

Monografia

MPD 3(13)2023

CENA 69 ZŁ (W TYM 8% VAT)

ISBN: 978-83-66946-55-2

MEDYCINA
po Dyplomie

Postępy w alergologii

REDAKCJA NAUKOWA
MACIEJ CHAŁUBIŃSKI



podyplomie.pl

kod produktu: MN MPD 13

 MEDICAL TRIBUNE POLSKA

INFOLINIA: 801 044 415

ISBN 978-83-66946-55-2



9 788366 946552

SŁOWO WSTĘPNE



dr hab. n. med. Maciej Chałubiński, prof. UM

Redaktor naukowy

Szanowni Państwo!

Jesteśmy świadkami znacznego postępu, jaki dokonał się w alergologii zarówno na poziomie jej rozumienia, jak i diagnostyki oraz leczenia. Dlatego z ogromną przyjemnością oddajemy w Państwa ręce monografię „Postępy w alergologii”.

Dobór i ujęcie tematów pozwoliły nam stworzyć doskonałą pozycję przeznaczoną nie tylko dla alergologów, lecz także skierowaną do specjalistów medycyny rodzinnej, pediatrów, pulmonologów, dermatologów i wszystkich lekarzy zajmujących się pacjentami z chorobami alergicznymi lub spotykających ich w swojej praktyce.

Odnajdą w niej Państwo wiele praktycznych aspektów dotyczących astmy, atopowego zapalenia skóry, alergii pokarmowej, pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego i anafilaksji, nadwrażliwości na leki i szczepionki przeciwzakaźne, jak również omówienie zagadnienia nowoczesnej diagnostyki opartej na komponentach. Artykuł wprowadzający pozwoli zaś Państwu przyswoić na nowo coraz to bardziej złożoną architekturę zapalenia alergicznego, by bez trudu rozumieć postępy, jakie dokonały się w ostatnich latach w alergologii.

Pozostawiam więc Państwa w rękach świetnych specjalistów – autorów niniejszego opracowania i mistrzów w swoich dziedzinach, którym serdecznie dziękuję za współpracę, a którzy na podstawie najnowszych standardów, ogromnej wiedzy praktycznej, osobistego doświadczenia i lekarskiej intuicji przygotowali doskonałą pozycję skoncentrowaną na najnowszym postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym w chorobach alergicznych.

dr hab. n. med. Maciej Chałubiński, prof. UM

MEDYCYNA

po Dyplomie

- 3** Uszkodzenie bariery nabłonkowej a architektura zapalenia T2-zależnego – nowy paradygmat rozwoju alergii?
dr hab. n. med. Maciej Chałubiński, prof. UM
- 12** Astma
dr n. med. Aleksandra Kucharczyk
- 36** Atopowe zapalenie skóry
lek. Jowita Sroka-Tomaszewska, prof. dr hab. n. med. Magdalena Trzeciak
- 46** Alergia pokarmowa u dzieci – najnowsze zalecenia
dr hab. n. med. Aneta Krogulska, prof. UMK
- 52** Diagnostyka oparta na komponentach
dr hab. n. med. Łukasz Błazowski, prof. UR
- 63** Pokrzywka przewlekła, obrzęk naczynioruchowy i anafilaksja
dr hab. n. med. Grzegorz Porębski
- 72** Nowe koncepcje postępowania w nadwrażliwości na leki
dr n. med. Aleksandra Wardzyńska
- 81** Nadwrażliwość na szczepionki przeciwwzakalne u dzieci i dorosłych
prof. dr hab. n. med. Joanna Jerzyńska, dr n. med. Daniela Podlecka, dr hab. n. med. Joanna Glück, prof. SUM

Uszkodzenie bariery nabłonkowej a architektura zapalenia T2-zależnego – nowy paradygmat rozwoju alergii?

- Nabłonek układu oddechowego, pokarmowego i skóry to mechaniczna i immunologiczna bariera kontrolująca oddziaływanie czynników świata zewnętrznego i determinująca kierunek rozwoju procesów zapalnych
- Zrozumienie interakcji nabłonka z ekspozycją dla rozwoju zapalenia T2-zależnego może się przyczynić do lepszego poznania immunopatologii alergii
- Umieszczenie uszkodzonego nabłonka jako architekta zapalenia typu T2 może ustanowić nowy paradygmat rozumienia alergii i determinować kolejne postępy w alergologii



dr hab. n. med. Maciej Chałubiński, prof. UM

Klinika Immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Przed pierwszą połową XIX w. częstość występowania alergii była niewielka. Dopiero po spostrzeżeniach dotyczących tzw. gorączki siennej i jej możliwej przyczyny, upatrywanej w oddziaływaniu pyłku traw obecnego w środowisku człowieka, a opisanego przez Johna Bostocka w 1819 r. i przez Charlesa Blackleya w 1873 r., doszło do wzrostu świadomości społecznej dotyczącej alergicznego nieżytu nosa, który pod koniec XIX w. ze względu na nagły wzrost występowania nabrał charakteru epidemii i już nią pozostał. W latach 60. ubiegłego wieku odnotowano znaczny wzrost częstości występowania astmy oskrzelowej, szczególnie w społeczeństwach z obszarów silnie zurbanizowanych. Na początku XXI w. do rangi schorzeń o skali chorób cywilizacyjnych dołączyły: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry (AZS), przewlekłe zapalenie zatok i anafilaksja związana z nadwrażliwością na pokarmy i leki, a w ostatniej dekadzie eozynofilowe zapalenie przełyku. Dzisiaj alergolodzy, pulmonolodzy, dermatolodzy, laryngolodzy i pediatrzy niejednokrotnie borykają się z trudnościami, jakie sprawiają im: rozpoznanie, leczenie, powikłania i prewencja wyżej wymienionych chorób alergicznych.

Przyczyn tak szybkiego rozwoju częstości występowania alergii obecnej dzisiaj na masową skalę, szczególnie w społeczeństwach cywilizacji Zachodu, upatruje się w uwarunkowaniach wynikających ze stylu życia, który znacznie odbiega od tego sprzed dwóch wieków, a który jest związany z procesami urbanizacji i industrializacji środowiska, następnie w diecie, otyłości, w nadużywaniu antybiotyków czy predyspozycji genetycznej. Istnieje kilka teorii – propozycji mających na celu rozwikłać tę zagadkę.

