

## Nešpecifické črevné zápal: príčiny straty odpovede pacientov na biologickú liečbu

Ingrid Lojová<sup>1</sup>, Zuzana Kubiritová<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

<sup>2</sup>Ústav klinického a translačného výskumu, Biomedicínske centrum, Slovenská akadémia vied, Bratislava

Nešpecifické črevné zápal patria medzi autoimunitné ochorenia gastrointestinálneho traktu, ktoré sa vyznačujú chronickým zápalom. Predpokladá sa, že v patogenéze ide o prepojenie imunologických, mikrobiologických a genetických faktorov, pričom veľkú úlohu zohráva taktiež prostredie. Výskyt tohto ochorenia neustále stúpa a konvenčná terapia nie je dostatočne účinná, preto sa do praxe začali zavádzať liečivá nazývané biologická terapia. Tie na rozdiel od konvenčných terapeutík nepôsobia systémovo, ale sú cieleňé proti špecifickým cytokínom, ktoré sa zúčastňujú na zápalových procesoch. Biologická liečba je účinnou stratégiou v liečbe viacerých autoimunitných ochorení, ktorá umožňuje navodiť a udržať remisiu ochorenia a tiež významne zlepšiť kvalitu života pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou. Isté percento pacientov však vôbec nereaguje alebo po čase stratí odpoveď na tento typ liečby. Táto práca poskytuje stručný prehľad príčin, pre ktoré môže dochádzať k stratám odpovede na biologickú terapiu, konkrétne na anti-TNF terapiu.

**Kľúčové slová:** biologická liečba, jednonukleotidové polymorfizmy, nešpecifické črevné zápal, strata odpovede na anti-TNF- $\alpha$  liečbu, TNF- $\alpha$

### *Inflammatory bowel disease: causes of the loss of patient's response to biologic therapy*

Inflammatory bowel diseases are autoimmune diseases of the gastrointestinal tract characterized by chronic inflammation. Currently, it is supposed that in the pathogenesis, there is a link between immunological, microbiological, genetics, and also environmental factors. The incidence of inflammatory bowel diseases is increasing, and conventional therapy is not fully effective. Therefore new methods of treatment have been introduced, summarily referred to as biological therapy. These drugs, in contrast with conventional therapy, does not act systemically, but they are rather targeted against specific cytokines, which are involved in inflammatory processes. Biological treatment is an effective strategy for treating multiple autoimmune diseases, which can induce and even maintain the remission of the disease, and the quality of life of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis can be significantly improved. However, a certain percentage of patients do not respond or lose response to this type of treatment over time. This paper provides a brief overview of the reasons for loss of clinical response among patients receiving biologics, namely to anti-TNF therapy.

**Keywords:** biological therapy, single nucleotide polymorphisms, inflammatory bowel diseases, nonresponse to anti-TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$

NewsLab, 2019; roč. 10 (2): 94 – 98

### Úvod

Nešpecifické črevné zápal (IBD, *Inflammatory bowel disease*) sú autoimunitné ochorenia, ktoré patria do skupiny idiopatických črevných zápalov a zahŕňajú 2 formy: Crohnovu chorobu (*Crohn disease*, CD) a ulceróznou kolitídu (*ulcerative colitis*, UC). CD postihuje ktorúkoľvek časť gastrointestinálneho traktu, zatiaľ čo pri UC je postihnuté len hrubé črevo a oblasť konečníka. Obe tieto ochorenia predstavujú závažný medicínsky problém s celosvetovo rastúcou incidenciou<sup>(1)</sup> (**obrázok 1**).

