

(91)

Nowe metody leczenia autoimmunologicznych zapalnych schorzeń narządu wzroku

New methods of therapy for ocular inflammatory autoimmune diseases

Agnieszka Kubicka-Trząska¹, Anetta Undas²

¹Z Katedry i Kliniki Okulistyki Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maria Starzycka

²Z II Katedry Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Szczeklik

Summary: The authors review the current literature, regarding the efficacy and safety of new methods of therapy for ocular inflammatory autoimmune diseases: scleritis, pemphigoid and uveitis. Immunomodulation therapy is increasingly being used in various ocular inflammatory diseases, to avoid the effects of long-term steroid and immunosuppressive therapy and to induce remission in chronic disease. This therapy seems to be effective specially in treating resistant disease with relative safety. New approaches to therapy of intraocular inflammatory diseases will emphasize less immunosuppressive drugs and modification of the immune system with anti-MHC II, anti-adhesion molecules, anti-cytokines monoclonal antibodies, therapy with cytokines antagonists, intravenous immunoglobulin therapy, INF alpha therapy, antigen specific tolerancing therapy and gene therapy. Advances in the understanding of pathogenesis and in diagnostic techniques in various ocular inflammatory entities, will serve as a driving force for these new methods of treatment.

Słowa kluczowe: cytokiny, adhezyny, monoklonalne przeciwciała, zapalenie twardówki, pemfigoid oczny, zapalenie błony naczyniowej.
Key words: cytokines, adhesion molecules, monoclonal antibodies, scleritis, ocular pemphigoid, uveitis.

Wstęp

Autoimmunologiczne zapalne schorzenia narządu wzroku nie- rzadko są przyczyną nieodwracalnego uszkodzenia widzenia. Zapalenia błony naczyniowej prowadzą do jedno- lub obuocznej ślepoty aż w 22% przypadków (11). Bliznowaciejący pemfigoid oczny, podobnie jak martwicze zapalenie twardówki i rogówki, jest przyczyną ciężkich uszkodzeń powierzchniowych struktur gałki ocznej, które w przypadku progresji procesu zapalnego mogą prowadzić do jej perforacji (15,17). Te autoimmunologiczne schorzenia oka, często o przewlekłym lub nawrotowym charakterze, mogą być związaniem lub objawem potencjalnie zagrażających życiu chorób układowych, np. kolagenoz (16). Celem odpowiedniego leczenia jest nie tylko niedopuszczenie do uszkodzenia funkcji narządu wzroku, ale również ochrona chorego przed poważnymi systemowymi powikłaniami, jakie niesie ze sobą przewlekła immunosupresja.

Kortykosteroidy

Lekiem pierwszego rzutu w terapii autoimmunologicznych schorzeń narządu wzroku są kortykosteroidy. Działają one przeciwzapalnie poprzez zmniejszenie przepuszczalności błon lizosomalnych i naczyń krwionośnych, ograniczenie syntezy prozapalnych

cytokin i eikozanoidów, hamowanie migracji leukocytów i makrofagów. Ponadto wykazują działanie immunosupresyjne, zmniejszając produkcję przeciwciał (11). W okulistyce steroidy mogą być stosowane miejscowo w postaci kropli, zawiesin, maści i wstrzyknięć okołogałkowych oraz doustnie lub dożylnie. Steroidy podawane w kroplach, zawiesinach ze względu na dobrą penetrację do płynu przedniokomorowego mają zastosowanie w leczeniu zapalnych schorzeń przedniego odcinka gałki ocznej. Dzięki wstrzyknięciom okołogałkowym steroidy osiągają wysokie stężenie zarówno w przednim, jak i tylnym odcinku gałki ocznej, w związku z czym są stosowane w ciężkich postaciach zapaleń przedniego odcinka gałki ocznej, w zapaleniu części pośredniej i tylnego odcinka błony naczyniowej. Steroidy podawane okołogałkowo mogą być nieskuteczne w leczeniu niektórych, ciężkich postaci martwiczego zapalenia twardówki, bliznowaciejącego pemfigoidu ocznego oraz zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej (11,29). W przypadkach opornych na leczenie miejscowe, jak również u chorych z obustronnym procesem zapalnym narządu wzroku, istnieją wskazania do prowadzenia ogólnej steroidoterapii (14). Początkowa, duża dawka steroidu po uzyskaniu remisji zapalenia jest stopniowo redukowana do dawki podtrzymującej, tj. najmniejszej dawki, która kontroluje cho-

