Fyziologické regulace

imunitního systému

Stále podrobnější poznatky o molekulárních základech funkcí imunitního systému, složitosti vzájemných regulací a propojení s psycho-neuro-endokrinním systémem nám umožňují stále lépe porozumět problémům souvisejícím s imunitou a zasahovat u onemocnění se známým genetickým a molekulárním mechanismem. Také nás však bohužel zatím přivádějí k závěru, že v řadě dalších případů je uplatnění „standardních" farmakologických přístupů (tj. cílený zásah do jednoho receptorového mechanismu) v oblasti imunity velmi složité.
O to větší pozornost si proto získávají mechanismy, které se opírají o přirozenou fyziologickou reaktivitu imunitního systému a šířku regulačních mechanismů využívají ke komplexnosti svého účinku. Tyto postupy pak lze velmi vhodně využít u primárních nespecifických poruch imunity, které jsou souhrou změn životního prostředí a životního stylu stále častější.
Z klinického hlediska přitom jde o oba póly vychýlené reaktivity imunitního systému – imunodeficience i alergické/atopické reakce. Podívejme se na některé možnosti, které fyziologickým způsobem dokáží narušené regulace imunitního systému ovlivnit.

Imunomodulační účinnost imunoglukanu

Recidivující infekce

Imunomodulace má dnes svoje pevné místo v léčbě, respektive prevenci recidivujících respiračních, urogenitálních nebo dermálních infekcí. V praxi je využívána řada imunomodulačních látek, nicméně jen u několika z nich jsou k dispozici kontrolované klinické studie. Jednou z těchto látek je imunoglukan, biologicky aktivní polysacharid (1,3/1,6 beta-glukan) izolovaný z hlívy ústřičné (*Pleurotus ostreatus*).

Z hlediska mechanismu ovlivnění imunitního systému jsou tyto látky označovány jako tzv. molekulární vzory asociované s patogenem. Tyto charakteristické molekulární struktury jsou rozpoznávány prostřednictvím specifických receptorů (tzv. receptory rozeznávající vzory – patterns recognition receptors) a komplementového receptoru pro rozštěpenou C3b složku komplementu (iC3b) na povrchů makrofágů a fagocytů a ve své podstatě „upozorňují" organismus na přítomnost fungální infekce. Klíčovou úlohu v aktivaci imunitního systému hraje interakce s dendritickými buňkami, které představují nejvýznamnější populaci antigen-prezentujících buněk.[1] Dochází k aktivaci makrofágů, jež jsou kromě fagocytózy a cytotoxické aktivity dále schopny secernovat více než stovku aktivních substancí. Některé z nich mají baktericidní účinek (například lysozym, složky komplementu) a účastní se důležitých imunomodulačních procesů také prostřednictvím sekrece řady cytokinů. Aktivaci nespecifické imunitní odpovědi tak následuje i ovlivnění specifické složky imunity, zvyšují počet a aktivitu NK buněk, stimulují fagocytární aktivitu a zvyšují postvakcinační produkci protilátek.[2,3,4]

Z hlediska chování v organismu je pro působení těchto polysacharidových struktur charakteristická nevstřebatelnost z trávicího traktu (nestravitelnost v důsledku nepřítomnost ß-glukanázy u člověka). Samotná účinná látka tak neproniká do systémové cirkulace, nezatěžuje metabolické pochody, nehrozí riziko předávkování nebo farmakokinetických lékových interakcí. Z toxikologického hlediska se tak vyznačuje velmi dobrým bezpečnostním profilem. Působení po perorální aplikaci vyvolává aktivaci imunokompetentních buněk v Peyerových plátech v slizniční stěně střeva. Až aktivované buňky z Peyerových plátů se následně dostávají do systémové cirkulace a jsou zachytávány v cílových tkáních, kde dochází k jejich diferenciaci, proliferaci a spouštění další aktivační kaskády.

