

Received: 2007.06.15  
Accepted: 2007.08.13  
Published: 2007.08.28

## Autoimmunizacja w trakcie terapii biologicznej z zastosowaniem antagonistów TNF

### Autoimmune aspects of treatment with TNF- $\alpha$ inhibitors

**Bogdan Kolarz<sup>1</sup>, Bożena Targońska-Stępnia<sup>1</sup>, Dorota Darmochwał-Kolarz<sup>2</sup>, Maria Majdan<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Akademii Medycznej im. prof. F. Skubiszewskiego w Lublinie

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii Akademii Medycznej im. prof. Feliksa Skubiszewskiego w Lublinie

#### Streszczenie

Czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ; TNF- $\alpha$ ) odgrywa istotną rolę w patogenezie wielu przewlekłych schorzeń, takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), choroba Leśniowskiego-Crohna, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów czy młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Coraz bogatsza wiedza na temat mechanizmów prowadzących do rozwoju chorób przebiegających z aktywacją prozapalnej odpowiedzi immunologicznej, pozwoliła na opracowanie nowej grupy leków biologicznych, do których należą antagoniści TNF- $\alpha$ . Wprowadzenie leków anti-TNF- $\alpha$  do praktyki klinicznej, otworzyło nową erę w terapii przewlekłych schorzeń zapalnych. Obecnie preparaty tego typu stają się już coraz bardziej dostępne. Do leków biologicznych objętych nazwą antagonistów TNF zalicza się zarówno chimeryzowane (infliksimab) jak i ludzkie przeciwciała anti-TNF- $\alpha$  (adalimumab), a także białka fuzyjne, wiążące się kompetencyjnie z błonowym receptorem TNF- $\alpha$  (etanercept).

Zastosowanie antagonistów TNF- $\alpha$  w leczeniu RZS umożliwiło znaczne zmniejszenie aktywności choroby, zwłaszcza u chorych słabo reagujących na inne rodzaje leków modyfikujących przebieg choroby (disease-modifying antirheumatic drugs – DMARDs). Ponadto u chorych poddawanych terapii biologicznej z wykorzystaniem antagonistów TNF- $\alpha$ , obserwuje się zahamowanie zmian radiologicznych w stawach. Wkrótce po wprowadzeniu antagonistów TNF- $\alpha$  do praktyki klinicznej, pojawiły się doniesienia o indukowaniu powstawania autooprzeciwciał u chorych otrzymujących leki tej grupy.

W artykule omówiono doniesienia o powstawaniu przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA, przeciwciał antykardiolipinowych, przeciwciał przeciwko lekom biologicznym u chorych leczonych antagonistami TNF oraz opisano mechanizmy, w których może dochodzić do powstawania tych przeciwciał.

#### Słowa kluczowe:

**antagoniści TNF • autooprzeciwciała • immunizacja**

#### Summary

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) plays an important role in the pathogenesis of such diseases as rheumatoid arthritis, Crohn's disease, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile chronic arthritis. Recent years have brought improvement in the understanding of the pathogenesis of these diseases, resulting in the production of new groups of biological drugs, including, among others, anti-TNF- $\alpha$  antibodies. The use of TNF inhibitors has been a great advance in the

treatment of patients with these inflammatory diseases. Infliximab and adalimumab are monoclonal antibodies that bind to and neutralize the activity of TNF- $\alpha$ . Infliximab is a mouse/human chimera that joins the variable regions of a mouse antibody to the constant region of human IgG1. Adalimumab is a fully human IgG1 antibody. Etanercept is a dimeric fusion protein that joins the human p75 TNF receptor to the Fc domain of human IgG1. The beneficial effects of the anti-TNF monoclonal antibodies infliximab and adalimumab and the soluble receptor fusion protein etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis, especially in patients resistant to other disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), are discussed. We observe stoppage of articular destruction during treatment with TNF- $\alpha$  inhibitors. Soon after the introduction of this therapy it was found that these agents have a propensity for stimulating the production of autoantibodies and antibodies against themselves. In this review, recent studies analyzing the effect of TNF- $\alpha$  blockade (infliximab, etanercept, and adalimumab) on the ANA, anti-dsDNA, and anticardiolipin antibody profiles in autoimmune diseases are discussed.

**Key words:** anti-TNF antibodies • autoantibodies • immunization • anti-TNF therapy

**Full-text PDF:** [http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol\\_61/11068.pdf](http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_61/11068.pdf)

**Word count:** 2211

**Tables:** 3

**Figures:** –

**References:** 42

**Adres autorki:** prof. dr hab. Maria Majdan, Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej AM w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin; e-mail: maria.majdan@am.lublin.pl

## WSTĘP

Czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ; TNF- $\alpha$ ) jest jednym z głównych mediatorów w procesach zapalnych. Wykazano, że cytokina TNF- $\alpha$  odgrywa istotną rolę w patogenezie wielu przewlekłych schorzeń zapalnych – reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), choroby Leśniowskiego-Crohna, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) czy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [3,6,13,21,40].

