

## Immunoterapia alergenowa

BARBARA ROGALA

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej,  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Immunoterapia alergenowa jest jedyną, *par excellence*, przeciwalergiczną metodą leczenia chorób atopowych, która, korygując spaczony w atopii procesy odpornościowe, skutecznie tłumi objawy choroby i zapobiega pogłębianiu się procesu chorobowego. Dlatego też wspomniany sposób leczenia znajduje się w centrum uwagi alergologii i immunologii klinicznej, stanowi też dużą część programu naukowego sympozjów i kongresów dotyczących tej dziedziny medycyny.

Z oczywistych więc powodów zagadnienia immunoterapii alergenowej były szeroko omawiane w czasie XXVIII Kongresu EAACI, który zakończył się dużym sukcesem. Immunoterapia alergenowa stanowiła temat wykładów prezentowanych w czasie sesji plenarnych, warsztatów, kursów podyplomowych, spotkań z ekspertem i wielu doniesień oryginalnych.

Dużą część prezentowanych zagadnień stanowiła immunoterapia doustna – mechanizm jej działania, skuteczność i bezpieczeństwo, a także badania porównujące ten sposób leczenia z immunoterapią podawaną drogą podskórną. Zagadnienie to w atrakcyjny sposób przedstawił w swoim wykładzie Giovanni Passalacqua [1], prezentując *status quo* immunoterapii nieiniekcyjnej w strategii leczenia chorób alergicznych.

Anthony Frew [2] omówił mechanizm indukcji tolerancji immunologicznej na poziomie błony śluzowej. Prace oryginalne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii doustnej, uwzględniały głównie tabletkową postać szczepionki. Oznacza to wzrost zainteresowania alternatywną w stosunku do immunoterapii podskórnej drogą podawania szczepionki alergenowej w postaci tabletki wygodnej dla chorego.

Sesja 13. (prowadzona w konwencji spotkania z ekspertem [3]), w której Giorgio Ciprandi omówił wskazania do immunoterapii podjęzykowej i podskórnej, cieszyła się również dużym zainteresowaniem.

Warto zwrócić uwagę na pracę wskazującą na skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek alergenowych opartych na technologii rekombinacji DNA [4]. Jest to kolejny etap postępu w tym obszarze terapii chorób alergicznych. Zagadnienie to było szerzej omawiane przez Marka Jutla z Wrocławia, mającego znaczące doświadczenie badawcze w tym zakresie [5].

Cenne są również badania prezentowane przez Kelesa i wsp. w tej samej sesji [6], wskazujące na zasadność łączenia immunoterapii podjęzykowej i podskórnej. Pozwala to na optymalizację skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Takie postępowanie, jak wskazuje jedno z doniesień [7], wydaje się szczególnie korzystne u chorych uczulonych na alergeny wziewne i wykazujących krzyżową nadwrażliwość na alergeny pokarmowe.

Jedna z prac autorów z Lizbony [8] proponowała możliwość podawania szczepionki w formie wziewów. Wskazuje to na nowy obszar badań w tym zakresie.

Warto również zwrócić uwagę na badania autorów szwedzkich [9], którzy udowodnili, że niepożądane objawy szczepionek podskórnych (swędzący odczyn grudkowy w miejscu iniekcji) wskazują na uczulenie na aluminium, adiuwanta wielu szczepionek. Jest to o tyle ważne, że objaw ten jest nierzadko spotykany w praktyce klinicznej.

Interesujące były wyniki badań prezentowane w sesji plakatowej pt. „Immunologic changes following immunotherapy”. Znalazły się tu badania ukazujące np. supresyjne oddziaływanie immunoterapii na odczyn zapalny w drzewie oskrzelowym zobiektywizowane wynikiem NO w powietrzu wydychanym [10]. Analogiczne wyniki przedstawiono w kolejnej sesji plakatowej [11]. Ważne badanie przedstawili badacze z Imperial College w Londynie [12], udowadniając, że podjęzykowe podawanie szczepionki alergenowej powoduje napływ komórek regulatorowych (Foxp3 + T) do nabłonka okolicy podjęzykowej i zmniejszenie ilości komórek tucznych w tej okolicy. Zjawisku temu towarzyszy wzrost stężenia surowiczej IgG4. Dane te wskazują na sugerowany wcześniej analogiczny mechanizm działania szczepionek podawanych drogą podskórną i doustną.