Coraz więcej przesłanek sugeruje, że wiele z tych oddziaływań przyczynia się do zmian epigenetycznych w somatycznych komórkach organizmu, np. w komórkach nabłonka oddechowego, pokarmowego czy skóry (szczególnie w komórkach podstawnych), które są przekazywane i utrwalają się w kolejnych pokoleniach komórek. Inna teoria odnosi się do „higienicznej hipotezy alergizacji” (hygiene hypothesis) związanej z nadmiernie higienicznym stylem życia i ucieczką od mikroorganizmów bytujących w naturalnym ekosystemie człowieka, szczególnie w okresie dzieciństwa, kiedy to rozwija się układ odpornościowy i kształtuje tolerancja immunologiczna na m.in. czynniki zewnątrzpochodne niestanowiące zagrożenia. Pochodna tej teorii, hipoteza „starych przyjaciół” („old friends” hypothesis), sugeruje, że gatunek człowieka ewolucyjnie rozwijał się w obecności, wspólnie i jednocześnie z mikroorganizmami, które w związku z tym mogą dzisiaj oddziaływać na niego protekcyjnie w szerokim znaczeniu tego słowa. „Hipoteza bioróżnorodności” (biodiversity hypothesis) mówi natomiast, że bogaty, obfity i różnorodny mikrobiom człowieka jest warunkiem właściwego rozwoju układu odpornościowego i jego reaktywności na czynniki środowiska zewnętrznego; ma go chronić przed rozwojem nadwrażliwości. Zatem współczesne rozumienie przyczyn rozwoju alergii opiera się m.in. na nieprawidłowym oddziaływaniu czynników środowiskowych, alergenów oraz mikroorganizmów – zarówno ze środowiska zewnętrznego, jak i wewnętrznego – na układ odpornościowy człowieka oraz tkankę-barierę, na której bytują, czyli nabłonek.

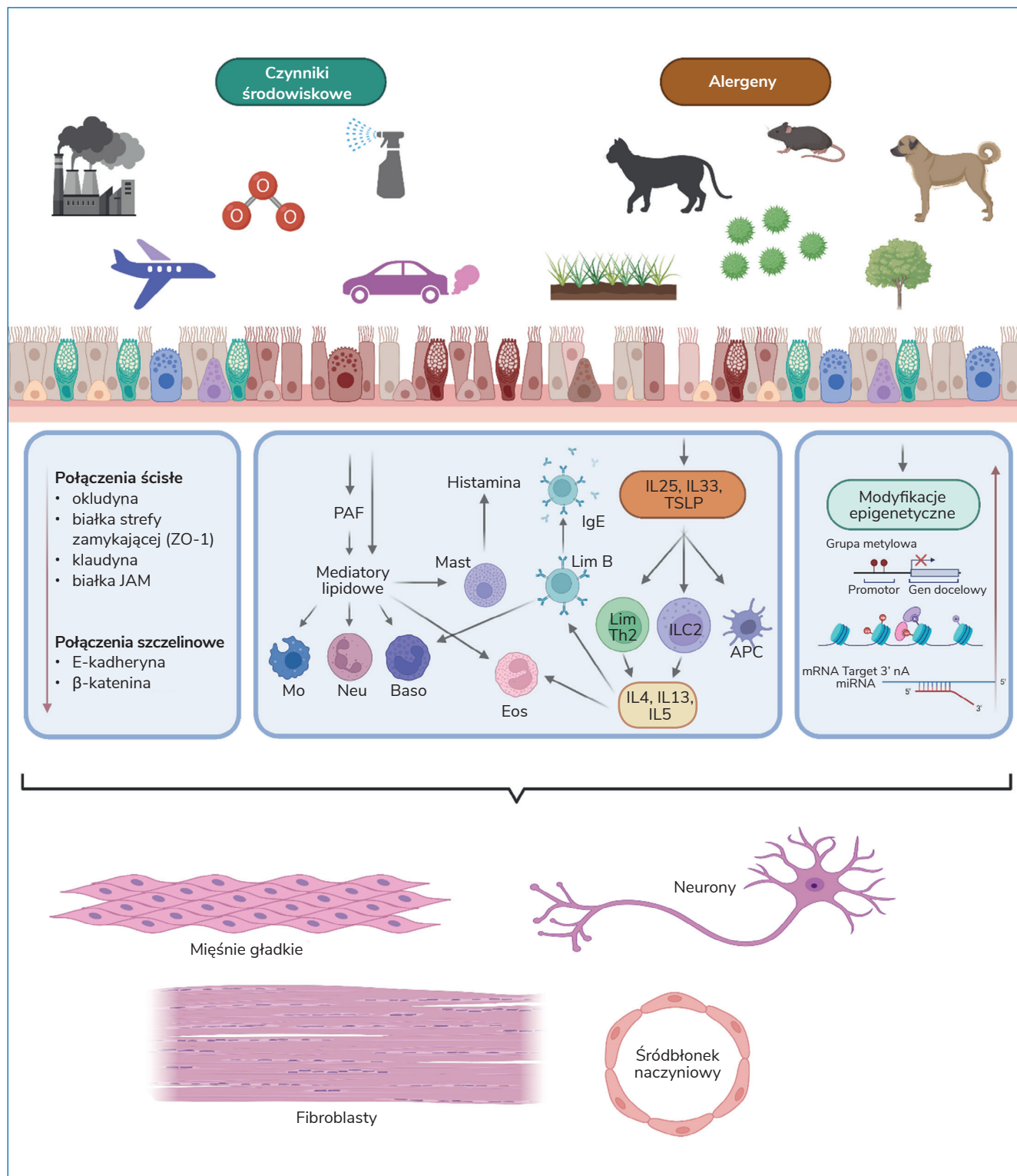
Ekspozom jako ogół czynników oddziałujących na organizm człowieka

Ogół czynników środowiskowych i wewnątrzpochodnych oddziałujących na organizm człowieka od życia płodowego po śmierć jest dzisiaj ujmowany jako tzw. ekspozom (exposome) – niezwykle pojemne pojęcie (ryc. 1). Alergolodzy szczególne wagę przywiązują do ekspozycji na alergeny – obecne w środowisku czynniki, które nie stanowią zagrożenia dla organizmu, a które u pewnej grupy ludzi wywołują nadwrażliwość, czyli nadmierną reakcję układu odpornościowego prowadzącą do rozwoju objawów z różnych układów i narządów: duszności, świsztów, dyskomfortu w klatce piersiowej i kaszlu w przypadku astmy, napadów kichania, wodnistej wydzieliny, świądu, obrzęku błony śluzowej nosa, łzawienia, świądu i zaczerwienienia spojówek w przypadku alergicznego nieżytu nosa i spojówek, zmian o charakterze wyprysku, świądu, suchości, nadmiernego rogowacenia i lichenizacji u chorych na atopowe zapalenie skóry czy bólów brzucha, biegunki, pokrzywki i wyprysku u pacjentów z alergią pokarmową. Niektóre alergeny wykazują aktywność enzymatyczną, dzięki której mogą trawić białka międzykomórkowych połączeń ścisłych (tight junctions) i tym samym przyczyniać się do uszkodzenia i dezintegracji nabłonka oddechowego. Wśród nich należy wymienić alergeny roztoczu kurzu domowego – Der p 1, Der p 3, Der p 6, Der p 9, pyłku brzozy Bet v i ambrozji Amb a oraz zarodników grzybów pleśniowych *Aspergillus fumigatus* Asp f 5, Asp f 6, Asp f 11. Należy zaznaczyć, że dzięki intensywnemu rozwojowi wiedzy na temat właściwości alergenów, szczególnie części składowych, czyli komponentów (components), i ich wpływu na syntezę swoistych przeciwciał klasy IgE w ostatnich latach dokonał się ogromny postęp w zakresie tzw. diagnostyki opartej na komponentach (CDR – component-resolved diagnostics), nazywanej również diagnostyką molekularną. Ten milowy krok w ocenie rzeczywistego uczulenia daje dzisiaj alergologom nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne, którymi w nieodległej przeszłości jeszcze nie dysponowali.

