

# Mechanizmy uruchamiane przez immunoterapię alergenową – stan wiedzy na 2018 r.

## Mechanisms induced by allergen immunotherapy: state of knowledge in 2018

Marek Jutel<sup>1,2</sup>, Paweł Gajdanowicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>2</sup>ALL-MED Medyczny Instytut Badawczy we Wrocławiu

---

### STRESZCZENIE

Immunoterapia alergenowa (AIT) swoistym alergenem jest obecnie jedynym sposobem leczenia przyczynowego chorób alergicznych. Skuteczność AIT została potwierdzona dla alergii wziewnych oraz łagodnych i umiarkowanych postaci astmy. Immunoterapia alergenowa modyfikuje szereg funkcji komórek Th2, Treg, Breg, ILC (i innych), które biorą udział w patogenezie zapalenia alergicznego. Dwoma najczęstszymi rodzajami AIT są immunoterapia podskórna i podjęzykowa. Aktualne wytyczne sugerują 3-letni czas trwania AIT dla osiągnięcia pożądaných efektów terapeutycznych.

### SŁOWA KLUCZOWE

immunoterapia, alergen, mechanizmy immunologiczne.

### ABSTRACT

Allergen immunotherapy (AIT) with specific allergen is currently regarded as the only causal treatment of allergic diseases. Efficacy of AIT has been confirmed for both inhalant allergy as well as for mild to moderate atopic asthma. Allergen immunotherapy modifies multiple functions of Th2, Treg, Breg, ILC (and the others) cells engaged into pathogenesis of allergic inflammation. The most frequent forms and ways of application of AIT are subcutaneous AIT and sublingual AIT. According to the current guidelines 3-years lasting treatment with AIT is regarded as sufficient to achieve expected therapeutic outcomes.

### KEY WORDS

immunotherapy, allergen, immunological mechanisms.

---

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

Marek Jutel, Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Chałubińskiego 5, 50-368 Wrocław, e-mail: [marek.jutel@umed.wroc.pl](mailto:marek.jutel@umed.wroc.pl)

