

Received: 2007.09.12  
Accepted: 2007.11.26  
Published: 2007.12.17

## Immunomodulacyjne i przeciwzapalne właściwości wybranych antybiotyków i chemioterapeutyków

The immunomodulatory and anti-inflammatory properties  
of different antimicrobial agents

**Katarzyna Guz, Gabriela Bugła-Płoskońska**

Zakład Mikrobiologii, Instytut Genetyki i Mikrobiologii Uniwersytetu Wrocławskiego

### Streszczenie

Jednym z największych osiągnięć współczesnej medycyny jest rozwój badań nad czynnikami przeciwbakteryjnymi. Obecnie czynniki te są powszechnie stosowane w leczeniu chorób infekcyjnych u ludzi i zwierząt. Ponadto, pewna grupa antybiotyków i chemioterapeutyków, zwłaszcza makrolidy, tetracykliny i sulfonamidy – oprócz aktywności przeciwbakteryjnej – mają dodatkowo właściwości przeciwzapalne i immunomodulacyjne. Sprzyjają one wygaszaniu odczynu zapalnego w organizmie poprzez hamowanie lub obniżanie wytwarzania cytokin, zmniejszają wydzielanie gęstej substancji śluzowej w drogach oddechowych czy też zapobiegają powstawaniu bakteryjnego biofilmu. Zależnie od warunków terapii, antybiotyki immunomodulatory wpływają stymulująco lub inhibująco na układ immunologiczny organizmu. Leki te modyfikują aktywność leukocytów i makrofagów przez zmianę ich funkcji w procesach migracji, fagocytozy, zabijania drobnoustrojów oraz wytwarzania wolnych rodników i wydzielania cytokin. Ponadto, potrafią one istotnie wpłynąć na biologię patogenów na skutek modyfikacji ich metabolizmu, morfologii oraz represji syntezy czynników wirulencji. Dzięki takim właściwościom pewne grupy antybiotyków i chemioterapeutyków mogą być użyteczne w terapii chronicznych i nieinfekcyjnych schorzeń, takich jak reumatyzm, astma i inne choroby immunologiczne.

**Słowa kluczowe:**

**antybiotyki • immunomodulatory • aktywność przeciwzapalna**

### Summary

One of the major achievements in modern medicine has been the development of research into antimicrobial agents. These drugs are now widely used in the treatment of human and animal infectious diseases caused by bacterial pathogens. However, some antibacterial agents, mainly macrolides, tetracyclines, and sulfonamides, have both anti-inflammatory and immunomodulatory properties. They can down-regulate prolonged inflammation, increase mucus clearance, prevent bacterial biofilm formation, and stimulate or impair the activation of the host immune system. It is possible that these drugs are able to modify phagocyte activity by altering their functions (chemotaxis, phagocytosis, oxidative burst, bacterial killing, and cytokine production). In addition, some antibiotics influence the biology of bacteria; they alter their metabolism, morphology, and antigenicity and inhibit the production of various virulence factors. The immunomodulatory and anti-inflammatory properties of antibiotics can occasionally be therapeutically useful in the treatment of chronic, noninfectious disorders, such as rheumatism, asthma, and other immunological diseases.

**Key words:**

**antibiotics • immunomodulators • anti-inflammatory activity**

**Full-text PDF:** [http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol\\_61/11523.pdf](http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_61/11523.pdf)**Word count:** 4560**Tables:** 1**Figures:** –**References:** 61**Adres autorki:** dr Katarzyna Guz. Zakład Mikrobiologii, Instytut Genetyki i Mikrobiologii Uniwersytet Wrocławski, ul. Przybyszewskiego 63/77, 51-148 Wrocław; e-mail: selene@microb.uni.wroc.pl**Wykaz skrótów:** **CFTR** – transmembranowy regulator mukowiscydozy (cystic fibrosis transmembrane regulator); **G-CSF** – czynnik stymulujący kolonie granulocytów (granulocytes colony-stimulating factor); **GM-CSF** – czynnik stymulujący kolonie granulocytów i makrofagów (granulocytes-macrophages colony-stimulating factor); **IFN** – interferon; **IL** – interleukina (interleukine); **LPS** – lipopolisacharyd (lipopolysaccharide); **MAC** – kompleks atakujący błonę cytoplazmatyczną (membrane attack complex); **MIC** – minimalne stężenie hamujące (minimal inhibitory concentration); **MPO** – mieloperozydaza (myeloperoxidase); **NBS** – normalna surowica bydlęca (normal bovine serum); **PBP** – białka wiążące penicylinę (penicillin binding protein); **PKC** – kinaza białkowa C (protein kinase C); **PLC** – fosfolipaza C (phospholipase C); **PLD-PPH** – fosfolipaza D-fosfohydrolaza (phospholipase D-phosphohydrolase); **TNF** – czynnik nekrotyczny nowotworu (tumor necrosis factor).

## WPROWADZENIE

Era antybiotyków rozpoczęła się w latach 40. XX w., kiedy to po raz pierwszy masowo wdrożono antybiotyki z grupy  $\beta$ -laktamów w leczeniu chorób infekcyjnych w czasie II wojny światowej. Eksplozja badań nad syntezami antybiotyków nowej generacji przypada na lata 70. XX w., kiedy to naukowcy i epidemiolodzy zwrócili uwagę na poważny problem szybkiego narastania lekooporności wśród patogenów człowieka i zwierząt. Obecnie znanych jest kilkanaście klas antybiotyków obejmujących czynniki przeciwbakteryjne, różniące się budową chemiczną, właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi oraz miejscem ich docelowego działania [11]. Wśród tych substancji – biorąc pod uwagę zakres ich działania – można wyróżnić leki przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze oraz przeciwpierwotniakowe. Intensywne zużycie antybiotyków i chemioterapeutyków w lecznictwie i profilaktyce u ludzi, a także m.in. w prewencji zakażeń u zwierząt gospodarczych doprowadziło do powstawania wieloopornych patogenów [11]. Drobnoustroje odporne na antybiotyki stanowią obecnie poważne zagrożenie zdrowotne, zwłaszcza dla pacjentów hospitalizowanych i z obniżoną odpornością oraz epidemiologiczne w przypadku rozprzestrzeniania się zjawiska oporności na antybiotyki wśród drobnoustrojów w środowisku [11,31]. Kolejnym problemem jest niepożądane działanie leków na makroorganizm, głównie obserwowane w czasie terapii empirycznej i długoterminowej. Te podstawowe zarzuty stawiane tym czynnikiem ograniczają obecnie powszechne stosowanie niektórych antybiotyków w chorobach nieinfekcyjnych. Już w latach 50. XX w. wysunięto koncepcję możliwości stymulacji i podtrzymywania nieswoistej odporności w makroorganizmie, a zwłaszcza zjawiska fagocytozy leukocytarnej podczas stosowania antybiotyków. Jednak od czasu masowego wprowadzenia leków do terapii pojawiło się nowe, kolejne zagrożenie. Antybiotyki i chemioterapeutyki mogą także wywierać toksyczne i immunotoksyczne działanie na organizm człowieka [31]. Z jednej strony niektóre leki mogą wpły-

wać na hematopoezę w szpiku kostnym powodując neutropenię i agranulocytozę (np. chloramfenikol, antybiotyki  $\beta$ -laktamowe, sulfonamidy, aminoglikozydy oraz w mniejszym stopniu izoniazyd, kwas p-aminosalicylowy i rifamycyna). Z drugiej strony mogą one również bezpośrednio i szkodliwie oddziaływać na system immunologiczny człowieka wywołując anafilaksję, alergię lub pseudoalergię (głównie penicylina), choroby autoimmunologiczne związane z nadwrażliwością cytotosycyczną i kompleksów immunologicznych (anemia hemolityczna, trombocytopenia, układowy toczek rumieniowaty, rumień wielopostaciowy) [2,9,16,31]. Te niekorzystne oddziaływania na makroorganizm były również bezpośrednią przyczyną zaniechania dalszych badań nad antybiotykami i chemioterapeutykami jako czynnikami immunomodulacyjnymi i/lub przeciwzapalnymi. Dopiero w latach 70. XX w. rozpoczęto światowe badania zakrojone na szeroką skalę dotyczące poszukiwania nowych czynników o szerokim zakresie aktywności przeciwbakteryjnej. Produkcja i rozwój nowych środków farmakologicznych były podyktowane głównie:

- wzrostem klinicznego znaczenia wewnątrzkomórkowych patogenów opornych na klasyczne  $\beta$ -laktamy i aminoglikozydy,
- wzrostem wskaźnika zachorowalności na AIDS i przewlekłe choroby,
- narastaniem mechanizmów wielooporności u patogenów [31].