robę. W celu uzyskania szybkiej poprawy stanu miejscowego w bardzo ciężkich, zagrażających utratą wzroku zapaleniach gałki ocznej można stosować dożylnie metylprednisolon w postaci tzw. pulsów 1 g na dobę przez 3 kolejne dni i następnie włączyć steroidy doustnie w dawce 0,5-1 mg/kg masy ciała (11). W przypadku braku poprawy stanu miejscowego w ciągu 2-4 tygodni od rozpoczęcia ogólnej steroidoterapii, stwierdzenia nawrotu lub zaostrzenia choroby w czasie redukcji dawki leku czy też konieczności stosowania dawki podtrzymującej większej niż 10 mg prednizolonu na dobę lub wystąpienia groźnych objawów ubocznych istnieje wskazanie do włączenia leczenia immunosupresyjnego (11,14).

Należy podkreślić, że długotrwała steroidoterapia może wywołać nieodwracalne skutki uboczne: zahamowanie wzrostu u dzieci, osteoporozę, aseptyczną martwicę głowy kości udowej, reaktywację zakażenia, może też prowadzić do rozwoju zaćmy i jaskry.

Leki immunosupresyjne

Wyróżnia się trzy grupy leków immunosupresyjnych: antymetabolity, związki alkilujące oraz inhibitory limfocytów T. Te ostatnie mają również właściwości immunomodulujące.

Do grupy antymetabolitów najczęściej stosowanych w okulistyce należą: azatiopryna i metotreksat, których mechanizm działania polega na hamowaniu replikacji DNA. Znalazły one szerokie zastosowanie w leczeniu zapalenia tęczówki i ciała rzęskowego w przebiegu młodzieńczego i łuszczykowego zapalenia stawów, w zapaleniu części pośredniej błony naczyniowej, w zapaleniu współczulnym i izolowanych endogennych zapaleniach naczyńki, a także w ciężkich postaciach ocnego pemfigoidu i martwicznym zapaleniu twardówki (11,25). Mykofenolat mofetilu (MMF) – nowy, selektywny inhibitor metabolizmu puryn okazał się skuteczny w monoterapii idiopatycznych zapaleń przedniego odcinka i części pośredniej błony naczyniowej, a także w leczeniu zapalenia naczyń siatkówki (35).

Wśród związków alkilujących należy wymienić cyklofosfamid i chlorambucil, które powodują błędne kodowanie komórkowego DNA, a ponadto hamują powstawanie limfocytów T i produkcję przeciwciał. W okulistyce są one stosowane w leczeniu zapalenia współczulnego błony naczyniowej oraz w zapaleniach błony naczyniowej, towarzyszących systemowym schorzeniom tkanki łącznej, takim jak ziarniniak Wegenera, zapalenie wieloguzkowe tętnic, toczeń rumieniowaty układowy. Wskazaniem do ich stosowania są także martwicze zapalenie twardówki oraz bliznowaciejący pemfigoid oczny (11,15,16,17).

Cyklosporyna hamuje wytwarzanie interleukiny 2 (IL-2), limfokin oraz hamuje produkcję i aktywację limfocytów T. Obecnie jest uważana za lek pierwszego rzutu w leczeniu zapalenia współczulnego błony naczyniowej, a w szczególnych przypadkach, tj. w pełzającym zapaleniu naczyńki, jest stosowana w terapii skojarzonej ze steroidami i azatiopryną (5,11). Cyklosporyna znajduje również zastosowanie w leczeniu martwiczego zapalenia twardówki, opornego na steroidy. Antybiotyk makrolidowy o potencjalnych właściwościach immunosupresyjnych – *tacrolimus* (FK 506) – okazał się skuteczny w leczeniu ciężkich autoimmunologicznych zapaleń błony naczyniowej, opornych na leczenie cyklosporyną (27).

Najczęstszymi skutkami ubocznymi związanymi z długotrwałym leczeniem immunosupresyjnym są: mielotoksyczność, nefrotoksyczność, hepatotoksyczność, zwiększone ryzyko wystąpienia chorób nowotworowych, zwłaszcza limfoproliferacyjnych, i podatność na

zakażenia głównie oportunistyczne, np. wywołane przez *Pneumocystis carinii*, cytomegalowirus (11).