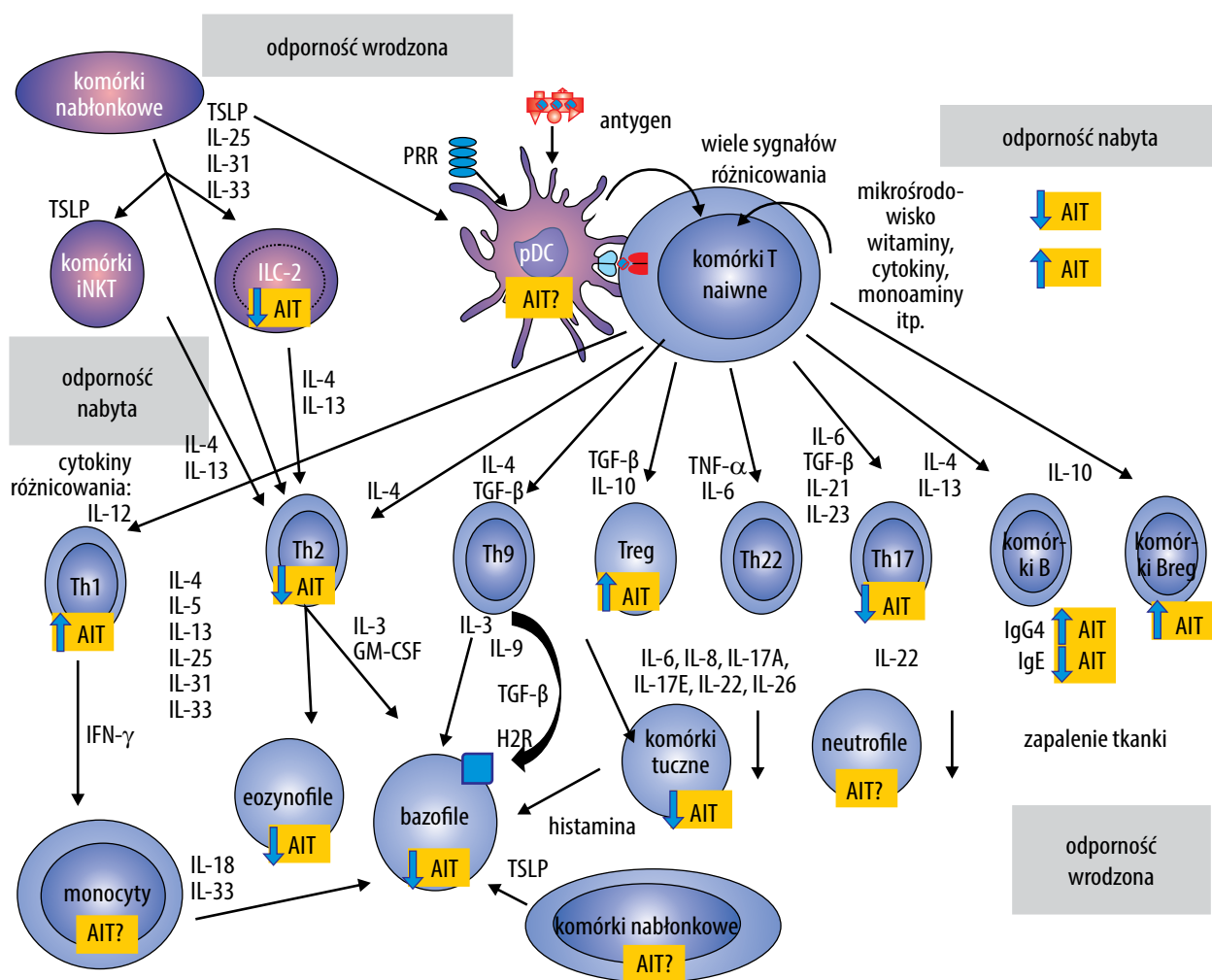
## WPROWADZENIE

Immunoterapia alergenowa (*allergen immunotherapy* – AIT) swoistym alergenem jest obecnie jedyną metodą leczenia chorób o etiologii alergicznej [zależnych od immunoglobulin E (IgE)]. Na alergenowo swoistą odpowiedź immunologiczną składają się różne mechanizmy, które zależą od takich czynników, jak właściwości strukturalne oraz dawka alergenu, droga i okres ekspozycji, istnienie czynników stymulujących odpowiedź nieswoistą związaną z alergenem oraz genetyczna podatność pacjenta [1] (ryc. 1). Immunoterapia alergenowa uruchamia sekwencyjnie wiele mechanizmów immunologicznych, które prowadzą do poprawy klinicznej. Z poprawą wiązą

się takie procesy, jak szybkie odczulenie na alergen, indukcja długotrwałej swoistej tolerancji immunologicznej oraz supresja alergicznej odpowiedzi zapalnej.

W przypadku alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (*allergic rhinitis* – AR) istotną cechą jest aktywacja komórek tucznych i eozynofiliów zależna od przeciwciał IgE. Przeciwciała te mogą być ustrojowe oraz produkowane *de novo* przez limfocyty B w nabłonku dróg oddechowych. Ma to implikacje kliniczne – niekiedy u pacjentów z lokalnym AR nie można wykryć w organizmie podwyższonego poziomu przeciwciał IgE, a testy skórne z alergenami dają wyniki ujemne [2].

