

Čo môžeme očakávať od éry biologík a malých molekúl v dermatológii?

What we can expect in the era of biologic treatment and small molecules in dermatology?

Martin Hrubisko

OÚSA a SZU, Bratislava

korešpondencia: martin.hrubisko@ousa.sk

Súhrn

Autor prináša prehľad farmakologickej liečby v priebehu storočí až po súčasnú éru biologickej liečby a malých molekúl. Článok približuje autoimunitné a autozápalové mechanizmy chronických perzistujúcich zápalových chorôb, s dôrazom na imunopatogenézu psoriázy a možné využitie malých molekúl v liečbe jej ťažkých perzistujúcich foriem.

Kľúčové slová: farmakologická liečba, biologická liečba, malé molekuly, psoriáza, tofacitinib

Abstract

The author gives a review of pharmacology development throughout centuries up to the contemporary era of biological treatment and small molecules. The article brings light on the topic of autoimmune and auto-inflammatory mechanisms of chronic persistent inflammatory disorders, with the focus on the immunopathogenesis of psoriasis and possible utilization of small molecules in the treatment of its serious persistent forms.

Key words: pharmacological treatment, biologic therapy, small molecules, psoriasis, tofacitinib

Vývoj farmakologickej liečby v priebehu storočí

Farmakologická liečba zaznamenala v priebehu 20. storočia, najmä jeho poslednej tretiny, veľmi intenzívny vývoj. Všeobecne môžeme konštatovať, že po celé stáročia predtým všetky liečebné postupy a prostriedky vychádzali z viac alebo menej osvedčenej (a praxou overenej/neoverenej) empirie, bez toho aby bolo zrejmé, akým mechanizmom liek účinkuje. Prakticky vždy išlo o prípravky prírodného pôvodu (extrakty, odvary, výťažky), až v priebehu 19. storočia sa začali prvé chemické syntézy, ale mechanizmy účinku sa spoznali väčšinou až v 2. polovici 20. storočia. Situáciu môžeme uviesť na príklade kyseliny acetylsalicylovej (ASA), ktorej účinky ľudstvo v podobe výťažku alebo odvaru z vrbových listov pozná ostatných 2400 rokov, avšak trvalo vyše 2 tisícročí, kým sa v roku 1853 prvý raz syntetizovala účinná látka, vtedy ešte bez toho, aby bola známa jej štruktúra. Tú definitívne charakterizoval Bayer v r. 1897 [1] a mechanizmus účinku ASA sa charakterizoval až v r. 1971 – za tento objav bola potom v r. 1982 udelená Nobelova cena za fyziológiu a medicínu [2].

Postupné objavovanie patofyziologickej podstaty chorôb a možných mechanizmov rôznych syntetických, ale aj naturálnych farmák (molekúl) viedlo k mohutnému vývoju modernej farmakologickej liečby. Lekári pracujúci v ostatnej tretine 20. a v prvej dekáde 21. storočia boli svedkami fascinujúceho obdobia, kedy každoročne prichádzali desiatky nových, prípadne „vylepšených“ už

známych molekúl (vyššia účinnosť aj bezpečnosť, možnosť podávania 2x, alebo dokonca iba 1x denne). Nie je však reálne možné, aby sme stále objavovali lepšie a dokonalejšie alfa-mimetiká, anti-cholínergiká, beta-2-mimetiká, beta-blokátory, blokátory H1 či H2 histamínových receptorov, nové syntetické kortizonoidy, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, sartany, statíny, fibráty a lieky z ďalších definovaných skupín, keď ich vývoj už viac-menej dosiahol vrchol. A skutočne, v ostatnej dekáde sme svedkami výrazného spomalenia tohto procesu, nových „klasických“ liečiv prichádza (a aj bude prichádzať) čoraz menej.