Obecnie antybiotyki i chemioterapeutyki nowej generacji są mniej toksyczne i bezpieczniejsze dla człowieka i zwierząt. Niektóre z nich są stosowane w przewlekłych chorobach nieinfekcyjnych i w profilaktyce jako element terapii wspomagającej w chorobach płuc z nawracającymi zakażeniami (mukowiscydoza, rozsiane zapalenie oskrzeli, astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc i inne) [11,31,43,49,52,60].

W artykule omówiono immunomodulatoryjne i przeciwzapalne właściwości wybranych grup antybiotyków i che-

Tabela 1. Wpływ czynników przeciwdrobnoustrojowych na funkcje leukocytów w warunkach *in vitro*

Funkcja	Wzrost aktywności	Spadek aktywności
Chemotaksja	naftylicyna, klindamycyna <sup>b</sup> , erytromycyna <sup>b</sup> , bacytracyna, chloramfenikol, dapson, linkomycyna	tetracyklina, klindamycyna <sup>b</sup> , erytromycyna <sup>b</sup> , gentamycyna, kwas fusydowy, klofazymina
Fagocytoza	naftylicyna, erytromycyna, chloramfenikol	tetracyklina, tobramycyna, polimiksyna B
„Wybuchy tlenowe”	klindamycyna <sup>b</sup> , cefotaksym <sup>b</sup> , chinolony, cefpimizol, josamycyna	antybiotyki tetracyklinowe, cefotaksym <sup>b</sup> , trymetoprym, ryfampicyna, kwas fusydowy, sulfonamidy, chloramfenikol, erytromycyna A i jej pochodne <sup>b</sup>
Bakteriobójczość <sup>a</sup>	cefotaksym, cefodyzym, roksytromycyna	sulfonamidy, aminoglikozydy
Sekrecja cytokin	cefotaksym (IL-1), cefaklor (IL-1), cefodyzym <sup>b</sup> (IL-1, IFN), pochodne erytromycyny A <sup>b</sup> , ofloksacyna <sup>b</sup> (IL-2), spiramycyna (IL-6)	cefoksytyna, cefodyzym <sup>b</sup> (IL-8, TNF), pochodne erytromycyny A <sup>b</sup> (IL-1, IL-6, IL-8, TNF), ofloksacyna <sup>b</sup> , cyprofloksacyna (IL-1, TNF)

<sup>a</sup> w zależności od linii komórkowej leukocytów; <sup>b</sup> w zależności od stężenia zastosowanego antybiotyku lub chemioterapeutyku

mioterapeutyków oraz ich znaczenie w stosowaniu podczas terapii chorób przewlekłych.

#### KLINICZNE I TERAPEUTYCZNE ZNACZENIE ANTYBIOTYKÓW

Działanie antybiotyków i chemioterapeutyków na drobnoustroje może być bakteriostatyczne lub bakteriobójcze, w zależności od mechanizmu ich działania, a niekiedy również i od stężenia (makrolidy, linkozamidy czy streptograminy). Dodatkowo zakres aktywności czynników przeciwdrobnoustrojowych, w zależności od struktury chemicznej czynnika może być wąskie lub szerokie [11]. Do fenomenalnych zjawisk związanych z działaniem antybiotyków należą także ich właściwości przeciwzapalne i immunomodulacyjne wpływające na system odporności makroorganizmu [31,43,58]. W obecności niektórych leków przeciwdrobnoustrojowych może dojść do modyfikacji funkcji komórek żernych i limfocytarnych, obniżenia wytwarzania markerów i cytokin zapalnych oraz procesów oksydacyjnych („wybuchów tlenowych”). To z kolei w warunkach *in vivo* prowadzi do wygasania przewlekłego odczynu zapalnego w organizmie. Ponadto czynniki te, zwłaszcza w stężeniach subinhibicyjnych (poniżej wartości MIC) mogą również zasadniczo zmieniać morfologię, metabolizm i/lub zjadliwość patogenów czyniąc je wrażliwymi na aktywność leukocytów [31,58]. W tym ostatnim przypadku odbywa się to m.in. za pośrednictwem modyfikacji wzorów antygenowych, indukcji lub represji syntezy czynników wirulencji, obniżenia aktywności biologicznej toksyn oraz uwalniania bakteryjnych struktur powierzchniowych, tj. endotoksyny (LPS), kwasu tejchojowego i kwasu lipotejchojowego [30,31]. Przykładem może być polimiksyna B (antybiotyk peptydowy) działająca antyendotoksycznie. Związek ten poprzez wiązanie się z toksyczną częścią LPS-u, tzw. lipidem A neutralizuje aktywność endotoksyny. Dzięki temu możliwe jest wygaszenie stanu zapalnego w organizmie [1]. Niestety polimiksyna działa neurotoksycznie, a także nefrotoksycznie i jako czysty preparat nie może być powszechnie stosowana w terapii. Pewnym rozwiązaniem mogłaby być kowalenta koniugacja tego leku z ludzkimi immunoglobulinami G chroniąca komórki żywiciela przed toksycznym działaniem antybiotyku, a jednocześnie

tak skoniugowany lek zachowałby zdolność do wiązania bakteryjnej endotoksyny. Zabieg taki zwiększyłby użyteczność terapeutyczną w leczeniu lub zapobieganiu poważnych schorzeń systemowych, w tym wstrząsu septycznego [10]. Podobny zabieg terapeutyczny można osiągnąć podczas profilaktycznego podawania klindamycyny z grupy linkozamidów w trakcie leczenia cefalosporynami, z grupy antybiotyków β-laktamowych. Pozwala to na obniżenie aktywności i stężenia cząsteczek LPS-u niekontrolowanie uwolnionych do krwi pacjenta w czasie stosowania cefalosporyn [25]. Kolejną wysuniętą koncepcją w antybiotykoterapii jest właściwe i indywidualnie dobrane leczenie; polegające na uwzględnieniu statusu immunologicznego pacjenta, możliwości wystąpienia reakcji nadwrażliwości czy profilu wrażliwości patogenów [3]. Według danych klinicznych najlepszą immunoreaktywność u pacjentów uzyskuje się w trakcie leczenia antybiotykami o działaniu bakteriostatycznym (np. erytromycyna) aniżeli antybiotykami o aktywności bakteriobójczej (np. penicylina), które inicjują szybkie narastanie procesu zapalnego w organizmie [3]. Interesujący jest również różny wpływ antybiotyków i chemioterapeutyków na aktywność leukocytów i makrofagów w procesach fagocytozy. W tabeli 1 zamieszczono możliwe reakcje immunologiczne związane z czynnością leukocytów w chemotaksji, fagocytozie, wybuchach tlenowych, inaktywacji i zabijaniu bakterii oraz wydzielaniu mediatorów prozapalnych i przeciwzapalnych w obecności czynników przeciwdrobnoustrojowych. Jednak rezultaty działań niektórych antybiotyków lub chemioterapeutyków mogą być zgoła odmienne. Zależy to m.in. od warunków przeprowadzanych badań (*in vitro*, *in vivo*, *ex vivo*), zastosowanych dawek leku, typu testowanych komórek leukocytarnych i badanej funkcji. Jednym z proponowanych wyjaśnień zjawiska związanego z modyfikacją funkcjonowania fagocytów w obecności określonego czynnika przeciwdrobnoustrojowego jest naruszenie procesów oksydacyjnych i zaburzenie funkcji systemów wytwarzających wolne rodniki w komórkach żernych [30,31]. Procesy generujące rodniki anionowe są odpowiedzialne za nieswoiste procesy zabijania patogenów. Mogą one być również przyczyną nadmiernego, miejscowego lub ogólnoustrojowego stanu zapalnego. Przykładami antybiotyków obniża-

