

Vojko Berce¹, Ivan Krajnc², Uroš Potočnik³

Biološka zdravila pri zdravljenju astme

Biologic Drugs in Asthma Treatment

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: monoklonalna protitelesa, proinnetni citokini, anti IgE, omalizumab

Razvoj novih protiastrmatičnih zdravil je usmerjen predvsem v sintezo zaviralcev proinnetnih citokinov in protiteles IgE. V ta namen tudi pri astmi preizkušajo nekatera biološka zdravila, najpogosteje gre za monoklonalna protitelesa ali spremenjene receptorje. Poizkusi potekajo še s protivnetnimi citokini, inhibitorji kemokinov, inhibitorji kinaz, protilimfocitnimi protitelesi, blokatorji celične adhezije in CpG oligonukleotidi. Največ obetajo zdravila, usmerjena proti interlevkinom IL-4, IL-5, IL-13, citokinu TNF α in IgE protitelesom. Humanizirano monoklonalno protitelo proti vezavnemu mestu imunoglobulina E je edino biološko zdravilo, ki se že uporablja za zdravljenje astme. Boljše razumevanje molekularnih mehanizmov astme vodi v odkrivanje novih terapevtskih tarč.

ABSTRACT

KEY WORDS: monoclonal antibodies, proinflammatory cytokines, anti IgE, omalizumab

Development of the new antiasthmatic drugs is directed above all in the synthesis of the inhibitors of the proinflammatory cytokines and IgE antibodies. Several biologic drugs are tested for this purpose; most common of them are monoclonal antibodies or modified receptors. Experiments were also done with antiinflammatory cytokines, chemokine inhibitors, antilymphocytic antibodies, cell adhesion blockers and CpG oligonucleotides. The most promising drugs are those directed against interleukines IL-4, IL-5, IL-13, cytokine TNF α and IgE immunoglobulin. Humanized monoclonal antibody directed against immunoglobulin E binding site is the only biologic drug which is already used in the asthma treatment. Better understanding of the molecular mechanisms of asthma leads to the identification of the new therapeutic targets.

¹ Vojko Berce, dr. med., Oddelek za pediatrijo, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica prim. Vrbnjaka 6, Rakičan, 9000 Murska Sobota; vojko.berce @guest.arnes.si

² Prof. dr. Ivan Krajnc, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor

³ Doc. dr. Uroš Potočnik, univ. dipl. kem., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor

UVOD

O bioloških zdravilih govorimo, ko v preventivne ali terapevtske namene uporabljamo substance, ki so narejene iz živega organizma ali jih le-ta sintetizira. Med biološka zdravila v ožjem pomenu tako štejemo naravna ali spremenjena protitelesa, citokine, hormone, receptorje in cepiva iz živih, oslabljenih ali mrtvih organizmov oz. njihovih delov. Pojem bioloških zdravil pa ponavadi obsega še rekombinantno proizvedene proteine, nukleinske kisline in gensko terapijo (1).

Pri zdravljenju astme najpogosteje uporabljamo inhalacijske glukokortikoide in protilevkotrienska zdravila. Ta terapija je pri astmi zelo učinkovita in ima malo stranskih učinkov. Vsaj 25 % astmatikov pa kljub ustrezni terapiji ne doseže optimalnega nadzora nad boleznijo. Predvsem pri otrocih se tudi pogosto sprašujemo o neželenih učinkih uveljavljene terapije. Zdravila, ki bi ozdravilo astmo, pa zaenkrat ne poznamo. Zato tudi pri astmi obstaja dovolj razlogov za iskanje učinkovitejših in varnejših zdravil. Velik del teh iskanj je usmerjen v področje bioloških zdravil. Razvoj novih protiastmaticnih zdravil pa je otežen, ker živalski modeli astme le deloma odražajo terapevtski učinek pri ljudeh (2).

Sinteza novih protiastmaticnih zdravil je bila v zadnjih letih usmerjena predvsem

proti tarčam, ki jih predvideva razumevanje imunopatogeneze astme kot bolezni imunskega odziva posredovanega s Th limfociti tipa 2 (Th2 celice). Imunski odziv tipa Th2 pri alergičnem vnetju in astmi prikazuje slika 1.

