

# Farmakogenetika: nová věda zabývající se individuálně zaměřenou léčbou

Stephen T. Holgate

*Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:37–38.  
© 2004 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Southamptonská všeobecná nemocnice, Southampton, Velká Británie

Adresa pro korespondenci: Stephen T. Holgate, RCMB, IIR Division, Level D, Centre Block, MP 810, Southampton General Hospital, Southampton SO16 6YD, UK  
E-mail: sth@soton.ac.uk

## Použité zkratky:

**SNP** polymorfismus jediného nukleotidu  
**PEF** vrcholová expirační průtoková rychlost

## Úvod

Pokud je eliminace škodlivého alergenu nemožná nebo jen omezeně účinná, zůstává základem léčby většiny alergických onemocnění jejich farmakoterapie. Při volbě léku je nutno brát v úvahu především proměnlivost odpovědi na léčbu u různých jedinců. Jak je vůbec možné, že u některých pacientů lék účinkuje dobře, zatímco u jiných nikoli? Může to být způsobeno diagnostickou chybou, různou tíží choroby, špatnou spoluprací pacienta, věkem, nesprávným zhodnocením odpovědi na lék anebo průvodními vlivy prostředí. Důležité je, že 60–80 % odchylek odpovědi organismu na lék může mít genetický základ. Jedinou cestou, jak se může lékař s tímto problémem v současnosti vypořádat, je vyzkoušet lék z jiné skupiny, tedy metodou „pokus-omyl“. Budeme-li při vedení farmakoterapie schopni odlišit pacienty odpovídající na lék od neodpovídajících, omezí to ztracený čas i námahu nutné k přizpůsobení léčby potřebám pacienta. Mimo to si budeme jisti, že jsme vybrali správný lék, který postihuje složitý proces onemocnění, a přitom má nejmenší nežádoucí účinky. U některých léků je odpověď jednotlivce na léčbu stálá jak v průběhu času, tak ve vztahu k účinnosti i bezpečnosti [1\*]. Za mnohé z toho jsou odpovědní genetické odlišnosti.

Genetické odchylky mohou působit na mnoha úrovních, včetně vstřebávání léku, jeho distribuce v organismu, metabolismu, cílového „receptoru“ a vylučování. V současnosti jsou v rámci Projektu lidského genomu (HGP) odhalovány ve znepokojivém počtu polymorfismy, postihující vždy jediný nukleotid genů, které kódují důležité molekuly ovládající tyto procesy.

Polymorfismy jediného nukleotidu (SNP) mohou působit změny ve struktuře a funkci proteinu, úrovni jeho exprese nebo mohou mít vliv na sestavení výsledné šablony mRNA, podle níž je protein syntetizován (alternativní sestřih). Polymorfismy jediného nukleotidu byly identifikovány i v oblastech intronů (např. mezi kódujícími exony), které ovlivňují stabilitu mRNA, a tím i následně syntetizované proteiny. Polymorfismy jediného nukleotidu v exonech buď nevyvolávají žádné změny v sekvencích aminokyselin, které kódují (např. AGA → AGG kódují arginin a jsou považovány za „konzervativní“ SNP), anebo podmiňují výměnu aminokyseliny se souvisejícími změnami ve struktuře a funkci proteinu (např. AGA → GGA vedou k náhradě

argininu glycinem a jsou považovány za „ne-konzervativní“). V současnosti máme k dispozici mnoho příkladů, v nichž náhrada jediného aminokyseliny narušuje funkci proteinu, a ovlivňuje tak vstřebávání léčiva (např. P-glykoproteinový transporter), jeho metabolismus (např. enzymy systému cytochromu P<sub>450</sub>) nebo vylučování (např. kanály pro železo). U alergických onemocnění jsou však nejzajímavější polymorfismy jediného nukleotidu ovlivňující místo, kde lék působí, a zhoršující tak jeho účinnost.

Mnohé klinické studie prokázaly, že polymorfismus jediného nukleotidu v genu pro  $\beta_2$ -adrenergní receptor ovlivňuje odpověď dýchacích cest astmatika na léčbu bronchodilatancií. Zejména astmatičtí pacienti, nesoucí alelu Gly16, jsou náchylnější ke vzniku získané rezistence na bronchodilatancia [2]. Děti, které jsou homo- nebo heterozygoty pro Arg16, vykazují lepší odpověď na bronchodilatancia působící přes  $\beta_2$ -adrenergní receptor [3]. Israel a spol. [4] zjišťovali, zda genotyp  $\beta_2$ -adrenergního receptoru ovlivňuje odpověď astmatických pacientů na pravidelně nebo dle potřeby podávané krátkodobě působící  $\beta_2$ -sympatomimetikum (salbutamol). Pacienti, kteří měli Arg16 homozygotní alelu a dostávali salbutamol pravidelně, měli signifikantně nižší ranní PEF ve srovnání s Arg16 homozygotními pacienty, kteří salbutamol užívali jen podle potřeby. Protože pacienti, kteří mají různé varianty alely Gly16, budou mít vždy  $\beta_2$ -adrenergní receptor utlumený, nabízí se hypotéza, že pravidelná léčba  $\beta_2$ -agonisty povede u varianty Arg16 k vyššímu stupni desenzibilizace receptoru, což bude mít za následek ranní snížení vnitřního napětí  $\beta_2$ -adrenoreceptoru. Proto zde zjišťujeme nižší hodnoty ranní vrcholové expirační průtokové rychlosti (PEF). Jiný, poněkud vzácnější (1–2% frekvence výskytu) polymorfismus jediného nukleotidu v genu  $\beta_2$ -adrenergního receptoru v kodonu pro 164. aminokyselinu ve čtvrté transmembránové doméně vede ke snížené schopnosti salmeterolu (dlouhodobě působící  $\beta_2$ -agonista) vázat se na své vazebné exogenní „místo“, což významně snižuje délku jeho působení [5\*].

Dalším příkladem možnosti užití farmakogenetiky u alergických onemocnění mohou být rozdíly v odpovědi na glukokortikoidy. Přestože dosud nebyl odhalen žádný polymorfismus jediného nukleotidu u genu kódujícího receptor pro glukokortikoidy, byla nalezena jeho alternativně sestřižená forma ( $\beta$ -receptor pro glukokortikoidy), která je jako transkripční faktor funkčně inaktivní a vyskytuje se ve vyšší frekvenci u pacientů s těžkým astmatem, rezistentním na kortikoidy [6].

I leukotrienová dráha poskytuje dobré příklady, dokládající význam studia genetických vlivů.

Polymorfismus délky opakujících se sekvencí v promotoru genu pro enzym 5-lipoxygenázu, lokalizovaný na 10. chromosomu, pozměňuje vazbu transkripčního faktoru a snižuje klinickou odpověď na inhibitory 5-lipoxygenázy [7,8\*]. Zdá se ovšem, že neovlivňuje genetickou náchylnost jedince ke vzniku astmatu [9]. Polymorfni odchylnka genu pro syntázu leukotrienu C<sub>4</sub> byla prokázána u astmatiků s nesnášenlivostí kyseliny acetylsalicylové [10]. Polymorfismus jediného nukleotidu postihující (-444 A

→ C) promotor genu pro tento enzym, lokalizovaný na chromosomu 5q, vytváří nový transkript vazebného místa pro AP2 [11]. Stejný SNP způsobuje snížení plicních funkcí u astmatických dětí [12] a zdá se, že ovlivňuje i účinnost antagonistů cysteinylového receptoru pro leukotrieny. Pacienti s alelou C produkují více leukotrienů a více reagují na léčbu antagonisty leukotrienových receptorů [13,14\*].

Výzkumy, které přináší tyto ohromující výsledky, stále pokračují a přináší nám další vysvětlení podstaty odlišností, jež nacházíme v odpovědích na léky. Mnohé studie zabývající se touto problematikou jsou však příliš malé a nejsou schopny dostatečně odhadnout celkový dopad konkrétních variant genového polymorfismu na odpověď na léčbu [15]. Kromě toho je velmi pravděpodobné, že vliv na funkci mají spíše kombinace polymorfismů jediného nukleotidu (haplotypy), zvláště pokud se vyskytují v různých molekulách, působících na stejné metabolické dráze.

V rámci populací různých zemí nebo i různých částí téže země se vyskytuje celá řada odchylek typu SNP. To je zřejmě hlavní důvod, proč určité léky účinkují u některých národností lépe než u jiných a vysvětluje to i velikou rozmanitost nežádoucích účinků [16]. Nyní je třeba, aby se farmaceutický průmysl chopil výzvy, která vznikla nově na rozhraní studia genetiky a vlivů prostředí, a vydal se cestou přizpůsobení farmakoterapie specifickým potřebám pacienta. Díky farmakogenetice je možné nejen zlepšit výběr léků, a tím zvýšit jejich přínos pro pacienty (cožlepší i spolupráci pacientů při léčbě), ale i snížit výskyt nežádoucích účinků. Budoucnost tedy vypadá slibně, ale k jejímu naplnění dojde až ve chvíli, kdy se farmakogenetika stane součástí lékových zkoušek. A to jak ve fázi přípravy, tak v pomocném rozvrstvení odpovědi na léčbu [17].

## Odkazy a doporučená literatura

Práce zvláštního významu, publikované v období časově blízkém naší zprávě, byly zvýrazněny:

- = důležitý význam
- = mimořádný význam

1. Drazen JM, Silverman EK, Lee TH. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. *Br Med Bull* 2000; 56:1054-1070.
  - Tento aktuální přehledový článek popisuje, jak genetický polymorfismus ovlivňuje všechna stadia vstřebávání léků, jejich účinky, metabolismus a vylučování, a může tak ovlivňovat i léčebné a nežádoucí účinky léků.
2. Tom S, Hall IP, Dewar J, et al. Association between  $\beta_2$  adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitisation in moderately severe stable asthmatics. *Lancet* 1997; 350:995-999.
3. Marinéz FD, Graves PE, Baldini M, et al. Association between genetic polymorphisms of the  $\beta_2$ -adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest* 1997; 100:3184-3188.
4. Israel E, Drazen JM, Liggett SB, et al. The effect of polymorphisms of the  $\beta_2$ -adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:75-80.
5. Christodoulopoulos P, Leung DY, Elliott MW, et al. Increased number of glucocorticoid receptor  $\beta$ -expressing cells in the airways in fatal asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:479-484.
  - V tomto sdělení je vysvětleno, jak může být alternativně sestřížen a dysfunkční receptor pro kortikosteroidy ( $\beta$ ), který není schopen podílet se na genové transkripci, spojen s těžkou formou astmatu, a to díky kompetici s plně funkčními kortikosteroidními receptory ( $\alpha$ ).
6. Green SA, Rathz DA, Schuster AJ, Liggett SB. Ile 164  $\beta_2$ -adrenoceptor polymorphism alters salmeterol exoside binding and conventional against coupling to G(s). *Eur J Pharmacol* 2001; 421:141-147.
7. In KH, Asano K, Beier D, et al. Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J Clin Invest* 1997; 99:1130-1137.
8. Drazen JM, Yandava CN, Dube L, et al. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet* 1999; 22:168-170.
  - Odhalení různých variant sekvence DNA v promotoru genu 5-lipoxygenázy na chromosomu 10q 11.2 poskytuje vysvětlení proměnlivosti odpovědi na léčbu astmatu inhibitory 5-lipoxygenázy.
9. Sayers I, Barton S, Rorke S, et al. Promoter polymorphism in the 5-lipoxygenase (ALOX5) and 5-lipoxygenase-activation of protein (ALOX5AP) genes and asthma susceptibility in a Caucasian population. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1103-1110.
10. Szczeklik A, Sanak M. Genetic mechanisms in aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (Suppl part 2 of 2):S142-S146.
11. Sanak M, Pierzchalska M, Bazan-Socha S, Szczeklik A. Enhanced expression of the leukotriene C(4) synthase due to overactive transcription of an allelic variant associated with aspirin-intolerant asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23:290-296.
12. Sayers I, Barton S, Rorke S, et al. Allele association and functional studies of promoter polymorphism in the leukotriene C4 synthase gene (LTC4S) in asthma. *Thorax* 2003; 58:417-424.
13. Sampson A, Siddiqui S, Cowburn A, et al. Variant LTL4 synthase allele modifies cysteinyl-leukotriene synthesis in eosinophils and predicts clinical response to zatrilukant. *Thorax* 2000; 55 (Suppl 2):S28-S31.
14. Asano K, Shiumi T, Hasegawa N, et al. Leukotriene (4 synthase gene A [444]) polymorphism and clinical response to a lylt-LT (1) antagonist, Pranlukant, in Japanese patients with moderate asthma. *Pharmacogenetics* 2002; 12:565-570.
  - Klinický výzkum antagonistů leukotrienových receptorů (Pranlukast) ukazuje, jak polymorfni varianty genu syntázy leukotrienu C<sub>4</sub> ovlivňují klinickou účinnost tohoto léku.
15. Wechsler ME, Israel E. Pharmacogenetics of treatment with leukotriene modifiers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2:375-378.
16. Foster MW, Sharp RR, Mulvihill JJ. Pharmacogenetics, race, and ethnicity: social identities and individualised medical care. *Ther Drug Monit* 2001; 23:232-238.
17. Lesko LJ, Salerno RA, Spear BB, et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in drug development and regulatory decision making: report of the first FDA-PWG PhRMA-DruSafe Workshop. *J Clin Pharmacol* 2003; 43:342-358.

# Prognostická významnost asymptomatické kožní senzibilizace aeroalergeny

Uffe Bodtger

## Význam přehledu

V epidemiologických studiích i v běžné denní klinické praxi je často prokazována asymptomatická senzibilizace vzdušnými alergeny. Správný přístup k pacientům s takovým nálezem je na jedné straně prevencí rozvoje klinicky manifestního alergického onemocnění a na druhé straně zábranou zbytečného podávání léků. Pochopení imunologických mechanismů asymptomatické kožní senzibilizace může poskytnout nový pohled na přirozený průběh a léčbu alergických onemocnění dýchacích cest.

## Aktuální výsledky

Výzkumy zabývající se asymptomatickou kožní senzibilizací jsou málo četné. Následující přehled shrnuje poznatky z minulosti a nová data. Při použití standardních panelů kožních testů je asymptomatická kožní senzibilizace častým nálezem postihujícím 8–30 % populace. Klinicky je po alergenové stimulaci vyvolána pouze časná, nikoli pozdní fáze alergické reakce. Typická je nepřítomnost eosinofilní stimulace a migrace a nízká koncentrace IL-5. Prospektivní studie prokázaly, že u 30–60 % senzibilizovaných se později rozvíjejí alergické projevy v závislosti na alergenu a délce následného sledování. Nebyly provedeny prospektivní studie se zavedením terapie, ale zdá se, že eliminace alergenů domácího prostředí a alergenů profesních může rozvoji alergického onemocnění zabránit. Před zavedením eliminačních opatření je nutné u asymptomatického jedince vyloučit falešnou pozitivitu kožních testů.

## Souhrn

Existuje překvapivě málo prací zabývajících se epidemiologií a imunologickými mechanismy asymptomatické kožní senzibilizace, ačkoli zůstává nevyřešena zajímavá otázka, proč se u pacientů s časným typem senzibilizace nevyvinou alergické příznaky. Asymptomatická kožní senzitivita je častým nálezem a představuje rizikový faktor pro pozdější rozvoj alergických příznaků dýchacího systému. Podle výsledků průřezových prospektivních studií je klinický rozvoj alergie snížen při zavedení eliminace alergenů. Z imunologického hlediska je hlavním mechanismem pravděpodobně snížení rizika potlačení stimulace a migrace eosinofilů, ale způsob této regulace zůstává nejasný.

## Klíčová slova

Prognóza, asymptomatická senzibilizace, aeroalergeny, IgE zprostředkovaná alergie, kožní test

*Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:5–10  
© 2004 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

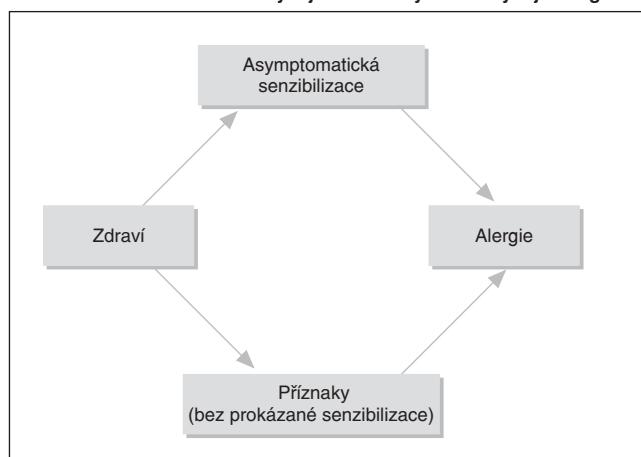
Klinika alergologie, Mezinárodní univerzitní nemocnice, Kodaň, Dánsko  
Adresa pro korespondenci: Uffe Bodtger MD PhD, Allergy Clinic 7551, National University Hospital, Blegdamsvej 9, DK-2100 Copenhagen, Denmark  
E-mail: uffechristianheitmannr07946boedger@rh.dk

## Úvod

Stanovení diagnózy přecitlivělosti na inhalační alergeny (aeroalergeny) zprostředkované IgE je založeno na anamnéze a průkazu přítomnosti specifických IgE protilátek (s-IgE) [1–3]. Nesrovnalosti mezi anamnézou a přecitlivělostí IgE byly pozorovány od zavedení kožních testů ve 30. letech 20. století [4–6,7\*\*]. Nesrovnalosti nejsou vázány na určité alergeny, ale vyskytují se na alergologických pracovištích po celém světě [8,9,10\*]. Jedná se buď o prokázanou IgE senzibilizaci bez alergických příznaků (asymptomatická senzibilizace), nebo o přítomnost příznaků bez průkazu IgE senzibilizace. Není jasné, u kolika jedinců s obtížemi alergického typu bez prokázané senzibilizace se později vyvine alergie, ale pediatrické studie ukazují, že například pískavé bronchitidy u dětí jsou rizikovým faktorem pro pozdější vznik astmatu a alergické rýmy [11]. V předloženém přehledu se uvažuje pouze o první zmíněné cestě vzniku alergie (obr. 1). Aeroalergeny jsou bílkovinné částice obsažené ve vzduchu. Jejich zdrojem jsou stromy, rostliny, roztoči, zvířata a plísňe, které jsou přítomné v prostředí našich domovů, zaměstnání i ve venkovním prostředí [7\*\*,12\*\*,13,14,15\*,16\*,17,18\*\*]. Senzibilizaci zprostředkovanou IgE lze prokázat nepřímo pozitivním kožním testem nebo přímo *in vitro* kvantifikací IgE. Metodou volby je vyšetření kožními testy [3], které poskytuje lékaři a pacientovi výsledek během 15 minut. Při pozitivním výsledku kožních testů u pacienta bez alergických příznaků je otázkou jeho další prognóza. Tento přehled shrnuje současné názory na prevalenci, prognózu a patogenezi asymptomatické kožní senzibilizace vzdušnými alergeny, včetně stanovení výpovědní hodnoty tohoto nálezu v denní klinické praxi.

Asymptomatická kožní přecitlivělost bývá také označována jako latentní nebo bezpříznaková alergie, ale tyto termíny se většinou neuvádějí mezi klíčovými slovy ani v abstraktech článků [7\*\*,19], což znesnadňuje systematické vyhledávání dat o dané problematice.

Obr. 1 Anamnéza a kožní testy: zjednodušený model vývoje alergie



## Úskalí v diagnostice asymptomatické kožní senzibilizace

Pro stanovení diagnózy asymptomatické kožní senzibilizace je nezbytné provedení kožních testů a odebrání podrobné anamnézy alergických příznaků se zjištěním expozice příslušnému alergenu. V souvislosti s tím mohou asymptomatickou senzibilizaci napodobovat dvě situace: falešně pozitivní kožní test u nesenzibilizovaného pacienta nebo nedostatečné vnímání současných alergických obtíží, případně alergických obtíží v minulosti.

### Kožní testy

Žádný z užívaných kožních testů (kožní prick test – KPT, skarifikace, intradermální test) nemá stoprocentní specificitu a senzitivitu [20]. Nespecifická pozitivita kožního testu může být způsobena různými faktory: toxickou reakcí na alergénový extrakt (alergen, nečistoty, aditiva), typem kožního testu (nízká specificita skarifikace), technickým provedením, přidruženým onemocněním kůže (kopřivka, kožní léze) nebo špatně stanovenou koncentrací testovací látky [14,21]. Zajímavá je problematika senzibilizace na zkříženě reagující uhlovodíkové determinanty obsažené v rostlinách (například profilin přítomný v pylu travin, břízy a v různých druzích ovoce), protože reakce je imunologicky specifická, ale klinicky irelevantní [22\*,23,24]. Podle údajů uvedených v tomto článku se senzitivita na zkříženě reagující uhlovodíkové determinanty neodlišuje od jiných typů senzibilizace, protože je primárně rozlišována *in vitro*, ale její klinický význam je diskutabilní [24,25\*]. O rozlišení relevantní a irelevantní senzibilizace je pojednáno dále. Mezinárodní směrnice k provádění kožních testů doporučují provést kožní prick test duplicitně standardizovaným alergénovým extraktem. Test je pozitivní, jestliže plocha kožní reakce na každý test je větší než 7 mm<sup>2</sup> nebo průměr přesahuje 3 mm (dohodnuté rozměry založené na optimální diagnostické schopnosti ke stanovení diagnózy alergie) [26]. Longitudinální studie ukázaly, že negativní i pozitivní kožní prick testy se mohou během let měnit [14,27\*,28\*]. Klinický význam těchto změn není znám, ale bylo prokázáno, že nástup pozitivity kožního testu je provázen pozitivitou spojivkového testu, zatímco spojivkový test není nikdy pozitivní u jedinců, u nichž vymizela pozitivita kožního prick testu [28\*]. Tyto údaje jsou založeny na sledování skupin s malým počtem vzorků, a je proto nutné jejich potvrzení v dalších studiích.

