

# ***Mechanismy a působení alergenové imunoterapie***

***Petr Panzner***

***Ústav imunologie a alergologie  
LF UK a FN Plzeň***



Zavedení termínu „alergie“  
- rozlišení imunity  
a přecitlivělosti

Pasivní přenos alergen-  
specifické přecitlivělosti  
sérovým faktorem

Léčba  $\text{Al}(\text{OH})_3$   
konjugovanými  
alergenovými extrakty

**1906**

**1911**

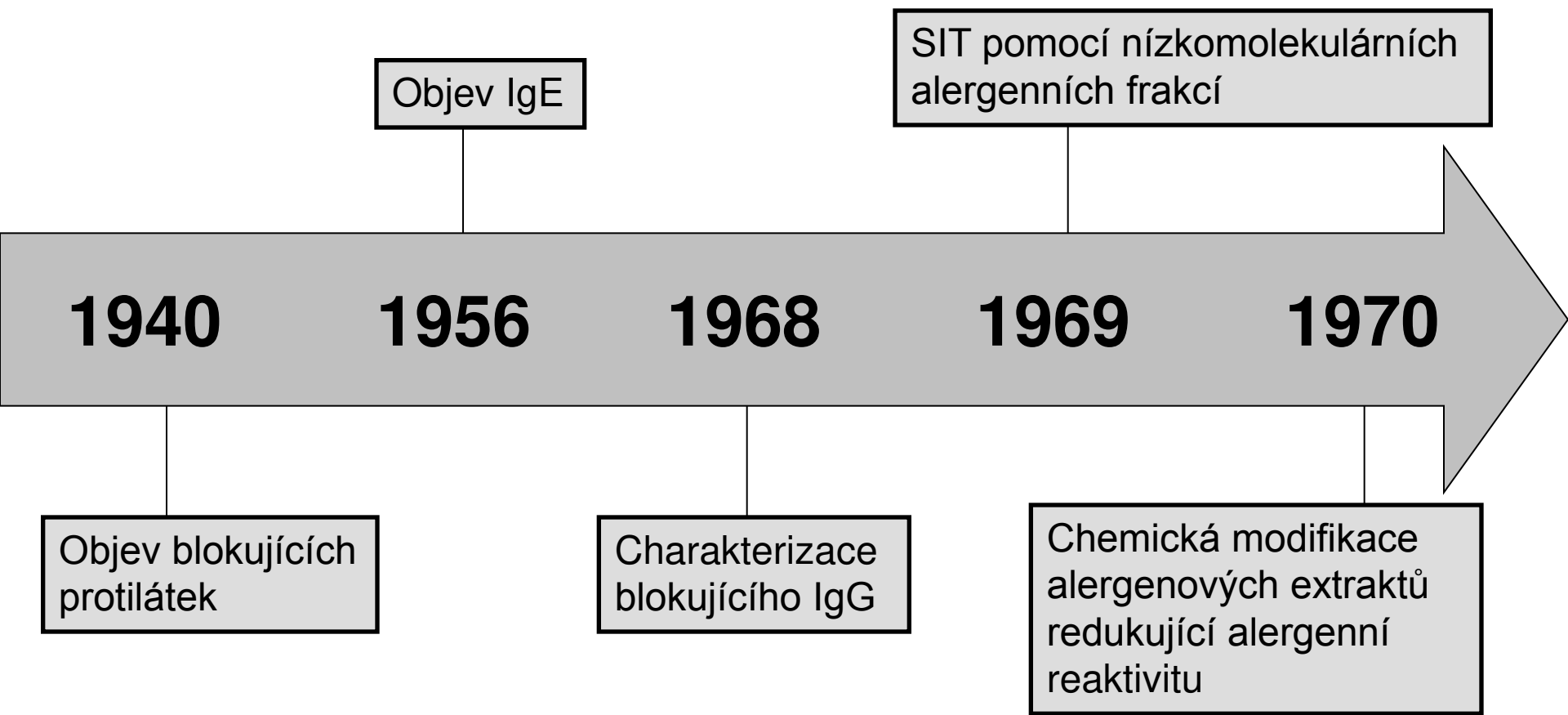
**1921**

**1935**

**1937**

První „imunizace“  
proti „toxinu“ pylu trav

Objev alergen-specifického  
sérového faktoru, který při přenosu  
od úspěšně léčených pacientů  
neléčeným pacientům blokuje  
alergickou kožní reakci