jących wytwarzanie wolnych rodników są m.in. ryfamycyna (z grupy ryfamycyn) osłabiająca wytwarzanie anionów ponadtlenkowych; antybiotyki tetracyklinowe, penicylina G i aminopenicylina neutralizujące kwas podchlorowy (HOCl) oraz nadtlenek wodoru (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) czy klofazymina i inne aminotiazolowe cefalosporyny (antybiotyki β-laktamowe) zaburzające cały szlak aktywacji enzymów oksydacyjnych [6,29,31]. Inne czynniki, takie jak dapson (sulfon) i izoniazyd (hydrazyd kwasu izonikotynowego), będące lekami przeciwgruźliczymi bezpośrednio wpływają na aktywność ziarnistych leukocytów zawierających mieloperoksydazę. Oba związki osłabiają system MPO- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>- Cl<sup>-</sup> generujący HOCl, przy czym dapson zmienia mieloperoksydazę w nieaktywną postać ferrylu, a izoniazyd jako nieaktywny analog substratu nieodwracalnie blokuje aktywność tego enzymu [59]. Ponadto, niektóre antybiotyki β-laktamowe mogą pełnić znaczącą rolę w cytoprotekcji tkanek i zapobiegać inaktywacji antyproteaz. Podobne przeciwzapalne właściwości mają również inne grupy antybiotyków (ryfamycyny, aminoglikozydy, izoniazyd, antybiotyki peptydowe, ketolidy), których funkcja polega na obniżaniu wytwarzania HOCl w systemie MPO- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>- Cl<sup>-</sup> [29,42]. Oprócz bezpośredniego działania antybiotyków na funkcję komórek żernych występuje także pośredni ich wpływ na rodzaj i poziom wytwarzanych czynników immunologicznych, powstających w swobodnej odpowiedzi humoralnej (przeciwciała, opsoniny) i komórkowej (cytokiny) czy też w wyniku interakcji bakterii z białkami surowicy krwi (aktywacja kaskady białek układu dopełniacza). W badaniach własnych testowano wrażliwość na bakteriobójcze działanie surowicy bydlęcej (NBS) szczepów *Citrobacter braakii* oraz *Salmonella Toucra* w obecności antybiotyku z grupy cefalosporyn, tj. kefleksu (cefaleksyny) [8]. Wykazano, iż szczepy te po 18 godzinach inkubacji w obecności kefleksu wykazywały oporność na jego działanie, a jednocześnie szczepy te wykazywały wrażliwość na bakteriobójcze działanie NBS. Okazało się, że w mieszaninie bakterii z NBS i dodatkiem antybiotyku w stężeniu MIC obserwowano słabsze działanie bakteriobójcze surowicy w stosunku do *S. Toucra* niż w aktywnej NBS oraz nie zmienił się poziom wrażliwości na bakteriobójcze działanie NBS w przypadku szczepu *C. braakii*. Zastanawiające zjawisko zwiększonej przeżywalności komórek *S. Toucra* w aktywnej NBS w obecności cefaleksyny tłumaczymy zachodzeniem wzajemnych interakcji między cząsteczką antybiotyku a aktywnymi białkami surowicy lub cząsteczką antybiotyku a powierzchnią komórki bakterii prowadzącą w konsekwencji do wzrostu oporności bakterii na lityczne działanie NBS. Nie można wykluczyć przypuszczenia, że antybiotyk powoduje także blokowanie receptorów kompleksu atakującego błonę zewnętrzną bakterii (MAC) lub je modyfikuje, co obniża ich powinowactwo do białek dopełniacza i skutkuje obniżeniem właściwości bakteriobójczych układu dopełniacza [8]. Za kolejny przykład modulacyjnego działania antybiotyków na system immunologiczny może posłużyć zmiana ekspresji genów w limfocytach T i B w obecności niektórych czynników przeciwbakteryjnych. Wielu autorów wskazuje na możliwość obniżenia aktywności komórek T i B w obecności fluorochinolonów, tetracyklin, makrolidów, cefalosporyn lub fosfomycyny [28,36,37,44,48,53,55,56,61]. Zdaniem Shalit i wsp. [53] chinolony w warunkach *in vitro*, dopiero w wysokich stężeniach, tj. powyżej 50 µg/ml, wywołują supresję aktywności komórek T w wytwarzaniu

prozapalnych cytokin (TNF, IL-1, 2 i 8) oraz plazmocytów B w syntezie i sekrecji przeciwciał. Do podobnych wniosków doszli Purswani i wsp. [44] zwracając jednocześnie uwagę na klasę zastosowanych chinolonów, gdzie trovafloksacyna wykazywała silniejsze właściwości supresyjne od cyprofloksacyny. Jednym z przypuszczalnych mechanizmów spadku aktywności komórek T i B przez chinolony jest inhibicyjne oddziaływanie leku na eukariotyczne topoisomery, odpowiedzialne za prawidłowy przebieg procesu transkrypcji genów strukturalnych w leukocytach jednojądrzastych. Z kolei tetracykliny i fosfomycyna mają istotny wpływ na spadek wytwarzania przeciwciał, w tym klasy IgE, przez klonalne komórki B [28,36,55,61]. Ponadto fosfomycyna, podobnie jak chinolony, hamuje proces wytwarzania prozapalnych cytokin przez pobudzone limfocyty T. Wpływ fosfomycyny jest jednak pośredni. Inhibicyjna aktywność tego antybiotyku polega m.in. na inaktywacji transkrypcyjnego czynnika NF-kappa B, regulującego w komórkach T i monocytach ekspresję genów kodujących cytokiny [61]. W publikacjach pojawiają się również informacje na temat makrolidów (josamycyna, klindamycyna, roksytromycyna) jako supresorów wytwarzania różnych interleukin przez jednojądrzaste komórki immunologiczne [37,41]. W niskich stężeniach antybiotyki te (1–40 µg/ml) wywołują spadek ekspresji genów kodujących cytokiny w pobudzonych limfocytach T, w wyższych stężeniach (40–200 µg/ml) z kolei hamują proliferację leukocytów, w tym również komórek T [37,41]. Efekty działania immunomodulatoryjnego antybiotyków na komponenty układu odpornościowego w warunkach *in vitro*, *ex vivo* i *in vivo* omówiono w wielu publikacjach [3,4,5,6,19,27,29,31,52].

#### ANTYBIOTYKI I CHEMIOTERAPEUTYKI JAKO IMMUNOMODULATORY

Spośród znanych czynników przeciwbakteryjnych tylko nieliczne związki, zwłaszcza z grupy makrolidów, tetracyklin i sulfonamidów mają wyraźne modulacyjne działanie na system odporności organizmu i właściwości przeciwzapalne [14,15,31,43,46,49,52,54,60]. Pozostałe grupy terapeutyków, tj. aminoglikozydy, fusypany, ryfamycyny czy też pochodne kumaryny wykazują również pewne właściwości immunomodulatoryjne, przy czym ich znaczenie kliniczne jako immunomodulatorów jest stosunkowo mało znaczące. Powodem, dla którego czynniki te nie wzbudzają większego zainteresowania badaczy jako leki immunostymulujące lub immunosupresyjne jest przede wszystkim ich duża toksyczność wobec komórek eukariotycznych oraz ich szczególnie przeznaczenie terapeutyczne jako tzw. „leki z wyboru”. Niemniej, modyfikacja chemiczna tych związków pozwoliłaby na uzyskanie mniej toksycznych odpowiedników i zastosowanie ich w terapii niektórych przewlekłych schorzeń nieinfekcyjnych. Poniżej omówiono wybrane terapeutyki o potencjalnych właściwościach przeciwzapalnych i immunomodulatoryjnych, które dzięki specjalnym zabiegom laboratoryjnym w niedalekiej przyszłości mogą być bezpiecznie stosowane w leczeniu poważnych chorób często o podłożu immunologicznym lub profilaktycznie jako czynniki osłonowe chroniące przed rozwojem nadmiernego stanu zapalnego w organizmie [31].