Po prowokacji alergenem aktywacja komórek zależna od przeciwciał IgE może być wykryta w czasie 0–60 mi-



**RYCINA 1.** Molekularne zmiany komórkowe w AIT. Zaprezentowano różnicowanie naiwnych komórek T po prezentacji antygeny w obecności receptorów odpowiedzi nieswoistej (PRR), witamin, monoamin kontrolujących różnicowanie komórek oraz substancji związanych z antygenem wpływających na status cytokinowy w mikrośrodowisku. Komórki naiwne mogą się różnicować w kierunku komórek Th1, Th2, Th9, Th17 i Th22. W zależności od ich profilu cytokinowego, zdolności odpowiadania na określone chemokiny oraz interakcji z innymi komórkami odpowiedzi immunologicznej mogą uczestniczyć w uogólnionym zapaleniu. Wzrost liczności komórek Th1 oraz komórek Treg odgrywa istotną rolę w przywróceniu równowagi. Równowaga pomiędzy komórkami efektorowymi (głównie Th2) oraz komórkami Treg produkującymi IL-10 jest istotna dla wykształcenia supresji odpowiedzi zapalnej. Komórki Treg i produkowane przez nie cytokiny hamują odpowiedź zapalną zależną od Th2. Dodatkowo powstają komórki B regulatorowe kluczowe dla produkcji przeciwciał tolerogennych IgG4 [16]

nut. Usieciowanie alergenu przez receptory IgE na powierzchni komórek efektorowych zachodzi w ciągu kilku sekund, a uwolnienie preformowanych mediatorów zapalnych po kilku minutach. Razem z mediatorami syntetyzowanymi *de novo* (LT4, prostaglandyny, PAF) dochodzi do lokalnego zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, powstania obrzęku, lokalnej stymulacji neurogenicznej oraz produkcji śluzu. W opisanym procesie nadwrażliwości typu I biorą udział liczne komórki i produkowane przez nie cytokiny (komórki tuczne, przeciwciała IgE, limfocyty Th2, komórki ILC2, komórki nabłonka dróg oddechowych oraz komórki dendrytyczne).

Zarówno podskórna, jak i podjęzykowa AIT powoduje przejściowe podwyższenie poziomu alergenowo swoistych przeciwciał (asIgE), które zaburza sezonowe zmiany stężeń w czasie naturalnej ekspozycji [3]. Zwykle wzrost stężenia IgE w początkowych fazach AIT nie powoduje efektów klinicznych dla pacjenta, a wczesne pobudzenie subpopulacji Th2 w czasie trwania AIT uznaje się za istotny prognostyk skutecznego leczenia. Długotrwała AIT podskórna, trwająca kilka lat, skutkuje docelowo obniżeniem poziomu asIgE [4]. Kolejnym prognozą skutecznej AIT jest wzrost stężenia przeciwciał IgG4 w czasie jej trwania. Przeciwciała IgG4 mają zdolność wyhamowywania potencjału alergizującego dla IgE. Mogą one wiązać alergen, nie powodując jednocześnie sensytyzacji komórek tucznych i bazoofilów [5]. Uwalnianie histaminy może zostać zablokowane. Przeciwciała IgG są wykrywane w wydzielinie nosowej pacjentów po AIT.

## IMMUNOTERAPIA ALERGENOWA I KOMÓRKI EFEKTOROWE

Wpływ AIT na komórki efektorowe badany jest zwykle po prowokacji donosowej w czasie naturalnego okresu ekspozycji na alergen. Oba rodzaje AIT wywołują zarówno wczesne, jak i opóźnione typy odpowiedzi po ekspozycji alergenowej. Zahamowanie natychmiastowej odpowiedzi alergicznej osiąga się poprzez redukcję stężenia histaminy oraz tryptazy w wydzielinie nosowej, natomiast odpowiedź opóźniona zostaje zmodyfikowana poprzez redukcję liczby eozynofiliów i poziomu cytokin Th2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) [1]. Po skutecznej immunoterapii można zaobserwować również redukcję stężenia eotaksyny działającej chemotaktycznie na eozynofile. Badania kliniczne wskazują, że podskórna AIT istotnie redukuje potrzebę aplikacji leków przeciwalergicznych oraz zmniejsza liczbę i natężenie objawów alergii [6]. Znacząca redukcja liczby mediatorów zapalnych produkowanych przez komórki efektorowe w miejscu wystąpienia reakcji alergicznej wskazuje na skuteczną modyfikację fenotypu komórek efektorowych. Już w początkowym okresie AIT