**1940**

Objev blokujících protilátek

**1956**

Objev IgE

**1968**

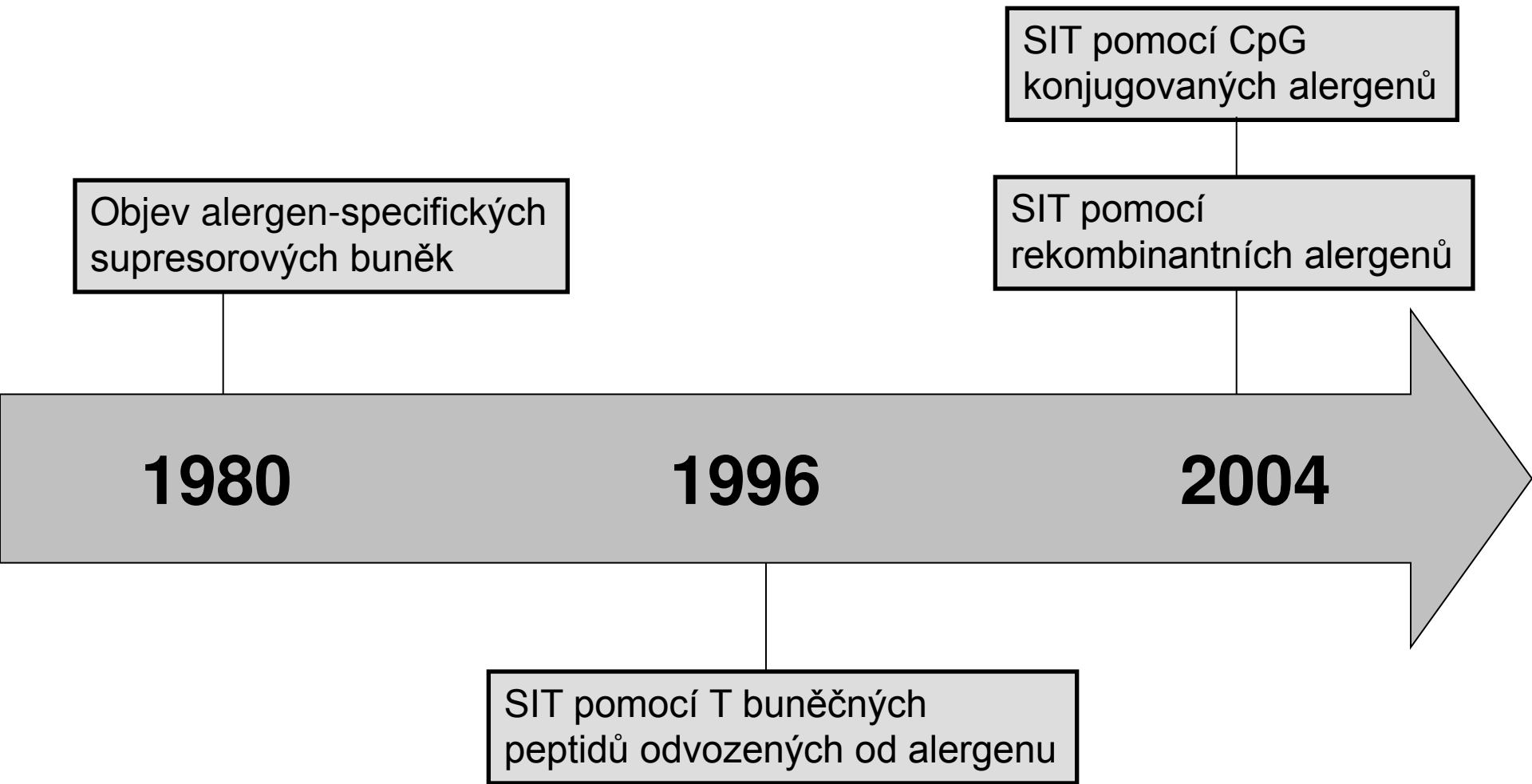
Charakterizace blokujícího IgG

**1969**

SIT pomocí nízkomolekulárních alergenních frakcí

**1970**

Chemická modifikace alergenních extraktů redukující alergenní reaktivitu



Objev alergen-specifických  
supresorových buněk

**1980**

**1996**

SIT pomocí T buněčných  
peptidů odvozených od alergenu

SIT pomocí CpG  
konjugovaných alergenů

SIT pomocí  
rekombinantních alergenů

**2004**

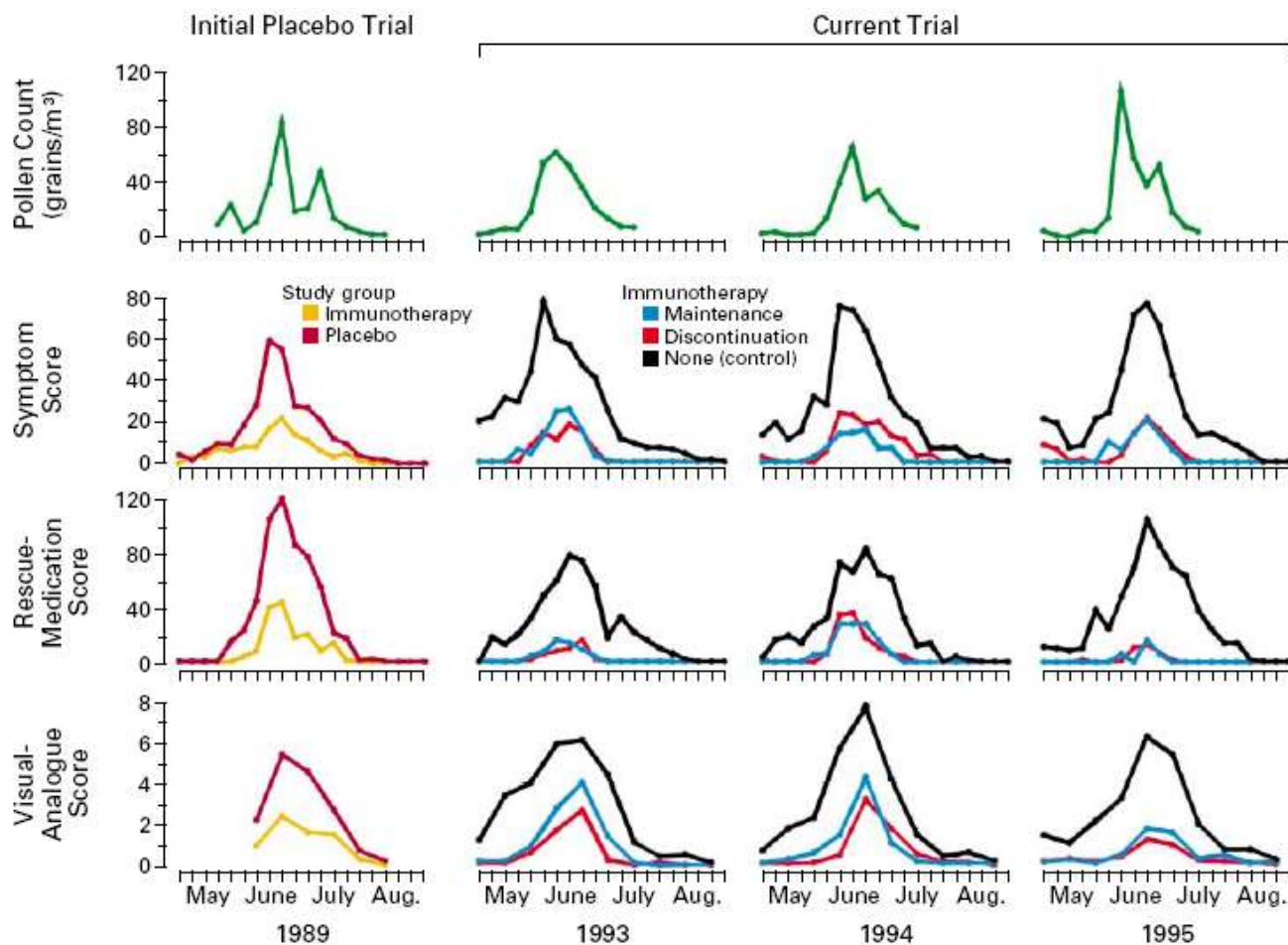
- Působení SCIT
  - terapeutické a preventivní
- Mechanismy SCIT
  - imunomodulační účinek
- Působení SLIT
  - terapeutické a preventivní
- Mechanismy SLIT
  - imunomodulační účinek

- Působení SCIT
  - terapeutické a preventivní
- Mechanismy SCIT
  - imunomodulační účinek
- Působení SLIT
  - terapeutické a preventivní
- Mechanismy SLIT
  - imunomodulační účinek

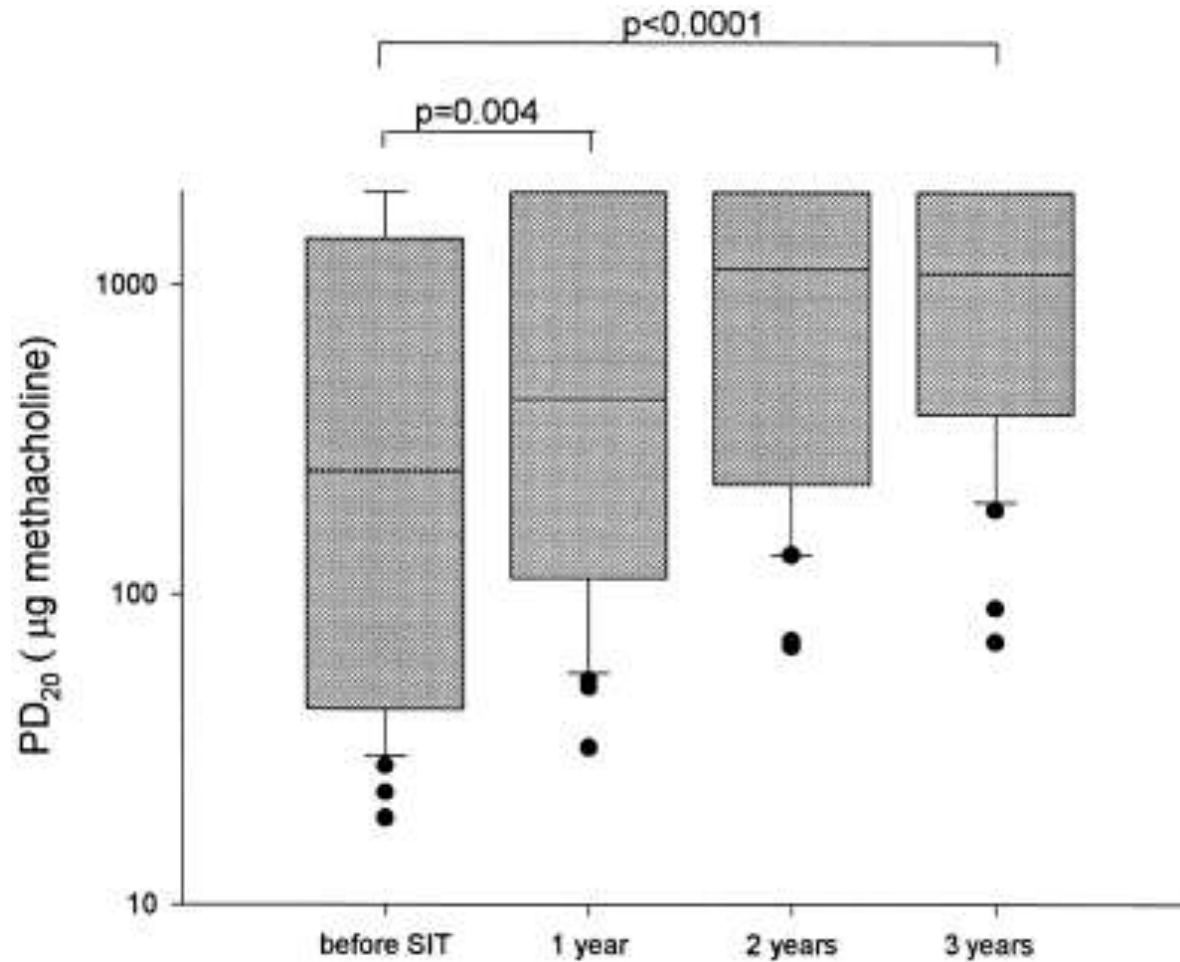
# *Dlouhodobé působení SCIT*

- klinický účinek přetrvávající i po ukončení léčby
- snížení rizika progresu alergického onemocnění
  - ve smyslu tíže onemocnění  
(rhinitis → astma)
  - ve smyslu šíře senzibilizace  
(→ polyvalentní alergie)
- zásadní otázka z hlediska nákladů na léčbu ve srovnání s farmakoterapií

