



Imunomodulace – některé současné možnosti

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.

Edukafarm, Praha

Negativně působící civilizační faktory (např. znečištění životního prostředí, nesprávná výživa a životospráva) přispívají synergicky k systematickému přetěžování a poruchám funkce imunitního systému s následným zvýšením výskytu recidivujících nebo chronických infekčních onemocnění, ale i autoimunitních či onkologických chorob.

Poruchy imunity mohou postihnout jak buněčnou, tak humorální složku. Velmi významnou roli v buněčné imunitě hrají například makrofágy, zajišťující odstraňování patogenních mikroorganismů, rozpadlých částí buněk a cizorodých částic, a granulocyty, produkující mediátory, jež slouží ke komunikaci buněk uvnitř imunitního systému. K tomu, aby buňky mohly tyto funkce zajišťovat, musí přejít do aktivního stavu. Právě tato schopnost je vlivem uvedených rizikových faktorů snižována. Existuje však možnost ji ovlivnit prostřednictvím některých imunomodulátorů.

Imunomodulace je dnes mezi lékaři i farmaceuty běžným pojmem. Objevují se nové poznatky a zároveň na trh přicházejí nové přípravky, jež představují novou možnost pro pacienty s recidivujícími či chronickými infekcemi, u kterých je v pozadí prokázána či předpokládána nedostatečná funkce imunity. Imunomodulační působení může být dvojího druhu: jako imunostimulace se označuje podpora imunity, jako imunosuprese snaha o její potlačení (například u autoimunitních chorob a při transplantaci orgánů). Imunostimulace či imunonormalizace mohou být jak součástí prevence, tak terapie u jedinců trpících recidivujícími či chronickými infekcemi. Podmínkou racionální imunomodulace je vyšetření stavu imunitního systému před zahájením léčby. V tomto článku se zmíníme o dvou typech přípravků: bakteriálních lyzátů a imunomodulačních přírodních původu – glukanech.

BAKTERIÁLNÍ LYZÁTY

Bakteriální lyzáty jsou připravovány z různých kmenů bakterií, které jsou častými patogenetickými agens především respiračních, ale i dalších infekcí. Tyto lyzáty jsou schopny aktivovat imunitní odpověď prostřednictvím molekulových vzorů nebo motivů, tzv. PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), např. lipopolysacharidů, lipoproteinů. Tyto molekuly jsou rozpoznávány buňkami imunitního systému např. prostřednictvím různých skupin receptorů (tzv. toll-like receptors, TLRs). Tím se významně podílejí na aktivaci a regulaci imunitních reakcí, například aktivaci makrofágů, zvýšené produkci některých cytokinů (IL-12, TNF- γ , aktivaci TH₁-imunitní odpovědi apod.). Do skupiny lyzátů patří např. přípravky Luivac (Sankyo), Imudon (Solvay Pharma), Biostim (L. C. O. Santé), Ribomunyl (Pierre Fabre), Uro-vaxom (Schering). Napří-

klad přípravek Luivac obsahuje lyzáty z bakterií *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis* a *Haemophilus influenzae*. Funguje především jako stimulant B-lymfocytů. Přípravek je možné kombinovat s antibiotickou terapií. Preparáty: Broncho-Vaxom a Imudon jsou založeny na podobném principu -Broncho-Vaxom obsahuje lyzáty 7 kmenů bakterií, Imudon lyzáty 13 kmenů (složení

tohoto přípravku je zaměřeno nejvíce na modulaci imunity dutiny ústní a faryngu). Přípravek Biostim obsahuje lyzáty jednoho bakteriálního kmene – *Klebsiella pneumoniae*. Obdobně přípravek Uro-vaxom je jednosložkový, obsahuje lyzát *Escherichia coli*, je zaměřen na imunomodulaci močového ústrojí. Přípravek Stafal obsahuje směs virulentních fágů, které v infikované tkáni způsobí lýzu bakterie *Staphylococcus aureus*, a tím vyvolá imunitní reakci. Ribomunyl obsahuje směs ribosomů a glykoproteinů buněčné stěny čtyř patogenních bakteriálních kmenů. Většina bakteriálních lyzátů se podává perorálně, přípravky Imudon a Stafal se aplikují lokálně.

