

Terapeutyczne możliwości i efekty kliniczne modulacji stężenia przeciwciał klasy IgE w chorobach alergicznych

Therapeutic possibilities and clinical effects of IgE level modulation in allergic diseases

Monika Bobrowska, Iwona Stelmach

Oddział Kliniczny Interny Dziecięcej i Alergologii Instytutu Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Zgierzu
Kierownik Dr hab. n. med. I. Stelmach

Pneumonol. Alergol. Pol. 2004, 72, 70-74

Key words: IgE modulation, atopic diseases.

Wstęp

Odkrycie immunoglobuliny E mającej kluczową rolę w patogenezie chorób alergicznych stało się przełomowym wydarzeniem w historii alergologii. Na początku XIX wieku opisano po raz pierwszy przypadki kataru siennego wywołanego pyłkami, co niecałe sto lat później zostało powiązane z obecnością we krwi osób chorujących czynników zwanych reaginami. W latach sześćdziesiątych XX stulecia dwa zespoły badaczy: Kimishige i Teruko Ishizaka (Denver, Colorado) oraz Johansson i Bennich (Uppsala, Szwecja) niezależnie od siebie wykazali, że reaginy te należą do nowej klasy przeciwciał i nazwali je immunoglobuliną E (IgE). Obecnie za jeden z kanonów alergologii uznaje się związek między przeciwciałami tej klasy, a wczesną reakcją alergiczną. W toku wieloletnich obserwacji zauważono, że zwiększone stężenie IgE w surowicy sprzyja ujawnieniu się alergii (22). IgE występuje w formie monomeru o masie cząsteczkowej zbliżonej do 190 000 kDa. Składa się z dwóch łańcuchów lekkich κ (kappa) lub λ (lambda) oraz z dwóch łańcuchów ciężkich ϵ (epsilon), określających jej przynależność do klasy. Tak jak inne immunoglobuliny zbudowana jest z części zmiennej zawierającej miejsce wiążące antygen i części stałej, której fragment wiąże się z komórkami docelowymi. Są nimi mastocyty, bazofile, eozynofile i makrofagi posiadające na swojej powierzchni receptory o wysokim powinowactwie (Fc ϵ RI). Krzyżowe wiązanie tych receptorów przez kompleks antygen-IgE inicjuje reakcję alergiczną. Drugim typem receptorów wiążących IgE są receptory o niskim powinowactwie (Fc ϵ RII) obecne m. in. na powierzchni limfocytów T i B, makrofagów, eozynofiliów i komórek dendrytycznych. Receptory występują także w formie

rozpuszczalnej i uczestniczą w regulacji syntezy IgE. Czynnikiem determinującymi syntezę IgE są: obecność IL-4 i IL-13 oraz sygnał dostarczany limfocytom B w wyniku interakcji antygeny CD40 występującego na ich powierzchni z ligandem prezentowanym na pobudzonych limfocytach T. Interleukina 4 uwalniana przez limfocyty TH2 wpływa na różnicowanie limfocytów pomocniczych TH0 w kierunku odpowiedzi typu TH2, pobudza limfocyty B do syntezy IgE, oddziałuje na receptory o wysokim i niskim powinowactwie dla IgE na komórkach tucznych, bazofilach, limfocytach B i monocytach powodując uwolnienie mediatorów, cytokin i chemokin biorących udział w alergicznej reakcji zapalnej.

W nielicznych badaniach wykazano korelację pomiędzy nadreaktywnością oskrzeli u dzieci, a stężeniem IgE w ich surowicy. Chociaż zmianę surowiczego stężenia IgE obserwuje się również w innych stanach chorobowych (zakażenia pasożytnicze, choroby nowotworowe), to jedynie w chorobach o podłożu alergicznym przeciwciała te pełnią istotną rolę w samej ich patogenezie. W badaniu obejmującym 2 657 pacjentów Burrows i wsp. wykazali związek pomiędzy zachorowaniem na astmę a stężeniem IgE w surowicy niezależnie od wyników punktowych testów skórnych czy wieku (4). Sears i wsp. (23) potwierdzili związek podwyższonego poziomu surowiczej IgE z nadreaktywnością oskrzeli i astmą u dzieci a Peat i wsp. (20) u młodych dorosłych. Wiemy iż stężenie IgE zmienia się z wiekiem, jednak predyspozycja do zwiększonej syntezy tej immunoglobuliny w pierwszym roku życia pozostaje również w późniejszym wieku i może poprzedzać ujawnienie nadwrażliwości na alergeny środowiskowe. Dlatego też kontrola nad immunoglobuliną E i mediowanym przez nią

procesem zapalnym jest jednym z celów w leczeniu chorób atopowych. Jednakże działanie nielicznych leków związane jest wyłącznie z obniżeniem surowiczego stężenia IgE.