Vývoj medicíny a farmakológie ako jej integrálnej súčasti sa však samozrejme nezastavil, naopak, výrazne naďalej progreduje. Mechanizmy chorôb sa skúmajú na bunkovej a molekulovej úrovni, čoraz viac sa využívajú poznatky z teoretickej aj aplikovanej (klinickej) imunológie. Po vyčerpaní možností „klasických liečiv“ sa vývoj ubera cestou tvorby rôzne upravených ľudských a iných proteínov (makromolekúl), súčasne však priemysel biotechnológií otvára nové možnosti tým, že využíva vedecké poznatky molekulárnej biológie a syntetizuje látky viažuce sa na intracelulárne štruktúry. Využívajú sa poznatky o prirodzených vnútrobunkových induktoroch a blokátoroch biologických funkcií bunky (malé molekuly), čím sa terapeutické zásahy stávajú ešte sofistikovanejšími. Skúmajú sa teda mechanizmy choroby na celulárnej a subcelulárnej úrovni a hľadajú sa postupy ako do nich zasiahnuť.

Biofarmaceutiká a malé molekuly

Biofarmaceutiká, alebo tzv. biologické liečivá (biologiká) sú rýchlo a intenzívne sa vyvíjajúcou skupinou liečiv, do ktorej radíme očkovacie látky, hormóny, cytokíny, fragmenty protilátok a monoklonové protilátky [3]. V zahraničnej literatúre sa s týmto pojmom do značnej miery prekrýva aj pojem cielená liečba. Hoci tento názov nie je presný (aj klasické liečivá môžu byť cielené, napr. beta-blokátory alebo H1-antihistaminiká sú je cielené farmaká, pretože špecificky zasahujú konkrétne ciele), výraz sa už všeobecne akceptoval. Zo skupiny makromolekúl sú to rôzne farmaká zo oblasti monoklonových protilátok (mono- či bi- špecifických, resp. protilátok ako nosičov farmák), terapeutických peptidov, proteínov, fúzy proteínov; zo skupiny malých molekúl (definujú sa ako látky molekulovej hmotnosti < 900 Daltonov) sú to rôzne indukory alebo inhibitory bunkových signalizačných dráh.

Malé molekuly sa vyčleňujú zo skupiny biologík (tento pojem sa rezervuje pre makromolekuly), autor článku je však presvedčený, že svojou podstatou sú práve malé molekuly prototypom biologickej liečby, pretože cielené zasahujú konkrétne „biologické“ mechanizmy odohrávajúce sa vo vnútri buniek. Na druhej strane, rozdelenie na biologické liečivá v užšom slova zmysle a na malé molekuly má význam, pretože biologiká sú nie iba veľké, ale často aj komplexné, heterogénne molekuly, produkujú sa zvyčajne v bunkách pripravených metódami genetického inžinierstva, čo ovplyvňuje jedinečnosť takéhoto produktu. Napríklad je takmer vylúčené, aby sme v dvoch rôznych bunkových línii dosiahli rovnakú glykozyláciu produkovanej molekuly. Výroba biologík je tak oproti malým syntetickým molekulám oveľa náročnejšia. Pre biologiká platí, že aj veľmi malá zmena v procese výroby môže významne zmeniť účinnosť a imunogenitu produktu. To je aj dôvod, prečo nejestvujú generické biologiká, ale iba takzvané biosimilárky, ktorých účinnosť a bezpečnosť treba overiť rovnako ako pri pôvodnom produkte.