### Příznaky

Klasickými příznaky přecitlivělosti na vzdušné alergeny jsou svědění, otok, překrvení a zvýšená sekrece v šokových orgánech: nose, průduškách a spojivce [1]. Popsat příznaky během obtíží je jednoduché, ale údaje získané anamnesticky od pacientů po ukončení obtíží jsou zkreslené. Nepřesnosti vzniklé v důsledku posezónního hodnocení symptomů nejsou přesně vyhodnoceny, ale je známo, že pacienti se závažnější alergií udávají zpětně větší intenzitu příznaků, zatímco pacienti s mírným stupněm alergie mají tendenci své obtíže zapomínat [29\*,30,31]. Zlatým standardem je proto prospektivní zaznamenávání (denní záznamy) předpokládaných příznaků v šokových orgánech [29\*]. Význam nespecifických příznaků, které provázejí alergická onemocnění (únava, narušení spánku, společenská omezení) u pacientů s asymptomatickou kožní senzitivitou, zatím není stanoven.

V současné době neexistuje zlatý standard pro stanovení „pravé“ asymptomatické senzitivity. V diagnostice se užívá stanovení hodnoty specifického IgE a provokační test alergénem [10\*,32].

Očekává se, že výsledky dalších prospektivních studií přispějí ke stanovení požadované plochy kožního prick testu, hodnoty specifického IgE a provokačního testu umožňující rozlišení symptomatologické a asymptomatické senzibilizace [10\*,32].

### Prevalence

Existuje překvapivě málo údajů o prevalenci asymptomatické kožní senzitivity. Údaje lze vyhledat v průřezových studiích zjišťujících prevalenci alergie a atopie obecně v populaci (alergeny zevního a domácího prostředí) nebo v rizikových skupinách (profesní alergeny).

V celkové populaci byla nalezena asymptomatická senzibilizace minimálně jedním alergénem ze standardizovaného panelu testů u 7,5–29,6 % vyšetřených, přičemž prevalence byla tím vyšší, čím větší byl počet testovaných alergénů v panelu a čím mladší byla vyšetřovaná populace [5,6,33–35]. Asymptomatická kožní senzitivita k jednomu alergenu byla nalezena v 0,8–5,8 % případech a 7,7–58,0 % pozitivních kožních prick testů nebylo provázeno pozitivní anamnézou [5,6,33–35] (také A. Linneberg, osobní sdělení). Žádná ze studií neobsahovala denní záznamy potvrzující bezpříznakový stav, takže data o prevalenci jsou pravděpodobně nejvyšší možná. Vyhodnocení asymptomatické kožní senzitivity při srovnání různých studií je znemožněno heterogenitou použitých kožních testů, strukturou studie, rozdíly ve sledovaných populacích a rozdíly v kvalitě a koncentraci alergénových extraktů [3]. V nedávném přehledu byla nalezena asymptomatická kožní senzibilizace na profesní alergeny, jako je mouka a latex, u 2–3 % exponovaných zaměstnanců [18\*\*]. U mnoha profesních hyperreaktivních stavů byla prokázána iritační etiologie (např. dřevěný prach, anorganický prach), což svědčí o tom, že údaje o prevalenci asymptomatické kožní senzitivity jsou v mnoha případech nevýznamné [36\*,37\*\*].

### Etiologie a imunologické mechanismy

Stručně řečeno, rozvoj kožní přecitlivělosti na vzdušné alergeny závisí na individuální konstituci (atopie, defekt slizniční bariéry), na expozici aeroalergenům (a to už během intrauterinního života) a přítomnosti adjuvantních faktorů (znečištění ovzduší, cigaretový kouř, infekce) [12\*\*,16\*,18\*\*,38\*\*,39\*,40,41]. Pozitivní vztah závislý na dávce byl prokázán mezi expozicí a výskytem senzibilizace pro domácí a profesní alergeny, ale méně jasná je taková souvislost u venkovních alergénů [12\*\*,18\*\*,41,42\*]. Přesto senzibilizace na venkovní alergeny pozitivně odráží regionální rozdíly v expozici alergénům [8,13,16\*]. Silně kontroverzní je hypotéza vyplývající z průřezových studií [43,44\*\*,45\*], podle níž expozice vysokým dávkám alergenu brání rozvoji IgE senzibilizace.

Jak se rozvíjí asymptomatická kožní přecitlivělost? A proč nejsou přítomny příznaky? Jen málo studií se zabývalo řešením těchto otázek, které jsou zásadní pro pochopení alergických chorob respiračního systému. Jedna studie uvádí, že asymptomatická kožní senzibilizace je přítomna dokonce i u jedinců s nedetekovatelnou koncentrací specifického IgE, ale tento závěr je ovlivněn vyloučením jedinců s negativním kožním prick testem [10\*]. Časnou fází asymptomatické kožní přecitlivělosti by mohlo být období měnlivé pozitivity kožních prick testů, ale toto pozorování vyžaduje potvrzení v dalších studiích [14,27\*,28\*]. Zdá se, že hodnota specifického IgE nemůže sloužit jako rozhodující ukazatel absence symptomů, přestože je nižší u asymptomatických jedinců s kožní přecitlivělostí než u jedinců s pozitivními

kožními testy a alergickými příznaky [32,46]. Sezónní vzestup hodnoty specifického IgE je stejný u bezpříznakových jedinců s kožní přecitlivělostí jako u alergiků [9]. Naše znalosti o imunologických mechanismech týkajících se dané problematiky pocházejí ze dvou experimentálních sledování. Ohashi a spol. [47] sledovali mononukleární buňky stimulované alergenem pocházející z periferní krve jedinců s asymptomatickou kožní senzitivitou a buňky alergiků. Jako alergen byl použit japonský cedr (*Cryptomeria japonica*), kožní prick test byl potvrzen měřením specifického IgE a anamnéza vyplňováním denních záznamů během pylové sezóny. U pacientů s asymptomatickou kožní senzitivitou byla prokázána snížená exprese pouze IL-5, nikoli IL-4 a interferonu- $\gamma$  [47]. Tento nálezn byl později potvrzen měřením hodnoty mRNA [48]. Ve druhé studii vyšetřoval Braunstahl a spol. [49] vzorky séra a sliznice nosu a bronchů odebrané jedincům přecitlivělým na roztoče. V této studii není tak jasné definování asymptomatické kožní přecitlivělosti, ale výsledky potvrzují předcházející zjištění, že u asymptomatických jedinců s kožní senzibilizací není přítomen zánět na sliznici dýchacích cest: nebyla prokázána akumulace eosinofilních ani bazofilních granulocytů, ani ztlustění bazální membrány. Počet eosinofilů v krvi (nikoli však koncentrace eotaxinu a IL-5 v séru) byl signifikantně nižší ve skupině s asymptomatickou kožní senzitivitou.

Diagnostická výpovědní hodnota měření eotaxinu a IL-5 byla nedostatečná, protože naměřené hodnoty se u alergiků a zdravých dobrovolníků nelišily.

Jediná dostupná klinická studie zabývající se asymptomatickou kožní senzitivitou potvrzuje výsledky získané *in vitro*: intradermální pozdní fáze reakce, která je charakterizována eosinofilním zánětem [50], se vyskytovala signifikantně méně často ve skupině s asymptomatickou kožní senzitivitou ve srovnání se skupinou alergiků (asymptomatická kožní senzitivita byla potvrzena

vyplňováním denních záznamů) [10]. Nástup příznaků během tříletého období byl provázen rozvojem pozitivitu intradermálního testu v 90 % případů.

## Prognóza

Prognóza asymptomatické kožní senzitivity a rozvoj alergie byly sledovány v pěti longitudinálních studiích [7<sup>\*\*</sup>, 10<sup>\*</sup>, 19, 34, 51]. Uspořádání studií a výsledky jsou zobrazeny v tabulkách 1 a 2. Vznik alergických příznaků je překvapivě obdobný ve všech vysoce heterogenních studiích (viz kap. Prevalence). Asymptomatická kožní senzitivita je proto nepochybně rizikovým faktorem pro rozvoj alergického onemocnění dýchacích cest. Nález je shodný s výsledky sledování asymptomatické přecitlivělosti na jed blanokřídlého hmyzu [52]. Nižší četnost výskytu symptomů v některých studiích je pravděpodobně způsobena nižší referenční hodnotou pro pozitivitu kožního prick testu (Riedinger a spol.) [17<sup>\*\*</sup>], nižší specificitou skarifikačního testu (Chambers a Glaser [51] a Settupane a spol. [19]). V poslední době Horak [53] vyšetřoval dětskou populaci pomocí skóre, které obsahovalo kožní prick test, radioalergosorpční test a anamnézu. Vznik alergických příznaků v nesenzibilizované populaci pozorovali Settupane a spol. v 18,8 % [19], Bodtger a spol. v 0 % [10]. Pouze ve druhé uvedené studii byl použit provokační test alergenem a denní záznamy. Lze předpokládat, že první studie zahrnovala i nesenzibilizované jedince s nealergickou rýmou a astmatem.

## Intervence

V současné době se u jedinců s asymptomatickou kožní senzitivitou nedoporučuje žádná léčba. Podle autorových znalostí nebyly publikovány prospektivní studie sledující rozvoj příznaků alergického onemocnění a zahrnující léčebnou péči u takto postižených jedinců.

Tab. 1 Longitudinální studie o vývoji alergie. Základní charakteristiky studií

| Rok       | Studie | Autor (citace)               | Země     | Uspořádání | Umístění       | Populace            |              |                  |
|-----------|--------|------------------------------|----------|------------|----------------|---------------------|--------------|------------------|
|           |        |                              |          |            |                | Průměrný věk (roky) | n (ukončeno) | Sledování (roky) |
| 1958      |        | Chambers [51]                | USA      | R, O       | nemocnice      | (děti)              | 51           | 2–24             |
| (dospělí) |        |                              |          |            |                | 17                  | 2–24         |                  |
| 1985      |        | Horak [53]                   | Rakousko | P, O       | škola          | 12                  | 114          | 4                |
| 1994      |        | Settipane [19]               | USA      | P, O       | kolej          | ~17                 | 738          | 23               |
| 2002      |        | Riedinger [7 <sup>**</sup> ] | Německo  | P, O       | základní škola | 8                   | 1 101        | 4                |
| 2003      |        | Bodtger [10 <sup>*</sup> ]   | Dánsko   | P, O       | univerzita     | 23                  | 15           | 3                |

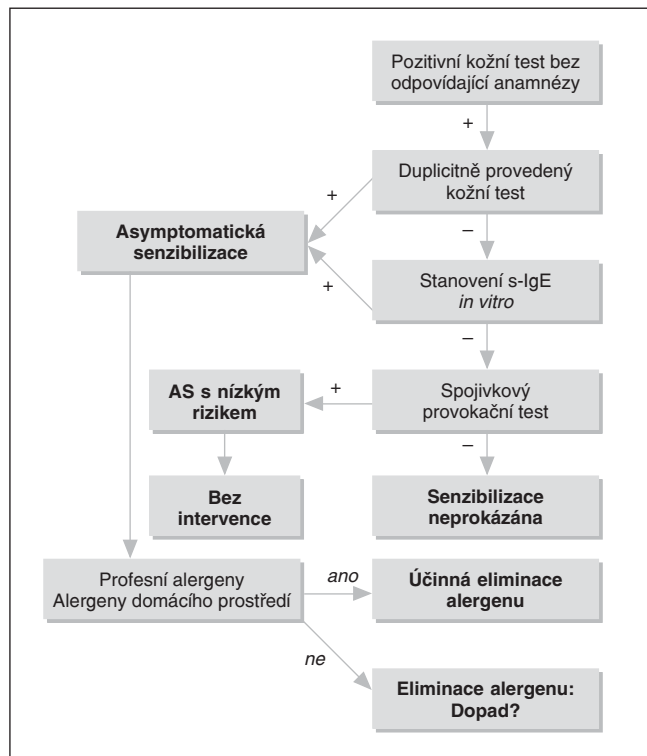
R – retrospektivní; P – prospektivní; O – observační.

Tab. 2 Alergeny, testy a prevalence vývoje alergie v longitudinálních studiích sledujících vývoj alergie

| Studie                       | Populace    | Alergen               | Průkaz senzibilizace | Anamnéza při zařazení | Verifikace symptomů <sup>1</sup> | Alergie (%) |
|------------------------------|-------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------------------|-------------|
| Chambers [51]                | děti        | ambrózie              | skarifikace + IDT    | –                     | interview/mail <sup>A</sup>      | 62,7        |
|                              | dospělí     |                       |                      |                       |                                  | 23,5        |
| Horak [53]                   | děti        | bříza, trávy, roztoče | RAST $\geq$ 2        | anamnéza              | anamnéza <sup>B</sup>            | 52,6        |
| Settipane [19]               | adolescenti | 12                    | skarifikace          | dotazník              | dotazník <sup>A</sup>            | 42,9        |
| Bodtger [10 <sup>*</sup> ]   | dospělí     | bříza                 | prick test $\geq$ 3  | anamnéza              | denní záznamy <sup>C</sup>       | 60,0        |
| Riedinger [7 <sup>**</sup> ] | děti        | bříza, trávy, líska   | prick test $\geq$ 2  | dotazník ISAAC        | dotazník ISAAC <sup>C</sup>      | 29,3        |

IDT – intradermální test; RAST – radioalergosorpční test; ISAAC – International Study of Allergy and Asthma in Children; 12 – pylly stromů, trav, ambrózie, extrakty zvířat a plísní; <sup>1</sup> – získáno různými způsoby; <sup>A</sup> – při ukončení studie; <sup>B</sup> – symptomy byly pozorovány pacientem; <sup>C</sup> – každoročně rutinně.

Obr. 2 Logaritmus diagnostiky asymptomatické senzibilizace (AS) a možnosti léčebné intervence



V dřívějších průřezových studiích bylo prokázáno, že snížená expozice profesním alergenům, např. latexu, mouce, cedrovému dřevu a fungální  $\alpha$ -amyláze (a několika dalším enzymům), a alergenům domácího prostředí, např. roztočům a kočičímu alergenům, snižuje výskyt senzibilizace (primární prevence) i výskyt alergie (sekundární prevence) [18<sup>\*\*</sup>,42<sup>\*</sup>,54]. Obdobné studie zaměřené na venkovní alergeny nebyly provedeny. Alergeny se významně odlišují svým aerodynamickým tvarem, který ovlivňuje jejich distribuci, a dalšími vlastnostmi včetně alergenicity, což způsobuje, že kontakt s jedním alergenem může mít zcela odlišné důsledky než kontakt s jiným alergenem [12<sup>\*\*</sup>,13].

## Pacient

Náhodně prokázána asymptomatická kožní senzibilizace může vyvolat u pacienta obavy a přirozeně vede k dotazu, zda je tento nález prognosticky významný. Jak bylo uvedeno dříve, není jednoznačně stanoveno, jaká doporučení mají být pacientovi dána. Na obr. 2 je uveden praktický postup při nálezů asymptomatické kožní přecitlivělosti založený na faktech uvedených v tomto přehledu. Navrhovaný algoritmus musí být potvrzen dalšími studiemi. Byla objasněna důležitost zavedení provokačního testu alergenem v diagnostice alergického onemocnění dýchacích cest [1,55,56,57\*].

## Pozitivní anamnéza a negativní kožní test

S touto situací se běžně setkáváme v epidemiologických studiích i v klinické praxi [19,35]. Znamená to, že příznaky předcházejí senzibilizaci? Vzhledem k tomu, že žádný z udávaných příznaků není typický pro onemocnění dýchacích cest vyvolané přecitlivělostí zprostředkovanou IgE, lze přítomnost symptomů a pozitivní anamnézu u jedinců bez alergie vysvětlit jako idiopatické nebo iritační astma nebo rýmu. Podle znalostí autora žádná ze studií nezahrnuje klinické vyšetření – včetně provokace alergenem

a bronchiální provokace metacholinem – ke stanovení specifické přecitlivělosti na alergen a bronchiální hyperreaktivitu.

## Závěr

Asymptomatická senzibilizace je častým úkazem: 1–5 % exponovaných jedinců je přecitlivělých při testování jedním alergenem a 8–30 % při testování panelem aeroalergenů bez přítomnosti příznaků alergického onemocnění. Ze všech pozitivních kožních testů 10–50 není provázeno pozitivní anamnézou. Údaje o prevalenci (a prognóze) však musejí být posuzovány opatrně. Absence expozice alergenům může snižovat diagnostickou úroveň anamnézy a špatná kvalita testovacího alergenového extraktu, provedení jediného testu a užití techniky skarifikace může snižovat specificitu kožního testu. Z imunologického hlediska je pro asymptomatický kožní test charakteristická schopnost vyvolat časnou fázi alergické reakce, nikoli však přetrvávající pozdní fáze reakce. Byla pozorována nízká produkce IL-5 a nízká následná proliferace a migrace eosinofilů. Rozvoj alergických příznaků následuje u 20–60 % sledovaných s asymptomatickou kožní senzitivitou během 2–24 let a současně se rozvíjí i pozdní fáze kožní reakce. Eliminace relevantních alergenů domácího prostředí a profesních alergenů (nikoli však alergenů zevního prostředí) snižuje rizika rozvoje alergického onemocnění. Je vypracován algoritmus pro diagnostiku asymptomatické kožní přecitlivělosti.

## Odkazy a doporučená literatura

Práce zvláštního významu, publikované v období časově blízkém naší zprávě, byly zvýrazněny:

- = důležitý význam
  - = mimořádný význam
1. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:2-8.
  2. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56:813-824.
  3. Dreborg S, Frew AJ, editors. Allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993; 48 (Suppl 14):49-82.
  4. Rackeman FM, Simon FA. Technic on intracutaneous tests and results of routine tests in normal persons. *J Allergy* 1935; 6:184-188.
  5. Haahtela T, Heiskala M, Suoniemi I. Allergic disorders and immediate skin test reactivity in Finnish adolescents. *Allergy* 1980; 35:433-441.
  6. Hagy GW, Settignano GA. Bronchial asthma, allergic rhinitis, and allergy skin tests among college students. *J Allergy* 1969; 44:323-332.
  7. Riedinger F, Kuehr J, Strauch E, et al. Natural history of hay fever and pollen sensitization, and doctors' diagnosis of hay fever and pollen asthma in German schoolchildren. *Allergy* 2002; 57:488-492.
  - Dobře vedená prospektivní epidemiologická studie zabývající se příznaky a senzibilizací v dětské populaci, v níž jsou použity validní dotazníky a běžné kožní testy.
  8. Sibanda EN. Inhalant allergies in Zimbabwe: a common problem. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 130:2-9.
  9. Kakinoki Y, Ohashi Y, Kato A, et al. Seasonal increase in specific IgE in serum induced by natural Japanese cedar pollen exposure in asymptomatic and symptomatic sensitized individuals. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998; 538:152-155.
  10. Bodtger U, Poulsen LK, Malling HJ. Asymptomatic skin sensitization to birch predicts later development of birch pollen allergy in adults: a 3-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:149-154.
  - Precizní charakteristika klinického stavu sledovaného populačního vzorku. Zatím jediná prospektivní studie, v níž je prováděna opakovaná stimulace asymptomatických jedinců alergenem.
  11. Eysink P, Bindels P, Huisman J, et al. Development of specific immunoglobulin E in coughing toddlers: a medical records review of symptoms in general practice. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12:133-141.
  12. Custovic A, Murray CS, Gore RB, Woodcock A. Controlling indoor allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88:432-441.
  - Vynikající práce uvádějící přehled publikací hodnotících vliv alergenové expozice a redukce expozice alergenům na senzibilizaci a rozvoj příznaků.
  13. Solomon WR, Platts-Mills TA. Aerobiology and inhalant allergens. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, et al., editors. *Allergy: principles & practice*. St Louis: Mosby-Year Book, Inc.; 1998. pp. 367-403.
  14. Kuehr J, Karmaus W, Frischer T, et al. Longitudinal variability of skin prick test results. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:839-844.
  15. Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F, et al. Pets in the home and the development of pet allergy in adulthood. *The Copenhagen Allergy Study*. *Allergy* 2003; 58:21-26.

