

Mechanizmy alergii wywołanej lekami

W SKRÓCIE

Autorzy artykułu odszukali w bazie piśmiennictwa PubMed anglojęzyczne publikacje poświęcone reakcjom nadwrażliwości na ksenobiotyki. Posłużono się następującymi hasłami: *drug, xenobiotic, hypersensitivity reaction, mechanism, immune mediated*. Dokładnej analizie poddano artykuły dotyczące mechanizmów tych reakcji oraz roli, jaką odgrywają w nich limfocyty T. Reakcje immunologiczne nadwrażliwości na leki rozwijają się głównie w mechanizmie zależnym od przeciwciał IgE lub limfocytów T. O ile ten pierwszy został dobrze poznany, o tyle udział limfocytów T nie jest w pełni zrozumiały. Duże zainteresowanie budzą ostatnio dwie teorie: teoria haptenu/prohaptenu oraz teoria o interakcjach farmakologicznych zachodzących pomiędzy lekami a receptorami układu odpornościowego. Uważa się, że swoistość stymulacji receptorów limfocytów T przez lek może mieć związek z krzyżową reakcją kompleksu cząsteczka głównego układu zgodności tkankowej – peptyd. Wynika z tego, że do rozwoju reakcji tego typu nie jest niezbędny wcześniejszy kontakt z lekiem, a możliwość reakcji o charakterze immunologicznym należy rozważyć również wtedy, gdy objawy nadwrażliwości pojawiają się po pierwszej ekspozycji. W ostatnim czasie opisywano przypadki immunologicznych reakcji na ksenobiotyki u chorych bez wcześniejszej ekspozycji na daną substancję; dotyczyło to głównie reakcji na środki kontrastowe oraz leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Potencjał alergenny nowego leku powinien być więc analizowany na etapie opracowywania, nie tylko przez ocenę jego charakterystyki jako haptenu, ale także za pomocą analizy bezpośrednich immunostymulujących właściwości takiej substancji.

Niepożądane reakcje na leki występują stosunkowo często i mogą być przyczyną poważnych problemów zdrowotnych. Obserwuje się je u ok. 10% chorych hospitalizowanych oraz u ok. 7% chorych ambulatoryjnych.¹ Jeden z popularnych systemów klasyfikacji dzieli reakcje z nadwrażliwości na dwa podstawowe typy.² Typ A odpowiedzi występuje najczęściej (80% przypadków) i wynika bezpośrednio z farmakologicznych lub toksycznych właściwości danego leku. Reakcje tego typu są możliwe do przewidzenia i mogą rozwinąć się u każdego chorego. Reakcje typu B występują jedynie u osób z pewnymi predyspozycjami i nie da się ich przewidzieć.

Reakcje alergiczne na leki to reakcje typu B, w których rozwoju bierze udział adaptacyjny układ immunologiczny. W codziennej praktyce różnicowanie pomiędzy reakcjami o podłożu immunologicznym i nieimmunologicznym może być trudne. Objawy podmiotowe i przedmiotowe większości reakcji immunologicznych są widocz-

ne tylko w fazie wzbudzenia, a nie we wcześniejszym okresie uczulania. Wysłunięto hipotezę, że reakcje alergiczne na leki rozwijają się jedynie podczas reekspozycji na lek lub w trakcie dłuższej ekspozycji (co najmniej 3 dni). Z nowszych badań wynika jednak, że wcześniejszy kontakt z danym preparatem nie jest warunkiem niezbędnym nadwrażliwości na lek zależnej od reakcji immunologicznych.³⁻⁵ Wyniki wskazują na konieczność zmiany dotychczasowego spojrzenia na mechanizmy uczuleń na leki. Wydaje się, że najlepszym wytłumaczeniem rozwoju alergii na leki może być krzyżowa reakcja pomiędzy danym lekiem a innym ksenobiotykiem, z którym chory mógł mieć styczność znacznie wcześniej.

Przygotowując ten artykuł, dokonaliśmy przeglądu bazy piśmiennictwa PubMed, korzystając z następujących haseł wyszukiwania: *drugs, xenobiotic, hypersensitivity reaction, mechanism* oraz *immune mediated*. W ten sposób odszukaliśmy anglojęzyczne publikacje analizujące zjawisko

Benno Schnyder, MD
Werner J. Pichler, MD

Division of Allergology, Clinic of Rheumatology and Clinical Immunology/Allergology, Inselspital, University of Bern, Berno, Szwajcaria

