Znaczenie immunomodulacji w chorobach alergicznych

lek. med. Barbara Sieradzka

Zadaniem układu odpornościowego jest chronić ustrój przed patogennymi mikroorganizmami (wirusami, bakteriami, grzybami). Ponadto musi on wspomagać organizm w eliminacji czynników toksycznych i alergenów. Jeśli system reaguje nadmiernie na zagrożenia pojawiające się z zewnątrz lub wewnątrz organizmu, może dojść do indukcji chorób **alergicznych** lub autoimmunizacyjnych. W przypadku niedostatecznej reakcji na takie zagrożenia może dojść do **rozwoju zakażenia** lub choroby nowotworowej[1].

Odpowiedź immunologiczna swoista a nieswoista

Istnieją dwa rodzaje mechanizmów odpowiedzi immunologicznej: wrodzona (nieswoista, naturalna) i nabyta (swoista). Układ immunologiczny w pierwszej linii obrony przed patogenami inicjuje mechanizmy nieswoiste, dopiero później uruchamiana jest odpowiedź obejmująca swoiste antygenowo limfocyty B i T[2].

Działanie mechanizmów **odporności wrodzonej** nie wymaga prezentacji antygenów w połączeniu z kompleksem zgodności tkankowej. Odpowiedź ta jest szybka i precyzyjna, nie inicjuje zniszczenia własnych tkanek, ale nie pozostawia po sobie trwałej pamięci immunologicznej. Jednym z najważniejszych elementów odporności wrodzonej jest zdolność do odczynu zapalnego, opsonizacji, fagocytozy, układ properdyny i dopełniacza, obecność komórek NK oraz układu komórek żernych[1]. Identyfikację patogenu przez układ immunologiczny w ramach wrodzonej odporności umożliwiają receptory rozpoznające wzorce (*pattern recognition receptors – PPR*), które są zdolne do wiązania z wzorcami molekularnymi związanymi z patogenami PAMP. Do nich należą lipopolisacharydy bakterii Gram-ujemnych, kwas lipoteichowy bakterii Gram-dodatnich, mannozy drożdży, swoiste sekwencje nukleotydowe bakterii i wirusów[2]. Najbardziej interesującą grupę receptorów PRR stanowią receptory Toll-podobne (*Toll-like receptors – TLR*). Ekspresję tych receptorów potwierdzono na większości komórek układu odpornościowego (makrofagi, komórki dendrytyczne, komórki tuczne, limfocyty T i B, eozynofile, neutrofile), ale także na komórkach śródbłonka, nabłonkowych i innych. Taka wszechstronna lokalizacja TLR wskazuje na ich duże znaczenie w odpowiedzi układu odpornościowego. Obecność TLR na komórkach najbardziej narażonych na zakażenie (skóra, błony śluzowe) skutkuje szybką aktywacją komórek nabłonka i innych, które wydzielają cytokiny oraz chemokiny, umożliwiając szybki napływ kolejnych komórek do miejsca zapalenia.