Pro biologický účinek je však velmi důležitá větvená struktura polysacharidové molekuly s glykosidickými vazbami v pozicích β(1,3) a β(1,6).[5] Beta-glukany z různých zdrojů (a izolované různými typy výrobních procesů) se vyznačují různým stupněm a typem větvení, což může velmi výrazně ovlivňovat imunomodulační aktivitu.[6] V buněčné stěně hub jsou tyto strukturální polysacharidy obsaženy zejména ve střední vrstvě stěny; na povrchu je volně dostupná pouze malá část. Odstraněním nepotřebných částí (např. povrchových glykoproteinů a kotevních proteinů) se velmi významně zvýší schopnost β-glukanu interagovat s cílovými imunitními buňkami – odhalí se tím podstatně větší část vzorů PAMP rozpoznávaných nespecifickou imunitou. Zároveň musí být izolace dostatečně šetrná, aby při tomto zpracování nedošlo ke štěpení dlouhých vláknitých polysacharidových řetězců a větvení, protože polysacharidy s narušenou přirozenou strukturou (s nedostatečným větvením či nízkou molekulární hmotností) ztrácejí imunomodulační účinnost. U klinických aplikací tak nelze účinnost paušalizovat, ale je potřebné důsledné rozlišování na základě klinické dokumentace, specifické pro zcela konkrétní typ β-glukanu, resp. konkrétní komerční výrobek (rozhoduje též použitá farmaceutická technologie a léková forma).

S ohledem na množství klinických zkušeností patří látka označovaná jako imunoglukan k nejlépe popsaným imunomodulačním polysacharidům používaným u běžných respiračních infekčních onemocnění. Jeho použití je rozšířeno a zdokumentováno jak u dětské, tak dospělé populace. Za největší studii hodnotící účinnost a bezpečnost imunoglukanu u dětí je možno považovat česko-slovenskou multicentrickou pediatrickou studii, která hodnotila vliv imunoglukanu na frekvenci infekcí horních cest dýchacích (IHCD) u dětí.[7] Do studie se zapojilo 28 pediatrů prvního kontaktu z Česka a Slovenska, byly zařazeny děti ve věku 3–7 let s výskytem 5 a více IHCD léčených antibiotiky za předchozí rok. Pacienti užívali sirup s obsahem imunoglukanu po dobu 6 měsíců. Statisticky významně příznivý účinek mělo užívání sirupu u 71,2 % sledovaných dětí. U těchto dětí došlo ke snížení frekvence respiračních infekcí v následujícím roce o více než polovinu (60 %). Pokud se u nich

EDUKAFARM farmi news LA RIVISTA DEL FARMACISTA PER IL FARMACISTA

tyto infekce vyskytly, ve většině případů nebyla pro terapii potřebná antibiotika a postačovala symptomatická léčba. Zlepšení klinického stavu těchto dětí bylo doprovázeno i pozitivní změnou imunologických laboratorních parametrů (CD16/56, fagocytová aktivita).

V další, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studii[8] byla sledována skupina 175 dětí ve věku 5,65±2,39 roků s více než 5 respiračními infekcemi za posledních 12 měsíců. Pacienti byli randomizovaní do aktivního ramena, kde byli léčeni imunoglukanem ve formě sirupu po dobu 6 měsíců, a do ramena s „aktivním placebem" – vitaminem C. Výsledky ukázaly, že podávání imunoglukanu snížilo frekvenci respiračních infekcí a celkovou nemocnost. Imunoglukan signifikantně zvýšil plazmatickou koncentraci všech tří izotypů imunoglobulinů (IgG, IgA, IgM), a to hlavně během podávání léčby. Celkový počet CD3+, CD4+ a CD8+ T-lymfocytů zůstal ve skupině imunoglukanu stabilní, přičemž ve skupině placeba pomalu klesal. Na konci studie byl celkový počet CD8+ T-lymfocytů v aktivním rameni signifikantně vyšší než v rameni placeba. Studie tak prokázala imunostimulační účinnost imunoglukanu u dětí, a to jak v klinické, tak laboratorní oblasti.