Cenne dane badawcze, mające bezpośrednie odniesienie do praktyki klinicznej, przedstawili w tej samej sesji autorzy z Uniwersytetu w Bonn [13]. Autorzy udowodnili, że komórki dendrytyczne jamy ustnej są szczególnie bogato reprezentowane w okolicy przedsonkowo-policzkowej, w przeciwieństwie do okolicy podjęzykowej, gdzie występują we względnie małych ilościach. Jest to o tyle ważne, że – jak wiadomo – komórki te pełnią krytyczną rolę w mechanizmie immunoterapii. Ponadto autorzy udowodnili, że w okolicy policzkowej jest istotnie większa

ekspozycja mRNA dla IGF-mb1, cytokiny pełniące rolę w mechanizmie indukcji tolerancji i receptora TLR4, receptorów Toll-podobnych nasilających tolerogenne własności komórek dendrytycznych.

Na uwagę zasługują również prace wskazujące na skuteczność indukcji tolerancji immunologicznej (u chorych z alergią na orzechy i mleko) poprzez doustne podawanie wzrastających dawek uczulających pokarmów, jak również na skuteczność odczulania chorych z alergią na insulinę czy też kwas acetylosalicylowy [14]. Duże zainteresowanie wzbudziły pionierskie badania dotyczące przeskórnej immunoterapii alergenowej uczulenia na pokarmy. Udowodniono skuteczność takiego postępowania na modelu zwierzęcym w odniesieniu do alergii na orzechy i mleko u dzieci [15]. Wśród prac dotyczących immunoterapii chorych uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych zwraca uwagę doniesienie przedstawiające dowody, że indukcja tolerancji na jad owadów z gatunku *Vespa* nie chroni przed anafilaksją wywołaną żądleniem przez gatunek *Dolichovespa* [16]. Ta informacja ma bardzo ważne znaczenie praktyczne i wskazuje na konieczność ostrożnej interpretacji efektów leczenia chorych nadwrażliwych na jad owadów błonkoskrzydłych.

Wieloośrodkowe badania [17] przeprowadzone w 7 krajach Europy udowodniły niedostateczną wiedzę zarówno wśród lekarzy specjalistów, jak i wśród lekarzy rodzinnych w zakresie wiedzy dotyczącej diagnostyki nadwrażliwości na jad owadów błonkoskrzydłych, bezpieczeństwa i skuteczności immunoterapii alergii tego typu. Wyniki tych badań dowodzą, że patologia ta jest niedostatecznie rozpoznana i niewłaściwie leczona.

Bardzo ważny problem z punktu widzenia praktycznej medycyny został poruszony w sesji warsztatowej nr 8 pt. „What's new in venom hypersensitivity?”. Beatrice Bilò przedstawiła rzadko zauważany problem prowadzenia immunoterapii u chorych cierpiących na inne choroby o podłożu immunologicznym i/lub choroby nowotworowe [18].

Pojedyncze doniesienia wskazały na skuteczność immunoterapii u chorych na atopowe zapalenie skóry [19, 20]. Wyniki tych badań są zgodne z obserwacjami Magdaleny Czarneckiej-Operacz z Poznania, która w sesji „za i przeciw” dotyczącej tego zagadnienia optowała za stosowaniem immunoterapii we wspomnianej grupie chorych. Stanowisko przeciwne przedstawiła Natalia Novak z Niemiec [21].