Ekspozom jednakże to nie tylko alergeny. Można go podzielić na trzy grupy:

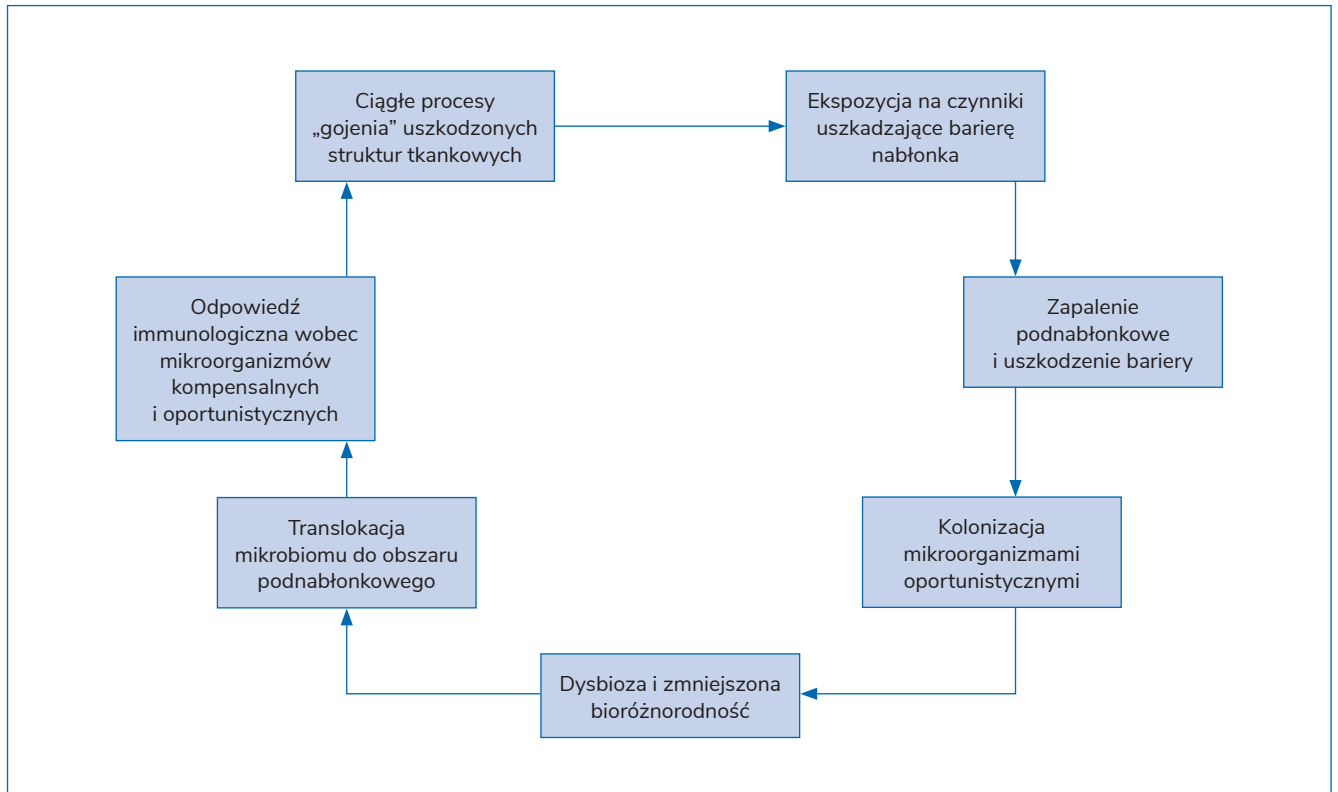
- ogólne środowisko zewnętrzne (klimat, różnorodność biologiczna, środowisko miejskie, czynniki społeczne i ekonomiczne)
- specyficzne środowisko zewnętrzne (alergeny, drobnoustroje, dieta, tytoń, zanieczyszczenia i substancje toksyczne)
- środowisko wewnętrzne człowieka (mikrobiom, czynniki metaboliczne, stan zapalny, związki utleniające, stres).

Od początku lat 60. ubiegłego wieku zidentyfikowano ogromną liczbę związków chemicznych o właściwościach toksycznych, uszkadzających komórki nabłonka oddechowego, pokarmowego i naskórka. Wśród nich na szczególną uwagę, ze względu na powszechność oddziaływania, zasługują te obecne w dymie tytoniowym, spaliny z silników Diesla, detergenty i surfaktanty, związki czyszczące, mikroplastik i nanocząstki, enzymy oraz emulgatory w przetworzonych produktach żywnościowych, jak również pył zawieszony (PM_{2,5}-PM₁₀) czy ozon. Wiele z nich może uszkadzać barierę nabłonkową poprzez przerywanie połączeń ścisłych, zmniejszenie ekspresji



Rycina 1. Uszkodzenie bariery nabłonkowej a architektura zapalenia T2-zależnego (na podstawie: Nouredine N, Chalubinski M, Wawrzyniak P. The Role of Defective Epithelial Barriers in Allergic Lung Disease and Asthma Development. *J Asthma Allergy* 2022;15:487-504. doi: 10.2147/JAA.S324080; oprac. lek. Aleksandra Likońska, BioRender.com)

APC – komórka prezentująca antygen; Baso – bazofil; Eos – eozynofil; IgE – immunoglobulina E; IL – interleukina; ILC2 – naturalna komórka limfoidalna; Lim – limfocyt; Mast – mastocyt; miRNA – mikroRNA; Mo – monocyt; mRNA – informacyjne RNA; Neu – neutrofil; PAF – czynnik aktywujący płytki krwi; RNA – kwas rybonukleinowy; TSLP – limfopoetyna zrębu grasicy



Rycina 2. Hipoteza uszkodzenia bariery nabłonkowej (na podstawie: Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol* 2021;21(11):739-51)

białek zapewniających integralność nabłonka, takich jak okludyna, kładyny, ZO-1 czy filagryna obecna w warstwie ziarnistej naskórka. Większość z nich dodatkowo indukuje uwalnianie cytokin zapalnych, a część – po pokonaniu bariery nabłonkowej – może penetrować w głąb i, przerywając barierę śródbłonka naczyń krwionośnych, przedostawać się do krwiobiegu. Dobrym przykładem obrazującym mechanizm uszkodzenia nabłonka jest działanie detergentów, z których gros wykazuje właściwości enzymatyczne. Okazuje się bowiem, że nawet w dużych rozcieńczeniach mogą one przerywać połączenia ścisłe, a dzięki hydrofobowym grupom dodatkowo inkorporować się w błonę komórkową, powodując w konsekwencji lizę komórki.

Obecnie szerokiej weryfikacji podlega teoria o nazwie „hipoteza bariery nabłonkowej” (epithelial barrier hypothesis). Próbuje ona wytłumaczyć dramatyczny wzrost częstości występowania chorób, m.in. z kręgu alergii, jaki nastąpił w ostatnich dekadach, uszkodzeniem tej bariery, prowadzącym w konsekwencji do powstania błędnego koła. Składają się na niego: zapalenie podnabłonkowe, kolonizacja oportunistycznymi bakteriami, dysbioza i utrata bioróżnorodności mikrobiomu, translokacja mikrobioty oraz mikroorganizmów oportunistycznych w obszar podnabłonkowy i ostatecznie nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna na te mikroorganizmy, która dodatkowo – ze względu na uwalnianie licznych cytokin zapalnych – „od wewnątrz” uszkadza barierę nabłonkową (ryc. 2).

