

FARMACOLOGIA DEL AGENTE INMUNOSUPRESOR FK506 (TACROLIMUS) PERSPECTIVAS EN DERMATOLOGIA

Dr. Juan A. Chassaigne *
Dr. Félix J. Tapia**

Chassaigne, J.A, Tapia FJ. **Farmacología del agente inmunosupresor FK506 (tacrolimus). Perspectivas en Dermatología.** Derm Venez 1997; 35: 39-43

RESUMEN

El descubrimiento del FK506 (tacrolimus), al igual que la ciclosporina A, introdujo un cambio sustancial en la terapéutica inmunodepresora, haciendo posible controlar selectivamente importantes respuestas inmunitarias sin provocar toxicidad celular generalizada. La acción del FK506, un macrólido obtenido de hongos, queda circunscrita a inhibir las funciones de determinados linfocitos T, como consecuencia de su asociación a moléculas específicas denominadas inmunofilinas o proteínas fijadoras de FK506 (FKBPs) que se encuentran en el citoplasma de estas células, dando como resultado la inhibición de la actividad fosfatasa de la calcineurina e impidiendo la transcripción del gen de la interleucina-2 (IL-2) y otras citocinas.

En el presente artículo, se revisa la farmacología del FK506, indicaciones terapéuticas aprobadas, y las perspectivas para su uso en enfermedades autoinmunes y procesos dermatológicos.

Palabras Clave: Drogas inmunosupresoras, FK506, Ciclosporina A, Farmacología, Inmunofarmacología.

ABSTRACT

The discovery of FK506 (tacrolimus), like cyclosporine A, introduced a marked change in immunosuppressive drug therapy, allowing the selective control of immune responses without causing cellular toxicity.

FK506, a macrolid obtained from fungi, functionally inhibits certain T lymphocytes, as a consequence of its association with specific molecules.

In the present article, we revised the pharmacology, therapeutic applications and future perspectives regarding its use in autoimmune and skin diseases.

Key words: Immunosuppressive Drugs, FK506, Cyclosporine A, Immunopharmacology.

INTRODUCCION

Tacrolimus es un antibiótico macrólido producido por el hongo del suelo *Streptomyces tsukubaensis*.⁽¹⁾

²⁾Presenta una actividad inmunosupresora similar a la de la ciclosporina A, pero es unas cien veces más potente que esta para inhibir la producción de interleucina-2 (IL-2) e interferón- γ (IFN- γ) y la activación de linfocitos T CitoTóxicos.^(2,3, 4, 5)

En el presente trabajo, se presenta

rá la farmacología de esta droga inmunosupresora con especial énfasis en su mecanismo de acción molecular, además se destacarán aspectos farmacocinéticos, reacciones adversas, interacciones con otras drogas y perspectivas para su uso en dermatología.

1. FARMACOCINETICA

ABSORCION: Se absorbe en forma errática e incompleta por vía oral con una biodisponibilidad de 25%, obteniéndose niveles plasmáticos máximos en 1-4 horas después de una dosis oral (0,15-0,30 mg/kg/día) y concentraciones plasmáticas terapéuticas de 0,5-2 ng/ml. Los alimentos reducen su absorción intestinal (10-40%).^(6,7)

DISTRIBUCION: Se une a las proteínas plasmáticas (75-99%) principalmente a la albúmina y la alfacoproteína ácida. En la sangre se concentra en los hematíes, se fija a los tejidos alcanzando concentraciones elevadas en pulmón, riñón, corazón y bazo. El volumen de distribución es de aproximadamente 0,85 l/Kg.^(6, 7,8)

METABOLISMO: Se metaboliza en el hígado (98%) mediante procesos de oxidación dependientes del sistema citocromo P-450 III A, lo cual explica la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas. Se han identificado 10 metabolitos en plasma humano, de los cuales, por lo menos dos son activos (1 3-demetil-

* Médico Farmacólogo, Profesor de la Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Experimental "Francisco de Miranda".

