

# Primjena biološke terapije u liječenju atopijskog dermatitisa

---

Ivančević, Gea

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, Faculty of Science / Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:166:030030>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-24**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Science](#)



Sveučilište u Splitu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Odjel za biologiju

Gea Ivančević

**PRIMJENA BIOLOŠKE TERAPIJE U  
LIJEČENJU ATOPIJSKOG DERMATITISA**

Završni rad

Split, 2024.

Ovaj rad, izrađen u sklopu preddiplomskog programa Biologija, pod vodstvom mentora izv. prof. dr. sc. Željane Fredotović predan je na ocjenu Odjelu za biologiju Prirodoslovno – matematičkog fakulteta Sveučilišta u Splitu radi stjecanja zvanja prvostupnica biologije (*univ. bacc. biol.*)

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Splitu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Odjel za biologiju  
Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Hrvatska

Završni rad

## PRIMJENA BIOLOŠKE TERAPIJE U LIJEČENJU ATOPIJSKOG DERMATITISA

Gea Ivančević

Atopijski dermatitis je recidivirajuća upalna bolest kože složene etiopatogeneze čiji su karakteristični simptomi svrbež, suhoća kože i crvenilo u području vrata, obraza, gornjih i donjih ekstremiteta. S obzirom na sve veći broj oboljelih i sve teže kliničke slike, javlja se potreba za pronalaskom novih dugoročnih terapija. Biološki lijekovi kao novija terapijska opcija održavaju bolest u stadiju remisije. Etiopatogeneza atopijskog dermatitisa uključuje mnogobrojne imunološke mehanizme i kaskadne reakcije pa se ciljane molekule bioloških lijekova razlikuju s obzirom na mjesto ili signalni put djelovanja. Prvi odobreni biološki lijek za liječenje atopijskog dermatitisa je dupilumab koji djeluje inhibitorno na sinergistički put interleukina 4 (IL-4) i interleukina 13 (IL-13) čime onemogućuje daljnju alergijsku reakciju. Fezakinumab je inhibitor interleukina 22 (IL-22) koji je uključen u upalni proces i smanjuje vrijednosti ostalih imunoloških medijatora – Th2, Th22, Th17 i Th1. Upadacitinib je inhibitor JAK kinaze koji suprimira više signalnih puteva, za razliku od inhibitora IL-4/IL-13 ili inhibitora IL-22 koji imaju ciljano djelovanje.

**Ključne riječi:** atopijski dermatitis, biološka terapija, dupilumab, fezakinumab, upadacitinib, inhibitori IL-22, inhibitori IL-4/IL-13, inhibitori JAK kinaze

Rad je pohranjen u knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu

**Rad sadrži:** 17 stranica, 4 grafička prikaza, 1 tablicu i 30 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. *Željana Fredotović, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Splitu*

**Ocjenjivači:** izv. prof. dr. sc. *Željana Fredotović, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Splitu*

**prof. dr. sc. Valerija Dunkić, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Splitu**

**dr. sc. Marija Nazlić, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Splitu**

**Rad prihvaćen:** rujan, 2024.

## Basic documentation card

University of Split  
Faculty of Science  
Department of Biology  
Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Croatia

B. Sc. thesis

### USE OF BIOLOGICAL THERAPY IN THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS

Gea Ivančević

Atopic dermatitis is a recurring inflammatory skin disease with complex etiopathogenesis whose characteristic symptoms are itching, dry skin and redness in the neck, cheeks, upper and lower extremities. Considering the increasing number of patients and the increasingly difficult clinical pictures, there is a need to find new long-term therapies. Biological drugs are a relatively new therapeutic option that keeps the disease in remission. The etiopathogenesis of atopic dermatitis involves numerous immune mechanisms and cascade reactions, so the target molecules of biological drugs differ with regard to the place or signaling pathway of action. The first approved biological drug for the treatment of atopic dermatitis is dupilumab, which has an inhibitory effect on the synergistic pathway of interleukin 4 (IL-4) and interleukin 13 (IL-13), thereby preventing further allergic reactions. Fezakinumab is an inhibitor of interleukin 22 (IL-22), which is involved in the inflammatory process and reduces the values of other immune mediators – Th2, Th22, Th17 and Th1. Upadacitinib is a JAK kinase inhibitor that works by suppressing multiple signaling pathways, unlike IL-4/IL-13 inhibitors or IL-22 inhibitors that have a targeted action.

**Key words:** atopic dermatitis, biological therapy, dupilumab, fezakinumab, upadacitinib, IL-22 inhibitors, IL-4/IL-13 inhibitors, JAK kinase inhibitors

Thesis deposited in library of Faculty of science, University of Split

**Thesis consists of:** 17 pages, 4 figures, 1 table and 30 references. Original language: Croatian

**Supervisor:** **Željana Fredotović, Ph.D.** *Associate Professor of Faculty of Science, University of Split*

**Reviewers:** **Željana Fredotović, Ph.D.** *Associate Professor of Faculty of Science, University of Split*

**Valerija Dunkić, Ph.D.** *Full Professor of Faculty of Science, University of Split*

**Marija Nazlić, Ph.D.** *Senior Assistant of Faculty of Science, University of Split*

**Thesis accepted:** September, 2024.

## IZJAVA

kojom izjavljujem s punom materijalnom i moralnom odgovornošću da sam završni rad s naslovom **PRIMJENA BIOLOŠKE TERAPIJE U LIJEČENJU ATOPIJSKOG DERMATITISA** izradila samostalno pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Željane Fredotović. U radu sam primijenila metodologiju znanstveno-istraživačkog rada i koristila literaturu koja je navedena na kraju završnog rada. Tuđe spoznaje, stavove, zaključke, teorije i zakonitosti, koje sam izravno ili parafrazirajući navela u završnom radu, na uobičajen i standardan način citirala sam te povezala fusnotama s korištenim bibliografskim jedinicama. Rad je pisan u duhu hrvatskog jezika.