Mechanisms of Drug-Induced Allergy
Mayo Clin Proc. 2009; 84(3): 268-272

Tłum. dr n. med. Tadeusz Przybyłowski

Tabela 1. Klasyfikacja działań niepożądanych leków

Typ A (reakcja daje się przewidzieć w 80% przypadków)	Niekorzystne efekty farmakologiczne Interakcje lekowe Inne	
Typ B (nieprzewidywalne)	Niezależne od mechanizmów immunologicznych Zależne od mechanizmów immunologicznych	Typ I: nadwrażliwość na leki zależna od IgE Typ II: cytotoksyczność zależna od przeciwciał IgG Typ III: odkładanie się kompleksów immunologicznych Typ IV: nadwrażliwość na leki zależna od limfocytów T

nadwrażliwości na ksenobiotyki. Do dalszej analizy wykorzystaliśmy przede wszystkim publikacje dotyczące mechanizmów nadwrażliwości, w szczególności prace dotyczące znaczenia limfocytów T w reakcjach z nadwrażliwości. W artykule omówiliśmy również najbardziej aktualne doniesienia opisujące mechanizmy przemieszczania się komórek T do poszczególnych tkanek. Poniżej przedstawiono podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat alergii na leki, mechanizmów reakcji krzyżowych oraz znaczenia tych informacji w prewencji (tab. 1).

W jaki sposób można się uczulić na leki?

Proces uczulania obejmuje pierwotną stymulację oraz proliferację limfocytów T swoistych dla danego leku. Może to dotyczyć wyłącznie limfocytów T lub zarówno limfocytów T, jak i limfocytów B z następującą syntezą przeciwciał (głównie klasy IgE) swoistych dla danego leku.

Aktywacja limfocytów T

Cząsteczki leków są zbyt małe, by wywołać odpowiedź immunologiczną. Muszą więc pełnić funkcję haptenu lub prohaptenu. Hapteny to małe (zazwyczaj <1000 Da), aktywne chemicznie cząsteczki, które wiążą się kowalencją z większymi proteinami lub peptydami. Prohapteny to obojętne chemicznie substancje, które poddane metabolizmowi (bioaktywacja) przekształcają się w czynne metabolity (hapteny).^{6,7} Do aktywacji komórek T dochodzi, gdy kompleks lek – białko (hapten – nośnik) zostanie najpierw wychwycony przez komórki prezentujące antygen (APC – *antigen presenting cells*), a następnie przetransportowany w obręb lokalnej tkanki chłonnej, gdzie po przetworzeniu zostanie zaprezentowany na cząsteczkach głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC – *major histocompatibility complex*). Dziewicze limfocyty T o odpowiedniej swoistości rozpoznają te kompleksy, co prowadzi do ich proliferacji oraz ekspansji w postaci aktywowanych limfocytów T.⁸ Pochodne pokolenia aktywowanych komórek można podzielić na następujące podtypy: limfocyty T efektorowe (T_{EFF}), charakteryzujące się krótkim okresem przeżycia, efektorowe komórki pamięci (T_{EM}) oraz centralne komórki pamięci (T_{CM}) o długim okresie przeżycia.⁹ Poszczególne podtypy komórek T cechują

je odmienna zdolność do zasiedlania narządów. Dziewicze komórki T oraz T_{CM} migrują do węzłów chłonnych, a komórki efektorowe (T_{EFF} oraz T_{EM}) mogą wchodzić w interakcje z ligandami swoistymi dla tkanek.¹⁰ Uważa się, że komórki efektorowe (T_{EFF} oraz T_{EM}) migrują do miejsc, w których powstały kompleksy hapten – nośnik.

Wytwarzanie przeciwciał

Kompleks hapten – nośnik może mieć właściwości antygenowe zarówno dla limfocytów T, jak i B. W obecności swoistych limfocytów T i za ich pomocą limfocyty B swoiste dla danego leku mogą ulec proliferacji oraz różnicowaniu w kierunku komórek plazmatycznych. Dochodzi wówczas do syntezy przeciwciał o różnych izotypach swoistych dla danego leku. W środowisku cytokinowym charakterystycznym dla limfocytów T pomocniczych-2 (interleukina [IL] 4, IL-5, IL-10) może dojść do zjawiska przełączania klas i syntezy IgE. Jeżeli w środowisku przeważają cytokiny charakterystyczne dla komórek T pomocniczych-1, dominuje synteza przeciwciał klasy IgG oraz IgM.

Reaktywność krzyżowa

Do uczulenia mającego postać alergii na lek może dochodzić nie tylko z udziałem leków czy kompleksów metabolit leku – nośnik, ale również w reakcjach krzyżowych z antygenami niebędącymi lekami. Ostatnio dowiedziono istnienia takiego mechanizmu. U 17 z 25 (68%) chorych z reakcją anafilaktyczną wywołaną przez cetuksymab w próbkach krwi pobranych przed rozpoczęciem leczenia wykryto obecność przeciwciał IgE. Wykazano, że przeciwciała te były skierowane przeciwko galaktozo- α -1,3-galaktozie³ – związkowi występującemu we fragmencie łańcucha ciężkiego cetuksymabu wiążącego antygen, który wykazuje jednocześnie duże podobieństwo do elementów antygenów grupy krwi AB0. Wykazano również, że u chorych mających styczność z folkodyną mogą pojawić się przeciwciała IgE przeciwko folkodynie, morfinie oraz suksametonium, co może prowadzić do rozwoju reakcji alergicznych po kontakcie z lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.⁴ U połowy chorych biorących udział w tym

badaniu, u których obserwowano kliniczne cechy nadwrażliwości i dodatni wynik testu skórniego z jodowym środkiem kontrastowym, objawy uczulenia pojawiły się po pierwszej ekspozycji na jodowy środek kontrastowy, mimo że badani nigdy wcześniej nie mieli styczności z tą substancją.⁵ Opisywano także, że pokarmy oraz kosmetyki mogą wchodzić w krzyżowe reakcje z niektórymi lekami.¹¹