W oparciu o poznane mechanizmy prowadzące do rozwoju chorób przebiegających z aktywacją odpowiedzi prozapalnej, opracowano leki biologiczne, do których należą antagoniści TNF- $\alpha$  (infliksimab, etanercept, adalimumab). Wprowadzenie leków anty TNF- $\alpha$  do praktyki klinicznej otworzyło nową erę w terapii przewlekłych schorzeń zapalnych [21,22,28,30,32]. Obecnie preparaty tego typu są już powszechnie stosowane.

Do grupy leków biologicznych objętych nazwą antagonistów TNF zalicza się ludzkie przeciwciała anty-TNF- $\alpha$  (adalimumab), chimeryzowane, mysio-ludzkie przeciwciała anty-TNF- $\alpha$  (infliksimab), a także białka fuzyjne, wiążące się kompetycyjnie z błonowym receptorem TNF- $\alpha$  (etanercept) [22,30,34].

Infliksimab jest chimeryzowanym przeciwciałem monoklonalnym złożonym z fragmentu Fc ludzkiej immunoglobuliny IgG i łańcuchów zmiennych klasy IgG<sub>1k</sub> pochodzenia mysiego skierowanym przeciwko cytokinie TNF- $\alpha$ . Łącząc się z TNF- $\alpha$ , neutralizuje działanie cytokiny jako mediatora prozapalnej odpowiedzi immunologicznej [34].

Etanercept jest białkiem fuzyjnym zbudowanym z dwóch podjednostek – podjednostki błonowej p75 receptora TNF- $\alpha$  oraz fragmentu Fc immunoglobuliny IgG1. Wiążąc się z krążącym TNF- $\alpha$ , działa kompetycyjnie jak fałszywy receptor tej cytokiny [34].

Adalimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG<sub>1k</sub>, skierowanym przeciwko cytokinie TNF- $\alpha$ . Podobnie, jak infliksimab, adalimumab, łącząc się z TNF- $\alpha$ , neutralizuje działanie cytokiny jako mediatora prozapalnej odpowiedzi immunologicznej [30].

Zastosowanie antagonistów TNF- $\alpha$  w leczeniu RZS prowadzi do znacznego zmniejszenia aktywności choroby, zwłaszcza u chorych słabo reagujących na inne rodzaje leków modyfikujących przebieg choroby (disease-modifying antirheumatic drugs – DMARDs). U chorych poddawanych terapii biologicznej z wykorzystaniem antagonistów TNF- $\alpha$ , obserwuje się zahamowanie zmian destrukcyjnych w stawach.

Wkrótce po wprowadzeniu antagonistów TNF- $\alpha$  do praktyki klinicznej, pojawiły się doniesienia o indukowaniu powstawania autoprzeciwciał, zwłaszcza przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA) oraz antykardiolipinowych (aCL) u chorych otrzymujących leki tej grupy [1,4,5,9,10,16,17,19,20,29,32,36].

## CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIE AUTOPRZECIWCIAŁ W ZWIĄZKU Z LECZENIEM ANTY-TNF

W badaniu Ferraro-Peyret i wsp. obserwacji poddano dwie grupy chorych z przewlekłymi schorzeniami zapalnymi – RZS i ZZSK, którzy otrzymywali wyłącznie infliksimab

lub też leczenie skojarzone – infliksimab i metotreksat (MTX). Badania potwierdziły, że leczenie infliksimabem indukowało powstawanie autoprzeciwciał. Stwierdzono wzrost odsetka chorych ANA i anty-dsDNA pozytywnych zarówno w grupie chorujących na RZS (odpowiednio 86,7 i 57%), jak też u chorych na ZZSK (85 i 31%). W grupie chorych otrzymujących infliksimab stwierdzono również tendencję do powstawania przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL) u 21% chorych na RZS i 27% na ZZSK, oraz przeciwciał przeciwko  $\beta$ 2GP I (anty-B2GP I) odpowiednio u 8 i 13% chorych [20].

U chorych na RZS obserwowano powstawanie *de novo* ANA w przedziale czasowym 3-18 mies, średnio 6,35 mies. U chorych na ZZSK 3-24 mies, średnio 10,6 mies. obserwacji. W większości przypadków obserwowano homogeny typ świecenia przeciwciał ANA [20].

