

CZU: 615.33.012

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.43>

EFECTELE IMUNOMODULATOARE ȘI ANTIINFLAMATOARE ALE MACROLIDELOR

Ina POGONEA, dr. în șt. med., conf. univ.,

Ana BARCARU, studentă,

Nicolae BACINSCHI, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

e-mail: ina.pogonea@usmf.md

Rezumat.

Introducere. Macrolidele sunt agenți chimioterapici importanți, cu efecte bacteriostatice și bactericide, utilizate în tratamentul unor afecțiuni inflamatorii cronice. Acest articol explorează mecanismele lor de acțiune și potențialul terapeutic în boli precum bronșiectazia non-fibrochistică, astmul și parabrionhiolita difuză.

Materiale și metode. Pentru a evalua rolul macrolidelor în tratarea bolilor inflamatorii cronice, a fost realizată o revizuire sistematică a literaturii, utilizând baze de date precum PubMed Central, Cochrane Library, Medline și Google Scholar. Studiile incluse au fost selectate pe baza relevanței și calității, cu un accent special pe mecanismele de acțiune descrise în contextul afecțiunilor studiate.

Rezultate. Analiza articolelor a demonstrat că macrolidele exercită efecte variate asupra sistemului imun și procesului inflamator. Acestea includ, dar nu se limitează la, modularea răspunsului imun, inhibarea producției de citokine pro-inflamatorii și reducerea activității agenților patogeni prin mecanisme de protecție directe și indirecte.

Concluzii. Macrolidele se dovedesc a fi instrumente valoroase în gestionarea bolilor inflamatorii cronice, oferind nu doar un efect antimicrobian, ci și proprietăți antiinflamatorii care pot îmbunătăți calitatea vieții pacienților. Această sinteză subliniază necesitatea unor cercetări suplimentare pentru a optimiza utilizarea macrolidelor *în practica clinică*.

Cuvinte cheie: Macrolide, boli inflamatorii cronice, bronșiectazie non-fibrochistică, astm, parabrionhiolită difuză, bacteriostatic, bactericid.

Summary. The immunomodulatory and anti-inflammatory effects of macrolides.

Introduction. Macrolides are essential chemotherapeutic agents with bacteriostatic and bactericidal effects in the treatment of chronic inflammatory conditions. This article explores their mechanisms of action and therapeutic potential in diseases such as non-cystic fibrosis bronchiectasis, asthma, and diffuse panbronchiolitis.

Materials and Methods. To evaluate the role of macrolides in the treatment of chronic inflammatory diseases, a systematic literature review was conducted using databases such as PubMed Central, Cochrane Library, Medline, and Google Scholar. The studies included were selected based on relevance and quality, with a particular focus on the mechanisms of action described in the context of the studied conditions.

Results. The analysis of the articles demonstrated that macrolides exert various effects on the immune system and the inflammatory process. These include, but are not limited to, modulation of the immune response, inhibition of pro-inflammatory cytokine production, and reduction of pathogen activity through both direct and indirect protective mechanisms.

Conclusions. Macrolides prove to be valuable tools in the management of chronic inflammatory diseases, offering not only an antimicrobial effect but also anti-inflammatory properties that can improve patients' quality of life. This synthesis highlights the need for further research to optimize the use of macrolides in clinical practice.

Keywords: Macrolides, chronic inflammatory diseases, non-cystic fibrosis bronchiectasis, asthma, diffuse panbronchiolitis, bacteriostatic, bactericidal.

Резюме. Иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты макролидов.

Введение. Макролиды являются важными химиотерапевтическими агентами с бактериостатическими и бактерицидными эффектами, применяемыми в лечении хронических воспалительных заболеваний. В данной статье рассматриваются механизмы их действия и терапевтический потенциал при таких заболеваниях, как некистозная бронхоэктазия, астма и диффузный парабронхиолит.

Материалы и методы. Для оценки роли макролидов в лечении хронических воспалительных заболеваний был проведен систематический обзор литературы с использованием таких баз данных, как PubMed Central, Cochrane Library, Medline и Google Scholar. Включенные исследования были отобраны на основе релевантности и качества, с особым акцентом на механизмы действия, описанные в контексте изученных состояний.

Результаты. Анализ статей показал, что макролиды оказывают различное воздействие на иммунную систему и воспалительный процесс. Они включают: модулирование иммунного ответа, ингибирование продукции

провоспалительных цитокинов и снижение активности патогенов посредством прямых и косвенных защитных механизмов.

Выводы. Макролиды являются ценным инструментом в лечении хронических воспалительных заболеваний, обеспечивая не только противомикробный эффект, но и противовоспалительные свойства, которые могут улучшить качество жизни пациентов. Это резюме подчеркивает необходимость дальнейших исследований для оптимизации использования макролидов в клинической практике.

