

Zastosowanie analogów GLP-1 w terapii astmy

The use of GLP-1 analogs in asthma therapy



Dr n. med.
Beata Narozna

Pracownia Badań
Komórkowych
i Molekularnych Kliniki
Pneumonologii,
Alergologii Dziecięcej
i Immunologii Klinicznej,
Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu

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

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

S U M M A R Y

Studies indicate that obesity increases the risk of asthma and worsens its course, leading to more frequent exacerbations and resistance to standard treatments. GLP-1 receptor agonists, traditionally used in the treatment of type 2 diabetes and obesity, show potential in reducing inflammation and improving lung function in asthma patients, particularly those with obesity. This paper presents the current state of research regarding the potential use of GLP-1 analogs in asthma therapy.

Badania wskazują, że otyłość zwiększa ryzyko astmy oraz pogarsza jej przebieg, co wiąże się z częstszymi zaostrzeniami i opornością na standardowe leczenie. Agoniści receptora GLP-1, stosowani dotąd w terapii cukrzycy typu 2 i otyłości, wykazują potencjał w łagodzeniu stanów zapalnych i poprawie funkcji płuc u pacjentów z astmą, zwłaszcza tych z otyłością. Niniejsza praca przedstawia aktualny stan badań odnośnie potencjału wykorzystania analogów GLP-1 w terapii astmy.

Narozna B.: Zastosowanie analogów GLP-1 w terapii astmy. *Alergia*, 2024, 4; 14-15

Badania wskazują na związek między astmą i otyłością: pacjenci otyli mają zwiększone ryzyko zachorowania na astmę, a osoby ze zdiagnozowaną astmą i wysokim BMI charakteryzują się gorszym przebiegiem choroby (1). Obserwuje się u nich częstsze i cięższe zaostrzenia oraz oporność na leczenie glikokortykosteroidami wziewnymi (2). Wiadomo również, iż nadmiar tkanki tłuszczowej u osób otyłych powoduje ogólnoustrojowy stan zapalny, co prowadzi do podwyższonego poziomu wielu cytokin prozapalnych, co jest również obserwowane u osób chorych na astmę (3). Co istotne, badania wykazały, iż insulinooporność może modyfikować związek między otyłością a astmą u dorosłych (4). Pacjenci z astmą oraz współistniejącą otyłością i/lub cukrzycą typu 2 często prezentują inny fenotyp choroby w porównaniu do osób, u których astma została zdiagnozowana w dzieciństwie.

Redukcja masy ciała u pacjentów z astmą istotnie poprawia kontrolę objawów choroby, zmniejsza liczbę zaostrzeń, a także wpływa na lepsze wartości parametrów FEV1, FVC i PEF w badaniach spirometrycznych (5-7). Pacjenci mają jednak problem z przestrzeganiem diet odchudzających.

Leki będące agonistami receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (ang. glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R) wykazują wieloletni sukces w leczeniu osób z cukrzycą typu 2 (T2DM), a także otyłością i zespołem metabolicznym.

Ich główną rolą jest obniżenie poziomu glukozy oraz hamowanie wydzielania glukago-

nu. Co ciekawe, wykazały one również zdolność do skutecznego zmniejszania masy ciała poprzez kontrolę apetytu i zwiększenie uczucia sytości. W badaniach przedklinicznych i klinicznych wykazano, że te leki mogą mieć potencjalne zastosowanie również w leczeniu chorób zapalnych, w tym astmy.

Celem tego artykułu jest przegląd mechanizmów działania analogów GLP-1 oraz ich roli w patofizjologii i leczeniu astmy.

GLP-1 (ang. glucagon-like peptide-1) to hormon inkretynowy, produkowany głównie przez komórki L jelit oraz niektóre neurony pnia mózgu w odpowiedzi na posiłek (8). Jego główną rolą jest wspomaganie utrzymywania prawidłowego poziomu glukozy we krwi poprzez stymulację wydzielania insuliny z komórek beta trzustki, hamowanie wydzielania glukagonu, a także zwiększenie wychwytu glukozy i syntezy glikogenu w komórkach. Ponadto GLP-1 opóźnia opróżnianie żołądka i zwiększa uczucie sytości po posiłku.

GLP-1 jest ligandem dla GLP-1R, receptora sprzężonego z białkiem G. Związanie GLP-1 z tym receptorem aktywuje następujące szlaki sygnałowe: cAMP/PKA, PLC, PI3K-Akt oraz MAPK (9). Pierwszy z tych szlaków prowadzi do aktywacji białka Gs, które stymuluje produkcję cAMP z ATP przez cyklazę adenylową (10). Efektem wzrostu cAMP w komórkach jest z kolei aktywacja kinazy białkowej (PKA), która reguluje procesy związane z wydzielaniem insuliny i metabolizmem glukozy. Drugi szlak związany jest z akty-

Słowa kluczowe:
otyłość, insulina,
stan zapalny

Key words:
obesity, insulin,
inflammation



wacją białka Gq, co prowadzi do aktywacji fosfolipazy C (PLC), która przekształca fosfatydyloinozitol-4,5-bisfosforan (PIP2) w diacyloglicerol (DAG) i trisfosforan inozytoli (IP3) (11). IP3 stymuluje uwolnienie jonów wapnia (Ca^{2+}), czego efektem może być skurcz mięśni gładkich i szkieletowych. Natomiast DAG może aktywować kinazę białkową C (PKC), która bierze udział w regulacji cyklu komórkowego, apoptozy i metabolizmu. Z kolei aktywacja kinazy 3-fosfatydyloinozitolu (PI3K) prowadzi do rekrutacji kinazy białkowej B (AKT), odpowiedzialnej za fosforylację białek regulujących podstawowe procesy komórkowe (12). Ostatni ze szlaków może być aktywowany przez pośrednie białka sygnałowe, prowadząc do fosforylacji wielu białek transkrypcyjnych i regulacji genów związanych z proliferacją, apoptozą czy metabolizmem komórek (13).

