients with type 2 diabetes mellitus, and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Despite the earlier moderate efficacy of anakinra in management of patients with RA, modulation of proinflammatory signaling involving IL-1 seems to be very promising in elaboration of new biological drugs for several inflammatory disorders.

*Praca przedstawiona na X Slovak-Polish Conference on Internal Medicine, Bojnice, March 27–29, 2009. Streszczenie w języku angielskim ukazało się w materiałach konferencji ogłoszonych w Interná Medicina (Bratislava) 2009, vol. 9, nr 2, p. 101.

Adres do korespondencji:

dr med. Tomasz Dziewit, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Ziółowa 45/47, 40-635 Katowice, faks +48 32 202 99 33, e-mail: tdziewit@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 22.05.2009 r.

Wstęp

Interleukina 1 (IL-1) jest jedną z najwcześniej odkrytych cytokin. Jest ona, obok TNF- α (*tumor necrosis factor α*) i interleukiny 6 (IL-6), uważana za główną cytokinę prozapalną. Przypisuje się jej istotną rolę w patogenezie niektórych zapalnych chorób tkanki łącznej i z tego względu zmniejszenie jej działania stanowi jeden z mechanizmów terapii tych chorób.

Cel pracy

Celem pracy jest omówienie dotychczasowych doświadczeń klinicznych z lekami biologicznymi blokującymi prozapalne działanie IL-1 oraz przedstawienie obecnie prowadzonych badań terapeutycznego oddziaływania na białka nadrodziny IL-1.

Nadrodzina interleukiny 1

Nadrodzina IL-1 to grupa prozapalnych cytokin produkowanych głównie przez monocyty i makrofagi, poza tym przez komórki śródbłonka, adipocyty i komórki β trzustki. Do białek nadrodziny IL-1 należą m.in. IL-1 α , IL-1 β , antagonistą receptora interleukiny 1 (IL-1Ra) oraz IL-18. Białka te są kodowane przez geny znajdujące się na chromosomie 2q14. Interleukina 1 α i IL-1 β są produkowane jako propeptydy o masie cząsteczkowej 31 kDa, które następnie są przekształcane przez proteazy do białek aktywnych o masie cząsteczkowej 17 kDa. Interleukina 1 α pozostaje głównie wewnątrz komórek bądź występuje na ich powierzchni i uważa się, że ma działanie raczej przekaźnikowe. Naturalnie występujący antagonistą receptora IL-1 (IL-1Ra) hamuje aktywność biologiczną IL-1 α i IL-1 β zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*. Antagonista IL-1 jest produkowany pod wpływem innych cytokin, antygenów wirusowych, białek ostrej fazy i stanowi czynnik ograniczający działanie IL-1 β w fazie przewlekłej zapalenia. Interleukina 1 β stanowi główną interleukinę nadrodziny, jest wydzielana pozakomórkowo i oddziałuje na wiele komórek organizmu poprzez swoiste receptory. Istnieją dwa typy receptorów dla IL-1, tj. IL-1RI, którego pobudzenie z udziałem dodatkowego białka IL-1RAcP wywołuje transdukcję sygnału i działanie zależne od rodzaju komórki podlegającej aktywacji, oraz IL-1RII, po przyłączeniu do którego nie daje pobudzenia. IL-1Ra wiąże się zarówno z receptorem I, jak i II [1, 2].

Rola interleukiny 1 w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów

Postęp w dziedzinie immunobiologii pozwolił na coraz lepsze poznanie patogenezy wielu różnych chorób, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Inter-

