

Πρόσφατες εξελίξεις στη θεραπεία του συστηματικού σκληροδέρματος

Β' ΜΕΡΟΣ

Β. Κ. ΜΠΟΥΡΝΙΑ
Ειδικευόμενη Ρευματολογίας

Π. Γ. ΒΛΑΧΟΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ
Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

C. SELMI
Division of Rheumatology,
Allergy and Clinical Immunology,
University of California at Davis School
of Medicine, Davis, CA,
Department of Internal
Medicine, IRCCS-Istituto Clinico
Humanitas, University of Milan, Italy

Χ. ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ
Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

M. E. GERSHWIN
Division of Rheumatology, Allergy and Clinical Immunology, University of California at Davis School of Medicine, Davis, CA

Θεραπείες στοχεύουσες στην αγγειακή νόσο

Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας και οι πιθανολογούμενοι μηχανισμοί δράσης τους παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης-5

Εκτός από την εφαρμογή της στην καταπολέμηση της συστηματικής δυσλειτουργίας, η σιλντεναφίλη έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς και στη θεραπεία της πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης³⁹. Παράλληλα, μελετώνται δύο νεότερα σκευασμάτα, η βαρδεναφίλη και η τανταλαφίλη, ως μέσα αντιμετώπισης της πνευμονικής υπέρτασης και άλλων καρδιοαναπνευστικών παθήσεων⁴⁰⁻⁴². Η διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη SUPER-1 (Sildenafil Use in pulmonary hypertension-1) συνέκρινε τη σιλντεναφίλη σε δόση 20mg, 40mg ή 80mg τρεις φορές ημερησίως με εικονικό φάρμακο, στην αντιμετώπιση της δευτεροπαθούς πνευμονικής υπέρτασης σε έδαφος νόσου του συνδετικού ιστού.

Στη μελέτη που είχε διάρκεια 12 εβδομάδων συμμετείχαν 278 ασθενείς. Οι ασθενείς που ελάμβαναν σιλντεναφίλη βελτίωσαν την ικανότητα άσκησης και τη λειτουργική τους κατάσταση κατά WHO, ενώ σε δόση 20mg η σιλντεναφίλη φάνηκε επίσης να μειώνει τη μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας και την αντίσταση της πνευμονικής κυκλοφορίας⁴³. Η μετάβαση σε σιλντεναφίλη μετά την αποτυχία της προηγούμενης θεραπείας είναι μία ασφαλής και αποτελεσματική πρακτική στους πάσχοντες από σκληρόδερμα και συνοδό πνευμονική υπέρταση⁴⁴. Η προσθήκη σιλντεναφίλης σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση, που δεν ανταποκρίθηκαν στη

μονοθεραπεία με bosentan, έδωσε καλά αποτελέσματα, ενώ δεν παρατηρήθηκε το ίδιο στους έχοντες υποκείμενο συστηματικό σκληρόδερμα⁴⁵. Η σιλντεναφίλη φάνηκε επίσης αποτελεσματική στη μείωση της συχνότητας, της βαρύτητας και της διάρκειας των κρίσεων του φαινομένου Raynaud, καθώς και στην αύξηση της μέσης τριχοειδικής ταχύτητας ροής του αίματος των ασθενών με σκληρόδερμα^{46,47}.

Αναστολείς υποδοχέων ενδοθηλίνης-1

Το bosentan, ένας από του στόματος δρω, διπλός αναστολέας των υποδοχέων ενδοθηλίνης, χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς πνευμονικής υπέρτασης και των ελκών των δακτύλων. Δύο νεότερα μέλη της ίδιας οικογένειας, το Ambrisentan και το Sitaxsentan, αναστέλουν εκλεκτικά τον υποδοχέα ενδοθηλίνης τύπου A. Η ενδοθηλίνη-1 φαίνεται ότι είναι όχι μόνο ισχυρός αγγειοσυσταλτικός παράγοντας, αλλά επιπλέον αυξάνει την έκφραση του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης-1 (ICAM-1) στην επιφάνεια των ινοβλαστών⁴⁸ και ενεργεί ως μεσολαβητής της δράσης του TGF-β στην επαγωγή της ίνωσης^{49,50}.

Πλήθος τυχαιοποιημένων και μη μελετών εξέτασαν το ρόλο του bosentan στην αντιμετώπιση της προκαλούμενης από το σκληρόδερμα πνευμονικής υπέρτασης. Στην BREATHE-1 (Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy), μία διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη που συνέκρινε το bosentan (σε δόση 62.5mg bid για τις πρώτες 4 και 125mg bid για τις επόμενες 12 εβδομάδες) με εικονικό φάρμακο, συμμετείχαν 213 ασθενείς, εκ των οποίων το 43% είχε υπο-

Πίνακας 3. Θεραπείες στοχεύουσες στην αγγειακή νόσο

Φάρμακο	Μηχανισμός Δράσης
Fluoxetine	Αναστολέας του μεταφορέα της 5HT – αντιστρέφει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών της πνευμονικής αρτηρίας
Sildenafil/Tadalafil/Vardenafil	Αναστολέας της ειδικής για το cGMP φωσφοδιεστεράσης 5, εμποδίζει διάσπαση του cGMP → αγγειοδιαστολή
Bosentan	Διπλός ανταγωνιστής των υποδοχέων ενδοθηλίνης-1 (ETA/ETB) → αγγειοδιαστολή, παρεμποδίζει την ινωτική δράση της ενδοθηλίνης
Sitaxsentan/Ambrisentan	Εκλεκτικός ανταγωνιστής υποδοχέων ενδοθηλίνης-1 (ETA)

κείμενο σκληρόδερμα. Η ομάδα που ελάμβανε πραγματικό φάρμακο βελτίωσε τη διανυόμενη σε 6 λεπτά απόσταση, τη δύσπνοια και τη λειτουργική κατάσταση κατά WHO. Το διαπιστούμενο όφελος ήταν μεγαλύτερο μεταξύ των ασθενών με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, σε σχέση με εκείνους που είχαν υποκείμενο σκληρόδερμα, στους οποίους απλά αποφεύχθηκε η επιδείνωση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες μεταξύ των 2 ομάδων, με εξαίρεση τη δόσοεξαρτώμενη επιβάρυνση της ηπατικής λειτουργίας που παρατηρήθηκε συχνότερα στην ομάδα του bosentan⁵¹.

Η BREATHE-2, μία άλλη διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, συνέκρινε το συνδυασμό της ενδοφλέβιας εποπροστενόλης, αφενός με εικονικό φάρμακο και αφετέρου με bosentan, σε 33 ασθενείς με πνευμονική υπέρταση. Το 9% των ασθενών στην πρώτη ομάδα και το 18% στη δεύτερη ομάδα είχαν υποκείμενο σκληρόδερμα. Μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας παρατηρήθηκε βελτίωση και των δύο ομάδων ως προς την ικανότητα άσκησης, τη λειτουργική κατάσταση και τις αιμοδυναμικές παραμέτρους, ενώ μία τάση μεγαλύτερης αιμοδυναμικής βελτίωσης διαπιστώθηκε στην ομάδα που ελάμβανε το συνδυασμό εποπροστενόλης με bosentan⁵². Μία τρίτη τυχαιοποιημένη μελέτη, με σχεδιασμό ανάλογο της BREATHE-1, συμπεριέλαβε 32 ασθενείς με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση και ομοίως, έδειξε βελτίωση της ικανότητας άσκησης, του καρδιακού δείκτη, της αγγειακής αντίστασης της πνευμονικής κυκλοφορίας, της δύσπνοιας και της λειτουργικής κατάστασης κατά WHO.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες δε διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων. Στη διάρκεια της εξαμήνου ανοικτής επέκτασης της μελέτης, όσοι ασθενείς ελάμβαναν ήδη αγωγή με bosentan