W sesji doniesień ustnych nr 27, omawiającej postępy w immunoterapii, przedstawiono pionierskie badania [22] oceniające skuteczność i bezpieczeństwo podawania rekombinowanych alergenów do naczyń limfatycznych, co pozwala zmniejszyć dawkę alergenu konieczną do wywołania tolerancji i ograniczyć ilość iniekcji szczepionki. Wyniki pracy są zachęcające i być może w przyszłości znajdą zastosowanie w praktyce.

Przedstawiano również niezależny od alergenu sposób immunoterapii, oparty o podawanie immunostymulujących oligonukleotydów zdolnych do przestrojenia odpowiedzi immunologicznej w kierunku tolerancji [23].

W sesji spotkania z ekspertem Peter Eng ze Szwajcarii, znany z pionierskich prac o prewencyjnym działaniu immunoterapii, poruszył znaczenie stosowania tego sposobu leczenia u dzieci. Podkreślił szczególną rolę immunoterapii w tej grupie chorych, mając na uwadze możliwość zahamowania progresji choroby alergicznej poprzez zastosowanie szczepionek alergenowych [24].

W kontekście omawianego tematu nie można nie zauważyć sesji plenarnej nr 1 [25] dotyczącej postępu wiedzy w zakresie spaczonych w atopii procesów odpornościowych. W sesji tej w bardzo atrakcyjny sposób przedstawiono rolę komórek dendrytycznych i mastocytów w immunopatofizjologii chorób alergicznych. Kontynuacją omawianego tematu była sesja, w której omówiono znaczenie komórek regulatorowych i mechanizmów sygnalizacji odpowiedźnych za aktywację komórek T w reakcjach alergicznych.

Sesja typu „za i przeciw” nr 1 dotyczyła porównania zalet i ujemnych stron przyspieszonych i tradycyjnych schematów immunoterapii. Wywołała duże zainteresowanie uczestników, będąc okazją do wymiany doświadczeń w tym zakresie.

Problem produkcji szczepionek alergenowych, opartych o technologię rekombinowanych przeciwciał, został omówiony podczas sympozjum nr 6. Ważną kwestię, z punktu widzenia praktycznej alergologii, poruszyli wykładowcy w sympozjum nr 33, przedstawiając problem immunoterapii chorych z poliwalentną alergią i uczulonych na alergeny pleśni [26]. Wykłady te wzbudziły dyskusję wśród lekarzy praktyków, gdyż ciągle aktualny jest problem dotyczący podejmowania jednoznacznych decyzji terapeutycznych w przypadku wielowalnej alergii. Natomiast alergia na pleśnie, jako jedna z istotnych przyczyn rozwoju astmy oskrzelowej czy też nasilenia jej przebiegu, ciągle jeszcze zbyt rzadko jest rozważana jako wskazanie do immunoterapii.

Należy podkreślić dużą wartość wykładów kolejnych sesji poruszających ciągle dyskutowany problem immunoterapii astmy oskrzelowej [27] czy też alergii pokarmowej [28]. Jest to o tyle ważne, że alergia pokarmowa, zarówno diagnostyka jak i terapia, należą do najtrudniejszych zagadnień praktycznej alergologii.

Ogromna liczba prac prezentowanych przez autorów z różnych stron świata, obejmujących wiele aspektów immunoterapii alergenowej, w tym najnowsze kierunki badawcze, odzwierciedla duże zainteresowanie tym obszarem wiedzy. Prezentowane wyniki badań wskazują na skalę postępu, jaki się dokonał i stale się dokonuje w alergologii i immunologii, zarówno badawczej, jak i klinicznej. Wyniki przedstawionych badań pozwoliły znaleźć odpowiedź na wiele nurtujących pytań dotyczących tych obszarów wiedzy, interesujących zarówno klinicystów, jak i badaczy nauki. Jednocześnie uświadomiły nam po raz kolejny, że na wiele z nich nie ma, jak dotychczas, jednoznacznej odpowiedzi.