Biologiká znamenali veľký pokrok v liečbe chronických zápalových chorôb, najmä autoimunitného pôvodu, pri ktorých sa zvyčajne nadmerne uplatňuje konkrétna (sub)populácia imunitných buniek, resp. jej cytokíny, ktorých účinky možno biologikami blokovať, či už viazaním samého cytokínu, alebo jeho receptora. Postupne sa však biologiká uplatňujú v ďalších oblastiach medicíny – okrem autoimunitných chorôb (reumatológia, gastroenterológia, dermatológia) aj v liečbe onkologických pacientov, pacientov s ťažkou alergickou astmou a iných závažných alergií, tiež v liečbe primárnych imunodeficiencií (autozápalové choroby). Spočiatku išlo o liečbu chorôb pri ktorých sa spoznali konkrétne imunologické patomechanizmy, do ktorých sa biologikom snažíme zasiahnuť, a tak blokovať organizmus poškodzujúcu perzistujúcu zápalovú reakciu, avšak v súčasnosti sa začínajú uplatňovať aj v neimunologických indikáciách, cieľovým antigénom totiž nemusí byť nevyhnutne iba molekula slúžiaca na prenos informácií medzi imunitnými bunkami, ale čisto teoreticky akákoľvek antigénna štruktúra – monoklonová protilátka (mAb) nemusí

vôbec zasahovať imunitný systém. Ako príklad posluží mAb vyvinutá za účelom blokovania enzýmu PCSK9, ktorý sa viaže na receptor pre LDL cholesterol, iniciuje jeho degradáciu, a tak zvyšuje plazmatickú koncentráciu LDL (u jedincov sa vyznačuje nadmernou aktivitou) – inhibícia aktivity PCSK9 alirokumab-om alebo evolokumab-om sa ukázala ako nový terapeutický cieľ v liečbe hypercholesterolémie [4].

Malé molekuly sa v molekulárnej biológii a farmakológii definujú ako organické látky molekulovej hmotnosti <900 Da, ktoré pomáhajú regulovať biologické procesy. Podobne ako definícia biologík, aj táto je pomerne nepresná a do tejto skupiny látok by sa podľa nej mohli zaradiť aj niektoré zo starších liečiv, ktoré sú tiež malé a pomáhajú regulovať biologické procesy (napr. ASA pozostávajúca z 21 atómov má iba 180 Da, z imunomodulátorov napríklad metotrexát 450 Da). Z pohľadu farmakológie sa tento termín rezervuje pre látky, ktoré sa viažu na konkrétne cieľové intracelulárne štruktúry, ako proteíny, nukleové kyseliny tak, že menia ich funkciu a/alebo aktivitu. Nízka molekulová hmotnosť malým molekulám umožňuje veľmi dobrú biologickú dostupnosť po podaní cez ústa a následne rýchly prienik cez bunkové membrány. To ich odlišuje od „klasických“ biologík: tie vďaka svojej makromolekulovej podstate musíme podávať parenterálne a samozrejme nepreniknú do vnútra buniek – účinkujú teda na konkrétnych extracelulárnych cieľoch alebo na povrchu buniek. Zatiaľ čo malé molekuly samé sú stabilné, neimunogénne (môžu imunizovať iba ako haptén), makromolekuly – napríklad mAb molekulovej hmotnosti 150000 Da obsahujúce 20000 atómov – podliehajú pomerne rýchlo degradácii a môžu generovať imunitnú odpoveď, ktorej následkom je tvorba blokujúcich protilátok obmedzujúcich ich účinnosť [5, 6].

