

# Nowe perspektywy w terapii astmy

Novel perspectives in asthma treatment

## SUMMARY

Asthma is a heterogeneous disease whose prevalence is observed more often in the general population. The treatment of chronic airway inflammation focuses on controlling the symptoms, which vary in severity. Despite the access to a wide group of drugs and treatment workflow, the disease is difficult to control in some patients. New drugs are constantly searched for the improvement of patients' health and quality of life. Especially the biological drugs are of the greatest interest to the scientists. This work focuses on the description of the most often studied substances.

Astma jest heterogenną chorobą, która dotyczy coraz większej części populacji. Przewlekłe zapalenie dróg oddechowych charakteryzuje się objawami o różnym nasileniu, a leczenie skupia się głównie na ich kontroli. U części pacjentów kontrola ta jest trudna do uzyskania, pomimo dostępu do dość szerokiej grupy leków i wypracowanych schematów postępowania. Ciągłe poszukuje się więc nowych leków, które poprawią stan kliniczny i jakość życia pacjenta. Szczególnie duże zainteresowanie badaczy jest poświęcone grupie leków biologicznych. Niniejszy artykuł opisuje zatem najczęściej badane preparaty.

Narożna B.: Nowe perspektywy w terapii astmy. *Alergia*, 2022, 2; 29-32

W ostatnich latach można zaobserwować większą zachorowalność na choroby atopowe, takie jak astma, alergiczny nieżyt nosa, atopowe zapalenie skóry czy alergia pokarmowa. Mają one znaczny wpływ na obniżenie jakości życia pacjentów oraz wysoki koszt socjoeconomiczny [1, 2]. W szczególności duży problem w terapii stanowi diagnozowana u 5-12% pacjentów astma ciężka, gdyż jest ona trudna w kontroli i często wykazuje oporność na leczenie [3].

## Tradycyjna terapia

Tradycyjna terapia chorób alergicznych uwzględnia przede wszystkim stosowanie leków przeciwhistaminowych, blokujących receptory H1 histaminy. Leki te zapobiegają objawom alergii spowodowanym przez histaminę uwalnianą przez komórki tuczne w reakcji na alergen. W terapii astmy i ANN stosuje się głównie glikokortykosteroidy wziewne (ICS), które hamują proces zapalny w oskrzelach [5]. Ponadto, w astmie używane są dodatkowo długo działające  $\beta_2$ -mimetyki (LABA), rozkurczające oskrzela lub długo działające wziewne leki przeciwcholinergiczne (LAMA). Możliwe jest jeszcze wykorzystanie leków antyleukotrienowych, które uniemożliwiają dostęp leukotrienom cysteinylowym połączenie z receptorami CysLT, hamując rozwój procesu zapalnego i zmniejszając skurcz oskrzeli. Rzadziej stosowane leki to teofilina i kromony. W przypadku ciężkiej postaci choroby atopowej lub silnego zaostrzenia nieodpowiadającego na leki wziewne zalecane są najczęściej glikokortykosteroidy doustne (GSK). W konkretnych wskazaniach możliwe jest także zastosowanie leków biologicznych, których liczba stale się powiększa.

## Leki biologiczne

Znacznie bezpieczniejszą alternatywą dla glikokortykosteroidów wydają się być leki biologiczne, czyli przeciwciała przeciw białkom uczestniczącym w procesach zapalnych. Leki te są jednak dość drogie i w Polsce stosuje się je wyłącznie w ramach programów lekowych przeznaczonych dla osób ze zdiagnozowaną ciężką astmą, spełniających odpowiednie kryteria. Na ten moment zatwierdzone przez Europejską Agencję Leków (EMA) do terapii astmy ciężkiej zostało pięć preparatów biologicznych: omalizumab, przeciwciało przeciwko immunoglobulinie IgE, mepolizumab i reslizumab, skierowane przeciwko interleukinie 5 (IL-5), dupilumab przeciwko podjednostce  $\alpha$  receptora interleukiny 4 (IL-4R $\alpha$ ) oraz benralizumab przeciwko IL-5R $\alpha$ .