** Biólogo, Master of Philosophy, Laboratorio de Biología Molecular, Instituto de Biomedicina, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

tacrolimus y tacrolimus doblemente demetilado).^(7,9,10)

EXCRECION: FK506 se excreta principalmente por vía biliar y en menor proporción (1 %) aparece en la orina como droga sin cambios. Además, se excreta en la leche materna. La vida media de eliminación (t 1/2) es de aproximadamente 10 horas.^(6,7,8)

II. ACCIONES FARMACOLOGICAS Y MECANISMO DE ACCION

Su acción fundamental es la de inhibir la activación de linfocitos T citotóxicos en respuesta a diversos estímulos: antígenos, mitógenos, etc.⁽¹¹⁾ Esto se debe a su capacidad de bloquear la producción de IL-2 y otras citocinas (IL-3, IL-4, IL-8, IFNy, etc.) en los linfocitos T cooperadores-inductores cuando el FK506 entra en contacto con las células en las fases más tempranas del proceso de activación.^(12,13) Dado el papel fundamental de los linfocitos T cooperadores-inductores en inducir la proliferación clonal de linfocitos T y en la activación de algunos linfocitos B productores de anticuerpos, se comprende que el FK506 amortigüe o suprima: a) Respuestas inmunitarias mediadas por células como rechazo de injertos y trasplantes, reacciones de injerto contra huésped en los casos de trasplante de médula ósea y algunas enfermedades autoinmunes y, b) algunas de las respuestas mediadas por anticuerpo, siempre que estas impliquen la actividad de los linfocitos T cooperadores-inductores. No afecta, en cambio, la proliferación de linfocitos T supresores, ni la producción de anticuerpos por linfocitos B que responden directamente a los antígenos.^(14,15)

Su mecanismo de acción parece muy similar al de la ciclosporina A, a pesar de ser compuestos químicamente distintos. Se ha demostrado en estudios *in vitro* de linfocitos T CD4+

que el FK506 es unas 100 veces más potente que la ciclosporina A en inhibir selectivamente la secreción de varias citocinas (IL-2, IL-3, IFNy).^(1,3,16)

El FK506 se fija selectivamente a un receptor citoplasmático, la proteína fijadora de FK506 (FKBP), que tiene actividad rotamasa, es decir cataliza la isomerización lenta cis-trans de enlaces peptídicos de prolina y acelera determinados pasos de velocidad lenta en el plegamiento de proteínas que contienen prolina.^(17,18) Se piensa, que la FKBP pertenece a una super familia de rotamasas, denominadas inmunofilinas, que participarían en el plegamiento de proteínas implicadas en el crecimiento celular.^(3,17) Sin embargo, no es la inhibición de la actividad de rotamasas la responsable directa de la inmunodepresión; más bien parece que la fijación a la inmunofilina es condición previa para la inhibición de la actividad fosfatasa de la calcineurina calciocalmodulina dependiente, necesaria para la transcripción promovida por la interacción de diversas proteínas reguladoras que se fijan al núcleo (NF-AT) con sus respectivos sitios de unión al ADN.^(5, 15, 19, 20)

III. REACCIONES ADVERSAS

A. HEMATOLOGICAS: Anemia, leucocitosis, trombocitopenia. Sólo se ha reportado un caso de muerte por anemia hemolítica y desorden linfoproliferativo.^(8, 21, 22, 23)

B. CARDIOVASCULARES: Hipertensión arterial (30-40%), dolor torácico, hipotensión, taquicardia, y E.C.G. anormal.^(8,24,25)

C. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: Son los efectos colaterales más frecuentes de la terapia con FK506 e incluyen; cefalea (31-64%), temblor (44-56%), insomnio (29-64%), parestesias (15-40%) y, con menor frecuencia (3%), ansiedad confusión, convulsiones, depresión, alucinaciones, neuropatías,

psicosis, agitación y trastornos del sueño. Todos estos efectos se han observado, principalmente, cuando se utiliza terapia intravenosa y cuando se usa combinada con ciclosporina A.^(8,26, 27)

D. ENDOCRINAS: Hiperglicemia (30-50%), potencial diabético.^(28, 29, 30, 31)

E. METABOLICAS: Hipercalemia (10-45%), hipocalcemia (10-30%), hipomagnesemia (20-50%) y, con menor frecuencia (3%), acidosis, alcalosis, hiperlipemia, hiperbilirrubinemia, hiperfosfatemia, hiponatremia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipoproteinemia.^(21, 27, 29, 31, 34)

