

IMUNOMODULÁTORY Z BAKTÉRIÍ – PRIRODZENÁ PODPORA TELU VLASTNÝCH OBRANNÝCH MECHANIZMOV

Martin Hrubíško

Oddelenie klinickej imunológie a alergológie OÚsA, Bratislava

Obranyschopnosť vyšších organizmov je univerzálny homeostatický systém, ktorého porucha môže mať rôzne klinické následky, najčastejšie sa však prejaví recidivujúcimi infekčnými epizódami, predovšetkým dýchacích ciest. Existuje konkrétna skupina ochorení, pri ktorých každá infekcia môže znamenať väčšie alebo menšie zhoršenie prognózy (chronická obštrukčná choroba pľúc, astma, intersticiálne pľúcne procesy, cystická fibróza, bronchiektázie). Cez pochopenie úlohy mikroorganizmov pri vývoji imunitného systému vyšších organizmov a ich esenciálne pôsobenie na neadaptívnu imunitu poukazujeme na možnosť použitia bakteriálnych imunomodulátorov v prevencii infekčných exacerbácií týchto ochorení. Racionálne používanou imunoterapiou vychádzajúcou z princípov medicíny založenej na dôkazoch môžeme významne zlepšiť prognózu pacientov s týmito chronickými celoživotnými ochoreniami.

Kľúčové slová: bakteriálne imunomodulátory, neadaptívna imunita, chronické respiračné choroby.

BACTERIAL IMMUNOMODULATORS – SUPPORT OF NATURAL BODY DEFENCE MECHANISMS

Of Defensiveness of macro-organisms is a universal homeostatic system. Its malfunction or failure may have different clinical consequences – most of all expressed as infectious complications, the respiratory system the most. Particular group of patients exists in which every infection represents more or less deterioration of prognosis (chronic obstructive pulmonary disease, asthma, interstitial lung diseases, cystic fibrosis, bronchiectases). Through understanding of the role of microorganisms in the development of human immune system and those essential role in non-adaptive immunity we point out utilisation of bacterial immunomodulators in the prevention of infectious exacerbations of these diseases. Rational and proper use of immunotherapy coming out from evidence-based medicine can significantly improve prognosis of patients with these chronic lifelong diseases.

Key words: bacterial immunomodulators, non-adaptive immunity, chronic respiratory diseases.

Ambulantná terapia, 2008, roč. 6 (2): 86–91

Úvod

Obranyschopnosť vyšších organizmov je univerzálny homeostatický systém pozostávajúci z prirodzených bariér (koža, sliznica) a z cirkulujúcich, aj usadených, tzv. imunokompetentných buniek. Jeho funkciou je rozoznávať vlastné a cudzie a chrániť pred vonkajším aj vnútorným nebezpečenstvom (infekcia, vlastné choré bunky). Človeka v každom okamihu jeho existencie obklopujú tisíce mikroorganizmov a státisíce molekúl (chemických látok), z ktorých je väčšina neškodná, a preto súčasne s obrannou funkciou imunity sa vyvinula jej tolerančná funkcia – nereagovať aktívnou obranou voči tomu, čo neškodí, resp. proti tomu, čo je potrebné (napr. potrava, ktorá je vo svojej podstate tiež antigénna). Tolerancia sa pritom vyvinula nie ako pasívny dej, ale ako dej aktívny – to znamená, že aj na neškodné antigény imunitný systém reaguje, ale inak, ako na tie, ktoré nám môžu škodiť.

Pre vznik a existenciu terajšej podoby imunitného systému vyšších organizmov bol a je kľúčový kontakt s mikroorganizmami. Tento kontakt formoval náš imunitný systém do takej miery, že jeho optimálna funkcia bez neho ani nie je možná. V súčasnosti sa vznik ochorení ako sú alergické a autoimunitné choroby, okrem genetických predispozícií, dáva do súvislosti práve s nedostatočnou a zmenenou stimuláciou imunitného systému mikroorganizmami, ktorá vedie k imunitnej dysregulácii (nedostatočná funkcia regulačných lymfocytov a z toho vyplývajúca nadmerná funkcia pomocných lymfocytov typu Th1

a alebo Th2). Alergické a autoimunitné choroby sa preto nazývajú chorobami z porušenej imunitnej regulácie.

Mikroorganizmy a imunitný systém

Prítomnosť mikroorganizmov v tele makroorganizmu je celkom prirodzená – nežijeme v sterilnom prostredí a na koži a na väčšine sliznicových povrchov vytvárame pre mnohé mikroorganizmy vhodné prostredie pre ich existenciu. V prípade, že množenie istého druhu mikroorganizmu v našom tele vedie k chorobnému prejavu, ide o **infekciu**, v prípade neškodnej prítomnosti mikroorganizmu v našom tele hovoríme o **kolonizácii**. Z obrovského množstva mikroorganizmov, ktoré nás obklopujú, je väčšina pre človeka neškodných. Na druhej strane **patogénne mikroorganizmy** sú pre človeka veľmi nebezpečné a môžu viesť až k ohrozeniu života (napr. väčšina mykobaktérií, vírus HIV a pod.). Avšak o patogénosti a nebezpečnosti toho-ktorého mikroorganizmu rozhodujú nie iba jeho vlastnosti, ale aj kedy, za akých okolností a u akého jedinca (vek, celkové zdravie, stav imunity) kolonizácia/infekcia prebieha.

