

Současné nové trendy v alergologii

MUDr. Ivana Šetinová, MUDr. Hana Maršálková, MUDr. Barbara Trnková

Imunologické centrum, Synlab czech, Praha

Prevalence alergie v České republice dosahuje 32 % populace. Zásadní úlohu v patogenezi alergických onemocnění má interakce genů pro atopii a vlivů prostředí. K rizikovým faktorům patří virové infekce, znečištění životního prostředí, výživové vlivy i měnící se způsob života. Přesné definování alergenů na molekulární úrovni, studium jejich homologie vede k možnostem přesnější diagnostiky pomocí rekombinantních alergenů. Je cestou k určení profilu senzibilizace daného pacienta. Cílená diagnostika rekombinantními alergeny umožňuje přesnější výběr alergenové imunoterapie a vývoj nových standardizovaných vakcín.

Klíčová slova: geny a rizikové faktory prostředí, rekombinantní alergeny, specifická senzibilizace, specifická alergenová imunoterapie.

Current new trends in allergology

The prevalence of allergic people in Czech republic has reached 32 % of population. The critical role in the pathogenesis of the allergic diseases plays interaction between genes for atopy and environment. The range of risk factors includes viral infections, pollutants, diet and change of life style. The identification of allergens on a molecular basis, study of homology between allergens leads to the accurate diagnosis with recombinant allergens. This is the way to find out the specific sensitization in the individual patient. Component-resolved diagnosis allows to find the right allergen immunotherapy and has the effect on development of new standardization vaccines.

Key words: genes and risk environmental factors, recombinant allergens, specific sensitization, specific allergen immunotherapy.

Med. praxi 2011; 8(3): 100–103

Základem alergických onemocnění jsou geneticky podmíněné změny imunologických regulačních mechanismů. V patogenezi alergických onemocnění hraje zásadní vliv interakce genů pro atopii a vlivů prostředí. Rizikové faktory prostředí jsou nejméně ze 30 % zodpovědné za spuštění alergických projevů. Mezi rizikové faktory patří virové infekce, chemické polutanty, expozice endotoxinů, zplodiny výfukových motorů, tabákový kouř, vlivy výživy a způsob života daného jedince.

Atopie je označení pro vrozenou dispozici ke vzniku alergie. Desítky genů mají vazbu na jednotlivá alergická onemocnění a ovlivňují jejich projevy i průběh. Cílem je odhalit funkci jednotlivých genů a jejich aktivaci vlivem epigenetických změn na povrchu genů. Gen může být aktivován nejen specifickým alergenním spouštěčem, ale také nespecifickým faktorem prostředí.

Klinickým projevem interakce atopie s faktory vnějšího prostředí je alergie. Alergie v současné době není vnímána jako orgánové postižení, ale jako systémový děj porušených imunologických mechanismů v důsledku působení řady faktorů (1).

Faktorů prostředí, které ovlivňují atopické geny je celá řada. K hlavním zdrojům škodlivin patří průmyslová výroba, automobilová doprava, vytápění, zpracovávání odpadů. Dlouhodobé sledování základních ukazatelů ovzduší ukazuje, že v posledních letech se situace zhoršuje.

Proto Evropská komise WHO připravila směrnice pro kvalitu ovzduší s novými limity koncentrací pro hlavní vzdušné polutanty. Dalším známým spouštěčem zvyšování bronchiální hyperreakivity jsou virové infekce, nově se jako rizikový faktor ukazují rinoviry. Skupina C-HRVC je významným rizikovým faktorem pro vznik astmatu u dětí v prvních letech života. Alergenová senzibilizace zvyšuje citlivost k rinovirové infekci, rinoviry zvyšují infiltraci dýchacích cest eosinofily a zvyšují tvorbu leukotrienů (1).