Oceniając wpływ leków anty-TNF stwierdzono także powstawanie nowych przeciwciał anty-dsDNA. W badaniu Ferrero-Peyret i wsp. w grupie chorych na RZS odsetek chorych anty-dsDNA dodatnich wzrósł z 4,2 do 58%, natomiast w grupie chorych na ZZSK z 13,3 do 40% w ciągu dwóch lat obserwacji [20]. U chorych leczonych MTX stwierdzono niezamienny wzrost przeciwciał anty-dsDNA. Wszyscy chorzy, u których stwierdzono obecność krążących przeciwciał anty-dsDNA, mieli także przeciwciała ANA. W badaniu tym poddano także ocenie występowanie przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO), przeciwciał antytyreoglobulinowych (anty-TG), przeciwciał przeciwko mięśniom gładkim (ASMA), oraz przeciwciał przeciwmitochondrialnych (AMA), przeciwciał przeciwko antygenom mikrosomalnym komórek wątrobowych i nerkowych (LKM), a także przeciwko cytoplazmie granulocytów (ANCA). Stwierdzono pojawienie się nowych przeciwciał anty-TPO i anty-TG u 4,8% chorych leczonych łącznie infliksimabem oraz MTX. Nie zaobserwowano zmian w pojawianiu się nowych autoprzeciwciał w pozostałych grupach chorych. W ciągu półrocznej obserwacji stwierdzono natomiast pojawienie się przeciwciał pANCA i cANCA oraz przeciwciał ASMA w grupie chorych na RZS leczonych łącznie infliksimabem oraz MTX (ANCA – 4,2%; ASMA – 14,3%) i ZZSK (ANCA – 13,3%; ASMA – 13,3%). Nie stwierdzono żadnego przypadku wystąpienia przeciwciał AMA i LKM w trakcie tego badania. Częstsze niż w innych doniesieniach występowanie indukowanych autoprzeciwciał, może wynikać z dłuższego okresu obserwacji. Najdłuższy okres, po którym pojawiły się przeciwciała ANA wynosił 24 miesiące [20].

Obserwowano również chorych leczonych etanerceptem. Odsetek chorych, u których stwierdzono indukowane *de novo* autoprzeciwciała ANA i anty-dsDNA był istotnie niższy w porównaniu z chorymi, którym podawano infliksimab. U 11% chorych pojawiły się niestwierdzane wcześniej przeciwciała ANA, podczas gdy u 1,6% chorych zaobserwowano nowe przeciwciała anty-dsDNA. U żadnej z obserwowanych w tym czasie osób nie stwierdzono objawów tocznia rumieniowatego układowego (SLE) [6].

W kolejnym badaniu porównywano chorych na RZS leczonych infliksimabem i MTX oraz leczonych wyłącznie MTX. Zanotowano wystąpienie ANA u 53–68% chorych leczonych infliksimabem, podczas gdy w grupie chorych

leczonych wyłącznie MTX przeciwciała ANA stwierdzono u 26% chorych. Wśród leczonych antagonistą TNF stwierdzono obecność przeciwciał anty-dsDNA u 7–10% chorych, natomiast nie zaobserwowano żadnego przypadku wystąpienia przeciwciał anty-dsDNA w grupie chorych leczonych MTX. U jednej osoby leczonej infliksimabem stwierdzono pojawienie się równocześnie wysypki na skórze [4].

W innym badaniu obserwowano chorych na RZS leczonych wyłącznie infliksimabem. Po ponad półrocznej obserwacji nowe przeciwciała ANA stwierdzono u 32% leczonych. Zaobserwowano również znaczący wzrost miana przeciwciał u 45% chorych ANA-pozytywnych w chwili rozpoczęcia leczenia [32].

Badania prowadzono także u chorych leczonych preparatami anty-TNF z powodu spondyloartropatii seronegatywnych (SpA) [3,36]. Podczas 34-tygodniowej obserwacji chorych leczonych infliksimabem, stwierdzono pojawienie się nowych przeciwciał ANA u 72% chorych ANA-negatywnych i wzrost miana u 74% chorych ANA-pozytywnych na początku badania [17]. W innym badaniu potwierdzono różnice w immunogenności infliksimabu i etanerceptu. W okresie rocznej obserwacji chorych na SpA stwierdzono obecność przeciwciał ANA *de novo* u 62% leczonych infliksimabem i 15% etanerceptem [16].

Leki z grupy anty-TNF, zarówno infliksimab, jak i etanercept indukują również powstawanie przeciwciał antykardiolipinowych (aCL). W sześciomiesięcznej obserwacji grupy chorych na RZS leczonych przeciwciałami anty-TNF stwierdzono pojawienie się ich w 16–26% przypadków [26]. W badaniu Klareskoga i wsp. wykazano pojawienie się nowych przeciwciał aCL u 15% chorych na RZS leczonych etanerceptem [27]. Oba omawiane leki mają w przybliżeniu podobną zdolność do indukowania tych przeciwciał. Wykazano gorszą odpowiedź na leczenie infliksimabem u chorych, u których pojawiły się przeciwciała aCL. W przypadku etanerceptu nie stwierdzono podobnej zależności [26,27].

