

COLLAGEN IN THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES — ORAL TOLERANCE

STANCIKOVA M, STANCIK R, GUBZOVA Z, ROVENSKY J

KOLAGÉN V LIEČBE REUMATICKÝCH CHORÔB — ORÁLNA TOLERANCIA

Abstract

Stancikova M, Stancik R, Gubzova Z, Rovensky J:
Collagen in the treatment of rheumatic diseases — oral tolerance
Bratisl Lek Listy 1999; 100 (10): 567–571

The term “oral tolerance” means antigen specific suppression of immune response after oral application of antigen. Primary mechanisms by which oral tolerance is mediated include: deletion, anergy and active cellular suppression. The determining factor in this process is the dose of applied antigen. High doses of antigen develop deletion and anergy of cells while low doses of antigen result in bystander suppression.

Recently bystander suppression has attracted attention in the treatment of autoimmune diseases. This process is connected with induction of regulatory T cells of Th2/Th3 phenotypes in gut with characteristic profile of anti-inflammatory cytokines as IL-4, IL-10 and TGF- β . By means of circulation the lymphocytes enter the affected place and when meeting again with the antigen, they produce the same profile of cytokines which they originally made in the gut. These cytokines then suppress local autoimmune and inflammatory reaction independently of the antigen type.

After successful trials of treatment with low doses of orally applied collagen type II in animal models of experimental arthritis, this treatment was also studied in clinical trials in humans with rheumatoid arthritis. Although the results obtained to this date are very promising they can not be considered final. Several questions still need to be solved: identification of responders, determination of character and amount of collagen applied as well as the route of application. Another promising therapeutic approach could be the simultaneous application of collagen and the compounds enhancing the cell response of Th2 or Th3 lymphocytes such as TGF- β , IL-2, antibodies to IL-12 which can augment the oral tolerance. In clinical praxis the treatment of osteoarthritis with collagen type I has also been successfully applied.

Induction of oral tolerance is new approach in the treatment of rheumatoid arthritis and as each new therapy, it requires refinement. In the future it is expected that an improved stu-

Abstrakt

Stančíková M., Stančík R., Gubzová Z., Rovenský J.:
Kolagén v liečbe reumatických chorôb — orálna tolerancia
Bratisl. lek. Listy, 100, 1999, č. 10, s. 567–571

Pojem „orálna tolerancia“ znamená antigénovošpecifickú supresiu imunitnej odpovede po orálnej aplikácii antigénu. Primárne mechanizmy, ktorými sa orálna tolerancia riadi, sú delécia, anergia a aktívna bunková supresia. Určujúcim faktorom pre daný proces je množstvo aplikovaného antigénu. Veľké množstvo antigénu vyvolá deléciu a anergiu buniek, kým malé množstvo antigénu vyvoláva nezúčastnenú (bystander) supresiu.

V súvislosti s liečbou autoimunitných ochorení sa dnes veľmi často hovorí o nezúčastnenej supresii. Tento proces súvisí s indukciou regulačných T-buniek fenotypu Th2 a Th3 v čreve s charakteristickým profilom protizápalových cytokínov, ako sú IL-4, IL-10 a TGF- β . Lymfocyty sa cirkuláciou dostávajú do postihnutých miest a pri opätovnom stretnutí s antigénom produkujú rovnaký profil cytokínov, aký pôvodne produkovali v čreve. Tieto cytokíny spôsobia potom útlm lokálnej autoimunitnej a zápalovej reakcie nezávisle od charakteru vyvolávajúceho antigénu.

Veľmi slubné výsledky liečby experimentálnych modelov reumatoidnej artritídy na zvieratách viedli ku klinickým štúdiám liečby reumatoidnej artritídy u ľudí s malými množstvami orálne aplikovaného kolagénu typu II. Aj keď sú doterajšie výsledky veľmi slubné, nie sú jednoznačné. Na doriešenie čaká niekoľko otázok týkajúcich sa identifikácie respondentov, množstva a charakteru kolagénu a spôsobu aplikácie. Ako slubný terapeutický prístup sa ukazuje súčasná aplikácia kolagénu s niektorými látkami potencujúcimi bunkovú odpoveď Th2-lymfocytov alebo Th3-lymfocytov, ako sú napr. TGF- β , IL-2, protilátky proti IL-12, ktoré môžu zosilniť orálnu toleranciu. V klinickej praxi sa osvedčila aj liečba osteoartrózy kolagénom typu I.