#### Makrolidy

Ta grupa antybiotyków obejmuje wiele naturalnych i półsyntetycznych czynników przeciwdrobnoustrojowych, które

w swojej strukturze zawierają podstawowy makrocykliczny pierścień laktonu. W tej grupie wyróżnia się zarówno makrolidy 14-członowe (erytromycyna, ketolidy), 15-członowe (azalidy z endogennym azotem), jak również 16-członowe (josamyna, spiramycyna) o wspólnym mechanizmie działania polegającym na blokowaniu biosyntezy bakteryjnych białek wskutek wiązania ich z rybosomalną podjednostką 50S [11]. Istnieje powszechny pogląd, że tylko makrolidy z 14- i 15-członowym pierścieniem makrolaktonu (erytromycyna A i jej pochodne, azytromycyna) mają znaczące właściwości immunomodulacyjne oraz przeciwwzapalne [31,52]. Prawdopodobnie na takie właściwości wpływa charakterystyczna wielkość i struktura chemiczna erytromycyny A. Niemniej, w zależności od stężenia antybiotyku i czasu trwania terapii, makrolidy mogą wywołać efektywny spadek wybuchów tlenowych w fagocytach, obniżyć (rzadziej zwiększyć) wytwarzanie i uwalnianie czynników prozapalnych i zapalnych (TNF- $\alpha$  IFN- $\gamma$ , IL-1, -6, -8, -10) z leukocytów i komórek nabłonka oddechowego [31,43,52,60]. Dodatkowo erytromycyna A i jej pochodne bezpośrednio stymulują czynność wydzielniczą w ludzkich neutrofilach. Przypuszczalnym mechanizmem wyjaśniającym powyższe działania makrolidów jest ich bezpośrednie oddziaływanie na szlak kinaz białkowych (PKC) lub szlak fosfolipazo-fosfohydrolazowy (PLD-PPH), będących częścią komórkowego systemu transdukcyjnego [43]. Wynika to z tego, że makrolidy ulegają bioakumulacji w komórkach eukariotycznych, w tym w leukocytach i makrofagach, przez co skuteczniej mogą oddziaływać na procesy czynnościowe komórek odpornościowych niż pozostałe grupy leków. Przypuszcza się, że makrolidy, podobnie jak linkozamidy, wpływają na regulację ekspresji genów uczestniczących w syntezie cytokin w komórkach eukariotycznych. Erytromycyna A i klarytromycyna hamują aktywność transkrypcyjnego czynnika jądrowego  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) w komórkach T stymulowanych przez TNF i gronkowcową enterotoksynę A [52]. Ponadto, erytromycyna A w komórkach nabłonka oddechowego zwiększa poziom cyklicznego AMP, co częściowo wyjaśniałoby wpływ makrolidów na spadek wytwarzania mediatorów zapalnych [52]. Dzięki tym właściwościom, makrolidy od ponad 20 lat są stosowane w terapii chronicznych schorzeń, tj. arteriosklerozie, endocarditis, zapaleniu zatok, astmie, mukowiscydozie, rozsiałym zapaleniu oskrzelików i zapaleniu stawów. Według Labro [31] efekty terapeutyczne makrolidów zależą w dużej mierze od ich dawek i czasu stosowania [31]. W terapii krótkoterminowej wzmacniają one odpowiedź immunologiczną, co jest ważne w chorobach infekcyjnych. W terapii długoterminowej przy stężeniach subinhibicyjnych mogą być przyczyną immunosupresji ujawniając jednocześnie właściwości przeciwwzapalne i przeciwestmatyczne. Przeciwwzapalne działania makrolidów można wyjaśnić ich pośrednią rolą w eliminacji patogenów poprzez modyfikację zjadliwości szczepów. Mechanizmy związane ze zmianami wirulencji patogenów są wciąż wyjaśniane, ale istnieją już niezaprzeczalne dowody na skuteczność stosowania erytromycyny A i jej pochodnych w chronicznych chorobach płuc z nawracającymi infekcjami *Pseudomonas aeruginosa* [43,52]. W komórkach tych bakterii makrolidy znacząco obniżają syntezę piodaniny, egzotoksyny A i flagelliny oraz enzymów, tj. laktazy, lecytynazy, DNA-azy, proteazy czy hemaglutyniny [52]. Ponadto erytromycyna, azytromycyna lub klarytromycyna w stężeniach poniżej wartości MIC również

zmniejszają wytwarzanie autoinduktorów (3-oxo-C12-HSL), uczestniczących w zjawisku „quorum-sensing” oraz hamują powstawanie bakteryjnego biofilmu, zwłaszcza śluzowo-alginianowego wytwarzanego przez *P. aeruginosa* [60]. Saiman i wsp. [49] dowiedli, iż terapia wspomagana azytromycyną u chorych z mukowiscydozą lub rozsiałym zapaleniem oskrzelików z pseudomonasową lub gronkowcową infekcją wyraźnie poprawia stan zdrowia pacjentów, przywraca funkcjonalność płuc i wentylacyjność dróg oddechowych. Makrolidy jako immunomodulatory skutecznie łagodzą przebieg chronicznych schorzeń dolnych dróg oddechowych. Odbywa się to na skutek blokowania chemotaksji neutrofilów do miejsca zapalenia i zmiany ich aktywności. Ponadto, antybiotyki te hamują powstawanie wolnych rodników lub wyłapują już powstałe, przez co chronią tkanki nabłonkowe układu oddechowego przed uszkodzającymi procesami oksydacyjnymi [49]. W przypadku mukowiscydozy prawdopodobnie makrolidy mogą także bezpośrednio wpływać na ekspresję genu kodującego transmembranowy regulator (cystis fibrosis) CF (*CFTR*) i redukować skutki defektywnego działania białka *CFTR* [43,49,60]. Jednocześnie makrolidy (głównie roksytromycyna i azytromycyna) mają właściwości mukoregulatorowe, które zmniejszają ilość wydzieliny oraz gęstość i lepkość śluzu w płwocinie. Pozwala to na szybkie usuwanie wydzieliny z układu oddechowego, co z kolei nie dopuszcza do kolonizacji patogenów [60].

### Tetracykliny

Antybiotyki tetracyklinowe, podobnie jak aminoglikozydy, blokują biosyntezę białek wskutek wiązania się antybiotyku z bakteryjną rybosomalną podjednostką 30S [11]. Oprócz szerokiego zakresu działania tej klasy antybiotyków na bakterie, sugeruje się również ich przeciwwzapalne właściwości. Skutki działania tetracyklin są najbardziej wyraźne w procesach hamowania funkcji komórek żernych [31]. Związki te obniżają dość specyficznie aktywność niektórych enzymów, tj. elastazy, kolagenazy czy żelatynazy syntetyzowanych i wydzielanych przez neutrofile lub komórki transformowane. Ponadto antybiotyki te obniżają syntezę tlenu azotu (NO) i reaktywnych wolnych rodników w granulocytach [13,31,43]. Z doniesień literaturowych wynika również, że wydzielanie cytokin zapalnych w obecności antybiotyków tetracyklinowych jest na ogół blokowane. Wyjątek stanowią minocyklina i w mniejszym stopniu naturalna postać tetracykliny, które to wzmacniają sekrecję IL-1 $\beta$  przez pobudzone monocyty [22]. Za najbardziej prawdopodobny mechanizm wyjaśniający inhibicyjną aktywność tetracyklin wobec układu odpornościowego przyjmuje się zjawisko chelatowania dwuwartościowych jonów Ca<sup>2+</sup> i Mg<sup>2+</sup> lub wyłapywanie elektronów i utylizację superaktywnych rodników HOCl z wielojądrazstych leukocytów [15,31]. W związku ze zdolnościami do hamowania syntezy różnych czynników prozapalnych i chemokin, zdaniem Shapiry i wsp. tetracykliny mogłyby być w przyszłości stosowane w leczeniu szoku toksycznego wywołanego przez bakteryjne superantygenu np. egzotoksynę gronkowcową lub streptokokową GAS [54]. Na podstawie analizy struktury i funkcji tej klasy antybiotyków wykazano ścisły związek wzrastającej aktywności inhibicyjnej wraz ze wzrostem hydrofobowości antybiotyku lub stopniem jego akumulacji wewnątrz fagocytów (doksycyklina > chlorotetracyklina > tetracyklina > oksytetracyklina)

[14,31]. Największą aktywność wykazuje doksycyklina, która jest mniej szkodliwa od tetracykliny i powszechnie stosowana m.in. w przewlekłych schorzeniach skóry (np.: trądzik młodzieńczy, rozszkana twardzina skórna) i reumatyzmie będącym powikłaniem chronicznych i utajonych zakażeń układu moczowo-płciowego, oddechowego lub przewodu pokarmowego [31,43,59]. Interesująca jest także hipoteza o potencjalnej przeciwnowotworowej roli tetracyklin jako inhibitorów metaloproteinaz [13,43]. W związku z tym tetracykliny poważnie mogą być rozpatrywane jako antymetaloproteinazy w leczeniu niektórych nowotworów [17].