Omalizumab jest możliwy do stosowania w terapii uzupełniającej astmy od 2003 roku, co czyni go najstarszym i najlepiej przebadanym preparatem tego typu. Dzięki związaniu IgE blokuje on aktywację komórek tucznych i bazofofilii. Efektem jest lepsza kontrola objawów choroby, zmniejszenie ryzyka zaostrzeń i poprawa funkcji płuc [6, 7].

**Mepolizumab, reslizumab i benralizumab zapobiegają wiązaniu IL-5 do jej receptora na eozynofilach, blokując całą kaskadę sygnałową. W rezultacie obserwujemy deplecję eozynofili, lepszą kontrolę choroby i poprawę funkcji płuc oraz spadek ryzyka zaostrzeń [8-10]. Dzięki związaniu z IL-4R $\alpha$ , dupilumab inhibuje szlaki sygnałowe IL-4 i interleukiny 13 (IL-13), co przekłada się na poprawę funkcji płuc i jakości życia, a także zmniejszenie zaostrzeń choroby [11].**



Dr n. med.  
**Beata Narożna**

Pracownia Badań Komórkowych i Molekularnych Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej

Kierownik Pracowni:  
Prof. dr hab. n. med.  
Aleksandra Szczepankiewicz

Kierownik Kliniki:  
Dr hab. n. med.  
Irena Wojsyk-Banaszak

## Słowa kluczowe:

leki biologiczne, interleukiny, terapia lekowa, astma

## Key words:

biological drugs, interleukins, drug therapy, asthma

### Interleukiny 4 i 13

W dość zaawansowanej fazie badań klinicznych było lub jest wiele innych przeciwciał, głównie skierowanych przeciw różnym interleukinom prozapalnym [12]. Obiecujące wydawały się być przeciwciała anrukinumab, tralokinumab i lebrikizumab, których celem jest epitop IL-13, cytokiny produkowanej przez limfocyty Th2 i eozynofile. Wykluczono jednak ich potencjalne zastosowanie w terapii astmy ciężkiej. Pierwsze z przeciwciał wykazało jedynie wpływ na wczesną odpowiedź na alergen i niewielki efekt na zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli czy eozynofilii w płwocinie [13]. Meta-analzy badań klinicznych poświęconych tralokinumabie i lebrikizumabie wykazały co prawda poprawę parametrów oddechowych i redukcję zaostrzeń, ale w badaniach klinicznych nie uzyskano całkowitej kontroli nad chorobą pomimo zahamowania IL-13, w szczególności w przypadku ciężkiej astmy [14-18]. Pomimo kluczowej funkcji IL-13 w rozwoju i przebiegu alergii, badane przeciwciała wykazały niewielki efekt terapeutyczny. Prawdopodobnych przyczyn może być kilka [19]. Przeciwciała ze względu na swoje właściwości fizykochemiczne mogło nie osiągnąć odpowiedniego stężenia w drogach oddechowych – należałoby w tym przypadku zmienić sposób podania na inhalację [20, 21]. Duża część populacji posiada także różne warianty genetyczne pojedynczego nukleotydu w genach kodujących IL-13 i jej receptory, co może modyfikować działanie przeciwciała [22]. I wreszcie, być może blokada samej IL-13 jest niewystarczająca przy tak skomplikowanej patogenezie choroby, tym bardziej, że główny efekt tej cytokiny jest wywierany na komórki nabłonka i mięśni gładkich dróg oddechowych. Na to ostatnie szczególnie wskazuje zdecydowanie większa skuteczność stosowania skierowanego przeciwko IL-4R $\alpha$  dupilumabu, który inhibuje szlaki IL-4 i IL-13.

**Co ciekawe, tralokinumab uzyskał dobre wyniki w III fazie badań klinicznych i został dopuszczony w leczeniu ciężkiej postaci AZS. Również lebrikizumab wykazał wysoką skuteczność u pacjentów z AZS, tj. redukcję ponad 70% objawów (świąd skóry, wyprysk) i obecnie czeka na zatwierdzenie przez Agencję Żywności i Leków (FDA) i EMA.**

### Limfopoetyna zrębu granicy

Dotychczas zbadane i wprowadzone do obrotu przeciwciała są nieskuteczne dla pacjentów ze zdiagnozowaną astmą niealergiczną lub neutrofilową. Stosunkowo nowym przeciwciałem monoklonalnym jest tezepelumab, skierowany przeciwko limfopoetynie zrębu granicy (TSLP). TSLP jest cytokiną produkowaną głównie przez komórki nabłonka [23]. U pacjentów z astmą obserwuje się jej zwiększoną ekspresję, która koreluje z obstrukcją dróg oddechowych, opornością na glikokortykosteroidy i ciężkością choroby [24, 25]. TSLP wchodzi w interakcję pomiędzy komórkami dróg oddechowych i komórkami układu odpornościowego, niezależnie od Th2 [26]. Co ciekawe, blokada TSLP poprzez zastosowanie specyficznych przeciwciał zmniejsza produkcję cytokin Th2, ograniczając stan zapalny.