Vyvolanie orálnej tolerancie predstavuje nový prístup v liečbe reumatoidnej artritídy a ako každá nová liečba má svoje úskalia. V budúcnosti sa očakáva, že lepší dizajn štúdií a nové poznatky o základných mechanizmoch orálnej tolerancie umožnia zvýšiť účinnosť tejto terapie aj u ľudí, a tak sa priblížiť

dy design and a better understanding of the underlying mechanisms of oral tolerance will lead to an increased efficacy of the therapy in humans similar to the effectiveness previously demonstrated in animal models. (Fig. 1, Ref. 37.)

Key words: oral tolerance, bystander suppression, collagen treatment, rheumatoid arthritis, osteoarthritis.

Viac ako 50 % buniek imunitného systému sa nachádza v intestinálnom trakte. Črevná sliznica má približne 100 m² aktívneho povrchu, ktorý je vystavený veľkému počtu rôznych antigénov. Hlavnou funkciou intestinálneho imunitného systému je odlišenie potenciálnych patogénnych antigénov, ako sú baktérie, vírusy, parazity a potravinové antigény od nepatogénnych antigénov a fyziologickej črevnej flóry. Intestinálny imunitný systém poskytuje obranu proti pestrej škále antigénov a zaručuje integritu mukózne bariéry charakterizovanej špecifickými štruktúrnymi a funkčnými vlastnosťami. Hoci väčšina potravinových antigénov nepredstavuje hrozbu pre imunitný systém, vyvinuli sa imunoregulačné mechanizmy, ktoré zabraňujú vzniku reakcie voči veľkému počtu potravinových antigénov.

Pojem orálna tolerancia znamená antigénovošpecifickú supresiu imunitnej odpovede po orálnej aplikácii antigénu. Primárne mechanizmy, ktorými sa orálna tolerancia riadi, sú delécia, anergia a aktívna bunková supresia (Mitchison a Sieper, 1995; Garside a Mowat, 1997). Určujúcim faktorom pre daný proces je množstvo aplikovaného antigénu. Veľké množstvo antigénu môže navodiť klonovú deléciu (zánik) antigénovošpecifických T-lymfocytov, a to procesom apoptózy. Následok apoptózy je znížená produkcia cytokínov potlačená proliferáčna odpoveď a zároveň ochrana organizmu pred klinickými prejavmi autoimunitnej choroby. Veľké množstvo antigénu môže vyvolať aj anergiu buniek — stav, pri ktorom nedochádza ku géovej transkripcii cytokínov.

Existuje však aj ďalší mechanizmus orálnej tolerancie, o ktorom sa v súvislosti s autoimunitnými chorobami dnes často diskutuje, tzv. nezúčastnená (bystander) supresia (Miller a spol., 1991). Pri tejto reakcii malé, opakované dávky orálneho antigénu nevyvolávajú toleranciu žiadnych buniek, ale naopak indukujú tvorbu špecifických regulačných T-lymfocytov. Tieto bunky môžu potom prostredníctvom svojich produktov (cytokínov) potlačiť aktiváciu imunitného systému už nešpecificky bez ohľadu na to, čo túto aktiváciu vyvolalo. Nejde tu teda o „pravú“ toleranciu v zmysle delécie špecifických lymfocytov, ale o sprostredkovanú supresiu alebo toleranciu. Tento typ tolerancie — indukcia nezúčastnených supresorových buniek, ako aj „pravá“ tolerancia prejavujúca sa deléciou a anergiou buniek sa objavuje pri orálnej a nazálnej aplikácii oveľa častejšie ako pri systémovej aplikácii antigénu. In vivo tieto mechanizmy nie sú pravdepodobne striktno ohraničené a môžu pôsobiť v určitej následnosti alebo simultánne.

Teória nezúčastnenej supresie predpokladá indukciu regulačných T-buniek fenotypu Th2 a Th3 s charakteristickým profilom protizápalových cytokínov, ako sú IL-4, IL-10 a TGF- β (Khoury a spol., 1992; Chen a spol., 1994; Khare a spol., 1995; Weiner, 1997). Tieto bunky sa môžu aktivovať, vyselektovať alebo rozmnožiť v intestinálnom trakte a cirkulovať v celom organizme. Pri opätovnom stretnutí s orálne aplikovaným antigénom, či už vo forme autoantigénu alebo vonkajšieho antigénu, budú reagovať produkciou rovnakého profilu cytokínov, na aký sa naprogramovali v in-

tektinu trakte. Tieto cytokíny spôsobujú potom útlm autoimunitnej a zápalovej reakcie organizmu.