Jakie mechanizmy efektorowe odgrywają rolę w reakcjach nadwrażliwości na leki zależnych od procesów immunologicznych

Jeżeli po pierwszym kontakcie z lekiem dochodzi do uczulenia, kolejna ekspozycja wywołuje fazę efektorową z udziałem limfocytów T oraz przeciwciał, co odpowiada typom I-IV reakcji immunologicznych według klasyfikacji Gella i Coombsa. Większość alergii na leki należy do typu reakcji I lub IV, reakcje o typie II i III zdarzają się rzadko.

Nadwrażliwość na leki zależna od IgE (reakcja typu I)

Jeżeli pierwotny proces uczulenia doprowadził do powstania przeciwciał IgE swoistych dla danego leku, to ponowny kontakt z niewielką dawką antygeny (leku) może wywołać objawy. Tak duża reaktywność jest możliwa dzięki powszechnemu występowaniu komórek tucznych zaopatrzonych w receptor Fc (fragment krystalizujący) o wysokim powinowactwie do IgE (FcεRI), do którego przyłączają się cząsteczki IgE swoiste dla antygeny. Obecnie dominuje pogląd, że w okresie inicjacji antygen musi zostać zaprezentowany w postaci poliwalentnej. Aby doszło do reakcji alergicznej, alergen musi się połączyć z fragmentem wiążącym antygen cząsteczki przeciwciała IgE. Związanie dwóch lub więcej cząsteczek IgE połączonych z komórką (wiązanie krzyżowe) prowadzi do aktywacji komórki tucznej i do uwalniania różnych substancji, takich jak histamina, leukotrieny, prostaglandyny i cytokiny. Mediatory te prowadzą do wazodylatacji, zwiększają przepuszczalność naczyń, nasilają produkcję śluzu, powodują skurcz oskrzeli i sprzyjają rekrutacji eozynofiliów. Wprawdzie reakcje zależne od IgE często mają postać pokrzywki czy obrzęku naczynioruchowego, ale w ich przebiegu mogą się również pojawić objawy ze strony układu oddechowego, wstrząs oraz poważne zaburzenia czynności układu krążenia. Do leków stosunkowo często wywołujących reakcje typu I należą penicyliny, cefalosporyny oraz leki blokujące przekazywanie nerwowo-mięśniowe.

Efekt cytotoksyczny zależny od przeciwciał IgG (reakcja typu II)

Do reakcji typu II zalicza się cytotoksyczny wpływ przeciwciał klasy IgG na erytrocyty, leukocyty, płytki krwi oraz prawdopodobnie również na komórki prekursorowe szpiku kostnego. Do leków najczęściej wywołujących tego typu reakcje należą: metyldopa (nie-dokrwistość hemolityczna), aminofenazon (leukopenia) oraz heparyna (trombocytopenia). Komórki pokryte przeciwciałami podlegają sekwestracji w układzie siateczkowo-śródbłonkowym wątroby lub śledziony w mechanizmie wiązania receptora z frag-

mentem Fc lub dopełniacza. Znacznie rzadziej obserwuje się wewnątrznaczyniowe uszkodzenie w mechanizmie lizy zależnej od aktywacji dopełniacza. Obecnie bierze się pod uwagę kilka szlaków rozpoznawania przeciwciał przez limfocyty.^{12,13} Zgodnie z jedną z tych koncepcji hapten i lek modyfikują strukturę błony komórek, co wywołuje odpowiedź immunologiczną ukierunkowaną bezpośrednio na te komórki. Według innej lek powoduje zmiany konformacyjne błony komórkowej, co wywołuje z kolei nieswoiste przyleganie krążących przeciwciał. Reakcje tego typu mogą zachodzić tylko wtedy, gdy lek jest rozpuszczony.

Efekt związany z odkładaniem się kompleksów immunologicznych (reakcja typu III)

Powstawanie kompleksów immunologicznych jest dość częstym zjawiskiem odpowiedzi immunologicznej i zazwyczaj przebiega bezobjawowo. W niektórych przypadkach kompleksy immunologiczne łączą się z komórkami endotelium, co prowadzi do ich odkładania oraz aktywacji dopełniacza w małych naczyniach. Nie ustalono dlaczego i w jakich okolicznościach dochodzi do rozwoju choroby związanej z odkładaniem się kompleksów immunologicznych. Do obrazu klinicznego reakcji typu III zalicza się: chorobę posurowiczą (wywoływaną np. przez antybiotyki β-laktamowe), toczeń rumieniowaty polekowy (wywoływany np. przez chinidynę) oraz zapalenie naczyń (wywoływane np. przez minocyklinę).