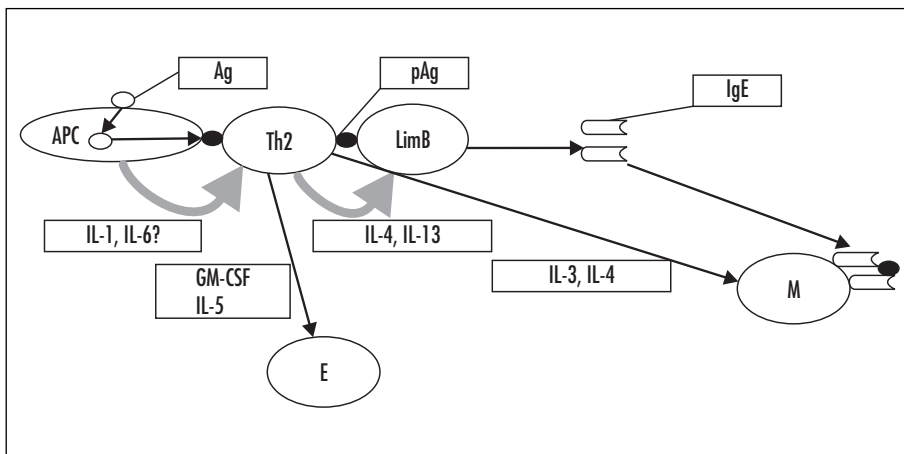
Imunski odziv Th2 je posredno odgovoren za mnoge morfološke in funkcionalne značilnosti astme. Zato so strategije razvoja protiastmaticnih zdravil pogosto usmerjene proti limfocitu Th2 oziroma citokinom, ki jih limfociti Th2 izločajo. Privlačno tarčo za nova zdravila predstavljajo tudi sekundarni učinki delovanja limfocitov Th2, kot so npr. izločanje specifičnih IgE, aktivacija mastocitov ali migracija eozinofilcev (3).

ANTAGONISTI PROVNETNIH CITOKINOV

Interlevkin 5 (IL-5)

IL-5 ima ključno vlogo pri astmaticallynem in alergičnem vnetju. Pri IL-5 »knockout«
miši, ki ji manjka funkcionalen gen za IL-5, je močno zmanjšan eozinofilni odgovor na alergen in odzivnost dihal po vnosu alergena v organizem. Tudi monoklonalna protitelesa proti IL-5 pri primatih dosežejo opisan učinek, ki traja 3 mesece. Zdravilo mepulizumab se daje intravensko, poizkusi so bili opravljeni tudi pri ljudeh. Žal v teh študijah niso ugotavljali

12



Slika 1. Imunski odziv atopika. APC – antigen predstavivna celica, Th – celica pomagalka, LimB – limfocit B oz. plazmatka, E – eozinofilc, M – mastocit, IL-1 – interlevkin 1, IL-3 – interlevkin 3, IL-4 – interlevkin 4, IL-5 – interlevkin 5, Ag – antigen, pAg – procesiran antigen, Ig – imunoglobulini.

učinka mepulizumaba na odzivnost dihal po stiku z alergenom. Pri bolnikih s hudo in na steroide odporno astmo protitelesa proti IL-5 nimajo pomembnega učinka na pljučno funkcijo, čeprav zmanjšajo število eozinofilcev v krvi. Rezultati postavljajo pod vprašaj vlogo eozinofilcev pri astmi in razvoj potencialnih zdravil usmerjenih proti njim. Verjetno pa je tudi učinek zdravila mepulizumab na tkivne eozinofilce manjši kot na tiste v krvi (4–6).