Napríklad prítomnosť kvasinky *Candida albicans* na ľudskej sliznici je v malom množstve bežná a neškodná, avšak za istých okolností (dysmikrobiá, oslabenie imunity hostiteľa) tento neškodný kmen môže zmeniť rastovú formu a stáva sa patogénom. Príkladom by sa dalo nájsť podstatne viacej, za všetky menujeme ešte baktériu *Pseudomonas aeruginosa* – v zdravom tele sa

väčšinou ani neuchytí, ak áno, tak iba v nevýznamnom a neškodnom množstve, u oslabeného jedinca však môže znamenať aj smrteľnú infekciu. Z opačnej strany spektra je príklad laktobacilov, ktoré sú za normálnych okolností zdraviu prospešné (pozri ďalej), ale opísali sa aj stavy laktobacilovej sepsy. Z vírusov možno uviesť ako príklad vírus chrípky – nie všetci, ktorí sú s ním v kontakte ochorejú na chrípku, a u tých čo ochorejú, máva chrípka rôzny priebeh – od bežného vírusového kataru až po smrtiacu pneumóniu. Dokonca ani také patogény, akými sú vírusy hepatitídy B, C alebo vírus HIV, nie sú pre každého jedinca rovnako nebezpečné.

Počas vývoja ľudstva infekcie (najmä v prípade epidémií) vytvárali veľký selekčný tlak, v dôsledku ktorého v minulých storočiach preživali iba jedinci s dobre fungujúcim imunitným systémom. Situácia sa zmenila v 20. rokoch 20. storočia objavom penicilínu a potom v priebehu ďalších desaťročí používaním stále účinnejších **antibiotík**. Antibiotiká za 80 rokov používania na jednej strane zachránili milióny životov, na druhej strane však menia prirodzený priebeh infekčných ochorení, čím potláčajú uvedený selekčný tlak (prežívajú aj jedinci so slabou imunitou) a tiež nepriaznivo zasahujú kolonizáciu nepatogénnymi mikroorganizmami esenciálne potrebnú pre normálnu funkciu imunity (ďalej).

Mikroorganizmy sa nachádzajú na koži a na sliznici ústnej dutiny, nosa a prínosových dutín, v dýchacích cestách až po priedušničky, v zažívacom trakte, u žien v po-

BENELA

šve. V tele zdravého dospelého človeka sa nachádza 600 – 1000 druhov mikroorganizmov, kvantitatívne 10^{14} buniek, pričom našich vlastných buniek je cca 10^{13} (6)! Kolonizácia čreva je nepostrádateľná pre normálny vývoj imunitného systému. Mikroorganizmami sa jedinec osídľuje už v momente narodenia (pri prechode cez vonkajšie roditelia – preto je aj významný rozdiel v mikrobióme normálne narodených novorodencov a detí narodených cisárskym rezom) a krátko po ňom (bezprostredný kontakt dieťaťa s matkou a okolitým svetom) (21).

Probiotické mikroorganizmy sú nepatogénne kmenzály, ktoré udržiavajú slizničný imunitný systém v stave neustáleho imunitného dozoru a bránia iným patogénom v adherencii na sliznicu a pomnožení. Mikrobióma sliznic (najmä črevná) je teda neoddeliteľnou súčasťou slizničného imunitného systému človeka. Gastrointestinálny trakt predstavuje najväčšie lymfatické tkanivo a súčasne aj najväčší rezervoár mikroorganizmov. Spoločná existencia mikroorganizmov a lymfatického tkaniva makroorganizmu vytvára istú formu symbiôzy, pri ktorej probiotické mikroorganizmy vstupujú do odpovede na najrôznejšie antigény významnou imunoregulačnou úlohou: od toho s akým druhom/kmeňom mikroorganizmu sú v kontakte naše imunokompetentné bunky závisí spektrum produkovaných cytokínov bunkami prezentujúcimi antigén, od čoho potom závisí typ odpovede na iný súčasne rozpoznávaný antigén (mikróbový, alergén, autoantigén...).