Omalizumab

Efekty immunologiczne wywierane przez immunoglobulinę E zależą od jej zdolności wiązania ze swoistym receptorem FcεRI fragmentem będącym trzecią domeną łańcucha ciężkiego. Koncepcja wiązania IgE przez przeciwciała IgE była powodem zastosowania monoklonalnego przeciwciała blokującego obszar trzeciej domeny łańcucha ciężkiego IgE o nazwie omalizumab (rhu Mab-E25) w leczeniu chorób alergicznych. Omalizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem składającym się z regionu wiążącego IgE pochodzącego z przeciwciał mysich dodanego do „szkieletu” IgG1 stanowiącego 95% sekwencji cząsteczki.

Badania *in vitro* wykazały cechy charakterystyczne omalizumabu (1):

- * Łączy się z wolną IgE, nie łączy się z immunoglobulinami typu A i G
- * Zmniejsza poziom wolnej IgE
- * Nie łączy się z mastocytami ani bazofilami, z którymi łączy się IgE
- * Blokuje wiązanie IgE z FcεRI (receptorem o wysokim powinowactwie zlokalizowanym na komórkach tucznych, bazofilach i komórkach prezentujących antygen)
- * Zmniejsza ekspresję receptorów o wysokim powinowactwie na bazofilach
- * Hamuje degranulację komórek tucznych po prowokacji alergenem
- * Zmniejsza napływ eozynofików do płuc wraz ze spadkiem wydzielania IL-5 po prowokacji alergenem.

Wskazania kliniczne do podania omalizumabu to astma atopowa i alergiczny nieżyt nosa. Stosuje się podskórną drogę podania, a częstotliwość podawania zależy od wyjściowego poziomu IgE oraz dodatkowo w astmie od masy ciała. Czas półtrwania wynosi od 1 do 4 tygodni. Opisano reakcje niepożądane jedynie w postaci łagodnej pokrzywki (1).

Soler i wsp. w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym na grupie 546 osób z astmą wykazali, że podawanie omalizumabu znacznie zmniejszyło liczbę zaostrzeń oraz zapotrzebowanie na beklometazon w grupie aktywnie leczonej; 28-tygodniowa kuracja była dobrze tolerowana (26). Badania Buhla i wsp. potwierdziły obserwacje o możliwości redukcji dawek steroidów

wziewnych u pacjentów leczonych omalizumabem z towarzyszącą istotną poprawą jakości życia (2,3). Natomiast Lemanske i wsp. wykazali znaczną poprawę jakości życia w grupie pacjentów pediatrycznych leczonych omalizumabem (13).

Milgrom i wsp. zastosowali omalizumab w terapii dzieci w wieku 6-12 lat z astmą oskrzelową, grupa badana liczyła 334 pacjentów. Leczenie przeciwciałami antyIgE spowodowało istotne zmniejszenie dawek stosowanego steroidu (beclometazonu), a w 55% całkowite jego wycofanie z terapii oraz ograniczenie zużycia beta2-mimetyków krótkodziałających; w grupie aktywnie leczonej surowicze IgE uległo obniżeniu o 95-99% w stosunku do wartości wyjściowych. W powyższym badaniu zaobserwowano istotne zmniejszenie poziomów IgE nawet u pacjentów, u których stężenie IgE przed badaniem osiągnęło wartości 1300 IU/ml (16). Metaanaliza trzech randomizowanych badań przeprowadzona przez Holgate i wsp. wykazała skuteczność omalizumabu w leczeniu chorych z astmą umiarkowaną i ciężką o wysokim stopniu zagrożenia życia (9).