F. GASTROINTESTINALES: Náuseas (30-50%), dolor abdominal (30-60%), vómitos (15-30%), anorexia, constipación, diarrea (32-71 %) y, con menor frecuencia (3%), dispepsia, flatulencia e íleo.^(29, 31, 33)

G. GEN ITOURINARIOS: Infecciones urinarias (15-20%), oliguria (18%), nefrototoxicidad (40%) y, menos frecuentemente, hematuria y síndrome hemolítico-urémico. Ciertas evidencias sugieren, que FK506 es menos nefrotóxico que ciclosporina A, sin embargo, son necesarios estudios clínicos bien controlados de ambos agentes.^(22, 11, 35)

H. HEPATOTOXICIDAD: Pruebas de funcionalismo hepático alteradas, ascitis, hepatitis, ictericia.⁽⁸⁾

1. OCULARES: Visión borrosa, fotofobia, ambliopía.^(26, 27)

J. RESPIRATORIAS: Derrame pleural, atelectasias, disnea, con menor frecuencia (3%), asma, bronquitis, tos, neumonía, rinitis, sinusitis y disfonía.^(8,26)

K. DERMATOLOGICAS: Rubor y prurito (10-40%), rash (20%) y, con menor frecuencia (3%), alopecia e incremento del riesgo de malignidad.^(26, 27)

L. EMBARAZO: Clasificado en la categoría C de riesgo para el embarazo de la FDA (Food and Drug Administration). Su paso a través de la placenta ha producido hipercalcemia y disfunción renal en neonatos.^(8, 16)

M. OTRAS: Fiebre (15-50%), dolor (20-60%), astenia, edema periférico, artralgias, reacciones anafilácticas (en pacientes con hipersensibilidad al aceite de castor), desórdenes linfoproliferativos, complicaciones infecciosas (20%), siendo la más común, en pacientes trasplantados, la infección por citomegalovirus.^(8, 36, 37, 38)

IV. CONTRAINDICACIONES

A. ABSOLUTAS:

1. Hipersensibilidad al FK506 (Tacrolimus)
2. Hipersensibilidad al HCO-60 (Aceite de Castor hidrogenado polioxil 60).

B. RELATIVAS:

1. Insuficiencia renal o hepática.
2. Diabetes mellitus.
3. Hipercalcemia.
4. Hipertensión arterial.
5. Hiperuricemia o gota.
6. Terapia combinada con ciclosporina A.
7. Terapia combinada con diuréticos ahorradores de potasio.

V. INTERACCIONES

FARMACOLOGICAS:

A. Inhibidores del metabolismo de FK506: bromocriptina, cimetidina, eritromicina y otros macrólidos, clotrimazol, danazol, diltiazem, fluconazol, ketoconazol, itraconazol, metilprednisolona, metoclopramida, nicardipina, ritonavir, verapamilo. El uso concomitante de estas drogas con FK506 produce inhibición del sistema citocromo P450 III A, incrementando

los niveles plasmáticos de la droga y facilitando la aparición de efectos adversos tales como: nefrotoxicidad, hiperglicemia e hipercalcemia.^(8,39)

B. Inductores del metabolismo de FK506: Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, etanol. La administración conjunta de estas drogas con FK506 produce inducción del sistema citocromo P450 disminuyendo su concentración plasmática.⁽⁸⁾

C. Mecanismos desconocidos: Aminoglucósidos, anfotericina B, cisplatino, ibuprofen. Los fármacos nefrotóxicos pueden incrementar el daño renal producido por el FK506, por efecto aditivo o sinérgico.⁽⁸⁾

D. OTROS: El FK506 se comporta como inhibidor del metabolismo de la ciclosporina A, incrementando la concentración plasmática de la droga y el riesgo de nefrotoxicidad. Por lo menos 24 horas antes de la administración de FK506, debe discontinuarse la terapia con ciclosporina A.^(9, 25, 40, 41)