Dôsledky civilizačného tlaku na mikrobiómu človeka

Životný štýl človeka 20. storočia sa (až na výnimky) zmenil viac ako za celé stáročia predtým. Naš každodenný život ovplyvnila tzv. priemyselná revolúcia, automobilizmus, nové formy poľnohospodárstva a výroby potravín. Zmenené životné prostredie neovplyvnilo iba človeka, ale celý svet, vrátane mikroorganizmov. Okrem už spomínaných antibiotík (ktorých spotreba vo veterinárnej medicíne je vyššia ako ľudí) do nášho života vstúpili najrôznejšie chemické látky s antimikróbovým účinkom, dezinfekčné látky sa začali používať v najrôznejších oblastiach ľudskej činnosti, potraviny sa konzervujú a chemicky upravujú, čo všetko vedie k tomu, že život človeka sa oproti dobám nie tak dávno minulým stal sterilný. Potrava našich starých mám obsahovala podstatne viacej prebiotických zložiek, t. j. takých, ktoré umožňovali prežívanie laktobacilovej a bifidobakteriovej probiotickej mikrobiómy v zažívacom systéme. Súčasného civilizovaného človeka charakterizuje kvantitatívna (sme osídlení menším množstvom baktérií) aj kvalitatívna zmena mikrobiómy (na úkor laktobacilov a bifidobaktérií sa v čreve množí stafylokoková a klostrídiová flóra, celkový počet baktérií je menší).

Neadaptívna a adaptívna imunita vo svetle nových poznatkov

Prakticky súčasne s prienikom mikroorganizmu do tela človeka reaguje neadaptívna, vrodenná zložka obrany.

Táto sa vzhľadom k mechanizmu a cieľu zásahu nazýva aj nešpecifickou imunitou – je namierená proti akémukoľvek druhu mikroorganizmu. V priebehu vývoja živočíchov sa postupne vytváral systém **adaptívnej**, získanej imunity, ktorý je špecifický, namierený proti konkrétnemu druhu/kmeňu mikroorganizmu. Špecifická obranyschopnosť zasahuje konkrétny mikroorganizmus účinnejšie, avšak s istým oneskorením. Obe zložky – adaptívna aj neadaptívna, kooperujú a vytvárajú jeden funkčný celok; tvorí ich celý rad imunokompetentných buniek a ich pôsobkov (cytokínov), ktoré majú za cieľ zničiť nepriateľské mikroorganizmy, prípadne aj vlastné bunky, pokiaľ sú infekciou alebo iným chorobným procesom napadnuté.

Za kľúčový spúšťač reakcií neadaptívnej imunity sa považuje systém interakcií medzi **receptormi rozpoznávajúcimi vzory mikroorganizmov** (*pattern recognition receptors* – PRRs) a špecifickými **molekulovými vzormi mikroorganizmov** (*microbe-associated molecular patterns*, MAMPs) (19). Najvýznamnejšiu skupinu PRRs tvoria receptory podobné toll receptorom drozofily (*Toll-like receptors*, TLRs) (3). PAMPs (sacharidy, lipidy alebo glykolipidy, bakteriálna DNA) (obrázok 1) sú molekuly esenciálne pre fyziológiu a prežitie mikroorganizmov, u makroorganizmov sa nevyskytujú, preto sú imunitným systémom vnímané ako univerzálny signál nebezpečenstva a ich zasiahnutie maximalizuje efektívnosť hostiteľovej obrany. Po kontakte TLRs s PAMPs sa štartuje kaskáda dejov sprostredkovaná vnútrobunkovými signálnymi molekulami vedúca k transkripcii DNA, výsledkom je syntéza cytokínových a komplementových molekúl. Aktiváciou buniek prezentujúcich antigén (APC) TLRs ovplyvňujú aj rozvoj adaptívnej imunity.

Poznaním PRRs sa zistilo ako neadaptívna imunita štartuje deje imunity adaptívnej, aj ako nás chráni pred vznikom ochorení z dysregulácie imunitnej odpovede (alergia, autoimunita). Stimulácia kaskády reakcií iniciovaná interakciou PRRs s MAMPs určitých mikroorganizmov vedie k syntéze imunoregulačných cytokínov, ktoré sú perinatálne a v skorom postnatálnom období esenciálne pre vznik imunologickej tolerancie a počas celého života pre vznik normálnej imunitnej odpovede. Druh mikroorganizmu, resp. to, s ktorými PRRs sa jeho PAMPs spája, ovplyvňuje syntézu cytokínov v bunkách APC, a tak ovplyvňuje špecifickú imunitnú odpoveď na spracovávaný antigén. Nedostatočná stimulácia PRRs konkrétnymi druhmi mikroorganizmov môže viesť k nedostatočnosti a/alebo poruche regulácie imunitnej odpovede (4).

Bakteriálne imunomodulátory vo svetle nových poznatkov

Baktériové vakcíny v podobe lyzátov patria medzi prípravky s pomerne dlhou históriou a evolúciou (od in-

jekčných foriem k orálnym prípravkom) (15). Tak ako pri mnohých farmakách, bolo aj ich použitie spočiatku viac intuitívne a empirické, než vychádzajúce z konkrétnych vedeckých poznatkov. Až s rozvojom poznatkov o slizničnej imunite, najmä o jej črevnej časti, sa presadilo orálne podávanie rôznych prípravkov z baktérií (lyzáty, proteoglykánové a ribozómové prípravky) (17). V niektorých krajinách, resp. „imunologických školách“, sa používanie imunomodulačných prípravkov z baktérií sponchybuje, pretože ide o liečivá, ktorých zloženie, na rozdiel od synteticky vyrobených látok, nie je možné so 100% presnosťou definovať. Je skutočne problematické až nemožné presne stanoviť množstvo každej jednej komponenty baktériového lyzátu. Lyzáty sa však ďalej upravujú tak, aby v nich boli obsiahnuté relevantné množstvá látok, o ktorých je v súčasnosti známe, že stimulujú imunitný systém konkrétnymi mechanizmami. Budúcnosť môže patriť synteticky produkovaným molekulám kopírujúcim zloženie konkrétnych štruktúr mikroorganizmov, ktorých účinok na imunitný systém sa presne definoval.