Nadwrażliwość na leki zależna od limfocytów T (reakcja typu IV)

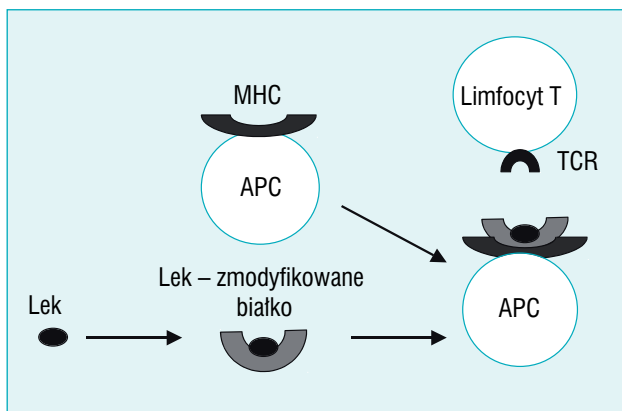
Nadwrażliwość na leki zależna od limfocytów T może przybierać różną postać kliniczną, od zmian na skórze do ogólnoustrojowej choroby o piorunującym przebiegu. Reakcje tego typu często wywołują sulfonamidy oraz antybiotyki β-laktamowe.

Jak wytłumaczyć alergiczną nadwrażliwość na lek, jeśli wcześniej nie doszło do ekspozycji na tę substancję?

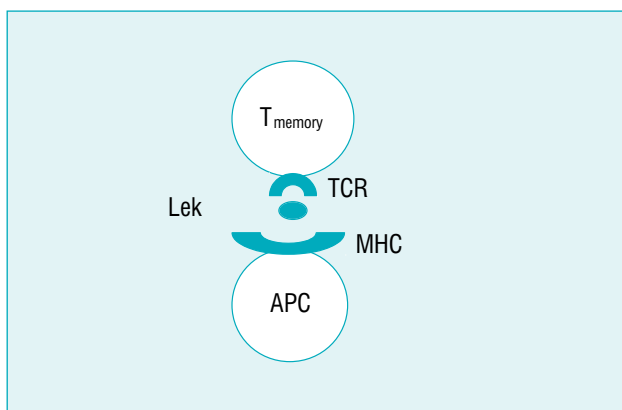
Typ IV mechanizmu efektorowego nie został dokładnie poznany, ale można próbować go wyjaśnić, korzystając z hipotezy haptenu/prohaptenu oraz teorii farmakologicznej interakcji leku z receptorami układu immunologicznego (teoria p-i – *pharmacological interactions of drugs with immune receptors*).

Hipoteza haptenu/prohaptenu

Leki oraz ich metabolity to substancje chemicznie czynne, zdolne do kowalentnego wiązania się z białkami. Kompleksy haptenu – nośnik są przetwarzane i następnie, w postaci stabilnych kompleksów haptenu – białko, prezentowane na cząsteczkach głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC) komórek prezentujących antygen (APC) znajdujących się w węzłach chłonnych oraz w tkankach (ryc. 1). Kompleksy te w sytuacji kolejnej ekspozycji na lek mają zdolność do ponownej stymulacji limfocytów T.^{7,8} Połączenia lek – nośnik są rozpoznawane przez limfocyty T efektorowe (T_{EFF} oraz T_{EM}) znajdujące się w zajętych tkankach lub



Rycina 1. Rozpoznawanie kompleksów lek – nośnik przez limfocyty T (teoria haptenu/prohaptenu). Po prezentacji na komórkach prezentujących antygen (APC) kompleksy lek i lek – nośnik rozpoznawane są przez limfocyty T posiadające odpowiednie receptory (TCR). MHC – główny układ zgodności tkankowej, APC – komórka prezentująca antygen, TCR – receptory limfocytów T, MHC – główny układ zgodności tkankowej



