

Received: 2012.01.11
Accepted: 2012.06.13
Published: 2012.09.12

Przeciwciała monoklonalne w terapii celowanej

Monoclonal antibodies in targeted therapy

Beata Powroźnik, Paulina Kubowicz, Elżbieta Pękała

Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński
- Collegium Medicum w Krakowie

Streszczenie

Terapia celowana jest nową metodą terapeutyczną polegającą na hamowaniu określonych szlaków molekularnych. Główną rolę w nowoczesnej terapii odgrywiają przeciwciała monoklonalne, zaliczane do grupy leków biologicznych. Warunkiem powodzenia leczenia ukierunkowanego molekularnie jest zdefiniowanie właściwego „celu molekularnego”, dobranie odpowiedniego leku aktywnego wobec określonego „celu” oraz wyselekcjonowanie grupy chorych, która odnosi korzyści z leczenia. Wprowadzenie do terapii leków ukierunkowanych na cele molekularne przyczyniło się do poprawy wyników leczenia wielu ciężkich i przewlekłych schorzeń. Chociaż swoiste dla nich działania niepożądane są uważane za mniej nasilone i lepiej tolerowane niż indukowane przez standardową terapię, są przyczyną innych niepożądanych objawów, także mogących czasami zagrażać życiu pacjenta. Odpowiedni dobór chorych i monitorowanie leczenia znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia niebezpiecznych dla życia powikłań. Jednak nadal bardzo niewiele wiemy o odległych powikłaniach leczenia molekularnego. W USA i Europie zarejestrowano około 31 terapeutycznych przeciwciał monoklonalnych, 160 dopuszczono do badań klinicznych. W pracy przedstawiono terapeutyczne przeciwciała monoklonalne stosowane obecnie w terapii.

Słowa kluczowe:

leki biologiczne • przeciwciała monoklonalne • cel molekularny • terapia celowana

Summary

Targeted therapy is a new therapeutic method consisting in the inhibition of specific molecular pathways. In modern therapy, the key role is played by monoclonal antibodies, included in the group of biological agents. The success of molecularly targeted therapy is to define the proper “molecular target”, selecting the right drug active against a specific “target” and selecting a group of patients who benefit from treatment. Introduction of targeted therapy resulted in improved results of the treatment of many serious and chronic diseases. In general, targeted molecular therapies have good toxicity profiles, but some patients are exquisitely sensitive to these drugs and can develop particular and severe toxicities. Patient selection and proper monitoring significantly decrease the risk of life-threatening adverse events. Data concerning late side effects are still unavailable because of the short follow-up of molecularly targeted therapy. Currently in the U.S. and Europe there are approximately 31 registered therapeutic monoclonal antibodies, while 160 are subjected to clinical trials. This paper presents an overview of therapeutic monoclonal antibodies currently used in therapy and the present state of knowledge about them.

Key words:

biological drugs • monoclonal antibodies • molecular target • targeted therapy

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1009980>

Word count: 4894
Tables: 2
Figures: 1
References: 69

Adres autorki: dr hab. Elżbieta Pękala, Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, ul. Medyczna 9, 30-68 Kraków, e-mail: elzbieta.pekala@uj.edu.pl

Wykaz skrótów: **ADCC** – cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (antibody-dependent cell mediated cytotoxicity); **AMD** – zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (age-related macular degeneration); **BMD** – mineralna gęstość kości (bone mineral density); **CDC** – cytotoksyczność zależna od dopełniacza (complement dependent cytotoxicity); **CLL** – przewlekłe białaczki limfocytarne (chronic lymphocytic leukemia); **CNV** – neowaskularyzacja naczyniówkowa (choroidal neovascularization); **CRC** – rak jelita grubego (colorectal cancer); **DAS** – wskaźnik aktywności choroby (disease activity score); **DLQI** – wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (dermatology life quality index); **EGFR** – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor); **EMEA** – Europejska Agencja Leków (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products); **FDA** – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration); **HAMA** – odpowiedź immunologiczną przeciwko obcogatunkowej mysiej immunoglobulinie (human anti-mouse antibody response); **HER2** – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (human epidermal growth factor receptor 2); **ICAM-1** – cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1 (intercellular adhesion molecule 1); **IgG** – immunoglobulina G; **LFA-1** – antygen związany z czynnością limfocytów 1 (leukocyte function-associated antigen-1); **LMPCh** – leki modyfikujące przebieg choroby; **mAbs** – przeciwciała monoklonalne (monoclonal antibodies); **MRI** – obrazowanie magnetyczno-rezonansowe (magnetic resonance imaging); **MS** – stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis); **MTX** – metotreksat; **NHL** – chłoniaki nieziarnicze (non Hodgkin's lymphomas); **OCT** – optyczna koherentna tomografia (optical coherence tomography); **PML** – postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (progressive multifocal leukoencephalopathy); **RA** – reumatoidalne zapalenie stawów (rheumatoid arthritis); **RANK** – aktywator receptora jądrowego czynnika κ B (receptor activator for nuclear factor κ B); **RANKL** – ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B (receptor activator for nuclear factor κ B ligand); **scFv** – przeciwciała z jednego łańcucha (single-chain Fv); **TNF- α** – czynnik martwicy guza (tumor necrosis factor); **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (vascular endothelial growth factor receptor).

WSTĘP

Przeciwciała monoklonalne (mAbs – monoclonal antibodies) to nowa grupa leków biologicznych, która rozwinęła się dzięki odkryciom naukowym wyjaśniającym rolę mechanizmów immunologicznych i poszczególnych czynników w patogenezie wielu chorób. Są to immunoglobuliny, które swoiście łączą się z innymi białkami (determinantami antygenowymi) obecnymi na powierzchni komórek znajdujących się w układzie krążenia lub w obrębie tkanek. Ich zadaniem jest modyfikowanie reakcji immunologicznych. Interakcja ta najczęściej powoduje zahamowanie aktywności białka, czyli ma działanie immunosupresyjne [22]. Przeciwciała mAbs znalazły zastosowanie w różnych dziedzinach medycyny, takich jak: onkologia, transplantologia, dermatologia czy kardiologia. Stanowią obiecującą alternatywę dla tradycyjnych metod leczenia schorzeń o podłożu autoimmunologicznym, osteoporozy, astmy czy związanego z wiekiem zwyrodnienia plamki żółtej (tabela 1) [47]. Większość przeciwciał stosowanych w terapii ma charakter immunoglobulin G (IgG). Cząsteczka IgG jest glikoproteiną, kształtem przypominającą literę Y, zbudowaną z dwóch polipeptydowych łańcuchów lekkich (L) i dwóch ciężkich (H), połączonych mostkiem disulfidowym. W obydwu

typach łańcuchów występują części zmienne (Fab) oraz części stałe (Fc). Część zmienna ma miejsce wiążące antygen, natomiast część stała jest identyczna dla wszystkich immunoglobulin tego samego izotypu [58].

Prawdziwym przełomem w otrzymywaniu przeciwciał monoklonalnych było opracowanie w 1975 r. przez Köhlera i Milsteina metody uzyskiwania komórek hybrydowych (Nagroda Nobla w 1984 r., w dziedzinie medycyny) [53]. W najnowszych technikach molekularnych służących otrzymywaniu ludzkich przeciwciał monoklonalnych wykorzystuje się biblioteki fagowe lub transgeniczne myszy z genami ludzkich immunoglobulin [10]. Immunizacja transgenicznych myszy Xenomouse (Abgenix) i HuMab Mouse (Medarex), zawierających wymienione immunoglobulinowe łańcuchy ciężkie i kappa na ludzkie odpowiedniki, pozwala na uzyskanie znaczących ilości ludzkich przeciwciał, które nie wymagają dalszej obróbki biotechnologicznej [43].