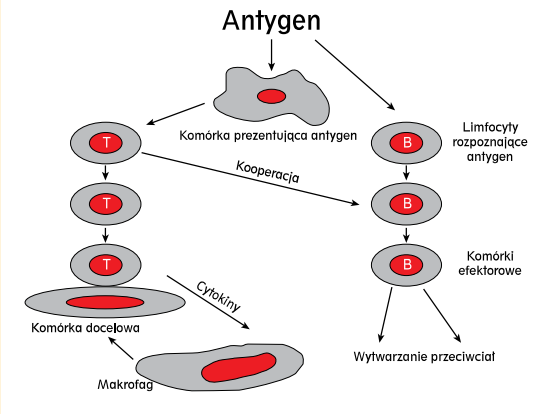
W badaniach z ostatnich lat podkreśla się związek pomiędzy receptorami TLR a chorobami alergicznymi. Przykładowo, stymulacja TLR4 na komórkach dendrytycznych w obecności czynników tolerogennych, takich jak TGF-beta lub IL-10, warunkuje powstawanie limfocytów T regulatorowych (Treg) po kontakcie dziewiczych limfocytów T z komórkami dendrytycznymi[3]. Sugeruje się, że produkty bakteryjne pochodzące głównie z bakterii Gram-ujemnych, w tym lipopolisacharyd LPS (endotoksyna bakterii Gram-ujemnych), oddziałując przez receptory TLR, aktywują odpowiedź Th1. Aktywacja odpowiedzi immunologicznej w kierunku profilu Th1 ma znaczenie w odwracaniu przesuniętej na korzyść Th2 równowagi Th1/Th2 w chorobach alergicznych[4]. Tak więc wczesna kolonizacja bakteryjna dzieci, przebywanie w środowisku wiejskim bogatym w endotoksyny bakteryjne (których źródłem jest głównie trzoda chlewna) sprzyjają obniżonej częstości występowania chorób atopowych, w tym astmy w wieku późniejszym. Wieloośrodkowe programy badawcze (Pasture, Parsival) wykazały, że kontakt z wiejskimi czynnikami w pierwszych latach życia ogranicza występowanie alergii na te czynniki w latach późniejszych[1].

Głównymi cechami odporności nabytej są swoistość antygenowa i pamięć immunologiczna. Odpowiedź swoista wymaga określonego czasu, za to jest znacznie bardziej precyzyjna. Stanowi złożoną sekwencję zdarzeń, z których najważniejsze to prezentacja antygenów limfocytom T CD4 oraz stymulacja mechanizmów humoralnych i komórkowych. Odpowiedź nabyta przebiega na dwóch zasadniczych etapach: w fazie indukcji dochodzi do dokładnego rozpoznania epitopów antygenowych w procesie prezentacji przez wyspecjalizowane komórki APC prezentujące antygen limfocytom T, po czym dochodzi do proliferacji i różnicowania się tak uczulonych limfocytów w komórki efektorowe. Antygeny endogenne (np. wirusowe) są prezentowane przez komórki posiadające cząsteczki MHC klasy I lim-

focytom T CD8, natomiast antygeny egzogenne, np. alergeny, przez komórki posiadające cząsteczki MHC klasy II limfocytom CD4. W fazie wykonawczej wytworzone nowe komórki odpowiadają na antygen: limfocyt B wytwarza przeciwciała, limfocyt T łączy się z antygenem i uwalnia cytokiny. Zwykle antygen powoduje jednocześnie odpowiedź typu humoralnego, jak i komórkowego, a oba rodzaje reakcji immunologicznej wzajemnie na siebie oddziałują[2,1].

