

Laboratorinė medicina.
2021, t. 23, Nr. 4(90), p. 235–242.

Padidėjusio jautrumo vaistams šiuolaikinė samprata: nekovalentinių ryšių svarba

Gabija Biliūtė¹
Paulina Burzdikaitė¹
Loreta Bagdonaitė^{2,3}
Violeta Kvedarienė^{2,3}

Santrauka

Darbo tikslas. Išanalizuoti nekovalentinių vaisto ir baltymo ryšių susidarymo reikšmę vaistų hipersensibilizacijos reakcijoms remiantis naujausiais literatūros duomenimis. Vaistų hipersensibilizacijos mechanizmo supratimas leistų pagerinti diagnostiką, personalizuoti gydymą.

Literatūros apžvalga. Padidėjusio jautrumo vaistams (vaistų hipersensibilizacijos) reakcijos yra heterogeninės ir netipinės imuninės reakcijos, sukeltos vaistų. Ilgą laiką šių reakcijų mechanizmų aiškinimas buvo grindžiamas hapteno teorija, tačiau gausėja įrodymų, kad kur kas didesnę reikšmę turi nekovalentinių vaisto ir baltymo ryšių susidarymas. Pagrindinės nekovalentiniais ryšiais paremtos sąveikos yra mimikrija (netikrojo antigeno panašumas į tikrąjį antigeną), antikūnų afiniteto padidėjimas ir farmakologinė imuninių receptorių stimuliacija (p-i samprata). Netikras antigenas yra nekovalentiniais ryšiais susijęs vaisto ir baltymo kompleksas, kuris geba jungtis prie IgE ant putliųjų ląstelių. Nedideli šių nekovalentinių vaisto ir baltymo kompleksų kiekiai sukelia putliųjų ląstelių desensibilizaciją, dideli – degranuliaciją ir anafilaksinę reakciją. Kai kurie vaistai gali nekovalentiškai jungtis prie cirkuliuojančių antikūnų ir padidinti jų afinitetą ląstelėms taikiniams taip sukeldami imunines reakcijas, lemiančias trombocitopeniją, hemolizinę anemiją. P-i samprata remiasi tuo, kad vaistai gali nekovalentiniais ryšiais jungtis prie imuninių receptorių (TCR ir ŽLA). Modifikuoti imuniniai receptoriai sukelia alostimuliaciją ir T limfocitų aktyvaciją bei proliferaciją. Pagrindinės klinikinės p-i reakcijos baigtys yra makulopapulinė egzantema (MPE), Stevenso–Johnsonso sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė (SJS/TEN), reakcija į vaistus su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS). Vėlyvosios p-i VHS komplikacijos apima virusų reaktyvaciją, autoimunines reakcijas, dauginę vaistų hipersensibilizaciją. Taigi, dėl šių imuninių stimuliacijų VHS reakcijos yra labai netipinės tiek klinikiniu vaizdu, tiek patologine fiziologija, jas sudėtinga diagnozuoti ir gydyti.

Metodika. Tinkamos literatūros paieška atlikta „PubMed“, „Medscape“, medicinos duomenų bazėse bei specializuotoje informacijos paieškos sistemoje „Google Scholar“.

Išvada. Atlikus literatūros apžvalgą galima teigti, kad nekovalentiniai ryšiai, tikėtina, turi didelę įtaką daugumai padidėjusio jautrumo vaistams reakcijų, tačiau teorijai pagrįsti reikia daugiau įrodymų.

Reikšminiai žodžiai: haptenas, vaistų hipersensibilizacijos reakcijos, netikras antigenas, p-i vaistų reakcijos.

¹Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas
Faculty of Medicine, Vilnius University
El. paštas: gabija.biliut@gmail.com

²Vilniaus universiteto ligoninė
Santaros klinikos
Vilnius University Hospital Santaros
Klinikos

³Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas, Biomedicinos
mokslų institutas
Institute of Biomedical Sciences,
Faculty of Medicine, Vilnius University

IVADAS

Vaistų hipersensibilizacijos (VHS) reakcijos yra vaisto (mažos molekulės ar baltymo) sukeltos imuninės reakcijos, kurios išprovokuoja uždegiminį atsaką [1, 2]. VHS reakcijos yra heterogeniškos tiek kilme, tiek savo klinika. Uždegiminiai procesai gali pasireikšti anafilaksija, kraujo ląstelių diskrazija, kontaktiniu dermatitu, makulopapuline egzantema (MPE), Stevenso–Johnsonso sindromu ir toksine epidermio nekrolize (SJS/TEN), reakcija į vaistus su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS/DiHS) ir kt. [3–7]. Padidėjusio jautrumo vaistams reakcijos yra trečioji alergijos priežastis po rinito ir astmos, o paplitimas tarp suaugusiųjų ir vaikų nuolat didėja, atsirandant vis daugiau įvairių ligų gydymo galimybių bei dažnėjant neigiamam polifarmacijos reiškiniui [8]. Pasaulyje vaistų hipersensibilizacijos paveikia nežinomą visuomenės dalį ir yra svarbi visuomenės sveikatos problema, nes gali sukelti gyvybei pavojingą anafilaksiją ir retas sunkias odos alergines reakcijas. Įvertinti padidėjusį jautrumą vaistams dažnai prireikia tiek gydant ambulatoriškai, tiek ligoninėje. Šioms sudėtingoms reakcijoms išsiaiškinti reikalinga išsami klinikinė istorija ir kiti tyrimai, kurie gali apimti *in vitro* tyrimus ir *in vivo* procedūras, pavyzdžiui, odos dūrio mėginius ir vaistų provokacijos mėginius [9]. VHS reakcijos klasifikuojamos pagal trukmę nuo vaisto vartojimo iki simptomų atsiradimo pradžios ir pagal individualiai besivystančias imunines reakcijas. Šiuo metu tai yra ypač aktuali problema, kurios statistika vedama neefektyviai. Nėra galimybių sužinoti tikslaus padidėjusio jautrumo vaistams dažnio dėl kelių priežasčių: nėra vienos diagnozės šiai ligai kodavimo (TLK10) sistemoje; pacientai, manantys, jog vaistai sukelia alergiją, nebūtinai šį sutrikimą turės, tai turi būti patvirtinta mediciniais tyrimais. Tačiau, atliktų tyrimų duomenimis, šiuo metu pasaulyje VHS paplitimas siekia apie 13,8 % [10]. Lietuvos duomenys yra panašūs, 7,9 % vaikų ir 13,8 % suaugusiųjų pasireiškia VHS reakcijos [11]. VHS reakcijos gali būti ūminės arba lėtinės. Dažniausiai ūminės padidėjusio jautrumo vaistams reakcijos yra dilgėlinė (48,8 %), niežėjimas (15,0 %) ir angioedema (14,1 %). Lėtinės VHS reakcijos daugiausia pasireiškė bėrimais (99,0 %). Dažniausiai penicilinų klasės antibiotikai buvo susiję su ūminėmis (33,0 %) ir uždelstomis (39,0 %) VHS [10]. VHS yra labai paplitusios, sunkiai nuspėjamos,

dar sunkiau diagnozuojamos ir gydomos. Ieškant naujų diagnostikos ir gydymo galimybių, bandoma išsiaiškinti tikslus šių reakcijų patloginės fiziologijos mechanizmus. Per paskutinius porą metų padidėjusio jautrumo vaistams reakcijų veikimo mechanizmų samprata stipriai pasikeitė, hapteno hipotezė pradėta ginčyti ir vis dažniau aptariamos trys pagrindinės vaistų sąveikos: (a) mimikrija; (b) padidėjęs antikūnų afinitetas; ir (c) p-i stimuliacija.