- Práce odpovídající na mnoho otázek týkajících se faktorů životního stylu a jejich vlivu na senzibilizaci a rozvoj příznaků.
- 16. Kim YK, Chang YS, Lee MH, et al. Role of environmental exposure to spider mites in the sensitization and the clinical manifestation of asthma and rhinitis in children and adolescents living in rural and urban areas. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:1305-1309.
- Zajímavá průřezová studie zabývající se vzrůstající problematikou venkovského prostředí v Koreji.
- 17. Zanoni G, Martini S, Zedde A, et al. Specific immune response to occupational antigens in asymptomatic egg processing workers. *Am J Ind Med* 2002; 41:490-497.
- 18. Baur X. Are we closer to developing threshold limit values for allergens in the workplace? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90:11-18.
- Komplexní přehled dokumentů zabývajících se prahovou expozicí různým profesionálním alergenům. Dokládá, že expozice pozitivně koreluje se senzibilizací a rozvojem onemocnění.
- 19. Settapanee RJ, Hagy GW, Settapanee GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994; 15:21-25.
- 20. Pastorello EA. Skin tests for diagnosis of IgE-mediated allergy. In: Dreborg S, Frew A, editors. *Allergen standardization and skin tests [position paper]*. *Allergy* 1993; 48 (Suppl 18):57-62.
- 21. Dreborg S. Skin tests used in type I allergy testing [position paper]. *Allergy* 1989; 44 (Suppl 10):13-59.
- 22. Wensing M, Akkerdaas JH, van Leeuwen WA, et al. IgE to Bet v 1 and profilin: cross-reactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:435-442.
- Klinicky relevantní je často in-vitro prokázána zkřížená reaktivita na Bet v 1 (hlavní alergen pylu břízy), ale nikoli Bet v 2 (profilin s charakterem panalergenu).
- 23. van der Veen MJ, van Ree R, Aalberse RC, et al. Poor biologic activity of cross-reactive IgE directed to carbohydrate determinants of glycoproteins. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:327-334.
- 24. Mari A, Iacovacci P, Afferni C, et al. Specific IgE to cross-reactive carbohydrate determinants strongly affect the in vitro diagnosis of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:1005-1011.
- 25. Foetisch K, Westphal S, Lauer I, et al. Biological activity of IgE specific for cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:889-896.
- U pacientů alergických na rajská jablka byly prokázány klinicky relevantní zkřížené reagující uhlovodíkové determinanty. Zajímavá data, ale nedostatečná charakteristika pacientů.
- 26. Malling HJ. Methods of skin testing. In: Dreborg S, Frew A, editors. *Allergen standardization and skin tests [position paper]*. *Allergy* 1993; 48 (Suppl 14):55-56.
- 27. Horak F Jr, Studnicka M, Gartner C, et al. Parental farming protects children against atopy: longitudinal evidence involving skin prick tests. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:1155-1159.
- Tato prospektivní studie dokumentuje, že kožní senzibilizace je velmi dynamická.
- 28. Bodtger U, Jacobsen CR, Malling HJ, Poulsen LK. Long-term variability of skin prick test (SPT) results is high when supported by history or allergen-sensitivity tests. *Allergy* 2003; 58:1180-1186.
- Prospektivní studie dokládající, že přetrvávání kožní senzitivity je vázáno na pozitivní anamnézu nebo pozitivní provokační test alergenem.
- 29. Bodtger U, Poulsen LK, Malling HJ. Retrospective assessment of seasonal allergic symptoms: over-rating but useful. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:496-500.
- Hodnocena percepce symptomů polinózy. Práce dokládá nízkou shodu mezi skóre příznaků zaznamenaných v pylové sezóně a po jejím ukončení.
- 30. Feine JS, Lavigne GJ, Dao TT, et al. Memories of chronic pain and perceptions of relief. *Pain* 1998; 77:137-141.
- 31. Remes ST, Korppi M, Kajosaari M, et al. Prevalence of allergic rhinitis and atopic dermatitis among children in four regions of Finland. *Allergy* 1998; 53:682-689.
- 32. Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy. I: Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:580-587.
- 33. Mortz CG. The prevalence of atopic dermatitis, hand eczema, allergic contact dermatitis type IV and type I sensitization in 8th grade school children in Odense. PhD thesis, Department of Dermatology, Odense University Hospital, Denmark; 1999.
- 34. Horak F, Skoda-Turk R. Ermittlung der Morbidität von Inhalationsallergien [Determination of the morbidity due to inhalation allergies in Viennese school-children]. *Wien Klin Wochenschr* 1981; 93:87-89.
- 35. Plaschke PP, Janson C, Norrman E, et al. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:920-924.
- 36. Singh N, Davis GS. Review: occupational and environmental lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8:117-125.
- Rozsáhlý přehled expozice profesním škodlivinám a plicních chorob. Alergeny představují pouze malou část škodlivin, které se vyskytují v průmyslovém a zemědělském prostředí.
- 37. Ownby DR. Strategies for distinguishing asymptomatic latex sensitization from true occupational allergy or asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90:42-46.
- Přehled se zabývá možnou strategií rozlišení symptomatické a asymptomatické senzibilizace v pracovním prostředí.
- 38. Halcken S. Early sensitisation and development of allergic airway disease: risk factors and predictors. *Paediatr Respir Rev* 2003; 4:128-134.
- Přehled důležité literatury o vlivu časně expozice různým alergenům na rozvoj alergie u dětí.
- 39. Kihlstrom A, Lilja G, Pershagen G, Hedlin G. Exposure to high doses of birch pollen during pregnancy, and risk of sensitization and atopic disease in the child. *Allergy* 2003; 58:871-877.
- Zajímavá práce sledující vztah mezi expozicí pylu břízy in-utero a v časném dětství s pozdější senzibilizací a rozvojem alergických příznaků.
- 40. Warner JA, Warner JO. Early life events in allergic sensitisation. *Br Med Bull* 2000; 56:883-893.
- 41. Zwick H, Popp W, Jager S, et al. Pollen sensitization and allergy in children depend on the pollen load. *Allergy* 1991; 46:362-366.
- 42. Arshad SH, Bojarskas J, Tsitoura S, et al. Prevention of sensitization to house dust mite by allergen avoidance in school age children: a randomized controlled study. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:843-849.
- Důležitá práce dokládající, že pouhá eliminace roztočů u vysoce rizikových dětí účinně snižuje riziko senzibilizace.
- 43. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001; 357:752-756.
- 44. Simpson A, Custovic A. Early pet exposure: friend or foe? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3:7-14.
- Přehled prací dokládajících možný příznivý vliv časně expozice vysokým dávkám alergenů. Autoři očekávají výsledky prospektivních intervenčních studií.
- 45. Bornehag CG, Sundell J, Hagerhed L, Janson S. Pet-keeping in early childhood and airway, nose and skin symptoms later in life. *Allergy* 2003; 58:939-944.
- Epidemiologická studie upozorňuje na prokázaný „příznivý vliv chovu domácích zvířat na zdraví“, což zpochybňuje výsledky průřezových studií zabývajících se chovem domácích zvířat a alergickými nemocemi.
- 46. Haahtela T, Jaakonmaki I. Relationship of allergen-specific IgE antibodies, skin prick tests and allergic disorders in unselected adolescents. *Allergy* 1981; 36:251-256.
- 47. Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, et al. Allergen-induced synthesis of interleukin-5, but not of IgE, is a key mechanism linked to symptomatic episodes of seasonal allergic rhinitis in sensitized individuals. *Scand J Immunol* 1998; 47:596-602.
- 48. Nakai Y, Ohashi Y, Kakinoki Y, et al. Allergen-induced mRNA expression of IL-5, but not of IL-4 and IFN-gamma, in peripheral blood mononuclear cells is a key feature of clinical manifestation of seasonal allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:992-996.
- 49. Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, et al. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:579-587.
- Zajímavá in-vitro studie zabývající se alergickým zánětem u různých fenotypově odlišných skupin.
- 50. Durham SR, Ying S, Varney VA, et al. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1356-1365.
- 51. Chambers VV, Glaser J. The incidence of subsequent ragweed pollinosis in symptom-free persons having positive reactions to ragweed pollen extract. *J Allergy* 1958; 29:249-257.
- 52. Antonicelli L, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2:341-346.
- Vyčerpávající přehled o alergii na hmyz jed včetně prognostického významu pozitivitu kožních testů.
- 53. Horak F. Manifestation of allergic rhinitis in latent-sensitized patients: a prospective study. *Arch Otorhinolaryngol* 1985; 242:239-245.
- 54. Asher I, Boner A, Chuchalin A, et al. Prevention of allergy and asthma: interim report. *Allergy* 2000; 55:1069-1088.
- 55. Doyle WJ, Skoner DP, Seroky JT, Fireman P. Reproducibility of the effects of intranasal ragweed challenges in allergic subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74:171-176.
- 56. Ricci G, Capelli M, Miniello R, et al. A comparison of different allergometric tests, skin prick test, Pharmacia UniCAP and ADVIA Centaur, for diagnosis of allergic diseases in children. *Allergy* 2003; 58:38-45.
- 57. Riechelmann H, Epple B, Gropper G. Comparison of conjunctival and nasal provocation test in allergic rhinitis to house dust mite. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 130:51-59.
- Práce objasňuje význam provokačních testů a uzavírá, že spojivkový test je bezpečný, má vysokou validitu a jeho provedení je jednoduché.

# Může se intolerance potravinových aditiv manifestovat jako celoroční rýma?

Riccardo Asero

## Význam přehledu

V jedné studii publikované v roce 2001 se objevila hypotéza, že někteří pacienti s dlouhotrvající celoroční rinitidou mají ve skutečnosti intoleranci potravinových aditiv. Přehled recentní literatury shrnuje nálezy kontrolovaných studií a může toto pozorování potvrdit.

## Aktuální výsledky

Dvě dvojitě slepé, placebem kontrolované studie, publikované v srpnu 2002 a v červenci 2003, tuto myšlenku potvrdily. Prevalence intolerance potravinových aditiv mezi jedinci s „nealergickou“ celoroční rýmou je okolo 5 %. Patogenetické mechanismy, které ji způsobují, zůstávají nejasné.

## Souhrn

Intolerance potravinových aditiv se může někdy manifestovat jako celoroční rýma. Kliničtí pracovníci by měli tuto možnost uvážit dříve, než pacienta označí za „nealergického“.

## Klíčová slova

Rinitida, potravinová aditiva, potravinová intolerance, potravinová alergie

*Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:25–29.  
© 2004 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Oddělení alergologie, Klinika San Carlo, Paderno Dugnano (MI), Itálie  
Adresa pro korespondenci: Riccardo Asero MD, Ambulatorio di Allergologia, Clinica San Carlo, Via Ospedale 21, 20037 Paderno Dugnano (MI), Italy  
E-mail: r.asero@libero.it

## Použité zkratky

**DBPCC** dvojitě slepý, placebem kontrolovaný orální test

## Úvod

V potravinářském průmyslu se přidávají do jídel, která běžně konzumujeme, tisíce dalších látek, včetně barviv, sladidel, anti-oxidantů, konzervačních přísad, emulgátorů, kondicionérů, stabilizátorů a zahušňovačů [1]. Ačkoli podle zákona nesmí potravinová aditiva „škodit“, je ve většině případů jejich dlouhodobá toxicita neznámá. Proto nepřekvapuje, že je veřejnost (často pod vlivem nesprávných informací uveřejněných v médiích) znepokojena otázkami bezpečnosti takového impozantního množství látek a že vědci na celém světě věnují mnoho úsilí tomu, aby zjistili, zda aditiva mohou přímo vyvolat nebo zhoršit specifický klinický stav. Ve skutečnosti je množství aditiv, způsobujících nepříznivé reakce, velmi malé. Navíc navzdory všem snahám, nežádoucí reakce způsobené potravinovými aditivy zůstávají jednou z nejvíce diskutovaných a kontroverzních oblastí alergologie. Během posledních 30 let se v odborné literatuře objevilo množství článků, které nacházely souvislost mezi požitím potravinových aditiv a řadou patologických stavů – od kopřivky, angioedému, anafylaxe, astmatu a atopického ekzému až k poruchám chování (pro zopakování viz [2,3]). Naneštěstí většina těchto studií byla příliš stručná nebo hrubě zkreslená a trpěla nedostatkem vhodných diagnostických postupů. Studované klinické stavy často ustupovaly spontánně, nebo naopak trvaly velmi dlouho (např. chronická kopřivka a astma), výsledky byly tudíž rozporuplné a nereprodukovatelné. S výjimkou raritních, dobře dokumentovaných případů astmatu vyvolaného požitím metabisulfitu, tartrazinu nebo glutamátu sodného [2–4], a chronického pruritu vyvolaného intolerancí nitrátů [5,6], zůstává role potravinových aditiv v patogenezi alergických onemocněním nedefinována. V současnosti je zřejmé a všeobecně přijatelné, že nedostatky většiny studií z minulosti mohou být překonány jen provedením dobře navržených studií s jasně definovanými klinickými kritérii s cílem prokázat zcela jednoznačný vztah příčiny a následku mezi požitím konkrétního potravinového aditiva a objevením se konkrétních klinických obtíží. K naplnění klinických kritérií by měly tyto studie prokazovat:

1. Úplné a trvalé vymizení klinických projevů krátce po zavedení eliminační diety (bez potravinových aditiv) [7,8].
2. Zhoršení primárních klinických projevů krátce po návratu k normální dietě [7,8].
3. Zcela jednoznačnou odpověď (tj. relaps primárních potíží) při provedení dvojitě slepého, placebem kontrolovaného orálního testu (DBPCC) s potravinovými aditivy. DBPCC by měl být proveden v době, kdy je pacient zcela bez příznaků a pokračuje v dietě bez potravinových aditiv. Musejí být zachovány přesné podmínky provedení testu včetně použití placeba [2,4,7,8].

Pokud přijmeme tato kritéria za nezbytný předpoklad k průkazu intolerance potravinových aditiv, počet klinických stavů, ve kterých je zjištěna intolerance potravinových aditiv, dramaticky poklesne. Ve skutečnosti (a nikoli překvapivě) po velkém

počátečním nadšení téma intolerance potravinových aditiv v posledních deseti letech zcela zmizelo z medicínské literatury. Nicméně některé současné studie podávají dostatečné důkazy o tom, že perzistující (celoroční) rýma by mohla být včleněna do omezeného seznamu klinických stavů, které jsou způsobeny touto intolerancí.

### Celoroční rýma vyvolaná potravinovými aditivy

Potenciální asociaci mezi chorobou horních dýchacích cest a intolerancí potravinových aditiv poprvé zaznamenal v roce 1977 Rosenhall [9], který prezentoval 104 pacientů s chronickou rinitidou, z nichž 4 % měla pozitivní nasální reakci po orální provokaci. Nejvíce pozitivních reakcí bylo nalezeno po podání benzoátu sodného [9,10]. Naneštěstí, podobně jako ve většině starších studií, se i zde vyskytla řada metodologických nedostatků. Mnohem později byl publikován případ profesionální rinitidy způsobený senzitivizací na karminovou červen (přírodní barvivo získávané ze zaschlých oplozených samiček červce nopálového) u zaměstnance jedné továrny na výrobu přírodních barviv [11]. V patogenezi tohoto případu hrál roli IgE, což bylo prokázáno silně pozitivním kožním prick testem s příslušným barvivem. Tento případ pravděpodobně zůstává jediným příkladem skutečně alergické (IgE zprostředkované) reakce na potravinové aditivum. První případ řádně klinicky diagnostikovaného případu celoroční rinitidy způsobené intolerancí potravinového aditiva byl publikován v roce 2001 [12]. Jednalo se o třiatřicetiletou ženu se sedmiletou anamnézou celoroční rinitidy charakterizovanou příznaky serózní rinorey, svěděním nosní sliznice a kýchacími paroxysmy, které vykazovaly slabou odpověď na antihistaminika a topické kortikosteroidy. Nasální příznaky zcela a trvale vymizely pět dní po zahájení diety bez aditiv a objevily se znovu za tři dny po uvolnění této diety. Při DBPCC se příznaky rinitidy objevily za hodinu po podání 50 mg benzoátu sodného a trvaly zhruba 36 hodin. Intolerance benzoátu byla potvrzena i v opakovaném DBPCC. Ve stravě pacientky se často objevovaly jemné sýry a víno; tyto potraviny zpravidla obsahují benzoát sodný jako antimykotickou a antibakteriální příměs.

Druhá kasuistika byla publikována v září 2002 [13]. Čtyřiačtyřicetiletá žena trpěla 12 let jak chronickou kopřivkou, tak i celoroční rinitidou, jež dobře reagovaly na podání cetirizinu v dávce 10 mg denně. Rinitida zcela a trvale ustala za 4–5 dní po zavedení eliminační diety bez aditiv a znovu se objevila za několik dní po návratu k běžné stravě. Při provedení DBPCC se rinitida objevila za 30 minut po podání 10 mg butylovaného hydroxyanisolu a 4 hodiny po podání 25 mg metabisulfitu sodného. V obou případech byla podána antihistaminika ke zmír-

nění reakce, a tak nemohla být sledována doba trvání potíží po podání jednotlivé dávky. Opakované provedení DBPCC potvrdilo intoleranci obou zmíněných substancí.

V poslední době byla publikována minisérie pacientů s rinitidou vyvolanou aditivou [14]. Tři z 54 pacientů (6 %) s celoroční rýmou splnili čtyři vstupní kritéria (viz dále) vztahující se k eliminační dietě. Provedení DBPCC potvrdilo intoleranci glutamátu sodného (dva případy) a benzoátu sodného (jeden případ). U všech pacientů se rinitida znovu objevila za 4–6 hodin po opětovném podání příslušného aditiva a trvala dva dny v případě glutamátu a sedm dní v případě benzoátu.

Klinické rysy pacientů s rinitidou vyvolanou intolerancí aditiv jsou porovnány v tabulce 1. Ve všech případech se rinitida objevila během 6 hodin od podání jediné provokující dávky příslušného aditiva a trvala minimálně dva dny.

### Kritéria výběru a dieta bez aditiv

Prevalence rýmy vyvolané potravinovými aditivou není v současnosti známa. Na základě předešlých studií [9,14] můžeme usuzovat, že asi 5 % pacientů s diagnózou „nealergické“ celoroční rýmy může vykazovat intoleranci aditiv. Přestože se intolerance potravinových aditiv objevuje jen u malé části pacientů s celoroční rinitidou, je třeba stanovit klinická kritéria, podle nichž by byli vybráni pacienti vhodní k zavedení eliminační diety. Na základě zkušenosti z tohoto alergologického centra navrhuje zavést následující kritéria:

1. Dlouhodobá (> 6 měsíců) celoroční rýma charakterizovaná „alergickými“ příznaky, jako kýchání, serózní rinorea a svědění nosní sliznice.
2. Otorinolaryngologickým vyšetřením vyloučena přítomnost nosních polypů a strukturálních deformit.
3. Normální prostý rtg snímek nebo CT scan.
4. Negativita kožních prick testů řady alergenů zahrnujících pyly (tráva, ambrózie, jitrocel, bříza, oliva, cypřiš a trahok), roztoče, zvířecí srst (kočka, pes a další dle anamnézy) a plísně (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*).

Pacienti splňující všechna čtyři kritéria by měli zahájit eliminační dietu a dodržovat ji alespoň tři týdny. Protože stravovací návyky vykazují velké zeměpisné rozdíly, je obtížné navrhnout jedinou dietu bez aditiv, která by mohla být snadno dodržována ve všech zemích. V zemích kolem Středozemního moře, kde je tradiční kuchyně založena skoro výlučně na používání přírodních ingrediencí, je vytvoření diety bez aditiv mnohem jednodušší než v jiných oblastech. Abychom zajistili dobrou spolupráci pacienta a omezili riziko neúmyslného požití potravin obsahujících aditiva, měla by být eliminační dieta pokud možno jasně stanovená,

**Tab. 1** Klinické rysy pěti pacientů s rinitidou vyvolanou intolerancí aditiv

|                             | Pacient 1 | Pacient 2               | Pacient 3 | Pacient 4 | Pacient 5 |
|-----------------------------|-----------|-------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Věk/pohlaví                 | 33/Ž      | 44/Ž                    | 51/M      | 45/Ž      | 58/M      |
| Trvání rinitidy             | 7 let     | 12 let                  | 4 roky    | 6 měsíců  | 3 roky    |
| Odpověď na antihistaminika  | slabá     | ano                     | ano       | ano       | ano       |
| Doba do vymizení příznaků   | 4–5 dnů   | 4–5 dnů                 | 5 dnů     | 3 dny     | 4 dny     |
| Doba do relapsu (bez diety) | 3 dny     | 3 dny                   | 2 dny     | 2 dny     | 3 dny     |
| Doba do relapsu (DBPCC)     | 1 h       | 30 min (BHA), 4 h (MBS) | 4 h       | 6 h       | 4 h       |
| Trvání příznaků po 1 dávce  | 2 dny     | ?                       | 2 dny     | 2 dny     | 7 dnů     |
| Název aditiva               | benzoát   | BHA & MBS               | MSG       | MSG       | benzoát   |

DBPCC = dvojité slepý, placebem kontrolovaný orální test; BHA = butylovaný hydroxyanisol, MBS = metabisulfid sodný; MSG = glutamát sodný.

Tab. 2 Doporučená dieta bez aditiv

**Mouka, těstoviny, chléb a cereálie**

*Povoleno:* čerstvý chléb, těstoviny (průmyslově i doma vyrobené), rýže, ječmen, mouka (pšeničná, kukuřičná, rýžová), domácí sušenky a pizza

*Zakázáno:* průmyslově vyrobené sušenky, předvařené nebo zmrazené těstoviny, předem připravené těstoviny, plněné těstoviny (ravioli, tortellini apod.), průmyslově vyráběné omáčky a koření, předem vyrobená pizza, corn flakes a jiné cereálie k snídani

**Ovoce & zelenina**

*Povoleno:* veškeré čerstvé ovoce a zelenina kromě vlašského ořechu, ovoce pokud možno pokaždé loupat

*Zakázáno:* džemy, zavařeniny, průmyslově vyrobené džusy, předem zpracované ovoce a zelenina, naložená zelenina, zelenina v oleji, kečup, hořčice a další omáčky

**Mléčné výrobky**

*Povoleno:* čerstvé mléko, přírodní jogurt, máslo, pravý parmazán

*Zakázáno:* margarín, všechny sýry vyjma parmazánu, jogurty s ovocem, cereáliemi či sladem

**Vejce**

*Povoleno:* čerstvá vejce

*Zakázáno:* průmyslově vyráběná majonéza, omáčky a chuťové přísady s vejci

**Maso & ryby**

*Povoleno:* čerstvé maso (hovězí, vepřové, drůbeží), čerstvé ryby, měkkýši a korýši (vyjma živočichů s krunýřem)

*Zakázáno:* uzeniny, slanina, šunka, všechny druhy konzervovaných mas, bujonové kostky, masové extrakty, uzené, marinované a konzervované ryby, kaviár

**Oleje**

*Povoleno:* olivový olej

*Zakázáno:* všechny ostatní oleje

**Nápoje**

*Povoleno:* voda, čerstvě uvařená káva a čaj

*Zakázáno:* víno, pivo, veškeré alkoholické nápoje, ocet

**Sladidla**

*Povoleno:* třtinový cukr

*Zakázáno:* bílý cukr, umělá sladidla (aspartam apod.)

a přitom pestrá. Eliminační dieta aplikovaná v tomto centru prošla během let řadou revizí; její poslední verzi ukazuje tabulka 2. Zkušenosti z centra ukazují, že pacienti tuto dietu chápou a docela snadno ji dodržují, přestože nejsou schopni doma připravit a konzumovat všechna uvedená jídla [5,6]. Během období jídelničky bez aditiv zaznamenávají pacienti frekvenci a tíži nosních příznaků na speciálních formulářích nebo na vizuální analogové škále. Pacienti, kteří na konci třítydenního období ohlásí pouze částečné zlepšení nebo žádný efekt, jsou označeni za pacienty „bez intolerance potravinových aditiv“, zatímco ti, kdo ohlásí úplné vymizení rýmy, mohou podstoupit otevřený pokus (strava bez omezení po dobu tří týdnů). U pacientů, u kterých se při normální dietě během tří týdnů objeví relaps příznaků, provádíme DBPCC.