**Tezepelumab przeszedł pomyślnie badania II i III fazy, w których wykazał skuteczność w redukcji ryzyka zaostrzeń astmy, zwiększeniu parametrów czynnościowych płuc, redukcji eozynofilów w krwi obwodowej oraz**

**stężenia IgE [27, 28]. Efekt ten może być powiązany z redukcją ekspresji białek IL-5 i IL-13 [29]. Badane przeciwciała zostało dopuszczone do obrotu przez FDA we wskazaniu do terapii pacjentów w wieku >12 lat ze zdiagnozowaną astmą ciężką, bez znaczenia na fenotyp choroby [30]. Nie zostało ono jednak jeszcze zatwierdzone przez EMA.**

### Interleukina 17

Interleukinę 17 (IL-17) produkują limfocyty Th17 i jest ona powiązana głównie z astmą neutrofilową. W badaniach obserwuje się jej wpływ na nadreaktywność oskrzeli oraz podwyższoną ekspresję w płucach, płwocinie, popłuczynach pęcherzykowo-oskrzelowych i surowicy u pacjentów chorych na astmę [31]. Dwa przeciwciała monoklonalne były uwzględniane w badaniach klinicznych: secukinumab skierowany przeciw IL-17A oraz brodalumab przeciwko podjednostce  $\alpha$  receptora IL-17 (IL-17R $\alpha$ ). Obydwa nie wykazały jednak skuteczności w leczeniu astmy niekontrolowanej i badania nad nimi zostały przerwane [32, 33].

### Interleukina 33

Interleukina 33 (IL-33) jest produkowana głównie przez nabłonek dróg oddechowych [34]. Należy do rodziny cytokin interleukiny 1 i jest istotna w patomechanizmie astmy Th2-zależnej. Wiąże się ona z receptorem ST2 i ko-receptorem IL-1RAcP, rekrutując różne cząsteczki sygnałowe, co docelowo prowadzi do aktywacji kinaz i czynników transkrypcyjnych, takich jak MAPK, PI3K i NF- $\kappa$ B. Ponadto, promuje polaryzację limfocytów Th2 i pobudza produkcję IL-5 i IL-13 [35]. U osób z astmą zaobserwowano zwiększoną ekspresję tej interleukiny i jej receptora, korelującą z ciężkością choroby [36].

**Kilka przeciwciał przeciw IL-33 było w trakcie badań klinicznych dotyczących astmy lub AZS: REGN3500, melirilimab, etokimab i AMG282 [35]. Pierwsze z nich pozytywnie przeszło fazę II badań klinicznych, wykazując wpływ na lepszą kontrolę astmy. Efekty te nie były jednak lepsze niż przy zastosowaniu dupilumabu.**

Pozostałe przeciwciała nie wykazały istotnej statystycznej skuteczności w terapii astmy; dalsze badania zostały zaprzestane. Ciągłe trwają badania II fazy nad tozorakimabem.

### Interleukina 25

Interleukina 25 (IL-25) należy do rodziny cytokin IL-17 i wchodzi w interakcję z receptorami IL-17R $\alpha$  i IL-17 $\beta$ . Powoduje to rekrutację białka Act1 i aktywację szlaków sygnałowych m.in. NF- $\kappa$ B, MAPK czy JAK1/STAT3 [37, 38]. Jest produkowana głównie przez nabłonek dróg oddechowych, a jej stężenie w płwocinie koreluje z ciężkością choroby [39]. Badania nad przeciwciałami skierowanymi przeciw IL-25 są dopiero w fazie przedklinicznej, ale ich wyniki zapowiadają się obiecująco. W mysim modelu choroby alergicznej zastosowanie przeciwciała monoklonalnego zmniejszyło nadreaktywność oskrzeli, stężenie IgE, IL-5 i IL-13 oraz liczbę eozynofilii [40].

