

# Niskomolekulski oralni precizni lijekovi i novi pristup liječenju ulceroznog kolitisa

---

Manceta, Dražen

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:002334>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Dražen Manceta**

**Niskomolekulski oralni precizni lijekovi i novi  
pristup liječenju ulceroznog kolitisa**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na samostalnom kolegiju Fiziologija s anatomijom čovjeka Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na samostalnom kolegiju Fiziologija s anatomijom čovjeka pod stručnim vodstvom doc.dr.sc. Ivice Horvatića.

Prvenstveno se želim zahvaliti svome mentoru, doc.dr.sc. Ivici Horvatiću na predanosti, strpljenju, savjetima i prenesenom znanju. Naravno, uvelike hvala i obitelji i svima koji su bili uz mene tijekom studiranja.

## SADRŽAJ:

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. DEFINICIJA BOLESTI.....	2
1.2. EPIDEMIOLOGIJA.....	2
1.3. PATOFIZIOLOGIJA: PATOGENEZA I ETIOLOŠKI ČIMBENICI.....	3
1.3.1. PATOGENEZA.....	3
1.3.2. ETIOLOŠKI ČIMBENICI.....	4
1.3.2.1. IMUNOLOŠKI ČIMBENICI.....	4
1.3.2.2. MIKROBIOLOŠKI ČIMBENICI.....	6
1.3.2.3. GENETSKI ČIMBENICI.....	7
1.3.2.4. VANJSKI ČIMBENICI.....	8
1.4. KLINIČKE MANIFESTACIJE.....	9
1.4.1. EKSTRAINTESTINALNE MANIFESTACIJE.....	11
1.5. DIJAGNOSTIKA.....	13
1.5.1. LABORATORIJSKI TESTOVI.....	13
1.5.2. PROCEDURALNI TESTOVI.....	13
1.5.3. HISTOPATOLOŠKI TESTOVI.....	14
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME.....</b>	<b>16</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE.....</b>	<b>18</b>
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA.....</b>	<b>20</b>
4.1. OPĆI PRISTUP LIJEČENJU I MEHANIZMI MUKOZALNOG CIJELJENJA.....	21
4.2. KONVENCIONALNA I BIOLOŠKA TERAPIJA.....	24

4.3. NOVA NISKOMOLEKULSKA ORALNA PRECIZNA TERAPIJA.....	29
4.3.1. JAK INHIBITORI (INHIBITORI JANUS KINAZE).....	30
4.3.1.1. Pan-JAK (NESELEKTIVNI) INHIBITORI.....	30
4.3.1.2. SELEKTIVNI JAK INHIBITORI.....	34
4.3.2. S1PR MODULATORI/AGONISTI.....	34
4.3.3. OSTALI NISKOMOLEKULSKI ORALNI PRECIZNI LIJEKOVI.....	37
4.3.3.1. ANTISENSE OLIGONUKLEOTIDI.....	43
4.3.3.2. LIJEKOVI U RANOJ FAZI RAZVOJA.....	44
4.4. FARMAKOKINETIKA.....	45
<b>5. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>47</b>
<b>6. LITERATURA.....</b>	<b>50</b>
<b>7. SAŽETAK/SUMMARY.....</b>	<b>61</b>
TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD	

## **1. UVOD**

## 1.1. DEFINICIJA BOLESTI

Ulcerozni kolitis (UC, prema engl. ulcerative colitis) kronična je autoimuna upalna bolest debelog crijeva karakterizirana relapsirajućim i remitirajućim epizodama (Peppercorn i Cheifetz, 2020). Upala je pretežito ograničena na mukozni i submukozni sloj crijeva te za razliku od Crohnove bolesti (CD, prema engl. Crohn's disease) koja zahvaća veći dio probavne cijevi, UC uvijek uključuje rektum, a nakon toga se širi kontinuirano samo kolonom (Hanauer i Podolsky, 2016). Prema tome se lokalizacijski UC može podijeliti na ulcerativni proktitis, ulcerativni proktosigmoiditis, lijevostrani kolitis i ekstenzivni kolitis (pankolitis). Prema intenzitetu UC može pokazivati blagi, umjereni i teški oblik bolesti (Peppercorn i Cheifetz, 2020). Postoje različiti načini bodovanja intenziteta bolesti, integrirajući kliničke simptome i endoskopsku analizu, a s ciljem odabira terapije i upravljanja tijekom bolesti. Među najprihvaćenijima jest sustav bodovanja „Mayo Score“ (indeks aktivnosti bolesti) raspona 0-12 bodova. Prema njemu razlikujemo stanje endoskopske remisije (0-2 boda), blagi oblik bolesti (3-5 bodova), umjereni (6-10 bodova) i teški oblik bolesti (11-12 bodova) (Kobayashi i sur., 2020). Patofiziologija UC-a smatra se multifaktorijskom i uključuje genetske, okolišne, imunološke i mikrobiološke čimbenike (Hanauer i Podolsky, 2016).

## 1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Epidemiologiju UC-a uobičajeno prikazujemo geografski (prostorno) i demografski (spol, dob, etnicitet/rasa). Sistematični pregledni članak Molodecky i sur. uključivao je podatke iz 161 studije incidencije i 79 studija prevalencije UC-a. U toj analizi godišnja stopa incidencije je procijenjena na (0,6-24,3/100 000) u Europi, (0,1-6,3/100 000) u Aziji i Bliskom Istoku te (0-19,2/100 000) u Sjevernoj Americi. Godišnja stopa prevalencije procijenjena je na (4,9-505/100 000) u Europi, (4,9-168,3/100 000) u Aziji i Bliskom Istoku te (37,5-248,6/100 000) u Sjevernoj Americi. Najviše stope incidencije zabilježene su na Islandu (24,3/100 000), Kanadi (19,2/100 000) i Australiji (17,4/100 000). Najviše stope prevalencije zabilježene su u Norveškoj (505/100 000) i Kanadi (248/100 000) (Molodecky i sur., 2012). Iako je ustanovljen sjeverno-južni gradijent s višim stopama prevalencije u sjevernim područjima globusa, pa su tako najniže stope prevalencije zabilježene u Africi, Južnoj Americi i Aziji, industrijalizacija u navedenim zemljama je uzrokovala porast u stopama incidencije s očekivanim daljnjim trendom rasta. Također, doseljenici u industrijaliziranim područjima imaju niže stope incidencije UC-a od domaćih stanovnika, no zapaženo je da potomci doseljenika imaju podjednake stope incidencije

u odnosu na potomke domaćih stanovnika (Ng i sur., 2017). Dobno promatrano, UC postiže svoj primarni, a ujedno i najveći vrh incidencije u dobnom rasponu od 15. do 25. godine, dok je sekundarni, niži vrh incidencije zabilježen između 55. i 65. godine života. Može se javiti u pedijatrijskoj populaciji, iako je incidencija bitno niža do 15. godine (Hanauer i Podolsky, 2016.). U studiji s podacima iz rochesterskog epidemiološkog projekta postoji blaga dominantnost muškog spola u pojavnosti bolesti (incidencija od (12,8/100 000) naspram (8,8/100 000) u žena) (Peppercorn i Cheifetz, 2020). Ta dominantnost se dobno ne mijenja, tako je incidencija veća kod muškog spola i u djetinjstvu i u odrasloj dobi (Kobayashi, 2020). U pogledu rase i etniciteta, Židovi imaju 2 do 4 puta veći rizik obolijevanja. Među židovskom populacijom, Aškenazi (sjeverna, srednja i istočna Europa) imaju veću prevalenciju u odnosu na Sefarde (Pirinejski poluotok i sjeverna Afrika). Inicijalne studije su zabilježile bitno manju prevalenciju među afričko-američkim i hispanskim narodima naspram naroda bijele rase. Međutim, novije studije upućuju da je razlika u incidenciji između spomenutih etniciteta ipak manja no što se prvotno mislilo (Gajendran i sur., 2019).

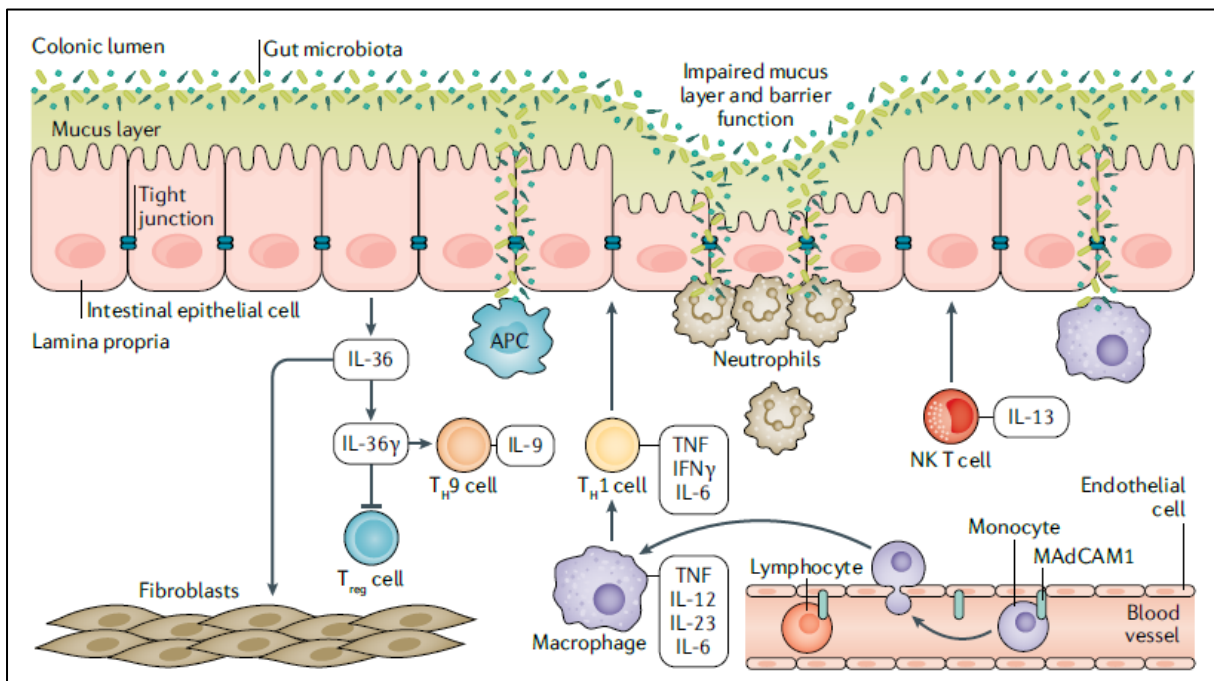
### 1.3. PATOFIZIOLOGIJA: PATOGENEZA I ETIOLOŠKI ČIMBENICI

#### 1.3.1. PATOGENEZA

Patofiziologiju UC-a ne možemo do kraja objasniti, a trenutno dostupni podatci ukazuju na različite uzročne čimbenike i strukture koji su uključeni u nju. Osnovna karakteristika je narušena funkcija intestinalne barijere, inicijalno uzrokovana disfunkcijom epitelnih stanica i strukturnog intestinalnog epitela. Alternativno, barijera može biti narušena proupalnim medijatorima i stanicama lamine proprije (najdublji sloj ispunjen imunskim stanicama), a upravo ova proupalna kaskada vodi ka kroničnosti bolesti. Stoga je osnovna terapijska strategija ciljati ili sloj epitelnih stanica ili imunske stanice lamine proprije u vidu očuvanja funkcije barijere (Kobayashi i sur., 2020). Intestinalni lumen obložen je slojem sluzi (mucina), a ispod njega nalazi se epitel s kojim zajednički formira prvu liniju obrane, jer osigurava fizičku barijeru između imunskih stanica domaćina i mikroba iz lumena kao i sintezu antimikrobnih peptida. U UC-u sinteza i promjena sulfatacije nekih mucina kolona, primarno podtipa 2, je smanjena, dok je ekspresija gena za sintezu antimikrobnih peptida, konkretno beta-defenzina, pojačana. Nerazjašnjeno je potječe li porast u produkciji defenzina od induciranog odgovora prema mikrobima, kronične upale vođene aktiviranim T-limfocitima ili oboje. Oštećenje epitelne barijere vodi k povećanoj permeabilnosti, a moguće zbog narušene regulacije čvrstih



veza („tight junctions“). Posljedično, povećan je prinos antigena iz lumena do imunskih stanica dublje u stijenci crijeva (Ordas i sur., 2012). Upravo u tome i leži važnost intestinalne barijere za homeostazu crijeva. Dakle, u prisustvu funkcionalne intestinalne barijere sačinjene od epitelnih stanica i sloja mucina prema lumenu, samo nekolicina luminalnih antigena nalazi svoj put do lamine proprije, pri čemu postojeći mehanizimi tolerancije preveniraju imunostanice unutar lamine proprije da razviju proupalni imunostni odgovor. Međutim, kada se prodor kroz barijeru poveća uslijed oslavljenja čvrstih veza, veći broj luminalnih antigena prelazi barijeru i mehanizmi tolerancije popuštaju, rezultirajući stimulacijom lokalnih imunostnih stanica, produkcijom kemokina i naknadnom infiltracijom imunostnih stanica što pogoršava tijek upalnog procesa (Slika 1.) (Kobayashi i sur., 2020).



Slika 1. Patofiziologija ulceroznog kolitisa (Kobayashi i sur., 2020)

### 1.3.2. ETIOLOŠKI ČIMBENICI

Čimbenici koji trenutno pojašnjavaju pozadinu patofiziologije ulceroznog kolitisa su: imunološki, mikrobiološki, genetski i okolišni (vanjski) (Porter i sur., 2020).

#### 1.3.2.1. IMUNOLOŠKI ČIMBENICI

U aktivnom UC-u postoji kompleksan upalni milje urođenih i stečenih imunostnih stanica infiltrirajući laminu propriju. Cirkulirajući neutrofili su prve stanice privučene u stijenk, koje

prelaze stijenku i u kriptama sudjeluju u stvaranju apscesa (Porter i sur., 2020). Privlačenje neutrofila prema upaljenoj mukozi osiguravaju kemokini, npr. CXCL8, koji se pojačano oslobađa u UC-u. Proupalni citokini pojačavaju ekspresiju staničnih adhezijskih molekula-1 vezanih uz mukozu (MadCAM-1; prema engl. mucosal addressin cell adhesion molecule 1) na vaskularnom endotelu krvnih žila mukoze što promovira adheziju leukocita i ekstravazaciju u tkivo potičući upalni proces (Ordas i sur., 2012). Antigeni aktiviraju stečeni imunski odgovor putem interakcije s makrofagima i dendritičkim stanicama (DC; prema engl. dendritic cell). Lamina proprija je naseljena makrofagima i DC-ovima koji prezentiraju antigene T limfocitima što vodi k aktivaciji stečenog imunskog odgovora. U pacijenata s UC-om broj aktiviranih i zrelih DC-ova je povećan s povećanim stimulacijskim kapacitetom te njihov cirkulirajući broj korelira s aktivnošću bolesti (Hart i sur., 2005). DC-ovi ekspimiraju širok spektar receptora za prepoznavanje obrazaca (PRR, prema engl. pattern recognition receptors), uključujući TLR (prema engl. Toll-like receptors) i NLR (prema engl. NOD-like receptors). Osnovna uloga TLR signalizacije je obrana od patogena i zaštita od epitelnih oštećenja (Cario i Podolsky, 2000). Ekspresija TLR4 bitno je povećana u stanicama lamine proprije u oboljelih od UC-a, dok polimorfizmi u TLR mogu umanjiti sposobnost stečenog imunskog odgovora u toleriranju crijevnih komenzala. TLR4 D299G polimorfizam može biti važan rizični faktor za razvoj UC-a kod bijele rase (Ordas i sur., 2012). Snažna genska veza UC-a i humanih leukocitnih antigena (HLA, prema engl. human leukocyte antigens) ukazuje da abnormalni antigeni koji daju aberantni T-stanični odgovor, a onda posljedično i patološki citokinski milje, mogu biti ključan uzročni čimbenik, no sam princip utjecaja HLA na prezentaciju antigena T-limfocitima dajući silazni patogeni odgovor, ostaje nejasan. Prvotno je smatrano da je UC udružen s Th2 imunskim odgovorom i povišenim interleukinima IL-4, IL-5 i IL-13, za razliku od CD-a s predominantnim Th1/Th17 odgovorom (Porter i sur., 2020). Novija pak istraživanja ukazuju i na stvaranje IL-23 (ključan u Th17 odgovoru), gensku povezanost s IL-23 i prisutnost Th17 stanica u UC-u. Značaj Th2 odgovora u UC-u postao je upitan i zato jer lijekovi koji ga blokiraju, poput anrukinzumaba (blokira IL-13 vežući se na podijeljenu podjedinicu IL-13 i IL-4 receptora) i tralokinumaba (blokira vezanje IL-13 na podjedinice IL-13 receptora) nisu pokazali učinkovitost u UC-u, dok je blokiranje IL-23 na primjeru mirikizumaba i ustekinumaba polučilo učinka. Isto tako na primjeru anti-TNF terapije prvotno korištene za CD, a potom jednako učinkovito za UC, pokazano je kako je baziranje patogeneze na izdvajanju čistog Th-citokinskog profila (samo Th1 ili samo Th2 ili samo Th17) ipak prejednostavno objašnjenje patogeneze (Porter i sur., 2020). CD4<sup>+</sup> T-limfociti proizvode veće količine interferona  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) i tumor nekrotizirajućeg faktora  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), snažnih proupalnih citokina,

implicirajući da je i Th1 odgovor važan u patogenezi IBD-a (upalnih bolesti crijeva, prema engl. inflammatory bowel disease) (Snapper i Abraham, 2020). Pomoćnički T-limfociti (Th, CD4+), smatra se, igraju važniju ulogu od CD8<sup>+</sup> T-limfocita (citotoksični, Tc) u patogenezi IBD-a. Nedavno otkriće urođenih limfoidnih stanica (ILCs, prema engl. innate lymphoid cells) kao daljnjeg medijatora u IL-23 vođenom upalnom odgovoru u kolonu predstavlja novu dimenziju u proučavanju imunopatogeneze UC-a (Porter i sur., 2020).

### 1.3.2.2. MIKROBIOLOŠKI ČIMBENICI

Crijevni imunosni sustav u normalnim uvjetima održava ravnotežu između toleriranja komenzalne flore, antigena iz hrane i adekvatnog odgovora na crijevne patogene. Kliničke studije na ljudima podupiru važnost crijevne mikroflore kako u patogenezi tako potencijalno i u intenzitetu crijevne upale te fenotipu bolesti (UC vs. CD, prema engl. versus). Stoga, čini se kako je UC rezultat „homeostatskog sloma“ u interakciji mukozaalne imunosti domaćina i crijevne mikroflore razvijajući aberantni imunosni odgovor prema komenzalnim nepatogenim bakterijama (Ordas i sur., 2012). Populacija crijevne mikrobiote je jedinstvena i u odraslih relativno stabilna tijekom vremena, no može podlijetati fluktuacijama uslijed odgovora na okolišne i razvojne čimbenike te u slučaju bolesti. U pacijenata s IBD-om prisutne su promjene u pogledu raznolikosti i gustoće bakterija, specifičnih bakterija izravno udruženih s mukozom kao i funkcioniranju prisutnih bakterija (oksidativni stres, metabolizam energije, nutritivna regulacija). Spomenute alteracije moguće je identificirati već kod djece prilikom inicijalne dijagnoze. No, jesu li one primarni „igrači“ u patogenezi IBD-a ili se pak javljaju sekundarno kao posljedica ishodišne crijevne upale ostaje nepoznato (Snapper i Abraham, 2020). Karakterizacija humane mikrobiote u vidu razumijevanja na koji način mikrobiom utječe na humano zdravlje, područje je od interesa za integrativni humani projekt mikrobioma (iHMP, prema engl. integrative human microbiome project). U sklopu iHMP-a su longitudinalno praćene 132 osobe s ili bez IBD-a tijekom godinu dana i uspoređeni u case-control studiji (uključujući 1800 IBD i IBS pacijenata; sindrom iritabilnog crijeva, prema engl. irritable bowel syndrome). Uočeno je da je iscrpljivanje protektivnih bakterija poput porodica *Ruminococcaceae* i *Lachnospiraceae*, koje produciraju kratkolančane masne kiseline (SCFA, prema engl. short-chain fatty acids), povezano sa širenjem proinflammatory mikroba, poput porodica *Enterobacteriaceae* (uključujući *E.coli*) i *Fusobacteriaceae*. No takve su promjene ipak manje očite u UC-u nego u CD-u. Osim mikrobioma, u UC-u je zapažena i manja raznolikost viroma kao i mikrobioma. U longitudinalnom iHMP-u obrasci mikrobioma nisu predvidjeli vjerojatnost za razvoj žarišta upalnog procesa

(<https://www.hmpdacc.org/ihmp/overview/>). Terapeutski, međutim, fekalna mikrobna transplantacija (FMT) od zdravih donora istraživana je kao jedan od pristupa liječenju UC-a. Postoje 4 kontrolne pozitivne FMT kliničke studije (Porter i sur., 2020). Obnavljanje mikrobne raznolikosti, uključujući bakterijske vrste odgovorne za produkciju SCFA iz stolice donora, istaknuto je kao važan činitelj. Također je ustanovljeno da fekalna raznolikost proksimalno od rektuma pogoršava upalno stanje i doprinosi širenju kolitisa (Porter i sur., 2020).