HAPTENO SAMPRATA

Mažos molekulės dažniausiai sąveikauja su didesniais baltymais per nestabilius, trumpalaikius nekovalentinius ryšius (elektrostatines jėgas, vandenilinius ryšius). Kadangi tokie ryšiai yra trumpalaikiai, imuninė sistema juos įprastai ignoruoja. Tai būdinga daugumai rinkoje esamų vaistų. Tačiau kai kurie vaistai ar jų metabolitai gali tapti haptenais pasidalindami elektronų porą su baltymu ir suformuoti stabilų kovalentinį ryšį. Šie stabilūs vaisto ir baltymo kompleksai susiformuoja tose srityse, kur prieš tai formavosi nekovalentiniai ryšiai. Tačiau kovalentinių ryšių susidarymas gali užtrukti daugybę valandų [12, 13]. Naujai susidarę vaisto ir baltymo kompleksai gali stimuliuoti imuninę sistemą kaip nauji antigenai. Baltymas, kurį organizmas toleravo, gali tapti imuniniu stimulu. Tačiau izoliuotas naujas vaisto ir baltymo darinys, jeigu nėra susijęs su pavojaus signalais ir neturi kostimuliacijos, dažniausiai nėra pakankama stimuliacija imuninėms reakcijoms išprovokuoti [14]. Kostimuliacija gali sukelti ne tik vaistai, bet ir kartu su jais taikomi adjuvantai [15–17].

Dauguma vaistų haptenu yra gerai toleruojami ir nesukelia VHS [13, 18, 19], pavyzdžiui, omeprazolis. Šis ir kiti protonų pompos inhibitoriai (PPI), tokie kaip pantoprazolis ir lansoprazolis, sudaro kompleksus su vandenilio-kalio adenosino trifosfatazės fermentų sistema (H⁺/K⁺-ATPase) [20]. Tačiau tik retais atvejais susidaro IgE ir PPI ir išsivysto anafilaksija [20].

Geriausiai ištirti vaistai, veikiantys kaip haptenu, yra beta-laktamai. Jie gali spontaniškai suformuoti kovalentinius ryšius. Visi pacientai, gydomi beta-laktamais, turi tokių beta-laktamų modifikuotų baltymų, kaip albuminas ar transferinas [21]. Tačiau tik 50 % šiais vaistais gydomų pacientų susidaro IgG antikūnų (besimptomų) [21]. Manoma, kad kai kurios kovalentinės baltymų modifikaci-

jos gali suteikti kostimuliaciją ir kad didelės beta-laktamų koncentracijos skatina IgG susidarymą. Beta-laktamais gydomiems asmenims, neturintiems IgG, ši kostimuliacija gali būti per silpna arba jos visai nebūti. Be to, gali būti skirtumų tarp vaistų haptenu imunogeniškumo, priklausomai nuo to, ar jie jungiasi prie lengvai prieinamų aminorūgščių (pvz., kaip lizinas beta-laktamų ir albumino sąveikoje [21]) ar prie specifinių baltymų sričių (pvz., omeprazolis [20]). Tik nedidelei beta-laktamais gydomų pacientų grupei išsivysto simptominės IgG reakcijos su kraujo ląstelių diskrazijomis. Pažymėtina, kad dauguma trombocitopenijų atsiranda dėl nekovalentinio beta-laktamų jungimosi su vaistais [22, 23]. Todėl vaisto gebėjimas veikti kaip haptenu nebūtinai reiškia, kad galiausiai atsirandanti VHS yra būtent dėl šios savybės. Net vartojant vaistus haptenus, VHS vis tiek gali atsirasti dėl nekovalentinio jungimosi (pvz., trombocitopenija [22]).

Apibendrinant galima teigti, kad imuninė sistema ignoruoja daugumą vaistų, nes jų prisijungimas prie baltymų yra nestabilus arba jungimosi vieta neturi reikšmės imuniteto stimulavimui. Tik nedidelė dalis vaistų gali sudaryti stabilus kompleksus su baltymais, tačiau jie dažniausiai yra gerai toleruojami [13, 18, 19, 21]. Jie nesužadina imuniteto (nėra kostimuliacijos) arba imunitetas išlieka besimptomis (IgG). Beta-laktamai, kurie priklauso vaistų haptenu klasei, dažniausiai sukelia VHS reakcijas dėl nekovalentinių ryšių susidarymo.

NETIKRO ANTIGENO MODELIS

Haptenui patekus į organizmą, per kelias valandas gali susidaryti stabilus vaisto ir baltymo kompleksas ir taip susiformuoti naujas antigenas, kuris jau geba indukuoti IgE sintezę. Kovalentinių ryšių susidarymas yra lėtas procesas, todėl IgE produkcija taip pat užtrunka. Po truputį didėjantys IgE kiekiai desensibilizuoja putliasias ląsteles tam pačiam haptenu ir baltymo kompleksui. Procesas panašus į alergenų imunoterapiją. Susidaro IgE padengtos putliosios ląstelės, neatsakančios į nedidelius haptenu ir baltymo kiekius, tačiau galinčios atsakyti į didesnes šio antigeno koncentracijas. Jei pacientas pakartotinai pavartoja vaistą, nekovalentiniai vaisto ir baltymo kompleksai susiformuoja per kelias sekundes ar minutes ir dideliais kiekiais. Jei šie pirminiai nekovalentiniai kompleksai yra gana stabilūs ir geba

1 lentelė. Netikro antigeno modelio paaiškinimas. Kovalentiniai hapteno ir baltymų kompleksai bei nekovalentiniai vaistų ir baltymų kompleksai

Table 1. Explanation of the fake antigen model. Covalent hapten protein complexes and non-covalent drug protein complexes

Kovalentiniai ryšiai tarp hapteno ir baltymų (hapteno ir baltymų kompleksai)		Nekovalentiniai ryšiai tarp vaisto ir baltymų (vaistų ir baltymų kompleksai)
Stabilus	Stabilumas	Grižtamas
Didelio giminingumo	Giminingumas	Mažai arba vidutiniškai giminingi
Dažniausiai nuo 20 minučių iki valandų	Trukmė	Labai greitai (<5 min.)
Stabilus hapteno ir baltymų kompleksas yra naujas antigenas ir stimuliuoja T ir B ląsteles	Stimuliacinis elgesys	Kaip labilus vaistų ir baltymo kompleksas, jis nėra (tikras) antigenas ir neskatina B ir T ląstelių, tačiau gali sąveikauti su iš anksto suformuotu IgE
Lėtai didėjantis hapteno ir baltymo kompleksų susidarymas padaro putliąsias ląsteles nereaktyvias į stimulą ir simptomai nepasireiškia	Putliųjų ląstelių nereagavimas	Greitas baltymų kompleksų, galinčių prisijungti prie iš anksto suformuoto vaistui būdingo IgE (= netikro antigenų), padidėjimas gali įveikti putliųjų ląstelių nereagavimą ir sukelti jų degranuliaciją su anafilaksijos simptomais

kryžmiškai reaguoti su IgE ant putliųjų ląstelių, jie gali iškart įveikti putliųjų ląstelių desensitizaciją. Tai paaiškina, kodėl atsiranda staigi ir sunki anafilaksinė reakcija į vaistą, nepaėjus pakankamai laiko susiformuoti kovalentiniams ryšiams. Šie nekovalentiniai vaisto ir baltymo kompleksai vadinami „netikrais antigenais“, kadangi negali išprovokuoti IgE gamybos, tačiau gali reaguoti su jau pasigaminusiais IgE [12] (1 lentelė).