Interlevkin 4 (IL-4)

IL-4 ima ključno vlogo pri preklopu sinteze imunoglobulinov, ki jih sintetizirajo limfociti B, v razred IgE. IL-4 sodeluje tudi pri usmerjanju razvoja Th celic v smer Th2 na samem začetku nastajanja alergijskega imunskega odziva. Zato predstavlja IL-4 potencialno pomembno tarčo v razvoju protiastmaticnih zdravil. V poizkusni terapiji pri ljudeh so že uporabljali tako monoklonalna protitelesa proti IL-4 kot tudi humaniziran receptor za IL-4. Slednjega so preizkušali tudi v obliki inhalacij. Doslej opravljene klinične študije se zaenkrat niso izkazale kot uspešne, vendar pa študije z receptorjem za IL-4 v heterodimeri obliki še potekajo. Prav tako še potekajo študije z mutirano obliko IL-4, ki se veže na skupno podenoto receptorjev za IL-4 kot tudi za IL-13 in ju blokira (7, 8). Tudi razvoj teh zdravil je še v poskusni fazi. Podobno velja za inhibitorje STAT-6, ključnega proteina signalne transdukcije receptorjev za IL-13 in IL-4 (9).

Interlevkin 13 (IL-13)

IL-13 spodbuja izločanje mukusa, imunoglobulinov razreda E in tudi odzivnost dihal. Kljub neokrnjenemu eozinofilnemu odgovoru se pri IL-13 »knockout«*» miši močno zmanjša odzivnost dihal po stiku z alergenom, kar posredno dokazuje, da eozinofilno vnetje ni (edini) vzrok preodzivnosti dihal. Večina proastmatically učinkov IL-13 poteka preko receptorske podenote IL-4R α , ki je skupna tudi receptorju za IL-4, in nato postreceptorsko v zaporedju prenašanja signala preko proteina STAT-6. Receptor IL-13R α 2 pa ne posreduje provnetnih lastnosti IL-13, temveč služi kot lažna tarča. Topni receptor IL-13R α 2 močno veže IL-13 in učinkovito blokira nje*

govo proastmatically delovanje. Topni receptor IL-13R α 2 je v mišjem modelu bolj učinkovit kot protitelesa proti IL-4 ali IL-13. Tudi humaniziran IL-13R α 2 receptor in monoklonalna protitelesa proti IL-13 so trenutno v fazi kliničnega preizkušanja na ljudeh (10, 11).

Interlevkin 1 (IL-1)

IL-1 poveča izražanje številnih genov za provnetne citokine, ki sodelujejo pri astmatically vnetju, poizkusi s humanim rekombinantnim antagonistom IL-1 receptorja (anakira) pa niso bili uspešni (12).

TNF α (Faktor tumorske nekroze alfa)

TNF α deluje provnetno preko aktivacije številnih transkripcijskih dejavnikov, kot sta npr. jedrni faktor kapa B in aktivatorski protein-1. Odgovoren je za privabljanje nevtrofilcev in tudi eozinofilcev v področje vnetja preko vpliva na adhezijske molekule. TNF α v dihalih izločajo predvsem mastociti. TNF α ima pomembno vlogo pri nekaterih kroničnih vnetnih boleznih, kot so npr. revmatoidni artritis, spondiloartropatije, Chronova bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) in psoriza. V nastanek teh bolezni je za razliko od astme vpleten imunski odziv Th1 z večjo vlogo nevtrofilcev, ki pri astmi praviloma niso pomembni. Kljub temu genetske študije ugotavljajo povezavo med polimorfizmi v genu za TNF α in astmo. Predvsem pri hudi in dolgotrajni astmi ugotavljajo prisotnost drugih citokinov, s prevladovanjem imunskega odziva tipa Th1 in nevtrofilcev. Takih astmatikov je okrog 10 %, glukokortikoidi pa so pri njih bistveno manj učinkoviti. Kljub majhnemu deležu pa gre za pomembno skupino z vidika obolenosti, smrtnosti in tudi stroškov (13). Blokirajoča monoklonalna protitelesa proti TNF α (infliximab) in topni receptor za TNF α (etanercept) že rutinsko uporabljajo pri terapiji revmatoidnega artritisa in kronične vnetne bolezni črevesja (KVČB). Etanercept je rekombinantno izdelan fuzijski protein iz dveh topnih receptorjev za TNF α , veza na Fc del protitelesa (9). Pri terapiji astme zdravil proti TNF α še ne uporabljamo v klinični praksi, potekajo pa klinične študije pri ljudeh z astmo. V študiji Howartha in sodelavcev

