

Received: 2007.10.11
Accepted: 2008.02.14
Published: 2008.02.29

Nowe leki w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów*

Emerging therapy in rheumatoid arthritis

Urszula Kańska¹, Janusz Boratyński^{1,2}

¹ Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk im. L. Hirszfelda we Wrocławiu

² Akademia im. J. Długosza w Częstochowie

Streszczenie

Reumatoidalne zapalenie stawów (r.z.s.) jest chorobą przewlekłą, prowadzącą do niszczenia tkanek stawowych, zniekształceń stawów i do niepełnosprawności. Rozwijającą się w wyniku autoimmunizacji proces zapalny rozpoczyna się w błonie maziowej, głównie drobnych stawów rąk i stóp, choć może dotyczyć wszystkich stawów. Postęp immunologii sprawił, że w ostatnich latach wzrosło zrozumienie patogenety r.z.s., pojawiły się nowe metody jego leczenia. Przełom w terapii r.z.s. rozpoczął się od wprowadzania w ciągu ostatnich 10 lat inhibitorów TNF- α . Były one pierwszymi środkami, pozwalającymi na poprawę przebiegu choroby. Jednak więcej niż połowa pacjentów w badaniach klinicznych nie osiągała kryterium poprawy ACR50, remisje były rzadkie, a stosowaniu tych środków towarzyszyło występowanie objawów niepożądanych. Poszukuje się więc wciąż nowych doskonalszych leków. W pracy przedstawiono nowe preparaty stosowane w leczeniu r.z.s., będące w fazie badań przedklinicznych i klinicznych.

Słowa kluczowe:

reumatoidalne zapalenie stawów • koniugaty • leczenie • terapia eksperymentalna

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic disease leading to disability. The inflammatory process resulting from autoimmunization involves mainly small joints of the hands and feet, but also can involve all joints and internal organs. Progress in immunology has caused an increase in understanding the RA pathogenesis, resulting in new methods of treatment. The breakthrough in RA therapy was initiated by TNF- α inhibitors, introduced during the last 10 years. TNF- α inhibitors were the first medications allowing improvement of disease outcome. However, more than half of patients do not achieve ACR50 improvement criteria, remission is rare, and the treatment is associated with side effects. Therefore, new and better drugs are being sought. In this review, new preparations for RA treatment currently under preclinical and clinical examination are described.

Key words:

rheumatoid arthritis • conjugates • treatment • experimental therapy

Full-text PDF:

http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_62/11545.pdf

Word count:

3131

Tables:

–

Figures:

–

References:

109

* Praca finansowana z grantu nr 5 Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirszfelda we Wrocławiu.



Adres autora: dr hab. inż. Janusz Boratyński, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk, ul. Weigla 12, 53-114 Wrocław; e-mail: borat@iitd.pan.wroc.pl

Wykaz skrótów: **ACR** – Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (American College of Rheumatology); **ACR20**, **ACR50**, **ACR70** – kryteria poprawy klinicznej i remisji zapalenia stawów według ACR; **BAFF** – czynnik aktywujący komórki B (B cell activating factor); **BlyS** – stymulator limfocytów B; **FcγRI**, **FcγRII**, **FcγRIII** – receptory fragmentów Fc typu I, II i III; **FDA** – Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration); **HPMA** – kopolimer N-(2-hydroksypropylo)metakryloamidowy; **ICE** – enzym uwalniający IL-1β i IL-18 z ich form prekursorowych (IL-1 converting enzyme); **IL** – interleukina; **PLAD** – pre-ligand assembly domain; **MCP** – białko chemotaktyczne monocytów (monocyte chemotactic protein); **MTX** – metotreksat; **NF-κB** – czynnik jądrowy κB (nuclear factor κB); **r.z.s.** – reumatoidalne zapalenie stawów; **RANK** – receptor activator of nuclear factor κB; **RANKL** – ligand RANK; **RANTES** – regulowany przez aktywację, ekspresjonowany i wydzielany przez prawidłowe limfocyty T (regulated on activation normal T cells expressed and secreted); **TACE** – proteaza uwalniająca rozpuszczalną postać TNF-α z jego postaci związanej z błoną (TNF-α-converting enzyme); **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworu α (tumor necrosis factor α); **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor).

WPROWADZENIE

Reumatoidalne zapalenie stawów (r.z.s.) jest chorobą przewlekłą i postępującą, rozpoczynającą się w błonie maziowej stawów. Rozwijający się w wyniku autoimmunizacji proces zapalny obejmuje głównie drobne stawy rąk i stóp. Zapalenie błony maziowej prowadzi do uszkodzenia i deformacji chrząstki i kości. Proces zapalny toczy się również w pochewkach ścięgniastych, powodując uszkodzenie ścięgien [108]. W przebiegu choroby oprócz zmian stawowych i okołostawowych może dojść do zmian w wielu innych narządach, co spowodowało włączenie tego schorzenia przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne do układowych chorób tkanki łącznej [1].

PATOGENEZA REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW

Mimo intensywnych badań przyczyny r.z.s. są wciąż nieznanne. Istotną rolę w zapoczątkowaniu procesu chorobowego przypisuje się predyspozycji genetycznej i ekspozycji gospodarza na istotny, ale obecnie jeszcze niezidentyfikowany antygen – prawdopodobnie czynnik infekcyjny [59]. Czynnikiem inicjującym chorobę mogą być również antygeny pochodzenia endogennego. Taką ewentualność sugeruje możliwość wywołania zapalenia stawów podawaniem kolagenu typu II [94].

Postęp immunologii sprawił, że wzrosło w ostatnich latach zrozumienie patogenezy r.z.s. W rozwój r.z.s. zaangażowanych jest wiele populacji komórek: komórki T, komórki B, monocyty, makrofagi, komórki tuczne, komórki dendrytyczne i fibroblasty. Istotne w rozwoju choroby są również synowocyty, które stają się hiperplastyczne i zaczynają tworzyć patologiczną tkankę, zwaną łuszczką [50].

Przypuszcza się, że komórki T odgrywają ważną rolę przede wszystkim w zapoczątkowaniu procesu zapalnego. Stwierdzono, że komórki T naciekające błonę maziową są głównie komórkami pamięci CD4⁺. Są one już zaktywowane lub ulegają aktywacji w błonie maziowej przez komórki prezentujące (auto)antygen: makrofagi lub komórki dendrytyczne. Pod wpływem wydzielanych przez te limfocyty cytokin, a także poprzez kontakty komórka-komórka dochodzi do aktywacji kolejnych komórek: mo-

nocytów, makrofagów, fibroblastów maziówkowych i limfocytów B [9,20,43,87]. Z limfocytów B powstają komórki plazmatyczne wytwarzające przeciwciała, w tym czynnik reumatoidalny. Przeciwciała mogą tworzyć kompleksy immunologiczne, które poprzez aktywację kaskady kompleksu nasilają procesy zapalne. Zaktywowane makrofagi wydzielają nadmierne ilości cytokin prozapalnych – głównie czynnika martwicy nowotworu α (TNF-α), interleukiny 1 i 6, co prawdopodobnie przyczynia się do przewlekłego stanu zapalnego [59].

Zaktywowane komórki CD4⁺ ekspresjonują ligand RANK (receptor activator of nuclear factor κB) (RANKL). RANKL, zarówno związany z powierzchnią limfocytów T, jak i w postaci rozpuszczalnej, wiążąc się ze swoim receptorem RANK indukuje różnicowanie i aktywację osteoklastów [53].

Wzrost poziomu chemokin, takich jak IL-8, RANTES (regulated on activation normal T cells expressed and secreted) i białek chemotaktycznych monocytów (MCPs – monocyte chemotactic proteins), wzmacnia migrację granulocytów i komórek jednojądrzastych do stawów objętych stanem zapalnym [59].