Ключевые слова: макролиды, хронические воспалительные заболевания, нефиброзно-кистозные бронхоэктазы, астма, диффузный парабронхиолит, бактериостатический, бактерицидный.

Introducere.

Macrolidele sunt antibiotice cu un inel alifatic lactonic mare, cu acţiune asupra bacteriilor gram-pozitive şi atipice la doze optime [9, 11]. În doze suboptime, ele modulează inflamaţia şi imunitatea prin stoparea formării biofilmului, inhibarea sensibilităţii de cvorum şi neutralizarea toxinelor [25]. Acestea afectează imunitatea înăscută prin impactul asupra citokinelor, migrării neutrofilelor şi fagocitozei macrofagelor, iar imunitatea dobândită prin inhibarea chemiotaxismului şi proliferării [2]. Terapia prelungită cu macrolide în doze reduse este utilizată pentru infecţii recurente în afecţiuni inflamatorii cronice, cum ar fi bronşiectazia şi sinuzita [19]. De asemenea, s-au dovedit eficiente în bronşiectazia non-fibrochistică, îmbunătăţind şi reducând inflamaţia căilor respiratorii şi reactivitatea bronşică [13].

Scopul cercetării.

Studiul mecanismelor acţiunii imunomodulatoare şi antiinflamatoare ale macrolidelor pentru argumentarea beneficiului în tratamentul afecţiunilor pulmonare infecţios-inflamatoare cronice.

Materiale şi metode.

Au fost analizate articolele din baze de date (PubMed Central, Cochrane Library, Medline, Google Scholar), axate pe mecanismele de acţiune ale macrolidelor şi impactul lor asupra funcţiilor imune şi inflamaţiei.

Rezultate şi discuţii.

Analiza literaturii evidenţiază efectele semnificative ale macrolidelor asupra sistemului imunitar şi proceselor inflamatorii prin mecanisme bacteriostatice şi bactericide, care acţionează atât asupra agenţilor patogeni, cât şi asupra imunităţii înăscute şi dobândite [7]. Acestea inhibă sinteza şi eliberarea toxinelor şi a factorilor proinflamatori [25], sensibilitatea la cvorum [23], structura biofilmului [25], mobilitatea bacteriană prin reducerea flagelinei [16], precum şi aderenţa bacteriană [21]. În plus, macrolidele mediază procesele imunităţii înăscute, prima linie de apărare împotriva patogenilor [14], prin mecanisme detaliate în secţiunile următoare.

Efectele asupra secreţiei mucusului produs de către mucoasa căilor respiratorii.

Macrolidele reduc secreţia de mucus indusă de TNF- α (factorul de necroză tumorală alfa) în linia celulară mucoepidermică NCI-H292 (o linie celulară umană derivată dintr-o tumoră mucoepidermoidă a tractului respirator superior, utilizată frecvent pentru studiile legate de inflamaţie, secreţia de mucus şi răspunsul la infecţii respiratorii.) şi în celulele epiteliale nazale, într-un mod dependent de doză şi timp, afectând expresia ARNm MUC5AC (glicoproteină de mare molecularitate, care este principalul component al mucusului secretat de celulele epiteliale ale tractului respirator) [13], îmbunătăţind transportului mucociliar şi proprietăţile biofizice ale mucusului [22].

Efectele asupra epitelocitelor bronhiilor. Macrolidele inhibă proliferarea celulelor NHBE (epiteliul bronşic uman normal), precum şi producerea de IL-8 (interleukina 8), un factor important în procesele inflamatorii. Aceste efecte sunt mediate prin întârzierea tranziţiei G1-S a ciclului celular, un proces esenţial pentru proliferarea celulară. Mecanismul de acţiune implică căile de semnalizare ERK (procese complexe de transmitere a semnalelor care implică activarea unor proteine kinază, esenţiale în reglarea unei varietăţi de procese celulare, inclusiv proliferarea, diferenţierea, migrarea celulară şi supravieţuirea), care sunt cruciale în reglarea ciclului celular şi a răspunsului inflamator [10].

Răspunsul citokinelor şi chemokinelor. Macrolidele inhibă eliberarea citokinelor proinflamatoare (IL-1, IL-6, IFN- γ , TNF- α) şi stimulează eliberarea celor antiinflamatoare (IL-10, PG, TGF- β) [2]. Antibioticele date sunt imunomodulatoare mai mult decât imunosupresoare: claritromicina şi roxitromicina inhibă IL-6 şi TNF- α , dar le cresc în prezenţa bacteriilor [18].