Rycina 2. Pobudzenie swoistych limfocytów T przez natywną postać leku (hipoteza farmakologicznej interakcji leku z receptorami układu immunologicznego). Do pobudzenia limfocytów T pamięci (T_{MEMORY}) może dojść w wyniku interakcji pomiędzy lekiem w postaci natywnej a TCR limfocytów przy jednoczesnym współdziałaniu cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej (MHC). APC – komórka prezentująca antygen

przez limfocyty T centralnej pamięci (T_{CM}) znajdujące się w węzłach chłonnych drenujących zajęty obszar. Podczas gdy ponowna stymulacja efektorowych limfocytów T (T_{EFF} oraz T_{EM}) przez lek oraz jego pochodne zaprezentowane na APC prowadzi do miejscowego stanu zapalnego zależnego od limfocytów T, ponowna stymulacja komórek T_{CM} może objawiać się powiększeniem regionalnych węzłów chłonnych. Taki łańcuch wydarzeń został dobrze udokumentowany w przebiegu kontaktowego zapalenia skóry,^{14,15} obserwowany był również w niektórych przypadkach ciężkich ogólnoustrojowych reakcji nadwrażliwości na leki.¹⁶ Należy jednak zaznaczyć, że teoria haptenu/prohaptenu nie tłumaczy wystąpienia reakcji alergicznych wywołanych przez lek działający ogólnoustrojowo. Uważa się, że limfocyty efektorowe (T_{EFF}

oraz T_{EM}) migrują do miejsc, w których w trakcie procesu uczulania znalazły się kompleksy haptenu-nośnik lub prohaptenu,^{9,10} a pochodne leku znajdują się głównie w miejscach, gdzie leki te zostały zastosowane (leki o typie haptenu) lub były metabolizowane (leki o typie prohaptenu). Wynika z tego, że reakcje alergiczne zależne od limfocytów T powinny zachodzić przede wszystkim w przewodzie pokarmowym (w przypadku leków o typie haptenu) lub w wątrobie (w przypadku leków o typie prohaptenu). Tymczasem polekowe zapalenie żołądka i jelit zależne od mechanizmów immunologicznych zdarza się znacznie rzadziej, niż wskazuje na to hipoteza haptenu/prohaptenu. Wy tłumaczeniem może być zjawisko tolerancji wątrobowej, zgodnie z którym wewnątrzwątrobowa prezentacja antygeny wywołuje częściej zjawisko tolerancji limfocytów T niż uczulenie.¹⁷⁻²⁰

Hipoteza farmakologicznej interakcji leku z receptorami układu immunologicznego (p-i)

Badania prowadzone na klonach ludzkich limfocytów T ($TCC - T\ cell\ clones$) swoistych dla danego leku i pobranych od chorych z cechami alergii na niego wskazują na reaktywność tych komórek skierowaną przeciwko leкови w postaci natywnej, nieprzetworzonej i niepołączonej z cząsteczką transportującą. Pełną reaktywność TCC obserwowano po kilku minutach, w obecności zarówno leku, jak i komórek prezentujących antygen (APC), posiadających odpowiednie cząsteczki głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC).^{21,22} Jednoczesna analiza reaktywności TCC oraz mechanizmów rozpoznawania leku zaowocowała opracowaniem teorii p-i (ryc. 2).^{23,24} Z badań prowadzonych na receptorach limfocytów T (TCR) dla różnych antygenów transfekowanych do mysich komórek hybrydoma wynika, że stymulacja limfocytów T zależy od konkretnego TCR.²⁵ Należy jednak zaznaczyć, że dokładny mechanizm zależnej od TCR aktywacji limfocytów T pod wpływem leków nie został w pełni wyjaśniony. Wspomniane badania wskazują, że nawet leki w postaci natywnej, o niewielkiej aktywności, mają zdolność do przekazywania za pomocą TCR sygnałów aktywujących limfocyty T, co prowadzi do ich proliferacji, syntezy cytokin oraz efektu cytotoksycznego.

Inaczej niż w przypadku klasycznych antygenów białkowych rozprzestrzenianie i kumulacja leków w organizmie nie ograniczają się do węzłów chłonnych i tkanki limfatycznej, lecz zachodzą w całym organizmie. Większość leków działa w tkankach i narządach, do których dyfundują lub są transportowane z krwiobiegiem. Jeżeli w warunkach *in vivo* leki osiągają odpowiednie stężenie w tkance, to wykazują nie tylko swoje podstawowe działanie (blokowanie receptora lub aktywności enzymu), ale wchodzi również w interakcje z adaptacyjnym układem odpornościowym, szczególnie z limfocytami T posiadającymi polimorficzne receptory (TCR). Limfocyty pamięci charakteryzują się niższym progiem pobudzenia niż dziewicze limfocyty T.^{26,27} Można więc założyć, choć nie zostało to udowodnione, że limfocyty T wybiórczo aktywowane przez leki w postaci natywnej należą do grupy komórek pamięci, wcześniej uczulonych przez substancje białkowe. Jeżeli liczba komórek zdolnych do krzyżowej reakcji jest odpo-

wiednio duża, to do rozwoju reakcji może dojść bardzo szybko (w ciągu godzin lub dni) nawet po pierwszym kontakcie z danym lekiem. Natomiast jeżeli liczba komórek T zdolnych do reakcji na dany lek jest niewielka, do zwiększenia puli reaktywnych limfocytów T i pojawienia się klinicznych objawów reakcji konieczny może być wcześniejszy kontakt z lekiem lub wydłużona ekspozycja na niego.