obserwuje się zmniejszenie podatności bazoofilów i komórek tucznych na degranulację mediatorów zapalnych pomimo dużego stężenia przeciwciał IgE [7]. Podobny mechanizm stwierdza się w przypadku reakcji anafilaktycznej na leki, gdzie również dochodzi do szybkiej desensytyzacji komórek tucznych i bazoofilów [8]. Aktualnie istnieje kilka koncepcji tłumaczących zmniejszenie reaktywności komórek efektorowych przy jednocześnie dużym stężeniu przeciwciał IgE. Jedną z nich opiera się na obserwacji reakcji bazoofilów i szybkiej indukcji tolerancji alergenowej w immunoterapii jadami (VIT). Zaobserwowano zwiększoną wrażliwość receptorów dla histaminy typu 2 we wczesnych fazach VIT, co powodowało supresję powinowactwa receptorów IgE FcεRI i w efekcie blokadę wydzielania mediatorów zapalnych z bazoofilów [9].

## IMMUNOTERAPIA ALERGENOWA I ODPOWIEDŹ LIMFOCYTÓW T

Immunoterapia alergenowa indukuje istotne zmiany w liczebności i funkcji wielu subpopulacji limfocytów T. Obserwuje się zmniejszenie liczebności komórek Th2 wydzielających IL-4, dodatkowo stwierdza się wzrost liczebności indukowanych komórek T regulatorowych wydzielających IL-10. Wydaje się, że indukcja wspomnianych powyżej mechanizmów jest kamieniem milowym w wykształceniu tolerancji na alergen i w skutecznej immunoterapii [1].

### Zmniejszenie liczby i aktywności komórek Th2

Supresja indukcji opóźnionej fazy odpowiedzi alergicznej na pyłki trawy w czasie trwania podskórnej AIT wiąże się ze zmniejszeniem liczby komórek T CD4+ oraz ze zmniejszeniem poziomu IL-4 w błonie śluzowej nosa [10]. Podobne efekty można obserwować po donosowej prowokacji alergenowej. Nowoczesne techniki molekularne pozwoliły na dokładne opisanie zmian fenotypowych w komórkach Th2 w czasie trwania AIT. Zaobserwowano znaczący spadek ekspresji takich cząsteczek, jak CRTH2, CD161, CCR4. Podobne efekty stwierdzono w czasie trwania AIT u pacjentów uczulonych na pyłki brzozy. W badaniu GRASS zarówno podskórna, jak i podjęzykowa AIT skutkowałą kliniczną poprawą przez 2 lata po zakończeniu leczenia oraz redukcją liczby obwodowych komórek antygenowo swoistych profilu Th2 (CRTH2+CCR4+CD27-CD4+). Wyniki te były również potwierdzone miejscowym zmniejszeniem stężenia cytokin IL-4, IL-5 i IL-13 w wydzielinie nosowej [11]. Należy podkreślić, że po około roku od zakończenia AIT w 3-letniej obserwacji w większości opisanych badań następuje powrót poziomu komórek Th2 oraz wydzielanych przez nie cytokin do stanu sprzed AIT.

