

FARMAKOTERAPIE PORUCH IMUNITNÍHO SYSTÉMU – TLUMENÍ NEŽÁDOUCÍCH REAKCÍ

PharmDr. Petr Jílek, CSc.

Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové

Nepřiměřené imunitní reakce vůči vnějším látkám se mohou manifestovat jako alergie, naopak neregulovaná reakce vůči vlastním strukturám se projevuje jako nemoc z autoimunity. K terapeutickému zvládnutí těchto nemocí je k dispozici řada léků, které působí na různých úrovních patologického procesu. Jde především o zásahy tlumící imunitní děje (včetně dějů potřebných) na úrovni komunikace mezi buňkami nebo v efektorové fázi imunopatologického děje. Perspektivní, dosud málo prověřené, jsou zásahy obnovující toleranci či ignoraci struktur, na něž imunita neadekvátně reaguje. Tlumení imunitních reakcí přináší riziko poškození protiinfekční a protinádorové rezistence léčeného.

Klíčová slova: antihistaminika, antileukotrieny, hyposenzibilizace, glukokortikoidy, cytostatika, anticytokiny.

PHARMACOTHERAPY OF IMMUNOPATHOLOGICAL REACTIONS – SUPPRESSION OF ADVERSE REACTIONS

Inadequate immune reactions against agents from environment could be found as allergies, while unregulated reactivity against self-structures is known as autoimmune disease. Many drugs are available for treatment of such disorders. Most frequently drugs suppressing the immune reactions on the level of intercellular signaling pathways as well as in the effector phase of pathological processes are used. Methods re-inducing the immunological tolerance of target structures of autoaggressivity are promising. Immunosuppressants bring the risk of impairment of antimicrobial and anticancer resistance.

Key words: antihistamines, antileukotriens, hyposensibilization, glucocorticoids, cytostatics, anticytokines.

Interní Med. 2008; 10 (2): 80–83

Poruchy imunity

Imunitní systém (IS) je nadán schopností sebe-obnovy a mnohoúrovňové regulace. S poruchami IS se můžeme setkat ve smyslu manifestní nedostatečné funkce (imunodeficit) nebo ve smyslu nepřiměřené reakce typu alergie či nemoci z autoimunity. Současná populace je více disponována k uvedeným poruchám, neboť díky očkování a antibiotikům žijí lidé s imunitou, jež by je v minulosti nedokázala ochránit (15). Prodlužuje se délka života, vyšší věk doprovází selhávání IS, s tím patrně souvisí vyšší výskyt nádorů, naopak poruchy regulace (tolerance) mohou přinést nemoci z autoimunity nebo alergie (4).

imunitu proti nitrobuněčným parazitům (viry, mykobakteria). Buňky TH1 a TH2 jsou antagonistické, navzájem se potlačují, resp. slabost jedné skupiny rezultuje v posílení skupiny druhé. U alergiků se setkáváme s projevy relativní převahy buněk TH2. Z ní vyplývá zvýšená produkce tzv. TH2 cytokinů, jako jsou IL-4 nebo IL-5. Senzibilizace alergenem představuje situaci, kdy se pod vlivem TH2 buněk a jejich působků tvoří vyšší množství protilátek třídy E (IgE). Protilátky IgE se vážou na žírné buňky, stávají se jejich receptorem. Pokud IgE receptory žírných buněk přemostí specificky rozeznávaný antigen, žírné buňky jsou aktivovány.

Nastává okamžitá degranulace uvolňující předpřipravený histamin. Následně buňka začíná tvořit metabolity kyseliny arachidonové (prostaglandiny, leukotrieny). Efekty obou skupin mediátorů (vazodilatace, zvýšená permeabilita kapilár, bronchokonstrikce, tvorba hlenu atd.) jsou více méně uniformní, intenzita reakce záleží mj. na místě vstupu alergenu a na míře senzibilizace.