VI. USOS TERAPEUTICOS:

A. TRASPLANTES: El FK506 se utiliza en los trasplantes de órganos (hígado, riñón, corazón, pulmón, páncreas) tanto de manera profiláctica como terapéutica cuando se inicia un episodio de rechazo. El uso en trasplante hepático es la única indicación aprobada por la FDA y su eficacia clínica es igual o superior a la observada con la ciclosporina A, en la prevención de rechazo de dicho trasplante, siendo además, útil en pacientes que no toleren o no respondan bien a otros inmunosupresores (glucocorticoides, ciclosporina A, azatioprina). Parece requerir menos dosis conjunta de glucocorticoides en la prevención o el tratamiento del rechazo de trasplante hepático, en comparación con la ciclosporina A.^(42, 43,44)

B. DERMATITIS ATOPICA: El uso tópico (ungüento al 0,03%-0,3%) disminuye la intensidad del prurito, eritema, pápulas, vesículas y edema en pacientes con dermatitis atópica con y sin liquenificación.⁽⁴⁵⁾

C. PSORIASIS: Varios estudios clínicos revelan buena respuesta, a la terapia con FK506, en la psoriasis en placa recalcitrante. La remisión completa y persistente durante el tratamiento con tacrolimus ha sido descrita.^(31, 46)

D. PIODERMA GANGRENOSO: El tratamiento exitoso de un paciente con pioderma gangrenoso recurrente con dosis de 0,15 mg/kg BID ha sido descrito.⁽⁴⁷⁾

E. GLOMERULONEFRITIS: FK506 ha sido efectivo en el manejo terapéutico de la glomerulonefritis esclerosante focal refractaria a esteroides y ciclofosfamida con dosis de 0,15 mg/ kg BID.^(48,49)

FK506: EFECTOS EN LA PIEL

El FK506 y la ciclosporina A se han utilizado exitosamente como drogas inmunosupresoras en cirugía de trasplantes. El potencial antipsoriático del FK506 fue descubierto en forma incidental; se evidenció resolución dramática de la psoriasis concomitante en cuatro pacientes que recibieron la droga como terapia antirechazo. La eficacia del FK506 en psoriasis fue, posteriormente, demostrada en varios estudios clínicos a doble ciego.^(46, 50)

El estudio del mecanismo de acción del FK506 se ha extendido a otros tipos de células además de los linfocitos, especialmente a células residentes de la piel. Se ha demostrado, por estudios farmacocinéticos, que la concentración de la droga es 30.000 veces mayor en la piel psoriática que en la piel normal y 4-8 veces más alta en queratinocitos proliferantes que en

células en reposo. Sin embargo, el FK506 no ha mostrado efectos antiproliferativos, en cultivo de queratinocitos humanos a concentraciones de $5\mu\text{g ml}^{-1}$ (50)

La mayor limitación de la ciclosporina A, en dermatología, es la ausencia de respuesta cuando se utiliza en forma tópica en lugar de sistémica. En contraste, en un modelo animal (cerdo) de dermatitis por contacto alérgica, inducida por dinitrofluorobenceno (DNFB), se ha observado inhibición importante de las reacciones inflamatorias de la piel producidas por hipersensibilidad al DNFB, con aplicación tópica de FK506 a concentraciones de 0,4-0,04%.⁽⁵¹⁾ Estudios recientes confirman la inhibición de la dermatitis por contacto en piel humana, mediante el uso tópico de FK506.

En psoriasis, aunque la etiología y la patogenia de la enfermedad son aún desconocidas, se postula la expresión patológica de los genes de la IL-8, su receptor (IL-8R) y la proteína supresora del ciclo celular p53. *In vitro*, el tratamiento con FK506 causa una disminución dosis-dependiente de la expresión de IL-8 y del ARNm de su receptor (IL-8R) en cultivo de queratinocitos humanos.⁽⁵²⁾ Igualmente, Lemster y colaboradores han observado ausencia del ARNm de la IL-8 e inhibición de la sobreexpresión del IL8R, en piel psoriática después del tratamiento con FK506, utilizando la reacción en cada cadena de la polimerasa precedido de transcriptasa reversa (RT PCR).⁽⁵⁴⁾