Mechanizmus účinku po orálnom podaní baktériových antigénov sa zakladá na stimulácii lymfatického tkaniva asociovaného s črevom (GALT, Peyerove plaky), z ktorého potom aktivované imunokompetentné bunky (predovšetkým T lymfocyty) a dendritové bunky recirkulujú do rôznych častí celého lymfatického tkaniva asociovaného s mukózou (MALT), vrátane sliznice horných a dolných dýchacích ciest (obrázok 2) (15). No boli to až vyššie uvedené poznatky o kľúčovej úlohe interakcie medzi PRRs a ich ligandmi PAMPs, ktoré priniesli na celú skupinu baktériových imunomodulátorov celkom nový pohľad.

Baktériové lyzáty obsahujú všetky imunogénne komponenty baktériových buniek. Hromadne vyrábané lyzáty sa pripravujú z rôzneho množstva druhov baktérií najčastejšie spôsobujúcich katary horných a dolných dýchacích ciest (tabuľka 1). Podávajú sa v enterosolventných tobolkách perorálne (účinnosť cez črevný imunitný systém GALT, prípravky: Broncho-Vaxom, Uro-Vaxom, Luivac, Candivac), alebo lokálne (účinnosť cez APC v sliznici nosohltana, Waldeyerov lymfatický systém, aj GALT, prípravky: IRS-19 do nosa, Imudon sublinguálny – oba sa žiaľ deregistrovali, v niektorých krajinách sú obdobné prípravky dostupné ako voľnopredajné). V injekčnej forme je k dispozícii stafylokokový lyzát Polystafana.

Tabuľka 1. Príklad zloženia bakteriálneho lyzátu.

Druhy baktérií*	Lyofilizát obsahuje
<i>Haemophilus influenzae</i>	lipoproteíny
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	glykoproteíny
<i>Streptococcus viridans</i>	RNA
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	DNA
<i>Klebsiella ozaenae</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
<i>Staphylococcus pyogenes</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
*BRONCHO-VAXOM, LUIVAC	

Najpredávanejšie antiseptikum s dlhodobou tradíciou



Lieky na vonkajšie použitie. Výdaj možný bez lekárskeho predpisu. Pozorne si prečítajte poučenie o správnom používaní lieku obsiahnuté v príbalovom letáku. O požívaní lieku a prípadných rizikách sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.

Dettol Antiseptic Wash

Ošetrenie menších poranení, rezných rán, odrenín či popálenín, uhryznutí či bodnutí hmyzom. Vo forme rozprašovača.

Dermálna roztoková aerosolová disperzia 100 ml. Účinná látka Benzalkóniumchloridum. Liečivý prípravok.

- neštiepe**
- nezapácha**
- nefarbí**



Dettol Liquid

Koncentrát na ošetrenie menších poranení, rezných rán, odrenín či popálenín, uhryznutí či bodnutí hmyzom, osobnú hygienu do kúpeľa, na lupiny vo vlasoch, na uhry a na očistu kožných vyrážok.

Antiseptikum a dezinficiens 4,8% koncentrát na dermálny roztok 125 ml. Účinná látka Chloroxylenolium. Liečivý prípravok.

Vaše zdravie je vo vašich rukách



Na jednom prste ľudskej ruky sa nachádza okolo **12 000 baktérií**. Dezinfekcia a starostlivé umývanie rúk mydlom **Dettol** vás ochráni pred tými nebezpečnými.



Názor odborníka:

Čo hovorí o mydle Dettol **MUDr. Juraj Jakubička**, hlavný odborník Ministerstva zdravotníctva SR v oblasti pediatrie (v rokoch 2005 a 2006): „Odporúčam mydlá Dettol, lebo ničia baktérie E.coli, Salmonely, Staphylococcus aureus, najobvyklejšie baktérie spojené s infekciou kože a rán.“

„Proti baktériám a vírusom sa všeobecne javia ako účinné tie produkty, ktoré obsahujú Benzalkóniumchlorid alebo Chloroxylenol. Tieto látky pomáhajú pri antiseptickom vyčistení a dezinfekcii drobných poranení kože – porezaní, uhryznutí a bodnutí hmyzom atď.“ dodáva MUDr. Juraj Jakubička.



Obsahuje antibakteriálnu zložku s aktívnou hydratačnou látkou. Má neutrálnu PH.

- ✓ Silný proti baktériám a vírusom
- ✓ Něžný k vašim rukám

Dettol – Bud'te si 100% istí

Kozmetické prípravky Dettol je možné kúpiť vo väčšine lekární a v drogériách DM.