## Wzrost liczby komórek T regulatorowych

Pożądana indukcja tolerancji w czasie trwania AIT wiąże się z szeroko pojętą indukcją alergenowo swoistych komórek T regulatorowych (Treg). Komórki Treg dzieli się na dwie grupy – naturalne (wykazują ekspresję czynnika FoxP3) oraz indukowane, które uzyskują zdolność supresji po bezpośrednim kontakcie z komórką prezentującą antygen. Naturalne komórki Treg modyfikują odpowiedź alergiczną u osób nieuczulonych [12]. Podskórna immunoterapia alergenowa wiąże się z lokalnym zwiększeniem liczby komórek Treg. Przeprogramowanie funkcji komórek Treg z fenotypu antyalergicznego na proalergicznego może się odbywać poprzez modyfikacje epigenetyczne regionu promotorowego genu FoxP3. W klinicznych badaniach z randomizacją u pacjentów uczulonych na roztocze kurzu domowego i pyłki traw zaobserwowano, że metylacja określonych regionów promotora genu FoxP3 zmniejsza się po 12 miesiącach trwania AIT [13]. Wiele funkcji komórek Treg wiąże się z możliwością wydzielania cytokiny immunosupresyjnej IL-10. Po przeprowadzonej AIT obserwuje się szybki, znaczący wzrost poziomu IL-10, który może również determinować odpowiedź opóźnioną związaną ze wzrostem poziomu przeciwciał IgG4. Surowica pacjentów po zastosowaniu AIT charakteryzuje się IgG-zależnym potencjałem blokowania odpowiedzi IgE, co może zostać zmierzone za pomocą takich testów, jak test aktywacji bazofilów. Wydaje się, że poziom IL-10 koreluje również ze zmianami stężenia przeciwciał blokujących IgG oraz z poziomem reaktywności skórnej pacjenta. W badaniach wykonanych w naszym laboratorium u pacjentów uczulonych na pyłki brzozy zaobserwowaliśmy, że również poziom komórek T regulatorowych przed rozpoczęciem AIT może determinować jej skuteczność. Wyniki te sugerują, że jedynie pacjenci z wyjściowo niskim poziomem Treg odpowiadają na AIT w pożądanym sposób (publikacja w rewizji).

## IMMUNOTERAPIA ALERGENOWA I ODPOWIEDŹ LIMFOCYTÓW B

Komórki B regulatorowe (Breg) to komórki zdolne do produkowania i wydzielania IL-10, która wpływa blokująco na odpowiedź prozapalną indukowaną przez komórki T i DC. Są istotnym elementem procesu zachowania tolerancji immunologicznej. Oczyszczone populacje komórek Breg uzyskane od pacjentów odpornych na użądlenia pszczoł wykazują wysoką ekspresję cząsteczek CD25 i CD71 oraz niską ekspresję cząsteczek CD73. Komórki te mają zdolność blokowania proliferacji komórek immunologicznych zależnej od limfocytów T. Dodatkowo wykazano, że komórki Breg mogą blokować odpowiedź immunologiczną poprzez produkcję i wydzielanie TGF-β

i IL-35 [14]. Interleukina 10 wydzielana przez komórki T regulatorowe wraz z IL-4 stymuluje komórki B do przełączania klas produkowanych przeciwciał w kierunku IgG4, natomiast obecność IL-4 stymuluje produkcję przeciwciał IgE. Jako przeciwciała tolerogenne IgG4 konkurują z asIgE w wiązaniu się z alergenami, blokując wydzielanie mediatorów prozapalnych i późniejsze tworzenie kompleksów immunologicznych IgE-alergen-IgG4, które mogą się wiązać do receptorów FcγRIIb i FcεRI, blokując receptory IgE. Przeciwciała IgG4 o różnej specyficzności mogą wymieniać łańcuchy ciężkie w procesie znanym jako wymiana fragmentów Fab. Proces ten prowadzi do tworzenia monowalentnych przeciwciał IgG4 o podwójnej specyficzności, które nie są w stanie sieciować alergenów.

## KOMÓRKI ILC

Wpływ AIT na limfoidalne komórki odpowiedzi nieswoistej (*innate lymphoid cells* – ILC) jest badany głównie w kontekście organizmu, przede wszystkim poprzez brak konkretnych antygenów powierzchniowych umożliwiających badania histologiczne. Po AIT u pacjentów uczulonych na pyłki traw zaobserwowano zahamowanie wzrostu liczebności komórek ILC2 (o charakterystyce zbliżonej do komórek Th2) [15]. U pacjentów chorych na astmę sezonową nie zaobserwowano podobnych zależności. Obecnie ciągle brakuje badań wskazujących, jak AIT modyfikuje produkcję określonych cytokin przez zdefiniowane typy komórek ILC. Można jednak przypuszczać, że zmiany będą odzwierciedlać te obserwowane w komórkach Th2.