### 1.3.2.3. GENETSKI ČIMBENICI

Genetske studije (genomska asocijacijska studija - GWAS - prema engl. genome wide association study; sekvencioniranje cijeloga genoma - WGS - prema engl. whole genome sequencing; fino mapiranje) uspješno su identificirale 260 lokusa osjetljivosti povezanih s rizikom razvoja IBD-a. Jedna od ključnih spoznaja jest da je većina genskih čimbenika/lokusa zajednička UC-u i CD-u (67% lokusa osjetljivosti) prema inicijalnoj analizi 15 GWAS setova podataka. Ti preklapajući geni kodiraju za putove urođenog i stečenog imunskog odgovora i citokinsku signalizaciju (IL23-R, IL-12, JAK2, CARD9, TNFSF18, IL-10). Mnogi od ovih gena (70%) sudjeluju u patogenezi i drugih autoimunih bolesti, npr. ankilozantnog spondilitisa i psorijaze, kao i npr. Parkinsonove bolesti (oboljeli od UC-a imaju 30%-tno povećan rizik za razvoj Parkinsonove bolesti) (Porter i sur., 2020). Drugo bitno saznanje je da su najjači genski signali unutar UC-specifičnih lokusa udruženi s MHC-2 (glavni kompleks histokompatibilnosti, prema engl. major histocompatibility complex) regijom, smještenom na kraćem kraku 6. kromosoma, a unutar lokusa nalaze se 3 razreda HLA gena. Povezanost s podregijom HLA-DR je od posebnog značaja, a haplotip HLA-DRB1\*0103 udružen je s povećanim rizikom za razvoj bolesti, ekstenzivnim kolitisom i proktokolektomijom (Ordas i sur., 2012). Nedavni WGS kod približno 2000 UC pacijenata je identificirao novu, ali rijetku „missense varijantu“ (prisutna u 0,6% slučajeva) u genu za adenilat-ciklazu 7 (ADCY7), koja dvostruko povećava rizik za razvoj UC-a. Izvan HLA regije, ADCY7 gen ima najjaču promatranu gensku vezu s UC-om. Pored spomenutoga, mnogi UC-specifični geni uključeni su u regulaciju funkcije epitelne barijere. Kao treće saznanje navodi se da unatoč identificiranju mnogih lokusa osjetljivosti, genetske studije objašnjavaju samo 19% pojavnosti odnosno etiologije bolesti (Porter i sur., 2020). Klinički dokaz o nasljednom riziku za IBD dobiven je i iz „studije blizanaca“. Švedska kohortna studija je obuhvatila 80 blizanaca s IBD-om, a stopa podudarnosti kod jednojajčanih blizanaca je bila primjetno veća u CD-u, nego UC-u (50% vs. 19%). Kriteriji za određivanje podudarnosti su bili: dob i zahvaćeno područje u trenutku dijagnoze te daljnji tijek bolesti (Halfvarson i sur., 2003). Srodnici prvog koljena pacijenata s

IBD-om imaju otprilike 3 do 20 puta veću vjerojatnost za razvoj IBD-a od opće populacije. Također, uočeno je da srodnici prvog koljena pacijenata s UC-om imaju veći rizik za razvoj UC-a nego CD-a, ali je isto tako rizik za razvoj CD-a u ovih srodnika veći u odnosu na opću populaciju, te vrijedi i obratno za CD (Snapper i McGovern, 2020). Prema jednome istraživanju, djeca čija su oba roditelja bolovala od IBD-a imaju do 33% šanse za razvoj IBD-a do 28. godine (Laharie i sur., 2001). U oko 2/3 parova blizanaca IBD se dijagnosticira s razmakom do 10 godina jedan od drugoga. Pozitivna obiteljska anamneza za IBD ostaje najjačim faktorom rizika za razvoj IBD-a (Snapper i McGovern, 2020).

#### 1.3.2.4. VANJSKI ČIMBENICI

Među značajne vanjske rizične čimbenike ubrajaju se *patogeni mikroorganizmi* (multiple crijevne infekcije vode do povećanja permeabilnosti intestinalne barijere) (Feuerstein i sur., 2019). Rodovi Salmonella i Campylobacter posebno su istaknuti kao pokretači u onih kod kojih se IBD razvije unutar godinu dana od same infekcije (Gradel i sur., 2009). Među *lijekovima*, antibiotici, posebice u djece, mijenjajući crijevu mikrobiotu predisponiraju za razvoj IBD-a, a uzastopne primjene još dodatno povećavaju rizik (Kronman i sur., 2012). U žena nesteroidni antiinflamatorici, oralni kontraceptivi i hormonska nadomjesna terapija doprinose povećanju rizika. Izotretinoin se nakon provedenih epidemioloških studija više ne smatra faktorom rizika. *Pušenje* je protektivan čimbenik za razvoj UC-a, a u slučaju prestanka pušenja rizik se povećava. *Apendektomija* prije 20. godine može biti protektivan čimbenik za razvoj UC-a, no to vrijedi samo u slučaju zabilježenog apendicitisa ili perforacije, a ne i kada nije bila prisutna upala (Feuerstein i sur., 2019). Po pitanju *prehrane*, visok unos vlakana se povezuje sa smanjenim rizikom za razvoj CD-a, ali ne i UC-a. Povećan unos ukupnih masti, masti životinjskoga porijekla i narušen omjer  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 masnih kiselina se povezuje s povećanim rizikom za IBD te pojavom relapsa UC-a. Deficijencija vitamina D je uobičajena među IBD pacijentima (Peppercorn i Cheifetz, 2020). Prema kohortnoj studiji (uključeno 151 871 žena) koja je evaluirala utjecaj *duljine sna* na incidenciju IBD-a, ustanovljeno je da žene s prijavljenih <6 ili >9h sna dnevno imaju veći rizik za razvoj UC-a u odnosu prema onima sa 7-8h sna dnevno (Ananthakrishnan i sur., 2014). U dvije velike kohortne studije (uključeno 194 711 žena) ispitan je i učinak *tjelesne aktivnosti* na rizik za razvoj IBD-a. Rezultati su ukazivali na to da tjelesna aktivnost pridonosi smanjenju rizika za CD, ali ne i UC (Khalili i sur., 2013). Sa stajališta učinka psiholoških faktora, dosadašnja istraživanja uglavnom su davala nekonzistentne rezultate, no ipak je utvrđeno da *stres*, iako se ne smatra rizičnim čimbenikom, može pridonijeti egzacerbaciji simptoma u pacijenata s dijagnosticiranim IBD-om putem

aktivacije enteričkog živčanog sustava i produkcije proupalnih citokina (Peppercorn i Cheifetz, 2020).

#### 1.4. KLINIČKE MANIFESTACIJE

Budući da je u UC-u prisutna rektalna upala koja zahvaća i sluznicu kolona, krvarenje je najkonzistentnija klinička manifestacija. Simptomi hitnosti defekacije i tenezmi upućuju na poremećaj spremišne funkcije rektuma kao i povećana učestalost stolice (posebice kod distalnog/lijevostranog kolitisa). Što je veća duljina kolona zahvaćena upalom, to je veća vjerojatnost dijareje, dok se u pacijenata s proktitisom češće viđa konstipacija. Difuzni abdominalni bolovi i grčevi koji prethode pokretima crijeva su uobičajeni, dok lokalizirana bol/osjetljivost označava uznapredovali oblik bolesti. U slučaju težeg ili pak fulminantnog kolitisa, sistemski simptomi uključuju teško opće stanje, noćno znojenje, hipertermiju, mučninu, povraćanje i gubitak tjelesne mase udružen s dijarejom (Hanauer i Podolsky, 2016). Prema montrealskoj klasifikaciji, a s obzirom na stupanj zahvaćenosti, UC se može svrstati u:

- a) ulcerativni proktitis – upala ograničena na rektum
- b) lijevostrani/distalni kolitis – upala ograničena na područje distalno od lijenalne fleksure kolona
- c) ekstenzivni kolitis (pankolitis) – upala se širi proksimalno od lijenalne fleksure kolona (Satsangi i sur., 2006)

Klinička težina bolesti ovisi o stupnju zahvaćenosti crijeva i intenzitetu upale. Simptomatsku klasifikaciju široko korištenu u definiranju težine bolesti osmislili su Truelove i Witte u procjeni napretka stanja bolesti u pacijenata tretiranih kortizonom (I. klinička faza), a svoju je primjenu zadržala i u kliničkoj praksi. Obuhvaća blagi, umjereni i teški oblik bolesti u izvornoj verziji, a blagi, teški i fulminantni oblik u modificiranoj verziji (Tablica 1.). Većina pacijenata je s teškim oblikom, a sam tijekom bolesti je u pravilu relapsirajuće-remitirajući i dominiraju pacijenti s kliničkom remisijom bolesti (Hanauer i Podolsky, 2016). Kod blagog oblika, pacijenti imaju 4 ili manje stolice dnevno s ili bez krvi, bez znakova sistemske toksičnosti i normalnom brzinom sedimentacije eritrocita (SE). Javljaju se blaži grčevi, tenezmi, periodi konstipacije, međutim jaka abdominalna bol, značajno krvarenje, hipertermija ili gubitak mase nisu dijelom ovog oblika. Umjereni oblik (u izvornoj verziji Truelove Witte klasifikacije) je okarakteriziran s 4-6 (krvavih i neformiranih) stolica dnevno, blagom anemijom (bez potrebe za transfuzijom) i umjerenim abdominalnim bolovima s minimalnim znakovima sistemske toksičnosti i blagom

hipertermijom. Gubitak mase ili teži nutritivni deficit nisu uobičajeni. Pacijenti s teškom kliničkom slikom, tipično imaju 6 ili više (krvavih i neformiranih) stolica dnevno s izraženim grčevima i sistemskom toksičnošću obilježenom temperaturom ( $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ), tahikardijom ( $\geq 90$  otkucaja/min), anemijom ( $\text{Hb} < 105 \text{ g/L}$ ) ili ubrzanom SE ( $\geq 30 \text{ mm/h}$ ). Pacijenti mogu doživjeti nagli gubitak tjelesne mase (Peppercorn i Kane, 2020).

Tablica 1. Truelove i Witts klasifikacija kliničke težine UC-a (Feuerstein i sur., 2019)

Tablica 1. Truelove i Witts kriteriji za težinu ulceroznog kolitisa				
Parametar	Blagi	Umjereni	Teški	Fulminantni
Kretnje crijeva kroz dan	< 4	4-6	> 6	>10
Krvave stolice	Povremene	Povremene	Učestale	Kontinuirane
Temperatura	Normalna	$\leq 37,5^{\circ}\text{C}$	$>37,5^{\circ}\text{C}$	$>37,5^{\circ}\text{C}$
Hemoglobin	Normalan	$\geq 105 \text{ g/L}$	$< 105 \text{ g/L}$	Nužna transfuzija
Stopa sedimentacije eritrocita	$\leq 30 \text{ mm/h}$	$\leq 30 \text{ mm/h}$	$>30 \text{ mm/h}$	$>30 \text{ mm/h}$
Klinički znakovi	Normalni	Osjetljivost abdomena	Osjetljivost abdomena	Dilatacija/osjetljivost

Mayo bodovni sustav također nalazi primjenu u procjeni težine bolesti i nadzoru pacijenata tijekom uzimanja terapije. Uključuje klinička obilježja, liječničku opću procjenu težine bolesti i endoskopski nalaz u izračunu bodovne vrijednosti (ukupno 0-12 bodova, pojedini parametar 0-3 boda), a postoji korelacija bodovne vrijednosti i stupnja težine bolesti (Gajendran i sur., 2019).

Tablica 2. Mayo bodovni sustav u procjeni težine ulceroznog kolitisa (Gajendran i sur., 2019)

Mayo Indeks	0	1	2	3
Učestalost stolice	Normalna	1–2/dnevno više od normalne	3–4/dnevno više od normalne	5/dnevno više od normalne
Rektalno krvarenje	Ne	Tragovi krvi	Krv u stolici	Intenzivno krvarenje
Mukoza	Normalna	Blaga oštećenost	Umjereni oštećenost, erozije	Spontana krvarenja, ulceracije
Opća procjena težine bolesti	Normalna	Blagi oblik	Umjereni oblik	Teški oblik

U tijeku bolesti moguće su i akutne komplikacije. Među učestalijima su intenzivno krvarenje, fulminantni kolitis i toksični megakolon te perforacije crijeva. Krvarenje može biti intenzivno u do 10% pacijenata, dok se obilne hemoragije javljaju u do 3% pacijenata i zahtijevaju hitnu kolektomiju. U UC-u je moguć nastanak fulminantnog kolitisa obilježenog s više od 10 stolica

dnevno, kontinuiranim krvarenjem, abdominalnom distenzijom te akutnim toksičnim simptomima, uključujući hipertermiju i gubitak tjelesne mase. Time je povećan rizik za razvoj toksičnog megakolona kako se upala širi ispod mukoze i uključuje mišićne slojeve crijeva. U toksičnom megakolonu je promjer kolona  $\geq 6$  cm, a promjer cekuma 9 cm. Obično se kao posljedica megakolona javljaju perforacije crijeva, no one su moguće i u odsutstvu megakolona kod pacijenata kod kojih nije došlo do zacjeljivanja sluznice od prve epizode upale. Perforacija s peritonitisom je udružena s 50%-tnom smrtnošću pacijenata s UC-om (Peppercorn i Kane, 2020).

#### 1.4.1. EKSTRAINTESTINALNE MANIFESTACIJE

Iako je UC ograničen na debelo crijevo, u do trećine pacijenata udružen je s ekstraintestinalnim manifestacijama. Ponekad, kao na primjeru sklerozirajućeg kolangitisa, ekstraintestinalni simptomi bivaju teži od primarne bolesti. Ugrubo se mogu podijeliti na one čija klinička aktivnost prati aktivnost crijevne bolesti i one neovisne o aktivnosti crijevne bolesti (Hanauer i Podolsky, 2016). Brojne su ekstraintestinalne manifestacije udružene s UC-om, a najučestalije zahvaćaju kožu, zglobove, oči i jetru.

**Artropatije** predstavljaju najučestaliju ekstraintestinalnu manifestaciju UC-a (Hanauer i Podolsky, 2016). Artritis može zahvaćati samo periferne ili periferne i aksijalne zglobove. Periferni artritis se uobičajeno klasificira u 2 tipa: tip I (pauciartikularan) obično zahvaća do 5 velikih zglobova i često je akutan, asimetričan i migrirajući te u pravilu prati aktivnost crijevne bolesti; tip II (poliartikularan) je simetričan, uključuje 5 ili više malih zglobova i neovisan je o aktivnosti UC-a (Vavricka i sur., 2015). Aksijalni artritis se može manifestirati kao ankilozantni spondilitis ili pak sakroileitis. Liječenje upale zglobova se smatra nužnim u liječenju UC-a. Za razliku od reumatoidnog artritisa i osteoartritisa, UC-vezane artropatije su seronegativne i neerozivne. Druge mišićno-koštane manifestacije uključuju osteopeniju, osteoporozu i osteonekrozu (Feuerstein i sur., 2019).

Među **očnim manifestacijama** dominantno se viđaju uveitis i episkleritis. Uveitis (iritis) se odlikuje upalom, koja zahvaća šarenicu, cilijarno tijelo i žilnicu. Popraćen je zamućenjem vida, fotofobijom i konjuktivitisom. Tretira se lokalno, kortikosteroidima, atropinom i drugim midrijaticima, dok se infliksimab koristi kod refraktornog oblika. Episkleritis je manje opasan, obilježavaju ga upala bjeloočnice i pečenje očiju, a liječi se topikalnim steroidima (Hanauer i Podolsky, 2016).



**Renalne manifestacije** – incidencija bubrežnih kamenaca (oksalatnih) je nekoliko puta veća kod pacijenata s IBD-om, nego u općoj populaciji, a sam rizik za nastanak je izraženiji kod CD-a, zbog malapsorpcije masnoća. Eliminiranje hrane bogate oksalatima i citratima može pomoći u sprječavanju ponovnog nastanka (Hanauer i Podolsky, 2016).

**Dermatološke manifestacije** se pretežito očituju kao *erythema nodosum* i *pyoderma gangrenosum*. Riječ je o imunološko-uvjetovanim lezijama na koži. Oba stanja mogu pratiti aktivnost crijevne bolesti, ali se *pyoderma* može javiti i neovisno. Iako *erythema* uobičajeno odgovara na terapiju kolitisa, *pyoderma* zna zahtijevati intralezijske injekcije i može dovesti do značajnog morbiditeta kada se razviju veće ulceracije (Feuerstein i sur., 2019).

Primarni sklerozirajući kolangitis najčešća je manifestacija koja obilježava **hepatobilijarni trakt**, uz masnu jetru i autoimunosnu bolest jetre. Ne prati upalnu aktivnost crijeva. Procijenjena prevalencija u UC-u je oko 5%, a češći je u muškaraca i to između 30. i 40. godine. Većina pacijenata je asimptomatska u trenutku dijagnoze, a jedini zamjetljivi laboratorijski parametri su povišene transaminaze i alkalna fosfataza. Simptomi koji kasnije nastupaju, uključuju hipertermiju, noćno znojenje, pruritus, bol u gornjem desnom kvadrantu trbuha. Može biti progresivan, rezultirajući cirozom, a također se smatra i rizičnim čimbenikom za razvoj kolangiokarcinoma i kolorektalnog karcinoma. Trenutno nije poznata terapija koja bi usporila progresiju stanja. Može se javiti i akutni ili kronični pankreatitis (Feuerstein i sur., 2019, Gajendran i sur., 2019).

**Tromboembolijske manifestacije** – pacijenti s IBD-om su pod povećanim rizikom i za arterijske i za venske tromboembolije, s učestalošću od 1 do 2%. Duboka venska tromboza i plućna embolija pogađaju pacijente s aktivnim oblikom bolesti. Preporuča se terapija antikoagulansima, kao i u pacijenata bez IBD-a. Aktivacija faktora zgrušavanja krvi i trombocitoza su uobičajeni, u pacijenata s aktivnom bolešću prokoagulantni faktori bivaju povišeni, a fibrinolitički sniženi generirajući hiperkoagulaciju. Laboratorijski nalazi upućuju na povišene vrijednosti faktora V i VIII te fibrinogena, a snižene antitrombina III (Hanauer i Podolsky, 2016.). Udružena također može biti i autoimuna hemolitička anemija. Oboljeli mogu biti asimptomatski ili imati nespecifične simptome poput dispneje, umora i palpitacija (Peppercorn i Kane, 2020).

**Pulmonalne manifestacije** – upala dišnih puteva, parenhimalna bolest pluća, serozitis, plućna embolija među češćim su komplikacijama. Simptomi variraju u intenzitetu od asimptomatskog

smanjenja difuzijskog kapaciteta do bronhiektazija praćenih kašljem i sluzavo-gnojnim sputumom (Peppercorn i Kane, 2020).

## 1.5. DIJAGNOSTIKA

UC se dijagnosticira na osnovu kombinacije kliničkih, endoskopskih i histoloških obilježja, detaljnog uvida u anamnezu te isključenja drugih potencijalnih dijagnoza, poput infekcija i drugih oblika kolitisa. Testovi koji se provode u svrhu dijagnoze su: laboratorijski, proceduralni i histopatološki (Gajendran i sur., 2019).

### 1.5.1. LABORATORIJSKI TESTOVI

Laboratorijski testovi su korisni u procjeni i nadziranju aktivnosti bolesti. Parametri koji se mjere su brzina sedimentacije eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP), fekalni laktoferin i fekalni kalprotektin. Dodatno, serumski albumin zajedno s mjerenjem Fe i vitamina B<sub>12</sub> u krvi služi procjeni nutritivnog statusa. Hipoalbuminemija je znak ozbiljnosti bolesti te upućuje na povećanu vjerojatnost potrebe za kolektomijom i slabog odgovora na biološku terapiju (Gajendran i sur., 2019). Ugrubo, laboratorijski testovi u dijagnozi UC-a mogu se podijeliti na ispitivanja fekalnih i seroloških markera. Obilježje UC-a je neutrofilna infiltracija unutar epitelnih kripti i lamine proprije u svezi s ekskudacijom fekalnih leukocita unutar lumena kolona. Dok odsutstvo fekalnih leukocita isključuje dijareju kao posljedicu upalnog procesa te usmjerava dijagnostiku prema iritabilnom kolonu i strukturalnim anomalijama kolona. Kalprotektin je kalcij vežući protein koji služi dokazivanju upalnog procesa. Slično, laktoferin, neutrofilni protein, pomaže razlikovanju aktivnog IBD-a od IBS-a (Hanauer i Podolsky, 2016). Među serološkim ispitivanjima, dva najčešće mjerena tipa antitijela su: perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska antitijela (p-ANCA) i anti-Saccharomyces cerevisiae antitijela (ASCA). U kombinaciji, koriste se prilikom razlikovanja UC-a od CD-a: u CD-u se nalazi obrazac ASCA+/p-ANCA-, a u UC-u obrazac ASCA-/p-ANCA+ (Linskens i sur., 2002).

### 1.5.2. PROCEDURALNI TESTOVI

Ileokolonoskopija s biopsijom je jedini način konačnog utvrđivanja dijagnoze UC-a te je isto tako i zlatni strandard u praćenju odgovora na terapiju. Patognomonični nalaz UC-a jest nalaz kontinuirane upale kolona, koja počinje u rektumu i širi se proksimalno, a obilježena je eritemom, edemom mukoze, izostankom razgranatog mukozalnog vaskularnog obrasca, granularnošću, erozijama, krvarenjima, ulceracijama i jasnom granicom između upaljenog i

neupaljenog kolona (Slika 2.). Za pouzdanu dijagnozu treba uzeti barem dvije biopsije iz šest različitih regija (terminalni ileum, uzlazni, poprečni, silazni, sigmoidalni kolon i rektum) (Gajendran i sur., 2019). U novije vrijeme, svoju primjenu nalazi i endoskopska kapsula (CCE, prema engl. colon capsule endoscopy) u praćenju mukozalne upale, uz rutinsku detekciju polipa. Ustanovljena je korelacija između CCE i optičke kolonoskopije u procjeni aktivnosti bolesti, no unatoč prednostima, neinvazivnosti i sigurnosti, CCE pokazuje ograničenja u pogledu nemogućnosti uzorkovanja i nadzora nad samom kapsulom (Kobayashi i sur., 2020). Primjenom adekvatne terapije, kako UC zacjeljuje, mukozalne promjene postaju koncentrične, mukoza se regenerira zamjenom ulceracija granuliranjem. Vidljiv je i postupni, djelomični povratak vaskularnog obrasca, dok u regijama intenzivne upale, granulirano tkivo može reepitelizirati čineći „postinflamatorne pseudopolipe“. Pseudopolipi nemaju neoplastični potencijal, no mogu otežavati diferencijaciju prema adenomatoznim polipima (Hanauer i Podolsky, 2016).