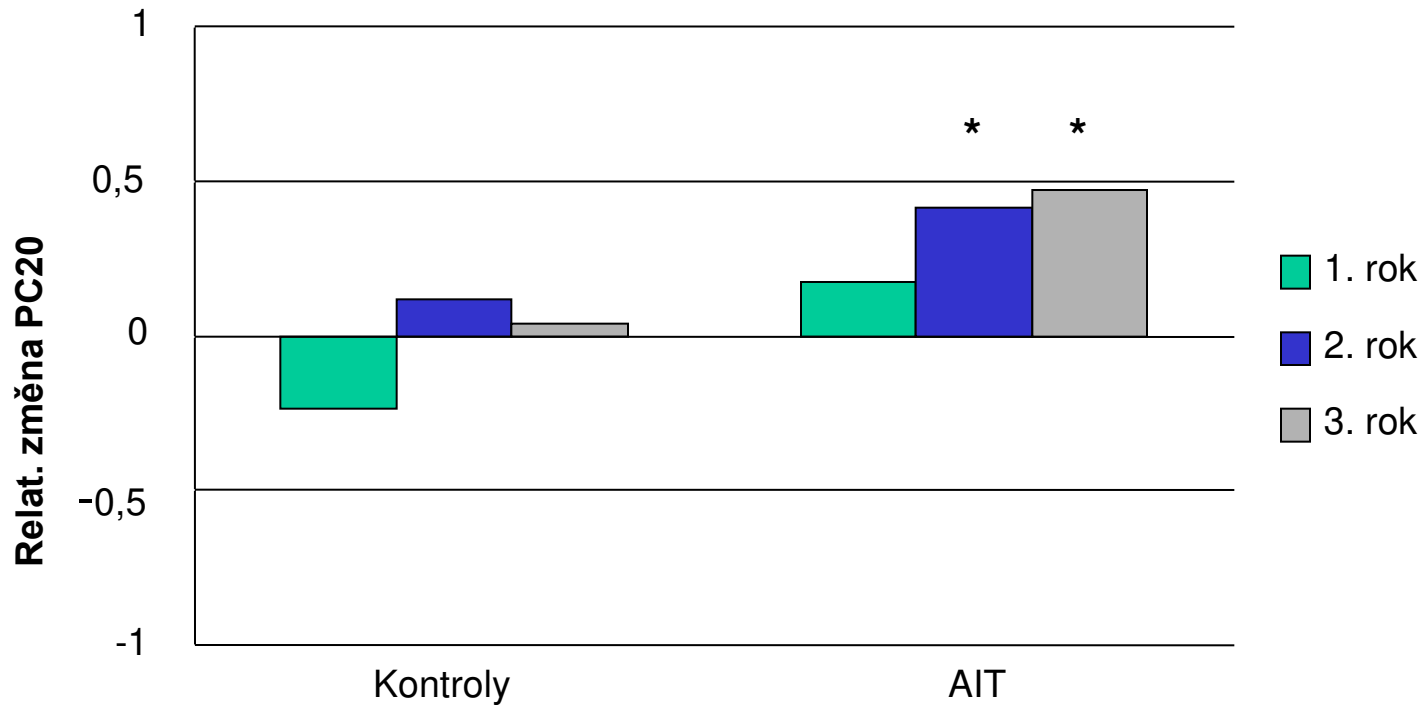
# Dlouhodobý klinický účinek SCIT



# Změny bronchiální reaktivity



# Bronchiální reaktivita v pylové sezóně



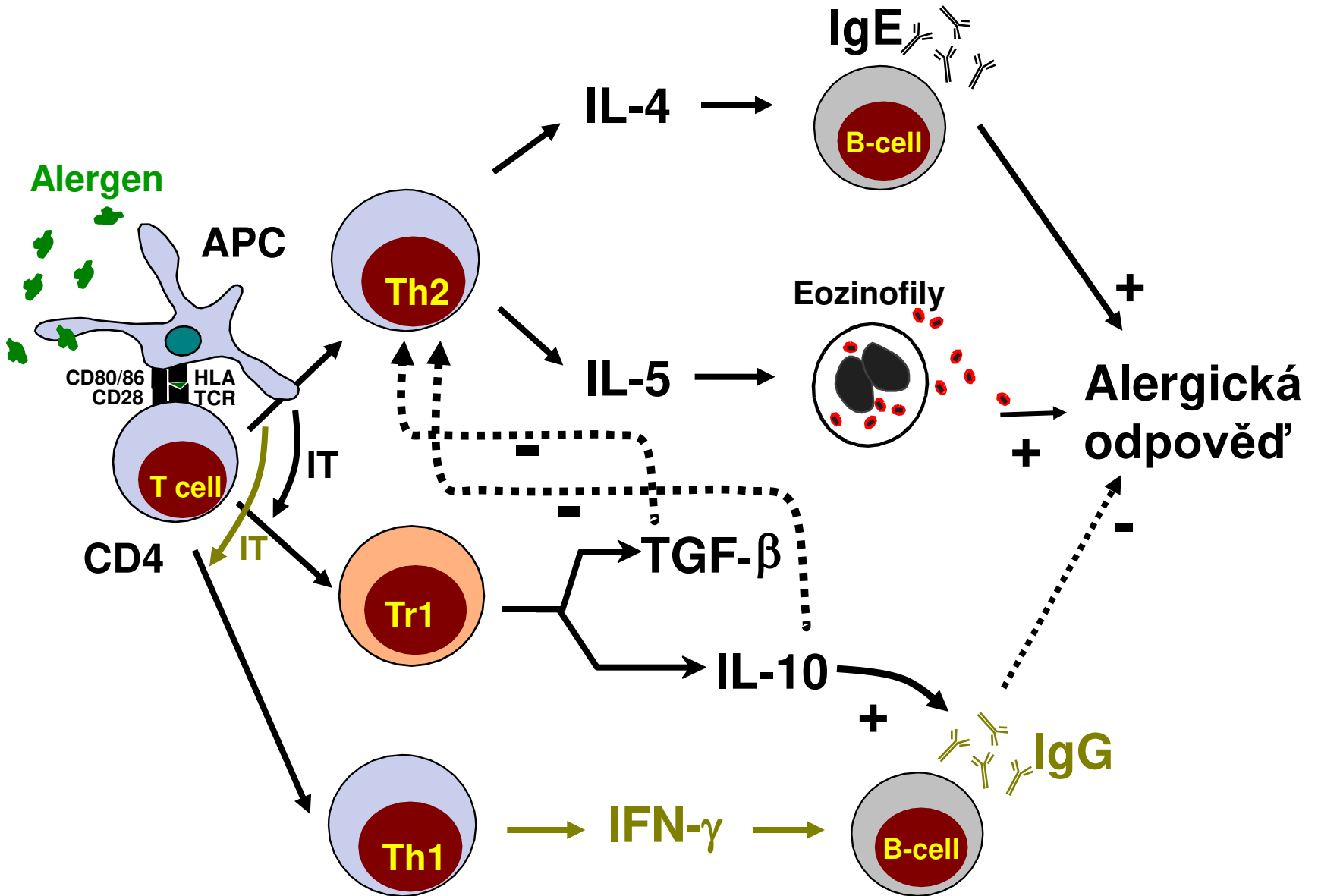
# SCIT jako prevence senzibilizace na další alergeny

	Počet pacientů	Nové senzibilizace				
		Žádné	Kočka	Pes	Alternaria	Trávy
Imunoterapie	22	10	6	4	2	1
Kontroly	22	0	12	8	6	6