Istnieją także doniesienia oceniające wpływ omawianych leków na obecność przeciwciał z grupy ENA (extractable nuclear antigens). De Rycke i wsp. nie zaobserwowali powstawania przeciwciał antyhistonowych w grupie chorych na RZS lub SpA leczonych antagonistami TNF [16,17]. Wnioski te potwierdzali także inni autorzy [25,32,38]. Obserwacje w tym zakresie nie są jednak jednoznaczne. Część badaczy potwierdziła w swoich badaniach zdolność leków z grupy anty-TNF do indukcji syntezy przeciwciał z grupy ENA [31,33].

Inny antagonistą TNF, adalimumab również indukuje powstawanie ANA *de novo*. W jego przypadku dane są o wiele bardziej skąpe. Furst i wsp. oraz Weinblatt i wsp. oceniali chorych na RZS leczonych adalimumabem. W obu badaniach stwierdzono powstawanie nowych ANA odpowiednio u 26,5 i 11,1% chorych. Przeciwciała anty-dsDNA natomiast pojawiły się odpowiednio u 12,5 i 3,9% chorych. Nie obserwowano klinicznych objawów SLE w tej grupie chorych [22,42].

Jako mechanizm powstawania tych autoprzeciwciał Sellam i wsp. proponują możliwość indukcji apoptozy monocytów przez adalimumab. Badanie przeprowadzili w grupie chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna [36].

Tabela 1. Ocena częstości występowania przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwko dwuniciowemu DNA w badaniach różnych autorów z zastosowaniem leków anti-TNF w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Liczba chorych na RZS	Zastosowany lek	Okresy pomiaru	ANA [%]	anty-dsDNA [%]	Piśmiennictwo
59	Infliximab	0 tyg. 6 tyg. 30 tyg.	29 34 69	IgG-0 IgM-0 IgG-2 IgM-5 IgG-3 IgM-32 <sup>a</sup>	[1]
30	Infliximab	0 tyg. 30 tyg. 54 tyg. 78 tyg.	50 70 77 80	IIF-7 ELISA-3 IIF-10 ELISA-3 IIF-17 ELISA-7 IIF-0 ELISA-3	[4]
43	Infliximab	0 mies. 4 mies. 8 mies. 12 mies.	37 53 73 83	0 0 0 2 <sup>b</sup>	[6]
11	Etanercept	0 mies. 4 mies. 8 mies. 12 mies.	36 33 56 38	0 0 0 0 <sup>b</sup>	
27	Infliximab	0 tyg. 22 tyg.	37 44	– –	[7]
156	Infliximab	0 tyg. Koniec bad.	29 53	0 7 <sup>b</sup>	[9]
61	Infliximab	0 tyg. 30 tyg.	52 82	IIF-0 ELISA-3 IIF-44 ELISA-16	[17]
59	Infliximab	0 tyg. 46 tyg. 102 tyg.	41 81 81	0 49 42 <sup>a</sup>	[16]
53	Infliximab	0 tyg. 14 tyg. 30 tyg. 54 tyg.	24 43 77 69	IIF-10 ELISA-0 IIF--- ELISA-0 IIF-66 ELISA-0 IIF-45 ELISA---	[19]
24	Infliximab	0 tyg. 12 mies. 24 mies.	38 88 92	13 33 40 <sup>c</sup>	[20]
549	Etanercept	0 tyg. End	– –	0.4 2–4 <sup>a</sup>	[27]

<sup>a</sup> Test immunoenzymatyczny (enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA); <sup>b</sup> Test pośredniej immunofluorescencji (indirect immuno fluorescence – IIF); <sup>c</sup> Test radioimmunologiczny; ANA – przeciwciała przeciwjądrowe; Anty-dsDNA – przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA

Wśród chorych na RZS i SpA, u których stosowano leczenie biologiczne już po ok. 6 tygodniach po rozpoczęciu leczenia pojawiają się przeciwciała anty-dsDNA w klasie IgM, ewentualnie IgA, sporadycznie IgG. W dalszej obserwacji chorych nie wykazano skłonności do zmiany klasy przeciwciał anty-dsDNA na IgG, które to właśnie mają znaczenie patofizjologiczne, diagnostyczne oraz prognostyczne w SLE [3,17,36].

Pomimo dużej skłonności do indukcji powstawania przeciwciał ANA czy anty-dsDNA rzadko obserwowane są przypadki występowania objawów SLE, nawet w okresie pięcioletniej obserwacji [40]. Liczne są natomiast opisy przypadków tocznia indukowanego (drug-induced lupus erythematosus – DILE) przez leki z grupy antagonistów TNF [14,15,18,37]. Część z nich może jednak być wynikiem przeoczenia nakładania się SLE i RZS już w chwili

li wdrażania leczenia. Ponadto, często w trakcie leczenia skojarzonego antagonistami TNF i MTX obserwuje się przejściową leukopenię i limfocytopenię. Odchyłeń tych nie obserwuje się u chorych leczonych antagonistami TNF w monoterapii. W jednym z badań zaobserwowano cztery przypadki DILE indukowane przez etanercept. Objawy ustąpiły w okresie 2–6 tygodni po odstawieniu leku [35].