leukinami 1 α i 1 β w warunkach *in vitro* indukują produkcję innych cytokin prozapalnych przez jednojądrowe komórki błony maziowej, wydzielanie metaloproteaz i innych proteaz przez fibroblasty, nasilają katabolizm i produkcję cytokin prozapalnych przez chondrocyty i synowioocyty, a także powodują wytwarzanie nadżerek kostnych przez osteoklasty, które są stymulowane przez limfocyty T do produkcji białka RANKL [2–5]. Zakres negatywnych skutków wywoływanych przez IL-1 w rozwoju RZS jest porównywalny do tych, na które wpływa TNF- α , ale wydaje się, że IL-1 bardziej destrukcyjnie działa na stawy, a TNF- β bardziej aktywuje proces zapalny [6]. Udowodniono, że IL-1 wpływa na resorpcję kości i destrukcję chrząstki [7]. W aktywnym RZS obserwuje się charakterystyczne zwiększenie stężeń cytokin z nadrodziny IL-1, tj. zarówno IL-1 β , jak i IL-1Ra. Stwierdzono także, że zwiększeniu stężenia IL-1 β odpowiada większa aktywność choroby, wyrażona m.in. wskaźnikiem Ritchiego, czasem trwania sztywności porannej i nasileniem bólu ocenianego na podstawie skali wizualno-analogowej [8, 9]. Pomimo tego, że IL-1Ra znosi niektóre działania IL-1 β , to u chorych na aktywne RZS zwiększona ilość tego antagonisty nie kompensuje znacznego (10–100-krotnego) zwiększenia wydzielania IL-1 β , tym samym nie jest wystarczająca do neutralizacji niekorzystnych działań biologicznych tej cytokiny [7]. W badaniach modeli zwierzęcych zapalenia wielostawowego przypominającego RZS stwierdzono, że hamowanie działania IL-1 zmniejsza objawy kliniczne zapalenia stawów [10–12].

Zastosowanie anakinry w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Istniały teoretyczne i doświadczalne przesłanki do stworzenia cząsteczki lub cząsteczek blokujących działanie IL-1, które miałyby zastosowanie w leczeniu chorób zapalnych, w tym RZS. Blokadę taką można realizować bądź poprzez przeciwciała skierowane przeciwko IL-1, bądź przez substytucję naturalnego antagonisty receptora IL-1 lub wytworzenie jego analogu. Cząsteczką, która została w tym celu wyprodukowana, jest rekombinowana, nieglikozylowana forma ludzkiego IL-1Ra – anakinra (Kineret) [13]. Skuteczność anakinry w leczeniu RZS została udowodniona na podstawie trzech badań z randomizacją, w których uczestniczyło blisko 1400 chorych. Lek ten został zarejestrowany w leczeniu RZS w 2002 r. [14–16]. Udowodniono jego korzystne działanie w redukcji wskaźników zapalenia, a także zmniejszeniu liczby nadżerek kostnych i działaniu ochronnym przeciw degradacji chrząstki [15]. W jednym z badań, którego wyniki opublikowano w 2000 r.,

stwierdzono, że po 24 tygodniach stosowania anakinry w dawce dobowej 150 mg u 472 chorych na aktywne RZS odpowiedź kliniczna na leczenie oceniana wg wskaźnika ACR20 wynosiła 43% w porównaniu z 27% w grupie przyjmującej placebo [15]. W kolejnym badaniu z zastosowaniem anakinry w dawkach wzrastających od 0,4 do 2 mg/kg m.c. z metotreksatem lub bez metotreksatu u chorych na aktywne RZS stwierdzono, że uzyskanie odpowiedzi klinicznej na terapię wg wskaźnika ACR20 następuje od 12. tygodnia leczenia, u chorych otrzymujących lek w dawce 1 mg/kg m.c., a odsetek pacjentów uzyskujących taką odpowiedź wynosił 46% w porównaniu z 19% w grupie otrzymującej placebo oraz iż odsetek ten wynosi 42% w 24. tygodniu w porównaniu z 23% w grupie otrzymującej placebo. Inne, wykonane metodą podwójnie ślepej próby badanie, którego wyniki ogłoszono w 2001 r., dotyczące zastosowania anakinry w RZS u 500 pacjentów, wykazało, że odpowiedź kliniczną wg wskaźnika ACR20 osiąga 38% pacjentów w 24. tygodniu leczenia w porównaniu z 22% w grupie otrzymującej placebo [17]. W badaniach nad bezpieczeństwem leku, które prowadzono na dużej grupie chorych (1414 osób), wykazano porównywalną z grupą otrzymującą placebo częstość poważnych skutków niepożądanych, wynoszącą ok. 8%, natomiast zapadalność na ciężkie zakażenia w grupie chorych stosujących anakinrę była większa w stosunku do grupy otrzymującej placebo i wynosiła odpowiednio 2,1 i 0,4% [18].