tako ugotavljajo povečano vrednost TNF α v bronho-alveolarni lavaži in povečano izražanje gena za TNF α samo pri bolnikih s hudo in na steroide vsaj delno neodzivno astmo. Pri teh astmatikih je etanercept izboljšal pljučno funkcijo in zmanjšal odzivnost dihal ter število poslabšanj. Žal je bil terapevtski del študije odprt in nekontroliran. Pomembnejših stranskih učinkov zdravila niso zaznali, pogoste pa so bile reakcije na mestu vnosa zdravila v organizem (13). V dvojno slepi študiji Berrya in sodelavcev ugotavljajo podobno učinkovitost zdravila pri bolnikih s hudo in neodzivno astmo. Etanercept ne vpliva pomembno na označevalce alergijskega vnetja, zato domnevamo, da je učinek zdravila verjetno povezan z delovanjem TNF α na mastocite in gladke mišice. Zdravila proti TNF α niso primerna za zdravljenje blage in zmerne astme (14).

PROTIVNETNI CITOKINI

V telesu obstajajo številni citokini, ki delujejo zaviralno na celice astmatičnega vnetja in imajo zato terapevtski potencial pri astmi. Poizkusi potekajo predvsem v smeri razvoja zdravil, ki bi vzpodbudila endogeno izločanje teh citokinov in aktivacijo njihovih receptorjev (15).

Interleukin 10 je močan protivnetni citokin, ki zavira sintezo mnogih provnetnih citokinov (TNF α , GM-CSF, IL-5). Inhibira tudi nekatere encime (iNO, COX2), ki sodelujejo v razvoju astmatičnega vnetja. Pri nekaterih astmatikih morda obstaja napaka pri transkripciji gena za IL-10. Zaradi tega bi lahko prišlo do zmanjšane izločanja tega citokina iz mastocitov. Specifična imunoterapija z alergenom poveča izločanje IL-10 v regulatornih Th celicah. Rekombinantni humani IL-10 je učinkovit pri terapiji kroničnih vnetnih črevesnih bolezni in psoriaze. Pri astmi poteka raziskave v smeri sinteze zdravil, ki ojačajo prenos signala preko IL-10 ali pa povečajo njegovo endogeno nastajanje (9).

Interferon gama (IFN- γ) inhibira celice Th2 in zmanjša eozinofilno vnetje. Zdravilo pa v obliki inhalacij ni dovolj učinkovito. Specifična imunoterapija poveča tudi izločanje IFN- γ v Th1 celicah (16).

Interleukin 12 je endogeni regulator diferenciacije Th celic in vpliva na razmerje

Th1/Th2 v smeri ojačanja Th1 odgovora. Astmatiki imajo nižji nivo IL-12 v krvi. Rekombinantni IL-12 je pri astmatikih zmanjšal kazalce eozinofilnega vnetja (eozinofilijo v krvi in sputumu), ni pa vplival na preodzivnost dihal. Zdravilo je imelo tudi precej toksičnih učinkov. Vnos fuzijskega proteina, sestavljene iz alergena in IL-12, pa izzove ugoden Th1 odgovor na alergen s povečano sintezo specifičnih IgG2 (namesto IgE) protiteles proti alergenu, kar lahko koristi pri specifični imunoterapiji (9, 17).

INHIBITORJI CITOKINOV

Številni kemokini so vpleteni v privabljanje in aktivacijo vnetnih celic pri astmi. Receptorji za kemokine spadajo v družino transmembranskih receptorjev, ki so združeni z G proteinom, zato je možna sinteza majhnih molekul, ki inhibirajo te receptorje. Pri astmi imajo pomembno vlogo predvsem eotaksini, MCP-3, MCP-4 in RANTES ter receptor CCR3 za te molekule na eozinofilcih, mastocitih in limfocitih Th2 (3, 18). Poleg inhibitorjev CCR3 preizkušajo pri astmatikih tudi uporabo monoklonalnih protiteles proti pomembnejšim kemokinom in uporabo modificiranega RANTES kemokina. Modificiran RANTES kemokin inhibira receptor CCR3 in tudi nekatere druge kemokinske receptorje na T limfocitih.