Ryc. 1

Od antygenu do wytwarzania przeciwciał



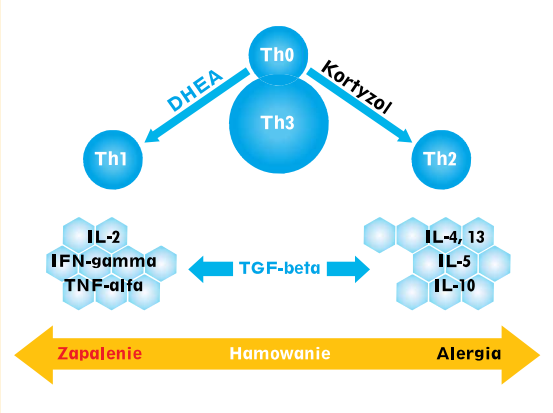
Równowaga Th1/Th2

Zasadniczą rolę w patogenezie chorób alergicznych przypisuje się dominacji profilu limfocytów Th2. W zdrowej populacji limfocyty mają raczej tendencję do przekształcania się w kierunku profilu Th1[3]. Limfocyty Th2 poprzez wydzielanie odpowiednich cytokin i chemokin pobudzają limfocyty B do wytwarzania przeciwciał IgE, przyciągając do miejsca toczącego się procesu zapalnego inne komórki immunokompetentne, pobudzają komórki tuczne, bazofile i eozynofile do wydzielania mediatorów zapalenia oraz mediatorów procesu alergicznego. Mimo że dysregulacją pomiędzy Th1/Th2 tłumaczy się wiele mechanizmów prowadzących do rozwoju chorób alergicznych, w tym astmy, to nie wszystkie obserwowane zjawiska w tych chorobach można tłumaczyć w ten sposób. Na przykład infekcje wirusowe, które w większości są stymulatorami odpowiedzi Th1 (aczkolwiek w odniesieniu do wirusów RS i metapneumowirusów udowodniono przewagę mechanizmów Th2), powodują objawy astmopodobne u niemowląt i mogą wyzwalać indukcję astmy lub jej zaostrzenie u dzieci starszych[1].

Utrzymanie równowagi immunologicznej związane jest z obecnością mechanizmów hamujących funkcje limfocytów B i produkcję reagin IgE. Przeciwstawne działanie w stosunku do odpowiedzi Th2 zależnej wykazują takie czynniki jak IFN-gamma i INF-alfa, IL-12 oraz TGF-beta[5]. Obok limfocytów Th1 i Th2 istnieją limfocyty Treg (regulatorowe Treg). Powstają one z prekursorów limfocytów T pomocniczych (komórek Th) pod wpływem TGF-beta. Pośród limfocytów Treg można wyodrębnić takie, które produkują duże ilości IL-10 (TR1) i takie, które produkują duże ilości TGF-beta (Th3). W ostatnich latach podkreśla się rolę TR1 w procesach tolerancji na standardowe antygeny pożywienia i regulacji wytwarzania antygenowo specyficznych IgA. Ponadto udowodniono ich znaczenie w patogenezie chorób autoimmunizacyjnych i w regulowaniu odczynu zapalnego w przebiegu chorób infekcyjnych, oraz w procesach alergicznych[1]. W badaniach doświadczalnych wykazano, że komórki Treg wpływają na odpowiedź immunologiczną związaną z mechanizmami alergologicznymi poprzez ich hamujące działanie na komórki prezentujące antygen APC lub bezpośredni wpływ supresyjny na komórki Th1 i Th2. Cechuje je możliwość hamowania odpowiedzi zależnej od Th2 podczas ekspozycji na alergen[4]. Treg IL-10 i TGF-beta mogą hamować wytwarzanie IgE i jednocześnie prowadzić do wzrostu przeciwciał IgA i IgG[4]. Istnieją dowody, że Treg mogą hamować w sposób pośredni lub bezpośredni aktywność głównych efektorowych komórek układu immunologicznego, takich jak eozynofile, bazofile czy komórki tuczne. Przyjmuje się, że komórki Treg są podstawowymi komórkami w regulacji procesów immunologicznych w nabywaniu tolerancji na alergeny[1].

Ryc. 2

Równowaga Th1/Th2



Możliwości immunomodulacji w alergii

W chorobach alergicznych i zapaleniu alergicznym obserwuje się przewagę odpowiedzi Th2 zależnej. Antagonistyczne działanie szlaków Th1 i Th2 nadzorowane i odpo-

wiednio modulowane jest przez limfocyty T regulatorowe. Wytwarzany przez nietransformujący czynnik wzrostu beta (TGF-beta) utrzymuje pomiędzy limfocytami Th1 i Th2 równowagę. Interwencja terapeutyczna w chorobach alergicznych dotyczy między innymi przywrócenia zaburzonej równowagi w obszarach Th1 oraz Th2. Leczenie ukierunkowane na przywrócenie zaburzonej równowagi obu szlaków odpowiedzi immunologicznej teoretycznie możliwe jest przez bardzo niskie stężenia cząsteczkowe związków organicznych, jakie występują w składzie leku bioregulacyjnego Traumeel S.

Istnieje wiele danych wskazujących, że lek ten wykazuje zdolność do regulacji zapalenia i przywracania tolerancji immunologicznej. W doświadczeniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że lek Traumeel S może wpływać na regulację mediatorów prozapalnych i przeciwzapalnych.

