

# Κυκλοσπορίνη (immunofar)

## Σύγχρονες απόψεις

### ΜΕΡΟΣ Α

ΔΗΜ. ΓΟΥΛΕΣ

Ρευματολόγος, Επιστ.  
Συνεργάτης Παν/μίου Αθηνών

ΔΗΜ. ΠΙΚΑΖΗΣ

Ε.Καθηγητής Παθολογίας  
Παν/μίου Αθηνών

### Εισαγωγή

Η κυκλοσπορίνη ανακαλύφθηκε το 1972. Πρόκειται για ένα κυκλικό εντεκαπεπετίδιο, υδρόφοβο, προερχόμενο από το μύκητα *tolypocladium inflatum gams*. Είναι φάρμακο με ισχυρή ανοσορρυθμιστική δράση, μη κυτταροτοξικό και μη μυελοτοξικό<sup>1</sup>.

Η εφαρμογή της CsA στη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων (νεφρός, ήπαρ, καρδιά) αλλά και του μυελού των οστών απέτυχε να λείψει μία επανάσταση, μειώνοντας σημαντικά τη θνησιμότητα και το ποσοστό απόρριψης, έτσι ώστε σήμερα να μιλάμε για εποχή προ και μετά της κυκλοσπορίνης. Σήμερα κυκλοφορεί και στην Ελλάδα ως ουσιωδώς όμοιο σκεύασμα **από την εταιρεία Faran με το όνομα immunofar**.

Από το 1979 οι Hermann και Muller παρατήρησαν ότι σε μεταμοσχευμένους ασθενείς που έπασχαν από ψωριασική αρθρίτιδα, όταν τους χορηγήθηκε κυκλοσπορίνη, βελτιώθηκε ταυτόχρονα και η φλεγμονή στις αρθρώσεις αλλά και το δερματικό τους εξάνθημα. Το κλινικό πρόγραμμα που αναπτύχθηκε έκτοτε, τεκμηρίωσε την αποτελεσματικότητα της κυκλοσπορίνης και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και στη ψωριασική αρθρίτιδα αλλά και στη δερματική ψωρίαση<sup>2</sup>.

Όμως, η κυκλοσπορίνη δεν παύει να είναι αποτελεσματική και σε μία σειρά άλλων νοσημάτων στην εκδήλωση των οποίων υπεισέρχεται μηχανισμός αυτοανοσίας, όπως είναι το νεφρωσικό σύνδρομο, η ραγοειδίτιδα, η νόσος Αδαμαντιάδη Behcet, το σκληρόδερμα,

το γαγγραινώδες πυόδερμα, ο ομαλός και θυλακικός λειχήνας και πολλές άλλες.

Η κυκλοσπορίνη καταστέλλει ταυτόχρονα την έκφραση και την παραγωγή πολλών φλεγμονωδών δραστικών μορίων δρώντας σε ένα ευρύ θεραπευτικό ανοσολογικό και βιοχημικό φάσμα. Συνοπτικά, η CsA είναι ένας ειδικός ανοσορρυθμιστικός παράγοντας που αναστέλλει: την παράγωγή IL-2 και INF-γ καθώς και την ενεργοποίηση των T-κυττάρων παρεμβαίνοντας ευεργετικά στο μηχανισμό αυτοανοσίας.

Στη θεραπεία της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας (ΡΑ) η κυκλοσπορίνη επιφέρει βελτίωση σε όλες τις κλινικές παραμέτρους καθώς και αναστολή ή και

πρόληψη της ακτινολογικής εξέλιξης-διάβρωσης, χορηγούμενη είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμούς με άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, κυρίως σε αρχόμενη φάση.

