



Prof. dr hab. n. med.
Bernard Panaszek
ORCID
0000-0002-6763-8012

Collegium Witelona
Uczelnia Państwowa
Legnica

Pleiotropowe działanie leków biologicznych

w endotypach chorób alergicznych związanych z zapaleniem immunologicznym typu 2

Pleiotropic effects of biologics in endotypes of allergic diseases related to type 2 immune inflammation

S U M M A R Y

Type 2 immune response describes distinct immune reactions that are regulated primarily by subpopulations of CD4+ T cells, known as T helper cells -TH1 and TH2. TH2 cells mainly secrete prototypical cytokines IL-4, IL-5 and IL-13 and stimulate a type 2 immune response, which is characterized by high titer of IgE and eosinophilia common to many atopic diseases, as the marker for tissue damage. An interesting phenomenon is the activity of innate lymphoid cells - ILC2, which secrete a panel of cytokines similar to TH2 lymphocytes belonging to the segment of adaptive immunity. Taking into account the significant role of alarmins produced by damaged respiratory epithelium, gastrointestinal mucosal epithelium and keratinocytes in the induction of type 2 immune inflammation, attempts are made to use biological drugs to inhibit the inflammatory process cascade in the initial phase of development. Bronchial asthma with rhinitis and sinusitis with polyps and atopic dermatitis are in the center of interest in the possibilities of biological therapy because of common importance of alarmins in the initiation of the inflammatory process. Biological drugs are also successfully used in diseases such as eosinophilic esophagitis, prurigo nodularis, bullous pemphigoid, hypereosinophilia syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.

Zapalenie immunologiczne typu 2 obejmuje reakcje nadwrażliwości komórkowej, które są regulowane zasadniczo przez subpopulacje limfocytów T CD4+, znanych jako limfocyty pomocnicze TH2. Komórki TH2 wydzielają głównie prototypowe cytokiny IL-4, IL-5 i IL-13 oraz stymulują odpowiedź immunologiczną typu 2, która charakteryzuje się wysokim mianem IgE i eozynofilią wspólną dla wielu schorzeń atopowych, jako marker alergicznego zapalenia, powodującego uszkodzenie tkanek. Interesującym zjawiskiem jest aktywność wrodzonych komórek limfoidalnych – ILC2 (innate lymphoid cell), które wydzielają panel cytokin podobny do limfocytów TH2 przynależnych do segmentu odporności nabytej. Biorąc pod uwagę znaczącą rolę alarmin produkowanych przez uszkodzony nabłonek oddechowy, nabłonek śluzówki przewodu pokarmowego i keratynocyty w indukcji zapalenia immunologicznego typu 2. próbuje się wykorzystywać leki biologiczne do zahamowania kaskady procesu zapalnego w początkowej fazie rozwoju. Astma oskrzelowa z nieżytem nosa i zatok z polipami i AZS znajdują się w centrum zainteresowania możliwościami terapii biologicznej ze względu na wspólne znaczenie alarmin w inicjacji procesu zapalnego. Z powodzeniem stosuje się również leki biologiczne w takich schorzeniach jak eozynofilowe zapalenie przełyku, świerzbieżka guzkowa, pemfigoid pęcherzowy, proteinowy wyprysk kontaktowy, zespół hipereozynofilii i eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń.

Panaszek B: Pleiotropowe działanie leków biologicznych w endotypach chorób alergicznych związanych z zapaleniem immunologicznym typu 2. *Alergia*, 2024, 2; 4-8

Słowa kluczowe:

alarminy,
ILC-2, zapalenie immunologiczne typu 2, leki biologiczne

Key words:

alarmins, ILC-2, type 2 immune inflammation, biologics

Wstęp

Paradygmat odpowiedzi immunologicznej obejmuje zjawiska segmentu odporności wrodzonej i nabytej oraz reakcje nadwrażliwości sklasyfikowane przez Gell'a i Coombs'a w czterech typach odpowiedzi immunologicznej tj. I – natychmiastowy (IgE - zależny), II - cytotoksyczny, III – kompleksów immunologicznych i IV- komórkowy, w którym główną rolę odgrywają uczulone limfocyty [1]. Rozwój wie-

dzy pozwala obecnie na uporządkowanie tych zjawisk, ich wzajemnych relacji na poziomie molekularnym, pewniejsze określenie endotypów schorzeń ze świadomością jednak, że zachodzenie, nakładanie się i wpływ aktywnych elementów komórkowych oraz ich przekaźników (cytokin, chemokin), uniemożliwia precyzyjne powiązanie większości fenotypów i endotypów chorób, związanych z nadwrażliwością alergiczną z konkretną reakcją immuno-



logiczną o bezdyskusyjnym i niekontrowersyjnym punkcie odcięcia.