La proteína p53 inhibe la función de determinantes esenciales del ciclo celular (ciclina D-cdk4), ejerciendo una acción bajo reguladora o supresora del mismo. La expresión de p53 en biopsias de piel psoriática esta disminuida en comparación con áreas de piel normal, lo cual indica que la

pérdida de la actividad inhibidora del crecimiento es responsable de la característica hiperproliferante de la enfermedad. Michel y colaboradores han observado un incremento en los niveles del ARNm de p53 y de la proteína, en cultivo de células epidérmicas después del tratamiento con FK506.⁽⁵⁰⁾

Tanto el bloqueo del ciclo celular como la inhibición de la sobreexpresión de la interleucina-8 (IL-8) y su receptor (IL-8R), representan blancos novedosos en la terapia antipsoriática y en el tratamiento de otras enfermedades hiperplásicas de la piel.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Recientemente, se ha descrito el tratamiento exitoso de otras enfermedades inflamatorias de la piel (dermatitis atópica), con el uso tópico del agente inmunosupresor FK506.⁽⁴⁵⁾ Igualmente, la acción de la droga sobre mastocitos y basófilos y el potente efecto inhibidor sobre la liberación de histamina,⁵⁵ sugiere que los pacientes con otras enfermedades alérgicas e inflamatorias de la piel (urticaria aguda y crónica, dermatitis por contacto, psoriasis, esclerodermia), pudiesen beneficiarse del uso de esta droga.

Finalmente, el posible efecto del FK506 sobre células del sistema nervioso (neuronas), podría ser de mucho valor en enfermedades como psoriasis y eczema atópico, en las cuales se postula, entre otros, mecanismos inflamatorios de tipo neurogénico.

En la búsqueda de nuevas moléculas con propiedades inmunosupresoras, recientemente, se sintetizó el macrólido FK520 (Ascomycin), el cual es aparentemente menos potente que el FK506, pero conserva su potencia a concentraciones nanomolares (nM)

y posee un idéntico mecanismo de acción.

Actualmente, estamos estudiando la acción de algunos agentes inmunosupresores (ciclosporina A y FK520), sobre componentes del sistema inmunitario cutáneo, utilizando un modelo de leishmaniasis múrida.

En resumen, si los ensayos clínicos confirman los resultados preliminares, el FK506 podría convertirse en la primera droga antiinflamatoria no esteroidea en una variedad de enfermedades comunes de la piel, y proveerá nuevas luces en la patogénesis y en la inmunofarmacología de la inflamación cutánea.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kino T., Hatanaka H., Miyata S., et al: FK506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. II. Immunosuppressive effects of FK506 *in vitro*. *J Antibiot.* 1987; 40:1256-1265.
2. Goto T., Kino T., Hatanaka H., et al: Discovery of FK506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces tsukubaensis*. *Transplant. Proc.* 1987; 19: 4-8.
3. Macleod A. M., Thomson A. W.: FK506: an immunosuppressant for the 1990s? *Lancet.* 1991; 337: 25-27.
4. Tocci M. J., Matkovich D. A., Collier K. A., et al: FK506 selectively inhibits expression of early T cell activation genes. *J. Immunol.* 1989; 143: 718-726.
5. Peters D. H., Fitton A., Plosker G. L., et al: Tacrolimus: a review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs* 1993; 46: 746-794.
6. Venkataraman R., Jain a., Warty V. W., et al: Pharmacokinetics of FK506 following oral administration: a comparison of FK506 and cyclosporine A. *Transplant. Proc.* 1991; 23: 931-933.
7. Venkataraman R., Jain A., Cadoff E., et al: Pharmacokinetics of FK506: preclinical and clinical studies. *Transplant. Proc.* 1990; 22: 52-56.
8. Product Information: Prograf[®], tacrolimus. Fujisawa USA, Inc., Deerfield, IL, 1995.
9. Ornar G., Shah I. A., Thomson A. W., et al: FK506 inhibition of cyclosporine metabolism by human liver microsomes. *Transplant-Proc.* 1991; 23: 934-935.