Imunostimulačný účinok týchto vakcín je duálny – nešpecifický aj špecifický. Podľa súčasných poznatkov môžeme za primárny a kľúčový účinok považovať **väzbu antigénov lyzátu na PRRs**, ktorá stimuluje sekréciu imunoregulačných cytokínov a súčasne stimuluje fagocytózu všetkých antigénov vakcíny, ich spracovanie a prezentáciu bunkami APC T lymfocytom (CD4⁺ aj CD8⁺). Pomocné CD4⁺ bunky stimulujú diferenciáciu B lymfocytov na plazmocytov produkujúce ochranné protilátky IgM, IgG a IgA (voči antigénom obsiahnutých druhov, ale dochádza aj k stimulácii tvorby antivírusových protilátok, čo sa s výhodou môže využiť pri súčasnom očkovaní napr. proti chrípke). Klinickú účinnosť lyzátov overila každodenná prax a potvrdili ju mnohé randomizované placebo kontrolované klinické štúdie (12) aj veľké multinacionálne post-registračné štúdie (14).

Baktériové lyzáty sa pripravujú buď fyzikálnou alebo chemickou cestou industriálne kultivovaných druhov/kmeňov baktérií. Konečný purifikovaný a lyofilizovaný produkt obsahuje najmä kyslé proteíny, peptidy a aminokyseliny molekulej veľkosti od niekoľko 100 do niekoľko 100 000 Daltonov. Prípravok OM-85 (Broncho-vaxom) obsahuje aj menšie množstvo hydrolyzovaných (a teda detoxikovaných) lipopolysacharidov, teichoové kyseliny, cukry a mastné kyseliny (20). Uvedené molekuly sú terčom pre ľudské TLRs, viažu sa na TLR-4 (2) a v menšej miere aj na TLR-2 (13), ktoré sa exprimujú vo významnom množstve najmä na bunkách prezentujúcich antigén, ako sú makrofágy a dendritové bunky. Tieto zistenia potvrdili, resp. vedecky racionálne zdôvodnili už skôr známu skutočnosť, že OM-85 je silným aktivátorom rôznych APC (26, 7).

Jednou zo základných štruktúr bunkovej steny baktérií, ktorá sa u vyšších organizmov nevyskytuje, sú **proteoglykány**. Preto neprekvapí, že u makroorganizmov stimulujú fagocytózu, chemotaxiu a NK aktivitu (*natural killer* – prirodzené „zabíjače“). V klinickej praxi sa osvedčili najmä proteoglykány z *Klebsiella pneumoniae*, keďže účinne stimulujú viaceré zložky imunity, a pritom sú netoxické. V polymorfonukleárných leukocytoch sú stimulantami oxidačného vzplanutia, v monocytoch a makrofágoch stimulujú tvorbu cytokínov (IL-1, IL-6, IL-8, rastové faktory, chemotaktické faktory), v NK-bunkách tvorbu interferónov. Proteoglykány sú polyklonálne aktivátory T- aj B- lymfocytov. Stimulujú blastickú transformáciu, syntézu DNA a imunoglobulínov. Tento účinok je antigén nešpecifický.

Novšie poznatky z imunologického výskumu ukazujú, že aj účinok proteoglykánov na imunitný systém človeka je sprostredkovaný cez PRRs. Proteoglykán *Klebsiella pneumoniae* využívaný v humánnej medicíne sa skladá z dvoch glykoproteínových podjednotiek – P1 pochádza z vnútornej a F1 z vonkajšej steny bakteriálnej membrány. V experimentoch sa potvrdi-

lo, že lipopolysacharidová frakcia F1 podjednotky sa viaže na receptory TLR4, MD2 a CD14 (18).

O **ribozómoch** je známe, že sú schopné vyvolať špecifickú protilátkovú odpoveď. Imunogénnou zložkou sú drobné peptidové časti ribozómových proteínov obsahujúce rovnaké epitopy ako proteíny na povrchu baktérií, preto sú protilátky vytvorené ribozómovou imunizáciou protektívne voči celým patogénom. Z klinického pohľadu je veľmi dôležité, že protilátky nerozoznávajú iba pôvodný kmeň z ktorého pochádzali ribozómy, ale ich aktivita je namierená proti všetkým kmeňom daného druhu. Pri orálnom podaní ribozómov sa stimuluje predovšetkým tvorba sekrečných aj sérových IgA protilátok (5). V klinickej praxi sa používa kombinovaný prípravok RIBOMUNYL, ktorý obsahuje purifikované ribozómy zo štyroch respiračných patogénov (*Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*) potencionálne pridaním proteoglykánov z *Klebsiella pneumoniae*. Proteoglykárová zložka prípravku účinkuje ako adjuvans a nešpecifický imunostimulátor.