Aj táto oblasť biologickej liečby sa v súčasnosti sa veľmi dynamicky rozvíja. Vyvinuli sa a ďalej sa vyvíjajú molekuly interferujúce s rôznymi kinázovými signalizačnými bunkovými dráhami (dráhy, po ktorých „beží“ signál po obsadení receptora na povrchu bunky príslušným agonistom): MAK, SYK, PI3K, NFκB, JAK [7]. Signály iniciované cytokínmi sa cez tieto dráhy dostávajú do bunkového jadra, kde sprostredkujú tvorbu zápal indukujúcich/inhibujúcich molekúl, vrátane rastových faktorov, a tak v konečnom dôsledku riadia bunkovú proliferáciu, vyzrievanie, apoptózu, sprostredkovane iniciujú protivírusovú a / alebo protinádorovú imunitu, homeostázu [8]. Hoci prvé malé molekuly, ako napríklad tofacitinib, sa začali používať v liečbe autoimunitných chorôb (najmä reumatoidnej artritídy ako ich prototypu), v súčasnosti sa ich najviac používa (a je aj vo vývoji) v onkológii (aktuálne vyše 20 molekúl). Tak ako sa pre názvy monoklonových protilátok používajú koncovky –*mab* (-*omab* pre myšacie, -*zumab* pre humanizované, -*umab* pre čisto humánne, -*ximab* pre chimérické), tak sa pre malé molekuly zasahujúce vnútrobunkové signalizačné dráhy zaviedla koncovka –*nib*, pre tie čo znižujú počet aktívnych lymfocytov koncovka –*mod*. Biologické liečivá zo skupiny chimérických protilátok sa označujú názvom s príponou –*cept* [3]. Jednotné používanie koncoviek napomáha ľahšej orientácii s akou molekulou „máme dočinenia“.

Biologická liečba v dermatológii

V patogenéze mnohých nozologických jednotiek ktoré spadajú do kompetencie dermatovenerológa (diagnostika, liečba, manažment) sa uplatňujú autoimunitné, autoinflamačné a alergické mechanizmy, prípadne sa kombinujú viaceré imunitné mechanizmy. Je preto logické, že dermatológia je odbor, kde nachádzajú biologiká a malé molekuly čoraz väčšie uplatnenie. Prvou z chorôb, pri ktorej začali dermatológovia používať biofarmaceutiká, bola psoriáza, nasledovala celá skupina tzv. bulózných dermatóz (i keď tu ide zatiaľ o *off label* indikácie) a chronická spontánna urtikária/angioedém. Dá sa očakávať, že spektrum schválených nozologických jednotiek, pri ktorých sa budú biofarmaceutiká a malé molekuly používať, sa bude rozširovať – napríklad o atopickú dermatitídu (AD). AD treba prestať vnímať ako prejav alergie, základom jej patofyziológie je porucha bariérovej funkcie kože podnecujúca rad autozápalových reakcií, alergia a ďalšie imunitné poruchy vznikajú následne. Jedným z dôkazov tohto tvrdenia je aj väčšinou neúspech skúšania anti-IgE liečby AD. Každý skúsený špecialista vie, že základom liečby AD je topická premasťujúca a protizápalová liečba, nie antialergiká. Keďže ale mnohé ťažké formy AD nedokážeme ani adekvátnou topickou liečbou dostať pod kontrolu, vyvinuli sa biologické liečivá priamo zasahujúce najdôležitejšie cytokíny, resp. ich receptory, ktoré sa v patogenéze AD dominante uplatňujú. V USA sa už na základe priaznivých výsledkov štúdií zaregistrovala a schválila na používanie mAb dupilumab proti α -podjednotke receptora pre IL-4, ktorá inhibuje signalizáciu sprostredkovanú cytokínmi IL-14 a IL-13 [9].

Vzhľadom k dĺžke podávania aj šírke výberu prípravkov sú najväčšie skúsenosti s biologickou liečbou v dermatológii v liečbe psoriázy. Spočiatku sa využívali prakticky iba anti-TNF- α prípravky, avšak ako sa poznali ďalšie mechanizmy uplatňujúce sa v jej patogenéze, do praxe sa postupne dostali mAb anti-IL-12/23, anti-IL-17A, najnovšie anti-IL-23 a inhibítory T buniek abatacept a skúšajú sa ďalšie, vrátane malých molekúl [10]. Aj na Slovensku sa používa anti-IgE mAb omalizumab v liečbe refraktérnej chronickej spontánnej urtikárie [11]. V liečbe malígneho melanómu sa používajú mAb namierené proti lymfocytovým molekulám CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab) alebo PD-1 (nivolumab) – interakcia týchto molekúl s ligandami na bunkách tumoru inhibuje aktivitu cytotoxických T lymfocytov, ich blokáda môže naopak T-bunkovú anti-tumorovú aktivitu podporiť [12]. Aj v dermatoonkológii sa začínajú využívať malé molekuly. Vemurafenib a dabrafenib sú selektívne inhibítory onkogénneho V600E-mutantu signalizačnej dráhy BRAF indikované na liečbu nedetekovateľného alebo metastázujúceho melanómu [12]. Perspektívne sa v liečbe malígneho melanómu črtajú multikinázové inhibítory trametinib a torafenib, malé molekuly so širokým antineoplastickým efektom [13].