Pierwsze przeciwciała pochodzenia mysiego, po wprowadzeniu do organizmu ludzkiego, indukowały silną odpowiedź immunologiczną przeciwko obcogatunkowej mysiej immunoglobulinie (tzw. reakcja HAMA – human anti-mouse antibody response), co znacznie ograniczyło ich zastosowanie

Tabela 1. Przeciwciała monoklonalne stosowane w terapii celowanej

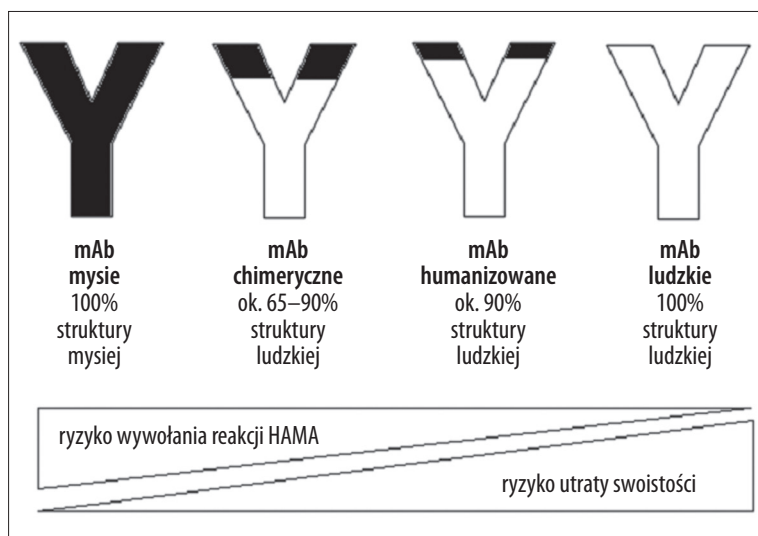
Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa	Cel molekularny; rodzaj przeciwciała	Wskazanie terapeutyczne	Rejestracja
Ofatumumab	Arzerra	CD20; ludzkie IgG1	przewlekła białaczka limfocytarna	2009
Tositumomab- ¹³¹ I	Bexxar	CD20; mysie IgG2a	chłoniak niezłośliwy	2003
Ibritumomab-tiuxetan	Zevalin	CD20; mysie IgG1	chłoniak niezłośliwy	2002
Rituximab	Rituxan	CD20; chimeryczne IgG1	chłoniak niezłośliwy	1997
Gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	CD33; humanizowane IgG4	ostra białaczka szpikowa	2000*
Alemtuzumab	Campath-1H	CD52; humanizowane IgG1	ostra białaczka szpikowa	2001
Panitumumab	Vectibix	EGFR; ludzkie IgG2	rak jelita	2006
Cetuximab	Erbix	EGFR; chimeryczne IgG1	rak jelita	2004
Trastuzumab	Herceptin	HER2; humanizowane IgG1	rak piersi	1998
Bevacizumab	Avastin	VEGF; humanizowane IgG1	rak jelita	2004
Eculizumab	Soliris	C5; humanizowane IgG2/4	napadowa nocna hemoglobinuria	2007
Muromonab-CD3	Orthoclone OKT3	CD3; mysie IgG2a	profilaktyka reakcji odrzucenia przeszczepu	1986*
Basiliximab	Simulect	IL2R; chimeryczne IgG1	profilaktyka reakcji odrzucenia przeszczepu	1998
Daclizumab	Zenapax	IL2R; humanizowane IgG1	profilaktyka reakcji odrzucenia przeszczepu	1997*
Efalizumab	Raptiva	CD11a; humanizowane IgG1	łuszczyca plackowata	2003*
Tocilizumab	Actemra	IL6R; humanizowane IgG1	reumatoidalne zapalenie stawów	2010
Ustekinumab	Stelara	IL12/23; ludzkie IgG1	łuszczyca plackowata	2009
Omalizumab	Xolair	IgE; humanizowane IgG1	astma	2003
Natalizumab	Tysabri	α 4 integryna; humanizowane IgG4	stwardnienie rozsiane	2004
Golimumab	Simponi	TNF; ludzkie IgG1	reumatoidalne i łuszczycowe zapalenie stawów, ZZSK	2009
Certolizumab pegol	Cimzia	TNF; humanizowane Fab' pegylowane	choroba Crohna	2008
Adalimumab	Humira	TNF; ludzkie IgG1	reumatoidalne zapalenie stawów	2002
Infliximab	Remicade	TNF; chimeryczne IgG1	choroba Crohna	1998
Abciximab	Reopro	GPIIb/IIIa; chimeryczne IgG1 Fab'	prewencja zakrzepów po zabiegach rewaskularyzacyjnych	1994
Denosumab	Prolia	RANK-L; humanizowane IgG2	osteoporoza	2010
Palivizumab	Synagis	RSV; humanizowane IgG1	zakażenia RSV	1998
Ranibizumab	Lucentis	VEGF; humanizowane IgG1 Fab'	AMD	2006

* Preparaty wycofane w USA.

(ryc. 1). Stosując metody inżynierii genetycznej podjęto próby modyfikowania przeciwciał celem zmniejszenia ich immunogenności i wydłużenia czasu półtrwania w surowicy ($T_{1/2}$). Powstały przeciwciała chimeryczne w 65–90% będące przeciwciałami ludzkimi. Są one zbudowane z mysich regionów zmiennych, odpowiadających za rozpoznanie antygeny, które zostały przyłączone do części stałej lub efektorowej przeciwciała ludzkiego. Natomiast przeciwciała humanizowane, będące w 95% przeciwciałami ludzkimi,

są utworzone przez wszczepienie mysich regionów dużej zmienności lub regionów określonej komplementarności, mających determinować swoistość przeciwciała. Dzięki rozwojowi inżynierii genetycznej udało się także otrzymać w pełni ludzkie przeciwciała monoklonalne (ryc. 1) [23].

Przeciwciała monoklonalne w swojej nazwie międzynarodowej mają wspólną końcówkę – „mab”. W nazwie zawarty jest również typ przeciwciała (tabela 2) [58].



Ryc. 1. Proces humanizowania przeciwciał – od struktury mysiego do w pełni ludzkiego przeciwciała monoklonalnego

Tabela 2. Międzynarodowe nazewnictwo przeciwciał monoklonalnych

Przeciwciało monoklonalne	Fragment zmienny	Fragment stały	Przykład
Mysie	- o -		Adrecolomab
Chimeryczne	- xi -	- mab	Infliximab
Humanizowane	- zu -		Efalizumab
Ludzkie	- u -		Adulimumab

Niezwykle obiecujące wydaje się użycie w terapii tzw. przeciwciał monoklonalnych o podwójnej swoistości (biswoistości). W tego typu przeciwciałach jedno ramię skierowane jest przeciwko antygenom na powierzchni guza. Drugie ma na celu zwiększenie skuteczności przeciwnowotworowej, np. poprzez skierowanie go przeciwko antygenom na powierzchni komórek efektorowych układu immunologicznego. Przeciwciała monoklonalne biswoiste otrzymywane są w procesie chemicznego sprzęgnięcia dwóch różnych przeciwciał, przez co uzyskuje się cząsteczkę zawierającą cztery miejsca wiążące antygen (cztery fragmenty Fab), a każda z par fragmentów Fab wiąże inną cząstkę. Tego typu przeciwciała można także uzyskać w wyniku fuzji dwóch hybrid, wytwarzających przeciwciała o różnej swoistości. Celem zastosowania takich przeciwciał jest bardziej efektywna stymulacja układu odpornościowego gospodarza do niszczenia komórek nowotworowych [28]. Interesującą alternatywę dla klasycznych mAbs mogą stanowić rekombinowane przeciwciała o zmniejszonej masie cząsteczkowej. Są to jednołańcuchowe białka wiążące antygen, znane także pod nazwą scFV (single-chain Fv – jednołańcuchowe fragmenty Fv lub przeciwciała z jednego łańcucha). Najczęściej stosowaną metodą ich uzyskiwania jest technologia phage display. Przeciwciała monoklonalne o zmniejszonej masie łatwiej penetrują wnętrze guzów, wykazują większą zdolność do akumulacji oraz cechują się krótszym czasem krążenia we krwi [4].

PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE W TRANSPLANTOLOGII

Główny cel stosowania przeciwciał monoklonalnych w transplantologii, to przede wszystkim profilaktyka i leczenie epizodów ostrego odrzucania przeszczepu. Do leków

immunosupresyjnych stosowanych w transplantologii należy muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3), mysie przeciwciało anti-CD3 stosowane w leczeniu ostrego odrzucania przeszczepu nerki. Orthoclone swoiście rozpoznaje epitop CD3 ulegający ekspresji na wszystkich limfocytach T [33,41]. W leczeniu choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” znalazł zastosowanie basiliximab (Simulect, Novartis) [26], chimeryczne przeciwciało anti-CD25, które selektywnie wiąże się z receptorem dla IL-2 na aktywowanych limfocytach T i nie dopuszcza do dalszej ich proliferacji klonalnej, nie wpływa natomiast na spoczynkowe limfocyty T, a także nie zmniejsza liczby limfocytów T. Daclizumab (Zenepax, Hoffman La Roche) to z kolei humanizowane przeciwciało stosowane w celu zmniejszenia częstości ostrego odrzucania przeszczepu. Selektywnie wiąże się z podjednostką TAC receptora dla IL-2 na aktywowanych limfocytach T i nie dopuszcza do ich dalszej proliferacji klonalnej. Nie wpływa także na spoczynkowe limfocyty T i nie zmniejsza liczby limfocytów T [41].

