

Czy istnieją „dobre” alergeny? Do „good” allergens exist?

dr n. med. Tomasz Wasylyszyn, prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozłowski

Zakład Patomorfologii Klinicznej Centralnego Szpitala Klinicznego Wojskowego Instytutu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozłowski

Streszczenie: W artykule autorzy przedstawili możliwości terapeutyczne wybranych alergenów: dinitrochlorobenzenu (DNCB), difenylocyklopropononu (DCP) oraz *squaric acid dibutylester* (SADBE). Zwłaszcza dwa ostatnie są bezpiecznymi i skutecznymi środkami w leczeniu łysienia plackowatego (AA, *alopecia areata*). W ostatnim czasie w piśmiennictwie światowym pojawiły się doniesienia, że tego typu alergeny znajdują zastosowanie również w leczeniu nowotworów.

Summary: The authors present therapeutic possibilities of several allergens. To this group currently belongs: Dinitrochlorobenzene (DNCB), Difenylocykloproponon (DCP) and *Squaric acid dibutylester* (SADBE). Especially this last are safety and effective in therapy of alopecia areata. Recently in medical literature there are publications that these allergens take part in therapy of the neoplasms.

Słowa kluczowe: alergeny, leczenie kontaktowe, łysienie plackowate, nowotwory

Key words: allergens, contact-therapy, alopecia areata, neoplasmas

Termin „alergen” zarówno lekarzom, jak i pacjentom kojarzy się nieodłącznie z chorobą, jaką jest alergia. Tymczasem od trzech dekad kilka alergenów kontaktowych z powodzeniem znajduje zastosowanie w medycynie jako skutecznie działające leki. Wykorzystywane są one przede wszystkim w leczeniu łysienia plackowatego [1, 2, 3], chociaż niektórzy próbują stosować je także w leczeniu brodawek.

Jak ogólnie wiadomo, w ubiegłym wieku alergologia rozpoczęła swój triumfalny marsz przez światowe piśmiennictwo. W tym czasie ujawniono, że pewne substancje mogą wywołać u ludzi „uczulenie” w mechanizmie kontaktowym, związanym z czwartym

typem odpowiedzi immunologicznej i pośrednio z odpowiedzią układu limfocytarnego. Z biegiem czasu wśród tego typu chorych powoli zaczęła się pojawiać wręcz obsesja wszechobecnej alergii, a równoległe do tego zjawiska firmy farmaceutyczne zaczęły odnotowywać gwałtowny wzrost sprzedaży leków przeciwalergiczych. Zapewne nikomu nie przyszło wówczas do głowy, że silne alergeny mogą mieć również właściwości lecznicze, a i obecnie wiele osób nie zdaje sobie sprawy z tego faktu.

Obecnie w miejscowej (kontaktowej) immunoterapii stosowane są trzy związki chemiczne (alergeny): dinitrochlorobenzen, difenylocykloproponon i dibutylester. Jak się wydaje, działanie wszystkich

trzech substancji jest podobne, mimo że u każdej z nich rozpoznano swoiste mechanizmy działania immunomodulacyjnego [4]. Znamienne, a zarazem wspólne dla nich jest to, że wszystkie mają strukturę mało stabilnych chemicznie związków, które po rozpadzie nie posiadają właściwości alergizujących. Jedynie bowiem takie alergeny nadają się do leczenia (a z perspektywy trzech dekad możemy nawet powiedzieć bezpiecznego leczenia), gdyż są substancjami niewywołującymi przetrwałych, a tym samym groźnych reakcji alergicznych. Krótka trwałość tych substancji wiąże się jednak z dużymi kosztami uzyskania skutecznego leku oraz niechęcią firm farmaceutycznych do inwestowania w badania nad tak nietrwałymi molekułami. Wobec powyższego nie dziwi fakt, że badania nad wpływem alergenów kontaktowych na ludzki organizm są w dalszym ciągu domeną bardzo wąskiego grona naukowców. Warto w tym miejscu też dodać, że żadna z tych substancji do tej pory nie jest zarejestrowanym farmaceutykiem.