Nové poznatky o imunopatogenéze kožných chorôb vedú nie iba k vývoju nových biologík, ale aj k použitiu *off label* tých, ktoré máme k dispozícii [13]. Tak sa biologická liečba uplatnila v liečbe bulózných dermatóz či *hidradenitis*

suppurativa. V patogenéze *pemphigus vulgaris* sa uplatňujú cirkulujúce IgG autoprotilátky proti dezmozogléínu 1 a 3, overuje sa účinok rituximabu, chimérovej IgG1 mAb proti CD20 proteínu exprimovanému na povrchu B-lymfocytov. *Hidradenitis suppurativa* (HS) je autozápalová choroba vznikajúca na podklade dysregulácie vrodenej imunity. V liečbe sa so striedavými úspechmi skúšajú protizápalové a imunomodulačné prípravky, lepšie výsledky dosahujú biologiká – antagonista IL-1 receptora anakinra a humánna mAb proti IL-1 β canakinumab. Zvýšené hladiny IL-23 mRNA pri HS poukazujú na možnosť liečby ustekinumabom, humánou mAb proti p40-reťazcu IL-12 a IL-23. 10F8 je plne humánna mAb proti IL-8, ktorá blokuje aktiváciu a migráciu neutrofilov vo vysokej miere zastúpených v abscesoch HS. *Pyoderma gangrenosum* je neutrofilová dermatóza charakterizovaná progresívne sa šíriacimi ulceráciami, v polovici prípadov asociovaná so zápalovým postihnutím čriev. V terapii sa uplatňujú anti-TNF preparáty. O biologickej liečbe sa uvažuje aj pri ložiskovej alopecii, sarkoidóze, nemelánomových nádoroch kože, vaskulitidách a ďalších autoimunitných dermatózach [13].

V súčasnosti sa biologická liečba uplatňuje najmä u pacientov, ktorí sú rezistentní na štandardnú liečbu, alebo ju netolerujú, v blízkej budúcnosti sa však dá očakávať posun biologík do skorších štádií chorôb, tak ako sa to už v súčasnosti mení v liečbe chronických autoimunitných črevných zápalov. Súčasne ale treba zdôrazniť, že biologická liečba mAb nie je rovnako účinná u každého pacienta. Vysvetlenie treba hľadať v skutočnosti, že pri autoimunitných/autozápalových chorobách dysregulovaná imunitná odpoveď vedie k patologickej úlohe viacerých cytokínov (a ich receptorov), takmer nikdy nie iba jedného z nich. Cytokíny pôsobia synergicky alebo antagonisticky, pleiotropne a redundantne. Blokovaním iba jedného cytokínu preto často nedosiahneme želaný klinický efekt. Prísľubom sú nové liečivá zo skupiny malých molekúl, ktoré účinkujú na úrovni vnútrobunkových signalizačných dráh, ktoré regulujú viaceré druhy imunitných buniek a tak produkciu mnohých cytokínov súčasne.

