

# Modulační vliv formulace Citomix na humorální a celulární imunitu

*Recidivující respirační infekce (RRI) jsou stále velkým problémem především u dětských pacientů. Návratnost těchto infekcí souvisí s narušenou funkcí imunitního systému. Prevence a léčba opakovaných respiračních infekcí ani v současné době nepřináší uspokojivé výsledky. Citomix je multikomponentní přípravek, obsahující řadu složek v nízkých dávkách; výrobce jej doporučuje právě u respiračních infekcí. Ve studii, jejíž výsledky byly v roce 2018 publikovány v časopise *Immunology Letters*,<sup>1</sup> se autoři zaměřili na účinnost přípravku Citomix ve stimulaci imunitního systému, jak se projevila ve změnách hladin řady imunitních markerů v mononukleárních buňkách, získaných z adenoidních vegetací dětí, u kterých byla provedena adenotomie pro RRI.*

## Recidivující respirační infekce

Pojmem recidivující respirační infekce (RRI) se označuje zvýšená frekvence zánětů horních či dolních cest dýchacích jakékoliv etiologie. Jedná se především o rinitidy a rinofaryngitidy, tubotympanický katar a otitidy, sinusitidy, laryngitidy, tracheitidy, bronchitidy, případně bronchiolitidy a bronchopneumonie. Příčinou je obvykle porucha funkce imunitního systému. Za RRI se většinou považuje u dětí výskyt 6 (někdy 4) respiračních infekcí (RI) během jednoho roku, více než jedné RI v období září-duben (existují i jiné varianty těchto krotérií).

## Role hltanové mandle

Hltanová mandle (tonsilla palatina) patří mezi důležité lymfatické orgány; podílí se na tvorbě imunologické bariéry těla, především v ochraně před mikroorganismy ve vdechovaném vzduchu. Tyto mandle jsou součástí tzv. Waldeyerova okruhu, tvoří tzv. nazální imunitní lymfaticko tkní (systém NALT, nasal-associated lymphoid tissue). Díky svému strategickému postavení při vchodu do horních dýchacích cest jsou vystaveny řadě nox, především patogenních mikroorganismů a potravinových antigenů. Kolonizace horních dýchacích cest bakteriemi a viry patogeny je významným stimulem produkce imunoglobulinů v plasmatických buňkách těchto tonsil a také pro dozrávání B-lymfocytů ve folikulech patrových mandlí. Systém NALT také ovlivňuje slizniční imunitní odpověď – aktivitu různých typů imunitních buněk a produkci protilátek. V tomto smyslu se považují buňky hltanových mandlí za validní ex-vivo model pro studium imunitní odpovědi.

## Formulace Citomix

V léčbě a prevenci RRI se velmi často užívají imunostimulační přípravky. V uvedené studii autoři zkoumali na modelu buněk z hltanových mandlí (adenoidních vegetací) získaných při adenotomii u dětí s RRI farmakologickou účinnost imunomodulačního přípravku Citomix (Guna, Itálie), multi-

Při zvládnání respiračních infekcí organismus zapojuje mechanismy jak vrozené, tak adaptivní imunity, humorální i buněčné imunity. Citomix zvyšoval hladinu interleukinu-6 a IFN-gama v mononukleárních hltanových mandlích a výrazně zvýšil produkci protilátek a podpořil produkci paměťových B lymfocytů.

komponentního přípravku, který obsahuje především řadu cytokinů (G-CSF, Interferon- $\gamma$ , Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-2, Interleukin-4, Interleukin-6), jejichž působení je zaměřeno na aktivaci imunitního systému. Tyto složky jsou v přípravku obsaženy v nízkých, fyziologických dávkách. Pokud jde o imunostimulační působení perorálních přípravků tohoto typu, předpokládá se dle autorů působení prostřednictvím střevních M buněk, které tyto molekuly prezentují T lymfocytům v Peyerových placích. Předpokládá se i obdobné působení prostřednictvím orofaryngeální lymfatické tkáně.



## Charakteristika studie

Zkoumaná tkáň hltanových mandlí byla získána od 50 dětí (35 chlapců a 15 dívek ve věkovém rozmezí 2 až 12 let) s RRI a (adenoidní vegetace), u kterých byla pro adenoidní vegetace (hypertrofii hltanových mandlí) indikována adenotomie. Ze tkáně byly izolovány adenoidní mononukleáry (AMC, adenoid mononuclear cells). Část buněk byla vystavena 3dennímu nebo 10dennímu působení Citomixu, část byla použita jako kontrolní. Po 3denním působení byla v buňkách (resp. v supernatantu po jejich centrifugaci) stanovena koncentrace interleukinů IL-6, IL-10 a interferonu-gamma (IFN- $\gamma$ ); po 10denním působení Citomixu byl v supernatantu stanoven obsah cytokinů, imunoglobulinů a hodnoceny subpopulace B-lymfocytů.

