

Chronický zánět a mikroimunoterapie

Dr. Lourdes Reig

Zánět je fyziologická reakce imunitního systému, která se spouští při detekci potenciálně škodlivých agens a/nebo při ohrožení integrity tkáně. Představuje samoregulovanou reakci s rychlým návratem k homeostáze. Dlouhodobá aktivace tohoto procesu zvyšuje riziko chronického zánětu, který je častým faktorem iniciace a progresu téměř všech neurodegenerativních, autoimunitních a dalších onemocnění, nemocí souvisejících se stářím a/nebo malignit.³⁻⁷

Zánětlivá reakce

Zánět je fyziologická reakce imunitního systému, která se spouští při detekci potenciálně škodlivých agens a/nebo při ohrožení integrity tkáně. Je to významný a prospěšný proces, díky němuž dochází k eliminaci poškozených buněk, dráždivých faktorů nebo patogenů. Zánět také podporuje regeneraci poškozené tkáně a/nebo obnovu její funkce.¹

Vzhledem ke své povaze je zánět samoregulovanou reakcí s rychlým návratem k homeostáze. Dlouhodobá aktivace tohoto procesu zvyšuje riziko chronického zánětu a tím i poškození integrity tkáně a navození imunoprese.² Neléčený zánět je častým faktorem u iniciace a progresu téměř všech neurodegenerativních a autoimunitních onemocnění, nemocí souvisejících se stářím a/nebo malignit.³⁻⁷

Vlastnosti chronického zánětu

Chronický zánět vzniká zpravidla následkem dlouhodobého působení škodlivých faktorů jako jsou infekční a toxické patogeny, poškozené buňky nebo molekuly vzniklé v důsledku abnormalit v regulačních mechanismech buněk. Tyto faktory mohou vést mimo jiné k nadměrné produkci prozánětlivých cytokinů a chemokinů, reaktivních sloučenin kyslíku a dusíku (ROS, RNS) a dalších molekul indukovaných lymfocyty a infiltrujícími do tkáně. Dlouhodobá nadměrná produkce těchto zánětlivých mediátorů a poškození okolních buněk přispívá k prodloužení akutního zánětlivého proce-

Chronický zánět vzniká následkem dlouhodobého působení škodlivých faktorů jako jsou infekční a toxické patogeny.

su, což vede k rozvoji chronického zánětu.⁴

Cytokiny účastníci se chronického zánětu můžeme rozdělit do dvou skupin: ty, které zprostředkovávají humorální reakce, například interleukin 4 (IL-4), IL-5, IL-6, IL-7 a IL-13; a ty, které zprostředkovávají buněčné reakce, jako je IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, interferony transformující nádorový růstový faktor beta (TGF- β) a faktor nádorové nekrózy alfa (TNF- α).⁸ Řada z nich se však může účastnit obou procesů zároveň. Mnohé vykazují také dvojitý účinek, buďto stimulující, nebo blokující tentýž proces v závislosti na jejich cílové buňce, jejím umístění a mikroprostředí.

Role zánětu u chronických onemocnění

Chronická onemocnění jsou dlouhodobé, pomalu progredující choroby. Zahrnu-

jí celou řadu různých stavů, například kardiovaskulární onemocnění, onkologické choroby, chronická respirační onemocnění, diabetes, neurologická a psychiatrická onemocnění, smyslové poruchy, degenerativní onemocnění pohybového aparátu, nemoci trávicího traktu, nemoci ústní dutiny, nemoci pohlavního a močového ústrojí, vrozené vývojové vady a kožní onemocnění.⁹ Podle amerického Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) jsou chronická onemocnění celosvětově příčinou zhruba 6 z 10 úmrtí a jejich léčba představuje 86 % celkových výdajů na zdravotní péči v USA.

Řada studií odhalila signifikantní souvislost mezi zánětem a chronickými onemocněními, zpravidla na základě přítomnosti biochemických markerů.^{5,10,11} Patří mezi ně především prozánětlivé cytokiny a chemokiny (jako je TNF- α nebo interleukiny 1, 6 a 8), ROS a RNS, angiogenní faktory, například vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), dále prostaglandiny, například prostaglandin E₂ (PGE₂), prozánětlivé enzymy, například cyklooxygenáza 2 (COX-2), matrixové metaloproteinázy (MMPs), adhezni molekuly a další faktory, včetně například C-reaktivního proteinu (CRP).³