Medzi symptómy pacientov, ktorí trpia IBD, patria najmä hnačky, bolesti brucha, krvavá stolica a vracanie. U mnohých boli pozorované poruchy funkcie črevnej epiteliálnej bariéry a mikrobiálna dysbióza<sup>(3)</sup>. V súčasnosti toto ochorenie nie je vyliečiteľné, terapia však pozostáva z liečby symptómov s cieľom indukovať a následne udržať stav remisie, a teda zlepšiť kvalitu života pacienta. Využíva sa kombinácia rôznych liekov, predovšetkým aminosalicyláty, imunomodulačné

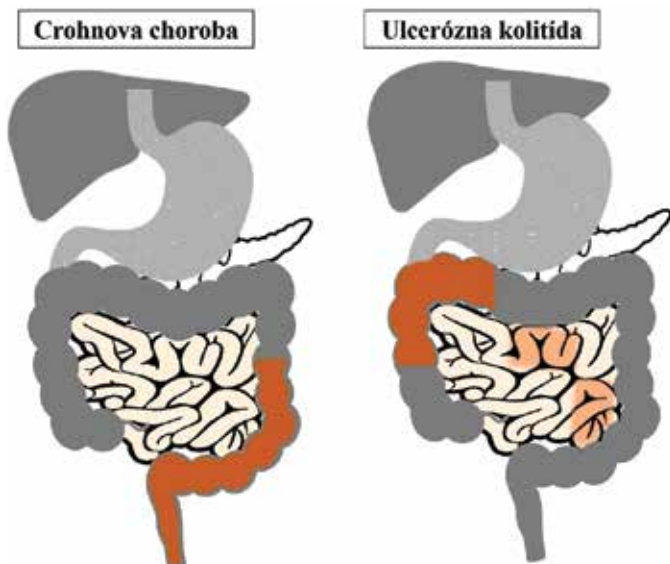
látky a kortikosteroidy, pričom v mnohých prípadoch je potrebné aj podanie antibiotík či chirurgický zákrok.

Spomínané medikamenty pôsobia systémovo a vyznačujú sa rôznymi nevýhodami, ako je napríklad dlhý čas nástupu protizápalového účinku alebo závažné nežiaduce účinky. Aj na základe týchto poznatkov bola vytvorená biologická terapia, ktorej látky pôsobia lokálne a cielene inhibujú molekuly, ktoré sa podieľajú na zápalových procesoch. Patria tu predovšetkým schválené terapie proti TNF (faktor nekrotizujúci tumor, *tumor necrosis factor*), ale aj látky blokujúce napríklad integríny (natalizumab, vedolizumab) či interleukíny IL – (12/23) (ustekinumab). Napriek tomu, že ide o účinné lieky, existuje pomerne veľa pacientov, ktorí na túto liečbu nereagujú vôbec alebo stratia odpoveď počas liečby<sup>(4,5)</sup>. Práve preto je potrebné a zaujímavé zistiť, aké konkrétne genetické zmeny existujú medzi pacientmi, ktorí majú na túto terapiu pozitívnu odpoveď, a tými, ktorí vykazujú stratu odpovede.