Badania ostatnich lat pozwoliły na poznanie wielu nowych czynników i mechanizmów przyczyniających się do rozwoju r.z.s. Do czynników tych należą m.in. mikrocząstki, będące populacją małych pokrytych błoną pęcherzyków uwalnianych przez wszystkie typy komórek. W r.z.s. istotną rolę odgrywają mikrocząstki uwalniane z monocytów i granulocytów [6]. Wykazano, że indukują one syntezę metaloproteaz macierzy zewnątrzkomórkowej, chemokin i cytokin w fibroblastach maziówkowych [27]. Wskazano również na rolę nowych cytokin w rozwoju r.z.s., np. IL-32 [42], -17 [52], -20 [40], IL-1F8 (nowego członka rodziny IL-1) [61], adyponektyny [30] i rezystyny [81] (cytokin wydzielanych przez adypocyty), a także wielu innych mediatorów.

LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW; INHIBITORY IL-1 I TNF-ALFA

Nieznaną etiologią powoduje, że metody leczenia r.z.s. sprowadzają się do blokowania reakcji immunologiczno-

zapalnej. Wyróżnia się leki modyfikujące objawy choroby i leki modyfikujące przebieg choroby [55]. Leki modyfikujące objawy choroby działają głównie przeciwzapalnie, nie hamują jednak procesu destrukcji stawów. Do tej grupy zalicza się niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. indometacyna) i kortykosteroidy (np. deksametazon). Natomiast leki modyfikujące przebieg choroby działają nie tylko przeciwzapalnie, ale hamują również postęp zmian destrukcyjnych w stawach. Do leków tych należy m.in. metotreksat (MTX), a także wprowadzone niedawno do leczenia r.z.s. czynniki biologiczne, blokujące działanie cytokin zapalnych. Lekiem działającym na zasadzie hamowania aktywności IL-1 jest anakinra – rekombinowany antagonist receptoru IL-1 [18]. Do leków hamujących aktywność TNF- α należą: etanercept, infliksymab i adalimumab. Infliksymab i adalimumab są przeciwciałami skierowanymi przeciwko TNF- α . Infliksymab jest chimerycznym monoklonalnym przeciwciałem mysio-ludzkim, a adalimumab jest ludzkim przeciwciałem. Etanercept jest białkiem fuzyjnym złożonym z dwóch zewnątrzkomórkowych części receptoru TNF- α typu II (p75) i fragmentu Fc ludzkiej IgG [96].

Inhibitory TNF- α są pierwszymi lekami, pozwalającymi na niemal pełną kontrolę przebiegu choroby i stanowią przełom w terapii r.z.s. Mimo to więcej niż połowa pacjentów w badaniach klinicznych nie osiąga kryterium poprawy ACR50, remisje są rzadkie, a stosowaniu tych leków towarzyszy występowanie objawów niepożądanych [14,47,66]. American College of Rheumatology (ACR) wprowadził kryteria poprawy klinicznej i remisji choroby określając je liczbami ACR20, ACR50 i ACR70. Oznaczają one zmniejszenie o odpowiednio ≥ 20 , 50 i 70% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie 3 spośród 5 parametrów: ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego, w ocenie lekarza, natężenia bólu w ocenie chorego, stopnia niesprawności oraz stężenia białka C-reaktywnego [31].

EKSPERYMENTALNE LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW

Sukces terapii biologicznej skierowanej przeciwko TNF- α i IL-1 zachęcił badaczy do szukania nowych, skuteczniejszych leków blokujących aktywność TNF- α i IL-1.

NOWE INHIBITORY TNF- α

Do leków skierowanych przeciwko TNF- α znajdujących się w III fazie badań klinicznych należy m.in. certolizumab (CDP870), w którym aby przedłużyć okres półtrwania fragment Fab przeciwciała anti-TNF- α zmodyfikowano chemicznie glikolem polietylenowym [77].

Firma Amgen prowadzi badania efektywności pegsunerceptu – modyfikowanego glikolem polietylenowym rozpuszczalnego receptora TNF- α typu I (II faza badań klinicznych) [34]. We wczesnej fazie badań klinicznych znajduje się również lenercept, białko fuzyjne zawierające receptor TNF- α typu I, fragment Fc IgG1 [35] i ludzkie przeciwciała przeciwko TNF- α [16].

Próbuje się także wykorzystać zewnątrzkomórkową domenę receptorów TNF- α , zwaną PLAD (pre-ligand assembly domain). PLAD bierze udział w połączeniu łańcu-

chów receptorów TNF, istotnym do przekazania sygnału. Wykazano, że rozpuszczalne domeny PLAD blokują działanie TNF- α *in vitro* i hamują rozwój zapalenia stawów *in vivo* [22].

NOWE INHIBITORY IL-1

Z substancji blokujących aktywność IL-1 są badane: rozpuszczalny receptor IL-1 typu II [21] i rozpuszczalny receptor IL-1 typu III [84], a także przeciwciała przeciwko IL-1 β [102] i przeciwko receptorowi IL-1 typu III [25]. Firma Regeneron zakończyła II fazę badań klinicznych, w których testowana była efektywność złożonego czynnika zwanego „IL-1 Trap”. IL-1 Trap zawiera dwie części połączone fragmentem Fc IgG1. Każda część zawiera domenę zewnątrzkomórkową receptora IL-1 typu I i III. Zapewnia to wiązanie IL-1 z powinowactwem około 100-krotnie większym w porównaniu z powinowactwem natywnego receptora. Zaletą IL-1 Trap jest również długi okres półtrwania, a także to, że nie wiąże antagonisty receptora IL-1, w przeciwieństwie do rozpuszczalnego receptora IL-1 typu I [24].

INHIBITORY INNYCH CYTOKIN PROZAPALNYCH

Badana jest również skuteczność czynników neutralizujących inne cytokiny prozapalne. Być może niedługo zostanie wprowadzony do lecznictwa tocilizumab – humanizowane przeciwciała antyreceptor IL-6 (atlizumab, MRA, ActemraTM) [63,88]. W I/II fazie badań znajduje się humanizowane przeciwciała przeciwko IL-15 (HuMax-IL15, AMG-714). W przeprowadzonych przez firmę Genmab badaniach klinicznych u ponad 60% pacjentów uzyskano poprawę ocenianą ACR20, a 25% pacjentów osiągnęło poprawę ACR70 [5]. Innymi cytokinami prozapalnymi, których blokowanie aktywności okazało się korzystne w łagodzeniu objawów zapalenia stawów na zwierzęcych modelach są: IL-2 [10], -17 [51] i -18 [76].

Prowadzone są badania nad zastosowaniem cytokin o działaniu przeciwzapalnym, takich jak IL-4 i -10. Podawanie pacjentom rekombinowanej ludzkiej IL-4, -10 czy -11 nie dało jednak spodziewanych rezultatów [48,62,68]. W dalszym ciągu podejmowane są jednak próby wykorzystania terapeutycznego potencjału tych cytokin. Badania koncentrują się na efektywniejszym dostarczeniu tych cytokin do miejsc zapalnych, np. stosuje się białka fuzyjne zawierające IL-10 i ludzkie przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko markerom angiogenezy [93]. Skuteczność wspomnianego białka fuzyjnego wykazano na mysim modelu zapalenia stawów indukowanego kolagenem.

INHIBITORY ENZYMÓW UWALNIAJĄCYCH CYTOKINY

Problemem w terapiach biologicznych jest ich wysoki koszt, a także pozajelitowe podawanie preparatów, dlatego wciąż poszukuje się nowych drobnocząsteczkowych leków. Kandydatami są m.in. inhibitory enzymów uwalniających aktywne cytokiny z ich prekursorów. Zbadano wiele inhibitorów, można wśród nich wymienić VX-740 (pralnacasan) i VX-765 - związki hamujące enzym uwalniający IL-1 β i IL-18 z ich postaci prekursorowych (ICE – IL-1 converting enzyme); TMI-005 (apratastat), TMI-1 i GW3333, hamujące kilka metaloproteinaz, w tym pro-



teazę uwalniającą rozpuszczalną postać TNF- α z jego postaci związanej z błoną (TACE – TNF- α -converting enzyme). Badane są również inhibitory działające selektywnie na TACE, m.in. TMI-2. Związki te okazały się skuteczne terapeutycznie na zwierzęcych modelach zapalenia stawów [19,79,106,107]. Niestety, większość badań klinicznych inhibitorów metaloproteinaz przerwano, bądź ze względu na brak efektywności bądź z powodu wystąpienia toksyczności [92,95].