W arsenale terapeutycznym reumatologów znalazł się więc nowy lek, z którym wiązano istotne nadzieje na poprawę wyników leczenia chorych na RZS. Po kilku latach stosowania leku w terapii RZS pojawiły się jednak prace sugerujące, że nie spełnia on oczekiwań. Den Broeder i wsp. [19] wykazali, że po 2 latach od początku stosowania leku tylko 14% pacjentów kontynuuje leczenie anakinrą, a głównym powodem zaprzestania terapii była jej nieskuteczność.

Mimo że do tej pory brak bezpośrednich badań porównawczych, pojawiły się publikacje, w których na zasadzie metaanalizy porównano skuteczność dotychczas dostępnych leków biologicznych. W 2006 r. ukazała się pierwsza metaanaliza 26 badań dotyczących skuteczności działania leków [20], w której autorzy – porównując skuteczność różnych leków biologicznych w leczeniu RZS – stwierdzili, że anakinra w stosunku do antagonistów TNF- α jest mniej skuteczna, choć – jak sami autorzy przyznawali – różnice nie były znamienne statystycznie. W 2007 r. Nixon i wsp. [4] również opublikowali wyniki kolejnej metaanalizy 13 dużych badań, w których stosowano antagonistów TNF- α i anakinrę w różnych kombinacjach i dawkach, z użyciem metotreksatu lub bez tego leku u pacjentów z RZS. W pracy tej wykazano m.in., że leki – antagoniści

TNF- α , są skuteczniejsze w porównaniu z anakinrą. Dodatkowo stwierdzono, że leczenie anakinrą jest skuteczniejsze w porównaniu z placebo, a terapia skojarzona z metotreksatem poprawia wyniki leczenia. Autorzy tego opracowania przyznają jednak, że metoda, którą obrali, ma pewne ograniczenia, niemniej przy wyborze substancji leczniczej należałoby się kierować m.in. wynikami tych badań, które sugerują, że anakinra ma wyraźnie słabsze działanie lecznicze u chorych na RZS. W ostatnim dużym opracowaniu Mertensa i wsp. [21] z 2009 r., obejmującym 2876 pacjentów otrzymujących anakinrę z powodu RZS, stwierdzono, że lek ten w porównaniu z placebo daje poprawę kliniczną wyrażoną wskaźnikiem ACR20 o 15% większą w stosunku do placebo i analogicznie wg ACR50 o 11% i ACR70 o 5%. Jeszcze raz podkreślono, że jest to tylko umiarkowana poprawa kliniczna w porównaniu z innymi terapiami biologicznymi [21]. W ocenie kosztów leczenia RZS lekami biologicznymi określono anakinrę jako lek wprawdzie mniej kosztowny w porównaniu z antagonistami TNF- α , lecz też mniej skuteczny w porównaniu z tymi lekami [22]. Można więc stwierdzić, że w chwili obecnej anakinra jest stosowana w leczeniu aktywnego RZS jako lek drugiego rzutu [23]. W Polsce lek ten nie jest refundowany w leczeniu chorych na RZS.

Zastosowanie anakinry w innych chorobach o podłożu zapalnym

Nasuwa się więc pytanie, czy antagonistę receptora IL-1 – anakinrę – będzie miał zastosowanie w innych chorobach o podłożu autoimmunologicznym w przyszłości? Ostatnie doniesienia, oparte wprawdzie na badaniach niezbyt licznych grup pacjentów, mogą przekonać do celowości stosowania tego leku w wielu jednostkach chorobowych.