(Obr. 1, lit. 37.)
Kľúčové slová: orálna tolerancia, nezúčastnená „bystander supresia“, liečba kolagénom, reumatoidná artritída, osteoartróza.

testinálnom trakte. Tieto cytokíny spôsobujú potom útlm autoimunitnej a zápalovej reakcie organizmu.

Pri nezúčastnenej supresii orálne podaný antigén vstupuje do tenkého čreva nemodifikovaný alebo ako peptidový fragment. V čreve sa priamo resorbujú a dostávajú sa do kontaktu s okolitými intraepitelovými lymfocytmi. Potenciálny efektorový mechanizmus je aktivácia týchto lymfocytov. Alternatívnou cestou je transport antigénu alebo jeho peptidov (aktívne cez M-bunky) k Payerovým plakom, kde antigén je predkladaný profesionálnymi bunkami prezentujúcimi antigén a v spolupráci s HLA-molekulami I. a II. triedy indukuje tvorbu regulačných lymfocytov. Presná lokalizácia indukcie regulačných buniek, ako aj faktory determinujúce rozsah indukcie pre daný antigén zatiaľ nie sú známe.

Podľa niektorých autorov je orálna tolerancia spojená s aktiváciou buniek CD8+ a táto aktivácia pravdepodobne závisí od T γ / δ -lymfocytov v črevách, pretože inaktivácia T γ / δ -bunkového receptora monoklonovou protilátkou inhibuje nielen indukciu orálnej tolerancie k albumínu (meraného produkciou protilátok), ale aj T-bunkovú odpoveď CD4 a CD8 (Ke a spol., 1997).

Štúdie von Herratha a spol. (1997) ukázali, že o tom, aká nezúčastnená supresia sa vyvinie, rozhoduje okrem množstva, veľkosti a konformácie orálneho antigénu aj prítomnosť určitej sekvencie aminokyselín v molekule antigénu. Navyše odpoveď na orálny antigén ovplyvňujú faktory zakotvené v hlavnom histokompatibilnom systéme a T-bunkovom repertoári každého jedinca.

Už od 70. rokov je známe, že kolagén typu II (ľudský, hovädzí aj kurací) v nekompletnom Freudovom adjuvanse môže vyvolať u inbredných potkanov artritídu, ktorá je veľmi podobná ľudskej reumatoidnej artritíde (RA) so svojim imunologickým profilom, artritickým prejavom a deštrukciou kĺbov (Trentham a spol., 1977). Neskôr sa tento model reprodukoval u myši aj u primátov (Courtenay a spol., 1980; Myer a spol., 1997). Vlastný kolagén však tento účinok nemá. Význam tohto modelu je v tom, že kolagén typu II je hlavným komponentom artikularnej chrupky a zároveň cieľovým tkanivom zápalovej deštrukcie pri RA. Vyvolanie artritídy indukovanej kolagénom sa viaže na prítomnosť špecifických HLA-molekúl druhej triedy, napr. u B10 kongénnych myši je to prítomnosť alely H-2q (34). Predpokladá sa, že vnímavosť na kolagénom indukovanú artritídu súvisí so schopnosťou HLA-molekúl druhej triedy viazať „artritogénne peptidy“ vznikajúce z kolagénu typu II, ktoré následne stimulujú špecifické T-bunky schopné vyvolať artritickú reakciu.

Na natívny kolagén typu II, podobne ako na mnohé iné antigény, možno vyvolať toleranciu, ak sa kolagén podá pred imunizáciou. Aplikácia kolagénu po imunizácii už nemá taký výrazný efekt. U myši a potkanov možno toleranciu vyvolať rôznymi spôsobmi aplikácie: orálnym, intravenóznym, nazálnym alebo intraperitoneálnym (Myers a spol., 1997 a, b; Nagler-Anderson a spol., 1986; Thompson a Staneis, 1986; Staines a spol., 1996). Kolagén aplikovaný v rozpustnej forme alebo viazaný na slezinové bunky

je výborný tolerogén. Podobný účinok majú niektoré brómkyánové štepy alebo syntetické peptidy kolagénu typu II. Myši s takto vyvolanou toleranciou majú zníženú T-bunkovú odpoveď, signifikantne nižšie titre protilátok proti kolagénu typu II a výrazne zníženú incidenciu artritídy vyvolanej kolagénom (35). Neskôr sa ukázalo, že preventívna aplikácia kolagénu má protektívny účinok nielen pri artritíde vyvolanej kolagénom, ale aj pri artritíde vyvolanej mykobaktériami alebo inými antigénmi (Zhang a spol., 1990; Yoshino a spol., 1995). Podobný, i keď menej výrazný účinok má u potkanov aj kolagén typu I (37).