Nabłonek jako bariera mechaniczna i immunologiczna

Nabłonek układów oddechowego, pokarmowego i skóry to tkanka, która oddziela wewnątrz organizmu od środowiska zewnętrznego, stanowi więc mechaniczną barierę kontrolującą oddziaływanie czynników z zewnątrz. Silne właściwości barierowe zawdzięcza obecności licznych połączeń ścisłych i adherentnych (adherens junctions) oraz desmosomów łączących ściśle przylegające do siebie komórki, warunkujących integralność i kontrolowaną przepuszczalność tkanki. W warstwie rogowej naskórka, tworzącego barierę silniejszą nawet niż nabłonek oddechowy czy pokarmowy, dodatkowo obecna jest filagryna – jeden ze składników koperty rogowej naskórka w jego warstwie ziarnistej. W jej defekcie upatruje się jedną z przyczyn rozwoju atopowego zapalenia skóry.

Należy pamiętać, że nabłonek jest jednocześnie tkanką o ogromnej aktywności immunologicznej. Jego komórki uwalniają bowiem szereg cytokin, czynników wzrostu, chemokin, interferonów etc., poprzez które mogą wpływać na liczne komórki odpornościowe obecne w błonie śluzowej dróg oddechowych i pokarmowych czy w skórze, jak również na prekursorów komórek w odległym szpiku kostnym. Tym samym mogą istotnie indukować i podtrzymywać procesy zapalne zachodzące w tych narządach. W związku z powyższym nabłonek należy traktować nie tylko jako barierę mechaniczną kontrolującą przepływ substancji między środowiskiem

zewnątrznym a wewnętrznym. Powinno się go postrzegać również jako barierę immunologiczną o ogromnym potencjale oddziaływania na właściwy układ odpornościowy błon śluzowych czy skóry, determinującą kierunek rozwoju procesów zapalnych, a tym samym tworzącą swoistą architekturę zapalenia w przebiegu różnych patologii, w tym astmy, atopowego zapalenia skóry czy alergii pokarmowej. Krótkotrwałe uszkodzenie nabłonka, np. w przebiegu infekcji w drogach oddechowych, umożliwia wraz z produkcją śluzu oraz pracą rzęsek rozwój prawidłowej reakcji zapalnej, której skutkiem jest pozbycie się resztek patogenów, umarłych komórek i zapalnych cytokin z obszaru podnabłonkowego i przetransportowanie ich na wyższe partie układu oddechowego, a w efekcie – powrót do homeostazy i przywrócenie fizjologicznej funkcji narządu. Ciągłe uszkodzenie bariery nabłonkowej – zarówno tej mechanicznej, jak i immunologicznej – przez różnorakie czynniki zewnętrzne prowadzi zaś do utrwalenia patologicznego błędnego koła, w którym wygenerowane zapalenie podnabłonkowe (subepithelitis – jest to nowe określenie charakteryzujące minimalny, ciągły proces zapalny toczący się w warstwie podnabłonkowej w wyniku jej uszkodzenia) podtrzymuje dezintegrację nabłonka i jego zapalną aktywację, umożliwiając jednocześnie niekontrolowane przenikanie i oddziaływanie tych szkodliwych czynników w głębszych warstwach błony śluzowej czy skóry właściwej.

Upośledzenie bariery nabłonkowej przyczynia się do dysbiozy...

Upośledzenie bariery nabłonkowej przez ekspozom wiąże się z kluczowymi konsekwencjami. U osób z chorobą alergiczną, a jest to najbardziej widoczne – w dosłownym tego słowa znaczeniu – u pacjentów, u których rozpoznano atopowe zapalenie skóry, dochodzi do dysbiozy, czyli zaburzenia składu bakterii kolonizujących powierzchnie barierowe. Miejsce flory fizjologicznej zajmują mikroorganizmy oportunistyczne, które poprzez nieszczelną barierę nabłonkową mogą się przedostawać w głąb tkanek i wraz ze swoimi metabolitami oraz elementami strukturalnymi bezpośrednio oddziaływać na lokalne komórki układu odpornościowego, przyczyniając się do rozwoju reakcji zapalnej. Dermatolodzy i alergolodzy prowadzący pacjentów z atopowym zapaleniem skóry doskonale wiedzą, jak ogromny wpływ na ciężkość przebiegu choroby ma kolonizacja *Staphylococcus aureus*.

Wyniki najnowszych badań wskazują, że na skład flory bakteryjnej skóry może negatywnie wpływać dysbioza w jelitach, zgodnie z działaniem osi jelita–skóra (gut-skin axis), co przekłada się na zwiększenie aktywności komórek Th2. Wykazano, że z dysbiozą w układzie pokarmowym może być też związana alergologia pokarmowa. Co więcej, zaobserwowano, że mikrobiota jelit i jej metabolity mogą, zgodnie z zasadami działania kolejnej funkcjonalnej osi w organizmie człowieka jelita–płuca (gut-lungs axis), wpływać na aktywność komórek Th2 i T regulatorowych (Treg), przyczyniając się zarówno do zmniejszenia (w przypadku ochronnych bakterii komensalnych), jak i zwiększenia ryzyka rozwoju astmy i innych chorób układu oddechowego. Liczne przesłanki pozwalają przypuszczać, że wychwicenie zależności między odległymi organami pozornie niezwiązanymi ze sobą ze względu na dzielące je duże odległości, a – jak wiele na to wskazuje – tworzącymi

funkcjonalne osie, których pośrednikiem jest m.in. układ odpornościowy, może w przyszłości doprowadzić do lepszego zrozumienia przyczyn i mechanizmów rozwoju alergii, a tym samym jej skutecznej prewencji i terapii.

...oraz aktywacji sygnałów zagrożenia (IL33, IL25, TSLP)

Należy pamiętać, że uszkodzenie bariery nabłonkowej niesie za sobą drugą kluczową konsekwencję – zapalenie w głębszych partiach błony śluzowej układu oddechowego czy skóry. Do niedawna, analizując skomplikowane procesy zapalne toczące się w oskrzelach u chorego na astmę czy w skórze u pacjenta z AZS, zwracano uwagę przede wszystkim na aktywność elementów odpornościowych, takich jak eozynofile i komórki tuczne (mastocyty) wraz z mediatorami zapalnymi przez nie wydzielanymi (histamina, leukotrieny etc.), na przeciwciała klasy IgE, limfocyty Th2 i kluczowe cytokiny przez nie uwalniane (IL5, IL4, IL13). Są to elementy, na znajomości których opierają się zarówno standardowe leczenie szeroko pojętej alergii (glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i przeciwleukotrienowe), jak i nowoczesne terapie biologiczne, dostępne aktualnie w Polsce w ramach tzw. programów lekowych (omalizumab, mepolizumab, benralizumab i dupilumab).