VAISTŲ SUKELTI KRAUJO LĄSTELIŲ POKYČIAI

Vaistų sukelta imuninė trombocitopenija (VSIT) – trombocitopenija, išsivysčiusi po gydymo vaistais. Ją dažniausiai sukelia nuo vaistų priklausomi antikūnai, kurie arba tiesiogiai sunaikina trombocitus, arba paskatina jų fagocitozę [22–25]. Trombocitopenija išsivysto po savaitės nuo vaisto pavartojimo ir dažniausiai kliniškai pasireiškia gleivinių kraujavimu (purpura ar kraujavimu iš nosies). Rečiau pasitaiko sunkesni kraujavimai – intrakranijinės ar plaučių hemoragijos.

Aster ir kolegos išsamiai išnagrinėjo imuninius procesus, vykstančius kvinino tipo VSIT metu [24–28]. Kai kurie pacientai turi mažo afiniteto antikūnų prieš trombocitų glikoproteinus (GP). Manoma, kad vaistas jungiasi prie antikūno komplementarumą lemiančios srities (angl. *complementary-determining region*, CDR) [26], tai padidina antikūnų afinitetą specifiniams trombocitų glikoproteinų epitopams. Šie padidėjusio afiniteto antikūnai jau gali jungtis prie trombocitų ir juos sunaikinti. VSIT diagnozuojama atlikus klinikinį ir laboratorinį ištyrimą, kuris patvirtina vaistams specifiskų antikūnų prieš trombocitus susidarymą [22, 23, 25].

Daugelis kitų vaistų – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, antibiotikai (ceftriaksonas, piperacilinas, vankomicinas, rifampicinas, trimetoprimas/sulfametoksazolis, teikoplaninas) ir vaistai nuo traukulių (fenitoinas, krabamazepinas) – veikdami šiuo mechanizmu taip pat gali sukelti VSIT. Be to, beta-laktamų sukeliama VSIT priežastis dažniau yra ne hapteno modifikacijos, o kvinino tipo imuniniai mechanizmai [22]. Panašūs imuniniai mechanizmai gali sukelti ir kitų formų kraujo ląstelių sutrikimą, pavyzdžiui, hemolizinę anemiją.

NEKOVALENTINIS VAISTO PRISIJUNGIMAS PRIE ŽLA ARBA TCR: P-I SAMPRATA

P-i samprata remiasi tuo, kad vaistai gali jungtis nekovalentiniais ryšiais prie imuninių receptorių T limfocitų (TCR) ir žmogaus leukocitų antigenų (ŽLA) ir sukelti T limfocitų inicijuojamas imunines reakcijas [29–31]. Normalaus baltymui specifiško imuninio atsako atveju –TCR sąveikauja su ŽLA-imunogeniškais baltymais. Tačiau imuniniai receptoriai yra gana polimorfiniai kiekvienam individui (pvz., TCR) ir visai populiacijai (pvz., ŽLA). Vienam individui tenka >10¹¹ skirtingų TCR, o visoje populiacijoje yra >10 000 skirtingų I klasės ŽLA ir >3 000 II klasės ŽLA molekulių. Taigi, labai tikėtina, kad vaisto molekulė su imuniniais receptoriais veiks skirtingai ir neprognozuojamai [32]. Tyrimai parodė, kad kai kurie vaistai (pvz., abakaviras, karbamazepinas, oksipurinolis) gali tiesiogiai ir su dideliu afinitetu jungtis prie tam tikrų ŽLA molekulių peptidus prijungiančių sričių [33–41]. Pavyzdžiui, abakaviras jungiasi tik prie ŽLA-B*57:01, karbamazepinas – prie B*15:02, alopurinolis/

oksipurinolis – prie B*58:01 [36–41]. Selektiviausias vaistų prisijungimas prie ŽLA ir TCR vyksta ant ląstelių paviršiaus. Tik abakaviras geba jungtis ir ląstelės viduje ir taip pakeisti peptidų, pateikiamų per B*57:01, repertuarą [34, 35, 42].

Pagrindinės klinikinės p-i reakcijos baigtys yra MPE/DRESS ir SJS/TEN [1, 38, 40, 43, 44]. Ūminių VHS reakcijų, susijusių su p-i stimuliacija, metu vaistas jungiasi prie imuninių receptorių, pavyzdžiui, prie peptidus prijungiančios srities ant ŽLA molekulės (p-i), ir ŽLA pakinta – atrodo kaip alogeninė ŽLA. Tai sukelia stiprią alostimuliaciją CD4 ir CD8 ląstelėms, panašiai kaip transplantato prieš šeiminingą ligos atvejų. Aktyvuoti T limfocitai per kelias savaites pradeda daugintis, naikinti ląsteles – pasireiškia sunki VHS reakcija – makulopapulinė egzantema (MPE) arba reakcija į vaistus su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS). Reaktyvių T limfocitų skaičius p-i reakcijų metu yra didelis, nes vaistas pakeičia visą baltymų pateikimo mechanizmą, būtent peptidus prijungiančią sritį [30, 33, 34]. Jeigu dominuoja CD8/NK ląstelės, pasireiškia Stevenso–Johnsono sindromas (SJS) ir toksinė epidermio nekrolizė (TEN). Vaistų prisijungimas prie TCR yra panašus kaip p-i ŽLA – padidėja aloreaktyvumas ir vyksta nuo ŽLA alelio nepriklausoma stimuliacija [31, 45, 46]. Svarbu, kad visiškai stimuliacijai reikia, kad vaisto modifikuotas TCR/T limfocitas sąveikautų su antigeną pateikiančia ląstele [29–31, 47–50]. Pagrindinis skirtumas nuo p-i ŽLA yra oligokloninių, o kartais ir monokloninių T limfocitų ekspansija [51, 52].

Nepaisant p-i stimuliacijos panašumo į transplantato prieš šeiminingą ligą, dauguma p-i VHS reakcijų nepasireiškia tokia sunkia klinika. Taip gali būti dėl tam tikrų p-i savybių, ku-

rios nulemia mažesni stimuliacinį potencialą. Gydymas vaistais tęsiasi kelias dienas ar savaites, o transplantatas, tikėtina, išliks visą gyvenimą. Net jei vaistas vartojamas ilgą laiką, jis vis tiek gali nesukelti pakankamai stiprios stimuliacijos, nes vaisto ir imuninio receptoriaus komplekso susidarymas yra nestabilus ir grįžtamas. Dėl to T limfocitų aktyvacijos vaisto ir imuninio receptoriaus komplekso procesas dažnai yra nutraukiamas. Svarbus T ląstelių sukeliamos VHS aspektas yra ilgas laiko tarpas tarp gydymo ir pirmųjų simptomų išsivystymo (>10–50 dienų) [5]. Jeigu vaisto ir imuninio receptoriaus kompleksas yra nestabilus, vaistas turi būti vartojamas ilgą laiką, kad susiformuotų T limfocitų stimuliacija ir ekspansija. Tai paaiškina, kodėl tie vaistai, kurie vartojami ilgą laiką arba net visą gyvenimą (pvz., vaistai nuo epilepsijos), dažniausiai sukelia p-i VHS, kaip DRESS ar SJS/TEN [1–3, 5].