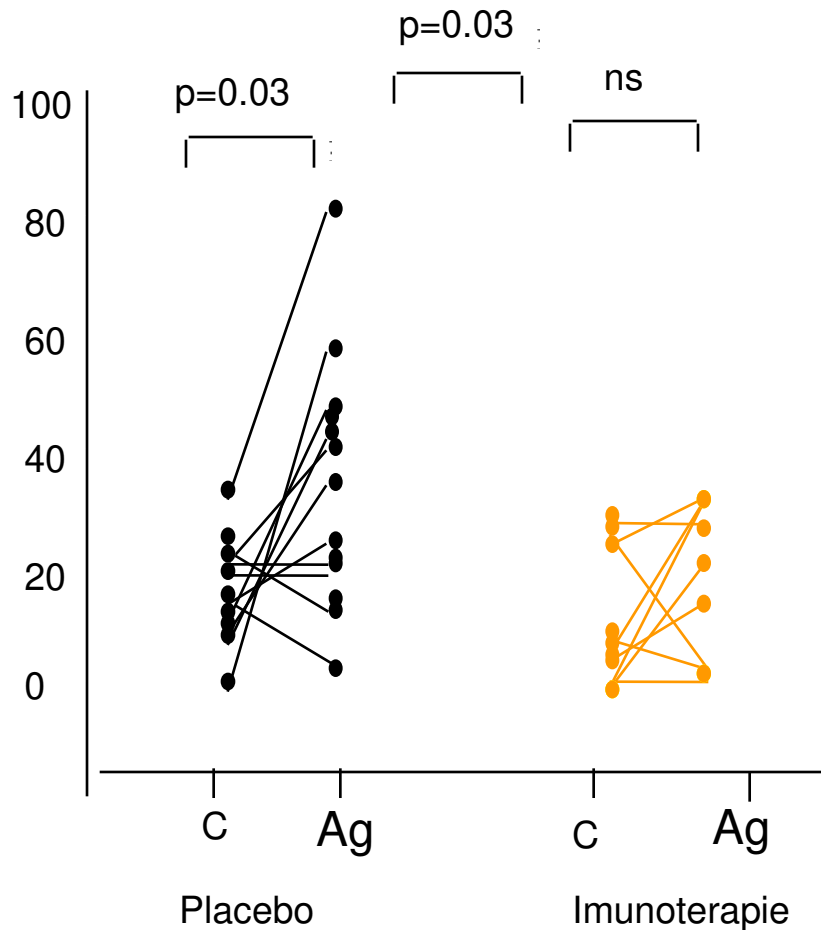
# *Polysenzibilizovaní pacienti po 4 (T1) a 7 letech (T2)*

	N	Polysenzibilizovaní T1(%)	Polysenzibilizovaní T2(%)
<b>SIT</b>			
Rhinitis	2938	620(21,10)	702 (23,89)
Astma a rhinitis	4244	1086 (25,59)	1234 (29,07)
<b>Celkem</b>	<b>7182</b>	<b>1706 (23,75)</b>	<b>1936 (26,96)</b>
<b>FARMAKOTERAPIE</b>			
Rhinitis	499	318 (63,72)	356 (71,34)
Astma a rhinitis	715	508 (71,05)	576 (80,56)
<b>Celkem</b>	<b>1214</b>	<b>826 (68,04)</b>	<b>932 (76,71)</b>

- Působení SCIT
  - terapeutické a preventivní
- Mechanismy SCIT
  - imunomodulační účinek
- Působení SLIT
  - terapeutické a preventivní
- Mechanismy SLIT
  - imunomodulační účinek



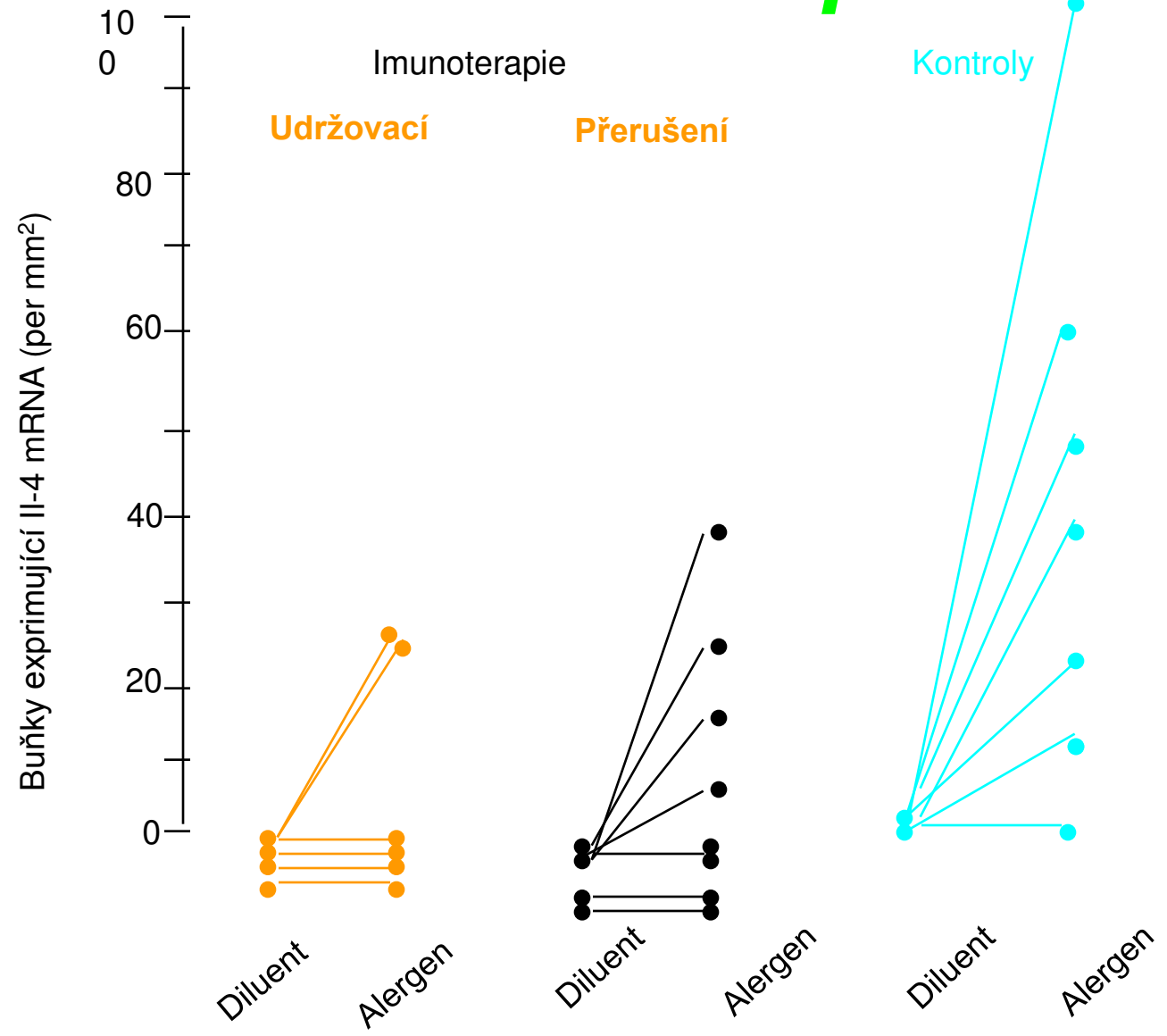
# CD4 Immunoreaktivita buněk nosní sliznice po provokaci alergenem



# *SCIT - mechanismy účinku (protilátky)*

- zvýšení hladiny IgE protilátek s postupným následným snižováním
- zvýšení hladiny alergen-specifických IgG protilátek
- tvorba antiidiotypových protilátek

# Exprese IL-4 mRNA na buňkách kůže po intradermálním podání alergenu



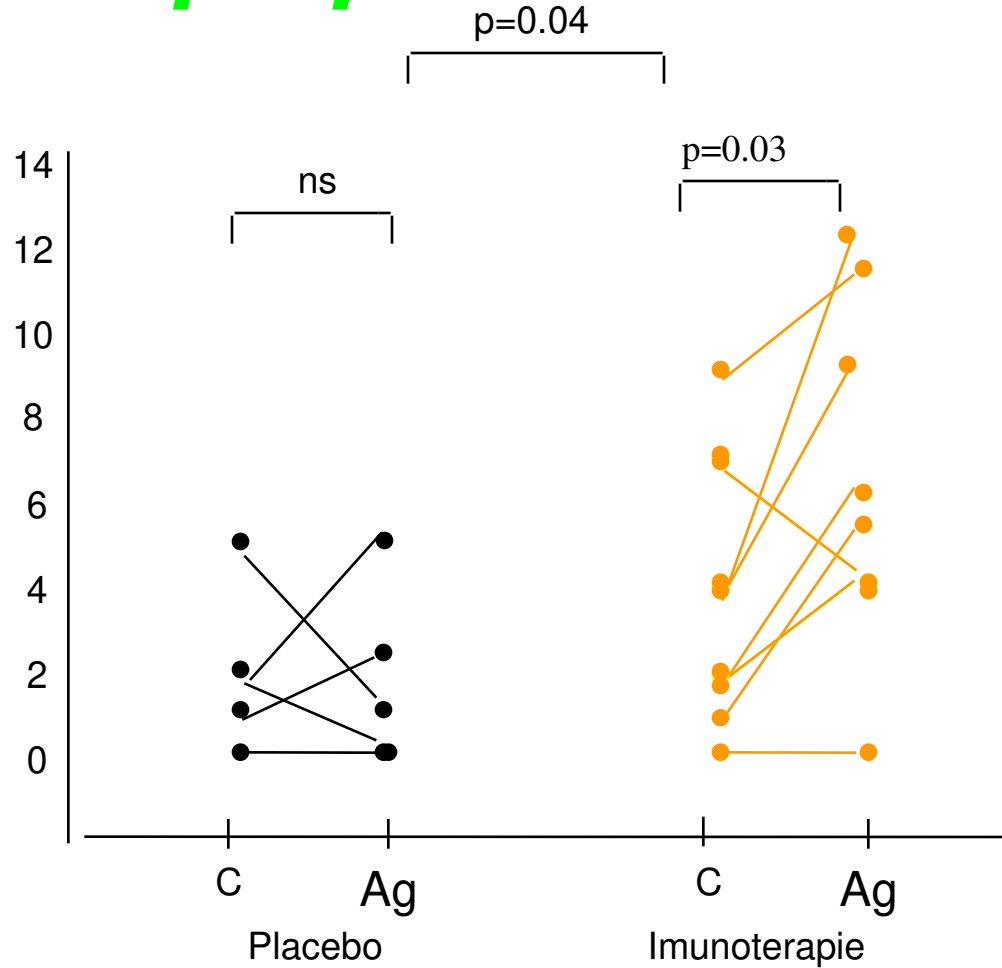
# *SCIT - mechanismy účinku (žírné buňky)*