IMMUNOTERAPIA NOWOTWORÓW

Stosowanie przeciwciał monoklonalnych w onkologii jest związane z ich selektywnym oddziaływaniem ze ściśle zdefiniowanym celem molekularnym w komórkach nowotworowych, które prowadzi do zablokowania szlaków onkogenezy. mAbs niszczą komórki nowotworowe poprzez aktywację odpowiedzi immunologicznej w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC – antibody-dependent cell mediated cytotoxicity) lub cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (CDC – complement dependent cytotoxicity). Do śmierci komórki nowotworowej może również dochodzić w wyniku

nasilenia przez przeciwciała apoptozy, modulowania reakcji ligand-receptor lub blokowania określonego receptora dla czynnika wzrostu. Leczenie celowane jest ukierunkowane także na interferowanie z procesem powstawania nowych naczyń krwionośnych w obrębie nowotworu. W celu zwiększenia skuteczności immunoterapii przeciwciała można sprzęgać z radioizotopami, toksynami, cytostatykami lub cytokinami [58].

PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE W TERAPII NOWOTWORÓW UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO

Chłoniaki nieziarnicze (NHL – non-Hodgkin's lymphomas) stanowią zróżnicowaną pod względem przebiegu klinicznego, leczenia i rokowania grupę nowotworów układu limfatycznego. Prawie 85% chłoniaków wywodzi się z limfocytów B. Antygen powierzchniowy CD20 jest obecny na ponad 90% komórek chłoniaków z limfocytów B i przewlekłej białaczki limfatycznej. Nie ulega zluszczeniu z powierzchni komórki, modulacji czy internalizacji [39]. Szerokie zastosowanie w leczeniu chłoniaków nieziarniczych znajduje chimeryczne ludzko-mysie przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko antygenowi CD20, rituximab (Rituxan, MabThera, Genentech). Jest pierwszym przeciwciałem monoklonalnym zarejestrowanym w 1997 r. przez FDA w onkologii. Obecnie jest stosowany w leczeniu chłoniaków grudkowych oraz w terapii wielkokomórkowych chłoniaków rozlanych wykazujących ekspresję CD20, a także w przewlekłych białaczkach limfocytarnych. Przeciwciała, wiążąc się z antygenem CD20 na powierzchni komórki, uruchamia mechanizmy lizy komórkowej za pośrednictwem reakcji cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC) oraz aktywacji dopełniacza (CDC). Rituximab indukuje także apoptozę komórek. Antygen CD20 pełni funkcję kanału wapniowego. Wzrost stężenia wapnia w cytoplazmie inicjuje apoptozę [7,40]. Lek ten, powodując rozpad komórek chłoniakowych, zwiększa prezentację antygenów nowotworowych, poprzez aktywację swoistych limfocytów T [68]. W monoterapii rituximab wywoływał odpowiedź w 57% przypadków B-komórkowych chłoniaków indolentnych. Natomiast w połączeniu z chemioterapią indukował odpowiedź w 90–100% przypadków [40]. U chorych z dużą masą węzłową zastosowanie immunoterapii może spowodować zespół lizy guza. Zarejestrowano 57 przypadków postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii u osób leczonych rituximabem [7]. Radioimmunoterapia to metoda leczenia nowotworów, w której przeciwciała monoklonalne niszczy wybiórczo komórki, na których powierzchni znajduje się określony antygen, np.: CD20, natomiast promieniowanie emitowane przez izotop związany z przeciwciałem powoduje niszczenie komórek sąsiednich, w tym komórek trudno dostępnych lub z niewystarczającą ekspresją antygeny. Komórki chłoniakowe należą do komórek bardzo radiowrażliwych. W leczeniu chłoniaków nieziarniczych zarejestrowane są dwa mysie przeciwciała monoklonalne połączone z radioizotopami: ibritumomab oraz tositumomab. Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin, Biogen) to immunokoniugat mysiego przeciwciała rozpoznającego antygen CD20 na powierzchni zmienionych nowotworowo limfocytów B z tiuxetanem, selektywnym chelatorem Indu-111 oraz Itru-90. Natomiast 131I-tositumomab (Bexxar, GlaxoSmithKline) to mysie przeciwciała klasy IgG2a związane bezpośrednio z promieniotwórczym

jodem (131I) emitującym promieniowanie beta i gamma. 90Y emituje promieniowanie β o wyższej energii i większej odległości penetracji w tkankach niż 131I, dodatkowo ma korzystniejszy okres półtrwania [32].

Prawdziwy przełom w leczeniu **przewlekłych białaczek limfocytarnych** (CLL – chronic lymphocytic leukemia) stanowiło wprowadzenie przeciwciał monoklonalnych. Podawanie rituximabu jako pierwotnej terapii w CLL pozwala na uzyskanie odpowiedzi u około 50% pacjentów [7]. Alemtuzumab (Campath, Genzyme Corporation) stosuje się u pacjentów, u których nie uzyskano pełnej poprawy po podaniu fludarabiny. Alemtuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw cząsteczce różnicowania CD52, której nadekspresję obserwuje się w przewlekłych białaczkach limfocytarnych [40]. Obecnie w terapii antynowotworowej znajduje zastosowanie tylko jedna immunotoksyna, gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg, Wyeth Ayerst). Lek ten to połączenie rekombinowanej, humanizowanej IgG z kalicheamycyną, cytostatykiem z grupy antybiotyków. Regiony stałe zawierają sekwencje ludzkie, natomiast regiony zmienne pochodzą z przeciwciała mysiego, rozpoznającego białko CD33. Immunokoniugat zarejestrowano do leczenia ostrej białaczki szpikowej u chorych powyżej 60 lat, którzy byli niewrażliwi na terapię innymi chemiostatykami [32,52]. W leczeniu białaczek CLL wprowadzane są nowe przeciwciała: epratuzumab (Lmphocide, Immunomedics), humanizowane przeciwciała skierowane przeciw limfocytom B (CD22). Epratuzumab jest immunoregulatorem, wpływa na aktywację receptora antygeny limfocytów B, czym różni się od przeciwciała rituximab, charakteryzującego się ostrym działaniem cytotoksycznym [9].

PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE W LECZENIU GUZÓW LITYCH

Rak jelita grubego (CRC – colorectal cancer) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów u ludzi. Od kilku lat na całym świecie obserwuje się stały wzrost zachorowalności na nowotwory złośliwe jelita grubego [31]. Duże nadzieje na poprawę wyników leczenia wiąże się z wdrożeniem terapii ukierunkowanej na określone cele molekularne. Jednym z najbardziej obiecujących celów terapeutycznych jest receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR – epidermal growth factor receptor). Zablockowanie receptora EGFR poprzez wiązanie go ze swoistym przeciwciałem jest więc uzasadnioną metodą terapii celowanej w wielu nowotworach. Przeciwciała monoklonalne stanowią jedną z najbardziej istotnych możliwości hamowania aktywności EGFR. Cetuximab to chimeryczne, ludzko-mysie przeciwciała monoklonalne klasy IgG1 (Erbitux, Merck), podczas, gdy panitumumab (Vectibix, Amgen) jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy IgG2 [21]. Następnym działaniem cetuximabu i panitumumabu jest nasilenie apoptozy, zmniejszenie syntezy i sekrecji czynników proangiogennych, blokowanie w komórkach nowotworowych naprawy uszkodzeń DNA wywołanych działaniem chemio- i radioterapii, a także hamowanie progresji cyklu komórkowego [18,53]. Obecnie za istotną dla selekcji do terapii anti-EGFR chorych na CRC uważa się ocenę mutacji w protoonkogenie K-RAS. Aktywność leczenia nakierowanego na hamowanie EGFR ogranicza się do pacjentów, u których nie występuje mutacja w obrębie K-RAS. W wielu opublikowanych pracach wykazano,

że skutkiem mutacji w genie K-RAS jest zniesienie terapeutycznego działania leku skierowanego na hamowanie aktywności EGFR. Wyniki licznych obserwacji retrospektywnych sugerują, iż obecność mutacji w genie K-RAS jest negatywnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie chorych w zaawansowanym stadium CRC z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych przeciwko EGFR. Potwierdzeniem obserwacji retrospektywnych stały się wyniki randomizowanych badań klinicznych II i III fazy. Na ich podstawie ocena obecności mutacji w genie K-RAS powinna być standardowym elementem kwalifikacji chorych z zaawansowanym CRC do terapii z zastosowaniem cetuksymabu i panitumumabu. Dostępne dane wskazują, że chorych z mutacją K-RAS nie powinno się leczyć przeciwciałami monoklonalnymi anty-EGFR, ponieważ nie tylko nie przynosi im to korzyści, ale następnym ich zastosowaniem mogą być gorsze wyniki leczenia przy jednoczesnym narażeniu na wystąpienie działań niepożądanych [50,53].