Zásadně se mění i definování jednotlivých alergenů, což ovlivňuje nové možnosti diagnostiky a léčby specifickou alergenovou imunoterapií. Přesné definování alergenů hlavních a vedlejších, určení jejich molekulární struktury vede ke zjištění větší či menší homologie mezi jednotlivými alergeny. V praxi se pak využívá k lepšímu porozumění zkřížené reaktivity mezi určitými alergeny.

Hlavní alergeny se definují jako ty, které jsou rozpoznávány IgE protilátkami u více než 50 % alergických pacientů a vyvolávají u nich vysoké specifické titry IgE protilátek vedoucí ke klinickým projevům alergického onemocnění. Vedlejší alergeny jsou rozpoznávány výrazně menším procentem alergických pacientů. Ideální vakcína pro alergenovou specifickou imunoterapii by měla obsahovat vyvážený a konzistentní obsah hlavních i vedlejších alergenů. Novým směrem je proto používání alergenových souborů, příkladem je soubor trav. Vakcína založená na směsi

pylů trav umožňuje imunoterapii vůči širšímu repertoáru epitopů T- a B-buněk ve srovnání s jednotlivým pylem. Má vyvážený obsah hlavních a vedlejších pylových alergenů. Použití této směsi reprezentuje přirozené podmínky expozice a senzibilizace, se kterými se alergičtí pacienti setkávají na molekulární úrovni (2, 3).

Diagnostika pomocí přesně definovaných alergenů umožňuje lépe určit profil senzibilizace daného pacienta a zároveň zvolit přesnější a cílenou léčbu. Využívá dostupnosti purifikovaných rekombinantních alergenů a umožňuje přiblížit diagnostiku od druhového alergenu ke konkrétnějšímu proteinu, resp. glykoproteinu, který je za příslušnou senzibilizaci skutečně odpovědný. S novými poznatky v praxi je možno lépe odhadnout rizika zkřížené alergie u konkrétního pacienta. Klinicky významná je například zkřížená reaktivita hlavního alergenu pylu břízy Bet v 1 s hlavním alergenem jablka Mal d 1, mrkve Dau c 1, celeru Api g 1, či alergenem lískového ořechu Ara h 8. Primární senzibilizace k břízovému alergen Bet v 1 vede ke klinickým symptomům s projevy orálního alergického syndromu po požití Bet v 1 homologních rostlinných potravin (4).

Alergeny, které jsou společné velkému množství potravin, živočichů a rostlin, nazýváme **panalergeny**. Zjištění senzibilizace na některý vedlejší panalergen (např. profilin) pomůže k přesnějším eliminačním opatřením ve stravě a ke zvolení správného léčebného postupu

vzhledem k možnosti široké zkřížené reaktivity s rostlinnými potravinami. Každý definovaný alergen se chová jinak, některé jsou tepelně odolné, rezistentní vůči enzymatickému trávení s projevy především celkové alergické reakce. Alergeny, které jsou termolabilní a nejsou odolné k enzymatickému trávení vyvolávají spíše projevy orálního alergického syndromu. I tato znalost zásadně mění diagnostické rozvahy i terapeutická opatření (4).

Nové poznatky o alergenech roztočů potvrzují jejich prozánětlivou aktivitu a rizikovost zvláště u bronchiálního astmatu. Přesné definování jednotlivých roztočových alergenů vedlo i k lepšímu pochopení zkřížené reaktivity mezi vedlejším alergenem roztoče s koryši a měkkýši vlivem přítomnosti panalergenu tropomyosinu.

Na jednotlivé alergeny má vliv i zevní prostředí. Povrchy pylových zrn jsou poškozovány polutanty, především zplodinami motorů v blízkosti dopravních tepen, což vede ke zvyšujícímu se uvolňování alergenového materiálu. Lidé žijící ve městech jsou proto častěji senzibilizováni pylovými alergeny ve srovnání s venkovem. Podobně i klimatické vlivy, např. bouřky, navozují stress, který vede k uvolnění alergenů (1).