Liczne badania przeprowadzone u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, zarówno sezonowym jak i całorocznym potwierdziły zależne od dawki zmniejszenie poziomu całkowitej IgE skorelowane ze znaczącą poprawą kliniczną i zmniejszeniem zużycia leków antyhistaminowych po kuracji omalizumabem (7). Jednocześnie wykazano zależny od dawki wzrost poziomu swoistych IgE u pacjentów leczonych, co tłumaczy się wydłużeniem okresu półtrwania kompleksów swoiste IgE+przeciwciało antyIgE (omalizumab).

Immunoterapia

Kolejną metodą leczenia chorób alergicznych IgE-zależnych jest immunoterapia swoista (SIT). W wyniku immunoterapii, będącej rodzajem leczenia przyczynowego, następuje zmiana odpowiedzi limfocytów z typu Th2 w kierunku fenotypu TH1. Efektem tego jest zmiana profilu wytwarzanych cytokin, t.j. zmniejszenie wytwarzania IL-4, IL-5 i IL-13 a wzrost INF-gamma i IL-2. Zaobserwowano też zwiększenie syntezy IL-10 przez limfocyty T, limfocyty B i monocyty oraz IL-12 wydzielanej przez makrofagi. Skutkiem aktywacji komórek Th1 jest zmniejszenie syntezy IgE i następczy wzrost produkcji IgG4 (11). Skuteczność SIT wynika także ze zdolności osłabienia reaktywności komórek efektorowych – bazofilów, mastocytów, eozynofików a tym samym mniejszego uwalniania histaminy, ograniczenia migracji eozynofików, obniżenia

poziomu ECP w surowicy i BAL (21). Stężenie IgE w surowicy pacjentów odczulanych podlega zmianom w czasie terapii. Paradoksalnie na początku leczenia obserwuje się wzrost poziomu tej immunoglobuliny, jednak w ciągu wielomiesięcznej lub wieloletniej kuracji dochodzi do jej obniżenia (10,15). Dodatkowo odnotowano, iż u pacjentów cierpiących na alergiczny nieżyt nosa zastosowanie w leczeniu SIT zapobiegało wzrostowi stężenia swoistych IgE w sezonie pylenia (8).

Terapia łączona: omalizumab i immunoterapia

Założeniem terapii antyIgE jak i swoistej immunoterapii jest modulacja procesów immunologicznych w kierunku osiągnięcia równowagi pomiędzy limfocytami TH1 i TH2. Kuehr i wsp. postanowili dać odpowiedź na pytanie, jakie wyniki da połączenie obu tych metod terapeutycznych (12). W badaniu wzięło udział 221 osób dorosłych i dzieci z alergicznym nieżytem nosa z nadwrażliwością na alergeny brzozy i traw, które zostały poddane immunoterapii swoistej oraz leczeniu omalizumabem. Omalizumab zmniejszył manifestację kliniczną objawów niezależnie od rodzaju uczulającego alergenu oraz wykazał dodatkowy pozytywny efekt w połączeniu z immunoterapią. Jest to szczególnie ważna obserwacja do uwzględnienia w terapii osób uczulonych na wiele alergenów, ponieważ pacjenci ci zwykle wykazują wysokie wyjściowe wartości IgE a wieloalergenowa immunoterapia wydaje się być mniej skuteczna. Z dotychczas przeprowadzonych badań nie wynika jak długo utrzymuje się efekt kliniczny od chwili zakończenia terapii oraz czy i z jaką częstotliwością należy ją powtarzać.

Glikokortykosteroidy, nedokromil, leki antyleukotrienowe, antyhistaminiki, β 2-mimetyki

Glikokortykosteroidy wziewne są najskuteczniejszymi lekami przeciwzapalnymi w leczeniu astmy. Powodują one poprawę czynności płuc, zmniejszają nadreaktywność oskrzeli, objawy choroby oraz częstość i ciężkość zaostrzeń, a także poprawiają jakość życia. Glikokortykosteroidy działają poprzez wpływ na aparat genetyczny komórek, przez co hamują transkrypcję mRNA dla prozapalnych białek i cytokin. Sądzone, że glikokortykosteroidy jako leki o silnych właściwościach przeciwzapalnych mogą obniżać stężenie IgE. Zda-

wały się to potwierdzać pierwsze doświadczenia *in vitro*. Hamujący wpływ sterydów na interleukinę 4 będącą niezbędnym czynnikiem stymulującym proces syntezy IgE wykazano w wielu badaniach (5,18). Ohru i wsp. wykazali istotne obniżenie IgE w surowicy pacjentów z astmą po trzymiesięcznej kuracji beklometazonem w dawce 800 mcg /dobę korelujące z poprawą objawów klinicznych, czego nie zaobserwowano w grupie kontrolnej stosującej jedynie beta2-mimetyki (19).