- snížení počtu tkáňových mastocytů
- snížení migrace mastocytů v epitelu
- snížení uvolňování mastocytárních mediátorů po expozici alergenů

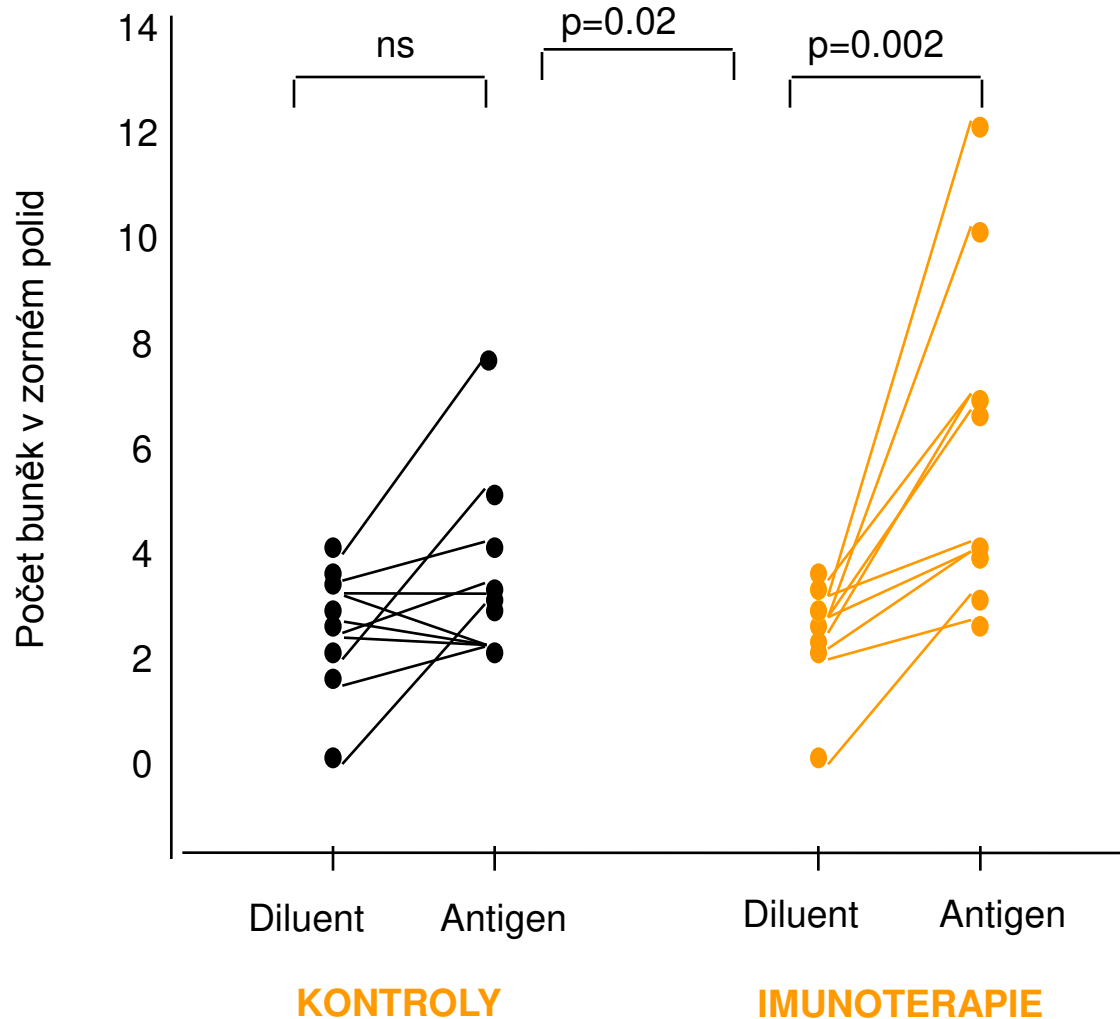
# *SCIT - mechanismy účinku (eozinofily)*

- snížení počtu eozinofilů v BAL
- snížení koncentrace eozinofilních mediátorů (ECP) v BAL
- snížení počtu eozinofilů v biopsii nosní sliznice po expozici alergenu

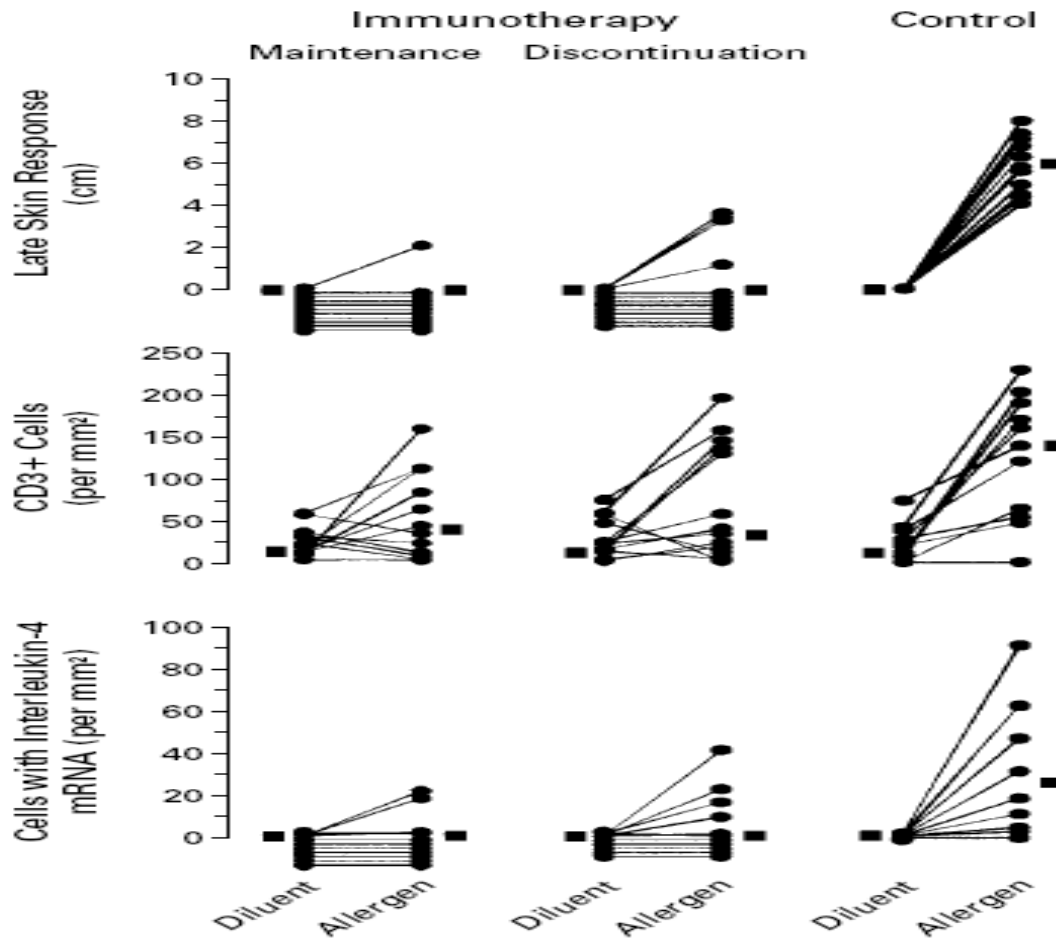
# *IFN- $\gamma$ mRNA + buňky v nosní sliznici po provokaci alergenem*