Pacientų, sergančių MPE/DRESS, kraujyje yra randamos didelės aktyvuotų limfocitų ir įvairių citokinų koncentracijos [53]. Šis didelis reaktyvumas išlieka savaites ar mėnesius. Nustatyti, koks vaistas išprovokavo VHS, galima atliekant odos arba *in vitro* mėginius, kurie parodo citotoksinių CD4+ ir CD8+ limfocitų proliferaciją ir padidėjusią citokinų sekreciją kaip atsaką į vaistą. Kartais tai aptinkama ir daug metų po susirgimo [54]. Priešingai, pacientams, kuriems pasireiškia SJS/TEN, dažniausiai nustatoma limfopenija, mažai pakitę uždegimo rodikliai [3, 55]. Ūminėje ligos fazėje (pirma, antra savaitė) *in vitro* tyrimuose cirkuliuojantys T limfocitai vis dar reaguoja su VHS išprovokavusiu vaistu. Tačiau po 3–4 savaičių CD8 T limfocitai (pagrindinė populiacija li-

gos patogenezėje) jau būna išsekę ir atsparūs stimuliacijai vaistu [56, 57]. Kaip atsiranda T limfocitų išsekimas ir atsparumas, nežinoma, tačiau šių ląstelių apoptozė yra aprašyta hapteno sistemoje – gali būti pakeičiamas pats peptidas, pateiktas per ŽLA, arba nebepakakti uždegiminių signalų [58, 59]. Visgi kartais nedidelė frakcija aktyvuotų CD4+ limfocitų geba išlikti aktyvi. Tai įrodo *in vitro* tyrimai su SJS/TEN pacientais jau praėjus nemažai laiko po ūminės fazės – jų CD4+ ląstelės išskyrė IFN po stimuliacijos vaistu [56].

VĖLYVOSIOS P-I STIMULIACIJOS IŠPROVOKUOTOS REAKCIJOS

Vėlyvosios p-i VHS reakcijos atsiranda, kai vaistas jau nebevartojamas. Atipiniai limfocitai kraujotakoje rodo, kad p-i aktyvuoja didelę dalį CD4+ ir CD8+ T limfocitų. Atipiniai limfocitai labai būdingi DRESS ir išlieka savaitėmis [4, 5, 60]. T limfocitų būseną iš naivių ir atminties keičiasi į aktyvuotus, linkusius į citotoksiją [61]. P-i aktyvuoti T limfocitai gali kryžmiškai reaguoti su peptido-ŽLA molekule, kuri nėra prisijungusi vaisto, tai vadinama heterologiniu imunitetu [62]. Nors vaisto modifikuotas ir nemodifikuotas ŽLA skiriasi, TCR juos supranta vienodai [63].

Didelė dalis T limfocitų dalyvauja *Herpes* virusų kontrolėje, todėl logiška, kad ir šiuos T limfocitus gali apimti p-i stimuliacija. P-i stimuliacija pakeičia T limfocitų funkciją iš kontroliuojančių (riboja replikaciją išven-giant ląstelių destruktijos) ir citotoksinius (ardo ląsteles, kuriose yra virusai) [30, 56, 61]. Atakuojamos ląstelės

išskiria viruso daleles į kraujotaką ir tai sukelia virusų reaktyvaciją [5, 64]. Jau 1997 m. buvo aprašyta *Herpes* viruso reaktyvacija sergant DRESS [65]. Tai yra taip dažna, kad tapo dalimi japonų DRESS/DiHS apibrėžimo [64]. Kadangi *Herpes* virusui specifiku T limfocitų pirmtakų dažnis yra didelis (>10 % CD8+ T limfocitų vyresnio amžiaus žmonėms) [66], simptomai, sukelti šių T limfocitų, paprastai atsiranda po maždaug 2–6 savaičių.

Autoimuninių reakcijų išsivystymo mechanizmas labai panašus. P-i stimuliacija apima autoreaktyvius T limfocitus, skatina jų aktyvaciją ir proliferaciją. Autoreaktyvių limfocitų kiekiai organizme yra kur kas mažesni negu virusų kontrolėje dalyvaujančių T limfocitų, todėl proliferacija iki pakankamo kiekio, kad sukeltų simptomus, užtrunka kur kas ilgiau (>6–8 savaites) ir pasireiškia rečiau (<20 % pacientų).

DAUGINĖ VAISTŲ HIPERSENSIBILIZACIJA

Viena iš p-i stimuliacijos pasekmių yra dauginė vaistų hipersensibilizacija. Pacientams, kuriems pasireiškia VHS į vieną vaistą, ši reakcija gali išsivystyti į struktūriškai kitą vaistą ir jos klinikinė išraiška gali būti tokia pati arba visiškai skirtinga [67]. DVHS išsivysto 25 % pacientų, sergančių DRESS [68], ir gali pasireikšti bet kuriuo metu nuo DRESS pasireiškimo (dažnai reaguojant į sudėtinį gydymą), pradinio aktyvinimo metu ir net praėjus metams po pirmosios VHS reakcijos [67–69]. Daubner ir kt. pastebėjo, kad net ir po ūminės DRESS fazės nuolatinė T limfocitų aktyvacija gali tęstis mėnesius ar metus net ir nevartojant vaisto ir kad T limfocitai, reaguojantys į naują vaistą, kyla iš šios jau suaktyvintos ląstelių frakcijos [70].

Ką tik mūsų aptartuose trijuose mechanizmuose dalyvaujančių vaistų pavyzdžiai nurodyti 2 lentelėje.

DISKUSIJA

VHS reakcijos yra heterogeniškos tiek kilme, tiek savo klinika. Uždegiminiai procesai gali pasireikšti anafilaksija, kraujo ląstelių diskrazija, kontaktiniu dermatitu, makulopapuline egzantema (MPE), Stevenso–Johnsonso sindromu ir toksine epidermio nekrolize (SJS/TEN), reakcija į vaistus su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS/DiHS). Klinikinėje praktiko-

2 lentelė. Vaistų, sukeliančių padidėjusio jautrumo reakcijas, tipai pagal mimikriją (netikras antigenas), antikūnų afiniteto padidėjimą ir farmakologinę imuninių receptorių stimuliaciją (p-i samprata)

Table 2. Types of drugs that cause hypersensitivity reactions by mimicry (false antigen), increase in antibody affinity and pharmacological stimulation of immune receptors (p-i concept)

Mimikrija (netikras antigenas)	Antikūnų afiniteto padidėjimas	Farmakologinė imuninių receptorių stimuliacija (p-i samprata)
Sulfametoksazolis	Penicilinas ir jo dariniai, cefalosporinai	Mepivakainas ir lidokainas
	Chinidinas, chininas, antibiotikai (vankomicinas, rifampicinas, sulfametoksazolis), vaistai nuo traukulių	Lamotriginas, karbamazepinas, sulfametoksazolis (SMX)
	Abiksimabas	P-fenilendiaminas ir ciprofloksacinai arba moksifloksacinai
	Tiروفibanas, eptifibatidas	Abakaviras
	Heparinas, protaminas	Oksipurinolis
	Prokainamidas, L-dopa	

je, kad atpažintume VHS reakcijas, reikia susieti neįprastus simptomus su galimai vykstančiomis imuninėmis reakcijomis. Daugeli metų VHS buvo aiškinta hapteno hipoteze, kuri vis dažniau ginčijama remiantis vaistams specifiskų T limfocitų klonų (TCC), išgautų iš VHS turinčių pacientų, analize, vėliau ir T limfocitų receptoriais (angl. *T-cell receptor*, TCR) transfekuotos hibridomos ląstelių linijos analize [47–50, 71–73].