### CRTH2

CRTH2 (ang. chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells) to receptor ulegający

ekspresji w limfocytach Th2, eozynofiliach i bazofilach [41]. Prostaglandyny uwalniane przez komórki tłuszczne wiążą się z tą cząsteczką, co prowadzi do uwolnienia cytokin Th2, głównie IL-4, IL-5 i IL-13, a także stymuluje eozynofile do degranulacji. Badania nad wieloma antagonistami CRTH2 (m.in. OC000459, ARRY-602, AMG853, setipirant, fevipirant) nie dały jednak jednoznacznych wyników [32]. Niektóre z cząsteczek co prawda polepszają parametry czynnościowe płuc i jakość życia pacjentów, ale większość z nich nie ma istotnego wpływu na poprawę kontroli choroby czy redukcję zaostrzeń. Przyczyną sprzecznych wyników może być brak wydzielenia podgrup astmy, gdyż badania uwzględniające podział na astmę Th2-zależną odnotowały lepsze rezultaty, szczególnie w kontekście obniżenia eozynofili [42].

### Interleukina 8 i receptor chemokiny 2

Interleukina 8 (IL-8) jest odpowiedzialna za regulację aktywacji i migracji neutrofilów do miejsca stanu zapalnego poprzez receptor chemokiny 2 (CXCR2). U pacjentów z astmą zaobserwowano podwyższone stężenie IL-8 w płwocinie poprzedzające zaostrzenia; cytokina ta jest także podwyższona w surowicy pacjentów z chorobami atopowymi [43, 44]. W badaniach klinicznych II fazy u pacjentów z astmą umiarkowaną i ciężką oraz podwyższonym stężeniem neutrofilów zaobserwowano zmniejszenie liczby neutrofilów w płwocinie po zastosowaniu navarixinu i AZD5069, antagonistów CXCR2 [45, 46]. Nie odnotowano natomiast poprawy stanu klinicznego ani zmniejszenia ryzyka zaostrzeń.

### Inne substancje

Przedstawione powyżej prace dotyczą tylko tych najbardziej popularnych cząsteczek. Badania poświęcone są jednak wielu innym substancjom, nie tylko z grupy leków

biologicznych [3]. Poszukuje się nowych, lepszych leków z grupy LAMA, ICS, GSK czy LABA. Analizowani są także antagoniści receptorów leukotrienowych, inhibitory fosfodiesterazy cAMP typu 3 i 4 (PDE3, PDE4), inhibitory kinazy białkowej, statyny i makrolidy. Dość obiecujące wydają się również badania nad nową grupą leków, agonistami receptora smakowego TAS2R5 (ang. Taste 2 Receptor Member 5), które powodują relaksację mięśni gładkich dróg oddechowych. Badania przedkliniczne wyłoniły 18 potencjalnych substancji, z czego jedna z nich, T5-8 (ang. 1,10-phenanthroline-5,6-dione) wykazała lepszą skuteczność od albuterolu o 27% w rozszerzeniu oskrzeli [47].

### Podsumowanie

Wzrost zachorowań na astmę i oporność w leczeniu ciężkiej postaci choroby spowodowały konieczność poszukiwania nowych terapii lekowych. Dużym sukcesem okazały się leki biologiczne, będące uzupełnieniem standardowego schematu leczenia. Charakteryzują się one wysoką bezpieczeństwem i skutecznością. Leki biologiczne to głównie przeciwciała monoklonalne, skierowane przeciwko IgE lub cytokinom prozapalnym, których to stężenie jest podwyższone w astmie. Niektóre z badanych cząsteczek, przykładowo tezepelumab, pozytywnie przechodzą badania kliniczne i będą mogły zostać niedługo wdrożone do terapii. Inne nie wykazują jednak różnic w porównaniu do placebo lub innego leku, co dyskwalifikuje je do dalszego stosowania. Największą wadą leków biologicznych jest ich wysoki koszt, który uniemożliwia rutynowe stosowanie. Leki te najczęściej można stosować tylko w konkretnych wskazaniach. Istotne jest więc obniżenie kosztów produkcji oraz analizy farmakoekonomiczne, które wykażą koszt rzeczywisty leczenia daną substancją i być może rozszerzą zakres ich stosowania.

