

# Tumor necrosis factor: jeho význam v patogenezi a terapii nespecifických střevních zánětů, revmatoidní artritidy a dalších onemocnění souvisejících s poruchami imunitního systému

Alicja Chýlková, Michal Kolorz, Ladislava Bartošová

Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, VFU Brno

Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) je významným cytokinem zapojeným do velkého množství procesů probíhajících v organismu. Toto jeho široké uplatnění v organismu zároveň dává možnost vzniku závažných patologických stavů v případě poruch v regulaci jeho sekrece. Výzkum je v této souvislosti zaměřen na poznávání genetických odchylek, polymorfizmů, v genu pro TNF- $\alpha$  a dalších kandidátních genech, které mohou stát za konkrétními klinickými projevy, popřípadě mohou ovlivňovat efektivitu léčby antagonisty TNF- $\alpha$ . Antagonisté TNF- $\alpha$  jsou poměrně novou skupinou léčiv založenou na blokování účinku TNF- $\alpha$  a některá z těchto léčiv jsou již v dnešní době s úspěchem používána. Zároveň s rostoucími zkušenostmi s touto skupinou léčiv, jsou popisovány nové nežádoucí účinky a rizika této terapie.

**Klíčová slova:** TNF- $\alpha$ , IBD, revmatoidní artritida, genové polymorfizmy, antagonisté TNF- $\alpha$ .

## *Tumour necrosis factor: its importance in the pathogenesis and therapy of inflammatory bowel diseases, rheumatoid arthritis and other diseases related to immune system disorders*

Tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) is an important cytokine involved in a number of processes in the human body. Its importance in physiological processes makes it also possible to induce serious pathological states in cases of disorders of regulation of its secretion. This is the reason why research in this field has been focused on recognition of genetic polymorphisms in the TNF- $\alpha$  gene and in other candidate genes, which could induce particular clinical symptoms or could influence effectiveness of therapy with antagonists of TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  antagonists are a relatively new drug class based on inhibition of TNF- $\alpha$ . Despite many benefits of this treatment some adverse drug reactions and risks of biologic therapy are occurred.

**Key words:** TNF- $\alpha$ , IBD, rheumatoid arthritis, gene polymorphisms, TNF- $\alpha$  antagonists.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(2): 89–92

## Úvod

Onemocnění provázená chronickým zánětlivým procesem úzce souvisí se zvýšenou aktivací imunitního systému. Mezi onemocnění, jejichž patogeneze je ve větší, či menší míře založená na vysoké reaktivitě imunitního systému můžeme zařadit: nespecifické střevní záněty (IBD), revmatoidní artritidu (RA), systémový lupus erythematoses (SLE) a další. Ačkoli patogeneze těchto onemocnění nebyla dosud zcela popsána, je zřejmé, že je do značné míry podmíněna změnami reaktivity imunitního systému, či jednotlivých jeho složek. Velká pozornost je věnována cytokinům a jejich úloze v regulačních mechanismech imunitní reakce podílejících se na patologickém procesu. Množství těchto proteinů a různorodost jimi iniciovaných reakcí ztěžuje interpretaci funkce jednotlivých cytokinů. Mechanismy imunitního systému jsou natolik provázány, že jejich přesný popis je velice obtížný.

## Tumor necrosis factor

TNF- $\alpha$  je protein složený ze tří identických podjednotek. Vyskytuje se v organismu ve dvou