Zgodnie z założeniami teorii p-i, aby limfocyt T uległ aktywacji, muszą zostać spełnione trzy warunki. Po pierwsze, limfocyt musi posiadać polimorficzny receptor limfocytów T (TCR) zdolny do związania leku i przesłania sygnału pobudzającego. Po drugie, komórka musi charakteryzować się niskim progiem pobudzenia, co ułatwia reakcję na sygnał o niewielkim nasileniu, taki jak przyłączenie leku do TCR. Takie właściwości mają komórki pamięci (T_{EM}), które wcześniej zetknęły się z antygenem. Po trzecie, w celu wzmocnienia odpowiedzi na lek konieczna jest interakcja pomiędzy TCR a cząsteczkami głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC) znajdującymi się na komórkach prezentujących antygen. Gęsta sieć limfocytów T i komórek prezentujących antygen należy więc do czynników sprzyjających reakcjom tego typu.

Z najnowszych opracowań wynika, że najwięcej takich właściwości ma skóra. Jest w niej obecnych wiele efektorowych limfocytów pamięci,²⁸ które odgrywają rolę strażników ulegających szybkiej aktywacji w przypadku penetracji antygeny.²⁹ W skórze występuje również gęsta sieć komórek dendrytycznych pełniących funkcję komórek prezentujących antygen, co zgodnie z hipotezą p-i predestynuje ją do rozwoju reakcji z nadwrażliwością. Farmakologiczne podstawy interakcji pomiędzy natywnymi lekami i TCR nie zostały jeszcze zbadane. Być może w przyszłości uda się poznać peptydową swoistość TCR biorących udział w tych reakcjach.

Podsumowanie

Wyniki najnowszych obserwacji świadczących o istnieniu wcześniejszego uczulenia u chorych z reakcjami anafilaktycznymi wywołwanymi przez cetuksymab, leki blokujące przekazywanie

nerwowo-mięśniowe czy z objawami nadwrażliwości na jodowe środki kontrastowe dowodzą, że wcześniejszy kontakt z daną substancją nie jest warunkiem niezbędnym rozwoju reakcji alergicznej. Wskazują również, że występowanie działań niepożądanych tego typu da się wytłumaczyć zjawiskiem reakcji krzyżowej. Mechanizm immunologiczny może także tłumaczyć występowanie reakcji alergicznych podczas pierwszego kontaktu z lekiem. Mogą mieć one charakter reakcji zależnych od IgE, IgG lub limfocytów T. Hipoteza farmakologicznej interakcji leku z receptorami układu immunologicznego (p-i) oraz reaktywność krzyżowa tłumaczą fakt zajęcia przede wszystkim skóry w przebiegu reakcji zależnych od limfocytów T w przypadku ogólnoustrojowego podania leku. To w niej, w bezpośrednim sąsiedztwie komórek dendrytycznych posiadających cząsteczki MHC, znajduje się szczególnie dużo limfocytów T pamięci.

Opracowując nowe leki, firmy farmaceutyczne muszą uwzględnić to, że objawy reakcji alergicznych mogą wystąpić nawet bez wcześniejszej ekspozycji na lek. Świadomość tej zależności umożliwia identyfikację związków o dużym potencjale alergizującym. Badania dotyczące bezpieczeństwa powinny być skoncentrowane na ocenie zdolności do wywoływania uczulenia wynikającej z haptenowych właściwości związku macierzystego lub metabolitów. Ważne jest wczesne przeprowadzenie w większej grupie chorych badań analizujących właściwości leku sprzyjające rozwojowi reakcji zgodnych z hipotezą p-i oraz ustalających, czy wcześniej doszło do uczulenia. Zwiększa to bezpieczeństwo stosowania leku oraz zmniejsza ryzyko niepowodzeń badań późnej fazy wynikających ze zdolności danego leku do wywoływania ciężkich reakcji alergicznych.

Dr Schnyder jest pracownikiem Szpitala Uniwersyteckiego w Bernie oraz Swiss Agency for Therapeutic Products. Dr Pichler jest pracownikiem Szpitala Uniwersyteckiego w Bernie, otrzymał grant z Swiss National Foundation, Pfizer USA, General Electric Healthcare, Norwegia oraz Camillo Eisner Foundation, Szwajcaria.