Innym przykładem terapii celowanej wprowadzonej do leczenia chorych na raka jelita grubego jest stosowanie bevacizumabu (Avastin, Genentech), przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF – vascular endothelial growth factor receptor), który odgrywa istotną rolę w procesie angiogenezy. Angiogeneza, czyli tworzenie nowych naczyń krwionośnych otaczających guz i w obrębie guza, odgrywa główną rolę w rozwoju i progresji nowotworu. Głównym induktorem angiogenezy jest naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu, VEGF. Pobudzenie angiogenezy w nowotworowych ogniskach przerzutowych jest warunkiem niezbędnym do ich wzrostu. Bevacizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym Ig G1, wytwarzanym w wyniku rekombinacji DNA [69]. Wiąże wybiórczo VEGF i neutralizuje wszystkie jego izoformy, co powoduje zablokowanie indukowanej przez VEGF proliferacji komórek. Lek ten, wiążąc główny czynnik odpowiedzialny za neoangiogenezę, doprowadza do zahamowania powstawania nowych naczyń, regresji naczyń już wytworzonych, a także zmniejsza ciśnienie wewnątrz guza, co powoduje, że leki cytostatyczne skuteczniej docierają do tkanek nowotworowych [23]. Dlatego też jednym ze sposobów postępowania terapeutycznego u chorych na raka jelita grubego jest leczenie polegające na interferowaniu z mechanizmami prowadzącymi do powstawania nowych naczyń krwionośnych w obrębie guza nowotworowego. Stosowanie bevacizumabu nie nasila toksyczności chemioterapii i jest dobrze tolerowane przez chorych [2,69]. W raku jelita grubego stosowany jest, w połączeniu z chemioterapią, w pierwszym rzucie leczenia paliatywnego choroby rozlanej. Bevacizumab jest obecnie zarejestrowany także w leczeniu pacjentek z pierwszym rzutem rozlanego raka piersi oraz z niedrobnokomórkowym rakiem płuca [68].

Nadekspresję lub amplifikację genu HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) stwierdza się w 20–25% przypadków inwazyjnego raka piersi (breast cancer). Cecha ta związana jest z bardziej agresywnym przebiegiem choroby. Trastuzumab (Herceptin, Genentech) selektywnie przyłącza się do receptora epidermalnego czynnika wzrostowego 2 (HER2/neu), obecnego na powierzchni komórek nowotworowych raka piersi [45]. Trastuzumab to humanizowane

przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi HER2/neu należącego do rodziny receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu, które przez połączenie z zewnątrzkomórkowym fragmentem receptora hamuje przekazywanie sygnału do jądra komórkowego, przyspieszając jednocześnie internalizację i degradację receptora HER2. Przeciwciała to jest silnym aktywatorem cytotoxyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i układu dopełniacza. Lek ten zwiększa skuteczność chemioterapii zarówno w leczeniu rozlanego nowotworu, jak i w leczeniu uzupełniającym po zabiegu operacyjnym [58]. Trastuzumab jest zarejestrowany w leczeniu pierwszego rzutu chorych na rozlanego raka piersi w skojarzeniu z chemioterapią (docetaksel, paklitaksel), w leczeniu paliatywnym pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy oraz w monoterapii u pacjentek, które otrzymały dotychczas co najmniej dwa schemata leczenia z powodu rozsiewu choroby, z udziałem antracyklin i taksanów. Wyniki przeprowadzonych badań pozwalają stwierdzić, że stosowanie trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym u chorych z nadekspresją receptora HER2 obniża względne ryzyko nawrotu choroby prawie o 50%. Stosowanie trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym jest postępowaniem optymalnym u chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych i nadekspresją receptora HER2 [53]. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym trastuzumabu jest kardiotoxyczność [58].

TERAPEUTYCZNE PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE W LECZENIU SCHORZEŃ O PODŁOŻU AUTOIMMUNOLOGICZNYM

Reumatoidalne zapalenie stawów (RA – rheumatoid arthritis) przewlekła, postępująca choroba zapalna tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzuje się zapaleniem stawów oraz występowaniem zmian pozastawowych i powikłań narządowych. Etiologia RA wciąż pozostaje niewyjaśniona. Przewlekły przebieg choroby prowadzi do postępującej deformacji stawów, niepełnosprawności i przedwczesnej śmierci [36,61]. TNF- α jest główną prozapalną cytokiną, odpowiedzialną za utrzymywanie się procesu zapalnego. TNF- α stymuluje ekspresję białek adhezyjnych przez komórki śródbłonna naczyniowego, powodując wzrost przenikania limfocytów, makrofagów i neutrofilów do jamy stawowej [54]. Wprowadzenie leków anty-TNF- α (tumor necrosis factor – czynnik martwicy nowotworów) do praktyki klinicznej otworzyło nową erę w terapii przewlekłych schorzeń zapalnych. Infliximab (Remicade, Centocor) jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym zbudowanym z mysiego zmiennego regionu Fab anty-TNF- α oraz ze stałego fragmentu Fc ludzkiej IgG1. Neutralizuje biologiczną aktywność TNF- α , wiążąc rozpuszczalny i związany z błoną komórkową TNF- α . Infliximab może również prowadzić do lizy komórek, wykazujących ekspresję TNF- α w wyniku cytotoxyczności zależnej od dopełniacza lub od przeciwciał [36]. Infliximab został zarejestrowany do leczenia aktywnej postaci RZS, przy niedostatecznej odpowiedzi na leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby w tym również metotreksatem i jest stosowany w skojarzeniu z tym lekiem [36,63]. Kolejnym zarejestrowanym lekiem biologicznym przeznaczonym do leczenia aktywnych postaci RA jest adalimumab (Humira, Abbott) w pełni ludzkie

przeciwciała monoklonalne anti-TNF- α . Neutralizuje on działanie TNF- α jako mediatora prozapalnej odpowiedzi immunologicznej. W badaniu przeprowadzonym przez van de Puttego i wsp. [65] potwierdzono skuteczność adalimumabu stosowanego w monoterapii u chorych z aktywnym RA, nieodpowiadającym na klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby. Obserwowano szybką poprawę kliniczną, z istotnym zmniejszeniem wskaźnika aktywności choroby – DAS28 (disease activity score) i poprawą wydolności funkcjonalnej. W badaniu PREMIER [6] wykazano, że leczenie skojarzone adalimumabu z metotreksatem (MTX) okazało się istotnie skuteczniejsze w porównaniu z monoterapią. Także postęp zmian radiologicznych był istotnie mniejszy w grupie, w której prowadzono leczenie skojarzone. Certolizumab pegol (Cizia, UCB Group) jest fragmentem Fab humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, skierowanego przeciw TNF- α , połączonym z glikolem polietylenowym. Neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną postać ludzkiego TNF- α . Proces pegilacji wydłuża okres półtrwania leku i skutkuje możliwością podawania go jeden raz na 4 tygodnie. W randomizowanych badaniach klinicznych: RAPID1 i RAPID2 [25,56] wykazano, że leczenie certolizumabem w terapii skojarzonej z MTX powodowało znaczące zahamowanie progresji zmian radiologicznych w 16. tygodniu leczenia. Istotną statystycznie poprawę obserwowano już po pierwszym tygodniu leczenia certolizumabem. Skuteczność certolizumabu w monoterapii jest około 10-20% mniejsza niż w terapii skojarzonej z MTX. Golimumab (Simponi, Centocor) jest to ludzkie monoklonalne przeciwciała przeciwko anti TNF- α . W opublikowanych badaniach klinicznych [24] wykazano, że golimumab jest dobrze tolerowany i daje pozytywne wyniki u pacjentów, którzy niedostatecznie odpowiedzieli na monoterapię metotreksatem. Badanie GO-AFTER było prowadzone w grupie chorych uprzednio leczonych inhibitorami TNF- α . W badaniu tym potwierdzono skuteczność golimumabu w porównaniu z placebo w grupie chorych uprzednio leczonych co najmniej jednym z inhibitorów TNF- α [55]. Istotnie statystycznie więcej chorych leczonych golimumabem uzyskało poprawę i remisję choroby w 14. i 24. tygodniu niż leczonych placebo. Dotychczas w długotrwałej obserwacji tocilizumab jako jedyny lek biologiczny okazał się w monoterapii skuteczniejszy niż MTX [61]. Tocilizumab (RoActemra, Roche) jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się swoiście zarówno z błonowym, jak i z rozpuszczalnym receptorem dla IL-6, hamuje jej biologiczne działanie, zmniejszając przewlekły proces zapalny oraz objawy stawowe i ogólnoustrojowe RA [11]. IL-6 jest cytokiną podtrzymującą przewlekły stan zapalny, indukuje także odpowiedź ostrej fazy. Wpływa na różnicowanie limfocytów T-pomocniczych do limfocytów Th17, które mają znaczącą rolę w indukcji autoimmunologicznego uszkodzenia tkanek. Tocilizumab z MTX, jest wskazany w leczeniu chorych na RA o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma LMPCh bądź inhibitorami TNF- α . Tocilizumab może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub chorym, u których kontynuacja leczenia MTX nie jest wskazana [35,60]. W badaniu RADIATE [17] wykazano, że tocilizumab jest skuteczny w leczeniu chorych na RA niereagujących na leczenie inhibitorami TNF- α . Rituximab zarejestrowany jest obecnie