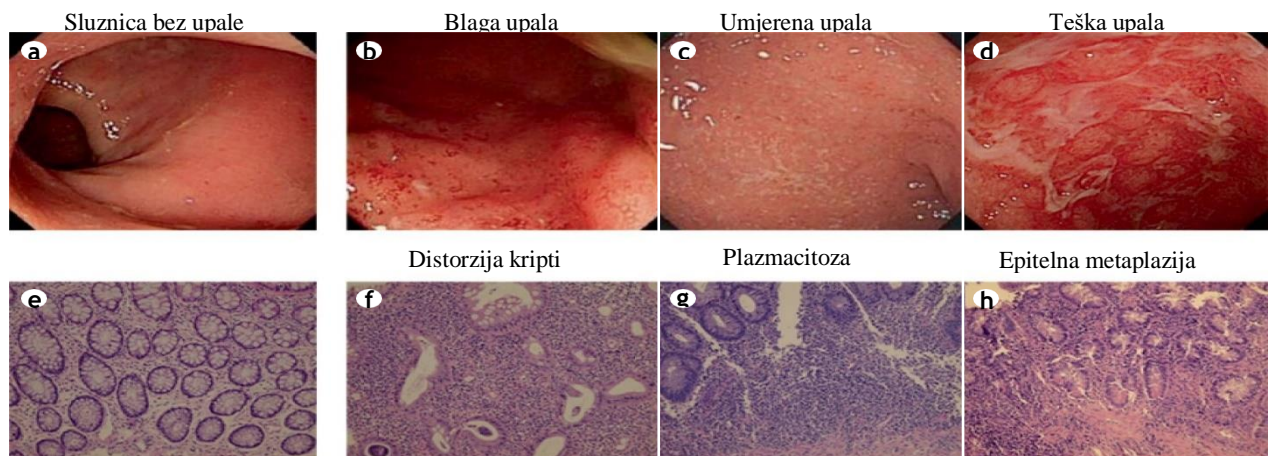
### 1.5.3. HISTOPATOLOŠKI TESTOVI

Histopatologija u dijagnostici omogućuje procjenu uznapredovalosti upalne bolesti crijeva uz identifikaciju intraepitelne displazije, neoplazije ili tumora. U trenutku dijagnoze, preporučljive su sustavne biopsije iz svakog segmenta debelog crijeva radi postavljanja dijagnoze, jer makroskopski nalaz često podcjenjuje histološki (mikroskopski) nalaz UC-a. Upala u UC-u zahvaća mukoza i djelomice submukoza s prisutnim infiltratima koji variraju u sastavu i gustoći ovisno o aktivnosti upale. Infiltrati pretežito uključuju limfocite, granulocite i plazma stanice (Gajendran i sur., 2019). Uobičajena histopatološka obilježja (Slika 2.) UC-a uključuju promjene u mukozalnoj arhitekturi (morfologija i gustoća kripti); alteracije u celularnosti lamine proprije; infiltraciju imunskih stanica (apscesi kripti i bazalna plazmacitoza) te epitelne anomalije (epitelna metaplazija i gubitak Gobletovih stanica) (Kobayashi i sur., 2020). Dijagnoza UC-a se postavlja u 75% slučajeva ako su zadovoljena dva ili tri od četiri mikroskopska kriterija:

- a) značajno smanjena gustoća kripti
- b) značajno iskrivljena arhitektura kripti
- c) nepravilna mukozalna površina
- d) teška difuzna transmukozalna upala, u odsutstvu pravih granuloma

Bazalna plazmacitoza je najranije dijagnostičko obilježje i zastupljena je u do 38% pacijenata u prva dva tjedna od nastupa bolesti. Počinje fokalnom distribucijom, a potom evoluira u difuzni obrazac. U samo 20% pacijenata je unutar prva dva tjedna prisutna iskrivljena arhitektura kripti.

Jednom kada je prisutna, tada nedvojbeno razlikuje UC od akutnog kolitisa. Histološko mukozalno cijeljenje, okarakterizirano je odvajanjem iskrivljenosti kripti od upalnih infiltrata. Histopatološki se određena svojstva mogu dovesti u svezu i s povećanim potencijalom relapsa UC-a, a to su: epitelna oštećenja uz nazočnost neutrofila, povećana transmukozalna celularnost lamine proprije s bazalnom plazmacitozom, nazočnost bazalnih limfoidnih agregata i povećan broj eozinofila (Gajendran i sur., 2019)



Slika 2. Endoskopska i histološka obilježja ulceroznog kolitisa (Kobayashi i sur., 2020)

Ostale dijagnostičke pretrage koje nalaze svoju primjenu u dijagnostici UC-a uključuju: radiografiju kontrastnim sredstvom (barijev sulfat); scintigrafijsko skeniranje (In- ili Tc-obilježeni leukociti); kompjutoriziranu tomografiju (CT), magnetsku rezonanciju (MR), ultrasonografiju abdomena (UZV abdomena) i dr. (Kobayashi i sur., 2020, Hanauer i Podolsky, 2016).

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

Ulcerozni kolitis kao kronična bolest remitirajuće-relapsirajućeg tijeka može progredirati od asimptomatske blage upale do ekstenzivne upale crijeva rezultirajući učestalim krvavim stolicama, disfunkcijom crijevnog motiliteta, potencijalno trajnom fibrozom i oštećenjem tkiva, sistemskim simptomima i potrebom za operacijom. Oko 1/3 (31%) pacijenata s ograničenim UC-om prilikom dijagnoze, doživi progresiju bolesti unutar 10 godina (Ungaro i sur., 2019).

Postizanje cijeljenja mukoze pomoću terapije smanjuje rizik za kolektomijom što je važno jer kolektomija predstavlja simptomatsko olakšanje, ali ne i izlječenje te je udružena s komplikacijama u do 1/3 pacijenata. Simptomatska terapija UC-a pak može dovesti do smanjenja aktivnosti bolesti, ali ona i dalje ostaje tinjajuća (jer nije postignuto mukozalno cijeljenje), čime se produžuje tijek bolesti i riskiraju budući relapsi. Stoga postoji izražena potreba za novim terapijskim strategijama, u vidu postizanja kako endoskopskog tako i histološkog cijeljenja mukoze. Nedavni dokazi upućuju na to da bi potpuno mukozalno cijeljenje moglo biti idealnim terapijskim ciljem u UC-u (Ungaro i sur., 2019).

### **3. MATERIJALI I METODE**

Prilikom pisanja ovog diplomskog rada, istraživao sam epidemiologiju, patofiziologiju, dijagnostiku, kliničke manifestacije i terapijske mogućnosti ulceroznog kolitisa, s naglaskom na nove niskomolekulske precizne lijekove i lijekove usmjerene na mukozalno cijeljenje. Pisanje istoga omogućile su mi različite vrste stručne literature, uključujući stručne knjige, znanstvene radove i mrežne stranice iz područja patofiziologije, gastroenterologije, farmakologije, kliničke farmacije i farmakoterapije. Kao izvor spomenute literature, većinski su mi poslužile baze podataka: UpToDate, PubMed, ResearchGate, HALMED i dr. Glavni alat koji sam koristio za izradu jest Microsoft Office Word 2019 (Microsoft, Redmond, Washington, SAD).



## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

#### 4.1. OPĆI PRISTUP LIJEČENJU I MEHANIZMI MUKOZALNOG CIJELJENJA

Ulcerozni kolitis većinom se dijagnosticira do 30. godine i predstavlja kronično stanje. Kao takav zahtijeva učinkovitu terapiju koja će prevenirati buduće relapse, što je od posebne važnosti jer svaki idući relaps dovodi do novog i većeg oštećenja sluznice crijeva kao i povećanog rizika od komplikacija, hospitalizacija, kirurških zahvata i kolorektalnog karcinoma. Primjeri iz kliničke prakse svjedoče nam da nije dovoljna samo brza indukcija remisije kako bismo uspješno liječili UC, već nam je potrebna duga, stabilna remisija. Upravo o tome govori tzv. „akcelerirani step-up“ pristup u liječenju UC-a. Nužno je odmah u početnoj fazi liječenja uvesti najdjelotvornije moguće lijekove čime brzo induciramo remisiju, a isto tako nam pomaže da nakon toga trajno održavamo stabilnu i sveobuhvatnu remisiju. Sveobuhvatna remisija uključuje kliničku remisiju (smirivanje i nestanak simptoma i znakova bolesti te normalizacija laboratorijskih parametara) i endoskopsku remisiju (cijeljenje upaljene sluznice). To u konačnici rezultira manjim brojem komplikacija i što je najvažnije poboljšanjem kvalitete života (Vucelić, 2012). Opća strategija prilikom odabira prikladnog lijeka je odabrati brz i učinkovit lijek koji inducira i održava remisiju, modificirati put djelovanja potencijalnog uzroka bolesti te izbjevati ili barem kontrolirati pridružene komplikacije. Ovakva strategija ima za posljedicu smanjenje morbiditeta i mortaliteta. Vrsta lijeka i put primjene pak ovise o proširenosti i težini bolesti kao i lijekovima koji su ranije primijenjeni (Cripps, 2012).

Osnovni uvjet koji trebamo zadovoljiti, a ujedno i terapijski cilj kojemu težimo da bismo postigli dugotrajnu i stabilnu remisiju jest mukozalno cijeljenje. No važno je imati na umu da je mukozalno cijeljenje samo početni događaj u potiskivanju upale prema dubljim slojevima stijenke crijeva te kao takvo ne označava konačno cijeljenje upaljene sluznice (Vucelić, 2012). Mukozalno cijeljenje ne možemo jednoznačno definirati, budući da postoji čitav niz bodovnih sustava s različitim kriterijima u procjeni endoskopske aktivnosti (Atreya i Neurath, 2017). Na Međunarodnom konsenzusu (IOIBD, Međunarodna organizacija upalnih bolesti crijeva, prema engl. International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases) 2007.g., mukozalno cijeljenje je definirano kao izostanak granularnosti, krvarenja, erozija i ulceracija u svim segmentima intestinalne mukoze, dok eritem i gubitak vaskularnog obrasca nisu uključeni definicijom (D'Haens i sur., 2007). Najčešće korišteni sustavi u procjeni prisutstva/odsutstva mukozalnog cijeljenja u UC-u su Mayo bodovni sustav i Indeks endoskopske aktivnosti ulceroznog kolitisa (UCEIS, prema engl. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) (Travis i sur., 2012). Ovi sustavi omogućavaju nam opažanje smanjenja intestinalnih lezija čak

i prije no što postignemo ciljnu razinu mukozalnog cijeljenja i potpunog odsutstva intestinalnih lezija (Atreya i Neurath, 2017). Mayo sustav uključuje 4 parametra: učestalost stolice, rektalno krvarenje, stanje mukoze (normalna, upaljena, erozije, ulceracije) i opću procjenu težine bolesti (Kobayashi i sur., 2020). Svaki se parametar boduje s 0-3 boda (Tablica 2). Mukozalno cijeljenje se obično boduje s 0 (normalna mukoza) ili 1 (eritem, djelomičan vaskularni obrazac, blaga granularnost). Veliki nedostatak ovog sustava je nedosljednost u procjeni endoskopske aktivnosti među ispitivačima s izraženim odstupanjima prilikom procjene. Taj nedostatak je otklonjen kod UCEIS-a, gdje vidimo odličnu podudarnost u procjeni među ispitivačima. UCEIS uzima u obzir 3 parametra: krvarenje, vaskularni obrazac i erozije/ulceracije. Usto pokazuje i bolju korelaciju s kliničkim ishodima, dugoročnom prognozom i tijekom mukozalnog cijeljenja u odnosu na Mayo sustav (Carvalho i Cotter, 2017). Najnoviji, a ujedno i jedini validirani sustav procjene endoskopske aktivnosti je Indeks histološke aktivnosti UC-a (UCCIS, prema engl. Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity) (Samuel i sur., 2013). UCCIS pokazuje dobru korelaciju s kliničkom aktivnošću i markerima. Međutim, UCCIS zahtijeva stručnu procjenu 6 različitih parametara te nema definiran prag za mukozalno cijeljenje (Carvalho i Cotter, 2017).

Mukozalno cijeljenje je složeno reguliran proces koji omogućuje oporavak intestinalne barijere i potiskivanje upale (Vucelić, 2012). Za ponovnu uspostavu integriteta zadužna su barem tri različita mehanizma. Ponajprije epitelne stanice najbliže području oštećenja migriraju u denudiranu regiju kako bi prekrile oštećenje. One epitelne stanice koje ulaze u proces migracije, prvo dediferenciraju, tj. gube razlikovna obilježja, potom oblikuju strukture slične pseudopodijima uz reorganizaciju citoskeleta, da bi se nakon prekrivanja oštećenog područja, rediferencirale. Opisani proces nazivamo epitelnom restitucijom i kao takav ne zahtijeva proliferaciju stanica (Taupin i Podolsky, 2003). Kontrolirana proliferacija nam je potrebna kako bismo nadomjestili izgubljene epitelne stanice, a zajedno s migracijom i diferencijacijom pomaže održavanju intestinalne homeostaze. Sazrijevanje i diferencijacija nediferenciranih epitelnih stanica potrebni su u očuvanju brojnih funkcija mukozalnog epitela. Ovakva podjela na tri mehanizma u cijeljenju mukozalnog epitela je pojednostavljena, u „*in vivo*“ uvjetima ovi se procesi međusobno preklapaju. Štoviše, dublje intestinalne lezije zahtijevat će dodatne mehanizme popravka koji uključuju imunosne procese i ne-epitelne stanične skupine. Imunosni procesi interferiraju s proliferacijom i migracijom epitelnih stanica i tako pomažu cijeljenju. U očuvanju intestinalne barijere sudjeluje čitav niz strukturno i funkcionalno različitih regulatornih čimbenika: citokini, faktori rasta, adhezijske molekule, neuropeptidi, fosfolipidi

(Sturm i Dignass, 2008). Faktori rasta zajedno sa solubilnim proteinima kontroliraju proliferaciju epitelnih stanica. Epidermalni faktor rasta (EGF, prema engl. epidermal growth factor) veže se na svoj receptor, EGFR na membranama epitelnih stanica, aktivirajući unutarstaničnu signalnu kaskadu – kinaze i transkripcijske faktore (NF- $\kappa$ B i STAT-3, prema engl. nuclear factor kappa B; signal transducer and activator of transcription 3) koji sudjeluju u sintezi proteina – regulatornih faktora rasta i imunoregulatornih citokina pak zaduženih za cijeljenje intestinalne epitelne ozljede i prekrivanje sluzničnog defekta. (Sturm i Dignass, 2008). Diferencijaciju kontroliraju kemokini, defenzini i faktori rasta, poput transformirajućeg faktora rasta (TGF- $\alpha$  i TGF- $\beta$ , prema engl. transforming growth factor), faktora rasta fibroblasta (FGF, prema engl. fibroblast growth factor) i faktora rasta keratinocita (KGF, prema engl. keratinocyte growth factor). Njihov je zadatak poticati epitelnu restituciju preko povećane produkcije centralnog regulatora epitelne restitucije, bioaktivnog TGF- $\beta$  (Lee i sur., 2007). Procesu cijeljenja mukoze pridonose različiti signalni putevi aktivirani u Panethovim, epitelnim i vrčastim stanicama (Vucelić, 2012).

Mukozalno cijeljenje se uobičajeno smatra terapijskim ciljem u postizanju duge remisije, no ono ne predstavlja uvijek optimalno rješenje, niti rješenje za sve oboljele od UC-a. Nezaobilazan terapijski cilj bi bilo samo u slučaju da služi kao validirani marker za kontroliranje bolesti te da ima učinak na moduliranje prirodnog tijeka bolesti. Do sada nisu obavljene dugotrajne intervencijske studije koje bi izravno uspoređivale terapijske pristupe zasnovane na kliničkoj remisiji i one zasnovane na mukozalnom cijeljenju u svrhu moduliranja tijeka bolesti. Također, u obzir trebamo uzeti i sigurnost ovakvog pristupa kao i aspekt troškova. Pojačavanjem postojeće terapije, povećavamo rizik od potencijalno ozbiljnih nuspojava, dok prilagođavanjem i isprobavanjem terapijskih opcija povećavamo troškove liječenja. Kao što je već spomenuto, mukozalno cijeljenje ne mora nužno odražavati cijeljenje i ostalih slojeva stijenke crijeva, dok histološko i ultrastrukturno cijeljenje uključuje i dublje slojeve stijenke. Ono što bi svakako opravdalo podizanje terapije s razine kliničke remisije bolesti na razinu mukozalnog cijeljenja je terapijski pristup koji modulira tijek bolesti (Atreya i Neurath, 2017).

Histološko cijeljenje duže se već razmatra kao potencijalni cilj u liječenju UC-a. Pojedini autori smatraju da je histološko praćenje poželjno kombinirati s endoskopskim u procjenjivanju mukozalnog cijeljenja. Bazalna plazmacitoza služi kao marker histološke aktivnosti i značajno je povezana s povećanim rizikom od relapsa (Carvalho i Cotter, 2017). Pojedini dokazi upućuju na to da histološka aktivnost može i dalje biti prisutna u 24-40% pacijenata s obilježjima mukozalnog cijeljenja (Mayo endoskopski skor, MES=1). No, isto tako potpuno mukozalno

cijeljenje (MES=0) u svezi je s bitno nižom incidencijom histološke aktivnosti (Guardiola i sur., 2014).

Trenutno odobreni lijekovi u terapiji UC-a mogu djelovati u jednoj ili više faza u procesu cijeljenja mukoze: predepitelna faza (sloj mucina, bakterije i drugi probavni antigeni), epitelna faza (obnova epitelnih stanica) i postepitelna faza (imunski odgovor, modulacija putova posredovanih citokinima i faktorima rasta) (Rieder i sur., 2012).

## 4.2. KONVENCIONALNA I BIOLOŠKA TERAPIJA

**5-aminosalicilna kiselina (5-ASA; mesalazin, mesalamin)** predstavlja I. liniju u indukciji kliničke remisije blago-umjerenog oblika UC-a. Odabir farmaceutskog oblika i doze mesalazina prvenstveno ovisi o lokalizaciji bolesti. Proktitis u pravilu liječimo mesalazinom u obliku supozitorija, 1g dnevno. Za lijevostrani kolitis koristimo 2-3 g mesalazina dnevno, oralno ili 4 g dnevno, topikalno, u obliku klizme. Ekstenzivni kolitis zahtijeva 2-3 g mesalazina dnevno, oralno i 4g topikalno u obliku klizme ili supozitorija 1 g dnevno (Kayal i Shah, 2019). Pacijenti s ekstenzivnim kolitisom ponekad zahtijevaju kombinaciju oralnog i topikalnog mesalazina s kortikosteroidima. U sva tri slučaja, oralna primjena mesalazina zajedno s topikalnom je učinkovitija u odnosu na isključivo oralnu primjenu, u svrhu indukcije kao i održavanja remisije. Mesalazin je standard i u održavanju remisije blago-umjerenog oblika UC-a, a dodatno prevenira razvoj kolorektalnog karcinoma. Za održavanje remisije, mesalazin možemo primijeniti topikalno (distalni kolitis) ili oralno (ekstenzivni kolitis) (Kucharzik i sur., 2020). U slučaju neučinkovitosti pri maksimalnoj dozi mesalazina ili izraženih nuspojava trebamo razmatrati prebacivanje na II. liniju liječenja – **kortikosteroide**. Prednizon se u ovom slučaju primjenjuje u dozi 40-60 mg dnevno per os do stabilizacije simptoma (obično 10-14 dana), nakon čega se doza postepeno smanjuje za 5-10 mg (Langan i sur., 2007). Budezonid možemo primijeniti u oralnom i rektalnom obliku, no niti jedan oblik ne pokazuje nadmoć u odnosu na mesalazin. Oralno primijenjeni budezonid u obliku multi-matriksnog sustava, budezonid-MMX ima minimalnu sistemsku apsorpciju, zbog značajnog metaboliziranja u jetri i povoljniji profil nuspojava, no slabiji učinak u postizanju remisije prema sistemskim kortikosteroidima (Abdalla i Herfarth, 2016). Ukoliko ne možemo postići remisiju oralno primijenjenim kortikosteroidima, preporuka je hospitalizirati pacijenta i primijeniti intravenski oblik, npr. metilprednizolon-natrij u dnevnoj dozi 40-60 mg. Kortikosteroidi nikako nisu prikladni za održavanje remisije i dugotrajnu primjenu zbog izraženih nuspojava i izostanka