Na podstawie przeprowadzonych badań znanych jest kilka szlaków farmakokinetycznych działania tego preparatu. Składniki leku Traumeel S wpływają na jądrowy czynnik transkrypcyjny kappa – beta (NF – kappa – beta), powodując zmniejszenie liczby genów prozapalnych i w związku z tym hamują uwalnianie cytokin prozapalnych z komórki. W warunkach *in vitro* na hodowlach krwi pełnej – bardziej przypominającej warunki *in vivo* – wykazano, że wyciągi roślinne o słabym działaniu, jak te wykorzystane w leku Traumeel S, są zdolne do wytwarzania cytokiny przeciwzapalnej TGF-beta, kluczowej cytokiny produkowanej przez limfocyty Treg, która utrzymuje równowagę pomiędzy obiema subpopulacjami limfocytów Th1 i Th2. Wyniki te potwierdzono *in vivo*[6].

Transformujący czynnik wzrostu TGF-beta ma istotne znaczenie w hamowaniu reakcji zapalnych. Wytwarzany jest przez makrofagi, pobudzone limfocyty T i B oraz płytki krwi. Działa on hamująco na produkcję i wydzielanie kilku innych cytokin, hamuje proliferację limfocytów T i B oraz komórek NK. Wpływa także na ekspresję MHC klasy II[10]. Istnieją doniesienia, że kortyzol niektóre ze swoich działań przeciwzapalnych wywiera właśnie poprzez wydzielanie TGF-beta[6].

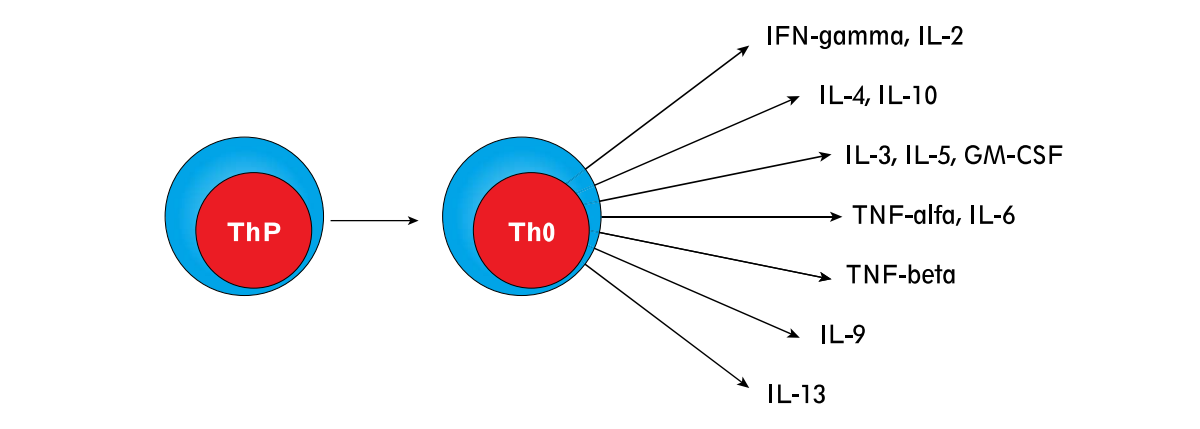
Ponadto wykazano w warunkach *in vivo*, iż lek Traumeel S wywiera także wpływ na zmniejszenie uwalniania cytokin prozapalnych, takich jak: czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa) i interleukiny-1 beta (IL-1beta), (IL-8) oraz chemokin. Zastosowanie bioregulacyjnego preparatu Traumeel S okazało się być skutecznym i bezpiecznym sposobem modulowania tych cytokin. Poniżej przedstawiono podsumowanie najistotniejszych kierunków działania farmakokinetycznego tego fascynującego od przeszło pół wieku preparatu.