10. Bauer S., Brockmoller J., Kewitz H., et al: The effect of the new immunosuppressive drug FK506 on the formation of secondary metabolites of cyclosporine A. *Int. J. Clin. Pharm. Ther. Tox.* 1992; 30: 540-542.
11. Kay J. E., Moore A. L., Doe S. E. A., et al: The mechanism of action of FK506. *Transplant. Proc.* 1990; 22: 96-99.
12. Thomson A. W: FK506. Profile of an important new immunosuppressant. *Transplant. Rev.* 1990; 4: 1-13.
13. White D. J. G.: FK506: the promise and the paradox. *Clin. Exp. Immunol.* 1991; 81:1-3.
14. Kay J. E., Benzie C. R., Goddier M. R., et al: Inhibition of T-lymphocyte activation by the immunosuppressive drug FK506. *Immunology.* 1989; 67: 473-477.
15. Hooks M. A.: Tacrolimus, a new immunosuppressant - a review of the literature. *Ann. Pharmacother.* 1994; 28: 501-511.
16. Kino T., Hatanaka H., Hashimoto M., et al: FK506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. 1. Fermentation, isolation, and physicochemical and biological characteristics. *J. Antibiot.* 1987; 40:1249-1255.
17. Siekierka J. J., Hung S., Poe M., et al: A cytosolic binding protein for the immunosuppressant FK506 has peptidyl-prolyl isomerase activity but is distinct from cyclophilin. *Nature* 1989; 341: 755-757.
18. Harding M. W., Galat A., Uehling D. E., et al: A receptor for the immunosuppressant FK506 is a cis-trans peptidyl-prolyl isomerase. *Nature* 1989; 341: 758-760.
19. Schreiber S. L., Crabtree G. R.: The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunol. Today* 1992; 13: 136-142.
20. Yocum D. E.: Cyclosporine A, FK506, rapamycin, and other immunomodulators. *Clin. Immunol. & Rheumatol* 1996; 22:133-154.
21. Di Giuseppe J. A., Bastacky S. I., Shirey S., et al: Tacrolimus-related posttransplant lymphoproliferative disorder presenting as autoimmune hemolytic anemia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1996; 120: 282-285.
22. Holman M. J., Gonwa T. A., Cooper B., et al: FK506-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transplantation* 1993; 55: 205-206.
23. Winkler M., Schulze F., Jost U., et al: Anaemia associated with FK506 immunosuppression. *Lancet.* 1993; 341: 1035-1036.
24. Fung J. J., Todo S., Jain A., et al: Conversion from cyclosporine to FK506 in liver allograft recipients with cyclosporine-related complications. *Transplant. Proc.* 1990; 22: 6-12.
25. McCauley J., Fung J., Jain A., et al: The effects of FK506 on renal function after liver transplantation. *Transplant. Proc.* 1990; 22:17-20.
26. Shapiro R., Fung J. J., Jain A. B., et al: The side effects of FK506 in humans. *Transplant. Proc.* 1990; 22: 35-36.
27. Fung J. J., Todo S., Tzakis A. G., et al: Conversion of liver allograft recipients from cyclosporine to FK506-based immunosuppression: benefits and pitfalls. *Transplant. Proc.* 1991; 23: 14-21.
28. Fung J. J., Abu-Elmagd K., Todo S., et al: FK506 in clinical organ transplantation. *Clin. Transplantation* 1991; 5: 517-522.
29. Van Thiel D. H., Iqbal M., Jain A., et al: Gastrointestinal and metabolic problems associated with either CyA or FK506 in liver transplantation. *Transplant. Proc.* 1990; 22: 37-40.
30. Li P. K. T., Nicholls M. G., Lai K. N.: The complications of newer transplant antirejection drugs: treatment with Cyclosporine A., OKT3, and FK506. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev.* 1990; 9: 123-155.
31. Starzl T. E., Abu-Elmagd K., Tzakis A., et al: Selected topics on FK506, with special references to rescue of extrahepatic whole organ grafts, transplantation of "forbidden organs", side effects, mechanisms, and side effects) pharmacokinetics. *Transplant. Proc.* 1991; 23: 914-919.
32. McCauley J., Takaya S., Fung J., et al: The question of FK506 nephrotoxicity after liver transplantation. *Transplan. Proc.* 1991; 23: 1444-1447.