#### Prace nadesłano

17.06.2022

Zaakceptowano do druku 27.06.2022

Konflikt interesów nie występuje. Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

**Piśmiennictwo:** 1. Dierick BJH, van der Molen T, Flokstra-de Blok BMJ, Muraro A, Postma MJ, Kocks JWH, et al. Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2020;20(5):437-53. 2. Ali R, Ahmed N, Salman M, Daudpota S, Masroor M, Nasir M. Assessment of Quality of Life in Bronchial Asthma Patients. *Cureus.* 2020;12(10):e10845. 3. Calhoun WJ, Chupp GL. The new era of add-on asthma treatments: where do we stand? *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18(1):42. 4. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):466-76. 5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Dostępne na [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). 6. Kawakami T, Blank U. From IgE to Omalizumab. *J Immunol.* 2016;197(11):4187-92. 7. Inconvia C, Mauro M, Makri E, Leo G, Ridolo E. Two decades with omalizumab: what we still have to learn. *Biologics.* 2018;12:135-42. 8. Fala L, Nucala (Mepolizumab): First IL-5 Antagonist Monoclonal Antibody FDA Approved for Maintenance Treatment of Patients with Severe Asthma. *Am Health Drug Benefits.* 2016;9(Spec Feature):106-10. 9. Walsh GM. Reslizumab in the treatment of severe eosinophilic asthma: an update. *Immunotherapy.* 2018;10(8):695-8. 10. Sacco TV, Pepper AN, Lockey RF. Benralizumab for the treatment of asthma. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(5):405-13. 11. Deeks ED. Dupilumab: A Review in Moderate to Severe Asthma. *Drugs.* 2019;79(17):1885-95. 12. Kardas G, Kuna P, Panek M. Biological Therapies of Severe Asthma and Their Possible Effects on Airway Remodeling. *Front Immunol.* 2020;11:1134. 13. Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW, Fitzgerald JM, Carlsten C, Davis BE, et al. Effects of interleukin-13 blockade on allergen-induced airway responses in mild atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(8):1007-14. 14. Luo J, Liu D, Liu CT. The Efficacy and Safety of Anti-interleukin 13, a Monoclonal Antibody, in Adult Patients With Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(6):e2556. 15. Li H, Wang K, Huang H, Cheng W, Liu X. A meta-analysis of anti-interleukin-13 monoclonal antibodies for uncontrolled asthma. *PLoS One.* 2019;14(1):e0211790. 16. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parskey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1088-98. 17. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Koepcke P, Paggiaro P, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2016;4(10):781-96. 18. Brightling CE, Chaney P, Leigh R, O'Byrne PM, Korn S, She D, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(9):692-701. 19. Nair P, O'Byrne PM. The interleukin-13 paradox in asthma: effective biology, ineffective biologicals. *Eur Respir J.* 2019;53(2). 20. Tiwari A, Kasaian M, Heatherington AC, Jones HM, Hua F. A mechanistic PK/PD model for two anti-IL13 antibodies explains the difference in total IL-13 accumulation observed in clinical studies. *MAbs.* 2016;8(5):983-90. 21. Burgess G, Boyce M, Jones M, Larsson L, Main MJ, Morgan F, et al. Randomized study of the safety and pharmacodynamics of inhaled interleukin-13 monoclonal antibody fragment VR942. *EBioMedicine.* 2018;35:67-75. 22. Nakamura Y, Sugano A, Ohta M, Takaoka Y. Docking analysis and the possibility of prediction efficacy for an anti-IL-13 biopharmaceutical treatment with tralokinumab and lebrikizumab for bronchial asthma. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188407. 23. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol.* 2002;3(7):673-80. 24. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets.* 2020;24(8):777-92. 25. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, Doran E, Butler C, Hargadon B, et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(1):104-11 e1-9. 26. Liang Y, Yu B, Chen J, Wu H, Xu Y, Yang B, et al. Thymic stromal lymphopoietin epigenetically upregulates Fc receptor gamma subunit-related receptors on antigen-presenting cells and induces TH2/TH17 polarization through dectin-2. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(4):1025-35 e7. 27. Wechsler ME, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Skarby T, Piechowiak T, et al. SOURCE: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma. *Respir Res.* 2020;21(1):264. 28. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2021;384(19):1800-9. 29. Pham TH, Chen C, Colice G, Parnes JR, Griffiths JM, Cook B. Tezepelumab normalizes serum interleukin-5 and -13 levels in patients with severe, uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(6):689-91. 30. Hoy SM. Tezepelumab: First Approval. *Drugs.* 2022;82(4):461-8. 31. Wang YH, Wills-Karp M. The potential role of interleukin-17 in severe asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(5):388-94. 32. Zhu L, Ciccio CE, Casale TB. Potential new targets for drug development in severe asthma. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1):30. 33. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(11):1294-302. 34. Pinto SM, Subbannaya Y, Rex DAB, Raju R, Chatterjee O, Advani J, et al. A network map of IL-33 signaling pathway. *J Cell Commun Signal.* 2018;12(3):615-24. 35. Pellaia C, Pellaia G, Longhini F, Crimi C, Calabrese C, Gallelli L, et al. Monoclonal Antibodies Targeting Alarmins: A New Perspective for Biological Therapies of Severe Asthma. *Biomedicines.* 2021;9(9). 36. Momen T, Ahanchian H, Reisi M, Shamsdin SA, Shahsanai A, Keivanfar M. Comparison of Interleukin-33 Serum Levels in Asthmatic Patients with a Control Group and Relation with the Severity of the Disease. *Int J Prev Med.* 2017;8:65. 37. Xu M, Dong C. IL-25 in allergic inflammation. *Immunol Rev.* 2017;278(1):185-91. 38. Valizadeh A, Khosravi A, Zadeh LJ, Parizad EG. Role of IL-25 in Immunity. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(4):OE01-4. 39. Papińska-Goryca M, Grabczak EM, Dabrowska M, Hermanowicz-Salamon J, Proboszcz M, Nejman-Gryz P, et al. Sputum interleukin-25 correlates with asthma severity: a preliminary study. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(5):462-9. 40. Ballantyne SJ, Barlow JL, Join HE, Nath P, Williams AS, Chung KF, et al. Blocking IL-25 prevents airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1324-31. 41. Farne H, Jackson DJ, Johnston SL. Are emerging PGD2 antagonists a promising therapy class for treating asthma? *Expert Opin Emerg Drugs.* 2016;21(4):359-64. 42. Singh D, Ravi A, Southworth T. CRTH2 antagonists in asthma: current perspectives. *Clin Pharmacol.* 2017;9:165-73. 43. Chapman RW, Phillips JE, Hipkin RW, Curran AK, Lundell D, Fine JS. CXCR2 antagonists for the treatment of pulmonary disease. *Pharmacol Ther.* 2009;121(1):55-68. 44. Mukaida N. Pathophysiological roles of

