

Mechanizmy astmy

Prof. dr hab. n. med.
Marek Jutel

Kierownik Katedry i Zakładu
Immunologii Klinicznej AM we
Wrocławiu

T E R A P I A

Mechanisms of asthma

S U M M A R Y

Airway inflammation and remodeling, which are triggered by activated TH2 cells are the key factors in the mechanisms of asthma. Recently new concepts, providing the answers to some key questions have been developed. These include heterogeneous asthma endotypes, activation of innate inflammatory mechanisms, and the role of inflammation and remodeling in the peripheral airways. These developments will have a major impact on the future treatment strategies.

Obecnie astma jest uważana za chorobę u podłoża, której leży przewlekły proces zapalny związany z mechanizmami zależnymi od zwiększonej aktywności limfocytów TH2, który prowadzi także do remodelingu błony śluzowej oraz zmian funkcjonalnych pod postacią skurczu oskrzeli. Jednak w ostatnim czasie w związku z postępem podstawowych badań immunologicznych oraz badań klinicznych pojawiły się nowe koncepcje, które mogą przyczynić się do odpowiedzi na wiele trudnych pytań. Dotyczą one głównie mechanizmów leżących u podstaw różnych podfenotypów astmy i mogą tłumaczyć częsty brak korelacji pomiędzy stopniem uszkodzenia oskrzeli, a obrazem klinicznym astmy. Ponadto zwrócono szczególną uwagę na udział zapalenia i remodelingu toczących się w obrębie drobnych oskrzeli w patomechanizmie astmy, które z kolei rzutują na dobór urządzenia dostarczającego lek w odpowiednie miejsce. Poznanie nowych mechanizmów astmy otwiera szerokie pole do rozwoju nowych substancji terapeutycznych.

Jutel M.: Mechanizmy astmy. *Alergia*, 2008, 4: 36-38

Poznanie mechanizmów astmy jest bardzo ważnym zadaniem, ponieważ nadal nie dysponujemy metodami jej prewencji oraz nie ma możliwości całkowitego jej wyleczenia (1). Jest to jednak trudne, ze względu na heterogenność tego schorzenia i jego bardzo złożone mechanizmy i podłoże genetyczne. Wykazano jak dotąd, że ponad 100 genów może mieć związek z astmą.

Dzięki szerokiemu zastosowaniu terapii ograniczającej przewlekłe procesy zapalne w oskrzelach, zwłaszcza wziewnych glikokortykosteroidów zmniejszyła się śmiertelność z powodu astmy. Pomimo tych sukcesów należy nadal intensywnie badać mechanizmy astmy, ponieważ duża grupa pacjentów zwłaszcza z astmą ciężką wykazuje oporność na leczenie nawet dużymi dawkami glikokortykosteroidów (2-6) Konieczne jest więc opracowanie nowych leków wykorzystujących inne mechanizmy działania niż wziewne glikokortykosteroidy, które są stosowane już od 1974 roku. (7)

Klasyczne mechanizmy astmy

Poznanie roli zaburzonej równowagi pomiędzy aktywnością limfocytów TH1 i TH2 pozwoliło na sformułowanie teorii zapalenia TH2-zależnego. Hipoteza ta była od początku bardzo atrakcyjna i umożliwiła powiązanie występowania w atopii podwyższonych poziomów IgE oraz zależnego od eozynofiliów zapalenia w tkankach. Populacja limfocytów TH2 wydziela cytokiny takie jak interleukina 4 i 13, które decydują o syntezie IgE przez limfocyty B, a także mogą nasilać procesy włóknienia i wydzielanie śluzu do oskrzeli. Z kolei interleukin-5 jest ważnym czynnikiem aktywacji i przeżycia eozynofiliów. Interleukina 9 aktywuje wzrost mastocytów (8).

Molekularne mechanizmy aktywacji limfocytów TH2 w astmie zostały szczegółowo opisane (9).

Niestety ta hipoteza ma istotne ograniczenia. Przede wszystkim nie można jednoznacznie wiązać nadreaktywności oskrzeli i remodelingu z TH-2 zależnym zapaleniem. Z tego względu wiele nowych terapii ukierunkowanych na limfocyty TH-2 okazało się nieskutecznych w astmie (10). Ponadto nie można w ten sposób wyjaśnić mechanizmów różnych podfenotypów astmy. Należy wziąć pod uwagę także inne mechanizmy astmy przynajmniej w odniesieniu do pewnych podfenotypów (11). Zależne od eozynofiliów zapalenie dróg oddechowych często nie różni się pomiędzy osobami z astmą nieatopową, czy nawet pacjentów z atopią bez objawów astmy (12). Nie ma jasnego powiązania pomiędzy zapaleniem na podłożu eozynofiliowym, a nadreaktywnością oskrzeli (13). Nie ma także ścisłej korelacji pomiędzy atopią a nadreaktywnością oskrzeli (14).