Antihistaminika

Antihistaminika představují přepočtenou, velice dlouho používanou skupinu látek. Molekuly všech antihistaminik mají schopnost vázat se na receptory

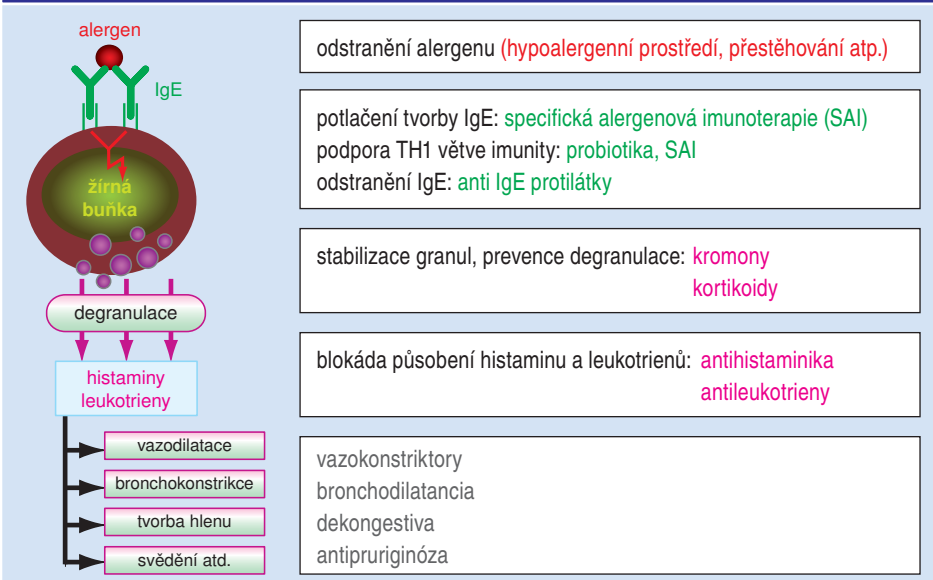
Modulace alergických onemocnění

Alergie představuje zdravotní problém, který se ve vyspělých zemích týká téměř třetiny obyvatel. Lze se obávat, že za rozvojem alergické reaktivity dnešní populace stojí životní styl, kdy se nedostává dostatečných imunostimulačních impulzů od „tradičních“ mikroorganismů (vliv očkování, antibiotik, urbanizace, čistotnosti), naproti tomu se musí IS vyrovnat s prudkým nárůstem xenobiů v prostředí.

Podstata alergie

Pro pochopení účinku antialergik popíšeme ve zkratce alergický děj: IS alergiků je (byl) nepřiměřeně stimulován, místo imunitních reakcí kontrolovaných pomocnými lymfocyty TH1 jsou více zapojovány lymfocyty TH2. TH2 lymfocyty jsou historicky určeny k ochraně před vícebuněčnými parazity a k podpoře protilátkové odpovědi, zatímco TH1 lymfocyty řídí

Obrázek 1. Přehled možností ovlivnění alergických reakcí



pro histamin 1. typu. Receptor obsazený antihistaminikem nevznáší do buňky žádný aktivací signál, není ani přístupný pro histamin z okolí. Efekty histaminu jsou tak potlačeny, nemizí však atopická reaktivita, léčba je především symptomatická, i když u některých antihistaminiků je uváděn i jistý kauzální efekt.

Není možné a ani účelné jmenovat všechna používaná **antihistaminika**, bývají dělena podle vlastností, jako je míra sedace či délka účinku.

Antileukotrieny

Leukotrieny jsou mediátory alergické nebo zánětové reakce, vznikají z kyseliny arachidonové pomocí lipooxygenázy. V žírných buňkách začíná jejich syntéza po aktivaci alergenem, maximum produkce se udává po 5 hodinách. Antileukotrieny lze rozdělit na dvě skupiny, které se svým působením podstatně liší. Používají se antagonisté receptorů cysLT1 pro cysteinylóvé leukotrieny reprezentované **montelukastem** (Singulair), **pranlukastem** a **zafirlukastem** (Accolate). Tyto látky jsou podobné antihistaminikům. Syntézu leukotrienů blokují inhibitory 5-lipoxygenázy, např. **zileuton**. Antileukotrieny se používají hlavně k léčbě astmatu, především v kombinacích s inhalačními glukokortikoidy.