Efektem prób uporządkowania zjawisk typu IV nadwrażliwości alergicznej jest podział reakcji komórkowych na:

- typ 1. (uczulone komórki/limfocyty pamięci CD4+ - TH1, komórki/limfocyty cytotoksyczne pamięci CD8+ - TC1 oraz wrodzone komórki limfoidalne typu 1. - ILC1, komórki NK, komórki NK-T, kooperujące z makrofagami i neutrofilami), odpowiadający za alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, zewnątrzpochodne zapalenie pęcherzyków płucnych, celiakię, ponadto endotypy astmy, alergicznego nieżytu nosa i zatok i atopowe zapalenie skóry nie wykazujące biomarkerów zapalenia typu 2.
- typ 2. (komórki/limfocyty CD4+ - TH2, komórki/limfocyty cytotoksyczne CD8+ - TC2 oraz wrodzone komórki limfoidalne typu 2 - ILC2, komórki NK-T, ponadto kooperujące z IgE mastocyty, bazofile i eozynofile)
- typ 3. (komórki/limfocyty CD4+ - TH17, komórki/limfocyty cytotoksyczne CD8+ - TC17 oraz wrodzone komórki limfoidalne typu 3. - ILC3, kooperujące z neutrofilami), odpowiadający za atopowe zapalenie skóry, astmę neutrofilową, zapalenie nosa i zatok z polipami [2].

Zapalenie immunologiczne typu 2

Zapalenie immunologiczne typu 2. (T2) obejmuje reakcje nadwrażliwości komórkowej, które są regulowane zasadniczo przez subpopulacje limfocytów TCD4+, znanych jako limfocyty pomocnicze TH2 oraz ILC2, i NK-T kooperujące z subpopulacją makrofagów. Komórki TH2 wydzielają głównie prototypowe cytokiny IL-4, IL-5 i IL-13 oraz stymulują odpowiedź immunologiczną typu 2. (T2), która charakteryzuje się wysokim mianem IgE i eozynofilią wspólną dla wielu schorzeń atopowych, jako marker alergicznego zapalenia, powodujący przewlekłe uszkodzenie tkanek i przerwanie bariery ochronnej przez endogenne proteazy [2].

Interesującym zjawiskiem jest aktywność wrodzonych komórek limfoidalnych – ILC2 (innate lymphoid cell), które wydzielają, wskutek stymulacji IL-25/IL-33 z komórek uszkodzonego nabłonka, panel cytokin podobny do limfocytów TH2 przynależnych do segmentu odporności nabytej.

Odpowiedź immunologiczna typu 2 jest standardowo wywoływana przez pasożyty, zwłaszcza z wielofazowym cyklem rozwojowym (np. rodzaj *Schistosoma*) oraz inne patogeny, ale odgrywa również istotną rolę w patogenezie szeregu chorób alergicznych oraz astmy oskrzelowej, w których uszkodzenie nabłonka dróg oddechowych, przewodu pokarmowego oraz naskórka (keratynocyty) skutkuje wydzielaniem alarmin (IL-25, IL-33, TSLP), uruchamiających kaskadę zapalną [3]. W odpowiedzi immunologicznej dróg oddechowych typu 2 (T2) pośredniczą głównie eozynofile, komórki tuczne, bazofile, limfocyty TH2, wrodzone komórki limfoidalne grupy 2 (ILC2), NK-T i limfocyty B wytwarzające IgE [4]. Coraz

bardziej docenia się złożoną rolę wrodzonych cytokin typu 2 w odpowiedziach immunologicznych ze względu na ich podwójną naturę, obejmującą zarówno fizjologiczny wymiar ochronny, jak i patogenny [4].