Dlatego bierze się pod uwagę także infiltrację tkanek przez neutrofile, mastocyty, czy zmiany komórek mięśni gładkich oskrzeli. Jednak także i te parametry nie wykazują pełnej korelacji z nadreaktywnością oskrzeli i nasileniem astmy (15, 16)

Ważnym osiągnięciem jest zrozumienie roli INF- γ w mechanizmach zapalenia i remodelingu w astmie. U pacjentów z astmą poziomy zarówno cytokin typu TH2, jaki i IFN- γ są podwyższone w tkankach i BALF. Jednak w surowicy IFN- γ nie jest podwyższony, co świadczy o roli limfocytów TH1 w miejscowych mechanizmach zapalenia w błonie śluzowej oskrzeli (17).

Na szczególne podkreślenie zasługują niedawno wykazane immunoregulacyjne efekty glikokortykosteroidów. Wyraźnie zwiększają one aktywność limfocytów regulacyjnych Treg, co wykazano zarówno w badaniach in vitro jak i u pacjentów z astmą, a zwłaszcza dzieci (18).

Obecnie uważamy, że terapie ukierunkowane na limfocyty TH2 i Treg mogą być skuteczne w profilaktyce astmy oraz leczeniu astmy lekkiej i umiarkowanej, lecz nie wykazują skuteczności w leczeniu cięższych postaci astmy. Z tego względu należy zawsze pamiętać o odpowiednio wczesnym włączeniu do leczenia wziewnych glikokortykosteroidów zanim dojdzie do progresji astmy jej do cięższych postaci, które charakteryzują się zmniejszoną odpowiedzią na działanie wziewnych glikokortykosteroidów.

Podfenotypy astmy

W ostatnim czasie wyodrębniono cztery odrębne endotypy astmy na podstawie plwociny uzyskanej od pacjentów z astmą: 1. eozynofiliowy; 2. neutrofilowy; 3. mieszany i 4. ubogogranulocytowy (19).

O roli neutrofilów świadczy wykazanie zwiększonej ekspresji receptorów Toll-podobnych, co bezpośrednio powiązało mechanizmy astmy z nieswoistą odpowiedzią immunologiczną na czynniki infekcyjne i endogenne. Wiele badań genetycznych skłaniają raczej do oddzielenia niż powiązania ze sobą atopii i astmy. (20). Ponadto mechanizmy astmy ciężkiej różnią się znacznie od łagodniejszych form astmy (10).

Zaproponowano kilka markerów molekularnych, które mogą odróżniać astmę ciężką np.

CREB (cyclic AMP response element binding protein 1), która reguluje odpowiedź na wzrost wewnątrzkomórkowego cAMP, RIP-2 (receptor-interacting serine-threonine kinase) związany z działaniem receptorów Toll-podobnych, czy też aktywność Treg, a zwłaszcza poziomy IL-10 (21).

Różnorodne podfenotypy astmy mogą wyjaśnić, dlaczego tylko 15% pacjentów z astmą odpowiada pozytywnie na leki przeciwleukotrienowe (22).

Nowopoznane mechanizmy

Obecnie zwraca się uwagę na rolę przewlekłej nieswoistej odpowiedzi immunologicznej, a zwłaszcza czynników związanych z DAMPs (damage associated molecular patterns, do których należą np. białka ostrej fazy. Te elementy nieswoistej odpowiedzi immunologicznej są odporne na działanie glikokortykosteroidów (23). To tłumaczy, dlaczego ciężkie postaci astmy z dużym uszkodzeniem tkanek trudno poddają się leczeniu glikokortykosteroidami. Te mechanizmy są określane jako autorieswoista odpowiedź immunologiczna. Główne czynniki aktywujące tę odpowiedź są związane z uszkodzonymi tkankami i są one normalnie usuwane przez makrofagi. Dlatego defekt w zakresie działania makrofagów w znacznym stopniu przyczynia się do rozwoju astmy. Stres oksydacyjny związany z zapaleniem lub paleniem tytoniu zaburza prawidłowe funkcje makrofagów (24).