διατήρησαν τα οφέλη από τη θεραπεία, αλλά και όσοι ξεκίνησαν την αγωγή σε αυτή τη φάση επίσης αύξησαν την ικανότητα άσκησης^{53,54}. Ο Denton και οι συνεργάτες του προχώρησαν σε μία συνδυασμένη ανάλυση των δεδομένων της προηγούμενης μελέτης και της BREATHE-1, για την υποκατηγορία των ασθενών που εμφάνισαν πνευμονική υπέρταση σε έδαφος νοσήματος του συνδετικού ιστού. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι 44 από τους 66 συνολικά ασθενείς που έλαβαν

bosentan βελτίωσαν την ικανότητα άσκησης, ενώ αντίθετα στους υπόλοιπους, η δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών επιδεινώθηκε κατά πολλά μέτρα. Εξήντα τέσσερις ασθενείς συνέχισαν στην ανοικτή επέκταση των δύο μελετών. Η επιβίωση όσων από αυτούς ελάμβαναν bosentan ήταν 85.9% μετά από 1 έτος και 73.4% μετά δύο έτη⁵⁵. Για την υποομάδα των 50 συνολικά ασθενών με πνευμονική υπέρταση λόγω συστηματικού σκληροδέρματος που συμπεριελήφθησαν στις δύο προηγούμενες μελέτες, τα ποσοστά επιβίωσης τον 1^ο, 2^ο και 3^ο χρόνο ήταν 82%, 67% και 64%, σε σύγκριση με ποσοστά επιβίωσης 45%, 35% και 28% αντίστοιχα, προερχόμενα από δεδομένα αρχείου μη θεραπευόμενων ασθενών με σκληρόδερμα και πνευμονική αρτηριακή υπέρταση⁵⁶.

Η βελτίωση στα ποσοστά επιβίωσης στον 1 και στα 2 χρόνια φάνηκε ακόμη πιο καθαρά όταν συγκρίθηκαν ασθενείς με σκληρόδερμα και πνευμονική αρτηριακή υπέρταση που ελάμβαναν αγωγή με bosentan, με παλαιότερες σειρές παρόμοιων ασθενών⁵⁷. Ως εκ τούτου, προκάλεσαν έκπληξη τα πορίσματα μίας μετα-ανάλυσης 10 μελετών σχετικών με τη χρήση του bosentan, του sitaxsentan και της σιλντεναφίλης στην αντιμετώπιση της δευτεροπαθούς πνευμονικής υπέρτασης σε έδαφος νόσου του συνδετικού ιστού, που έδειξαν

Στη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών έχουν προταθεί διάφορες θεραπείες για το σκληρόδερμα. Αυτές περιλαμβάνουν τους ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης-1 και τη σιλντεναφίλη, που η χρήση τους στην αντιμετώπιση της σχετιζόμενης με το σκληρόδερμα πνευμονικής υπέρτασης και των ελκών των δακτύλων υποστηρίζεται από τυχαιοποιημένες μελέτες.

Πίνακας 4. Θεραπείες στοχεύουσες τη σχετιζόμενη με το σκληρόδερμα ίνωση

Φάρμακο	Μηχανισμός δράσης
Πιρφενιδόνη	↓ ινωτικών κυτοκινών που ενέχονται στην ανάπτυξη πνευμονικής ίνωσης.
Anti TGF-β Abs	Αναστολή ινωτικής δράσης TGF-β
Halofuginone	Σύνθεση ενός μεταγραφικού παράγοντα που ειδικά αναστέλλει τη γονιδιακή έκφραση του κολλαγόνου τύπου α1 (I)/ ανταγωνίζεται τη διαμεσολαβούμενη από τον TGF-β φωσφορυλίωση του Smad 3
Imatinib mesylate	Μπλοκάρει τους υποδοχείς κινάσης της τυροσίνης π.χ. PDGFR, περιορίζει τον πολλαπλασιασμό ινοβλαστών.
Dasatinib/Nilotinib	Μπλοκάρουν c-abl και PDGFR/Dasatinib μπλοκάρει Src κινάσες

ότι τα φάρμακα αυτά δεν επηρεάζουν σημαντικά την ικανότητα άσκησης των ασθενών μετά από 12 έως 18 εβδομάδες θεραπείας⁵⁸. Ο ρόλος του bosentan στο σκληρόδερμα εκτιμήθηκε και όσον αφορά στις επιδράσεις του στα έλκη των δακτύλων και στο φαινόμενο Raynaud. Η πολυκεντρική διπλή τυφλή τυχαίοποιημένη μελέτη RAPIDS-1 (Randomized Placebo-controlled study on prevention of Ischemic Digital ulcers in Scleroderma) συγκέντρωσε 129 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε είτε bosentan είτε εικονικό φάρμακο για 16 εβδομάδες.

Ο αριθμός των νέων ελκών ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα που έλαβε bosentan. Αν και νέα έλκη αναπτύχθηκαν στο 58% των ασθενών υπό αγωγή με bosentan και στο 61% των ασθενών στην ομάδα ελέγχου, σημαντικά λιγότεροι ασθενείς της πρώτης ομάδας ανέπτυξαν μεγάλο αριθμό νέων ελκών⁵⁹. Η RAPIDS-2 ήταν μία μελέτη μεγαλύτερης κλίμακας και διάρκειας σε σχέση με τη RAPIDS-1, που συμπεριέλαβε 188 ασθενείς με σκληρόδερμα και 1 τουλάχιστον έλκος στα δάκτυλα, προερχόμενους από 41 διαφορετικά κέντρα σε Ευρώπη και Αμερική. Μέχρι στιγμής τα αποτελέσματα έχουν δημοσιευτεί μόνο με τη μορφή poster στην ετήσια συνάντηση του αμερικανικού κολλεγίου ρευματολόγων και, παρότι δεν καταδεικνύουν κάποια συμβολή του bosentan στην επούλωση υπάρχοντων ελκών, επιβεβαιώνουν ωστόσο, την ικανότητά του να προλαμβάνει την ανάπτυξη νέων ελκών, να βελτιώνει τη λειτουργικότητα του χεριού και να μειώνει τον πόνο⁶⁰. Τα ευρήματα των δύο αυτών τυχαίοποιημένων μελετών συμφωνούν με τα δεδομένα μελετών παρατήρησης, καθώς και με κάποιες αναφορές περιστατικών⁶¹⁻⁶⁵.

Το Sitaxsentan μελετήθηκε αρχικά, στα πλαίσια μίας μικρής μη τυχαίοποιημένης μελέτης, σε 6 παιδιά και 14 ενήλικες με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση. Η διανυόμενη απόσταση σε 6 λεπτά αυξήθηκε σημαντικά σε σχέση με τη βασική κατάσταση ενώ, μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, βελτιώθηκαν και οι αιμοδυναμικοί δείκτες. Οι συνθετικές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριελάμβαναν ρινική συμφόρηση, παράταση του INR, εξάψεις, ναυτία, κεφαλαλγία και οίδημα, περιφερικό και του προσώπου. Ήπια αύξηση των τρανσαμινασών παρατηρήθηκε σε 6 περιπτώσεις, ενώ βαριά ηπατίτιδα αναπτύχθηκε σε 2 ασθενείς

και υπήρξε θανατηφόρος για τον έναν από αυτούς⁶⁶. Στη διπλή τυφλή τυχαίοποιημένη μελέτη STRIDE-1 (Sitaxsentan To Relieve Impaired Exercise-1), 60 ασθενείς με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση έλαβαν εικονικό φάρμακο, 55 έλαβαν sitaxsentan σε δόση 100mg και 63 έλαβαν sitaxsentan σε δόση 300mg ημερησίως. Στις 12 εβδομάδες η κορυφαία κατανάλωση οξυγόνου ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα των 300mg sitaxsentan σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά για τη δόση των 100mg.

Ως προς τους δευτερεύοντες στόχους της μελέτης, η διανυόμενη απόσταση σε 6 λεπτά, η λειτουργική κατάσταση κατά NYHA, ο καρδιακός δείκτης και οι αντιστάσεις της πνευμονικής κυκλοφορίας βελτιώθηκαν τόσο στην ομάδα των 100mg όσο και στην ομάδα των 300mg, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Μεγαλύτερη από τριπλάσια αύξηση των ηπατικών ενζύμων διαπιστώθηκε στο 3% των ασθενών στην ομάδα ελέγχου, στο 0% των ασθενών στην ομάδα των 100mg και σε 10% των ασθενών στην ομάδα των 300mg⁶⁷. Όταν η ανάλυση των δεδομένων της STRIDE-1 πραγματοποιήθηκε για την υποομάδα των ασθενών με βαρύτερη αρχικά νόσο, βάσει εφαρμογής αυστηρότερων κριτηρίων ένταξης, διαπιστώθηκε ότι η βελτίωση παραμέτρων, όπως η μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας, ο καρδιακός δείκτης, η αντίσταση της πνευμονικής κυκλοφορίας και η λειτουργική κατάσταση, ήταν μεγαλύτερη από την αντίστοιχη βελτίωση για ολόκληρη την ομάδα ασθενών της STRIDE-1, καταδεικνύοντας έτσι την ύπαρξη ενός φαινομένου οροφής, που πιθανώς κρύβει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου^{68,69}.