# IL-12 mRNA exprese v kožní biopsii po expozici alergenu

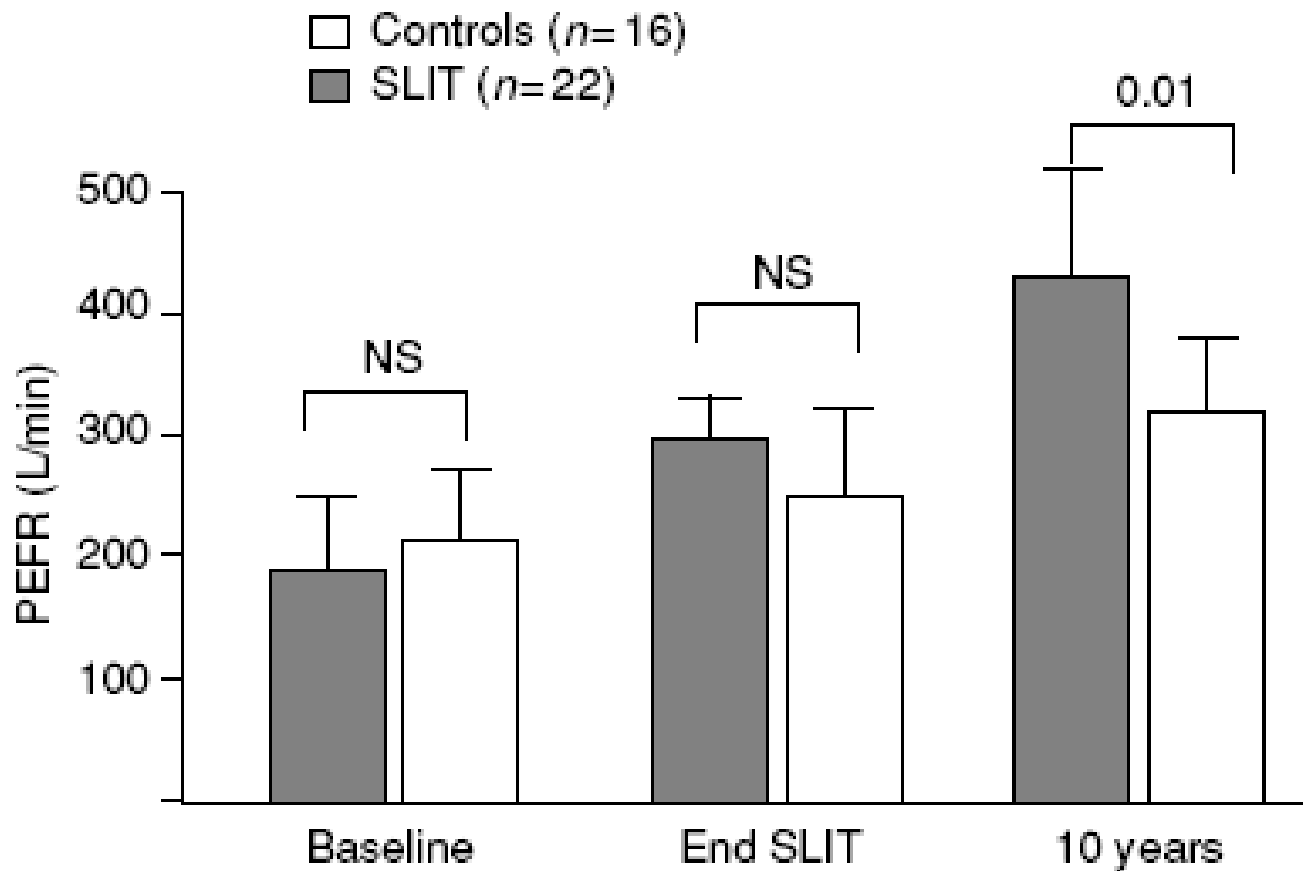


# *Dlouhodobé přetrvávání imunologických změn u SCIT*



- Působení SCIT
  - terapeutické a preventivní
- Mechanismy SCIT
  - imunomodulační účinek
- Působení SLIT
  - terapeutické a preventivní
- Mechanismy SLIT
  - imunomodulační účinek

# *DLouhodobý účinek SLIT na plicní funkce*



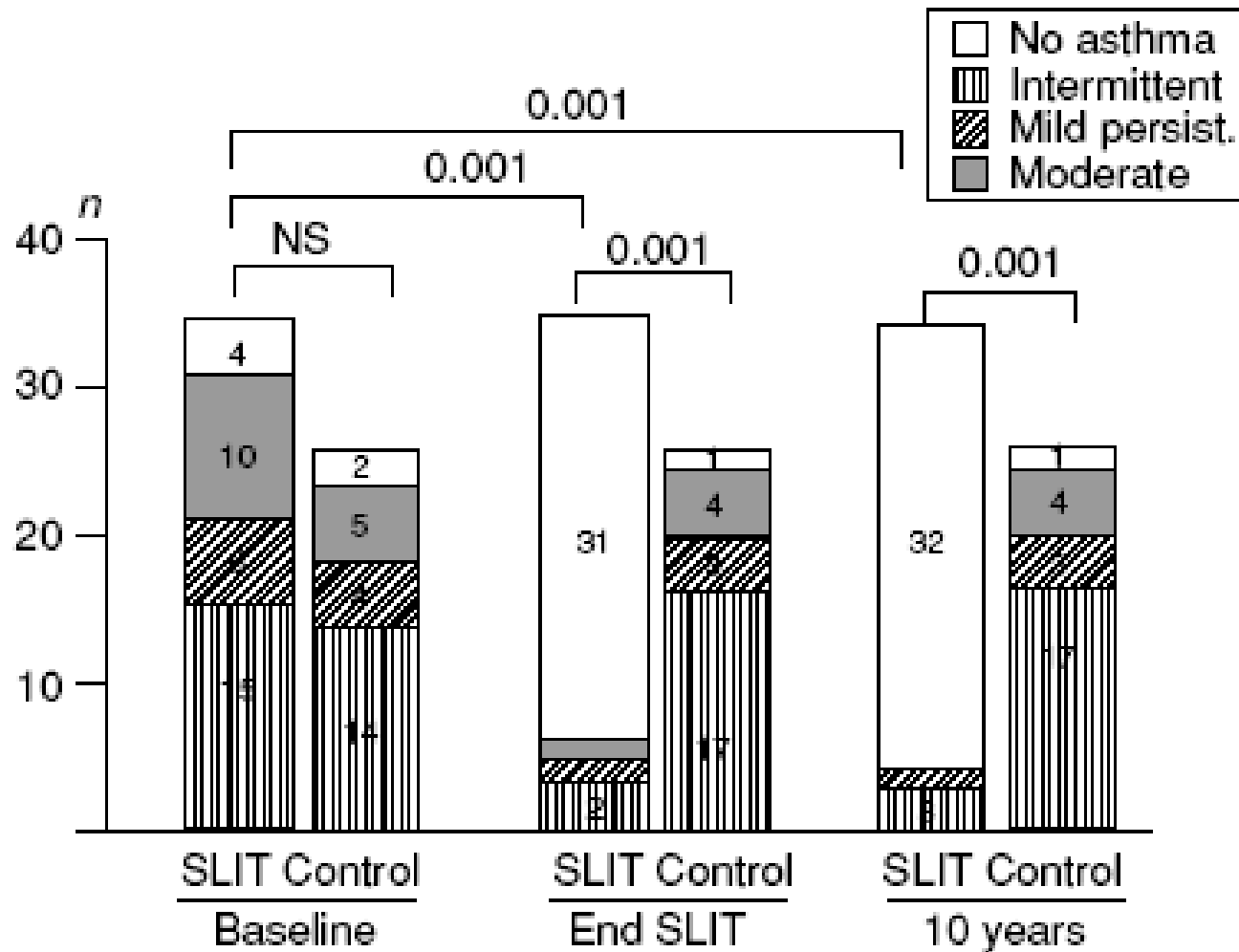
# Vliv SLIT na omezení rizika rozvoje astmatu

---

	Před SLIT	Konec SLIT	Po 10 letech	P
Počet pacientů užívajících astmatické léky				
SLIT	31/35	4/35	3/35	0,001
Kontroly	23/25	24/25	24/25	NS
Počet pacientů s polysenzibilizací				
SLIT	19/35	21/35	22/35	NS
Kontroly	9/25	11/25	11/25	NS