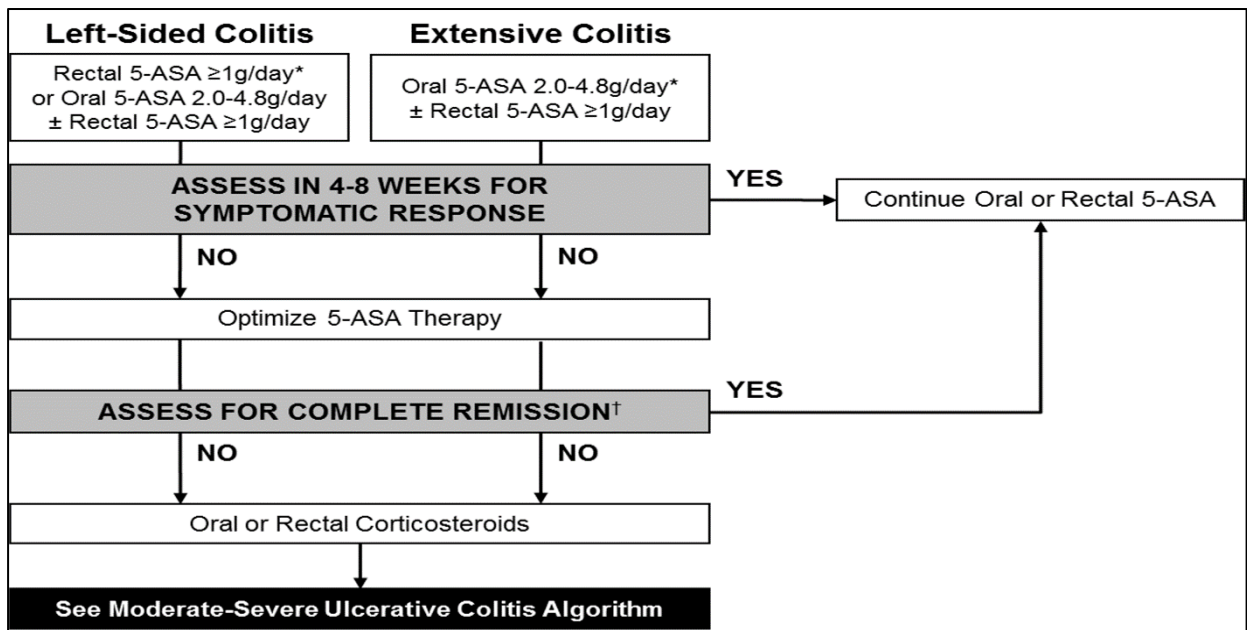
dugotrajne učinkovitosti. Također, ako ne uspijemo postići remisiju i.v. primjenom tijekom 5-7 dana, to može upućivati na složeniji tijek UC-a, pri čemu razlikujemo kortikosteroidno-ovisan i rezistentan tijek (Langan i sur., 2007). Ovisan je onaj u kojemu primijenjena doza lijeka ne može biti niža od 10 mg dnevno unutar 3 mjeseca, a da se pritom simptomi ne vrate. Ovdje nam od pomoći mogu biti *tiopurini*. Budući da terapija proljećem azatioprinom ili aktivnim 6-merkaptopurinom ne ispoljava učinak unutar 3 mjeseca, može biti potrebno kombiniranje s kortikosteroidima. Dakle, tiopurinima dajemo prednost u održavanju remisije spram induciranja remisije (Kucharzik i sur., 2020). Optimalno doziranje za azatioprin je 1,5-2,5 mg/kg dnevno (Adams i Bornemann, 2013). Na temelju Cochrane-sistenskog pregleda utvrđeno je da ukoliko aminosalicilati podbace, azatioprin može pokazati veći učinak u održavanju remisije (Timmer i sur., 2016). Usto, terapija azatioprinom smanjila je rizik za kolektomijom, hospitalizacijom, progresijom stupnja zahvaćenosti crijeva, potrebom za anti-TNF terapijom, kao i rizik za razvoj karcinoma, koji se pripisuju imunomodulatornom djelovanju azatioprina (Wehkamp i Stange, 2018). Lijekovi koji uvelike nalaze primjenu u kortikosteroidno-ovisnom kliničkom tijeku uz tiopurine su *biološki lijekovi*. Među korištenima su: anti-TNF monoklonalna protutijela - adalimumab, golimumab, infliksimab, anti-integrinska monoklonalna protutijela - vedolizumab i anti-interleukinska monoklonalna protutijela – ustekinumab (Kobayashi i sur., 2020; Bhattacharya i Osterman, 2020). Od nedavno su dostupni i biosimilari adalimumaba i infliksimaba, čija upotreba ubrzano raste. Anti-TNF lijekovi su usmjereni na proupalni citokin, TNF koji posreduje intestinalnu upalu i povišen je u pacijenata s aktivnim oblikom bolesti. Očekivano vrijeme potrebno za klinički odgovor varira od 1 do 8 tjedana. Infliksimab se primjenjuje i.v., a adalimumab i golimumab s.c. (Kayal i Shah, 2019). U meta-analizi 6 studija (uključeno 1823 pacijenata s umjereno-teškim oblikom UC-a), skupina pacijenata koja ja primala anti-TNF terapiju imala je 2,5 puta veću vjerojatnost postizanja remisije naspram placebo skupine (Stidham i sur., 2014). Različita anti-TNF protutijela nikada nisu direktno komparativno ispitivana, ali u dvije meta-analize, infliksimab se istaknuo kao najučinkovitiji (Singh i sur., 2018). Kombiniranom terapijom infliksimaba i azatioprina postizemo bolji učinak, u odnosu na monoterapiju infliksimaba ili azatioprina. Vedolizumab je humanizirano monoklonalno protutijelo koje prepoznaje  $\alpha_4\beta_7$  membranski glikoprotein eksprimiran na staničnoj površini cirkulirajućih B i T limfocita i selektivno blokira njihovu intestinalnu cirkulaciju. Primjenjuje se i.v. u obje faze, indukciji i održavanju, a klinički odgovor može se očekivati unutar 6 tjedana od primitka 1. doze (Bhattacharya i Osterman, 2020). U odnosu na anti-TNF lijekove, nalazimo povoljniji profil nuspojava zbog intestinalne selektivnosti, a njegova primjena nije povezana sa značajnijim rizikom za razvoj infekcija ili

karcinoma (Kayal i Shah, 2019). Ustekinumab, monoklonalno protutijelo usmjereno na p40 podjedinicu IL-12 i IL-23, najnoviji je biološki lijek odobren za umjereno-teški oblik UC-a (Bhattacharya i Osterman, 2020). Za indukciju remisije primjenjujemo i.v. jednokratnu dozu, a za održavanje remisije višekratne doze, s.c. Klinički odgovor može se očekivati unutar 3-6 tjedana od uspostave indukcije remisije. Poput vedolizumaba i ustekinumab nudi povoljan profil nuspojava i nizak rizik za razvoj infekcija (Kayal i Shah, 2019). Kortikosteroidno rezistentan ili refraktoran klinički tijek je onaj u kojemu se remisija ne može postići sa standardnom dozom prednizolona (1 mg/kg) u klinički prihvatljivom vremenskom periodu. Lijekovi koje koristimo u steroidno ovisnom tijeku, mogu se koristiti i u refraktornom tijeku. Odabir ovisi o brzini nastupa djelovanja, dobi pacijenta, potencijalnim nuspojavama te zahtijeva individualni klinički pristup. Obično se odabiru brzo i dugodjelujući lijekovi poput anti-TNF protutijela, ustekinumaba ili tofacitiniba. Fulminantni kolitis predstavlja teško kliničko stanje koje uvijek zahtijeva hospitalizaciju. Ukoliko nema kliničkog poboljšanja nakon 3-4 dana otkako smo i.v. primijenili visoku dozu kortikosteroida, moramo se odlučiti za alternativu – žurnu proktokolektomiju ili terapiju *inhibitorom kalcineurina* (ciklosporin/takrolimus) ili infliksimabom (Kucharzik i sur., 2020). Ciklosporin izravno inhibira kalcineurin - proteinsku fosfatazu uključenu u put regulacije transkripcije gena za citokine – IL-2, IL-3, IL-4 i TNF- $\alpha$ . U randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju (uključeno 11 pacijenata s akutnim teškim simptomima) njih 9 je postiglo klinički odgovor unutar tjedan dana (Lichtiger i sur., 1994). Ciklosporin primjenjujemo hospitaliziranim pacijentima u obliku kontinuirane i.v. infuzije uz stalni nadzor kako bismo postigli ciljane koncentracije, dok klinički odgovor obično vidimo unutar 2-3 dana. Odluka o odabiru između ciklosporina i infliksimaba ovisi o pacijentovoj preferenciji, komorbiditetima, zdravstvenom osiguranju i sl. Primjerice, ciklosporin nije prikladan kod pacijenata s bubrežnom bolešću, hipertenzijom, niskim serumskim kolesterolom (Kayal i Shah, 2019). Ako smo remisiju postigli infliksimabom i azatioprinom, terapiju održavanja remisije možemo nastaviti kombinacijom ili monoterapijom (ovisno koji je od spomenuta dva pacijent do tada uzimao). Ako je pak za indukciju remisije zaslužan ciklosporin, održavanje remisije možemo nastaviti azatioprinom, tofacitinibom ili biološkom terapijom (Kucharzik i sur., 2020). Takrolimus, iako se smatra potentnijim inhibitorom kalcineurina od ciklosporina, zbog ograničenih spoznaja i potrebe za dodatnim studijama, rijetko primjenjujemo (Kayal i Shah, 2019). U tablici 3. prikazani su potencijalni mehanizmi kojima konvencionalna i biološka terapija dovodi do mukozalnog cijeljenja. Na slikama 3.1. i 3.2. prikazane su kliničke smjernice za liječenje UC-a.

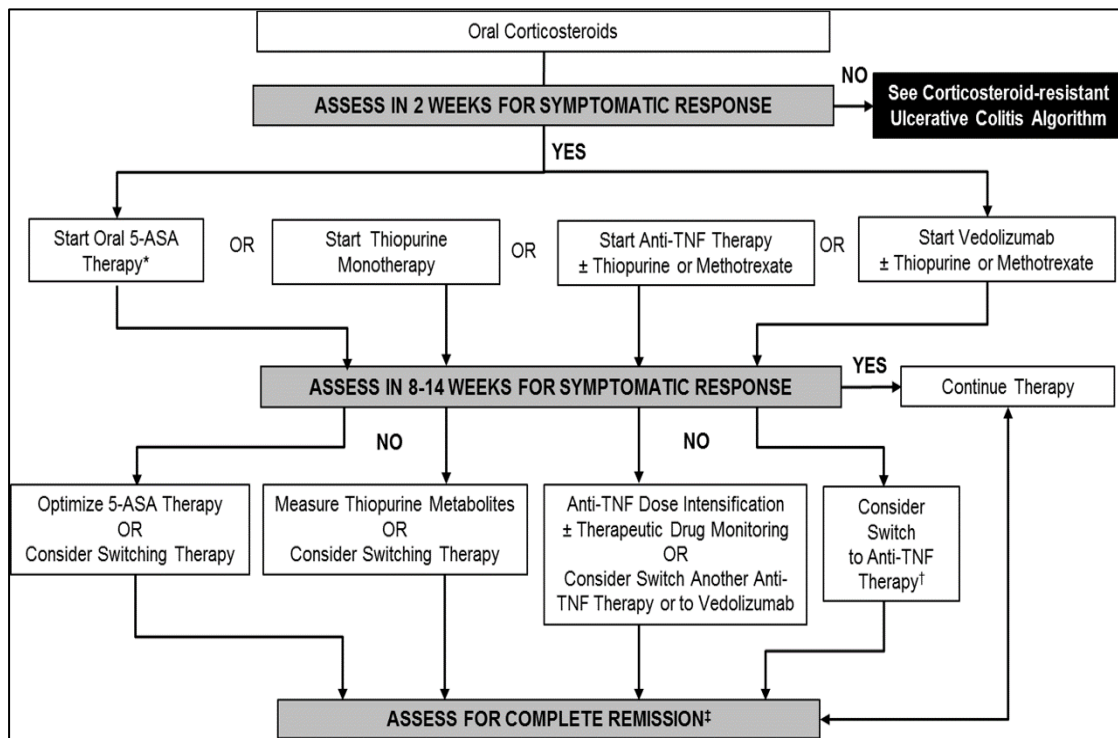
Tablica 3. Mehanizmi mukozalnog cijeljenja konvencionalnih i bioloških lijekova u UC-u

<b>Terapijska skupina</b>	<b>Mehanizam postizanja mukozalnog cijeljenja</b>
<b>Kortikosteroidi (glukokortikoidi)</b>	Moduliranje ekspresije transkripcijskog faktora NF- $\kappa$ B (povezan s histološkim anomalijama) i proupalnih citokina (izravan utjecaj na migraciju i proliferaciju epitelnih stanica) (Bruscoli i sur., 2021)
<b>Aminosalicilati</b>	Moduliranje ekspresije transkripcijskog faktora NF- $\kappa$ B i proupalnih citokina; potiskivanje gena za ciklooksigenazu-2 (COX-2); smanjenje stvaranja prostaglandina i leukotriena; indukcija apoptoze; uklanjanje slobodnih kisikovih radikala (Bantel i sur., 2000; Beiranvand, 2021)
<b>Imunomodulatori (azatioprin i 6-merkaptopurin)</b>	Smanjenje infiltracije imunskih stanica u mukozi i submukozi; indukcija apoptoze i ograničavanje proliferacije imunskih stanica te konačno zatvaranje upalne kaskade (D'Haens i sur., 1999)
<b>Inhibitori kalcineurina (ciklosporin i takrolimus)</b>	Smanjenje broja TNF-oslobađajućih stanica (prema engl. tumor necrosis factor) u mukozi uz kontroliranje B-posredovanog (humoralnog) i T-posredovanog (staničnog) imunskog odgovora (Carvalho i Cotter, 2017)
<b>Anticitokinska protutijela Anti-TNF (infliksimumab, adalimumab, golimumab) Anti-IL-12/IL-23 (ustekinumab)</b>	Smanjenje infiltracije imunskih stanica kao i proliferacije T-limfocita u lamini proprijji; potiskivanje ekspresije gena za metaloproteinaze i proupalne molekule  Obnova mukoze (smanjenje intestinalne permeabilnosti, aktivacija fibrobrasta, očuvanje epitelne regeneracije) (Carvalho i Cotter, 2017)
<b>Anti-integrinska protutijela (vedolizumab)</b>	Ograničavanje vezanja B- i T- limfocita za vaskularne endotelne stanice crijeva te posljedično migracije prema lamini proprijji (Carvalho i Cotter, 2017)





Slika 3.1. Kliničke smjernice u liječenju blago-umjerenog UC-a kod nehospitaliziranih pacijenata (Bressler i sur., konsenzus u Torontu, 2015)

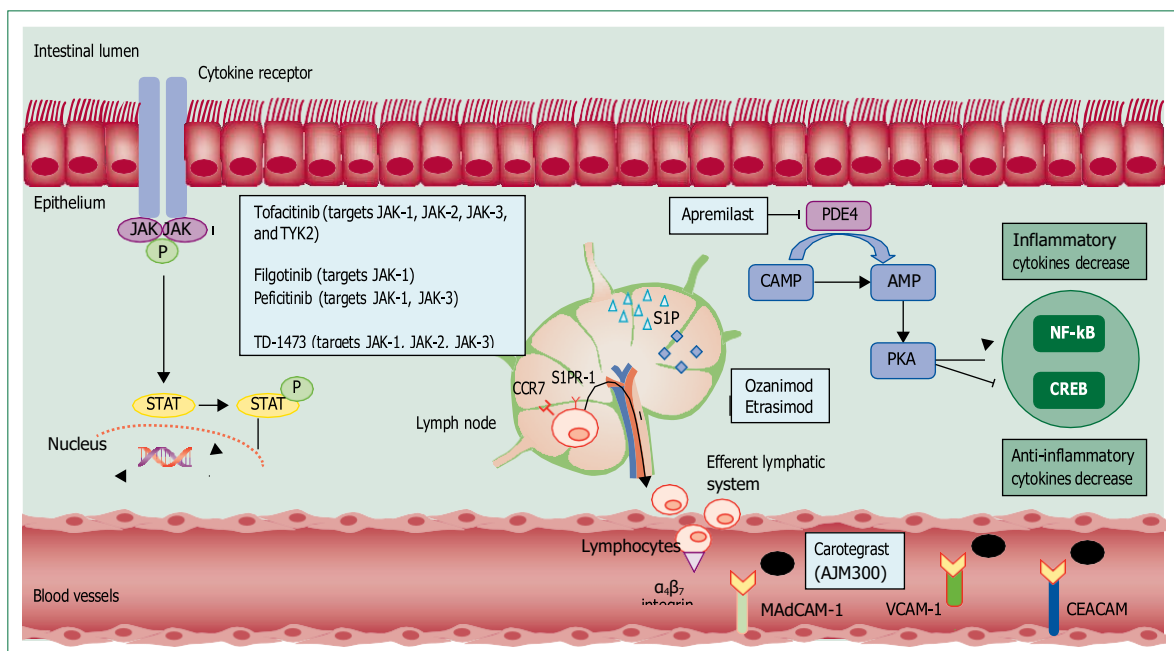


Slika 3.2. Kliničke smjernice u liječenju umjerenno-teškog UC-a kod nehospitaliziranih pacijenata (Bressler i sur., konsenzus u Torontu, 2015)

### 4.3. NOVA NISKOMOLEKULSKA ORALNA PRECIZNA TERAPIJA

Nove precizne lijekove za UC karakteriziraju kratko vrijeme polueliminacije, relativno uski terapijski indeks, neznatna imunogeničnost, oralni put primjene. Stoga, prednosti koje možemo očekivati su mogućnost alternative za pacijente koji ostvaruju imunogene odgovore pri biološkoj terapiji, mogućnost pridruživanja drugim lijekovima čime dobivamo inovativne kombinacije, nadalje mogu poslužiti i boljem razumijevanju „stop and start“ terapijskih strategija. Oralna primjena nosi za sobom bolju suradljivost pacijenata te olakšan transport/skladištenje. S druge strane, neki od potencijalnih nedostataka, bili bi potreba za višestrukim doziranjem tijekom dana, upitna biodostupnost, moguće nuspojave i dr. Prema mehanizmu djelovanja nove precizne lijekove možemo klasificirati u nekoliko razreda (Antonelli i sur., 2018) (Slika 4.):

- a) JAK inhibitori – smanjuju produkciju različitih citokina
- b) S1PR modulatori – sprječavaju izlazak limfocita iz limfnih čvorova
- c) Inhibitori PDE4 – povećavaju koncentraciju cikličkog AMP-a
- d) LT-02 – analog fosfatidilkolina
- e) AJM300 – blokira cirkulaciju limfocita iz krvnih žila u laminu propriju



Slika 4. Novi precizni lijekovi i njihove mete u liječenju UC-a (Shivaji i sur., 2020)

#### 4.3.1. JAK INHIBITORI (INHIBITORI JANUS KINAZE)

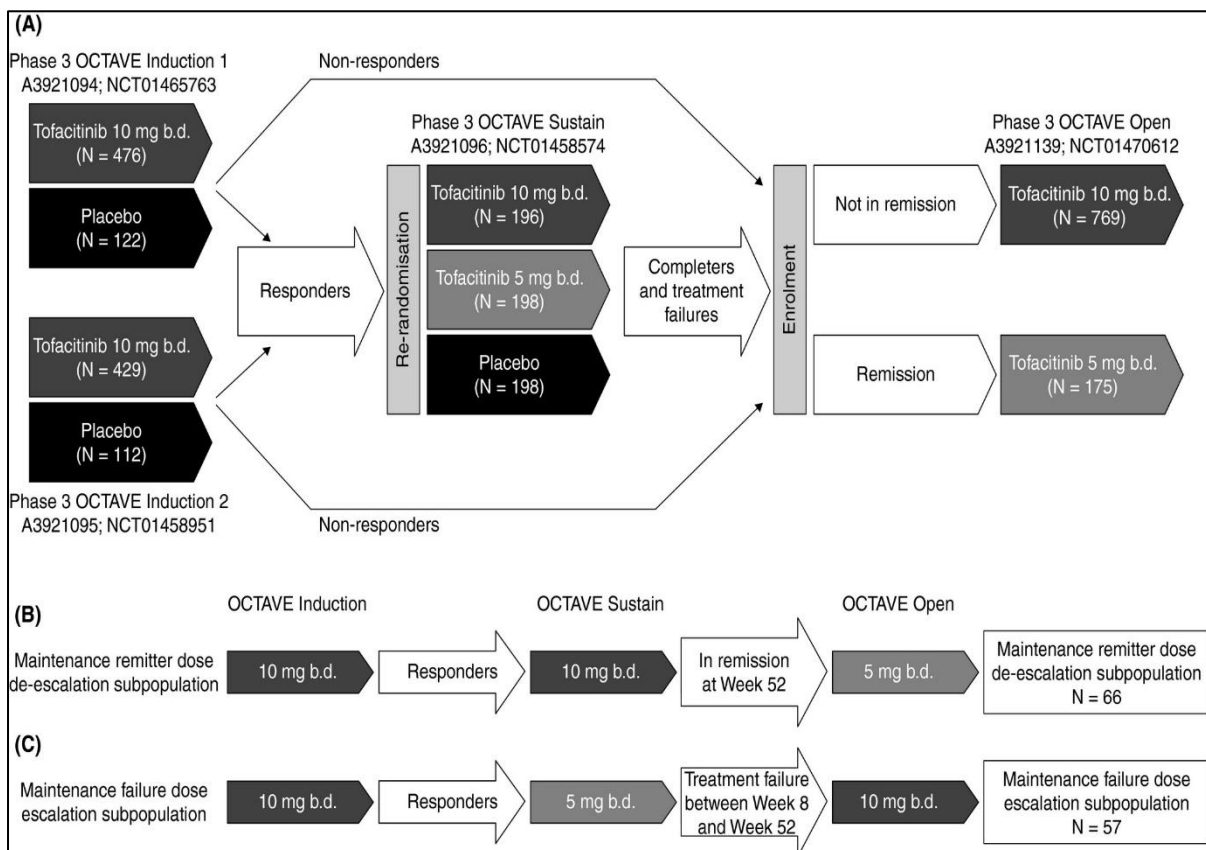
Janus kinaze pripadaju skupini tirozinskih kinaza koja uključuje: JAK-1, JAK-2, JAK-3 i TYK-2 (tirozin-kinaza 2). JAK inhibitori (JAKi) djeluju protuupalno modulirajući urođeni i stečeni imunosni odgovor. Svoj učinak ispoljavaju natječući se s ATP-om za vezno mjesto na kinaznoj domeni čime inhibiraju fosforilaciju i aktivaciju JAK-a i posljedičnu aktivaciju STAT transkripcijskih faktora. Jednom kada su inhibirali transkripciju, sinteza citokina biva smanjena, s tim da JAKi mogu inhibirati različite citokine istovremeno, a opet imati manji rizik od imunogeničnosti naspram monoklonalnih protutijela. Nova JAKi generacija je najselektivnija do sada, no njihova je selektivnost, pretpostavlja se, dozno i tkivno ovisna (Shivaji i sur., 2020).