formách. Transmembránová forma (*tm*TNF- $\alpha$ ) je strukturní částí cytoplazmatické membrány, volná neboli solubilní forma (*s*TNF- $\alpha$ ) vzniká enzymatickým odštěpením (TACE-TNF- $\alpha$  converting enzyme) extracelulární domény formy transmembránové (1). Obě formy se podílejí na regulaci imunitních reakcí prostřednictvím vazby na specifické receptory (TNFR1 a TNFR2), a aktivací intracelulárních signálních mechanismů. Funkce TNF- $\alpha$  nespočívá pouze v iniciaci a regulaci imunitních reakcí, jeho úloha byla také popsána v metabolismu lipidových kyselin (2), podílí se na řízení pochodů probíhajících při koagulaci a fibrinolýze (3), ovlivňuje inzulinovou rezistenci (4), a také endoteliální funkce (5). Široké spektrum účinků TNF potvrzuje i množství rozdílných buněčných populací, u kterých byla po stimulaci popsána jeho produkce – makrofágy, T lymfocyty, mastocyty, granulocyty, NK buňky, fibroblasty, neurony, keratinocyty, buňky hladké svaloviny (6). Z významu TNF- $\alpha$  pro udržení homeostázy organismu vyplývá i výskyt patofyziologických stavů, kde příčinou složkou patogeneze je porucha regulace

sekrece TNF- $\alpha$ . Dysregulace ve smyslu snížené sekrece a aktivity TNF- $\alpha$ , nebo jeho naprosté nepřítomnosti, může mít za následek selhání obranných mechanismů a sníženou imunitní reaktivitu vůči některým patogenům (7). Naopak dysregulace ve smyslu nadprodukce, je spojována s řadou autoimunitních onemocnění, mezi které patří například nespecifické střevní záněty (8), revmatoidní artritida (9), systémový lupus erythematoses (6). Předpokládá se, že predispozice k těmto onemocněním má do značné míry genetický základ, a jednou z oblastí genomu, která je v této souvislosti sledována, je oblast genu pro TNF- $\alpha$  (10).

## Receptory pro Tumor necrosis factor

Všechny proteiny TNF rodiny interagují na buněčných membránách se specifickými receptory – TNFR1 a TNFR2. Tyto, do značné míry homologní proteiny jsou, v závislosti na typu buněčné populace, exponovány na membránách s různou denzitou. TNFR1 je "nespecifický". Je přítomen na membránách většiny buněk. Oproti tomu výskyt TNFR2 je omezen na buňky hematopoetické

řady, imunitního systému a endotelia (6). Toto rozdělení se odráží i v odlišných efektech jejich aktivace. Především se liší typem intracelulární signální kaskády, kterou aktivují (11). Dělí se na receptory s "death doménou" indukující apoptózu (12) a receptory interagující s TRAF (Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Factor). TRAF doména spouští intracelulární kaskádu vedoucí k expresi dalších genů (13) – takto aktivuje například proliferaci T lymfocytů a sekreci GM-CSF (14). Podobně jako je tomu u TNF- $\alpha$ , je extracelulární doména membránového receptoru enzymatickou cestou (TACE) odštěpena za vzniku solubilní formy receptoru. Obě formy (s TNF i *tm*TNF) jsou biologicky aktivní. Podílejí se na transdukci signálu i na regulačních mechanismech signalizace TNF- $\alpha$ . V *in vitro* studiích byla prokázána schopnost solubilní formy vázat TNF- $\alpha$  (15). Úlohou sTNF je především regulace, kdy kompetitivním mechanismem blokuje solubilní TNF- $\alpha$  v extracelulárním prostoru. Ačkoliv má působení sTNF více protichůdných důsledků, primárně je v literatuře popisován jako protizánětlivý mediátor.

### Signalizace TNF- $\alpha$

Transdukce signálu se uskutečňuje prostřednictvím specifické interakce TNF- $\alpha$  a TNFR. Obě formy sTNF i *tm*TNF mají afinitu k oběma typům receptoru, ovšem preferenční je interakce sTNF-TNFR1 a *tm*TNF-TNFR2. Tyto preference vycházejí z rozdílných konstant disociace komplexů ligand-receptor. Vazba komplexu sTNF-TNFR2 disociuje 30x rychleji než je tomu u komplexu sTNF-TNFR1 (16). Stimulace buněk produkujících TNF- $\alpha$  vede k expresi jeho genu, translaci a tvorbě trimerů *tm*TNF. Působením TACE dochází k uvolnění solubilní formy sTNF. Obě formy TNF- $\alpha$  iniciují signální kaskádu vyúsťující v apoptózu nebo aktivaci jaderného faktoru NF- $\kappa$ B a expresi pro-zánětlivých genů.