Je nutno uvést, že exprese většiny těchto molekul je zprostředkovávána dvěma hlavními signálními drahami, které regulují především transkripční faktory NF- κ B (nukleární faktor κ B) a STAT3 (přenašeč signálu a aktivátor transkripce 3). Tyto dráhy se účastní také proliferace buněk a jejich přežití. Mnohé studie dokonce prokázaly

SLOŽENÍ PŘÍPRAVKU 2LINFLAM*

Interleukin 1 (IL-1)

Interleukin 1 Ra (IL-1 Ra)

Interleukin 2 (IL-2)

Interleukin 4 (IL-4)

Interleukin 6 (IL-6)

Interleukin 8 (IL-8)

Interleukin 10 (IL-10)

Interleukin 13 (IL-13)

Ciliární neurotrofický faktor (CNTF)

Leukemii inhibující faktor (LIF)

Onkostatin M (OSM)

Růstový faktor z krevních destiček (PDGF)

Prostaglandin E2 (PGE2)

Rantes

Transformující růstový faktor beta (TGF-β)

Faktor nádorové nekrózy alfa (TNF-α)

Specifická nukleová kyselina SNA® - INFLAMa-01

Specifická nukleová kyselina SNA® - INFLAMb-01

*Účinné složky použité v přípravku **2LINFLAM** mají za cíl **zvyšovat**, **snižovat** nebo **udržovat** biologickou aktivitu látek ovlivňujících různými mechanismy průběh chronického zánětu.

ly klíčovou roli NF-κB v aktivaci a mediaci chronických zánětlivých reakcí a jejich souvislost s řadou onemocnění včetně kardiiovaskulárních chorob, diabetu, malignit a osteoporózy.¹²⁻¹⁶

Příklady chronických onemocnění, u

nichž byly odhaleny vysoké hladiny prozánětlivých molekul:

- Autoimunitní onemocnění jako je revmatoidní artritida nebo roztroušená skleróza¹⁷⁻¹⁹
- Onkologická onemocnění^{10,20}
- Kardiovaskulární onemocnění^{10,21}

- Neurologické choroby a onemocnění asociované se stářím, jako je Alzheimerova a Parkinsonova choroba^{4,5,22,23}
- Metabolická onemocnění, jako je obezita, metabolický syndrom a diabetes^{10,20,24,25}
- Zánětlivá onemocnění střev²⁶.

Nadměrná aktivace osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HPA) a nedostatečná sekrece endogenních glukokortikoidů

**TNF-α, IL-1, TGF-β,
IL-1 Ra, IL-13**

Nadměrná exprese matrixových metaloproteináz (MMPs) a produkce angiogenních faktorů
TNF-α, IL-1, RANTES, IL-13

Zvýšená zánětlivá aktivita onkostatinu M (OSM) upřednostňující vysoké hladiny leptinu a dalších zánětlivých mediátorů

TNF-α, IL-1, IL-1Ra, OSM



Zvýšení hladiny prostaglandinu E2 (PGE2)
TNF-α, IL-1, PGE2, IL-10

Hemostatické změny s tvorbou trombů a sníženou fibrinolytickou aktivitou, odvozené od:

a nadměrné exprese inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1 (PAI-1) a dalších faktorů
TNF-α, IL-1, CNTF, PDGF

b dysfunkce štítné žlázy v důsledku oxidativního stresu
TNF-α, IL-1, IL-10, IL-2

Nadměrná produkce prozánětlivého leptinu způsobená nerovnováhou hormonů štítné žlázy

TNF-α, IL-1, LIF, IL-4, IL-8

Obr. 1. Sekvenční schematické znázornění účinku mikroimunoterapeutického přípravku **2LINFLAM** při patologickém zánětu a jeho cíle na různých úrovních.

Složení přípravku **2LINFLAM** bylo navrženo na základě následujícího sekvenčního mechanismu:

1. Osa hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA) a endogenní glukokortikoidy

Glukokortikoidy jsou steroidní hormony, které hrají klíčovou roli v udržování homeostázy těla. Regulují mnoho fyziologických procesů, včetně intermediárního metabolismu, imunitní funkce, skeletálního růstu, kardiovaskulární funkce, reprodukce a kognice.²⁷⁻²⁹ Vznikají a jsou uvolňovány kůrou nadledvin a jsou řízeny osou hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA). Jejich syntéza závisí na aktivitě dvou 11beta-hydroxysteroidních dehydrogenáz (11 β -HSD).³⁰

11 β -HSD1 má za úkol transformovat kortizon na aktivní kortizol a katalyzovat nitrobuňčnou regeneraci glukokortikoidů, zejména v játrech, tukové tkáni a v mozku.