Nowe metody leczenia immunomodulującego

Występowanie bardzo poważnych dla zdrowia, a nawet dla życia skutków ubocznych przewlekłej steroidoterapii i leczenia immunosupresyjnego, jak również niezadowalająca skuteczność tych leków w ciężkich postaciach nieinfekcyjnych zapaleń narządu wzroku, zmuszają do poszukiwania nowych, bezpiecznych i bardziej swoistych metod leczenia. Obecnie w wielu ośrodkach na całym świecie prowadzi się badania doświadczalne i próby kliniczne nad optymalizacją postępowania w autoimmunologicznych schorzeniach oka. Do najbardziej obiecujących kierunków leczenia nieinfekcyjnych zapaleń narządu wzroku należą: zastosowanie monoklonalnych przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom MHC klasy II (4,20), adhezynom – ICAM -1, LFA-1 (3,33), cytokinom i powierzchniowym antygenom limfocytów T (7,12,30,31), leczenie antagonistami niektórych cytokin (23), terapia dożylnie podawanymi immunoglobulinami (9,24) i INF alfa (29), indukcja stanu tolerancji immunologicznej podawanymi doustnie antygenami siatkówkowymi (1,19) oraz terapia genowa (18,32).

Przeciwciała monoklonalne

a) Przeciwciała monoklonalne przeciwko antygenom MHC klasy II

W warunkach fizjologicznych produkty przemiany materii fotoreceptorów oraz ich stare, zewnętrzne człony są fagocytowane przez komórki nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE), skąd następnie są wydalane do warstwy choriokapilarów. Bezpośredni kontakt antygenów siatkówkowych z komórkami śródbłonka naczyń krwionośnych naczyńki oraz komórkami RPE powoduje, że ulegają one aktywacji, a na ich powierzchni dochodzi do ekspresji antygenów MHC klasy II (31). Częsteczki te biorą udział w prezentacji ocnych antygenów limfocytom T pomocniczym (CD4+), które stanowią centralną komórkę odpowiedzi immunologicznej. Podanie przeciwciał monoklonalnych przeciwko białkom MHC klasy II prowadzi do ich zablokowania i tym samym zahamowania doświadczalnie wywołanego autoimmunologicznego zapalenia błony naczyniowej (4). Kliniczne zastosowanie przeciwciał monoklonalnych przeciwko antygenom MHC II napotyka jednak na wiele problemów, gdyż u każdego chorego różne autoantygeny oka, wywołujące miejscową odpowiedź immunologiczną, mogą wiązać się nie tylko z jednym receptorem cząsteczki MHC klasy II. Wydaje się, że taka immunoterapia może mieć zastosowanie tylko w tych postaciach autoimmunologicznych zapaleń narządu wzroku, w których etiopatogenezie biorą udział określone antygeny układu HLA, np. HLA-A29, HLA-B5, HLA-B27 (20). Daje to możliwość zastosowania przeciwciał rozpoznających swoiste allele, ściśle określonych rejonów układu MHC. Należy również podkreślić, że antagoniści układu MHC mogą jedynie zapobiec rozwojowi reakcji autoimmunologicznej, ale nie są skuteczni w zahamowaniu już toczącego się procesu zapalnego. W związku z powyższym związki te muszą być stosowane w skojarzeniu z innymi skutecznymi formami terapii (4,20).

b) Przeciwciała przeciwko cząsteczkom ICAM -1 i LFA -1

Stymulacja limfocytów T, poza aktywacją komórek prezentujących antygen, wymaga obecności dodatkowych sygnałów, pochodzących od cząsteczek przylegania komórkowego, zwanych adhezynami, do których należą: integryny, selektyny oraz nadrodzina genów immuno-

globulin. Przeprowadzone badania doświadczalne dowiodły, że ekspresja tych molekuł na powierzchni leukocytów i różnych komórek oka, określanych jako resident cells, ma decydujące znaczenie dla wywołania zapalnych schorzeń gałki ocznej (2,8). Adhezyny pojawiają się na śródbłonku naczyń krwionośnych naczyńki, ciała rzęskowego, tęczówki, na fibroblastach rogówki, na powierzchni nabłonka ciała rzęskowego. Umożliwiają interakcję pomiędzy komórkami zapalnymi a komórkami oka i są odpowiedzialne za migrację leukocytów do miejsca zapalenia (3,33). Zastosowanie w doświadczalnie wywołanym autoimmunologicznym zapaleniu błony naczyniowej monoklonalnych przeciwciał przeciwko niektórym adhezynom – ICA-M-1 (intercellular adhesion molecule -1) i LFA-1 (leucocyte functional antigen -1) – doprowadziło do zahamowania choroby (6). W dostępnej literaturze nie znaleziono żadnych doniesień o klinicznych możliwościach zastosowania tego rodzaju leczenia w przebiegu nieinfekcyjnych zapaleń narządu wzroku.