### Fosfomycyna

Fosfomycyna (kwas *cis*-1,2-epoksypropylofosfonowy) jest antybiotykiem o szerokim zakresie działania wobec bakterii zarówno Gram-dodatnich jak i Gram-ujemnych. Jej mechanizm działania polega na blokowaniu biosyntezy ściany komórkowej u bakterii w wyniku inaktywacji fosfotransferazy fosfoenolopirogronianu: urydynylo-difosfo-*N*-acetyloaminoglukozamina, enzymu przenoszącego prekursorzy do wydłużającego się łańcucha peptydoglikanu w ścianie komórkowej bakterii [11]. Ponadto w warunkach *in vitro* wykazano, że fosfomycyna wpływa na aktywność komórek limfocytarnych typu B i T oraz zmniejsza wydzielanie mediatorów zapalnych, np. hamuje uwalnianie histaminy z bazofilów [36,38,61]. Natomiast w fagocytach znacząco zmniejsza ona syntezę i uwalnianie czynnika martwicy nowotworu TNF- $\alpha$  i IL-1, a zwiększa wytwarzanie mediatora prozapalnego IL-6 [39]. Niestety, mechanizmy takiego selektywnego działania fosfomycyny na procesy syntezy i sekrecji cytokin są wciąż nieznanne.

### Kwas fusydowy

Jest to tetracykliczny triterpenowy chemioterapeutyk stosowany głównie w leczeniu gronkowcowych zakażeń. Jego głównym działaniem jest inhibicja aktywności czynników regulujących proces translacji, przeważnie czynnika elongacyjnego EF-G u bakterii [11]. Sugeruje się, że jako czynnik immunosupresyjny obniża aktywność leukocytów wielojądrazastych bez naruszania funkcji leukocytów jednojądrzastych. W warunkach *in vivo* w badaniach na myszach wykazano ochronną rolę fusydanów na enterocyty przed toksycznym działaniem LPS-u i gronkowcowej enterotoksyny A oraz przed nadmiernym uwalnianiem mediatorów, tj. TNF- $\alpha$  i INF- $\gamma$  [40]. Mimo że fusydany nie działają na chorobotwórcze pałeczki jelitowe z rodzaju *Salmonella*, to wykazano ich efekt terapeutyczny. Podczas profilaktycznego stosowania fusydanów u nowo narodzonych myszy zakażonych *Salmonella enterica* serovar *Enteritidis* obserwowany był znamienny spadek wskaźnika śmiertelności myszy [31]. Jest to bezpośredni przykład działania antybiotyku na procesy immunologiczne w ustroju, mimo pozabawionej funkcji bakteriobójczej.

### Pochodne kumaryny

Do związków będących pochodnymi kumaryny należą m.in. nowobiocyna i kumermycyna. Hamują one replikację bakteryjnego DNA wskutek inhibicji aktywności gyrazy B, tj. topoizomerazy kontrolującej stan topologiczny DNA w komórce bakterii [11]. Ponadto, kumermycyna w daw-

kach terapeutycznych zmniejsza chemotaksję, wybuchy tlenowe i wewnątrzkomórkową bakteriobójczość neutrofilów [31]. Nowobiocyna zaś hamuje wytwarzanie czynników prozapalnych, tj. TNF- $\alpha$ , IL-1 i IL-6 oraz przeciwzapalnych cytokin (IL-10) w pobudzonych LPS-em ludzkich monocytach. Prawdopodobnie, mechanizmem wyjaśniającym swoiste oddziaływanie nowobiocyny z leukocytami jednojądrzastymi jest inhibicja wewnątrzkomórkowego procesu ADP-rybozylacji odgrywającego główną rolę w monocytarnym szlaku transdukcyjnym [33].

### Antybiotyki $\beta$ -laktamowe

Ta grupa antybiotyków obejmuje ponad połowę wszystkich znanych czynników antimikrobiologicznych. W tej grupie antybiotyków można wyróżnić penamy (penicylina, inhibitory  $\beta$ -laktamaz), penemy (faropenem), karbapenemy (imipenem, meropenem), cefemy (cefalosporyny, cefamycyna, oksacefemy, karbacefemy) oraz monobaktamy (aztreonam). Wszystkie wymienione antybiotyki  $\beta$ -laktamowe wykazują wspólny mechanizm działania poprzez blokowanie aktywności PBP (białek wiążących penicyliny), enzymów uczestniczących w biosyntezie peptydoglikanu u bakterii [11]. W większości przypadków antybiotyki  $\beta$ -laktamowe, z wyjątkiem cefodyzimu, nie wpływają immunomodulatoryjnie na układ odpornościowy. Możliwy jest jednak niewielki spadek wybuchów tlenowych w neutrofilach w obecności niektórych antybiotyków  $\beta$ -laktamowych poprzez eliminację reaktywnych wolnych rodników lub hamowanie aktywności mieloperoksydazowej [31]. Przypuszcza się, że zakres aktywności tej klasy antybiotyków może być ściśle skorelowany ze zdolnościami immunomodulatoryjnymi. Cefotaksym, antybiotyk o szerokim przeciwbakteryjnym działaniu jednocześnie wspomaga i wzmacnia odpowiedź oksydacyjną w pobudzonych neutrofilach, podczas gdy cefalotyna i karbenicylina (z wyjątkiem ampicyliny) o wąskim zakresie działania zasadniczo nie zmieniają czynności układu immunologicznego [29,48]. Wysokie stężenie meropenemu z kolei stymuluje spadek wytwarzania wolnych rodników w komórkach wielojądrazastych oraz prawdopodobnie wzmacnia aktywność żerną i bakteriobójczą makrofagów [34]. Trzy kolejne związki  $\beta$ -laktamowe, różniące się budową chemiczną (cefmetazol, imipenem i cefoksytyna) wykazują podobne stymulujące działanie na różne funkcje fagocytów (chemotaksję, fagocytozę, generowanie wolnych rodników, toksyczność). Antybiotyki te istotnie wpływają na procesy metylacji grup karboksylowych w białkach, generują wzrost wewnątrzkomórkowego poziomu cyklicznego GMP oraz obniżają zawartości askorbinianu (witaminy C, naturalnego antyoksydantu) [47]. Natomiast cefaklor i cefetamet wzmagają aktywność fagocytarną i bakteriobójczą neutrofilów przy jednoczesnej obniżonej syntezie leukotrienów LTB4 [51]. Podobnie faropenem wzmacnia wytwarzanie nadtlenu w leukocytach wielojądrazastych. Prawdopodobnie zachodzi to na poziomie regulacji systemu oksydaz zależnych od NADPH w obecności jonów  $Ca^{2+}$  [50]. Spośród znanych analogów cefalosporyn tylko cefodyzym (2-amino-5-tiazolilo cefalosporyna) wykazuje najkorzystniejsze właściwości immunomodulatoryjne. Związek ten nie wpływa na aplazję czerwonego szpiku kostnego, stymuluje układ odpornościowy, wzmacnia aktywność fagocytów, a także obniża zjadliwość patogenów [5,6,31]. Ma to duże znaczenie w przypadku pacjentów

z obniżoną odpornością, w tym chorych na AIDS. Mimo iż cefodyzym nie jest związkiem przeciwdrobnoustrojowym, to w licznych badaniach eksperymentalnych udowodniono jego terapeutyczną skuteczność w leczeniu różnych zakażeń infekcyjnych oraz inwazyjnych wywołanych przez chorobotwórcze grzyby drożdżopodobne lub pierwotniaki (*Candida albicans*, *Plasmodium berghei* czy *Toxoplasma gondii*) [5,29,32]. W warunkach *in vitro* cefodyzym stymuluje proliferację pobudzonych limfocytów zarówno T jak i B, wzmacnia aktywność żerną i bakteriobójczą granulocytów, pobudza prakomórki szeregu granulocytarnego oraz obniża sekrecję cytokin prozapalnych przez monocyty. Dodatkową właściwością cefodyzimu jest również modyfikacyjny wpływ na wytwarzanie czynników wirulencji w patogenach zarówno wrażliwych jak i opornych na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe [5,31].

### Antybiotyki peptydowe

Ta grupa antybiotyków obejmuje liczne związki antymikrobiologiczne, tj. tyrocydynę, gramicydynę, bacytracynę z największą aktywnością wobec Gram-dodatnich bakterii (zastosowanie tylko miejscowe), polimiksynę aktywną względem Gram-ujemnych bakterii, streptograminę, glikopeptydy (wankomycyna) oraz lipopeptydy (datomycyna) i lipoglikopeptydy (teikolanina) [11]. Mechanizm działania tych antybiotyków jest różny i polega na:

- zakłócaniu funkcji błon cytoplazmatycznych (polimiksyna),
- blokowaniu biosyntezy ściany komórkowej bakterii, głównie Gram-dodatnich (bacytracyna, glikopeptydy, lipopeptydy i lipoglikopeptydy),
- hamowaniu biosyntezy bakteryjnych białek (streptograminy) [11].