- Agoniści receptora GLP-1 zatwierdzone do leczenia to dulaglutyd, eksenatyd, liksysenatyd, liraglutyd i semaglutyd.
- Liczne badania wykazały, że analogi GLP-1 mogą działać nie tylko na kontrolę poziomu glukozy i redukcję masy ciała, ale także wykazują działanie neuroprotektoryjne, przeciwinfekcyjne oraz ochronne na układ sercowo-naczyniowy. (14).

Receptor GLP-1R ulega ekspresji nie tylko w trzustce, przewodzie żołądkowo-jelitowym i mózgu, ale również w nerkach, sercu oraz płucach (15). Co ciekawe, badania na myszach wykazały, iż jego ekspresja w płucach w porównaniu do innych narządów jest największa, a u ludzi wyższa niż w mięśniach (16, 17). Dodatkowo, jego ekspresja w popłuczynach płęcherzykowo-oskrzelowych (BALF) jest wyższa niż w surowicy (18). To sugeruje, iż może mieć on istotny wpływ na różne szlaki sygnałowe związane z chorobami dróg oddechowych.

Badania agonistów GLP-1R w modelach zwierzęcych wykazały, iż redukują one stan zapalny, obturację i włóknienie dróg oddechowych. W mysim modelu alergii na owalbuminę zastosowanie liraglutylu spowodowało obniżenie poziomów interleukin IL-4, IL-5 i IL-13 w BALF oraz redukcję produkcji śluzu (19). Zbadano również białka PKA i NF- κ B, które są elementami szlaku cAMP/PKA. Ponadto, NF- κ B pełni istotną rolę w regulacji procesów zapalnych. Fosforylacja PKA została znacząco zmniejszona po uczuleniu na owalbuminę, a fosforylacja NF- κ B istotnie wzrosła; zastosowanie analogu GLP-1 odwróciło ten proces, potwierdzając istotną rolę GLP-1 jako regulatora tego szlaku w procesach alergicznych.

W innym modelu astmy i otyłości, liraglutyd doprowadził do zmniejszenia masy ciała u otyłych myszy, obniżył ekspresję IL-4, IL-5 i IL-33 w BALF oraz złagodził nadreaktywność dróg oddechowych (20). Co więcej, wykazano, że agonista GLP-1R reguluje aktywację szlaku inflamasyonu NLRP3 u otyłych myszy z astmą, który odgrywa kluczową rolę w transkrypcji genów

stanu zapalnego. Liraglutyd może również wpływać na ekspresję genów związanych z syntezą kolagenu w zwierzęcym modelu włóknienia płuc indukowanego bleomycyną (21). Ponadto, aktywacja receptora GLP-1R zwiększa produkcję białek surfaktantu, co poprawia stabilność pęcherzyków płucnych i wymianę gazową. Przywraca również prawidłową ekspresję ACE2, który moduluje układ renina-angiotensyna i wpływa na poprawę funkcji naczyń płucnych.

Badania kohortowe wykazały, iż stosowanie analogów GLP-1 u pacjentów z T2DM poprawia istotnie wartości parametrów FEV1 i FVC (22).

- U pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 oraz astmę, stosujących agonistów receptora GLP-1R, zaobserwowano mniejszą liczbę zaostrzeń astmy oraz częstotliwość objawów w porównaniu z pacjentami przyjmującymi inne leki (inhibitory SGLT-2 lub DPP-4 lub insulinę) (23).
- W innym badaniu wykazano, iż GLP-1R ulega ekspresji w neutrofilach i eozynofilach, przy czym tylko w eozynofilach jego ekspresja znacząco się różni u osób chorych na astmę w porównaniu do osób zdrowych.
- Co więcej, zastosowanie analogów GLP-1 obniżyło poziom interleukin IL-4, IL-8 i IL-13 produkowanych przez eozynofile (24).

Najnowsze doniesienie z tegorocznego Kongresu Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (ang. European Respiratory Society Congress) dotyczy największego jak dotąd badania wpływu analogów GLP-1 na leczenie astmy i otyłości (25). Przeanalizowano ponad 10 tysięcy pacjentów chorych na astmę o BMI ≥ 30 stosujących tę grupę preparatów oraz około 50 tysięcy pacjentów chorych na astmę, stosujących β 2-mimetyki wziewne krótko działające SABA (ang. Short-Acting β 2 Agonists). Pacjenci przyjmujący agonistów GLP-1R osiągnęli istotnie lepszą kontrolę choroby oraz redukcję masy ciała; nie wykazano jednak związku między stosowaniem tych leków, a częstotliwością zaostrzeń.

Analogi GLP-1, dzięki swoim właściwościom przeciwzapalnym oraz korzystnemu wpływowi na metabolizm, stanowią obiecującą klasę leków w leczeniu astmy. Ich zastosowanie otwiera nowe możliwości w spersonalizowanej terapii, szczególnie u pacjentów z trudną do kontrolowania postacią choroby, współistniejącą cukrzycą typu 2 i otyłością.

Mimo stosunkowo dobrej tolerancji przez pacjentów, analogi GLP-1 mogą powodować działania niepożądane, takie jak nudności, wymioty czy zapalenie trzustki.

Dodatkowo, leki te są stosunkowo drogie, a ich dostępność w aptekach jest ograniczona z powodu wysokiego zapotrzebowania. Niemniej, warto pamiętać, iż mogą one wspomóc terapię astmy w konkretnej grupie pacjentów.

Prace nadesłano

25.11.2024

Zaakceptowano do druku 11.12.2024

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