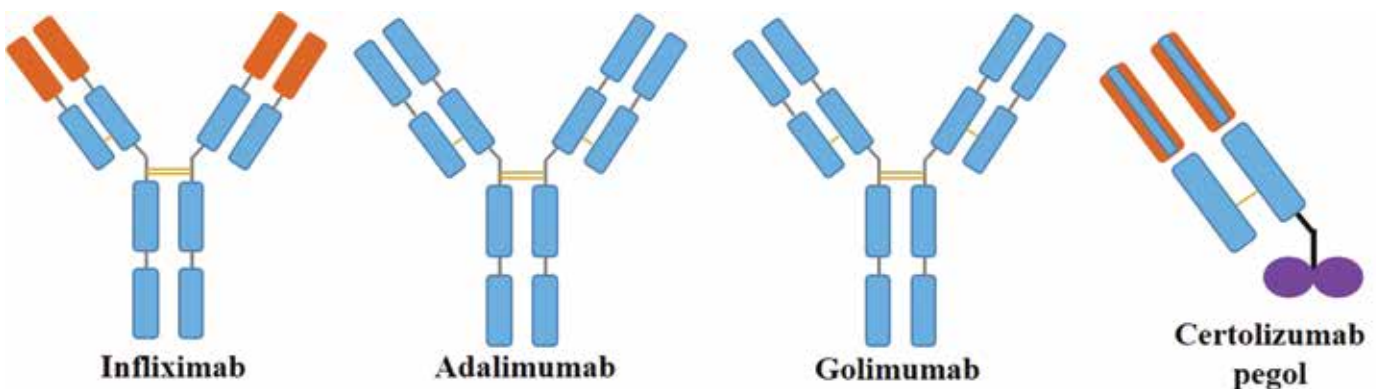
## Anti-TNF-alfa biologická liečba

Na základe poznatkov z veľkých asociačných štúdií (GWAS, *genome-wide association studies*), ktoré sa zaoberali identifikáciou rizikových lokusov pre zápalové črevné ochorenia, sa podarilo identifikovať biologické dráhy a poruchy v konkrétnych génoch, ktoré sa týkajú zápalového procesu<sup>(6)</sup>. Vďaka tomu bolo možné vytvoriť liečivá, ktoré cielene inhibujú konkrétne molekuly. Jednou takouto molekulou je aj prozápalový cytokín TNF. TNF je známy tým, že podporuje zápalovú odpoveď pri rôznych ochoreniach vrátane reumatoidnej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, CD, UC a psoriázy, pričom bolo dokázané, že príznaky týchto porúch sa zlepšujú pri liečbe inhibítormi TNF.

**Obrázok 1.** Nešpecifické črevné zápaly. Schéma znázorňuje časť tráviacej sústavy s dôrazom na rozdielny výskyt zápalu medzi dvoma formami IBD. Oranžové oblasti znázorňujú zápal a sivé oblasti zdravé tkanivo. Vľavo je znázornené postihnutie CD, kde môžeme vidieť, že poškodená je oblasť tenkého aj hrubého čreva, zatiaľ čo vpravo je znázornené postihnutie UC a defektnou oblasťou je len hrubé črevo<sup>(2)</sup>.



**Obrázok 2.** Štruktúra protilátok. Infliximab pozostáva z konštantnej a variabilnej oblasti. Konštantná oblasť je celá humanizovaná (označená modrou farbou) a variabilná oblasť obsahuje myšiaciu (oranžovú) časť a humanizovanú (modrú) oblasť. Obe oblasti sú prepojené disulfidovými väzbami<sup>(9)</sup>. Adalimumab a golimumab majú konštantnú aj variabilnú oblasť označenú modrou farbou, čo znamená, že sú celé humanizované<sup>(10)</sup>. Certolizumab pegol pozostáva z humanizovaného Fab fragmentu, ktorý je prepojený s 2 molekulami PEG<sup>(11)</sup>.



V rámci biologickej liečby sa v súčasnosti na liečbu IBD používajú štyri anti-TNF molekuly: infliximab, adalimumab, certolizumab pegol a golimumab<sup>(7,8)</sup> (**obrázok 2**). Mechanizmus pôsobenia anti-TNF prebieha dvoma rôznymi spôsobmi. Prvý mechanizmus pôsobí na základe indukcie apoptózy T-buniek. Tento mechanizmus účinku je spoločný pre infliximab, adalimumab a certolizumab<sup>(26)</sup>. V druhom mechanizme sa anti-TNF viaže na transmembránový TNF, pričom je Fc časť protilátky rozpoznávaná Fc receptormi, ktoré sa nachádzajú na monocytoch. Tento mechanizmus je špecifický pre anti-TNF molekuly, ktoré obsahujú Fc oblasť, preto je v prípade certolizumabu nemožný<sup>(27)</sup>.

## Strata odpovede na biologickú liečbu

Antagonisty TNF- $\alpha$  sú účinné lieky, ktoré zlepšujú kvalitu života pacientov s IBD, znižujú počet operácií a hospitalizácií. Napriek tomu približne 10 – 30 % pacientov nereaguje na indukčnú terapiu (primárna strata odpovede) a 23 – 46 % stratí odpoveď počas liečby (sekundárna strata odpovede)<sup>(4,5)</sup>. Pri liečbe IBD pacientov je dôležité určiť, či príčinou zlyhania liečby je primárna alebo sekundárna strata odpovede, kvôli tomu, aby sa prípadne mohla zvoliť iná forma terapie a aby sa optimalizovala pozitívna klinická odpoveď.