c) Przeciwciała przeciwko cytokinom

Rodzina cytokin, będących glikoproteinami, obejmuje interleukiny, interferony, czynniki stymulujące powstawanie kolonii oraz peptydowe czynniki wzrostu. Rola tych cząstek w odpowiedzi immunologicznej polega na przekazywaniu sygnałów między komórkami.

Ze względu na aktywność cytokiny można podzielić na prozapalne i przeciwzapalne (supresyjne). Wśród cytokin prozapalnych najlepiej poznane są TNF alfa, IL-1, IL-2, IL-6. TNF alfa jest wytwarzany przez makrofagi i limfocyty, stymuluje produkcję innych prozapalnych cytokin, tj. IL-1, IL-6, i odpowiedzialny jest za ekspresję adhezyn na powierzchni komórek (8). Badania dowiodły, że podawanie monoklonalnych przeciwciał przeciwko receptorom dla TNF alfa może zahamować rozwój doświadczalnych modeli zapalenia mózgu, zapalenia stawów oraz zapalenia błony naczyniowej (4,13,21). Przeprowadzone badania doświadczalne dowiodły, że inhibitory TNF alfa opóźniają wystąpienie oraz zmniejszają nasilenie objawów indukowanego antygenami siatkówkowymi zapalenia błony naczyniowej (EAU – experimental autoimmune uveitis) u szczurów (4). Natomiast w przypadkach doświadczalnego modelu zapalenia błony naczyniowej wywołanego endotoksyną (EIU – endotoxin induced uveitis) odnotowano zaostrzenie miejscowego odczynu zapalnego, co może wskazywać na ochronną rolę TNF alfa w patomechanizmie tej choroby (4). Tak zróżnicowany efekt działania TNF alfa w różnych postaciach doświadczalnego zapalenia błony naczyniowej wskazuje na udział odmiennych mechanizmów immunologicznych w tych chorobach.

Pierwsze kliniczne próby zastosowania chimerycznego monoklonalnego przeciwciała przeciwko TNF alfa – infliximabu (Remicade, Schering) oraz rekombinowanego rozpuszczalnego ludzkiego receptora TNF alfa (białka fuzyjnego zbudowanego z zewnątrzkomórkowego fragmentu receptora dla TNF alfa – p75 połączonego z fragmentem Fc ludzkiego przeciwciała klasy IgG1) – etanerceptu (Enbrel, Wyeth) u chorych z zapaleniem błony naczyniowej dowiodły ich skuteczności (9,23,26,28). Reiff i wsp. jako pierwsi zastosowali etanercept (0,4 mg/kg masy ciała podskórną 2 razy w tygodniu) w leczeniu opornego na konwencjonalną immunosupresję przewlekłego zapalenia błony naczyniowej w przebiegu młodzieńczego zapalenia stawów (23). Leczenie okazało się skuteczne po 3 miesiącach w 63% przypadków, przy czym oczy z ciężką postacią zapalenia błony naczyniowej reagowały na leczenie lepiej niż te z miernie nasilonym odczynem zapalnym. W trakcie leczenia, poza

zaczernieniem skóry w miejscu podania leku, nie odnotowano żadnych objawów ubocznych. Opisano również remisję zapalenia naczyńki u osób z chorobą Behçeta (26) oraz z przewlekłym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej związanym z antygenem HLA-B27 (9) po zastosowaniu infliximabu w dawce 5 mg/kg masy ciała we wlewach dożylnych co 2 tygodnie. Smith i wsp. (28) stwierdzili jednak, że mimo dobrej tolerancji etanerceptu i infliximabu korzyści z terapii inhibitorami TNF alfa odnoszą tylko niektórzy chorzy z zapaleniem błony naczyniowej i twardówki, u których konwencjonalna immunosupresja nie przyniosła poprawy. Spośród 16 chorych, z których 14 otrzymało etanercept, a 2 – infliximab, w 6 przypadkach (38%) stwierdzono poprawę stanu miejscowego, przy czym jednocześnie u 12 chorych z aktywnym zapaleniem stawów doszło do znacznego złagodzenia dolegliwości stawowych.