Glukokortikoidy jako antialergika

Glukokortikoidy (GK) představují nenahraditelnou skupinu léčiv odvozených od endogenních hormonů, které např. během stresu vypínají v danou chvíli nepotřebné imunitní děje (10). Z plejády terapeutických účinků GK uvedme ty, které se účastní tlumení alergické reakce a doprovodných fenoménů. Jde např. o inhibici syntézy prostaglandinů prostřednictvím blokady fosfolipázy A v plazmatických membránách, čímž se snižuje nabídka kyseliny arachidonové pro syntézu prostaglandinů a leukotrienů. GK stabilizují granula žírných buněk, tlumí degranulaci a tím snižují uvolňování histaminu. Dále potlačují obecně proteosyntézu, mj. i tvorbu řady cytokinů a jejich receptorů: cytokinů je méně a navíc jsou na ně buňky méně citlivé. GK tlumí eosinofilní zánět v astmatických plicích.

Z uvedeného plyne, že protialergický potenciál GK je mohutný, nejde jen o léky úlevové či symptomatické, především inhalační aplikace GK u astmatiků brání nevratné zánětové remodelaci dýchacích cest. Postupně zaváděné modifikované struktury GK, jakož i nové lékové formy představují evoluci přínášející zlepšování výsledků terapie a redukci nežádoucích účinků.

Blokátory degranulace žírných buněk – profylaktika

Degranulace žírných buněk je v podstatě vyvrcholením alergické reakce, ideální by bylo tomuto

ději zabránit. Pokud nelze odstranit spouštěče tohoto děje (alergen a s ním reagující protilátka IgE), je možné pokusit se zablokovat uvolnění granulařních mediátorů. Jistý antidegranulační účinek mají kortikoidy, zde se zaměříme na látky připravené přímo s tímto účelem.

Jde o látky ze skupiny kromonů – **kromoglykát sodný** (Allergo-Comod, Allergocrom, Cromobene, Cromohexal, Cusicrom, Lecrolyn, Nalcrom) nebo **nedokromyl** (Tilade Mint). Obě látky stabilizují membrány žírných buněk a bazofilů zásahem do influxu kalcia, brání tím mj. degranulaci. Aby byl efekt dostatečný, je třeba látky podávat delší dobu před prvním kontaktem s vyvolávajícím alergenem. To poněkud snižuje jejich terapeutickou hodnotu. Nejčastěji se setkáme s topicky podávanými přípravky.

Hyposenzibilizační alergeny

Jak již bylo naznačeno, za alergickými projevy stojí zvýšená tvorba IgE způsobená nejspíše nepřiměřenou aktivitou buněk TH2. Pokud by se podařilo tvorbu protilátek IgE namířených proti alergenům redukovat, popř. zastavit, dosáhlo by se dlouhodobé (trvalé) údravy. Cestu k tomuto kauzálnímu řešení nabízí alergenová hyposenzibilizace, dnes označovaná jako **specifická imunoterapie** (SIT). Tento proces je znám více než 100 let a je založen na podávání upravených alergenů, na něž je léčená osoba přecitlivělá, ve vzrůstajících malých dávkách (zlomky až stovky mikrogramů). Tradiční je aplikace injekční, účinné je i podání sublinguální, popř. perorální.

Podstatou SIT je s velkou pravděpodobností „přeladění“ IS na reakci s vyšší reaktivitou buněk TH1 a sníženou reaktivitou TH2. To se laboratorně projevuje změnou produkovaných cytokinů (více protialergických), postupnou redukcí tvorby IgE, klinicky pak ústupem příznaků (11).

Protilátky proti IgE

Mezi nejnovější způsoby léčby alergického astmatu špatně zvladatelného standardní léčbou patří eliminace IgE pomocí protilátky zvané **omalizumab** (Xolair). Tato protilátka podávaná ve 2–4týdenních intervalech váže cirkulující IgE a znemožní mu vazbu na žírné buňky a tím i jejich degranulaci. Astma se daří lépe kontrolovat.