U dospělých byla dokumentována imunostimulační účinnost imunoglukanu u jedinců zatěžovaných fyzickou aktivitou (sportovci) a výsledky těchto studií byly publikovány v renomovaných odborných časopisech. V randomizované a dvojitě zaslepené studii[9] byl u vrcholových sportovců (běžkařů) sledován vliv podávání imunoglukanu na okamžitou odezvu imunitního systému po akutní fyzické zátěži. Tato zátěž představuje stres, který u skupiny sportovců užívajících placebo vyvolal téměř třetinové snížení aktivity NK T-lymfocytů. U sportovců užívajících imunoglukan však autoři nezjistili žádné významné změny, což svědčí pro rychlý imunostimulační účinek imunoglukanu.

Druhá studie[10] sledovala dlouhodobý prospěšný vliv podávání imunoglukanu u intenzivně trénujících dospělých sportovců (vodáků a triatlonistů) na základní imunologické parametry a charakter respiračních onemocnění. Oproti skupině užívající placebo byl při stejné fyzické zátěži v průběhu 3měsíčního podávání imunoglukanu pozorován významně lepší stav imunity, dokumentovaný jak zlepšením laboratorních parametrů (významně vyšší počet NK buněk a vyšší fagocytová aktivita), tak výrazně méně závažným průběhem onemocnění horních cest dýchacích.

Velkým přínosem těchto studií je především potvrzení účinnosti u specifické dětské populace, kde máme obecně relevantních klinických studií velmi málo, a také v reálných zátěžových podmínkách, protože je obecně známo, že k oslabení imunitního systému může vést jak nadměrná fyzická, tak i psychická zátěž. V obou případech dlouhodobý stres vede k uvolňování řady stresových mediátorů a hormonů (noradrenalin, kortisol atd.), jež jsou považovány za faktory vedoucí k narušení funkce imunity. Vysokou fyzickou zátěž lze do určité míry považovat za ekvivalent psychické zátěže (stres) a získané výsledky je možno relevantně aplikovat i na běžnou dospělou populaci.

Antialergenní potenciál imunoglukanu

K dalším imunomodulačním účinkům beta-(1,3/1,6)-D-glukanů (imunoglukanu) patří možné protialergické působení dané ovlivněním diferenciace lymfocytů Th1/Th2 ve smyslu podpory Th1 imunitní odpovědi. Vznik přecitlivělé alergické reakce se dnes vysvětluje jako dysbalance regulačních linií lymfocytů Th1 a Th2, kde převaha Th2 lymfocytů vede k rozvoji alergického fenotypu. Diferenciaci lymfocytů Th1/Th2 ve smyslu podpory „protialergenní" linie Th1 zprostředkovává beta-glukany indukovaná tvorba interleukinu-12 a klinický efekt těchto pozorování popisuje už i několik studií u lidí. Např. při podávání beta-1,3-D-glukanu pacientům s alergickou rinitidou (potvrzená přecitlivělost na pyl olivovníku) po dobu 12 týdnů byly na konci studie[11] prokázány významně nižší hladiny cytokinů produkovaných v Th2 (IL-4 a IL-5); naopak hladina IL-12, produkovaného zejména linií Th1 lymfocytů, významně stoupla (oproti placebu). Množství eozinofilů, považovaných za velmi důležité hráče v patologii alergického zánětu, po působení beta-glukanu signifikantně kleslo a autoři jej považují za vhodný doplněk k standardní terapii alergické rinitidy. V další studii se při perorálním podávaní beta-glukanu izolovaného z houby *Lentinus edodes* (lentinan) pozorovalo významné snížení příznaků pylové rinitidy a rinokonjuktivitidy (sekrece z nosu, kýchání, nazální kongesce a slzení); jakož i významné dlouhodobé snížení alergen-specifických i celkových IgE protilátek.[12] Perorálně podávaný beta-glukan významně u dospělých zlepšoval celkovou kvalitu života a jednotlivé alergické příznaky osob alergických na ambrózii.[13]

Kvalitní klinické podklady opět nacházíme u imunoglukanu, kdy se v randomizované, placebem kontrolované a dvojitě zaslepené studii[14] u dětí prokázalo, že podávání imunoglukanu vede u atopických/alergických dětí k významné normalizaci počtu eozinofilů (jakožto mediátorů alergického zánětu) a ke stabilizaci koncentrací celkových IgE v séru. To samozřejmě vybízí k intenzivnějšímu získávání dalších klinických zkušeností, které by u jinak stále častějších alergických onemocnění mohly přinést (i vzhledem k jinak výbornému bezpečnostnímu profilu) velmi cenný pomocný postup ke klasické léčbě alergií.