Imunopatogenéza psoriázy a možné terapeutické využitie malých molekúl

Psoriasis vulgaris je chronická autozápalová choroba, pri ktorej sa predbežne dosiahli sľubné výsledky použitím malých molekúl zo skupiny inhibítorov kinázy JAK, inhibítorov PDE4, agonistov sfingozín-1-fosfátových receptorov a dimetyl fumarátu [14]. Skúša sa ich orálne aj topické použitie. Hoci rozdielnymi mechanizmami, všetky uvedené malé molekuly vedú k supresii zápalových buniek a následnej kaskády imunitných reakcií riadených ich cytokínmi, ktoré zohrávajú v patogenéze psoriázy kľúčovú úlohu.

Agonisty s fingolipidových S1P receptorov (ako cenerimod, fingolimod, ponesimod) sprostredkujú silný a dlhotrvajúci imunomodulačný účinok sekvenciou lymfocytov v lymfatickom tkanive – znížia počet cirkulujúcich T- aj B-lymfocytov bez toho, aby sa ovplyvnilo ich vyzrievanie, pamäť alebo schopnosť expandovať [14].

Môžu byť účinné pri rôznych lymfocytní sprostredkovaných autoimunitných/autozápalových chorobách. Fingolimod sa už úspešne používa v liečbe *sclerosis multiplex* [15].

Jeden z prvých inhibítorov JAK-kinázovej signalizačnej dráhy v humánnej medicíne bol tofacitinib (prvotne nazvaný tasocitinib). Tofacitinib je potentný inhibítor kinázy JAK3, aktívny aj voči JAK2 a menej voči JAK1 a TYK kináze [16]. JAK kinázy 1 a 3 sa aktivujú po naviazaní cytokínov IL-6, IL-12, IL-13, IL-22, interferónov (a menej aj ďalších) na príslušný receptor. Tofacitinib sa viaže na väzbovom mieste pre adenosín-trifosfát, čo znemožní následnú fosforyláciu transkripčných faktorov STAT 1, 3 a 5, následkom čoho nedochádza k jeho dimerizácii, a tak prenosu signálu do bunkového jadra [17]. Výsledkom inhibície JAK 1 a 3 je potom supresia produkcie cytokínov dendritových buniek, CD4⁺ Th1 a Th17 lymfocytov a B lymfocytov. Pôsobením tofacitinibu sa inhibuje antigénová prezentácia, pomocná funkcia T lymfocytová signalizácia interferónmi skupiny I, následne sa znižuje expresia ko-stimulačných molekúl CD80 a CD86, znižuje sa produkcia IL-17A, IL-17F a IL-22, expresia IL-23R a aktivita Th1- a B- lymfocytov [18].

Štúdie potvrdili účinnosť a bezpečnosť tofacitinibu v liečbe reumatoidnej artritídy a ulceróznej kolitídy, v oboch prípadoch v kombinácii s konkomitantným podávaním metotrexátu [19 – 21]. Čo sa týka psoriázy, klinické skúšania fázy 1, 2 a 3 poskytli veľmi sľubné výsledky. V randomizovanej, dvojito slepej, placebom kontrolovanej štúdii fázy 1 (59 pacientov) išlo najmä o hľadanie optimálnej dávky a frekvencie podávania, dobre však dopadlo aj hodnotenie klinického skóre aj histologické hodnotenie kožných biopsií [22]. V r. 2012 sa publikovali výsledky štúdie fázy 2b na 197 pacientoch s ťažkou psoriázou – potvrdila sa jednoznačná závislosť účinku na dávke: oproti placebo (skóre PASI 75 efekt u 2 % probandov) sa v závislosti od dávky - 2x denne 2, 5 alebo 15 mg tofacitinibu - dosiahlo skóre PASI 75 u 25, 41, resp. 67 % pacientov [23, 24].