Studentica

Gea Ivančević

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. RAZRADA TEME</b> .....	2
<b>2.1. ATOPIJSKI DERMATITIS</b> .....	2
<b>2.2. BIOLOŠKA TERAPIJA</b> .....	4
<b>2.2.1. INHIBITORI IL-4/IL-13</b> .....	6
2.2.1.1. <i>DUPILUMAB</i> .....	7
<b>2.2.2. INHIBITORI IL-22</b> .....	8
2.2.2.1. <i>FEZAKINUMAB</i> .....	9
<b>2.2.3. INHIBITORI JAK KINAZE</b> .....	10
2.2.3.1. <i>UPADACITINIB</i> .....	11
<b>2.3. NUSPOJAVE</b> .....	12
<b>3. ZAKLJUČAK</b> .....	14
<b>4. POPIS LITERATURE</b> .....	15

# 1. UVOD

Atopijski dermatitis je najčešća kožna bolest koja, prema dosadašnjim podacima, pogađa 20% djece i 10% odraslih osoba. Bolest se javlja u dojenačkoj dobi te se simptomi najčešće povuku nakon adolescencije. Kod 3% pacijenata simptomi bolesti se nikada u potpunosti ne povuku već se kroz život izmjenjuju faze remisije i upale. Uočen je značajan porast prevalencije atopijskog dermatitisa koji se pripisuje ubrzanom načinu života, stresu, povećanoj tjelesnoj masi, izloženosti industrijskim polutantima, ali i genetskoj predispoziciji.

Zahvaljujući provedenim istraživanjima, kompleksna etiopatogeneza atopijskog dermatitisa je jasnije opisana. Razumijevanje imunoloških mehanizama bolesti omogućuje pronalazak i razvitak ciljanih lijekova. Trenutna terapijska opcija kod teških kliničkih slika su biološki lijekovi koji djeluju tako što inhibiraju ili aktiviraju specifične stanice imunološkog sustava. Biološkim lijekovima ne liječi se samo atopijski dermatitis već i druge bolesti koje nemaju adekvatnu dugoročnu terapiju. Razvitkom biotehnologije, molekularne biologije i genomike, smanjuje se broj nuspojava te je sve izglednije da će biološki lijekovi postati optimalna terapija za pacijente s dijagnozom atopijskog dermatitisa u adolescentnoj i odrasloj dobi. <sup>1</sup>



## 2. RAZRADA TEME

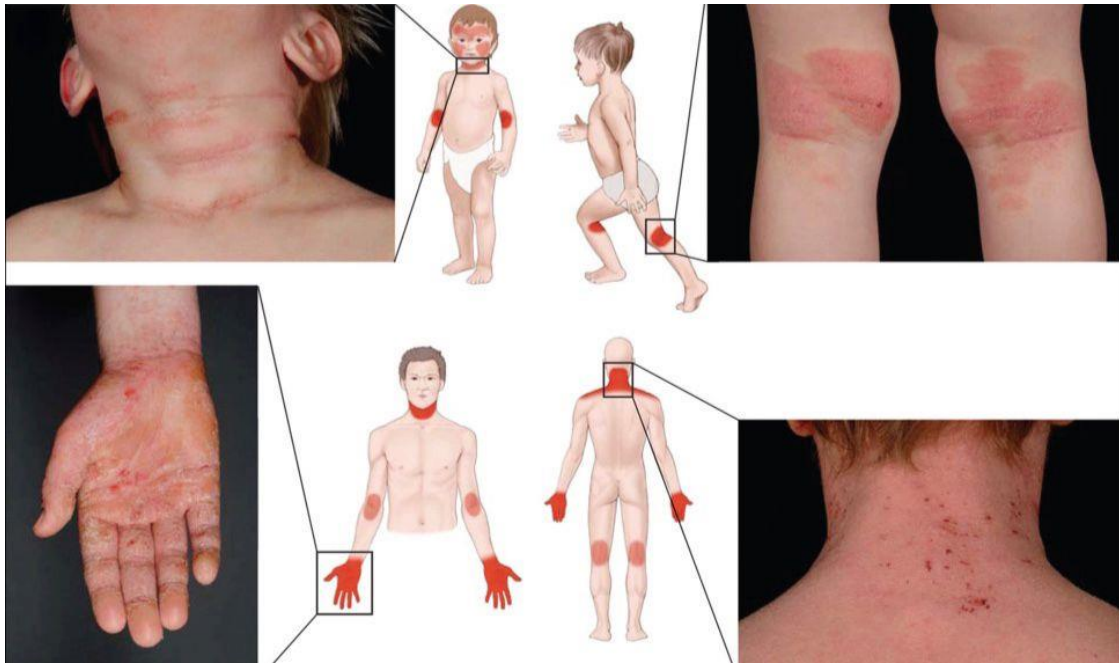
### 2.1. ATOPIJSKI DERMATITIS

Atopijski dermatitis je kronično recidivirajuća upalna bolest kože složene etiopatogeneze i mnogobrojnih kliničkih fenotipova.<sup>2</sup> Bolest se najčešće javlja u dojenačkoj dobi – od trećeg do šestog mjeseca života, a kod 60% pacijenata simptomi se pojavljuju do navršene 1. godine.<sup>3</sup> Atopijski dermatitis karakterizira izrazita suhoća kože, svrbež, crvenilo i ekcematoidne promjene, posebno u području gornjih i donjih ekstremiteta, obraza i vrata (Slika 1.). Kod velikog broja pacijenata, primarna dijagnoza atopijskog dermatitisa popraćena je astmom, alergijskim rinitisom, bakterijskim i virusnim infekcijama.<sup>4</sup>