Mechanizmus účinku sa vysvetľuje pomocou nezúčastnenej supresie (Kalden a Sieper, 1998; Vencovský, 1889; Thorbecke a spol., 1999). T-lymfocyty indukované v čreve secernujú inhibičné, protizápalové cytokíny typu TGF- β , IL-4 a IL-10. Tieto lymfocyty sa cirkuláciou dostanú do zapáleného kĺbu. V synoviálnom tkanive a v synoviálnom výpotku bunky prezentujúce antigén predkladajú týmto lymfocytom kolagénové fragmenty. Bunky po aktivácii týmto antigénom uvoľňujú opäť inhibičné cytokíny typu Th2, Th3, ktoré spätnoväzbovou reakciou tlmia aktiváciu imunitného systému a zápal (obr. 1).

Orálna tolerancia sa ukázala ako veľmi účinná pri prevencii autoimunitných ochorení v rôznych modelových štúdiách u zvierat a nádejným terapeutickým prístupom u ľudí. Načrtla sa tak koncepcia pre liečbu autoimunitných chorôb neznámej etiológie, v ktorých patogenéze vyskytujú T-lymfocyty, ako sú napr. RA, diabetes 1. typu, myasthenia gravis, skleróza multiplex alebo autoimunitná uveitída (von Herrath a Homann, 1997; Slavin a Weiner, 1998).

Veľmi sľubné výsledky liečby experimentálnych modelov RA na zvieratách viedli k pilotnej štúdiu liečby kolagénom typu II v súbore chorých s reumatoidnou artritídou. Práca Trenthama a spol. (1993) v Science opisuje kolagénovú liečbu v súbore 60 pacientov s RA a priemerným trvaním choroby 10 rokov. Prvý mesiac liečby pacienti dostávali 0,1 mg/deň kuracieho kolagénu typu II a ďalšie dva mesiace sa dávka kolagénu zvýšila na 0,5 mg/deň. Autori opisujú pozoruhodné zlepšenie v počte opuchnutých a citlivých kĺbov, iné ukazovatele aktivity choroby sa nemenili. Na adresu dizajnu tejto štúdie sa však objavili viaceré kritiky. Výhrady sa týkali najmä výberu pacientov do liečenej a placebovej skupiny. V placebovej skupine boli pravdepodobne závažnejšie prípady, o čom svedčí väčší počet HLA DR4 pozitívnych pacientov a pacientov užívajúcich glukokortikoidy. Navyše v placebovej skupine nebol dodržaný dostatočný časový odstup od posledného užívania imunosupresívnych liekov. Výsledky dvojito zaslepenej randomizovanej štúdie boli už menej priaznivé a na liečbu kolagénom reagovala len malá časť pacientov (23). Náhrada metotrexátovej liečby orálne aplikovaným kolagénom u 90 pacientov s RA tiež nebola úspešná (Hauselmann a spol., 1998). Naopak veľmi nádejné sa ukázali výsledky otvorenej štúdie pri juvenilnej reumatoidnej artritíde (Barnett a spol., 1996).

Barnett a spol. (1998) minulý rok uverejnili výsledky multicentrickej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdie u 274 pacientov s RA. Štúdia trvala 24 mesiacov. Pacienti boli náhodne rozdelení do 5 skupín, pričom jedna skupina dostávala placebo a ďalšie štyri skupiny kuracieho kolagénu typu II v množstvách 20, 100, 500 alebo 2500 μ g na deň. Účinnosť liečby sa sledovala raz mesačne, a to podľa troch kritérií aktivity RA: Paulusove kritériá (Paulus a spol., 1990), kritériá Americkej reumatologickej aso-