W zjawiskach fizjologicznych TSLP, IL-25, IL-33 chroni przed infestacjami pasożytniczymi oraz innymi patogenami, a w wymiarze patologicznym uczestniczy w patogenezie chorób takich jak astma, procesy włóknienia i uszkodzenia tkanek oraz następstwa otyłości.

Cytokiny te w skomplikowany sposób oddziałują na różne komórki wrodzonego segmentu odporności to jest NK-T (Natural Killer T-cells), ILC2 i granulocyty, obejmujące również komórki tuczne, eozynofile i bazofile, które nie wymagają wcześniejszej ekspozycji na antygen, ale wykazują natychmiastową odpowiedź, uwalniając duże ilości cytokin typu 2 po aktywacji przez sygnały zagrożenia np. mikrobiologicznego [5]. W skórze noworodków kolonizacja różnych gatunków bakterii należących do gronkowców, między innymi *S. lentus*, powoduje indukcję limfopoetyny zrębu grasicy (TSLP) w keratynocytach oraz pobudzenie i napływ ILC2, czyli procesu zapalnego podobnego do zjawisk zachodzących w patogenezie AZS (endotypy T2) z udziałem wrodzonej odporności typu 2 [6]. Dodatkowo, cytokiny ILC2, zwłaszcza IL-13 wspomagają komórki dendrytyczne w migracji z tkanek obwodowych do regionalnych węzłów chłonnych, sprzyjając prezentacji antygeny dziewiczemu limfocytom TH (naive TH cells) i nasileniu procesu zapalnego, prowadzącego również do naprawy uszkodzonego nabłonka i przebudowy tkanek w kooperacji z CD8+ - TC2 [2,7]. We wszystkich reakcjach z udziałem IgE zjawiska T2 i klasycznego typu I (natychmiastowego) zachodzą na siebie, podobnie jak w Typie V (aktywacja, uszkodzenie komórek nabłonkowych), komplikując klasyfikację całego układu [2].

Odpowiedzi immunologiczne typu 2 są charakterystyczne dla alergicznego nieżytu nosa i astmy w następstwie kaskady zdarzeń zachodzących w stymulowanym przez zanieczyszczające powietrze oksydanty, wirusy i alergeny nabłonku oddechowym.

Stymulowany nabłonek oddechowy, podobnie jak nabłonek przewodu pokarmowego i naskórek produkuje cytokiny alarmowe (alarminy), takie jak limfopoetyna zrębu grasicy (TSLP – thymic stromal lymphopoietin), IL-25 lub IL-33, które pełnią funkcję głównych czynników regulatorowych, odpowiadających za nadwrażliwość IgE-zależną na alergeny tj. aktywację komórek nabłonka, chemotaksję komórek efektorowych (komórek tucznych, eozynofilów i bazofilów) oraz przebudowę nabłonka i macierzy podnabłonkowej [8].

Blokowanie biomarkerów zapalenia immunologicznego typu 2

Biorąc pod uwagę znaczącą rolę alarmin produkowanych przez uszkodzony nabłonek oddechowy

wy, śluzówki przewodu pokarmowego i keratynocyty w indukcji zapalenia immunologicznego typu 2. próbuje się wykorzystywać leki biologiczne celem zahamowania procesu zapalnego w początkowej fazie rozwoju.

W centrum zainteresowania znalazła się TSLP, a próby kliniczne sugerują skuteczność tezepelumabu - ludzkiego przeciwciała monoklonalnego IgG2λ, które jest skierowane przeciwko TSLP [9].

Odkrycie IgE i jej znaczenia w reakcji alergicznej w latach 70. XX wieku oraz rozwój badań i postępujący wzrost naszej wiedzy na temat zapalenia typu 2 w latach 90. i na początku XXI wieku wskazały wiele potencjalnych celów terapeutycznych w leczeniu chorób alergicznych, głównie IgE, IL-5, IL4/IL-13 i TSLP [5]. Badania kliniczne nad terapiami ukierunkowanymi na typ 2. immunologicznego zapalenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych, zwanych także lekami biologicznymi, dostarczyły szerokiego panelu wyników i wniosków dotyczących leczenia inhibitorami IgE, IL-5, IL4/IL-13 oraz wielu innych cytokin i ich receptorów [10].