Η STRIDE-2 συνέκρινε εικονικό φάρμακο με sitaxsentan σε δόση 50mg και 100mg, ενώ υπήρχε και μία τέταρτη ομάδα που ελάμβανε ανοιχτά bosentan και η οποία δε μπορούσε να συμπεριληφθεί στις μετρήσεις, αλλά εξυπηρετούσε σκοπούς παρατηρησιακής μελέτης. Στις 18 εβδομάδες διαπιστώθηκε αύξηση στη διανυόμενη σε 6 λεπτά απόσταση και για τις 2 δόσεις του sitaxsentan, ενώ βελτιώθηκε σημαντικά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και η λειτουργική κατάσταση κατά WHO των ασθενών που ελάμβαναν την υψηλότερη από τις δύο δόσεις. Αύξηση των τρανσαμινασών πάνω από το τριπλάσιο του φυσιολογικού διαπιστώθηκε στο 6% των ασθενών

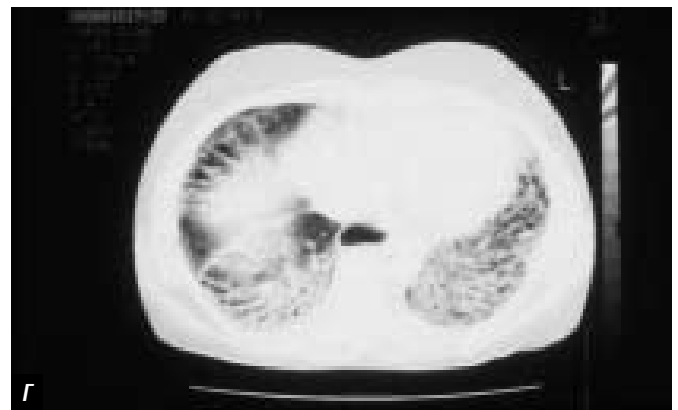
ών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, στο 11% όσων έλαβαν bosentan, στο 5% στην ομάδα των 50mg και στο 3% στην ομάδα των 100mg sitaxsentan.

Το συμπέρασμα ήταν ότι το Sitaxsentan σε δόση 100mg ημερησίως ήταν αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και συνοδευόταν από μικρό κίνδυνο ηπατικής τοξικότητας⁷⁰. Μία τυχαιοποιημένη μελέτη εξέτασε την αντικατάσταση του bosentan από το sitaxsentan σε περιπτώσεις αποτυχίας ή μη ανοχής του πρώτου.

Μεταξύ των 35 ασθενών που διέκοψαν το bosentan λόγω αναποτελεσματικότητας, ανταποκρίθηκε το 33% όσων έλαβαν 100mg sitaxsentan έναντι 10% όσων έλαβαν δόση 50mg. Από τους 12 ασθενείς που διέκοψαν το bosentan λόγω ηπατοτοξικότητας, μόνο ένας ανέπτυξε παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων μετά από 13 εβδομάδες αγωγής με sitaxsentan. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παραπλήσιες στις δύο θεραπευτικές ομάδες⁷¹. Επομένως, το sitaxsentan θα μπορούσε αποτελεσματικά και με ασφάλεια να αντικαταστήσει το bosentan σε ορισμένους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στη χορήγησή του.

Σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη, 64 ασθενείς με πνευμονική υπέρταση, εκ των οποίων το 30% είχε υποκείμενη νόσο συνδεδεμένου ιστού, έλαβαν από του στόματος ambrisentan σε δόση 1mg (n=16), 2.5mg (n=19), 5mg (n=16) και 10mg (n=13) άπαξ ημερησίως για 12 εβδομάδες. Όλα τα δοσολογικά σχήματα βελτίωσαν σημαντικά τη διανυόμενη σε 6 λεπτά απόσταση, τη λειτουργική κατάσταση κατά WHO, τη σφαιρική αξιολόγηση του ασθενούς και το χρόνο μέχρι την εκδήλωση κλινικής επιδείνωσης. Όλες οι δόσεις έγιναν καλά ανεκτές. Σε συμφωνία με τα ευρήματα της BREATHE-1 για το bosentan, η βελτίωση που παρατηρήθηκε στην ικανότητα άσκησης των ασθενών κατά τη φάση της ανοιχτής επέκτασης της μελέτης ήταν μεγαλύτερη για τους πάσχοντες από ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση σε σχέση με τους έχοντες δευτεροπαθή υπέρταση. Επιπλέον, στη μελέτη αυτή δε διαπιστώθηκε φαινόμενο οροφής για το ambrisentan⁷². Οι μελέτες ARIES-1 και -2 (ambrisentan in pulmonary hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter efficacy studies 1 and 2) σχεδιάστηκαν για να εκτιμήσουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του ambrisentan στη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης και συνέκριναν δόσεις 5mg ή 10mg και 2.5mg ή 5mg αντίστοιχα με το εικονικό φάρμακο. Η διανυόμενη απόσταση σε 6 λεπτά, η δύσπνοια και τα επίπεδα του Β-νατριουρητικού παράγοντα στον ορό βελτιώθηκαν σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν ενεργό φάρμακο, ανεξαρτήτως δόσης. Η ποιότητα ζωής και ο χρόνος που μεσολάβησε μέχρι την εκδήλωση κλινικής επιδείνωσης βελτιώθηκαν μόνο στην ARIES-2, ενώ η λειτουργική κατάσταση των ασθενών κατά WHO βελτιώθηκε μόνο στην ARIES-1⁷³.

Η φλουοξετίνη, ένας αναστολέας του μεταφορέα της 5-υδροξυ-τρυπταμίνης που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της κατάθλιψης και της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής, αναδεικνύεται ως πολλά υποσχόμενος θεραπευτικός παράγοντας στην αντιμετώπιση της πνευμονικής υπέρτασης, δεδομένου ότι νεότερες έρευνες εμπλέκουν τη σεροτονίνη στην παθο-



Εικόνα 2. Προσβολή των πνευμόνων από συστηματικό σκληρόδερμα.
A. Ακτινογραφία θώρακος με μείωση των πνευμονικών όγκων και διάχυτα κυψελιδικά διηθημάτα βάσεων συμβατά με αρχόμενη πνευμονική ίνωση.
B. Υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία θώρακος, η οποία δείχνει σκιασείς δίκην «τριμμένης (θολής) υάλου» στα περιφερικά τμήματα των κάτω λοβών που είναι συμβατά με κυψελιδικά, δηλαδή φλεγμονή του τοιχώματος των κυψελίδων που αργότερα θα οδηγήσει σε ίνωση.
Γ. Υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία θώρακος με εικόνα μελισσοκηρύθρας. Εδώ η ίνωση είναι εξεσημασμένη. Δημιουργούνται ινώδη διαφράγματα περιλαμβάνοντα ομάδες κυψελίδων, με καταστροφή του τοιχώματός τους και δημιουργία ενιαίων μεγάλων χώρων που καταλαμβάνονται από αέρα, ο οποίος δεν είναι δυνατό να παραλάβει οξυγόνο και να αποδώσει διοξειδίο γιατί τα τοιχώματα των κυψελίδων έχουν καταστραφεί.



Εικόνα 3. Προσβολή άκρων από συστηματικό σκληρόδερμα. **A, B.** Στην αρχή τα δάχτυλα είναι οίδηματώδη και αργότερα η ίνωση τα κάνει γαμψά, μη δυνάμενα να συμβάλλουν στη σύλληψη και χρήση αντικειμένων. **Γ.** Ποδοκνημική άρθρωση με έλκος και ασβέστωση.