11 β -HSD2 je enzym, který deaktivuje glukokortikoidy, kortizol i kortikosteron a na-

chází se zejména v ledvinách, placentě a v tlustém střevě.³⁰⁻³³

Aktivita osy HPA a produkce glukokortikoidů se zpravidla zvyšuje při zánětlivých procesech.^{30,34-37} Při dlouhodobém patologickém zánětu hrají glukokortikoidy dokonce klíčovou roli ve fyziologických reakcích zaměřených na eliminaci zánětu, a to jak na úrovni systémové, tak na úrovni specifické tkáně. Antagonizují účinek zánětlivých cytokinů jako je TNF- α nebo IL-1 a potlačují kritické signální dráhy včetně těch, které jsou zprostředkovávány NF- κ B.³

Bylo popsáno, že vyšší náchylnost k zánětlivým a autoimunitním onemocněním by mohla souviset s narušením aktivity osy HPA a nedostatečnou systémovou produkcí endogenního kortizolu. U chronických zánětlivých onemocnění byla prokázána rezistence na glukokortikoidy.³⁹⁻⁴¹ Tyto typy nerovnováhy by mohly souviset se vzorci exprese enzymu 11 β -HSD1, který se účastní transformace kortizonu na kortizol, a také s abnormalitami v signalizaci glukokorti-

koidového receptoru (GR).^{35-37,39,42,43} Studie dokonce odhalují, že jak IL-1 α , tak IL-1 β mohou blokovat translokaci GR⁴⁴ a že TNF- α má inhibující účinek na jejich funkci. Oproti tomu protizánětlivé cytokiny jako TGF- β mohou modulovat aktivaci osy HPA a antagonizovat sekreci faktorů podílejících se na uvolňování kortizolu⁴⁶.

Bylo také zjištěno, že vysoké koncentrace prozánětlivých cytokinů mohou zvyšovat expresi 11 β -HSD1⁴⁷. Existují dokonce důkazy o tom, že jeho deficit nebo inhibice zhoršují průběh akutní zánětlivé reakce. Projevují se také určité spory ohledně role tohoto enzymu v rámci chronického zánětu. Současné studie ukazují, že deficit může působit prospěšně například při metabolickém zánětu (při ateroskleróze, obezitě, diabetu...),³² ale i negativně například při zánětlivém onemocnění střev nebo revmatoidní artritidě. Při těchto onemocněních by inhibice 11 β -HSD1 mohla vést ke zhoršení fibrózy a angiogeneze, tedy procesů souvisejících s progresí chronického poškození tkání.^{32,33,48}

Cíle mikroimunoterapie:

TNF- α
IL-1
TGF- β
IL-1Ra
IL-13

Modulovat přehnanou aktivaci osy HPA a variace v expresi 11 β -HSD1/HSD2, ale také rezistenci na glukokortikoidy a poruchy v signalizaci GR receptorů. Z tohoto pohledu je cílem přípravku **2LINFLAM** omezit abnormality zprostředkované prozánětlivými cytokiny v signalizaci glukokortikoidů a stimulovat působení jejich antagonistů: IL-1Ra a TGF- β , cytokinů, které mohou působit proti sekreci faktorů uvolňování kortizolu. Díky své schopnosti zvyšovat expresi 11 β -HSD2 má přípravek **2LINFLAM** za úkol také modulovat působení IL-13 bez podpory nerovnováhy glukokortikoidů, která by mohla vznikat z nadbytku tohoto cytokinu.^{49,50}

2. Produkce prostaglandinu E2

Prostaglandin E2 (PGE2) je lipidový mediátor produkovaný z kyseliny arachidonové (AA) působením cyklooxygenázy.⁵¹ Je nepostradatelný pro řadu biologických funkcí jako je regulace imunitních reakcí, krevní tlak, gastrointestinální integrita a fertilita.⁵² Syntéza nebo deregulovaná degradace PGE2 bývá spojována s celou řadou patologických stavů.⁵³

Mezi jeho funkce patří také prozánětlivé působení. PGE2 se syntetizuje v zaníc-

ené tkáni a přispívá ke klasickým projevům zánětu: zarudnutí, otoku a bolesti.⁵⁴ Kromě toho také reguluje produkci cytokinů v dendritických buňkách a posiluje diferenciaci T buněk.⁵⁵ PGE2 působí rovněž v synergii se zánětlivými mediátory jako je TNF- α a podporuje NF- κ B-dependentní genovou transkripci a expresi,⁵⁶ což je dráha, na niž také závisí exprese enzymu COX-2.^{57,58}