Należy stanowczo podkreślić, że wczesne włączenie do leczenia wziewnych glikokortykosteroidów zapobiega w dużym stopniu uruchomieniu tych mechanizmów i rozwinięciu steroidooporności.

Kolejna hipoteza podkreśla możliwość aktywowania mechanizmów zależnych od limfocytów TH2 bez ich obecności. Np. IL-13 odgrywającą istotną rolę w remodelingu może pochodzić z innych źródeł niż limfocyty TH2.

W ostatnim czasie podkreśla się rolę limfocytów TH17, a przede wszystkim interleukiny 17 jako czynnika aktywującego neutrofile (25). Interleukina 17 może odgrywać szczególnie istotną rolę w mechanizmach ciężkiej astmy z dużą aktywacją neutrofilów. Występowanie polimorfizmu w zakresie IL-18 może także przyczyniać się do rozwoju astmy. Za pośrednictwem aktywacji komórek NKT IL-13 może z jednej strony zwiększać wydzielanie IL-13, która nasila remodeling oskrzeli, a z drugiej strony interferonu γ , który aktywuje neutrofile (26).

Interleukina 33 jest cytokiną z grupy IL-1 i wywołuje nadreaktywność oskrzeli poprzez aktywację MyD88, czynnika transkrypcyjnego charakterystycznego dla odpowiedzi nieswoistej. Ponadto zwiększa wydzielanie interleukiny 4, 5 i 13. Te dane wskazują na możliwość aktywacji efektów typu TH2 bez udziału tych komórek i mechanizmów swoistych.

Co raz większą rolę przypisuje się makrofagom, które mogą wchodzić na szlak alternatywnej aktywacji. Takie komórki wydzielają duże ilości TGF- β i IL-13 (27). Ten typ odpowiedzi może zachodzić przy braku limfocytów TH2. Dlatego IL-13 może uczestniczyć w procesach patologicznych zarówno w astmie, jak i POCHP (27).

Przewlekłe zapalenie w astmie

Przewlekłe zapalenie w astmie cechuje się zwiększoną liczbą eozynofiliów, jednak w cięższych postaciach astmy obecne są także liczne neutrofile, które mogą także dominować. Przez dłuższy czas sądzono, że jest to związane z działaniem stosowanych w terapii dużych dawek glikokortykosteroidów, które wykazują znacznie silniejsze działanie proapoptotyczne w stosunku do eozynofiliów niż neutrofilów (27). Jednak wydaje się, że neutrofile aktywnie uczestniczą w procesie uszkodzenia oskrzeli. Ich aktywność jest zwiększona i koreluje ze stopniem uszkodzenia tkanek oraz zmniejszoną wrażliwością na działanie glikokortykosteroidów. Możliwe wytłumaczenie obejmuje miejscową zmianę aktywności limfocytów TH2 w kierunku TH1 oraz zwiększona

aktywności TNF- α i IFN- γ . Ale przede wszystkim wiąże się z aktywacją limfocytów TH17 i mechanizmów nieswoistej odpowiedzi immunologicznej typu 2 – auto.

Wykazano, 30-krotny wzrost ekspresji genu dla TNF – α jak i stężenie tej cytokiny oraz czynników decydujących o uwalnianiu TNF- α z komórek (TACE, ADAM17) oraz receptorów dla TNF (28).

Remodeling

Najtrudniejsze do leczenia przypadki ciężkiej astmy są związane z obniżonymi parametrami oddechowymi, które tylko częściowo poprawiają się po zastosowaniu β mimetyków. W tomografii komputerowej można stwierdzić pogrubienie ściany oskrzeli. Jest ono odwrotnie proporcjonalne do nadreaktywności oskrzeli, co może wskazywać, że remodeling może chronić oskrzela przed powtarzającymi się napadami skurczu oskrzeli. Rola remodelingu w astmie nadal wzbudza kontrowersje. Wykazano (73), że zmiany w obrębie warstwy mięśniowej mogą mieć związek z polimorfizmem genu A disintegrin and metalloproteinase 33 (ADAM33) (29-31). Ekspresja tego genu odgrywa rolę w astmie i POCHP oraz decyduje o nadreaktywności oskrzeli i zmniejszeniu przepływu przez oskrzela, co wskazuje na jego zaangażowanie w przewlekłe procesy naprawcze w oskrzelach. Najbardziej niebezpieczny jest remodeling w zakresie drobnych oskrzeli, który może prowadzić do utraty kontaktu pęcherzykowo-oskrzelowego. Zwiększona produkcja śluzu stanowi kolejny poważny problem w astmie. Przerost komórek gruczołowych jest stymulowany przez EGF, który jest wydzielany w dużych ilościach przez neutrofile. EGF, TNF- α i IL-13 mogą wzajemnie wzmacniać swoje działanie (32). Szczególne niebezpieczeństwo stanowi zwiększona produkcja śluzu w obrębie drobnych oskrzeli