Hamowanie produkcji oraz aktywności IgE udało się uzyskać za pomocą omalizumabu, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG1 blokującego domeny CH2 i CH3 przed kontaktem z alergenem.

Omalizumab zmniejsza stężenie IgE, ale także obniża gotowość (priming) reakcji prozapalnych (magazynowanie, uwalnianie mediatorów, cytokin) komórek tucznych i bazoofilów oraz blokuje działanie IgE na komórki dendrytyczne prezentujące alergen [11].

Promowanie liczebności i aktywności eozynofilów przez IL-5 można zahamować, stosując:

- **mepolizumab** - humanizowane przeciwciała monoklonalne IgG1, które wiąże się z IL-5, aby zapobiec jej interakcji z łańcuchem α receptora IL-5 (IL-5R α),
- **benralizumab** - humanizowane, rekombinowane przeciwciała IgG1, które wiąże się z IL-5R α ,
- **reslizumab** - humanizowane przeciwciała monoklonalne IgG4 zawierające regiony determinujące komplementarność mysiego przeciwciała specyficznego dla ludzkiej IL-5, które wszczepiono w ludzkie regiony zrzębowe [12].

Leki biologiczne, hamujące IL-13 mają wpływ również na aktywność IL-4, ponieważ IL-13 wiąże się z dwoma receptorami to jest z heterodimeryczną kombinacją łańcucha $\alpha 1$ receptora IL-13 (IL-13R $\alpha 1$) i łańcuchem α receptora IL-4 (IL-4R α) oraz z drugim receptorem, którym jest monomeryczny IL-13R $\alpha 2$. Taka kombinacja receptorów sprawia, że receptor heterodimeryczny jest również wiązany przez IL-4. W badaniach klinicznych fazy 2. dotyczących astmy przetestowano obecnie cztery przeciwciała terapeutyczne, które zapobiegają wiązaniu się IL-13 z jej receptorami [13]. Wśród nich znajduje się:

- **lebrikizumab** - ludzka IgG4, interferująca wiązanie IL-13 z IL-4R α , zapobiegająca tworzeniu się kompleksów sygnalizacyjnych IL-13-IL-13R $\alpha 1$ -IL-4R α ,
- **GSK679586** - ludzka IgG1,

- **tralokinumab** - ludzka IgG4, które blokują wiązanie IL-13 do IL-13R $\alpha 1$ i IL-13R $\alpha 2$,
- **dupilumab** - ludzka IgG4 wiąże się z IL-4R α i w ten sposób blokuje sygnalizację zjawisk indukowanych przez obydwie interleukiny - IL-4 oraz IL-13 [14].

Znaczenie leków biologicznych w chorobach wywołanych zapaleniem immunologicznym typu 2

Astma oskrzelowa i AZS znajdują się w centrum zainteresowania możliwościami terapii biologicznej ze względu na wspólne znaczenie alarmin w inicjacji procesu zapalnego [8]. Niewątpliwie na udział zapalenia immunologicznego typu 2, jako wspólnego patomechanizmu wielu chorób alergicznych zwróciły uwagę badania wskazujące na zaskakująco dużą skuteczność omalizumabu, humanizowanego przeciwciała anty-IgE, w pierwszej kolejności przeznaczonego do terapii alergicznej astmy oskrzelowej - w pokrzywce przewlekłej i obrzęku naczynioruchowym.

Okazało się bowiem, że omalizumab powoduje pacyfikację objawów klinicznych pokrzywki przewlekłej bez względu na stężenie IgE całkowitej i frakcji swoistych IgE w surowicy krwi pacjentów, a mechanizm tego zjawiska wynika prawdopodobnie z szerszego zakresu działania leku na sieć cytokinową aktywną w wielu innych, poza astmą i pokrzywką, schorzeniach wykazujących cechy zapalenia immunologicznego typu 2 [11,15]. Wymieniane są takie schorzenia jak zapalenie nosa i zatok obocznych z polipami, atopowe zapalenie skóry, eozynofilowe zapalenie przełyku, świerbiączka guzkowa, pemfigoid pęcherzowy, zespół hipereozynofilii, eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (zespół Churga i Strauss), w których zastosowanie przeciwciała monoklonalnego do blokady podstawowego mechanizmu zapalenia immunologicznego typu 2 spowoduje pozytywny efekt kliniczny w wielu współwystępujących przypadkach z całej grupy tych schorzeń [12,15,16,17,18,19].