Obecnie natomiast coraz większą wagę przywiązuje się do znaczenia nabłonka jawiącego się jako „wyższe piętro” zdarzeń immunologicznych zachodzących w immunopatologii astmy, alergicznego nieżytu nosa, przewlekłego zapalenia zatok czy AZS. Należy bowiem pamiętać, że nabłonek uszkodzony przez ekspozom, obejmujący – dla przypomnienia – alergeny, wirusy, zanieczyszczenia powietrza, elementy struktury mikroorganizmów, nanocząstki, detergenty etc., uwalnia cytokiny pełniące funkcję alarmin, inaczej sygnałów zagrożenia (danger signals), wysyłając tym samym układowi odpornościowemu informację o zagrożeniu z zewnątrz i o tym, że jest uszkodzony. Do tych alarmin należą interleukiny 33 i 25 oraz limfopoetyna zrębu grasicy (TSLP – thymic stromal lymphopoietin); charakteryzuje je niezwykle szeroki zakres działania immunologicznego. Oddziałują one m.in. na eozynofile, komórki tuczne, makrofagi i komórki dendrytyczne, przyczyniając się do ich aktywacji, dojrzewania i przetrwania. Indukują produkcję cytokin typu T2 oraz ekspresję cząstek adhezyjnych, ułatwiając rekrutację komórek odpornościowych z naczyń krwionośnych w okolice uszkodzonych tkanek, czemu dodatkowo służą rozszczelnienie śródbłonka naczyń krwionośnych i jego zapalna aktywacja wywołana m.in. również przez sygnały zagrożenia oraz cytokiny typu T2. Alarminy tworzą zatem dogodne warunki tkankowe dla rozwoju i aktywności efektorowych komórek odpornościowych będących składowymi odpowiedzi T2-zależnej, zaangażowanej w generowanie zapalenia alergicznego.

Cytokiny pochodzenia nabłonkowego mają znaczenie dla obrazu klinicznego chorób alergicznym. Zaobserwowano bowiem związek między TSLP a klinicznymi cechami astmy oskrzelowej, takimi jak ciężkość choroby, obniżone wartości parametrów wentylacyjnych, przebudowa dróg oddechowych, osłabiona odpowiedź na glikokortykosteroidy czy nasilenie odpowiedzi T2-zależnej podczas infekcji wirusowych. Wykazano, że IL25 przyczynia się do zwiększonej rekrutacji

eozynofilów do dróg oddechowych, nadmiernej sekrecji śluzu i przebudowy oskrzeli w przebiegu astmy. Poziom IL33 koreluje zaś z ciężkością astmy, nadreaktywnością oskrzeli i ryzykiem zaostrzeń choroby. Podsumowując, czynniki immunologiczne uwalniane przez uszkodzony przez ekspozycję na białek („wyższe piętro”) tworzą niejako architekturę zapalenia toczącego się na „niższym piętrze” tego złożonego procesu – w błonie śluzowej czy skórze w immunopatologii astmy lub AZS.

Architektura zapalenia T2-zależnego...

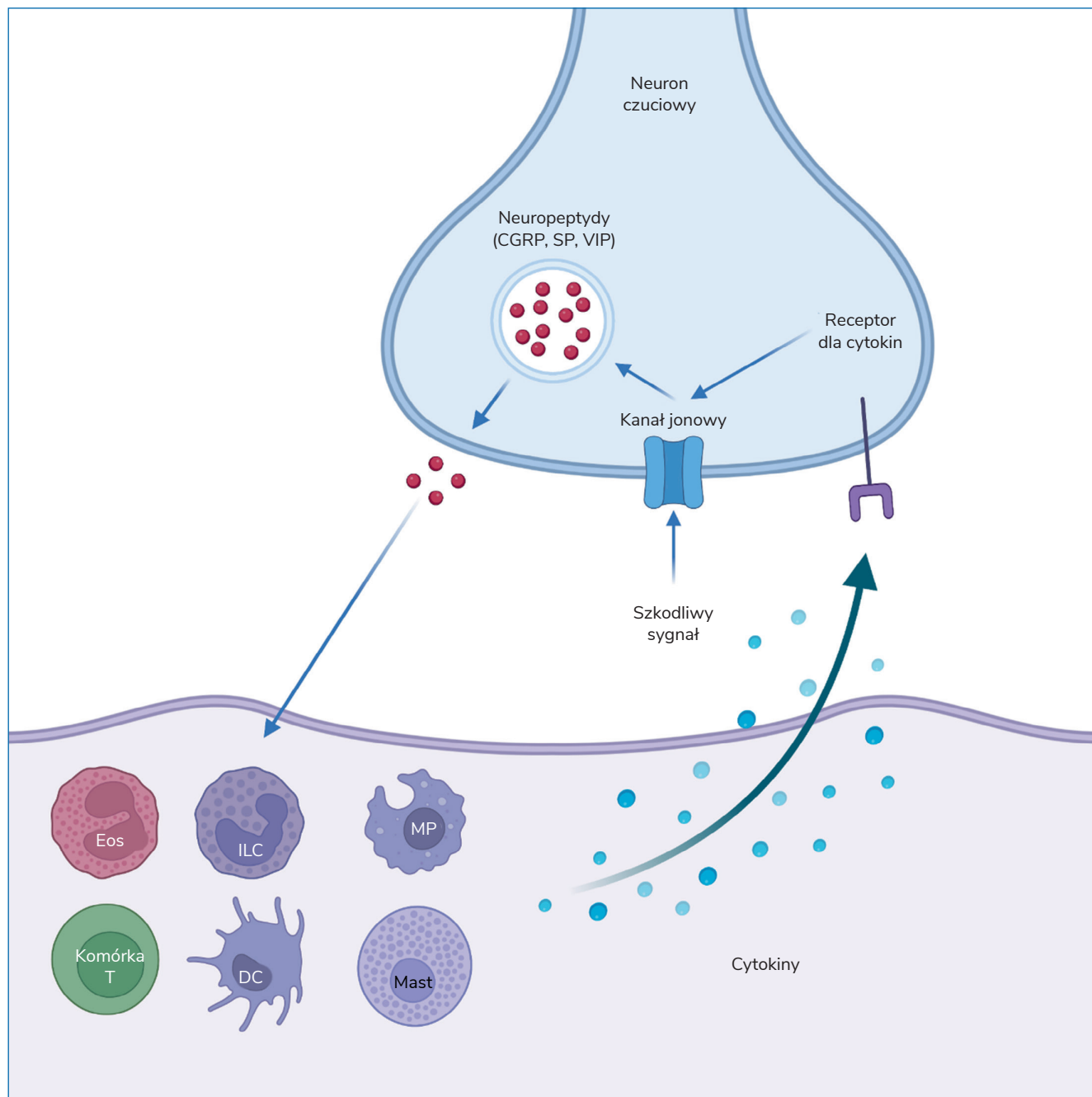
IL33, IL25 i TSLP pochodzące z uszkodzonego nabłonka regulują aktywność naturalnych komórek limfoidalnych (ILC2 – innate lymphoid cells). Komórki ILC2, opisane po raz pierwszy stosunkowo niedawno (2011 r.), okazały się istotną składową pozwalającą lepiej zrozumieć zapalenie alergiczne oraz sposoby oddziaływania nabłonka na odpornościowe komórki efektorowe. Stanowią one bowiem swego rodzaju łącznik między nabłonkiem a pozostałymi elementami efektorowymi i regulacyjnymi układu odpornościowego w błonach śluzowych dróg oddechowych i pokarmowych oraz w skórze. Choć nie potrafią rozpoznać antygeny, ponieważ w przeciwieństwie do komórek Th2 należą do reprezentantów odporności wrodzonej, to z jednej strony powierzchniowa ekspresja receptorów dla IL33, IL25 i TSLP, a z drugiej zdolność do produkcji IL5, IL9, IL4 i IL13 umiejscawiają je jako ogniwo złożonego łańcucha zdarzeń immunologicznych prowadzących do rozwoju odpowiedzi typu T2, jeszcze przed zaangażowaniem zależnej od komórek Th2 odpowiedzi swoistej wobec alergenu, wymagającej więcej czasu. Sygnały alarmowe napływające z uszkodzonego nabłonka limfocyty ILC2 przekazują na wcześniej wspomniane komórki efektorowe: eozynofile, komórki tuczne, makrofagi M2 czy limfocyty B. Te ostatnie produkują swoiste przeciwciała klasy IgE. Komórki ILC2 oddziałują też bezpośrednio na swoiste wobec alergenu komórki Th, determinując ich polaryzację w kierunku Th2. Można zatem powiedzieć, że komórki ILC2 naznaczone przez uszkodzony nabłonek uruchamiają szybką odpowiedź T2-zależną wobec alergenu, angażującą w pierwszej kolejności komórki efektorowe, nieswoiste, przed tym jeszcze, zanim zostanie on rozpoznany przez swoiste wobec alergenu limfocyty Th2.