Kemokin MCP-1 aktivira CCR2 receptorje na limfocitih T in monocitih. Blokada MCP-1 z nevtralizirajočimi protitelesi zmanjša privabljanje vnetnih celic, pri poizkusnih živalih pa tudi preodzivnost dihal (9).

INHIBITORJI KINAZ

V nastanku alergijskega vnetja imajo pomembno vlogo tudi številne tirozinske kinaze. Vrančna tirozinska kinaza (angl. *spleen tyrosine kinase*, syk) je vključena v prenos signala preko visokoafinitetnega IgE receptorja mastocitov ter v prenos signala preko receptorjev za antigen na limfocitih T in B. »Knockout«
miška, ki nima funkcionalnega gena za syk kinazo, kaže popolno inhibicijo degranulacije mastocitov. Na modelu laboratorijske živali so z uporabo protismiselnega oligonukleotida proti mRNA za syk kinazo v obliki aero-

sola preprečili razvoj alergijskega vnetja po izpostavljenosti alergenu. Ker pa je encim syk kinaza vključen v številne fiziološke procese, se postavlja vprašanje varnosti uporabe njegovih inhibitorjev (19).

PROTILIMFOCITNA PROTITELESA

V fazi kliničnega preizkušanja pri astmatikih so še himerna protitelesa proti CD4+ antigenu na T celicah (keliximab) izkazala za malo uspešna. Ker keliximab nespecifično inhibira limfocite T, se pri njegovi uporabi pojavlja tudi vprašanje imunosupresije. Zato gredo poizkusi pri antilimfocitnih zdravilih bolj v smer selektivne blokade Th2 celic preko receptorjev za njihovo aktivacijo (20).

BLOKATORJI CELIČNE ADHEZIJE

Infiltracija vnetnih celic v tkivo poteka preko njihove adhezije na endotelij. Pri tem sodelujejo adhezijske molekule, kot so npr. integrini in selektini na levkocitih ter endotelu. Monoklonalna protitelesa proti adhezijski molekuli ICAM-1, ki se nahaja na endotelij-skih celicah, preprečijo eozinofilno infiltracijo in tudi povečanje odzivnosti dihal po stiku z alergenom pri primatih. Monoklonalno protitelo proti adhezijski molekuli VLA4 (natalizumab) kaže terapevtski učinek pri Chronovi bolezni in je tudi potencialno zdravilo pri astmi (9, 21).

INHIBITORJI KOSTIMULACIJE

Kostimulatorne molekule na dendritičnih celicah imajo morda ključno vlogo pri diferenciaciji Th celic ob predstavitvi antigena. Kostimulatorna molekula B7 dendritične celice se veže s CD28 molekulo limfocita T. Podtip B7.2 spodbuja Th2 odgovor. Blokirajoča protitelesa proti molekuli B7.2 preprečijo nastanek specifičnih IgE in eozinofilijo pri mišjem modelu astme. Proti-CD28 protitelo pa prepreči proliferacijo T celic po stiku z alergenom. Naštete molekule na limfocitih T in dendritičnih celicah predstavljajo potencialne tarče za razvoj zdravil proti vsem atopijskim obolenjem (9, 22).