Na druhou stranu může PGE2 působit prozánětlivě cestou inhibice protizánětlivých

vých funkcí. V této souvislosti PGE2 blokuje produkci IL-10, což je cytokin inhibující aktivitu NF- κ B v monocytech, makrofázích a T buňkách⁵⁹ interferencí jeho produkce CD4 T buňkami.⁶⁰

V neposlední řadě je nutno dodat, že silné prozánětlivé cytokiny (TNF- α , IL-1 a IL-6) mohou indukovat uvolňování glukokortikoidů a přímo či nepřímo tak stimulovat produkci prostaglandinu E2,⁶¹⁻⁶⁴ což souvisí s aktivací osy HPA.^{65,66}

Cíle mikroimunoterapie:

PGE2
TNF- α
IL-1
IL-10

Zharmonizovat syntézu a omezit účinek prostaglandinu E2 a dalších zúčastněných zánětlivých mediátorů působením na COX-2.

Dále je cílem stimulovat důležité inhibitory hlavních zánětlivých drah, jako je IL-10, který interferuje s expresí.

NF- κ B v monocytech, makrofázích a T lymfocytech.

3. Trombotická onemocnění, snížená aktivita inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1 (PAI-1) a další poruchy koagulace

U zdravých jedinců omezují trombotickou reakci přirozené antikoagulační mechanismy. Avšak při zánětu jsou tyto dráhy potlačeny prozánětlivými mediátory. Vedle dalších poruch hemostázy se zvýšenou prokoagulační aktivitou zánět zvyšuje hladiny inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI-1)^{67,68}. PAI-1 inhibuje enzymy tPA a uPA, serinové protézy, které transformují plazminogen na plazmin.⁶⁹⁻⁷² To vede k degradaci komponentů extracelulární hmo-

ty, jakou jsou proteoglykany, fibronectin a laminin, a k usnadnění migrace leukocytů při opravách a aktivaci matrixových metaloproteáz (MMPs).⁷⁰ Inhibice zprostředkovaná PAI-1 způsobuje snížení fibrinolytické aktivity.^{72,73} Bylo zjištěno, že zvýšená aktivita PAI-1 souvisí s epizodami chronického zánětu, metabolickým syndromem, inzulínovou rezistencí, infiltrací makrofágů a dalšími, jakož i s vyšším rizikem rozvoje kardiovaskulárních onemocnění z důvodu trombotických poruch a vzniku krevních sraženin.⁷⁴

Různé zánětlivé mediátory také mohou zvyšovat počet krevních destiček a jejich

schopnost reagovat na trombin.^{73,75} Destičky hrají roli v řadě trombotických poruch pro jejich schopnost agregovat se a tvořit sraženiny v reakci na aktivaci,⁷⁶ a mají tak vliv na vznik autoimunitních a zánětlivých onemocnění. Různé destičkové markery byly odhaleny u případů systémových onemocnění jako jsou lupus erythematosus, revmatoidní artritida, systémová skleróza, spondyloartropatie vaskulitidy a u několika dalších autoimunitních a zánětlivých onemocnění. U většiny z nich destičky cirkulují v aktivovaném stavu a mají sklon vytvářet imunitní komplexy s dalšími zánětlivými buňkami.⁷⁷

Cíle mikroimunoterapie:

TNF- α
IL-1
CNTF
PDGF

Snižovat hladiny PAI-1 prostřednictvím omezení vlivu zánětlivých mediátorů, jako je TNF- α a IL-1. Dále je cílem opět nastolit hemostatickou rovnováhu modulující jak trombopoézu a antikoagulační aktivity prostřednictvím využívání (mimo jiné) regulačních faktorů tohoto procesu jako je CNTF (ciliární neutrotrófký faktor), tak stimulovat expresi trombomodulinu a tím předcházet transformaci fibrinogenu na fibrin využíváním PDGF (destičkový růstový faktor).