Należy zaznaczyć, że limfocyty Th2 nadal rozumiemy jako komórki odgrywające kluczową rolę w rozwoju zapalenia typu T2. Warto w tym miejscu zwrócić uwagę, że ze względu na dołączenie komórek ILC2 do limfocytów Th2 jako sprawców zapalenia alergicznego obecnie dokonuje się zmiana nomenklatury z „zapalenie typu Th2” na „zapalenie typu T2” lub „T2-zależne”. Komórki Th2 są składową odporności swoistej, potrafią rozpoznać antygen (w tym przypadku alergen) i za pomocą cytokin typu T2 aktywować mechanizmy immunologiczne biorące udział w rozwoju i podtrzymywaniu zapalenia alergicznego T2-zależnego. Gwoli przypomnienia – jest to wiedza bardzo dobrze ugruntowana – proces ten dokonuje się poprzez rekrutację do miejsca zapalenia, dojrzewanie i aktywację efektorowych komórek odpornościowych należących do portfolio odpowiedzi T2-zależnej. IL3 oddziałuje na komórki tuczne, IL5 zaś rekrutuje eozynofile ze szpiku kostnego. W odpowiedzi mastocyty i eozynofile wydzielają histaminę, chymazę, tryptazę (mediatory odpowiedzi natychmiastowej),

pochodne kwasu arachidonowego o bardzo silnych właściwościach zapalnych, takie jak: prostacykliny, prostaglandyny, leukotrieny, tromboksany, oraz białka kationowe, jak neurotoksyna eozynofilowa (EDN – eosinophil-derived neurotoxin) i kationowe białko eozynofilów (ECP – eosinophil cationic protein). Kolejne cytokiny typu T2 uwalniane w przebiegu zapalenia alergicznego to IL4 i IL13. Indukują one syntezę przeciwciał klasy IgE przez zaktywowane komórki B. Są również odpowiedzialne za procesy włóknienia, produkcję kolagenu i gojenie. Nadal w centrum mechanizmów efektorowych zapalenia alergicznego leży eozynofil, który drogą licznych mediatorów zapalnych uszkadza barierę nabłonkową, indukuje skurcz oskrzeli, przyczynia się do włóknienia przestrzeni międzykomórkowej i przebudowy oskrzeli. Obecnie leczenie ciężkiej astmy w dużej mierze opiera się na blokowaniu IL5 lub receptora dla IL5 (IL5R), a tym samym hamowaniu aktywności eozynofilów. Dodatkowo należy zaznaczyć, że większość cytokin typu T2 przyczynia się do zmniejszenia integralności nabłonka i upośledzenia jego właściwości barierowych. Tym samym naskórek u chorych na AZS czy nabłonek oskrzelowy u chorych na astmę może być uszkodzony nie tylko przez czynniki zewnętrzne, lecz także przez sam stan zapalny toczący się w głębszych warstwach skóry, który jednocześnie staje się elementem ekspozycji wewnętrznej. Mediatorzy komórek efektorowych wraz z przeciwciałami IgE, oddziałując na okoliczne tkanki, prowadzą do rozwoju objawów klinicznych chorób alergicznych.

W ostatnim czasie coraz bardziej dostrzega się kolejne możliwe składowe architektury zapalenia typu T2. Po pierwsze, nabłonek, błona śluzowa, naskórek i skóra są mocno unerwione. Wyniki ostatnich badań wskazują na obecność silnych oddziaływań między zakończeniami nerwowymi, nabłonkiem i komórkami immunologicznymi, które u chorych z alergią stanowią dodatkowy element wspierający i utrzymujący zapalenie typu T2. Komórki immunologiczne są bowiem źródłem czynników wzrostu dla neuronów, które zwiększają unerwienie skóry i układu oddechowego. Zakończenia nerwowe posiadają zaś receptory m.in. dla cytokin typu T2 (ryc. 3). Z drugiej strony komórki odpornościowe mogą odpowiadać na sygnały z zakończeń nerwowych, ponieważ wiele z nich wykazuje ekspresję receptorów dla acetylocholiny (ACh) czy noradrenaliny (NA). Ten neuroimmunologiczny cross-talk (po polsku powiedzielibyśmy: rozmowa) prowadzi do zwiększonego unerwienia tkanek przyczyniającego się do generowania intensywnego świądu, nasilenia proliferacji keratynocytów, nadreaktywności oskrzeli, kaszlu, skurczu mięśni gładkich czy nadprodukcji śluzu, istotnych składowych morfologicznych zapalenia alergicznego u chorych na atopowe zapalenie skóry czy astmę.