do stosowania z MTX, u chorych na aktywne RZS, mimo stosowania inhibitorów TNF- α . Rituximab jest chimeryzowanym mysio-ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko cząsteczkom CD20 na powierzchni limfocytów B. Podanie leku powoduje przejściową deplecję limfocytów B CD20⁺ we krwi obwodowej. Liczne badania kliniczne potwierdziły dużą skuteczność blokerów TNF- α u chorych na aktywną, destrukcyjną postać RA, u których stosowanie klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby okazało się nieskuteczne [62].

Choroba Crohna (CD – Crohn's disease) należy do grupy nieswoistych schorzeń zapalnych jelit. Zmiany zapalne obejmują całą ścianę jelita i mogą dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego. Choroba cechuje się przewlekłym przebiegiem, z okresami remisji i zaostrzeń. Celem leczenia jest uzyskanie i podtrzymanie remisji. Infliksymab to przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko jednej z najważniejszych w patogenezie choroby Crohna cytokin, jaką jest czynnik martwicy nowotworów TNF- α . W wieloośrodkowych badaniach klinicznych ACCENT I i ACCENT II [19,30] wykazano skuteczność infliksymabu w indukcji remisji u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby. Prowadzone były również badania oceniające skuteczność leku w terapii podtrzymującej remisję (badanie ACCENT I – postać choroby bez przetoki i badanie ACCENT II – postać choroby z przetokami). Terapia Infliksymabem jest uważana za bezpieczną. Umożliwia skuteczne leczenie zaostrzeń nieswoistych chorób zapalnych jelit oraz długotrwałe utrzymanie remisji. Najistotniejszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem infliksymabu jest zwiększone ryzyko rozwoju zakażeń oportunistycznych w tym gruźlicy oraz zakażeń uogólnionych [27]. Stwierdzano również zwiększone występowanie chorób limfoproliferacyjnych. Adalimumab jest drugim przeciwciałem monoklonalnym anti-TNF- α stosowanym w terapii choroby Crohna. W wieloośrodkowych badaniach CLASSIC I i II [20,49] wykazano skuteczność leku w uzyskaniu remisji, a po jej uzyskaniu skuteczność w jej podtrzymaniu. W badaniu CHARM potwierdzono skuteczność adalimumabu w uzyskaniu i podtrzymaniu remisji u pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie infliksymabem [12]. Certolizumab pegol jest lekiem skutecznym w indukcji i utrzymywaniu remisji u osób, u których zawiodło konwencjonalne leczenie, także u tych, którzy źle tolerowali lub utracili odpowiedź na leczenie infliksymabem. Lek został zarejestrowany na podstawie wyników badań PRECISE 1 i PRECISE 2 do leczenia umiarkowanej i ciężkiej aktywnej postaci choroby Crohna [13].

Łuszczyca (psoriasis) jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry oraz w części przypadków stawów. W powstawaniu i utrzymywaniu się zmian łuszcycowych coraz większe znaczenie przypisuje się mechanizmom immunologicznym zależnym od limfocytów T. Efalizumab (Raptiva, Genetech), jako inhibitor limfocytów T, został zarejestrowany do leczenia przewlekłej łuszczycki plackowatej u umiarkowanym i ciężkim przebiegu [3,51]. Jest to humanizowane mysie przeciwciała monoklonalne wiążące cząsteczkę CD11a na limfocytach T. CD11a jest integralną częścią LFA-1 – integraliny, której połączenie z ICAM-1 (cząsteczką adhezji na powierzchni komórki prezentującej antygen) odgrywa ważną rolę w procesie przylegania limfocytów T do komórek śródbłonna i pozwala na migrowanie tych komórek

do miejsca toczącego się w skórze zapalenia. Ponieważ u trzech pacjentów leczonych efilizumabem rozwinęła się postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia w 2009 r. lek został wycofany [67]. Obecnie do leczenia łuszczycy zwyczajnej i łuszczycowego zapalenia stawów zarejestrowane są dwa przeciwciała monoklonalne będące inhibitorami TNF- α : adalimumab oraz infliximab. Adalimumab jest pierwszym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko TNF- α [27]. Przeciwciało powoduje wchłanianie się zmian chorobowych, hamowanie wysiewów nowych zmian, a także znaczną redukcję dolegliwości stawowych. Adalimumab redukuje liczbę komórek dendrytycznych CD11⁺, makrofagów CD68⁺ CD14⁺, keratyny 17 oraz lokryny, które są markerami różnicowania się keratynocytów [37]. W przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano dużą skuteczność adalimumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej i łuszczycowego zapalenia stawów. Obserwowano także wysoki profil bezpieczeństwa, a do najczęstszych działań niepożądanych zaliczono infekcje górnych dróg oddechowych i bóle głowy [15,48]. Terapia adalimumabem zmniejsza ryzyko zaostżeń łuszczycy plackowatej o ciężkim przebiegu nawet o 91%, a u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów – ryzyko rozwoju poważnych powikłań związanych z chorobą podstawową. Uzyskane wyniki badań wskazują, że leczenie infliximabem przyczynia się do istotnej poprawy jakości życia, opisywanej jako poprawa o 91% wskaźnika DLQI (dermatology life quality index) już w 10. tygodniu terapii. Infliximab jest zarejestrowany do leczenia łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów o umiarkowanym i ciężkim przebiegu. Lek ten odznacza się bardzo szybką skutecznością kliniczną, jednak w czasie trwania terapii u części pacjentów występuje utrata odpowiedzi na leczenie [42].

Stwardnienie rozsiane (MS – multiple sclerosis) jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), charakteryzującą się infiltracją zapalnych komórek do OUN, obecnością ognisk demielinizacyjnych oraz degeneracją aksonów [5,14]. Skutkiem choroby jest ograniczenie samodzielności chorego, reakcja psychiczna i upośledzenie funkcjonowania społecznego [5]. Lekiem modyfikującym przebieg stwardnienia rozsianego jest natalizumab (Tysabri, Elan), będący humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw integrynie alfa-4 znajdującej się na powierzchni leukocytów i pośredniczącej w migracji limfocytów przez śródbłonek naczyniowy do narządów, m.in. do mózgu [7]. Przeciwciało wykazuje dużą skuteczność w redukowaniu aktywności choroby w oparciu o zmiany w MR (obrazowanie magnetyczno-rezonansowe) i częstość rzutów klinicznych. Wiążąc się z fragmentem alfa-4 powierzchniowych integryn limfocytów, natalizumab blokuje adhezję limfocytów do ich śródbłonkowych receptorów naczyń krwionośnych mózgu hamując procesy zapalne. Natalizumab został zarejestrowany w terapii postaci nawracająco-ustępującej, agresywnej, szybko postępującej mimo leczenia interferonem beta. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym związanym z przyjmowaniem natalizumabu jest możliwość rozwoju ciężkiej wirusowej infekcji mózgu; postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML – progressive multifocal leukoencephalopathy) [14]. PML zazwyczaj prowadzi do ciężkiej niepełnosprawności, a nawet zgonu. Ryzyko wystąpienia zapalenia mózgu wynosi

1 na 1000 [66]. W przeprowadzonych badaniach obejmujących chorych na SM oceniano skuteczność natalizumabu podawanego w monoterapii w porównaniu z placebo. Obserwowano aż 68% redukcję ryzyka wystąpienia rzutu w ciągu roku w porównaniu z placebo. Stwierdzono też znaczne zmniejszenie częstości pojawiania się nowych ognisk zapalnych w obrazie MR, bo aż o 83% w stosunku do placebo. Badania te, poza zmniejszeniem liczby rzutów i narastania nowych zmian w MR, wykazały zwolnienie procesu pogłębiania się niesprawności o 42% w stosunku do placebo. Po 2 latach stosowania przeciwciała natalizumab obserwowano 92% mniej ognisk ubytków mózgowych (demielinizacji) [14].