INHIBITORY CHEMOKIN

Terapia polegająca na hamowaniu działania chemokin wydaje się korzystnym postępowaniem w leczeniu r.z.s. Na zwierzęcych modelach zapalenia stawów wykazano efektywność wielu białkowych/peptydowych, jak i niskocząsteczkowych inhibitorów receptorów chemokin, a także przeciwciał przeciwko chemokinom [15]. Skuteczność tej metody muszą jeszcze potwierdzić badania kliniczne.

Jak dotąd niewiele jest wyników badań klinicznych preparatów blokujących aktywność chemokin. Opublikowano m.in. wyniki fazy Ib z udziałem pacjentów cierpiących na r.z.s. otrzymujących antagonistę receptora CCR1. Zaobserwowano obniżenie w tkance maziówkowej liczby komórek CCR1⁺, których większość stanowią makrofagi. Po leczeniu 1/3 pacjentów osiągnęła kryterium poprawy ACR20 [37].

Zbadano również efektywność ludzkiego przeciwciała anti-CCL2/MCP-1 (ABN912). W badaniu brało udział 45 pacjentów, 33 otrzymywało różne dawki ABN912, 12 pacjentów placebo. Chociaż ABN912 było dobrze tolerowane, nie zaobserwowano ani klinicznej, ani immunohistologicznej poprawy [36].

INHIBITORY ANGIOGENEZY

Ważnym procesem towarzyszącym rozwojowi r.z.s. jest angiogeneza. Jej hamowanie jest jedną z eksperymentalnych metod terapeutycznych. Istotnym czynnikiem angiogennym jest czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF – vascular endothelial growth factor). Skuteczność przeciwciał neutralizujących VEGF zbadano na mysim modelu zapalenia stawów indukowanego kolagenem. Przeciwciała anti-VEGF podawane przed rozwojem zapalenia opóźniło początek choroby, a podawane po wystąpieniu objawów znacząco poprawiało parametry kliniczne i histologiczne [86]. Istotne działanie przeciwrheumatyczne na zwierzęcych modelach zapalenia stawów wykazał również inhibitor receptora VEGF – PTK787/ZK222584. W badaniach wykorzystuje się również inne inhibitory angiogenezy, m.in. białkowe inhibitory, takie jak angiostatyna i endostatyna [46,89] oraz niskocząsteczkowe, takie jak analog fumagliny TNP-470 (AMG-1470) [73].

INHIBITORY CZĄSTECZEK KOSTYMULUJĄCYCH

Ze względu na dominującą rolę limfocytów T w rozwoju r.z.s., szczególnie interesujące są strategie terapeutyczne polegające na hamowaniu aktywacji tych komórek. W grudniu 2005 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA – Food and Drug Administration) zatwierdziła do leczenia r.z.s. białko fuzyjne CTLA4Ig (Abatacept) [8].

CTLA4Ig wiąże się z CD80/CD86 na powierzchni komórek prezentujących antygen i zapobiega oddziaływaniu tych cząsteczek kostymulujących z antygenem CD28 na powierzchni limfocytów T. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z aktywną chorobą (mimo podawania MTX), u 60% chorych uzyskano poprawę ocenianą kryterium ACR20, w porównaniu z 35% w grupie otrzymującej placebo [54]. CTLA4Ig jest pierwszym wprowadzonym do leczenia r.z.s. czynnikiem hamującym aktywację limfocytów T.

ELIMINACJA PRZECIWCIAŁ I HAMOWANIE AKTYWACJI LIMFOCYTÓW B

Oprócz komórek T, również komórki B, a zwłaszcza wytwarzane przez nie autoprzeciwciała, wydają się odgrywać ważną rolę w patogenezie r.z.s. Potwierdza to skuteczność pozaustrojowej immunoabsorpcji za pomocą kolumny z gronkowcowym białkiem A (Prosorba). Za pomocą tej metody, zatwierdzonej w 1999 r. przez FDA, eliminuje się immunoglobuliny i kompleksy immunologiczne z osocza pacjentów z r.z.s. [69]. O istotnej roli komórek B w patogenezie r.z.s. świadczy również efektywność chimerowego ludzko-mysiego przeciwciała anti-CD20 (rituximabu), którą wykazała III faza badań klinicznych [17]. Lek ten został niedawno wprowadzony do leczenia r.z.s. [85].

Nowe możliwości terapii chorób autoimmunizacyjnych, w tym r.z.s. otworzyło odkrycie roli czynnika aktywującego komórki B (BAFF – B cell activating factor) należącego do rodziny TNF, zwanego też stymulatorem limfocytów B (BlyS). BAFF odgrywa główną rolę w regulacji dojrzewania i funkcjonowania limfocytów B. Nadekspresja BAFF przyczynia się do autoimmunizacji. W r.z.s. obserwuje się podwyższony poziom tego czynnika [60]. Czynniki blokujące BAFF (przeciwciała przeciwko BAFF, rozpuszczalne receptory BAFF) okazały się bardzo skuteczne na mysich modelach chorób autoimmunizacyjnych [3]. Dostępne są już pierwsze dane z badań nad leczeniem pacjentów we wczesnej fazie r.z.s. i tocznia rumieniowatego układowego monoklonalnymi przeciwciałami przeciwko rozpuszczalnemu receptorowi BlyS. W styczniu 2006 r. zakończyła się II faza badań klinicznych belimumabu (ludzkiego przeciwciała przeciwko BAFF) z udziałem pacjentów z r.z.s. i z układowym toczniem rumieniowatym, która wykazała biologiczną i kliniczną aktywność belimumabu, a także korzystny profil bezpieczeństwa [26].

MODYFIKATORY AKTYWNOŚCI RECEPTORÓW Fc- γ

Badania przeprowadzone w ostatnim dziesięcioleciu wskazują na istotną rolę w patogenezie r.z.s. receptorów Fc- γ . Receptory Fc- γ wiążą przeciwciała lub kompleksy immunologiczne poprzez fragmenty Fc. Wyróżnia się trzy klasy receptorów Fc- γ : Fc γ RI, Fc γ RII i Fc γ RIII. Receptory klasy II dzielą się na dwa podtypy: Fc γ RIIa i Fc γ RIIb. Fc γ RI, Fc γ RIIa i Fc γ RIII są aktywującymi receptorami, natomiast Fc γ RIIb jest hamującym receptorem [49,70]. U myszy transgenicznych wykazano istotną rolę stymulujących receptorów Fc- γ w rozwoju zapalenia stawów [7,23,90]. Wykazano również, że brak hamującego podtypu IIb czynił myszy podatnymi na zapalenie stawów [105]. Podjęto próby wykorzystania tych receptorów jako celu terapii r.z.s. Wykazano, że rozpuszczalny receptor Fc γ RIIa

hamował wiązanie czynnika reumatoidalnego z kompleksami immunologicznymi i ograniczał ich precypitację [103]. Receptory Fc- γ można wykorzystać również do selektywnej eliminacji monocytów/makrofagów. W badaniach *in vitro* koniugat przeciwciała anti-Fc γ RI z kalicheamycyną (antybiotykiem wiążącym się z DNA i powodującym jego fragmentację) skutecznie niszczył makrofagi, wyizolowane z płynu maziowego pacjentów z r.z.s. [97].

INHIBITORY AKTYWACJI KOMPLEMENTU

Niektóre metody leczenia r.z.s. opierają się na hamowaniu aktywacji komplementu. Alexion Pharmaceuticals zajmuje się oceną efektywności eculizumabu – humanizowanego monoklonalnego przeciwciała zapobiegającego rozszczepieniu składnika C5 komplementu [45]. Faza IIb badań klinicznych wykazała skuteczność eculizumabu w comiesięcznym schemacie podawania [67]. Znaczna część chorych osiągnęła kryterium poprawy ACR20.