## Expoziční test (dvojitě slepý, placebem kontrolovaný)

Zcela případné otázky vztahující se k orálním expozičním testům znějí: kolik a které z tisíců dostupných aditiv mají být testovány pomocí DBPCC a v jaké dávce mají být podána? Základním požadavkem diagnostického testu je jisté senzitivita, nicméně diagnostické postupy by měly být také reprodukovatelné, snadno proveditelné a nepřiliš časově náročné. Na základě článků týkajících se intolerance potravinových aditiv [2–4,7,8] jsme vybrali

Tab. 3. Dávky aditiv používané při DBPCC

| Aditivum                  | Dávka (mg) |
|---------------------------|------------|
| Metabisulfit sodný        | 25         |
| Benzoát sodný             | 50–200     |
| Glutamát sodný            | 100        |
| Nitrát sodný              | 10         |
| Tartrazin                 | 10         |
| Erytrosin                 | 10         |
| Kyselina sorbová          | 100        |
| Butylovaný hydroxylanisol | 10         |

omezený soubor osmi substancí, které by měly být testovány pravidelně (tab. 3). Těchto osm aditiv se nejčastěji objevovalo u nežádoucích reakcí, jsou nejčastěji zastoupena v potravinářském průmyslu a reprezentují hlavní barviva, antioxidanty, konzervační přísady a zahušňovač. Předchozí studie [5,6,12,13\*,14\*] ukázaly, že pokud vyšetřujeme klinické stavy, které přímo neohrožují život, jako je tomu v případě chronického pruritu či chronické rinitidy, je možno bezpečně testovat substance v jediné dávce, čímž se vyhneme časově náročnému podávání postupně se zvyšujících dávek. Jednorázové provocační dávky zavedené v tomto centru (tab. 3) byly odvozeny z literárních údajů a představují možný denní příjem konkrétní látky. Aktivní substance a placebo jsou testovány v odstupu jednoho týdne v náhodném pořadí. Pacient by měl být sledován ještě nejméně dvě hodiny po poslední podané dávce. Objevení se jednoznačné rinitidy během 24 hodin po testu se považuje za pozitivní odpověď. Je zřejmé, že pacient musí během testovaného období pokračovat v dietě bez aditiv.

Pokud tato vyšetření nepřinesou výsledek, je nutno zvážit možnost, že látka zodpovědná za klinické potíže pacienta není v základním souboru. V tomto případě se doporučuje provést otevřený test s jedním druhem konzervované potravin, kterou pacient užíval před zahájením eliminační diety, zároveň s důkladným prozkoumáním nálepek na požitých potravinách. Toto zkoumání může přinést podezření na další aditivní látku, která vyvolává obtíže, a s tou je pak třeba provést dvojitě slepý test.

## Patogeneze rinitidy vyvolané aditivami

Patogenetické mechanismy rýmy vyvolané aditivami (stejně jako většiny ostatních stavů vyvolaných potravinovými aditivami) zůstávají nejasné. Na rozdíl od dříve publikované přecitlivělosti na sulfity zprostředkované IgE [7,15], kožní prick testy i náplastové testy s podezřelým potravinovým aditivem, které byly provedeny v tomto centru, přinesly vždy negativní výsledek (nepublikováno). Navíc, na rozdíl od rinitidy způsobené potravinami a zprostředkované IgE [16,17], působení jediné dávky příslušného aditiva bylo spíše dlouhodobé. Pokud je nám známo, mechanismy těchto reakcí jsou neimunologického charakteru. Skutečnost, že antihistaminika účinně kontrolovala příznaky u většiny publikovaných případů [12,13\*,14\*], svědčí o tom, že histamin hraje v patogenezi této poruchy určitou roli. Přestože jednotlivá aditiva jsou zřetelně chemicky odlišná, mechanismus přímého uvolnění histaminu (a dalších mediátorů) z žírných buněk se zdá být nejpravděpodobnějším vysvětlením rinitidy vyvolané aditivou. Jak a proč příslušná aditiva způsobují uvolnění histaminu pouze na úrovni jednoho cílového orgánu a které faktory na straně pacienta přispívají k rozvoji této nežádoucí reakce, zůstává v současnosti neobjasněno.

## Závěr

Existují důkazy pro to, že malá část pacientů s diagnózou „chronické vazomotorické rinitidy“ nebo „celoroční nealergické rinitidy“ může ve skutečnosti trpět intolerancí potravinových aditiv. Alergolog by proto měl dříve, než označí pacienta za nealergického a odešle ho k otorinolaryngologovi, tuto možnost důkladně prověřit.

## Odkazy a doporučená literatura

Práce zvláštního významu, publikované v období časově blízkém naší zprávě, byly zvýrazněny:

- = důležitý význam
- = mimořádný význam

1. Collin-Williams C. Intolerance to additives. *Ann Allergy* 1983; 51:315-321.
2. Simon RA, Stevenson DD. Adverse reactions to food and drug additives. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, et al., editors. *Allergy: principles and practice*. 4th ed. St Louis: Mosby; 1993. pp 1687-1704.
3. Bush RK, Taylor SL. Adverse reactions to food and drug additives. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, et al., editors. *Allergy: principles and practice*. 5th ed. St Louis: Mosby-Year Book; 1998. pp. 1183-1198.
4. Weber RW. Food additives and allergy. *Ann Allergy* 1993; 70:183-189.
5. Asero R. Chronic generalized pruritus caused by nitrate intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:1110-1111.
6. Asero R. Nitrate intolerance. *Allergy* 2000; 55:678-679.
7. Wuthrich B. Adverse reactions to food additives. *Ann Allergy* 1993; 71: 379-384.
8. Juhlin L. Additives and chronic urticaria. *Ann Allergy* 1987; 59:119-123.
9. Rosenhall L. Hypersensitivity to analgesics, preservatives and food colorants in patients with asthma or rhinitis. *Acta Univ Ups* 1977; 269:1-117.
10. Rosenhall L. Evaluation of intolerance to analgesics, preservatives and food colorants with challenge tests. *Eur J Respir Dis* 1982; 63:410-419.
11. Quirce S, Cuevas M, Olaguibel JM, Tabar AI. Occupational asthma and immunologic responses induced by inhaled carmine among employees at a factory making natural dyes. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:44-52.
12. Asero R. Perennial rhinitis induced by benzoate intolerance (letter). *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:197.
13. Asero R. Multiple intolerance to food additives. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 531-532.
- Pečlivě dokumentovaný případ, potvrzující, že celoroční rinitida může být vyvolána intolerancí potravinových aditiv.
14. Asero R. Food additives intolerance: a possible cause of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:937-938.
- První studie, která poskytuje odhad prevalence intolerance potravinových aditiv mezi pacienty s „nealergickou“ celoroční rinitidou a uvádí řádně dokumentovanou minisérii pacientů.
15. Sokol WN, Hydick IB. Nasal congestion, urticaria, and angioedema caused by IgE-mediated reaction to sodium metabisulfite. *Ann Allergy* 1990; 65: 233-238.
16. Sampson HA. Adverse reactions to foods. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, et al., editors. *Allergy: principles and practice*. 5th ed. St Louis: Mosby-Year Book; 1998. pp. 1162-1182.
17. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:717-728.

# Regulace lymfocytů T u astmatu: důsledky pro genovou manipulaci

Cornelia Luft, Michael Hausding a Susetta Finotto

## Význam přehledu

Alergické astma je onemocnění charakterizované hyperreaktivitou dýchacích cest, jejich zánětem a remodelací. V posledních desetiletích se prokázalo, že patogenez a vývoj této choroby jsou řízeny cytokiny, uvolňovanými pomocnými lymfocyty Th2 CD4+, které se vyvíjejí pod vlivem NK buněk (natural killer T cells). Při narození exprimuje lymfocyt T vzory inklinující k fenotypu Th2, a další vývoj fenotypu pomocných lymfocytů T je v prvním roce života určován vlivy prostředí, jakými jsou u geneticky predisponovaných jedinců kontakt s virovými či bakteriálními substancemi anebo alergeny prostředí. Snížení množství infekcí, prodělaných v časném dětském věku, tedy bývá v průmyslově vyspělých zemích spojováno s vyšším výskytem astmatu (hygienická hypotéza). V tomto článku se zabýváme možností, že druh a množství infekčního agens předurčuje typ imunitní odpovědi.

## Aktuální výsledky

Jak již bylo dříve zjištěno, Toll-receptory se účastní rozeznávání meziproductů, které vznikají při zpracování cizích antigenů nebo při poškození organismu (infekcí, zánětem nebo jiným typem poškození). Mimo to je ochranný účinek, bránící vzniku alergických chorob, zajištěn nově objevenou subpopulací lymfocytů T CD4+, regulačními lymfocyty T.

## Souhrn

Druh a dávka antigenu nebo infekčního agens rozhoduje o vývoji k imunitní odpovědi typu Th1 nebo Th2 a o aktivaci regulačních lymfocytů T. O nich je známo, že hrají významnou roli v potlačování alergických typů imunitní odpovědi.

## Klíčová slova

Astma, lymfocyty Th1, lymfocyty Th2, Toll-receptory, regulační lymfocyty T

*Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:69–74.  
© 2004 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

I. interní klinika, Univerzita v Mohuči, Mohuč, SRN

Adresa pro korespondenci: Susetta Finotto, PhD, Assistant Professor, I Medical Clinic, Verfügungsgebäude für Forschung und Entwicklung, Obere Zahlbacher Strasse 63, Unikliniken Mainz, 55131 Mainz, Germany  
E-mail: finotto@mail.uni-mainz.de

## Použité zkratky

|              |   |
|--------------|---|
| <b>NFAT</b>  | nukleární faktor aktivovaných T-lymfocytů |
| <b>NF-κB</b> | nukleární faktor κB                       |
| <b>STAT</b>  | převaděč signálu a aktivátor transkripce  |
| <b>Th</b>    | pomocný lymfocyt T                        |
| <b>TLR</b>   | Toll-receptor                             |

## Úvod

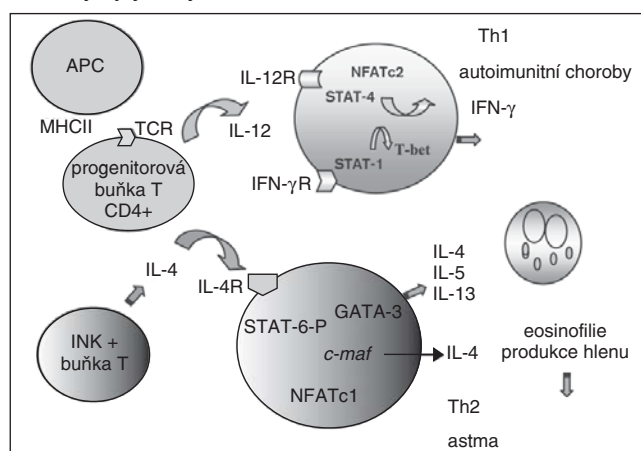
Alergické astma často vzniká již v dětství. Je charakterizováno příznaky spojenými s expozicí alergenu při zjištěné pozitivní reakci na kožní test alergemem a zvýšených hodnotách celkového a alergen-specifického IgE v séru [1]. Na vývoj onemocnění mohou mít vliv mimo jiné i faktory prostředí, jako jsou viry, alergeny nebo profesní expozice. A navíc byl zvýšený výskyt alergického astmatu, objevený v poslední době v průmyslově vyspělých zemích, dáván do souvislosti se sníženou expozicí dětí infekčním chorobám v raném věku (hygienická hypotéza) [2–6].

Po narození se v časném dětském věku rozvíjí u neatopických dětí imunitní odpověď typu Th1, kdežto u atopických dětí je patrný pomalejší vývoj buněk produkujících IFN-γ, což vede k dalšímu vyjádření fenotypu Th2 [5,6]. Předpokládalo se, že tento jev je způsoben vlivy prostředí v prvním roce života. Například očkování v časném období podněcuje rozvoj imunitní odpovědi typu Th1, která pak může působit preventivně proti senzibilizaci alergeny okolního prostředí a – pokud je dost silná – může vyvolat i vznik imunitní paměti, nezbytné pro prevenci vzniku chorob typu Th2, jako je např. astma [7]. Prevence astmatu může být tedy zaměřena i na úpravu rovnováhy Th1/Th2, která se přiklání k odpovědi Th1. Tyto snahy by ovšem měly být předem pečlivě zváženy vzhledem k možnému nebezpečí rozvoje autoimunitního onemocnění [8–10].

## Vývoj lymfocytů Th2

Inhalovaný antigen je zachycen a zpracován antigen prezentujícími buňkami a je prezentován lymfocytům T CD4+ v plicích [11]. U náchylných jedinců může vést k vývoji a proliferaci lymfocytů Th2, produkujících IL-4, IL-5, IL-9 a IL-13 [12,13] (viz obr. 1).

Obr. 1 Vývoj lymfocytů Th1 a Th2



Antigen je prezentován v kombinaci s MHC molekulami II. třídy na povrchu antigen-prezentujících buněk (APC) progenitorovým buňkám Th (Thp) prostřednictvím receptoru pro lymfocyt T (TCR). Produkce IL-12 zralými dendritickými buňkami vede ke vzniku efektorových buněk Th1, zatímco IL-4 produkovaný NK-buňkami (NK-T) přetváří Thp směrem k fenotypu Th2. Diferenciace buněk s charakteristikami Th1 a jejich stabilizace je řízena transkripčním faktorem T-bet (T-box expressed in T-cells). Transkripční faktor GATA-3 naproti tomu řídí vznik lymfocytů Th2. AHR = hyperreaktivita dýchacích cest, STAT = převaděč signálu a aktivátor transkripce.

Nedávno bylo prokázáno, že u myši s deficitem NK-buněk se po styku s alergenem nerozvíjí hyperreaktivita dýchacích cest [14<sup>\*\*</sup>,15]. Kromě toho může být astmatický fenotyp znovu vytvořen adoptivním přenosem NK-buněk nebo jen pomocí rekombinantního IL-13, přičemž u myši vzniká hyperreaktivita dýchacích cest související s přímým účinkem na hladkou svalovinu dýchacích cest [16]. Th2 cytokiny IL-4 a IL-13 sdílejí určité biologické účinky v důsledku blízkosti své regulační domény, lokalizované na lidském 5. chromosomu a na myším 11. chromosomu, a v neposlední řadě díky svému společnému receptoru [17–20]. V Th2 specifickém testu přecitlivělosti na DNázu I bylo nalezeno několik vazebných míst GATA v genu pro IL-13 a takéž v oblasti mezi geny pro IL-4 a IL-13 [20]. Tato mezigenová oblast se nazývá „konzervovaná nekódující sekvence 1“ a u myši s poruchou této sekvence je periferní odpověď Th2 značně porušena [21,22]. IL-4 i IL-13 aktivují po vazbě na svůj receptor faktor STAT-6, který se poté přemísť do jádra. Zde dojde k jeho interakci s GATA-3, čímž se aktivují faktory, které podporují a zesilují odpověď Th2 [23]. Nebylo však dosud prokázáno, že by STAT-6 přímo zesiloval expresi IL-4 [24]. Nadměrná exprese GATA-3 v lymfocytech T myši s deficitem STAT-6 vede k remodelaci chromatinu a následnému otevření genových oblastí, sousedících se skupinou genů pro IL-4/IL-13. STAT-6 má rovněž funkce, které nejsou závislé na GATA-3. To bylo potvrzeno interakcí mezi STAT-6 a transkripčními faktory na promotorech pro Cε, jako je C/EBP nebo nukleární faktor κB (NF-κB) [25<sup>\*\*</sup>].

Důležitý je protoonkogen *c-maf*, a to i přesto, že je exprimován pouze lymfocyty Th2, a nikoli Th1. Obsahuje DNA-vážíci doménu b-ZIP (leucinový zip), která je lokalizována mezi dvěma hlavními genovými oblastmi, důležitými pro meziproteinové interakce. Transgenní myši se zvýšenou expresí *c-maf* na lymfocytech T zvýšeně produkují Th2 cytokiny a mají zvýšené sérové koncentrace IgE a IgG1. Zatímco GATA-3 aktivuje promotory interleukinů IL-4, IL-5 a IL-13, *c-maf* je schopen ovlivnit pouze aktivaci promotoru IL-4. U myši s pokusně vyvolanou poruchou produkce *c-maf* dochází k přesmyku k fenotypu Th1 [26,27]. Závěrem lze tedy říci, že *c-maf* se nezdá být nezbytným pro remodelaci chromatinu na genovém lokusu IL-4/IL-13, která je spojena s GATA-3. Působí však spíše jako specifický aktivátor genu pro IL-4.

Nukleární faktory aktivovaných lymfocytů T (NFAT), mezi něž patří NFATc1, NFATc2 a NFATc3, jsou kalcium-dependní a aktivují se po defosforylaci kalcineurinem [28]. Jako transkripční faktory se váží na různé geny pro cytokiny na lokusech s vysokou Rel homologií a komplexně ovlivňují lymfocyty Th1 a Th2. Tento vliv je charakterizován nízkými hodnotami Th2-cytokinů v lymfocytech Th1 s deficitem NFATc1 a sníženými hodnotami Th1 i Th2-cytokinů v lymfocytech Th bez NFATc1 i NFATc2. Naproti tomu u myši s deficitem NFATc2 vzniká lymfoproliferativní porucha, spojená se zvýšenou produkcí cytokinů Th2.

Pro expresi různých Th cytokinů je také důležitý stav metylace regulačních oblastí DNA. Například exprese IL-4 je u naivních (nestimulovaných) lymfocytů T CD4+ aktivována po demethylaci hypermetylovaných regulačních oblastí genu pro tento cytokin [29]. Závislost aktivace genů Th cytokinů na demethylaci některých jejich lokusů byla prokázána delecí určitých genů pro metylaci DNA. Jak podmíněná delece metyltransferázy (delece Dnmt-1), tak delece Mbd-2 (protein vážící CpG) způsobily zvýšení exprese efektorových cytokinů [30,31].

## Regulace transkripce genů pro Th1 cytokiny

Společným prekursorem lymfocytů Th1 i Th2 jsou naivní lymfocyty T CD4+, které se pod vlivem různých podnětů diferencují do jedné z těchto dvou subpopulací. V přítomnosti dendritických buněk, IL-12 a IL-18 nebo v přítomnosti IFN-γ a protilátek anti-IL-4 se z naivních lymfocytů T CD4+ vyvíjejí lymfocyty Th1 [32–34]. Několik autorů popsalo u alergických onemocnění poruchu řízení produkce IL-12. V biotických vzorcích plicní tkáně pacientů s alergickým astmatem byl prokázán snížený výskyt a hustota buněk exprimujících IL-12-p40. Kromě toho se předpokládá, že různé typy alergických onemocnění jsou spojeny s poruchou exprese řetězce genu IL-12Rβ2 [35,36]. Interakce IL-12 s jeho receptorem vyvolává fosforylaci tyrosinu ve STAT 4, který je přenašečem signálu a aktivátorem transkripce. To vede k přemístění STAT-4 do jádra, kde přímo reguluje promotor genu IFN-γ, a tento cytokin je již charakteristickým produktem lymfocytů Th1 [37]. Bylo prokázáno, že k remodelaci chromatinu na lokusu pro INF-γ dochází v průběhu diferenciaci Th1. Na Th1 byl již nalezen omezený transkripční faktor, tzv. T-bet (T-box expressed in T cells, T-regulační skupina nukleotidů exprimovaná lymfocyty T) [38,39].

## Úloha transkripčního faktoru T-bet u astmatu

Diferenciaci Th1 se T-bet účastní jako transkripční faktor, zatímco v rámci imunitní odpovědi Th2 potlačuje produkci cytokinů. Poslední výzkumy autoimunitních onemocnění s využitím T-bet deficitních zvířat odhalily význam T-bet pro lymfocyty B. U lymfocytů T spouští IFN-γ přenos aktivačního signálu pomocí STAT-1, na něž navazuje exprese a aktivace T-bet [40<sup>\*</sup>,41,42<sup>\*</sup>,43]. U lymfocytů B je exprese T-bet spojena s transkripcí imunoglobulinů izotypu IgG2a, a naopak s potlačením transkriptů IgG1 a IgE, které jsou typické pro imunitní odpovědi typu Th2. Lipopolysacharidy navíc nejsou schopny indukovat expresi mRNA pro T-bet, přestože CpG stejně jako lipopolysacharidy aktivují STAT-1 pomocí jeho fosforylace [44]. Studie Liu a spol. [45<sup>\*\*</sup>] našla druhou cestu aktivace T-bet u lymfocytů B: CpG sekvence se mohou navázat na Toll-receptor (TLR) 9 a přímo indukovat T-bet způsobem nezávislým na STAT-1.

Jak již bylo zmíněno, T-bet deficitní myši jsou náchylné ke vzniku příznaků podobajících se příznakům astmatu u lidí. To naznačuje, že sklon k imunitní odpovědi typu Th1 je důležitý pro prevenci této choroby [46,47]. Nově bylo zjištěno, že deficit T-bet u lymfocytů B může vést k tvorbě imunoglobulinů typu Th2, což nasvědčuje zapojení paralelní T-lymfocytární dráhy do aktivace mastocytů v patogenezi astmatu. Deficit T-bet u B-lymfocytů vede k produkci IgE, a následkem toho k přemostění vysoce afinitních receptorů FcεRI na mastocytech. Momentálně není jasné, zda je u astmatu a dalších alergických chorob funkce TLR-9 aktivní, nebo zda je jeho ligand porušen. Na tomto příkladu vidíme názorně význam spojení mezi vrozenou a získanou imunitou a námět pro intenzivní výzkum v příštím desetiletí.