Šiuo metu manoma, jog dauguma VHS vyksta dėl vaisto nekovalentinio jungimosi prie imuninių receptorių (imunoglobulinų, TCR, ŽLA). Šie silpni vaisto ir baltymo kompleksai negali suformuoti antigeno, tačiau jų užtenka išprovokuoti neįprastiems, antigenų nereikalaujantiems imuniniams atsakams, kurių klinika įvairuoja nuo lengvos iki itin sunkios.

Taip pat netikro antigeno teorija vis dar yra tik hipotezė, kaip ir padidėjusio afiniteto modelis kraujo ląstelių pokyčiams paaiškinti. Taip yra todėl, kad kasdienėje praktikoje įrodyti p-i stimuliaciją yra labai sudėtinga [29], ir teorija, kad egzistuoja ryšys tarp p-i stimuliacijos ir DRESS, SJS/TEN [1, 30], kol kas nėra visuotinai priimta. Prireiks laiko, kad būtų galima pagrįsti ir įrodyti šias teorijas. Nors vėlyvos p-i reakcijos (*Herpes* viruso reaktyvacija, autoimuninės reakcijos) yra labiau priimtinos ir net tapusios apibrėžimų dalimi, dėl p-i aktyvuotų T limfocitų kryžminio reagavimo su svetimu ar savu peptido-ŽLA nėra įrodytos ir remiasi aloreaktyviais T limfocitais, atpažįstančiais Epstein–Bar viruso (EBV) baltymus [61, 74].

VHS aiškinimas nekovalentiniais ryšiais yra ypač svarbus. Visiškai aišku, kad būtent vaisto surišimo tipas lemia, ar imuniteto stimuliacija yra sukelta antigeno, ar ne. Ši teorija daro didelę įtaką VHS sampratai. Istorinis, klinikinis, kryžminio reaktyvumo, vaistų metabolizmo įtakos, diagnostikos ir priežastingumo, genetikos ir rizikos įvertinimo suvokimas iš esmės keičiasi ir reikalauja išsamesnės analizės. Šiek tiek pabandysime aptarti šiuos aspektus.

Istorijos aspektu, jeigu antigenas nesukelia imuninės stimuliacijos, sensibilizacija taip pat nėra būtina. Tai pritaikoma p-i modelyje, kur reaktyvių T limfocitų (keletas iš jų ar visi yra naivūs) skaičius lemia reakcijos sunkumą [30]. Antikūnų sukeltose reakcijose antikūnas, reaguojantis su vaistu haptenu, pirmiausia turi būti susintetintas ir padaugintas; gali būti, kad kai kurios medžiagos sukelia antikūnų gamybą ir jie kryžmiškai reaguoja

su nekovalentiniu vaisto ir baltymo kompleksu [12]. Klinikinės baigtys priklauso nuo reaktyvių T limfocitų ir antikūnų skaičiaus, jų afiniteto, sąveikos srities.

Diagnozuojant VHS yra nustatomi ne nekovalentiniai vaisto ir baltymo kompleksai, o jų susidarymo rezultatas. Pavyzdžiui, odos mėginiais arba bazofilų aktyvacijos testu (BAT) aptinkamas netikras antigenas, dalyvaujantis anafilaksinėje reakcijoje [12]. Diagnozuojant nuo vaistų priklausomas reakcijas kvinino tipo VSTP metu vaistas gali būti tiesiog nuplautas [23, 25]. Teigiamą odos lopo tyrimą ir *in vitro* (citologinį) limfocitų transformacijos tyrimą (LTT) su fenitoinu ir karbamazepinu lemia nekovalentiniai vaisto ir baltymo ryšiai. Pacientams, sergantiems sunkia VHS, nustatomi polikloniniai ir polispecifiniai T limfocitai prieš alogeninių vaistų modifikuotą savą ŽLA alelį, bet ne prieš patį vaistą kaip antigeną. Šie T limfocitai tiesiogiai nesąveikauja su tokiais vaistais, kaip abakaviras ir oksipurinolis [34, 35, 41]. Kai kurie šių tyrimų yra gana jautrūs (pvz., abakaviro lopo tyrimas), tačiau dauguma būna neigiami, ypač jei reakcijos lengvos. Taip gali būti dėl to, kad vaisto nekovalentinio jungimosi afinitetas yra labai variabilus. Mažo afiniteto sąveika gali lemti lengvas reakcijas. Be to, kai kurios VHS reakcijos gali išsivystyti tik esant kofaktoriams (pvz., virusinėms infekcijoms), kurios stabilizuoja nekovalentinį ryšį. Tokiomis sąlygomis VHS diagnostika gali būti sudėtinga, nes klinikinis pasireiškimas gali būti neatkartojamas.

Labai svarbios ir sustiprinamosios reakcijos. Antikūnų reakcijose (su netikru antigenu ar VSIT) nekovalentinis prisijungimas prie vaisto paskatina efektorines funkcijas, bet nesukelia antikūnų gamybos. P-i stimuliacija gali sukelti T limfocitų ekspansiją ir pakartotinai pavartojus vaistą – dar sunkesnes reakcijas [75].

Rizikos vertinimo aspektas taip pat pakinta atsiradus šiai teorijai. Svarbu parengti strategiją, kaip įtraukti nekovalentinę sąveiką į VHS rizikos vertinimą. Tačiau tai kelia daug sunkumų. Atliekant *in vitro* tyrimus sudėtinga diferencijuoti nepavojingą vaisto ir baltymo ryšį su pavojingu, nes tokių ryšių susidaro nuolat. Reikia atskirti, kada vaistas jungiasi su imuniniais receptoriais (TCR, ŽLA), jau susidariusiais antikūnais (IgE) ar kraujo ląstelių membranoms specifiskais antikūnais (IgG) ar su kitomis sritimis, prie kurių prisijungus gali išsivystyti VHS. Kadangi VHS dalyvaujantys antikūnai susidaro dėl hapteno savybių, šių savybių tyrimas

vis dar išlieka svarbus. Nors p-i reakcijos, pastebimos *in vitro* tyrimuose, dažnai yra gana aktyvios, svarbu suprasti, kad *in vivo* jos pasireiškia kur kas silpniau.