V 12-týždňovej štúdii fázy 3 sa potvrdila non-inferiorita tofacitinibu voči vysoko-dávkovanému etenerceptu [25]. V 56-týždňovej štúdii sa porovnávala kontinuálna a prerušená

liečba tofacitinibom: po dosiahnutí PASI 75 sa pacienti randomizovali do skupiny pokračujúcej v aktívnej liečbe alebo na placebo. Štúdia potvrdila vhodnosť kontinuálneho podávania [26]. Ďalšie štúdie sa zamerali na dlhodobú účinnosť a bezpečnosť. Orálne podávaný tofacitinib v dávke 2 x 5 alebo 2 x 190 mg preukázal dlhodobú účinnosť v liečbe chronickej psoriázy v horizonte 2 rokov, výskyt nežiaducich účinkov bol pri oboch dávkovaniach nízky (mierny vzostup infekcií, vrátane herpes zoster), pričom lepšiu účinnosť vykázala vyššia dávka liečiva [27]. V roku 2016 Lernia a Bardazzi publikovali prehľadovú prácu [28] sumarizujúcu všetky dosiaľ realizované relevantné štúdie s tofacitinibom v liečbe psoriázy, pričom konštatovali, že naprieč štúdiami sa potvrdila účinnosť aj bezpečnosť tofacitinibu porovnateľná s inými formami liečby ťažkej psoriázy (metotrexát, cyklosporín, monoklonové protilátky). Na základe týchto štúdií (a štúdií s RA) americká lieková agentúra FDA začiatkom augusta 2017 hlasovala za zaradenie tofacitinibu do liečby aktívnej psoriatickej artritídy [29]. Navyše, perspektívne sa ukazujú aj ďalšie dermatologické indikácie tofacitinibu ako alopecia areata či vitiligo [28].

Čas a ďalší výskum ukážu, či ďalšie terapeutické ciele ako TYK2, posledná z Jánusových kináz z rodiny JAK signalizačných dráh, prinesú v liečbe psoriázy ešte lepšie výsledky. TYK2 sa totiž asociuje s receptormi pre IL-12/23 a IL-6, ktoré sa považujú za hlavných „hráčov“ v patogenéze psoriázy [14]. Avšak nie všetky novo syntetizované molekuly o ktorých sa teoreticky predpokladalo, že budú prínosom, tieto očakávania splnili. Tak napríklad malá molekula apilimod (STA-5326) – látka blokujúca dráhu IL-12/23 – neprešla klinickými skúškami fázy 2. Napriek tomu, výskumné laboratória farmaceutických firiem skúmajú (z hľadiska účinnosti a bezpečnosti) stále nové molekuly, z ktorých veríme, že aspoň niektoré sa uplatnia aj v klinickej praxi. Napríklad dimethyl fumarát (DMF) blokuje produkciu zápalových cytokínov inhibíciou tvorby reťazcov M1 a K63 sprostredkovanou vzorovými receptormi TLR, zatiaľ však iba *in vitro* [30].

Literatúra

1. Jeffreys D: Aspirin the remarkable story of a wonder drug. Bloomsbury Publishing USA; 2008. ISBN 9781596918160.
2. Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature: New Biology* 1971; 231(25):232-5.
3. Bruchatá K, Heinz P: Biologické liečivá z pohľadu farmácie. *Prakt. lekár.* 2014; 4(4): 120-122.
4. Duff CJ, Hooper NM: PCSK9: an emerging target for treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin. Ther. Targets* 2011; 15(2): 157-168.
5. Declerck PJ: Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI J)*. 2012;1(1):13-6.
6. GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. Opportunities for biosimilar development [www.gabionline.net]. Mol, Belgium: Pro Pharma Communications International; [cited 2012 Jun 29]. Dostupné na <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Small-molecule-versus-biological-drugs>
7. Mavers, M, Ruderman, EM, Perlman, H: Intracellular signal pathways: potential for therapies. *Curr Rheum Rep.* 2009; 11:378-385.
8. Leonard WJ: Cytokines and immunodeficiency diseases. *Nat Rev Immunol.* 2001, 1 (3): 200-208.