Na przykład zastosowanie omalizumabu (anty-IgE) w astmie oskrzelowej alergicznej skutecznie złagodzi przebieg współwystępującego atopowego zapalenia skóry (AZS), a odwrotnego efektu dodanego należy spodziewać się po zastosowaniu dupilumabu (anty IL-4R α) w AZS [10,20]. Dupilumab wydaje się lekiem biologicznym z wyboru u pacjentów z astmą, u których zwężenie oskrzeli spowodowane jest takimi czynnikami, jak wytwarzanie śluzu, liczbą i aktywnością eozynofilów oraz skurczem i przebudową (dysfunkcja) mięśni gładkich [19,21].

Inhibitor TSLP

Lek biologiczny (tezepelumab) hamuje kaskadę reakcji zapalnej, zmniejszając aktywność, liczbę i stężenie takich biomarkerów jak eozynofile we krwi



i drogach oddechowych, tlenku azotu w wydychanym powietrzu (FeNO), IgE, IL-5 i IL-13, zapewniając korzyści kliniczne w leczeniu ciężkiej, odpornej na leczenie astmy. Mianowicie, zmniejsza się roczna częstość zaostrzeń astmy, poprawia się kontrola choroby, jakość życia i czynność płuc w kontraście do zmniejszającej się nadreaktywności dróg oddechowych [9,22]. W badaniach nad lekami biologicznymi w pokrzywce przewlekłej oprócz IgE/ligelizumabu, IgE/GI-310, C5a receptor/awdoralimabu, wiążącej kwas sialowy Ig podobnej lektyny 8/lirentelimabu, CD200R/LY3454738 i KIT/CDX-0159 znajduje się także skierowany przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy – tezepelumab [15]. Tymczasem badania kliniczne nad zastosowaniem tezepelumabu w umiarkowanym i ciężkim atopowym zapaleniu skóry wykazały niewielką skuteczność leku w porównaniu z miejscowymi kortykosteroidami oraz placebo [23].

Terapia anty – IgE, IL-5, IL-4/IL-13

Astma, alergiczne zapalenie nosa i zatok

Wydaje się, że z wielu nadziei na skuteczność omalizumabu w astmie oskrzelowej najważniejszą pozostaje skuteczne zapobieganie zaostrzeniom choroby, zmniejszenie dawek systemowych glikokortykosteroidów, u wielu osób chorych na astmę, zwłaszcza u pacjentów z objawami zapalenia typu 2 (endotypy T2). Prawdopodobnie, poprzez wpływ na DC (dendritic cells), omalizumab zwiększa ich aktywność przeciwwirusową oraz zmniejsza dysfunkcję mięśni gładkich oskrzeli [13]. Natomiast hamowanie czynników spustowych i mediatorów zapalenia typu 2 – takich jak IgE, IL-5, IL-4 i IL-13 – ma bardzo ograniczony wpływ na podstawowe wskaźniki astmy, to jest ograniczenie przepływu powietrza (FEV1, PEF) przez drogi oddechowe lub nadreaktywność oskrzeli. Niezwykle istotne są ostatnie informacje o plejotropowym działaniu omalizumabu w astmie bez względu na biomarkery endotypu zapalenia astmatycznego. Niedawne pragmatyczne badanie omalizumabu wykazało podobne korzyści u pacjentów z astmą, charakteryzującą się zarówno dominującym typem zapalenia 2. (T2-wysoką) jak i niskimi markerami zapalnymi takimi jak eozynofilia i FENO (T2 niska) [20,22].

Terapia anty-IgE łagodzi objawy, zmniejsza zużycie leków doraźnych i poprawia jakość życia u pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym alergicznym zapaleniem nosa i zatok [25].