Interesującą obserwacją dotyczącą indukowanych infliksimabem przeciwciał ANA i anty-dsDNA jest to, że znikają wkrótce po zaprzestaniu podawania tego leku. Dotyczy to przypadków gdy nowo powstałe przeciwciała są w klasie IgA, IgM a nawet IgG [16].

Przedstawione powyżej badania pozwalają wysunąć wniosek, że powstawanie autoprzeciwciał *de novo* jest uzależ-

Tabela 2. Ocena częstości występowania przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwko dwuniciowemu DNA w badaniach różnych autorów z zastosowaniem leków anty-TNF w spondyloartropatiach seronegatywnych

Liczba chorych na SpA	Zastosowany lek	Okresy	ANA [%]	anty-dsDNA [%]	Piśmiennictwo
35	Infliximab	0 tyg. 34 tyg.	17 89	IIF-0 ELISA-17 IIF-57 ELISA-17	[17]
34	Infliximab	0 tyg. 48 tyg. 104 tyg.	12 74 85	3 74 56	[16]
20	Etanercept	0 tyg. 48 tyg.	15 30	0 15 <sup>b</sup>	
15	Infliximab	0 tyg. 12 mies. 24 mies.	13 67 87	13 33 40 <sup>c</sup>	[20]
33	Infliximab	0 tyg. 6 tyg. 30 tyg.	4 18 29	0 0 0	[36]

<sup>a</sup> Test immunoenzymatyczny (enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA); <sup>b</sup> Test pośredniej immunofluorescencji (indirect immuno fluorescence – IIF); <sup>c</sup> Test radioimmunologiczny; ANA – przeciwciała przeciwjądrowe; Anty-dsDNA – przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA

nione od rodzaju zastosowanego leku z grupy antagonistów TNF. Leki zaliczane do antagonistów TNF różnią się budową i właściwościami immunogennymi i w związku z tym w różnym stopniu indukują powstawanie autooprzeciwciał, zwłaszcza ANA, ale również anty-dsDNA i aPL [33].

Ocenę częstości występowania przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwko dwuniciowemu DNA w badaniach różnych autorów z zastosowaniem leków anty-TNF w RZS oraz w SpA zestawiono w tabeli 1 i 2.

#### PROPONOWANE MECHANIZMY POWSTAWANIA AUTOPRZECIWCIAŁ W TRAKCIE LECZENIA ANTY-TNF

Przyłączenie się omawianych leków do błonowego receptora TNF może indukować apoptozę komórek, uwalnianie molekuł jądrowych i wytwarzanie przeciwciał anty-dsDNA u genetycznie predysponowanych osób [8,9,12].

Pojawienie się autooprzeciwciał w związku z zastosowaniem antagonistów TNF- $\alpha$  może wynikać także z zahamowania aktywności limfocytów T, które w warunkach fizjologicznych oddziałują supresyjnie na limfocyty B. W tym mechanizmie antagoniści TNF mogą stymulować przewagę odpowiedzi humoralnej [11,12].

Większą zdolność do indukowania autooprzeciwciał przez infliksimab może wyjaśniać jego ogólna nieswoista zdolność do aktywowania limfocytów B [11]. Ponadto, w chorobie Leśniowskiego-Crohna wykazano wpływ infliksimabu na nasilenie apoptozy limfocytów T w blaszce podstawnej i monocytach krwi obwodowej [13,38,41]. Prawdopodobnie infliksimab wykazuje zdolność do indukcji apoptozy monocytów i limfocytów T, za pośrednictwem wiązania się przeciwciała z cytokiną TNF- $\alpha$  przyłączoną do ich błony komórkowej [31,39].

Kolejnym mechanizmem, który może być odpowiedzialny za indukcję syntezy autooprzeciwciał w trakcie terapii anta-

gonistami TNF, może być obniżenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP). Białko CRP bierze udział w usuwaniu cząsteczek DNA i tym samym wpływa ochronnie na prezentowanie antygenów jądrowych i syntezę autooprzeciwciał. Obniżenie stężenia białka CRP w trakcie leczenia powoduje zmniejszenie zdolności do eliminowania materiału jądrowego, co z kolei może prowadzić do indukcji syntezy autooprzeciwciał. Hipoteza ta jednak wydaje się trudna do obrony, ponieważ stężenie białka CRP ulega obniżeniu u większości chorych leczonych zarówno infliksimabem, jak też etanerceptem, natomiast autooprzeciwciała powstają tylko u części chorych [23].

Różnice w budowie leków antycytokinowych mają wpływ na zdolność do indukowania wytwarzania autooprzeciwciał. Sekwencja aminokwasów wchodząca w skład białek części zmiennej infliksimabu jest inna niż w ich odpowiedniku pochodzenia ludzkiego. Może to wyjaśniać większą immunogenność cząsteczki infliksimabu w porównaniu do adalimumabu [30,35]. Etanercept natomiast, mimo że składa się tylko z białek występujących w organizmie ludzkim ma właściwości antygenowe. Wynika to z niespotykanej u człowieka konfiguracji miejsca połączenia Fc IgG i p75 receptora TNF.