ANTAGONIŚCI CZĄSTECZEK ADHEZYJNYCH

Ze względu na istotną rolę cząsteczek adhezyjnych w wielu procesach przyczyniających się do patobiologii r.z.s., zaczęto badać skuteczność leków będących antagonistami tych cząsteczek. Największym zainteresowaniem cieszy się integryna α V β 3, której rola jest coraz lepiej udokumentowana. Skuteczność antagonistów integryny α V β 3 w hamowaniu angiogenezy, naciekania komórek i niszczenia kości i chrząstki potwierdziły badania na zwierzęcych modelach zapalenia stawów. Badania kliniczne humanizowanego przeciwciała przeciwko integrynie α V β 3 (Vitaxin) nie wykazały jednak korzyści klinicznych u pacjentów z r.z.s. [99]. Firma zajmująca się wdrażaniem tego leku (MedImmune Inc.) zdecydowała się przerwać II fazę badań klinicznych [65].

INHIBITORY KINAZ

Duże możliwości w hamowaniu rozwoju r.z.s. mają inhibitory kinaz szlaków sygnałowych. TNF- α i IL-1 aktywują kaskady przekazywania sygnału, prowadząc do aktywacji czynników transkrypcyjnych, a w następstwie do indukcji ekspresji wielu genów, w tym kodujących metaloproteiny, cytokiny, a także inne mediatory zapalne. Zaprojektowano wiele inhibitorów kinazy MAP p38, kinazy N-końcowej c-JUN, z których część była efektywna w zwierzęcych modelach zapalenia stawów. Efektywność części z nich była badana u pacjentów z r.z.s. Wiele badań przerwano ze względu na działania niepożądane [28]. Wciąż jednak projektowane są coraz doskonalsze inhibitory kinaz szlaków sygnałowych. Badane są klinicznie takie związki jak: VX-702 (II faza), SB-681323 (I faza), SCIO-469 (II faza), hamujące kinazę MAP p38, R935788 (II faza) inhibitor kinazy Syk, CP-690550 (II i III faza) inhibitor JAK-3.

INNE LEKI PRZECIWPALNE

Do niskocząsteczkowych związków należy również agonista receptora adenozyliny A3 CF-101. Działanie przeciwzapalne CF-101 wykazano na zwierzęcych modelach reumatoidalnego zapalenia stawów [2]. Związek ten znajduje się w II fazie badań klinicznych.

Duże nadzieje wiąże się w ostatnich latach ze statynami będącymi inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A. Statyny są stosowane w chorobach układu krążenia, ponieważ obniżają poziom cholesterolu oraz poprawiają czynność śródbłonna naczyń. Niedawno wykazano, że statyny działają również przeciwzapalnie. Przeciwzapalne działanie simwastatyny i atorwastatyny potwierdziły badania *in vivo* na zwierzęcych modelach zapalenia stawów [4,57]. Na łamach *Lancetu* opublikowano wyniki badań klinicznych atorwastatyny z udziałem 116 pacjentów cierpiących na r.z.s. [64]. Stwierdzono niewielkie, ale znaczące statystycznie, osłabienie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów w grupie otrzymującej atorwastatynę. Wstępne badania kliniczne z udziałem 8 pacjentów z r.z.s. sugerują, że również simwastatyna może hamować proces zapalny [44].

KONIUGATY LEKÓW I PREPARATÓW BIOLOGICZNYCH Z NOŚNIKAMI

Podejmowane są też próby zwiększenia skuteczności leków przez sprzęganie ich z nośnikami. W ostatnich latach pojawiło się wiele nowych wyników badań nad koniugatami, głównie w leczeniu schorzeń nowotworowych [71], ale również i w leczeniu innych chorób, m.in. r.z.s. Jako nośnik leku przeciwzapalnego indometacyny wykorzystano np. koniugat anionowego dendrymeru poliamidoaminowego z glikolem polietylenowym i folianem [12] lub koniugat dendrymeru z folianem [13]. Folian był cząsteczką tropową odpowiedzialną za kierowanie koniugatu do zaktwowanych makrofagów ekspresjonujących receptor folianowy. Wyniki badań sugerują, że wspomniane koniugaty mogą skutecznie zwiększać selektywność dostarczania leku do miejsca docelowego, konieczne jest jednak zbadanie ich efektywności terapeutycznej. Innym nośnikiem zawierającym folian są nanocząstki z przyłączonym folianem. Wykorzystano je do dostarczenia inhibitora czynnika transkrypcji jądrowej (NF- κ B – nuclear factor- κ B) do makrofagów [38]. Inhibitor dostarczony za pomocą nanocząstek skutecznie hamował w badaniach *in vitro* translokację NF- κ B do jądra. Innym nośnikiem o potencjalnym zastosowaniu w leczeniu r.z.s. jest koniugat zawierający jako substancję czynną inhibitor kinazy MAP p38 (SB202190) i jako nośnik albuminę surowicy ludzkiej z przyłączonymi cyklicznymi peptydami RGD [91]. Rolą peptydów RGD jest kierowanie koniugatu do angiogennych komórek śródbłonkowych ekspresjonujących integryny α (v3). Lek został połączony z nośnikiem odstepnikiem bazującym na platynie. Taki linker jest stabilny w buforach i medium hodowlanym, ale uwalnia lek pod wpływem konkurencji z ligandami zawierającymi siarkę, np. glutationem. Badania *in vitro* wykazały, że koniugat hamował częściowo ekspresję genów IL-8 i E-selektyny i wydzielanie IL-8 przez komórki linii HUVEC stymulowane TNF- α . Kolejnym nośnikiem wykorzystanym do dostarczenia leku przeciwzapalnego (deksametazonu) jest kopolimer N-(2-hydroksypropylo) metakryloamidowy (HPMA) [98]. Deksametazon połączono z nośnikiem wiązaniem wrażliwym na pH. Badania *in vivo* na szczurzym modelu poadiuwantowego zapalenia stawów wykazały silniejsze działanie przeciwzapalne koniugatu w porównaniu z wolnym lekiem.

Dobrym nośnikiem leków w terapii r.z.s. może być albumina. U pacjentów z aktywnym r.z.s. obserwuje się niedobór albuminy we krwi, związany prawdopodobnie z jej zwiększo-



nym katabolizmem w miejscu zapalenia [72]. Sprzyja temu zwiększona przepuszczalność bariery naczyniowo-maziówkowej w stawach objętych stanem zapalnym [58]. Wunder i wsp. wykazali na myszach z zapaleniem stawów indukowanym kolagenem, że podana dożylnie albumina gromadzi się w łąkach objętych stanem zapalnym. Ilość zgromadzonej w łące objętej stanem zapalnym albuminy przewyższała 6–7-krotnie ilość albuminy zakumulowanej w łące zdrowej. Ponadto, sprzężenie MTX z albuminą może wydłużyć jego krótki okres biologicznego półtrwania. Efektywność koniugatu albuminy z MTX i wolnego MTX w hamowaniu stanu zapalnego porównano na mysim modelu zapalenia stawów indukowanego kolagenem. Koniugat, w porównaniu z wolnym MTX podawanym w tej samej dawce, w większym stopniu zmniejszał częstość występowania choroby, a także skuteczniej łagodził jej objawy [32,104].

Metotreksat sprzężano również z lipidami, a następnie włączano w strukturę liposomów (nie były to tradycyjne liposomy zawierające lek, ale koniugaty lek-liposomy). Liposomowe koniugaty MTX hamowały wydzielanie TNF- α i PGE₂ przez szczurze makrofagi otrzewnowe stymulowane lipopolisacharydem, natomiast wolny MTX nie wpływał na wydzielanie tych mediatorów zapalnych [100]. W badaniach na szczurzym modelu zapalenia stawów indukowanego antygenem, liposomowy koniugat MTX hamował postęp choroby efektywniej niż wolny lek [101].