Další možnosti imunostimulace – prevence chřipky a bakteriálních superinfekcí

Chřipka a chřipkovitá onemocnění jsou typickým případem, kdy nakažlivost i vlastní akutní průběh jsou do velké míry určeny aktuálním stavem imunitního systému osoby vystavené infekční zátěži. Proto jsou jednou z cest prevence rutinně používané protichřipkové vakcíny. Jejich přínos je ze statistického hlediska nepopiratelný, nicméně v důsledku schopnosti chřipkového viru rychle proměňovat svůj genom, a tedy i charakteristické antigeny, také vždy

PharmDr. Vladimír Végh a kolektiv autorů
Edukafarm, Praha

Moderní farmakoterapie v gynekologii a porodnictví
Tomáš Fait, Michal Zikán, Jaromír Mašata a kol.

Maxdorf 2014, 477 str.
edice Jessenius
ISBN: 978-80-7345-403-6
Cena: 795 Kč

Publikace rozsáhlého kolektivu autorů vedeného doc. MUDr. Tomášem Faitem, Ph.D., je unikátní nejen v oblasti gynekologie, ale v celé současné české lékařské literatuře. Kniha je farmakoterapeutickým průvodcem, u každé nozologické jednotky je čtenář zasvěcenými radami veden od volby prvního léku až po léčbu komplikovaných klinických stavů.
Kniha je určena především gynekologům, užitečná bude také pro internisty či praktické lékaře.

do jisté míry limitovaný. Taktéž chřipkovitá onemocnění (influenza-like illnesses) či nemoci z nachlazení s velmi podobnými příznaky, avšak vyvolávané více než 200 antigenně odlišnými viry (rhinoviry, adenoviry, coronaviry, respiračně-syncytiální (RS) viry, metapneumoviry, parainfluenza viry) nemohou být specifickou vakcinací pokryty. Stimulace specifické humorální obranyschopnosti je poměrně specificky vymezená a neovlivňuje natolik buněčnou a slizniční imunitu. Podporou této primární fyziologické bariéry však lze dosáhnout významného posílení prevence i akutní obranyschopnosti.

Spojení prevence a imunity

Tuto cestu představuje léčivý přípravek Gunaprevac, který je určen nejen k prevenci a léčbě chřipky, ale i jejích bakteriálních komplikací. Patří mezi přípravky fyziologické regulační medicíny, vyznačující se využíváním nízkých dávek, účinných zejména v oblasti nanokoncentrací (ng/ml). Jde o kombinovaný léčivý přípravek s imunomodulačním a sliznice stabilizujícím účinkem. Účinné látky jsou v přípravku obsaženy v nízkých farmakologických koncentracích, které zajišťují preventivní a terapeutické působení při vysoké bezpečnosti. Podle charakteru účinků je lze rozdělit do dvou skupin – komponenty zaměřené na stimulaci imunity a komponenty zajišťující dlouhodobou stabilizaci slizniční integrity.

Do první skupiny patří *Anas barbariae cordis et hepatis extractum* (extrakt z kachních jater a myokardu) v koncentraci, která zajišťuje obsah antigenních segmentů virových partikulí. Působí protivirově prostřednictvím stimulace cytotoxických T-lymfocytů a NK buněk (natural killers) s následnou cytolýzou buněk napadených viry. Směs sérotypů inaktivované bakterie *Haemophilus influenzae* v nízké koncentraci posiluje protibakteriální imunitu prostřednictvím stimulace T1 lymfocytů. *Asclepias vincetoxicum*, extrakt z rostliny tolity lékařské, stimuluje vrozenou imunitu prostřednictvím makrofágů s následnou produkcí protivirově působícího interferonu gama. *Echinacea angustifolia* se vyznačuje obecně známým účinkem imunostimulačním, protizánětlivým a antiseptickým.