---

# Vliv SLIT na omezení rizika rozvoje astmatu

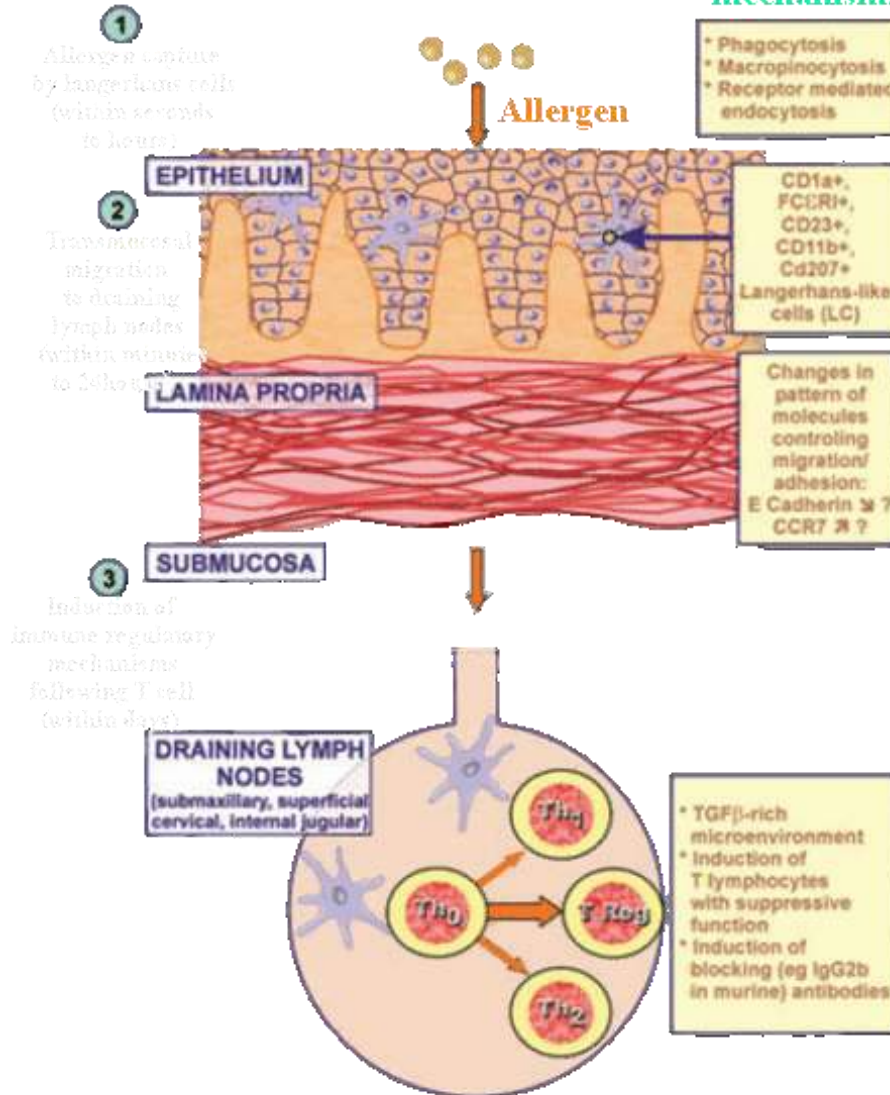


- Působení SCIT
  - terapeutické a preventivní
- Mechanismy SCIT
  - imunomodulační účinek
- Působení SLIT
  - terapeutické a preventivní
- Mechanismy SLIT
  - imunomodulační účinek