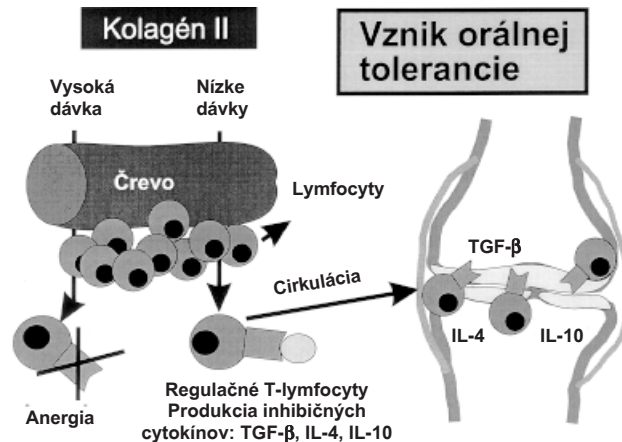


Fig. 1. Induction of oral tolerance with low doses of collagen type II. Orally administered collagen enters small intestine and stimulates T lymphocytes. This results in induction of regulatory T lymphocytes which produce anti-inflammatory cytokines: TGF- β , IL-4 and IL-10. These lymphocytes re-circulate and can again react with collagen in inflamed joint. Collagen and its fragments derived from degraded cartilage are presented by antigen presenting cells. T cells upon reactivation in a new microenvironment produce again the inhibitory cytokines and suppress the ongoing inflammation by non-antigen-specific manner, so called bystander suppression. (Figure adopted from Vencovský, 1998, with the author's permission.)

Obr. 1. Vyvolanie orálnej tolerancie malými dávkami kolagénu typu II. Orálne aplikovaný kolagén vstupuje do tenkého čreva a stimuluje T-lymfocyty. Vznikajú regulačné T-lymfocyty produkujúce protizápalové cytokíny: TGF- β , IL-4 a IL-10. Tieto lymfocyty recirkulujú a môžu sa opäť stretnúť s kolagénom v zapálenom kĺbe. Kolagén a jeho fragmenty pochádzajúce z degradovanej chrupky sú predkladané bunkami prezentujúcimi antigén. T-lymfocyty počas reaktívácie vo svojom mikroprostredí produkujú opäť inhibičné cytokíny, ktoré potláčajú prebiehajúci zápal antigénovonespecifickým spôsobom, tzv. nezúčastnenou (bystander) supresiou. (Podľa Vencovského, 1998, s povolením autora.)

ciácie (Felson a spol., 1995) a redukcia opuchov a stuhnutosti zapálených kĺbov o >30 %. Signifikantné zlepšenie sa pozorovalo v skupine pacientov s dávkou 20 μ g/deň kolagénu oproti skupine s placebo, a to len v Paulusových kritériách. Autori sami uvádzajú viaceré faktory, ktoré mohli ovplyvniť výsledok štúdie: nízky počet pacientov v jednotlivých skupinách, závažnejšiu formu ochorenia s dlhodobým trvaním a užívanie liekov modifikujúcich chorobu pred nasadením kolagénovej liečby u väčšiny pacientov (85 %). Veľmi nízka účinná dávka 20 μ g/deň (podľa Paulusových kritérií) je v súlade s výsledkami pokusov u zvierat (u potkanov je účinná dávka 3 μ g/deň). Optimálna dávka potrebná na navodenie orálnej tolerancie však môže byť u jednotlivých pacientov odlišná. Zaujímavé bolo zistenie, že ak sa podľa Paulusových kritérií hodnotili len pacienti, u ktorých sa detegovala prítomnosť protilátok IgA (37 %) a IgG (18 %) proti kolagénu II, nezávisle od množstva podaného antigénu boli priaznivé reakcie častejšie a výraznejšie. Ukázala sa jednoznačná pozitívna asociácia medzi výskytom protilátok a počtom priaznivo reagujúcich pacientov. Berlínska skupina lekárov našla koreláciu medzi znížením hladiny kolagénových protilátok a priaznivou odpoveďou na terapiu (Gimsa a spol., 1996, 1997). Pôvod tejto asociácie je zatiaľ nejasný. Kolagén dokonca nepatrí medzi patogeneticky výz-

namné antigény pri RA; je len jedným z mnohých antigénov pri tejto chorobe. Pri nezúčastnenej supresii sa predpokladá, že priaznivý efekt u pacientov nezávisí od toho, nakoľko autoreaktivita antigénu zasahuje do patogenézy choroby. Je však možné, že existuje podskupina pacientov, u ktorých je autoimunita ku kolagénu II patogeneticky dôležitá. Nedávno bola publikovaná práca, ktorej výsledky naznačujú, že prítomnosť autoprotilátok proti kolagénu II u pacientov vo včasnom štádiu choroby je prediktívna pre rapidne progredujúcu formu RA (Cook a spol., 1996). U pacientov s protilátkami proti kolagénu II môže jeho orálna aplikácia navodiť aj antigénovošpecifický mechanizmus orálnej tolerancie, ako je klonová delícia a anergia.