Nekovalentiniai ryšiai, tikėtina, turi didelę įtaką daugumai VHS aspektų ir dėl minėtų teorijos trūkumų jai pagrįsti reikia daugiau įrodymų. Ilgą laiką VHS tyrimai buvo vertinami skeptiškai, dauguma reakcijų buvo klasifikuojamos kaip idiosinkrazinės ir dėl to perspektyviuosiuose tyrimuose jų nebuvo įmanoma nuspėti ar kiekybiškai įvertinti. Tačiau atradus tam tikrų ŽLA alelių ryšį su VHS klinika buvo galima išvengti kai kurių ligų ir personalizuoti gydymą [76, 77]. Taip pat įvairūs tyrėjai sėkmingai išgavo vaistui specifiską T limfocitų linijas ir T limfocitų klonus iš vaistui naivių individų *in vitro*, kas padarė VHS tyrimus mažiau priklausomus nuo retų pacientų [41, 78–80]. Taigi, nors ši koncepcija vis dar yra tik hipotezė, tikėtina, kad tolesni tyrimai leis geriau suprasti nekovalentinę vaistų sąveikos reikšmę VHS reakcijose.

APIBENDRINAMOSIOS IŠVADOS

Padidėjusio jautrumo vaistams reakcijos yra heterogeninės ir netipinės imuninės reakcijos, pasižyminčios neįprasta klinika. VHS išsivysto dėl didelio kiekio naujai suprojektuotų mažų molekulių (vaistų) sąveikos su itin polimorfine, labai sudėtinga ir subalansuota imunine sistema. VHS mechanizmas visiškai skiriasi nuo natūralaus imuniteto virusams, bakterijoms, baltymams, kuri išprovokuoja antigenai (3 lentelė). Vaisto sąveika su imunine sistema gali baigtis simptomų nesukeliančio hapteno susiformavimu arba VHS išsivystymu, kuris yra susijęs su nekovalentinių ryšių formavimusi ir tam tikrais klinikiniais simptomais. Padidėjusio jautrumo vaistams reakcijos šiais laikais yra trečioji alergijos priežastis, o paplitimas tarp suaugusiųjų ir vaikų nuolat didėja, atsirandant vis daugiau įvairių ligų gydymo galimybių bei dažnėjant neigiamam polifarmacijos reiškiniui. Šių naujų ligų pasireiškimas išryškina moderniosios medicinos trūkumus. Vaistai, kurių paskirtis yra gydyti ligas, gali nenusipėjami reaguoti su mūsų pačių imunine sistema, sukeldami įvairius simptomus. Dėl savo nenusipėjamumo VHS negali numatyti ne tik pacientas ar gydytojas, jų negali „numatyti“ ir pati imuninė sistema. VHS išsivysto, kai vaistai „apgauja“ imuninę sistemą. Įdomu tai, kad vaistai, kurie sudaro nekovalentinius ry-

3 lentelė. Imuninės reakcijos į vaistus: kovalentiniai ir nekovalentiniai ryšiai
Table 3. Immune responses to drugs: covalent and non-covalent bonds

Imuninės reakcijos į vaistus, nustatomos pagal vaisto prisijungimą prie baltymų – kaip ir kur		
Ryšys	 Kovalentinis baltymo ir vaisto ryšys	 Nekovalentinis baltymo ir vaisto ryšys
Taikinys	Labai daug, stipriai varijuoja	Imuniniai receptoriai: TCR, HLA, Antikūnus surišiančios sritys (IgG) Tirpūs baltymai (IgE)
Rezultatas	Imunitetas	Vaistų hipersensibilizacijos reakcijos
Procesas	Reguliuojamas, kontroliuojamas	Nereguliuojamas, neįprastas
Tipas	B ląstelės, T ląstelės	B ląstelės, Ig: tik efektoriai T ląstelės: inicijavimas (alotipo) ir proliferacija (uždelsios pasekmės)
Klinikiniai simptomai	Nėra arba reti, lokalūs (kontaktinis dermatitas)	Sisteminiai ir savotiški

šius, išnaudoja klasikinius silpnuosius imuniteto taškus – sukelia kryžmines reakcijas (netikras antigenas ir mimikrija), autoimunitetą (padidėjęs autoreaktyvių antikūnų afinitetas) ir aloimunitetą (p-i stimuliacija). Šiuo metu mes matome tik šių sąveikų žala ir nežinome, kaip jas kontroliuoti. Tačiau jeigu galėtume iki galo suprasti mechanizmus, kaip vaistai sukelia kryžminę reaktyvumą dėl struktūrinio panašumo, autoimunines reakcijas ir aloimunitetą, tai mums padėtų ne tik suprasti VHS ligas, bet ir jas gydyti pasitelkiant vaistus, kurie kontroliuotų ir modifikuotų imunines reakcijas bei atvertų galimybę dar didesnei medicinos pažangai. ♦

Gauta: 2021 10 29

Priimta spaudai: 2021 12 30

Summary

A MODERN CONCEPT OF DRUG HYPERSENSITIVITY: THE IMPORTANCE OF NON-COVALENT BONDS

Gabija Biliūtė, Paulina Burzdikaitė, Loreta Bagdonaitė, Violeta Kvedariene

Objective. To analyze the significance of the formation of non-covalent drug-protein bonds for drug hypersensitization reactions based on the latest literature data. Understanding the mechanism of drug hypersensitization would allow to improve diagnostics, personalize treatment.

Literature review. Drug hypersensitivity reactions (DHR) are heterogeneous and atypical immune responses induced by drugs. For a long time the interpretation of DHR mechanisms has been based on hapten theory but there is growing evidence that the formation of non-covalent drug-protein bonds is of much greater importance. The main non-covalent interactions are mimicry (false antigen), increased antibody affinity and

pharmacological stimulation of immune receptors (p-i concept). Fake antigen is a non-covalently linked drug-protein complex which mimics covalent complex and is capable of binding to IgE on mast cells. Small amounts of these non-covalent drug-protein complexes cause desensitization of mast cells, large amounts of degranulation and anaphylactic reaction. Some drugs may non-covalently bind to circulating antibodies and increase their affinity for target cells thereby inducing immune responses such as thrombocytopenia, hemolytic anemia. The concept of p-i is based on the fact that drugs can bind to immune receptors (TCR and HLA) through non-covalent bonds. Modified immune receptors induce allostimulation and T-lymphocytes activation and proliferation. The

main clinical outcomes of the p-i response are maculopapular exanthema (MPE), Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN), drug response to eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Late complications of p-i DHR include viral reactivation, autoimmune reactions, multiple drug hypersensitization. Thus, due to these immune stimuli VHS responses are highly unorthodox in both clinic and pathophysiology and are difficult to analyse, predict, and treat.

Methods. Working methods used – searching for relevant literature in PubMed, Medscape, medical databases, and a specialized search engine Google Scholar.

Conclusion. A review of the literature suggests that non-covalent linkages may affect most aspects of drug hypersensitivity reactions, but more evidence is needed to substantiate the theory.

Keywords: hapten, drug hypersensitivity reactions, fake antigen, p-i stimulation.