Macrofagele alveolare.

Macrolidele favorizează fagocitoza celulelor apoptotice de către macrofagele alveolare, prevenind necroza şi inflamaţia, şi stimulează diferenţierea monocitelor în macrofage, sporind activitatea lor citocidă [3].

Neutrofilele.

Macrolidele reduc reactivitatea neutrofilelor la chemokine, stimulează exocitoza și degranularea acestora [17], modulează calea lipooxigenazei acidului arahidonic, reducând chemotaxismul în lichidul bronhoalveolar, împiedică adeziunea neutrofilelor la epiteliul bronșic și atenuează destabilizarea fosfolipidelor bioactive de la nivelul membranei [4]. Aceste efecte includ inhibarea producției de superoxide, dependentă de doză [1, 4].

Oxidul nitric.

Eritromicina induce producerea de eNOS (sintetaza oxidului nitric endotelial) împiedicând leucocitele să adere la celulele endoteliale [15].

Eozinofilele.

Macrolidele inhibă citokinele eozinofile-chemotactice RANTES (proteine implicate în recrutarea și activarea eozinofilelor în zonele inflamate), reduc semnificativ eliberarea de eotaxină din fibroblastele pulmonare umane și suprimă expresia ARNm al eotaxinei indusă de TNF- α [20].

Răspunsul inflamator necesită comunicare intra-și intercelulară prin *căi de semnalizare*, iar factorii de transcripție NF- κ B (Factorul nuclear kappa B) și AP-1 (proteina de activare 1) modulează transcripția genelor pentru proteinele inflamatoare [26]. Se presupune că eritromicina funcționează la nivelul translocării nucleare a NF- κ B sau în stadiul de legare la ADN în nucleu, împiedicând, astfel, modificarea funcționalității celulare [6]. MAPK/ERK este o altă cale de semnalizare care transmite semnale prin fosforilarea proteinelor până la ADN-ul din nucleu. Claritromicina scade activitatea ERK (kinază activată de semnale extracelulare) [24].

Receptorii Toll-like.

Macrolidele inhibă semnalizarea TLR₄ (Toll-like receptor 4), stimulată de lipopolizaharide (LPS) prin calea MAPK-NF- κ B (căi importante de semnalizare celulară implicate în răspunsul inflamator), reducând astfel generarea IL-8 și având efecte antiinflamatorii semnificative [24].

Endoteliul vascular.

Roxitromicina inhibă producția de VEGF (factorul de creștere endotelial vascular) indusă de TNF- α (factorul de necroză tumorală alfa) prin suprimarea NF- κ B (factorului nuclear kappa B) și AP-1 (proteina activatoare 1), reducând astfel angiogeneza patologică [18].

Imunitatea înăscută pregătește imunitatea adaptivă prin generarea limfocitelor T și B specifice antigenului. Macrolidele susțin acest proces prin transformarea celulelor dendritice în celule tolerogene, reducerea limfocitelor prin apoptoza celulelor T, suprimarea răspunsurilor IP-10 și TARC

în Th₁ și Th₂, inhibarea IL-4 în Th și suprimarea expresiei CD₄₀, CD₈₀ și CD₈₆ *in vitro* [5, 8, 12, 14]. Aceste efecte ale macrolidelor contribuie la reglarea răspunsurilor imune, prevenind reacțiile excesive care ar putea duce la inflamații cronice sau autoimunitate. În plus, prin modularea semnalizării moleculare a celulelor imune, macrolidele pot reduce activitatea unor citokine pro-inflamatorii, precum TNF- α și IL-6, promovând un mediu imunologic echilibrat. Aceste efecte imunomodulatoare ale macrolidelor se dovedesc a fi promițătoare în tratamentele afecțiunilor inflamatorii cronice, având potențialul de a îmbunătăți controlul inflamației și de a sprijini funcționarea optimă a sistemului imunitar pe termen lung [7, 9, 15].

Concluzii.

1. Terapia pe termen lung cu macrolide în doze mici prezintă un potențial promițător în tratamentul afecțiunilor inflamatorii cronice, cum ar fi bronșiectazia non-fibrochistică, astmul și parabronhiolita difuză.

2. Eficacitatea acestei terapii derivă din proprietățile antimicrobiene ale macrolidelor și din capacitatea lor de a influența sistemul imun prin activarea căilor de semnalizare MAPK/ERK și a factorului de transcripție NF- κ B.

3. Dezvoltarea unor macrolide non-antimicrobiene, dar cu efecte imunomodulatoare, ar constitui un progres semnificativ în managementul bolilor inflamatorii cronice.

Bibliografie.