γένεση αυτής της κατάστασης. Μία σειρά πειραμάτων σε ποντίκια δείχνουν ότι η φλουοξετίνη εμποδίζει την ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης ή και την αναστρέφει όταν αυτή έχει ήδη εγκατασταθεί^{74,75}. Καλλιέργουμένα ενδοθηλιακά κύτταρα της πνευμονικής μικροκυκλοφορίας φάνηκε να παράγουν αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης, προκαλώντας υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων της πνευμονικής αρτηρίας, πράγμα που μπορούσε να αντιστρέψει η φλουοξετίνη⁷⁶. Μία αναδρομική μελέτη 84 ασθενών με πνευμονική υπέρταση έδειξε ότι 15% χρησιμοποιούσαν SSRIs κατά τη περίοδο της μελέτης και ότι ο κίνδυνος θανάτου για αυτούς τους ασθενείς ήταν μικρότερος, αν και όχι σε βαθμό στατιστικά σημαντικό⁷⁷.

Φάρμακα στοχεύοντα στην ίνωση

Τα κυριότερα από τα νεότερα φάρμακα αυτής της κατηγορίας περιλαμβάνονται στον πίνακα 4.

Pirfenidone

Η πιρφενιδόνη είναι ένας νέος αντι-ινωτικός παράγοντας που δρα καταστέλλοντας την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών. Η ουσία αυτή χορηγήθηκε ως παρηγορητική αγωγή σε 8 ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και σε δύο ασθενείς με πνευμονική ίνωση σχετιζόμενη με συστηματικό σκληρόδερμα. Το φάρμακο έγινε γενικά καλώς ανεκτό και, παρότι δε βελτίωσε την επιβίωση, εμπόδισε την επιδείνωση των ακτινολογικών ευρημάτων του πνεύμονα και της μερικής αρτηριακής πίεσης οξυγόνου στους πάσχοντες⁷⁸.

Ανασυνδυασμένο ανθρώπινο αντίσωμα κατά TGF-β1

Δεδομένου του καθοριστικού ρόλου του TGF-β στην ανάπτυξη ίνωσης, έγινε προσπάθεια θεραπείας του σκληροδέρματος μέσω καταστολής της δράσης του παράγοντα αυτού. Ένα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του TGF-β (CAT-192) σε δόσεις 0,5mg/kg, 5 mg/kg και 10 mg/kg συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο, σε 3 διαφορετικές ομάδες ασθενών χωρίς να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητά του, ενώ αναφέρθηκαν σημαντικές παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένων θανάτων⁷⁹. Σε πειραματικά μοντέλα ζώων χρησιμοποιήθηκαν άλλες προσεγγίσεις για να κατασταλεί η δράση του TGF-β, όπως π.χ. ο παράγοντας P-144, ένας πεπτιδικός αναστολέας του TGF-β που φάνηκε να βελτιώνει την ίνωση μετά από τοπική εφαρμογή στο δέρμα ποντικών στους οποίους είχε χορηγηθεί μπλεομυκίνη⁸⁰.

Επιπλέον, η έγχυση του ανθρώπινου πεπτιδίου LAP (latency associated peptide) σε ποντίκια με νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστού, που αποτελούν πειραματικό μοντέλο του συστηματικού σκληροδέρματος, παρεμπόδισε την ανάπτυξη ίνωσης⁸¹. Το πεπτιδίο LAP συνιστά το αμινοτελικό άκρο της πρόδρομης μορφής του TGF-β, που παραμένει μη ομοιοπολικά συνδεδεμένο με την ώριμη μορφή του TGF-β μετά τον πρωτεολυτικό τους διαχωρισμό και το οποίο συνδέεται με δισουλφιδικό δεσμό με τις LTBP (Latent TGF-β binding proteins). Ταυτόχρονα και άλλες



Εικόνα 4. Προσβολή γαστρεντερικού από συστηματικό σκληρόδερμα.

A. Οισοφαγογράφημα που δείχνει μεγαοισοφάγο, από διαταραχή του περισταλισμού του οισοφάγου.

B. Βαριούχος υποκλιωσμός: εκκολπώματα ευρέος στομίου στο παχύ έντερο.

Γ. Στόμαχος δίκην φλοιού καρπουζιού (watermelon

stomach). Πολλαπλές επιμήκεις ταινίες ερυθρού βλεννογόνου που περιορίζονται στο άντρο του στομάχου. Οι ταινίες διαγράφουν με μορφή ακτινοειδή το βλεννογόνο από τον πυλωρό στο άντρο. Η υποκείμενη βλάβη είναι διατεταμένα τριχοειδή στη βασική στιβάδα, μερικά των οποίων μπορεί να περιέχουν θρόμβους ινικής. Θεραπεία: κρυοπηξία διαφόρων τύπων.

ουσίες, όπως η SB-525334, ένας αναστολέας του υποδοχέα τύπου 1 του TGF-β (ALK5), και η SIS-3, ένας αναστολέας της φωσφορυλίωσης του Smad 3, εμφάνισαν αντι-ινωτική δράση σε μελέτες ζώων και in vitro^{82,83}.

Halofuginone

Η halofuginone είναι ένα αλκαλοειδές φυτικής προέλευσης που καταστέλλει την παραγωγή κολλαγόνου α1(I) από τους ινοβλάστες, μέσω της δράσης ενός ανασταλτικού μεταγραφικού παράγοντα, και παρεμποδίζει την επαγόμενη από τον TGF-β σύνθεση κολλαγόνου, χωρίς να επηρεάζει τη βιωσιμότητα των ινοβλαστών⁸⁴. Επίσης, η halofuginone καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων in vitro⁸⁵ και εμποδίζει την προκαλούμενη από τον TGF-β φωσφορυλίωση του Smad 3⁸⁶.

Όταν χρησιμοποιήθηκε σε ζωικά μοντέλα ίνωσης, η halofuginone μείωσε την παραγωγή κολλαγόνου^{87,88}, ενώ και δεδομένα από μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι η τοπική εφαρμογή της για τρεις μήνες στα άνω άκρα ασθενών με σκληρόδερμα έδωσε ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε κάποιες υποομάδες ασθενών⁸⁷.

Αναστολείς κινάσης της τυροσίνης

Το Imatinib mesylate έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της χρόνιας μυελοειδούς λευχαιμίας, της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας με θετικό χρωμόσωμα φιλαδέλφιας και των μυελοδυσπλαστικών ή μυελοϋπερπλαστικών νοσημάτων. Επίσης, έχει έγκριση για την αντιμετώπιση των στρωματικών όγκων του γαστρεντερικού συστήματος, του δερματοϊνοσαρκώμα-

τος protuberans και για καλοήθη νοσήματα, όπως η μαστοκυττάρωση και το υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο. Το φάρμακο αναστέλλει ποικίλα μόρια με δράση κινάσης της τυροσίνης, όπως το bcr-abl, το c-kit και ο υποδοχέας του PDGF. Δεδομένου ότι το c-abl θεωρείται ενδιάμεσος μεσολαβητής της δράσης του TGF-β, το imatinib mesylate πιθανολογείται ότι αναστέλλει τη μετάδοση σήματος τόσο από τον PDGF όσο και από τον TGF-β⁸⁹.

Σε καλλιέργειες δέρματος ασθενών με σκληρόδερμα, το imatinib mesylate ανέστειλε δόσοεξαρτώμενα την επαγόμενη από τους TGF-β και PDGF διέγερση της παραγωγής mRNA και πρωτεϊνών από τα γονίδια κολλαγόνου COL1A1, COL1A2 και ινονεκτίνης 1, χωρίς να επιβαρύνει τη μεταβολική δραστηριότητα ή τη βιωσιμότητά των κυττάρων. Επίσης, σε μία μελέτη η ουσία αυτή φάνηκε να αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό ινοβλαστών δέρματος φυσιολογικών ατόμων και ατόμων με σκληρόδεμα⁹⁰. Όταν χορηγήθηκε in vivo σε ποντίκια που είχαν λάβει προηγουμένως μπλεομυκίνη, το imatinib μείωσε την πάχυνση του δέρματος, τον αριθμό των μυοϊνοβλαστών και την παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας⁹¹, χωρίς παράλληλα να καταστείλει την αγγειογένεση⁹². Στην περίπτωση ενός ασθενούς με σκληρόδερμα, το σκεύασμα έδειξε να επιδρά ευνοϊκά στην πάχυνση του δέρματος, στις συγκάμψεις των χεριών, στη διάθεση και στη γενική κατάσταση, αλλά όχι στην πνευμονική λειτουργία, ενώ δε σημειώθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες⁹³.