Traumeel S stymuluje wydzielanie TGF-beta:

- stymuluje powstawanie swoistych regulacyjnych limfocytów T (Th3); wytwarzany przez nie transformujący czynnik wzrostu (TGF-beta) utrzymuje równowagę pomiędzy Th1 i Th2,
- TGF-beta hamuje początkowy etap kaskady zapalenia, TGF-beta stymuluje aktywność fibroblastów (tworzenie macierzy: lepsza jakość tkanek, lepsze gojenie ran, kości).

Ryc. 3

Polaryzacja immunologiczna w wyniku dłuższej stymulacji układu odpornościowego to jedno ze zjawisk o kluczowym znaczeniu dla regulacji odpowiedzi odpornościowej, prowadzi do różnicowania limfocytów Th w jeden z dwu podtypów



Traumeel S hamuje cytokiny prozapalne:

- wywiera silne działanie hamujące na IL-1beta i TNF-alfa i IL-8
- IL-1 beta i TNF-alfa są prozapalnymi cytokinami o silnym działaniu antagonistycznym w stosunku do kortyzolu
- poprzez zahamowanie IL-1beta i TNF-alfa dochodzi do większego zaakcentowania działań własnego kortyzolu wydzielanego przez organizm[6].

Miejsce leków bioregulacyjnych (dawniej zwanych antyhomotoksycznymi) w kontroli i immunomodulacji zapalenia w astmie

Astma oskrzelowa to choroba o podłożu zapalnym dolnych dróg oddechowych, która przebiega z napadową, zmienną obturacją oskrzeli prowokowaną swoistymi i nieswoistymi czynnikami, ustępującą samoistnie bądź pod wpływem leczenia. Jej przebieg jest zmienny z okresami zaostrzeń i remisji. Astma oskrzelowa jest obecnie najczęstszą przewlekłą chorobą dzieci i dorosłych poniżej 40. roku życia. Choroba rozpoczyna się najczęściej w dzieciństwie i trwa do końca życia. Obecnie nowoczesne podejście do leczenia chorób alergicznych związane jest ze stosowaniem leków przeciwzapalnych. Za najskuteczniejsze w astmie leki o działaniu przeciwzapalnym uważane są glikokortykosteroidy. Stosuje się je we wszystkich postaciach astmy od drugiego stopnia terapii według GINA. Do innych stosowanych leków o działaniu przeciwzapalnym należą leki przeciwleukotrienowe. Mogą być one stosowane alternatywnie do małych dawek wziewnych glikokortykosteroidów lub jako leki dodane do wziewnych glikokortykosteroidów zamiast długo działających betamimetyków, lub razem z nimi. Uważa się, że terapia skojarzona wziewnymi glikokortykosteroidami w małej dawce i długo działającymi betamimetykami jest skuteczniejsza niż duża dawka glikokortykosteroidów. Preferowanymi lekami ratunkowymi we wszystkich postaciach astmy są wziewne szybko działające beta2-mimetyki[7].

Rola glikokortykosteroidów i leków antyleukotrienowych w leczeniu alergicznego zapalenia dróg oddechowych została dobrze poznana. Jednak wiele osób chorych na astmę, zwłaszcza rodzice dzieci, które mają perspektywę leczenia latami, obawia się ich działań niepożądanych. Mając długoletnie doświadczenie w leczeniu tej jednostki chorobowej, na co dzień spotykam się z rodzicami pełnymi „fobii", zwłaszcza w odniesieniu do leczenia sterydami. Tłumaczenie, że stosowanie tych leków w postaci wziewnej jest bezpieczne i dobrze tolerowane, nie zawsze przekłada się na przestrzeganie zaleceń alergologa czy pulmonologa. Zawsze staram się ich przekonać do wdrożenia terapii zgodnie z przyjętymi ogólnie konsensusami. Chciałabym jednak podkreślić, że w mojej ocenie istnieje grupa pacjentów, którzy odnoszą korzyści przy stosowaniu równoległym wybranych leków bioregulujących.

W przypadkach osiągnięcia dostatecznej kontroli astmy niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści z leczenia komplementarnego astmy, jakie stosowane jest w wielu krajach o wysokim standardzie medycznym. W kilku krajach Europy Zachodniej od lat stosuje się leczenie komplementarne w astmie w oparciu o leki antyhomotoksyczne/bioregulacyjne.