INNE TERAPEUTYCZNE APLIKACJE PRZECIWCIAŁ MONOKLONALNYCH

Przeciwciała monoklonalne znalazły także wskazanie do zastosowania w leczeniu **osteoporozy** (*osteoporosis*), w przebiegu której obserwuje się charakterystyczny postępujący ubytek masy kostnej, osłabienie struktury przestrzennej kości oraz zwiększoną podatność na złamania [29]. Denosumab (Prolia, Amgen) jest w pełni ludzkim, monoklonalnym przeciwciałem wiążącym się z dużym powinowactwem z RANKL, czyli ligandem dla receptora aktywującego jądrowy czynnik NF- κ B (RANK – receptor activator for nuclear factor κ B). Zapobiega aktywacji receptora liganda RANK na powierzchni osteoklastów, zmniejszając tym samym proces niszczenia kości. Mechanizm działania denosumabu naśladuje aktywność prawidłowo występującego białka – osteoprotegeryny. Osteoprotegeryna może się wiązać z RANKL, co uniemożliwia wiązanie RANKL z RANK i w ten sposób hamuje dojrzewanie osteoklastów. Opublikowane wyniki badania FREEDOM [16], którym objęto prawie 8000 kobiet z osteoporozą pomenopauzalną dokumentują, że leczenie denosumabem (60 mg s.c. co 6 miesięcy) spowodowało po trzech latach znamienne zmniejszenie częstości nowych złamań wszystkich typów: kręgowo o 68%, szyjki kości udowej o 40% i wszystkich pozakręgowych o 20% w stosunku do grupy otrzymującej placebo. Potwierdzono korzystny wpływ denosumabu na mineralną gęstość kości BMD (bone mineral density) u kobiet po menopauzie, którego podawanie redukowało osteolizę i wzmacniało tkankę kostną. Lek ten zarejestrowany jest w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie (zmniejsza ryzyko złamań kręgowo oraz złamań pozakręgowych, w tym złamań w obrębie stawu biodrowego), stosowany jest także w hamowaniu utraty masy kostnej w przebiegu terapii hormonalnej u mężczyzn z gruczolakorakiem stercza. Rekomendowany schemat podawania leku Prolia, to pojedyncza iniekcja podskórna w dawce 60 mg, powtarzana w odstępach sześciu miesięcy, co powinno być dobrze znoszone podczas długotrwałego leczenia. Denosumab wykazuje istotną przewagę nad innymi stosowanymi obecnie lekami antyresorpcyjnymi. Szybkie i bardzo silne działanie przeciwresorpcyjne przekłada się na dobrą skuteczność leku przeciw złamaniom [1,29]. Denosumab z nowym wskazaniem terapeutycznym pod nazwą Xgeva (Amgen) zarejestrowano jako lek zapobiegający powikłaniom kostnym (SRE – skeletal related events), u dorosłych pacjentów z przerzutami guzów litych do kości. Jest podawany w dawce 120 mg jeden raz na cztery tygodnie w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Preparat zarejestrowano na podstawie wyników badań klinicznych, sprawdzających skuteczność leku

w porównaniu z kwasem zoledronowym w opóźnianiu pojawienia się SRE. W badaniach tych Xgeva wykazała istotną klinicznie poprawę w zapobieganiu SRE i lepszą skuteczność w porównaniu z kwasem zoledronowym [29].

Zwrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (AMD – age-related macular degeneration), jest jedną z najczęstszych przyczyn ślepoty u ludzi starszych. Postać wysiękowa (neowaskularna) AMD stanowi najszybciej postępującą odmianę choroby o zdecydowanie gorszym rokowaniu. Ze względu na ograniczone możliwości leczenia i ciągły wzrost liczby nowych przypadków zwrodnienie plamki związane z wiekiem jest obecnie coraz poważniejszym problemem w starzejącym się społeczeństwie [64]. Do leków o działaniu antyangiogennym, które blokują poszczególne etapy w procesie neowaskularyzacji należy ranibizumab i bevacizumab. Ranibizumab (Lucentis, Genentech) to fragment humanizowanego przeciwciała anty-VEGF, blokujący wszystkie izomery VEGF. Ranibizumab podany do wnętrza oka łatwiej niż bevacizumab przenika do wszystkich warstw siatkówki, co jest związane z mniejszą masą cząsteczkową. Comiesięczne wstrzyknięcia do ciała szklanego znacznie poprawiają ostrość widzenia, skutecznie hamują wysięk z CNV (choroidal neovascularization) i są bezpieczne. W 2006 r. ranibizumab został zatwierdzony przez FDA jako lek do podania dośzklistkowego w terapii postaci wysiękowej AMD [44]. Koszt terapii z udziałem bevacizumabu jest wielokrotnie niższy niż ranibizumabu, dlatego obecnie na całym świecie prowadzone są intensywne badania oceny skuteczności i bezpieczeństwa bevacizumabu w terapii u pacjentów z AMD [44,64]. Poprawa ostrości widzenia po podaniu bezpośrednio do ciała szklanego bevacizumabu i ranibizumabu jest porównywalna. W wielu prospektywnych badaniach klinicznych stwierdzono także, że jego dośzklistkowe użycie w dawce 1,25 mg jest bezpieczne i efektywne w leczeniu wysiękowej postaci AMD. Obserwowano zmniejszenie ilości płynu w płamce, stwierdzonej za pomocą optycznej koherentnej tomografii (OCT – optical coherence tomography), odnotowano także (z zastosowaniem angiografii fluoresceinowej) brak przecieków z neowaskularnych obszarów siatkówki. W kolejnych miesiącach obserwowano dalszą poprawę ostrości widzenia oraz wykazano dobrą tolerancję na lek. Przeprowadzone badania wskazują na potencjalne możliwości zastosowania bevacizumabu w okulistyce u pacjentów tracących wzrok na skutek neowaskularyzacji w przebiegu AMD [2,38]. Bevacizumab nie został zatwierdzony jako lek w terapii chorób ocznych, jest jednak dostępny na rynku farmaceutycznym, a zatem może być i obecnie jest stosowany w terapii poza obowiązującymi wskazaniami [44,64].

Przeciwciała anti-IgE w leczeniu astmy. Immunoglobulina E (IgE) odgrywa główną rolę w patofizjologii zapalenia astmatycznego. Krzyżowe wiązanie przez alergen swoistych IgE, przyłączonych do receptorów o wysokim powinowactwie (FcεRI) znajdujących się na powierzchni komórek tucznych i bazofilów, zapoczątkowuje reakcję alergiczną. W wyniku degranulacji tych komórek uwalniane są prozapalne mediatory, m.in. histamina, interleukiny, leukotrieny i prostaglandyny. Zablokowanie działania IgE powoduje zahamowanie degranulacji mastocytów, a także aktywacji wielu innych komórek zawierających receptory tej immunoglobuliny [34]. Omalizumab (Xolair,

Genentech) [59] jest monoklonalnym humanizowanym przeciwciałem skierowanym przeciw krążącym we krwi immunoglobulinom E (IgE). Omalizumab łączy się selektywnie z wolną cząsteczką IgE w obrębie domeny Cε3, uniemożliwiając w ten sposób przyłączanie się immunoglobuliny do receptora. Blokując przyłączanie cząsteczek IgE do receptorów wysokiego powinowactwa (FcεRI) na komórkach tucznych i bazofilach zapobiega ich degranulacji i uwalnianiu mediatorów zapalnych. Eliminując wolne IgE hamuje rozwój reakcji zapalnej zależnej od alergenu. Jednocześnie omalizumab nie łączy się z przeciwciałem, które już zostało związane z powierzchnią komórki efektorowej, co zapobiega wywołaniu reakcji anafilaktycznej. Dodatkowo omalizumab blokuje przyłączanie IgE do swoistych dla niej receptorów o małym powinowactwie (FcεRII) znajdujących się na limfocytach B i T, eozynofalach, makrofagach, komórkach dendrytycznych i innych komórkach uczestniczących w rozwoju przewlekłego zapalenia. Innym mechanizmem działania omalizumabu jest zmniejszenie ekspresji receptorów IgE. Po podskórnym podaniu omalizumabu obserwowano obniżenie wolnego IgE o 96% w trzeciej dobie terapii. Z cząsteczkami IgE tworzy małe rozpuszczalne kompleksy, które nie aktywują dopełniacza i nie ulegają depozycji w tkankach. Omalizumab jest pierwszym przeciwciałem monoklonalnym anti-IgE, które zostało zaakceptowane w 2003 przez FDA, a w 2005 roku przez EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) [46].