### Pro-apoptická cesta

Po navázání sTNF na TNFR1 dochází k internalizaci komplexu ligand-receptor a asociaci „death domény“ TNFR1 s adaptorovými proteiny přítomnými v cytoplazmě buňky. Tyto adaptorové proteiny jsou za normálních okolností blokovány FLICE (FADD-like IL-1 $\beta$ -converting enzyme). V případě, že je buňka infikována intracelulárním patogenem, je tato blokáda narušena a aktivace TNFR1 vede přednostně k řízení buněčné smrti (17).

### Pro-zánětlivá cesta

Navázání ligandu na TNFR1 bez internalizace tohoto komplexu vede k aktivaci NF- $\kappa$ B,

jaderného faktoru, který ovlivňuje expresi řady genů s výslednou stimulací zánětlivé reakce. Zvyšuje se exprese cytokinů i samotného TNF- $\alpha$  a proliferace buněk. NF- $\kappa$ B zvyšuje také expresi proteinu, který je přirozeným inhibitorem apoptické dráhy (6).

### Zpětná signalizace

Zpětná (reverzní) signalizace je zprostředkována vazbou *tm*TNF na TNFR2. Vede k útlumu exprese cytokinů a apoptóze buněk prezentujících *tm*TNF na membráně (18).

Dalším regulačním mechanismem je působení molekul sTNFR, které kompetitivním mechanismem snižují množství sTNF a působí tak jako přirozené anti-TNF molekuly.

### Polymorfizmy v genu pro TNF- $\alpha$ jako determinanty vzniku onemocnění

V řadě studií jsou zkoumány a popisovány polymorfizmy v genu pro TNF- $\alpha$  a jeho promotorové oblasti a jsou dávány do souvislosti s výskytem a charakterem průběhu IBD, RA a dalších onemocnění (8, 19). Velká pozornost je v odborné literatuře věnována polymorfizmům v promotorové oblasti genu pro TNF- $\alpha$  (C-857T, G-376A, G-308A, G-238A). Experimentální *in vitro* práce potvrzují, že přítomnost těchto polymorfizmů ovlivňuje kvantitativně tvorbu TNF- $\alpha$  (20, 21, 22). Popisována je také souvislost mezi výskytem těchto polymorfizmů a prevalencí a intenzitou manifestace příznaků onemocnění. Výsledky jsou ovšem rozporuplné (8, 23, 24, 25, 26, 27).

### Biologická léčba

Z širšího pohledu rozumíme biologickou terapií podávání látek bílkovinné povahy, připravené metodami genetického inženýrství, které tlumí specifická místa zánětlivé reakce. Biologická léčba je v současnosti nejúčinnější terapií mnoha autoimunitních chorob. V terapii IBD a RA se používají čtyři hlavní skupiny těchto léčiv:

- Antagonisté TNF- $\alpha$  (monoklonální protilátky – infliximab, adalimumab; fúzní protein – etanercept)
- Antagonisté IL-1 (anakinra)
- Látky navozující depleci B-lymfocytů (rituximab)
- Látky inhibující aktivaci T-lymfocytů (abatacept)

### Mechanismus účinku anti-TNF léčiv

#### Neutralizace sTNF

Hlavním mechanismem účinku anti-TNF protilátek je vazba sTNF- $\alpha$  a zabránění jím zpro-

středkovaných biologických funkcí. V některých studiích bylo prokázáno, že jednotlivé protilátky se vzájemně liší v potenci neutralizace, a že tato schopnost je také závislá na koncentraci TNF- $\alpha$ . Při vysoké koncentraci sTNF- $\alpha$  je neutralizační schopnost infliximabu, adalimumabu i etanerceptu srovnatelná (28). Pokud je ovšem koncentrace sTNF- $\alpha$  ve tkáni malá je etanercept asi 20x účinnější než ostatní protilátky.