##### 4.3.1.1. Pan-JAK (NESELEKTIVNI) INHIBITORI

**Tofacitinib** je oralni neselektivni JAKi koji inhibira sve 4 JAK izoforme, s većom selektivnošću prema JAK-1 i JAK-3. Inhibira fosforilaciju i aktivaciju JAK-a i daljnju transkripciju čime suprimira sintezu citokina: IL-2, -4, -6, -7, -9, -12, -15, -21, -23 i IFN- $\gamma$  (Shivaji i sur., 2020). Odobren je za odrasle pacijente, umjereno-teškog oblika UC-a koji slabo reagiraju ili s vremenom gube odgovor na ili pak ne podnose konvencionalnu ili biološku terapiju. U fazi II kliničkih ispitivanja 2012.g. utvrđena je učinkovitost tofacitiniba u UC-u. U ispitivanju su sudjelovala 194 pacijenta, četiri su skupine primale tofacitinib 2 puta dnevno u dozama 0,5, 3, 10 i 15 mg tijekom 8 tjedana, peta je bila placebo skupina. U skupini (15 mg) 78% pacijenata je povoljno reagiralo na tofacitinib u smislu indukcije kliničkog odgovora (primarni cilj) i kombinirano kliničke remisije i endoskopskog odgovora i remisije (sekundarni cilj) (Sandborn i sur., 2012). Izmjerene su i značajno niže koncentracije CRP-a i fekalnog kalprotektina (Sandborn i sur., 2012). Kako su kod skupine (15 mg) zamijećene nuspojave poput viralnih infekcija (primarno Herpes zoster) i dislipidemije, odlučeno je da se u fazi III kliničkih ispitivanja primjenjuje pojedinačna doza od 10 mg tofacitiniba (Antonelli i sur., 2018). U fazi III provodio se OCTAVE (prema engl. Oral Clinical Trials for tofacitinib in ulcerative colitis; klinička ispitivanja oralno primijenjenog tofacitiniba u UC-u) program koji je obuhvatio 2 randomizirane, dvostruko slijepe, placebo kontrolirane, induksijske studije u trajanju 8 tjedana, 1 randomiziranu, dvostruko slijepu, placebo kontroliranu, studiju održavanja remisije u trajanju 52 tjedna i 1 „open-label extension“ studiju (Ferrante i Sabino, 2020; Antonelli i sur., 2018; Shivaji i sur. 2020.) (Slika 5). U induksijskim studijama 1 i 2 sudjelovalo je 1139 pacijenata kojima je nasumično dodijeljen tofacitinib (10 mg, 2 puta dnevno, indukcija remisije) ili placebo u omjeru 4:1 tijekom 8 tjedana. Primarni cilj bio je uspostava kliničke

remisije, a sekundarni mukozalno cijeljenje (Mayo bodovi: 0 ili 1) nakon 8. tjedna (Sandborn i sur., 2017). U studiji 1, 18,5% pacijenata koji su primali tofacitinib postiglo je remisiju naspram 8,2% pacijenata iz placebo skupine, u studiji 2 omjer remisije bio je 16,6 % naspram 3,6%. Rezultati za mukozalno cijeljenje u studiji 1 bili su 31,3% naspram 15,6%, a u studiji 2, 28,4% naspram 11,6% pacijenata. Važno je napomenuti da, iako na temelju rezultata učinkovitost tofacitiniba ne djeluje uvjerljivo, pacijenti uključeni u ispitivanja imali su refraktorne simptome te nisu prethodno reagirali na konvencionalnu/biološku terapiju. Podskupine uključene u ispitivanje (pod terapijom anti-TNF/ bez anti-TNF terapije) pokazale su podjednake rezultate (Antonelli i sur., 2018). Pacijenti koji nisu postigli klinički odgovor nakon 8. tjedna, mogli su nastaviti s „open-label extension“ studijom sljedećih 8 tjedana uz doziranje 10 mg dva puta dnevno, a pacijenti koji su postigli remisiju u dozi 5 mg dva puta dnevno. Nakon 8 tjedana produljene studije, 51,2% pacijenata (od onih koji nisu postigli remisiju u indukcijskim studijama) postiglo je klinički odgovor, dok je ukupan postotak pacijenata s postignutim kliničkim odgovorom nakon 16 tjedana (uključujući i indukcijske studije) iznosio 74,0% naspram 57,6 % pacijenata iz indukcijskih studija 1 i 2. Podatak koji ide u prilog dugotrajnoj učinkovitosti tofacitiniba je da od 74,0% pacijenata, njih 72,9% je zadržalo klinički odgovor nakon 52. tjedna, dok ih je redom 45,1%, postiglo kliničku remisiju, 45,1%, remisiju neovisnu o kortikosteroidima, a 54,4% mukozalno cijeljenje (Ferrante i Sabino, 2020). U studiji održavanja remisije, 593 pacijenta koja su reagirala na tofacitinib u indukcijskim studijama 1 i 2, ponovno su nasumično raspoređena u omjeru 1:1:1 u skupine: placebo: tofacitinib 5 mg 2 puta dnevno: tofacitinib 10 mg 2 puta dnevno. Klinička je remisija u ovoj studiji zabilježena kod značajno većeg postotka pacijenata na tofacitinibu naspram placebo skupine, a isto tako i mukozalno cijeljenje. Kliničku remisiju postiglo je 35,4% (skupina 5 mg), 47,3% (skupina 10 mg) i 5,1% (placebo skupina), dok je mukozalno cijeljenje postignuto u 37,4% (skupina 5 mg), 45,7% (skupina 10 mg) i 13,1% (placebo skupina) pacijenata (Sandborn i sur., 2017). Tofacitinib je pokazao prihvatljiv profil sigurnosti u obje indukcijske studije, s nuspojavama oportunističkih infekcija, poput gripe i nazofaringitisa. Rizik za razvoj infekcija bio je značajno veći u skupini 10 mg tofacitiniba u obje indukcijske studije u odnosu na placebo. U studiji održavanja, pacijenti koji su primali tofacitinib od 10 mg imali su značajno veći udio infekcija *Varicella zoster* virusom u odnosu na skupinu 5mg i placebo. Sveukupna incidencija u pacijenata izloženih tofacitinibu iznosila je 5,6% (Sandborn i sur., 2019b). Podatci o učinkovitosti i sigurnosti tofacitiniba u trudnoći su manjkavi. U fazi II i III kliničkih ispitivanja nisu ustanovljene fetalne smrti, neonatalne smrti niti kongenitalne malformacije, dok je udio spontanih pobačaja iznosio 10,5%, što odgovara statistici opće populacije, no broj zabilježenih

trudnoća je bio premali da bismo mogli zaključiti o sigurnosti tofacitiniba u trudnoći (Mahadevan i sur., 2018). Američka agencija za hranu i lijekove (FDA, prema engl. U.S. Food and Drug Administration) i Europska agencija za lijekove (EMA, prema engl. European Medicines Agency) su 2019.g. izdale preporuku da liječnici ne propisuju tofacitinib u dozi 10 mg 2 puta dnevno pacijentima pod povećanim rizikom od tromboze, osim ako nije dostupno drugo liječenje, a zbog nađenog povećanog rizika od venske tromboembolije u pacijenata koji su primali tofacitinib u reumatoidnom artritisu, iako za sada povišeni rizik u UC-u nije nađen (Desai i sur., 2019; Sandborn i sur., 2019) . FDA također predlaže primjenu tofacitiniba isključivo osobama koje ne podnose ili ne reagiraju na anti-TNF terapiju. EMA upozorava na povećani rizik od ozbiljnih infekcija u pacijenata iznad 65 godina pa sukladno tomu primjena u ovoj dobnoj skupini je opravdana samo ako nema druge terapijske opcije (Shivaji i sur., 2020).



Slika 5. OCTAVE program faze III kliničkih ispitivanja tofacitiniba (onlinelibrary.wiley.com)

Svojstva koja pripisujemo tofacitinibu, a čine ga pogodnim u liječenju umjereno-teškog oblika UC-a su brza apsorpcija, brz početak djelovanja i značajno smanjenje simptoma bolesti u ranoj

fazi liječenja (Shivaji i sur., 2020). Apsorbira se uz oralnu bioraspoloživost od 74%, a učinak hrane na apsorpciju nije ispitan u kliničkim studijama. Metabolizira se većinski putem CYP3A4. Klirens tofacitiniba odvija se približno 70%-tno putem jetre, dok se 30% izluči bubrezima. Identificirano je 8 metabolita uz ishodišni spoj radiološkom analizom te se farmakološka aktivnost pripisuje ishodišnom spoju (<https://medately.co/hr>). Tofacitinib pokazuje nadmoć kako u postizanju indukcije tako i u mukozalnom cijeljenju kada se primjenjuje kao II. linija nakon anti-TNF terapije prema rezultatima obuhvatne mrežne meta-analize (Singh i sur., 2018).

**Peficitinib** – oralni je JAKi s blagom selektivnošću prema JAK-3, u odnosu na JAK-1, JAK-2 i TYK-2 (Ferrante i Sabino, 2020). U kliničkoj fazi IIb provodilo se dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, randomizirano ispitivanje peficitiniba na 219 pacijenata s umjereno-teškim oblikom UC-a. Pacijenti su nasumično raspoređeni u skupine 25 mg, 1 put dnevno; 75 mg, 1 put dnevno; 75 mg, 2 puta dnevno ili 150 mg, 1 put dnevno i placebo. Nije nađena značajna povezanost doza-učinak, iako su klinički odgovor, klinička remisija i endoskopska remisija imale trend rasta u dozi od 75 mg pa naviše. Najveća razlika u odgovoru bila je između skupine (150 mg) i placebo skupine: 27,3% prema 7,0% pacijenata s ostvarenom kliničkom remisijom, te 45,5% prema 18,6% s endoskopskom remisijom. Podatak koji ne ide u prilog učinkovitosti peficitiniba su tek neznatno snižene vrijednosti CRP-a i fekalnog kalprotektina u skupinama koje su primale lijek. Sigurnosni profil ovisi o primijenjenoj dozi, a ozbiljne nuspojave nisu zapažene (Sands i sur., 2018).

**TD-1473 (izencitinib)** – dizajniran je kao oralni, crijevno-selektivan, potentan pan-JAK inhibitor, tehnikom dizajna lijeka temeljenog na strukturi (SBDD, engl. structure-based drug design). Zahvaljujući tome postižemo visoku izloženost lijeku u crijevima, a niske sistemske koncentracije te posljedično manje nuspojave. TD-1473 inhibira JAK-posredovanu signalizaciju kako u stanicama miša, tako i u humanim. U usporedbi s tofacitinibom, potentniji je oko 40 puta u inhibiciji TYK-2, što nam govori da možemo očekivati dodatne kliničke benefite, kao što je moduliranje upalnog odgovora posredovanog IL-12 i IL-23 ako uzmemo u obzir da IL-12 i IL-23 signaliziraju preko JAK-2 i TYK-2, ali ne i preko JAK-1 i JAK-3. Primjena lijeka na miševima nije pokazala pad u broju pojedinih vrsta leukocita, a subjekti su terapiju dobro podnosili tijekom 4 tjedna ispitivanja bez značajnijih promjena hematoloških parametara, što vjerojatno možemo pripisati crijevno-selektivnom učinku. Stoga TD-1473 svakako nalazi svoj put do faze II i III u kojima će njegova učinkovitost biti pomno ispitana (Sandborn i sur., 2019a).

#### 4.3.1.2. SELEKTIVNI JAK INHIBITORI

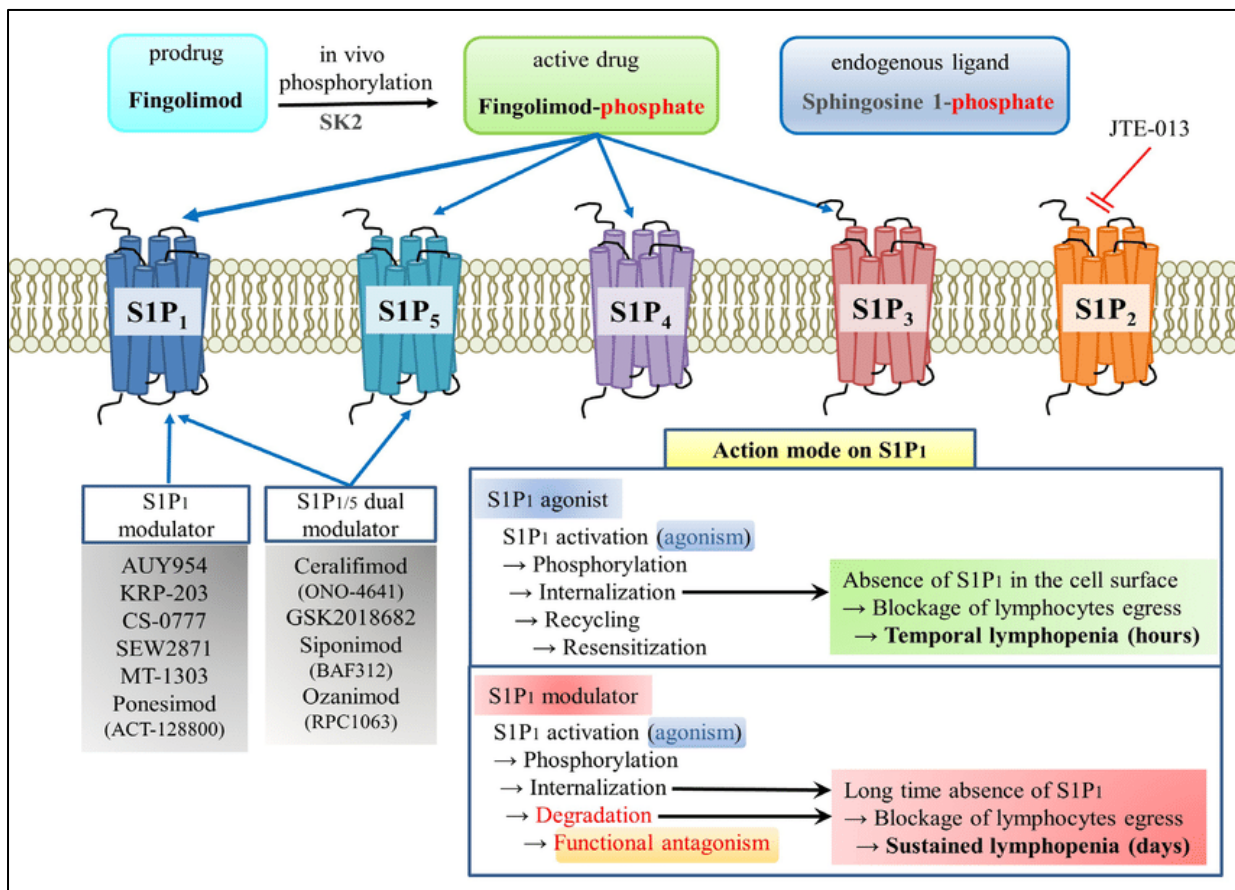
**Filgotinib** je oralni, JAK-1 selektivni inhibitor. U pretkliničkim istraživanjima utvrđena je testikularna toksičnost na modelima štakora i pasa, na što je FDA izdala upozorenje, a nastavno na to pokrenuta je zasebna MANTA studija sigurnosti. Ovo dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje uključuje muškarce s umjereno-teškim oblikom UC-a kojima se mjeri spermalna koncentracija u 13. tjednu primjene lijeka (Kavanaugh i sur., 2017, Westhovens i sur., 2017). Preliminarni podatci ne govore za pojačanu gonadotoksičnost. U istraživanju kliničke faze IIb/III, dvostruko slijepoj, randomiziranoj, placebo kontroliranoj, SELECTION studiji ispitivani su učinkovitost i sigurnost. Provedena su dva induksijska i jedno ispitivanje održavanja remisije, a uključeno je ukupno 1348 pacijenata podijeljenih u skupine: filgotinib (100 mg), (200 mg) i placebo. Zaključeno je da se filgotinib 200 mg dobro podnosi te da je učinkovit u induciranju i održavanju kliničke remisije u pacijenata s umjereno-teškim oblikom UC-a u usporedbi s placebom (nakon 58 tjedana 37,2% pacijenata u skupini (200mg) prema 11,2% u skupini placebo) (Feagan i sur., 2021).

**Upadacitinib** je oralni, selektivni JAK-1 inhibitor čije podatke o sigurnosti i učinkovitosti nalazimo unutar U-ACHIEVE studije. Riječ je o randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji kliničke faze II u koju je uključeno 250 pacijenata s refraktornim simptomima umjereno-teškog oblika UC-a, a koji su raspoređeni u skupine: upadacitinib (7,5 mg), (15 mg), (30 mg), (45 mg) i placebo. Primarni cilj, postizanje kliničke remisije, javlja se pri dozama od 15 mg pa naviše. Ostali ciljevi, kliničko i histološko poboljšanje odnosno remisija, također su postignuti u značajno većem broju u skupinama – upadacitinib u odnosu na placebo (Sandborn i sur., 2020a). Endoskopsku remisiju (ES=0) postigle su skupine (30 mg) i (45 mg). Nuspojave su kao i kod ostalih JAKi uglavnom ograničene na oportunističke infekcije. Usto je u ovoj studiji zabilježen i jedan slučaj duboke venske tromboze i plućne embolije, pri čemu treba uzeti u obzir da IBD pacijenti imaju 2 do 3 puta veći rizik za razvoj tromboza prema općoj populaciji. Zbog manjeg broja sudionika i nedovoljnog trajanja ispitivanja sigurnost upadacitiniba, ostaje predmetom istraživanja faze III (Sandborn i sur., 2020).

#### 4.3.2. S1PR MODULATORI/AGONISTI

Sfingozin-1-fosfat (S1P) je bioaktivni lipidni medijator smješten s unutarnje strane membrane te se translocira na vanjsku (izvanstaničnu) stranu kako bi ispoljio svoje biološke učinke

aktivacijom specifičnih receptora spregnutih G-proteinima (prema engl. G-protein-coupled receptors, GPCRs), a u ovom slučaju S1P receptora (S1PR-1-5) (Danese i sur., 2018). S1P regulira različite stanične i organske funkcije: proliferaciju, diferencijaciju, migraciju, imunski odgovor, promet B- i T- limfocita, održavanje vaskularne stabilnosti i sl. (Park i Im, 2017). S1PR mogu biti različito stanično i tkivno ekspimirani i distribuirani pa tako podtipovi 2 i 3 mogu biti udruženi s pulmonalnim, kardiovaskularnim i tumorskim događajima, dok su podtipovi 1, 4 i 5 uključeni u regulaciju imunološkog sustava te su nam u kontekstu ciljane terapije UC-a od većeg značaja. S1PR-1 sprječavaju izlazak limfocita iz limfnih čvorova i putovanje prema upaljenom području čime moduliraju imunski odgovor (Peyrin-Biroulet i sur., 2017). Fingolimod je prvi oralni S1PR agonist koji je FDA odobrila za liječenje relapsa multiple skleroze 2010. godine. Njegova neselektivnost prema S1PR uzrokuje brojne nuspojave i ukazuje na potrebu za razvojem selektivnijih analoga (Park i Im, 2017).



Slika 6. Mehanizmi djelovanja različitih S1PR agonista/modulatora (Park i Im, 2017)

Mehanizam djelovanja S1PR agonista/modulatora pokazuje se na primjeru fingolimoda (Slika 6). U *in vivo* uvjetima, fingolimod se aktivira fosforilacijom pomoću sfingozin kinaza (SK-2). Aktivni lijek (fingolimod-fosfat) može aktivirati S1PR-1, -3, -4, -5 (agonist), a aktivacija S1PR-



1 u limfocitima vodi do GRK-2- (GPCRs kinaze) posredovane fosforilacije C-terminalnog kraja S1PR-1. To posljedično privlači  $\beta$ -arestine i vodi k internalizaciji S1PR-1 čime se receptori izlažu proteolitičkoj razgradnji i time je onemogućena obnova istih što rezultira smanjenjem ekspresije receptora s plazmatske strane membrane (modulator). Smanjenje ekspresije receptora predstavlja signal koji sprječava izlazak limfocita iz sekundarnih limfoidnih organa, a samim time smanjen je i broj cirkulirajućih B i T limfocita. Krajnja točka u mehanizmu djelovanja S1PR agonista označava limfopeniju koja je privremena (traje satima), dok kod agonista/modulatora limfopenija je trajna i traje danima te vodi do imunosupresije (Park i Im, 2017).

**Ozanimod** je selektivni S1PR-1 i S1PR-5 dualni modulator koji dovodi do internalizacije modulator - receptor kompleksa i degradacije receptora što farmakodinamski rezultira brzim povratnim smanjenjem cirkulirajućih limfocita. Izlazak limfocita iz timusa, limfnih čvorova i Peyerovih ploča zavisen je o S1P gradijentu između limfoidnog tkiva i krvne plazme. Naime, koncentracija S1P je visoka u krvi i limfi, a niska u tkivima i međustaničnoj tekućini, čime nastane gradijent koncentracije (Danese i sur., 2018). Pojačanom regulacijom S1PR-1 eksprimiranih na limfocitima, ozanimod sprječava odgovor na S1P gradijent i napuštanje limfocita iz perifernog limfoidnog tkiva (Scott i sur., 2016.). Ovo je primjer funkcionalnog antagonizma kojim smanjujemo broj cirkulirajućih limfocita, autoreaktivnih limfocita i blokiramo njihov promet na mjesto upale. Za razliku od fingolimoda, ne zahvaća S1PR-3 receptore što je poželjno jer se profibrotička aktivnost, prolongacija QT-intervalu i hipertenzija kao nuspojave fingolimoda upravo dovode u svezu s aktivacijom ovih receptora (Scott i sur., 2016). Ozanimod pokazuje dobru oralnu bioraspodjelu i intenzivan metabolizam kojim nastaju 2 glavna aktivna metabolita, ujedno i nositelji djelovanja lijeka te jedan glavni inaktivan metabolit među 14 identificiranih metabolita (Surapaneni i sur., 2021). TOUCHSTONE studija kliničke faze II uključila je 197 oboljelih s umjereno-teškim oblikom UC-a, bila je dvostruko slijepa, placebo kontrolirana i randomizirana studija, a ispitanici su bili randomizirani u skupine: ozanimod (0,5 mg), (1 mg) i placebo. Nakon 8. tjedna, skupina (1 mg) pokazala je blago višu stopu kliničke remisije naspram placebo skupine (16% vs. 6%) (Sandborn i sur., 2016). Pacijenti koji nisu odgovarali na terapiju (86%), uključeni su u „open-label“ produljenu studiju, u kojoj su nastavili ili započeli primati dozu od 1 mg. Nakon 56. tjedna, stope kliničkog odgovora i kliničke remisije iznosile su: 71,2 % i 54,7%, a sekundarni ishodi: histološka remisija 18,2%, endoskopsko poboljšanje 22,9%, endoskopska remisija 5,9% i mukozalno cijeljenje 2,4% (Sandborn i sur., 2021). Među češćim nuspojavama zabilježene su hipertenzija

(5,9%) i infekcije gornjeg respiratornog trakta (5,9%) (Ghezala i sur., 2021). Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PMLE) uočena je kod pojedinih bolesnika s multiplom sklerozom na terapiji fingolimodom, a dovodi se u svezu s učinkom na S1PR. Iako je rizik za razvoj nuspojave nizak, ozanimod je također uključen u praćenje ove nuspojave (Mills i sur., 2018; Berger i sur., 2018).