interleukin-8/CXCL8 in pulmonary diseases. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2003;284(4):L566-77. **45.** Nair P, Gaga M, Zervas E, Alagha K, Hargreave FE, O'Byrne PM, et al. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Clin Exp Allergy. 2012;42(7):1097-103. **46.** Nicholls DJ, Wiley K, Dainty I, MacIntosh F, Phillips C, Gaw A, et al. Pharmacological characterization of AZD5069, a slowly reversible CXC chemokine receptor 2 antagonist. J Pharmacol Exp Ther. 2015;353(2):340-50. **47.** Kim D, An SS, Lam H, Leahy JW, Liggett SB. Identification and Characterization of Novel Bronchodilator Agonists Acting at Human Airway Smooth Muscle Cell TAS2R5. ACS Pharmacol Transl Sci. 2020;3(6):1069-75.

Lublin, dn. 31.03.2022

## Polsko-Ukraińska Fundacja Rozwoju Medycyny

składa serdeczne podziękowania

dla

**KWARTALNIKA "ALERGIA"**

za wsparcie finansowe

na potrzeby szpitala w Ukrainie

Dziękujemy, że jesteście z nami, że niesiecie pomoc tym, którzy naprawdę tego potrzebują.

Z wyrazami szacunku



W imieniu PUFRM



Polsko - Ukraińska  
Fundacja  
Rozwoju Medycyny