Indukce specifické a nespecifické imunitní odpovědi

Bakteriální imunomodulátory vyvolávají nejen nespecifickou, ale i specifickou imunitní odpověď. Nespecifickou odpověď je obvykle možno pozorovat během minut až hodin na sliznicích (zvýšená tvorba hlenu, slin, proteolytických slizničních enzymů, sekrečního IgA na sliznici dutiny ústní či střeva), případně o něco později, v horizontu hodin až dnů, kdy dochází k aktivaci podslizničních imuno-kompetentních buněk (NK-buňky, monocyto-makrofágový systém), které ovlivňují imunitní aktivitu vyvolanou bakteriálními antigeny.

Specifickou imunitní odpověď je možno pozorovat v horizontu týdnů až měsíců aplikace. Tato odpověď je zrostředkována specifickými IgA protilátkami proti bakteriálním kmenům obsažených v imunomodulačním lyzátu. Bakteriální lyzáty se tedy v první fázi uplatňují především aktivací nespecifických imunitních mechanismů, ve druhé fázi (v závislosti na svém složení a technologii výroby) mohou indukovat i specifickou imunitní odpověď.

Klinické studie

V posledních letech byla publikována řada klinických studií zkoumajících účinnost bakteriálních lyzátů; většina studií se zaměřuje na recidivující infekce respiračních cest. Do jednotlivých studií byly zařazeny různé soubory pacientů ve věkovém rozmezí od bato-

Z klinické praxe



lečícího věku po dospělosti. Studie sledují např. četnost respiračních infekcí, délku jejich trvání, závažnosti spotřebu antibiotik, délku absence ve škole z důvodu infekce.

Kupříkladu ve dvojité slepé, placebem kontrolované studii byla sledována účinnost léčby přípravkem Luivac na snížení počtu infekcí horních cest dýchacích. Po klasické 28denní kúře byly podávány booster-dávky 3., 5., a 7. měsíc od zahájení léčby. V porovnání s placebem byla ve skupině Luivacu již po standardní kúře o 50 % nižší incidence respiračních infekcí. V dalším období snížená četnost respiračních infekcí přetrvávala, a neměnila se ani v posledním půlroce sledování, kdy byli pacienti již bez léčby. Tento účinek Luivacu byl ověřován i v rozsáhlé prospektivní studii, do které bylo zařazeno téměř 5 000 pacientů. Četnost infekcí klesla ve skupině Luivacu o 50 %, snížila se též doba trvání infekcí a jejich závažnost, spotřeba antibiotik a délka absencí v zaměstnání a škole zaviněných respiračními infekcemi.

GLUKANY

V posledních letech se pozornost zaměřila i na imunomodulancia přírodního původu, většinou produkty kvasinek, hub a vyšších rostlin. Mezi tyto látky patří také glukany. Jde o polysacharidy, které stimulují přirozenou imunitní odpověď aktivací imunitního systému, zejména makrofágů, neutrofilních granulocytů a NK-buněk (natural killers). Jednou z účinných látek, která podle dosavadních výzkumů má schopnost imunomodulačních a dalších s glukany sdružených účinků, je β -(1,3/1,6)-D-glukan. Tato látka je obsažena v přípravcích řady Imunoglukan (výrobce: Pleuran), pro jejichž přípravu se izoluje z houby hlívy ústříčné (*Pleurotus ostreatus*).

Působení na makrofágy a komplement

Jedním z hlavních mechanismů účinku β -(1,3/1,6)-D-glukanu je stimulace makrofágů v Peyerových placích tenkého střeva prostřednictvím β -glukanového receptoru na buněčném povrchu. Aktivované makrofágy jsou kromě fagocytózy schopny secernovat více než stovku aktivních substancí. Některé z nich mají baktericidní účinek (například lysozym, složky komplementu). Dále aktivované makrofágy produkují enzymy elastázu a kolagenázu, které jsou důležité pro ulehčení migrace buněk a procesy hojení. Aktivované makrofágy se účastní důležitých imunomodulačních procesů také prostřednictvím sekrece řady cytokinů. Například faktor stimulující kolonie (GM-CSF) podporuje růst hemopoetických buněk. Interleukin-12 stimuluje aktivitu NK-buněk, je hlavním stimulatorem sekrece interferonu- γ z lymfocytů a má zásluhu na protivirovém, anti-proliferačním a imunoregulačním působení makrofágů. Dalším mechanismem účinku β -glukanů je vazba na komplementový receptor, který má funkci adhezivní molekuly. Jde o receptor pro rozštěpenou C3b složku komplementu (iC3b). Vazba na tento receptor navozuje cytotoxickou aktivitu u opsonizovaných cílových buněk. Tento obranný mechanismus se uplatňuje například v protinádorové imunitě.