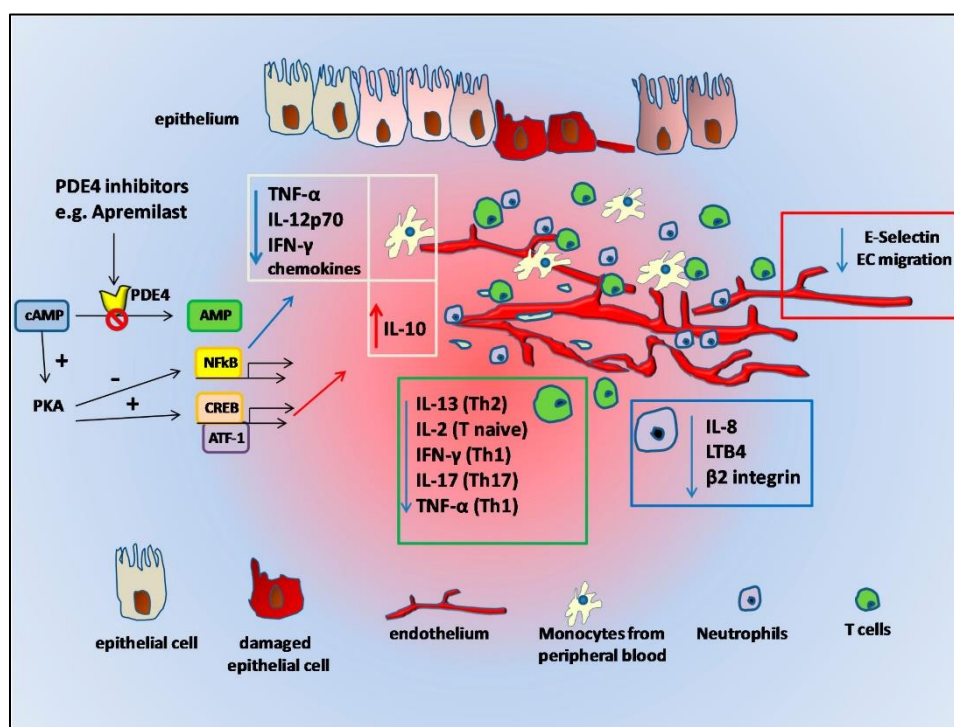
**Etrazimod** je selektivni S1PR-1 modulator. Učinkovitost i sigurnost etrazimoda ispitivane su OASIS studijom - randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija kliničke faze IIb u odraslih s umjereno-teškim oblikom aktivnog UC-a i „open-label extension“ studijom tijekom 52 tjedna. Ukupno 156 pacijenata podijeljeno je u skupine etrazimod (1 mg), (2 mg) i placebo, jedanput dnevno tijekom 12 tjedana, a pacijenti koji su potom nastavili s „open-label extension“ studijom su uzimali etrazimod (2 mg) tijekom dodatnih 34-40 tjedana (Sandborn i sur., 2020b; Vermeire i sur., 2021). Po završetku OASIS studije, 41,8% pacijenata (etrazimod 2 mg) imalo je endoskopsko poboljšanje naspram 17,8% pacijenata u placebo skupini. Nuspojave su bile blage do umjerene. Kod 3 pacijenta zamijećen je prolazni AV blok nižeg stupnja (prisutan u anamnezi). Od ukupno 118 pacijenata koji su pristupili „open-label extension“ studiji, njih 92 je istu i dovršilo. 85% pacijenata od onih koji su postigli klinički odgovor nakon 12. tjedna, 60% pacijenata od onih koji su postigli kliničku remisiju i 69% pacijenata od onih koji su postigli endoskopsko poboljšanje je zadržalo stanje do kraja ispitivanja (52. tjedna). Kortikosteroidno neovisna klinička remisija postignuta je u 22% od ukupnog broja pacijenata (Vermeire i sur., 2021).

#### 4.3.3. OSTALI NISKOMOLEKULSKI ORALNI PRECIZNI LIJEKOVI

Neki od ostalih oralnih preciznih lijekova male relativne molekulske mase koji imaju potencijalnu primjenu u liječenju UC-a su: apremilast - inhibitor fosfodiesteraze, AJM300 – anti-integrin, LT-02 – analog fosfatidilkolina, ABX464 - antiviralni imunomodulator, alicaforsen – antisense oligonukleotid (Ghezala i sur., 2021; Antonelli i sur., 2018).

**Apremilast** je inhibitor fosfodiesteraze 4 (PDEI-4) koji utječe na aktivnost sekundarnog glasnika, cikličkog AMP-a (cAMP). Inhibicijom PDE4 postiže se povećana unutarstanična koncentracija cAMP-a što dalje nizom signalnih reakcija rezultira smanjenom ekspresijom TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-23 i drugih proupalnih medijatora, u konačnici potiskujući upalu (Spadaccini i sur., 2017; Li i sur., 2018) (Slika 7.). Apremilast je odobren u liječenju psorijatičnog artritisa i Behcetova sindroma, a učinak i sigurnost ovog lijeka u UC-u praćeni su randomiziranom,

dvostruko slijepom i placebo kontroliranom studijom kliničke faze II. Nakon 12 tjedana, pacijenti koji su primali 30 mg, 2 puta dnevno imali su veću stopu kliničke remisije u odnosu na placebo skupinu (31,6% : 12,1%). Podatak koji nije bio u skladu s očekivanjima jest da pacijenti koji su primali veću dozu, od 40mg, 2 puta dnevno, nisu imali značajno veću stopu remisije u odnosu na placebo skupinu (21,8 % : 12,1%). Mukozalno cijeljenje su isto tako jedino pacijenti iz skupine (30 mg) postigli u većem postotku (33,0% vs. 15,5%) prema placebo. (Danese i sur., 2020). Pacijenti su terapiju dobro podnosili, bez značajnijih nuspojava, uglavnom su prijavljene glavobolja i mučnina te kod jednog pacijenta iz skupine (40 mg) pankreatitis (u anamnezi prisutna hepatobilijarna bolest) (Danese i sur., 2020).



Slika 7. Mehanizam djelovanja PDE4 inhibitora (apremilasta) (Spadaccini i sur., 2017)

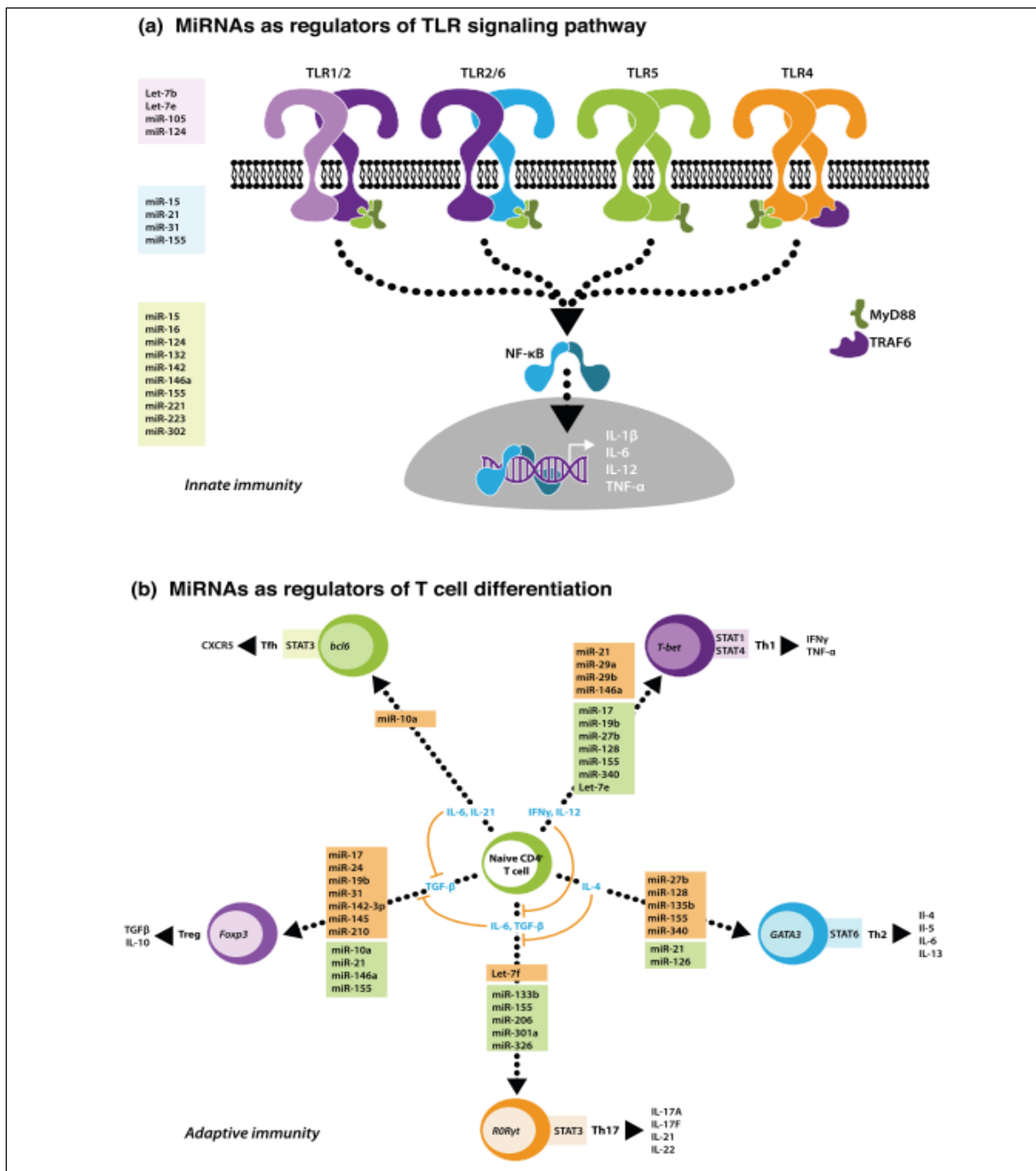
**AJM300** (carotegrast) je oralni anti-integrin, koji svoj učinak ostvaruje putem aktivnog metabolita HCA2969, koji inhibira integrine  $\alpha_4\beta_1/\alpha_4\beta_7$  (dualni antagonist). Podjednako je afiniteta za oba integrina, stoga blokira vezanje njihovih liganda, VCAM-1/MAdCAM-1. HCA2969 blokiranjem  $\alpha_4$  integrina inhibira migraciju limfocita, inače posredovanu vezanjem  $\alpha_4\beta_1/\alpha_4\beta_7$  za VCAM-1/MAdCAM-1. U pretkliničkim istraživanjima, uspoređivan je oralni anti-integrin (AJM300) s intravenskim (vedolizumab, natalizumab) pri čemu je utvrđena podjednaka učinkovitost u liječenju UC-a (Sugiura i sur., 2013). U fazi IIa kliničkih ispitivanja provedena je placebo kontrolirana, dvostruko slijepa, randomizirana studija 102 pacijenta s

umjerenim oblikom UC-a raspoređenih u skupine: 960 mg carotegrasta, 3 puta dnevno ili placebo. Omjer pacijenata iz skupine (960 mg) prema placebo skupini s postignutim kliničkim odgovorom nakon 8. tjedna iznosio je 62,7% prema 25,5%. Rezultati za sekundarni ciljni ishod (mukozalno cijeljenje), također daju prednost carotegrastu: 58,8% prema 29,4%. Tijekom ispitivanja nisu uočene ozbiljnije nuspojave, niti jedan slučaj PMLE-a koja se dovodi u svezu s anti-integrinima, no broj pacijenata uključenih u ispitivanje nije bio dovoljno velik da bi se ova nuspojava smatrala rijetkom, stoga je potrebno detaljnije ispitati sigurnost i učinkovitost carotegrasta u kliničkoj fazi III (Yoshimura i sur., 2015).

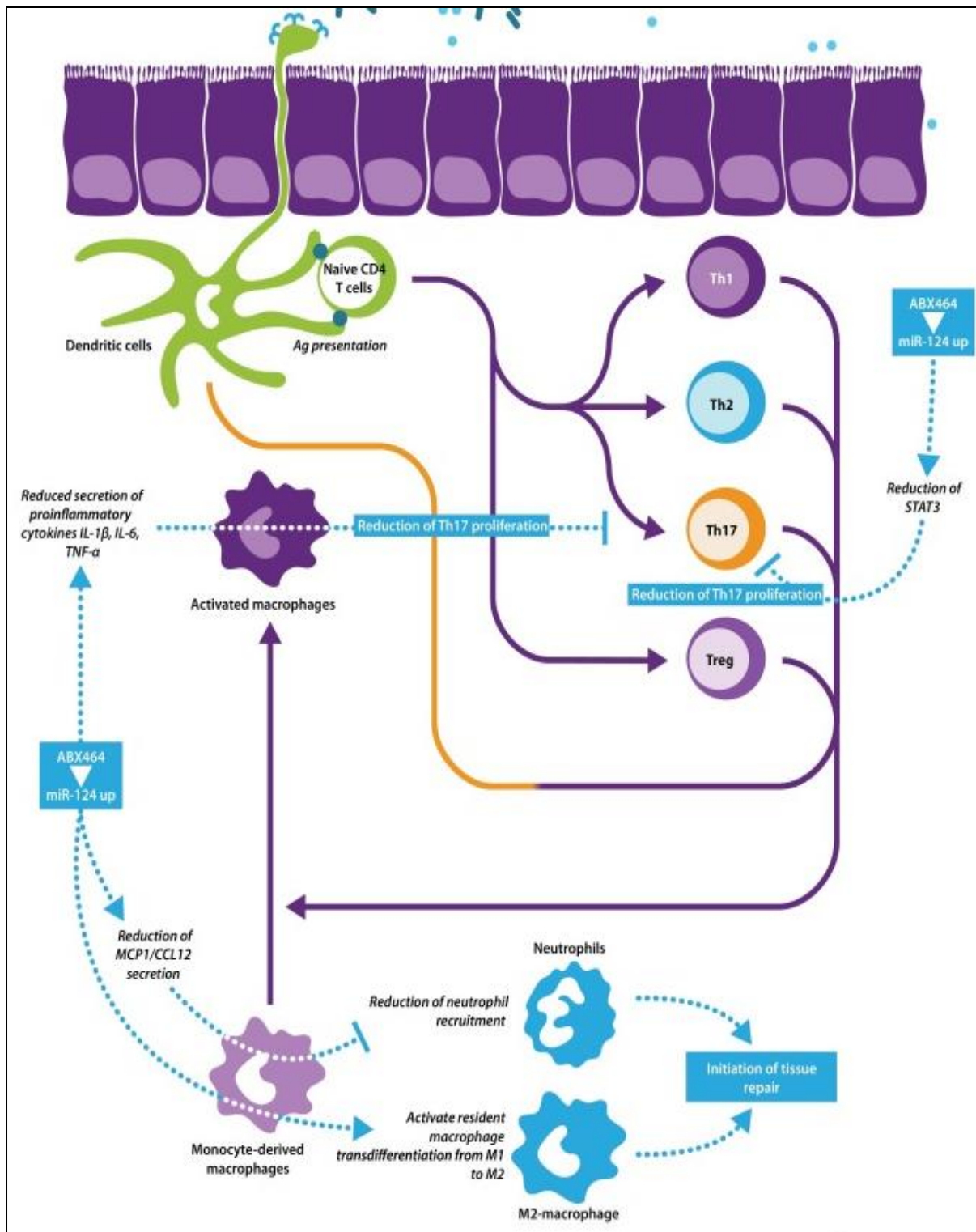
**LT-02** – analog fofatidilkolina. Fosfolipidi su strukturne i funkcionalne komponente intestinalne mukoze, nezaobilazne u održavanju funkcije barijere. Fosfatidilkolin je najzastupljeniji (70%-tni udio) mukozni fosfolipid, ali isto tako značajno smanjen u upalno promijenjenoj mukozi (Antonelli i sur., 2018). Sukladno tome, za očekivati je da bismo nadomjesnom primjenom fosfatidilkolina ili analoga boljih farmakokinetičkih svojstava mogli utjecati na restrukturiranje i povećanje gustoće intestinalne mukoze, daljnje poboljšanje funkcije barijere i sprječavanje upale u dubljim slojevima crijeva (Kaur i Goggolidou, 2020). Upravo s ovakvom težnjom, razvijen je LT-02, oralni analog s modificiranim oslobađanjem kojim izbjegavamo ranu apsorpciju u crijevima, jer se ovaj lijek oslobađa tek u distalnom ileumu. Kako bi se zadovoljili regulatorni zahtjevi, LT-02 sadrži više od 94% koncentriranog sojinog fosfatidilkolina (lecitina). 156 pacijenata s refraktornim simptomima na terapiji mesalazinom, uključeno je u multicentričnu, dvostruko slijepu, placebo kontroliranu, kliničku studiju faze II prilikom koje su nasumično podijeljeni u skupine: LT-02 – (0,8 mg), (1,6 mg), (3,2 mg) i placebo. Kliničku remisiju je postiglo 31,4% pacijenata skupine (3,2 mg) naspram 15,0% pacijenata placebo skupine. Postotci pacijenata s postignutim mukozalnim cijeljenjem i histološkom remisijom bili su redom: 47,4% i 40,5% kao prosječne vrijednosti za 3 skupine LT-02 te 32,5% i 20,0% placebo skupine. Značajnije nuspojave lijeka nisu zabilježene (Karner i sur., 2014).

**ABX464** je antiviralni oralni imunomodulator u ranoj fazi razvoja. Pretpostavlja se da svoj učinak postiže vezanjem za kompleks koji se veže na 5'-kraj mRNA (engl. cap-binding complex, CBC) u procesu transkripcije. CBC utječe na biosintezu mikroRNA, prekrajanjem dugog, nekodirajućeg lanca RNA (pre-mRNA transkript) na kojemu je smješten jedan od genskih lokusa za protuupalnu mikroRNA-124 (miR-124). Mikro-RNA su endogene, male, nekodirajuće RNA koje mogu smanjiti ekspresiju proteina inhibicijom translacije i/ili razgradnjom njihovih odgovarajućih mRNA uključenih u upalne procese. MiR-124 je ključni

modulator upale i urođene imunosti, koji može osigurati restituciju fizioloških putova izgubljenih u upalnim bolestima (Tazi i sur., 2021) (Slika 8. i Slika 9.). Dakle, ABX464 pojačava sintezu miR-124 i time ispoljava svoj protuupalni učinak (Vautrin i sur., 2019; Shivaji i sur., 2020). U kliničkom ispitivanju faze IIa, randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji, uključena su 32 pacijenta s umjereno-teškim oblikom UC-a. Primarni ciljni ishod bio je praćenje sigurnosti, a sekundarni ishodi su bili kliničko i endoskopsko poboljšanje. Nakon 8. tjedna, 35% pacijenata na terapiji imunomodulatorom postiglo je kliničku remisiju u odnosu na 11% u placebo skupini, dok je 50% ostvarilo endoskopski boljitak u odnosu na 11% placebo skupine. Tijekom ispitivanja nisu zabilježene ozbiljnije nuspojave (Vermeire i sur., 2019).