## Primárna a sekundárna strata odpovede

Podľa klinickej definície je primárna strata odpovede (PNR, *primary non-response*) na anti-TNF- $\alpha$  liečbu definovaná ako nedostatočné zlepšenie klinických príznakov a symptómov po indukčnej liečbe<sup>(12)</sup>. Sekundárna strata odpovede (LOR, *secondary loss of response*) opisuje pacientov, ktorí reagovali na liečbu počas indukčnej fázy, ale následne stratili odpoveď počas udržiavacej fázy alebo ich odpoveď bola znížená, respektíve trvala krátko<sup>(13)</sup>.

Mechanizmy, ktoré sú spojené s PNR a LOR na anti-TNF liečbu v IBD zatiaľ nie sú úplne známe a opísané, ale predpokladá sa, že medzi hlavné príčiny toho, prečo dochádza k strate odpovede na liečbu, patrí: farmakokinetické a farmakodynamické zlyhanie, imunogenicita, dávkovací režim pri liečbe a príčinou môže byť aj samotná charakteristika ochorenia (fenotyp, lokalizácia ochorenia, závažnosť ochorenia)<sup>(14)</sup>.

## Farmakokinetické zlyhanie

Farmakokinetika je proces, ktorý opisuje reakciu organizmu na liek. Sleduje uvoľňovanie z liekovej formulácie, absorpciu, distribúciu, chemické zmeny, metabolizmus a spôsob vylúčenia z tela<sup>(15)</sup>. Pri farmakokinetickom zlyhaní dochádza k zníženiu hladín liečiva alebo úplnému vymiznutiu protilátok. Pri takomto zlyhaní totiž nastáva zrýchlený neimúnny klírens lieku prostredníctvom systémovej cirkulácie v tkanive. Neimúnny klírens môže byť spôsobený taktiež únikom liečiva cez sliznicovú membránu do ulcerovanej časti sliznice, čo následne vedie k výraznej strate elektrolytov a proteínov vrátane anti-TNF<sup>(16,17)</sup>.

## Farmakodynamické zlyhanie

Farmakodynamika sa zaoberá účinkom lieku na organizmus a sleduje biochemický, fyziologický a molekulárny efekt na telo, mechanizmus účinku, vzťah medzi koncentráciou a účinkom a vedľajšie účinky<sup>(18,19)</sup>. U pacientov s IBD je farmakodynamické zlyhanie charakterizované ako nedostatok zlepšenia symptómov v dôsledku prechodu ochorenia na dráhu, ktorá nie je riadená TNF. Napriek tomu, že koncentrácia liečiva v plazme je dostatočná, nedochádza k tvorbe protilátok a liečba nemá žiaden klinický efekt. V liečbe sú potom účinné iné ako anti-TNF látky, napríklad antiintegrínové protilátky, ktoré blokujú adhéziu leukocytov na kapilárnu stenu<sup>(14)</sup>.

## Imunogenicitá

Imunogenicitá je schopnosť látky (ako je napríklad anti-gén) vyvolať imunitnú odpoveď v živom organizme. Pri zlyhaní v dôsledku imunogenicity je detegovaná vysoká koncentrácia protilátok proti liečivu a nulová koncentrácia liečiva, pričom farmakoterapia ostáva bez klinickej odpovede. V takomto prípade je potrebná zmena liečiva. Strata odpovede na inhibitory TNF v dôsledku vytvorenia neutralizujúcich protilátok proti lieku a subterapeutických koncentrácií liečiva je veľkým problémom v manažmente pacientov s IBD a vyskytuje sa aj pri primárnej, aj sekundárnej strate odpovede<sup>(20)</sup>.

## Genetické pozadie biologickej terapie

Je známe, že genetické varianty v géne *TPMT* ovplyvňujú účinnosť liečiv zo skupiny imunomodulátorov, konkrétne azatioprínu. Pacienti nesúci konkrétne varianty v tomto géne sa delia na pomalých, intermediárnych a rýchlych metabolizérov, na základe čoho nereagujú na liečbu, prípadne u nich dochádza k závažným vedľajším účinkom pri užívaní tohto typu lieku<sup>(21)</sup>. Preto sa pred nasadzovaním tiopurínov vyšetruje aj genotyp tohto génu. Predpokladá sa, že genetické pozadie pacientov môže ovplyvňovať aj reakcie jednotlivých pacientov na biologickú liečbu. Skúmaním genetického pozadia biologickej terapie a zápalových dráh, ktoré súvisia s IBD a vedú k expresii TNF, sa zaoberali viaceré štúdie<sup>(22)</sup>. Boli v nich identifikované polymorfizmy, ktoré sú asociované so stratou odpovede, ale aj také, ktoré majú priaznivý účinok v súvislosti s reakciou na liečbu. Prostredníctvom identifikácie polymorfizmov a ich biologických vplyvov možno zistiť, ktorí pacienti budú z liečby príslušným agensom profitovať a, naopak, ktorí budú potrebovať iný typ liečiva. V súčasnosti je identifikácia takýchto polymorfizmov a zisťovanie ich