4. Dysbalance hladin hormonů štítné žlázy

Hormony štítné žlázy působí jako pleiotropní regulátory buněčného růstu, diferenciace a proliferace. Účastní se řady metabolických procesů, například regulace spotřeby kyslíku téměř ve všech tkáních a jejich ochrany proti oxidativnímu stresu. 5-trijodotyronin (T₃) se tvoří v periferních tkáních,^{78,79} zejména z tyroxinu (T₄), a to působením jodotyroninových dekodáz. Enzymy dekodázy typu 1, 2 a 3 (D₁, D₂ a D₃) jsou významné pro účinný mechanismus aktivace (D₁ a D₂) nebo inaktivace (D₃) hormonů štítné žlázy.^{79,80}

Důležité je, že hormony štítné žlázy se podílejí na regulaci řady zásadních genů včetně genů bílkovin plazmy, onkogenů, zánětlivých genů a komponentů systému koagulace.⁸¹ Bylo zjištěno, že dysfunk-

ce štítné žlázy ovlivňuje hemostatickou funkci, takže pacienti s tímto onemocněním často vykazují abnormality systému koagulace.⁸²⁻⁸⁴ Pacienti s hypotyreózou (i se středně těžkou nebo subklinickou), mají obvykle vysoké riziko kardiovaskulárních onemocnění se zvýšenou srážlivostí a omezenou fibrolytickou aktivitou.⁸⁵⁻⁸⁷

Chronické zánětlivé a autoimunitní stavy velmi často zahrnují změny v metabolismu hormonů štítné žlázy související s přítomností oxidativního stresu.⁸⁸⁻⁹⁰ Mezi tyto dysfunkce štítné žlázy patří zejména syndrom netyreoidálního onemocnění (NTIS),⁸⁸ hypotyreóza charakterizovaná sníženou konverzí T₄ na T₃ inhibicí dekodázy-1, hormon aktivujícího enzymu.

Oxidativní stres také přispívá k inhibici D₂ a stimulaci aktivity D₃.^{91,92} Jak hyperty-

reóza, tak hypotyreóza vyvolávají oxidativní stres různými mechanismy, čímž přispívají k začarovanému kruhu tyreoidální agrese.⁸⁸

V několika studiích byla zjištěna souvislost mezi výskytem dysfunkcí štítné žlázy, včetně autoimunitních případů, a zánětlivou signalizací zprostředkovanou cytokiny. Bylo například pozorováno, že TNF- α může snižovat hladiny T₃ a TSH (hormonu stimulujícího štítnou žlázu) v séru,⁹³ a že IL-1 inhibuje enzym D₁.^{94,95} Bylo také popsáno, že IL-2 může inhibovat funkci štítné žlázy, zatímco protizánětlivý cytokin IL-10 může chránit proti autoimunitní tyreoiditidě⁹⁶ a inhibovat produkci IL-17 TCD₄⁺ lymfocyty. Tato syntéza IL-17 je kritická v patogenezi autoimunitních a zánětlivých onemocnění včetně onemocnění štítné žlázy.⁹⁷

Cíle mikroimunoterapie:

TNF- α
IL-1
IL-10
IL-2

Znovunastolení hormonální rovnováhy, regulace exprese prozánětlivých genů podílejících se na dysfunkci štítné žlázy jako je TNF- α a IL-1, a dále cytokinů, které zvyšují oxidativní stres a snižují hladiny T₃ a TSH. Přípravek **2LINFLAM** využívá také IL-10 s cílem snižovat infiltraci lymfocytů a tím zmírňovat progresi choroby. Přípravek **2LINFLAM** je dále orientován na modulaci IL-2, protože dokáže podporovat regulační aktivitu T buněk, avšak bez inhibice funkce štítné žlázy stimulované TSH.

5. Vysoké hladiny prozánětlivého leptinu

Z četných studií vyplývá, že leptin, hormon produkovaný zejména adipocyty a související s kontrolou chuti k jídlu, se podílí na patogenezi chronického zánětu.⁹⁸ Ačkoli bývá spojován se stavy systémového zánětu při obezitě, je také známo, že podporuje rozvoj kardiovaskulárních onemocnění, diabetu 2. typu, autoimunitních chorob, zánětlivých onemocnění střev a malignit.^{99,100}

Některé studie naznačují, že hladiny leptinu jsou významně vyšší u pacientů se subklinickým hypotyreoidismem,^{101,102} a že existuje vztah mezi hladinou hormonů štítné žlázy v krvi a metabolismem leptinu.¹⁰³