Slika 8. Mikro-RNA uključene u procese urođene imunosti (Toll-like receptorski signalni putovi) i stečene imunosti (diferencijacija T-limfocita) (Tazi i sur., 2021)

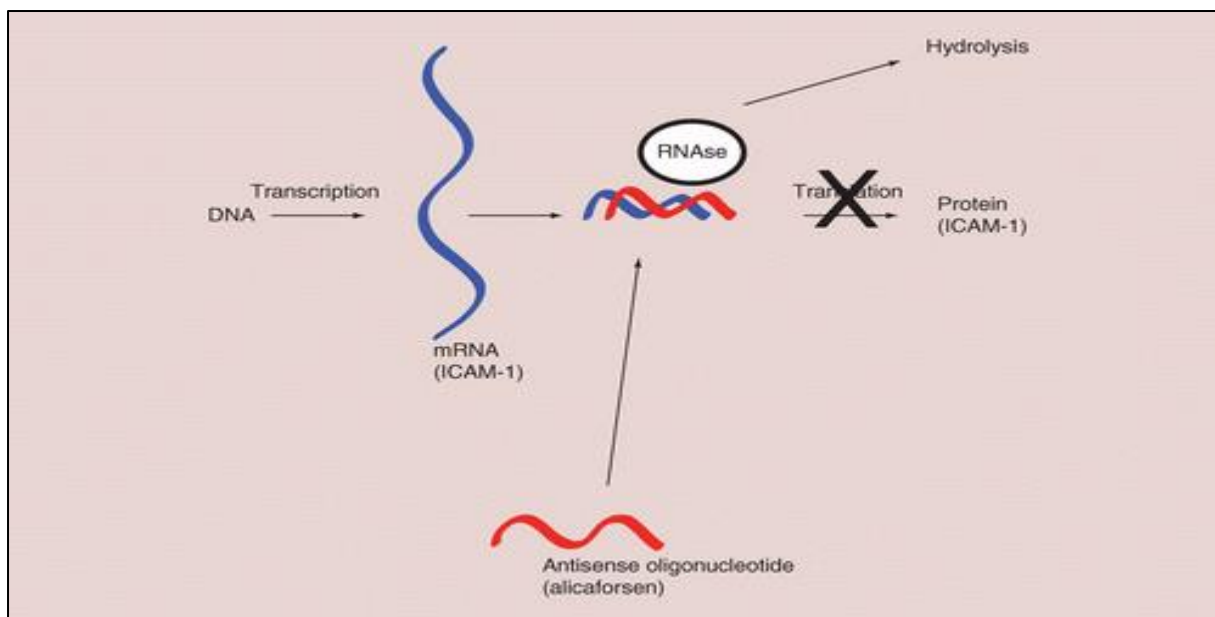


Slika 9. Mehanizam djelovanja ABX464 (Tazi i sur., 2021)

#### 4.3.3.1. ANTISENSE OLIGONUKLEOTIDI

**Alicaforsen** – antisense oligonukleotid s 20 nukleinskih baza djeluje kao visokoselektivni inhibitor međustanične adhezijske molekule (ICAM-1 ili CD54, prema engl. Intercellular Adhesion Molecule 1, Cluster of Differentiation 54). Oligonukleotid sadrži komplementaran slijed baza za ICAM-1 mRNA lanac te se prateći transkripciju mRNA s istim sparuje u tzv. procesu hibridizacije. ICAM-1 mRNA više nije funkcionalna i dolazi do njezinog oštećenja uslijed nastanka rascjepa, što posljedično onemogućuje translaciju mRNA i sintezu proteina ICAM-1 (Scarozza i sur., 2019, Greuter i Rogler, 2017) (Slika 10.). Alicaforsen na opisani način smanjuje ekspresiju ICAM-1 na membranama vaskularnih endotelnih stanica i njegovo vezanje za pridružene ligande na površini leukocita ( $\beta_2$  integrini, Mac-1) čime inhibira migraciju u upaljenu mukožu i cirkulaciju leukocita te daljnju kaskadu upalnih reakcija u UC-u i refraktornom „pouchitisu“ (Hosten i sur., 2014). U svrhu ispitivanja učinkovitosti i sigurnosti alicaforsena, provedena je randomizirana, multicentrična, dvostruko slijepa, aktivno kontrolirana studija, kliničke faze II, a u kojoj su uspoređeni učinci alicaforsena sa standardnom terapijom – mesalazinom kod pacijenata s blago-umjerenim oblikom lijevostranog kolitisa. Pacijenti su nasumično primali u obliku klizme 120 mg alicaforsena ili 240 mg alicaforsena ili 4 g mesalazina tijekom 6 tjedana uz dodatan period praćenja od 24 tjedna. Primarni ciljni ishod bio je indeks aktivnosti bolesti nakon 6. tjedna, dok su sekundarni bili klinički boljitak, remisija i mukozalno cijeljenje. U primarnom ishodu nisu zapažene statistički značajne razlike među skupinama, dok je trajanje kliničkog odgovora u slučaju klizme alicaforsena bilo 2 i 3 puta dulje (128 dana uz (120 mg) i 146 dana uz (240 mg) alicaforsena prema 54 dana uz (4 g) mesalazina). Potpuno mukozalno cijeljenje moglo se opaziti kod 24% pacijenata (240 mg alicaforsena) naspram 17% (4 g mesalazina). Iz navedenog možemo zaključiti kako se akutni odgovor i sigurnosni profil dvaju lijekova podudaraju, no alicaforsen u obliku klizme održava učinak duljim, što bi moglo značiti da alicaforsen ima učinak na tijek bolesti (Miner i sur., 2006).





Slika 10. Mehanizam djelovanja antisense oligonukleotida na primjeru alicaforsena. 20-bazni antisense-oligonukleotid (crveno) sparuje se hibridizacijom s komplementarnom mRNA za ICAM-1 (plavo). To dovodi do hidrolize DNA-RNA kompleksa u stanici i gubitka mRNA transkripta za ICAM-1 (Greuter i Rogler, 2017)

#### 4.3.3.2. LIJEKOVI U RANOJ FAZI RAZVOJA

**Telotristat etiprat (LX1606)** – oralni je inhibitor triptofan 5-hidroksilaze 1 (Tph1), enzima ključnog u sintezi serotonina (Shivaji i sur., 2020). U pretkliničkoj fazi, telotristat etiprat se ispitivao na modelima miševa s dekstran sulfat natrij (DSS)-induciranim kolitisom. Ustanovljeno je da telotristat etiprat značajno smanjuje intestinalnu koncentraciju serotonina, odgađa pojavu akutne faze i utječe na težinu kliničke slike DSS-induciranog kolitisa. Parametri koji idu u prilog učinkovitosti telotristat etiprata su snižene koncentracije mijeloperoksidaze i IL-1 $\beta$ , a povišene koncentracije imunosupresijskog IL-10 (Kim i sur., 2015).

**CKD-506** – oralni je selektivni inhibitor histonske deacetilaze 6 (HDAC-6), enzima koji je pojačano eksprimiran u kolonu oboljelih od IBD-a (Shivaji i sur., 2020). U pretkliničkoj fazi, CKD-506 u dozi 1-100 mg/kg, ispitivao se na modelima miševa s DSS-induciranim kolitisom. Lijek je značajno smanjio ekspresiju IL-6 i TNF- $\alpha$  i aktivnost bolesti (parametri: tjelesna masa i koncentracija citokina u serumu, kolonu i lamini propriji). Pretpostavlja se da svoj protuupalni učinak ispoljava sprječavanjem HDAC-6 ovisnog odgovora makrofaga (Shin i sur., 2019).

#### 4.4. FARMAKOKINETIKA

Tablica 4. Farmakokinetički parametri lijekova u liječenju ulceroznog kolitisa (Berends i sur., 2019; <https://go.drugbank.com/drugs>; <https://mediately.co/hr>)

Naziv, oblik i ukupne dnevne doze	Način primjene, učestalost primjene, pojedinačne dnevne doze	Bioraspoloživost (%)	Vrijeme polueliminacije (h)	Metabolizam: put (način); Eliminacija: put (%)
<b>AMINOSALICILATI</b>				
Mesalazin tbl. (500mg-2,4g)	p.o., 1-3xdne (500-1200 mg)	15-25	4,4	Jetra (NAT-1*);
Mesalazin klizme(1-4g)	rektalno, 1-3xdne (500mg-4g)	15-20	-	Urin (većinski)
<b>KORTIKOSTEROIDI</b>				
Prednizon tbl (40-60mg)	p.o., 2-3xdne (20mg)	80	1-3	Jetra (≈100); Urin (većinski)
Metilprednizolon-Na sol. (40-60mg)	i.v., 1xdne (40-60mg)	100	2,5-3,5	Jetra (11βhidroksisteroid-DHG); Feces (44-52), urin (25-31)
Budezonid tbl (2-9mg)	p.o., 1-2xdne (1-9mg)	9-13	3-4	Jetra (90, CYP3A4,
Budezonid-MMX tbl. (9mg)	p.o., 1xdne (9mg)	10	-	CYP3A5, CYP3A7);
Budezonid klizme (2mg)	rekt., 1xdne (2mg)	10	3-4	Urin (60)
<b>IMUNOMODULATORI</b>				
6-merkaptopurin tbl. (50mg)	p.o., jednokratno (50mg)	47,4	-	Jetra (XO, TPMT);
6-merkaptopurin sol.(50mg)	i.v., jednokratno (50mg)	100	1,1	Feces (većinski)
azatioprin tbl (50mg)	p.o., 2xdne (50mg) 2-2,5mg/kg	30-90	5	
<b>INH. KALCINEURINA</b>				
Ciklosporin kaps. (3-5mg/kg)	p.o., 2xdne (3-5mg/kg)	18	6	Jetra (CYP3A4, CYP3A5);
Ciklosporin sol. (3,5-5mg/kg)	i.v., jednokratno (3,5-5mg/kg)	100	6,1-12,8	Žuč (90)
Takrolimus kaps. (0,2-0,3mg/kg)	p.o., 2xdne (0,2-0,3mg/kg)	20-25	35	Jetra (CYP3A4, CYP3A5) Žuč (većinski), urin (<1)
<b>ANTI-TNF PROTUTIJELA</b>				
Adalimumab (40mg)	s.c., jednokratno (40mg)	64	348-403	Jetra (RES)-proteoliza; nespecifična endocitoza
Golimumab (100mg)	s.c., jednokratno (100mg)	53	300-336	Jetra (RES)-proteoliza; nespecifična endocitoza
Infliximab (5mg/kg)	i.v., jednokratno (5mg/kg)	100	187-338	Jetra (RES)-proteoliza; nespecifična endocitoza
<b>ANTI-INTERLEUKINSKA PROTUTIJELA</b>				
Ustekinumab (≈6mg/kg)	i.v., jednokratno	100	≈504	Jetra (RES)-proteoliza;
Ustekinumab (90mg)	s.c., svakih 12 tjedana (90mg)	-	≈504	nespecifična endocitoza
<b>ANTI-INTEGRINSKA PROTUTIJELA</b>				
Vedolizumab (2-10mg/kg)	i.v. bolus, svaka 2 tj. (2-10mg/kg)	100	338-362	Jetra (RES)-proteoliza; nespecifična endocitoza
Vedolizumab (2-10mg/kg)	i.v. infuzija, 0., 2., 6. tj. pa svakih 8 tj. (2-10mg/kg)	100	362-528	

JAK INHIBITORI				
Tofacitinib (1-30mg)	p.o., 2xdne (0,5-15mg)	74	3	Jetra (70, CYP3A4, CYP2C19); urin (30)
Peficitinib (25-150mg)	p.o., 1-2xdne (25-150mg)	18,9-46,4	6-7	Jetra (SULT, NMT); Urin (9-15)
Filgotinib (100-200mg)	p.o., 1xdne (100-200mg)	25-82	7 (19)	Jetra (CES-2); Urin (87), feces (15)
Upadacitinib (7,5-45mg)	p.o., 1xdne (7,5-45mg)	76 (F <sub>rel</sub> )	8-14	Jetra (CYP 3A4); Feces (53), urin (43)
S1PR MODULATORI / AGONISTI				
Ozanimod (0,5-1mg)	p.o., 1xdne (0,5-1mg)	40-60	17-21	Jetra (ALDH/ADH, NAT-2); Feces (37), urin (26)
Etrazimod (1-2mg)	p.o., 1xdne (1-2mg)	44-100	30,7-37,4	-
OSTALI NISKOMOLEKULSKI PRECIZNI LIJEKOVI				
Apremilast (60-80mg)	p.o., 2xdne (30-40mg)	73	6-9	Jetra (CYP 3A4); Feces (7), urin (3)
AJM300 (1440-2880mg)	p.o., 3xdne (480-960mg)	-	5,6 (14,07)	Jetra (većinski, AJM300); Žuč (HCA2969)
LT-02 (0,8-3,2mg)	p.o., 1xdne (0,8-3,2mg)	-	-	-
ABX464 (50mg)	p.o., 1xdne (50mg)	-	96	Jetra (UGT, N-glukuronid)
Alicaforsen (120-240mg)	rektalno, 1xdne (120-240mg)	23	1,6	-
Telotristat etiprat	p.o., -	-	0,6 (5)	Jetra (CES); Feces (većinski), urin (<1)
CKD-506 (200-800mg)	p.o., 1-2xdne (200-800mg)	-	9,6-14	-

\* ALDH/ADH (aldehid-dehidrogenaza/alkohol-dehidrogenaza), CES-2 (karboksilesteraza-2), CYP (citokrom P450), DHG (dehidrogenaza), F<sub>rel</sub> (relativna bioraspodjeljivost), i.v. (intravenski), kaps. (kapsule), NAT (N-acetil transferaza, 1 i 2), NMT (N-metiltransferaza), RES (retikuloendotelni sustav), p.o. (peroralno), s.c. (supkutano), sol. (pripravak za otopinu: koncentrat ili prašak), SULT (sulfoniltransferaza), tbl. (tableta), TPMT (tiopurin-S-metiltransferaza), UGT (UDP-glukuronoziltransferaza), XO (ksantin oksidaza).

## 5. ZAKLJUČCI

- Ulcerozni kolitis (UC) je autoimuna, kronična, upalna bolest debelog crijeva koja se lokalizacijski može podijeliti na: ulcerativni proktitis, ulcerativni proktosigmoiditis, lijevostrani kolitis i pankolitis te ovisno o kliničkoj slici na: blagi, umjereni i teški oblik bolesti
- Više stope prevalencije UC-a opažene su na sjevernoj hemisferi i u razvijenijim zemljama, no industrijalizacijom stope incidencije bivaju sve više i u manje razvijenim zemljama
- Čimbenici koji se trenutno dovode u svezu s patofiziologijom UC-a su: genetski, okolišni, imunološki i mikrobiološki
- Neki od tipičnih kliničkih simptoma su: abdominalni grčevi, nepravilan ritam pražnjenja crijeva, kolorektalno krvarenje, povišena tjelesna temperatura i opća slabost
- Dijagnozu UC-a uobičajeno postavljamo kombinacijom rezultata laboratorijskih parametara, histoloških obilježja i endoskopskog nalaza
- Mukozalno i histološko cijeljenje, najbolji su načini za postizanje duge i stabilne remisije koja predviđa smanjen rizik od komplikacija, hospitalizacija, kolorektalnog karcinoma te značajno poboljšava kvalitetu života
- Osnovne terapijske skupine koje trenutno nalaze primjenu u liječenju UC-a su: kortikosteroidi, aminosalicilati, imunomodulatori, inhibitori kalcineurina, anti-citokinska, anti-integrinska protutijela, JAK inhibitori, S1PR modulatori/agonisti, PDE4 inhibitori i drugi
- Tofacitinib je predstavnik skupine inhibitora Janus kinaze koji svoj protuupalni učinak ostvaruje blokiranjem JAK-STAT signalnog puta

- Nositelj skupine S1PR modulatora/agonista u liječenju UC-a je ozanimod – funkcionalni antagonist koji onemogućava izlazak limfocita iz limfoidnih organa i time uzrokuje limfopeniju
- Ostali niskomolekulski oralni precizni lijekovi uključuju: inhibitore fosfodiesteraze, analoge fosfatidilkolina, anti-integrine, antiviralne imunomodulatore, antisense oligonukleotide i druge

## **6. LITERATURA**

Abdalla MI, Herfarth H. Budesonide for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(11), 1549-1559.

Adams SM, Bornemann PH. Ulcerative colitis. *Am Fam Physician*, 2013, 87(10), 699-705.

Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, De Silva P, Fuchs CS, Richter JM, Schernhammer ES, Chan AT. Sleep duration affects risk for ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(11), 1879-1886.

Antonelli E, Villanacci V, Bassotti G. Novel oral-targeted therapies for mucosal healing in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(47), 5322-5330.

Atreya R, Neurath MF. Current and future targets for mucosal healing in inflammatory bowel disease. *Visc Med*, 2017, 33, 82-88.

Bantel H, Berg C, Vieth M, Stolte M, Kruis W, Schulze-Osthoff K. Mesalazine inhibits activation of transcription factor NF-kappaB in inflamed mucosa of patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(12), 3452-3457.

Beiranvand M. A review of the biological and pharmacological activities of mesalazine or 5-aminosalicylic acid (5-ASA): an anti-ulcer and anti-oxidant drug. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(5), 1279-1290.

Berends SE, Strik AS, Loewenberg M, D'Haens GR, Mathot RAA. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in the treatment of ulcerative colitis. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(1), 15-37.

Berger JR, Cree BA, Greenberg B, Hemmer B, Ward BJ, Dong VM, Merschhemke M. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology*, 2018, 90(20), e1815-e1821.

Bhattacharya A, Osterman MT. Biologic therapy for ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am*, 2020, 49(4), 717-729.

Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, Panaccione R, Steinhart AH, Tse F, Feagan B, Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology*, 2015, 148(5), 1035-1058.e3.



Bruscoli S, Febo M, Riccardi C, Migliorati G. Glucocorticoid therapy in inflammatory bowel disease: mechanisms and clinical practice. *Front Immunol*, 2021, 12, 691480.

Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun*, 2000, 68(12), 7010-7017.

Carvalho PB, Cotter J. Mucosal healing in ulcerative colitis: a comprehensive review. *Drugs*, 2017, 77(2), 159-173.

Cripps SE. Inflammatory bowel disease. U: *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 5th Ed. Walker R, Whittlesea C, urednici, Edinburgh, Elsevier Ltd, 2012, str. 185-208.

Danese S, Furfaro F, Vetrano S. Targeting S1P in inflammatory bowel disease: new avenues for modulating intestinal leukocyte migration. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(suppl\_2), S678-S686.

Danese S, Neurath MF, Kopon' A, Zakko SF, Simmons TC, Fogel R, Siegel CA, Panaccione R, Zhan X, Usiskin K, Chitkara D. Effects of apremilast, an oral inhibitor of phosphodiesterase 4, in a randomized trial of patients with active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(11), 2526-2534.e9.

Desai RJ, Pawar A, Weinblatt ME, Kim SC. Comparative risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib versus those receiving tumor necrosis factor inhibitors: an observational cohort study. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(6), 892-900.

D'Haens GR, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo-) colitis with azathioprine. *Gastrointest Endosc*, 1999, 50, 667-71.

D'Haens GR, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, Lemann M, Marteau P, Rutgeerts P, Schoelmerich J, Sutherland LR. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2007, 132(2), 763-786.

Drugs: DRUGBANK online, <https://go.drugbank.com/drugs>, pristupljeno 14.01.2022.

Feagan BG, Danese S, Loftus Jr EV, Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, Fogel R, Mehta R, Nijhawan S, Kempinski R, Filip R, Hospodarsky I, Seidler U, Seibold F, Beales ILP, Jong Kim HJ, McNally J, Yun C, Zhao S, Liu X, Hsueh C-H, Tasset C, Besuyen R, Watanabe M, Sandborn WJ, Rogler G, Hibi T, Peyrin-Biroulet L. Filgotinib as induction and maintenance

therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2021, 397, 2372-2384.

Ferrante M, Sabino J. Efficacy of JAK inhibitors in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(suppl\_2), S737-S745.

Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative colitis. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(7), 1357-1373.

Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, Ziade N, Hashash JG. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon*, 2019, 65(12), 100851.

Ghezala IB, Charkaoui M, Michiels C, Bardou M, Luu M. Small molecule drugs in inflammatory bowel diseases. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(7), 637.

Gradel KO, Nielsen HL, Schønheyder HC, Ejlersen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased short- and long- term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology*, 2009, 137(2), 495-501.

Greuter T, Rogler G. Alicaforfen in the treatment of pouchitis. *Immunotherapy*, 2017, 9(14), 1143-1152.

Guardiola J, Lobaton T, Rodriguez-Alonso L, Ruiz-Cerulla A, Arajol C, Loayza C, Sanjuan X, Sanchez E, Rodriguez-Moranta F. Fecal level of calprotectin identifies histologic inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical and endoscopic remission. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12, 1865–1870.

Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Jaernerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology*, 2003, 124(7), 1767-1773.

Hanauer SB, Podolsky DK. Ulcerative colitis. U: Yamada's Textbook of Gastroenterology, 6th Ed. Podolsky DK, urednik, Chichester, John Wiley & Sons Ltd, 2016, str. 1378-1417.

Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel AV, Knight SC, Kamm MA, Stagg AJ. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2005, 129(1), 50-65.

Hosten TA, Zhao K, Han HQ, Liu G, Hui He X. Alicaforfen: an emerging therapeutic agent for ulcerative colitis and refractory pouchitis. *Gastroenterology Res*, 2014, 7(2), 51-55.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apt.15555>, pristupljeno 20.08.21.

Karner M, Kocjan A, Stein J, Schreiber S, Von Boyen G, Uebel P, Schmidt C, Kupcinskas L, Dina I, Zuelch F, Keilhauer G, Stremmel W. First multicenter study of modified release phosphatidylcholine „LT-02“ in ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled trial in mesalazine-refractory courses. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7), 1041-1051.

Kaur A, Goggolidou P. Ulcerative colitis: understanding its cellular pathology could provide insights into novel therapies. *J Inflamm (Lond)*, 2020, 17, 15.

Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L, Cseuz R, Reshetko OV, Stanislavchuk M, Greenwald M, Van der Aa A, Vanhoutte F, Tasset C, Harrison P. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6), 1009-1019.

Kayal M., Shah S. Current and emerging treatment strategies. *J Clin Med*, 2019, 9(1), 94.

Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ*, 2013, 347, f6633.

Kim JJ, Wang H, Terc JD, Zambrowicz B, Yang QM, Khan WI. Blocking peripheral serotonin synthesis by telotristat etiprate (LX1032/LX1606) reduces severity of both chemical- and infection- induced intestinal inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 309, G455–G465.

Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Chen Wei S, Ferrante M, Shen B, Bernstein CN, Danese S, Peyrin-Biorulet L, Hibi T . Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1), 74.

Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population based cohort study. *Pediatrics*, 2012, 130(4), e794-e803.

Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative colitis - diagnostic and therapeutic algorithms. *Dtsch Arztebl Int*, 2020, 117, 564–574.

Laharie D, Debeugny S, Peeters M, Van Gossum A, Gower-Rousseau C, Belaiche J, Fiasse R, Dupas JL, Lerebours E, Pottie S, Cortot A, Vermeire S, Grandbastien B, Colombel JF. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology*, 2001, 120(4), 816.

Langan RC, Gotsch PB, Krafczyk MA, Skillinge DD. Ulcerative colitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*, 2007, 76(9), 1323-1330.

Lee J, Mo JH, Shen C, Rucker AN, Raz E. Toll-like receptor signaling in intestinal epithelial cells contributes to colonic homeostasis. *Curr Opin Gastroenterol*, 2007, 23, 27-31.