## Výsledky

Působení Citomixu vedlo k signifikantnímu zvýšení subpopulací B lymfocytů, a to naivních B lymfocytů ( $P=0.0005$ ), transientních B lymfocytů ( $p=0.0364$ ) a izotypově přepnutých B lymfocytů ( $P=0.0003$ ). Pokud jde o cytokiny, Citomix vedl k významnému zvýšení koncentrace IFN- $\gamma$ , a to jak po 3denním působení, ( $P < 0.0001$ ), tak po 10denním působení. Dále působení tohoto přípravku zvýšilo signifikantně koncentraci IL-6 a snížilo koncentraci IL-10 po 3 dnech působení ( $P < 0.05$ ). Pokud jde o hladiny imunoglobulinů, působení Citomixu zvýšilo významně hladiny IgA a IgM ( $p < 0.0001$ ).

## Diskuse

Při zvládání respiračních infekcí organismus zapojuje mechanismy jak vrozené, tak adaptivní imunity, humorální i buněčné imunity. Ci-

tomix zvyšoval hladinu interleukinu-6 a IFN- $\gamma$  v mononukleárech hltanových mandlí a výrazně zvýšil produkci protilátek a podpořil produkci paměťových B lymfocytů. To vše jsou složky imunitní odpovědi na infekce. Např. IL-6 má řadu různých rolí v imunitě, mj. podporuje syntézu imunoglobulinů, což je v souladu se zjištěním, že stoupala i produkce IgA a IgM. IFN- $\gamma$  je produkován B a T lymfocyty. Má významnou roli ve zvládání virových infekcí, ve zlepšení prezentace antigenu, fagocytóze, tvorbě protilátek a „přepínání“ Th lymfocytů a dalších imunitních pochodech. Interleukin-10 působí jako určitá „brzda“ imunitní odpovědi na infekce. Jak studie ukázala, Citomix vedl ke snížení koncentrace tohoto interleukinu, což svědčí pro aktivaci imunitního systému; potlačení produkce interleukinu-10 přispívá k odstranění viru z buněk, podporuje funkci buněk Th1. Citomix také zasáhl do slizniční imunity, o čemž svědčí zvýšení hladiny IgA, protilátky, která hraje v tomto typu imunity významnou roli. Navíc Citomix ovlivnil subpopulace B lymfocytů způsobem, který autoři charakterizují jako výhodné pro zvládání infekcí. Autoři studii uzavírají konstatováním, že Citomix je podle získaných výsledků přípravek, která aktivuje významné složky jak buněčné, tak humorální antiinfekční imunity a má proto svoje místo jak v prevenci, tak léčbě respiračních infekcí.

## Literatura

1. Tagliacarne SC, Valsecchi C, Benazzo M, et al. Low-dose multicomponent medication modulates humoral and cellular immune response in an ex-vivo study on children subjected to adenoid surgery. *Immunology Letters* 2018;203:95-101.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.

## KNIŽNÍ TIP



**Karel Pavelka a kol.**  
**Rheumatologie, 2. vydání**  
 Maxdorf 2018, 899 str.  
 ISBN: 978-80-7345-583-5  
 Cena: 2195 Kč  
 Formát: 210 × 285 mm, pevná (V8)

Druhé aktualizované a rozšířené vydání učebnice základního významu pro specializační vzdělávání v oboru revmatologie i pro jeho další rozvoj v České republice. I toto vydání, přes další rozšíření, se vyznačuje dokonalou přehledností a srozumitelností, k čemuž přispívá fakt, že kniha je tištěna plnobarevně na křídovém papíru a obsahuje několik set barevných ilustrací.

Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., sestavil autorský kolektiv z předních specialistů oboru v naší zemi. Dalšími hlavními autory jsou prof. Jiří Vencovský, prof. Pavel Horák, prof. Ladislav Šenolt, MUDr. Heřman Mann a prof. Jan Štěpán.

Kniha je určena především revmatologům jako základní zdroj pro všechny stupně specializačních zkoušek i pro každodenní klinickou a ambulantní praxi. Je vhodná rovněž pro internisty a ortopedy, doporučit ji lze i praktickým lékařům.