

Cyklus seminářů v Lékařském domě

6. duben 2010

Paraziti - alergie, imunomodulace

Pořádající společnosti:
Česká parazitologická společnost
Společnost pro epidemiologii
a mikrobiologii ČLS JEP

Idiopatické střevní záněty a tenkohlavec prasečí

Prof. MVDr. Břetislav Koudela, CSc.

Ústav parazitologie, Fakulta veterinárního lékařství VFU v Brně,
Parazitologický ústav BC AV ČR v Českých Budějovicích

Idiopatické střevní záněty (IBD - inflammatory bowel diseases), mezi které řadíme Crohnovu chorobu, ulcerózní kolitidu nebo přechodný typ těchto zánětů („indeterminate colitis“), jsou chronická zánětlivá onemocnění střev, která se objevují u osob nejčastěji ve věku 30 až 40 let. Jedná se o civilizační onemocnění, jejichž incidence se v posledních dvaceti letech zněkolikanásobila. Ve vyspělých zemích západní Evropy a v USA se incidence Crohnovy nemoci pohybuje od 4 do 6 a ulcerózní kolitidy mezi 6 až 12 případy na 100 000 obyvatel. V České republice je v současnosti diagnostikováno 200 až 300 nových případů IBD ročně.

Příčiny vzniku IBD nejsou zcela objasněny, ale je zřejmé, že jde o kombinaci faktorů vnitřních (genetických a hormonálních) a vnějších (infekcí, UV záření, chemikálií). U jednotlivých pacientů se tyto faktory uplatňují v různé míře. IBD patří mezi imunitní onemocnění, která jsou důsledkem abnormální imunitní reakce na vnitřní antigeny. V současnosti existují dvě teorie vzniku Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy. První z nich předpokládá pravou autoimunitní reakci s antigenem lokalizovaným ve sliznici tlustého střeva. Podle druhé teorie může být střevní sliznice poškozena v důsledku nepřiměřené reakce buněk odpovědných za imunitní toleranci k antigenům bakterií střevní flory. Sled patologických procesů při vzniku IBD lze rozdělit na několik na sebe navazujících fází, jejichž výsledkem je chronický zánět střeva. Klíčovým mechanismem vzniku chronického zánětu je odlišná regulace slizniční imunity, zprostředkovaná základními regulátory imunitního systému - cytokiny, které jsou produkovány T-lymfocyty. V rozvoji Crohnovy choroby hrají podstatnou roli Th1-lymfocyty, jejich produkt interferon- γ , aktivované makrofágy a zčásti i cytotoxické T-lymfocyty. Tyto aktivované buňky produkují leukotrieny, které zvyšují propustnost kapilár, rozšiřují je a vyvolávají sekreci hlenu i elektrolytů ve střevě, zánět střevní stěny a vznik nekrotických ložisek ve střevní sliznici.

Crohnova choroba a ulcerózní kolitida nejsou žádnou medikamentózní terapií definitivně vyléčitelné, ale u většiny pacientů podávaná terapie umožňuje potlačit symptomy, zabránit vzniku komplikací a zajistit dobrou kvalitu života. Medikamentózní terapii můžeme podle stanovených cílů rozdělit do dvou kategorií. První představuje indukční léčba, která má za cíl co nejrychleji snížit zánětlivou aktivitu a zajistit ústup klinických příznaků onemocnění. Druhou je dlouhodobá udržovací terapie, která je zaměřena na zabránění návratnosti subjektivních i objektivních znaků nemoci. Základ farmakoterapie IBD tvoří aminosalicyláty, kortikoidy, imunosupresiva, antibakteriální léčiva a probiotika. Novinkou v léčbě střevních zánětů je biologická terapie, která velmi rychle dosáhla širokého uplatnění. Jde o podávání látek odvozených ze živých „biologických“ zdrojů a v případě IBD se jedná o aplikaci imunoglobulinů zaměřených proti TNF- α . V ČR a EU jsou povoleny k léčbě IBD rekombinantní monoklonální humánní protilátka proti TNF- α (adalimumab) a chimérická myší-lidská monoklonální protilátka proti TNF- α (infliximab).

Do biologické terapie IBD je možno zařadit použití parazitů proti projevům autoimunitních onemocnění. Využití imunomodulace pomocí parazitů při autoimunitních onemocnění byla nejprve posuzována formou experimentů na zvířatech. Všechny tyto experimenty vycházely ze základního postulátu dnešní imunologie. O výsledku imunitní odpovědi rozhoduje poměr mezi uplatněním dvou antagonistických

mechanizmů. Zatímco při autoimunitních onemocněních hrají podstatnou roli Th1-lymfocyty, jejich produkt interferon- γ , aktivované makrofágy a zčásti také cytotoxické T-lymfocyty, při infekci některými parazity je obranný mechanismus založen na Th2-lymfocytech, B-lymfocytech a jejich produktech (protilátkách). V případě léčby autoimunitních onemocnění tedy jde o cílené potlačení imunitní odpovědi Th1 pomocí odpovědi Th2 navozené parazity. Výsledky studií provedených na laboratorních zvířatech zatím dávají naději, že by se některá autoimunitní onemocnění pomocí parazitů léčit dala. Na zvířecích modelech se testoval vliv infekcí různými parazity na juvenilní diabetes I. typu, astma, revmatoidní artritidu a experimentální autoimunitní zánět mozku. Američtí lékaři z Bostonu a Iowa City však „přeskočili“ etapu experimentů na zvířatech a podali „terapeutickou hlístici“ v podobě infekčních vajíček tenkohlavce prasečího pacientům s Crohnovou chorobou. Tenkohlavce prasečí vyhovoval požadavkům amerických lékařů. Hledali parazita málo patogenního, který se snadno aplikuje a zaručeně vyvolá infekci, avšak nebude se v lidském střevě množit a jeho vajíčka se snadno získávají a uchovávají.