33. Armitage J. M., Kormos R. L., Griffith B. P., et al: A clinical trial of FK506 as primary and rescue immunosuppression in cardiac transplantation. *Transplant. Proc.* 1991; 23: 1149-1152.
34. Todo S., Fung J. J., Tzakis A., et al: One hundred ten consecutive primary orthotopic liver transplantats under FK506 in adults. *Transplant. Proc.* 1991; 23: 1397-1402.
35. Ichihashi T., Naoe T., Yoshida H., et al: Haemolytic uraemic syndrome during FK506 therapy. *Lancet.* 1992; 340: 60-61.
36. Frayha H. H., Nazer H., Kalloghlian A., et al: Lymphoproliferative disorder in a liver transplantat patient on FK506. *Lancet.* 1991; 337: 296-297.
37. Shapiro R., Jordan M., Fung J., et al: Kidney transplantation under FK506 immunosuppression. *Transplant. Proc.* 1991; 23:920-923.
38. Alessiani M., Kusne S., Martin M., et al: Infections in adult liver transplant patients under FK506 immunosuppression. *Transplant. Proc.* 1991; 23: 1501-1503.
39. Shapiro R., Venkataraman R., Warty V. S., et al: FK506 interaction with Danazol. *Lancet.* 1993; 341: 1344-1345.
40. Starzl T. E., Todo S., Fung J., et al: FK506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet.* 1989; 2: 1000-1004.
41. Lake J. R., Roberts J. P., Ascher N. L.: Maintenance immunosuppression after liver transplantation. *Semin Liver Dis.* 1992; 12: 73-79.
42. Todo S., Fung J. J., Demetris A. J., et al: Early trials with FK506 as primary treatment in liver transplantation. *Transplant. Proc.* 1990; 22: 13-16.
43. Jain A. B., Fung J. J., Todo S., et al: Incidence and treatment of rejection episodes in primary orthotopic liver transplantation under FK506. *Transplant. Proc.* 1991; 23: 928-930.
44. Gordon R. D., Todo S., Tzakis A. G., et al: Liver transplantation under Cyclosporine: a decade of experience. *Transplant. Proc.* 1991; 23: 1393-1396.
45. Nakagawa H., Etoh T., Ishibashi Y., et al: Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Lancet.* 1994; 344-883.
46. Jegasothy B. V., Ackerman C. D., Todo S., et al: Tacrolimus (FK506) - a new therapeutic agent for severe recalcitrant psoriasis. *Arch. Dermatol.* 1992; 128: 781-785.
47. Abu-Elmagd K., Van Thiel D. H., Jegasothy B. V., et al: Resolution of severe Pyoderma gangrenosum in a patient with streaking leukocyte factor diseases after treatment with tacrolimus. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 595-598.
48. McCauley J., Tzakis A. G., Fung J. J., et al: FK506 in steroid-resistant focal sclerosing glomerulonephritis of childhood. *Lancet.* 1990; 335: 674.
49. Tzakis A. G., Fung J. J., Todo S., et al: Use of FK506 in pediatric patients. *Transplant. Proc.* 23: 924-927.
50. Michel G., Kemény L., Homey B., et al: FK506 in the treatment of inflammatory skin disease: promises and perspectives. *Immunol. Today* 1996; 17: 106-108.
51. Meingassner J. F., Stütz A.: Immunosuppressive macrolides of the type FK506: a novel class of topical agents for treatment of skin diseases? *J. Invest. Dermatol.* 1992; 98: 851-855.
52. Schulz B. S., Michel G., Wagner S., et al: Increased expression of epidermal IL-8 receptor in psoriasis. Down-regulation by FK506 in vitro. *Immunol.* 1993; 151:4399-4406.
53. Kemény L., Ruzicka T., Dobozy A., et al: Role of interleukin-8 receptor in skin. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1994; 104: 317-322.
54. Lemster B. H., Carro P. B., Rilo H. R., et al: IL-8/IL-8 receptor expression in psoriasis and the response to systemic tacrolimus (FK506) therapy. *Clin. Exp. Immunol.* 1995; 99:1481-54.
55. de Paulis A., Stellato C., Cirillo R., et al: Antiinflammatory effect of FK506 on human skin mast cells. *J. Invest. Dermatol.* 1992; 99: 723-728