Podobne ako lyzáty, aj ribozómovo-proteoglykárový prípravok stimuluje významne neadaptívnu imunitnú odpoveď (napr. stimuluje polymorfonukleáry k oxidačnému vzplanutiu, chemotaxii a adhézii, stimuluje bunky prezentujúce antigén k tvorbe cytokínov IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α GM-CSF a NK bunky k tvorbe IFN- α), aj adaptívnu protilátkovú odpoveď (8).

Klinické využitie imunomodulátorov z baktérií

Imunomodulačný účinok baktériových imunomodulátorov (BIM) sa využíva predovšetkým v prevencii recidivujúcich infekcií najrôznejšieho druhu, predovšetkým však respiračných. V prípade primárnych imunodeficiencií porucha imunity zasahuje také súčasti (mechanizmy) imunitného systému, že BIM tu nenájdu väčšie uplatnenie. Jednoznanou indikáciou BIM sú rôzne formy sekundárnych imunodeficiencií s perspektívou

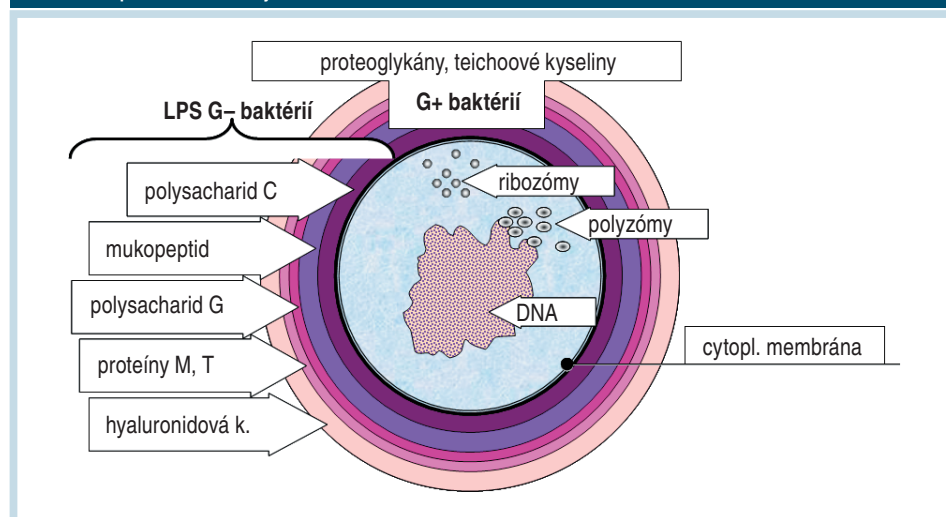
úpravy. Laboratórny dôkaz imunodeficiencie však nie je podmienkou ich podávania – rozhodujúci je klinický obraz. V prípade zistenej konkrétnej deficiencie (často napríklad pokles cytotoxických CD8⁺ buniek) táto často ostáva aj po imunoterapii BIM nezmenená, pričom však klinický obraz sa zlepšuje. Klinická skúsenosť ukazuje, že najlepšie výsledky sa dosahujú pri opakovanom podávaní BIT 3-5 rokov po sebe.

Súvislosť medzi respiračnými infekciami a exacerbáciami základného ochorenia je zrejma najmä pri chronickej obštrukčnej chorobe pľúc (ChOChP) a pri astme. Exacerbácie ovplyvňujú aktuálny stav aj prognózu oboch ochorení, preto sa prevencia exacerbácií stala jedným z dôležitých cieľov odporúčaní pre liečbu a manažment ChOChP (GOLD) a astmy (GINA) (9, 10). Samozrejmosťou ba mala byť liečba týchto ochorení podľa štandardov (nesprávna liečba, resp. nedodržovanie liečebného režimu je základnou príčinou exacerbácií), súčasťou manažmentu však má byť aj prevencia infekčných exacerbácií.

Všetky intervencie, ktoré u pacientov s ChOChP prispievajú k zníženiu počtu infekčných exacerbácií, najmä takých, ktoré vedú k hospitalizácii, zlepšujú kvalitu života postihnutých, prognózu ochorenia a znižujú ekonomickú záťaž pre spoločnosť. Popri farmakoterapii (teofylín, betaadrenergiká, anticholinergiká, inhalačné kortikosteroidy, fixné kombinácie kortikosteroidov s dlho účinkujúcimi betaadrenergikami, mukolytiká, antibiotiká), ktorá iba obmedzenou mierou prispieva k zlepšeniu prognózy ChOChP (rozhodujúcim ostáva prestať fajčiť), sa u pacientov s ChOChP (najmä v prípade častých infekčných exacerbácií) skúmajú aj možnosti imunoterapie. Za postupy overené na základe princípov medicíny založenej na dôkazoch sa považuje očkovanie proti chrípke, pneumokoková vakcína a baktériový lyzát Broncho-vaxom (22).