Hoci výsledky doterajších štúdií s kolagénom ukázali, že táto stratégia liečby vedie k určitému klinickému zlepšeniu, štatistiky sa tento efekt nedá jednoznačne dokázať. Rozporné výsledky možno rôzne interpretovať:

- orálna liečba kolagénom typu II je neúčinná,
- tolerizujúci antigén a jeho aplikačná forma nie je optimálna,
- príjem a osud kolagénu sa môže výrazne líšiť v intestinálnom trakte zdravého a chorého,
- zatiaľ nebola identifikovaná podskupina pacientov, ktorá na liečbu reaguje,
- dôležitý môže byť aj zdroj aplikovaného kolagénu, tak napr. aj u potkanov sa najlepšie výsledky dosahujú homológny antigénom.

Určitý pokrok sa očakáva pri použití rekombinantného ľudského kolagénu najmä z hľadiska čistoty a homológnosti preparátu. Ďalšia možná alternatíva je použitie imunodominantných kolagénových peptidov. Skutočnosť, že kolagénové peptidy môžu vyvolať orálnu toleranciu u zvierat (Khare a spol., 1995), je určitým príslubom do budúcnosti. Navyše je známe, že niektoré látky zvyšujúce bunkovú odpoveď Th2-lymfocytov alebo Th3-lymfocytov posilňujú orálnu toleranciu, napr. IL-2, anti-IL-12, IFN- β , TGF- β a niektoré liposacharidy (Thorbecke a spol., 1999). Naopak látky stimulujúce bunkovú odpoveď Th1-lymfocytov toleranciu znižujú (IFN- γ , IL-12, cholera toxin). Aplikácia vhodných adjuvantných látok spolu so špecifickým antigénom môže účinnosť orálnej tolerancie zvýšiť.

Ďalšia možnosť vyvolania mukózneho tolerancie je nazálna aplikácia antigénu. Inhalácia kolagénu typu II a jeho peptidu (fragment 184–198) u potkanov pred indukciou kolagénovej artritídy má podobný účinok ako jeho orálna aplikácia (Staines a spol., 1996). Oddiali sa nástup zápalových a artritických prejavov, priebeh choroby je miernejší a znižuje sa tvorba protilátok izotypu IgG1 proti kolagénu typu II. Podobné výsledky sa získali orálnou a nazálnou aplikáciou mykobakteriálneho proteínu tepelného šoku a jeho peptidov pri adjuvantnej artritíde (Billingham a spol., 1990; Prakken a spol., 1997). Efekt nazálnej tolerancie sa účinne zvyšuje pri súčasnej aplikácii látok inhibujúcich Th1-bunkovú a zvyšujúcich Th2-bunkovú odpoveď, napr. kombinovaná terapia antigénom a anti-IL-12 protilátkami blokujúcimi Th1-bunkovú indukciu (Kalden a Sieper, 1998). Podanie bielkovinového alebo peptidového antigénu s nazálnou cestou pri súčasnej inhalácii cytokínov alebo cytokínových induktorov sa ukazuje ako ďalší sľubný terapeutický postup pri liečbe autoimunitných ochorení.

Na zvieracie modely reumatoidnej artritídy preventívne pôsobí aj orálne podaný kolagén typu I, i keď v menšej miere ako kolagén typu II (Zhang a spol., 1990). Tento fakt inšpiroval Gubzovú a spol. (1997) k štúdiu účinku perorálne podaného kolagénu typu I u pa-

cientov s koxartrózou. Do otvorenej štúdie bolo zaradených 20 pacientov s röntgenologicky dokázanou koxartrózou štádia I a II. Kryštalický hovädzí kolagén typu I vysokej čistoty (99 % kolagénu v preparáte) Colafit sa vyrába ako doplnok k jedlu. Pacienti dostávali jednu dávku preparátu (8 mg kolagénu) ráno nalačno. Sledovalo sa skóre Lequesneho indexu na začiatku a po trojmesečnej aplikácii preparátu. Pacienti mohli užívať okrem tohto preparátu len paracetamol. Po trojmesečnej pauze sa opäť meral Lequesneho index. Výsledky ukázali štatisticky jednoznačne dokázateľné zlepšenie skóre Lequesneho indexu po troch mesiacoch a u niektorých pacientov tento efekt pretrvával aj po trojmesečnej prestávke. Na potvrdenie týchto výsledkov zatiaľ chýba dôkladne robená dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná, randomizovaná štúdia s väčším počtom pacientov. Treba ešte poznamenať, že pri kolagéne typu I, podobne ako pri kolagéne typu II, sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky. Osteoartróza sa od RA podstatne líši, dnes však už nikto nepopiera úlohu cytokínov, najmä IL-1 a TNF- α aj pri osteoartróze. Je preto možné, kolagén typu I v malých dávkach účinkuje podobne ako kolagén typu II a vyvoláva nezúčastnenú reakciu s následným protizápalovým efektom v kĺbe.