Drobne oskrzela w astmie

Badania histologiczne pacjentów, którzy zmarli z powodu astmy oraz biopsje przezoskrzelowe wykazują wyraźnie znaczne zmiany w drobnych oskrzelach, obejmujące nasilone zapalenie, duże zmiany w obrębie warstwy mięśniowej i inne zmiany charakterystyczne dla remodelingu (33, 34)

Obecnie co raz więcej danych wskazuje na to, że w astmie procesy zapalne i remodeling w drobnych oskrzelach jest nawet bardziej nasilony niż w oskrzelach większego kalibru (35) (36).

Drobne oskrzela o średnicy mniejszej niż 2mm są uważane za miejsce decydujące o skurczu oskrzeli w astmie (37, 38).

Proces zapalny w tych drobnych oskrzelach jest bardziej nasilony niż w oskrzelach większego kalibru. Z tego względu drobne oskrzela powinny być głównym miejscem, gdzie powinien zostać dostarczony lek przeciwastmatyczny.

Proces zapalny w drobnych oskrzelach może różnić się od zapalenia w oskrzelach większego kalibru (38). Wykazano, że w drobnych oskrzelach liczba naciekających eozynofików jest większa. (39). Ponadto stwierdzono zwiększoną aktywność makrofagów (40, 41) zwłaszcza u pacjentów z napadami nocnej duszności (36). Inna jest także dystrybucja komórek zapalnych, wykazując większą liczbę komórek w warstwie podśluzówkowej, a zwłaszcza mastocytów typu tkanki łącznej zawierających chymazę (42, 43). Zwiększona liczba tych komórek jest także obserwowana w pobliżu włókien mięśniowych w oskrzelach większego kalibru (44). Komórki te wydają się odgrywać bardzo istotną rolę w patomechanizmach przewlekłej astmy.

Obserwowano także nasilony remodeling w obrębie drobnych oskrzeli (45) zwłaszcza nasilone zmiany w obrębie warstwy mięśniowej ze zgrubieniem ściany oskrzeli (46).

Grubość warstwy mięśniowej jest 2-3 krotnie większa u pacjentów z astmą niż z POCHP

lub osób zdrowych i wykazuje związek z nasileniem choroby i nadreaktywności oskrzeli. Zmiany te są widoczne zarówno u pacjentów cierpiących na astmę ciężką, jak i u pacjentów z astmą lekką i umiarkowaną astmą (47).

Wbrew utartym opiniom zmiany w drobnych oskrzelach obserwowane w astmie przyczyniają się istotnie do zwiększenia oporów oddechowych. Wykazano 7-krotne zwiększenie tych oporów u pacjentów z astmą. Ponadto drobne oskrzela odpowiadają w dużym stopniu za nadreaktywność oskrzeli (48).

Wziewne glikokortykosteroidy hamują procesy zapalne poprzez zmniejszenie liczby eozynofiliów w błonie śluzowej oskrzeli i na tej drodze prowadzą do zmniejszenia ich nadreaktywności.

Nowe spojrzenie na rolę zmian zapalnych remodeling w obrębie drobnych oskrzeli w astmie zmusza do przeanalizowania skuteczności preparatów wziewnych glikokortykostroidów w kontekście możliwości ich dotarcia do dystalnych oskrzeli.

Wykazano, że leczenie preparatami wziewnych glikokortykosteroidów zawierających drobne cząstki HFA znamienne zmniejszało zawartość aktywności w komórkach mięśni gładkich oskrzelików, które koreluje z poprawą parametrów wentylacyjnych.

Z tego względu na szczególną uwagę zasługują inhalatorki dostarczające do oskrzeli drobne cząstki oparte o HFA. (hydrofluoroalkany) Wykazano, że większość z 52% frakcji cyklesonidu HFA docierającej do płuc jest deponowana w drobnych oskrzelach (49).

