

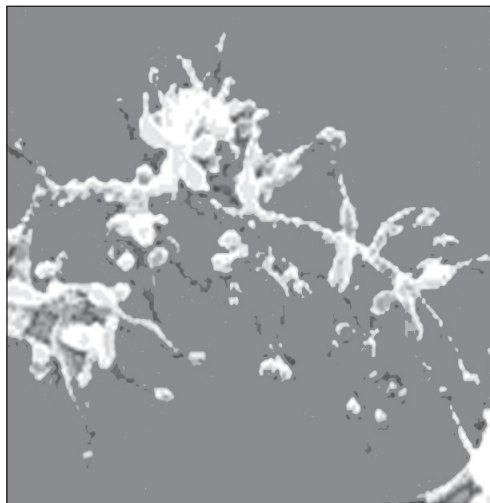
# ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ: ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ

## Ενδείξεις και Μηχανισμός δράσης

**Δημ. Πικάζης**  
Λέκτωρ Παθολογίας  
Παν/μίου Αθηνών

**Ν. Σταυριανέας**  
Καθηγητής Δερματολογίας  
Αττικό Νοσοκομείο

Η κυκλοσπορίνη (Neoral®, CsA) ανακαλύφθηκε το 1972 στα εργαστήρια της Sandoz. Πρόκειται για ένα κυκλικό εντεκαπεπετίδιο, υδρόφοβο, προερχόμενο από το μύκητα *tolypocladium inflatum* gums. Είναι φάρμακο με ισχυρή ανοσορρυθμιστική δράση, μη κυτταροτοξικό και μη μυελοτοξικό<sup>1</sup>



*Εικ. 1. Η κυκλοσπορίνη είναι εντεκαπεπετίδιο, προερχόμενο από το μύκητα *tolypocladium**

Η εφαρμογή της CsA στη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων (νεφρός, ήπαρ, καρδιά) αλλά και του μυελού των οστών αποτέλεσε θα λέγαμε μία επανάσταση, μειώνοντας σημαντικά τη θνησιμότητα και το ποσοστό απόρριψης, έτσι ώστε σήμερα να μιλάμε για εποχή προ και μετά της κυκλοσπορίνης.

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 πύοδερμα**, 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» παρά το υψηλό κόστος αδυνατούν να φέρουν τα επιθυμητά αποτελέσματα, αν δεν συνδυασθούν με άλλα DMARDs.

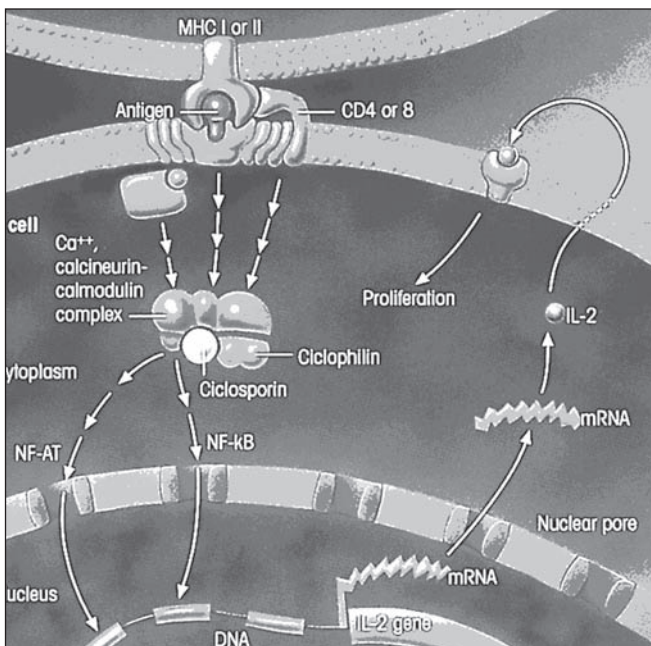
Τα Τ-λεμφοκύτταρα αποτελούν τους ενδοχρηστικούς της ανοσιακής απάντησης σε νοσήματα όπως η **ρευματοειδής αρθρίτιδα** και η **ψωρίαση**. Οι περισσότεροι νεότεροι θεραπευτικοί παράγοντες επιδρούν είτε στο μεταβολισμό πουρίνης/πυριμιδίνης είτε σε συγκεκριμένες κυτταροκίνες (TNFα, IL1) και όχι βαθύτερα 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 καλσινευρίνης (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 C-SF, TNFα, INFγ,(2)(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>