Etiopatogeneza bolesti još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, no smatra se da genetska predispozicija, oštećena epidermalna barijera, imunološka disregulacija i smanjena raznolikost mikrobioma kože doprinose razvoju bolesti. Vanjski čimbenici, poput alergena i mikroorganizama, imaju dodatan utjecaj na imunološki odgovor kože na koji utječu Th2 limfociti i njihovi posrednici interleukini – 4 (IL – 4), IL – 5 i IL – 13. IL – 4 zaslužan je za povećanu proizvodnju imunoglobulina E (IgE) koji sudjeluje u alergijskim reakcijama organizma.<sup>5</sup>

Zahvaljujući napretku genomike, pronađene su genske mutacije za koje se smatra da su od velike važnosti za razumijevanje etiopatogeneze atopijskog dermatitisa. Kod pacijenata s težim oblikom atopijskog dermatitisa, pronađena je mutacija gena za filagrin koji se nalazi na kromosomskoj regiji 1q21.3. Pacijenti s mutacijom za filagrin podložniji su alergijama, astmi i kožnim infekcijama.

Gen za SPINK5 (engl. *serine protease inhibitor Kazal – type 5*) nalazi se na kromosmu 5q32 unutar genomske regije i kodira LEKT1 (engl. *lymphoepithelial Kazal – type 1 related inhibitor*) – inhibitor proteazu koja se eksprimira u epitelnim i mukoznim stanicama. SPINK5 sudjeluje u diferencijaciji keratinocita i stvaranju normalnog epitela dok LEKT1 sudjeluje u održavanju normalne propusnosti kože. Polimorfizmi gena SPINK5 povezani su s učestalošću i težinom atopijskog dermatitisa. Za LEKT1 E420K, varijantu gena LEKT1, smatra se da povećava rizik i razvitak teških oblika atopijskog dermatitisa.<sup>6</sup>



**Slika 1.** Prikaz ekcematoidnih promjena na vratu, donjim i gornjim ekstremitetima u dojenačkoj i odrasloj dobi pacijenata.<sup>7</sup>

Liječenje atopijskog dermatitisa je dug i kontinuiran proces koji se temelji na simptomatskom liječenju. Svakodnevna terapija sastoji se od dermokozmetike, neutralnih krema i uljnih kupki za njegu suhe i atopiji sklone kože. Intenzitet svrbeža smanjuje se oralnim antihistaminicima dok se pri jakim upalama liječenje temelji na lokalnim, oralnim ili intravenoznim kortikosteroidima. Uz kontinuiranu terapiju, preporučuje se provođenje fototerapije, haloterapije, korištenje hladnih povoja te izbacivanje aditiva i alergena iz prehrane.<sup>8</sup>

S obzirom na sve veći broj pacijenata s vrlo teškom kliničkom slikom, javlja se potreba za novim lijekovima koji će pomoći pri održavanju remisije bolesti. Biološki lijekovi su nova era liječenja reumatoidnog artritisa, crijevnih bolesti, ali i kožnih bolesti - psorijaze, lupusa i atopijskog dermatitisa.

## 2.2. BIOLOŠKA TERAPIJA

Biološki lijekovi su lijekovi čija se djelatna tvar proizvodi ili izlučuje iz biološkog izvora koji može biti ljudski, životinjski ili mikrobiološki. Prema njihovoj strukturi, dijelimo ih na proteinske i peptidne lijekove, monoklonska antitijela i lijekove koji se temelje na nukleinskim kiselinama.

U biološke lijekove ubrajamo:

- I. imunološke lijekove (cjepiva, toksine, serume i proizvode alergena)
- II. lijekove iz ljudske krvi ili ljudske plazme (npr. albumin)
- III. lijekove dobivene biotehnološkim postupcima (uključuju uporabu živih organizama ili sustava)
- IV. lijekove za naprednu terapiju (lijekovi koji se temelje na genskoj terapiji, terapiji somatskim stanicama ili tkivnom inženjerstvu)
- V. ostali lijekovi dobiveni iz biološkog izvora<sup>9</sup>

Karakteristike bioloških lijekova značajno se razlikuju od kemijskih lijekova dobivenih kemijskom sintezom. Biološki lijekovi su kompleksne heterogene smjese velike molekulske mase koji su na sobnoj temperaturi nestabilni dok su kemijski lijekovi jednostavni, jasno definirani i stabilni na sobnoj temperaturi (Tablica 1.).<sup>10</sup>

Razvoj bioloških lijekova dijeli se na četiri faze: bazična, pretklinička i klinička istraživanja te fazu ispitivanja sigurnosti primjene lijeka. Razvojni ciklus bioloških lijekova traje od 3 do 5 godina, što je značajno kraće od kemijskih lijekova čiji razvojni ciklus traje od 7 do 8 godina.

**Tablica 1.** Usporedba svojstava kemijskih i bioloških lijekova<sup>11</sup>

	<b>KEMIJSKI LIJEKOVI</b>	<b>BIOLOŠKI LIJEKOVI</b>
<b>MOLEKULARNA MASA</b>	mala (<500)	velika (5 - 900 kDa)
<b>STRUKTURA</b>	jednostavna	kompleksna, heterogena, određena proizvodnim postupkom
<b>MODIFIKACIJE</b>	dobro definirane, poznate	mного mogućnosti
<b>PROIZVODNJA</b>	kemijska sinteza	iz živih stanica i organizama
<b>IMUNOGENOST</b>	većinom neimunogeni	većinom imunogeni
<b>KARAKTERISTIKE KOPIJE</b>	sinteza identičnih kopija je moguća	sinteza identičnih kopija gotovo nemoguća
<b>STABILNOST</b>	stabilni	općenito nestabilni, osjetljivi na vanjske uvjete

Najveću poteškoću pri terapijskoj primjeni bioloških lijekova predstavlja slab prijenos djelatne tvari preko bioloških membrana u organizmu čime je put primjene ograničen na parenteralnu primjenu. Poteškoću predstavlja fizička i kemijska nestabilnost koja dovodi do ograničenja tehnologije oblikovanja na jednostavne formulacije.<sup>12</sup>