Ο ρόλος του PDGF στη διέγερση του πολλαπλασιασμού και της μετανάστευσης των λείων μυϊκών κυττάρων της πνευμονικής κυκλοφορίας έδωσε το έναυσμα για μία περαιτέρω δι-

► ερευνήση του κατά πόσον το Imatinib mesylate μπορούσε να αναστρέψει την πειραματικά προκαλούμενη πνευμονική υπέρταση σε μοντέλα ζώων. Πράγματι, η καθημερινή χορήγηση του φαρμάκου σε αρουραίους, που είχαν λάβει μονοκροταλίνη, και σε χρονίως υποξικούς ποντικούς, αύξησε την επιβίωσή τους σε σχέση με μάρτυρες και αντέστρεψε την πνευμονική υπέρταση σχεδόν σε φυσιολογικά επίπεδα. Έχει ενδιαφέρον ότι το Imatinib φάνηκε να ενισχύει την απόπτωση των κυττάρων του τοιχώματος των πνευμονικών αρτηριών, υποδεικνύοντας ένα πιθανό μηχανισμό μέσω του οποίου το φάρμακο θα μπορούσε να ασκεί την προστατευτική του δράση⁹⁴. Δύο αναφορές περιστατικών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση που έλαβαν Imatinib mesylate έδωσαν πολλά ενθαρρυντικά αποτελέσματα^{95,96}.

Το dasatinib και το nilotinib είναι δύο νεότεροι αναστολείς κινάσης της τυροσίνης, που μπλοκάρουν το bcr-abl και τον υποδοχέα του PDGF και μειώνουν την παραγωγή πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας από ινοβλάστες ασθενών με σκληρόδερμα in vitro. Σε πειράματα in vivo με ποντίκια που είχαν λάβει μπλεομυκίνη, τα φάρμακα αυτά μείωσαν την πάχυνση του δέρματος, τον αριθμό των μυοϊνοβλαστών και την περιεκτικότητά του δέρματος σε κολλαγόνο⁹⁷. Το dasatinib μπλοκάρει όχι μόνο το bcr-abl και τον υποδοχέα του PDGF, αλλά επίσης και τις Src κινάσες, μία οικογένεια κινασών της τυροσίνης χωρίς ιδιότητες υποδοχέα. Οι ουσίες PADMQ και SU6656 που in vitro αποκλείουν τη δράση των Src κινασών, μειώνουν την παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας σε καλλιέργειες ινοβλαστών από δέρμα ασθενών με σκληρόδερμα, χωρίς να επηρεάζουν τη βιωσιμότητα των κυττάρων, ενώ αποδείχθηκαν δραστικές και σε πειραματόζωα στα οποία η ίνωση είχε προκληθεί με χρήση μπλεομυκίνης⁹⁸.

Εκτός από τα φάρμακα με αντι-ινωτική δράση που προηγουμένως αναφέρθηκαν και τα οποία έχουν δοκιμαστεί σε ανθρώπους, υπάρχει ένα πλήθος άλλων ουσιών που φαίνεται να αντιστρέφουν ή να προλαμβάνουν την ίνωση σε μελέτες in vitro ή σε πειραματόζωα και τα οποία θα μπορούσαν να αποτελέσουν μελλοντικές θεραπείες κατά του σκληροδέρματος. Ήδη νωρίτερα έχουν αναφερθεί ουσίες, όπως η P-144⁸⁰, το ανασυνδυασμένο ανθρώπινο Latency Associated Peptide⁸¹, η SB-525334⁸³ και η SIS-3⁸², που παρεμποδίζουν την ίνωση σε ποντίκια αναστέλλοντας σε διάφορα σημεία την οδό διαβίβασης σήματος από τον TGF-β. Επίσης, έχει ήδη γίνει αναφορά στους πειραματικούς αναστολείς των Src κινασών⁹⁸.

Το SKL-2841 είναι μία ουσία με αντι-χημειοτακτικές ιδιότητες κατά του MCP-1 και MIP-1β, που όταν χορηγηθεί ενδο-

περιτοναϊκά σε ποντίκια στα οποία προηγουμένως έχει δοθεί μπλεομυκίνη μειώνει σημαντικά τη φλεγμονώδη δερματική διήθηση της οξείας φάσης και τη δερματική σκλήρυνση της χρόνιας φάσης, σε σχέση με μάρτυρες⁹⁹. Το πλασμίδιο που κωδικοποιεί την IL-12 (pCAGGSIL-12), χορηγούμενο ενδομυϊκά σε ποντίκια tight skin, μείωσε σημαντικά την πάχυνση του δέρματος, τα επίπεδα αυτοαντισωμάτων καθώς και την παραγωγή IL-4 από τα σπληνοκύτταρα των πειραματοζώων στα οποία δόθηκε¹⁰⁰. Αξίζει να σημειωθεί ότι η χορήγηση αντισώματος κατά της IL-4 ανέστειλε επίσης την ίνωση στα ίδια πειραματόζωα¹⁰¹. Τα CrG ολιγονουκλεοτίδια είναι συνθετικά ολιγοδεοξυνουκλεοτίδια, που περιέχουν μη μεθυλιωμένες CrG αλληλουχίες, και τα οποία ενισχύουν την έκφραση του Th1 προφίλ κυττοκινών, όπου ουσίες όπως η IFN-γ, ο TNF-α και η IL-12 υπερικνύουν.

Ποντίκια tight skin στα οποία χορηγήθηκαν CrG ολιγοδεοξυνουκλεοτίδια εμφάνισαν μείωση της ίνωσης του δέρματος

σε σχέση με μάρτυρες, κάτι που διατηρήθηκε ακόμη και μετά τη διακοπή της χορήγησης. Επιπλέον, στα ποντίκια αυτά μειώθηκε η παραγωγή αυτοαντισωμάτων και αυξήθηκε ο αριθμός των κυττάρων στο σπλήνα που ήταν ικανά να παράγουν IFN-γ, ενώ μειώθηκε ο αριθμός των κυττάρων που διατίθονταν για την παραγωγή IL-4¹⁰². Οι αναστολείς της αποακετυλάσης των ιστονών είναι ουσίες που ρυθμίζουν τη μεταγραφή των γονιδίων, παρεμποδίζοντας την αποακετυλίωση των αμινοτελικών άκρων των καταλοίπων λυσίνης των πυρηνικών ιστονών που έχουν υποστεί μετα-μεταφραστική ακετυλίωση. Η εντονότερη ακετυλίωση των ιστονών συνεπάγεται μικρότερη συμπύκνωση της χρωματίνης, με αποτέλεσμα την ενεργότερη μεταγραφή των γονιδίων.

Ένα από τα καλύτερα μελετημένα μέλη αυτής της κατηγορίας ουσιών είναι η τριχοστατίνη A που, σε διάφορα πειράματα σε καλλιιεργούμενες κυτταρικές σειρές ινοβλαστών αρουραίου¹⁰³ αλλά και ανθρώπου^{104,107}, φάνηκε να μειώνει την ινωτική δράση του TGF-β, να παρεμποδίζει το μετασχηματισμό των ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες, να μειώνει την παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας σε πειραματόζωα in vivo¹⁰⁵, να περιορίζει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών πιθανώς μέσω ενίσχυσης του p21 αναστολέα του κυτταρικού κύκλου¹⁰⁵ και τέλος να ανταγωνίζεται την επαγόμενη από τον TGF-β αύξηση στη σύνθεση κολλαγόνου.

Αυτή η τελευταία ιδιότητα της τριχοστατίνης αποδόθηκε από κάποιους ερευνητές στην υπερέκφραση ενδογενών αναστολέων του TGF-β (όπως ο Smad 7 και ο TG interacting factor -TGIF 1 και 2) ή σε διαφοροποιήσεις της λειτουργίας

Η ανοσοκαταστολή σε υψηλές δόσεις με αυτόλογη ή αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων έδωσε ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ενώ αναμένονται τα συμπεράσματα δύο τυχαίοποιημένων, πολυκεντρικών μελετών που θα εκτιμήσουν με αντικειμενικό τρόπο τη θέση αυτής της προσέγγισης στη θεραπεία του σκληροδέρματος.