#### INDUKCJA SYNTEZY PRZECIWCIAŁ SKIEROWANYCH PRZECIWKO LEKOM BIOLOGICZNYM

Obecność antagonistów TNF w organizmie człowieka indukuje również powstawanie przeciwciał przeciwko samym lekom biologicznym. Są to przeciwciała nazywane HAMA (human anti-mouse antibodies) inaczej HACA (human anti-chimera antibodies) w przypadku infliksimabu oraz HAHA – przeciwciała przeciwko etanerceptowi (human anti-human antibodies) [29,34].

Przeciwciała HAMA łączą się z fragmentem zmiennym infliksimabu. Może to pogarszać zdolności infliksimabu do wiązania się z TNF- $\alpha$  i zmniejszać jego właściwości terapeutyczne. W przypadku przeciwciał HAHA miejscem

Tabela 3. Zestawienie częstości występowania przeciwciał przeciw infliksimabowi w zależności od dawki infliksimabu i leczenia skojarzonego z metotreksatem [za 32]

dawka infliksimabu [mg/kg m.c.]	przeciwciała przeciw infliksimabowi w czasie leczenia infliksimabem [%]	przeciwciała przeciw infliksimabowi w czasie leczenia infliksimabem + MTX [%]
1	53	15
3	21	7
10	7	0

MTX – metotreksat

wiązania jest obszar połączenia fragmentu Fc IgG i części p75 receptora TNF. Nie powoduje to pogorszenia aktywności stosowanego leku [29,34].

Przeciwciała przeciwko antagonistom TNF nie powstają zwykle w czasie niepowikłanego leczenia tymi lekami, ponieważ mają one zbyt małą immunogenność i nie są zdolne do dostatecznej stymulacji komórek prezentujących antygen (APC) do wytwarzania molekuł kostymulujących (CD80) w celu aktywacji limfocytów T i następnie limfocytów B [24,25,39]. Natomiast w przypadku ostrej infekcji bakteryjnej komórki dendrytyczne wytwarzają znacznie więcej cząsteczek kostymulujących i może to wystarczyć do wytworzenia przeciwciał nawet przeciwko słabym antygenom [24,25,33].

U chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna leczonych infliksimabem przeciwciała przeciwko temu leкови powstawały u 45% chorych po pierwszym podaniu i w 61% przypadków po piątym podaniu. Dalsze podawanie leku nie powodowało już dalszego wzrostu odsetka chorych, którzy ulegli immunizacji. Obecność przeciwciał korelowała z częstością reakcji niepożądanych w czasie podawania leku. Ponadto czas trwania efektu klinicznego był krótszy w przypadku osób u których doszło do powstania autoprzeciwciał. Stosowanie infliksimabu łącznie z glikokortykosteroidami lub mesalaminą nie wpływało na częstość wytwarzania autoprzeciwciał, natomiast istotną redukcję częstości wytwarzania przeciwciał stwierdzono, gdy lek stosowano łącznie z azatiopryną, metotreksatem lub merkaptopuryną [2].

Maini i wsp. oceniali częstość indukcji przeciwciał przeciw infliksimabowi u chorych na RZS [32]. Odsetek chorych, u których stwierdzono przeciwciała przeciwko leкови,

w zależności od dawki i jednoczesnego podawania leków immunosupresyjnych zestawiono w tabeli 3. Częstość wytwarzania przeciwciał przeciwko infliksimabowi wraz ze wzrostem dawki leku malała czyli immunogenność leku wraz z większą jego dawką się zmniejsza [32].

W przypadku leczenia RZS etanerceptem przeciwciała te wykrywano w około 2–5% przypadków [27].

W warunkach klinicznych można zapobiegać powstawaniu autoprzeciwciał poprzez kojarzenie terapii lekami biologicznymi z lekami modyfikującymi przebieg choroby (metotreksat, azatiopryna). Pozwala to na zmniejszenie wytwarzania autoprzeciwciał i poprawę skuteczności terapii. Według zaleceń producentów leków połączenie takie jest konieczne w przypadku infliksimabu i zalecane w przypadku etanerceptu i adalimumabu.