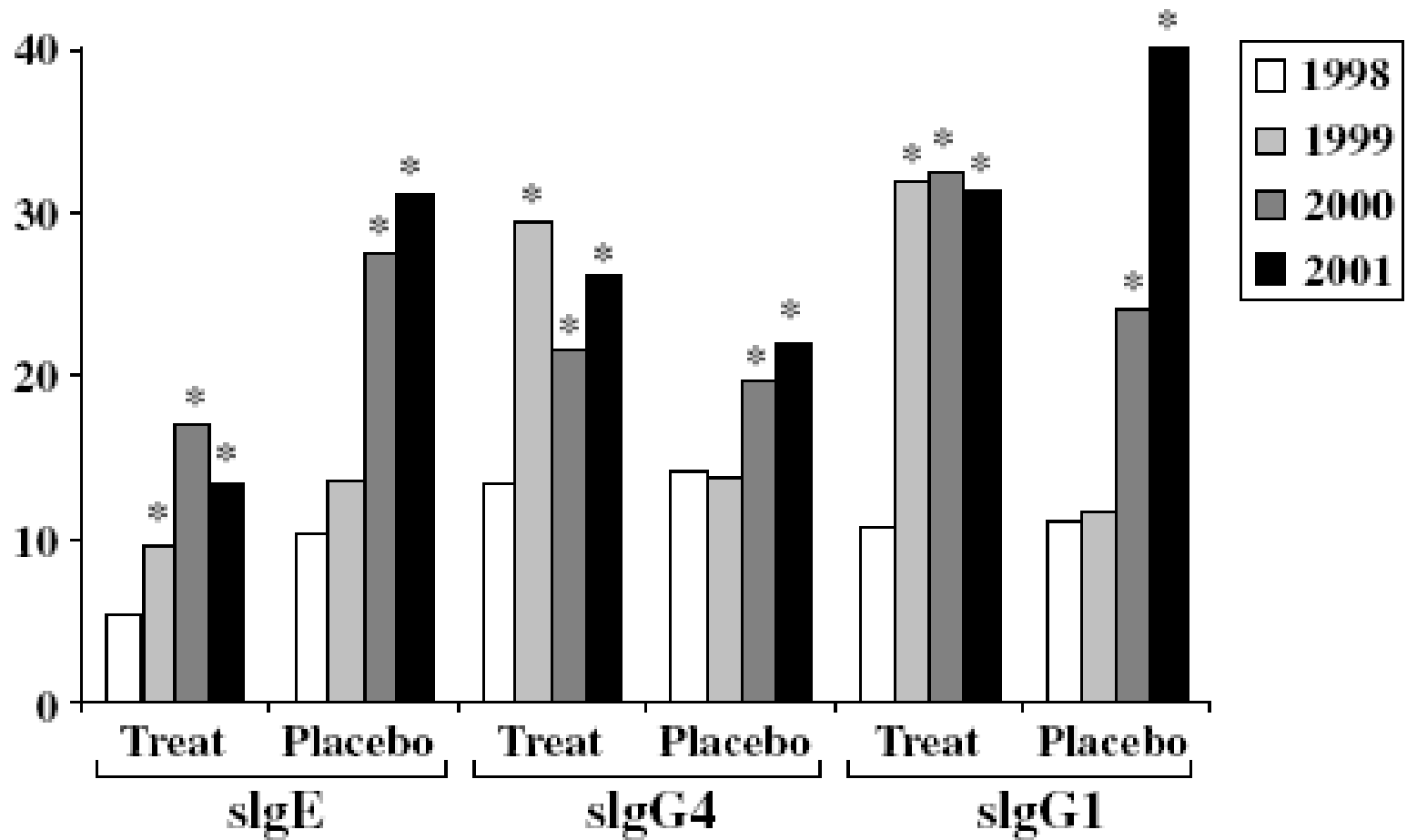
# Mechanismus SLIT

## Step/timeframe

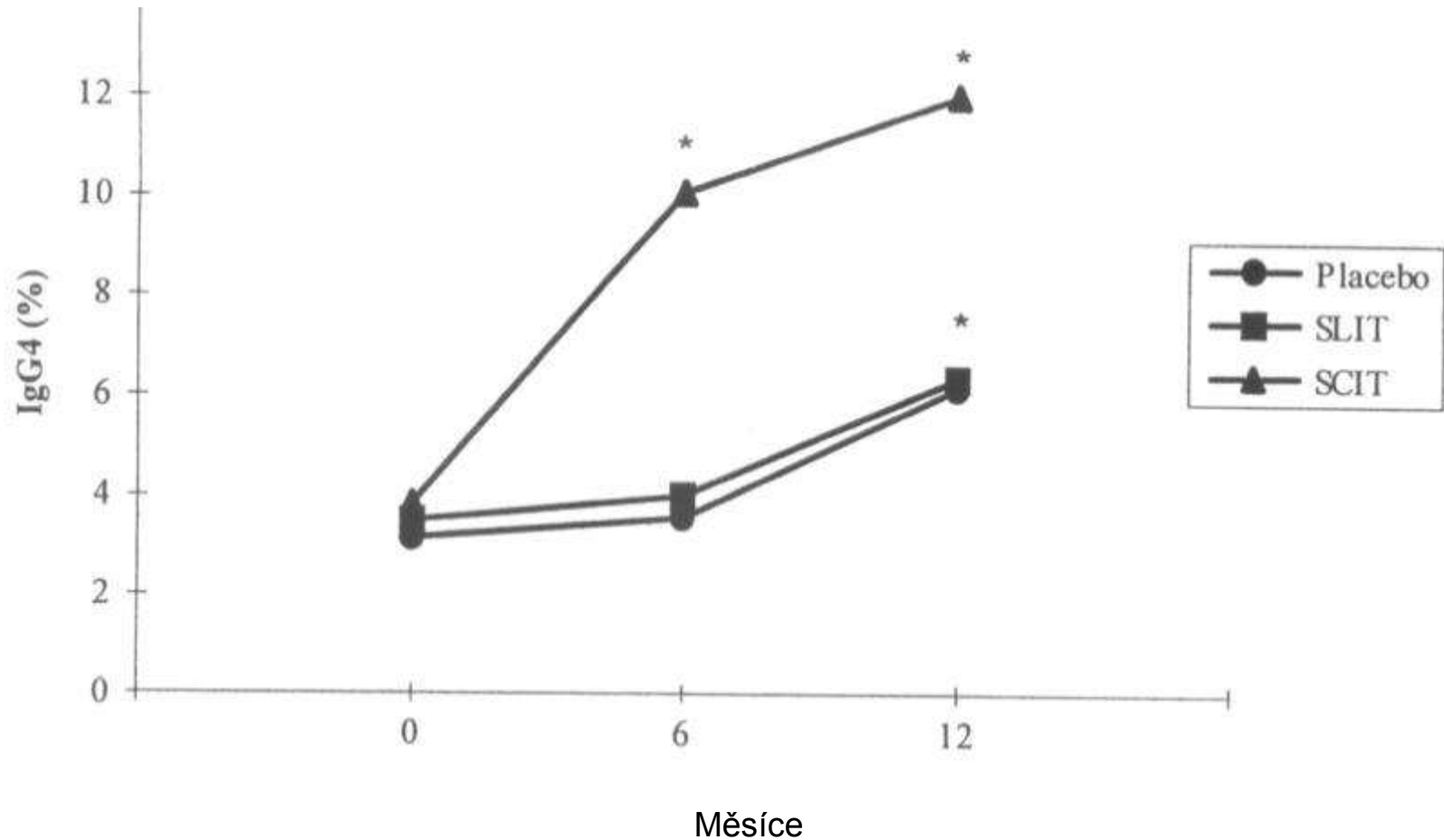
## Cellular/molecular mechanisms



# Imunomodulační účinek SLIT



# Vliv SCIT a SLIT na sérové IgG4

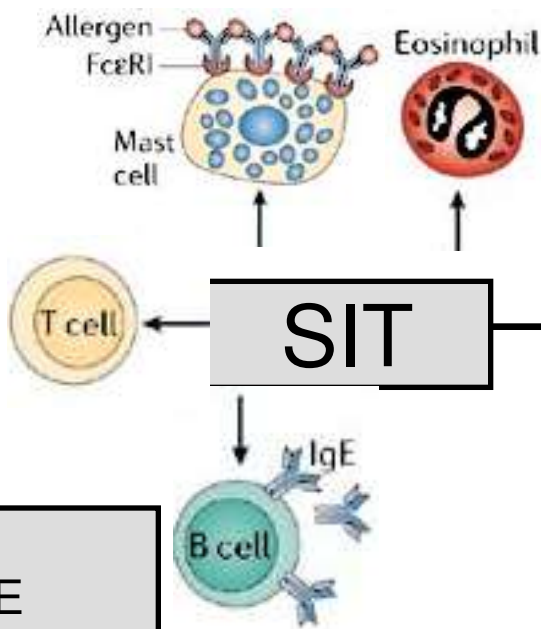


***Souhrn :***

# Účinek SIT na klinické a imunologické parametry

↓ počet ve tkáni  
↓ uvolňování mediátorů

↓ alergen-specifická proliferace  
↓ počet ve tkáni  
↓ Th1 i Th2 cytokiny v séru  
↑ Th1 cytokiny ve tkáni  
↓ Th2 cytokiny ve tkáni  
↑ Regulační T buňky, IL-10 a TGFβ

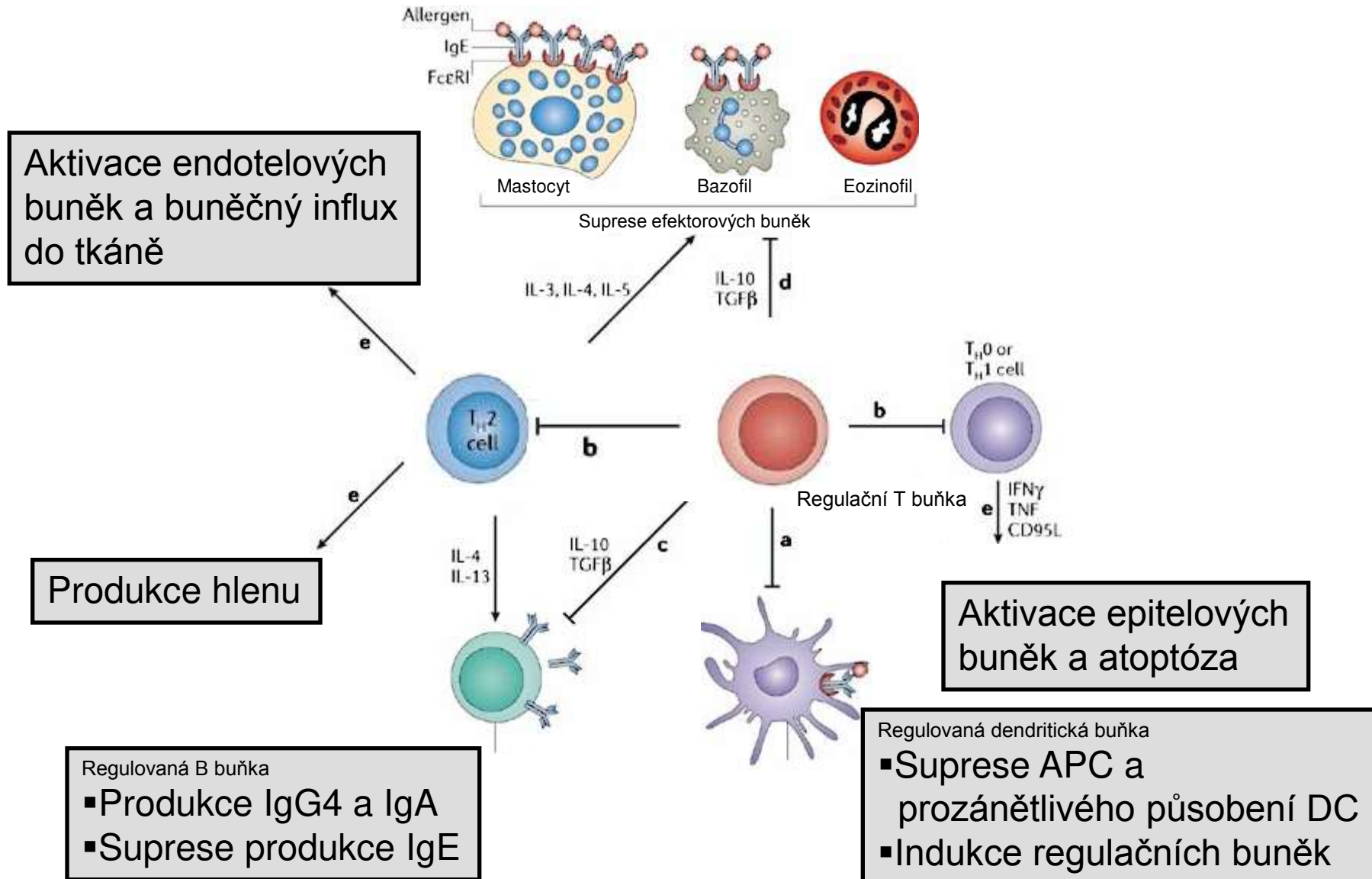


## Klinické parametry

↑ kvalita života  
↓ symptomy  
↓ farmakoterapie  
↓ odpověď na provokaci alergenem  
↓ reaktivita v kožním testu  
▪ prevence progresse  
▪ prevence nových senzibilizací

↓ alergen-spec. IgE  
↓ sezónní zvýšení IgE  
↓ prezentace antigenu prostřednictvím IgE  
↑ blokuující protilátky: IgG1, IgG4, IgA  
↑ IL10

# Klíčová úloha regulačních T lymfocytů při SIT



***Děkuji za pozornost!***