Dinitrochlorobenzen (DNCB)

Wraz z odkryciem zjawiska alergii zaistniała potrzeba wyselekcjonowania substancji, która uczulałaby 100% zdrowej populacji, aby móc diagnozować (szczególnie wrodzone i nabyte) defekty immunologiczne. Taką substancją okazał się dinitrochlorobenzen (DNCB). W czasie badań odporności komórkowej z użyciem DNCB zauważono, że chorzy na łysienie plackowate (AA, *alopecia areata*) zaczęli odzyskiwać włosy. Pierwsze sugestie dotyczące możliwości użycia DNCB jako leku pojawiły się w 1979 r. za sprawą pioniera badań w tej dziedzinie – Rudolfa Happla [1]. To właśnie ten badacz zaproponował, stosowany zresztą do dnia dzisiejszego, schemat leczenia łysienia plackowatego za pomocą alergenu kontaktowego. Polega on na wywołaniu uczulenia substancją w wysokim stężeniu (2–3%), a następnie kontynuowaniu leczenia dawką podtrzymującą niewielką reakcję alergiczną, zazwyczaj 0,05–0,2% w zależności od miejscowych reakcji. Ten sam autor oraz jego współpracownicy odkryli, że wokół mieszków włosowych istnieje naciek limfocytarny, którego skład zmienia się w trakcie leczenia. Wywołało to pierwsze sugestie dotyczące autoimmunologicznego patomechanizmu AA, a zarazem i immunomodulacyjnego mechanizmu działania tego typu alergenów. Przy ówczesnym stanie wiedzy upatrywano działania alergenów w mechanizmie zwiększania liczby limfocytów CD8 w nacieku wokółmieszkowym (które istotnie ma miejsce w przebiegu AA), przy czym limfocyty te miałyby mieć działanie supresorowe. Limfocyty CD4 podej-

rzewano wówczas o bycie komórkami efektorowymi, czyli komórkami bezpośrednio odpowiedzialnymi za zniszczenie włosa. Obecnie wiadomo, że pogląd ten nie jest prawdziwy. W połowie lat osiemdziesiątych pojawiły się doniesienia o działaniu mutagennym DNCB i stosowania tego alergenu zaniechano. Wprowadzono jednak do leczenia inne alergeny.

Difenylocyklopropenon (DCP)

Jest do dziś najczęściej stosowanym alergenem kontaktowym w leczeniu AA. Warto w tym miejscu także podkreślić, że jest on pozbawiony właściwości mutagennych obserwowanych, jak już wyżej wspomniano, w przypadku DNCB. DCP rozpuszcza się w acetonie i glikolu propylenowym, przy czym glikol wydaje się najodpowiedniejszy do sporządzania roztworów leczniczych tej substancji. Rozpuszczanie DCP w glikolu odbywa się w temperaturze bliskiej temperaturze rozpadu tego związku (ok. 65°C), wobec czego przygotowaniem roztworu musi się zajmować doświadczony laborant. Roztwory tego typu należy przechowywać w ciemnym i chłodnym miejscu. Warto też podkreślić, że nowe rozcieńczenia należy sporządzać co najmniej raz na dwa miesiące, bowiem stare roztwory nie nadają się po tym czasie do leczenia. To z kolei, wraz z wysoką ceną samej substancji, składa się na wysoki koszt leczenia.

Schemat leczenia AA przy pomocy DCP nie odbiega od schematu stosowanego w przypadku leczenia DNCB. Dwie ostatnie dekady badań nad wpływem leczniczym DCP na łysienie plackowate dostarczyły cennych wniosków. Okazuje się bowiem, że DCP ma unikalną właściwość przywracania zachwianego w AA tzw. „przywileju immunologicznego” [5]. Jak ogólnie wiadomo, w normalnych warunkach mieszek włosowy jest odseparowany od układu immunologicznego zarówno dzięki mechanizmom immunologicznym (brak typowych MHC klasy I, obecność pewnych przeciwwzapalnych limfokin), jak i czysto mechanicznym („sekwestracyjna” rola torebki włosa, która nie przepuszcza limfocytów). Mechanizm ten ulega zaburzeniu w AA. Wydaje się, że opisane zjawisko najbardziej precyzyjnie tłumaczy patomechanizm tej choroby. Ostatnie badania zdają się wyjaśniać, dlaczego limfocyty CD8, pomimo iż są odpowiedzialne według tej koncepcji za zniszczenie włosa, nie znikają z otoczenia mieszków włosowych w wyniku skutecznego, tj. zakończonego odrostem włosów, leczenia za pomocą DCP. Wydaje się, że zwiększona ilość tych limfocytów może być wytłumaczona unikalną właściwością DCP do przywracania prawidłowej reaktywności limfocytów na własne

tkanki [3]. Pod wpływem DCP autoagresywne limfocyty CD8 otrzymują sygnał do uruchomienia apoptozy, w wyniku której umierają [2]. Natychmiast dochodzi do produkcji nowej populacji limfocytów, która już jest pozbawiona właściwości swych poprzedników. Klinicznie zjawisko to manifestuje się powiększeniem węzłów chłonnych głowy i szyi obserwowanym właśnie w czasie leczenia DCP.