Podsumowując: Chociaż zjawisko indukcji wytwarzania autoprzeciwciał zwłaszcza ANA i anty-dsDNA w trakcie leczenia antagonistami TNF-alfa jest obserwowane od początku włączenia tych leków do terapii u ludzi jego przyczyny i konsekwencje kliniczne nie są w pełni zrozumiałe. Zjawisko to obserwowano z różną częstością w terapii różnymi lekami blokującymi TNF. Najczęściej dochodzi do indukcji wytwarzania ANA i anty-dsDNA w klasie IgM, Obserwowana jest również indukcja wytwarzania przeciwciał antykardiolipinowych. Pojawienie się autoprzeciwciał w trakcie leczenia blokerami TNF nie jest zwykle skojarzone z innymi serologicznymi i klinicznymi objawami tocznia rumieniowatego układułowego. Tym niemniej wszyscy chorzy leczeni tymi lekami powinni być bacznie obserwowani w kierunku możliwości rozwoju choroby toczniopodobnej.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Allanore Y., Sellam J., Batteux F., Job Deslandre C., Weill B., Kahan A.: Induction of autoantibodies in refractory rheumatoid arthritis treated by infliximab. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2004; 22: 756–758
- [2] Baert F., Noman M., Vermeire S.: Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.*: 2003; 348: 601–608
- [3] Baeten D., Kruithof E., Van den Bosch F., Demetter P., Van Damme N., Cuvelier C., De Vos M., Mielants H., Veys E.M., De Keyser F.: Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on synovium in spondylarthropathy: histologic findings in eight patients from an open-label pilot study. *Arthritis Rheum.*, 2001; 44: 186–195
- [4] Bobbio-Pallavicini F., Alpini C., Caporali R., Avasse S., Bugatti S., Montecucco C.: Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res. Ther.*, 2004; 6: R264–R272
- [5] Caprilli R., Viscido A., Guagnozzi D.: Review article: biological agents in the treatment of Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2002; 16: 1579–1590
- [6] Caramaschi P., Biasi D., Colombatti M., Pieropan S., Martinelli N., Carletto A., Volpe A., Pacor L.M., Bambara L.M.: Anti-TNF alpha therapy in rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Rheumatol. Int.*, 2006; 26: 209–214
- [7] Caramaschi P., Biasi D., Tonolli E., Pieropan S., Martinelli N., Carletto A., Volpe A., Bambara L.M.: Antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients affected by rheumatoid arthritis before and after infliximab treatment. *Rheumatol. Int.*, 2005; 26: 58–62

