

# Význam lymfatické cirkulace u chronických zánětů dýchacích cest

Krevní a lymfatické cévy se vyvíjejí souběžně a společně tvoří cirkulační systém umožňující tok tekutin a pohyb nejrůznějších buněk a látek. Lymfatický systém a jeho role v patogenezi chorob však byly done dávna výzkumem dosti opomíjeny, přestože lymfatické cévy byly objeveny již před 300 lety, ve stejné době, kdy byla popsána cirkulace krve. Bylo to částečně tím, že chyběly specifické markery, které by umožňovaly rozpoznání lymfatických cév ve tkáních. V posledních letech byly takové markery objeveny a byl tak nastartován prudký nárůst poznatků o významu lymfatického systému v organismu. Novotvorba lymfatických cév (lymfangiogeneze) je významným momentem v rozvoji nejrůznějších chorob.

Práce Baluka a kol. se zaměřila na výzkum lymfangiogeneze u astmatu a chronických zánětů dýchacích cest.

Lymfatické cévy jsou klíčovými cestami drenáže intersticiální tekutiny z tkání. Edém jako jeden ze základních symptomů zánětu vzniká, pokud množství tekutiny unikající z krevních cév převyšuje kapacitu lymfatických cév. Přestože se ví, že angiogeneze a slizniční otok přispívají k obstrukci u bronchopulmonálních chorob, mnohem méně je známo o lymfatických cévách a dalších faktorech při těchto stavech, které ovlivňují drenáž tekutin z dýchacích cest. Lymfatické cévy mohou proliferovat v podmínkách zánětu, dosud se ale málo ví o časovém sledu, molekulárních mechanismech a funkčních důsledcích lymfangiogeneze.

K základním prvkům řídicím lymfangiogenezi patří vaskulární endoteliální růstové faktory VEGF-C a VEGF-D, které působí prostřednictvím receptoru VEGFR-3.

Výsledkem porušení lymfatické drenáže způsobené genetickou mutací, operací, traumatem nebo filariovou infekcí je lymfedém – lymfatický otok postižených oblastí. Z toho lze vyvodit, že defekt lymfangiogeneze v dýchacích cestách, zejména v situacích, kdy je únik plazmy z cév zvýšen zánětem, může být příčinou lymfedému bronchiálních sliznic. Tloušťka sliznice spolu s bronchiální konstrikcí jsou rozhodujícími faktory odporu dýchacích cest. Lymfedém sliznice se tedy může významně podílet na bronchiální obstrukci při zánětlivých chorobách dýchacích cest.

Pro svůj výzkum autoři využili experimentální víceúčelové myši modely lymfangiogeneze. Sledovali novotvorbu lymfatických cév při infekci *Mycoplasma pulmonis*, která vyvolává u myši změny typické pro chronický zánět dýchacích cest – influx zánětlivých buněk, angiogenezi, slizniční edém, epiteliální změny a fibrózu. Rovněž indukuje mohutnou lymfangiogenezi. Dále byl zkoumán vliv inhibice signálu zprostředkovaného VEGFR-3 na blokádu lymfangiogeneze a naopak stimulace lymfangiogeneze po aplikaci exogenních růstových faktorů VEGF-C a VEGF-D cestou virové transdukce.

Výzkum ukázal, že růst krevních cév začíná hned v prvních dnech po infekci a svého vrcholu dosahuje v prvním týdnu. První známky růstu lymfatických cév

byly detekovány 7 dní po infekci a růst vrcholil ve druhém týdnu, kdy byly lymfatické cévy hojnější než krevní. Při remodelaci krevních cév se kapiláry mění ve venuly, což podporuje hojnou leukocytární adhezi.

Pozornost byla dále zaměřena na identifikaci systému řízení angiogeneze a lymfangiogeneze v dýchacích cestách prostřednictvím růstových faktorů a jejich receptorů. V prvním kroku byla ověřena exprese receptorů pro rodinu vaskulárních endoteliálních růstových faktorů (VEGF) na cévách dýchacích cest. Imunitní reakce potvrzující výskyt VEGFR-2 byla nejsilnější na krevních kapilárách, na lymfatických cévách byla zase nejsilnější imunoreaktivita pro VEGFR-3.

Pro ověření řídicí funkce signálu VEGFR-3 pro lymfangiogenezi i za podmínek infekce *M. pulmonis* byl u infikovaných myši zablokován tento receptor protilátkou, nebo byly růstové faktory VEGF-2 a VEGF-3 vyvázány solubilním

VEGFR-3. Oba tyto kroky prakticky zabránily růstu lymfatických cév. Růst krevních cév nebyl ovlivněn.

Blokáda lymfangiogeneze zhoršuje funkci lymfatického systému a podporuje vznik slizničního otoku. Míra úniku plazmy do sliznice dýchacích cest po infekci *M. pulmonis* se zvyšuje, neboť angiogenezi narůstá plocha cévních stěn a nové a remodelované krevní cévy mají zvýšenou propustnost a velmi citlivě reagují na mediátory zánětu. Expanze sítě lymfatických cév by

měla pojmout zvýšený objem tkáňového moku. V další části experimentu byla u některých zvířat zablokována lymfangiogeneze (podáním solubilního VEGFR-3-Ig) ještě před vyvoláním infekce *M. pulmonis*. S pomocí Evansovy modře byl měřen extravaskulární únik plazmy. Extravazace barviva signifikantně vzrostla po infekci a byla ještě mnohem výraznější u jedinců, kde byla lymfangiogeneze zablokována již před infekcí.