W badaniach przeprowadzonych przez Solera i wsp. [57] oraz Busse i wsp. [8], wykonanych u pacjentów z astmą przewlekłą umiarkowaną i ciężką, leczonych omalizumabem podawanym podskórnie, uzyskano poprawę kontroli astmy, zmniejszenie częstości objawów i zaostrzeń napadów astmy, ponadto zaobserwowano poprawę parametrów spirometrycznych oraz zmniejszenie nasilenia procesu zapalnego w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Stosowanie omalizumabu pozwala na zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu astmy, poprawia jakość życia, zmniejsza zapotrzebowanie na leki doraźne i pozwala ograniczyć dawki glikokortykosteroidów doustnych i wziewnych stosowane przez chorych. Wskazaniem rejestracyjnym do stosowania omalizumabu jest ciężka przewlekła alergiczna astma oskrzelowa u chorych: z całkowitym stężeniem IgE w surowicy w zakresie 30–700 j.m./ml, z upośledzeniem parametrów wentylacji płuc, którzy mają liczne ciężkie zaostrzenia astmy, mimo optymalnego leczenia zgodnego z obowiązującymi wytycznymi. Zaobserwowano dobre działanie omalizumabu w innych chorobach o podłożu alergicznym, takich jak alergiczny nieżyt nosa, ciężkie atopowe zapalenie skóry, przewlekła pokrzywka alergiczna czy alergie pokarmowe. Obserwowano również przypadki korzystnego wpływu omalizumabu na przebieg pokrzywki fizykalnej, mastocytozy, w zespole Churga-Straussa czy w śródmiąższowym zapaleniu pęcherza moczowego. Konieczne jest przeprowadzenie dużych badań klinicznych, żeby terapia omalizumabem stała się w tych schorzeniach standardem [34].

PODSUMOWANIE

Obecnie leczenie przeciwciałami monoklonalnymi staje się ważnym elementem w farmakoterapii. Coraz szerszy udział przeciwciał monoklonalnych w leczeniu wielu schorzeń daje

pacjentom nadzieję na mniej uciążliwą, bardziej selektywną, ale także skuteczniejszą terapię. Stosowanie przeciwciał monoklonalnych powoduje zmniejszenie uciążliwych i niepożądanych działań dla pacjenta. Jednak nawet zastosowanie konwencjonalnej terapii skojarzonej z przeciwciałami monoklonalnymi nie zawsze pozwala na uzyskanie remisji choroby. Istotnym ograniczeniem powszechnego stosowania przeciwciał monoklonalnych jest ich bardzo

wysoki koszt, chociaż należy zaznaczyć, że w ostatnim roku w przypadku kilku preparatów zanotowano zdecydowany spadek cen.

Istnieje zatem nadal konieczność prowadzenia dalszych intensywnych badań nad nowymi technologiami i lekami charakteryzującymi się jeszcze skuteczniejszymi możliwościami terapeutycznymi.

PIŚMIENICTWO

- [1] Adler R.A., Gill R.S.: Clinical utility of denosumab for treatment of bone loss in men and women. *Clin. Interv. Aging*, 2011; 6: 119–124
- [2] Antoniak K., Nowak J.Z.: Bewacizumab - postępy w leczeniu nowotworów z przerzutami i nadzieja pacjentów z retinopatią proliferacyjną. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 320–330
- [3] Boehncke W.H.: Efalizumab in the treatment of psoriasis. *Biologics*, 2007; 1: 301–309
- [4] Borysowski J., Górski A.: Zastosowanie metody phage display w eksperymentalnej terapii onkologicznej. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2004; 58: 100–107
- [5] Brandes D.W., Shaya F.T., Pill M.W.: Quantifying the role of natalizumab in health and economic outcomes in multiple sclerosis. *Am. J. Manag. Care*, 2010; 16(Suppl.6): S171–S177
- [6] Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F., Cohen S.B., Pavelka K., van Vollenhoven R., Sharp J., Perez J.L., Spencer-Green G.T.: The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54: 26–37
- [7] Bryan J., Borthakur G.: Role of rituximab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2010; 7: 1–11
- [8] Busse W., Corren J., Lanier B.Q., McAlary M., Fowler-Taylor A., Cioppa G.D., van As A., Gupta N.: Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001; 108: 184–190
- [9] Carnahan J., Stein R., Qu Z., Hess K., Cesano A., Hansen H.J., Goldenberg D.M.: Epratuzumab, a CD22-targeting recombinant humanized antibody with a different mode of action from rituximab. *Mol. Immunol.*, 2007; 44: 1331–1341
- [10] Chan A.C., Carter P.J.: Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010; 10: 301–316
- [11] Charakterystyka Produktu Leczniczego – RoActemra
- [12] Colombel J.F., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R., Hanauer S.B., Panaccione R., Schreiber S., Byczkowski D., Li J., Kent J.D., Pollack P.F.: Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, 2007; 132: 52–65
- [13] Cottone M., Criscuolo V.: Infliximab to treat Crohn's disease: an update. *Clin. Exp. Gastroenterol.*, 2011; 4: 227–238
- [14] Coyle P.K.: The role of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Am. J. Manag. Care*, 2010; 16(Suppl.6): S164–S170
- [15] Croom K.F., McCormack P.L.: Adalimumab: in plaque psoriasis. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2009; 10: 43–50
- [16] Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R., Siris E.S., Eastell R., Reid I.R., Delmas P., Zoog H.B., Austin M., Wang A., Kutilek S., Adami S., Zanchetta J., Libanati C., Siddhanti S., Christiansen C.: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 361: 756–765
- [17] Emery P., Keystone E., Tony H.P., Cantagrel A., van Vollenhoven R., Sanchez A., Alecock E., Lee J., Kremer J.: IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008; 67: 1516–1523
- [18] Fakih M., Wong R.: Efficacy of the monoclonal antibody EGFR inhibitors for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Curr. Oncol.*, 2010; 17(Suppl.1): S3–S17
- [19] Hanauer S.B., Feagan B.G.: Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet*, 2002; 359: 1541–1549
- [20] Hanauer S.B., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Fedorak R.N., Lukas M., MacIntosh D., Panaccione R., Wolf D., Pollack P.: Human anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*, 2006; 130: 323–333
- [21] Heinemann V., Stintzing S., Kirchner T., Boeck S., Jung A.: Clinical relevance of EGFR- and KRAS-status in colorectal cancer patients treated with monoclonal antibodies directed against the EGFR. *Cancer Treat. Rev.*, 2009; 35: 262–271
- [22] Jenerowicz D.: Terapia biologiczna w wybranych chorobach skóry. *Przew. Lek.*, 2006; 7: 92–99
- [23] Kaczmarek-Borowska B., Trelińska-Nowosad T., Karolewski K., Jóźwik P.: Leczenie celowane w raku jajnika - na jakim etapie jesteśmy? *Współczesna Onkologia*, 2007; 11: 492–497
- [24] Keystone E., Genovese M., Klareskog L., Hsia E.C., Hall S., Miranda P.C., Pazdur J., Bae S.C., Palmer W., Xu S., Rahman M.U.: Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 69: 1129–1135
- [25] Keystone E., Heijde D., Mason D. Jr., Landewé R., Vollenhoven R.V., Combe B., Emery P., Strand V., Mease P., Desai C., Pavelka K.: Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.*, 2008; 58: 3319–3329
- [26] Kieć-Kononowicz K.: Terapeutyczne przeciwciała monoklonalne i białka fuzyjne zawierające ich elementy. *Farmacja Polska*, 2007; 63(5): 183–198
- [27] Kozuch P.L., Hanauer S.B.: Kozuch P.L., Hanauer S.B.: Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World J. Gastroenterol.*, 2008; 14: 354–377
- [28] Kufer P., Lutterbüse R., Baeuerle P.A.: A revival of bispecific antibodies. *Trends Biotechnol.*, 2004; 22: 238–244
- [29] Lewiecki E.M., Bilezikian J.P.: Denosumab for the treatment of osteoporosis and cancer-related conditions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2012; 91: 123–133
- [30] Lichtenstein G.R., Yan S., Bala M., Blank M., Sands B.E.: Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2005; 128: 862–869
- [31] Lievre A., Bachet J.B., Boige V., Cayre A., Le Corre D., Buc E., Ychou M., Bouché O., Landi B., Louvet C., André T., Bibeau F., Diebold M.D., Rougier P., Ducreux M., Tomasic G., Emile J.F., Penault-Llorca F., Laurent-Puig P.: KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J. Clin. Oncol.*, 2008; 26: 374–379
- [32] Linenberger M.L., Maloney D.G., Bernstein I.D.: Antibody-directed therapies for hematological malignancies. *Trends Mol. Med.*, 2002; 8: 69–76
- [33] Loertscher R.: The utility of monoclonal antibody therapy in renal transplantation. *Transplant. Proc.*, 2002; 34: 797–800
- [34] Long A.A.: Monoclonal antibodies and other biologic agents in the treatment of asthma. *MABs*, 2009; 1: 237–246
- [35] Maini R.N., Taylor P.C., Szechinski J., Pavelka K., Bröll J., Balint G., Emery P., Raemen F., Petersen J., Smolen J., Thomson D., Kishimoto T.: 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
- [36] Malviya G., Conti F., Chianelli M., Scopinaro F., Dierckx R.A., Signore A.: Molecular imaging of rheumatoid arthritis by radiolabelled monoclonal antibodies: new imaging strategies to guide molecular therapies. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2010; 37: 386–398