Po drugie, w oskrzelach chorych na astmę obserwuje się silnie rozbudowaną sieć naczyń krwionośnych będącą częścią składową szerokiej przebudowy układu oddechowego (remodeling), w którą zaangażowane są również komórki mięśni gładkich i fibroblasty. Należy podkreślić, że śródbłonek, tworzący wewnętrzną błonę naczynia krwionośnego, jest – podobnie jak nabłonek – barierą mechaniczną i immunologiczną. Odpowiedzialny za wymianę gazów, jonów, składników odżywczych oraz za obustronny przepływ komórek odpornościowych między krwią a tkanką jest silnym źródłem wielu



Rycina 3. Neuroimmunologiczny cross-talk – interakcje między zakończeniami nerwowymi a komórkami immunologicznymi w immunopatologii zapalenia T2-zależnego (na podstawie: Kabata H, Artis DJ. Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation. Clin Invest 2019;129(4):1475-82; oprac. lek. Aleksandra Likońska, BioRender.com)

CGRP – peptyd związany z genem kalcytoniny; DC – komórka dendrytyczna; Eos – eozynofil; ILC – naturalna komórka limfoidalna; Mast – mastocyt; MP – makrofag; SP – substancja P; VIP – wazoaktywny peptyd jelitowy

zapalnych cytokin, także typu T2. Może na nie reagować, np. IL33 i IL4 zwiększają przepuszczalność śródbłonka i go aktywują, nadając mu tym samym znaczenie w rozwoju zapalenia alergicznego. Poznanie istoty aktywności śródbłonka naczyniowego, jak również opisanych powyżej oddziaływań neuroimmunologicznych w tworzeniu architektury zapalenia T2-zależnego wymaga dalszych badań.

...i jego endotypy – konsekwencje diagnostyczne i terapeutyczne

Znajomość architektury zapalenia w odpowiedzi na alergen oraz uszkodzenie bariery nabłonkowej ma bardzo duże znaczenie kliniczne. Umożliwia ona wyróżnienie kilku jego endotypów. Endotypy IgE-zależny i eozynofilowy odzwierciedlające

zapalenie typu 2 są dobrze poznane. Pośrednio możemy je zdiagnozować na podstawie obrazu klinicznego oraz biomarkerów, choć niedoskonałych (obecność swoistych przeciwciał IgE wobec alergenu oraz liczba eozynofiliów we krwi obwodowej).

Leżą one u źródeł swoistej rewolucji terapeutycznej w alergologii. Pozwoliły bowiem na opracowanie i wdrożenie nowoczesnych celowanych terapii biologicznych astmy ciężkiej i atopowego zapalenia skóry, opartych na przeciwciałach monoklonalnych, a wpisujących się w założenia medycyny precyzyjnej, spersonalizowanej. W najbliższej przyszłości leki te znajdą zapewne szersze zastosowanie w leczeniu: przewlekłego zapalenia zatok z polipami, eozynofilowego zapalenia przełyku czy eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA – eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; dawniej zespół Churga-Strauss). W Polsce ugruntowaną pozycję utrzymują obecnie: omalizumab (anty-IgE), mepolizumab (anty-IL5) i benralizumab (anty-IL5R) oraz dupilumab (anty-IL4/13R). W przypadku atopowego zapalenia skóry do nowoczesnego portfolio terapeutycznego dołączyły inhibitory kinaz janusowych Jak/STAT (baricytynib, upadacytynib). Leki biologiczne znalazły również zastosowanie w terapii przewlekłej pokrzywki spontanicznej i wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Przy właściwej kwalifikacji klinicznej leki biologiczne charakteryzują się dużą skutecznością terapeutyczną.

Należy jednak zaznaczyć, że u pewnego odsetka pacjentów chorych na astmę nie obserwuje się cech alergizacji czy nadmiernej aktywności eozynofiliów, ale odnotowuje się dominację neutrofilów, klinicznie wiążącą się choćby z większą opornością chorego na glikokortykosteroidy (endotyp neutrofilowy). Możemy mówić również o endotypie ubogo-leukocytarnym, w którym nie widać dużego naciek komórek zapalnych mimo objawów astmy. Podobnie w przebiegu AZS uważa się, że w pewnych okolicznościach choroba nabiera cech zapalenia typu T1. W tych odmiennych przypadkach dominują inne cytokiny, np. IL17, IL22 czy nawet interferon γ (IFN γ). Endotypy zaliczane do grupy nie-T2 (type non-T2) są znacznie słabiej opisane i rozumiane – aktualnie nie dysponujemy żadnymi biomarkerami diagnostycznymi pozwalającymi na ich kliniczną identyfikację. W najbliższej przyszłości endotypy alergii nie-T2-zależne będą stanowiły dla alergologów bardzo duże wyzwanie poznawcze, diagnostyczne, a przede wszystkim terapeutyczne.

ABSTRACT

The damage to the epithelial barrier and architecture of T2-mediated inflammation: a new paradigm for development of an allergy?

The respiratory, intestinal and skin epithelium is the tissue that separates the interior of the body from the external environment, and therefore it is a barrier that controls the impact of external factors. It is also a tissue characterized by intense immune activity, and as such, it is an immune barrier with an enormous potential for affecting the immune system of mucous membranes or the skin while determining the inflammatory processes associated with different diseases, including asthma, atopic skin dermatitis or food allergy. The understanding of interactions between the epithelium and the exposome (allergens, microbes, including microbiome, air pollutants, elements of microbial structure, nanoparticles, detergents, etc.), which affect the human body from fetal life to old age, and the role of the gut-skin, gut-lung and lung-skin axes in the context of T2-mediated inflammation could help to obtain a better insight into the immunopathology of allergies, and in the future – to develop new and effective methods for treatment and prevention of allergic diseases. The high relevance of the epithelium to allergic inflammation can be considered to set out a new paradigm for the understanding of allergies and the future progress in allergology.

Zalecane piśmiennictwo

1. Aghapour M, Raee P, Moghaddam SJ, et al. Airway epithelial barrier dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: role of cigarette smoke exposure. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2018;58:157-69
2. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol* 2021;21(11):739-51. doi: 10.1038/s41577-021-00538-7
3. Azad MB, Konya T, Guttman DS, et al. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy* 2015;45:632-43. doi: 10.1111/cea.12487
4. Caraballo JC, Yshii C, Westphal W, et al. Ambient particulate matter affects occludin distribution and increases alveolar transepithelial electrical conductance. *Respirology* 2011;16:340-9. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01910.x
5. Celebi Sozener Z, Özbey Yücel Ü, Altiner S, et al. The External Exposome and Allergies: From the Perspective of the Epithelial Barrier Hypothesis. *Front Allergy* 2022;3:887672. doi: 10.3389/falgy.2022.887672

Zmiana paradygmatu alergii?

Zrozumienie roli nabłonka jako architekta zapalenia T2-zależnego toczącego się na niższych piętrach dróg oddechowych, pokarmowych czy skóry zapewne przyczyni się do opracowania leków biologicznych drugiej generacji stosowanych w leczeniu chorób alergicznych, opartych na blokowaniu cytokin pochodzenia nabłonkowego, w przypadku których już teraz obserwujemy swoistą rewolucję. Niedawno zarejestrowano do leczenia astmy ciężkiej tezepelumab będący przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw TSLP. Trwają badania kliniczne dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko IL33 oraz IL25. Należy zaznaczyć, że w ostatnim czasie pojawiają się sugestie, jakoby leczenie biologiczne astmy czy AZS mogło modyfikować naturalny przebieg choroby, prowadząc do remisji lub zatrzymując marsz alergiczny. Wymagają one wyjaśnienia; zapewne doświadczenia z kolejnych lat rozwieją wątpliwości w tym zakresie. Z drugiej strony opracowuje się koncepcje możliwości przywrócenia integralności nabłonka poprzez odbudowę połączeń zapewniających tę integralność. Być może za jakiś czas wejdą one również do kanonu leczenia alergii. Zrozumienie zaś oddziaływania ekspozycji na organizm człowieka, w tym na nabłonek, od życia płodowego po starość w kontekście funkcjonowania osi jelita-skóra, jelita-układ oddechowy, układ oddechowy-skóra wraz z interakcjami neuroimmunologicznymi może w przyszłości przyczynić się do opracowania nowych, skutecznych metod prewencji rozwoju alergii. Być może również ich terapii.

