

Nízké perorální dávky cytokinů v léčbě alergického astmatu

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.
Ústavy farmakologie
2. a 3. LF UK, Praha

Bronchiální astma alergického původu je ve vyspělých zemích onemocněním se stále vyšší prevalencí, v jehož patogenезi se velkou měrou uplatňuje subpopulace Th₂ lymfocytů a nadprodukce IgE protilátek tvořených B-lymfocyty. Zatímco efektorové Th₁ buňky vytvářejí cytokiny, jako je interferon gama či tumory nekrotizující faktor TNF-beta, účinné zejména proti nitrobuněčným parazitům, Th₂ buňky do svého okolí uvolňují např. interleukiny IL-4, 5, 10 či 13, jež povzbuzují tvorbu protilátek. Lymfocyty Th₁₇ produkují interleukiny 17, 17F, 6 a 22 a nebo TNF-alfa pravděpodobně hrají integrující úlohu v zánětlivých reakcích či aktivaci neutrofilů k boji proti extracelulárním patogenům.

Zatímco vyšší aktivita subpopulace Th₁ buněk je přítomná např. u roztroušené sklerózy, revmatoidní artritidy, psoriázy či Crohnovy choroby, Th₂ se zvýšeně vyskytují u alergických onemocnění. Vyšší aktivita té či oné subpopulace se výsledně promítá i do množství uvolněných cytokinů, které jsou pro ni typické. Z dosavadních pozorování se zdá být jasné, že cytokiny produkované jedním typem pomocných lymfocytů potlačují aktivitu druhé subpopulace a naopak – např. IL-12 a interferon gama (IFN-gama) přímo stimulují diferenciaci T-lymfocytů v subpopulaci Th₁, přičemž právě IFN-gama současně naopak inhibuje Th₂ lymfocyty.

S odkazem na výše popsaná pozorování bylo provedeno několik studií snažících se právě pomocí cytokinů obnovit rovnováhu mezi Th₁ a Th₂ lymfocyty. Současně je však třeba připomenout, že cytokiny jsou velmi reaktivní molekuly s rizikem nežádoucích účinků, zejména pak při parenterálním způsobu podání. Při perorálním podání byly příznivé účinky různých cytokinů zjištěny v dávkách 500–1000 ng.

Ve zcela recentní preklinické studii byla zjišťována účinnost IL-12 a IFN-gama v myším modelu alergického astmatu, a to ve vztahu k oběma subpopulacím Th-lymfocytů. Astma bylo u myši vyvoláno i.p. podáním ovalbuminu (n = 5/skupina) v kombinaci s hydroxidem hlinitým; po 1. týdnu byla léčba zopakována a po dvou dalších týdnech začala být podávána po dobu pěti po sobě následujících dnů

dávka, jež měla vyvolat astmatické příznaky (tj. ovalbumin). Ihned poté bylo započato s podáváním cytokinů: 500 ng, 100 ng, 1 ng, 10 pg, 100 fg, 1 fg, 10 ag nebo 0,1 ag. V průběhu léčby byly průběžně odebrány vzorky bronchoalveolárních laváží po dobu 20 dnů.

IL-12 je heterodimerní cytokin, jež zabraňuje diferenciaci Th₀ buněk v IL-4 produkující Th₂ buňky. V nedávné práci bylo zjištěno, že jeho podání v dávce 500 ng ve formě liposomů zabraňuje rozvoji anafylaktické reakce v myším modelu hypersenzitivity vůči burským oříškům. Ve zde popisované studii vedla jeho aplikace v téže dávce po dobu 20 dnů k pozvolnému poklesu sérové hladiny interleukinů IL-4 a IL-5 se současným nárůstem IL-12 a interferonu gama. Na konci studie byla v bronchoalveolární laváži zjištěna celková absence infiltrace eosinofily, neutrofilů či mononukleáry a pouze velmi nízké hladiny IL-4 a IL-5. Velmi významné a současně povzbudivé bylo zjištění, podle kterého u zvířat po skončené kúře nedošlo k návratu cytokinů směrem k výchozím hodnotám, avšak hladiny IL-12 a interferonů po jednom týdnu zůstaly v porovnání s kontrolami o poznání vyšší, což by na druhou stranu mohlo naopak představovat určité riziko stavů spojených s vyšší aktivitou Th₁-lymfocytů.

V návaznosti na tyto povzbudivé výsledky byla v analogickém uspořádání hodnocena i účinnost výrazně nižších dávek. Ukázalo se, že např. podání denní dávky ve výši 10 pg vedlo ke kompletnímu vymizení symptomů astmatu, přičemž hladiny IL-12 po 1 týdnu klesly ke svým výchozím hodnotám.

Velmi příznivých výsledků bylo dosaženo rovněž při současném podání dvou cytokinů, a sice IL-12 a IFN-gama, a to v dávkách 1 fg/den (zbylé nižší dávky již neposkytovaly odpovídající léčebnou odpověď).

Histologickým vyšetřením nebyla na rozdíl od neléčených zvířat zjištěna jakákoliv peribronchiální infiltrace zánětlivými buňkami. U zvířat, kterým bylo podáváno placebo bylo zjištěno zmnožení vláken kolagenu; v případě léčené skupiny došlo k reverzi hyperaktivního stavu a v tomto směru nebyl pozorován prakticky jakýkoliv rozdíl oproti kontrolní skupině zvířat (tj. zvířata bez indukovaného astmatu).

Jelikož zvýšená aktivita Th₂ lymfocytů je sekundárně provázána i zvýšenou tvorbou imunoglobulinů IgE, byl v této studii zjišťován i vztah mezi podáváním IL-12 a IFN-gama v dávce 1 fg/den a ovlivněním jejich koncentrace. Ukázalo se, že podání cytokinů bylo provázáno trendem ke snížené produkci IgE namířených proti alergenu, tedy ovalbuminu.

Rovněž interleukiny IL-13 a IL-4 hrají významnou roli v patogenезi astmatu. Stejná dávka kombinace IL-12 a IFN-gama jako v předchozím případě vedla k poklesu hladiny IL-13 k jejím výchozím hodnotám.

Závěr

Aplikace cytokinů ve velmi nízkých dávkách představuje zcela inovativní přístup k léčbě bronchiálního astmatu a do blízké budoucnosti jistě i řady dalších onemocnění, v jejichž patogenезi hraje důležitou roli nevyváženost mezi aktivitami Th₁ a Th₂ lymfocytů. Ačkoliv jejich podávání bylo donekdávna spojeno s rizikem poměrně závažných nežádoucích účinků, výsledky této studie ukazují, že účinné mohou být i ve velmi nízkých koncentracích podaných perorálně, a to za příznivého bezpečnostního profilu.

Literatura

Gariboldi S, et al., Low dose oral administration of cytokines for treatment of allergic asthma. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 2009;30:1–14