Zaostrzenia astmy

Wykazano, że infekcje rinowirusami często prowadzą do zaostrzeń astmy i są związane ze zwiększoną liczbą neutrofilów w drobnych oskrzelach, co może być powodem stosunkowo słabego efektu po zastosowaniu glikokortykosteroidów (85, 86, 87). U wielu pacjentów z astmą występuje zmniejszona synteza interferonu- β , co może być powodem zmniejszonej eliminacji wirusa (21, 31)

Stwierdzono, obecność rinowirusa nawet w 6 miesięcy po zaostrzeniu astmy. Ponadto rinowirusy mogą odgrywać istotną rolę także w rozwoju astmy, ponieważ wykazano korelację pomiędzy ich obecnością u niemowląt i rozwojem astmy.

Niektóre bakterie mogą także wywoływać zaostrzenia astmy, a zwłaszcza *Chlamydia pneumoniae* i *Mykoplazmy pneumoniae*. Wykazano także zwiększoną liczbę biorących udział w obronie przeciwbakteryjnej limfocytów T CD8+ w astmie ciężkiej (50).

Astma ciężka

Do niedawna uważano, że wszystkie przypadki astmy są podobne, a różnią się od siebie wyłącznie stopniem nasilenia, a w konsekwencji wymagają tylko odpowiednio dopasowanych dawek glikokortykosteroidów i β 2 mimetyków koniecznych do uzyskania kontroli objawów. Ten obraz ulega zmianie wraz z poznaniem podtypów (fenotypów) astmy.

Limfocyty TH2 wydzielają cytokiny i chemokiny biorące udział zarówno w syntezie IgE jak i dojrzewaniu i migracji do miejsc zapalenia komórek efektorowych, mastocytów i bazofiliów oraz efektorowych komórek zapalenia eozynofiliów i limfocytów T.

Zwykle te mechanizmy są wrażliwe na działanie glikokortykosteroidów jednak w cięższych postaciach astmy obraz ulega pewnej zmianie. Pojawia się więcej neutrofilów, nasilona destrukcja tkanek i remodeling (31).

Błona śluzowa oskrzeli wykazuje przewlekłe uszkodzenie z cechami procesów regeneracyjnych 53. Procesy regeneracyjne powodują konieczność wydzielania czynników wzrostu koniecznych dla regeneracji tkanki mezenchymalnej takich jak epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor α (TGF α), amphiregulin, heparin-binding like growth factor (HB-EGF), keratinocyte growth factor (KGF), fibroblast growth factors (FGFs), insulin-like growth factors (IGFs), vascular endothelial growth factors (VEGFs), transforming growth factor- β (TGF β), które wspólnie nasilają remodeling

i nowotworzenie naczy. Nabłonek oskrzeli wykazuje zwiększona ekspresję receptorów dla EGF i zmniejszoną obronność antyoksydacyjną (51).

Zaburzenia funkcji nabłonka i nasilenie wzrostu mezenchymalnego wskazują na rolę jednostki nabłonkowo-mezenchymalnej epithelial-mesenchymal trophic unit (EMTU), która odgrywa rolę w rozwoju tkanki płucnej oraz przyczynia się do chronicznego charakteru choroby i wpływa istotnie na procesy remodelingu (31). Obserwowane jest zwiększone odkładanie matriks w obrębie błony podstawnej (w podnabłonkowej warstwie siateczkowej) zniszczenie włókien elastyny i odkładanie kolagenu typu 1, 3, 5 i 6 oraz proteoglikanów w obrębie całej błony śluzowej, w tym warstwy mięśniowej, co prowadzi do pogrubienia i zeszywnienia ściany oskrzeli. Nie wiadomo, jaki jest związek pomiędzy pogrubieniem i zeszywnieniem oskrzeli, a nadreaktywnością oskrzeli. Prawdopodobnie odgrywają tutaj rolę zmiany w obrębie warstwy mięśniowej. W ciężkiej astmie hipertroficzne i hiperplastyczne wiązki włókien mięśniowych można znaleźć zarówno w obrębie dużych oskrzeli, a nawet w tchawicy, oskrzelikach i przewodach pęcherzykowych (52) W obrębie tego zmienionego mikrośrodowiska łatwiej dochodzi do migracji, przeżycia i aktywacji komórek zapalnych - monocytów, mastocytów, neutrofilów. W takich sytuacjach nawet wysokie dawki glikokortykosteroidów nie zapobiegają procesowi zapalenia i remodelingu. Wiele z tych komórek wydziela dużą ilość TNF α . Mastocyty mogą w dużych ilościach gromadzić się w pobliżu włókien mięśniowych. Mastocyty wydzielają także duże ilości interleukiny 13, cytokiny, która odgrywa istotną rolę zarówno w zapaleniu jak i remodelingu. Czynniki, które utrzymują dużą aktywność EMTU to zarówno alergen (zwłaszcza o dużej aktywności biologicznej – roztocze, pleśnie), jaki i infekcje wirusowe, dym tytoniowy i inne drażniące czynniki środowiskowe (31).