### Zpětná (reverzní) signalizace

Při vazbě protilátky na *tm*TNF- $\alpha$  se uplatňují dva mechanismy působení. Za prvé jde o antagonismus znemožňující interakci *tm*TNF- $\alpha$  a TNFR. Druhým je efekt „agonistický“, kdy vazba anti-TNF- $\alpha$  protilátky na *tm*TNF- $\alpha$  aktivuje zpětnou signální kaskádu vedoucí k supresi tvorby TNF- $\alpha$ , cytokinů a iniciující apoptózu. U pacientů trpících chronickou zánětlivou reakcí (CD, RA) je charakteristické snížení počtu buněk, které podstupují apoptózu v místě zánětu. Studie prováděné u pacientů s CD a RA prokázaly nárůst apoptózy u pacientů, u kterých se po podání protilátek anti-TNF- $\alpha$  dostavil terapeutický efekt. Není ovšem zcela jasné, zda tento efekt je způsoben vlastní interakcí s *tm*TNF- $\alpha$  a/nebo se jedná o jev doprovázející celkové snížení aktivity TNF- $\alpha$  a potlačení zánětu (29). Bylo prokázáno, že mnoho parametrů charakterizujících zánět je po podání anti-TNF- $\alpha$  protilátek potlačeno. Jedná se například o rekrutaci leukocytů, infiltraci tkáně, proliferaci buněk a produkci cytokinů. Produkce C-reaktivního proteinu a sérového amyloidového proteinu A, které jsou považovány za markery systémové zánětlivé reakce, klesá po podání infliximabu či adalimumabu u pacientů s dg. RA (30, 31). Podobný efekt byl popsán i u pacientů s CD léčených infliximabem, adalimumabem, cetrolizumabem (32, 33, 34).

Anti-TNF- $\alpha$  protilátky prokazatelně snižují i koncentraci jiných cytokinů – IL-6, IL-8, GM-CSF, VEGF. Snížená infiltrace imunitními buňkami v postižené tkáni po aplikaci protilátek je vysvětlována inhibicí exprese adhezivních molekul – VCAM-1, ICAM-1, E selektinu (35, 36). U pacientů s CD léčených infliximabem bylo imunohistochemicky zjištěno snížení tvorby RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted), MIP-1 $\alpha$  (Macrophage inflammatory protein 1 $\alpha$ ) a dalších proteinů, které hrají úlohu v chemotaxi imunitních buněk (32).

### Cytotoxicita

Cytotoxicita je anti-TNF- $\alpha$  protilátkami vyvolána dvěma mechanismy. Jedná se o vazbu na *tm*TNF- $\alpha$  a aktivaci apoptózy. Druhým me-

chanizmem je spuštění na komplementu závislé cytotoxicity prostřednictvím Fc fragmentu protilátky. Fc fragment protilátky má efektorovou funkci zprostředkovanou Fc receptorem na imunokompetentních buňkách (monocyty, makrofágy, NK buněk a některých typů T lymfocytů). Aktivace iniciuje kaskádu intracelulárních pochodů vedoucích k fagocytóze, degranulaci, aktivaci komplementu a uvolnění cytokinů (6). Schopnost interagovat s těmito receptory mají monoklonální látky s Fc fragmentem ve své struktuře (infliximab, adalimumab, a etanercept). K vazbě na receptor může vstupovat samotná protilátka i komplex anti-TNF- $\alpha$  Ig-TNF- $\alpha$ .

### Indikace biologické léčby

V současné době jsou monoklonální protilátky inhibující aktivitu TNF- $\alpha$  indikovány pro léčbu Crohnovy choroby (infliximab, adalimumab, cetrolizumab pegol), ulcerózní kolitidy (infliximab), revmatoidní artritidy (infliximab, adalimumab, etanercept, cetrolizumab pegol, golimumab), psoriatické artritidy (infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab) a ankylozující spondylitidy (infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab).