Podawanie leków bioregulacyjnych w chorobach przewlekłych o etiologii zapalnej opiera się na hipotezie istnienia trzech filarów leczenia homotoksykologicznego. Są to detoksykacja, immunomodulacja i aktywacja komórkowa. Traumeel S jako lek regulujący zapalenie i o działaniu immunomodulacyjnym znalazł zastosowanie we wspomaganiu leczenia astmy oskrzelowej przez uznane autorytety medyczne na terenie Niemiec. Przykładem takiego podejścia jest propozycja leczenia astmy oskrzelowej wg Ulricha Wemmera zawarta w „Biologische Medicin in der Pediatrie". Autor, nie rezygnując z klasycznego podejścia do leczenia tej choroby, przedstawia możliwość antyhomotoksycznego podejścia do leczenia astmy. Schemat tej terapii przedstawia się w sposób następujący:

- Traumeel S 3 x dziennie po 1 tabletce w kombinacji z Mucosa compositum podawaną 2 x w tygodniu po 1 tabletce,
- Engystol 3-4 tygodnie lub nawet przez dłuższy czas z uwagi na jego działanie immunomodulacyjne,
- Tartephedreel, Drosera – Homaccord i Husteel[8].

Doświadczenia własne wskazują, że stosowanie Traumeelu S, zwłaszcza w kombinacji z lekami Mucosa compositum i Engystol, w wielu przypadkach leczonych przeze mnie dzieci umożliwia redukcję klasycznych leków przeciwzapalnych, w tym sterydów wziewnych, i zmniejsza liczbę epizodów infekcyjnych. Niewykluczone, że korzyści, jakie pacjenci z astmą odnoszą z tego leczenia, związane są z immunomodulującym działaniem Traumeelu S oraz Engystolu i ich wpływem na limfocyty Treg, zwiększoną produkcję TGF-beta, interferonu gamma (IFN-gamma) i redukcją cytokin prozapalnych. Wiadomo, że w indukowaniu zaostrzeń astmy, zwłaszcza u dzieci najmłodszych, dużą rolę odgrywają infekcje wirusowe. W kilku badaniach potwierdzono skuteczność leku Engystol w profilaktyce i leczeniu

wirusowych zakażeń dróg oddechowych. Doświadczenia własne potwierdzają redukcję epizodów zaostrzeń astmy u dzieci przy zastosowaniu Engystolu, zwłaszcza w okresie typowych wiosennych i jesiennych zaostrzeń astmy. Niewykluczone, że Engystol poprzez wzrost syntezy i uwalniania INF-gamma reguluje stan zapalny w drogach oddechowych, przesuwając zaburzoną równowagę limfocytów Th1/Th2 z dominacji Th2 w kierunku profilu Th1.

Miejsce leków bioregulacyjnych/antyhomotoksycznych w infekcjach dróg oddechowych u dzieci

Doniesienia naukowe wskazują na korzystny wpływ leków antyhomotoksycznych w terapii zakażeń dróg oddechowych u dzieci[11]. W badaniach *in vitro* inkubacja komórek HeLa w obecności preparatu Engystol i Gripp – Heel wzmagała syntezę i uwalnianie przez ww. preparaty INF typu I. Wzrost produkcji INF-gamma przez ludzkie limfocyty T pobudzane przez Engystol potwierdziły także badania przedstawione przez Enbergs. W innym badaniu wykonanym przez Oberbauma i wsp. wykazano zmniejszenie replikacji wirusów HSV, RSV i HRV przez komórki w obecności preparatu Engystol. W badaniu wykonanym w Polsce przez Torbicką i wsp. obserwowano łagodniejszy przebieg i szybkie cofanie się objawów zakażenia wirusem RSV u niemowląt po zastosowaniu preparatu Engystol. Poprawie klinicznej towarzyszył wzrost aktywności fagocytów w tej grupie i redukcja infekcji dróg oddechowych w kolejnych miesiącach obserwacji. Także inne wieloośrodkowe badanie prospektywne potwierdziło skuteczność stosowania preparatu Engystol u pacjentów w wieku rozwojowym w leczeniu i profilaktyce dróg oddechowych[9].