Z badań własnych wynika, że stosowanie wziewnych steroidów u dzieci z astmą oskrzelową istotnie obniża stężenie IL-4 i IgE w surowicy; spadek tych markerów korelował z poprawą parametrów klinicznych, funkcji płuc i ze zmniejszeniem nadreaktywności oskrzeli (28,29).

Wśród leków stosowanych w chorobach alergicznych sugeruje się jedynie hamujący wpływ nedokromilu sodu na syntezę IgE. Loh i wsp. wykazali, że nedokromil hamuje wytwarzanie IgE indukowane interleukiną 4 jak również wpływa na interakcje receptora CD40 z jego ligandem, dzięki temu może zapobiegać powstawaniu i rozwojowi uczulenia na alergeny (14). Ten fenomen nigdy nie był obserwowany w badaniach klinicznych. W badaniach własnych zaobserwowaliśmy, że czterotygodniowe leczenie nedokromilem sodu dzieci z astmą spowodowało istotne obniżenie poziomu surowiczego IgE, czemu towarzyszyła poprawa przebiegu klinicznego choroby (27).

Wpływ antagonistów receptorów leukotriennych na mediatory zapalenia jest obecnie badany. Tohda i wsp. wykazali, że pranlukast hamuje produkcję IL-4 przez mononukleary krwi obwodowej stymulowane antygenem u pacjentów z astmą oskrzelową (30). Nieznane są badania określające surowicze stężenie IL-4 po leczeniu modulatorami leukotrienów. W badaniach własnych montelukast statystycznie istotnie obniżył surowicze stężenia IL-4 (28,29).

Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji wykazują też działanie przeciwzapalne niezwiązane z wpływem na receptory H1. Shimojo wykazał zmniejszenie liczby eozynofiliów i limfocytów z towarzyszącym obniżeniem ekspresji mRNA dla IL-4 pod wpływem azelastyny u chorych na astmę oskrzelową. Nie badano wpływu leków antyhistaminowych na poziom IgE (24).

Doniesienia na temat wpływu β 2-agonistów na IL-4 są niejednoznaczne. Mohede i wsp. wykazali, że salmeterol hamuje uwalnianie IL-4 przez mononukleary krwi obwodowej (17). W badaniu Calhoun i wsp. zaobserwowano, że 7-dniowe leczenie salmeterolem istotnie obniża IL-4 w BAL-u (6).

W badaniu własnym wykazano obniżenie surowiczego stężenia IL-4 u pacjentów po leczeniu formoterolem co prawdopodobnie wynika z faktu, że β_2 -agoniści stabilizują komórki tuczne prowadząc do hamowania uwalniania IL-4 (28).

Inne

Wraz z powstaniem teorii infekcyjnej etiologii astmy zwrócono uwagę na skuteczność antybiotyków zaliczanych do makrolidów wykazujących nie tylko aktywność antybakteryjną, ale też przeciwzapalną. Ostatnio opublikowano wyniki badania, w którym określano wpływ tetracyklin - doksy-

cykliny i minocykliny na wytwarzanie IgE przez komórki krwi obwodowej w warunkach *in vitro*. Zaobserwowano, że dodanie ww. antybiotyków do hodowli komórek pochodzących od pacjentów z astmą spowodowało, zależnie od dawki, zmniejszenie produkcji IgE (25).

Do metod leczenia będących w trakcie badań, a mogących mieć potencjalny wpływ na surowicze poziomy IgE – kluczowej immunoglobuliny w patofizjologii chorób alergicznych, należą przeciwciała antiIL-5 oraz rozpuszczalna forma receptora dla IL-4.