Leptin stimuluje aktivaci přirozené imunity včetně dendritických buněk, monocytů, makrofágů, neutrofilů a přirozených zabíječů – NK buněk.^{98,104-106} Tento hormon také zvyšuje expresi leukocytového antige-

nu HLA-DR a stimuluje produkci zánětlivých cytokinů jako jsou IL-6 nebo TNF- α v monocytech,¹⁰⁷ cytokinů, které se účastní zánětlivé hyperleptinémie.¹⁰⁸ Leptin také stimuluje chemotaxi neutrofilů a uvolňování reaktivních sloučenin kyslíku.¹⁰⁹ Dále podporuje aktivaci T buněk a reakci typu Th1, zvyšuje produkci interferonu gama (IFN- γ) a IL-2, jakož i supresi produkce cytokinů typu Th2 jako je IL-4.¹¹⁰

Cíle mikroimunoterapie:

TNF- α
IL-1
IL-4
IL-8

Snížit expresi leptinu inhibicí působení zánětlivých cytokinů jako je leukémii inhibující faktor (LIF) odpovědný za zvyšování hladin leptinu.¹¹¹ Dále je cílem modulace vlivu dalších mediátorů, například IL-4, cytokinu s protizánětlivými účinky zprostředkovanými supresi produkce IL-1 nebo TNF- α ^{112,113} a IL-8, prozánětlivého faktoru podporujícího angiogenezi a progresi rakoviny, je-li nadměrně vyjádřen.

6. Signalizace zprostředkovaná onkostatinem M

Onkostatin M (OSM) je součástí rodiny cytokinů IL-6. Jeho exprese je regulována různými mediátory včetně leptinu¹¹⁴ a prostaglandinu E2.¹¹⁵ Onkostatin M je vylučován různými typy buněk včetně lymfocytů, makrofágů a neutrofilů, mohou jej však produkovat také nádorové buňky.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Působí jako hemostatický prostředek při zánětlivých reakcích^{119,120} a aktivuje signalizační kaskády

zapojené do regulace lokálních a systémových reakcí, například těch, které zprostředkovává STAT3, MAPK (mitogenem aktivované proteinové kinázy) a NF- κ B.^{121,122} Bylo prokázáno, že OSM může podporovat patologické stavy asociované s chronickým zánětem, mezi jinými například osteoartritidou, Alzheimerovou chorobou, zánětlivými onemocněními kůže, kardiovaskulárními onemocněními a aterosklerózou.¹²³

Na druhou stranu však různé studie na-

značují, že v závislosti na buněčném mikroprostředí může OSM zprostředkovávat jak prozánětlivé, tak protizánětlivé působení.^{120,124} V této souvislosti je třeba zmínit, že OSM dokáže jak inhibovat účinek prozánětlivých cytokinů jako je TNF- α , GM-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů) a IL-8 ve fibroblastech,¹²⁵ tak zvyšovat polarizaci M1 prozánětlivých makrofágů a protizánětlivého fenotypu M2¹²⁶ v adipózní tkáni.

Cíle mikroimunoterapie:

TNF- α
IL-1
IL-1Ra
Onkostatin M

Omezit působení prozánětlivých cytokinů aktivovaných OSM, jako jsou IL-1 a TNF- α , při současně stimulaci jejich antagonistů včetně IL-1Ra. Přípravek **2LINFLAM** zároveň moduluje protizánětlivé působení OSM.

7. Degradace mimobuněčné hmoty zprostředkovaná metaloproteinázami

Matrixové metaloproteinázy (MMPs) jsou endopeptidázy, které se účastní degradace a remodelace extracelulární hmoty (ECM) hydrolýzou jejích komponentů. U chronicky zanícených tkání vznikají fragmenty ECM v důsledku působení MMP a podporují aktivaci imunitních buněk, čímž udržují zánětlivou reakci.^{127,128}

a upřednostňují indukci proangiogenních faktorů běžně přítomných při chronických a degenerativních onemocněních.¹²⁹⁻¹³¹

Bylo prokázáno, že prozánětlivé cytokiny, například IL-1, TNF- α nebo RANTES indukuje sekreci různých druhů MMP,¹³²⁻¹³⁵ zatímco protizánětlivé cytokiny jako IL-10 mohou inhibovat jejich expresi nebo stimulovat jejich inhibitory.¹³⁶ Další prozánětlivé cytokiny,

jako jsou IL-6 a OSM, mohou také stimulovat expresi inhibitorů MMP.^{137,138}

TNF- α Zvýhodnit regulovanou expresi typů MMP, kontrolovat patologické účinky jejich dysbalancí jako je excesivní degradace ECM. Přípravek **2LINFLAM** dále snižuje působení prozánětlivých a proangiogenních cytokinů jako je RANTES a moduluje efekt cytokinů typu IL-6 na bázi jeho pozitivní reakce na hladinu inhibitoru MMP.