Obiecujące wydaje się leczenie ciężkich postaci zapaleń błony naczyniowej przeciwciałami przeciwko receptorowi dla IL-2 (anti-IL-2Ra) – daclizumabem. Wstępne wyniki badań zostały przedstawione przez Nussenblata i wsp., którzy w wyniku zastosowania daclizumabu uzyskali kontrolę nad procesem zapalnym u 8 spośród 10 chorych z ciężkim obustronnym zapaleniem części pośredniej i tylnego odcinka błony naczyniowej (29).

d) Przeciwciała monoklonalne przeciwko powierzchniowym antygenom limfocytów T

W literaturze znajdujemy doniesienia, opisujące pojedyncze przypadki ciężkich zapaleń błony naczyniowej, leczonych monoklonalnymi przeciwciałami przeciwko powierzchniowym antygenom limfocyty T. Dick i wsp. wykazali u chorych z zapaleniem błony naczyniowej, niereagującym na konwencjonalne leczenie immunosupresyjne, dużą skuteczność terapii humanizowanymi monoklonalnymi ludzkimi przeciwciałami przeciwko powierzchniowym antygenom limfocytarnym CD52 (CAMPATH-1H) (7). Thureau i wsp. natomiast przedstawili przypadek zapalenia błony naczyniowej, w którym zastosowano leczenie monoklonalnymi przeciwciałami przeciwko limfocytarnym antygenom powierzchniowym – CD4. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano remisję wewnątrzgałkowego odczynu zapalnego, a także odnotowano zmniejszenie się częstości wystąpienia nawrotów choroby (30). W celu dokładnego określenia skuteczności takiego leczenia badaniami należy objąć większą liczbę chorych.

Leczenie INF alfa

Aktywność biologiczna INF alfa, wytwarzanego przez limfocyty B i makrofagi, jest związana z hamowaniem replikacji wirusów, działaniem przeciwbakteryjnym i stymulacją makrofagów do ekspresji cząsteczek MHC klasy I. W ostatnich latach przeprowadzono kilka prób klinicznych, dotyczących zastosowania INF alfa w leczeniu zaawansowanych postaci zapalenia błony naczyniowej w przebiegu choroby Behçeta (12,31,34). Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują, że leczenie INF alfa charakteryzuje się wysoką skutecznością. Prowadzi ono bowiem do całkowitej remisji zapalenia wewnątrzgałkowego i poprawy funkcji zajętego oka, a przy tym jest bezpieczne, gdyż nie powoduje niepożądanych systemowych objawów ubocznych, jakie często towarzyszą immunosupresji. Wstępne wyniki jednej z prób klinicznych, będącej obecnie w trakcie realizacji, wykazały skuteczność INF alfa aż u 90% chorych z ciężką postacią zapalenia błony naczyniowej w przebiegu choroby Behçeta (34).

Immunoglobuliny podawane dożylnie

Skuteczność dożylnie podawanych immunoglobulin (IVIg) udowodniono w leczeniu wielu schorzeń o podłożu autoimmunologicznym, takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów, *myasthenia gravis*, stwardnienie rozsiane, toczeń rumieniowaty układowy. Próby zastosowania tej metody leczenia w niektórych autoimmunologicznych schorzeniach narządu wzroku również okazały się zadowalające. W literaturze opisano zastosowanie IVIg w leczeniu bliznowaciejącego pemfigoidu ocznego i zapaleń błony naczyniowej opornych na immunosupresję (10,24).

Mechanizm działania immunoglobulin w leczeniu autoimmunologicznych schorzeń nie jest do końca wyjaśniony. Przypuszcza się, że są one odpowiedzialne za blokowanie układu fagocytarnego, hamowanie aktywności cytokin i układu dopełniacza, neutralizację krążących patogennych autoprzeciwciał oraz supresję odpowiedzi zależnej od komórek B (10,29). W celu uzyskania remisji choroby konieczne jest przeprowadzenie od kilku do kilkunastu cykli leczenia. W przeciwieństwie do innych metod immunoterapii, np. leczenia monoklonalnymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko określonym cząsteczkom układu odpornościowego, immunoglobuliny wykazują wyższą skuteczność już w monoterapii (10). Wśród rzadko opisywanych objawów ubocznych związanych z dożylnym podawaniem immunoglobulin należy wymienić: powikłania zakrzepowe, uczulenia oraz zakażenia przenoszone drogą krwi, np. wirusem zapalenia wątroby typu C (29).