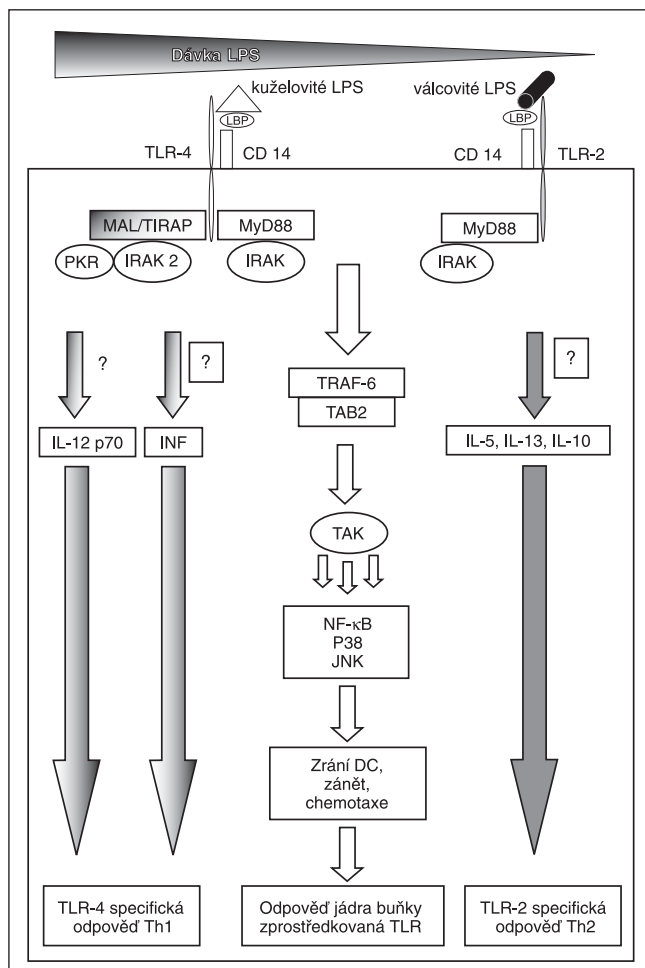
## Různé konformace lipopolysacharidů vyvolávají různé imunitní odpovědi

Lipopolysacharidy jsou součástí buněčné stěny gram-negativních bakterií. Tyto molekuly jsou složeny z extrémně variabilních oligosacharidových řetězců (O-antigen), konzervovanějších středových oblastí a z řetězce tvořeného lipidem A, který je nejkonzervovanější částí molekuly. Nedávno bylo zjištěno, že přes podobnost mezi lipidovým řetězcem A různých molekul lipo-

polysacharidů existují velké rozdíly v produkci cytokinů, kterou vyvolávají [48,49]. Výzkum myši s deficitem TNF- $\alpha$  a lymfotoxinu- $\alpha$  prokázal, že imunizace lipopolysacharidem *Escherichia coli* minimalizuje expresi IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  a IFN- $\gamma$ . Naproti tomu imunitní odpověď po expozici lipopolysacharidu *Salmonella typhimurium* charakterizovala u stejného myšního modelu vysoká produkce těchto cytokinů [50].

Díky některým svým složkám má zřejmě lipidový řetězec A v trojrozměrném zobrazení kuželovitý nebo válcovitý tvar, díky němuž se může navázat na různé komplexy receptorů pro lipopolysacharidy a stimulovat je [51\*\*,52]. Receptory rozeznávají lipopolysacharidové antigeny patřící do rodiny TLR (Toll-receptor). Lipopolysacharidy se váží na molekulu CD14 na povrchu buněčné membrány (vazbu zesiluje protein vážící lipid, LBP),

Obr. 2 Toll-receptory a jejich úloha při vzniku imunitní odpovědi typu Th1 nebo Th2



Jsou-li aktivovány různé typy Toll-receptorů (TLR), spouští se signalizační kaskáda, jejíž charakter závisí na dávce lipopolysacharidového antigenu (LPS) a trojrozměrném tvaru jeho zakončení, tvořeného lipidem A. Odezva jádra buňky na aktivaci TLR je znázorněna uprostřed. Signál přichází k TLR-4 a TLR-2 a je dále zprostředkován MyD88 a kinázou spojenou s receptorem pro IL-1 (IRAK). Kináza IRAK aktivuje komplex faktorů spojených s receptorem pro TNF (TRAF-6) a TAB2, což dále vede k aktivaci TAK-1, tedy kinázy aktivované transformujícím růstovým faktorem beta (TGF $\beta$ ). TAK-1 představuje uzlový bod kaskády – aktivuje komplex kinázy I $\kappa$ B a dále nukleární faktor kapaB (NF- $\kappa$ B), p38 a c-jun N-terminální kinázu (JNK). Procesy, jako je zrání dendritických buněk (DC), zánět nebo chemotaxe, jsou ovlivněny uvedenými transkripčními faktory a kinázami. Odpověď buněčného jádra, vedoucí ke vzniku imunitní odpovědi typu Th1 nebo Th2, je zprostředkována rovněž TLR-4, případně TLR-2. Geny, podílející se na formování odpovědi Th1, mohou být spuštěny TLR-4 cestou adaptéru MyD88 podobného /Toll/IL-1 adaptérovému proteinu obsahujícímu receptorovou doménu (Mal/TIRAP). Na jedné straně lze cestou, která vede od MAL/TIRAP k IRAK-2 nebo protein kináze R (PKR) a dále pak přes interferony nebo IL12p70, vyvolat vznik imunitní odpovědi s rysy Th1, ale na straně druhé může TLR-2 spustit imunitní odpověď, charakterizovanou produkcí cytokinů typických pro odpověď Th2 [53].

kteřá je pak prezentuje TLR. Konformační uspořádání vzniklého komplexu spouští kaskádu intracelulárních signálů, která aktivuje NF- $\kappa$ B prostřednictvím kinázy spojené s receptorem pro IL-1, adaptérového proteinu MyD88 a faktoru 6 spojeného s receptorem pro TNF. Následuje fosforylace inhibitoru  $\kappa$ B prostřednictvím jeho kináz [53]. Netea a spol. [51\*\*] předpokládají, že válcovité uspořádání lipidů A aktivuje TLR-2, zatímco v kuželovité konformaci stimuluje buňky spíše prostřednictvím TLR-4. V závislosti na uspořádání lipidového řetězce A jsou tedy jako odpověď na aktivaci TLR produkována různá množství cytokinů, jak ukazuje obr. 2.

TLR patří mezi nejkonzervovanější receptorové molekuly v celé taxonomii. V současnosti existují tři populární teorie, jež vysvětlují funkci TLR. Model „vlastní-nevlastní“ pracuje se skutečností, že TLR reagují s molekulami, které pocházejí z cizích organismů, zvláště pak mikroorganismů. Naproti tomu model „nebezpečí“ vychází z teorie, podle níž imunitní systém neodhaluje cizorodé látky přímo, ale rozpoznává poškození buněk způsobené vnikajícím mikrobem či dalšími stresovými faktory. Třetí teorie, nově popsána Johnsonem a spol. [54], se označuje jako „dozorový“ model. Autoři vycházejí z předpokladu, že imunitní systém rozeznává degradační produkty vzniklé z endogenních látek, molekuly z nekrotických buněk a mikroorganismů. Domnívají se, že degradace makromolekul specifickými enzymy vede k tvorbě produktů, které mohou působit jako stimuly pro dohledové receptory typu TLR. K této degradaci může dojít v průběhu vývoje, při infekci, poranění nebo zánětu.

### Odpovědi lymfocytů Th2 závislé na receptorech TLR-4

Klíčová hypotéza Eisenbartha a spol. [55\*] tvrdí, že dávka lipopolysacharidů určuje typ Th-odpovědi, která vzniká po expozici vzdušným antigenům. Nízké dávky lipopolysacharidů vyvolávají odpověď typu Th2 proti ovalbuminu (OVA), jak ukazuje zvýšený počet buněk v bronchoalveolární laváži, eosinofilie, zvýšená produkce hlenu, vzestup hodnot IL-4, IL-5 a IL-13, stejně jako zvýšení IgE a protilátek izotypu IgG1. Naproti tomu vysoké dávky lipopolysacharidů a expozice OVA vyvolávají imunitní odpověď typu Th1, charakterizovanou zvýšenými počty neutrofilů, sníženou produkcí hlenu, vzestupem hodnot IFN- $\gamma$  a IL-12, stejně jako protilátek izotypu IgG2. Pokusy na myších mutantech, kteří měli nefunkční formu receptoru TLR4 (TLR4d), odhalily, že k vyvolání odpovědi Th2 na inhalační antigeny je nezbytná signalizace pomocí TLR4. Různě silná expozice lipopolysacharidům vyvolává různou závažnou odpověď lymfocytů Th. To by mohlo vysvětlovat rozporné výsledky studií prováděných u lidí. Nedávno objevená „missense“ mutace na lidském TLR-4 by stejně tak mohla poskytnout vysvětlení pro odlišnosti v senzibilizaci na běžné vzdušné alergeny mezi lidmi.

### Regulační lymfocyty T

Regulační lymfocyty T jsou subpopulací lymfocytů T CD4+ (u zdravého jedince tvoří přibližně 5–10 %) a většina z nich exprimuje  $\alpha$  řetězec receptoru pro IL-2, tedy aktivační znak CD25. Regulační lymfocyty T preventivně působí proti poruchám imunity, škodícím organismu [56]. Faktory odpovědné za diferenciaci naivních lymfocytů T CD4+ v regulační lymfocyty T nebyly dosud uspokojivě popsány. Nedávno však Hori a spol. [57\*\*] označili za hlavní spínač, kterým se spouští vývoj směrem k regulačním lymfocytům T, transkripční faktor s vazebnou doménou

tvary okřídlené spirály či vidlice (*Foxp3*). Protože je mRNA pro *Foxp3* exprimována buňkami CD4+CD25+, vyvolávají mutace genu pro *Foxp3* širokou škálu autoimunitních a zánětlivých onemocnění, což je možné sledovat u myši s nedostatkem regulačních lymfocytů T CD4+CD25+ [58\*\*]. Je také známo, že regulační lymfocyty T vznikají pouze v přítomnosti IL-10. Tudíž je možné, že vznik regulačních lymfocytů T podněcuje produkce IL-10 dendritickými buňkami [56,59\*\*]. Z tohoto pohledu lze přerod naivních lymfocytů T CD4+ v lymfocyty Th2 považovat za aberantní a předem určenou cestu vývoje regulačních lymfocytů T, která možná vyplývá z nízké produkce IL-10 a vysoké produkce IL-4. Regulační lymfocyty T řídí imunitní odpověď, která vzniká po kontaktu s mikroorganismy. Carmalho a spol. [60\*] prokázali selektivní expresi TLR-4, TLR-5, TLR-7 a TLR-8 na regulačních lymfocytech T. Naivní buňky CD4+ (vysoká exprese CD45RB) neexprimovaly žádný TLR-4, zatímco na aktivovaných/paměťových buňkách (nízká exprese CD45RB) a buňkách CD4+CD25+ byly pomocí rtPCR prokázány různé typy TLR. Signál z rtPCR byl přítom u buněk CD25+ třikrát až čtyřikrát větší než u buněk CD4+CD25-. Stimulace buněk CD4+CD25+ lipopolysacharidy u nich vyvolala expresi aktivních znaků, jako MHCII, CD69 a B7. Mimoto lipopolysacharidy přímo indukovaly přežití a proliferaci buněk CD4+CD25+ cestou TLR-4, jak bylo vyhodnoceno na modelu odpovídajícím/neodpovídajícím na lipopolysacharidy. Aktivace buněk CD4+CD25+ lipopolysacharidy může společně s aktivací TCR indukovat produkci IL-2 těmito buňkami, ovšem samotné lipopolysacharidy toho nejsou schopny. Expozice lipopolysacharidům navíc může zesilovat tlumivý účinek buněk CD25+ s nízkou expresí CD45RB. Tlumivý účinek buněk CD25+ lze ovšem vysvětlit i jinak: rozpoznání patogenu receptory vrozené imunity nemusí mít vždy stimulační efekt; například některé bakteriální patogeny mohou inhibovat aktivaci antigen-prezentujících buněk, což vyvolá tlumivou odpověď s produkcí IL-10. Za těchto podmínek tedy může vzniknout populace specifických, s určitým patogenem reagujících regulačních lymfocytů T. I vzhledem ke zmíněným vlivům mikrobiálních molekul se regulační lymfocyty T zdají být velmi uceleným a citlivým systémem pro řízení T-lymfocytární imunitní odpovědi, která má zajistit bezpečnost makroorganismu.

## Závěr

Fenotyp imunitního systému je ve svém vývoji ovlivňován genetickými faktory i vlivy prostředí. V důsledku toho se u neatopických dětí po narození vyvíjí imunitní odpověď typu Th1, zatímco u dětí atopických odpověď typu Th2. Spojitost mezi vlivy okolního prostředí a vznikem fenotypu Th2 u astmatu nám nabízí následující možnosti:

1. Vrozená a adaptivní imunita využívají společné receptory, ale vyvolávají rozdílné typy imunitní odpovědi. Například u TLR určuje dávka a typ vzdušného antigenu odpověď typu Th.
2. Tlumivý účinek buněk CD25+ s nízkou expresí CD45RB může být zesílen expozicí lipopolysacharidům, které přímo indukují přežití a proliferaci buněk CD4+CD25+ cestou TLR-4.
3. Tlumivý účinek regulačních lymfocytů T vyvolává otázku, zda při vzniku alergického astmatu hraje roli porucha regulačních lymfocytů T.

Souhrnně vzato se tedy současná odborná literatura zabývá především zpracováním a prezentací antigenu imunokompetentním buňkám, k čemuž dochází prostřednictvím sítě signálů, která zahrnuje nejen cytokiny a kostimulační faktory, ale také převod signálů pomocí TLR receptorů.

## Odkazy a doporučená literatura

Práce zvláštního významu, publikované v období časově blízkém naší zprávě, byly zvýrazněny:

- = důležitý význam
- = mimořádný význam

1. Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. *N Engl J Med* 2001; 344:350-362.
2. Gern JE, Busse WW. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:132-138.
3. Gergen PJ, Mullally DI, Evans R III. National survey of prevalence of asthma among children in the United States, 1976 to 1980. *Pediatrics* 1988; 81:1-7.
4. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354:541-545.
5. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357:1076-1079.
6. Gehring U, Bolte U, Borte M, et al. Exposure to endotoxin decreases the risk of atopic eczema in infancy: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:847-854.
7. von Hertzen LC, Haahtela T. Could the risk of asthma and atopy be reduced by vaccine that induces strong T helper type 1 response? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22:139-142.
8. Risoan MC, Soumelis V, Kadowaki N, et al. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation. *Science* 1999; 283:1183-1186.
9. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretions lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7:145-173.
10. Romagnani S. Human TH1 and TH2 doubt no more. *Immunol Today* 1991; 12:256-257.
11. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383:787-793.
12. Robinson DS, Hamid O, Ying S, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992; 326:298-304.
13. Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, et al. Interleukin 13: a central mediator of allergic asthma. *Science* 1998; 282:2258-2261.
14. Akbari O, Stock P, Meyer E, et al. Essential role of NKT cells producing IL-4 and IL-13 in the development of allergen-induced airway hyperreactivity. *Nat Immunol* 2003; 4:582-588.
- Článek jako první popisuje důležitost NK-buněk v patogenezi astmatu.
15. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383:787-793.
16. Will-Karp M. Immunological basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. *Annu Rev Immunol* 1999; 17:225-281.
17. Kopf M, Le Gros G, Bachmann M, et al. Disruption of the murine IL-4 gene blocks TH2 cytokine responses. *Nature* 1993; 362:245-248.
18. Shinkai K, Mohrs M, Locksley RM. Helper T cells regulate type-2 innate immunity *in vivo*. *Nature* 2002; 420:825-829.
19. Agarwal S, Rao A. Modulation of chromatin structure regulates cytokine gene expression during T cell differentiation. *Immunity* 1998; 9:765-775.
20. Takemoto N, Koyano-Nakagawa N, Yokota T, et al. Th2-specific DNase I-hypersensitive sites in the murine IL-13 and IL-4 intergenic region. *Int Immunol* 1998; 10:1981-1985.
21. Loots GG, Locksley RM, Blankespoor CM, et al. Identification of a coordinate regulator of type 2 cytokine expression of interleukins 4, 13, and 5 by cross-species sequence comparisons. *Science* 2000; 288:136-140.
22. Mohrs M, Blankespoor CM, Wang ZE, et al. Deletion of coordinate regulator of type 2 cytokine expression in mice. *Nat Immunol* 2001; 2:842-847.
23. Ting CN, Olson MC, Barton KP, Leiden JM. Transcription factor GATA-3 is required for development of the T cell lineage. *Nature* 1996; 384:474-478.
24. Kaplan MH, Schindler U, Smiley ST, Grusby NJ. Stat6 is required for mediating responses to IL-4 and for development of Th2 cells. *Immunity* 2001; 15:313-319.
25. Szabo SJ, Sullivan BM, Peng PL, Glimcher LH. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:713-758.
- Vynikající a přesné souhrnné sdělení o řízení imunitní odpovědi transkripčními faktory a cytokiny.
26. Ho IC, Hodge MR, Rooney JW, Glimcher LH. The protooncogene c-maf is responsible for tissue-specific expression of interleukin 4. *Cell* 1996; 85:973-983.
27. Ho IC, Lo D, Glimcher LH. c-maf promotes T-helper cell type 2 (TH2) and attenuates TH1 differentiation by both interleukin 4-dependent and independent mechanisms. *J Exp Med* 1998; 188:1859-1866.
28. Agarwal S, Avni O, Rao A. Cell-type-restricted binding of the transcription factor NFAT to a distal IL-4 enhancer *in vivo*. *Immunity* 2000; 12:643-652.
29. Lee DU, Agarwal S, Rao A. Th2 lineage commitment and efficient IL-4 production involves extended demethylation of the IL-4 gene. *Immunity* 2002; 16:649-660.
30. Lee PP, Fitzpatrick DR, Beard C, et al. A critical role for Dnmt-1 and DNA methylation in T cell development, function and survival. *Immunity* 2001; 15:763-774.

31. Hutchins AS, Mullen AC, Lee HW, *et al.* Gene silencing quantitatively controls the function of a developmental trans-activator. *Mol Cell* 2002; 10:81-91.
32. Agarwal S, Rao A. Modulation of chromatin structure regulates cytokine gene expression during T cell differentiation. *Immunity* 1998; 9:765-775.
33. Akira S. The role of IL-18 in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2000; 12:59-63.
34. Dinarello CA. IL-18: a TH1-inducing proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:11-24.
35. Wills-Karp M. IL-12/IL-13 axis in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:9-18.
36. Agnello D, Lankford CS, Bream J, *et al.* Cytokines and transcription factors that regulate T helper cell differentiation: new players and new insights. *J Clin Invest* 2003; 23:147-161.
37. Szabo SJ, Dighe AS, Gubler U, Murphy KM. Regulation of the interleukin (IL)-12R beta 2 subunit expression in developing T helper 1 (TH1) and TH2 cells. *J Exp Med* 1997; 185:817-824.
38. Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, *et al.* A novel transcription factor T-bet, directs TH1 lineage commitment. *Cell* 2000; 100:655-669.
39. Szabo SJ, Sullivan BM, Stemmann C, *et al.* Distinct effects of T-bet in Th1 lineage commitment and IFN-gamma production in CD4 and CD8+ T cells. *Science* 2002; 295:338-342.
40. Afkarian M, Sedy JR, Yang J, *et al.* T-bet is a STAT-1-induced regulator of IL-12R expression in naive CD4+ T cells. *Nat Immunol* 2002; 3:549-557.
- Důležitý článek popisující způsoby aktivace T-bet na lymfocytech T CD4+.
41. Mullen AC, High FA, Hutchins AS, *et al.* Role of T-bet in commitment of Th1 cells before IL-12-dependent selection. *Science* 2001; 292:1907-1910.
42. Avni O, Lee D, Macian F, *et al.* T(H) cell differentiation is accompanied by dynamic changes in histone acetylation of cytokine genes. *Nat Immunol* 2002; 3:643-651.
- Článek popisuje molekulární mechanismy, které provázejí Th-specifickou transkripci genů.
43. Lighvani AA, Frucht DM, Jancoic D, *et al.* T-bet is rapidly induced by interferon-gamma in lymphoid and myeloid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:15137-15142.
44. Rifkin IR, Marsshak-Rothstein A. T-bet: the Toll-bridge to class-switch recombination? *Nat Immunol* 2003; 4:650-652.
45. Liu N, Ohnishi N, Ni L, *et al.* CpG directly induces T-bet expression and inhibits IgG1 and IgE switching in B cells. *Nat Immunol* 2003; 4:687-693.
- Článek popisuje důležitost exprese T-bet na lymfocytech B. Zejména ukazuje, že CpG sekvence indukují imunitní odpověď Th1 snížením produkce IgE a IgG1.
46. Finotto S, Neurath MF, Glikman J, *et al.* Development of spontaneous airway changes consistent with human asthma in mice lacking T-bet. *Science* 2002; 295:336-338.
47. Neurath FM, Finotto S, Glimcher LH. The role of TH1/TH2 polarization in mucosal immunity. *Nat Med* 2002; 8:567-573.
48. Gangloff SC, Hijiya N, Haziot A, Goyert SM. Lipopolysaccharide structure influences the macrophage response via CD14-independent and CD14-dependent pathways. *Clin Infect Dis* 1999; 28:491-496.
49. Lopnow H, Libby P, Freudenberg M, *et al.* Cytokine induction by lipopolysaccharide (LPS) correspond to the lethal toxicity and is inhibited by nontoxic *Rhodobacter capsulatum* LPS. *Infect Immun* 1990; 58:3743-3750.
50. Netea MG, Kullenberg BJ, Joosten LA, *et al.* Lethal *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* endotoxemia is mediated through different pathways. *Eur J Immunol* 2001; 31:2529-2538.
51. Netea MG, van Deuren M, Kullenberg BJ, *et al.* Does the shape of lipid A determine the interaction of LPS with Toll-like receptors? *Trends Immunol* 2002; 23:135-139.
- Důležité sdělení o fyziologické úloze různých konformací lipopolysacharidových molekul v imunitní odpovědi.
52. Seydel U, Schromm AB, Blunck R, Brandenburg K. Chemical structure, molecular conformation and bioactivity of endotoxins. *Chem Immunol* 2000; 74:5-24.
53. O'Neill Luke AJ. Toll-like receptor signal transduction and tailoring of innate immunity: a role for Mal? *Trends Immunol* 2002; 23:296-300.
54. Johnson GB, Brunn GJ, Tang AH, Platt JL. Evolutionary clues to the functions of the Toll-like family as surveillance receptors. *Trends Immunol* 2003; 24:19-24.
55. Eisenbarth SC, Piggott DA, Huleatt JW, *et al.* Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J Exp Med* 2002; 196:1645-1651.
- Článek poskytuje dobrý přehled současných znalostí o různých TLR a jejich vztahu k vývoji různých typů pomocných lymfocytů T.
56. Powrie F, Maloy KJ. Regulating the regulators. *Science* 2003; 299:1030-1031.
57. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor *Foxp3*. *Science* 2003; 299:1057-1061.
- Článek zdůrazňuje důležitost nové subpopulace lymfocytů T CD4+, regulačních lymfocytů T. Tyto buňky jsou významné, protože inhibičně působí na rozvoj patologické imunitní odpovědi.
58. Fontenot JD, Gavin MA, Rudesky AY. *Foxp3* programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory cells. *Nat Immunol* 2003; 4:330-336.
- Tento článek je důležitý, neboť popisuje transkripční faktor *Foxp3* jako nový marker pro identifikaci regulačních lymfocytů T CD4+.
59. Pasare C, Medzhitov R. Toll pathway-dependent blockade of CD4+CD25+ T cell-mediated suppression by dendritic cells. *Science* 2003; 299:1033-1036.
- Článek je významný, protože ukazuje důležitost IL-6 pro překonání inhibičního účinku regulačních lymfocytů T CD4+ na CD4+ efektorové buňky v přirozené imunitní odpovědi.
60. Caramalho I, Lopes-Carvalho T, Ostler D. Regulatory T cells selectively express toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide. *J Exp Med* 2003; 197:403-411.
- Tento článek předkládá důkaz, že regulační lymfocyty T odpovídají na prozánětlivé působky.