Podsumowanie

TH2-zależne mechanizmy atopii są nadal uważane są za najistotniejszy mechanizm leżący u podłoża astmy. Jednak co raz więcej uwagi zwraca się na nieswoiste mechanizmy, które są aktywowane przez uszkodzenie tkanek.

Wyróżniono podfenotypy astmy uzależnione od udziału poszczególnych mechanizmów, a w szczególności eozynofiliów i neutrofilów, co może przyczynić się do rozwoju nowych skuteczniejszych metod terapeutycznych. Wczesna interwencja z pomocą wziewnych glikokortykosteroidów stanowi podstawę do zapobieżenia aktywacji mechanizmów nieswoistych związanych z uszkodzeniem tkanek, które z kolei prowadzą do oporności na działanie glikokortykosteroidów charakterystycznej dla ciężkiej astmy.

Należy zwrócić szczególną uwagę na możliwości dostarczenia leku do drobnych oskrzeli, ponieważ toczące się w nich procesy zapalne i remodeling decydują o obrazie klinicznym astmy.

Piśmiennictwo: 1. MacDonald, C., A. Sternberg, and P. R. Hunter. (2007) A systematic review and meta-analysis of interventions used to reduce exposure to house dust and their effect on the development and severity of asthma. *Environ Health Perspect* 115:1691. 2. Bateman, E. D., J. Bousquet, W. W. Busse, T. J. Clark, N. Gul, M. Gibbs, and S. Pedersen. (2008) Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the Gaining Optimal Asthma control (GOAL) study. *Allergy* 63:932. 3. Bateman, E. D., T. J. Clark, L. Frith, J. Bousquet, W. W. Busse, and S. E. Pedersen. (2007) Rate of response of individual asthma control measures varies and may overestimate asthma control: an analysis of the goal study. *J Asthma* 44:667. 4. Pedersen, S. E., E. D. Bateman, J. Bousquet, W. W. Busse, S. Yoxall, and T. J. Clark. (2007) Determinants of response to fluticasone propionate and salmeterol/fluticasone propionate combination in the Gaining Optimal Asthma control study. *J Allergy Clin Immunol* 120:1036. 5. Bateman, E. D., J. Bousquet, M. L. Keech, W. W. Busse, T. J. Clark, and S. E. Pedersen. (2007) The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J* 29:56. 6. Briggs, A. H., J. Bousquet, M. V. Wallace, W. W. Busse, T. J. Clark, S. E. Pedersen, and E. D. Bateman. (2006) Cost-effectiveness of asthma control: an economic appraisal of the GOAL study. *Allergy* 61:531. 7. Bateman, E. D., H. A. Boushey, J. Bousquet, W. W. Busse, T. J. Clark, R. A. Pauwels, and S. E. Pedersen. (2004) Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 170:836. 8. Anderson, G. P., and A. J. Coyle. (1994) TH2 and 'TH2-like' cells in allergy and asthma: pharmacological perspectives. *Trends Pharmacol Sci* 15:324. 9. Smit, J. J., D. M. Lindell, L. Boon, M. Kool, B. N. Lambrecht, and N. W. Lukacs. (2008) The balance between plasmacytoid DC versus conventional DC determines pulmonary immunity to virus infections. *PLoS ONE* 3:e1720. 10. Chanez, P., S. E. Wenzel, G. P. Anderson, J. M. Anto, E. H. Bel, L. P. Boulet, C. E. Brightling, W. W. Busse, M. Castro, B. Dahlen, S. E. Dahlen, L. M. Fabbri, S. T. Holgate, M. Humbert, M. Gaga, G. F. Joos, B. Levy, K. F. Rabe, P. J. Sterk, S. J. Wilson, and I. Vachier. (2007) Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 119:1337. 11. Travers, J., S. Marsh, B. Caldwell, M. Williams, S. Aldington, M. Weatherall, P. Shirtcliffe, and R. Beasley. (2007) External validity of randomized controlled trials in COPD. *Respir Med* 101:1313. 12. Brown, J. L., A. F. Behndig, B. E. Sekerel, J. Pourazar, A. Blomberg, F. J. Kelly, T. Sandstrom, A. J. Frew, and S. J. Wilson. (2007) Lower airways inflammation in allergic rhinitis: a comparison with asthmatics and normal controls. *Clin Exp Allergy* 37:688. 13. Braunstahl, G. J., W. J. Fokkens, S. E. Overbeek, A. KleinJan, H. C. Hoogsteden, and J. B. Prins. (2003) Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways. *Clin Exp Allergy* 33:579. 14. Woolcock, A. J., and J. Peat. (2000) What is the relationship between airway hyperresponsiveness and atopy? *Am J Respir Crit Care Med* 161:S215. 15. Brightling, C. E., P. Bradding, F. A. Symon, S. T. Holgate, A. J. Wardlaw, and I. D. Pavord. (2002) Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 346:1699. 16. Wardlaw, A. J., C. E. Brightling, R. Green, G. Woltmann, P. Bradding, and I. D. Pavord. (2002) New insights into the relationship between airway inflammation and asthma. *Clin Sci (Lond)* 103:201. 17. Brightling, C. E., F. A. Symon, S. S. Biring, P. Bradding, I. D. Pavord, and A. J. Wardlaw.