Wywołanie stanu tolerancji immunologicznej podawanymi doustnie antygenami siatkówkowymi

Indukcja stanu tolerancji immunologicznej jest naturalną i skuteczną metodą wywołującą supresję układu immunologicznego. Większość egzogennych antygenów dostaje się do organizmu człowieka poprzez błony śluzowe dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego, gdzie wchodzi w interakcję z tkanką limfatyczną (MALT – mucosal associated lymphoid tissue). Wywołanie stanu tolerancji immunologicznej drogą pokarmową wydaje się bardziej skuteczne i bezpieczniejsze niż wywołanie drogą wziewną (1). Najważniejszymi tolerogenami oka są antygen S (S-Ag – soluble antigen) oraz międzyreceptorowe białko wiążące retinoid (IRBP – interphotoreceptor-binding protein). W wyniku doustnego podania małych dawek tych rozpuszczalnych białek siatkówki dochodzi do wywołania stanu tolerancji immunologicznej w stosunku do własnych autoantygenów oka i zahamowania odczynu zapalnego na drodze miejscowej stymulacji komórek T i produkcji supresyjnych cytokin, tj. TGF β , IL-4 i IL-10 (1,14,19). Rola tolerancji immunologicznej wywołanej antygenami siatkówkowymi w leczeniu zapalenia błony naczyniowej jest bardzo obiecująca (1,14,19). Pierwszą próbę kliniczną leczenia zapalenia błony naczyniowej doustnie podawanymi antygenami siatkówki przeprowadził w 1997 roku Nussenblatt i wsp. (19). Na podstawie wstępnych wyników badań wydaje się, że wywołanie stanu tolerancji immunologicznej podawanymi doustnie antygenami siatkówki może być nową, bezpieczną metodą zastępującą steroidy i leki immunosupresyjne w leczeniu ciężkich postaci endogennych zapaleń błony naczyniowej. Nadal jednak trwają dyskusje nad określeniem optymalnej dawki antygenów siatkówkowych, tj. dawki bezpiecznej, a przy tym zdolnej do wywołania stanu tolerancji immunologicznej (1).

Terapia genowa

Terapia genowa polega na uzyskaniu przejściowego stanu ekspresji pewnych cytokin przeciwzapalnych na powierzchni gałki ocznej lub w płynach wewnątrzgałkowych. Geny odpowiedzialne za kodowanie określonej cytokiny są przenoszone do komórek powierzchniowych struktur gałki ocznej lub do wnętrza oka z użyciem wirusowego wektora, najczęściej retrowirusa lub adenowirusa, lub za pomocą niewirusowych liposomów (32). Najczęściej przenoszonymi genami są te, które kodują przeciwzapalne cytokiny, tj. TGF B1 i IL -10, lub czynniki regulujące produkcję zarówno prozapalnych, jak i przeciwzapalnych cytokin, których zadaniem jest zachowanie stanu równowagi między nimi (18). W etiopatogenezie zapalnych schorzeń oka bierze udział wiele cytokin, kodowanych przez różne geny. Zatem aby modulować miejscową odpowiedź immunologiczną oka, należy poznać, które z genów kodujących prozapalne cytokiny wykazują nadmierną aktywność, a które z kodujących cytokiny przeciwzapalne są nieaktywne. Uważa się, że większe korzyści, zwłaszcza w przewlekłych stanach zapalnych oka, przynosi zwiększenie ekspresji genów, kodujących cytokiny hamujące reakcje zapalne (18).

Celem najnowszych metod leczenia autoimmunologicznych zapalnych schorzeń oka jest osiągnięcie maksymalnej siły działania leku w miejscu toczących się reakcji zapalnych przy zminimalizowaniu ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych objawów ubocznych oraz niedopuszczenie do pojawienia się nawrotów choroby. Takie możliwości niosą ze sobą najnowsze metody terapii immunomodulującej. Wydają się one bardzo obiecujące, a w niedalekiej przyszłości mogą się stać jedyną szansą dla tych chorych, w przypadku których konwencjonalne sposoby leczenia immunosupresyjnego są nieskuteczne. Z całą pewnością lepsze poznanie skomplikowanych, miejscowych mechanizmów, modulujących odpowiedź immunologiczną gałki ocznej, pozwoli na dokładniejsze określenie swoistości, bezpieczeństwa oraz skuteczności leczenia immunomodulującego u chorych z różnymi autoimmunologicznymi schorzeniami narządu wzroku.