Početak primjene biološke terapije bio je 1982. godine u Sjedinjenim Američkim Državama kada je odobren rekombinantni biološki preparat – ljudski inzulin. Danas je na tržištu preko 200 bioloških lijekova koji se razvijaju s ciljem liječenja bolesti za čije liječenje nema adekvatnih terapija.<sup>10</sup>

### 2.2.1. INHIBITORI IL-4/IL-13

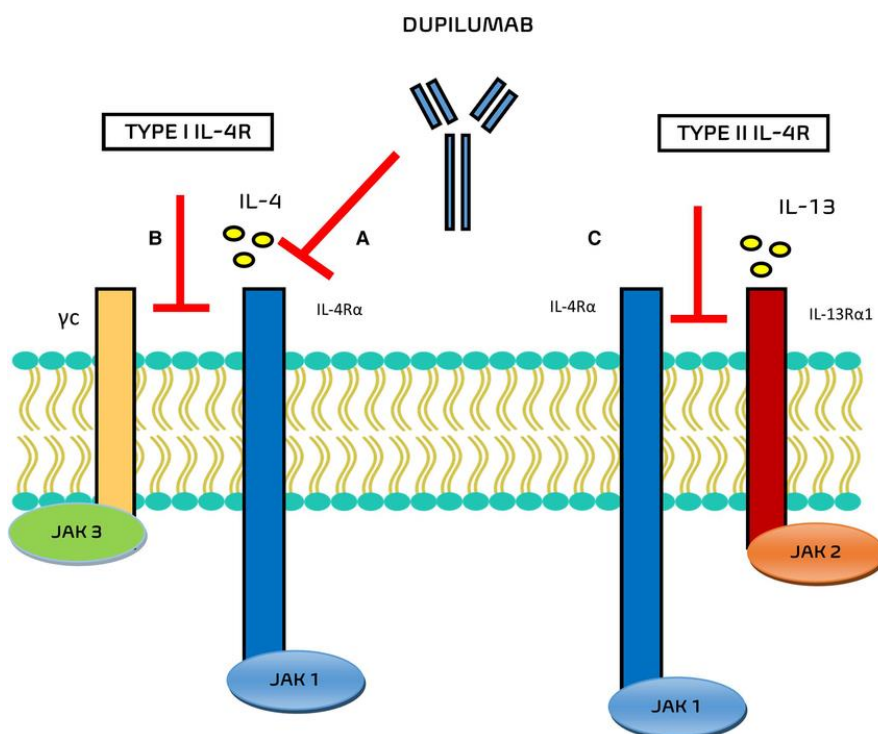
Trenutna istraživanja ukazuju na središnju ulogu oba Th2 interleukina u patogenezi atopijskog dermatitisa. Geni koji kodiraju IL-4, IL-5, IL-13 i GM – CSF (engl. *granulocyte – macrophage colony – stimulating factor*) nalaze se u klasteru na kromosomu 5. Polimorfizmi IL-4, IL-13 i njihovih receptora povezani su s genetskom predispozicijom za atopijski dermatitis i njegovim razvojem kod djece i odraslih. IL-4 i IL-13 sudjeluju u patofiziološkim kaskadnim reakcijama atopijskog dermatitisa. Oba interleukina koriste JAK (engl. *Jacus kinase*) za pokretanje signalizacije i aktivaciju STAT6 (engl. *signal transducer and activator of transcription 6*). U istraživanjima je uočena prekomjerna ekspresija IL-4 i IL-13 u akutnim i kroničnim lezijama pacijenata. IL-4 potiče diferencijaciju CD4<sup>+</sup> T stanica u Th2 stanice. Th2 stanice stimuliraju proizvodnju upalnih interleukina (IL-4, IL-13, IL-5, IL-19) koji su uključeni u regrutiranje eozinofila, bazofila i mastocita i u oslobađanju alergijskih medijatora. Osim toga, Th2 stanice induciraju sintezu IgE.

IL-4 i IL-13 potiču neurogenski svrbež kroz dva nehistaminska puta – izravnog i neizravnog. Izravnim putem dolazi do stimuliranja senzornih neurona za svrbež dok neizravnim putem dolazi do interakcije s IL-31 putem.

IL-4 i IL-13 značajno doprinose oštećenju funkcije kožne barijere kod atopijskog dermatitisa. Oba interleukina stimuliraju diferencijaciju keratinocita, značajno smanjuju ekspresiju važnih strukturnih epidermalnih proteina i mijenjaju sastav izvanstaničnih lipida koji su ključni za normalnu funkciju epidermalne barijere. IL-4 i IL-13 doprinose transepidermalnom gubitku vode, smanjuju proizvodnju antimikrobnih peptida i potiskuju pojačanu regulaciju gena urođenog odgovora čineći kožu osjetljivom na patogene i dovodeći do disbioze. Oni induciraju sintezu kolagena i fibrinogena koji olakšavaju adheziju *Staphylococcus aureus* koji često kolonizira kožu sklonu atopiji.<sup>13–15</sup>

### 2.2.1.1. DUPILUMAB

Dupilumab je humano monoklonsko antitijelo koje se vezuje za alfa lanac zajedničkog receptora za IL-4 i IL-13. Prvi je biološki lijek odobren za liječenje atopijskog dermatitisa umjereno teških i teških kliničkih slika. Vezanjem na ciljno mjesto onemogućava sinergističke reakcije IL-4 i IL-13 koje dovode do upalnih alergijskih reakcija.<sup>16</sup> Dupilumab utječe na tri mehanizma atopijskog dermatitisa: smanjenu funkciju kožne barijere, prelazak klase na IgE (engl. *immunoglobulin class switching*) i diferencijaciju Th2 (Slika 2.). Biološki lijek dupilumab dolazi u obliku injekcija te je prva preporučena doza 600 mg, nakon čega se primjenjuje doza od 300 mg svaka dva tjedna. Za razliku od imunosupresiva koji djeluju na cijeli imunološki sustav, dupilumab djeluje ciljano na ishodišne uzroke upale. Ciljano djelovanje smanjuje mogućnost infekcija i ostalih nuspojava.<sup>17</sup>