# Alergénová imunoterapia v prevencii astmy

Chitra Dinakar a Jay M. Portnoy

## Význam prehľadu

Astma je ochorenie, ktoré spôsobuje závažnú chorobnosť a mortalitu. V nedávnej minulosti došlo vo farmakoterapii takpovediac k explózii, čím sa rozšíril výber liekov, ktoré sa pokúšajú o kontrolu ochorenia. Nanešťastie žiadna z týchto nových alternatív neponúka možnosť prevencie, alebo trvalé vyliečenie. Objavujú sa ale nové povzbudzujúce údaje, ktoré podporujú hypotézu, že prevencia alebo včasná liečba alergickej rinitídy pomocou alergénovej imunoterapie môže zmierniť závažnosť bronchiálnych symptómov a dokonca zabrániť vývoju astmy. V tomto článku podávame prehľad výsledkov súčasného výskumu, ktorý navrhuje imunoterapiu ako prostriedok na prevenciu vývoja, alebo aspoň zmiernení alergickej astmy.

## Aktuálne výsledky

Existujú dôkazy, že horné a dolné dýchacie cesty môžeme považovať za jednu spoločnú jednotku. Sliznice nosa a bronchov majú spoločné znaky. Epidemiologické, patofyziologické a klinické štúdie ukázali, že obidve sliznice môžu byť zasiahnuté podobnými zápalovými spúšťačmi. Prepojené mechanizmy potom zosilňujú zápalovú kaskádu. Alergická rinitída je vo vzájomnom vzťahu k astme a považuje sa za rizikový faktor pre astmu. Tento prehľad založený na dôkazoch potvrdzuje úspešné použitie alergénovej imunoterapie v liečbe alergickej rinitídy a astmy. Sľubné výsledky nabádajú použiť takúto liečbu v prevencii klinickej astmy.

## Súhrn

Tento článok sa zaoberá súčasným výskumom, zameraným na využitie imunomodulácie, akou je alergénová imunoterapia, na zmiernenie a prevenciu vývoja alergickej astmy.

## Kľúčové slová

Alergénová imunoterapia, alergická rinitída a jej vplyv na astmu, prevencia astmy, tradičné a netradičné formy imunoterapie

*Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:131–136.  
© 2004 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Oddelenie alergológie, astmy a imunológie, Detská nemocnica Mercy Hospital, Kansas City, Missouri, USA

Adresa pre korešpondenciu: Chitra Dinakar, MD, Children's Mercy Hospital, 2401 Gillham Road, Kansas City, MO 64108, USA  
E-mail: cdinakar@cmh.edu

## Skratky

**BHR** bronchiálna hyperreaktivita  
**SLIT** sublingválna imunoterapia

## Úvod

Astma je najbežnejším chronickým ochorením v detstve a spája sa so značnou chorobnosťou a mortalitou. Prevalencia stúpa celosvetovo od sedemdesiatych rokov [1]. Tento vzostup v chorobnosti sa objavil v čase, keď sa liečba astmy zlepšila vďaka vývoju veľmi účinných liekov, a v čase, keď sa publikovali národné a medzinárodné odporúčania pre použitie týchto liekov [2,3]. Zlyhanie liečby pri znižovaní chorobnosti na astmu môžeme čiastočne vysvetliť nedostatočným rešpektovaním odporúčaní pre liečbu zo strany lekárov [4–6] a pacientov [7]. V prípade, keby sa aj podarilo dosiahnuť stopercentné rešpektovanie liečebných odporúčaní, žiadna z doteraz známych farmakologických intervencií nedokáže zmeniť priebeh ochorenia. U jedinca, ktorý už má astmu a nemá vrodennú predispozíciu k prirodzenému zlepšeniu, je pravdepodobné, že sa liečba bude musieť podávať počas celého života. Neexistujú lieky, ktoré by dokázali astmu vyliečiť. Dokonca aj ten najagresívnejší liečebný program sa musí podávať počas celého trvania ochorenia.

Pretože neexistujú lieky, ktoré by dokázali astmu vyliečiť, bola by obrovským prínosom akákoľvek intervencia, ktorá by v prvom rade zabránila vzniku astmy. Už dlho sa vie, že sliznice nosa a bronchov sú si podobné a že dysfunkcie v oblasti horných a dolných dýchacích ciest idú často ruka v ruku. Zhrnutie tohto konceptu do kľúčovej myšlienky „alergická rinitída a jej vplyv na astmu“ pomohlo upevniť vzťah medzi alergickou rinitídou a astmou [8]. Umožnilo to zamerať výskum okolo hypotézy, že horné a dolné dýchacie cesty sú spoločnou jednotkou so vzájomným prepojením. Súčasne sa tak otvoril priestor pre snahu predchádzať vývoju klinickej astmy tým, že ovplyvníme alergickú odpoveď. Imunoterapia je hlavnou imunomodulačnou zbraňou vo výbroji alergológa a presvedčivo ukázala, že môže odkloniť imunitný systém od alergickej odpovede. Praktické obavy z tolerancie takejto liečby zo strany pacienta a obavy o komfort pacientov, najmä menších detí, pre ktoré by boli preventívne opatrenia najvýznamnejšie, viedli k pokusom o neinjekčnú formu imunoterapie. Tento prehľad sa zaoberá súčasnými prácami, ktoré sľubne naznačujú, že včasná liečba alergického jedinca alergénovou imunoterapiou môže zohrať úlohu pri zmiernení, alebo dokonca pri zamedzení vývoja astmy.

## Vzťah medzi alergickou rinitídou a astmou

Viac ako 70 % jedincov s astmou udáva nosové symptómy [9]. Približne u jedného z piatich jedincov s alergickou rinitídou sa vyvinie v priebehu života astma [10] a u 50 % sa potvrdí sezónna bronchiálna hyperreaktivita (BHR). Rinitída často predchádza nástupu astmy a tí, ktorí majú alergickú rinitídu a BHR, sú náchyľnejší na vývoj astmy [11].

Pre vznik astmy a rinitídy u detí môžu byť obzvlášť dôležité faktory, ktoré pôsobia vo veľmi včasných fázach života. Na rozdiel od toho vývoj atopickej senzitivizácie a sezónnej alergickej rinitídy môže byť ovplyvnený environmentálnymi faktormi, ktoré pôsobia po dojčenskom období. V austrálskej štúdii [12] sa

zistilo, že atopia získaná pred 6. rokom života je významným prediktívnym faktorom pre astmu, ktorá pokračuje do neskoršieho obdobia detstva. Atopia získaná neskôr sa vo veľkej miere spájala len so sezónnou alergickou rinitídou.

Stúpajúci počet štúdií ukázal, že v patogenéze astmy a rinitídy hrá rozhodujúcu úlohu zápal. Zápalový infiltrát sa skladá z eozinofilov, mastocytov, T buniek a buniek monocytov rady. Tieto bunky môžeme nájsť v dýchacích cestách pacientov so sezónnou alergickou rinitídou aj mimo alergickej sezóny [13]. Rovnaké prozápalové mediátory (histamín, cysteinylované leukotriény), rovnaké cytokíny T helperových buniek typu 2 (IL-4, IL-5, IL-13, faktor stimulujúci kolónie granulocytov, makrofágov) [14], chemokíny (uvoľňované po aktivácii normálnymi T bunkami a eotaxín) a adhezívne molekuly sa zúčastňujú na zápale nosa a bronchov v prípade aj rinitídy, aj astmy. Rozdiely môžu ale existovať v intenzite zápalových ukazovateľov. Eozinofilný zápal a olupovanie sa epitelu je u tých istých pacientov postihnutých astmou a rinitídou výraznejší v bronchoch ako v nose [15]. Navyše popri alergických spúšťačoch [16] sa zápal môže aktivovať aj vírusmi, ako napríklad respiračným syncytiálnym vírusom [17].

V súčasnosti sa dosiahli pokroky v poznaní molekulových a genetických mechanizmov, ktoré vyvolávajú hyperreaktivitu dýchacích ciest. Štúdie na myšiach preukázali, že pri regulovaní vývoja alergénmi indukovanej hyperreaktivity dýchacích ciest a pri štruktúrnych zmenách pripomínajúcich prestavbu majú hlavnú úlohu opakovaná inhalácia alergénov [18], pľúcne prirodzené zabíjače V( $\alpha$ )14i NKT bunky [19] a kostimulácia cez CD28 [20]. Dnes lepšie chápeme aj úlohu, ktorú majú pri alergickej senzitivácii a vývoji alergickej rinitídy polymorfizmus génu pre IL-18 [21], epitopy CD4+ T buniek [22] a vyradenie cytokínov, ako sú IL-5, IL-13 [23] a CCR8 [24].

Mnohí pacienti s alergickou rinitídou majú zvýšenú citlivosť bronchov na metacholín alebo histamín [25]. Citlivosť bronchiálnej sliznice u pacientov s astmou je približne 50-násobne vyššia ako u zdravých (nealergických alebo neastmatických) jedincov. Rozdiel v citlivosti nosovej sliznice u pacientov s alergickou rinitídou oproti kontrolnej skupine je len 8-násobný [26]. Zápalový proces, ktorý sa podieľa na BHR, je podobný pri obidvoch ochoreniach, ale vyšší stupeň BHR u astmy môže byť dôsledkom anatomických rozdielov medzi hornými a dolnými dýchacími cestami.

Zdá sa, že expozícia alergénom vo včasnej fáze života a vývoj IgE sprostredkovanej senzibilizácie predchádzajú vývoju klinických symptómov [27]. Platí to pre prípad primárnej aj sekundárnej expozície [28]. Včasná expozícia alergénom mačky v koncentrácii väčšej ako 1  $\mu\text{g/g}$  prachu viedla k podstatnému zvýšeniu rizika pre špecifickú senzibilizáciu na Fel d 1 a pre pískanie na hrudníku bez prítomnosti infekcie vo veku dvoch rokov [28]. Expozícia vysokým dávkam bytových alergénov sa jasne spájala s nižšími hodnotami úsilného expiračného objemu v prvej sekunde, vyššími hodnotami expirovaného NO a závažnejšou reaktivitou dýchacích ciest. Nedávno sa ale ukázalo, že aj expozícia nízkym dávkam bežných bytových alergénov koreluje u astmatických jedincov s nešpecifickou BHR [29].

## Vyhýbanie sa alergénom

Pretože alergia má pri vzniku alergickej rinitídy a astmy tak významnú úlohu, je logické pokúsiť sa využiť v prvej línii preventívnej stratégie opatrenia zabraňujúce kontaktu s alergénom. Dobrú

účinnosť takýchto opatrení pri liečbe astmy prvýkrát naznačili štúdie, v ktorých sa pacienti presťahovali do domov s nízkymi koncentraciami roztočov bytového prachu vo vysokých nadmorských výškach so suchým podnebí [30]. Pre úspech intervencie je dôležité vytvoriť nízkoalergénové prostredie v byte pacienta. Nanešťastie väčšina jednoduchých intervencií nedokázala znížiť alergénovú nálož natoľko, aby sa dosiahlo klinické zlepšenie. Meta-analýza dostatočne kontrolovaných experimentov s potlačením roztočov bytového prachu [31] naznačila, že tento prístup sám o sebe nebol pri liečbe astmy veľmi úspešný. V súvislosti s meta-analýzou sa vynorilo niekoľko metodologických problémov [32]. Tieto sa týkali snahy zoskupiť pacientov počas roztočovej prevencie, akoby išlo o rovnakú liečbu. Takmer všetky súčasné odporúčania pre liečbu astmy a rinitídy [33] obhajujú vyhýbanie sa alergénom, vrátane roztočov bytového prachu, ako integrálnej súčasti liečebnej stratégie.

## Injekčná imunoterapia je účinnou liečbou alergickej rinitídy

Vyhýbanie sa alergénom je žiaduce, ale nie vždy praktické. Preto logicky bude nasledovnou preventívnou stratégiou použitie prístupu, ktorý zmierňuje odpoveď cieľového orgánu na vyvolávajúce alergény. Jedným z takýchto prístupov je použitie imunomodulačnej liečby, akou je imunoterapia, ako prostriedku, ktorým sa obíde alergická odpoveď. Alergénovo špecifická imunoterapia ukázala, že dokáže zmierniť symptómy alergického ochorenia a je jedinou v súčasnosti dostupnou liečbou, ktorá môže zmeniť prirodzený priebeh ochorenia [34,35<sup>\*\*</sup>,36–38].

Tradičná metóda realizácie imunoterapie spočíva v stupňovitom podávaní subkutánných injekcií v priebehu plánovaného časového obdobia. Subkutánná špecifická imunoterapia sa porovnávala s liečbou placebo v 43 placebo kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách. Imunoterapia viedla v porovnaní s placebo v priemere k 45% redukcii symptómov. Ide o rovnakú, alebo dokonca lepšiu účinnosť, aká sa získala u väčšiny liekov [39]. Navyše popri potlačení symptómov viedla imunoterapia k potlačeniu alergického fenotypu a k indukcii cytokínového profilu T helperového typu 1. Táto imunoregulácia a celkové potlačenie alergického zápalu na slizničných membránach môže pôsobiť v prospech dlhodobej klinickej účinnosti, čím sa znižuje progresia rinitídy do astmy a zabraňuje sa vývoju ďalšej senzibilizácie [40].

## Netradičná imunoterapia pomáha liečiť alergickú rinitídu

Tradičná imunoterapia je napriek svojej úspešnosti pri potláčaní symptómov nepohodlná a bolestivá. Z tohto dôvodu existoval veľký záujem podávať imunoterapiu sublingválnym, orálnym a nazálnym spôsobom. Pribúdajú dôkazy, že tradičná aj netradičná imunoterapia vedie k okamžitému aj dlhotrvajúcemu potlačeniu symptómov (t.j. po ukončení imunoterapie) [41<sup>\*</sup>,42–47]. Dôkazmi podložený prehľad 22 experimentov, ktoré hodnotili účinnosť sublingválnej imunoterapie (SLIT) v porovnaní s placebo u 979 pacientov, ukázal, že SLIT je bezpečná liečba, ktorá významne znižuje symptómy a potrebu iných liečiv u pacientov s alergickou rinitídou [48]. Prehľad zahŕňal šesť štúdií SLIT u alergie na roztoče bytového prachu, päť štúdií s alergiou na pele tráv, päť s alergiou na drnavec, dve na olivové stromy a po jednej na ambróziu, mačku, stromy a cyprusy. Dlhodobé klinické zlepšenie po imunoterapii sa preukázalo štúdiami, kde sa po

3–4 rokoch imunoterapie na trávy dosiahol klinicky priaznivý účinok a znížila sa oneskorená kožná reakcia po provokácii alergénom, a to najmenej tri roky [49] a šesť rokov [46] po ukončení injekcií. Náznakom preventívnej úlohy imunoterapie je pozorovanie, v ktorom sa osem rokov po začiatku SLIT vyvinula u pôvodne monosenzitizedých detí ďalšia senzibilizácia len v 61 % oproti 100 % v kontrolnej skupine [46].

Sublingválna prehĺtaná imunoterapia sa nesmie zamieňať s nízko dávkovanou sublingválnou liečbou, ktorá sa podávala na základe provokačných neutralizačných testov, alebo kožných testov Rinkelovho typu [35\*]. Účinnosť takejto nízko dávkovanej imunoterapie ostáva doteraz nepotvrdená.

### Tradičná imunoterapia pomáha liečiť astmu

Dôkazmi podložený prehľad prác [50] naznačuje, že imunoterapia zmierňuje BHR, potláča symptómy astmy a znižuje potrebu protiastmatických liekov. Do tohoto prehľadu sa zaradilo 75 štúdií s celkovým počtom 3 506 pacientov (3 188 s astmou). Vybrali sa len randomizované kontrolované štúdie, v ktorých závere bol uvedený aspoň jeden klinický výsledok. V prehľade je 36 štúdií o alergii na roztoče bytového prachu, 20 o alergii na peľ, 10 o alergii na srst zvierat, dve o alergii na plesne *Cladosporium*, jedna o alergii na latex a šesť štúdií, ktoré sledovali viaceré alergény. Výsledkom je poznatok o významnom zlepšení skóre symptómov astmy. Bolo potrebné liečiť asi štyroch pacientov imunoterapiou, aby sa u jedného zabránilo symptómom astmy. Celkovo bolo potrebné liečiť päť pacientov imunoterapiou, aby sa v jednom prípade nemusela liečba zintenzívňovať. Alergénová imunoterapia významne potlačila alergénovo-špecifickú bronchiálnu hyperreaktivitu a čiastočne aj nešpecifickú bronchiálnu hyperreaktivitu. Nezaznamenal sa žiadny podstatný vplyv na funkcie pľúc. Podľa jednej štúdie sa rozsah prínosu vyrovnal inhalačným kortikoidom.

### Netradičná imunoterapia lieči astmu

Zdá sa, že pribúdajú dôkazy o prospešnosti neinjekčnej formy imunoterapie a o pretrvávaní klinického účinku tejto liečby 4–5 rokov po jej ukončení. Klinická účinnosť (potlačenie symptómov a pokles spotreby liekov) SLIT v prípade astmy a rinitídy sa detailne hodnotila u väčšiny bežných alergénov, ako sú roztoče bytového prachu, peľ tráv, drnavce, brezy a olivovitých stromov. Mechanizmus, ktorým sublingválna imunoterapia zlepšuje astmu, spočíva v pôsobení dendritických buniek sliznice úst. Tieto sú účinnými antigén prezentujúcimi bunkami s tvorbou IL-12, prostredníctvom ktorého smerujú profil imunitnej odpovede na T helperový typ 1, s odklonom od IgE typu Th2. Sublingválna imunoterapia nevedie k imunoreaktivite, ale skôr navodzuje imunologickú toleranciu. Bezpečnostný profil SLIT, ktorý sa získal na základe klinických skúšaní a pozorovacími postmarketingovými štúdiami, je u dospelých a u detí uspokojivý [51]. V prospektívnej kontrolovanej štúdií s paralelnými skupinami [52] u 60 detí (priemerný vek 8,5 rokov), ktoré trpeli astmou/rinitídou a alergiou na roztoče bytového prachu a ktoré boli liečené SLIT, sa zistil v aktívnej skupine významný rozdiel v porovnaní s východným hodnotením astmy, spotreby liekov na astmu a v priemerných hodnotách vrcholového expiračného prietoku. Zaujímavým pozorovaním bolo, že zvýšenie špecifických IgE na hranici významnosti sa zaznamenalo len v kontrolnej skupine. Nezistila sa žiadna zmena čo sa týka stavu novej senzibilizácie.

### Dôkazy, že imunoterapia môže zabrániť alergii a astme

Existuje viacero ciest, akými alergénová imunoterapia znižuje symptómy alergickej rinitídy a astmy. Relatívny význam jednotlivých ukazovateľov ostáva nejasný. Logicky sa dá predpokladať, že podobné imunomodulačné účinky by mali mať preventívny účinok v prípade, že sa liečba začne dostatočne skoro pred rozvojom ochorenia. Imunoterapia tlmí včasnú a neskorú nosnú, bronchiálnu a kožnú reakciu po provokácii alergénom. Dochádza k vzostupu protilátok proti alergénom v triede IgG (dvoj- až 10-násobný) a IgG4 (10–100-násobný) a postupne klesajú špecifické protilátky triedy IgE. Klesajú počty mastocytov a eozinofilov v nose a bronchoch, klesá IgE sprostredkované uvoľňovanie histamínu z bazofilov [53] a tiež počty CD4+ T lymfocytov s Th2 fenotypom. Cytokínové zmeny sú spojené s poklesom sérových koncentrácií IL-4, poklesom uvoľňovania IL-4 *in vitro*, tvorbou T lymfocytov typu IL-10+ CD4+ CD25+ [54] a tvorbou IL-12, bez vzostupu koncentrácií IFN- $\gamma$  alebo IL-2. Dochádza k silnej odpovedi protilátkami IgG a IgA s poklesom T helperov typu 2 a pravdepodobne k vzostupu T helperov typu 1 [55\*]. Na rozdiel od systémovej imunoterapie sa použitie lokálnej imunoterapie, ako napríklad intranazálnej, spája s tvorbou IL-10 [56] a môže pomôcť najmä pri navodení tolerancie v dýchacích cestách [57].

### Dôkazy, že imunoterapia zabraňuje vývoju nových alergií

Imunoterapia sa ukazuje byť jedinou, v súčasnosti dostupnou imunologickou liečbou, pomocou ktorej môžeme alergické ochorenie kontrolovať a predchádzať mu [58]. Alergická senzibilizácia začína obvykle v ranom detstve a symptómy často nastupujú v prvej dekáde života. So špecifickou imunoterapiou sa odporúča začať čo najskôr po stanovení diagnózy alergie [59], pretože zápal a prestavba dýchacích ciest pri astme sú známkou zlej prognózy s klesajúcou účinnosťou špecifickej imunoterapie [60]. Ukazuje sa, že špecifická imunoterapia je menej účinná u starších pacientov v porovnaní s deťmi [60].