- **Omalizumab może szczególnie skutecznie leczyć fenotyp przewlekłego zapalenia nosa i zatok z polipami, ponieważ po podaniu anty - IgE obserwuje się szybką i trwałą poprawę kliniczną również w przypadkach współwystępowania choroby z ciężką astmą oskrzelową [26].**
- **Leczenie omalizumabem należy również rozważyć w fenotypie przewlekłego, eozynofilowego zapalenia nosa z polipami bez względu na etiopatogenezę alergiczną (nadwrażliwość na alergeny wziewne) lub niealergiczną [25,26].**

Terapie biologiczne ukierunkowane są na modulatory stanu zapalnego w astmie oskrzelowej, zależne od poziomu ekspresji cytokin, takich jak IL-4, IL-5 i IL-13, który określa dwa specyficzne endotypy choroby - typ 2 (T2) wysoki i niski [13]. Wysoka ekspresja cytokin, wydzielanych przez klasyczne komórki T typu 2 (TH2), takie jak CD4+ limfocyty oraz wrodzone komórki limfoidalne typu 2 (ILC-2) charakteryzuje endotyp astmy, w którym obserwuje się przewagę zapalenia immunologicznego typu 2., któremu głównie dedykuje się terapię biologiczną ze względu na jej wysoką skuteczność w tej postaci zapalenia [4].

Przeciwciała monoklonalne antycytokinowe to jest mepolizumab, benralizumab, reslizumab, a szczególnie dupilumab wykazują najwyższą skuteczność w endotypie T2 astmy ciężkiej z podwyższoną liczbą eozynofilów w surowicy krwi oraz eozynofilią tkankową, które są dobrymi markerami, prognozującymi efekty leczenia [14].

Pojawienie się terapii biologicznych w leczeniu astmy zapewniło obiecującą terapię celowaną pacjentom z ciężką, oporną na klasyczne leczenie, niekontrolowaną astmą, charakteryzującą się nieproporcjonalnie wysoką zachorowalnością i częstością korzystania z opieki zdrowotnej. Wykazano, że te ukierunkowane terapie zmniejszają zaostrzenia astmy, poprawiają czynność płuc, zmniejszają stosowanie doustnych kortykosteroidów i poprawiają jakość życia u odpowiednio zakwalifikowanych do terapii pacjentów [27].

AZS

AZS to typ alergicznego wyprysku charakteryzujący się aktywacją i zmianami strukturalnymi naskórka oraz stanem zapalnym, który ma wiele podobieństw patologicznych do astmy, w tym odpowiedź immunologiczną z dominacją TH2 i podwyższony poziom IgE w surowicy (endotypy T2) [21]. Aktywacja keratynocytów przez czynniki uszkodzające skórę zapoczątkowuje kaskadę zapalną TH2 w AZS z udziałem TSLP [8]. Podobnie jak w określonym endotypie astmy zapalenie immunologiczne typu 2. (TH2) w AZS charakteryzując się ekspresją IL-4, IL-5 i IL-13, a poziom tych cytokin, jako biomarkery, mogą również prognozować skuteczność terapii biologicznej w postaci przeciwciał monoklonalnych anty-IL-4, anty-IL-5 i anty-IL-13 [28]. Oprócz astmy, AZS współwystępuje z licznymi chorobami atopowymi - alergicznym nieżytem nosa, alergią pokarmową i eozynofilowym zapaleniem przełyku, które również łączy zapalenie immunologiczne typu 2. oraz skuteczność dupilumabu w tych schorzeniach [22].

Dupilumab jest jednak jedyną terapią biologiczną uprawnioną do leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci AZS u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, na podstawie spójnych danych z badań dotyczących długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku [28,29].

Ponadto trwają intensywne badania kliniczne fazy 2 i 3. nad skutecznością nowych leków biologicznych wśród których znajduje się lebrizumab, tralokinumab, nemolizumab, tezepelumab i ISB 830.

Liczne próby kliniczne nad skutecznością i bezpieczeństwem dupilumabu stosowanego w monoterapii u dorosłych chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, niedostatecznie kontrolowanych za pomocą terapii miejscowych wykazały, że lek hamował znacząco biomarkery w surowicy zależne od ciężkości choroby: chemokinę regulowaną i aktywowaną przez grasicę (TARC), chemokinę płucną i chemokinę regulowaną przez aktywację (PARC), periostynę i IL-22/IL-17 oraz markery związane z eozynofilami eotaksynę-1 i eotaksynę-3 [28]. Wykazano również bezpieczeństwo i zwiększoną skuteczność dupilumabu stosowanego wspólnie z cyklosporyną w systemowym leczeniu ciężkiego fenotypu AZS [30,31].