Adres do korespondencji: Benno Schnyder, MD, Division of Allergy, Clinic of Rheumatology and Clinical Immunology/Allergy, Inselspital, University of Bern, CH-3010 Berno, Szwajcaria, e-mail: benno.schnyder@insel.ch

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

Piśmiennictwo:

- Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5(4):309-316.
- Rawlins M, Thompson W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies D, ed. *Textbook of Adverse Drug Reactions.* 4th ed. Oxford, England:Oxford University Press; 1991:18-45.
- Chung CH, Mirakhor B, Chan E, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-1,3-galactose. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1109-1117.
- Harboe T, Johansson SG, Florvaag E, Oman H. Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents. *Allergy.* 2007;62(12):1445-1450.
- Kvedariene V, Martins P, Rouanet L, Demoly P. Diagnosis of iodinated contrast media hypersensitivity: results of a 6-year period. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(8):1072-1077.
- Riley RJ, Leeder JS. In vitro analysis of metabolic predisposition to drug hypersensitivity reactions. *Clin Exp Immunol.* 1995;99(1):1-6.
- Büdingler L, Hertl M. Immunologic mechanisms in hypersensitivity reactions to metal ions: an overview. *Allergy.* 2000;55(2):108-115.
- Naisbitt DJ, Gordon SF, Pirmohamed M, Park BK. Immunological principles of adverse drug reactions: the initiation and propagation of immune responses elicited by drug treatment. *Drug Saf.* 2000;23(6):483-507.
- Mora JR, von Andrian HU. T-cell homing specificity and plasticity: new concepts and future challenges. *Trends Immunol.* 2006 May;27(5):235-243. Epub 2006 Mar 31.
- Ebert LM, Schaerli P, Moser B. Chemokine-mediated control of T cell traffic in lymphoid and peripheral tissues. *Mol Immunol.* 2005 May;42(7):799-809. Epub 2004 Nov 23.
- Birnbaum J, Vervloet. Allergy to muscle relaxants. *Clin Rev Allergy.* 1991;9(3-4):281-293.
- Aster RH. Drug-induced immune cytopenias. *Toxicology.* 2005;209(2):149-153.
- Warkentin TE. Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia – from purpura to thrombosis. *N Engl J Med.* 2007;356(9):891-893.
- Gorbachev AV, Fairchild RL. Induction and regulation of T-cell priming for contact hypersensitivity. *Crit Rev Immunol.* 2001;21(5):451-472.
- Saint-Mezard P, Krasteva M, Chavagnac C, et al. Afferent and efferent phases of allergic contact dermatitis (ACD) can be induced after a single skin contact with haptens: evidence using a mouse model of primary ACD. *J Invest Dermatol.* 2003;120(4):641-647.
- Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 1999;21(6):489-501.
- Limmer A, Ohl J, Kurts C, et al. Efficient presentation of exogenous antigen by liver endothelial cells to CD8+ T cells results in antigen-specific T cell tolerance. *Nat Med.* 2000;6(12):1348-1354.
- Ju C, McCoy JP, Chung CJ, Graf ML, Pohl LR. Tolerogenic role of Kupffer cells in allergic reactions. *Chem Res Toxicol.* 2003;16(12):1514-1519.
- Crispe IN. Hepatic T cells and liver tolerance. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(1):51-62.
- Benseler V, McCaughan GW, Schlitt HJ, Bishop GA, Bowen DG, Bertolino P. The liver: a special case in transplantation tolerance. *Semin Liver Dis.* 2007;27(2):194-213.
- Schnyder B, Mauri-Hellweg D, Zanni M, Bettens F, Pichler WJ. Direct, MHC-dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human T cell clones. *J Clin Invest.* 1997;100(1):136-141.

ciąg dalszy na str. 87



Komentarz:

prof. dr hab. med. Piotr Kuna, dr n. med. Anna Zawodniak
Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytecki Szpital
Kliniczny im. N. Barlickiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Opublikowana w 2009 r. na łamach pisma „Mayo Clinic Proceedings” praca poglądowa podsumowuje obecną wiedzę na temat mechanizmów immunologicznych odpowiedzialnych za występowanie alergii na leki. Autorzy, korzystając z bazy piśmiennictwa PubMed, poddali wnikliwej analizie anglojęzyczne publikacje poświęcone tej tematyce. Szczególną uwagę poświęcili roli limfocytów T w inicjacji odpowiedzi immunologicznej organizmu na ksenobiotyki, a także mechanizmom prowadzącym do uczulenia na leki.

Głęboka znajomość zagadnienia wynika u autorów publikacji nie tylko z rzetelnego zapoznania się z dostępną literaturą, ale przede wszystkim z długoletniego doświadczenia klinicznego i niezwykle bogatego dorobku naukowego w tej dziedzinie.

Postęp w przemyśle farmaceutycznym spowodował, że obecnie większość leków to ksenobiotyki, czyli substancje chemiczne czynne, niewystępujące w przyrodzie, do których organizmy nie przystosowały się na drodze ewolucji. Ze względu na ich rozpowszechnienie znajomość mechanizmów odpowiedzialnych za wywołanie reakcji alergicznych na leki może mieć istotne znaczenie dla zwiększenia bezpieczeństwa pacjentów. Kluczowym pytaniem jest, w jaki sposób lek może aktywować układ immunologiczny, prowadząc do wystąpienia reakcji alergicznej, i dlaczego niektóre grupy leków (antybiotyki, leki przeciwzapalne, środki kontrastowe, leki blokujące przewodzenie nerwowo-mięśniowe, leki przeciwpadaczkowe itd.) częściej wywołują ciężkie i nieprzewidywalne reakcje nadwrażliwości. Przyczyną mogą być czynniki współtowarzyszące, np. infekcje, a także indywidualne predyspozycje genetyczne pacjentów, ale nie ma na to dowodów doświadczalnych. Celem przedstawionej pracy poglądowej było bliższe przyjrzenie się mechanizmom, w których dochodzi do inicjacji odpowiedzi immunologicznej na lek. Dużą rolę przypisuje się kilku teoriom.