LITERATŪRA

- Pichler WJ, Hausmann O. Classification of drug hypersensitivity into allergic, p-i, and pseudo-allergic forms. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 171(3–4): 166–79.
- Demoly P, Viola M, Gomes ER, Romano A. Epidemiology and causes of drug hypersensitivity. In: Pichler WJ, ed. *Drug hypersensitivity*. Basel: Karger, 2007; p. 2–17.
- Roujeau JC. The spectrum of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol* 1994; 102(6): 28–30S.
- Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013; 169(5): 1071–80.
- Kano Y, Shiohara T. The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29(3): 481–501.
- Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JNB, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007; 157(5): 989–96.
- Pichler W, Yawalkar N, Schmid S, Helbling A. Pathogenesis of drug-induced exanthems. *Allergy* 2002; 57(10): 884–93.
- Mayorga C, Fernandez TD, Montañez MI, Moreno E, Torres MJ. Recent developments and highlights in drug hypersensitivity. *Allergy* 2019; 74(12): 2368–81.
- Torres MJ, Romano A, Celik G, Demoly P, Khan DA, Macy E, et al. Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America. *Clin Transl Allergy* 2017; 7: 7.
- Wong A, Seger DL, Lai KH, Goss FR, Blumenthal KG, Zhou L. Drug hypersensitivity reactions documented in electronic health records within a large health system. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(4): 1253–60.e3.
- Kvedariene V, Sitkauskienė B, Tamašauskienė L, Rudzeviciene O, Kasiule-

- vicius V, Nekrošyte G, et al. Prevalence of self-reported drug hypersensitivity reactions among Lithuanian children and adults. *Allergol Immunopathol* 2019; 47(1): 32–7.
12. Pichler WJ. Anaphylaxis to drugs: overcoming mast cell unresponsiveness by fake antigens. *Allergy* 2021; 76(5): 1340–9.
13. Singh J, Petter RC, Baillie TA, Whitty A. The resurgence of covalent drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10(4): 307–17.
14. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 197–216.
15. Kayraklioglu N, Horuluoglu B, Klinman DM. CpG oligonucleotides as vaccine adjuvants. *Methods Mol Biol* 2021; 2197: 51–85.
16. Hill A, Beitelshes M, Pfeifer BA. Vaccine delivery and immune response basics. *Methods Mol Biol* 2021; 2183: 1–8.
17. Martin SF. New concepts in cutaneous allergy. *Contact Dermatitis* 2015; 72(1): 2–10.
18. Stepan AF, Walker DP, Bauman J, Price DA, Baillie TA, Kalgutkar AS, et al. Structural alert/reactive metabolite concept as applied in medicinal chemistry to mitigate the risk of idiosyncratic drug toxicity: a perspective based on the critical examination of trends in the Top 200 drugs marketed in the United States. *Chem Res Toxicol* 2011; 24(9): 1345–410.
19. Kumalo HM, Bhakat S, Soliman MES. Theory and applications of covalent docking in drug discovery: merits and pitfalls. *Molecules* 2015; 20(2): 1984–2000.
20. Otani IM, Banerji A. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors: evaluation and management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16(3): 17.
21. Meng X, Al-Attar Z, Yaseen FS, Jenkins R, Earnshaw C, Whitaker P, et al. Definition of the nature and hapten threshold of the β -lactam antigen required for T cell activation in vitro and in patients. *J Immunol* 2017; 198(11): 4217–27.
22. Vayne C, Guéry E-A, Rollin J, Baglo T, Petermann R, Gruel Y. Pathophysiology and diagnosis of drug-induced immune thrombocytopenia. *J Clin Med* 2020; 9(7): 2212.
23. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: incidence, clinical features, laboratory testing, and pathogenic mechanisms. *Immunohematology* 2014; 30(2): 55–65.
24. Danese E, Montagnana M, Favaloro EJ, Lippi G. Drug-induced thrombocytopenia: mechanisms and laboratory diagnostics. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46(3): 264–74.
25. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Thromb Haemost* 2009; 7(6): 911–8.
26. Zhu J, Zhu J, Bougie DW, Aster RH, Springer TA. Structural basis for quinine-dependent antibody binding to platelet integrin IIb β . *Blood* 2015; 126(18): 2138–45.
27. Peterson JA, Nelson TN, Kanack AJ, Aster RH. Fine specificity of drug-dependent antibodies reactive with a restricted domain of platelet GPIIIa. *Blood* 2008; 111(3): 1234–9.
28. Asvadi P, Ahmadi Z, Chong BH. Drug-induced thrombocytopenia: localization of the binding site of GPIX-specific quinine-dependent antibodies. *Blood* 2003; 102(5): 1670–7.
29. Pichler WJ, Beeler A, Keller M, Lerch M, Posadas S, Schmid D, et al. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. *Allergol Int* 2006; 55(1): 17–25.
30. Pichler WJ, Adam J, Watkins S, Wuillemin N, Yun J, Yerly D. Drug hypersensitivity: how drugs stimulate T cells via pharmacological interaction with immune receptors. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 168(1): 13–24.
31. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2002; 2(4): 301–5.
32. Rudytė J, Kvedariene V, Bagdonaitė L. Šiuolaikinė vaistų sukeliamų padidėjusio jautrumo reakcijų analizė remiantis W. Pichlerio darbais. *Lab Med* 2018; 3(3): 226–33.
33. Zhou P, Zhang S, Wang Y, Yang C, Huang J. Structural modeling of HLA-B*1502/peptide/carbamazepine/T-cell receptor complex architecture: implication for the molecular mechanism of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Biomol Struct Dyn* 2016; 34(8): 1806–17.
34. Ostrov DA, Grant BJ, Pompeu YA, Sidney J, Harndahl M, Southwood S, et al. Drug hypersensitivity caused by alteration of the MHC-presented self-peptide repertoire. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(25): 9959–64.
35. Illing PT, Vivian JP, Dudek NL, Kostenko L, Chen Z, Bharadwaj M, et al. Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. *2012; 486(7404): 554–8.*
36. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428(6982): 486.
37. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359(9308): 727–32.
38. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(11): 4134–9.
39. Zhang FR, Liu H, Irwanto A, Fu XA, Li Y, Yu GQ, et al. HLA-B*13:01 and the dapsona hypersensitivity syndrome. *N Engl J Med* 2013; 369(17): 1620–8.
40. Konvinse KC, Trubiano JA, Pavlos R, James I, Shaffer CM, Bejan CA, et al. HLA-A*32:01 is strongly associated with vancomycin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144(1): 183–92.
41. Yun J, Marcaida MJ, Eriksson KK, Jamin H, Fontana S, Pichler WJ, et al. Oxypurinol directly and immediately activates the drug-specific T cells via the preferential use of HLA-B*58:01. *J Immunol* 2014; 192(7): 2984–93.
42. Norcross MA, Luo S, Lu L, Boyne MT, Gomarteli M, Rennels AD, et al. Abacavir induces loading of novel self-peptides into HLA-B*57:01: an autoimmune model for HLA-associated drug hypersensitivity. *AIDS* 2012; 26(11): F21–9.
43. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, Deniaud A, Moslehi H, Wolkenstein P, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(5): 1209–15.
44. Nassif A, Bensussan A, Dorothée G, Mami-Chouaib F, Bachot N, Bagot M, et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2002; 118(4): 728–33.
45. Zanni MP, von Greyl S, Schnyder B, Wendland T, Pichler WJ. Allele-unrestricted presentation of lidocaine by HLA-DR molecules to specific alpha-beta+ T cell clones. *Int Immunol* 1998; 10(4): 507–15.
46. von Greyl S, Bultemann G, Schnyder K, Burkhart C, Lotti B, Hari Y, et al. Degeneracy and additional alloreactivity of drug-specific human alpha beta(+) T cell clones. *Int Immunol* 2001; 13(7): 877–85.
47. Schnyder B, Mauri-Hellweg D, Zanni MP, Bettens F, Pichler WJ. Direct, MHC-dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human alpha beta T cell clones. *J Clin Invest* 1997; 100(1): 136–41.
48. Zanni MP, von Greyl S, Schnyder B, Brander KA, Frutig K, Hari Y, et al. HLA-restricted, processing- and metabolism-independent pathway of drug recognition by human alpha beta T lymphocytes. *J Clin Invest* 1998; 102(8): 1591–8.
49. von Greyl S, Zanni MP, Frutig K, Schnyder B, Burkhart C, Pichler WJ. Interaction of sulfonamide derivatives with the TCR of sulfamethoxazole-specific human alpha beta+ T cell clones. *J Immunol* 1999; 162(1): 595–602.