ANTI IgE

Omalizumab, humanizirano monoklonalno protitelo proti vezavnemu mestu imunoglobulina E za visokoafinitetni IgE receptor, je edino biološko zdravilo, ki se tako po svetu kot tudi v Sloveniji že uporablja pri zdravljenju astme v klinični praksi. Imunoglobulini razreda E imajo ključno vlogo predvsem pri alergijski astmi. IgE se vežejo na različne vnetne celice preko visokoafinitetnega (FcεRI) ali nizkoafinitetnega (FcεRII) receptorja. Alergen, ki premosti dve molekuli IgE, vezani na celico, povzroči njeno aktivacijo. Mastociti kot ena ključnih celic alergijske astme po aktivaciji izločajo njim lastne mediatorje in tudi številne interlevkine, značilne za imunski odgovor tipa Th2, kot sta npr. IL-4 in IL-5. Zdravilo omalizumab zniža vrednost IgE v krvi in prepreči sproščanje številnih mediatorjev iz mastocitov, ključnih predvsem v zgodnji fazi odgovora atopika na alergen. Zdravilo zmanjša tudi število in aktivnost IgE receptorjev na mastocitih ter drugih vnetnih celicah. Omalizumab oslabi zgodnji in pozni vnetni odgovor na alergen, zmanjša eozinofilijo v krvi in sputumu, izboljša pljučno funkcijo in nadzor nad astmo. Ob uporabi zdravila omalizumab se zmanjša tudi potreba po glukokortikoidih (23, 24). V študiji Djukanovića in sodelavcev na 45 bolnikih z blago do zmerno perzistentno alergijsko astmo ugotavljajo po 16 tednih zdravljenja z omalizumabom močno zmanjšanje števila eozinofilcev tako v krvi kot tudi v sluznici dihal. Zmanjšala se je tudi infiltracija z limfociti T in limfociti B. Zdravilo pa ni vplivalo na bronhialno preodzivnost za vdihani metaholin, kar je še en dokaz o odsotnosti vzročne povezave med alergičnim vnetjem in preodzivnostjo dihal. Za klinično uporabnost je verjetno ključen vpliv zdravila na eozinofilce, ki so pri astmi pomemben vir levkotrienov in proteinov odgovornih za uničevanje epitelija dihal. Omalizumab deluje na eozinofilce posredno preko negativnega vpliva na sekrecijo IL-4 in IL-5 iz mastocitov. Ravno IL-4 je citokin, na katerega glukokortikoidi bistveno ne vplivajo (23). Nedvomno je pomemben tudi negativen vpliv zdravila na aktivnost receptorjev za IgE. Tako visokoafinitetni kot nizkoafinitetni receptor za IgE se nahajata tudi na dendritičnih celicah

in imata pomembno vlogo pri predstavitvi alergena, kjer prav tako sodeluje IL-4. Ob manjši aktivnosti teh receptorjev poteka proces predstavitve antigena bistveno počasneje. Zdravilo se daje na 2–4 tedne v obliki podkožne injekcije in bistveno izboljša nadzor nad astmo ter zmanjša potrebo po glukokortikoidih. Preden lahko ocenimo odziv na zdravilo, ga mora bolnik prejemati vsaj 12 tednov. Učinek omalizumaba je praviloma večji pri hudi astmi. Zdravilo je odobreno v nekaterih državah, uporablja se lahko tudi pri otrocih. Omalizumab je zaradi visokih stroškov zaenkrat namenjen le bolnikom s hudo astmo, ki je ne moremo nadzorovati z nizkimi dozami oralnih glukokortikoidov (23, 25).

PREVENTIVNA ZDRAVILA

Ob rojstvu pri ljudeh prevladuje imunski odgovor tipa Th2 na antigene iz okolja. Na kasnejšo vzpostavitev Th1 odgovora vplivajo tudi impulzi iz okolja. Med temi imajo verjetno največjo vlogo okužbe, pa tudi cepljenja. Predvsem BCG cepljenje spodbuja odgovor Th1 in s tem prepreči atopijska obolenja. Aplikacija BCG cepiva 2 tedna pred aplikacijo alergena pri miškah zmanjša tvorbo specifičnih IgE protiteles, poveča pa se tvorba interferona gama. Nekatere študije kažejo, da besežiranjje izboljša tudi nadzor nad astmo (26).

CpG OLIGONUKLEOTIDI

Oligonukleotidi, ki vsebujejo nemetilirane dinukleotide citozina in gvanina (CpG), so učinkoviti spodbujevalci Th1 celic. Nemetilirana CpG zaporedja se ne nahajajo v celicah sesalcev. Hkratna izpostavljenost alergenu in bakterijski DNA, ki vsebuje takšna zaporedja, ojača Th1 odziv na alergene. Takšen odziv je morda podlaga za epidemiološko potrjeno okoljsko hipotezo razvoja alergij. Hkraten vnos antigena in CpG oligonukleotida pa omogoča tudi razvoj tolerance pri že senzibilizirani živali. Študije na živalih kažejo, da vnos CpG oligonukleotidov zmanjša vnetni odgovor na alergen in tudi eozinofilno vnetje. CpG oligonukleotidi zato veliko obetajo pri specifični imunoterapiji (28, 29).