### Nežádoucí účinky biologické léčby

#### Infekce

Doposud není přesně vyjasněno, jakým mechanismem ovlivňuje biologická terapie imunitní systém pacienta. Z mechanismu účinku těchto léčiv ovšem logicky vyplývá, že dochází k utlumení funkce TNF- $\alpha$  jako regulátoru imunitních reakcí hostitele. Z tohoto důvodu je také poukazováno na možnost infekčních komplikací u pacientů podrobujících se biologické léčbě. Postmarketingové studie ukazují nárůst infekčních komplikací u pacientů léčených anti-TNF- $\alpha$ . Jedná se zejména o infekce cest dýchacích, močového ústrojí a měkkých tkání (37). Závažným problémem je výskyt exacerbací latentní infekce *Mycobacterium tuberculosis*. Díky pečlivému dodržování metodik screeningu před započítím terapie (38) je v současné době výskyt těchto případů ztelně nižší. Infekční komplikace jsou častější během terapie infliximabem v porovnání s etanerceptem (39). Další komplikací biologické terapie jsou probíhající virové infekce. Některé studie potvrdily reaktivaci chronické hepatitidy B. Jiné poukazují na možná rizika u pacientů s infekcí HCV, HIV a dalšími (40, 41). Předběžná data ukazují, že ve většině případů se relaps hepatitidy B projevil u pacientů léčených infliximabem (42). Podle dostupných studií nebyl jednoznačně

prokázán vliv anti-TNF- $\alpha$  na výskyt fungálních infekcí u pacientů podstupujících biologickou léčbu (39, 41, 43).

#### Malignity

Žádná studie doposud jednoznačně neprokázala zvýšení výskytu lymfomů či solidních tumorů u pacientů léčených anti-TNF- $\alpha$  (42, 44).

#### Reakce na infuzi

Alergická reakce po podání infuze či subkutánní aplikaci anti-TNF- $\alpha$  patří mezi relativně časté nežádoucí účinky. U infliximabu je popisován výskyt lehké imunitní reakce na infuzi u 10% pacientů. Této reakci lze předcházet podáním  $H_1$  antagonisty či kortikoidního léčiva. V případě anafylaktické reakce na podání léčiva je nutné biologickou terapii ukončit (41).

#### Tvorba autoprotilátek

Tvorba autoprotilátek (antjaderné-ANA, anti-dsDNA) je nejčastěji popisována po podání infliximabu a etanerceptu. Výskyt anti-TNF protilátek anti-ADA a anti-ETA bývá spojován s častějším výskytem reakce na infuzi a subkutánní aplikaci a se sníženou účinností biologické terapie (především u infliximabu) (41, 43).

#### Neurologické komplikace

Byly popsány případy neurologických komplikací u pacientů léčených anti-TNF. Ačkoliv data nebyla doposud dostatečně potvrzena, u pacientů s demyelinizační poruchou v anamnéze není biologická léčba doporučována. U pacientů, kteří během terapie vykazují tyto nežádoucí účinky, by mělo být uváženo přerušování biologické léčby (44).

#### Hematologické komplikace

Bylo popsáno několik případů aplastické anémie i pancytopenie. Pacienti, kteří symptomatologicky vykazují známky hematologických komplikací by měli být pečlivě sledováni a v případě potvrzení diagnózy by měla být biologická terapie ukončena. Výskyt těchto nežádoucích účinků není ovšem příliš častý, proto doposud chybí studie jednoznačně potvrzující souvislost s terapeutickým užitím anti-TNF- $\alpha$  (41).

#### Závěr

V současnosti představuje biologická léčba perspektivní oblast terapie řady onemocnění, u kterých „konvenční“ terapeutické scénáře nepřináší dostatečnou efektivitu léčby. Úspěšnost biologické terapie vede jak k rozšiřování spektra

indikací pro jednotlivé představitele této skupiny léčiv, tak ke vzniku úplně nových molekul – nádejných léčiv.