Pierwszą z nich jest teoria haptenu/prohaptenu. Zakłada ona, że lek albo jego metabolit mają zdolność kowalentnego wiązania się z białkami i modyfikowania ich. Tak zmodyfikowane własne białka organizmu są rozpoznawane przez układ odporności jako obce i nabierają właściwości antygenowych. Kompleksy białko – lek są następnie przetwarzane przez komórki prezentujące antygen i prezentowane limfocytom na cząsteczkach zgodności tkankowej, w węzłach chłonnych i tkankach. Jeśli w tym samym czasie dojdzie do pobudzenia nieswoistego układu odporności, dziewicze lim-

focyty T o odpowiedniej swoistości rozpoznają te kompleksy, co prowadzi do ich proliferacji i ekspansji w postaci uczulonych limfocytów T, które mogą przetrwać w organizmie pacjenta jako komórki pamięci. Ponadto limfocyty B swoiste dla danego leku mogą za pomocą limfocytów T ulec proliferacji oraz zróżnicowaniu w kierunku komórek plazmatycznych, które z kolei mogą produkować przeciwciała różnych klas (IgM, IgG, IgE). Lek i jego haptenu (chemicznie aktywna forma leku) mogą też modyfikować strukturę błon komórkowych, co wywołuje odpowiedź immunologiczną ukierunkowaną na te komórki (polekowa leukopenia, anemia hemolityczna).

Inną teorią, która tłumaczy aktywację układu immunologicznego przez ksenobiotyki, jest teoria o interakcjach farmakologicznych leków z receptorami układu odpornościowego. Zakłada ona, że leki, nawet w natywnej postaci (niepołączony z cząsteczką transportującą), mogą bezpośrednio i swoiście działać na receptory limfocytów T. Prowadzi to do ich proliferacji, syntezy cytokin i efektu cytotoksycznego. Limfocyty T aktywowane przez leki w postaci natywnej należą najprawdopodobniej do komórek pamięci wcześniej uczulonych przez nieznaną substancję białkową. Farmakologiczne podstawy interakcji pomiędzy receptorem limfocytów T a lekiem oraz swoistość białkowa tych komórek nie zostały jeszcze poznane.

Kolejna teoria zakłada, że reakcja alergiczna na lek może być również wynikiem reakcji krzyżowych z innym lekiem lub z antygenami niebędącymi lekami, takimi jak pokarmy czy kosmetyki. I tak u pacjentów, którzy nigdy nie mieli kontaktu z daną substancją, ciężka reakcja alergiczna może rozwinąć się już przy pierwszym podaniu leku, jeśli obecne są u nich swoiste przeciwciała i komórki pamięci, które krzyżowo reagują z podanym lekiem. Przykładem mogą być reakcje anafilaktyczne wywołane przez leki blokujące przewodzenie nerwowo-mięśniowe u pacjentów, którzy w wyniku wcześniejszego kontaktu z folkodyną (substancja zawarta w syropie na kaszel) mieli wysoki poziom przeciwciał IgE skierowanych przeciw folkodynie, morfinie i suksametonium.

Autorzy przedstawionej pracy podkreślają, że zarówno lekarze, jak i firmy farmaceutyczne zajmujące się opracowywaniem nowych leków muszą mieć na uwadze to, że nawet bez wcześniejszej ekspozycji na lek może pojawić się ciężka reakcja alergiczna. Związki o dużym potencjale alergizującym powinny zostać zidentyfikowane i wycofane na wczesnym etapie badań nad lekiem. Te wyniki mobilizują do zmiany dotychczasowego spojrzenia na mechanizmy uczuleń na leki i pokazują, jak istotne jest zrozumienie i dokładne poznanie mechanizmów inicjacji odpowiedzi alergicznej na lek. Każdy lekarz ordynujący leki powinien mieć świadomość ryzyka reakcji alergicznej. Najczęściej będą to zmiany skórne o typie ostrej pokrzywki, ale reakcja może mieć również inny przebieg, w tym najgroźniejszy, w postaci wstrząsu anafilaktycznego lub stanu astmatycznego u chorych na astmę. Zawsze należy być przygotowanym do podjęcia stosownej interwencji medycznej w przypadku wystąpienia polekowej reakcji alergicznej. Każdy gabinet lekarski powinien być wyposażony w adrenalinę do natychmiastowego zastosowania oraz inne niezbędne leki do leczenia wstrząsu i stanu astmatycznego.