Aj pri astme, a to v každom veku, exacerbácie významne ovplyvňujú kvalitu života a ďalšiu prognózu ochorenia, hoci tu vzťah nie je taký jednoznačný ako

Obrázok 1. Špecifické štruktúry G+ a G- baktérií.



pri ChOChP. Existuje však podskupina astmy (tzv. „infekčne – alergická astma“), pri ktorej každá prekonávaná infekcia navodí závažné zhoršenie stavu. Avšak aj u pacientov s alergickou astmou je infekcia (najmä vírusová) vždy hrozbou exacerbácie (16). Efekt BIM sa overil v štúdiách vo všetkých vekových skupinách – od malých detí predškolského veku až po geriatrický vek (1, 11, 24). Okrem klinického efektu sa pozoroval aj pozoruhodný imunonormalizačný efekt (24).

Viaceré štúdie naznačujú, že v detskom veku je u potenciálnych astmatikov možná prevencia vývoja ochorenia. Najpresvedčivejšie výsledky sa dosiahli alergénovou imunoterapiou u atopických jedincov. Predpokladá sa, že aj imunoterapia baktériovými imunomodulátormi by mohla mať podobný profylaktický efekt, avšak okrem jednej staršej štúdie, ktorá nespĺňa kritériá kontrolovanej randomizovanej štúdie (23), chýbajú pre toto tvrdenie relevantné dôkazy. Skutočnosť, že komorbidity významne zhoršujú priebeh astmy, je dobre zdokumentovaná. Najmä infekčné exacerbácie rinosinuitídy vedú skôr či neskôr k exacerbácii astmy, a tak otázka prevencie infekcií horných dýchacích ciest je pri súčasnom výskyte astmy rovnako dôležitá ako prevencia infekcie dolných dýchacích ciest. Viaceré placebo kontrolované aj prospektívne otvorené štúdie potvrdili signifikantný efekt lyzátov z baktérií na počet a trvanie infekčných epizód rinosinuitídy a na spotrebu antibiotík u týchto pacientov (25, 11). Infekcia znamená vážnu komplikáciu aj pri iných chronických nevyliciteľných respiračných ochoreniach – cystickej fibróze, vrodenej či získanej bronchiectáziach a intersticiálnych pneumopátiach. Hoci účinok baktériových imunomodulátorov nie je

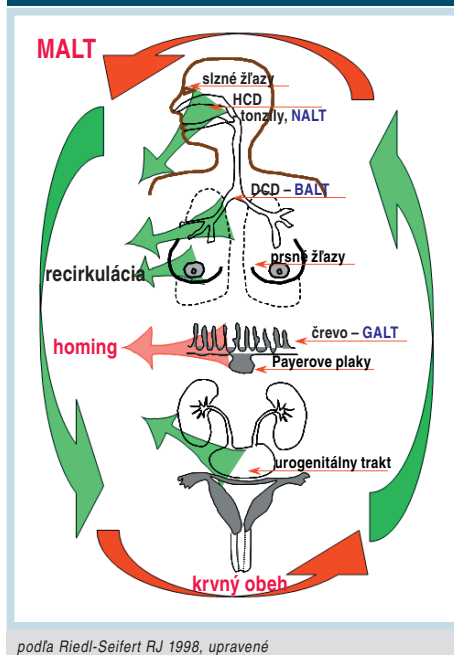
tak zdokumentovaný a overený z klinických štúdií ako pri ChOChP a astme, dá sa predpokladať obdobný podporný efekt. Klinické skúsenosti autora článku sú veľmi dobré, pred plošným odporúčaním sa však žiada túto skúsenosť overiť a zdokumentovať na väčších skupinách pacientov.

Použitie baktériových imunomodulátorov sa neobmedzuje iba na recidivujúce respiračné infekcie. V klinickej praxi sa osvedčili aj pri riešení recidivujúcich infekcií dolných a horných močových ciest, pri torpidných infekciách pohlavných orgánov – či už u žien (relabujúca vulvovaginítida) alebo mužov (chronická prostatitída) – a pri riešení chronických infekčných ochorení kože. Aj v týchto prípadoch treba vnímať BIT predovšetkým ako profylaxiu a samozrejme ako súčasť komplexnej liečby. Uplatnia sa tak špecifické vakcíny (Polystafana, Candivac, Uro-vaxom), ako aj vakcíny primárne určené na liečbu a profylaxiu infekcií dýchacích ciest. Prípravok Candivac vhodne doplnil spektrum baktériových imunomodulátorov – kandidová vakcína na trhu dlho chýbala. Polystafana sa uplatňuje najmä v prípade recidivujúcich infekcií kože a podkožia (furunkulóza, abscesy, impetigo).

Záver

Baktériálne vakcíny (autovakcíny, lyzáty, ribozómy, proteoglykány) patria medzi profylaktické liečebné prípravky s dlhou históriou. Vzhľadom k svojej podstate (prípravky biologického pôvodu s obtiažne stanoviteľným presným obsahom všetkých zložiek) a nie presne definovanému mechanizmu účinku mali a majú svojich odporcov. Keďže sa predpokladalo najmä stimulačné pôsobenie na subpopuláciu lymfo-

Obrázok 2. Lymfatický systém MALT.



podľa Riedl-Seifert RJ 1998, upravené

cytov Th1, pretrvávajú obava pred možnou provokáciou autoimunitných ochorení. Ostatné poznatky z oblasti neadaptívnej imunity nám umožňujú nový pohľad aj na túto relatívne starú skupinu liekov. Dôležité je, že otvorené aj placebo kontrolované randomizované klinické štúdie, ako aj naše vlastné skúsenosti, potvrdzujú dobrý profylaktický efekt a bezpečnosť liečby pomocou baktériových imunomodulátorov.



doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD.