Η μονοθεραπευτική αντιμετώπιση της ΡΑ δεν επιτυγχάνει συχνά πλήρη έλεγχο της πάθησης. Η αποκλειστική χορήγηση «βιολογικών παραγόντων»



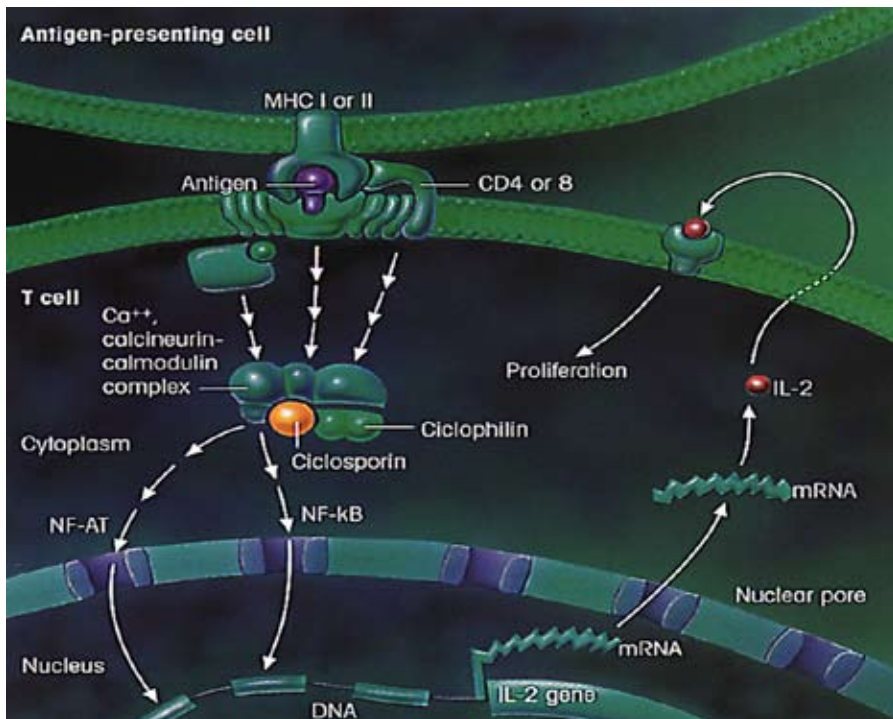
**Εικόνα 1.** Η κυκλοσπορίνη είναι ένα κυκλικό εντεκαπεπετίδιο, υδρόφοβο, προερχόμενο από το μύκητα *tolypocladium inflatum gams*.



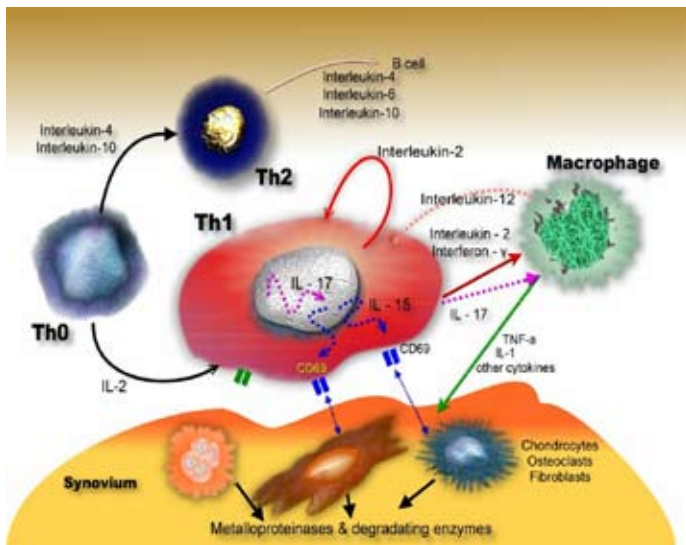
**Εικόνα 2.** Κλινικές εκδηλώσεις ψωριασικής αρθρίτιδας δακτύλων.

### Πίνακας 1. Ενδείξεις Κυκλοσπορίνης

- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Ψωρίαση
- Νεφρωσικό σύνδρομο
- Ατοπική δερματίτιδα
- Μεταμόσχευσεις συμπαγών οργάνων
- Μεταμόσχευση μυελού των οστών



**Εικόνα 3.** Η κυκλοσπορίνη συνδέεται με την κυκλοφιλίνη (cyclophilin), μια κυττοσωλική (cytosolic) πρωτεΐνη δημιουργώντας ένα σύμπλοκο το οποίο οδηγεί στην αναστολή της δράσης της καλινευρίνης (μιας Ca εξαρτώμενης φωσφατάσης) επί της πυρηνικής μεταφοράς και της συνακόλουθης ενεργοποίησης των μεταγραφικών παραγόντων NF-AT και AP-1.