της οδού των Smad^{103,105}, ενώ κάποιοι άλλοι θεωρούν ότι οφείλεται σε αναστολή της επιγενετικής καταστολής του γονιδίου FL-11, που έτσι υπερεκφράζεται και παρεμποδίζει την παραγωγή κολλαγόνου, μέσω μίας οδού εξαρτώμενης από έναν άλλο μεταγραφικό παράγοντα, τον SP-1^{104,107}. Η καμπθοεκίνη, προϊόν του δένδρου *Camptotheca acuminata* και για αιώνες συστατικό της παραδοσιακής κινέζικης ιατρικής, αποτελεί τη μητρική ουσία της τοποτεκάνης και της ιριντοτεκάνης, δύο αντινεοπλασματικών φαρμάκων που δρουν ως αναστολείς της DNA τοποϊσομεράσης I.

Δεδομένης της παρουσίας αυτο-αντισωμάτων κατά της τοποϊσομεράσης I σε πάσχοντες από σκληρόδερμα, το φάρμακο δοκιμάστηκε σε μικρές δόσεις σε καλλιέργειες ινοβλαστών από ασθενείς με σκληρόδερμα προκαλώντας μείωση της παραγωγής κολλαγόνου¹⁰⁸. Ομοίως και ένα άλλο αντινεοπλασματικό φάρμακο, η πακλιταξέλη, σε χαμηλές δόσεις in vitro περιόρισε την παραγωγή κολλαγόνου και τη φωσφορυλίωση των Smad 2 και 3, καθώς και τα ολικά επίπεδα του Smad 3 σε καλλιέργειες δέρματος ασθενών με σκληρόδερμα¹⁰⁹. Τέλος, μία γλυκοζαμινογλυκάνη, η θειϊκή χονδροϊτίνη και τα υδρολυτικά της θραύσματα μείωσαν την παραγωγή κολλαγόνου τύπου I, καθώς και τα επίπεδα mRNA σε σταθερή κατάσταση των COL1A1, COL1A2 και COL1A3 γονιδίων, σε καλλιέργειες ανθρώπινων ινοβλαστών υγιών και πασχόντων από σκληρόδερμα. Αυτό πιθανώς οφείλεται στην ικανότητά της θειϊκής χονδροϊτίνης να επηρεάζει τους μεταγραφικούς παράγοντες SP1 και c-Krox που αναγνωρίζουν τον υποκινητή των γονιδίων κολλαγόνου τύπου I¹¹⁰.

Συμπεράσματα

Στη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών έχουν προταθεί διάφορες θεραπείες για το σκληρόδερμα. Αυτές περιλαμβάνουν τους ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης-1 και τη σιλντεναφίλη, που η χρήση τους στην αντιμετώπιση της σχετιζόμενης με το σκληρόδερμα πνευμονικής υπέρτασης και των ελκών των δακτύλων υποστηρίζεται από τυχαιοποιημένες μελέτες.

Επιπλέον, η ανοσοκαταστολή σε υψηλές δόσεις με αυτόλογη ή αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων έδωσε ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ενώ αναμένονται τα συμπεράσματα δύο τυχαιοποιημένων, πολυκεντρικών μελετών που θα εκτιμήσουν με αντικειμενικό τρόπο τη θέση αυτής της προσέγγισης στη θεραπεία του σκληροδέρματος. Πρόσφατα, νέα φάρμακα, όπως η πιρφενιδόνη, η halofuginone, οι αναστολείς κινάσης της τυροσίνης και τα αντι-TGF-β αντισώματα, δοκιμάστηκαν ως αντι-ινωτικοί παράγοντες στη θεραπεία του σκληροδέρματος με θετική έκβαση σε ορισμένες περιπτώσεις.

Είναι προφανές ότι, για τα περισσότερα από τα φάρμακα που αναφέρθηκαν εδώ, απαιτούνται πιο πειστικά και απτά δεδομένα από μελέτες, προτού ενταχθούν οριστικά στο θεραπευτικό μας οπλοστάσιο κατά του συστηματικού σκληροδέρματος. Ένα μείζον ζήτημα με αυτές τις μελέτες είναι η ανάγκη να συμπεριληφθεί μεγαλύτερος αριθμός ασθενών, κάτι που μπορεί να επιτευχθεί μόνο μέσω μίας πολυκεντρικής προ-

σέγγισης. Καθώς οι γνώσεις μας πάνω στην παθογένεση του σκληροδέρματος αυξάνουν, αναπτρώνονται οι ελπίδες για την ανακάλυψη καλύτερων και ασφαλέστερων φαρμάκων που θα καταπολεμήσουν αυτή τη χρόνια κατάσταση.

Βιβλιογραφία

1. Sakkas, L.I., New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity*, 2005; 38(2):p. 113-116.
2. Stephanie, G.Y., et al., The Immunobiology of Systemic Sclerosis. *Semin.Arthritis Rheum.*, 2008.
3. Varga, J.A. and M. Trojanowska, Fibrosis in systemic sclerosis. *Rheum.Dis.Clin.North Am.*, 2008; 34(1):p. 115-143.
4. Hasegawa, M., et al., B-lymphocyte depletion reduces skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse model for systemic sclerosis. *Am.J Pathol.*, 2006; 169(3):p. 954-966.
5. Ratanatharathorn, V., et al., Treatment of chronic graft-versus-host disease with anti-CD20 chimeric monoclonal antibody. *Biol.Blood Marrow Transplant.*, 2003; 9(8):p. 505-511.
6. McGonagle, D., et al., Successful treatment of resistant scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatology.(Oxford)*, 2008; 47(4):p. 552-553.
7. Oliver, S.J., A. Moreira, and G. Kaplan, Immune stimulation in scleroderma patients treated with thalidomide. *Clin.Immunol.*, 2000; 97(2):p. 109-120.
8. Carbone, L.D., et al., Pamidronate infusion in patients with systemic sclerosis results in changes in blood mononuclear cell cytokine profiles. *Clin.Exp.Immunol.*, 2006; 146(3):p. 371-380.
9. Levy, Y., et al., Skin score decrease in systemic sclerosis patients treated with intravenous immunoglobulin—a preliminary report. *Clin.Rheumatol.*, 2000; 19(3):p. 207-211.
10. Blank, M., et al., The role of intravenous immunoglobulin therapy in mediating skin fibrosis in tight skin mice. *Arthritis Rheum.*, 2002; 46(6):p. 1689-1690.
11. Levy, Y., et al., Intravenous immunoglobulin modulates cutaneous involvement and reduces skin fibrosis in systemic sclerosis: an open-label study. *Arthritis Rheum.*, 2004; 50(3):p. 1005-1007.
12. Nacci, F., et al., Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: a pilot study. *Ann.Rheum.Dis.*, 2007; 66(7):p. 977-979.
13. Stratton, R.J., H. Wilson, and C.M. Black, Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology.(Oxford)*, 2001; 40(1):p. 84-88.
14. Vanthuyne, M., et al., A pilot study of mycophenolate mofetil combined to intravenous methylprednisolone pulses and oral low-dose glucocorticoids in severe early systemic sclerosis. *Clin.Exp.Rheumatol.*, 2007; 25(2):p. 287-292.
15. Plastiras, S.C., P.G. Vlachoyiannopoulos, and G.E. Tzelepis, Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in scleroderma. *Rheumatology.(Oxford)*, 2006; 45(12):p. 1572.
16. Gerbino, A.J., C.H. Goss, and J.A. Molitor, Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest*, 2008; 133(2):p. 455-460.
17. Zamora, A.C., et al., Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir.Med.*, 2008; 102(1):p. 150-155.
18. Liossis, S.N., A. Bounas, and A.P. Andonopoulos, Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology.(Oxford)*, 2006; 45(8):p. 1005-1008.
19. Marmont, A.M., Stem cell transplantation for autoimmune disorders. Coincidental autoimmune disease in patients transplanted for conventional indications. *Best.Pract. Res.Clin.Haematol.*, 2004; 17(2):p. 223-232.
20. Rosen, O., et al., Autologous stem-cell transplantation in refractory autoimmune diseases after in vivo immunoblation and ex vivo depletion of mononuclear cells. *Arthritis Res.*, 2000; 2(4):p. 327-336.
21. Binks, M., et al., Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann.Rheum.Dis.*, 2001; 60(6):p. 577-584.
22. Farge, D., et al., Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry. *Ann.Rheum.Dis.*, 2004; 63(8):p. 974-981.
23. Farge, D., et al., Autologous bone marrow transplantation in the treatment of refractory systemic sclerosis: early results from a French multicentre phase I-II study. *Br.J.Haematol.*, 2002; 119(3):p. 726-739.
24. Vonk, M.C., et al., Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Ann.Rheum.Dis.*, 2008; 67(1):p. 98-104.
25. McSweeney, P.A., et al., High-dose immunosuppressive therapy for severe systemic