**Slika 2.** Mehanizmi djelovanja dupilumaba – **A:** inhibira vezanje IL-4 za IL- $R\alpha$  i/ili **B:** inhibira prijenos  $\gamma c$  za IL- $4R\alpha$  lanac. **C:** inhibira vezanje IL- $4R\alpha$  za IL- $13R\alpha 1$ <sup>18</sup>

## 2.2.2. INHIBITORI IL-22

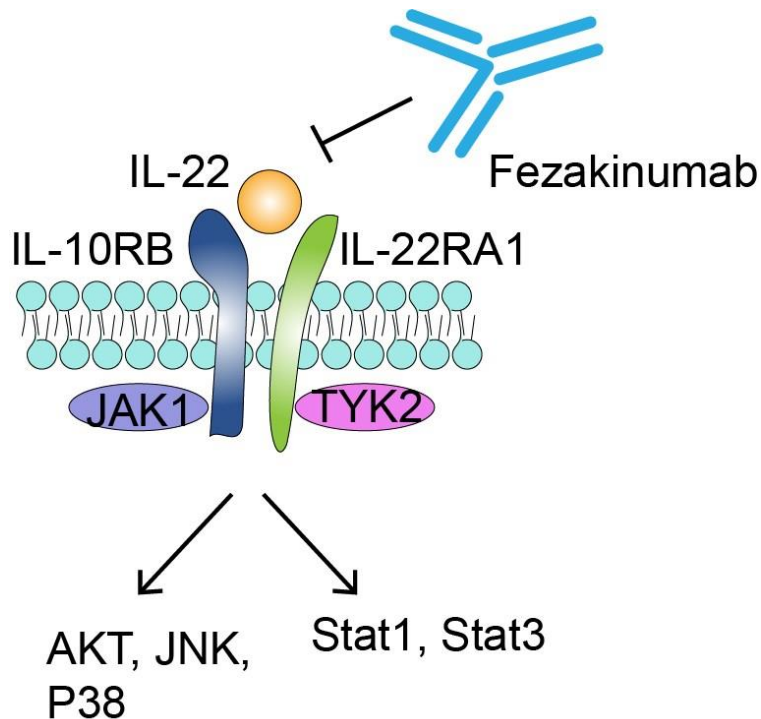
IL-22 inducira proliferaciju epitelnih stanica i ekspresiju anti-apoptotskih gena čime potiče aktivnost popravka tkiva i štiti matične stanice od trošenja. Signalni put IL-22 sudjeluje u upalnim procesima kožnih bolesti. Uočeno je da intradermalnom injekcijom IL-22 *in vivo* dolazi do proliferacije keratinocita i zadebljanja ljudske epiderme, slično kao i kod kožnih lezija pacijenata oboljelih od psorijaze i atopijskog dermatisa. Razine IL-22 u serumu, ekspresija mRNA IL-22 i T stanica koje proizvode IL-22 značajno su povišene kod pacijenata s dijagnozom atopijskog dermatitisa.<sup>19</sup>

Bioaktivnost IL-22 započinje njegovim vezivanjem za IL-22 receptor (IL-22R). IL-22R je heterodimerni receptor interleukina klase II koji se sastoji od dvije podjedinice, IL-22R $\alpha$  i IL-10R $\beta$ . Oba lanca su potrebna za aktivaciju unutarstanične signalizacije i neovisno mogu vezati IL-22, što je jedinstvena značajka u usporedbi s drugim receptorima. IL-10R $\beta$  je prisutan u imunološkim stanicama dok je IL-22R $\alpha$  prisutan isključivo u epitelnim stanicama jetre, crijeva, očiju, bubrega i pluća.

Vezanje IL-22 za IL-22R u keratinocitima potiče aktivaciju JAK1 (engl. *Janus kinase 1*) i Tyk2 (engl. *tyrosine kinase 2*) povezanih s receptorom, nakon čega slijedi fosforilacija STAT3 (engl. *signal transducer and activator of transcription 3*) i u manjoj mjeri STAT5 (engl. *signal transducer and activator of transcription 5*). Ovo unutarstanično signaliziranje uključeno je u većinu funkcija IL-22 i dovodi do proliferacije i migracije keratinocita.<sup>20</sup>

### 2.2.2.1. FEZAKINUMAB

Fezakinumab je humano monoklonsko antitijelo koje se vezuje na IL-22 i sprječava nastanak IL-22/IL-22 receptorskog kompleksa (Slika 3.) te svih kaskadnih biokemijskih puteva. Prema dosadašnjim istraživanjima, nakon dvadeset tjedana primjene fezakinumaba, uočene su značajne promjene u SCORAD indeksu (engl. *SCORing Atopic Dermatitis*) kod pacijenata s teškim kliničkim slikama. Posljedično dolazi i do preokreta genomskog profila atopijskog dermatitisa, a pacijenti s početnim visokim vrijednostima IL-22 imaju bolji molekularni odgovor na liječenje. Osim inhibicije IL-22 puta, dolazi i do smanjenja vrijednosti ostalih imunoloških medijatora koji sudjeluju u kožnim upalama – Th2, Th22, Th17 i Th1. Nuspojave teže od infekcije gornjih dišnih puteva nisu zabilježene. Osim u liječenju atopijskog dermatitisa, fezakinumab se uspješno primjenjuje u liječenju reumatoidnog artritisa.<sup>21</sup>



Slika 3. Mehanizam djelovanja fezakinumaba<sup>22</sup>



### 2.2.3. INHIBITORI JAK KINAZE

JAK inhibitori su male molekule koje potiskuju unutarstaničnu signalizaciju posredovanu višestrukim citokinima. Brojna istraživanja ukazuju na njihovu učinkovitost pri liječenju dermatoloških bolesti. U početku su istraživanja bila usmjerena na liječenje psorijaze, no pozitivni učinci uočeni su i kod atopijskog dermatitisa, vitiliga, eritemskog lupusa i alopecije.

