

## **Tocilizumab - antagonist receptor interleukiny-6 w farmakoterapii reumatoidalnego zapalenia stawów**

### ***Tocilizumab interleukin-6 receptor antagonist in the therapy of rheumatoid arthritis***

**Tamara Rainska-Giezek, Ewa Dąbrowska-Zamojcin, Andrzej Pawlik**

Katedra Farmakologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

#### **Streszczenie**

IL-6 is an important factor of RA pathogenesis, mediating both articular and systemic effects of the disease. Tocilizumab, an inhibitor of the IL-6 receptor (IL-6R), is used in treating RA. Evidence to date supports the use of tocilizumab, as monotherapy or combination therapy, as an effective approach to the treatment of RA. We discuss key mechanism, efficacy and safety data from the recently trials. (*Farm Współ 2011; 4: 26-28*)

*Słowa kluczowe: interleukin-6, rheumatoid arthritis*

#### **Summary**

IL-6 jest ważnym czynnikiem w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów, odgrywającym rolę zarówno w zmianach stawowych jak i układowych. Tocilizumab inhibitor IL-6 jest stosowany zarówno w mono-, jak i politerapii. Artykuł omawia kluczowe mechanizmy działania, korzyści i bezpieczeństwo w oparciu o wyniki badań klinicznych. (*Farm Współ 2011; 4: 26-28*)

*Keywords: interleukina-6, reumatoidalne zapalenie stawów*

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym. Cechą charakterystyczną jest obustronne, symetryczne zapalenie małych stawów rąk, stóp i innych stawów obwodowych. Procesy zapalne często prowadzą do zmian destrukcyjnych stawów. Zmianom stawowym często towarzyszy zmęczenie, choroby serca, anemia, podniesienie poziomu białka ostrej fazy [1-4].

W ostatniej dekadzie poczyniono wiele postępów w leczeniu RZS, dzięki wprowadzeniu do terapii leków biologicznych. Działanie leków biologicznych skierowane jest przeciw jednemu czynnikowi odpowiedzi immunologicznej [5,6]. Tocilizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw receptorowi dla interleukiny-6 (IL-6R) [7]. Obecnie ocenia się skuteczność tego preparatu w leczeniu RZS oraz młodzieńczego zapalenia stawów.

Rola cytokin polega na przekazywaniu sygnałów

o charakterze chemotaktycznym, stymulacyjnym i regulującym [8]. Wśród wielu cytokin obecnych w synowium pacjentów chorujących na RZS cytokiny prozapalne pełnią znaczącą rolę w procesie destrukcji stawów. Przykładem jest TNF, główna cytokina regulatorowa, która wpływa na syntezę innych cytokin pozapalnych takich jak IL-1, IL-6, IL-9, IL-15 oraz czynnik stymulujący granulocyty i makrofagi. Stosowanie czynnika blokującego TNF w znaczny sposób wpływa na poprawę przebiegu choroby u pacjentów z RZS. Korzystne zmiany obserwuje się zarówno w miejscu toczącego się procesu chorobowego, jak i w całym organizmie.

IL-6 jest produkowana w organizmie w odpowiedzi na bodźce zapalne przez komórki układu immunologicznego [9]. IL-6 odgrywa kluczową rolę w przebiegu RZS, posiada zarówno działanie pro-, jak i przeciwzapalne [10,11]. Zapoczątkowuje proces

zapalny przez aktywację limfocytów T i różnicowanie limfocytów B. Wykazano też ochronne działanie IL-6. Podawana myszom w modelu wstrząsu septycznego chroniła przed śmiercią przez działanie hamujące akumulację neutrofilów spowodowaną podaniem endotoksyn do tchawicy [9]. Często zmianom niektórych parametrów zapalnych w przebiegu RZS towarzyszy zmiana stężenia IL-6. W ciężkim przebiegu RZS obserwujemy trombocytozę, hypergammaglobulinemię, podwyższone OB i CRP, którym zwykle towarzyszy podwyższony poziom IL-6. Zauważono również, że im silniejszy wzrost danego parametru, tym silniejszy wzrost poziomu IL-6 w osoczu i synowium zajętego stawu [12]. Destrukcja kości w ciężkim przebiegu RZS koreluje również z wysokim stężeniem IL-6 w kości [13]. Badania potwierdziły, że zablokowanie IL-6 hamuje destrukcję kości i wpływa na poprawę stanu ogólnego pacjentów [4].

Poznanie budowy IL-6 pozwoliło na dokładne poznanie struktury IL-6R. IL-6 łączy się z receptorem IL-6R i z przekaźnikiem sygnału, którym jest glikoproteina 130 (gp130) występująca na większości komórek [14]. IL-6R występuje w formie związanej z błoną i w formie rozpuszczalnej. IL-6 może wiązać się z dwoma rodzajami receptorów, jak i z glikoproteiną 130. W komórkach, w których nie występuje ekspresja receptora IL-6R IL-6 może przyłączać się bezpośrednio do gp130.