- [8] Catrina A.I., Trollmo C., af Klint E., Engstrom M., Lampa J., Hermansson Y., Klareskog L., Ulfgren A.K.: Evidence that anti-tumor necrosis factor therapy with both etanercept and infliximab induces apoptosis in macrophages, but not lymphocytes, in rheumatoid arthritis joints: extended report. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 61–72
- [9] Charles P.J., Smeenk R.J., De Jong J., Feldmann M., Maini R.N.: Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum.*, 2000; 43: 2383–2390
- [10] Christen U., Thuerkauf R., Stevens R., Lesslauer W.: Immune response to a recombinant human TNFR55-IgG1 fusion protein: auto-antibodies in rheumatoid arthritis (RA) and multiple sclerosis (MS) patients have neither neutralizing nor agonist activities. *Hum. Immunol.*, 1999; 60: 774–790
- [11] Cocca B.A., Cline A.M., Radic M.Z.: Blebs and apoptotic bodies are B cell autoantigens. *J. Immunol.*, 2002; 169: 159–166
- [12] D'Auria F., Rovere-Querini P., Giazzon M., Ajello P., Baldissera E., Manfredi A.A., Sabbadini M.G.: Accumulation of plasma nucleosomes upon treatment with anti-tumor necrosis factor-alpha antibodies. *J. Intern. Med.*, 2004; 255: 409–418
- [13] D'Haens G.: Anti-TNF therapy for Crohn's disease. *Curr. Pharm. Des.*, 2003; 9: 289–294
- [14] De Bandt M., Sibilia J., Le Loët X., Prouzeau S., Fautrel B., Marcelli C., Boucquillard E., Siame J.L., Mariette X.: Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res. Ther.*, 2005; 7: R545–R551
- [15] Debandt M., Vittecoq O., Descamps V., Le Loët X., Meyer O.: Anti-TNF-alpha induced systemic lupus syndrome. *Clin. Rheumatol.*, 2003; 22: 56–61
- [16] De Rycke L., Baeten D., Kruithof E., Van den Bosch F., Veys E.M., De Keyser F.: Infliximab, but not etanercept, induces IgM anti-dsDNA antibodies as main antinuclear reactivity: biological and clinical implications in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 2192–2201
- [17] De Rycke L., Kruithof E., Van Damme N., Hoffman I.E., Van den Bossche N., Van den Bosch F., Veys E.M., De Keyser F.: Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 1015–1023
- [18] Elkayam O., Caspi D.: Infliximab induced lupus in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2004; 22: 502–503
- [19] Eriksson C., Engstrand S., Sundqvist K.G., Rantapaa-Dahlqvist S.: Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005; 64: 403–407
- [20] Ferraro-Peyret C., Coury F., Tebib J.G., Bienvenu J., Fabien N.: Infliximab therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-induced specific antinuclear and antiphospholipid autoantibodies without autoimmune clinical manifestations: a two-year prospective study. *Arthritis Res. Ther.*, 2004; 6: R535–R543
- [21] Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R., Smolen J.S., Burmester G.R., Dougados M., Emery P., Gibofsky A., Kavanaugh A.F., Keystone E.C., Klareskog L., Russell A.S., van de Putte L.B., Weisman M.H.: Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003; 62(Suppl.2): ii2–ii9
- [22] Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M., Strand V., Birbara C.A., Compagnone D., Fischkoff S.A., Chartash E.K.: Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J. Rheumatol.*, 2003; 30: 2563–2571
- [23] Gershov D., Kim S., Brot N., Elkon K.B.: C-reactive protein binds to apoptotic cells, protect the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an anti-inflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J. Exp. Med.*, 2000; 192: 1353–1364
- [24] Janeway C.A.Jr.: How the immune system protects the host from infection. *Microbes. Infect.*, 2001; 3: 1167–1171
- [25] Janeway C.A. Jr., Medzhitov R.: Innate immune recognition. *Ann. Rev. Immunol.*, 2002; 20: 197–216
- [26] Jonsdottir T., Forslid J., van Vollenhoven A., Harju A., Brannemark S., Klareskog L., van Vollenhoven R.F.: Treatment with tumor necrosis factor alpha antagonists in patients with rheumatoid arthritis induces anticardiolipin antibodies. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004; 63: 1075–1078
- [27] Klareskog L., van der Heijde D., de Jager J.P., Gough A., Kalden J., Malaise M., Martin Mola E., Pavelka K., Sany J., Settas L., Wajdula J., Pedersen R., Fatenejad S., Sanda M.: TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet*, 2004; 363: 675–681
- [28] Lipsky P.E., van der Heijde D.M., St Clair E.W., Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R., Smolen J.S., Weisman M., Emery P., Feldmann M., Harriman G.R., Maini R.N.: Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 343: 1594–1602
- [29] Liu Z., Panousis C., Smyth F.E., Murphy R., Wirth V., Cartwright G., Johns T.G., Scott A.M.: Generation of anti-idiotypic antibodies for application in clinical immunotherapy laboratory analyses. *Hybrid Hybridomics*, 2003; 22: 219–228
- [30] Lorenz H.M.: Technology evaluation: adalimumab, Abbott Laboratories. *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 2002; 4: 185–190
- [31] Luger A., Schmidt M., Luger N., Pauels H.G., Domschke W., Kucharzik T.: Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology*, 2001; 121: 1145–1157
- [32] Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R., Smolen J.S., Davis D., Macfarlane J.D., Antoni C., Leeb B., Elliott M.J., Woody J.N., Schaible T.F., Feldmann M.: Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1998; 41: 1552–1563
- [33] Medzhitov R., Janeway C.A.Jr.: How does the immune system distinguish self from nonself? *Semin. Immunol.*, 2000; 12: 185–188
- [34] Mirick G.R., Bradt B.M., Denardo S.J., Denardo G.L.: A review of human anti-globulin antibody (HAGA, HAMA, HACA, HAHA) responses to monoclonal antibodies. Not four letter words. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2004; 48: 251–257
- [35] Richard-Miceli C., Dougados M.: Tumor necrosis factor-alpha blockers in rheumatoid arthritis: review of the clinical experience. *Bio Drugs*, 2001; 15: 251–259
- [36] Sellam J., Allanore Y., Batteux F., Deslandre C.J., Weill B., Kahan A.: Autoantibody induction in patients with refractory spondyloarthropathy treated with infliximab and methotrexate. *Joint Bone Spine*, 2005; 72: 48–52
- [37] Shaoor N., Michalska M., Harris C.A., Block J.A.: Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet*, 2002; 359: 579–580
- [38] Shen C., Assche G.V., Colpaert S., Maerten P., Geboes K., Rutgeerts P., Ceuppens J.L.: Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: a comparative study with infliximab and etanercept. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2005; 21: 251–258
- [39] Smeets T.J., Kraan M.C., van Loon M.E., Tak P.P.: Tumor necrosis factor alpha blockade reduces the synovial cell infiltrate early after initiation of treatment, but apparently not by induction of apoptosis in synovial tissue. *Arthritis Rheum.*, 2003; 48: 2155–2162
- [40] Van den Bosch F., Devinc M., Kruithof E.: A prospective long-term study of the efficacy and safety of infliximab in 107 patients with spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum.*, 2004; 50: 611
- [41] Van den Brande J.M., Braat H., van den Brink G.R., Versteeg H.H., Bauer C.A., Hoedemaeker I., van Montfrans C., Hommes D.W., Peppelenbosch M.P., van Deventer S.J.: Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2003; 124: 1774–1785
- [42] Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E., Moreland L.W., Weisman M.H., Birbara C.A., Teoh L.A., Fischkoff S.A., Chartash E.K.: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.*, 2003; 48: 355