JAK/STAT signalni put sastoji se od ligand receptorskih kompleksa JAK i STAT. Obitelj JAK uključuje četiri kinaze povezane s receptorom – JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 dok se obitelj STAT sastoji od sedam proteina – STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, i STAT6. JAK/STAT signalni put uključen je u normalno funkcioniranje stanica zajedno s više od 50 citokina i faktora rasta te upravlja procesima kao što su upala, hematopoeza, apoptoza i regeneracija tkiva.

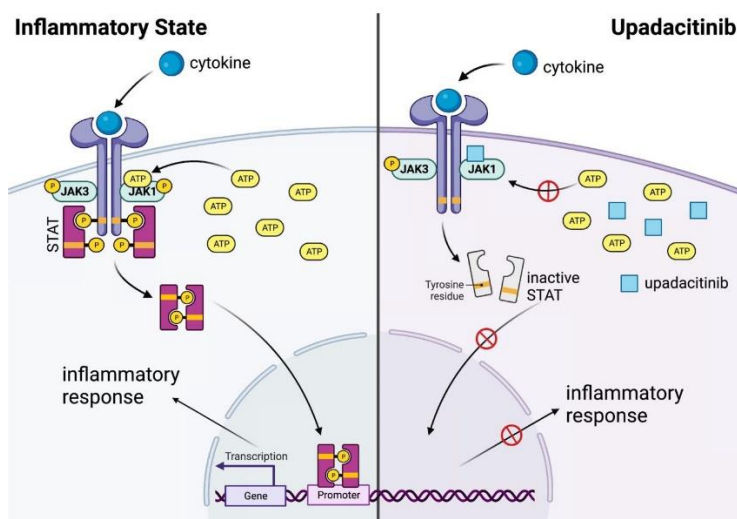
JAK/STAT put modulira višestruke imunološke procese koji su u osnovi patogenih mehanizama uključenih u atopijski dermatitis, a posebno modulira Th2 citokine kao što su IL-4, IL-5, IL-13, IL-31. Važnu ulogu ima i pri modulaciji funkcije epidermalne barijere. Signalizacija IL-4 i IL-13 ovisna o JAK/STAT putu sudjeluje u disregulaciji funkcije keratinocita kod atopijskog dermatitisa što dovodi do smanjene regulacije komponenata u barijeri kože, najviše filagrina, lorikrina i involukrina. JAK/STAT signalni put također regulira aktivnost perifernih živaca odgovornih za svrbež koji je jedan od glavnih simptoma atopijskog dermatitisa.<sup>23</sup>

Inhibitori JAK kinaze suprimiraju više različitih signalnih puteva, za razliku od inhibitora IL-22 ili inhibitora IL-4/IL-13 koji imaju ciljano mjesto djelovanja. JAK inhibitori mogu se vezati reverzibilno ili ireverzibilno za JAK protein unutar stanice te tako spriječiti fosforilaciju tirozinskih ostataka citokinskih receptora. Oni se vezuju u aktivnu konformaciju enzima čime blokiraju vezanje ATP-a u vezni džep katalitičke domene i onemogućuju fosforilaciju. Citokinski receptor ili receptor za faktor rasta tada ne uspijeva aktivirati STAT molekulu.<sup>24</sup>

### 2.2.3.1. UPADACITINIB

Upadacitinib je druga generacija selektivnih i reverzibilnih JAK inhibitora. Djeluje kao adenozin trifosfat (ATP) – kompeticijski JAK inhibitor natječući se s ATP-om i sprječavajući vezanje nukleotida čime dolazi do inhibicije kinazne aktivnosti i fosforilacije efektor (Slika 4.). Upadacitinib pokazuje povećanu selektivnost za JAK1 u odnosu na JAK2, JAK3 i TYK2. Zbog različitih receptora koje povežujemo s različitim JAK enzimima, selektivnim blokiranjem jednog JAK enzima može se inhibirati određena biološka funkcija ili ključni citokini uključeni u imunološki posredovane upalne procese. Citokini ovisni o JAK enzimima tada i dalje mogu neometano obavljati signalizaciju. Unatoč selektivnosti upadacitiniba za JAK1, JAK enzimi djeluju kooperativno stoga postoji moguć učinak upadacitiniba na sve JAK enzime.<sup>25</sup>

U kolovozu 2021. odobren je od strane EMA (engl. *European Medical Agency*) za liječenje umjereno teškog do teškog atopijskog dermatitisa u djece starije od 12 godina, adolescenata i odraslih. Primjenjuje se oralno, u dozama od 15 mg i 30 mg dnevno, a kroz tjedan dana od početka terapije dolazi do poboljšanja simptoma bolesti.<sup>2</sup>



**Slika 4.** Usporedba mehanizma nastanka upale bez (lijevo) i s JAK inhibitorom upadacitinibom (desno)<sup>25</sup>

## 2.3. NUSPOJAVE

Pri liječenju bolesti biološkim lijekovima, važno je pravovremeno reagirati na moguće nuspojave kako bi se smanjila vjerojatnost komplikacija primarne dijagnoze. Nuspojave bioloških lijekova klasificiraju se u 5 tipova nuspojava -  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , i  $\epsilon$  nuspojave.

Reakcije tipa  $\alpha$  su reakcije prekomjerne stimulacije uzrokovane prekomjernom biološkom aktivnošću biološkog lijeka. Nuspojave se mogu manifestirati od relativno blagih simptoma nalik gripi kao do ozbiljnih simptoma pri kojima dolazi do reakcija povezanih s citokinima i sindroma oslobađanja citokina.