Tenkohlavci jsou střevní hlístice, které se vyznačují vláskovitým předním koncem těla zanořeným do sliznice střeva hostitele a silnějším zadním koncem. Přední tenká část zaujímá 60–70 % celkové délky těla a v zadní zesílené části jsou umístěny reprodukční orgány. Samec měří 36–55 mm a samice 35–61 mm. Jedna samice vyloučí denně 2000 až 12 000 vajíček, která odcházejí ze střeva hostitele nerozrýhovaná. Vajíčka mají tvar citronu a jsou žlutě nebo světle hnědě zbarvená. Vaječný obal je složen ze čtyř vrstev a na obou pólech jsou bezbarvé výběžky, které připomínají hlenové zátky. Vajíčka jsou infekční až v období, kdy obsahují larvu v prvním vývojovém stadiu. Vývoj této larvy ve vajíčku probíhá mimo hostitele ve vnějším prostředí a závisí na teplotě a vlhkosti. Vajíčka jsou velmi odolná vůči vlivům vnějšího prostředí a zůstávají infekční mnoho let. Vývoj tenkohlavců je přímý a nevyžaduje mezihostitele. Po pozření infekčních vajíček novým hostitelem jsou rozrušeny pólové zátky vajíčka a larva v prvním stadiu se uvolňuje do obsahu střeva. V tlustém střevě hostitele se tyto larvy zanořují do sliznice a po 10 dnech se svlékají a vznikají larvy druhého stadia. Vracejí se do slepého a tlustého střeva a přední částí se zavrtávají do sliznice. Poté se třikrát svlékají, pohlavně dospívají, kopulují a po šesti týdnech začínají samičky produkovat vajíčka. Dospělé hlístice žijí ve střevě 5 až 6 měsíců.

První pokusy ovlivnit průběh Crohnovy choroby tenkohlavcem prasečím se uskutečnily již v roce 2003 a zdravotní stav všech čtyř pacientů se zlepšil. Další studie zahrnovala již 29 pacientů s vysokou aktivitou (Crohn Disease Activity Index) onemocnění, kteří dobrovolně každé tři týdny spolýkali 2500 infekčních vajíček po dobu 5 měsíců. Zdravotní stav téměř 80 % těchto pacientů se zlepšil, aniž se objevily vedlejší účinky. V dalším souboru 54 pacientů s ulcerativní kolitidou, z nichž někteří dostávali 2500 infekčních vajíček každé dva týdny po dobu 12 týdnů a jiní pouze placebo, bylo pozorováno zlepšení vyjádřené formou UCDA (Ulcerative Colitis Disease Activity Index) u 13 z 30 pacientů (43.3%) po podávání vajíček tenkohlavců. Naproti tomu u sledovaných pacientů s placebem došlo ke snížení UCDA pouze u 4 z 24 (16.7%).

Zdá se tedy, že aplikace vajíček tenkohlavce prasečího je vhodnou alternativou. Samozřejmě existují i její odpůrci, kteří upozorňují na řadu nebezpečí při použití infekčních stadií parazitů. Objevily se také informace o iatrogeních infekcích způsobených léčbou Crohnovy choroby. Použití tenkohlavce prasečího při léčbě autoimunitních onemocnění se jeví jako perspektivní a ve stadiu prvních výsledků jsou

studie zaměřené na posouzení vlivu aplikace vajíček tenkohlavce prasečího na některá alergická onemocnění (alergické rhinitidy, potravinové alergie).

Literatura a internetové zdroje informací:

Bager P, Arved J, Rønberg S, Wohlfahrt J, Poulsen LK, Westergaard T, et al. *Trichuris suis* ova therapy for allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 123-130.

Guarner F: Prebiotics, Probiotics and Helminths: The 'Natural' Solution? *Dig Dis* 2009; 27: 412-417.

Hepworth MR, Hamelmann E, Lucius R, Hartmann S. Looking into the future of *Trichuris suis* therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 767-768.

<http://www.ovamed.org/>

<http://biomonde.co.th/english/home/index.html>

Reddy A, Fried B. An update on the use of helminths to treat Crohn's and other autoimmune diseases. *Parasitol Res* 2009; 104: 217-21.

Summers RW, Elliot DE, Urban JF, Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 87-90.

Summers RW, Elliot DE, Weinstock JV. *Trichuris suis* might be effective in treating allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 766-767.

Weinstock JV, Elliot DE. Helminths and the IBD Hygiene Hypothesis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 128-133.