Leczenie ukierunkowane na przywrócenie zaburzonej równowagi obu szlaków odpowiedzi immunologicznej teoretycznie możliwe jest przez bardzo niskie stężenia cząsteczkowe związków organicznych, jakie zawarte są w składzie leków bioregulacyjnych firmy Heel.

Aktualnie od września 2012 obserwujemy i monitorujemy 30 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 15 lat z astmą przewlekłą łagodną. Wszyscy ci pacjenci mieli stosowane sterydy wziewne od co najmniej 3 lat, minimum 3 miesiące w ciągu roku. Po 3 miesiącach od włączenia Traumeelu S 2 x dziennie 1 tabletka, Engystolu 1 x dziennie 1 tabletka, Mucosa compositum 2 x w tygodniu po 1 tabletce, u 20 pacjentów doszło do redukcji GKS o 50%, w pozostałych przypadkach, które dotyczyły głównie astmy indukowanej infekcjami, z niskimi poziomami IgE, udało się całkowicie odstawić GKS do chwili obecnej (luty 2013). Wszyscy pacjenci otrzymali plan postępowania w ramach wystąpienia zaostrzenia astmy. Opierał się on na zastosowaniu Pulmicortu i betamimetyków krótko działających. Tylko 4 pacjentów wymagało podania na kilka dni betamimetyków krótko działających (Ventolin) w okresie obserwacji, a 3 stosowało przez 5 dni Pulmicort. W zaostrzeniach infekcyjnych zwiększano dawkę Engystolu do 3 x dziennie 1 tabletka od 7 do 14 dni oraz w przypadku zapalenia oskrzeli podawano Notakhel D5 w inhalacji 4 dni i doustnie od 7 do 10 dni. Na finalne opracowanie statystyczne zebranych danych przyjdzie nam jeszcze poczekać. Ale wstępne wnioski z włączenia tego rodzaju terapii wydają się być bardzo pozytywne.

Piśmiennictwo:

1. Zeman K., Paśnik J. Immunologia. Alergia, choroby alergiczne, astma. (red.:) Fal A. Medycyna Praktyczna Kraków 2010: 35-56.
2. Fuleihan R. Immunologia. Nelson. Pediatria (red.: Marcdante, Kliegman R.M., Jenson H.B., Behrman. Urban & Partner. Wrocław 2012: 297-320.
3. Czarnecka-Operacz M. Współczesne poglądy na etiopatogenezę atopowego zapalenia skóry. Alergia 2011; 3: 2-7.
4. Pawliczak R. Patofizjologia. Alergia, choroby alergiczne, astma (red.:) Fal A. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 57-76.
5. Thomas M.J. Mac Ary P.A., Noble A. i wsp.: T cytotoxic 1 and T cytotoxic 2CD8T cells both inhib IgE responses. Int. Arch. Allergy Immunol. 2001; 124: 187-189.
6. Traumeel S. Lek regulujący proces zapalny. Monografia leku. Heel.
7. Kuna P., Kupryś-Lipińska A. Astma u dorosłych. Alergia, choroby alergiczne, astma (red.:) Fal A. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 283-317.
8. Wenmer U. Biologische Medicin in Padiatrie. Wyd. Aurelia-Verlag GmbH Baden-Baden 2001.
9. Paśnik J. Sposoby immunostymulacji u dzieci z nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych. Medycyna Biologiczna nr 4/2012; 4: 94-100.
10. Veldhoen M., Uyttenhovec C.,van Snick J. i wsp.: Transforming growth factor-beta "reprograms" the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. Nat. Immunol., 2008; 9: 1341-1346.
11. Smit A., O'Byrne A., Van Brandt B., Bianchi I., Kuestermann K., Disease development, Altern Ther Health Med. 2010 May-Jun; 16(3): 20-6.