Druhou skupinu komponent přípravku tvoří látky, které mají preventivní, sliznici stabilizující efekt, umocněný přítomností aktivovaných cytotoxických lymfocytů, které tvoří až 80 % všech intraepiteliálních lymfocytů sliznic. Ve fázi probíhajícího onemocnění pak tyto látky ovlivňují symptomy. *Cuprum metallicum* chrání buňky před oxidativním stresem a v důsledku toho dosahuje stabilizujícího efektu na slizniční integritu. V léčebné strategii (v nízké koncentraci) je účinné při myalgiích. *Belladonna* svým dekongestivním, parasympatolytickým efektem přispívá k potlačení změn v zánětlivě změněných sliznicích. V léčebné strategii se využívá jejího bronchospasmolytického efektu. Cis-akonitát, který je alkaloidem obsaženým v *Aconitum napellus*, vstupuje do Krebsova cyklu a podporou tvorby buněčné energie napomáhá k optimalizaci slizniční integrity. Farmakologickým vlivem na napěťové kanály svalových a nervových vláken působí Aconitum jako analgetikum. Má i antipyretický efekt. Přípravek Gunaprevac se tak vyznačuje komplementárním působením pro svůj stimulující vliv na specifickou buněčnou imunitu a zároveň pro svůj sliznice stabilizující efekt.

Komplementaritu preventivního účinku dokumentuje prospektivní multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie,[15] která porovnávala preventivní účinnost tohoto přípravku a standardní protichřipkové vakcíny, včetně kombinace obou postupů. Celkem 176 dětí bylo randomizováno na skupinu, v níž byla podána chřipková vakcína, skupinu, kde byl podáván 8 týdnů Gunaprevac, skupinu, ve které byly kombinovány oba postupy, a skupinu placeba. Výsledky ukázaly, že vakcinace i aplikace přípravku chrání preventivně před chřipkovitým onemocněním ve srovnatelné míře, přičemž jednotlivým konkrétním formám postižení (např. rinitidě, faryngitidě) brání v míře odlišné a jeví se z tohoto hlediska jako komplementární.

V další kontrolované multicentrické studii byla porovnávána preventivní účinnost tohoto přípravku v prevenci infekcí horních cest dýchacích s bakteriálními lyzáty u 292 dětí v průběhu 165 denního sledování. Výsledky ukázaly, že ve skupině, kde byl preventivně podáván Gunaprevac, onemocnělo 38 % dětí, zatímco po podávání bakteriálního lyzátu onemocnělo 50 % dětí. Kombinovaný přípravek se jevil v této studii pro prevenci infekcí horních cest dýchacích účinnější než bakteriální lyzáty.[16]

Prevence a léčba alergií – fyziologická alergenová imunoterapie

Alergická rinitida (AR) představuje nejčastější formu respiračních alergických reakcí a její výskyt v populaci neustále roste. V Evropě postihuje až 15 % populace. I když bývá (zejména v počátečních stadiích) léčba zejména symptomatická, kauzální léčba – tj. navození tolerance vyvolávajícího antigenu – by měla být upřednostňována. Jednou z cest je specifická alergenová imunoterapie, která je založena na navození imunologické tolerance ovlivněním regulačních T-lymfocytů s doloženými změnami v interleukinové síti. Postupně dochází k přesunu od převahy Th2 typu lymfocytové imunitní odpovědi na Th1 odpověď. Th1 lymfocyty produkují ve zvýšené míře interleukin 10 a TGF-β, které způsobují přesmyk v B-lymfocytech z alergogenních IgE na IgA a IgG4.[17] Následkem tohoto komplexu imunitních dějů vede alergenová imunoterapie k potlačení eosinofilního zánětu a k remisi alergického onemocnění.