Bronchiální lymfatické uzliny, do kterých se dostává tkáňová tekutina drénovaná lymfatickým systémem z dýchacích cest a plic po infekci *M. pulmonis*, zvyšují svoji hmotnost, což odpovídá nálezů proliferace lymfocytů, která je spouštěna antigen-prezentujícími buňkami, superantigeny a mitogeny, které se dostávají do uzlin z organismu. U jedinců, kde byla zablokována lymfangiogeneze před vznikem infekce, byla tato reakce omezena a zvětšení



uzlin, které je obvykle po 2 týdnech infekce dvaceti- až třicetinásobné, bylo v těchto případech přibližně o 40 procent menší.

V závěru práce autoři shrnují: lymfangiogeneze při zánětu dýchacích cest nastupuje pomaleji než angiogeneze, ale po několika týdnech svým rozsahem předstihuje proliferaci a remodelaci krevních cév. Po antibiotické léčbě cévní změny regredují, ale zmnožení lymfatických cév přetrvává. Lymfangiogeneze při zánětu dýchacích cest je zprostředkována růstovými faktory VEGF-C a VEGF-D, které jsou produkovány hlavně zánětlivými buňkami, a jejich receptorem je VEGFR-3 na lymfatických endoteliálních buňkách. Zmnožená síť lymfatických cév odvádí tkáňovou tekutinu, která vzniká extravazací z propustných krevních cév a zároveň je cestou dopravující aktivované antigen-prezentující buňky do lymfatických uzlin. Zhoršená lymfatická drenáž sliznic je příčinou bronchiálního lymfedému. Lepší porozumění principům tvorby nových lymfatických cév a vzniku lymfedému může nabídnout nové cesty při hledání dalších léčebných postupů pro astma a další zánětlivá onemocnění dýchacích cest.

Tato nesporně zajímavá práce může být podnětem k dalším úvahám. V léčbě sekundárního i primárního lymfedému se s úspěchem používá kombinovaný enzymový přípravek Wobenzym®, jehož hlavními účinnými složkami jsou proteázy rostlinného a živočišného původu (trypsin, chymotrypsin, bromelain a papain) v kombinaci s flavonoidem rutinem. Soudí se, že u pacientů s lymfatickým systémem poškozeným například operací, ozařováním nebo traumatem pomáhá udržet a zlepšit cirkulaci lymfy ve zbylých lymfatických cévách tím, že zlepšuje reologické vlastnosti krve i lymfy, rozrušuje lymfatické zátky, které

vznikají při stagnaci lymfatické cirkulace, a tím uvolňuje proudění v lymfatických cévách. Také se předpokládá, že proteolytická aktivita perorálně podaných enzymů napomáhá degradaci bílkovin, které unikly extravaskulárně, a tím zlepšuje jejich odplavování z extravaskulárního prostoru.

Tento přípravek ale také s oblibou využívají pediatři v léčbě dětí s opakovanými záněty dýchacích cest. Při podávání Wobenzymu® u těchto dětí klesá frekvence opakovaných zánětů i jejich závažnost. Jsou také popisovány příznivé zkušenosti u astmatiků – snížená spotřeba kortikoidů, snížení hladiny IgE.

Na kongresu České společnosti alergologie a klinické imunologie 2008 prezentovala MUDr. Bergendiová z Bratislavy první zkušenosti s Wobenzymem® u pacientek s astmatem, u kterých přes standardní terapii přetrvávala klinická symptomatologie a vysoké hodnoty kyslíčnicku dusnatého (NO) ve vydechovaném vzduchu, který je citlivým markerem perzistujícího eosinofilního zánětu. Zařazení Wobenzymu® do komplexní léčby vedlo zejména ke zlepšení klinického skóre a ke snížení hladiny NO ve vydechovaném vzduchu i ke snížení hodnot IgE. Její výsledky potvrzují i další výzkum v České republice.

Secor (2005, 2008) publikoval příznivé protizánětlivé působení bromelainu (který je jednou z hlavních účinných složek Wobenzymu®) v myších modelech experimentálního astmatu. Bromelain vykazoval tento efekt při podávání intraperitoneálním i enterálním.

Tato zajímavá fakta v souvislosti s výše uvedenou prací mohou být stimulem k dalšímu zkoumání principu účinku systémové enzymoterapie u zánětů dýchacích cest i u dalších zánětlivých onemocnění.

## Přípraveno podle:

Baluk P, Tammela T, Ator E, Lyubynska N., Achen M. G., Hicklin D. J., Jeltsch M., Petrova T. V., Pytowski B., Stacker S. A., Ylä-Herttuala S., Jackson D. G., Alitalo K., McDonald D. M.: Pathogenesis of persistent lymphatic vessel hyperplasia in chronic airway inflammation. J. Clin. Invest. 2005 Feb;115(2):247–57.