Najwięcej uwagi w tych badaniach poświęca się młodzieńczemu idiopatycznemu zapaleniu stawów o początku uogólnionym (MIZS). Doniesienia nad zastosowaniem anakinry pochodzą z wielu ośrodków, ale doświadczenie z tym lekiem opiera się dotychczas na nielicznych grupach pacjentów. Wielu autorów opisuje pozytywny wpływ leku w tej chorobie. Lequerre'a i wsp. [24], badając zastosowanie anakinry u 20 dzieci chorujących na MIZS, u 5 stwierdzili poprawę w zakresie aktywności choroby, mierzoną wskaźnikiem poprawy wg wskaźnika ACR50. Ponadto w połowie przypadków można było radykalnie zmniejszyć dawki podawanych glikokortykosteroidów. Pascual i wsp. [25] w 2005 r. stwierdzili, że anakinra stosowana u 9 dzieci z ogólnymi objawami MIZS spowodowała ustąpienie gorączki oraz objawów zapalenia stawów. Podobnie Zeff i wsp. [26], oceniając skuteczność anakinry u 33 dzieci z MIZS

o przebiegu uogólnionym, stwierdzili poprawę wyraźną zmniejszeniem dawki stosowanych glikokortykosteroidów, zmniejszeniem wartości OB, zwiększeniem stężenia hemoglobiny, zmniejszeniem częstości gorączek i występowania zapalenia dużych stawów. Mimo że anakinra bardzo często powoduje radykalną poprawę w tych przypadkach, w których konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby, a nawet antagoniści TNF- α są nieskuteczne, pozycja leku w terapii MIZS o przebiegu uogólnionym nie jest jeszcze ustalona. Próby zastosowania anakinry w wielostawowym MIZS nie przyniosły dobrych wyników – stwierdzono jedynie, że lek ten w tej postaci MIZS w sposób statystycznie nieznamiennej redukuje liczbę zaostrzeń choroby [27].

Inną chorobą, w której próbowano zastosować anakinrę, jest oporna na typowe leczenie i charakteryzująca się nawracającymi objawami choroba Stilla u dorosłych. Tak samo, jak i w przypadku MIZS, badacze francuscy stwierdzili poprawę pod wpływem leczenia anakinrą u większości z 20 pacjentów z chorobą Stilla. Wyrażała się ona ustąpieniem nawracających gorączek, zmniejszeniem wskaźników zapalnych, liczby obrzękniętych i tkliwych stawów, a także zmniejszeniem aktywności choroby oraz bólu w ocenie lekarza i chorego [24, 28]. Charakterystyczne przy zastosowaniu anakinry w przypadku choroby Stilla jest to, że gorączka i inne objawy ogólne ustępują praktycznie w ciągu kilku godzin od pierwszego podania leku [29]. Wydaje się więc, że w przypadkach, w których występują objawy ogólne – tak jak w MIZS i chorobie Stilla u dorosłych – anakinra znajdzie zastosowanie [30, 31].

Czynione są próby zastosowania terapeutycznego anakinry w niektórych częściej występujących chorobach reumatycznych, w których dochodzi do ograniczonego odczynu zapalnego. Zastosowanie anakinry w leczeniu pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów [32], ostrym atakiem dny moczanowej [33], zapaleniem stawów u chorych na toczeń rumieniowaty układowy [34], z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa jest przedmiotem zainteresowania badaczy [35], jednakże zarówno bezpieczeństwo, jak i skuteczność tego leku w ww. chorobach nie została jeszcze ostatecznie ustalona.

Wobec wzmożonej aktywacji granulocytów obojętnochłonnych i ich przenikania do jamy stawowej pod wpływem IL-1, co stwierdzono u chorych na dnę moczanową, w najbliższej przyszłości będą podjęte próby zastosowania anakinry w napadach tej choroby [35]. So i wsp. [33] stosowali anakinrę przez 3 dni u 10 pacjentów z dną moczanową, u których leczenie standardowe nie przyniosło skutku – w wyniku tej terapii u wszystkich nastąpiła szybka poprawa.

W chorobie zwyrodnieniowej rozpatruje się wpływ IL-1 na proces niszczenia chrząstki [36]. W związku z tym podjęto próby zastosowania inaktywacji tej cytokiny poprzez podanie anakinry. Wstępne prace z zastosowaniem tego leku dostawowo u 170 pacjentów nie przyniosły statystycznie znamiennej poprawy w porównaniu z podawaniem placebo [32].