Závažnou kapitolou jsou potravinové alergeny, které jsou dnes častou příčinou anafylaktických stavů. Tato skutečnost vedla k rozhodnutí Evropského parlamentu o označení hlavních alergenů v potravinovém výrobku. Nabídka nových potravinářských výrobků s velkým množstvím aditiv (barviv, konzervačních látek) představují další rizikový faktor ke zvyšování prevalence potravinové alergie. Vztahy mezi výživou během prvního roku života a pozdějším rozvojem atopického onemocnění se v průběhu poslední dekády staly důležitým tématem. Potravinová alergie s nejčastější dobou vzniku v kojeneckém věku a kumulativní incidencí 6–8 % v prvních třech letech života je významným rizikovým faktorem pro vznik dalších alergických onemocnění. Období prvních dvanácti měsíců života se zdá být zásadním pro možné ovlivnění vzniku potravinové alergie a tím do jisté míry i pro vývoj dalšího atopického pochodu. Kojení zůstává stále zásadní ve stravě v prvních měsících života, snížení výskytu potravinové alergie u vysoce rizikových kojenců bylo v klinických studiích zřejmé u dětí kojených do 4. měsíce života, ale již nikoli u dětí kojených do 6. měsíce života. Mění se i pohled na opožděné podávání potravin s vysokým rizikem vzniku alergické reakce. Je možné, že opožděné podávání těchto potravin

může možnost vzniku potravinové alergie spíše zvyšovat. Evropská pediatrická alergologická společnost v r. 2009 vydává dokument, ve kterém je uvedeno, že pozdní zavádění rizikových alergenních potravin do stravy jako prevence potravinové alergie se nedoporučuje (5).

Specifická alergenová imunoterapie je jedinou léčebnou cestou, která zasahuje do základních regulačních imunologických mechanismů. V současné době se opírá o používání definovaných standardizovaných alergenů a účinnost je podložena placebem kontrolovanými studiemi. Hlavní formou je stále injekční forma alergenových vakcín pro léčbu alergie pylové, roztočové, plísňové, alergie na hmyzí jedy (včela, vosa) a alergeny zvířecí (kočka). Světová alergologická organizace vydala základní dokument (Position paper) o účinnosti sublinguální imunoterapie, při které se stává orální sliznice místem navození imunologické tolerance. Důležitým údajem v tomto dokumentu je skutečnost, že při sublinguální terapii je třeba vyšší dávky (6). Proto byly uvedeny na trh další koncentrovanější varianty sublinguálních vakcín. Vývoj sublinguální imunoterapie pokračuje dále a v současné době přicházejí na náš trh nové preparáty, vakcíny ve formě sublinguálních tablet. Od listopadu 2010 je zahájena sublinguální tabletová forma imunoterapie pro alergii na pyly trav Oralair, v blízké budoucnosti se očekává i roztočová tabletová forma Actair. Tabletová forma je rozšířením alergenové imunoterapie o další možnost dle individuální rozvahy u jednotlivých pacientů, není tedy náhražkou sublinguální kapkové ani injekční formy. Velkou výhodou je předsezonní a sezonní podávání této vakcíny, což je jistě faktor potenciálně zlepšující mnohdy problematickou adherenci pacientů k léčbě vakcínou. Mechanismus působení sublinguálně tak subkutánně podávaných vakcín je zejména posílení vlivu T-regulačních buněk na úkor aktivity Th2-buněk. Proto dochází zpravidla v určitém časovém horizontu ke snížení produkce alergen-specifického IgE a zvýšení produkce alergen-specifického IgG4 se všemi důsledky potlačení aktivity alergické reakce (7, 8).

U sublinguálně podávaných vakcín nebývají změny těchto měřitelných parametrů tak výrazné, nicméně se u těchto vakcín předpokládá výrazný účinek přímo na imunitní systém sliznice dutiny ústní a ovlivnění funkce lokálních slizničních dendritických Langerhansových buněk. Orální sliznice se stává místem navození imunologické tolerance se zapojením regionálních lymfatických uzlin a protizánětlivým účinkem lokálního sekrečního IgA (6, 7).