funkčných vplyvov v štádiu výskumu a v praxi sa zatiaľ tieto gény nevyšetrujú.

## Jednonukleotidové polymorfizmy asociované s odpoveďou na anti-TNF terapiu

V doteraz uskutočnených štúdiách, ktoré sa venovali tejto problematike, boli identifikované viaceré jednonukleotidové polymorfizmy (SNPs, *single nucleotide polymorphisms*) ovplyvňujúce odpoveď pacientov na anti-TNF liečbu. Sumárny prehľad týchto polymorfizmov spolu s lokalizáciou v genóme, so zápisom variantu, s frekvenciou minoritnej alely a biologickým účinkom je uvedený v **tabuľkách 1 a 2**.

V dostupnej literatúre týkajúcej sa študovania reakcií IBD pacientov na liečbu pomocou inhibítorov TNF- $\alpha$  sa nám podarilo nájsť 30 polymorfizmov, ktoré boli asociované s negatívnou alebo pozitívnou odpoveďou na anti-TNF liečbu. Konkrétne 17 z nich je asociovaných so stratou odpovede, 16 poukazovalo na pozitívnu odpoveď a 3 polymorfizmy sa nachádzali v oboch týchto skupinách, čiže vykazovali aj pozitívnu, aj negatívnu odpoveď na biologickú liečbu.

Tieto štúdie a ich výsledky naznačujú, že polymorfizmy spojené s vysokou aktivitou napríklad TLR5 u pacientov s CD a taktiež polymorfizmy spôsobujúce vysoké hladiny IL-12 a IL-18 u pacientov s UC boli asociované so stratou odpovede na biologickú liečbu. Na druhej strane, polymorfizmy v génoch, ktoré sú zapojené do regulácie NF- $\kappa$ B dráhy (*NFKBIA*), signálnej dráhy TNF- $\alpha$  (*TNFRSF1A*) a ďalších cytokínových dráh (*IL18* a *JAK2*) sú asociované s pozitívnou odpoveďou na anti-TNF terapiu<sup>(25)</sup>.

Napríklad v asociácii s pozitívnou odpoveďou na biologickú liečbu u pacientov s CD bolo identifikovaných sedem SNP (rs3804099, rs1816702, rs11465996, rs4149570, rs2430561<sup>(23)</sup>, rs187238, rs12343867<sup>(25)</sup>) (**tabuľka 2**), ale u pacientov s CD boli identifikované aj polymorfizmy asociované s negatívnou odpoveďou na biologickú liečbu, a to rs352139<sup>(23)</sup>, rs5744174<sup>(24)</sup>, rs8126756<sup>(25)</sup> (**tabuľka 1**).

Polymorfizmy rs4848306, rs10499563<sup>(23)</sup>, rs696<sup>(25)</sup> vykazovali zase u pacientov s UC pozitívnu odpoveď (**tabuľka 2**), no ďalších 12 identifikovaných polymorfizmov rs4696480, rs4251961, rs2569190, rs11465996, rs6927172, rs2275913<sup>(23)</sup>, rs4612666, rs1554973, rs11938228<sup>(25)</sup>, rs2234711, rs17250932, rs3212217<sup>(24)</sup> bolo asociovaných so stratou odpovede pri UC (**tabuľka 1**).