Opisano próby zastosowania anakinry w rzadkich chorobach autoimmunologicznych występujących pod wspólną nazwą – dziedziczne zespoły zapalne (*hereditary autoinflammatory syndromes*), w których wiodącym objawem są nawracające gorączki. Występują ponadto ogólne objawy zapalne, zmiany skórne, zapalenie stawów, co może prowadzić do niewydolności nerek w wyniku rozwoju amyloidozy.

Spośród tych chorób najczęściej występuje rodzinna gorączka śródziemnomorska. W chorobie tej, dotykającej głównie osoby pochodzące z rejonu basenu Morza Śródziemnego, charakterystyczne są napadowe gorączki z towarzyszącym zapaleniem otrzewnej, bólami brzucha z zapaleniem błon surowiczych, zapaleniem stawów i zmianami skórnymi przypominającymi różę. W chorobie tej stwierdzono upośledzenie ekspresji genów kodujących wytwarzanie piryn, białek biorących udział w regulacji i pośrednio hamujących procesy zapalne zależne od neutrofilów. W patogenezie tej choroby rozpatruje się wpływ piryn, które mogą mieć działanie przeciwzapalne poprzez hamowanie wytwarzania IL-1 z pro-IL-1. Upośledzenie funkcji piryn powoduje niekontrolowany napływ i aktywację zapalną neutrofilów w błonach surowiczych [37]. Dotychczas stosowane sposoby leczenia – kortykosteroidoterapia, podawanie kolchicyny lub interferonu α – nie są skuteczne we wszystkich przypadkach. W związku z przypuszczalną rolą IL-1 w patogenezie tej choroby podjęto próby leczenia anakinrą. Dotychczas ukazało się niewiele prac, w których oceniano skuteczność leczenia anakinrą, ale wyniki są zachęcające, zwłaszcza w przypadkach opornych na typowe leczenie, których odsetek ocenia się na około 10% [38–40]. Doświadczenie związane z zastosowaniem anakinry w tej chorobie opiera się jednak na nielicznych doniesieniach [41].

Do innych zespołów zapalnych, w których są podejmowane próby podawania anakinry, należą: zespół objawów zapalnych po ekspozycji na zimno (*familial cold autoinflammatory syndrome* – FCAS) [42, 43], zespół Muckle'a i Wellsa [44], zespół przewlekłych objawów nawracającej gorączki oraz zapalenie w obrębie układu nerwowego, skóry i stawów u niemowląt (*chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome* – CINCA), zwany także wielonarządową chorobą zapalną noworodków (*neonatal-onset multisystem inflammatory disease* – NOMID) [45, 46], okresowe zespoły

związane z kriopiryną (*cryopyrin-associated periodic syndromes* – CAPS) [47]. W przypadku zastosowania anakinry w tych chorobach u pacjentów, u których dotychczasowe leczenie różnymi lekami immunosupresyjnymi, a także lekami biologicznymi nie dawało rezultatu, lek ten przynosi prawie natychmiastową poprawę w zakresie objawów klinicznych i wskaźników laboratoryjnych stanu zapalnego oraz np. czynników wpływających na powstanie amyloidozy [43, 44].

Inne zastosowania blokady interleukiny 1

W 2007 r. w *New England Journal of Medicine* ukażała się praca Larsena i wsp. [48], w której przedstawiono wyniki działania anakinry u pacjentów z niewyrównaną cukrzycą. Przesłanką badania był fakt, że w cukrzycy typu 2 dochodzi do nadmiernego wytwarzania IL-1 β przez komórki β trzustki i na tym tle do nasilenia ich apoptozy oraz upośledzenia ich funkcji. Ponadto, jak udowodniono, antagonistą receptora IL-1, czyli IL-1Ra, przyłączając się do receptora, działa ochronnie w stosunku do komórek β trzustki, co więcej – ekspresja tej cytokiny w komórkach β trzustki u chorych na cukrzycę jest zmniejszona. Stosując anakinrę u chorych na cukrzycę przez 13 tygodni, uzyskano statystycznie znaczącą poprawę w zakresie niektórych wskaźników wyrównania metabolicznego cukrzycy w stosunku do grupy przyjmującej placebo. Autorzy pracy sugerują, że być może antagonizm IL-1 może wyznaczyć nowe kierunki terapeutyczne w cukrzycy.