Trvalý nárůst alergických onemocnění a výskytu astmatu vede i k novým přístupům v léčbě alergického astmatu. V aktualizovaných léčebných doporučeních GINA (Global Initiative for Asthma) byla zařazena do léčebného schématu anti-IgE protilátka omalizumab (Xolair) pro pacienty s těžkým perzistujícím alergickým astmatem. Je indikován pro dospělé pacienty s hodnotou celkového IgE mezi 30–700 IU/ml, s poklesem plicních funkcí, každodenními četnými denními nebo nočními příznaky astmatu a četnými exacerbacemi i vzdor léčbě dle platných doporučení vysokými dávkami inhačních kortikosteroidů v kombinaci s dlouhodobě působícími beta 2 mimetiky (LABA). Jde o chimérickou protilátku vyrobenou rekombinantní technologií, z 95 % tvořenou lidským imunoglobulinem IgG1, na který je připojena myší protilátka anti-IgE. Omalizumab inhibuje časnou i pozdní alergickou reakci ještě před jejím spuštěním. Váže se na volně cirkulující molekuly IgE, se kterými tvoří komplexy, které jsou vychytávány retikuloendotelovým systémem a vylučovány ledvinami. Výhodou tohoto léku je nemožnost vazby na IgE protilátky na povrchu žírných buněk, čímž je minimalizováno riziko anafylaktické reakce. Celkově je léčba anti-IgE protilátkou bezpečná a účinná. U pacientů s nekontrolovaným astmatem redukuje exacerbace astmatu, zlepšuje plicní funkce a významně zlepšuje kvalitu života. Tato léčba následně umožňuje snížení dávky systémových nebo inhačních kortikosteroidů a tím i snižuje výskyt nežádoucích účinků těchto léků. Pacienti splňující kritéria pro léčbu omalizumabem jsou léčeni v České republice v centrech určených pro tuto léčbu od r. 2008 (9).

Stoupající prevalence alergických projevů v Čechách a v celém světě je skutečností, která vede k nutnosti zvýšené pozornosti na diagnostiku, léčbu a prevenci alergických onemocnění. Pečlivé sledování vlivů, které vedou ke zvyšování rizika a rozvoje alergických onemocnění, znalost životního stylu pacientů, lepší specifikace senzibilizace u složitějších alergií je cestou k úspěšné léčbě i prevenci těchto onemocnění.

Literatura

1. Špičák V. Mění se tvář alergie a alergických onemocnění. *Alergie* 2010; 12: 83–86.
2. Hrabina M, Peltre G, Moingeon P. Alergeny pylů trav. *Alergie* 2009; 11: 73–76.
3. Moingeon P, Peltre G, Bergmann KC. Odůvodnění užívání vakcíny z pylů pěti druhů trav. *Alergie* 2009; 11: 225–227.
4. Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, et al. Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy* 2004; 59: 243–267.
5. Grimshaw KEC, Allen K, Edwards A, et al. Infant feeding and allergy prevention: a review of current knowledge and

recommendations. A EuroPrevall state of the art paper. *Allergy* 2009; 64: 1407–1415.

6. Désirée Larenas-Linnemann. Sublingual immunotherapy in children: complete and updated review supporting evidence of effect. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 168–176.

7. Panzner P. Oralair – sublinguální tablety pro specifickou imunoterapii alergie způsobené pyly trav. *Alergie* 3/2010; 12: 214–219.

8. Špičák V. Budoucnost specifické alergenové imunoterapie. *Alergie* 2010; 12: 275–276.

9. Sedlák V. Nové klinické zkušenosti s léčbou těžkého astmatu anti-IgE protilátkou (omalizumabem). *Farmakoterapie* 2009; 5: 59–64.

Článek přijat redakcí: 28. 2. 2011

Článek přijat k publikaci: 7. 3. 2011

MUDr. Ivana Šetinová

Imunologické centrum

Synlab czech, Mlynářská 4, Praha 1

ivana.setinova@synlab.cz