Antybiotyki peptydowe w dawkach terapeutycznych nie wpływają znacząco na funkcję fagocytów [31]. Pierwszym antybiotykiem o stwierdzonej aktywności immunomodulacyjnej była polimiksyna B. Wykazano, że antybiotyk ten poprzez bezpośrednią inhibicję kinazy białkowej C (PKC) pobudza komórki monocytarne, stymuluje wytwarzanie cytokin i czynników wzrostowych (IL-1, IL-6, GM-CSF), a także wzmacnia syntezę białek układu dopełniacza [1,20]. Bacycracyna będąca składnikiem neomycyny stosowanej jedynie w leczeniu miejscowym może być również chelatorem kationów dwuwartościowych. W warunkach *in vitro* Brom i wsp. wykazali zdolność bacytracyny do wiązania zewnątrzkomórkowych jonów  $Ca^{2+}$  i  $Mg^{2+}$ , a w rezultacie do hamowania aktywności fagocytarnej leukocytów i makrofagów [7]. Kolejne dwa peptydy, tj. wankomycyna i tejkoplanina, stosowane głównie u pacjentów hospitalizowanych w ciężkich zakażeniach spowodowanych przez wielooporne ziarniaki Gram-dodatnie, mają dodatkowo właściwości przeciwzapalne. Osłabiają one funkcje leukocytów wielojądrzastych i stymulują wytwarzanie mediatorów prozapalnych przez monocyty [31]. Jednak efekty immunomodulacyjne tych związków są dostrzegalne dopiero przy bardzo wysokich stężeniach, toksycznych dla makroorganizmu (<50mg/L).

### Aminoglikozydy

Mechanizm antybakteryjnej aktywności aminoglikozydów polega na blokowaniu biosyntezy białek wskutek

wiązania się antybiotyku z bakteryjną rybosomalną podjednostką 30S. Działanie aminoglikozydów obejmuje jedynie bakterie tlenowe, natomiast wszystkie beztlenowce są na nie niewrażliwe. Z powodu wysokiej toksyczności (oto- i nefrotoksyczność) aminoglikozydy stosowane są jedynie w terapii ciężkich infekcji [11]. Istnieje także kontrowersyjny pogląd, że antybiotyki te w terapeutycznych stężeniach mają właściwości przeciwzapalne [5,31,43]. Rezultaty badań wskazują, że aminoglikozydy hamują chemotaksję leukocytów wielojądrzastych i zakłócają w nich procesy oksydacyjne. W innych badaniach w warunkach *in vitro* na liniach komórek nefagocytarnych dowiedziono swoiste wiązanie aminoglikozydów do ujemnie naładowanych fosfolipidów, głównie inozytylo-difosforanu w błonie cytoplazmatycznej. Rezultatem tego wiązania jest zakłócanie czynnościowe funkcjonowania błony komórkowej oraz inhibicja aktywności wewnątrzkomórkowych enzymów, tj. kinazy białkowej C (PKC) i fosfolipazy C (PLC) w szlaku transdukcyjnym w fagocytach [3,7,30]. Jednak przeciwzapalne działanie tej grupy antybiotyków nie jest w pełni potwierdzone. Często efekty dotyczące stymulacji lub obniżenia wytwarzania leukotrienów w leukocytach wielojądrzastych zależą od zastosowanych stężeń aminoglikozydów i technik badawczych [3,7,30].

### Benzylopirymidyny (trymetoprym i jego analogi)

W skład tej grupy chemioterapeutyków wchodzi m.in. trymetoprym (TMP), tetroksoprym, epiroprym i brodimoprym będące inhibitorami reduktazy kwasu dihydrofoliowego w szlaku syntezy kwasu foliowego [11]. Spośród wymienionych związków tylko TMP, indywidualnie lub w kombinacji z sulfametoksazolem (kotrimoksazol), wykazuje najlepsze efekty w modulacji funkcji wielojądrzastych leukocytów [19,31,43,58]. Hamuje on chemotaksję i obniża chemiluminescencję neutrofilów poprzez inhibicję szlaku fosfolipazo-fosfohydrolazowego (PLD-PPH), co ostatecznie blokuje generowanie wolnych rodników i zaburza funkcjonowanie błon cytoplazmatycznych. Efekty te jednak obserwowano przy zastosowaniu dużych stężeń (około 1 mM), przekraczających dawki terapeutyczne TMP, co znacznie ogranicza stosowanie tej grupy związków jako immunomodulatorów w terapii chronicznych schorzeń nieinfekcyjnych [19,31,43,58].

### Sulfony i sulfonamidy

Dapson (4,4'-diaminodifenylosulfon) jako pierwszy został zastosowany w leczeniu przewlekłych schorzeń, początkowo tylko w leczeniu kiły, a następnie w malarii i gruźlicy. Podobnie jak poprzednia grupa leków, dapson i inne sulfonamidy blokują szlak syntezy kwasu foliowego poprzez hamowanie aktywności syntetazy dihydroksypteroidowej [11]. Przeciwzapalne właściwości dapsonu oraz sulfonamidów są słabo poznane. Sulfony hamują aktywność neutrofilów, głównie poprzez zmniejszenie zdolności do przemieszczania się i generowania superaktywnych rodników [57]. Ponadto dapson nieodwracalnie zmienia aktywność mieloperoksydazy przekształcając ją w nieaktywną postać ferrylu w granulocytach, obniża syntezę prostaglandyn  $E_2$  (mediatorów prozapalnych) w neutrofilach oraz wiąże się z przeciwciałami – powodując spadek zjawiska adhezji neutrofilów [3]. Sulfonamidy, takie jak sulfasalazyna, sulfametoksazol, sulfapydyna, podobnie jak sulfony, wy-

wierają inhibicyjny wpływ na procesy fagocytarne w komórkach żernych [31]. Na podstawie powyższych obserwacji okazało się, że ta grupa chemioterapeutyków może być stosowana w długoterminowym leczeniu różnych chorób nieinfekcyjnych, często o podłożu immunologicznym, tj. dermatoz, opryszczkowego zapalenia skóry, leukocyto-klastycznego zapalenia naczyń, rumienia wielopostaciowego, łuszczycy krostkowej i choroby Crohna (głównie po zastosowaniu dapsonu) oraz w leczeniu ziarniniaka Wegenera i chorób reumatycznych (sulfonamidy) [31,43]. Natomiast klofazymina, lek przeciwmikobakteryjny skutecznie łagodzi skutki takich chorób przewlekłych jak bielactwo nabyte, przewlekły toczek rumieniowaty, prodermia zgorzeli-nowa i łuszczycza krostkowa [31].

## Chinolony

Pierwszym zsyntetyzowanym w 1962 r. chemioterapeutykiem był kwas nalidixynowy, ale dopiero chinolony nowej generacji (fluorochinolony) rozpowszechniono w leczeniu bakteryjnych zakażeń [31]. Głównym mechanizmem działania fluorochinolonów jest blokowanie replikacji bakteryjnego DNA wskutek inhibicji bakteryjnej gyrazy lub topozomerazy IV [11]. Z doniesień wynika, że chinolony nie odgrywają zasadniczej roli w modulacji funkcji komórek fagocytarnych (chemotaksji, fagocytozie czy procesach oksydacyjnych) [4,31,45]. Wykazano jedynie synergiczny wpływ ofloksacyny i czynnika stymulującego granulocyty (G-CSF) na aktywność bakterioobójczą wielojądrzastych leukocytów lub stymulacyjne działanie ofloksacyny i pefloksacyny w stężeniach 25–100 mg/l na zwiększoną chemiluminescencję ludzkich neutrofilów. Podczas gdy inne fluorochinolony (sparfloksacyna, lewofloksacyna, tema-floksacyna, grepafloksacyna, AM-1155 i inne) obniżają aktywność granulocytów [4,31,45]. Możliwym wyjaśnieniem powyższego działania jest wzmocnienie aktywności kinazy PKC w leukocytach przez ofloksacynę [35]. Podobne zjawiska obserwowano również na szczurzych makrofagach, ale przy znacznie niższych stężeniach chinolonów (0,5–50 mg/L). W warunkach *in vitro*, w zależności od stężenia chinolonów wykazano ich modulacyjny wpływ na wytwarzanie cytokin przez monocyty [4,24]. Pefloksacyna i cyprofloksacyna, w dużych dawkach (<100 mg/L) obniżają syntezę IL-1, a cyprofloksacyna i ofloksacyna w stężeniach >25 mg/L obniżają wytwarzanie TNF- $\alpha$  w ludzkich monocytach stymulowanych LPS-em. Obniżone wytwarzanie mediatorów prozapalnych w komórkach monocytarnych jest związane z poziomem cAMP [4]. Podobny inhibicyjny wpływ na wydzielanie różnych mediatorów, tj. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, GM-CSF i TNF- $\alpha$  w pobudzonych ludzkich monocytach wykazano także dla stężeń tera-