Celkovo v súbore IBD pacientov boli v asociácii s pozitívnou odpoveďou na biologickú liečbu identifikované polymorfizmy rs187084, rs3804099, rs11465996, rs7222094, rs4149570, rs4848306, rs10499563, rs2430561<sup>(23)</sup>, rs1946518, rs12343867, rs696, rs10754558<sup>(25)</sup>, rs3212217<sup>(24)</sup> (**tabuľka 2**). A naopak, v asociácii s negatívnou odpoveďou na biologickú liečbu u pacientov s IBD bolo identifikovaných týchto 7 polymorfizmov: rs352139, rs1554973, rs6927172, rs361525, rs2275913<sup>(23)</sup>, rs4612666, rs4251961<sup>(25)</sup> (**tabuľka 1**).

Polymorfizmus rs5030728 je zaujímavý tým, že v závislosti od testovaného modelu (dominantný, recesívny, homozygotný, heterozygotný) a zároveň v kombinácii s typom ochorenia (IBD, CD, UC) bol na jednej strane asociovaný s pozitívnou reakciou na liečbu a na strane druhej so stratou odpovede<sup>(23,25)</sup> (**tabuľka 1, tabuľka 2**).



Tabuľka 1. Vybrané polymorfizmy asociované so stratou odpovede na biologickú liečbu u pacientov s IBD (upravené a prevzaté od 23, 24, 25)

Polymorfizmus	Lokalizácia na chromozóme	Zápis (dbSNP: current build 152, Október 2, 2018)	Funkcia rizikovej alely	Frekvencia minoritnej alely (TOPMED)
rs5744174 (TLR5)	1q41	g.223111186 A > G	936 T > C zvyšuje hladiny IL-1 B, IL-6, IFN- $\gamma$ , CCL20	G = 0,38704
rs4612666 (NLRP3)	1q44	g.247435768 T > C	rs4612666T znižuje expresiu NLRP3	T = 0,36432
rs4251961 (IL1RN)	2q14.1	g.113116890 T > C	rs4251961C znižuje IL-1RA level	C = 0,29007
rs352139 (TLR9)	3p21.2	g.52258372 T > C	-1486C a 1174G znižujú expresiu TLR9 (v prípade haplotypu)	T = 0,48670
rs4696480 (TLR2)	4q31.3	g.154607126 T > A	neznáma	A = 0,45202
rs11938228 (TLR2)	4q31.3	g.154621946C > A	neznáma	A = 0,31858
rs2569190 (CD14)	5q31.3	g.140633331 A > G	-159AA zvyšuje hladinu CD14	A = 0,44928
rs3212217 (IL12B)	5q33.3	g.159328122C > G	-10993G > C zvyšuje hladinu IL-12	G = 0,26946
rs2275913 (IL17A)	6p12.2	g.52186235G > A	197 A zvyšuje expresiu IL17A	A = 0,26905
rs692717 (TNFAIP3)	6q23.3	g.137681038C > G	rs6927172G zvyšuje expresiu TNFAIP3	G = 0,15424
rs2234711 (IFNGR1)	6q23.3	g.137219383 A > G	-56 T > C znižuje expresiu	G = 0,43811
rs361525 (TNF)	6p21.33	g.2874604G > A	-238 A znižuje expresiu TNF	A = 0,04947
rs11465996 (LY96)	8q21.11	g.73989727C > G	-1625G zvyšuje hladiny MD-2, TNF- $\alpha$	G = 0,24521
rs1554973 (TLR4)	9q32-33	g.120480812 T > C	neznáma	C = 0 38042
rs5030728 (TLR4)	9q32-33	g.117712004G > A	neznáma	A = 0,22667
rs17250932 (TBX21)	17q21.32	g.47731941 T > C	-1514 T > C znižuje hladinu T-beta hladinu IFN- $\gamma$	C = 0,15441
rs8126756 (IFNGR2)	21q22.11	g.33403138 T > C	neznáma	C = 0,25582

Tabuľka 2. Vybrané polymorfizmy asociované s pozitívnou odpoveďou na biologickú liečbu u pacientov s IBD (upravené a prevzaté od 23, 24, 25)