**Εικόνα 4.** Απεικόνιση του πολλαπλού τρόπου δράσης της κυκλοσπορίνης στη P.A.

παρά το υψηλό κόστος αδυνατούν να φέρουν τα επιθυμητά αποτελέσματα, αν δε συνδυασθούν με άλλα DMARDs.

Τα Τ-λεμφοκύτταρα αποτελούν τους ενδοκρινολογικούς της ανοσιακής απάντησης σε νοσήματα όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η ψωρίαση. Οι περισσότεροι νεώτεροι θεραπευτικοί παράγοντες επιδρούν είτε στο μεταβολισμό πουρίνης/πυριμιδίνης είτε σε συγκεκριμένες κυτταροκίνες (TNFα, IL1) και όχι βαθύτερα στη μεταγραφή ειδικών Τ-κυτταροκινών. Αυτή η ξεχωριστή δράση της κυκλοσπορίνης την καθιστά αναγκαία για μια ποικιλία θεραπευτικών συνδυασμών πέραν αυτού με τη MTX.

### Μηχανισμός δράσης CsA

Η κυκλοσπορίνη είναι ένας ισχυρός ανοσορρυθμιστικός παράγοντας που σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες δρα στα παρακάτω επίπεδα:

Σε μοριακό επίπεδο, η κυκλοσπορίνη συνδέεται με την κυκλοφιλίνη (cyclophilin), μια κυττοσωλική (cytosolic) πρωτεΐνη δημιουργώντας ένα σύμπλοκο το οποίο οδηγεί στην αναστολή της δράσης της καλινευρίνης (μιας Ca εξαρτώμενης φωσφατάσης) επί της πυρηνικής μεταφοράς και της συνακόλουθης ενεργοποίησης των μεταγραφικών παραγόντων NF-AT και AP-1. Αποτέλεσμα αυτού είναι η αναστολή της μεταγραφής και της έκφρασης μιας σειράς γονιδίων κυτταροκινών σχετιζόμενων με την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων, με κύριο εκπρόσωπο την ιντερλευκίνη 2 (IL-2) αλλά και τις IL-3, IL-4, GM-CSF, TNFα, INFγ<sub>2</sub>(5) και CD 40 ligand (συνδέτη)<sup>3</sup>.

Επιπρόσθετα, πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν την αναστολή και άλλων οδών σηματοδότησης του Τ-κυττάρου (NF-kB) σε επίπεδο συνδιεγερτικών μορίων (CD28)<sup>4</sup> ενώ υπάρχουν ενδείξεις για ανασταλτική δράση της κυκλοσπορίνης και επί άλλων οδών (JNK, p38)\* που δραστηριοποιούνται κατά την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων<sup>5,6</sup>.

Η κυκλοσπορίνη (Imunofar®) μπορεί να χαρακτηριστεί ως 'αιτιολογική' θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας αφού η

**Imunofar®**  
Cyclosporin 25mg-50mg-100mg

**FARAN LABORATORIES s.a.**  
ΓΙΑ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΠΕΥΘΥΝΘΕΙΤΕ  
ΣΤΟ ΤΗΛ. ΤΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ: 210 62 60 200 • www.faran.gr

- χρησιμοποιήσής της συνδέεται με:
- Αναστολή της διαφοροποίησης και του πολλαπλασιασμού των T-κυττάρων
  - Έμμεση αναστολή παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-17)<sup>7,8</sup>
  - Άμεση και έμμεση αναστολή του TNF- $\alpha$  παραγόμενου από τα T-κύτταρα ή τα μακροφάγα αντίστοιχα<sup>8,9</sup>
  - Έμμεση αναστολή της CD69 επαγόμενης κυτταρικής αλληλεπίδρασης μέσω αναστολής της IL-15<sup>10</sup>
  - Αναστολή της στρατολόγησης νέων T-κυττάρων<sup>11</sup>
  - Αύξηση των αντι-φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-10)<sup>8</sup>
  - Αναστολή της νέο-αγγειογένεσης μέσω αναστολής του VEGF<sup>12</sup>
- Συμπερασματικά, όλοι οι νεώτεροι παράγοντες επηρεάζουν κυτταροκίνες (TNF- $\alpha$ ) ή το μεταβολισμό πουρίνης/πυριμιδίνης και όχι την μεταγραφική ειδικών T-κυτταροκινών. Το εκλεκτικό ανασταλτικό αποτέλεσμα που ασκεί η κυκλοσπορίνη στα T-κύτταρα την