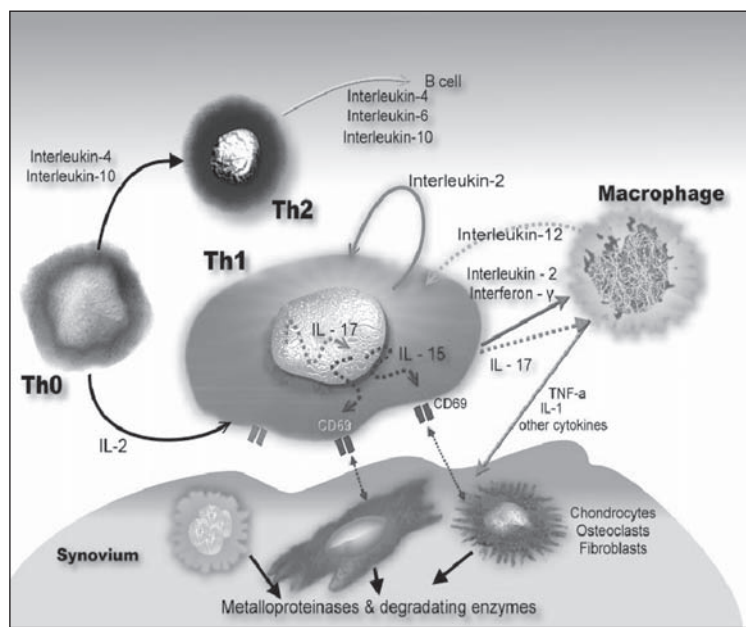


**Εικ. 2.** Η κυκλοσπορίνη συνδέεται με την κυκλοφιλίνη (cyclophilin), μια κυττοσωλική (cytosolic) πρωτεΐνη δημιουργώντας ένα σύμπλοκο το οποίο οδηγεί στην αναστολή της δράσης της καλσινευρίνης (μιας Ca εξαρτώμενης φωσφατάσης) επί της πυρηνικής μεταφοράς και της συνακόλουθης ενεργοποίησης των μεταγραφικών παραγόντων NF-AT και AP-1.

Η κυκλοσπορίνη (Neoral®) μπορεί να χαρακτηριστεί ως “αιτιολογική” θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας αφού η χρησιμοποίησή της συνδέεται με:

- ❑ Αναστολή της διαφοροποίησης και του πολλαπλασιασμού των Τ-κυττάρων
- ❑ Έμμεση αναστολή παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-17)<sup>7,8</sup>
- ❑ Άμεση και έμμεση αναστολή του TNFα παραγόμενου από τα Τ-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>



**Εικ. 3.** Αναπαράσταση του πολλαπλού τρόπου δράσης της κυκλοσπορίνης στη PA

Συμπερασματικά, όλοι οι νεότεροι παράγοντες επηρεάζουν κυτταροκίνες (TNF- $\alpha$ ) ή το μεταβολισμό πουρίνης/πυριμιδίνης και όχι την μεταγραφή ειδικών T-κυτταροκινών.

Το ιδιαίτερο ανασταλτικό αποτέλεσμα που ασκεί η κυκλοσπορίνη στα T-λεμφοκύτταρα την καθιστούν έναν αξιόλογο παράγοντα για χρήση σε μια ποικιλία θεραπευτικών συνδυασμών<sup>15,16</sup>.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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, Luszczkiewicz 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. 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.
  9. Giacomelli R, Cipriani P, Matucci Cerinic M, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis soon inhibits TNFalpha production without decreasing TNFalpha mRNA levels. An in vivo and in vitro study. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:365-72.
  10. 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.
  11. 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.
  12. 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.
  13. 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.
  14. 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.
  15. Halloran P. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. Review. *N Eng J Med* 2004;351:2715-29.
  16. Giacomelli R, Cipriani P, Matucci Cerinic M, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis soon inhibits TNFalpha production without decreasing TNFalpha mRNA levels. An in vivo and in vitro study. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:365-72