Polymorfizmus	Lokalizácia na chromozóme	Zápis (dbSNP: current build 152, Október 2, 2018)	Funkcia rizikovej alely	Frekvencia minoritnej alely (TOPMED)
rs10754558 (NLRP3)	1q44	g.159328122C > G	29940 C > G zvyšuje expresiu NLRP3	G = 0,36239
rs4848306 (IL1B)	2q14.1	g.112840530G > A	-3737 A znižuje transkripciu IL1B	A = 0,40041
rs187084 (TLR9)	3p21.2	g.52227015 A > G	-1486C a 1174G znižuje expresiu TLR9 (v prípade haplotypu)	G = 0,37494
rs1816702 (TLR2)	4q31.3	g.154609523 T > C	rs1816702T zvyšuje hladinu receptora	T = 0,19827
rs3804099 (TLR2)	4q31.3	g.153703504 T > C	597C znižuje hladiny TNF- $\alpha$ , IL-1 B a IL-6	C = 0,40371
rs3212217 (IL12B)	5q33.3	g.159328122C > G	-10993G > C zvyšuje hladinu IL-12	G = 0,26946
rs10499563 (IL6)	7p15.3	g.22720869 T > C	-6331C znižuje expresiu IL6	C = 0,21564
rs11465996 (LY96)	8q21.11	g.73989727C > G	-1625G zvyšuje hladiny MD-2, TNF- $\alpha$	G = 0,24521
rs12343867 (JAK2)	9p.24.1	g.5074189 T > C	rs12343867C znižuje expresiu	C = 0,24528
rs5030728 (TLR4)	9q32-33	g.117712004G > A	neznáma	A = 0,22667
rs1946518 (IL18)	11q.23.1	g.112164735 T > G	-607AA znižuje hladinu IL-18	T = 0,40404
rs4149570 (TNFRSF1A)	12p13.31	g.6342424 A > T	-609 T zvyšuje expresiu TNFRSF1A	A = 0,31197
rs2430561 (IFNG)	12q15	g.68158742 T > A	874 A znižuje hladinu IFN- $\gamma$	A = 0,35429
rs7222094 (MAP3K14)	17q21.31	g.45290287 T > C	homozygotný variant rs7222094CC znižuje NIK aktivitu	T = 0,44469
rs187238 (IL18)	11q.23.1	g.112164265C > G	-137C znižuje hladinu IL-18	G = 0,24402
rs696 (NFKB1A)	14q13.2	g.35401887C > T	2758 A zvyšuje expresiu NFKB1A	T = 0,44319

## Záver

K strate odpovede na biologickú liečbu u pacientov trpiacich IBD, ale aj inými autoimunitnými ochoreniami dochádza z rôznych príčin. Ukázalo sa, že aj prítomnosť konkrétnych SNP u pacientov môže výrazne ovplyvňovať reakcie na podanú terapiu. Prostredníctvom skúmania genetického pozadia biologickej terapie boli doteraz identifikované viaceré polymorfizmy, ktoré sú asociované so stratou odpovede, ale aj také, ktoré majú priaznivý účinok na pacientov s IBD. Pomocou

týchto SNP možno zistiť, ktorí pacienti budú z liečby príslušným agensom profitovať, a naopak, ktorí budú potrebovať iný typ liečiva. Identifikácia polymorfizmov má význam nielen v prípade anti-TNF liečby, ale tiež v prípade akýchkoľvek iných terapií, a samozrejme, pri stanovení rizika a predispozície vzniku rôznych ochorení, a to predovšetkým v dnešnej dobe, keď sa genomická medicína usiluje o dosiahnutie personalizovanej medicíny.