Za účelom zistenia, či špecifická imunoterapia štandardizovanými alergénovými vakcínami môže zabrániť ďalšej senzibilizácii v priebehu troch rokov sledovania, sa vykonala prospektívna nerandomizovaná štúdia na populácii astmatických detí mladších ako šesť rokov, ktoré mali výlučne alergiu na roztoče bytového prachu [61]. V tejto štúdií sa porovnávalo 22 detí monosenzibilizovaných na roztoče bytového prachu, ktoré dostávali špecifickú imunoterapiu štandardizovanou alergénovou vakcínou, s kontrolnou skupinou 22 detí rovnakého veku, ktoré boli rovnako monosenzibilizované na roztoče bytového prachu. Približne u 45 % detí, ktoré dostávali špecifickú imunoterapiu, sa ďalšia senzibilizácia nevyvinula, zatiaľ čo v kontrolnej skupine sa vyvinula u všetkých. Táto štúdia naznačila, že špecifická imunoterapia u pacientov monosenzibilizovaných na roztoče bytového prachu mení prirodzený priebeh alergie tak, že zabraňuje vývoju novej senzibilizácie. Na základe týchto poznatkov sa navrhlo začať so špecifickou imunoterapiou vo včasnej fáze ochorenia, aby sa modifikoval spontánny dlhodobý rozvoj zápalu a ochorenia [8,62].

### Klinické dôkazy, že imunoterapia zabraňuje vývoju astmy

Celosvetovo stúpa záujem o klinické štúdie zamerané na zistenie, či špecifická imunoterapia s alergénmi môže zabrániť vzniku

astmy u jedincov s alergickou rinitídou a či môže urýchliť remisiu astmy u detí s alergickým ochorením [63]. Nedávny výskum naznačuje, že keď sa so špecifickou imunoterapiou začne u pacientov, ktorí majú len alergickú rinokonjunktivitídu, môže sa vývoj astmy zastaviť. V štúdiu s niekoľkými rozdielnymi alergénmi [64] sa zistilo, že astma sa vyvinula u 28 % detí liečených špecifickou imunoterapiou, zatiaľ čo v skupine detí liečených placebom sa astma vyvinula až v 78 %. Ďalšia štúdia naznačila, že predsezónna imunoterapia s alergénom peľu tráv môže mať trvalo priaznivý účinok na astmu [46]. Šesť rokov po ukončení liečby mali pacienti významne menej hrudných symptómov, ako aj symptómov alergickej rinitídy. Len 23 % pacientov, u ktorých bola predtým zistená peľová astma liečená SLIT, malo po kontakte s peľmi respiračné symptómy, zatiaľ čo v kontrolnej skupine malo symptómy 70 % pacientov.

Štúdia preventívnej liečby alergie u detí so sezónnou alergickou rinokonjunktivitídou [65\*\*] poskytla presvedčivý a povzbudzujúci dôkaz na podporu myšlienky, že alergénová imunoterapia môže zabrániť vývoju astmy. V šiestich centrách v Rakúsku, Dánsku, Fínsku, Nemecku a Švédsku sa vybralo 205 detí vo veku 6–14 rokov (priemerný vek 10,7 rokov) s alergiou na pele tráv a brezy, bez inej klinicky významnej alergie. Tieto deti boli náhodne rozdelené do dvoch skupín. Jedna skupina dostávala špecifickú imunoterapiu po dobu troch rokov, druhá slúžila ako otvorená kontrolná skupina. Všetky deti mali stredne ťažké až ťažké symptómy sennej nádchy, ale žiadne z detí pri zaradení do štúdie neudávalo astmu s nutnosťou dennej liečby. Symptomatická liečba bola obmedzená na loratadín, levocabastin, kromoglykát sodný a nazálny budesonid. Astma sa hodnotila kliniky a meraním expiračného vrcholového prietoku. Bronchoprovokačné testy s metacholínom sa vykonali počas peľovej sezóny a počas zimného obdobia. Pred začiatkom imunoterapie malo 20 % detí počas peľovej sezóny príznaky ľahkej astmy. V skupine detí bez astmy mali aktívne liečené deti po troch rokoch významne menej astmatických symptómov na základe hodnotenia klinickou diagnózou. V aktívnej skupine sa významne zlepšili aj výsledky bronchoprovokačných testov s metacholínom.

Retrospektívna multicentrická štúdia, ktorá bola zameraná na dlhodobý a preventívny účinok alergénovo špecifickej sublingválnej prehltnanej imunoterapie [66], ukázala, že u 80,8 % pacientov klinický účinok pretrvával. Len 1 % neastmatických pacientov udávalo rozvoj respiračných symptómov a len 9,6 % pacientov, ktorý podstúpili opätovné kožné testy, malo novú senzibilizáciu. Štúdia naznačila, že SLIT môže mať dlhodobý a preventívny účinok, ktorý bol doteraz pripisovaný len tradičnej injekčnej imunoterapii.

### Ďalšie sľubné možnosti vo výhlade

Zavedenie opatrení, ktoré znižujú expozíciu alergénom v ranom veku, dáva prísľub zníženia miery senzibilizácie na alergény [67]. Rozvoj a zdokonaľovanie sa genetického inžinierstva prináša „nové a vylepšené alergény“ a použitie CpG motívov v alergénovej imunoterapii [68–70]. Imunomodulácia s využitím poznatkov molekularnej biológie a genetiky [69,71–74] a explózia poznatkov o základných bunkových mechanizmoch podieľajúcich sa na alergickej reakcii [74] poskytne veľmi pravdepodobne už v blízkej budúcnosti bezpečné a efektívnejšie formy imunoterapie a imunomodulácie.

### Záver

Astma je závažný globálny problém, ktorého dopad na zdravotné a ekonomické zdroje stúpa. Žiaden zo súčasných farmakoterapeutických prístupov nedokáže zmeniť priebeh ochorenia. Imunoterapia presvedčivo dokázala, že dlhodobo zlepšuje alergickú dysfunkciu v horných dýchacích cestách (rinitída) a dolných dýchacích cestách (astma). Zdá sa, že aktuálny výskum potvrdzuje nádej, že preventívny účinok imunoterapie (pred klinickým rozvojom astmy) môže zmierniť a zabrániť vývoju klinickej astmy. S pokrokmí v oblasti skúmania vlastností alergénov, ich imunitačnom potenciáli, alternatívnych cestách podávania imunoterapie a s použitím prídavných imunomodulátorov, ktoré zlepšia kvalitu liečby, sa môže v blízkej budúcnosti dosiahnuť cieľ, ktorým je prevencia astmy.

### Referencie a odporúčania na literatúru

Obzvlášť významné práce, publikované v priebehu jedného roka prípravy prehľadného článku sú označené nasledovne:

- = pozoruhodné
  - = obzvlášť zaujímavé
1. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, *et al.* Surveillance for asthma – United States, 1980–1999. *MMWR Surveill Summary* 2002; 51:1–13.
  2. Bousquet J. Global initiative for asthma (GINA) and its objectives. *Clin Exp Allergy* 2000; 30 (Suppl. 1):2–5.
  3. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2: Clinical Practice Guidelines. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 1997. NIH Publ. no. 98-4051.
  4. O'Dowd LC, Fife D, Tenhave T, Panettieri RA Jr. Attitudes of physicians toward objective measures of airway function in asthma. *Am J Med* 2003; 114:391–396.
  5. Scribano PV, Lerer T, Kennedy D, Cloutier MM. Provider adherence to a clinical practice guideline for acute asthma in a pediatric emergency department. *Acad Emerg Med* 2001; 8:1147–1152.
  6. Finkelstein JA, Lozano P, Shulruff R, *et al.* Self-reported physician practices for children with asthma: are national guidelines followed? *Pediatrics* 2000; 106 (4 Suppl.):886–896.
  7. Warman KL, Silver EJ, McCourt MP, Stein RE. How does home management of asthma exacerbations by parents of inner-city children differ from NHLBI guideline recommendations? *National Heart, Lung, and Blood Institute. Pediatrics* 1999; 103:422–427.
  8. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5 Suppl.):S147–S334.
  9. Pedersen PA, Weeke ER. Asthma and allergic rhinitis in the same patients. *Allergy* 1983; 38:25–29.
  10. Rackemann FM, Evans RR. Asthma or heart disease? *Cardiologia* 1952; 21:702–708.
  11. Madonini E, Briatico-Vangosa G, Pappacoda A, *et al.* Seasonal increase of bronchial reactivity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:358–363.
  12. Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:65–74.
  13. Foresi A, Leone C, Pelucchi A, *et al.* Eosinophils, mast cells, and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: relationship to methacholine responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:58–64.
  14. Komai M, Tanaka H, Masuda T, *et al.* Role of Th2 responses in the development of allergen-induced airway remodelling in a murine model of allergic asthma. *Br J Pharmacol* 2003; 138:912–920.
  15. Chanez P, Vignola AM, Vic P, *et al.* Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:588–595.
  16. Chen CL, Lee CT, Liu YC, *et al.* House dust mite *Dermatophagoides farinae* augments proinflammatory mediator productions and accessory function of alveolar macrophages: implications for allergic sensitization and inflammation. *J Immunol* 2003; 170:528–536.
  17. Barends M, Boelen A, de Rond L, *et al.* Respiratory syncytial virus enhances respiratory allergy in mice despite the inhibitory effect of virus-induced interferon-gamma. *J Med Virol* 2003; 69:156–162.
  18. Moir LM, Leung SY, Eynott PR, *et al.* Repeated allergen inhalation induces phenotypic modulation of smooth muscle in bronchioles of sensitized rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284:L148–L159.
  19. Akbari O, Stock P, Meyer E, *et al.* Essential role of NKT cells producing IL-4 and IL-13 in the development of allergen-induced airway hyperreactivity. *Nat Med* 2003; 9:582–588.
  20. Chapoval SP, David CS. CD28 costimulation is critical for experimental allergic asthma in HLA-DQ8 transgenic mice. *Clin Immunol* 2003; 106:83–94.

21. Kruse S, Kuehr J, Moseler M, *et al.* Polymorphisms in the IL 18 gene are associated with specific sensitization to common allergens and allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:117-122.
22. Harding F. CD4+ T cell epitope identification: applications to allergy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:557-565.
23. Proust B, Nahori MA, Ruffie C, *et al.* Persistence of bronchopulmonary hyper-reactivity and eosinophilic lung inflammation after anti-IL-5 or -IL-13 treatment in allergic BALB/c and IL-4/Ralpha knockout mice. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:119-131.
24. Goya I, Villares R, Zaballos A, *et al.* Absence of CCR8 does not impair the response to ovalbumin-induced allergic airway disease. *J Immunol* 2003; 170:2138-2146.
25. Townley RG, Ryo UY, Kolotkin BM, Kang B. Bronchial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56:429-442.
26. Dahl R, Mygind N. Mechanisms of airflow limitation in the nose and lungs. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (Suppl. 2):17-25.
27. Bodtger U, Poulsen LK, Malling HJ. Asymptomatic skin sensitization to birch predicts later development of birch pollen allergy in adults: a 3-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:149-154.
28. Heissenhuber A, Heinrich J, Fahlbusch B, *et al.* Health impacts of second-hand exposure to cat allergen Fel d 1 in infants. *Allergy* 2003; 58:154-157.
29. Langley SJ, Goldthorpe S, Craven M, *et al.* Exposure and sensitization to indoor allergens: association with lung function, bronchial reactivity, and exhaled nitric oxide measures in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:362-368.
30. Peroni DG, Boner AL, Vallone G, *et al.* Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1442-1446.
31. Gotzsche PC, Hammarquist C, Burr M. House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis. *BMJ* 1998; 317:1105-1110; discussion 1110.
32. Platts-Mills TA, Chapman MD, Wheatly LM. Control of house dust mite in managing asthma. Conclusions of meta-analysis are wrong. *BMJ* 1999; 318:870-871.
33. International Rhinitis Management Working Group. International consensus report on the diagnosis and management of rhinitis. *Allergy* 1994; 49 (19 Suppl.):1-34.
34. Bousquet J, Demoly P. Allergens in 1998: from molecular biology to improved patient care. *Allergy* 1998; 53:549-551.
35. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen immunotherapy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90 (1 Suppl. 1):1-40.
- Prehľad o súčasnom stave alergénovej imunoterapie s odporúčaniami založenými na dôkazoch pre ambulantných alergológov.
36. Bachert C, van Cauwenberge P. The WHO ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma) initiative. *Chem Immunol Allergy* 2003; 82:119-126.
37. Frew AJ. Immunotherapy of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (2 Suppl.):S712-S719.
38. Cirila AM, Cirila PE, Parmiani S, Pecora S. A pre-seasonal birch/hazel sublingual immunotherapy can improve the outcome of grass pollen injective treatment in bisensitized individuals. A case-referent, two-year controlled study. *Allergol Immunopathol (Madrid)* 2003; 31:31-43.
39. Malling HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998; 53:461-472.
40. Malling HJ. Immunotherapy for rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003; 3:204-209.
41. Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:437-448; quiz 449.
- Kritický prehľad netradičných spôsobov podávania imunoterapie, ktorý sa zaoberá mechanizmom pôsobenia, optimálnou dávkou, cenou a efektívnosťou liečby a schopnosťou pacienta liečbu dodržať.
42. Grammer LC, Shaughnessy MA, Suszko IM, *et al.* Persistence of efficacy after a brief course of polymerized ragweed allergen: a controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:484-489.
43. Mosbech H, Osterballe O. Does the effect of immunotherapy last after termination of treatment? Follow-up study in patients with grass pollen rhinitis. *Allergy* 1988; 43:523-529.
44. Des Roches A, Paradis L, Knani J, *et al.* Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996; 51:430-433.
45. Naclerio RM, Proud D, Moylan B, *et al.* A double-blind study of the discontinuation of ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:293-300.
46. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002; 57:306-312.
47. Marogna M, Massolo A. Sublingual immunotherapy in the context of a clinical practice improvement program in the allergological setting: results of a long-term observational study. *Allerg Immunol (Paris)* 2003; 35:133-140.
48. Wilson DR, Torres LI, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2:CD002893.
49. Durham SR, Walker SM, Varga EM, *et al.* Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:468-475.
50. Abramson M, Puy R, Weiner J. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4:CD001186.
51. Pajno GB, Peroni DG, Barberio G, Boner AL. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma and eczema. *Chem Immunol Allergy* 2003; 82:77-88.
52. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, *et al.* Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:206-210.
53. Shim JY, Kim BS, Cho SH, *et al.* Allergen-specific conventional immunotherapy decreases immunoglobulin E-mediated basophil histamine releasability. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:52-57.
54. Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10+CD4+CD25+ T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1255-1261.
55. Greenberger PA. Immunotherapy update: mechanisms of action. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23:373-376.
- Autor súhrnne hodnotí zmeny v koncentrácii prtilátok, cytokínov a počte buniek, ktoré vyvoláva alergénová imunoterapia.
56. Hall G, Houghton CG, Rahbek JU, *et al.* Suppression of allergen reactive Th2 mediated responses and pulmonary eosinophilia by intranasal administration of an immunodominant peptide is linked to IL-10 production. *Vaccine* 2003; 21:549-561.
57. Takabayashi K, Libet L, Chisholm D, *et al.* Intranasal immunotherapy is more effective than intradermal immunotherapy for the induction of airway allergen tolerance in Th2-sensitized mice. *J Immunol* 2003; 170:3898-3905.
58. Finegold I. Immunotherapy and asthma. *J Asthma* 2003; 40 (Suppl.):31-35.
59. Demoly P, Bousquet J, Michel FB. Immunotherapy in allergic rhinitis: a prevention for asthma? *Curr Probl Dermatol* 1999; 28:119-123.
60. Bousquet J, Hejjaoui A, Clauzel AM, *et al.* Specific immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. II. Prediction of efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:971-977.
61. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, *et al.* Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:450-453.
62. Ownby DR, Adinoff AD. The appropriate use of skin testing and allergen immunotherapy in young children. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:662-665.
63. Hallsworth MP, Major PJ, Barnes J, Lee TH. What are the priorities in basic asthma research? A United Kingdom perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:251-255.
64. Johnstone DE. Immunotherapy in children: past, present, and future (Part II). *Ann Allergy* 1981; 46:59-66.
65. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, *et al.* Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:251-256.
- Prelomová práca, ktorá sa snaží ukázať, že alergénová imunoterapia môže tmiť vývoj klinickej astmy u detí so sezónnou alergickou rinokonjunktivitídou.
66. Madonini E, Agostinis F, Barra R, *et al.* Long-term and preventive effects of sublingual allergen-specific immunotherapy: a retrospective, multicentric study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003; 16:73-79.
67. Halmerbauer G, Gartner C, Schierl M, *et al.* Study on the Prevention of Allergy in Children in Europe (SPACE): allergic sensitization at 1 year of age in a controlled trial of allergen avoidance from birth. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14:10-17.
68. Bhalla PL. Genetic engineering of pollen allergens for hayfever immunotherapy. *Expert Rev Vaccines* 2003; 2:75-84.
69. Jacquet A, Magi M, Haumont M, *et al.* Absence of immunoglobulin E synthesis and airway eosinophilia by vaccination with plasmid DNA encoding ProDer p 1. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:218-225.
70. Jain VV, Kitagaki K, Kline JN. CpG DNA and immunotherapy of allergic airway diseases. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1330-1335.
71. Fellrath JM, Kettner A, Dufour N, *et al.* Allergen-specific T-cell tolerance induction with allergen-derived long synthetic peptides: results of a phase I trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:854-861.
72. Schultz A, Stuck BA, Feuring M, *et al.* Novel approaches in the treatment of allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3:21-27.
73. Singh MB, Bhalla PL. Hypoallergenic derivatives of major grass pollen allergens for allergy vaccination. *Immunol Cell Biol* 2003; 81:86-91.
74. Wiley RE, Goncharova S, Shea T, *et al.* Evaluation of inducible costimulator/B7-related protein-1 as a therapeutic target in a murine model of allergic airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28:722-730.

# Mechanizmus intrinzičkej formy astmy

Chris Corrigan

## Význam prehľadu

Fenomén intrinzičkej alebo neatopickej astmy vyvoláva otázky ohľadne možnej úlohy imunoglobulínom E sprostredkovaných mechanizmov v patogenéze astmy. Vzhľadom na dostupnosť anti-IgE liečby astmy je objasnenie tohto problému v súčasnosti veľmi aktuálne a dôležité.

## Aktuálne výsledky

Tento článok sumarizuje novšie štúdie, ktoré hovoria v prospech a proti teórii o rozhodujúcej úlohe IgE sprostredkovaných mechanizmov v patogenéze astmy. Epidemiologické a aktuálne molekulárne štúdie naznačujú, že syntéza IgE môže prebiehať v bronchiálnej sliznici pacientov s non-atopickou astmou, bez ohľadu na fakt, že sa pomocou štandardných kožných prick testov nedajú v periférnej krvi zistiť alergénovo špecifické IgE protilátky.

## Súhrn

V súčasnosti neumožňujú dostupné údaje urobiť jednoznačný záver, či IgE sprostredkované mechanizmy hrajú alebo nehrajú dôležitú úlohu v patogenéze astmy. Diskutuje sa o dôsledkoch týchto poznatkov pre liečbu non-atopickej astmy v budúcnosti a hovorí sa tiež o niektorých návrhoch na smerovanie výskumu v budúcnosti.

## Kľúčové slová

Intrinzičná astma, neatopická astma, imunoglobulín E

*Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:53–56.  
© 2004 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Guy's, King's and St Thomas' School of Medicine, King's College, London, UK  
Adresa pre korešpondenciu: Chris Corrigan, MA MSc PhD FRCP, Reader and Consultant Physician, Department of Asthma, Allergy and Respiratory Science, 5th Floor, Thomas Guy House, Guy's Hospital, London SE1 9RT, UK.  
E-mail: chris.corrigan@kcl.ac.uk

## Úvod

Prvým, kto zaviedol pojem „extrinzičná“ a „intrinzičná“ astma, bol Rackeman [1] v roku 1947. Rozpoznal schopnosť alergénov spustiť symptómy astmy u niektorých pacientov, kým u druhých nie. V tom čase nebolo nič známe o celulárnej a molekulárnej patofyziológii astmy a sám Rackeman považoval za príčinu ochorenia u nealergických pacientov neznámy „intrinzičný“ proces. Už v tomto ranom období ale zaregistroval, že pacienti s „intrinzičnou“ astmou majú sklon k vzniku symptómov v neskoršom období života, častejšie ide o ženy, ochorenie sa dostáva ťažšie pod kontrolu a pacienti mávajú častejšie rinosinuitídu.

V dnešnej dobe je diagnóza alergie založená na náchylnosti určitých jedincov neadekvátne tvoríť IgE protilátky proti istým antigénom (alergénom), ktoré sa zachytávajú na slizničných povrchoch respiračného a gastrointestinálneho traktu. Táto náchylnosť sa formálne definuje pomocou kožných prick testov a pomocou radioalergosorpčných testov, ktoré identifikujú prítomnosť cirkulujúcich IgE špecifických pre bežné aeroalergény [2]. Teoreticky pomocou týchto testov nemôžeme vylúčiť prítomnosť atopie, pretože vždy je možné argumentovať tým, že pacient môže tvoríť špecifické IgE protilátky proti neznámemu alergénu, ktorý nie je súčasťou ani toho najrozsiahlšieho panelu kožných prick testov. Jedným z takýchto príkladov je zistenie, že mnoho „nealergických“ pacientov môže byť precitlivených na plesň *Trichophyton*, ktorá spôsobuje kožné infekcie typu tinei a nenachádza sa bežne v paneloch alergénových roztokov pre kožné prick testy [3]. V praxi je ale 95 % atopických pacientov možné identifikovať na základe pozitívnych kožných prick testov na malú škálu aeroalergénov, akými sú peľ tráv, sršť mačky a roztoče bytového prachu.