Hlavní aplikační cestu nízkodávkovaných alergenů dosud představovalo subkutánní podávání. Nové technologické postupy dnes umožňují využít bohatě prokrvenou sublingvální sliznici, v blízkosti které jsou uloženy také regionální lymfatické uzliny. Slizniční Langerhansovy dendritické buňky plní funkci antigen prezentujících buněk a jsou schopny migrovat do spádových lymfatických uzlin. Ve srovnání se subkutánní aplikací je sublingvální aplikace šetrnější, vhodnější především u dětí, vede k lepší compliance, přičemž z hlediska účinnosti se jedná o ekvivalentní postupy.[18,19]

Působeni na několika fyziologických úrovních

Toleranci nejčastějších rostlinných alergenů pomáhá navodit léčivý přípravek Guna-Allergy-Prev. Řadí se mezi přípravky fyziologické regulační medicíny, která se vyznačuje využíváním nízkých dávek účinných látek. Pro Guna-Allergy-Prev je charakteristická kombinace nízké dávky alergenů, cytokinů a dalších pomocných látek, jež vyvolávají specifickou alergenní imunomodulaci působením na regulační T-lymfocyty s následnou produkcí TGF-β a interleukinu 10 a regulují imunopatologickou nerovnováhu Th1/Th2 lymfocytů.

Jedním ze základních mechanismů účinku přípravku je specifická alergenová imunoterapie prostřednictvím nejčastějších pylových alergenů rostlin čeledi *Asteraceae* (*Phleum pratense*), Poaceae (*Ambrosia artemisiaefolia, Wyethia helenioides*) a čeledi *Urticaeae* (*Urtica urens, Parietaria offi cinalis*). Vybrané alergeny přitom umožňují navodit i širší imunitní toleranci, protože např. pyl *Phleum pratense* (bojínku lučního) má schopnost zkřížené reaktivity při aktivaci imunity s pyly dalších alergizujících travin apod.

Imunotoleranční účinek dále podporují cytokiny (interleukin 12 a interferon γ) ve fyziologických koncentracích. Interleukin 12 působí aktivačně na T-lymfocyty, je klíčovým cytokinem pro diferenciaci Th1 lymfocytů z progenitorových buněk a tím zvyšuje poměr Th1/Th2. Zvyšuje též cytotoxickou aktivitu NK buněk a cytotoxických T-

EDUKAFARM farmi news
LA RIVISTA DEL FARMACISTA PER IL FARMACISTA

-lymfocytů, stimuluje produkci IFN-γ a TNF-α. Protialergické působení je vyjádřeno inhibicí syntézy IgE indukované interleukinem 4. Interferon γ zvyšuje diferenciaci prekursorů lymfocytů do Th1 typu (prostřednictvím up-regulace transkripčního faktoru T-bet), snižuje aktivitu Th2. IFN-γ je primárním cytokinem charakteristickým pro Th1 lymfocyty, jejichž produkce je nejen tímto cytokinem stimulována, ale zároveň tyto buňky tento cytokin samy produkují, čímž je dále podporována diferenciace Th0 buněk směrem k Th1 lymfocytům. Jde o příklad pozitivní zpětné vazby, která vede k potlačení diferenciace Th0 buněk na Th2 lymfocyty. IFN-γ je proto pro protialergické působení velmi významný.