Vliv na „natural killers“ a další buňky

Navázání β -(1,3/1,6)-D-glukanu na CR3 receptor umožňuje i aktivaci NK-buněk. Tento glukan má schopnost prostřednictvím

CR3 receptoru aktivovat i prekursory monocytů a neutrofilních leukocytů, a v případě potřeby tak umožňuje proliferační aktivitu monocytů a neutrofilů. Vazebná místa pro β glukany byla také prokázána na dermálních fibroblastech. Díky tomu má β -(1,3/1,6)-D-glukan schopnost funkčně modulovat tyto buňky, což vysvětluje jeho příznivý účinek na hojení ulcerací a ran. K dalším imunomodulačním účinkům β -(1,3/1,6)-D-glukanu patří vliv na nasměrování diferenciaci lymfocytů Th_1/Th_2 ve smyslu podpory Th_1 imunitní odpovědi jde tedy o protialergické působení.

Klinické studie

Účinky glukanů byly předmětem celé řady studií s různým zaměřením. Například v multicentrické studii byla zjišťována účinnost β -(1,3/1,6)-D-glukanu (Imunoglukan sirup) v dětské populaci na frekvenci infekcí horních cest dýchacích (HCD). Do studie byly zahrnuty děti ve věku 3–7 let s výskytem 5 a více infekcí HCD za poslední rok. Pacienti užívali Imunoglukan po dobu nejméně 3 měsíce. U téměř tří čtvrtin dětí snížilo užívání přípravku frekvenci infekcí HCD minimálně o 50 %.

Ve studiích účinnosti glukanu jako stimulatoru kožní imunitní reakce byl prokázán vysoký stimulační potenciál β -(1,3/1,6)-D-glukanu při tvorbě cytokinu TNF- α humánními epidermálními keratinocyty, udržení viability Langerhansových buněk a příznivém ovlivnění hojení ran. Účinnost kožní aplikace β -(1,3/1,6)-D-glukanu potvrzují studie s přípravky Imunoglukan krém a lotio. Do studií byli zařazeni pacienti s několika typy dermatóz (dermatitis perioralis, eczema manuum, neurodermitis constitutionalis, syndroma postphlebiticum cum varices cruris, rosacea faciei, atopický ekzém). Lokální nález se během používání těchto přípravků zlepšil a byl stabilizovaný.

ZÁVĚR

Imunomodulace představuje významnou součást podpory léčby pacientů s recidivujícími či chronickými onemocněními. Na trhu je k dispozici poměrně široká škála imunomodulačních přípravků. Významnou skupinu tvoří přípravky s obsahem bakteriálních lyzátů a přípravky založené na imunomodulačních vlastnostech některých rostlinných složek, např. glukanů. Článek upozorňuje na některé mechanismy účinku a oblasti použití těchto imunomodulací.

Literatura:

- Bystroň J. Perorální bakteriální imunomodulátory a medicína založená na důkazech. *Alergie* 2003;5:284-289.
- Gatenby P. Immunopotential. In: Delves PJ, Roitt IM, eds. *Encyclopedia of Immunology*. London: Academic Press, 1998:1342-1348.
- Grevers G, Palacios OA, Rodrigues B, et al. Treatment of recurrent respiratory tract infections with a polyvalent bacterial lysate: results of an open, prospective, multinational study. *Adv Ther* 2000; 17:103-116.
- Hána I. Význam imunomodulátorů při poruchách imunity a recidivujících infekcích. *Edukafarm MediNews* 2005; 4:129-130.
- Ruah SB, Ruah C, van Aabel, et al. Use of polyvalent bacterial lysate in children with recurrent respiratory tract infections. *Adv Ther* 2001; 4:129-130.
- Williams DL, Mueller A, Browder W. Glucan-based macrophage stimulators: a review of their anti-infective potential. *Clin Immunother* 1996;5:392-399.
- Zekovic DB, Kwiatkowski S, Vrvic MM, et al. Natural and modified (1,3)- β -D-glucans in health promotion and disease alleviation. *Crit Rev Biotechnol* 2005;25:205-30.