Vzhledem k finanční náročnosti této terapie je její použití vázáno na splnění mnoha kritérií a pečlivý výběr pacientů, u kterých lze očekávat největší profit. I přes tento pečlivý výběr bývá terapie u části pacientů neúspěšná. Ukazuje se tedy, že je potřeba hledat diagnostický marker, který by umožnil lépe určit pacienty s vysokou, či naopak nízkou šancí na cílený efekt této terapie.

### Literatura

1. Tang P, Hung MC, Klostergaard J. Human pro-Tumor Necrosis Factor Is a Homotrimer. *Biochemistry* 1996; 35: 8216–8225.
2. Chen X, Xun K, Chen L, Wang Y. TNF- $\alpha$ , a potent lipid metabolism regulator. *Cell Biochem Funct* 2009; 27: 407–416.
3. Levi M, de Jonge E, van der Poll T. Plasma and plasma components in the management of disseminated intravascular coagulation. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2006; 19: 127–142.
4. Lorenzo M, Fernández-Veledo S, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, De Alvaro C, Nieto-Vazquez I. Insulin resistance induced by tumor necrosis factor- $\alpha$  in myocytes and brown adipocytes. *J Anim Sci* 2008; 86: E94–E104.
5. Martens FM, Rabelink TJ, Roodt J, de Koning EJ. TNF- $\alpha$  induces endothelial dysfunction in diabetic adults, an effect reversible by the PPAR- $\gamma$  agonists pioglitazone. *European Heart Journal* 2006; 27: 1605–1609.
6. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. *Pharmacology & Therapeutics* 2008; 117: 244–279.
7. Kaplan G, Freedman VH. The role of cytokines in the immune response to tuberculosis. *Research in Immunology* 1996; 147: 565–572.
8. Heel DA, UdaloVA IA, De Silva AP, et al. Inflammatory bowel disease is associated with a TNF polymorphism that affects an interaction between the OCT1 and NF- $\kappa$ B transcription factors. *Human Molecular Genetics* 2002; 11: 1281–1289.
9. Christodoulou C, Choy EH. Joint inflammation and cytokine inhibition in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med* 2006; 6: 13–19.
10. Ruuls SR, Sedgwick JD. Unlinking Tumor Necrosis Factor Biology from the Major Histocompatibility Complex: Lessons from Human Genetics and Animal Models. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 294–301.
11. Chan FK, Chun HJ, Zheng L, Siegel RM, Bui LK, Lenardo MJ. A domain in TNF receptors that mediates ligand-independent receptor assembly and signaling. *Science* 2000; 288: 2351–2354.
12. Gaur U, Aggarwal BB. Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily. *Biochemical Pharmacology* 2003; 66: 1403–1408.
13. Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell death and differentiation* 2003; 10: 45–65.
14. Santee SM, Owen-Schaub LB. Human tumor necrosis factor receptor p75/80 (CD120b) gene structure and promoter characterization. *The Journal of Biological Chemistry* 1996; 271: 21151–21159.
15. Engelmann H, Novick D, Wallach D. Two tumor necrosis factor-binding proteins purified from human urine. Evidence for immunological cross-reactivity with cell surface tumor necrosis factor receptors. *J Biol Chem* 1990; 265: 1531–1536.
16. Grell M, Wajant H, Zimmermann G, Scheurich P. The type 1 receptor (CD120a) is the high affinity receptor for soluble tumor necrosis factor. *PNAS* 1998; 95: 570–575.