Aby przekazać sygnał, IL-6 i receptor tworzą czteroczęściowy kompleks na powierzchni komórki, który składa się z IL-6, IL-6R i dwu glikoprotein 130. Sygnał następnie jest przekazywany przez system kinaz, który prowadzi do transkrypcji genu. Najczęściej w odpowiedzi na stymulację receptora produkowane są białka ostrej fazy, a w RZS jest nim CRP. Przekazywanie sygnału przez IL-6 może być hamowane przez związki supresorowe, np. przeciwciała dla IL-6R. Tocilizumab jest nowym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko IL-6R. Zablokowanie receptora przyczynia się do zablokowania przekazywania sygnału do mediatorów procesów zapalnych.

Cząsteczka tocilizumabu składa się z komponenty mysiej i ludzkiej. Dla zredukowania potencjalnych właściwości immunogennych wszczepiono aktywną część przeciwciała mysiego, skierowaną przeciw IL-6R do ludzkiej immunoglobuliny G. W ten sposób humanizowane mysie przeciwciało hamuje IL-6 ekwiwalentnie jak przeciwciało mysie. Tak otrzymane przeciwciało charakteryzuje się dłuższym czasem działania, aniżeli

przeciwciała mysie [10]. Gdy tocilizumab obecny jest w osoczu wartości CRP i OB pozostają w normie, co potwierdza teorię, że IL-6 przyczynia się do podwyższenia tych markerów.

Tocilizumab charakteryzuje się nieliniową farmakokinetyką [10]. Maksymalne stężenie wzrasta proporcjonalnie do dawki, podczas gdy pole powierzchni pod krzywą wzrasta nieproporcjonalnie. Wraz ze zwiększeniem dawki spada stała szybkości eliminacji, klirens i przedłuża się okres półtrwania. Metotrexat, spożycie alkoholu, wiek, rasa nie mają wpływu na farmakokinetykę tocilizumabu. Tocilizumab wiąże się z receptorem IL-6R w sposób zależny od dawki. Do saturacji receptora dochodzi przy dawce 0,1 µg/mL. Tocilizumab kompetycyjnie hamuje przyłączanie się IL-6 do receptora, a całkowite zahamowanie wiązania obserwujemy przy dawce 4 µg/mL.

Obserwacje kliniczne wykazują, że Tocilizumab stosowany w monoterapii bądź w połączeniu z metotrexatem prowadzi do remisji choroby, zahamowania progresji zmian stawowych w stopniu wyższym aniżeli sam metotrexat.

Występujące i opisane działania niepożądane są niezależne od dawki, najczęściej dotyczą one zaburzeń funkcji wątroby i neutropenii. Opisana neutropenia była łagodna i ustępowała po zaprzestaniu leczenia. Obserwowano też częste infekcje górnych dróg oddechowych, bóle głowy, zapalenia gardła i zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego [15]. IL-6 bierze udział w metabolizmie lipidów, dlatego należy zwrócić szczególną uwagę na poziom lipidów u pacjentów leczonych tocilizumabem [16]. Dane na temat zmiany parametrów lipidowych pacjentów są niejednoznaczne, ale nawet, jeżeli występuje podwyższenie niektórych parametrów lipidowych nie ma doniesień o zaostrzeniu powikłań sercowo-naczyniowych, a podwyższone lipidy szybko ulegają normalizacji [17].

Tocilizumab jest humanizowanym mysim przeciwciałem, dlatego też istnieje potencjalne niebezpieczeństwo wystąpienia reakcji alergicznych podczas jego podawania. Pojedyncze przypadki reakcji nadwrażliwości występowały przy stosowaniu małych dawek tocilizumabu 2 mg/kg. Przeprowadzone dotychczas badania kliniczne sugerują, że tocilizumab może być skutecznym lekiem biologicznym stosowanym w terapii RZS polecanym szczególnie u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, u których nie są skuteczne inne leki modyfikujące jej przebieg.

Adres do korespondencji:  
Andrzej Pawlik  
Katedra Farmakologii  
Pomorski Uniwersytet Medyczny  
ul. Powstańców Wlkp. 72  
70-111 Szczecin  
Tel.: (+48 91) 466 16 06  
E-mail: pawand@poczta.onet.pl

## Piśmiennictwo

1. Pollard LC, Choy EH, Gonzalez J, et al. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology* 2006;45:885-9.
2. Warrington KJ, Kent PD, Frye RL, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R984-91.
3. Wolfe F, Michaud K: Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:1516-22.
4. Abou-Raya A, Abou-Raya S. Inflammation: a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2006;5:331-7.
5. Gaffo A, Saag KG, Curtis JR. Treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:2451-65.
6. Pucino F Jr, Harbus PT, Goldbach-Mansky R. Use of biologics in rheumatoid arthritis: where are we going? *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(18 Suppl 4):S19-41.
7. Nishimoto N, Kishimoto T, Yoshizaki K. Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59(Suppl 1):i21-7.
8. Firestein GS. Nature. Evolving concepts of rheumatoid arthritis 2003;423:356-61.
9. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood* 1995;86:1243-54.
10. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1761-9.
11. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res* 2002;4(Suppl 3):S233-42.
12. Kokkonen H, Söderström I, Rocklöv J, et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:383-91.
13. Kotake S, Sato K, Kim KJ, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res* 1996;11:88-95.
14. Kishimoto T. *Arthritis Res Ther* 2006;8(Suppl 2):S2. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine.
15. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. 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;54:2817-29.
16. Wallenius V, Wallenius K, Ahrén B, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med* 2002;8:75-9.
17. Venkiteshwaran A. Tocilizumab. *MAbs* 2009;1:432-8.