Záver

Napriek tomu, že doterajšie výsledky týkajúce sa účinnosti kolagénovej terapie nie sú dostatočne presvedčivé, vo výskume sa stále pokračuje, pretože liečba kolagénom je na rozdiel od liečby s bazálnymi alebo nesteroidovými antireumatikami netoxická a nemá prakticky žiadne závažné nežiaduce účinky.

Literatúra

- Barnett M.L., Combitchi D., Trentham D.E.:** A pilot trial of oral type II collagen in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 39, 1996, s. 623–628.
- Barnett M.L., Kremer J.M., St. Clair E.W., Clegg D.O., Furst D., Weisman M., Fletcher M.J., Chasan-Taber S., Finger E., Morales A., Le C.H., Trentham D.E.:** Treatment of rheumatoid arthritis with oral type II collagen: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 41, 1998, s. 290–297.
- Billingham M.E.J., Carney S., Butler R., Colston M.J.:** A mycobacterial 65 – kDa heat shock protein induces antigen – specific suppression of adjuvant arthritis, but is not itself arthritogenic. *J. Exp. Med.*, 171, 1990, s. 339–346.
- Cook A.D., Rowley M.J., Mackay I.R., Gough A., Emery P.:** Antibodies to type II collagen in early rheumatoid arthritis: correlation with disease progression. *Arthritis Rheum.* 39, 1996, s. 1720–1727.
- Courtenay J.S., Dallman M.J., Dayan A.D., Martin A., Mosedale B.:** Immunization against heterologous type II collagen induced arthritis in mice. *Nature*, 283, 1980, s. 666–668.
- Felson D.T., Anderson J.J., Boers M., Mombardier C., Furst D., Goldsmith C. a spol.:** American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 38, 1995, s. 727–735.
- Garside P., Mowat A.M.:** Mechanisms of oral tolerance. *Crit. Rev. Immunol.*, 17, 1997, s. 119–137.