Wszystkie inne testowane antycytokinowe leki biologiczne takie jak lebrizumab, nemolizumab, tezepelumab, nemolizumab, ISB 830 (anty-OX40), tralokinumab, secukinumab (IgG1 λ anty-IL-17A) nie dorównują skuteczności klinicznej dupilumabu w AZS [28]. Skuteczność omalizumabu, rekombinowanego przeciwciała monoklonalnego IgG1 κ anty-IgE, stosowano w leczeniu AZS z różnymi wynikami, ostatnio jednak badanie fazy 4. przeprowadzone w grupie dzieci z ciężkim AZS wykazało, że omalizumab znacząco zmniejszał nasilenie choroby i miejscowe stosowanie kortykosteroidów [32].

Podsumowanie

Odpowiedź immunologiczna typu 2 (dawnej w zakresie typu IV) jest standardowo wywoływana przez pasożyty i inne patogeny, ale odgrywa również istotną rolę w patogenezie chorób atopowych oraz astmy oskrzelowej z niezłym nosa i zatok z polipami,

w których uszkodzenie nabłonka dróg oddechowych, nabłonka przewodu pokarmowego oraz naskórka (keratynocyty) skutkuje wydzielaniem alarmin uruchamiających kaskadę zapalną [3]. Stymulowany nabłonek oddechowy, podobnie jak nabłonek przewodu pokarmowego i naskórek produkuje cytokiny alarmowe takie jak limfopoetyna zrębu grasicy (TSLP – thymic stromal lymphopoietin), IL-25 lub IL-33, które pełnią funkcję głównych czynników regulatorowych, odpowiadających za nadwrażliwość IgE-zależną na alergeny, aktywację komórek nabłonka, chemotaksję komórek efektorowych (komórek tłuszcznych, eozynofilów i bazofilów) oraz przebudowę nabłonka i macierzy podnabłonkowej [8]. Biorąc pod uwagę znaczącą rolę alarmin w indukcji zapalenia immunologicznego typu 2. próbuje się wykorzystywać leki biologiczne – przeciwciała monoklonalne blokujące biomarkery zapalne, do zahamowania kaskady procesu zapalnego w początkowej fazie rozwoju. Obecnie dostępne wyniki badań klinicznych wykazują, że korzyści z leczenia biologicznego ukierunkowanego na cytokiny typu 2 ograniczają się do pacjentów, u których występują biomarkery zapalenia typu 2. [4]. Odkrycie IgE i jej znaczenia w reakcji alergicznej w latach 70. XX wieku oraz rozwój badań i postępujący wzrost naszej wiedzy na temat zapalenia typu 2 w latach 90. i na początku XXI wieku wskazały wiele potencjalnych celów terapeutycznych w leczeniu chorób alergicznych, głównie IgE, IL-5, IL-4/IL-13 i TSLP [2]. Astma oskrzelowa z niezłym nosa i zatok z polipami i AZS znajdują się w centrum zainteresowania możliwościami terapii biologicznej ze względu na wspólne znaczenie alarmin w inicjacji procesu zapalnego [5, 13,31]. Z powodzeniem stosuje się również leki biologiczne w takich schorzeniach jak eozynofilowe zapalenie przelyku, świerzbiczka guzkowa, pemfigoid pęcherzowy, zespół hipereozynofilii i eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń [13,16,17,18,19,33]. ■

Prace nadesłano
17.06.2024
Zaakceptowano do
druku 2.07.2024

Adres do korespondencji:
Bernard Panaszek
Gabinet Internistyczny -
Alergologiczny
50-434 Wrocław,
ul. Generała Ignacego
Prączyńskiego 14/1A
e-mail:
bernard.panaszek@gmail.com