PREPARATY REGULUJĄCE FUNKCJE OSTEOKLASTÓW I HAMUJĄCE NISZCZENIE KOŚCI

Ważnym elementem leczenia pacjentów z r.z.s. jest zapobieganie niszczeniu kości. Istotnymi regulatorami funkcji osteoklastów są RANK, jego ligand RANKL i osteoprotegeryna.

Osteoprotegeryna ma zdolność wiązania się z RANKL i zapobiegania oddziaływaniu RANK-RANKL, prowadzącemu do różnicowania, dojrzewania i aktywacji osteoklastów. W eksperymentalnym leczeniu r.z.s. wykorzystano osteoprotegerynę, a także białko fuzyjne złożone z rekombinowanej osteoprotegeryny i fragmentu Fc IgG. Skuteczność obu preparatów w zapobieganiu utracie kości potwierdziły badania *in vivo* na zwierzęcych modelach zapalenia stawów [11,80,109]. W innych doświadczeniach zastosowano niskocząsteczkowe związki nasilające ekspresję osteoprotegeryny. Wykazano, że skutecznie zapobiegają one utracie kości u szczurów z podciętym zapaleniem stawów [74]. Na najbardziej zaawansowanym etapie badań (II faza badań klinicznych) znajduje się ludzkie monoklonalne przeciwciało przeciwko RANKL (AMG-162, denosumab), testowane przez firmę Amgen [75].

Przełomem w leczeniu resorpcji kości są bisfosfoniany, np. rizedronian i zoledronian. Bisfosfoniany wykazują duże powinowactwo do wapnia, dlatego odkładają się w kościach. Hamują kalcyfikację oraz resorpcję kości zależną od osteoklastów. Skuteczność bisfosfonianów potwierdzono w wielu badaniach klinicznych i są one obecnie lekami pierwszego rzutu w leczeniu osteoporozy. Badania na zwierzęcych modelach zapalenia stawów potwierdziły efektywność bisfosfonianów w hamowaniu postępu niszczenia kości [29,33,39,82]. Obiecujące są również wyniki badań klinicznych rizedronianu [29,56,83], klodronianu [78] i zoledronianu [41].

Intensywne badania dotyczące zarówno patogenezy r.z.s., jak i efektywności nowych leków stwarzają nadzieję, że nauczymy się kontrolować przebieg r.z.s. minimalizując działania niepożądane terapeutyków.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., McShane D.J., Fries J.F., Cooper N.S., Healey L.A., Kaplan S.R., Liang M.H., Luthra H.S., et al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1988; 31: 315–324
- [2] Baharav E., Bar-Yehuda S., Madi L., Silberman D., Rath-Wolfson L., Halpren M., Ochaion A., Weinberger A., Fishman P.: Antiinflammatory effect of A3 adenosine receptor agonists in murine autoimmune arthritis models. *J. Rheumatol.*, 2005; 32: 469–476
- [3] Baker K.P.: BlyS - an essential survival factor for B cells: basic biology, links to pathology and therapeutic target. *Autoimmun. Rev.*, 2004; 3: 368–375
- [4] Barsante M.M., Roffe E., Yokoro C.M., Tafuri W.L., Souza D.G., Pinho V., Castro M.S., Teixeira M.M.: Anti-inflammatory and analgesic effects of atorvastatin in a rat model of adjuvant-induced arthritis. *Eur. J. Pharmacol.*, 2005; 516: 282–289
- [5] Baslund B., Tvede N., Danneskiold-Samsøe B., Larsson P., Panayi G., Petersen J., Petersen L.J., Beurskens F.J., Schuurman J., van de Winkel J.G., Parren P.W., Gracie J.A., Jongbloed S., Liew F.Y., McInnes I.B.: Targeting interleukin-15 in patients with rheumatoid arthritis: a proof-of-concept study. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 2686–2692
- [6] Berckmans R.J., Nieuwland R., Tak P.P., Böing A.N., Romijn F.P., Kraan M.C., Breedveld F.C., Hack C.E., Sturk A.: Cell-derived microparticles in synovial fluid from inflamed arthritic joints support coagulation exclusively via a factor VII-dependent mechanism. *Arthritis Rheum.*, 2002; 46: 2857–2866
- [7] Blom A.B., van Lent P.L., van Vuuren H., Holthuysen A.E., Jacobs C., van de Putte L.B., van de Winkel J.G., van den Berg W.B.: Fc γ R expression on macrophages is related to severity and chronicity of synovial inflammation and cartilage destruction during experimental immune-complex-mediated arthritis (ICA). *Arthritis Res.*, 2000; 2: 489–503
- [8] Bluestone J.A., St Clair E.W., Turka L.A.: CTLA4lg: bridging the basic immunology with clinical application. *Immunity*, 2006; 24: 233–238
- [9] Bombara M.P., Webb D.L., Conrad P., Marlor C.W., Sarr T., Ranges G.E., Aune T.M., Greve J.M., Blue M.L.: Cell contact between T cells and synovial fibroblasts causes induction of adhesion molecules and cytokines. *J. Leukoc. Biol.*, 1993; 54: 399–406
- [10] Brok H.P., Tekoppele J.M., Hakimi J., Kerwin J.A., Nijenhuis E.M., De Groot C.W., Bontrop R.E., Hart B.A.: Prophylactic and therapeutic effects of a humanized monoclonal antibody against the IL-2 receptor (DACLIZUMAB) on collagen-induced arthritis (CIA) in rhesus monkeys. *Clin. Exp. Immunol.*, 2001; 124: 134–141
- [11] Campagnuolo G., Bolon B., Feige U.: Kinetics of bone protection by recombinant osteoprotegerin therapy in Lewis rats with adjuvant arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2002; 46: 1926–1936
- [12] Chandrasekar D., Sistla R., Ahmad F.J., Khar R.K., Diwan P.V.: Folate coupled poly(ethyleneglycol) conjugates of anionic poly(amidoamine) dendrimer for inflammatory tissue specific drug delivery. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2007; 82: 92–103
- [13] Chandrasekar D., Sistla R., Ahmad F.J., Khar R.K., Diwan P.V.: The development of folate-PAMAM dendrimer conjugates for targeted delivery of anti-arthritic drugs and their pharmacokinetics and biodistribution in arthritic rats. *Biomaterials*, 2007; 28: 504–512
- [14] 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 α : findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum.*, 2000; 43: 2383–2390
- [15] Chen X., Oppenheim J.J., Howard O.M.: Chemokines and chemokine receptors as novel therapeutic targets in rheumatoid arthritis (RA): inhibitory effects of traditional Chinese medicinal components. *Cell. Mol. Immunol.*, 2004; 1: 336–342