Nowi antagoniści interleukiny 1

Anakinra na tle innych leków biologicznych jest również stosunkowo bezpiecznym lekiem i nie obserwuje się zwiększonej częstości zakażeń ani innych istotnych działań niepożądanych [27, 49]. Występowanie poważnych zakażeń ocenia się w przedziale od 1,8% [21] do 8% [49]. Istotnym problemem w stosowaniu anakinry jest jednak to, że lek ma krótki okres półtrwania, co wymusza codzienne jego stosowanie w podskórnych iniekcjach. Z dotychczasowego doświadczenia wynika, że wielu pacjentów nie toleruje tego rodzaju terapii i z tego powodu jej nie kontynuuje. U części pacjentów występuje powikłanie w postaci zmian skórnych w miejscu podania leku i to głównie w początkowym okresie terapii [27]. Częstość występowania tego powikłania ocenia się na 71% (u osób przyjmujących placebo wynosi 28%) [21].

Z wymienionych powodów podejmowane są próby z zastosowaniem terapeutycznym innych cząsteczek blokujących działanie IL-1. Większość tych substancji nie stanowią rekombinowani antagoniści receptora IL-1 – jak w przypadku anakinry, a są to monoklonalne

przeciwciała skierowane przeciwko IL-1, uzyskiwane metodą inżynierii genetycznej. Obecnie oczekiwane są wyniki badań, w tym badań III fazy, nad zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych przeciwko IL-1 w takich chorobach reumatycznych, jak RZS, MIZS, tłuszczowe zapalenie stawów oraz niektóre dziedziczne zespoły zapalne.

Spośród nowych cząsteczek warto wymienić canakinumab, całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne, które neutralizuje działanie IL-1 β . Obecnie najbardziej zaawansowane prace nad zastosowaniem tej substancji są prowadzone w odniesieniu do MIZS o przebiegu uogólnionym i zespołu CAPS [47]. Lek jest stosowany co 2 tygodnie we wlewach dożylnych.

Rilonacept jest rozpuszczalnym białkiem fuzyjnym, połączeniem pozakomórkowej domeny ludzkiego receptora dla IL-1 z fragmentem Fc ludzkiej immunoglobuliny G1. Łączy się on z pojedynczą cząsteczką pozakomórkowej domeny receptora dla IL-1. W wyniku podania tego białka dochodzi do hamowania działania IL-1 α , IL-1 β i antagonisty receptora IL-1 – IL-1Ra, z przewagą hamowania IL-1 β . Nie potwierdzono skuteczności działania tego leku w RZS [3], trwają próby nad zastosowaniem go u chorych na MIZS, został on już zarejestrowany przez FDA w leczeniu CAPS [50].

Cząsteczka ACZ885 jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które neutralizuje działanie IL-1 β . W badaniach na zwierzęcych modelach zapalenia stawów wykazano jego korzystne działanie. Trwają prace nad oceną skuteczności w leczeniu RZS u ludzi. Wstępne prace wykazały kliniczną skuteczność w grupie 32 pacjentów z aktywnym RZS, opornym na leczenie metotreksatem [51].

Kolejnym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko IL-1, a zarazem potencjalnym lekiem z możliwym zastosowaniem w wielu chorobach o podłożu zapalnym, jest XOMA052. Przeciwciało to wiąże IL-1 β i tym samym przeciwdziała aktywacji receptora IL-1, a jego czas półtrwania wynosi 22 dni. Badania na modelach zwierzęcych dny moczanowej i zapalenia stawów wykazały potencjalną skuteczność substancji w napadach dny moczanowej i w RZS u ludzi [52]. Wkrótce zostaną podane wyniki badań klinicznych II fazy z zastosowaniem XOMA052 w leczeniu cukrzycy typu 2. Przewiduje się także badania nad zastosowaniem tego leku w chorobie zwyrodnieniowej stawów i MIZS [53].