Li H, Zuo J, Tang W. Phosphodiesterase-4 inhibitors for the treatment of inflammatory diseases. *Front Pharmacol*, 2018, 9, 1048.

Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*, 1994, 330, 1841–1845.

Lijekovi: Mediatly Baza Lijekova, <https://mediately.co/hr>, pristupljeno 14.01.2022.

Linskens RK, Mallant-Hent RC, Groothuismink ZMA, Bakker-Jonges LE, Van de Merwe JP, Hooijkaas H, Von Blomberg BME, Meuwissen SGM. Evaluation of serological markers to differentiate between ulcerative colitis and Crohn's disease: pANCA, ASCA and agglutinating antibodies to anaerobic coccoid rods. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 14(9), 1013-1018.

Mahadevan U, Dubinsky MC, Su C, Lawendy N, Jones TV, Marren A, Zhang H, Graham D, Clowse MEB, Feldman SR, Baumgart DC. Outcomes of pregnancies with maternal/paternal exposure in the tofacitinib safety databases for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(12), 2494-2500.

Mills EA, Mao-Draayer Y. Understanding progressive multifocal leukoencephalopathy risk in multiple sclerosis patients treated with immunomodulatory therapies: a bird's eye view. *Front Immunol*, 2018, 9, 138.

Miner PB Jr, Wedel MK, Xia S, Baker BF. Safety and efficacy of two dose formulations of alicaforsen enema compared with mesalazine enema for treatment of mild to moderate left-sided ulcerative colitis: a randomized, double-blind, active-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23, 1403–1413.

Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 2012, 142(1), 46-54.e42.

Ng SC, Kaplan GG, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*, 2017, 390, 2769-2778.

Ordas I, Eckmann L, Talamini M. Ulcerative colitis. *Lancet*, 2012, 380, 1606-1619.

Overview | About the Human Microbiome: NIH Integrative Human Microbiome Project (iHMP), <https://www.hmpdacc.org/ihmp/overview/>, pristupljeno 19.06.2021.

Park SJ, Im DS. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators and drug discovery. *Biomol Ther (Seoul)*, 2017, 25(1), 80-90.

Peppercorn MA, Cheifetz AS. Definitions, epidemiology, and risk factors for inflammatory bowel disease in adults. *UpToDate*, 2020, <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-ulcerative-colitis-in-adults>, pristupljeno 13.06.2021.

Peppercorn MA, Kane SV. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. *UpToDate*, 2020, <https://www.uptodate.com/contents/definitions-epidemiology-and-risk-factors-for-inflammatory-bowel-disease>, pristupljeno 13.06.2021.

Peyrin-Biroulet L, Christopher R, Behan D, Lassen C. Modulation of sphingosine-1-phosphate in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(5), 495-503.

Porter RJ, Kalla R, Ho GT. Ulcerative colitis: recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Res*, 2020, 9, F1000.

Rieder F, Karrasch T, Ben-Horin S, Schirbel A, Eehalt R, Wehkamp J, De Haar C, Velin D, Latella G, Scaldaferrri F, Rogler G, Higgins P, Sans M. Results of the 2nd scientific workshop of the ECCO (III): basic mechanisms of intestinal healing. *J Crohns Colitis*, 2012, 6(3), 373–385.

Samuel S, Bruining DH, Loftus EV Jr, Thia KT, Schroeder KW, Tremaine WJ, Faubion WA, Kane SV, Pardi DS, De Groen PC, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Validation of the ulcerative colitis colonoscopic index of severity and its correlation with disease activity measures. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(1), 49-54.e1.

Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer S. Long-term efficacy and safety of ozanimod in moderately to severely active ulcerative colitis: results from the open-label extension of the randomized, phase 2 TOUCHSTONE study. *J Crohns Colitis*, 2021, 15(7), 1120-1129.

Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, D'Haens G, Vermeire S, Hanauer SB, Ghosh S, Smith H, Cravets M, Frohna PA, Aranda R, Gujrathi S, Olson A, TOUCHSTONE Study Group. Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 2016, 374(18), 1754-1762.

Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, Niezychowski W. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 2012, 367, 616–624.

Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J. Efficacy of upadacitinib in a randomized trial of patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2020, 158(8), 2139-2149.e14.

Sandborn WJ, Nguyen D, Ferslew B, Hao L-Y, Kanno T, Tomsho L, Boyle D, Graham R, Abhyankar B, Panes J. DOP53 Clinical, endoscopic, histological and biomarker activity following treatment with the gut-selective, pan-JAK inhibitor TD-1473 in moderately to severely active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*, 2019, 13 (supp\_1), S060–S061.

Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR, Sands BE, Su C, Moscariello M, Jones T, Pedersen R, Friedman GS, Lawendy N, Chan G. Safety of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis, based on 4.4 years of data from global clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(8), 1541-1550.

Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, Chiorean M, Vermeire S, Lee SD, Kuehbacher T, Yacyshyn B, Cabell CH, Naik SU, Klassen P, Panes J. Efficacy and safety of etrasimod in a phase 2 randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2020, 158(3), 550-561.

Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, Feagan BG, Reinisch W, Niezychowski W, Friedman G, Lawendy N, Yu D, Woodworth D, Mukherjee A, Zhang H, Healey P, Panes J. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 2017, 376(18), 1723-1736.

Sands BE, Sandborn WJ, Feagan BG, Lichtenstein GR, Zhang H, Strauss R, Szapary P, Johanns J, Panes J, Vermeire S, O'Brien CD, Yang Z, Bertelsen K, Marano C, Peficitinib UC-Study Group. Peficitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in moderate-to-severe ulcerative colitis: results from a randomised, phase 2 study. *J Crohns Colitis* 2018, 12(10), 1158-1169.

Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 2006, 55, 749-753.

Scarozza P, Schmitt H, Monteleone G. Oligonucleotides- a novel promising therapeutic option for IBD. *Front Pharmacol*, 2019, 10, 314.

Scott FL, Clemons B, Brooks J, Brahmachary E, Powell R, Dedman H, Desale HG, Timony GA, Martinborough E, Rosen H, Roberts E, Boehm MF, Peach RJ. Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(11), 1778-1792.

Shin J, Ha N, Bae D, Suh D-h, Baek J-y, Jun JH, Lee YJ, Choi YI, Ryu KH, Youn GS, Park J, Lee S-M, Seo S-k, Lee JW, Kim JS. CKD-506, a novel histone deacetylase (HDAC) 6 inhibitor, ameliorates colitis in various animal models. *J Crohns Colitis*, 2019, 13 (suppl 1), S015–S016.

Shivaji UN, Nardone OM, Cannatelli R. Small molecule oral targeted therapies in ulcerative colitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(9), 850-861.

Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47, 162–175.

Snapper SB, Abraham C. Immune and microbial mechanisms in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *UpToDate*, 2020, <https://www.uptodate.com/contents/immune-and-microbial-mechanisms-in-the-pathogenesis-of-inflammatory-bowel-disease>, pristupljeno 18.06.2021.

Snapper SB, McGovern DPB. Genetic factors in inflammatory bowel disease. *UpToDate*, 2020, <https://www.uptodate.com/contents/genetic-factors-in-inflammatory-bowel-disease>, pristupljeno 20.06.2021.

Spadaccini M, Alessio SD, Peyrin-Biroulet L, Danese S. PDE4 inhibition and inflammatory bowel disease: a novel therapeutic avenue. *Int J Mol Sci*, 2017, 18, 1276.

Stidham RW, Lee TCH, Higgins PDR, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, Elmunzer BJ, Saini SD, Vijan S, Waljee AK. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39, 660-671.

Sturm A, Dignass AU. Epithelial restitution and wound healing in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(3), 348-353.

Sugiura T, Kageyama S, Andou A, Miyazawa T, Ejima C, Nakayama A, Dohi T, Eda H. Oral treatment with a novel small molecule alpha 4 integrin antagonist, AJM300, prevents the development of experimental colitis in mice. *J Crohns Colitis*, 2013, 7(11), e533-e542.

Surapaneni S, Yerramilli U, Bai A, Dalvie D, Brooks J, Wang X, Selkirk JV, Yan YG, Zhang P, Hargreaves R, Kumar G, Palmisano M, Tran JQ. Absorption, metabolism, and excretion, in vitro pharmacology, and clinical pharmacokinetics of ozanimod, a novel sphingosine 1-phosphate receptor modulator. *Drug Metab Dispos*, 2021, 49(5), 405-419.

Taupin D, Podolsky DK. Trefoil factors: initiators of mucosal healing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4(9), 721-732.

Tazi J, Begon-Pescia C, Campos N, Apolit C, Garcel A, Scherrer D. Specific and selective induction of miR-124 in immune cells by the quinoline ABX464: a transformative therapy for inflammatory diseases. *Drug Discov Today*, 2021, 26(4), 1030-1039.

Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JWD, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2016(5), CD000478.

Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel J-F, Feagan BG, Hanauer SB, Lemann M, Lichtenstein GR, Marteau PR, Reinisch W, Sands BE, Yacyszyn BR, Bernhardt CA, Mary J-Y, Sandborn WJ. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*, 2012, 61, 535-542.

Ungaro R, Colombel JF, Lissos T, Peyrin-Biroulet L. A treat to target update in ulcerative colitis: a systematic review. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114, 874-883.

Vautrin A, Manchon L, Garcel A, Campos N, Lapasset L, Laaref AM, Bruno R, Gislard M, Dubois E, Scherrer D, JH Ehrlich, Tazi J. Both anti-inflammatory and antiviral properties of novel drug candidate ABX464 are mediated by modulation of RNA splicing. *Sci Rep*, 2019, 9(1), 792.

Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(8), 1982-1992.



Vermeire S, Chiorean M, Panés J, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, Sands BE, Lazin K, Klassen P, Naik SU, Cabell CH, Sandborn WJ. Long-term safety and efficacy of etrasimod for ulcerative colitis: results from the open-label extension of the OASIS study. *J Crohns Colitis*, 2021, 15(6), 950-959.

Vermeire S, Hébuterne X, Napora P, Wisniewska-Jarosinska M, Kiss G, Bourreille A, Przemyslaw Z, Nitcheu J, Gineste P, Steens J-M, Ehrlich H. OP21 ABX464 is safe and efficacious in a proof-of-concept study in ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis* 2019, 13 (suppl\_1), S014–S015.

Vucelić B. Današnja strategija liječenja upalnih bolesti crijeva: važnost mukoznog cijeljenja. *MEDICUS*, 2012, 171-178.

Wehkamp J, Stange EF. Recent advances and emerging therapies in the non-surgical management of ulcerative colitis. *F1000Res*, 2018, 7, F1000.

Westhovens R, Taylor PC, Alten R, Pavlova D, Enriquez-Sosa F, Mazur M, Greenwald M, Van der Aa A, Vanhoutte F, Tasset C, Harrison P. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral JAK1 selective inhibitor, is effective in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 1). *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6), 998–1008.

Yoshimura N, Watanabe M, Motoya S, Tominaga K, Matsuoka K, Iwakiri R, Watanabe K, Hibi T, AJM300 Study Group. Safety and efficacy of AJM300, an oral antagonist of alpha4 integrin, in induction therapy for patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2015, 149(7), 1775-1783.

## **7. SAŽETAK/SUMMARY**

## 7.1. SAŽETAK

Ulcerozni kolitis (UC) je autoimuna bolest crijeva karakterizirana kroničnom upalom. Lokalizacijski se može podijeliti na ulcerativni proktitis, ulcerativni proktosigmoiditis, lijevostrani kolitis i pankolitis, dok ovisno o kliničkoj težini bolesti razlikujemo blagi, umjereni i teški oblik. Stope prevalencije su više u sjevernim i razvijenim zemljama, a niže u manje razvijenim, u kojima pak bilježimo porast stopa incidencije.

Glavni patofiziološki čimbenici rizika za razvoj UC-a su: genetski, okolišni, mikrobiološki i imunološki. Međudjelovanje istih, pretpostavlja se, vodi ka narušavanju funkcije intestinalne barijere i kroničnoj upali. Klinička očitovanja variraju od lokalnih intestinalnih, ekstraintestinalnih do sistemskih, a tipična klinička slika obuhvaća: abdominalne bolove, promjene u ritmu pražnjenja crijeva, kolorektalno krvarenje, anemiju, malaksalost, gubitak teka, povišenu tjelesnu temperaturu i artralgijske. Metode kojima se koristimo u postavljanju dijagnoze bolesti uključuju: laboratorijske, proceduralne i histološke testove.

Osnovni terapijski cilj kojemu težimo je duga i stabilna remisija temeljem postignutog mukozalnog i/ili histološkog cijeljenja, čime osiguravamo manju vjerojatnost od komplikacija, hospitalizacija, kolorektalnog karcinoma te postizemo dulji i kvalitetniji život. U liječenju UC-a svoju primjenu nalazi konvencionalna terapija – kortikosteroidi, aminosalicilati, imunomodulatori, inhibitori kalcineurina; biološka terapija – anti-citokinska i anti-integrinska protutijela te niskomolekulska oralna precizna terapija – inhibitori Janus kinaze, S1PR modulatori/agonisti, inhibitori fosfodiesteraze i drugi.

Tofacitinib je predstavnik među inhibitorima Janus kinaze koji svoj protuupalni učinak postiže kompetitivnom inhibicijom Janus kinaze, daljnjom inhibicijom STAT transkripcijskih faktora te posljedično smanjenjem sinteze proupalnih citokina. Među S1PR modulatorima/agonistima posebno se ističe ozanimod – funkcionalni antagonist koji putem internalizacije i degradacije receptora onemogućava izlazak limfocita iz limfoidnih organa, cirkulaciju limfocita i time uzrokuje limfopeniju. Ostali niskomolekulski oralni precizni lijekovi su: inhibitori fosfodiesteraze 4 (pr. apremilast), analozi fosfatidilkolina (pr. LT-02), anti-integrini (pr. AJM300), antiviralni imunomodulatori (pr. ABX464), antisense oligonukleotidi (pr. alicaforsen) i drugi.

## 7.1. SUMMARY

Ulcerative colitis (UC) is an autoimmune bowel disease, characterized by chronic inflammation. UC is classified by localization into ulcerative proctitis, ulcerative proctosigmoiditis, left-sided colitis and pancolitis and by clinical severity into mild, moderate and severe form. The prevalence rates are higher in the northern and developed countries and lower in the developing countries, but latter also experience incidence growth.

Major pathophysiological risk factors for developing UC are: genetic, environmental, microbiological and immunological. Interaction among those leads to impaired intestinal barrier function and chronic inflammation. Clinical manifestations vary from local intestinal, extraintestinal to systemic manifestations. Typical symptoms are abdominal pain, irregular bowel movements, colorectal bleeding, anemia, malaise, loss of appetite, increased body temperature and arthralgias. Most commonly used diagnostic tools are laboratory, procedural and histopathological studies.

The main therapeutic goal represents a long and stable remission based on the achieved mucosal and/or histological healing, which reduces the risk of complications, hospitalizations, colorectal cancer and ensures a better quality of life. Therapeutic strategies used in UC treatment are: conventional therapy – corticosteroids, aminosalicylates, immunomodulators, calcineurin inhibitors; biological therapy – anti-cytokine and anti-integrin antibodies and small molecule oral targeted therapies – Janus kinase inhibitors, S1PR modulators/agonists, phosphodiesterase inhibitors and others.

Tofacitinib is a lead Janus kinase inhibitor which exerts its anti-inflammatory effect by competitive inhibition of Janus kinase, further inhibition of STAT transcription factors and a subsequent decrease in the synthesis of inflammatory cytokines. One of the key S1PR modulators/agonists is ozanimod – a functional antagonist that prevents lymphocyte egress from lymphoid organs, lymphocyte circulation and thus causes lymphopenia by the mechanism of internalization and degradation of receptors. Other small molecule oral targeted therapies are: phosphodiesterase-4 inhibitors (e.g. apremilast), phosphatidylcholine analogues (e.g. LT-02), anti-integrins (e.g. AJM300), antiviral immunomodulators (e.g. ABX464), antisense oligonucleotides (e.g. alicaforsen) and others.

**TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA /  
BASIC DOCUMENTATION CARD**

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Samostalni kolegij: Fiziologija s anatomijom čovjeka  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### Niskomolekulski oralni precizni lijekovi i novi pristup liječenju ulceroznog kolitisa

**Dražen Manceta**

#### SAŽETAK

Ulcerozni kolitis (UC) je autoimuna bolest crijeva karakterizirana kroničnom upalom. Lokalizacijski se može podijeliti na ulcerativni proktitis, ulcerativni proktosigmoiditis, lijevostrani kolitis i pankolitis, dok ovisno o kliničkoj težini bolesti razlikujemo blagi, umjereni i teški oblik. Stope prevalencije su više u sjevernim i razvijenim zemljama, a niže u manje razvijenim, u kojima pak bilježimo porast stopa incidencije. Glavni patofiziološki čimbenici rizika za razvoj UC-a su: genetski, okolišni, mikrobiološki i imunološki. Međudjelovanje istih, pretpostavlja se, vodi ka narušavanju funkcije intestinalne barijere i kroničnoj upali. Klinička očitovanja variraju od lokalnih intestinalnih, ekstraintestinalnih do sistemskih, a tipična klinička slika obuhvaća: abdominalne bolove, promjene u ritmu pražnjenja crijeva, kolorektalno krvarenje, anemiju, malaksalost, gubitak teka, povišenu tjelesnu temperaturu i artralgijske. Metode kojima se koristimo u postavljanju dijagnoze bolesti uključuju: laboratorijske, proceduralne i histološke testove. Osnovni terapijski cilj kojemu težimo je duga i stabilna remisija temeljem postignutog mukozalnog i/ili histološkog cijeljenja, čime osiguravamo manju vjerojatnost od komplikacija, hospitalizacija, kolorektalnog karcinoma te postizemo dulji i kvalitetniji život. U liječenju UC-a svoju primjenu nalazi konvencionalna terapija – kortikosteroidi, aminosalicilati, imunomodulatori, inhibitori kalcineurina; biološka terapija – anti-citokinska i anti-integrinska protutijela te niskomolekulski oralna precizna terapija – inhibitori Janus kinaze, S1PR modulatori/agonisti, inhibitori fosfodiesteraze i drugi. Tofacitinib je predstavnik među inhibitorima Janus kinaze koji svoj protuupalni učinak postiže kompetitivnom inhibicijom Janus kinaze, daljnjom inhibicijom STAT transkripcijskih faktora te posljedično smanjenjem sinteze proupalnih citokina. Među S1PR modulatorima/agonistima posebno se ističe ozanimod – funkcionalni antagonist koji putem internalizacije i degradacije receptora onemogućava izlazak limfocita iz limfoidnih organa, cirkulaciju limfocita i time uzrokuje limfopeniju. Ostali niskomolekulski oralni precizni lijekovi su: inhibitori fosfodiesteraze 4 (pr. apremilast), analozi fosfatidilkolina (pr. LT-02), anti-integrini (pr. AJM300), antiviralni imunomodulatori (pr. ABX464), antisense oligonukleotidi (pr. alicaforsen) i drugi.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 63 stranice, 11 grafičkih prikaza, 4 tablice i 99 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Ulcerozni kolitis, liječenje, niskomolekulski oralni precizni lijekovi, inhibitori Janus kinaze

Mentor: **Dr. sc. Ivica Horvatić**, *docent, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Ivica Horvatić**, *docent, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Lidija Bach Rojceky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Stela Bulimbašić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: veljača, 2022.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Independent course: Human physiology and anatomy  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### Small molecule oral targeted drugs and novel approach in treating ulcerative colitis

**Dražen Manceta**

#### SUMMARY

Ulcerative colitis (UC) is an autoimmune bowel disease, characterized by chronic inflammation. UC is classified by localization into ulcerative proctitis, ulcerative proctosigmoiditis, left-sided colitis and pancolitis and by clinical severity into mild, moderate and severe form. The prevalence rates are higher in the northern and developed countries and lower in the developing countries, but latter also experience incidence growth.

Major pathophysiological risk factors for developing UC are: genetic, environmental, microbiological and immunological. Interaction among those leads to impaired intestinal barrier function and chronic inflammation. Clinical manifestations vary from local intestinal, extraintestinal to systemic manifestations. Typical symptoms are abdominal pain, irregular bowel movements, colorectal bleeding, anemia, malaise, loss of appetite, increased body temperature and arthralgias. Most commonly used diagnostic tools are laboratory, procedural and histopathological studies.

The main therapeutic goal represents a long and stable remission based on the achieved mucosal and/or histological healing, which reduces the risk of complications, hospitalizations, colorectal cancer and ensures a better quality of life. Therapeutic strategies used in UC treatment are: conventional therapy – corticosteroids, aminosalicylates, immunomodulators, calcineurin inhibitors; biological therapy – anti-cytokine and anti-integrin antibodies and small molecule oral targeted therapies – Janus kinase inhibitors, S1PR modulators/agonists, phosphodiesterase inhibitors and others.

Tofacitinib is a lead Janus kinase inhibitor which exerts its anti-inflammatory effect by competitive inhibition of Janus kinase, further inhibition of STAT transcription factors and a subsequent decrease in the synthesis of inflammatory cytokines. One of the key S1PR modulators/agonists is ozanimod – a functional antagonist that prevents lymphocyte egress from lymphoid organs, lymphocyte circulation and thus causes lymphopenia by the mechanism of internalization and degradation of receptors. Other small molecule oral targeted therapies are: phosphodiesterase-4 inhibitors (e.g. apremilast), phosphatidylcholine analogues (e.g. LT-02), anti-integrins (e.g. AJM300), antiviral immunomodulators (e.g. ABX464), antisense oligonucleotides (e.g. alicaforsen) and others.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 63 pages, 11 figures, 4 tables and 99 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Ulcerative colitis, treatment, small molecule oral targeted drugs, Janus kinase inhibitors

Mentor: **Ivica Horvatić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Ivica Horvatić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Lidija Bach Rojecky, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Stela Bulimbašić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: February, 2022.