- sclerosis: initial outcomes. *Blood*, 2002; 100(5):p. 1602-1610.
26. Nash, R.A., et al., High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for severe systemic sclerosis: long-term follow-up of the US multicenter pilot study. *Blood*, 2007; 110(4):p. 1388-1396.
 27. Burt, R.K., et al., Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis with rapid improvement in skin scores: is neoangiogenesis occurring? *Bone Marrow Transplant.*, 2003; 32 Suppl 1:p. S65-S67.
 28. Oyama, Y., et al., Autologous non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplant.*, 2007; 40(6):p. 549-555.
 29. Tsukamoto, H., et al., A phase I-II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease. *Ann.Rheum.Dis.*, 2006; 65(4):p. 508-514.
 30. van Laar, J.M., D. Farge, and A. Tyndall, Autologous Stem cell Transplantation International Scleroderma (ASTIS) trial: hope on the horizon for patients with severe systemic sclerosis. *Ann.Rheum.Dis.*, 2005; 64(10):p. 1515.
 31. Nash, R.A., et al., Allogeneic marrow transplantation in patients with severe systemic sclerosis: resolution of dermal fibrosis. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54(6):p. 1982-1986.
 32. Shiratsuchi, M., et al., Long-term follow-up after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis. *Clin.Rheumatol.*, 2008; 27(9): p. 1207-1209.
 33. McKown, K.M., et al., Induction of immune tolerance to human type I collagen in patients with systemic sclerosis by oral administration of bovine type I collagen. *Arthritis Rheum.*, 2000; 43(5):p. 1054-1061.
 34. Stuart, J.M., A.E. Postlethwaite, and A.H. Kang, Evidence for cell-mediated immunity to collagen in progressive systemic sclerosis. *J Lab Clin.Med*, 1976; 88(4):p. 601-607.
 35. Kagnoff, M.F., Oral tolerance. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 1982; 392:p. 248-265.
 36. Miller, A., O. Lider, and H.L. Weiner, Antigen-driven bystander suppression after oral administration of antigens. *J Exp.Med*, 1991; 174(4):p. 791-798.
 37. Lider, O., et al., Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by oral administration of myelin basic protein. II. Suppression of disease and in vitro immune responses is mediated by antigen-specific CD8+ T lymphocytes. *J Immunol.*, 1989; 142(3):p. 748-752.
 38. Postlethwaite, A.E., et al., A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral type I collagen treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: I. oral type I collagen does not improve skin in all patients, but may improve skin in late-phase disease. *Arthritis Rheum.*, 2008; 58(6):p. 1810-1822.
 39. Zimmerman, A.T., Sildenafil improves right ventricular parameters and quality of life in primary pulmonary hypertension, in *Int Med J, V.E.M. Calvert Af, Editor*. 2002; p. 424-426.
 40. Affuso, F., et al., Tadalafil improves quality of life and exercise tolerance in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Cardiology*, 2006; 108(3):p. 429-431.
 41. Ghofrani, H.A., et al., Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44(7):p. 1488-1496.
 42. Sharma, R., Novel phosphodiesterase-5 inhibitors: current indications and future directions. *Indian J Med Sci.*, 2007; 61(12):p. 667-679.
 43. Badesch, D.B., et al., Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol.*, 2007; 34(12):p. 2417-2422.
 44. Keogh, A.M., et al., Safety and efficacy of transition from subcutaneous treprostinil to oral sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant.*, 2007; 26(11):p. 1079-1083.
 45. Mathai, S.C., et al., Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur.Respir.J*, 2007; 29(3):p. 469-475.
 46. Fries, R., et al., Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation*, 2005; 112(19):p. 2980-2985.
 47. Gore, J. and R. Silver, Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis. *Ann.Rheum.Dis.*, 2005; 64(9):p. 1387.
 48. Xu, S.W., et al., Endothelin-1 regulation of intercellular adhesion molecule-1 expression in normal and sclerodermal fibroblasts. *J Cardiovasc.Pharmacol.*, 1998; 31 Suppl 1:p. S545-S547.
 49. Shi-wen, X., et al., Endothelin is a downstream mediator of profibrotic responses to transforming growth factor beta in human lung fibroblasts. *Arthritis Rheum.*, 2007; 56(12):p. 4189-4194.
 50. Shi-Wen, X., et al., Endogenous endothelin-1 signaling contributes to type I collagen and CCN2 overexpression in fibrotic fibroblasts. *Matrix Biol.*, 2007; 26(8):p. 625-632.
 51. Rubin, L.J., et al., Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N.Engl.J Med*, 2002; 346(12):p. 896-903.
 52. Humbert, M., et al., Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur.Respir.J*, 2004; 24(3):p. 353-359.
 53. Channick, R.N., et al., Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2001; 358(9288):p. 1119-1123.
 54. Sitbon, O., et al., Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest*, 2003; 124(1):p. 247-254.
 55. Denton, C.P., et al., Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann.Rheum.Dis.*, 2006; 65(10):p. 1336-1340.
 56. McLaughlin, V.V., Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan. *Eur.J Clin.Invest*, 2006; 36 Suppl 3:p. 10-15.
 57. Williams, M.H., et al., Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart*, 2006; 92(7): p. 926-932.
 58. Avouac, J., et al., Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann.Rheum.Dis.*, 2008; 67(6): p. 808-814.
 59. Korn, J.H., et al., Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.*, 2004; 50(12):p. 3985-3993.
 60. Seibold, J.R., et al., Bosentan Prevents Occurrence But Does Not Speed Healing of Digital Ulcers in Patients with Systemic Sclerosis. 2005; ACR meeting poster.
 61. Dunne, J., et al., Treatment of severe Raynaud's phenomenon with bosentan in a patient with systemic sclerosis. *Rheumatology.(Oxford)*, 2006; 45(7):p. 911-912.
 62. Humbert, M. and J. Cabane, Successful treatment of systemic sclerosis digital ulcers and pulmonary arterial hypertension with endothelin receptor antagonist bosentan. *Rheumatology.(Oxford)*, 2003; 42(1):p. 191-193.
 63. Ramos-Casals, M., et al., Successful treatment of severe Raynaud's phenomenon with bosentan in four patients with systemic sclerosis. *Rheumatology.(Oxford)*, 2004; 43(11):p. 1454-1456.
 64. Snyder, M.J., et al., Resolution of severe digital ulceration during a course of Bosentan therapy. *Ann.Intern.Med*, 2005; 142(9):p. 802-803.
 65. Tillon, J., et al., Successful treatment of systemic sclerosis-related digital ulcers and sarcoidosis with endothelin receptor antagonist (bosentan) therapy. *Br.J Dermatol.*, 2006; 154(5):p. 1000-1002.
 66. Barst, R.J., et al., Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest*, 2002; 121(6):p. 1860-1868.
 67. Barst, R.J., et al., Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am.J Respir.Crit Care Med*, 2004; 169(4):p. 441-447.
 68. Frost, A.E., et al., The 6-min walk test (6MW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect. *Vascul.Pharmacol.*, 2005; 43(1):p. 36-39.
 69. Langleben, D., et al., STRIDE 1: effects of the selective ET(A) receptor antagonist, sitaxsentan sodium, in a patient population with pulmonary arterial hypertension that meets traditional inclusion criteria of previous pulmonary arterial hypertension trials. *J Cardiovasc.Pharmacol.*, 2004; 44 Suppl 1:p. S80-S84.
 70. Barst, R.J., et al., Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am.Coll.Cardiol.*, 2006; 47(10):p. 2049-2056.
 71. Benza, R.L., et al., Sitaxsentan treatment for patients with pulmonary arterial hypertension discontinuing bosentan. *J Heart Lung Transplant.*, 2007; 26(1): p. 63-69.
 72. Galie, N., et al., Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am.Coll. Cardiol.*, 2005; 46(3):p. 529-535.
 73. Galie, N., et al., Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*, 2008; 117(23):p. 3010-3019.
 74. Guignabert, C., et al., Serotonin transporter inhibition prevents and reverses monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Circulation*, 2005; 111(21):p. 2812-2819.
 75. Marcos, E., et al., Serotonin transporter inhibitors protect against hypoxic pulmonary hypertension. *Am.J Respir.Crit Care Med*, 2003; 168(4):p. 487-493.
 76. Eddahibi, S., et al., Cross talk between endothelial and smooth muscle cells in pulmonary hypertension: critical role for serotonin-induced smooth muscle hyperplasia. *Circulation*, 2006; 113(15):p. 1857-1864.
 77. Kawut, S.M., et al., Selective serotonin reuptake inhibitor use and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Pulm.Pharmacol.Ther.*, 2006; 19(5):p. 370-374.
 78. Nagai, S., et al., Open-label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis. *Intern.Med.*, 2002; 41(12): p. 1118-1123.
 79. Denton, C.P., et al., Recombinant human anti-transforming growth factor beta1 antibody therapy in systemic sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase I/II trial of CAT-192. *Arthritis Rheum.*, 2007; 56(1):p. 323-333.
 80. Santiago, B., et al., Topical application of a peptide inhibitor of transforming growth factor-beta1 ameliorates bleomycin-induced skin fibrosis. *J.Invest Dermatol.*, 2005; 125(3):p. 450-455.