Terapeutické možnosti u nemocí z autoimunity a transplantační reakce

Nemoci z autoimunity představují situaci, kdy imunitní systém reaguje na vlastní struktury tak, že je poškozuje. Hovoříme o autoagresivitě, předpokládáme obecně ztrátu imunologické tolerance poškozených tkání. Mechanismus vzniku těchto poruch není většinou znám, výjimku tvoří např. poléková

hemolytická anémie. Terapeutické řešení těchto poruch spočívá v tlumení poškozujících imunitních mechanismů (blokád proliferace lymfocytů, tlumení syntézy cytokinů). Tyto zásahy jsou málo specifické – spolu s patologickým dějem je negativně ovlivněna např. protiinfekční či protinádorová rezistence. Jinou možnost představují postupy podporující regulační mechanismy (supresorové či regulační buňky). Ideálním řešením problému by bylo znovunastolení efektivní tolerance poškozených struktur, např. indukci tzv. regulačních lymfocytů (Treg) (2). Toleranci se zatím daří navodit u experimentálních zvířat, ovšem i terapeutický efekt glatirameru (Copaxone) v terapii roztroušené sklerózy lze mj. vysvětlit naznačeným mechanismem.

Transplantační reakce (kromě autotransplantace resp. štěpu od jednovaječného dvojčete) má povahu agresivního imunitního děje proti buňkám s jinou antigenní strukturou. U orgánových transplantací převládá tzv. reakce příjemce proti štěpu, zatímco u transplantací kmenových buněk (kostní dřeň) ohrožuje pacienta reakce štěpu proti příjemci. Oba tyto stavy vyžadují masivní imunosupresivní léčbu.

Inhibitory lymfocytových funkcí

Lymfocyty, především tzv. pomocné (TH) ovlivňují většinu imunitních dějů. Lymfocyty reagují specificky, tzn. že na určitý antigen (zde autoantigen) reaguje pouze několik klonů těchto buněk, jsou aktivovány, tvoří cytokiny a množí se. Ostatní lymfocyty setrvávají v relativním klidu. Pokud tedy vedeme zásah vůči aktivovaným buňkám, je naděje na selektivnější potlačení probíhajícího, např. autoagresivního děje, zatímco klidové lymfocyty (čekající např. na střet s infekcí) jsou zasaženy méně.

Inhibitory aktivačních nitrobuněčných signálů

Aktivace lymfocytu nastává po jeho efektivním kontaktu s antigenem a dalšími kostimulačními molekulami. Přes několikastupňový systém „druhých posílů“ se signál dostává do jádra, kde se odbrzdí přepis genů, které má buňka v daném diferenciálním stadiu k dispozici. Geny jsou přepisovány do mRNA, podle níž se v buňce tvoří proteiny, u lymfocytů T jde hlavně o cytokiny, u lymfocytů B o protilátky.

Inhibitory kalcineurinu: cyklosporin A, takrolimus, pimekrolimus

Kalcineurin je fosfatáza, která se účastní přenosu signálu pomocí Ca^{2+} z obsazených povrchových receptorů lymfocytů T do jádra, kde umožňuje „odbrzdovat geny“ nutné pro syntézu cytokinů. Kalcineurinové inhibitory (CNI) vstupují do lymfocytů, vážou se na nitrobuněčné receptory označované

Tabulka 1. Hlavní etapy specifické imunitní odpovědi při autoimunní nebo transplantační reakci a možnosti jejího ovlivnění

Proces	Možnosti ovlivnění	Farmaka
rozeznání antigenu	obnova tolerance vlastních struktur u autoimunit výběr shodného dárcce štěpu tlumení prezentace antigenu	glatiramer
aktivace lymfocytu	potlačení mezibuněčných kontaktů blokáda nitrobuňkové signalizace	protilátky proti adhezinům CNI, GK
klonální expanze – proliferace	inhibice syntézy DNA likvidace lymfocytů T	antimetabolity, alkylační látky protilátky proti lymfocytům T
produkce protilátek/cytokinů	blokáda nitrobuňkové signalizace blokáda dereprese genů antagonizace cytokinů	CNI, GK anticytokinové protilátky
poškození buněk	potlačení poškozujícího zánětu odstranění autoprotilátek	GK plazmaferéza

CNI – kalcineurinové inhibitory, GK – glukokortikoidy

jako imunofiliny (IFL). Komplex CNI-IFL blokuje kalcineurin, do jádra aktivované buňky se tak nepřenáší signál, geny nejsou přepisovány, buňka není schopna tvořit cytokiny a podporovat imunitní odpověď, která je tím suprimována (3).