Reakcije tipa  $\beta$  su reakcije preosjetljivosti kada dolazi do stvaranja protutijela na lijek. Ovakve nuspojave mogu biti rane javljajući se odmah nakon uzimanja lijeka ili kasne koje se javljaju nakon više od 6 sati od uzimanja lijeka. Uz reakcije ranog tipa vezujemo IgE dok uz reakcije kasnog tipa vezujemo T stanice i IgG.

Reakcije tipa  $\gamma$  su reakcije povezane sa sekundarnom imunodeficijencijom koja proizlazi iz djelovanja biološkog agensa na remećenje normalne imunološke homeostaze. Mogu dovesti do infektivnih ili imunodisregulatornih posljedica kao što je porast tuberkulozne infekcije kod liječenja s anti-TNF agensima (engl. *anti tumor necrosis factor*) ili autoimunih poremećaja povezanih s IFN- $\gamma$  (engl. *interferon  $\gamma$* ).

Reakcije tipa  $\delta$  nastaju zbog križne reaktivnosti gdje se mogu pojaviti neželjene interakcije između lijeka i molekule koja nije ciljana. Do takvih reakcija dolazi kada se ciljani antigen eksprimira na brojnim tkivima ili se neidentičan, ali strukturno sličan antigen veže s manjim afinitetom na biološki agens. Klasična reakcija tipa  $\delta$  je reakcija s cetuksimabom koja cilja na receptor epidermalnog faktora rasta i može izazvati reakciju akneiformnog osipa.

Reakcije tipa  $\epsilon$  su neimunološke reakcije koje ne proizlaze iz očekivanih učinaka biološkog lijeka niti imunološkog odgovora domaćina na biološki lijek. Depresija se povezuje s liječenjem IFN- $\gamma$  terapijom.<sup>26,27</sup>

Nuspojave se razlikuju među pacijentima i ovise o vrsti biološkog lijeka. Najčešće zabilježene nuspojave dupilumaba su konjuktivitis, oralni herpes, eozinofilija, glavobolja, blefaritis i reakcije na mjestu injiciranja. Nešto rjeđe pojavljuje se serumska bolest i reakcije nalik serumskoj bolesti.<sup>28</sup>

Za fezakinumab karakteristična je virusna upala gornjih dišnih puteva, a zabilježena je vrtoglavica, glavobolja i kašalj.<sup>29</sup>

Za upadacitinib također su česte infekcije gornjih dišnih puteva, neutropenija, hiperkolesterolemija, kašalj, mučnina, pireksija, povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK), alanin – aminotransferaze (ALT), aspartat – aminotransferaze (AST) u krvi i povećanje tjelesne težine. U manjoj mjeri se pojavljuju pneumonija, herpes zoster, herpes simpleks, oralna kandidijaza i hipertrigliceridemija.<sup>30</sup>

### 3. ZAKLJUČAK

Liječenje atopijskog dermatitisa je dug i izazovan proces. Važno je educirati oboljele o neizostavnoj i svakodnevnoj njezi kože sklone atopiji, no važno je uzeti u obzir i vanjske čimbenike na koje oboljeli ne mogu utjecati. Sve je veći broj alergena i okolišnih polutanata koji pogoršavaju primarnu dijagnozu atopijskog dermatitisa i dovode do sve većeg broja dijagnosticirane dojenčadi i adolescenata.

Atopijski dermatitis je multifaktorna bolest složenih kaskadnih biokemijskih reakcija koje još nisu u potpunosti razjašnjene. Zahvaljujući dosadašnjim istraživanjima, otvorene su nove obećavajuće terapijske mogućnosti za pacijente s teškom kliničkim slikom – biološki lijekovi. Biološki lijekovi, zbog niza prednosti kao što su mogućnost doziranja, raznolikost djelovanja i individualan pristup pacijentu, smatraju se budućnošću terapijskih liječenja. Brojna istraživanja su ukazala na pozitivne, ali i negativne učinke bioloških lijekova čime se doprinijelo boljem razumijevanju biokemijskih reakcija prilikom razvoja upale.

Zbog kompleksnih signalnih puteva koji prate etiopatogenezu atopijskog dermatitisa, biološki lijekovi imaju mnogobrojne ciljne molekule i puteve na koje mogu djelovati. Istraživanja i provedene terapije dupilumabom, fezakinumabom i upadacitinibom pokazale su pozitivne odgovore pacijenata na lijek i poboljšanje kvalitete života u kratkom vremenskom roku. U tijeku su istraživanja za nove generacije lijekova s ciljem smanjenja nuspojava. Osim toga, svakodnevno se razvijaju i provode istraživanja za nove biološke lijekove i nove ciljne puteve i molekule koje bi potencijalno mogle otkloniti sve simptome atopijskog dermatitisa. Uz pozitivne učinke, biološki lijekovi imaju i nedostatke zbog kojih često nisu lijekovi izbora. Zbog previsoke tržišne cijene, biološki lijekovi su za sada zadnja terapijska opcija u trenutku kada su ostale terapijske mogućnosti isprobane i bez većeg pozitivnog učinka za pacijenta.

U bližoj budućnosti teži se biološku terapiju učiniti dostupnom sve većoj populaciji oboljelih od atopijskog dermatitisa i drugih bolesti kojima je ovakva vrsta liječenja neophodna.