- Gimsa U., Sieper J., Braun J., Mitchison N.A.:** Type II collagen serology: a guide to clinical responsiveness to oral tolerance? *Rheumatol. Int.*, 16, 1997, s. 237—240.
- Gubzová Z., Stančík R., Lukáč J., Tauchmannová H.:** Efficiency of Colafit in the treatment of osteoarthritis. *Rheum. Europ.*, 26, Suppl. 2, 1997, s. 47.
- Hauselmann H.J., Caravatti M., Seifert B., Wang K., Bruckner P., Stucki G., Michel B.A.:** Can collagen type II sustain a methotrexate-induced therapeutic effect in patients with long-standing rheumatoid arthritis? A double-blind, randomized trial. *Brit. J. Rheumatol.*, 37, 1998, s. 1110—1117.
- Chen Y., Kuchroo V.K., Inobe J.I., Hafler D.A., Weiner H.L.:** Regulatory T-cell clones induced by oral tolerance: suppression of autoimmune encephalomyelitis. *Science*, 265, 1994, s. 1237—1240.
- Kalden J., Sieper J.:** Oral collagen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 41, 1998, s. 191—194.
- Ke Y., Pearce K., Lake J.P., Ziegler H.K., Kapp J.A.:** $\gamma\delta$ T lymphocytes regulate the induction and maintenance of oral tolerance. *J. Immunol.*, 158, 1997, s. 3610—3618.
- Khare S.D., Krco C.J., Griffiths M.M., Luthra H.S., David C.S.:** Oral administration of an immunodominant human collagen peptide modulates collagen-induced arthritis. *J. Immunol.*, 155, 1995, s. 3653—3659.
- Khoury S.J., Hancock W.W., Weiner H.L.:** Oral tolerance to myelin basic protein and natural recovery from experimental autoimmune encephalomyelitis as associated with downregulation of inflammatory cytokines and differential upregulation of transforming growth factor β , interleukin 4, and prostaglandin E expression in the brain. *J. exp. Med.*, 265, 1992, s. 1355—1364.
- Miller A., Lider O., Weiner H.L.:** Antigen-driven bystander suppression after oral administration of antigens. *J. exp. Med.*, 174, 1991, s. 791—798.
- Mitchison A., Sieper J.:** Immunological basis of oral tolerance. *Z. Rheumatol.*, 54, 1995, s. 141—144.
- Myers L.K., Roslinec E.F., Cremer M.A., Kang A.H.:** Collagen-induced arthritis, an animal model of autoimmunity. *Life Science*, 61, 1997, s. 1861—1878.
- Myers L.K., Seyer J.M., Stuart J.M., Kang A.H.:** Suppression of murine collagen-induced arthritis by nasal administration of collagen. *Immunology*, 90, 1997, s. 161—164.
- Nagler-Anderson C.N., Bober L.A., Robinson M.E., Siskind G.W., Thorbecke G.J.:** Suppression of type II collagen-induced arthritis by intragastric administration of soluble type II collagen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 1986, s. 7443—7446.
- Paulus H.E., Egger M.J., Ward J.R., Williams H.J. and The Cooperative Systemic Studies of Rheumatic Diseases Group.:** Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs, based on the findings in patients treated with placebo. *Arthr. Rheum.*, 33, 1990, s. 477—484.
- Prakken B.J., van der Zee R., Anderton S.M., van Kooten P.J., Kuis W., van Eden W.:** Peptide induced nasal tolerance for a mycobacterial heat shock protein 60 T cell epitope in rats suppresses both adjuvant arthritis and non-microbially induced experimental arthritis. *Procl. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 1997, s. 3284—3299.
- Sieper J., Kary S., Sørensen H., Alten R., Eggens U., Hüge W. a spol.:** Oral type II collagen treatment in early rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Arthr. Rheum.*, 39, 1996, s. 41—51.
- Slavin A.J., Weiner H.L.:** Oral tolerance therapy for autoimmunity. *J. Clin. Ligand Assay*, 21, 1998, s. 218—222.
- Snowden N., Reynolds I., Morgan K., Holt L.:** T cell responses to human type II collagen in patients with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Arthr. Rheum.*, 40, 1997, s. 1210—1218.
- Staines N.A., Harper N., Ward F.J., Malmström V., Holmdahl R., Bansal S.:** Mucosal tolerance and suppression of collagen-induced arthritis (CIA) induced by nasal inhalation of synthetic peptide 184-198 of bovine type II collagen (CII) expressing a dominant T cell epitope. *Clin. Exp. Immunol.*, 103, 1996, s. 368—375.
- Thompson H.S.G., Staines N.A.:** Gastric administration of type II collagen delays the onset and severity of collagen-induced arthritis in rats. *Clin. Exp. Immunol.*, 64, 1986, s. 581—586.
- Thorbecke G.J., Schwarz R., Leu J., Huang C., Simmons W.J.:** Modulation by cytokines of induction of oral tolerance to type II collagen. *Arthr. Rheum.*, 42, 1999, s. 110—118.
- Trentham D.E., Dynesius-Trentham R.A., Orav E.J., Combitchi D., Lorenci C., Sewell K.L., Hafler D.A., Weiner H.L.:** Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis. *Science*, 261, 1993, s. 1727—1730.
- Trentham D.E., Townes A.S., Kang A.H.:** Autoimmunity to type II collagen: An experimental model of arthritis. *J. Exp. Med.*, 146, 1977, s. 857—868.
- Von Herrath M.G., Homann D.:** Treatment of virus-induced autoimmune diabetes by oral administration of insulin: study on the mechanism by which oral antigens can abrogate autoimmunity. *Endocrinol. Diabetes*, 105, 1997, s. 24—25.
- Vencovský J.:** Použití biologických látek v terapii revmatoidní artritidy. In: Rovenský J. a spol. (Eds.): *Reumatológia v teorii a praxi*. Martin, Osveta 1998, 878 s.
- Weiner H.L.:** Oral tolerance: immune mechanism and treatment of autoimmune diseases. *Immunol. Today*, 18, 1997, s. 335—343.
- Wolley P.H., Luthra H.S., Stuart J.M., David C.S.:** Type II collagen-induced arthritis in mice. I. Major histocompatibility complex (I region) linkage and antibody correlates. *J. Exp. Med.*, 154, 1981, s. 688—700.
- Wolley P.H., Luthra H.S., Krco C.J., Stuart J.M., David C.S.:** Type II collagen-induced arthritis in mice. II. Passive transfer and suppression by intravenous injection of anti-type II collagen antibody or free native II collagen. *Arthr. Rheum.*, 27, 1984, s. 1010—1017.
- Yoshino S., Quattrocchi E., Weiner H.L.:** Suppression of antigen-induced arthritis in Lewis rats by oral administration of type II collagen. *Arthr. Rheum.*, 38, 1995, s. 1092—1096.
- Zhang Z.J., Lee C.S.Y., Lider O., Weiner H.O.:** Suppression of adjuvant arthritis in Lewis rats by oral administration of type II collagen. *J. Immunol.*, 145, 1990, s. 2489—2493.

Received May 14, 1999.

Accepted September 10, 1999.