1. Acharya Y., Taneja K.K., Halder J., *Dual functional therapeutics: mitigating bacterial infection and associated inflammation*. RSC Med Chem. 2023 May 24;14(8):1410-1428.
2. Altenburg J., de Graaff C.S. et. al. *Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics - part 1: biological mechanisms*. Respiration. 2011;81(1):67-74
3. Blondeau, J. M., *Immunomodulatory effects of macrolides considering evidence from human and veterinary medicine*, Microorganisms 2022; 10:12:P. 2438, p. 2438
4. Bystrzycka W., Manda-Handzlik A., Sieczkowska S. et. al. *Azithromycin and Chloramphenicol Diminish Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Release*. Int J Mol Sci. 2017;18(12):2666.
5. Demir H., *Reviews in medical and health science*. Lyon: Livre de Lyon; 2022
6. Desaki M. et.al., *Molecular mechanisms of anti-inflammatory action of erythromycin in human bronchial epithelial cells: possible role in the signaling pathway that regulates nuclear factor-kappaB activation*. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(5):1581-1585.
7. Dinos G.P., *The macrolide antibiotic renaissance*. Br J Pharmacol. 2017;174(18):2967-2983

8. Franz, T. et. al., *Pleiotropic effects of antibiotics on T cell metabolism and T cell-mediated immunity*, *Frontiers in Microbiology* 2022; 13:P. 975436, p. 975436
9. Ghicavii, V., Bacinschi, N., Guşuila, *Farmacologie*. 3rd ed. rev. Chişinău: Print Caro; 2019.
10. Giamarellos-Bourboulis E.J., *Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators*. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31(1):12-20..
11. Grayson M.L., *Kucers' the use of antibiotics*. New York: Taylor & Francis Group; 2010.
12. Ito T., Ito N., Hashizume H., Takigawa M., *Roxithromycin inhibits chemokine-induced chemotaxis of Th1 and Th2 cells but regulatory T cells*. *J Dermatol Sci*. 2009;54(3):185-191
13. Koh Y.Y., Lee M.H., Sun Y.H., Sung K.W., Chae J.H., *Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: a double-blind, placebo-controlled study*. *Eur Respir J*. 1997;10(5):994-999.
14. Kumar H., Kawai T., Akira S., *Pathogen recognition by the innate immune system*. *Int Rev Immunol*. 2011;30(1):16-34.
15. Mitsuyama T. et. al. *Neutrophil-induced endothelial cell damage: inhibition by a 14-membered ring macrolide through the action of nitric oxide*. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997;114(2):111-115.
16. Molinari G., Paglia P., Schito G.C., *Inhibition of motility of Pseudomonas aeruginosa and Proteus mirabilis by subinhibitory concentrations of azithromycin*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11(5):469-471
17. Oliver M. E., Hinks T. S., *Azithromycin in viral infections*, *Reviews in medical virology* 2021; 31:2:e2163, e2163
18. Oyama T., Sakuta T., Matsushita K. et. al., *Effects of roxithromycin on tumor necrosis factor-alpha-induced vascular endothelial growth factor expression in human periodontal ligament cells in culture*. *J Periodontol*. 2000;71(10):1546-1553.
19. Pollock, J., Chalmers, J. D., *The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease*, *Pulmonary Pharmacology Therapeutics* 2021; 71:P. 102095, p. 102095
20. Sato E., Nelson D.K., Koyama S. et. al., *Erythromycin modulates eosinophil chemotactic cytokine production by human lung fibroblasts in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(2):401-406
21. Sofer D. et. al., *Subinhibitory erythromycin represses production of Pseudomonas aeruginosa lectins, autoinducer and virulence factors*. *Chemotherapy*. 1999;45(5):335-341.
22. Tamaoki J., Takeyama K., Tagaya E., Konno K., *Effect of clarithromycin on sputum production and its rheological properties in chronic respiratory tract infections*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(8):1688-1690
23. Tateda K. et. al., *Regulatory effects of macrolides on bacterial virulence: potential role as quorum-sensing inhibitors*. *Curr Pharm Des*. 2004;10(25):3055-3065.
24. Vogel S., Kubin T. et. al., *MEK hyperphosphorylation coincides with cell cycle shut down of cultured smooth muscle cells [published correction appears in J Cell Physiol. 2006 Jan;206(1):280-1]*. *J Cell Physiol*. 2006;206(1):25-34.
25. Wozniak D.J., Keyser R., *Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on Pseudomonas aeruginosa*. *Chest*. 2004;125(2 Suppl):62S-69S.
26. Zalewska-Kaszukska J., Górka D., *Anti-inflammatory capabilities of macrolides*. *Pharmacol Res*. 2001;44(6):451-454.