Cíle mikroimunoterapie:

TNF- α
IL-1
RANTES
IL-6

Zvýhodnit regulovanou expresi typů MMP, kontrolovat patologické účinky jejich dysbalancí jako je excesivní degradace ECM. Přípravek **2LINFLAM** dále snižuje působení prozánětlivých a proangiogenních cytokinů jako je RANTES a moduluje efekt cytokinů typu IL-6 na bázi jeho pozitivní reakce na hladinu inhibitoru MMP.

8. Specifické nukleové kyseliny

SNA INFLAM Ma1 SNA INFLAM Ma2

V přípravku **2LINFLAM** jsou použity různé specifické oligonukleotidy, jejichž cílem je potlačit sekvenční genů prozánětlivého charakteru.

Závěr

Přípravek **2LINFLAM** působí na různých úrovních a účinkuje na různé mechanismy podílející se na chronickém zánětu. **2LINFLAM** pomáhá imunitnímu systému potlačovat zánětlivé jevy a zabránit v jejich přetrvávání. Jeho sekvenční skladba může působit v synergii s dalšími formami léčby v kontextu individualizované terapeutické strategie u konkrétního pacienta.

Literatura

1. Medzhitov, R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 454, 428–435 (2008).
2. Kanterman, J., Sade-Feldman, M. & Baniyash, M. New insights into chronic inflammation-induced immunosuppression. *Semin. Cancer Biol.* 22, 307–318 (2012).
3. Prasad, S. & Aggarwal, B. B. Chronic Diseases Caused by Chronic Inflammation Require Chronic Treatment: Anti-inflammatory Role of Dietary Spices. *J. Clin. Cell. Immunol.* 5, 1–11 (2014).
4. Franceschi, C. & Campisi, J. Chronic inflammation (Inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *Journals Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 69, S4–S9 (2014).
5. Pawelec, G., Goldeck, D. & Derhovanessian, E. Inflammation, ageing and chronic disease. *Curr. Opin. Immunol.* 29, 23–28 (2014).
6. Merched, A. J. Inflammation in chronic and infectious diseases. *Clin. Chim. Acta* 413, 1–2 (2012).
7. Du, C., Bhatia, M., Tang, S. C. W., Zhang, M. & Steiner, T. Mediators of Inflammation: Inflammation in Cancer, Chronic Diseases, and Wound Healing. *Mediators Inflamm.* Article ID: 570653 (2015).
8. Feghali, C. & TM, W. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Front. Biosci.* 2, 12–26 (1997).
9. Enfermedades crónicas y promoción de la salud. WHO (World Health Organization, 2015). [Accessed 03-2017 at <http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/part1/es/>]
10. Berg, A. H. & Scherer, P. E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 96, 939–949 (2005).
11. Landskron, G., Fuente, M. De, Thuwajit, P., Thuwajit, C. & Hermoso, M. A. Review Article Chronic Inflammation and Cytokines in the Tumor Microenvironment. *J Immunol Res* Article ID: 14918 (2014).
12. Aggarwal, B. B. Nuclear factor- κ B. *Cancer Cell* 6, 203–208 (2004).
13. Horinaga, M. et al. Clinical and pathologic significance of activation of signal transducer and activator of transcription 3 in prostate cancer. *Urology* 66, 671–675 (2005).
14. Ghosh, S., May, M. J. & Kopp, E. B. NF- κ B and REL proteins: Evolutionarily Conserved Mediators of Immune Responses. *Annu. Rev. Immunol.* 16, 225–260 (1998).
15. Baldwin, A. S. The NF- κ B and I κ B proteins: New Discoveries and Insights. *Annu. Rev. Immunol.* 14, 649–681 (1996).
16. Tak, P. P., Firestein, G. S., Tak, P. P. & Firestein, G. S. NF- κ B: a key role in inflammatory diseases. *J. Clin. Invest.* 107, 7–11 (2001).
17. Deon, D. et al. Cross-talk between IL-1 and IL-6 signaling pathways in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *J. Immunol.* 167, 5395–5403 (2001).
18. Woodroffe, M. N. & Cuzner, M. L. Cytokine mRNA expression in inflammatory multiple sclerosis lesions: detection by non-radioactive in situ hybridization. *Cytokine* 5, 583–588 (1993).
19. Gveric, D., Kaltschmidt, C., Cuzner, M. L. & Newcombe, J. Transcription factor NF- κ B and inhibitor I κ B are localized in macrophages in active multiple sclerosis lesions. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 57, 168–178 (1998).
20. Pérezde Heredia, F., Gómez-Martínez, S. & Marcos, A. Obesity, inflammation and the immune system. *Proc. Nutr. Soc.* 71, 332–338 (2012).