Ze względu na uniwersalny charakter immunopatologii chorób alergicznych o różnej manifestacji narządowej i klinicznej alergologia coraz bardziej jawi się jako interdyscyplinarna dziedzina medycyny. Umiejętowanie uszkodzonego nabłonka jako architekta zapalenia typu T2 może ustanowić nowy paradygmat rozumienia alergii i determinować kolejne postępy w alergologii.

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Maciej Chalubiński, prof. UM
Klinika Immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź
e-mail: maciej.chalubinski@umed.lodz.pl

© 2023 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

6. Chałubiński M, Gajewski A, Kowalski ML. The relationship between human coronaviruses, asthma and allergy-An unresolved dilemma. *Clin Exp Allergy* 2020;50(10):1122-6. doi: 10.1111/cea.13718
7. Chałubiński M, Kowalski ML. Znaczenie procesów angiogenezy w patofizjologii astmy oskrzelowej. *Alergia Astma Immunologia* 2017;22(1):12-16
8. Chalubinski M, Wojdan K, Luczak E, et al. IL-33 and IL-4 impair barrier functions of human vascular endothelium via different mechanisms. *Vascul Pharmacol* 2015;73:57-63. doi: 10.1016/j.vph.2015.07.012
9. Fazlollahi M, Chun Y, Grishin A, et al. Early-life gut microbiome and egg allergy. *Allergy* 2018;73:1515-24. doi: 10.1111/all.13389
10. Fujita H, Chalubinski M, Rhyner C, et al. Claudin-1 expression in airway smooth muscle exacerbates airway remodeling in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(6):1612-21.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.039
11. Gajewski A, Gawrysiak M, Szewczyk R, et al. IL-33 augments the effect of rhinovirus HRV16 on inflammatory activity of human lung vascular endothelium-possible implications for rhinoviral asthma exacerbations. *Allergy* 2021;76(7):2282-5. doi: 10.1111/all.14806
12. Gajewski A, Szewczyk R, Kowalski ML i wsp. Wpływ mikrobiomu na regulację odpowiedzi immunologicznej typu T2 w odniesieniu do rozwoju alergii i astmy. *Alergia Astma Immunologia* 2020;25(2):55-58
13. Gong JQ, Lin L, Lin T, et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;155(4):680-7
14. Gonzalez T, Stevens ML, Baatyrbek Kyzy A, et al. Biofilm propensity of *Staphylococcus aureus* skin isolates is associated with increased atopic dermatitis severity and barrier dysfunction in the MPAACH pediatric cohort. *Allergy* 2021;76(1):302-13
15. Jin Y, Lu L, Tu W, et al. Impacts of polystyrene microplastic on the gut barrier, microbiota and metabolism of mice. *Sci Total Environ* 2019;649:308-17. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.08.353
16. Kabata H, Artis DJ. Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation. *Clin Invest* 2019;129(4):1475-82. doi: 10.1172/JCI124609
17. Khreis H, Cirach M, Mueller N, et al. Outdoor air pollution and the burden of childhood asthma across Europe. *Eur Respir J* 2019;54:1802194. doi: 10.1183/13993003.02194-2018
18. Likońska A, Klimczak K, Kowalski ML i wsp. Znaczenie modyfikacji epigenetycznych w modulacji odpowiedzi immunologicznej typu T2 w rozwoju astmy i alergii. *Alergia Astma Immunologia* 2020;25(2):50-4
19. Michaudel C, Mackowiak C, Maillat I, et al. Ozone exposure induces respiratory barrier biphasic injury and inflammation controlled by IL-33. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:942. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.044
20. Noureddine N, Chalubinski M, Wawrzyniak P. The Role of Defective Epithelial Barriers in Allergic Lung Disease and Asthma Development. *J Asthma Allergy* 2022;15:487-504. doi: 10.2147/JAA.S324080
21. Olesiejuk K, Chałubiński M. How does particulate air pollution affect barrier functions and inflammatory activity of lung vascular endothelium? *Allergy* 2023. doi: 10.1111/all.15630
22. Ottman N, Barrientos-Somarrivas M, Fyhrquist N, et al. Microbial and transcriptional differences elucidate atopic dermatitis heterogeneity across skin sites. *Allergy* 2021;76(4):1173-87
23. Paller AS, Kong HH, Seed P, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:26-35. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.015
24. Savage JH, Lee-Sarwar KA, Sordillo J, et al. A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food allergy in early childhood. *Allergy* 2018;73:145-52. doi: 10.1111/all.13232
25. Sokolowska M, Quesniaux VFJ, Akdis CA, et al. Acute respiratory barrier disruption by ozone exposure in mice. *Front Immunol* 2019;10:2169. doi: 10.3389/fimmu.2019.02169
26. Stefanovic N, Irvine AD, Flohr C. The role of the environment and exposome in atopic dermatitis. *Curr Treat Options Allergy* 2021;8:222-41. doi: 10.1007/s40521-021-00289-9
27. Sugita K, Steer CA, Martinez-Gonzalez I, et al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:300-10.e11
28. Vita AA, Roysse EA, Pullen NA. Nanoparticles and danger signals: oral delivery vehicles as potential disruptors of intestinal barrier homeostasis. *J Leukoc Biol* 2019;106:95-103. doi: 10.1002/JLB.3MIR1118-414RR
29. Wang M, Tan G, Eljaszewicz A, et al. Laundry detergents and detergent residue after rinsing directly disrupt tight junction barrier integrity in human bronchial epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1892-903. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.016
30. Xian M, Ma S, Wang K, et al. Particulate matter 25 causes deficiency in barrier integrity in human nasal epithelial cells. *Allergy Asthma Immunol Res* 2020;12:56-71. doi: 10.4168/aa.2020.12.1.56
31. Xian M, Wawrzyniak P, Ruckert B, et al. Anionic surfactants and commercial detergents decrease tight junction barrier integrity in human keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:890-3.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.003

Aktualna, nowoczesna i praktyczna wiedza medyczna

Medical Tribune to magazyn opinii, opisujący świat medycyny, skupiający się na osiągnięciach i problemach, na funkcjonowaniu indywidualnym i społecznym lekarzy, pokazujący trendy w medycynie. Przykłada wagę do rzetelności i publikowania treści zweryfikowanych. Prezentuje wyłącznie najważniejsze wytyczne i najistotniejsze zmiany w farmakoterapii. Opisuje najważniejsze badania kliniczne prowadzone w polskich ośrodkach.



Czytaj też online na podyplomie.pl

KUP ONLINE LUB ZADZWOŃ:



801 04 44 15
22 444 24 44



podyplomie.pl/mt
prenumerata@medical-tribune.pl

**MEDICAL
TRIBUNE**