- [16] Choy E.H., Rankin E.C., Kassimos D., Vetterlein O., Garyfallos A., Ravirajan C.T., Sopwith M., Eastell R., Kingsley G.H., Isenberg D.A., Panayi G.S.: The engineered human anti-tumor necrosis factor- α antibody CDP571 inhibits inflammatory pathways but not T cell activation in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1999; 26: 2310–2317
- [17] Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W., Dougados M., Furie R.A., Genovese M.C., Keystone E.C., Loveless J.E., Burmester G.R., Cravets M.W., Hesse E.W., Shaw T., Todoritis M.C., REFLEX Trial Group: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54: 2793–2806
- [18] Cohen S.B., Moreland L.W., Cush J.J., Greenwald M.W., Block S., Shergy W.J., Hanrahan P.S., Kraishi M.M., Patel A., Sun G., Bear M.B., 990145 Study Group: 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
- [19] Conway J.G., Andrews R.C., Beaudet B., Bickett D.M., Boncek V., Brodie T.A., Clark R.L., Crumrine R.C., Leenitzer M.A., McDougald D.L., Han B., Hedeon K., Lin P., Milla M., Moss M., Pink H., Rabinowitz M.H., Tippin T., Scates P.W., Selph J., Stimpson S.A., Warner J., Becherer J.D.: Inhibition of tumor necrosis factor- α (TNF- α) production and arthritis in the rat by GW3333, a dual inhibitor of TNF- α -converting enzyme and matrix metalloproteinases. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2001; 298: 900–908
- [20] Crowston J.G., Salmon M., Khaw P.T., Akbar A.N.: T-lymphocyte-fibroblast interactions. *Biochem. Soc. Trans.*, 1997; 25: 529–531
- [21] Dawson J., Engelhardt P., Kastelic T., Cheneval D., MacKenzie A., Ramage P.: Effects of soluble interleukin-1 type II receptor on rabbit antigen-induced arthritis: clinical, biochemical and histological assessment. *Rheumatology*, 1999; 38: 401–406
- [22] Deng G.M., Zheng L., Chan F.K., Lenardo M.: Amelioration of inflammatory arthritis by targeting the pre-ligand assembly domain of tumor necrosis factor receptors. *Nat. Med.*, 2005; 11: 1066–1072
- [23] Diaz de Stahl T., Andren M., Martinsson P., Verbeek J.S., Kleinau S.: Expression of Fc γ RIII is required for development of collagen-induced arthritis. *Eur. J. Immunol.*, 2002; 32: 2915–2922
- [24] Dinarello C.A.: Setting the cytokine trap for autoimmunity. *Nat. Med.*, 2003; 9: 20–22
- [25] Dinarello C.A.: Therapeutic strategies to reduce IL-1 activity in treating local and systemic inflammation. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2004; 4: 378–385
- [26] Ding C., Jones G.: Belimumab Human Genome Sciences/Cambridge Antibody Technology/GlaxoSmithKline. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2006; 7: 464–472
- [27] Distler J.H., Huber L.C., Gay S., Distler O., Pisetsky D.S.: Microparticles as mediators of cellular cross-talk in inflammatory disease. *Autoimmunity*, 2006; 39: 683–690
- [28] Dodeller F., Schulze-Koops H.: The p38 mitogen-activated protein kinase signaling cascade in CD4 T cells. *Arthritis Res. Ther.*, 2006; 8: 205
- [29] Eastell R., Devogelaer J.P., Peel N.F., Chines A.A., Bax D.E., Saccobon N., Nagant de Deuxchaisnes C., Russell R.G.: Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos. Int.*, 2000; 11: 331–337
- [30] Ehling A., Schäffler A., Herfarth H., Tarner I.H., Anders S., Distler O., Paul G., Distler J., Gay S., Schölmerich J., Neumann E., Müller-Ladner U.: The potential of adiponectin in driving arthritis. *J. Immunol.*, 2006; 176: 4468–4478
- [31] Felson D.T., Anderson J.J., Boers M., Bombardier C., Furst D., Goldsmith C., Katz L.M., Lightfoot R.Jr., Paulus H., Strand V., Tugwell P., Weinblatt M., Williams H.J., Wolfe F., Kieszak S.: American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1995; 38: 727–735
- [32] Fiehn C., Müller-Ladner U., Gay S., Krienke S., Freudenberg-Konrad S., Funk J., Ho A.D., Sinn H., Wunder A.: Albumin-coupled methotrexate (MTX-HSA) is a new anti-arthritis drug which acts synergistically to MTX. *Rheumatology*, 2004; 43: 1097–1105
- [33] Francis M.D., Hovancik K., Boyce R.W.: NE-58095: a diphosphonate which prevents bone erosion and preserves joint architecture in experimental arthritis. *Int. J. Tissue React.*, 1989; 11: 239–252
- [34] Furst D.E., Fleischmann R., Kopp E., Schiff M., Edwards C. III, Solinger A., Macri M., 990136 Study Group: A phase 2 dose-finding study of PEGylated recombinant methionyl human soluble tumor necrosis factor type I in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2005; 32: 2303–2310
- [35] Furst D.E., Weisman M., Paulus H.E., Bulpitt K., Weinblatt M., Polisson R., Zaug M., Kneer J., Van der Auvera P., Stevens R.M.: Intravenous human recombinant tumor necrosis factor receptor p55-Fc IgG1 fusion protein, Ro 45-2081 (lenercept): results of a dose-finding study in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2003; 30: 2123–2126
- [36] Haringman J.J., Gerlag D.M., Smeets T.J., Baeten D., van den Bosch F., Bresnihan B., Breedveld F.C., Dinant H.J., Legay F., Gram H., Loetscher P., Schmoeder R., Woodworth T., Tak P.P.: A randomized controlled trial with an anti-CCL2 (anti-monocyte chemoattractant protein 1) monoclonal antibody in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54: 2387–2392
- [37] Haringman J.J., Kraan M.C., Smeets T.J., Zwiderman K.H., Tak P.P.: Chemokine blockade and chronic inflammatory disease: proof of concept in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003; 62: 715–721
- [38] Hattori Y., Maitani Y.: Folate-linked lipid-based nanoparticle for targeted gene delivery. *Curr. Drug Deliv.*, 2005; 2: 243–252
- [39] Herrak P., Görtz B., Hayer S., Redlich K., Reiter E., Gasser J., Bergmeister H., Kollias G., Smolen J.S., Schett G.: Zoledronic acid protects against local and systemic bone loss in tumor necrosis factor-mediated arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2004; 50: 2327–2337
- [40] Hsu Y.H., Li H.H., Hsieh M.Y., Liu M.F., Huang K.Y., Chin L.S., Chen P.C., Cheng H.H., Chang M.S.: Function of interleukin-20 as a proinflammatory molecule in rheumatoid and experimental arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54: 2722–2733
- [41] Jarrett S.J., Conaghan P.G., Sloan V.S., Papanastasiou P., Ortmann C.E., O'Connor P.J., Grainger A.J., Emery P.: Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54: 1410–1414
- [42] Joosten L.A., Netea M.G., Kim S.H., Yoon D.Y., Oppers-Walgreen B., Radstake T.R., Barrera P., van de Loo F.A., Dinarello C.A., van den Berg W.B.: IL-32, a proinflammatory cytokine in rheumatoid arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 3298–3303
- [43] Jovanovic D.V., Di Battista J.A., Martel-Pelletier J., Jolicoeur F.C., He Y., Zhang M., Mineau F., Pelletier J.P.: IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL- β and TNF- α , by human macrophages. *J. Immunol.*, 1998; 160: 3513–3521
- [44] Kanda H., Hamasaki K., Kubo K., Tateishi S., Yonezumi A., Kanda Y., Yamamoto K., Mimura T.: Antiinflammatory effect of simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2002; 29: 2024–2026
- [45] Kaplan M.: Eculizumab (Alexion). *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2002; 3: 1017–1023
- [46] Kato K., Miyake K., Igarashi T., Yoshino S., Shimada T.: Human immunodeficiency virus vector-mediated intra-articular expression of angiostatin inhibits progression of collagen-induced arthritis in mice. *Rheumatol. Int.*, 2005; 25: 522–529
- [47] Keane J., Gershon S., Wise R.P., Mirabile-Levens E., Kasznica J., Schwieterman W.D., Siegel J.N., Braun M.M.: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345: 1098–1104
- [48] Keystone E.: Treatments no longer in development for rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002; 61(Suppl.2): ii43–ii45
- [49] Kleinau S., Martinsson P., Heyman B.: Induction and suppression of collagen-induced arthritis is dependent on distinct Fc γ receptors. *J. Exp. Med.*, 2000; 191: 1611–1616
- [50] Knedla A., Neumann E., Müller-Ladner U.: Developments in the synovial biology field 2006. *Arthritis Res. Ther.*, 2007; 9: 209
- [51] Koenders M.I., Lubberts E., Oppers-Walgreen B., van den Bersselaar L., Helsen M.M., Di Padova F.E., Boots A.M., Gram H., Joosten L.A., van den Berg W.B.: Blocking of interleukin-17 during reactivation of experimental arthritis prevents joint inflammation and bone erosion by decreasing RANKL and interleukin-1. *Am. J. Pathol.*, 2005; 167: 141–149
- [52] Koenders M.I., Lubberts E., van de Loo F.A., Oppers-Walgreen B., van den Bersselaar L., Helsen M.M., Kolls J.K., Di Padova F.E., Joosten L.A., van den Berg W.B.: Interleukin-17 acts independently of TNF- α under arthritic conditions. *J. Immunol.*, 2006; 176: 6262–6269