peutycznych trowafloksacyny [4,31]. Ponadto wielu autorów, w obecności chinolonów obserwowano opóźnienie lub supresję w proliferacji jednojądrzastych leukocytów oraz zmiany funkcji limfocytów typu B i T [15,23,46]. Dzięki powyższym działaniom, chinolony stosowane są w leczeniu przewlekłych zakażeń układu oddechowego wywołanych przez *P. aeruginosa*. Leki te z jednej strony eradykują wrażliwe na chinolony patogeny, a z drugiej sprzyjają w wygasaniu stanu zapalnego w płucach, chroniąc tkanki układu oddechowego przed zniszczeniem [31]. Kolejnym interesującym zjawiskiem jest korzystny wpływ fluorochinolonów na hematopoezę. W badaniach na myszach podanych letalnymi i subletalnymi dawkami promieniowania radiacyjnego w trakcie leczenia cyprofloksacyną po transplantacji szpiku kostnego zaobserwowano przyspieszone odtworzenie narządu hematopoetycznego [26]. Podobne wyniki uzyskali Imbrie i wsp. u pacjentów po transplantacji szpiku kostnego po zastosowaniu cyprofloksacyny [21]. W innych doniesieniach autorzy nie potwierdzają takiej aktywności związków chinolonowych na poprawę stanu klinicznego pacjentów po przeszczepie [12,18].

## PODSUMOWANIE

Antybiotyki powszechnie stosuje się w zakażeniach bakteryjnych zarówno w lecznictwie otwartym, jak i zamkniętym. Zaletą niektórych leków oprócz działania antybakteryjnego jest również korzystny wpływ na układ odpornościowy człowieka. Różne grupy czynników przeciwdrobnoustrojowych, zwłaszcza makrolidy, antybiotyki tetracyklinowe i sulfonamidy zależnie od ich stężenia, mogą stymulować komórki immunokompetentne, wzmacniać funkcję fagocytów czy obniżać wytwarzanie mediatorów zapalnych. Chociaż wyniki licznych badań, uzyskanych w warunkach *in vitro*, *in vivo* i *ex vivo* (na modelach zwierzęcych), są bardzo obiecujące, to ich rola jako leków immunomodulacyjnych i przeciwzapalnych powinna być potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych, przeprowadzonych na dużej grupie ludzi zdrowych i chorych. Niemniej, te rewelacyjne rezultaty mogłyby skłonić rzeszę naukowców i duże koncerny firm farmaceutycznych do rozwoju badań nad modyfikacją istniejących leków przeciwdrobnoustrojowych w leki przeciwzapalne i immunomodulacyjne. Zabieg taki mógłby znacznie zmniejszyć ryzyko rozwoju lekooporności drobnoustrojów i komplikacji po antybiotykoterapii (dysbakteriozy, wtórne zakażenia, grzybice) oraz ograniczyć tempo rozprzestrzeniania się genów oporności wśród patogenów. Jednocześnie nie budząc wątpliwości klinicystów nowe terapie dla wielu pacjentów mogłyby być szansą na alternatywną metodę leczenia przewlekłych nieinfekcyjnych schorzeń, często o podłożu immunologicznym.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Aida Y., Pabst M.J., Rademacher J.M., Hatakeyama T., Aono M.: Effects of polymyxin B on superoxide anion release and priming in human polymorphonuclear leukocytes. *J. Leukoc. Biol.*, 1990; 47: 283–291
- [2] Anderson J.A., Adkinson N.F. Jr.: Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA*, 1987; 258: 2891–2899
- [3] Anderson R.A.: The effect of antibiotics and drug associations including antibiotics on the immunodeficient. W: Useful and harmful interactions of antibiotics. Red. Neumann M., CRP Press, Inc. Boca Raton, Fla, 1985, 185–203
- [4] Azuma Y., Shinohara M., Murakawa N., Endo M., Ohura K.: Possible interaction between new quinolones and immune functions in macrophages. *Gen. Pharmacol.*, 1999; 32: 609–614
- [5] Barrett J.F.: The immunomodulatory activities of antibacterials. *Exp. Opin. Investig. Drugs*, 1995; 4: 551–557
- [6] Braga P.C., Dal Sasso M., Mancini L., Sala M.T.: Influence of sub-minimum inhibitory concentrations of cefodizime on the phagocytosis, intracellular killing and oxidative bursts of human polymorphonuclear leukocytes. *Chemotherapy*, 1999; 45: 166–174