17. Hehlhans T, Pfeffer K. The intriguing biology of the tumor necrosis factor/tumor necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology* 2005; 115: 1–20.
18. Eissner G, Kolch W, Scheurich P. Ligands working as receptors: reverse signaling by members of the TNF superfamily enhance the plasticity of the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15: 353–356.
19. Sýkora J, Šubrt I, Dědek P, et al. Cytokine Tumor Necrosis Factor-alpha A Promoter Gene Polymorphism at Position -308 G–A and Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Implications in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2006; 42: 479–487.
20. Hajeer AH, Hutchinson IV. TNF- $\alpha$  gene polymorphism: Clinical and biological implications. *Microscopy research and technique* 2000; 50: 216–228.
21. Braun N, Michel U, Ernst BP, et al. Gene polymorphism at position -308 of the tumor-necrosis-factor-alpha (TNF-alpha) in multiple sclerosis and its influence on the regulation of TNF-alpha production. *Neurosci Lett* 1996; 215: 75–78.
22. Sashio H, Tamura K, Ito R, et al. Polymorphisms of the TNF gene and the TNF receptor superfamily member 1B gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis nad Crohn's disease, respectively. *Immunogenetics* 2002; 53: 1020–1027.
23. González S, Rodrigo L, Martínez-Borra J, et al. TNF- $\alpha$ -308A promoter polymorphism is associated with enhanced TNF- $\alpha$  production and inflammatory activity in Crohn's patients with fistulizing disease. *AJG* 2003; 5: 1101–1106.
24. Fowler EV, Eri R, Hume G, et al. TNF $\alpha$  and IL10 SNPs act together to predict disease behaviour in Crohn's disease. *J Med Genet* 2005; 42: 523–528.
25. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010; 39(5): 327–346.
26. Rezaieyazdi Z, Afshari JT, Sandooghi M, Mohajer F. Tumour necrosis factor a -308 promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007; 28: 189–191.
27. Ferguson LR, Huebner C, Petermann I, et al. Single nucleotide polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene affects inflammatory bowel diseases risk. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4652–4661.
28. Choy EHS, Panayi GS. Cytokine pathway and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344: 907–916.
29. Catrina AI, Trollmo C, af Klint E, et al. Evidence that anti-tumor necrosis factor therapy with both etanercept and infliximab induces apoptosis in macrophages, but not lymphocytes, in rheumatoid arthritis joints: extended report. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 61–72.
30. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1681–1690.
31. Barrera P, Joosten LA, den Broeder AA, et al. Effects of treatment with a fully human antitumor necrosis factor alpha monoclonal antibody on the local and systemic homeostasis of interleukin 1 and TNF-alpha in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheu Dis* 2001; 60: 660–669.
32. van Deventer S. Tumor necrosis factor and Crohn's disease. *Gut* 1997; 40: 443–448.
33. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–1549.
34. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al. A randomized, placebo-controlled trial of cetrolizumab pegol CDP870 for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 129: 807–818.
35. Paleolog EM, Hunt M, Elliott MJ, Feldmann M, Maini RN, Woody J N. Deactivation of vascular endothelium by monoclonal antitumor necrosis factor alpha antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1082–1091.
36. Tak PP, Taylor PC, Breedveld FC, et al. Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1077–1081.
37. Furst DE. The Risk of Infections with Biologic Therapies for Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008, Dec 29. [Epub ahead of print].
38. Hernandez C, Cetner AS, Jordan JE, Puangsuwan SN, Robinson JK. Tuberculosis in the age of biologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 363–380.
39. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1261–1265.
40. Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor- $\alpha$  antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *British Journal of Dermatology* 2008; 159: 1217–1228.
41. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 757–790.
42. Li S, Kaur PP, Chan V, Berney S. Use of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) antagonists infliximab, etanercept, and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 787–791.
43. Hoentjen F, van Bodegraven AA. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2067–2073.
44. Lin J, Ziring D, Desai S, et al. TNF $\alpha$  blockade in human diseases: An overview of efficacy and safety. *Clin Immunol* 2008; 126: 13–30.

---

**Mgr. Alicja Chýlková**

*Ústav humánní farmakologie a toxikologie,  
Farmaceutická fakulta, VFU Brno  
Palackého 1–3, 612 42 Brno  
V Úvalu 84, 150 00 Praha 5  
a.chylkova@gmail.com*

---