50. Schnyder B, Burkhart C, Schnyder-Frutig K, von Greyerz S, Naisbitt DJ, Pirmohamed M, et al. Recognition of sulfamethoxazole and its reactive metabolites by drug-specific CD4⁺ T cells from allergic individuals. *J Immunol* 2000; 164(12): 6647–54.
51. Ko TM, Chung WH, Wei CY, Shih HY, Chen JK, Lin CH, et al. Shared and restricted T-cell receptor use is crucial for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(6): 1266–76.e11.
52. Pan R-Y, Chu M-T, Wang C-W, Lee Y-S, Lemonnier F, Michels AW, et al. Identification of drug-specific public TCR driving severe cutaneous adverse reactions. *Nat Commun* 2019; 10(1): 3569.
53. Mizukawa Y, Kimishima M, Aoyama Y, Shiohara T. Predictive biomarkers for cytomegalovirus reactivation before and after immunosuppressive therapy: a single-institution retrospective long-term analysis of patients with drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome (DRESS). *Int J Infect Dis* 2020; 100: 239–46.
54. Beeler A, Engler O, Gerber BO, Pichler WJ. Long-lasting reactivity and high frequency of drug-specific T cells after severe systemic drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2): 455–62.
55. Hirahara K, Kano Y, Mitsuyama Y, Takahashi R, Kimishima M, Shiohara T. Differences in immunological alterations and underlying viral infections in two well-defined severe drug eruptions. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35(8): 863–8.
56. Porebski G, Pecaric-Petkovic T, Groux-Keller M, Bosak M, Kawabata TT, Pichler WJ. In vitro drug causality assessment in Stevens-Johnson syndrome – alternatives for lymphocyte transformation test. *Clin Exp Allergy* 2013; 43(9): 1027–37.
57. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy* 2007; 62(12): 1439–44.
58. Li HW, Andreola G, Carlson AL, Shao S, Lin CP, Zhao G, et al. Rapid functional decline of activated and memory graft-versus-host-reactive T cells encountering host antigens in the absence of inflammation. *J Immunol* 2015; 195(3): 1282–92.
59. Preckel T, Hellwig S, Pflugfelder U, Lappin MB, Weltzien HU. Clonal anergy induced in a CD8⁺ hapten-specific cytotoxic T-cell clone by an altered hapten-peptide ligand. *Immunology* 2001; 102(1): 8–14.
60. Kano Y, Hirahara K, Sakuma K, Shiohara T. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 2006; 155(2): 301–6.
61. Burrows SR, Khanna R, Burrows JM, Moss DJ. An alloresponse in humans is dominated by cytotoxic T lymphocytes (CTL) cross-reactive with a single Epstein-Barr virus CTL epitope: implications for graft-versus-host disease. *J Exp Med* 1994; 179(4): 1155–61.
62. Adam J, Willemin N, Watkins S, Jamin H, Eriksson KK, Villiger P, et al. Abacavir induced T cell reactivity from drug naïve individuals shares features of allo-immune responses. *PLoS One* 2014; 9(4): e95339.
63. Welsh RM, Selin LK. No one is naive: the significance of heterologous T-cell immunity. *Nat Rev Immunol* 2002; 2(6): 417–26.
64. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007; 156(5): 1083–4.
65. Descamps V, Bouscarat F, Laglenne S, Aslangul E, Veber B, Descamps D, et al. Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 1997; 137(4): 605–8.
66. Sylwester AW, Mitchell BL, Edgar JB, Taormina C, Pelte C, Ruchti F, et al. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4⁺ and CD8⁺ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects. *J Exp Med* 2005; 202(5): 673–85.
67. Pichler WJ, Srinoulprasert Y, Yun J, Hausmann O. Multiple drug hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2017; 172(3): 129–38.
68. Jörg L, Helbling A, Yerly D, Pichler WJ. Drug-related relapses in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Clin Transl Allergy* 2020; 10(1): 52.
69. Jörg L, Yerly D, Helbling A, Pichler W. The role of drug, dose, and the tolerance/intolerance of new drugs in multiple drug hypersensitivity syndrome. *Allergy* 2020; 75(5): 1178–87.
70. Daubner B, Groux-Keller M, Hausmann OV, Kawabata T, Naisbitt DJ, Park BK, et al. Multiple drug hypersensitivity: normal Treg cell function but enhanced in vivo activation of drug-specific T cells. *Allergy* 2012; 67(1): 58–66.
71. Depta J, Alznauer F, Gernerding K, Burkhart CH, Weltzien U, Pichler WJ. Drug interaction with T-cell receptors: T-cell receptor density determines degree of cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(3): 519–27.
72. Schmid DA, Depta JPH, Lüthi M, Pichler WJ. Transfection of drug-specific T-cell receptors into hybridoma cells: tools to monitor drug interaction with T-cell receptors and evaluate cross-reactivity to related compounds. *Mol Pharmacol* 2006; 70(1): 356–65.
73. Zanni MP, Mauri-Hellweg D, Brander C, Wendland T, Schnyder B, Frei E, et al. Characterization of lidocaine-specific T cells. *J Immunol* 1997; 158(3): 1139–48.
74. D'Orsogna L, van den Heuvel H, van Kooten C, Heidt S, Claas FHJ. Infectious pathogens may trigger specific allo-HLA reactivity via multiple mechanisms. *Immunogenetics* 2017; 69(8–9): 631–41.
75. Hughes CA, Foisy MM, Dewhurst N, Higgins N, Robinson L, Kelly DV, et al. Abacavir hypersensitivity reaction: an update. *Ann Pharmacother* 2008; 42(3): 387–96.
76. Chang CJ, Chen CB, Hung SI, Ji C, Chung WH. Pharmacogenetic testing for prevention of severe cutaneous adverse drug reactions. *Front Pharmacol* 2020; 11: 969.
77. Schnyder B, Adam J, Rauch A, Thurnheer MC, Pichler WJ. HLA-B*57:01(+) abacavir-naïve individuals have specific T cells but no patch test reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(3): 756–8.
78. Lucas A, Lucas M, Strhyn A, Keane NM, McKinnon E, Pavlos R, et al. Abacavir-reactive memory T cells are present in drug naïve individuals. *PLoS One* 2015; 10(2): e0117160.
79. Mallal J, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*57:01 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358(6): 568–79.
80. Sullivan A, Wang E, Farrell J, Whitaker P, Faulkner L, Peckham D, et al. Lactam hypersensitivity involves expansion of circulating and skin-resident TH22 cells. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(1): 235–49.e8.