Mezi CNI řadíme **cyklosporin A** (Equoral, Sandimmun, Sandimmun Neoral), **takrolimus** (Advagraf, Prograf) nebo jeho derivát **pimekrolimus** (Elidel). Tyto látky jsou dnes nenahraditelné v prevenci odhojování transplantovaných orgánů. Jsou součástí většiny léčebných schémat, podávají se dlouhodobě, vlastně doživotně.

V případech vzdorujících běžné léčbě kortikoidy se CNI používají i při léčbě revmatoidní artritidy (6), perorální formy umožňují zvládnutí střevních zánětů (ulcerózní kolitida) (8, 12). Lékové formy takrolimu a pimekrolimu pro lokální aplikaci se uplatňují jako alternativy kortikoidů při léčbě atopického ekzému (7, 13).

Sirolimus

Sirolimus (Rapamune) je látka s podobnou strukturou jako takrolimus, váže se dokonce na stejný nitrobuňkový imunofilin, ovšem jeho efekt není zprostředkován blokádou kalcineurinu, ale brzdí paralelní signální dráhu. Výsledný efekt, tj. blokáda aktivace a syntézy cytokinů, je podobný CNI, stejně jako uplatnění této látky.

Glukokortikoidy jako imunosupresiva

Terapeutický efekt glukokortikoidů (GK) zahrnuje řadu aktivit, antialergická je uvedena výše, zde připomeňme supresi cytokinové syntézy při tlumení autoagresivní a transplantační reakce. GK vstupují do cytoplazmy lymfocytů, vážou se na cytoplazmový receptor a spolu s ním se připojí na tzv. transkripční faktory, např. NFκB nebo AP-1. Tím jsou funkce transkripčních faktorů zablokovány, nemohou tedy přenášet aktivací signál z povrchu aktivované buňky do jejího jádra. V důsledku toho nejsou přepisová-

ny geny, které normálně buňka po aktivaci používá, takže nevzniká mRNA a nemůže vzniknout cytokinový protein.

Anticytokinový efekt lze považovat za podstatný při tlumení transplantační reakce, zatímco obecně známý protizánětlivý efekt kortikoidů se zdá být významnější při léčbě autoimunitních nemocí (1).

Antagonisté cytokinů

Cytokiny jsou zodpovědné za zprostředkování informací mezi buňkami IS v situaci, kdy tyto buňky nejsou v těsném kontaktu. V předchozím textu jsme uvedli léky, které tlumí vznik cytokinů v buňkách. Další možnost představují léky, které blokují účinek cytokinů již vyprodukovaných.

Antagonisté TNFα

Faktor způsobující nekrózu nádorů (TNFα) se jmenuje pouze podle jednoho z mnoha svých účinků. Jde mimo jiné o prozánětlivý působek, pyrogen nebo kachektin. Právě poznání role TNFα při rozvoji zánětu inspirovalo badatele ke konstrukci látek antagonizujících nežádoucí účinky tohoto cytokinu. Do klinické praxe byly uvedeny protilátky, které vážou TNFα a tím brzdí poškozující zánět. Jde především o **adalimumab** (Humira) a **infliximab** (Remicade), což jsou biotechnologicky připravené monoklonální protilátky proti TNF-α, které se podobají lidským protilátkám. Terapeuticky se používají v případech, kdy selhává standardní terapie, především u revmatoidní artritidy (9), Crohnovy nemoci nebo psoriázy.