## PRZECIWCIAŁA IGE

Głównymi kryteriami włączenia do AIT są te oparte na historii symptomów po ekspozycji na alergen oraz podwyższony poziom antygenowo swoistych przeciwciał sIgE. Po zakończeniu AIT poziom sIgE zwykle się zmniejsza i utrzymuje przez kilka lat. Trudno jednoznacznie skorelować redukcję poziomu sIgE z natężeniem i częstością występowania objawów klinicznych.

## PODSUMOWANIE

Immunoterapia alergenowa stosowana przez odpowiedni czas w precyzyjnie wyselekcjonowanych grupach pacjentów przynosi znaczącą poprawę kliniczną oraz skutkuje zmniejszeniem częstości przyjmowania doraźnych leków przeciwalergicznymi, co poprawia jakość życia pacjentów z chorobami alergicznymi. Wpływ AIT na układ immunologiczny jest wieloraki i złożony. Obejmuje modyfikację fenotypu wielu różnych subpopulacji komórek pośrednio i bezpośrednio zaangażowanych

w powstawanie schorzeń alergicznych. Niektóre ze zmian indukowanych AIT mogą służyć jako biomarkery jej skuteczności, jeżeli korelują z klinicznymi efektami stosowanej terapii. Wiedza na temat mechanizmów AIT, mimo że niekompletna, ciągle się rozwija, a jej dokładne poznanie będzie skutkowało wytworzeniem coraz skuteczniejszych szczepionek przeciwalergiczych [16].

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENICTWO

- Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 621-31.
- Creticos PS, Peters SP, Adkinson NF Jr, et al. Peptide leukotriene release after antigen challenge in patients sensitive to ragweed. *N Engl J Med* 1984; 310: 1626-30.
- Shamji MH, Francis JN, Würtzen PA, et al. Cell-free detection of allergen-IgE cross-linking with immobilized phase CD23: inhibition by blocking antibody responses after immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1003-5.e4.
- Gleich GJ, Zimmermann EM, Henderson LL, Yunginger JW. Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 261-71.
- Rispens T, Ooijevaar-de Heer P, Bende O, Aalberse RC. Mechanism of immunoglobulin G4 Fab-arm exchange. *J Am Chem Soc* 2011; 133: 10302-11.
- Jutel M, Kosowska A, Smolinska S. Allergen immunotherapy: past, present, and future. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8: 191-7.
- Uermösi C, Zabel F, Manolova V, et al. IgG-mediated down-regulation of IgE bound to mast cells: a potential novel mechanism of allergen-specific desensitization. *Allergy* 2014; 69: 338-47.
- Shamji MH, Layhadi JA, Scadding GW, et al. Basophil expression of diamine oxidase: a novel biomarker of allergen immunotherapy response. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 913-21.e9.
- Ferstl R, Frei R, Schiavi E, et al. Histamine receptor 2 is a key influence in immune responses to intestinal histamine-secreting microbes. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 744-6.
- Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *Lancet* 1998; 351: 629-32.
- Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 717-25.e5.
- Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, et al. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 707-13.
- Swamy RS, Reshamwala N, Hunter T, et al. Epigenetic modifications and improved regulatory T-cell function in subjects undergoing dual sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 215-24.e7.
- Rosser EC, Mauri C. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function. *Immunity* 2015; 42: 607-12.
- Lao-Araya M, Steveling E, Scadding GW, et al. Seasonal increases in peripheral innate lymphoid type 2 cells are inhibited by subcutaneous grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1193-5.e4.
- Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 358-68.