- [7] Brom C., Brom J., König W.: Neomycin induces stimulatory and inhibitory effects on leukotriene generation, guanine triphosphatase activity, and actin polymerization within human neutrophils. *Immunology*, 1992; 75: 150–156
- [8] Bugla-Ploskońska G., Maciag A., Futoma-Kołoch B., Doroszkiewicz W.: Bakteriobójcze działanie normalnej surowicy bydłowej w obecności keflexu wobec szczepów *Citrobacter braakii* oraz *Salmonella oucra* posiadających kwas sjałowy w strukturze lipopolisacharydu. Wydawnictwo SGGW, 2006; 29–33
- [9] De Weck A.L.: Pharmacology and immunochemical mechanisms of drug hypersensitivity. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 1998; 11: 461–474
- [10] Drabick J.J., Bhattacharjee A.K., Hoover D.L., Siber G.E., Morales V.E., Young L.D., Brown S.L., Cross A.S.: Covalent polymyxin B conjugate with human immunoglobulin G as an antiendotoxin reagent. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998; 42: 583–588
- [11] Dzierżanowska D.: Antybiotyki w praktyce ambulatoryjnej.  $\alpha$ -Medica Press, Bielsko-Biała, 2004
- [12] Eidelman G., Shapira Y., Lishner M., Shalit I., Kletter Y., Fabian I.: Effect of ciprofloxacin on hematologic parameters in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Eur. J. Haematol.*, 1995; 55: 202–204
- [13] Fife R.S., Sledge G.W. Jr.: Effects of doxycycline on *in vitro* growth, migration, and gelatinase activity of breast carcinoma cells. *J. Lab. Clin. Med.*, 1995; 125: 407–411
- [14] Gabler W.L., Creamer H.R.: Suppression of human neutrophil functions by tetracycline. *J. Periodontal Res.*, 1991; 26: 52–58
- [15] Gabler W.L., Smith J., Tsukuda N.: Comparison of doxycycline and a chemically modified tetracycline inhibition of leukocyte functions. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1992; 78: 151–160
- [16] Gilliland B.C.: Drug-induced autoimmune and hematologic disorders. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 1991; 11: 525–553
- [17] Gu Y., Lee H.M., Roemer E.J., Musacchia L., Golub L.M., Simon S.R.: Inhibition of tumor cell invasiveness by chemically modified tetracyclines. *Curr. Med. Chem.*, 2001; 8: 261–270
- [18] Hahn T., Barak Y., Liebovich E., Malach L., Dagan O., Rubinstein E.: Ciprofloxacin inhibits human hematopoietic cell growth: synergism with tumor necrosis factor and interferon. *Exp. Hematol.*, 1991; 19: 157–160
- [19] Hauser W.E. Jr., Remington J.S.: Effect of antibiotics on the immune response. *Am. J. Med.*, 1982; 72: 711–716
- [20] Hogasen A.K., Abrahamson T.G.: Polymyxin B stimulates production of complement components and cytokines in human monocytes. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995; 39: 529–532
- [21] Imrie K.R., Prince H.M., Couture F., Brandwein J.M., Keating A.: Effect of antimicrobial prophylaxis on hematopoietic recovery following autologous bone marrow transplantation: ciprofloxacin versus co-trimoxazole. *Bone Marrow Transplant.*, 1995; 15: 267–270
- [22] Ingham E.: Modulation of the proliferative response of murine thymocytes stimulated by IL-1, and enhancement of IL-1 $\beta$  secretion from mononuclear phagocytes by tetracyclines. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1990; 26: 61–70
- [23] Jimenez-Valera M., Sampedro A., Moreno E., Ruiz-Bravo A.: Modification of immune response in mice by ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995; 39: 150–154
- [24] Khan A.A., Slifer T.R., Remington J.S.: Effect of trovafloxacin on production of cytokines by human monocytes. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998; 42: 1713–1717
- [25] Kishi K., Hirai K., Hiramatsu K., Yamasaki T., Nasu M.: Clindamycin suppresses endotoxin released by ceftazidime-treated *Escherichia coli* 055:B5 and subsequent production of tumor necrosis factor  $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$ . *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43: 616–622
- [26] Kletter Y., Riklis I., Shalit I., Fabian I.: Enhanced repopulation of murine hematopoietic organs in sublethally irradiated mice after treatment with ciprofloxacin. *Blood*, 1991; 78: 1685–1691
- [27] Krajewska M.M., Anderson R., O'Sullivan J.F.: Effects of clofazimine analogues and tumor necrosis factor- $\alpha$  individually and in combination on human polymorphonuclear leukocyte functions *in vitro*. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1993; 15: 99–111
- [28] Kuzin I.L., Snyder J.E., Ugin G.D., Wu D., Lee S., Bushnell T. Jr., Insel R.A., Young F.M., Bottaro A.: Tetracyclines inhibit activated B cell function. *Int. Immunol.* 2001; 13: 921–931
- [29] Labro M.T.: Cefodizime as a biological response modifier: a review of its *in-vivo*, *ex-vivo* and *in-vitro* immunomodulatory properties. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1990; 26(Suppl.C): 37–47
- [30] Labro M.T.: Immunomodulation by antibacterial agents. Is it clinically relevant? *Drugs*, 1993; 45: 319–328
- [31] Labro M.T.: Interference of antibacterial agents with phagocyte functions: immunomodulation or „immuno-fairy tales”? *Clin. Microbiol. Rev.*, 2000; 13: 615–650
- [32] Limbert M., Bartlett R.R., Dickneite G., Klesel N., Schorlemmer H.U., Seibert G., Winkler I., Schrinner E.: Cefodizime, an aminothiazolyl cephalosporin. IV. Influence on the immune system. *J. Antibiot.*, 1984; 37: 1719–1726
- [33] Lührmann A., Thölke J., Behn I., Schumann J., Tiegls G., Hauschildt S.: Immunomodulating properties of the antibiotic novobiocin in human monocytes. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998; 42: 1911–1916
- [34] Matera G., Berlinghieri C.: Meropenem: effects on human leukocyte function and interleukin release. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 1995; 5: 129–133
- [35] Matsumoto T., Nagafuji T., Takahashi K., Kubo S., Sakamoto M., Mizuno Y., Kumazawa J.: Ofloxacin and fleroxacin enhance superoxide production in human polymorphonuclear leukocytes by increasing phosphorylation in the signal transduction pathway. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 1995; 6: 85–89
- [36] Morikawa K., Oseko F., Morikawa S.: Immunomodulatory effect of fosfomicin on human B-lymphocyte function. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993; 37: 270–275
- [37] Morikawa K., Oseko F., Morikawa S., Iwanoto K.: Immunomodulatory effects of three macrolides, midecamycin acetate, josamycin, and clarithromycin, on human T-lymphocyte function *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1994; 38: 2643–2647
- [38] Morikawa K., Oseko F., Morikawa S., Sawada M.: Immunosuppressive activity of fosfomicin on human T-lymphocyte function *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993; 37: 2684–2687
- [39] Morikawa K., Watabe H., Araake M., Morikawa S.: Modulatory effect of antibiotics on cytokine production by human monocytes *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1996; 40: 1366–1370
- [40] Nicoletti F., Beltrami B., Raschi E., Di Marco R., Magro G., Grasso S., Bendtzen K., Fiorelli G., Meroni P.L.: Protection from concanavalin A (Con A)-induced T-cell-dependent hepatic lesions and modulation of cytokine release in mice by sodium fusidate. *Clin. Exp. Immunol.*, 1997; 110: 479–484
- [41] Noma T., Aoki K., Hayashi M., Yoshizawa I., Kawano Y.: Effect of roxithromycin on T-lymphocyte proliferation and cytokine production elicited by mite antigen. *Int. Immunopharmacol.* 2001; 1: 201–210
- [42] Ottonello L., Dallegri F., Dapino P., Pastorino G., Sacchetti C.: Cytoprotection against neutrophil-delivered oxidant attack by antibiotics. *Biochem. Pharmacol.*, 1991; 42: 2317–2321
- [43] Pasquale T.R., Tan J.S.: Nonantimicrobial effects of antibacterial agents. *Clin. Infect. Dis.*, 2005; 40: 127–135
- [44] Purswani M., Eckert S., Arora H., Johann-Liang R., Noel G.J.: The effect of three broad-spectrum antimicrobials on mononuclear cell responses to encapsulated bacteria: evidence for down-regulation of cytokine mRNA transcription by trovafloxacin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2000; 46: 921–929
- [45] Riesbeck K., Forsgren A.: Limited effects of temafloxacin compared with ciprofloxacin on T-lymphocyte function. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1994; 38: 879–882
- [46] Riesbeck K., Forsgren A., Henriksson A., Bredberg A.: Ciprofloxacin induces an immunomodulatory stress response in human T lymphocytes. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998; 42: 1923–1930
- [47] Rodriguez A.B., Hermanz C., De la Fuente M.: Effect of three  $\beta$ -lactam antibiotics on ascorbate content, phagocytic activity and superoxide anion production in human neutrophils. *Cell Physiol. Biochem.*, 1991; 1: 170–176
- [48] Sacha P.T., Zaremba M.L., Jakoniuk P.: The effect of selected antimicrobial antibiotics on production of interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) by mouse T-lymphocytes stimulated by *Listeria monocytogenes*. *Med. Dośw. Mikrobiol.*, 1999; 51: 413–419
- [49] Saiman L., Marshall B.C., Mayer-Hamblett N., Burns J.L., Quittner A.L., Cibene D.A., Coquillotte S., Fieberg A.Y., Accurso F.J., Campbell P.W. III.; Macrolide Study Group: Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003; 290: 1749–1756
- [50] Sato K., Sato N., Shimizu H., Tsutiya T., Takahashi H., Kakizaki S., Takayama H., Takagi H., Mori M.: Faropenem enhances superoxide anion production by human neutrophils *in vitro*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1999; 44: 337–341

- [51] Scheffer J., Knöller J., Cullmann W., König W.: Effects of cefaclor, cefetamet and Ro 40-6890 on inflammatory responses of human granulocytes. *J. Antimicrob. Agents Chemother.*, 1992; 30: 57–66
- [52] Schultz M.J.: Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2004; 54: 21–28
- [53] Shalit I.: Immunological aspects of new quinolones. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1991; 10: 262–266
- [54] Shapira L., Soskolne W.A., Houry Y., Barak V., Halabi A., Stabholz A.: Protection against endotoxic shock and lipopolysaccharide-induced local inflammation by tetracycline: correlation with inhibition of cytokine secretion. *Infect. Immun.*, 1996; 40: 825–828
- [55] Smith-Norowitz T.A., Bluth M.H., Drew H., Norowitz K.B., Chice S., Shah V.N., Nowakowski M., Josephson A.S., Durkin H.G., Joks R.: Effect of minocycline and doxycycline on IgE responses. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2002; 89: 172–179
- [56] Tentori L., Graziani G., Porcelli S.A., Sugita M., Brenner M.B., Madaio R., Bonmassar E., Giuliani A., Aquino A.: Rifampin increases cytokine-induced expression of the CD1b molecule in human peripheral blood monocytes. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998; 42: 550–554
- [57] Thuong-Nguyen V., Kadunce D.P., Hendrix J.D., Gammon W.R., Zone J.J.: Inhibition of neutrophil adherence to antibody by dapsone: a possible therapeutic mechanism of dapsone in the treatment of IgA dermatoses. *J. Invest. Dermatol.*, 1993; 100: 349–355
- [58] van der Meer J.W.: Immunomodulation by antimicrobial drugs. *Neth. J. Med.*, 2003; 61: 233–234
- [59] van Zyl J.M., Basson K., Kriegler A., van der Walt B.J.: Mechanisms by which clofazimine and dapsone inhibit the myeloperoxidase system. A possible correlation with their anti-inflammatory properties. *Biochem. Pharmacol.*, 1991; 42: 599–608
- [60] Williams J.D.: Non-antimicrobial activities of macrolides. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2001; 18(Suppl.1): S89–S91
- [61] Yoneshima Y., Ichiyama T., Ayukawa H., Matsubara T., Furukawa S.: Fosfomicin inhibits NF- $\kappa$ B activation in U-937 and Jurkat cells. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2003; 21: 589–592