Oddelenie klinickej imunológie
a alergológie OÚSA
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
e-mail: mahrubis@ousa.sk

Literatúra

1. Abdou MA, Hanna KM, El Attar S et al. Influence of a bacterial extract, Broncho-vaxom, on clinical and immunological parameters in patients with intrinsic asthma. *Int J Immunotherapy* 1993; IX(2): 127–133.
2. Alyanakian, MA, Grela F, Aumenier A et al. Transforming growth factor- γ and natural killer T cells are involved in the protective effect of a bacterial extract on type I diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 179–185.
3. Armand MA, Fenton MJ. Toll-like receptors: a family of pattern-recognition receptors in mammals. *Genome Biol* 2002; 3 (8): Reviews 3011.
4. Bellou A, Schaub B, Ting L, Finn W. Toll receptors modulate allergic responses: Interaction with dendritic cells, T cells and mast cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3 (6): 487–494.
5. Béné MC, Faure GC. From Peyer's Patches to Tonsils. Specific Stimulation with Ribosomal Immunotherapy. *Drugs* 1997, 54, Suppl.1, 24–28.
6. Berg RD. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol* 1996; 4: 430–435.
7. Byl B, Libin M, Gerard M et al. Bacterial extract OM-85-BV induces interleukin-12-dependent IFN- γ production by human CD4⁺ T cells. *Journal of Interferon and Cytokine Research* 1998; 18: 817–821.
8. Clot J. Pharmacology of Ribosomal Immunotherapy. *Drugs* 1997, 54, Suppl.1, 33–36.
9. GINA: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH Publication No 02-3659 Issued January 1995; updated 2002, 2003 and 2006. www.ginasthma.com.
10. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2003. NHLBI/WHO Workshop Report. Available at: <http://www.goldcopd.com>.
11. Grevers G, Palacios OA, Rodriguez B et al. Treatment of recurrent respiratory tract infections with a polyvalent bacterial lysate: results of an open, prospective, multinational study. *Adv Ther* 2000; 17 (2): 103–116.
12. Hegg K, Zimmermann S. CpG DNA as a Th1 Trigger. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121(2): 87–97.
13. Huber M, Mossmann H, Bessler WG. Th1-orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85-BV. *European Journal of Medical Research* 2005; 10: 209–217.
14. Kitzler I, Ferreira Branco AP, Villiger B Schaefer A. Immunomodulating treatment of recurrent respiratory tract infections. A multinational post-approval study with Luivac®/Paspat® oral. *J. Pharmacol Ther* 2002; 11(5): 135–141.
15. Lusardi M. Challenging mucosal immunity with bacterial extract to prevent respiratory infections: an old therapy revisited. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004; 61(1): 4–5.
16. Malling HJ. Bacterial vaccines: anything but placebo. *Allergy* 2000; 55: 214–218.
17. Matricardi PM, Björkstén B, Bonini S et al. Microbial products in allergy prevention and therapy. *Allergy* 2003; 58: 461–471.
18. Miller SI, Ernst RK, Bader MW. LPS, TLR4 and infectious disease diversity. *Nature Reviews Microbiology* 2005; 3(1): 36–46.
19. Medzhitov R, Janeway C. Innate immune recognition: mechanisms and pathways. *Immunol Rev* 2000; 173: 89–97.
20. Meredith M, Chiavaroli C. Mechanism of action and therapeutic efficacy of the biotechnology-derived immunostimulating extract OM-85 in respiratory tract infections. *Int. J. Biotechnology*, Vol. 9, Nos. 3/4, 2007.
21. Montgomery SM, Wakefield AJ, Morris DL et al. The initial care of newborn infants and subsequent hay fever. *Allergy* 2000; 55: 916–22.
22. Niewoehner DE. Interventions to prevent chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Med* 2004; 117(12A): 41S–48S.
23. Rocha EM. Effect of 2 therapeutic protocols in minor forms of respiratory allergy. *Allerg Immunol (Paris)* 1986; 18: 29–41.
24. Stasiak-Barmuta A, Piotrowska T, Alifir M, Hofman J. Immunomodulatory effect of Broncho-Vaxom (B-V) in children with atopic bronchial asthma and dysfunction of T lymphocytes. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 1997; 3(4): 205–8.
25. Zagar S, Löffler-Badzek D. Broncho-Vaxom in children with rhinosinuitis: a double blind clinical trial. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1988; 50: 397–404.
26. Zelle-Rieser C, Ramoner R, Bartsch G, Thurnher M. A clinically approved oral vaccine against pneumotropic bacteria induces the terminal maturation of CD83+ immunostimulatory dendritic cells. *Immunology Letters* 2001; 76: 63–67.