Podobný terapeutický efekt mají **etanercept** (Enbrel) nebo **lenercept**, což jsou uměle připravené rozpustné receptory pro TNF-α. Pevně vážou TNF-α a tím blokují jeho prozánětlivé působení. Užívají se k léčbě spondylitidy nebo artritidy (revmatoidní, psoriatické) buď v monoterapii, nebo v kombinaci (+ metotrexát) (1).

Antagonisté IL-1

Interleukin-1 (IL-1) je prozánětlivý cytokin podobných účinků jako TNF-α. Bylo zjištěno, že má v lidském organismu svého přirozeného antagonistu IL-1RA. Jde o látku, která se váže na receptory pro IL-1, aniž by je aktivovala. Naopak, receptor obsazený IL-1RA není schopen přijímat IL-1, a nemůže tudíž buňku ovlivnit. Uměle připravený (produkuje *E. coli* s vneseným genem) IL-1RA dokáže účinně tlumit působení IL-1 v rozvoji zánětu, pokud je ovšem zablokována naprostá většina (95 %) receptorů pro IL-1 aktuálně dostupných. To vyžaduje pravidelné (denní) podávání léku. Komerčně dostupný IL-1RA se nazývá **anakinra** (Kineret) a je indikován k léčbě případů revmatoidní artritidy vzdorujících standardní terapii buď v monoterapii, nebo v kombinaci (+ metotrexát).

Inhibitory adhezních molekul

Adhezní molekuly jsou přítomny na površích imunocytů, zajišťují jejich mezibuněčné kontakty a zprostředkují mezibuněčnou signalizaci. Pokud potlačíme adhezní interakce, projeví se to poklesem imunitní reaktivity, může to vést k zastavení patologického procesu. **Natalizumab** (Tysabri) je monoklonální protilátka, která blokuje adhezní molekulu integrin α4β1, zatímco **efalizumab** (Raptiva) blokuje integrin CD11a. Integriny umožňují imunocytům (mimo neutrofile) adherovat k endotelu, a případně i projít cévní stěnou. Bylo zjištěno, že integrin α4β1 se svým protějškem (VCAM-1) umožňuje přestup lymfocytů přes hematoencefalickou bariéru do mozku. Blokáda tohoto děje má terapeutický efekt u pacientů s roztroušenou sklerózou.

Inhibitory proliferace lymfocytů

Množení buněk IS je naprosto zásadní prvek jeho fungování. Jeden lymfocyt je předurčen pro vazbu s jediným antigenem. Aby mohl být nebezpečný antigen zlikvidován, je nezbytné, aby několik málo buněk, které jej rozeznají, o několik řádů zvýšilo svůj počet při zachování specifity pro daný antigen. Hovoříme o klonální expanzi. Na druhou stranu např. méně specifické neutrofile mají veliký obrát a množení je pro udržení jejich počtů opět zásadní.

Jak lymfocyty zprostředkovaná, tak přirozená imunitní odpověď je tedy doprovázena mohutnou proliferací. Blokádu této proliferace můžeme odpověď (po)zastavit. Mezi antiproliferační léky patří dlouho používaná cytostatika/imunosupresiva, jako je **cyklofosfamid** (Cyclophosphamide, Endoxan) resp. **ifosfamid** (Holoxan) působící poškození DNA alkylačním mechanismem, dále **metotrexát**, (Methotrexat, Metoject), jenž jako antimetabolit kyseliny listové blokuje její roli při syntéze bází

tvořících nukleové kyseliny. **Azatioprin** (Azaprine, Azathioprin, Immunoprin, Imuran), resp. jeho aktivní metabolit 6-merkaptopurin, je považován rovněž za antimetabolit tlumící syntézu purinových bází a tím i nukleových kyselin.

Mykofenolát mofetil (MMF)

Aktivní složka MMF, **kyselina mykofenolová**, blokuje enzym inosin monofosfát dehydrogenázu, který je nutný pro *de novo* syntézu purinových bází nukleových kyselin. Lymfocytům (na rozdíl od většiny ostatních buněk) nestačí purinové nukleotidy získané z „recyklovaných“ nukleových kyselin, proto je MMF selektivně účinný právě na ně, blokuje jejich proliferaci a syntézu cytokinů a tím i další imunitní děje. MMF (Cellcept, Mycophenolat Mofetil) nachází uplatnění především v prevenci odhojení transplan- tované ledviny.