- [53] Kong Y.Y., Feige U., Sarosi I., Bolon B., Tafuri A., Morony S., Capparelli C., Li J., Elliott R., McCabe S., Wong T., Campagnuolo G., Moran E., Bogoch E.R., Van G., Nguyen L.T., Ohashi P.S., Lacey D.L., Fish E., Boyle W.J., Penninger J.M.: Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature*, 1999; 402: 304–309
- [54] Kremer J.M., Westhovens R., Leon M., Di Giorgio E., Alten R., Steinfeld S., Russell A., Dougados M., Emery P., Nuamah I.F., Williams G.R., Becker J.C., Haggerty D.T., Moreland L.W.: Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 349: 1907–1915
- [55] Kreutz G.: European regulatory aspects on new medicines targeted at treatment of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999; 58 (Suppl.1): 192–195
- [56] Lange U., Illgner U., Teichmann J., Schleenbecker H.: Skeletal benefit after one year of risedronate therapy in patients with rheumatoid arthritis and glucocorticoid-induced osteoporosis: a prospective study. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 2004; 24: 33–38
- [57] Leung B.P., Sattar N., Crilly A., Prach M., McCarey D.W., Payne H., Madhok R., Campbell C., Gracie J.A., Liew F.Y., McInnes I.B.: A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J. Immunol.*, 2003; 170: 1524–1530
- [58] Levick J.R.: Permeability of rheumatoid and normal human synovium to specific plasma proteins. *Arthritis Rheum.*, 1981; 24: 1550–1560
- [59] Lipsky P., Kavanaugh A.: Rheumatoid arthritis. W: *Clinical Immunology. Principles and practice*, red.: R.R. Rich, T.A. Fleisher, W.T. Shearer, H.W.Jr. Schroeder, B.L. Kotzin. Mosby, London 2001, 61.1–61.21
- [60] Mackay F., Sierro F., Grey S.T., Gordon T.P.: The BAFF/APRIL system: an important player in systemic rheumatic diseases. *Curr. Dir. Autoimmun.*, 2005; 8: 243–265
- [61] Magne D., Palmer G., Barton J.L., Mezin F., Talbot-Ayer D., Bas S., Duffy T., Noger M., Guerne P.A., Nicklin M.J., Gabay C.: The new IL-1 family member IL-1F8 stimulates production of inflammatory mediators by synovial fibroblasts and articular chondrocytes. *Arthritis Res. Ther.*, 2006; 8: R80
- [62] Maini R.N., Paulus H., Breedveld F.C., Moreland L.W., William St Clair E., et al.: rHuIL-10 in subjects with active rheumatoid arthritis (RA): a phase I and cytokine study. *Arthritis Rheum.*, 1997; 40: S224
- [63] Maini R.N., Taylor P.C., Szechinski J., Pavelka K., Broll J., Balint G., Emery P., Raemen F., Petersen J., Smolen J., Thomson D., Kishimoto T., CHARISMA Study Group: Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54: 2817–2829
- [64] McCarey D.W., McInnes I.B., Madhok R., Hampson R., Scherbakov O., Ford I., Capell H.A., Sattar N.: Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004; 363: 2015–2021
- [65] MedImmune Discontinues Rheumatoid Arthritis and Psoriasis Trials for Vitaxin(R). http://goliath.ecnext.com/coms2/gi_0199-4258468/MedImmune-Discontinues-Rheumatoid-Arthritis-and.html#abstract (11.02.2008)
- [66] Mohan N., Edwards E.T., Cupps T.R., Oliverio P.J., Sandberg G., Crayton H., Richert J.R., Siegel J.N.: Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor α therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.*, 2001; 44: 2862–2869
- [67] Mojcik C.F., Kremer J., Bingham C., et al.: Results of a phase 2B study of the humanized anti-C5 antibody eculizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004; 63(Suppl.1): 301
- [68] Moreland L., Gugliotti R., King K., Chase W., Weisman M., Greco T., Fife R., Korn J., Simms R., Tesser J., Hillson J., Caldwell J., Schnitzer T., Lyons D., Schwertschlag U.: Results of a phase-I/II randomized, masked, placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-11 (rhIL-11) in the treatment of subjects with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.*, 2001; 3: 247–252
- [69] Mugnier B., Poullin P., Lefevre P., Roudier J.: Clinical improvement in a patient with severe rheumatoid arthritis and chronic hepatitis B after prosorba column immunoadsorption: a one-year followup. *Arthritis Rheum.*, 2003; 49: 722–723
- [70] Nabbe K.C., Blom A.B., Holthuysen A.E., Boross P., Roth J., Verbeeck S., van Lent P.L., van den Berg W.B.: Coordinate expression of activating Fc receptors I and III and inhibiting Fc γ receptor type II in the determination of joint inflammation and cartilage destruction during immune complex-mediated arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2003; 48: 255–265
- [71] Nevozhay D., Kańska U., Budzyńska R., Boratyński J.: Współczesny stan badań nad koniugatami i innymi systemami dostarczania leków w leczeniu schorzeń nowotworowych i innych jednostek chorobowych. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 350–360
- [72] Niwa Y., Iio A., Niwa G., Sakane T., Tsunematsu T., Kanoh T.: Serum albumin metabolism in rheumatic diseases: relationship to corticosteroids and peptic ulcer. *J. Clin. Lab Immunol.*, 1990; 31: 11–16
- [73] Oliver S.J., Cheng T.P., Banquerigo M.L., Brahn E.: Suppression of collagen-induced arthritis by an angiogenesis inhibitor, AGM-1470, in combination with cyclosporin: reduction of vascular endothelial growth factor (VEGF). *Cell Immunol.*, 1995; 166: 196–206
- [74] Onyia J.E., Galvin R.J., Ma Y.L., Halladay D.L., Miles R.R., Yang X., Fuson T., Cain R.L., Zeng Q.Q., Chandrasekhar S., Emkey R., Xu Y., Thirunavukkarasu K., Bryant H.U., Martin T.J.: Novel and selective small molecule stimulators of osteoprotegerin expression inhibit bone resorption. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2004; 309: 369–379
- [75] Pipeline. http://www.abgenix.com/science/pipeline.jsp?sortBy=2d_0d (11.02.2008)
- [76] Plater-Zyberk C., Joosten L.A., Helsen M.M., Sattouet-Roche P., Siegfried C., Alouani S., van De Loo F.A., Graber P., Aloni S., Cirillo R., Lubberts E., Dinarello C.A., van Den Berg W.B., Chvatchko Y.: Therapeutic effect of neutralizing endogenous IL-18 activity in the collagen-induced model of arthritis. *J. Clin. Invest.*, 2001; 108: 1825–1832
- [77] Rose-John S., Schoolink H.: CDP-870. Celltech/Pfizer. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2003; 4: 588–592
- [78] Rovetta G., Monteforte P.: Efficacy of disodium-clodronate in the management of joint pain in rheumatoid arthritis. Six months open study. *Minerva Med.*, 2003; 94: 353–357
- [79] Rudolphi K., Gerwin N., Verzijl N., van der Kraan P., van den Berg W., Pralncasan, an inhibitor of interleukin-1 β converting enzyme, reduces joint damage in two murine models of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2003; 11: 738–746
- [80] Saidenberg-Kermanac'h N., Corrado A., Lemeiter D., deVernejoul M.C., Boissier M.C., Cohen-Solal M.E.: TNF- α antibodies and osteoprotegerin decrease systemic bone loss associated with inflammation through distinct mechanisms in collagen-induced arthritis. *Bone*, 2004; 35: 1200–1207
- [81] Senolt L., Housa D., Vernerová Z., Jirásek T., Svobodová R., Veigl D., Anderlová K., Müller-Ladner U., Pavelka K., Haluzík M.: Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007; 66: 458–463
- [82] Sims N.A., Green J.R., Glatt M., Schlicht S., Martin T.J., Gillespie M.T., Romas E.: Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2004; 50: 2338–2346
- [83] Singer F.R., Clemens T.L., Eusebio R.A., Bekker P.J.: Risedronate, a highly effective oral agent in the treatment of patients with severe Paget's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998; 83: 1906–1910
- [84] Smeets R.L., van de Loo F.A., Joosten L.A., Arntz O.J., Bennink M.B., Loesberg W.A., Dmitriev I.P., Curiel D.T., Martin M.U., van den Berg W.B.: Effectiveness of the soluble form of the interleukin-1 receptor accessory protein as an inhibitor of interleukin-1 in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2003; 48: 2949–2958
- [85] Smolen J.S., Keystone E.C., Emery P., Breedveld F.C., Betteridge N., Burmester G.R., Dougados M., Ferraccioli G., Jaeger U., Klareskog L., Kvien T.K., Martin-Mola E., Pavelka K., Working Group on the Rituximab Consensus Statement: Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007; 66: 143–150
- [86] Sone H., Kawakami Y., Sakauchi M., Nakamura Y., Takahashi A., Shimano H., Okuda Y., Segawa T., Suzuki H., Yamada N.: Neutralization of vascular endothelial growth factor prevents collagen-induced arthritis and ameliorates established disease in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001; 281: 562–568
- [87] Stout R.D.: Macrophage activation by T cells: cognate and non-cognate signals. *Curr. Opin. Immunol.*, 1993; 5: 398–403
- [88] Straub R.H., Harle P., Yamana S., Matsuda T., Takasugi K., Kishimoto T., Nishimoto N.: Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy favors adrenal androgen secretion in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54: 1778–1785
- [89] Takahashi H., Kato K., Miyake K., Hirai Y., Yoshino S., Shimada T.: Adeno-associated virus vector-mediated anti-angiogenic gene therapy for collagen-induced arthritis in mice. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2005; 23: 455–461