καθιστούν αξιόλογο παράγοντα για χρήση σε μια ποικιλία θεραπευτικών συνδυασμών<sup>8,9</sup>.

### Βιβλιογραφία

1. Borel JF, History of cyclosporine and of its early pharmacological development. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114/12:433-437
2. Mueller W, Herrmann B, Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med* 1979; 301:555
3. Steffan Ho, Neil Clipstone, Luika Timmermann, Jeffrey Northrop, Isabella Graef, David Fiorentino, Jamie Nourse and Gerald R. Crabtree: The Mechanism of Action of Cyclosporin A and FK506: *Clin Immunol and Immunopathol* 1996; 80(3):40-45
4. Nishiyama S, Manabe N, Kubota Y, Cyclosporin A inhibits the early phase of NF- $\kappa$ B/RelA activation induced by CD28 costimulatory signaling to reduce the IL-2 expression in human peripheral T cells *Intern Immunopharmacol* 2005; 699-710.
5. Matsuda S, Koyasu S: Regulation of MAPK signaling pathways through immunophilin-ligand complex: *Curr Top Med Chem* 2003; 3(12):1358-67.
6. Satoshi Matsuda, Futoshi Shibasaki, Kenji Takehana, Hiroaki Mori, Eisuke Nishida and Shigeo Koyasu : Two distinct action mechanisms of immunophilin-ligand complexes for the blockade of T-cell activation: *EMBO reports*, 2000; 1(5):428-34.
7. Ziolkowska M, Koc A, Luszczykiewicz G, et al High Levels of IL-17 in Rheumatoid Arthritis Patients: IL-15 Triggers In Vitro IL-17 Production Via Cyclosporin A-Sensitive Mechanism. *The J Immunol*, 2000; 164:2832-2838.
8. Halloran P., *N Engl J Med* 2004; 351:2715-29
9. D.Yocum Cyclosporin; *Clinical Applications in Autoimmune Diseases*.
10. Mi-La Cho, Wan-Uk Kim, So-Youn Min, et al Cyclosporine Differentially Regulates Interleukin-10, Interleukin-15, and Tumor Necrosis Factor Production by Rheumatoid Synoviocytes. *Arthr & Rheum* 2002; 46:42-51.
11. Giacomelli R, Cipriani P, Matucci Cerinic M, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis soon inhibits TNF $\alpha$  production without decreasing TNF $\alpha$  mRNA levels. An in vivo and in vitro study. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20:365-72.
12. Ortiz AM, Garcia-Vicuna R, Sancho D, et al Cyclosporin A inhibits CD69 expression induced on synovial fluid and peripheral blood lymphocytes by interleukin 15. *J Rheumatol*. 2000 Oct; 27(10):2329-38.
13. VanderBorghet A, De Keyser F, Geusens P, et al. Dynamic T cell receptor clonotype changes in synovial tissue of patients with early rheumatoid arthritis: effects of treatment with cyclosporin A (Neoral). *J Rheumatol*. 2002 Mar; 29(3):416-26.
14. Cho ML, Cho CS, Min SY, et al. Cyclosporine inhibition of vascular endothelial growth factor production in rheumatoid synovial fibroblasts *Arthritis Rheum*. 2002; 46(5):1202-9.
15. Forre O. Radiologic evidence of disease modification in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporine. Results of a 48-week multicenter study comparing low-dose cyclosporine with placebo. *Norwegian Arthritis Study Group Arthritis Rheum*. 1994 Oct; 37(10):1506-12.
16. Jones G, Halbert J, Crotty M, et al The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials *Rheumatology* 2003 Jan; 42(1):6-13.