81. Zhang, Y., L.L. McCormick, and A.C. Gilliam, Latency-associated peptide prevents skin fibrosis in murine sclerodermatous graft-versus-host disease, a model for human scleroderma. *J.Invest Dermatol.*, 2003; 121(4):p. 713-719.
82. Jinnin, M., H. Ihn, and K. Tamaki, Characterization of SIS3, a novel specific inhibitor of Smad3, and its effect on transforming growth factor-beta1-induced extracellular matrix expression. *Mol.Pharmacol.*, 2006; 69(2):p. 597-607.
83. Higashiyama, H., et al., Inhibition of activin receptor-like kinase 5 attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Exp.Mol.Pathol.*, 2007; 83(1):p. 39-46.
84. Halevy, O., et al., Inhibition of collagen type I synthesis by skin fibroblasts of graft versus host disease and scleroderma patients: effect of halofuginone. *Biochem. Pharmacol.*, 1996; 52(7):p. 1057-1063.
85. Nagler, A., et al., Inhibition of collagen synthesis, smooth muscle cell proliferation, and injury-induced intimal hyperplasia by halofuginone. *Arterioscler.Thromb.Vasc. Biol.*, 1997; 17(1):p. 194-202.
86. McGaha, T., et al., Effect of halofuginone on the development of tight skin (TSK) syndrome. *Autoimmunity*, 2002; 35(4):p. 277-282.
87. Pines, M., et al., Halofuginone to treat fibrosis in chronic graft-versus-host disease and scleroderma. *Biol.Blood Marrow Transplant.*, 2003; 9(7):p. 417-425.
88. Levi-Schaffer, F., et al., Inhibition of collagen synthesis and changes in skin morphology in murine graft-versus-host disease and tight skin mice: effect of halofuginone. *J.Invest Dermatol.*, 1996; 106(1):p. 84-88.
89. Daniels, C.E., et al., Imatinib mesylate inhibits the profibrogenic activity of TGF-beta and prevents bleomycin-mediated lung fibrosis. *J Clin.Invest*, 2004; 114(9):p. 1308-1316.
90. Soria, A., et al., The effect of imatinib (Glivec) on scleroderma and normal dermal fibroblasts: a preclinical study. *Dermatology*, 2008; 216(2):p. 109-117.
91. Distler, J.H., et al., Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis. *Arthritis Rheum.*, 2007; 56(1):p. 311-322.
92. Venalis, P., Effect of imatinib mesylate (IM) on endothelial cells (EC) functions (abstract), in *Joint Bone Spine*, A.A.D.C.N.B.G.S.S.G.D.J.H.W. Distler O, Editor. 2008; p. 242-249.
93. Sfikakis, P.P., et al., Imatinib for the treatment of refractory, diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology.(Oxford)*, 2008; 47(5):p. 735-737.
94. Schermuly, R.T., et al., Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin.Invest*, 2005; 115(10):p. 2811-2821.
95. Patterson, K.C., et al., Imatinib mesylate in the treatment of refractory idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann.Intern.Med*, 2006; 145(2):p. 152-153.
96. Ghofrani, H.A., W. Seeger, and F. Grimminger, Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N.Engl.J Med*, 2005; 353(13):p. 1412-1413.
97. Akhmetshina, A., et al., Dual inhibition of c-abl and PDGF receptor signaling by dasatinib and nilotinib for the treatment of dermal fibrosis. *FASEB J*, 2008; 22(7):p. 2214-2222.
98. Skhirtladze, C., et al., Src kinases in systemic sclerosis: central roles in fibroblast activation and in skin fibrosis. *Arthritis Rheum.*, 2008; 58(5):p. 1475-1484.
99. Kimura, M., et al., SKL-2841, a dual antagonist of MCP-1 and MIP-1 beta, prevents bleomycin-induced skin sclerosis in mice. *Biomed.Pharmacother.*, 2007; 61(4):p. 222-228.
100. Tsuji-Yamada, J., et al., Effect of IL-12 encoding plasmid administration on tight-skin mouse. *Biochem.Biophys.Res.Comm.*, 2001; 280(3):p. 707-712.
101. Ong, C., et al., Anti-IL-4 treatment prevents dermal collagen deposition in the tight-skin mouse model of scleroderma. *Eur.J.Immunol.*, 1998; 28(9):p. 2619-2629.
102. Shen, Y., et al., CpG oligodeoxynucleotides prevent the development of scleroderma-like syndrome in tight-skin mice by stimulating a Th1 immune response. *J.Invest Dermatol.*, 2005; 124(6):p. 1141-1148.
103. Rombouts, K., et al., Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, suppresses collagen synthesis and prevents TGF-beta(1)-induced fibrogenesis in skin fibroblasts. *Exp.Cell Res.*, 2002; 278(2):p. 184-197.
104. Wang, Y., P.S. Fan, and B. Kahaleh, Association between enhanced type I collagen expression and epigenetic repression of the FLI1 gene in scleroderma fibroblasts. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54(7):p. 2271-2279.
105. Huber, L.C., et al., Trichostatin A prevents the accumulation of extracellular matrix in a mouse model of bleomycin-induced skin fibrosis. *Arthritis Rheum.*, 2007; 56(8):p. 2755-2764.
106. Glenisson, W., V. Castronovo, and D. Waltregny, Histone deacetylase 4 is required for TGFbeta1-induced myofibroblastic differentiation. *Biochim.Biophys.Acta*, 2007; 1773(10):p. 1572-1582.
107. Ghosh, A.K., et al., Trichostatin A blocks TGF-beta-induced collagen gene expression in skin fibroblasts: involvement of Sp1. *Biochem.Biophys.Res.Comm.*, 2007; 354(2):p. 420-426.
108. Czuwara-Ladykowska, J., et al., The inhibitory effects of camptothecin, a topoisomerase I inhibitor, on collagen synthesis in fibroblasts from patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res.*, 2001; 3(5):p. 311-318.
109. Liu, X., et al., Paclitaxel modulates TGFbeta signaling in scleroderma skin grafts in immunodeficient mice. *PLoS.Med*, 2005; 2(12):p. e354.
110. Renard, E., et al., Chondroitin sulfate decreases collagen synthesis in normal and scleroderma fibroblasts through a Smad independent TGF-beta pathway- Implication of C-Krox and Sp1. *J.Cell Mol.Med.*, 2008.