Piśmiennictwo

1. Babu K.S.: Anti-immunoglobulin E (omalizumab). red. S.T. Holgate: The Year in Allergy 2003. Clinical Publishing Services Ltd 2003, 237-252.
2. Buhl R., et al.: Omalizumab provides long term control in patients with moderate to severe allergic asthma. *Eur Respir J* 2002, 20(1), 73-78.
3. Buhl R., et al.: The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J* 2002, 20, 1088-1094.
4. Burrows B., et al.: Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989, 320, 271-277.
5. Busse W.W.: Inflammation in asthma: The cornerstone of the disease and target of therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998, S17-S22.
6. Calhoun W.J., et al.: The effect of salmeterol on markers of airway inflammation following segmental allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163, 881-886.
7. Casale T.B., et al., Omalizumab Seasonal Allergic Rhinitis Trial Group.: Effects of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis? a randomized controlled trial. *JAMA* 2001, 286, 2956-67.
8. Gleich G.J., et al.: Effects of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1982, 70, 261-271.
9. Holgate S.T., et al.: Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *J Curr Med Res Opin* 2001, 17, 233-240.
10. Jutel M.: Immunoterapia w leczeniu chorób alergicznych. *Nowa Klinika* 1998, 5, 441-446.
11. Kowalski M., Jutel M.: Mechanisms of specific immunotherapy of allergic diseases. *Allergy* 1998, 53, 485-492.
12. Kuerh J., et al.: Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 109(2), 274-280.
13. Lemanske R.F., et al.: Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics* 2002, 110, e55.
14. Loh R.K., Jabara H.H., Geha R.S.: Mechanisms of inhibition of IgE synthesis by nedocromil sodium: nedocromil sodium inhibits deletional switch recombination in human B cells. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 97(5), 1141-1150.
15. Malling H.J., Weeke B.: Immunotherapy. Position paper. *EAACI Allergy*, 1993, 48, suppl. 14, 7-35.
16. Milgrom H., et al.: Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (Omalizumab). *Pediatrics* 2001, 108(2), e36.
17. Mohede I.C., et al.: Salmeterol inhibits interferon-gamma and interleukin-4 production by human peripheral blood mononuclear cells. *Int Immunopharmacol* 1996, 18, 193-201.
18. O'Byrne P.M., Postma D.S.: Airway inflammation in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159, S51-S63.
19. Ohru T., et al.: Effects of inhaled beclomethasone dipropionate on serum IgE levels and clinical symptoms in atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 1999, 29(3), 357-361.
20. Peat J.K., et al.: Serum IgE levels, atopy, and asthma in young adults: results from a longitudinal cohort study. *Allergy* 1996, 51, 804-810.
21. Płusa T., Jahnz-Różyk K.: Kliniczne i immunobiochemiczne wskaźniki skuteczności immunoterapii swoistej. *Immunoterapia Chorób układu oddechowego*. Red. T. Płusa Warszawa, Medpress 2000, 195-205.
22. Rabe K.F.: The central role of immunoglobulin-E in allergic disease. *Eur Respir Rev* 2001, 11, 81, 147-151.
23. Sears M., et al.: Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991, 325, 1067-1071.
24. Shimojo J.: The effect of azelastine on bronchial mucosa in bronchial asthma – suppression of cytokine mRNA. *Ipn Allergol*, 1998, 47, 604-613.

25. Smith-Norowitz T.A., et al.: Effect of minocycline and doxycycline on IgE responses. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002, 89, 172-179.

26. Soler M., et al.: The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001, 18(2), 254-261.

27. Stelmach I., et al.: Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of effect of nedocromil sodium on clinical and inflammatory parameters of asthma in children allergic to dust mite. *Allergy* 2001, 56, 518-524.

28. Stelmach I, et al.? Wpływ acetonidu triamcinolonu, montelukastu i formoterolu na stężenia IL-4 i IgE w surowicy oraz na kliniczny przebieg astmy u dzieci. *PoL Merk Lek* 2001, 63, 247-251.

29. Stelmach I, et al. The effect of montelukast and triamcinolone on clinical parameters and serum levels of ECP, sIL-2R and IL-4 in children with moderate asthma. *Eur Respir J* 2001, (suppl.33): S123.

30. Tohda Y, et al.: Effects of ONO-1078 (pranlukast) on cytokine production in peripheral blood mononuclear cells of patients with bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 1999, 29, 1532-1536.

Wpłynęła: 22.09.2003

Adres: Oddział Kliniczny Interny Dziecięcej i Alergologii Instytutu Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Ul. Parzęczewska 35, 95-100 Zgierz