(2002) TH2 cytokine expression in bronchoalveolar lavage fluid T lymphocytes and bronchial submucosa is a feature of asthma and eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 110:899. 18. Hartl, D., B. Koller, A. T. Mehlhorn, D. Reinhardt, T. Nicolai, D. J. Schendel, M. Griese, and S. Krauss-Etschmann. (2007) Quantitative and functional impairment of pulmonary CD4+CD25hi regulatory T cells in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 119:1258. 19. Simpson, J. L., R. Scott, M. J. Boyle, and P. G. Gibson. (2006) Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 11:54. 20. Pillai, S. G., Y. Tang, E. van den Oord, M. Klotsman, K. Barnes, K. Carlsen, J. Gerritsen, W. Lenney, M. Silverman, P. Sly, J. Sundy, J. Tsanakas, A. von Berg, M. Whyte, H. G. Ortega, W. H. Anderson, and P. J. Helms. (2008) Factor analysis in the Genetics of Asthma International Network family study identifies five major quantitative asthma phenotypes. *Clin Exp Allergy* 38:421. 21. Akdis, C. A. (2008) New insights into mechanisms of immunoregulation in 2007. *J Allergy Clin Immunol* 122:700. 22. Klotsman, M., T. P. York, S. G. Pillai, C. Vargas-Irwin, S. S. Sharma, E. J. van den Oord, and W. H. Anderson. (2007) Pharmacogenetics of the 5-lipoxygenase biosynthetic pathway and variable clinical response to montelukast. *Pharmacogenet Genomics* 17:189. 23. Zhang, N., Q. A. Truong-Tran, B. Tancowny, K. E. Harris, and R. P. Schleimer. (2007) Glucocorticoids enhance or spare innate immunity: effects in airway epithelium are mediated by CCAAT/enhancer binding proteins. *J Immunol* 179:578. 24. Hodge, S., G. Hodge, J. Ahern, H. Jersmann, M. Holmes, and P. N. Reynolds. (2007) Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability: implications in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 37:748. 25. Ivanov, S., S. Bozinovski, A. Bossios, H. Valadi, R. Vlahos, C. Malmhall, M. Sjostrand, J. K. Kolls, G. P. Anderson, and A. Linden. (2007) Functional relevance of the IL-23-IL-17 axis in lungs in vivo. *Am J Respir Cell Mol Biol* 36:442. 26. Hayashi, N., T. Yoshimoto, K. Izuhara, K. Matsui, T. Tanaka, and K. Nakanishi. (2007) T helper 1 cells stimulated with ovalbumin and IL-18 induce airway hyperresponsiveness and lung fibrosis by IFN- γ and IL-13 production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:14765. 27. Anderson, G. P. (2008) Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 372:1107. 28. Wasserman, S., J. Dolovich, M. Conway, and J. S. Marshall. (2000) TNF- α dysregulation in asthma: relationship to ongoing corticosteroid therapy. *Can Respir J* 7:229. 29. Holgate, S. T., D. E. Davies, P. M. Lackie, S. J. Wilson, S. M. Puddicombe, and J. L. Lordan. (2000) Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 105:193. 30. Holgate, S. T. (2000) Science, medicine, and the future. *Allergic disorders*. *Bmj* 320:231. 31. Holgate, S. T., and R. Polosa. (2006) The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet* 368:780. 32. Casalino-Matsuda, S. M., M. E. Monzon, and R. M. Forteza. (2006) Epidermal growth factor receptor activation by epidermal growth factor mediates oxidant-induced goblet cell metaplasia in human airway epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 34:581. 33. Tulic, M. K., and Q. Hamid. (2002) The role of the distal lung in asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 23:347. 