PIŚMIENNICTWO: 1. Bach J. F.: *Tolerance and Uveitis*. Am. J. Ophthalmol., 1997, 5, 684-687. 2. Caspi R. R., Nussenblatt R. B.: *Natural and therapeutic control of ocular autoimmunity – rodent and man*. Autoimmunity, 1993, 1, 1-26. 3. Chan C. C., Li Q.: *Immunopathology of uveitis*. Br. J. Ophthalmol., 1998, 82, 91-96. 4. Dick A. D.: *Experimental approaches to specific immunotherapies in autoimmune disease: future treatment of endogenous posterior uveitis?* Br. J. Ophthalmol., 1995, 79, 81-88. 5. Dick A. D., Azim M., Forrester J. V.: *Immunosuppressive therapy for chronic uveitis: optimising therapy with steroids and cyclosporin A*. Br. J. Ophthalmol., 1997, 81, 1107-1112. 6. Dick A. D., Isaacs J. D.: *Immunomodulation of autoimmune responses with monoclonal antibodies and immunoadhesins: treatment of ocular inflammatory disease in the next millennium*. Br. J. Ophthalmol., 1999, 83, 1230-1234. 7. Dick A. D., Meyer P., James T., Forrester J. V., Hale G., Waldmann H.: *Campath 1-H therapy in refractory ocular inflammatory disease*. Br. J. Ophthalmol., 2000, 84, 107-109. 8. Duguid I. G., Boyd A. W., Mandel T. E.: *Adhesion molecules are expressed in the human retina and choroid*. Curr. Eye Res., 1992, 11 (suppl.), 153-159. 9. El-Shabrawi Y., Hermann J.: *Case series of selective anti-tumor necrosis factor A therapy using infliximab in patients with nonresponsive chronic*