**Omówione streszczenia zjazdowe**

(Allergy, Supplement 90. 2009; Vol. 64 i Final Programme):

1. Passalacqua G. Non injection routes of SIT (Symposium 19)
2. Frew A. Mucosal tolerance induced by SIT (Symposium 19)
3. Ciprandi Patient selection for SCIT and SLIT (Meet the Expert 13)
4. Sprung V i wsp. Safety and efficacy of recombinant grass pollen allergens; a dose – response study. (Abstract 335, p. 147)
5. Jutel M. Recombinant allergens for SIT (Clinical Plenary Symposium 4)
6. Keles i wsp. A novel approach in sublingual allergen specific immunotherapy; combination with subcutaneous immunotherapy. (Abstract 336, p. 147)
7. Romaniuk A i wsp. Assessment of the efficacy of subcutaneous (SIT), sublingual (SLIT) and combined SIT and SLIT allergen immunotherapy in patients with pollen allergy and cross-reacting food allergen sensitization. (Abstract 929, p. 360)
8. Simoes M i wsp. A study of immunotherapy in a spray in a pediatric and adult population. (Abstract 525, p. 220)
9. Winnergard I i wsp. Aluminium hypersensitivity during SCIT in patients 6-16 years old. (Abstract 343, p. 150)
10. Zukowski S i wsp. Efficacy of specific immunotherapy in allergic rhinitis patients sensitised to birch pollen. (Abstract 922, p. 357)
11. Arnold A i wsp. Change of the fractional exhaled nitric oxide (FENO) following sting challenge tests. (Abstract 1521, p. 578)
12. Scadding G i wsp. Foxp3 is increased in the sublingual mucosa after grass pollen sublingual immunotherapy and is accompanied by increases in serum IgG4 and serum inhibitory activity for allergen-IgE binding to B cells. (Abstract 201, p. 93)
13. Allam J i wsp. Distribution of toll-like receptors, tolerogenic T cells and Th1/Th17 cytokines within distinct oral mucosal sites might be important for the application of oral mucosal vaccines. (Abstract 203, p. 94)
14. Pajno G i wsp. A double-blind placebo-controlled study of oral milk immunotherapy with the weekly incremental dose. (Abstract 157, p. 74)
15. Mondoulet L i wsp. Epicutaneous immunotherapy: feasibility and efficacy of a new treatment for peanut allergy in a large cohort of sensitised mouse.
16. Kroth J i wsp. Anaphylactic sting reactions to *Dolichovespula media* (Retzius 1783). (Abstract 1525, p. 579)
17. Uecker M i wsp. Market survey in 7 European countries: perceptions and knowledge about life-threatening venom immunotherapy in general practitioners and specialists. (Abstract 327, p. 143-144)
18. Bilò B. Venom immunotherapy in hymenoptera venom allergic patients with immunologic diseases and neoplasms (Workshop 8)
19. Nahm D i wsp. Safety of accelerated schedules of allergen-immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis. (Abstract 1522, p. 578)
20. Nahm D i wsp. Clinical efficacy of accelerated schedules of allergen-immunotherapy in the treatment of severe atopic dermatitis. (Abstract 1523, p. 578-579)
21. Czarnecka-Operacz M i Novak N. Specific Allergy Vaccination for Atopic Eczema (Session Pro & Con 3)
22. Senti G i wsp. Intralymphatic allergen specific immunotherapy using modified recombinant allergen targeting the MHC class II pathway: a double-blind placebo-controlled clinical trial in cat dander allergic patients. (Abstract 158, p. 74)
23. Blaziene A i wsp. CYT003-QbG10, a novel allergen-independent immunotherapy, shown to be safe and efficacious for treating allergic rhinoconjunctivitis and asthma in placebo-controlled phase II study. (Abstract 159, p. 74-75)
24. Eng P. SIT in children (Meet the Expert 7)
25. Jakob T, Lambrecht B i Maurer M. Innate immunity in health and disease (Basic Plenary Symposium 1)
26. Calderon W. SIT in polysensitized patients (Symposium 33)
27. Canonica W. Immunotherapy for allergic asthma (Interasma Symposium)
28. Nowak-Węgrzyn A. Different routes of specific immunotherapy for the treatment of food allergy (Symposium 14)