- [37] Marble D.J., Gordon K.B., Nickoloff B.J.: Targeting TNF α rapidly reduces density of dendritic cells and macrophages in psoriatic plaques with restoration of epidermal keratinocyte differentiation. *J. Dermatol. Sci.*, 2007; 48: 87–101
- [38] Martin D.F., Maguire M.G.: Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 364: 1897–1908
- [39] McLaughlin P., Grillo-López A.J., Link B.K., Levy R., Czuczman M.S., Williams M.E., Heyman M.R., Bence-Bruckler I., White C.A., Cabanillas F., Jain V., Ho A.D., Lister J., Wey K., Shen D., Dallaire B.K.: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J. Clin. Oncol.*, 1998; 16: 2825–2833
- [40] Motta G., Cea M., Moran E., Carbone F., Augusti V., Patrone F., Nencioni A.: Monoclonal antibodies for non-Hodgkin's lymphoma: state of the art and perspectives. *Clin. Dev. Immunol.*, 2010; 2010: 428253
- [41] Mueller X.M.: Drug immunosuppression therapy for adult heart transplantation. Part I: immune response to allograft and mechanism of action of immunosuppressants. *Ann. Thorac. Surg.*, 2004; 77: 354–362
- [42] Narbutt J., Lesiak A., Sysa-Jędrzejowska A., Szepietowski J.: Inhibitory TNF- α w leczeniu łuszczycy zwyczajnej i łuszczycowego zapalenia stawów: dobór pacjenta i monitorowanie terapii. *Dermatologia Kliniczna*, 2009; 11: 226–236
- [43] Nelson A.L., Dhimolea E., Reichert J.M.: Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2010; 9: 767–774
- [44] Nowak J.Z., Bienias W.: Zwyródnienie plamki związane z wiekiem (AMD): etiopatogeneza i strategie terapeutyczne. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 83–94
- [45] Pachmann K., Camara O., Kroll T., Gajda M., Gellner A.K., Wotschadlo J., Runnebaum I.B.: Efficacy control of therapy using circulating epithelial tumor cells (CETC) as “liquid biopsy”: trastuzumab in HER2/neu-positive breast carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2011; 137: 1317–1327
- [46] Pelaia G., Gallelli L., Renda T., Romeo P., Busceti M.T., Grembiale R.D., Maselli R., Marsico S.A., Vatrella A.: Update on optimal use of omalizumab in management of asthma. *J. Asthma Allergy*, 2011; 4: 49–59
- [47] Reichert J.M.: Antibody-based therapeutics to watch in 2011. *MABs*, 2011; 3: 76–99
- [48] Revicki D.A., William M.K., Menter A., Gordon K.B., Kimball A.B., Leonardi C.L., Langley R.G., Kimel M., Okun M.: Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J. Dermatol. Treat.*, 2007; 18: 34–350
- [49] Rutgeerts P.J., Mellili L.E., Li J., Pollack P.F.: Adalimumab maintains improvement in inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ) scores over 1 year following the initial attainment of remission in patients with moderately severely active Crohn's disease: results of the CLASSIC II study. *Gastroenterology*, 2006; 130: A479
- [50] Santini D., Pantano F., Vincenzi B., Loupakis F., Caraglia M., Falcone A., Tonini G.: Molecular predictive factors of response to anti-EGFR antibodies in colorectal cancer patients. *Eur. J. Cancer*, 2008; 6(Suppl.): 86–90
- [51] Schön M.P.: Efalizumab in the treatment of psoriasis: mode of action, clinical indications, efficacy, and safety. *Clin. Dermatol.*, 2008; 26: 509–514
- [52] Sievers E.L., Larson R.A., Stadtmayer E.A., Estey E., Löwenberg B., Dombret H., Karanes C., Theobald M., Bennett J.M., Sherman M.L., Berger M.S., Eten C.B., Loken M.R., van Dongen J.J., Bernstein I.D., Appelbaum F.R.: Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J. Clin. Oncol.*, 2001; 19: 3244–3254
- [53] Skoczek M., Grela-Wojewoda A., Rolski J.: Terapia celowana Część II. Zastosowanie kliniczne leków hamujących aktywność kinazy tyrozynowej – przeciwciała monoklonalne. *Współczesna Onkologia*, 2008; 12: 363–369
- [54] Smolen J.S., Emery P.: Infliximab: 12 years of experience. *Arthritis Res. Ther.*, 2011; 13(Suppl.1): S2
- [55] Smolen J.S., Kay J., Doyle M.K., Landewé R., Matteson E.L., Wollenhaupt J., Gaylis N., Murphy F.T., Neal J.S., Zhou Y., Visvanathan S., Hsia E.C., Rahman M.U.: Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*, 2009; 374: 210–221
- [56] Smolen J., Landewé R.B., Mease P., Brzezicki J., Mason D., Luijckens K., van Vollenhoven R.F., Kavanaugh A., Schiff M., Burmester G.R., Strand V., Vencovsky J., van der Heijde D.: Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; 68: 797–804
- [57] Soler M., Matz J., Townley R., Buhl R., O'Brien J., Fox H., Thirlwell J., Gupta N., Della Cioppa G.: The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur. Respir. J.*, 2001; 18: 254–261
- [58] Sosińska-Mielcarek K., Jassem J.: Przeciwciała monoklonalne w leczeniu nowotworów litych. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2005; 1: 225–232
- [59] Strunk R.C., Bloomberg G.R.: Omalizumab for asthma. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 354: 2689–2695
- [60] Szymrka-Kaczmarek M., Wiland P.: Tocilizumab - inhibitor receptora interleukiny 6 – nowa opcja terapeutyczna w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia*, 2009; 47: 85–94
- [61] Świerkot J., Madej M.: Znaczenie leków biologicznych w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów ze szczególnym uwzględnieniem uzyskania remisji choroby. Część I. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2011; 30: 283–288
- [62] Świerkot J., Madej M.: Znaczenie leków biologicznych w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów ze szczególnym uwzględnieniem uzyskania remisji choroby. Część II. Tocilizumab, Abatacept, Rituximab – leki o innych mechanizmach działania niż inhibitory TNF- α . *Pol. Merkur. Lekarski*, 2011; 30: 289–294
- [63] Tak P.P., Kalden J.R.: Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. *Arthritis Res. Ther.*, 2011; 13(Suppl.1): S5
- [64] Takeda A.L., Colquitt J., Clegg A.J., Jones J.: Pegaptanib and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Br. J. Ophthalmol.*, 2007; 91: 1177–1182
- [65] van de Putte L.B., Rau R., Breedveld F.C., Kalden J.R., Malaise M.G., van Riel P.L., Schattenkirchner M., Emery P., Burmester G.R., Zeidler H., Moutsopoulos H.M., Beck K., Kupper H.: Efficacy and safety of the fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003; 62: 1168–1177
- [66] Warnke C., Menge T., Hartung H.P., Racke M.K., Cravens P.D., Bennett J.L., Frohman E.M., Greenberg B.M., Zamvil S.S., Gold R., Hemmer B., Kieser B.C., Stüve O.: Natalizumab and progressive multifocal leukoencephalopathy: what are the causal factors and can it be avoided? *Arch. Neurol.*, 2010; 67: 923–930
- [67] Weger W.: Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *Br. J. Pharmacol.*, 2010; 160: 810–820
- [68] Weiner L.M., Surana R., Wang S.: Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010; 10: 317–327
- [69] Wojtukiewicz M.Z., Sierko E.: Leczenie celowane u chorych na raka jelita grubego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2007; 3: 286–297

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.