Pri vseh terapevtskih poizkusih, ki vzpodbujajo Th1 odziv, pa obstaja potencialna nevar-

nost nastanka Th1 posredovanih obolenj, kot so avtoimune bolezni, sladkorna bolezen in KVČB. Ta skrb še posebno velja pri otrocih (9).

GENSKO ZDRAVLJENJE

Ker so atopijske bolezni poligenske, ni veliko upanja, da bo genska terapija pomembno prispevala k njihovemu zdravljenju. Razumevanje genetske osnove astme pa pomaga pri prepoznavanju novih molekularnih tarč. V terapiji astme največ obeta zaviranje izražanja genov s tehnologijo protismiselnih oligonukleotidov ali RNKi (30).

Protismiselni oligonukleotidi so enovijačni odseki DNK ali RNK, ki se komplementarno vežejo z endogeno mRNA in na ta način inhibirajo sintezo točno določenega proteina. Na živalskem modelu astme so preizkušali uporabo protismiselnega oligonukleotida proti A1 adenoziškemu receptorju, ki je vpleten v degranulacijo mastocitov. Podobno deluje tudi tehnologija RNKi – interferenčna RNA. Gre za dvojnovijačne RNK molekule, ki se po vstopu v celico s pomočjo encima Dicer cepijo v majhne interferenčne RNK (si-RNK), te pa s pomočjo encimskega kompleksa RISC specifično razgrajujejo mRNA in tako zavrejo izražanje določenih genov. Tehnologija protismiselnih oligonukleotidov in RNKi omogoča izdelavo selektivnih zdravil proti natančno določenim tarčam (3, 31).

ZAKLJUČEK

Teoretično in na živalskih modelih obstaja veliko številni novi terapevtski pristopi pri zdravljenju astme. Najobetavnejša potencialna biološka zdravila pri astmi so prikazana v tabeli 1.

Ker so inhalacijski glukokortikoidi za večino astmatikov sicer le delno učinkovito, a dokaj varno zdravilo, je potreba po uvajanju novih zdravil manjša. Kljub temu obstaja potreba po bolj specifičnih in varnejših protiastmatičnih zdravilih. Če bodo ta na voljo tudi v peroralni obliki, bodo hkrati učinkovita tudi proti ostalim atopijskim boleznim. Zdravila, ki bo trajno ozdravilo astmo, še ni na vidiku, več pa je možnosti za preprečitev nastanka alergije in astme. Fenotip astme sestoji iz številnih funkcionalnih in pato-

Tabela 1. Najobetavnejša biološka zdravila pri astmi in njihove tarče. TNF α – faktor tumorske nekroze alfa, VLA4 – zelo pozni (angl. very late) antigen 4, IgE – imunoglobulini razreda E.

Molekularna tarča	Vrsta biološkega zdravila	Ime	Protiastmatici učinek
Interleukin 5	Monoklonalna protitelesa	Mepulumab	Zmanjšanje eozinofilnega vnetja
TNF α	Receptor	Etanercept	Vpliv na mastocite in gladke mišice
VLA4	Monoklonalna protitelesa	Natalizumab	Blokada celične adhezije, zmanjšanje infiltracije vnetnic
IgE	Monoklonalna protitelesa	Omalizumab	Zmanjšanje eozinofilnega vnetja in zavora predstavitve antigena

morfoloških komponent. Najpomembnejše med njimi so: preodzivnost dihal, preveliko izločanje mukusa, eozinofilno ali nevtrofilno vnetje, hiperplazija gladkih mišic ter nalaganje medceličnega matriksa in kolagena. Neodvisnost regulacije teh komponent je v poteku bolezni vse večja. Zato je pri razvoju protiastmaticnih zdravil nesmiselno iskati eno samo

tarčo. Raziskave je potrebno usmeriti tudi v izvor nastanka astme. Natančneje je potrebno raziskati mehanizme senzibilizacije, interakcije med genotipom in okoljem ter vpliv mikrobov pri nastanku astme. Vsekakor pa boljše razumevanje molekularnih mehanizmov astme vodi v določitev novih terapevtskih tarč.