9. Mechatie E. Dupilumab: FDA approves first biologic for atopic dermatitis. *Dermatology News* March 28, 2017. Dostupné na <http://www.mdedge.com/dermatologynews/article/134493/atopic-dermatitis/dupilumab-fda-approves-first-biologic-atopic>
10. Moderate to Severe Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Biologic Drugs. Dostupné na <https://www.psoriasis.org/about-psoriasis/treatments/biologics>
11. Šustrová E, Šimaljaková M: Chronická spontánna urtikária. In: *Biologická liečba v teórii a praxi II. Abstrakty z prednášok. Neuroimunologický ústav SAV, Bratislava 2015;16*
12. Jazirehi AR, Lim A, Dinh T: PD-1 inhibition and treatment of advanced melanoma - role of pembrolizumab. *Am J Cancer Res* 2016; 6(10):2117-2128.
13. Šimaljaková M: Prehľad biologickej liečby na dermatovenerologickej klinike LFUK a UN Bratislava. In: *Biologická liečba v teórii a praxi II. Abstrakty z prednášok. Neuroimunologický ústav SAV, Bratislava 2015;13.*
14. Gooderham M: Small Molecules: An Overview of Emerging Therapeutic Options in the Treatment of Psoriasis. *Skin Therapy Letter* 2013; 18(7):1-10.
15. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al: A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 Feb 4; 362(5):387-401.
16. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, et al: Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690, 550). *J Immunol.* 2011;186:4234-4243.
17. Sweeney SE, Firestein GS: Primer: signal transduction in rheumatic disease - a clinician's guide. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007, 3:651-660.
18. Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, et al: The JAK inhibitor, tofacitinib, reduces the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:2192-2198.
19. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al: Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2012 Aug 16;367(7):616-624.
20. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al: Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012 Aug 9;367(6):495-507.
21. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al: Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012 Aug 9;367(6):508-519.
22. Boy MG, Wang C, Wilkinson BE, et al: Double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the pharmacologic effect of CP-690,550 in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009 Sep;129(9):2299-2302.
23. Papp KA, Menter A, Strober B, et al: Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: A Phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol.* 2012 Sep;167(3):668-677.
24. Mamolo C, Bushmakin A, Harness J, et al: An evaluation of the effect of tasocitinib (CP-690,550), an oral janus kinase inhibitor, on pruritus with plaque psoriasis. *J Am AcadDermatol.* 2011 Feb;64(2 Suppl 1):AB146. (Poster abstract P3304) Presented at: 60th Annual Meeting of American Academy of Dermatology. February 4-8, 2011. New Orleans, LA.
25. Bachelez H, van de Kerkhof PCM, Strohal R, et al: Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386(9993):552-561.
26. Bissonette R, Iversen L, Sofen H, et al: Tofacitinib withdrawal and retreatment in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2015;172(5):1395-1406.
27. Papp KA, Krueger JG, Feldman SR, et al: Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: Long-term efficacy and safety results from 2 randomized phase-III studies and 1 open-label long-term extension study. *J Am AcadDermatol* 2016;74:841-850.
28. Lerner VD, Bardazzi F: Profile of tofacitinib citrate and its potential in the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *Drug Design, Development and Therapy* 2016; 10:533-539.
29. FDA Advisory Committee Votes in Favor of XELJANZ® (tofacitinib citrate) for the Treatment of Active Psoriatic Arthritis. Thursday, August 3, 2017 - 2:10pm. Dostupné na http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/fda_advisory_committee_votes_in_favor_of_xeljanz_tofacitinib_citrate_for_the_treatment_of_active_psoriatic_arthritis
30. McGuire VA, Ruiz-ZorrillaDiezT, Emmerich CH, et al: Dimethyl fumarate blocks pro-inflammatory cytokine production via inhibition of TLR induced M1 and K63 ubiquitin chain formation. *Scientific Reports* 2016; 6, Article number 31159: p1-17. Dostupné na <https://www.nature.com/articles/srep31159.pdf>