34. Tulic, M. K., and Q. Hamid. (2003) Contribution of the distal lung to the pathologic and physiologic changes in asthma: potential therapeutic target Roger S. Mitchell lecture. *Chest* 123:348S. 35. Balzar, S., S. E. Wenzel, and H. W. Chu. (2002) Transbronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma. *Eur Respir J* 20:254. 36. Carroll, N., C. Cooke, and A. James. (1997) The distribution of eosinophils and lymphocytes in the large and small airways of asthmatics. *Eur Respir J* 10:292. 37. Tulic, M. K., P. Christodoulopoulos, and Q. Hamid. (2001) Small airway inflammation in asthma. *Respir Res* 2:333. 38. Haley, K. J., M. E. Sunday, B. R. Wiggs, H. P. Kozakewich, J. J. Reilly, S. J. Mentzer, D. J. Sugarbaker, C. M. Doerschuk, and J. M. Drazen. (1998) Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 158:565. 39. Wenzel, S. E., S. J. Szefler, D. Y. Leung, S. I. Sloan, M. D. Rex, and R. J. Martin. (1997) Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 156:737. 40. Vignola, A. M., P. Chanez, L. Siena, G. Chiappara, G. Bonsignore, and J. Bousquet. (1998) Airways remodelling in asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 11:359. 41. Vignola, A. M., J. Bousquet, P. Chanez, R. Gagliardo, A. M. Merendino, G. Chiappara, and G. Bonsignore. (1998) Assessment of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 157:S184. 42. Elliot, J. G., N. G. Carroll, A. L. James, and P. J. Robinson. (2003) Airway alveolar attachment points and exposure to cigarette smoke in utero. *Am J Respir Crit Care Med* 167:45. 43. Carroll, N. G., S. Mutavdzic, and A. L. James. (2002) Distribution and degranulation of airway mast cells in normal and asthmatic subjects. *Eur Respir J* 19:879. 44. Carroll, M. L., N. G. Carroll, and A. L. James. (2006) Do bronchial biopsies represent mast cell density in airways? A stereological study. *Eur Respir J* 28:612. 45. Saetta, M., A. Di Stefano, C. Rosina, G. Thiene, and L. M. Fabbri. (1991) Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 143:138. 46. Kuwano, K., C. H. Bosken, P. D. Pare, T. R. Bai, B. R. Wiggs, and J. C. Hogg. (1993) Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 148:1220. 47. Bergeron, C., H. P. Hauber, M. Gotfried, K. Newman, R. Dhanda, R. J. Servi, M. S. Ludwig, and Q. Hamid. (2005) Evidence of remodeling in peripheral airways of patients with mild to moderate asthma: effect of hydrofluoroalkane-flunisolide. *J Allergy Clin Immunol* 116:983. 48. Wiggs, B. R., C. Bosken, P. D. Pare, A. James, and J. C. Hogg. (1992) A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 145:1251. 49. Newman, S., A. Salmon, R. Nave, and A. Drollmann. (2006) High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma. *Respir Med* 100:375. 50. van Rensen, E. L., J. K. Sont, C. E. Evertse, L. N. Willems, T. Mauad, P. S. Hiemstra, and P. J. Sterk. (2005) Bronchial CD8 cell infiltrate and lung function decline in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 172:837. 51. Comhair, S. A., W. Xu, S. Ghosh, F. B. Thunnissen, A. Almasan, W. J. Calhoun, A. J. Janocha, L. Zheng, S. L. Hazen, and S. C. Erzurum. (2005) Superoxide dismutase inactivation in pathophysiology of asthmatic airway remodeling and reactivity. *Am J Pathol* 166:663. 52. Sutherland, E. R., R. J. Martin, R. P. Bowler, Y. Zhang, M. D. Rex, and M. Kraft. (2004) Physiologic correlates of distal lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 113:1046.

Zamknij

Drukuj