Podsumowanie

Pomimo teoretycznych przesłanek co do potrzeby terapeutycznej neutralizacji IL-1 w wielu chorobach o podłożu zapalnym, przede wszystkim u chorych na

RZS, metoda ta nie przyniosła spodziewanych rezultatów. Wnioskiem z badań postmarketingowych było m.in. to, że chociaż anakinra jest lekiem bezpiecznym, to jej skuteczność w odniesieniu do aktywnego RZS jest zdecydowanie mniejsza w porównaniu z innymi lekami biologicznymi [22]. Lepsza perspektywa przed anakinrą rysuje się w odniesieniu do chorób zapalnych, w których dominują objawy ogólne, takich jak MIZS o przebiegu uogólnionym, choroba Still'a z początkiem w wieku dorosłym, jednakże jej pozycja w tych chorobach nie jest jeszcze ostatecznie ustalona. Zachęcające wyniki uzyskano także w bardzo rzadkich chorobach o podłożu dziedzicznym, dotyczących głównie dzieci – dziedzicznych zespołach zapalnych, w których obserwowano istotną poprawę po podaniu anakinry. Być może nowe leki, antagoniści IL-1, w szczególności przeciwciała monoklonalne, które charakteryzują się lepszym profilem farmakokinetycznym w porównaniu z profilem anakinry, okażą się przydatne w leczeniu chorób o podłożu zapalnym.

Piśmiennictwo

1. Ren K, Torres RK. Role of interleukin-1beta during pain and inflammation. *Brain Res Rev* 2009; 60: 57-64.
2. Kontny E, Maśliński W. Zaburzenia immunologiczne w patogenezie chorób reumatycznych. W: *Reumatologia kliniczna*. Zimmermann-Górska I (red.). T. 1. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2008; 126-128.
3. Burger D, Dayer JM, Palmer G, Gabay C. Is IL-1 a good therapeutic target in the treatment of arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 879-896.
4. Nixon R, Bansback N, Brennan A. The efficacy of inhibiting tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1140-1147.
5. Strand V, Kavanaugh AF. The role of interleukin-1 in bone resorption in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43 (suppl. 3): iii10-iii16.
6. Dayer JM. The pivotal role of interleukin-1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42 (suppl. 2): ii3-ii10.
7. Kay J, Calabrese L. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43 (suppl. 3): ii2-ii9.
8. Eastgate JA, Symons JA, Wood NC, et al. Correlation of plasma interleukin 1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1988; 2: 706-709.
9. Chikanza IC, Roux-Lombard P, Dayer JM, Panayi GS. Dysregulation of the in vivo production of interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. Pathogenetic implications. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 642-648.
10. Dawson J, Engelhardt P, Kastelic T, et al. Effects of soluble interleukin-1 type II receptor on rabbit antigen-induced arthritis: clinical, biochemical, and histological assessment. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 401-406.
11. Makarov SS, Olsen JC, Johnston WN, et al. Suppression of experimental arthritis by gene transfer of interleukin 1 receptor antagonist cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 402-406.
12. Joosten LA, Helsen MMA, Saxne T, et al. IL1 alpha beta blockade prevents cartilage and bone destruction in murine type II collagen-induced arthritis, whereas TNF- α blockade only ameliorates joint inflammation. *J Immunol* 1999; 163: 5049-5055.
13. Zoń-Giebel A, Kotulska A, Giebel S i wsp. Antagonista receptora interleukiny 1 w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Przegl Lek* 2002; 59: 916-918.
14. Champion GV, Lebsack ME, Lookabaugh J, et al. Dose-range and dose-frequency study on recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. The IL-1Ra Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1092-1101.
15. Jiang Y, Genant HK, Watt I, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1001-1009.
16. Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 614-624.
17. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, et al. A multicenter, double-blind randomized, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1062-1068.
18. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra) in patients with rheumatoid arthritis: a large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 927-934.
19. den Broeder AA, de Jong E, Franssen MJ, et al. Observational study on efficacy, safety, and drug survival of anakinra in rheumatoid arthritis patients in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 760-762.
20. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, et al. The comparative efficacy and safety of biologics of rheumatoid arthritis: a systemic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2398-2408.
21. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis. *Cochrane Databases of Syst Rev* 2009 Jan 21; (1): CD005121.
22. Wailoo A, Bansback N, Brennan A, et al. Biologic drugs for rheumatoid arthritis. The Medicare program: a cost-effectiveness. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 939-946.
23. Nordstrom DC. Anakinra in the treatment of rheumatoid arthritis and other IL-1-driven conditions. *Future Rheumatol* 2007; 2: 353-360.
24. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 302-308.

25. Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005; 201: 1479-1486.
26. Zeff A, Hollister R, Lafleur B, et al. Anakinra for systemic juvenile arthritis: the rocky mountain experience. *J Clin Rheumatol* 2009; 15: 161-164.
27. Ilowite N, Porras O, Reiff A, et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 129-137.
28. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, et al. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: A systemic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 67-76.
29. Fitzgerald AA, LeClerq SA, Homik JE, et al. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1794-1803.
30. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 773-792.
31. Naglik S, Kucharz EJ. Choroba Still'a u dorosłych. *Terapia* 2007; 15/12: 35-37.
32. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 344-352.
33. So A, de Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: R28.
34. Ostendorf B, Iking-Konert C, Kurz K, et al. Preliminary results of safety and efficacy of the interleukin 1 receptor antagonist anakinra in patients with severe lupus arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 630-633.
35. Kalliolias GD, Liossis SN. The future of the IL-1 receptor antagonist anakinra: from the rheumatoid arthritis to adult-onset Still's disease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 349-59.
36. Grilo RM. New therapeutic perspective for pain relief in osteoarthritis: anti-IL-1. *Douleurs* 2006; 7: 123-125.
37. Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 beta production. *Nat Acad Sci USA* 2006; 103: 9982-9987.
38. Bhat A, Naguwa SM, Gershwin ME. Genetics and new treatment modalities for familial Mediterranean fever. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1110: 201-208.
39. Gattringer R, Lagler H, Gattlinger KB, et al. Anakinra in two adolescent female patients suffering from colchicine-resistant familial Mediterranean fever: effective but risky. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 912-914.
40. Moser C, Pohl G, Haslinger I, et al. Successful treatment of familial Mediterranean fever with anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dialysis Transplant* 2008; 24: 676-678.
41. Bilginer Y, Ayvaz AN, Ozen S. Anakinra for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behçet disease. *Pediatr Rheumatol* 2008; 6 (Suppl 1): 197.
42. Metyas SK, Hoffman HM. Anakinra prevents symptoms of familial cold autoinflammatory syndrome and Raynaud's disease. *J Rheumatol* 2006; 33: 2085-2087.
43. Hoffmann HM, Rosengren S, Boyle DL, et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 2004; 364: 1779-1785.
44. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 607-612.
45. Lovell I, Bowyer SL, Solinger AM. Interleukin-1 blockade by anakinra improves clinical symptoms in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1283-1286.
46. Hoffman HM, Firestein GS. Anakinra for the treatment of neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 646-647.
47. Church LD, McDermott MF. Canakinumab, a fully-human mAb against IL-1 beta for the potential treatment of inflammatory disorders. *Curr Opin Mol Ther* 2009; 11: 81-89.
48. Larsen C, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007; 356: 1517-1528.
49. Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, et al. Safety extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1006-1012.
50. Church LD, McDermott MF. Rilonacept in cryopyrin-associated periodic syndromes: the beginning of longer-acting interleukin-1 antagonism. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 5: 14-15.
51. Alten R, Gram H, Joosten LA, et al. The human anti-IL-1beta monoclonal antibody ACZ885 is effective in joint inflammation models in mice and in a proof-of-concept study in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R67.
52. Owyang AM, Vanegas S, Esposito L, et al. Efficacy of XOMA 052 anti-IL-1 beta antibody in the DBA/1 mouse collagen-induced arthritis model. *Clin Immunol* 2008; 127 (suppl. 1): S98-S99.
53. Donath MY, Weder C, Whitmore J, et al. XOMA 052, an anti-IL-1 beta antibody in double-blind, placebo controlled, dose escalation study of the safety and pharmacokinetics in patients with type 2 diabetes mellitus – a new approach to therapy. *Diabetologia* 2008; 51 (suppl. 1): S7.