## 4. POPIS LITERATURE

1. Woods Avena, C. (2017.) *Overview of atopic dermatitis*. The American journal of managed care. S115-S123. PMID: 28978208
2. Hadžavdić Ljubojević, S., Pustišek, N., Mihić Lugović, L., et al. (2022.) *Smjernice za liječenje atopijskog dermatitisa*. Liječnički vijesnik, 144(9-10):279-294. doi:10.26800/LV-144-9-10-1
3. Eichenfield, F., Stripling, S., Fung, S., Cha, A., O'Brien, A., Schachner, A. (2022.) *Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting*. Pediatric Drugs. 24(4):293-305. doi:10.1007/s40272-022-00499-x
4. Krčelić, L. (2020.) *Atopijski dermatitis: klinička slika i suvremena terapija*. Diplomski rad. <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:347558>
5. Weins, B., Kerzel, S., Schnopp, C. (2024.) *Severe atopic dermatitis in early infancy: characteristics, challenges and new perspectives in clinical practice*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 22(3):350-355. doi:10.1111/ddg.15344
6. Al-Shobaili, H. A., Ahmed, A. A., Alnomair, N., Zeiad Abdulaziz, A., Rasheed Z. (2016.) *Molecular genetic of atopic dermatitis: An update*. International Journal of Health Sciences, Qassim University, Vol 10. 10(1): 96–120. PMID: 27004062
7. Weidinger, S., Novak, N. (2016.) *Atopic dermatitis*. The Lancet. 387(10023):1109-1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
8. Murković, M. (2022.) *Atopijski dermatitis kod djece*. Završni rad. <https://zir.nsk.hr/islandora/object/unin%3A5131/datastream/PDF/view>
9. Zakon o lijekovima, NN 76/13, 90/14, 100/18. <https://www.zakon.hr/z/399/Zakon-o-lijekovima>
10. Vrhovac, M. (2019.) *Biološka terapija i biosimilari u javnim ljekarnama*. Diplomski rad. <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:870067>
11. Muhlebach, S. (2018.) *Regulatory challenges of nanomedicines and their follow-on versions: A generic or similar approach?* Advanced Drug Delivery Reviews. 131:122-131. doi: 10.1016/j.addr.2018.06.024.
12. Doko, I. (2014.) *Biološki Lijekovi: Razvoj i Odobravanje*. Diplomski rad. <https://www.croris.hr/crosbi/publikacija/ocjenski-rad/392274>

13. Massey, O., Suphioglu, C. (2021.) *Recent advances in the inhibition of the il-4 cytokine pathway for the treatment of allergen-induced asthma*. International Journal of Molecular sciences. 22(24). doi:10.3390/ijms222413655
14. Pappa, G., Sgouros, D., Theodoropoulos, K., et al. (2022.) *The IL-4/-13 Axis and Its Blocking in the Treatment of Atopic Dermatitis*. Journal of Clinical medicine. 11(19). doi:10.3390/jcm11195633
15. Mueller, T. D., Zhang, J.L., Sebald, W., Duschl, A. (2002.) *Structure, Binding, and Antagonists in the IL-4/IL-13 Receptor System*. Biochim Biophys Acta. doi: 10.1016/s0167-4889(02)00318-x.
16. Matešić, E. (2021.) *Biološka terapija u bolesnika s alergijskim kožnim bolestima*. Diplomski rad. <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:446151>
17. Gade, A., Ghani, H., Patel, P. (2024.) *Dupilumab*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. PMID:36256761
18. Ferrante, G., Tenero, L., Piazza, M., Piacentini, G. (2022.) *Severe pediatric asthma therapy: Dupilumab*. Front Pediatr. 10:963610. doi:10.3389/fped.2022.963610
19. Jin, M., Yoon, J. (2018.) *From bench to clinic: The potential of therapeutic targeting of the IL-22 signaling pathway in atopic dermatitis*. Immune network. 18(6). doi:10.4110/in.2018.18.e42
20. Prignano, F., Donetti, E. (2022.) *Looking at interleukin-22 from a new dermatological perspective: from epidermal homeostasis to its role in chronic skin diseases*. Dermatology. 238(5):829-836. doi:10.1159/000524119
21. Facheris, P., Jeffery, J., Del Duca, E., Guttman-Yassky, E. (2023.) *The translational revolution in atopic dermatitis: the paradigm shift from pathogenesis to treatment*. Cellular and Molecular Immunology. 20(5):448-474. doi:10.1038/s41423-023-00992-4
22. Mrežna stranica: <https://www.creativebiolabs.net/fezakinumab-overview.htm> (pristupljeno 08.07.2024.)
23. Tampa, M., Mitran, C. I., Mitran, M. I., Georgescu, S.R. (2023.) *A New Horizon for Atopic Dermatitis Treatments: JAK Inhibitors*. Journal of personalized medicine. 13(3). doi:10.3390/jpm13030384
24. Pavlinović, L. (2022.) *Analiza sigurnosnog profila JAK inhibitora na temelju zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave*. Diplomski rad. <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:806801>

25. Mohamed, M. E. F., Bhatnagar, S., Parmentier, J. M., Nakasato, P., Wung, P. (2024.) *Upadacitinib: Mechanism of action, clinical, and translational science*. Clinical and Translation Science. 17(1). doi:10.1111/cts.13688
26. Tolić, E. (2019.) *Suvremena biološka terapija u kliničkoj praksi*. Diplomski rad. <https://repositorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma%3A2443/datastream/PDF/view>
27. Chow, T. G., Franzblau, L. E., Khan, D. A. (2022.) *Adverse Reactions to Biologic Medications Used in Allergy and Immunology Diseases*. *Curr Allergy Asthma Rep.* 22(12):195-207. Current allergy and asthma reports doi:10.1007/s11882-022-01048-9
28. CHMP. PRILOG I SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA – Dupilumab. Mrežna stranica: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190506144541/anx\\_144541\\_hr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190506144541/anx_144541_hr.pdf) (pristupljeno 09.07.2024.)
29. Zhou, G., Huang, Y., Chu, M. (2023.) *Clinical trials of antibody drugs in the treatments of atopic dermatitis*. *Frontiers in medicine*. 10:1229539. doi:10.3389/fmed.2023.1229539
30. CHMP. PRILOG I SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA – Rinvoq. Mrežna stranica: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211216153905/anx\\_153905\\_hr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211216153905/anx_153905_hr.pdf) (pristupljeno 09.07.2024.)