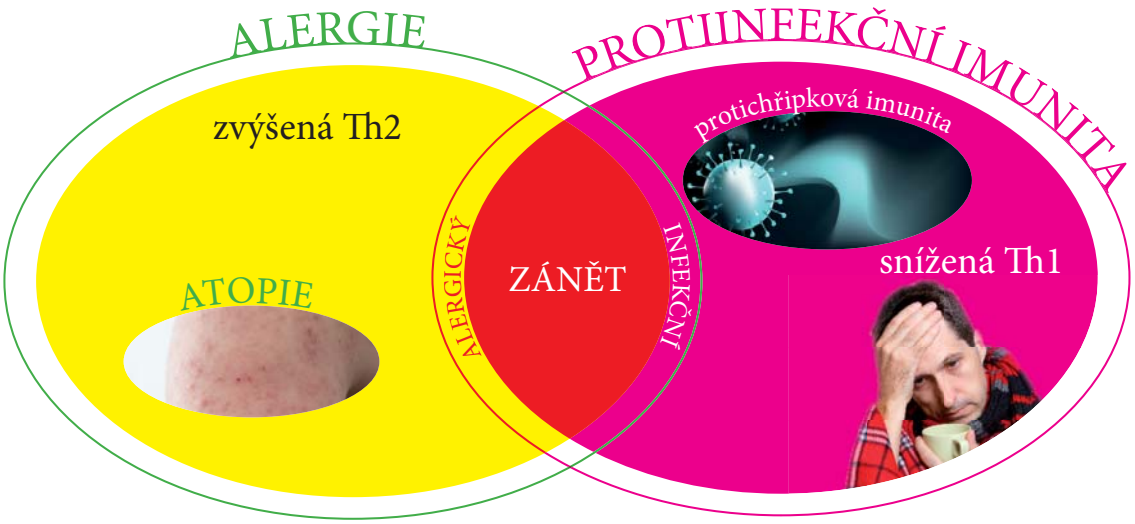
Další skupina komponent přípravku působí symptomaticky – brání rozvoji některých charakteristických alergických příznaků, například otoků, zčervenání a svědění kůže. V tomto směru účinkují v přípravku obsažené extrakty z léčivých rostlin *Asclepias vincetoxicum L.* (tolita lékařská), *Ribes nigrum* L. (rybíz černý), *Viburnum opulus* (kalina obecná) a homeopatika (*Histaminum hydrochloricum*, *Sulphur, Natrum sulphuricum, Manganum gluconicum*, *Arundo mauritanica*. K podpoře buněčného metabolismu a funkce Th2 buněk, jejichž produkci podporují v přípravku obsažené pyly a cytokiny, slouží komponenty Krebsova cyklu (*acidum citricum, natrium pyruvicum, acidum succinicum*).

Přípravek Guna-Allergy-Prev tak působí komplexně, na několika fyziologických úrovních. Účinky obsažených složek lze shrnout jako kauzální protialergické působení prostřednictvím specifické a nespecifické imunoterapie a obnovy Th1/Th2 rovnováhy podporou diferenciace směrem k Th1 lymfocytům a zároveň symptomatické působení zacílené proti vzniku charakteristických alergických příznaků.

Klinickou zkušenost popisuje ve své studii Arrighi.[20] U 167 pacientů s pozitivním prick-testy na sezónní alergeny ve věku 5 až 14 let se porovnávala účinnost přípravku Guna-allergy-prev a levocetirizinu v obvyklém dávkování (0,125 mg/kg). V průběhu studie byl v obou skupinách výskyt alergických příznaků srovnatelný, což značí obdobnou účinnost obou metod prevence. U žádného pacienta podstupujícího léčbu pomocí Guna-Allergy-Prev nebyly pozorovány nežádoucí vedlejší účinky. Naproti tomu u pacientů ve skupině preventivního užívání levocetirizinu uvádělo významně více pacientů ranní ospalost. Užívání přípravku Guna-Allergy-Prev tak vedlo k obdobnému preventivnímu účinku jako srovnávaný levocetirizin, jeho užívání však (na rozdíl od antihistaminika) nebylo provázeno vedlejšími účinky.

Závěr

Primární poruchy imunitní reaktivity (jak imunodeficience, tak hypersenzitivní reakce) mají většinou natolik nespecifickou vyvolávající příčinu (nebo spíše souhrn příčin), že specificky cílená léčba ve smyslu mechanistické interakce léčivo–cílová struktura není v klinické praxi použitelná. Naopak, klinická praxe poukazuje na uplatnění postupů, u kterých sice neznáme detailně přesné molekulární mechanismy účinku, jež však spoléhají více na autoregulační imunitní mechanismy. Působení fyziologických podnětů, jako je např. molekulární vzor asociovaný s patogenem u imunoglukanu, směs alergenních antigenů v perorální protialergické imunoterapii nebo nízkých koncentrací charakteristických virových a bakteriálních partikul, rozehrává komplexní imunitní regulační kaskádu a přitom umožňuje jejich vzájemnou synergii i komplementaritu s ostatními léčebnými postupy. Zaznamenané klinické zkušenosti pak stále více potvrzují životaschopnost tohoto přístupu.