- [90] Tan Sardjono C., Mottram P.L., van de Velde N.C., Powell M.S., Power D., Slocombe R.F., Wicks I.P., Campbell I.K., McKenzie S.E., Brooks M., Stevenson A.W., Hogarth P.M.: Development of spontaneous multisystem autoimmune disease and hypersensitivity to antibody-induced inflammation in Fcγ receptor IIa-transgenic mice. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 3220–3229
- [91] Temming K., Lacombe M., van der Hoeven P., Prakash J., Gonzalo T., Dijkers E.C., Orfi L., Kéri G., Poelstra K., Molema G., Kok R.J.: Delivery of the p38 MAPkinase inhibitor SB202190 to angiogenic endothelial cells: development of novel RGD-equipped and PEGylated drug-albumin conjugates using platinum(II)-based drug linker technology. *Bioconjug. Chem.*, 2006; 17: 1246–1255
- [92] Thabet M.M., Huizinga T.W.: Drug evaluation: apratastat, a novel TACE/MMP inhibitor for rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2006; 7: 1014–1019
- [93] Trachsel E., Bootz F., Silacci M., Kaspar M., Kosmehl H., Neri D.: Antibody-mediated delivery of IL-10 inhibits the progression of established collagen-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2007; 9: R9
- [94] Trentham D.E., Townes A.S., Kang A.H.: Autoimmunity to type II collagen an experimental model of arthritis. *J. Exp. Med.*, 1977; 146: 857–868
- [95] United States Securities and Exchange Commission. <http://www.vpharm.com/assets/pdfs/vrtx10k2006.pdf> (11.02.2008)
- [96] van Riel P.L., Freundlich B., Macpeek D., Pedersen R., Foehl J.R., Singh A.: Patient-reported health outcomes in a trial of etanercept monotherapy versus combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the ADORE trial. *Ann. Rheum. Dis.* (w druku)
- [97] van Roon J.A., Bijlsma J.W., van de Winkel J.G., Lafeber F.P.: Depletion of synovial macrophages in rheumatoid arthritis by an anti-FcγRII-calicheamicin immunocjugate. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005; 64: 865–870
- [98] Wang D., Miller S.C., Liu X.M., Anderson B., Wang X.S., Goldring S.R.: Novel dexamethasone-HPMA copolymer conjugate and its potential application in treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2007; 9: R2
- [99] Wilder R.L.: Integrin alpha V beta 3 as a target for treatment of rheumatoid arthritis and related rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002; 61 (Suppl.2): ii96–ii99
- [100] Williams A.S., Topley N., Amos N., Williams B.D.: Effect of three lipophilic methotrexate derivatives upon mediator release by lipopolysaccharide-stimulated rat peritoneal macrophages. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1994; 46: 291–295
- [101] Williams A.S., Topley N., Dojcinov S., Richards P.J., Williams B.D.: Amelioration of rat antigen-induced arthritis by liposomally conjugated methotrexate is accompanied by down-regulation of cytokine mRNA expression. *Rheumatology*, 2001; 40: 375–383
- [102] Williams R.O., Marinova-Mutafchieva L., Feldmann M., Maini R.N.: Evaluation of TNF-alpha and IL-1 blockade in collagen-induced arthritis and comparison with combined anti-TNF-alpha/anti-CD4 therapy. *J. Immunol.*, 2000; 165: 7240–7245
- [103] Wines B.D., Gavin A., Powell M.S., Steinitz M., Buchanan R.R., Mark Hogarth P.: Soluble FcγRIIa inhibits rheumatoid factor binding to immune complexes. *Immunology*, 2003; 109: 246–254
- [104] Wunder A., Müller-Ladner U., Stelzer E.H., Funk J., Neumann E., Stehle G., Pap T., Sinn H., Gay S., Fiehn C.: Albumin-based drug delivery as novel therapeutic approach for rheumatoid arthritis. *J. Immunol.*, 2003; 170: 4793–4801
- [105] Yuasa T., Kubo S., Yoshino T., Ujike A., Matsumura K., Ono M., Ravetch J.V., Takai T.: Deletion of Fcγ receptor IIB renders H-2(b) mice susceptible to collagen-induced arthritis. *J. Exp. Med.*, 1999; 189: 187–194
- [106] Zhang Y., Hegen M., Xu J., Keith J.C., Jr., Jin G., Du X., Cummons T., Sheppard B.J., Sun L., Zhu Y., Rao V.R., Wang Q., Xu W., Cowling R., Nickerson-Nutter C.L., Gibbons J., Skotnicki J., Lin L.L., Levin J.: Characterization of (2R, 3S)-2-([(4-(2-butynyloxy)phenyl)sulfonyl]amino)-N,3-dihydroxybutanamide, a potent and selective inhibitor of TNF-α converting enzyme. *Int. Immunopharmacol.*, 2004; 4: 1845–1857
- [107] Zhang Y., Xu J., Levin J., Hegen M., Li G., Robertshaw H., Brennan F., Cummons T., Clarke D., Vansell N., Nickerson-Nutter C., Barone D., Mohler K., Black R., Skotnicki J., Gibbons J., Feldmann M., Frost P., Larsen G., Lin L.L.: Identification and characterization of 4-[(4-(2-butynyloxy)phenyl)sulfonyl]-N-hydroxy-2,2-dimethyl-(3S)thiomorpholinecarboxamide (TMI-1), a novel dual tumor necrosis factor-α-converting enzyme/matrix metalloprotease inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2004; 309: 348–355
- [108] Zimmermann-Górska I.: *Choroby reumatyczne*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1993
- [109] Zwerina J., Hayer S., Tohidast-Akrad M., Bergmeister H., Redlich K., Feige U., Dunstan C., Kollias G., Steiner G., Smolen J., Schett G.: Single and combined inhibition of tumor necrosis factor, interleukin-1, and RANKL pathways in tumor necrosis factor-induced arthritis: effects on synovial inflammation, bone erosion, and cartilage destruction. *Arthritis Rheum.*, 2004; 50: 277–290