Klinický rozdiel medzi atopickou a neatopickou astmou bol potvrdený modernejšími epidemiologickými štúdiami, akou je aj epidemiologická štúdia o genetike a prostredí u astmy, bronchiálnej hyperreaktivity a atopii [4]. Takéto štúdie [5\*] dokázali, že u náhodne vybraných vzoriek pacientov s astmou, ktorí boli identifikovaní validovanými dotazníkmi, sa vyšší vek, ženské pohlavie, prítomnosť chronickej rinosinuitídy a závažnejší pokles pľúcnych funkcií spájal so zvýšenou pravdepodobnosťou neatopickej formy astmy. Naopak prítomnosť iných atopických ochorení, ako je senná nádcha, sezónna exacerbácia symptómov v súvislosti s peľovou sezónou a vznik ochorenia v mladšom veku, zvyšovali pravdepodobnosť atopie u pacienta. Takéto štúdie zároveň poukázali na anomálie, ktoré nie sú jednoducho vysvetliteľné z hľadiska prítomnosti alebo neprítomnosti IgE sprostredkovanej odpovede na alergény. Napríklad symptómy rinitídy uvádzali atopický aj neatopický pacienti s rovnakou frekvenciou [5\*], čo naznačuje, že neatopický pacienti môžu mať nejakú už skôr jestvujúcu abnormalitu sliznice dýchacích ciest, ktorá umožňuje, aby sa symptómy rozvinuli aj v neprítomnosti mediátorov uvoľňovaných z IgE senzibilizovaných mastocytov v sliznici nosa.

## Prečo je dôležité rozoznávať neatopickú astmu ako odlišnú chorobnú jednotku?

Astmu charakterizuje bronchiálna hyperreaktivita alebo náchylnosť dýchacích ciest reagovať zúžením po kontakte s rôznymi podnetmi, ktoré u pacientov bez astmy takýto efekt nevyvolávajú. U atopických pacientov je jedným z takýchto podnetov uvoľnenie histamínu a ďalších mediátorov v dýchacích cestách následkom premostenia molekúl IgE viazaných na povrchy buniek. Hyper-senzitivita dýchacích ciest na histamín je v skutočnosti aj základom pre test, ktorý je zlatým štandardom v diagnostike astmy. Z týchto dôvodov ani neprekvapuje, že expozícia alergénom sa u atopických jedincov spája s objavením sa symptómov astmy, bronchiálnou reaktivitou a zhoršením pľúcnych funkcií [6,7]. Zaujímavým poznatkom sú problémy s preukázaním priaznivého účinku eliminácie alergénov na astmu u atopických jedincov [8]. Príčinou môže byť zlé usporiadanie štúdií, alebo ich nedostatočná výpovedná hodnota, alebo fakt, že klinicky významné obmedzenie alergénovej záťaže je prakticky nemožné. Napriek týmto poznatkom ale väčšina klinických lekárov súhlasí s tým, aby sa pacienti s atopiou chránili pred alergénmi, na ktoré sú precitliveli, zatiaľ čo u neatopických pacientov sú takéto opatrenia bezvýznamné.

Tu končí záujem z hľadiska klinického lekára; z hľadiska vedca tu ale záujem začína. Kľúčovou otázkou je, či mechanizmy IgE a IgE-dependentné hrajú/nehrajú nevyhnutnú úlohu v patogenéze astmy. V prípade, že áno, potom je dôležité zahrnúť sklon k neprimeranej tvorbe IgE do epidemiologických a genetických výskumov príčin astmy. V prípade, že nie, potom sú takéto štúdie jednoznačne bezvýznamné.

Problematiku ďalej komplikuje to, že musíme rozoznávať medzi tvorbou celkového IgE a „alergénovo špecifického“ IgE. Už dávno sa na základe epidemiologických štúdií vie, že hoci sérové koncentrácie celkového IgE klesajú s vekom, ostávajú znamením miery pľúcnych funkcií u starších pacientov, bez ohľadu na to, či pacienti majú alebo nemajú astmu. Jedna novšia štúdia [10] ukázala, že vo veľkej kohorte náhodne vybraných pacientov, ktorí sa na základe kožných testov rozdelili na atopických a neatopických, bola astma častejšia a obštrukcia dýchacích ciest ťažšia u neatopických pacientov s koncentraciami celkového IgE vyššími, ako je hranica normy (150 IU/ml), v porovnaní s pacientmi, ktorí mali koncentrácie v „normálnom“ rozsahu. Multivariačná analýza na celej vzorke populácie ukázala celkovo viac ako päťnásobne vyššie riziko astmy u neatopických jedincov so sérovými koncentraciami celkového IgE nad 150 IU/ml. Tieto údaje podporujú hypotézu, že neprimeraná tvorba IgE je rizikovým faktorom pre astmu, nezávisle od klasickej alergickej odpovede na alergény sprostredkovanej IgE. Čo podporuje tvorbu tohto IgE? Ťažko sa dá predpokladať, že ide o nešpecifický náhodný účinok ovplyvňujúci lymfocyty B, ktoré sú vystavené pôsobeniu cytokínov prepínajúcich tvorbu IgE, ako sú IL-4 a IL-13, počas prebiehajúcej alergénovo špecifickej alergickej odpovede. Títo pacienti žiadne známky takejto odpovede totiž nejavia. Je prítomné IgE špecifické pre vonkajšie alebo vnútorné alergény a my ešte len čakáme na ich identifikáciu? Alternatívnou hypotézou je, že náchylnosť na vznik astmy a náchylnosť na rozvoj neprimeranej IgE odpovede, či už alergénovo špecifickej alebo inej, sú nezávislé vlastnosti, ktoré sa často u jednotlivca združujú. Širšou interpretáciou tejto hypotézy je, že takéto vlastnosti odrážajú prepojené, ale súčasne rozdielne vnútorné, možno geneticky dané abnormality. Doteraz sa väčšina

štúdií o genetickej predispozícii na astmu zamerala na polymorfizmy tých génov, alebo ich promótorov, u ktorých si myslíme, že hrajú dôležitú úlohu vo vývoji astmy, akými je gén pre IL-5 a tiež nevyhnutne na tie, u ktorých si myslíme, že hrajú dôležitú úlohu v patogenéze alergie a tvorby IgE, akými sú IL-4 a IL-13. V prípade, že vývoj alergie nemá význam pre vývoj astmy, sú tieto štúdie zavádzajúce. Musíme veriť, že s príchodom nových techník pozičného klonovania (kde sa gény predisponujúce k astme dajú identifikovať bez ohľadu na ich dopredu predpokladaný význam pri vývoji astmy) sa podarí objasniť, ktoré gény sú skutočne dôležité, a dokonca či predispozíciu k astme a atopii neurčujú odlišné gény. Z tohto pohľadu je zaujímavý fakt, že prvý gén identifikovaný pomocou tejto techniky [11\*\*], ADAM33, kóduje metaloproteázu, ktorú exprimujú mnohé normálne pľúcne bunky, vrátane bronchiálnych hladkých svalov a fibroblastov, ale nie zápalové leukocyty. Toto pozorovanie okamžite naznačuje hypotézu, že poruchy v aktivite alebo abnormalná expresia „normálnych“ génov, ako je ADAM33 v pľúcach, môžu lepšie zvýrazniť abnormality vo funkcii dýchacích ciest ako imunologické zložky tradičnejšie spájané s atopiou a astmou.

Ďalším faktom, o ktorom musíme uvažovať, je možnosť, že sa atopický stav pacientov s astmou môže v priebehu času zmeniť. Takmer žiadne epidemiologické štúdie sa nezamerali špecificky na túto otázku u pacientov s astmou. Nedávno publikovaná štúdia u detí s atopickou dermatitídou [12] ukázala, že u určitého počtu neatopických detí, ktoré sa tak definovali na základe negatívneho kožného prick testu, sa pozitivita kožných testov vyvinula v nasledujúcich 10 rokoch. Opäť sa tu vynára otázka, či sú tieto procesy nerozlučne spojené, alebo či sa len jednoducho vyskytujú spolu. Pozoruhodnou skutočnosťou je pozitivita kožných náplastových testov na aeroalergény u niektorých pacientov s atopickou dermatitídou bez prítomnosti pozitívnych kožných prick testov na tieto alergény [13\*]. Odráža toto IgE nezávislú, T bunkami sprostredkovanú reakciu na alergény, alebo je IgE do tohto procesu nejaký zapojený? Toto nás privádza k poslednej časti súčasného hlavolamu: vylučujú negatívne kožné testy definitívne možnosť alergénovo špecifickej tvorby IgE, možno prítomnej lokálne v postihnutom cieľovom orgáne?

## Celulárne a molekulárne štúdie o intrinzičkej astme

Astmu charakterizuje relatívne špecifický bronchiálny infiltrát s eozinofily a dôkaz lokálnej aktivácie T buniek so zvýšenou expresiou chemokínov a cytokínov pôsobiacich na eozinofily. Skoršie porovnania celulárneho infiltrátu u atopickej a neatopickej astmy ukázali pozoruhodnú podobnosť, s výnimkou zvýšeného počtu tkanivových makrofágov v bronchiálnej sliznici neatopických pacientov [14,15]. Napriek zjavnej neprítomnosti zvýšenej tvorby IgE u neatopických pacientov bol nález zhodného obrazu trochu prekvapivý. Atopickí aj neatopickí pacienti mali v porovnaní s kontrolnou skupinou (atopickí pacienti bez astmy) v bronchiálnej sliznici nie len zvýšenú expresiu pre eozinofily kľúčového cytokínu IL-5, ale tiež cytokínu IL-4, ktorý prepína B bunky na tvorbu IgE, a to na úrovni expresie mRNA a proteínov [16,17]. Distribúcia týchto cytokínov v T bunkách, eozinofiloch a mastocytoch bola v oboch skupinách pacientov podobná. Príznačná pre nonatopickú, ako aj atopickú astmu, bola tiež zvýšená slizničná expresia IL-13 (minimálne na úrovni mRNA), ktorý je druhým z dvoch ľudských cytokínov prepína-

júcich lymfocyty B na tvorbu IgE [18]. Navyše v porovnaní s kontrolnou skupinou bola u obidvoch skupín astmatikov zvýšená expresia mRNA kódujúca  $\alpha$ -podjednotku receptora pre IL-4 [19] a IL-5 [20] v submukóze. S ohľadom na expresiu receptorov pre cytokíny sa zistili rozdiely v počte buniek, ktoré exprimovali  $\alpha$ -podjednotku receptora pre faktor stimulujúci rast kolónií granulocytov makrofágov. U neatopických pacientov bola expresia týchto receptorov v porovnaní s atopickými pacientmi zvýšená, čo sa odrazilo aj vo zvýšenom počte tkanivových makrofágov [21]. U obidvoch skupín astmatikov bola v porovnaní s kontrolou zvýšená (na úrovni mRNA) aj slizničná expresia eozinofilových chemotaktických cytokínov, ako sú eotaxín, eotaxín-2, RANTES, monocytový chemoatraktant proteín 3 a 4 a tiež expresia chemokínového receptora CCR3, ktorý je ligandom pre tieto chemokíny exprimované na eozinofiloch a lymfocytoch Th2 [22,23]. Všetky uvedené mediátory boli takmer rovnomerne distribuované medzi bunkami (prevažne epitelovými, endotelovými a makrofágmi, na rozdiel od cytokínov). Napriek podobnosti nálezov v expresii receptorov na bronchiálnej sliznici, zvýšené počty buniek v indukovanom spúte astmatikov (prevažne makrofágy, eozinofily a epitelálne bunky) produkovali u pacientov s neatopickou astmou na rozdiel od pacientov s atopickou astmou mRNA pre eotaxín a vykazovali známky imunoreaktivity [24]. Podobne tomu bolo s koncentraciami RANTES v bronchoalveolárnej tekutine [25].

Celkovo môžeme povedať, že čo sa týka celulórného infiltrátu v sliznici bronchov a čo sa týka cytokínov a chemokínov, ktoré sa zúčastňujú na funkcii osi T bunky – eozinofily, existuje pozoruhodná zhoda medzi atopickou a neatopickou astmou. A čo IgE sprostredkované mechanizmy? Ako sme vyššie uviedli, je expresia IL-4, kľúčového cytokínu podporujúceho prepnutie B buniek na tvorbu IgE v bronchiálnej sliznici, rovnaká u atopických aj neatopických pacientov. V súvislosti s tým vzbudil pozornosť nedávny nález deficitu expresie mRNA pre STAT-6 v sliznici neatopických pacientov [26], čo naznačuje možný deficit v IL-4 signalizácii. Najdôležitejšie súčasné zistenia poskytujú ale dôkazy, že sa IgE skutočne môže tvoriť lokálne v bronchiálnej sliznici neatopických pacientov. Títo pacienti majú podobne ako pacienti s atopickou astmou, na rozdiel od kontrolnej skupiny, zvýšenú expresiu vysoko afinitného receptora pre IgE (Fc $\epsilon$ RI) na zápalových bunkách bronchiálnej sliznice [27]. Nakoľko IgE spätnou väzbou zvyšuje expresiu svojho vlastného receptora, je toto nepriamym dôkazom tvorby IgE. Presvedčivejším dôkazom je zistenie zvýšenej expresie zárodočnej línie génových prepisov C $\epsilon$ , ako aj prepisy zrelých ťažkých reťazcov IgE v bronchiálnej sliznici neatopických aj atopických pacientov v porovnaní s kontrolnou skupinou, bez zvýšenia celkového počtu B buniek [28]. Expresia génov pre C $\epsilon$  je charakteristická pre B bunky v procese prepnutia sa na syntézu IgE. Takéto zistenia pridávajú na váhu predpokladom, že naozaj dochádza k lokálnej syntéze IgE v bronchiálnej sliznici neatopických pacientov. Ostáva ešte ale preukázať, že sa zrelé IgE aj skutočne uvoľňujú. Podobne sa musí zistiť, či môže byť táto syntéza aspoň čiastočne zodpovedná za zvýšené koncentrácie celkového IgE u niektorých pacientov a či časť z tohto IgE môže byť alergénovo špecifická, hoci nie je detegovateľná v periférii konvenčnými prick testmi.

## Záver

V zmysle celulórnnej infiltrácie bronchiálnej sliznice a podľa lokálnej expresie cytokínov a chemokínov, ktoré, ako predpokladá-

me, sú dôležité v patogenéze ochorenia, sú atopická a neatopická astma veľmi podobnými chorobami. Tento fakt, spolu s epidemiologickými dôkazmi uvádzanými v tomto článku, umožňuje predložiť hypotézu, že IgE sprostredkované mechanizmy týkajúce sa špecifického alergénu nehrajú žiadnu významnejšiu úlohu v patogenéze astmy (zapríčiňujú ale exacerbáciu ochorenia u senzibilizovaných atopických pacientov). V prípade, že je to pravda, potom epidemiologické a genetické štúdie založené skôr na patogenéze atopie než astmy, môžu zahmlievať situáciu a nepomáhajú pri objasnení patogenézy astmy. Tesná epidemiologická väzba medzi syntézou celkového IgE a obštrukčným ochorením dýchacích ciest u atopických a neatopických pacientov naznačuje určité prepojenie, možno formou rozdielných genetických predispozícií pre neprimeranú tvorbu IgE a astmu, ktoré sa často dedia spolu. Naopak nové molekulárne poznatky upozorňujú na to, že IgE sprostredkované mechanizmy sú základom patogenézy astmy dokonca aj u pacientov s negatívnymi kožnými prick testmi. Ďalšie štúdie, zamerané najmä na to, či sa IgE naozaj tvorí v bronchiálnej sliznici neatopických pacientov a aká môže byť jeho alergénová špecifita, môžu spolu s pokračujúcimi genetickými štúdiami, ktoré nebudú ovplyvnené našou predpojatou o mechanizmoch ochorenia, bezpochyby objasniť tieto otázky. V čase, keď máme k dispozícii pre liečbu astmy anti-IgE [29], je objasnenie úlohy IgE u astmy dôležité ako nikdy predtým, pretože sa môže potvrdiť, že táto liečba má terapeutický a dokonca profylaktický účinok rovnako pre pacientov s atopickou aj neatopickou astmou. Naopak upustenie od obmedzujúcich predstáv o nevyhnutnej úlohe neprimeranej syntézy IgE u astmy môže otvoriť priestor pre nové chápanie mechanizmov ochorenia a pre nové terapeutické možnosti.

## Referencie a odporúčania na literatúru

Obzvlášť významné práce, publikované v priebehu jedného roka prípravy prehľadného článku sú označené nasledovne:

- = pozoruhodné
  - = obzvlášť zaujímavé
1. Rackeman FM. A working classification of asthma. *Am J Med* 1947; 33: 601-606.
  2. Johansson SGO, Hourihane JO'B, Bousquet J, *et al.* A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force [position paper]. *Allergy* 2001; 56:813-824.
  3. Mungan D, Bavbek S, Pekseri V, *et al.* Trichophyton sensitivity in allergic and nonallergic asthma. *Allergy* 2001; 108:21-28.
  4. Kauffmann F, Dizier M-H. EGEA (Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, Bronchial Hyperresponsiveness and Atopy): design issues. *Clin Exp Allergy* 1995; 25 Suppl 2:19-22.
  5. Romanet-Manent S, Charpin D, Magnan A, *et al.* Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference? *Allergy* 2002; 57:607-613.
  - Moderný výklad pôvodného Rackemanovho pozorovania.
  6. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills T, *et al.* Exposure to house dust mite allergen (*Der p1*) and the development of asthma in childhood. *N Engl J Med* 1990; 323:502-507.
  7. Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:65-74.
  8. Gotzsche PC, Johansen HK, Hammarquist C, *et al.* House dust mite control measures for asthma [Cochrane review]. *The Cochrane Library*, issue 3. Oxford Update Software; 2001.
  9. Barbee RA, Hallon M, Kallenberg W, *et al.* A longitudinal study of serum IgE in a community cohort: correlations with age, sex, smoking and atopic status. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:919-927.
  10. Beeh KM, Ksoll M, Buhl R. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals. *Eur Respir J* 2000; 16: 609-614.
  11. Van Eerdegeweg P, Little RD, Dupuis J, *et al.* Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 2002; 418:426-430.
  - Prvý dôkaz génu pre dispozíciu k astme, ktorý sa identifikoval pozičným klonovaním a ktorý naznačuje, že vnímavosť na astmu môže spočívať v intrinzičných poruchách cieľového orgánu.
  12. Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, *et al.* Natural history of 'intrinsic' atopic dermatitis. *Allergy* 2001; 56:452-453.

13. Kerschenlohr K, Decard S, Darsov U, *et al.* Clinical and immunologic reactivity to aeroallergens in 'intrinsic' atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:195-197.
- Štúdia, ktorá naznačuje, že pacienti s negatívnymi kožnými prick testmi môžu mať zvýšenú kožnú reaktivitu na aeroalergény.
14. Bentley AM, Menz G, Storz C, *et al.* Identification of T lymphocytes, macrophages, and activated eosinophils in the bronchial mucosa in intrinsic asthma: relationship to symptoms and bronchial responsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:500-506.
15. Bentley AM, Durham SR, Kay AB. Comparison of the immunopathology of extrinsic, intrinsic and occupational asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1994; 4:222-232.
16. Humbert M, Durham SR, Ying S, *et al.* IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma: evidence against 'intrinsic' asthma being a distinct immunopathologic entity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1497-1504.
17. Ying S, Humbert M, Barkans J, *et al.* Expression of IL-4 and IL-5 mRNA and protein product by CD4+ and CD8+ T cells, eosinophils and mast cells in bronchial biopsies obtained from atopic and non-atopic (intrinsic) asthmatics. *J Immunol* 1997; 158:3539-3544.
18. Humbert M, Durham SR, Kimmitt P, *et al.* Elevated expression of messenger ribonucleic acid encoding interleukin-13 in the bronchial mucosa of atopic and non-atopic subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:657-665.
19. Kotsimbos TC, Ghaffar O, Minshall EM, *et al.* Expression of the IL-4 receptor alpha-subunit is increased in bronchial biopsy specimens from atopic and nonatopic asthma subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:859-866.
20. Yasruel Z, Humbert M, Kotsimbos TC, *et al.* Membrane-bound and soluble alpha IL-5 receptor mRNA in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1497-1504.
21. Kotsimbos AT, Humbert M, Minshall E, *et al.* Upregulation of alpha GM-CSF-receptor in nonatopic asthma but not in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:666-672.
22. Humbert M, Ying S, Corrigan C, *et al.* Bronchial mucosal expression of the genes encoding chemokines RANTES and MCP-3 in symptomatic atopic and nonatopic asthmatics: relationship to the eosinophil-active cytokines interleukin (IL)-5, granulocyte macrophage-colony-stimulating factor, and IL-3. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16:1-8.
23. Ying S, Meng Q, Zeibecoglou K, *et al.* Eosinophil chemotactic chemokines (eotaxin, eotaxin-2, RANTES, monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3) and MCP-4), and C-C chemokine receptor 3 expression in bronchial biopsies from atopic and nonatopic (intrinsic) asthmatics. *J Immunol* 1999; 163:6321-6329.
24. Zeibecoglou K, Ying S, Meng Q, *et al.* Expression of eotaxin in induced sputum of atopic and nonatopic asthmatics. *Allergy* 2000; 55:1042-1048.
25. Folkard SG, Westwick J, Millar AB. Production of interleukin-8, RANTES and MCP-1 in intrinsic and extrinsic asthmatics. *Eur Respir J* 1997; 10:2097-2104.
26. Christodoulopoulos P, Cameron L, Nakamura Y, *et al.* TH2 cytokine-associated transcription factors in atopic and nonatopic asthma: evidence for differential signal transducer and activator of transcription 6 expression. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:586-591.
27. Humbert M, Grant JA, Tabora-Barata L, *et al.* High-affinity IgE receptor (FcepsilonRI)-bearing cells in bronchial biopsies from atopic and nonatopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1931-1937.
28. Ying S, Humbert M, Meng Q, *et al.* Local expression of epsilon germline gene transcripts and RNA for the epsilon heavy chain of IgE in the bronchial mucosa in atopic and nonatopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:686-692.
29. Berger WE. Monoclonal anti-IgE antibody: a novel therapy for allergic airways disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88:152-160.
- Aktuálny súhrn terapeutických účinkov humanizovaných anti-IgE protilátok u atopickej astmy. Doteraz sa štúdie u neatopických pacientov nerobili.