- HLA-B27-associated anterior uveitis: comment on articles by Brandt et al. *Arthritis Rheum.*, 2002, 46, 2821-2822. 10. Foster C. S., Ahmed A. R.: *Intravenous Immunoglobulin Therapy for Ocular Cicatricial Pemphigoid. A Preliminary Study.* *Ophthalmology*, 1999, 106, 2136-2143. 11. Jabs D. A., Rosenbaum J. T., Foster C. S., Holland G. N., Jaffe G. L., Louie J. S., Nussenbaltt R. B., Stiehm E. R., Tessler H., Van Gelder R. N., Whitcup S. M., Yocum D.: *Guidelines for the Use of Immunosuppressive Drugs in Patients With Ocular Inflammatory Disorders: Recommendations of an Expert Panel.* *Am. J. Ophthalmol.*, 2000, 130, 492-513. 12. Koeffler I., Eckstein A. K., Stuebiger N., Zierhut M.: *Treatment of ocular symptoms of Behçet's disease with interferon alpha 2a: a pilot study.* *Br. J. Ophthalmol.*, 1998, 82, 488-494. 13. Keffer J., Probert L., Calzaris H., Georgopoulos S., Kaslarris E., Kioussis D.: *Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis.* *EMBO J.*, 1991, 10, 4025-4031. 14. Lightman S.: *New Therapeutic Options in Uveitis.* *Eye*, 1997, 11, 222-226. 15. Maza M. S., Foster S., Jabbur N. S., Baltatzis S.: *Ocular Characteristics and Disease Associations in Scleritis-Associated Peripheral Keratopathy.* *Arch. Ophthalmol.* 2002, 120, 15-19. 16. McCluskey P. J., Watson P. G., Lightman S., Haybittle J., Restori M., Brankley M.: *Posterior Scleritis. Clinical Features, Systemic Associations, and Outcome in a Large Series of Patients.* *Ophthalmology*, 1999, 106, 2380-2386. 17. Miserocchi E., Baltatzis S., Roque M. R., Ahmed A. R., Foster S.: *The Effect of Treatment and its Related Side Effects in Patients with Severe Ocular Cicatricial Pemphigoid.* *Ophthalmology*, 2002, 109, 111-118. 18. Nussenblatt R. B., Csaky K.: *Perspectives on gene therapy in the treatment of ocular inflammation.* *Eye*, 1997, 11, 217-221. 19. Nussenblatt R. B., Gery I., Weiner H. L., Ferris F. L., Shiloach J., Remaley N., Perry Ch., Caspi R. R., Hafler D. A., Foster S., Whitcup S. M.: *Treatment of Uveitis by Oral Administration of Retinal Antigens: Results of a Phase I/II Randomized Masked Trial.* *Am. J. Ophthalmol.*, 1997, 123, 583-592. 20. Okada A. A., Forrester J. V.: *Ocular Inflammatory Disease in the New Millennium.* *Arch. Ophthalmol.*, 2000, 118, 116-119. 21. Pal E., Tabira T.: *Autonomic regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis: the role of interferon-gamma.* *Neuroimmunomodulation*, 2002, 2, 80-84. 22. Reed M. D., Chu D. S.: *Immunomodulatory therapy for anterior segment ocular inflammation.* *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2002, 2, 429-433. 23. Reiff A., Takei S., Sadeghi S., Stout A., Shaham B., Bernstein B., Gallagher K., Stout T.: *Etanercept Therapy in Children With Treatment-Resistant Uveitis.* *Arthritis Rheum*, 2001, 45, 1411-1415. 24. Rosenbaum J. T., George R. K., Gordon C.: *The Treatment of Refractory Uveitis With Intravenous Immunoglobulin.* *Am. J. Ophthalmol.*, 1999, 127, 545-549. 25. Samson C. M., Waheed N., Baltatzis S., Foster S.: *Methotrexate Therapy for Chronic Noninfectious Uveitis. Analysis of a Case Series of 160 Patients.* *Ophthalmology*, 2001, 108, 1134-1139. 26. Sfrikakis P., Kaklamanis P., Katsiari C., Elezoglou A., Theodossiadi P., Markomichelakis N.: *Successful Treatment of Ocular Relapse in Patients with Behçet's Disease with a Single Infusion of the Anti-TNF Agent Infliximab.* *Arthritis Rheum.*, 2002, 46 (suppl.), 181. 27. Sloper C. M., Powell R. J., Dua H. S.: *Tacrolimus (FK506) in the treatment of posterior uveitis refractory to cyclosporine.* *Ophthalmology*, 1999, 106 (4), 723-728. 28. Smith J. R., Levinson R. D., Holland G. N., Jabs D. A., Robinson M. R., Whitcup S. M., Rosenbaum J. T.: *Differential Efficacy of Tumor Necrosis Factor Inhibition in the Management of Inflammatory Eye Disease and Associated Rheumatic Disease.* *Arthritis Care and Research*, 2001, 45, 252-257. 29. Smith J. R., Rosenbaum J. T.: *Management of Uveitis. A Rheumatologic Perspective.* *Arthritis Rheum.*, 2002, 46, 309-318. 30. Thureau S. R., Wildner G., Reiter C., Riethmuller G., Lund O. E.: *Treatment of endogenous uveitis with anti CD4 monoclonal antibody: first report.* *German. J. Ophthalmol.*, 1994, 3, 409-413. 31. Wechsler B., Bodaghi B., Huong D. L., Fardeau C., Amoura Z., Cas-soux N.: *Efficacy of interferon alpha-2a in severe and refractory uveitis associated with Behçet's disease.* *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 2000, 8, 293-301. 32. Wright A. F.: *Gene therapy for the eye.* *Br. J. Ophthalmol.*, 1997, 81, 620-630. 33. Whitcup S. M., Wakefield, Li Q. et al.: *Endothelial leukocyte adhesion molecule-1 in endotoxin induced uveitis.* *Invest. Ophthalmol. Visc. Sci.*, 1992, 33, 2626-2630. 34. Zierhut M., Kotter I., Eckstein A. K., Ness T., Stuebiger N.: *Behçet's disease: treatment with alpha-interferon.* *Ocular Immunol. Inflamm.*, 2000, 8, 205. 35. Zierhut M., Stuebiger N., Aboalchamat W., Landenberger H., Białasiewicz A. A., Engelmann K.: *Immunosuppressive therapy with mycophenolate mofetil (CellCept) in treatment of uveitis.* *Ophthalmologie*, 2001, 98 (7), 647-651.

Praca wpłynęła do Redakcji 10.01.2003 r. (193).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Agnieszka Kubicka-Trzaska
ul. J. Lea 244/7
30-133 Kraków