Nie zgłaszam konfliktu interesów

Piśmiennictwo: 1. Grevers G, Röcken M. Ilustrowany podręcznik chorób alergicznych (red. pol. Panaszek B), Elsevier Urban&Partner Wrocław 2009,31 2. An EAACI position paper. *Allergy* 2023;78:2851-2874. 3. De Yang, Zhen Han, and Joost J. Oppenheim. Alarmins and immunity. *Immunol Rev.* 2017; 280: 41–56. 4. Kim HY, Jeong D, Kim JH, et al. Innate Type-2 Cytokines: From Immune Regulation to Therapeutic Targets. *Immune Netw* 2024;24(1):e6. 5. Akdis CA, Arkwright PD, Brügggen MC, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy*. 2020;75:1582–1605. 6. Jimin Cha, Tae-Gyun Kim, Euihyun Bhae, et al. Skin microbe-dependent TSLP-ILC2 priming axis in early life is co-opted in allergic inflammation. *Cell Host Microbe*. 2024;32:244-260. 7. Gawrysiak M, Szewczyk R, Kowalski ML, et al. Rola komórek ILC2 w rozwoju zapalenia alergicznego. *Alergia Astma Immunologia* 2020, 25 : 64-69 8. Holgate ST: The epithelium takes centre stage in asthma and atopic dermatitis. *Trends Immunol.* 2007;28:248-51. 9. Miralles-López JC1, Antolin-Amérigo D, Garcia-Moguel I, et al. Positioning of Tezepelumab in Severe Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2024; 34: 1-11 10. Al-Shaikhly T, Norris MR, Dennis EH, et al. Comparative Impact of Asthma Biologics - A Nationwide US Claim-Based Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024 Feb 27;S2213-2198(24)00203-4. 11. Panaszek B, Pawłowicz R, Grzegorzka J, et al. Autoreactive IgE in Chronic Spontaneous/Ideopathic Urticaria and Basophil/Mastocyte Priming Phenomenon, as a Feature of Autoimmune Nature of the Syndrome. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017;65:137-143. 12. Egan RW, Athwal D, Bodmer MW, et al Effect of Sch 55700, a humanized monoclonal antibody to human interleukin-5, on eosinophilic responses and bronchial hyperreactivity. *Arzneimittelforschung* 1999;49:779-90. 13. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol.* 2015 ;15:57-65. 14. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *Randomized Controlled Trial N Engl J Med* 2013;368:2455-66. 15. Maurer M, Khan DA, Elieh Ali Komi D, et al. Biologics for the Use in Chronic Spontaneous Urticaria: When and Which. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:1067-1078. 16. Caminati M, Maule M, Bello F, et al. Biologics for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Review Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2023;23:36-43. 17. Müller S, Zeidler C, Ständer S. Chronic Prurigo Including Prurigo Nodularis: New Insights and Treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2024;25:15-33. 18. Zhang J, Wang SH, Zuo YG. Paradoxical phenomena of bullous pemphigoid induced and treated by identical biologics. *Front Immunol.* 2023 Jan 5;13:1050373 19. Kuang FL, Khoury P, Weller PF, et al. Biologics and Hypereosinophilic Syndromes: Knowledge Gaps and Controversies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;1:2666-2671. 20. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016 ;15:35-50. 21. Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics.* 2003;111:608-614 22. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 123: 144–51. 23. Simpson EL, Parnes JR, She D, et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:1013-1021 24. Casale TB, Luskin AT, Busse W, et al. Omalizumab Effectiveness by Biomarker Status in Patients with Asthma: Evidence From PROSPERO, A Prospective Real-World Study Clinical Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:156-164. 25. Tsaouri S, Tseretopoulou X, Piffis K, et al. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:332–340. 26. Kariyawasam HH, James LK. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Targeting IgE with Anti-IgE Omalizumab Therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:5483-5494. 27. McGregor MC, Krings JG, Nair P, et al. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199: 433–445. 28. Bakker DS, Nierkens S, Knol EF, et al. Confirmation of Multiple Endotypes in Atopic Dermatitis Based on Serum Biomarkers. *J Allergy Clin. Immunol.* 2021;147, 189–198. 29. Ratchataswan T, Banzon TM, Thyssen JP, et al. Biologics for Treatment of Atopic Dermatitis: Current Status and Future Prospect. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:1053-1065. 30. Ariens LFM, van der Schaft J, Bakker DS, et al. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Allergy.* 2020 ;75:116-126. 31. Seger EW, Wechter T, Strowd L, et al. Relative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):411–6 32. Chan S, Cornelius V, Cro S, et al. Treatment Effect of Omalizumab on Severe Pediatric Atopic Dermatitis: The ADAPT Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatrics.* 2019;174:29–37. 33. Locksley RM. Asthma and allergic inflammation. *Cell.* 2010;140:777–783