W związku z tym, że DCP jest uznanym immunomodulatorem przywracającym właściwe reakcje immunologiczne zarówno w stosunku do własnych antygenów (leczenie AA), jak i obcych bądź nowotworowych tkanek (leczenie brodawek), od dawna istniały przesłanki, sugerujące że jest to lek, który może również znaleźć zastosowanie w leczeniu nowotworów. Warto w tym miejscu nadmienić, że kilkanaście tygodni przed oddaniem tego artykułu do druku pojawiło się pierwsze doniesienie o skutecznym leczeniu przerzutowego czerniaka przy pomocy DCP [6]. Ten odosobniony, jak na razie, przypadek pozwala pokładać ogromne nadzieje w tej mało znanej grupie leków.

Na podkreślenie zasługuje również fakt, iż przez trzy dekady stosowania DCP na całym świecie nie opisano groźnych objawów niepożądanych, nie licząc przypadków pokrzywki u pacjentów, u których nieumiejętnie stosowano lek na twarzy w leczeniu brodawek płaskich, co raczej nie powinno mieć miejsca w leczeniu tego typu schorzeń.

Squaric acid dibutylester (SADBE)

Nieposiadający polskiej nazwy alergen SADBE ma właściwości podobne do DCP, jest jednak jeszcze mniej trwały, a wywoływane przez niego reakcje alergiczne wydają się silniejsze, choć trwają krócej. Zdaniem niektórych autorów, SADBE jest bardziej skuteczny w leczeniu AA niż DCP i to właśnie on miałby stanowić przyszłość podstawowego leczenia tej choroby [4, 7].

Wyżej przedstawione rozważania nakazują nieco inaczej spojrzeć na alergeny jako takie, bowiem są one nie tylko przyczyną chorób alergicznych, ale niektóre z nich zaistniały także w praktyce klinicznej jako cenne i, co nie mniej ważne, bezpieczne leki.

Piśmiennictwo:

1. *Happle R.: Suggestion for dinitrochlorobenzene treatment of alopecia areata. Z. Hautkr. 1979; Oct 1, 54(19): 866.*
2. *Herbst V., Zöller M., Kissling S., Wenzel E., Stutz N., Freyschmidt-Paul P.: Diphenylcyclopropenone treatment of alopecia areata induces apoptosis of perifollicular lymphocytes. Eur. J. Dermatol. 2006, Sep., Oct. 16(5): 537-42.*
3. *Wasylyszyn T., Kozłowski W., Zabielski S.L.: Changes in distribution pattern of CD8 lymphocytes in the scalp in alopecia areata during treatment with diphencyprone. Arch. Dermatol. Res. 2007, Aug 299(5-6): 231-7.*
4. *Holzer A.M., Kaplan L.L., Levis W.R.J.: Haptens as drugs: contact allergens are powerful topical immunomodulators. Drugs Dermatol. 2006, May 5(5): 410-6.*
5. *Paus R., Nickoloff B.J., Ito T.: A 'hairy' privilege. Trends Immunol. 2005, Jan 26(1): 32-40.*
6. *Damian D.L., Thompson J.F.: Treatment of extensive cutaneous metastatic melanoma with topical diphencyprone. J. Am. Acad. Dermatol. 2007, May 56(5): 869-71.*
7. *Ajith C., Gupta S., Kanwar A.J.: Efficacy and safety of the topical sensitizer squaric acid dibutyl ester in Alopecia areata and factors influencing the outcome. J. Drugs Dermatol. 2006, Mar 5(3): 262-6.*

Adres autorów:

Dr n. med. Tomasz Wasylyszyn,
prof. dr hab. Wojciech Kozłowski
Zakład Patomorfologii Klinicznej CSK WIM
00-909 Warszawa ul. Szaserów 128
e-mail: wojciechkozlowski@interia.pl

Konferencja Naukowa Sekcji Audiologicznej i Foniatrycznej PTORL

18–20 czerwca 2009, Lublin

Komitet Organizacyjny:

Katedra i Klinika Otolaryngologii Dziecięcej Foniatrii i Audiologii AM w Lublinie
ul. Chodźki 2, 20-059 Lublin
tel.: (081) 741-61-73
fax: (081) 741-61-73