Leflunomid (LFM)

LFM (Arava) se v těle mění na aktivní metabolit, který blokuje dihydroorátdehydrogenázu, enzym, který je v lymfocytech nezbytný pro *de novo* syntézu pirimidinových nukleotidů, bez nichž nemůže buňka tvořit DNA, a tudíž proliferovat (5), (lymfocytům opět nestačí „recyklované“ pyrimidinové nukleotidy). LFM se uplatňuje jako alternativní lék u některých případů revmatoidní nebo psoriatické artritidy.

Vedlejší účinky imunosupresivních terapií

Imunosupresivní zásahy (nejen podání imunosu- presiv, ale i cytostatik, ozařování, vliv stresu, malnu- trice) představují hrozbu selhání obranných funkcí IS. Lze se obávat především rizika infekcí a vyšší frekvence nádorů. Až na výjimky je imunosuprese, ať už cílená nebo jako vedlejší účinek, nespecifická, jsou tedy poškozovány i mechanismy nezbytné. IS

disponuje poměrně značnou funkční rezervou, proto se získaný defekt nemusí projevit bezprostředně, ovšem vyčerpání rezerv nebo zvýšené nároky přine- sou manifestaci deficitu (14).

PharmDr. Petr Jílek, CSc.

Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové
Katedra biologických a lékařských věd
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
e-mail: jilek@faf.cuni.cz

Literatura

1. Andreaskos ET, Foxwell BM, Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. Cytokines and anti-cytokine biologicals in autoimmunity: pre- sent and future. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002; 13 (4–5): 299–313.
2. Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. CD4 (+) regulatory T cells in autoimmunity and allergy. *Curr Opin Immunol* 2002; 14 (6): 771–778.
3. Dambrin C, Klupp J, Morris RE. Pharmacodynamics of immunosuppressive drugs. *Curr Opin Immunol* 2000; 12 (5): 557–562.
4. Hakim FT, Flomerfelt FA, Boyiadzis M, Gress RE. Aging, immunity and cancer. *Curr Opin Immunol* 2004; 16 (2): 151–156.
5. Herrmann ML, Schleyerbach R, Kirschbaum BJ. Leflunomide: an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthri- tis and other autoimmune diseases. *Immunopharmacology* 2000; 47 (2–3): 273–289.
6. Kitahara K, Kawai S. Cyclosporine and tacrolimus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19 (3): 238–245.
7. Meagher LJ, Wines NY, Cooper AJ. Atopic dermatitis: review of immunopathogenesis and advances in immunosuppressive the- rapy. *Australas J Dermatol* 2002; 43 (4): 247–254.
8. Ng SC, Arebi N, Kamm MA. Medium-term results of oral tacrolimus treatment in refractory inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13 (2): 129–134.
9. Norambuena RX, Mallol J, Rios MG, Quevedo RF, Quezada LA. Therapeutic effects of the anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, infliximab, in four children with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007; 35 (2): 52–56.
10. Padgett DA, Glaser R. How stress influences the immune response. *Trends Immunol* 2003; 24 (8): 444–448.
11. Rolland JM, Douglass J, O' Hehir RE. Allergen immunotherapy: current and new therapeutic strategies. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9 (3): 515–527.
12. Rolny P, Sadik R. Longer term outcome of steroid refractory ulcerative colitis treated with intravenous cyclosporine without sub- sequent oral cyclosporine maintenance therapy. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17 (2): 67–69.
13. Simpson D, Noble S. Tacrolimus ointment: a review of its use in atopic dermatitis and its clinical potential in other inflamma- tory skin conditions. *Drugs* 2005; 65 (6): 827–858.
14. Vial T, Choquet Kastylevsky G, Descotes J. Adverse effects of immunotherapeutics involving the immune system. *Toxicolo- gy* 2002; 174 (1): 3–11.
15. Von Hertzen LC, Hahtela T. Asthma and atopy – the price of affluence? *Allergy* 2004; 59 (2): 124–137.