Hygienická hypotéza, založená na rovnováze aktivity Th1 a Th2 lymfocytů, vysvětluje úzkou korelaci mezi klinicky sledovanou protiinfekční imunitou a alergickými projevy. Fyziologická stimulace Th1 vede k potlačení Th2 aktivity, což se projevuje snížením rizika alergických projevů u predisponovaných pacientů. Aktivní látky, které zasahují do Th1 aktivity zkříženou reakcí, regulují taktéž Th2 aktivitu a naopak. Mezi modulátory Th1 aktivity patří také účinná látka imunoglukan, aktivní látky v nanokoncentraci stimulující protichřipkovou obranu či nanokoncentrace pylů a cytokinů Th1 lymfocytů. Doprovodným efektem je zvýšení protialergenní obrany. Taktéž navození tolerance pomocí sublinguálně podávaných nízkých dávek alergenů vede k podpoře aktivity Th1 a snížení aktivity Th2, byť hlavním mechanismem účinku je aktivace regulačních Th s produkcí cytokinů interleukinu 10.

LITERATURA

1 Brown GD, Brown S: Immune recognition of fungal β-glucans. Cell Microbiol 2005; 7: 471–479.
2 Novak M, Vetvicka V. Beta-glucans, history, and the present: immunomodulatory aspects and mechanisms of action. J Immunotoxicol. 2008; 1: 47-57
3 Kim HS et al.: Stimulatory effect of β-glucans on immune cells. Immune Network 2011; 11: 191–195
4 Haladová E et al.: Immunomodulatory effect of glucan on specific and nonspecific immunity after vaccination in puppies. Acta Vet Hung 2011; 59: 77–86.
5 Novák M et al.: Glucans as biological response modifiers. Endocr Metab Immune Disord Drug Target 2009; 9: 67–75
6 Noss I et al Comparison of the potency of a variety of β-glucans to induce cytokine production in human whole blood. Innate Immun. 2013;19:10-9
7 Jeseňák M, et al.: Imunoglukan P4H v prevencii recidivujúcich infekcií dýchacích ciest v detskom veku. Čes Slov Pediat 2010; 65: 639–647
8 Jeseňák M et al.: Immunomodulatory effect of pleuran (β-glucan from Pleurotus ostreatus) in children with recurrent respiratory tract infections. Int Immunopharmacol 2013; 15(2): 395–399
9 Bergendiová K et al.: Pleuran (β-glucan from Pleurotus ostreatus) supplementation, cellular response and respiratory tract infections in athletes. Eur J Appl Physiol 2011; 111: 2033–2040
10 Bobovčák M et al.: Effect of Pleuran (β-glucan from Pleurotus ostreatus) supplementation on cellular immune response after intensive exercise in elite athletes. Appl Physiol Nutr Metab 2010; 35: 755–762
11 Kirmaz C et al. Effects of glucan treatment on the Th1/Th2 balance in patients with allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled study. Eur Cytokine Netw. 2005;16:128-34
12 Yamada J et al. Alleviation of seasonal allergic symptoms with superfine beta-1,3-glucan: a randomized study. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1119-26.
13 Talbott SM et al. β-Glucan supplementation, allergy symptoms, and quality of life in self-described ragweed allergy sufferers. Food Sci Nutr. 2013;1:90-101
14 Jesenak M, Banovcin P, Rennerova Z, Majtan J. β-Glucans in the treatment and prevention of allergic diseases. Allergol Immunopathol (Madr). 2014; 2: 149-56
15 Colombo M et al.: Comparative evaluation of Gunaprevac vs. vaccine for the prevention of influenza syndrome in paediatrics – a prospective, multicentric randomized, controlled clinical trial. Physiological Regulating Medicine 2007;(1): 3–10
16 Supino C. Prevenzione delle infezioni delle alte vie respiratorie in eta pediatrica con Omeogriphi: studio multicentrico controllato. La Medicina Biologica 2002(3):19-23
17 Akdis M, Adkis CA: Mechanism of allergen-specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunology 2007; 119: 780–789.
18 Bousquet J et al.: Sublingual Immunotherapy: validated! Allergy 2006; 61 (suppl. 81): 5–31
19 Canonica GW et al.: Sublingual Immunotherapy. WAO position paper 2009. Allergy 2009; 64 (suppl. 91): 1–59
20 Arighi A.: Prevence a léčba sezonní alergické rinitidy. Biotherapeutics 2012; 1: 10-15