## LITERATÚRA

1. [http://www.24hmb.com/voimages/web\\_image/upload/file/20140606/76761402057831265.pdf](http://www.24hmb.com/voimages/web_image/upload/file/20140606/76761402057831265.pdf)
2. <https://inflammatoryboweldisease.net/types-of-ibd/ulc>
3. Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, et al. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *Int J Inflam* 2014; 7: 113-120.
4. Sherman M, Tsynman DN, Kim A, et al. Sustained improvement in health-related quality of life measures in patients with inflammatory bowel disease receiving prolonged anti-tumor necrosis factor therapy. *J Dig Dis* 2014; 15(4): 174-179.
5. Roda G, Jharap B, Neeraj N, et al. Loss of response to anti-TNFs: definition, epidemiology, and management. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 7(1): e135.
6. de Lange KM, Moutsianas L, Lee JC, et al. Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2017; 49(2): 256-261.
7. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001; 121(5): 1088-1094.
8. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Fedorak RN, et al. Onercept for moderate-to-severe Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(7): 888-893.
9. [https://ki.se/en/cns/infliximab-remicade?\\_ga=2.53474475.209084293.1538337985-1676560418.1538337985](https://ki.se/en/cns/infliximab-remicade?_ga=2.53474475.209084293.1538337985-1676560418.1538337985)
10. [https://ki.se/en/cns/adalimumab-humira?\\_ga=2.95204511.209084293.1538337985-1676560418.1538337985](https://ki.se/en/cns/adalimumab-humira?_ga=2.95204511.209084293.1538337985-1676560418.1538337985)
11. [https://ki.se/en/cns/certolizumab-pegol-cimzia?\\_ga=2.133559309.209084293.1538337985-1676560418.1538337985](https://ki.se/en/cns/certolizumab-pegol-cimzia?_ga=2.133559309.209084293.1538337985-1676560418.1538337985)
12. Sprakes MB, Ford AC, Warren L, et al. Efficacy, tolerability, and predictors of response to infliximab therapy for Crohn's disease: a large single centre experience. *J Crohns Colitis* 2012; 6(2): 143-153.
13. Allez M, Karmiris K, Louis E, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis* 2010; 4(4): 355-366.
14. Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimizing response to anti-TNF therapy in Crohn's disease—algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 43(1): 30-51.
15. Harris P, Nagy S, Vardaxis N, et al. *Mosby's Dictionary of Medicine, Nursing and Health Professions-Australian & New Zealand Edition-eBook*. Elsevier Health Sciences 2004. 2208 p.
16. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg, ME, et al. Loss of infliximab into feces is associated with lack of response to therapy in patients with severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015; 149(2): 350-355.
17. Nattiv R, Wojcicki JM, Garnett EA, et al. High-dose infliximab for treatment of pediatric ulcerative colitis: a survey of clinical practice. *World J Gastroenterol* 2012; 18(11): 1229.
18. Singh NN, Ellis CR. *Pharmacological therapies* 1998; 267-293.
19. Duffus J. *Glossary for chemists of terms used in toxicology. Pure and applied chemistry* 1993; 65(9): 2003-2122.
20. Afif W, Loftus EV, Faubion WA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(5): 1133-1139.
21. Wu AH. Drug metabolizing enzyme activities versus genetic variances for drug of clinical pharmacogenomic relevance. *Clinical proteomics* 2011; 8(1): 12.
22. Bek S, Nielsen JV, Bojesen AB, et al. Systematic review: genetic biomarkers associated with anti-TNF treatment response in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44(6): 554-567.
23. Bank S, Andersen PS, Burisch J, et al. Associations between functional polymorphisms in the NFκB signaling pathway and response to anti-TNF treatment in Danish patients with inflammatory bowel disease. *Pharmacogenomics J* 2014; 14(6): 526-534.
24. Bank S, Andersen PS, Burisch J, et al. Genetically determined high activity of IL-12 and IL-18 in ulcerative colitis and TLR5 in Crohns disease were associated with non-response to anti-TNF therapy. *Pharmacogenomics J* 2017; 18(1): 87-97.
25. Bank S, Julsgaard M, Abed OK, et al. Polymorphisms in the NF κB, TNF-alpha, IL-1beta, and IL-18 pathways are associated with response to anti-TNF therapy in Danish patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019 49(7): 890-903.
26. Atreya R, Zimmer M, Bartsch B, et al. Antibodies against tumor necrosis factor (TNF) induce T-cell apoptosis in patients with inflammatory bowel diseases via TNF receptor 2 and intestinal CD14+ macrophages. *Gastroenterology* 2011; 141(6): 2026-2038.
27. Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR. Mechanism of action of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10(8): 989-997.



## Mgr. Zuzana Kubiritová

Ústav klinického a translačného výskumu,  
Biomedicínske centrum, Slovenská akadémia vied, Bratislava  
Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava  
e-mail: kubiritova.zuzka@gmail.com