21. Thomas, T. H. & Advani, A. Inflammation in cardiovascular disease and regulation of the actin cytoskeleton in inflammatory cells: the actin cytoskeleton as a target. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 4, 165–182 (2006).
22. Rubio-Perez, J. M. & Morillas-Ruiz, J. M. A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines. *Sci. World J.* Article ID: 756357 (2011).
23. Fougère, B., Boulanger, E., Nourhashemi, F., Guyonnet, S. & Cesari, M. Chronic Inflammation: Accelerator of Biological Aging. *Journals Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* [Epub ahead of print] (2016).
24. Pradhan, A. D., Manson, J. E., Rifai, N., Buring, J. E. & Ridker, P. M. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286, 327–334 (2001).
25. Mendoza-Núñez, V. M. et al. Aging Linked to Type 2 Diabetes Increases Oxidative Stress and Chronic Inflammation. *Rejuvenation Res.* 14, 25–31 (2011).
26. Atreya, I., Atreya, R. & Neurath, M. F. NF- κ B in inflammatory bowel disease. *J. Intern. Med.* 263, 591–596 (2008).
27. Sapolsky, R. M., Romero, L. M. & Munck, A. U. How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses? Integrating Permissive, Suppressive, Stimulatory, and Preparative Actions. *Endocr. Rev.* 21, 55–89 (2000).
28. Barnes, P. J. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin. Sci. (Lond.)* 94, 557–572 (1998).
29. Kadmiel, M. & Cidlowski, J. A. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 34, 518–530 (2013).
30. Straub, R. H. & Cutolo, M. Glucocorticoids and chronic inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 55, ii6–ii14 (2016).
31. Weinstein, R. S. et al. Endogenous glucocorticoids decrease skeletal angiogenesis, vascularity, hydration, and strength in aged mice. *Aging Cell* 9, 147–161 (2010).
32. Chapman, K. E. et al. Changing glucocorticoid action: 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in acute and chronic inflammation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 137, 82–92 (2013).
33. Hardy, R. S. et al. Differential expression, function and response to inflammatory stimuli of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in human fibroblasts: a mechanism for tissue-specific regulation of inflammation. *Arthritis Res. Ther.* 8, R108 (2006).
34. Rook, G. A. W. Glucocorticoids and immune function. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 13, 567–581 (1999).
35. Silverman, M. N. & Sternberg, E. M. Glucocorticoid regulation of inflammation and its behavioral and metabolic correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1261, 55–63 (2012).
36. Pace, T. W., Hu, F. & Miller, A. H. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: Relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain. Behav. Immun.* 21, 9–19 (2007).
37. Miller, A. H., Pariante, C. M. & Pearce, B. D. Effects of cytokines on glucocorticoid receptor expression and function. Glucocorticoid resistance and relevance to depression. *Adv. Exp. Med. Biol.* 461, 107–116 (1999).
38. Barnes, P. J. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br. J. Pharmacol.* 148, 245–254 (2006).
39. Morale, C. et al. Stress, glucocorticoids and the susceptibility to develop autoimmune disorders of the central nervous system. *Neurol. Sci.* 22, 159–162 (2001).
40. Evans, D. L. et al. Depression in the medical setting: biopsychological interactions and treatment considerations. *J. Clin. Psychiatry* 60 Suppl 4, 40–55 (1999).
41. Lamberts, S. W. The glucocorticoid insensitivity syndrome. *Horm. Res.* 45 Suppl 1, 2–4 (1996).
42. Oakley, R. H. & Cidlowski, J. A. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 132, 1033–1044 (2013).
43. Raison, C. L., Capuron, L. & Miller, A. H. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 27, 24–31 (2006).
44. Pariante, C. M. et al. The Proinflammatory Cytokine, Interleukin-1 α , reduces glucocorticoid receptor translocation and function. *Endocrinology* 140, 4359–4366 (1999).

Seznam další literatury je k dispozici v redakci *Biotherapeutics*