LITERATURA

1. Sands BE. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 1997; 3 (2): 95–113.
2. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, et al. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J.* 2000; 16 (5): 802–7.
3. Boushey HA. New and exploratory therapies for asthma. *Chest.* 2003; 123 (3): 439–45.
4. Greenfeder S, Umland SP, Cuss FM, et al. The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease. *Respir Res.* 2001; 2 (2): 71–9.
5. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, et al. Eosinophils role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167 (2): 199–204.
6. Boushey HA, Fahy JV. Targeting cytokines in asthma therapy: round one. *Lancet.* 2000; 356 (9248): 2114–6.
7. Steinke JW, Borish L. Th-2 cytokines and asthma. Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respir Res.* 2001; 2 (2): 66–70.
8. Shanafelt AB, Forte CP, Kasper JJ, et al. An immune cell-selective interleukin-4 agonist. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95 (16): 9454–8.
9. Barnes PB. Potential applications of new drugs in the management of childhood asthma. In: Szeffler SJ, Pedersen S, eds. *Childhood asthma.* 1st ed. New York: Taylor&Francis group LLC; 2006. p. 605–50.
10. Wills-Karp M, Chiaramonte M. Interleukin-13 in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2003; 9 (1): 21–7.
11. Corry DB, Folkesson HG, Warnock ML, et al. Interleukin 4, but not interleukin 5 or eosinophils, is required in a murine model of acute airway hyperreactivity. *J Exp Med* 1996; 183 (1): 109–17.
12. Rosenwasser LJ. Biologic activities of IL-1 and its role in human disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102 (3): 344–50.
13. Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, et al. Tumour necrosis factor (TNF α) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax.* 2005; 60 (12): 1012–8.
14. Brightling C, Berry M, Amrani Y. Targeting TNF-alpha: a novel therapeutic approach for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121 (1): 5–10.
15. Barnes PJ. Endogenous inhibitory mechanisms in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161 (3 Pt 2): 176–81.
16. Boguniewicz M, Martin RJ, Martin D, et al. The effects of nebulized recombinant interferon-gamma in asthmatic airways. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 95 (1): 133–5.
17. Trinchieri G, Pflanz S, Kastelein RA. The IL-12 family of heterodimeric cytokines: new players in the regulation of T-cell responses. *Immunity.* 2003; 19 (5): 641–4.
18. Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol.* 2000; 18: 217–42.
19. Stenton GR, Ulanova M, Dery RE, et al. Inhibition of allergic inflammation in the airways using aerosolized antisense to Syk kinase. *J Immunol.* 2002; 169 (2): 1028–36.

20. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, et al. Effect of suplatast tosilate, a Th2 cytokine inhibitor, on steroid-dependent asthma: a double-blind randomised study. *Lancet*. 2000; 356 (9226): 273–8.
21. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, et al. Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003; 348 (1): 24–32.
22. Djukanovic R. The role of co-stimulation in airway inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30 Suppl 1: 46–50.
23. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170 (6): 583–93.
24. Miller CW, Krishnaswamy N, Johnston C, et al. Severe asthma and the omalizumab option. *Clin Mol Allergy*. 2008; 6: 4.
25. Strek ME. Difficult Asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3 (1): 116–23.
26. Choi IS, Koh YI. Therapeutic effects of BCG vaccination in adult asthmatic patients: a randomized, controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 88 (6): 584–91.
27. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet*. 2001; 358 (9288): 1129–33.
28. Shirota H, Sano K, Kikuchi T, et al. Regulation of T-helper type 2 cell and airway eosinophilia by transmucosal coadministration of antigen and oligodeoxynucleotides containing CpG motifs. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2000; 22 (2): 176–82.
29. Agrawal S, Kandimalla ER. Medicinal chemistry and therapeutic potential of CpG DNA. *Trends Mol Med*. 2002; 8 (3): 114–21.
30. Cookson WO. Asthma genetics. *Chest*. 2002; 121 Suppl 3: 7–13.
31. Holgate S. Adenosine provocation: a new test for allergic type airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165 (3): 317–8.

Prispelo 31. 3. 2009