

Inhibice dráhy interleukinu 5 v léčbě eozinofilních respiračních onemocnění – důkazy a nenaplněné potřeby

Gilda Varricchi^a, Diego Bagnasco^b, Francesco Borriello^a,
Enrico Heffler^c a Giorgio Walter Canonica^b

Účel přehledu

Lidské eozinofily rozpoznal a pojmenoval Paul Ehrlich v roce 1879 na základě pohlcování eozinu v buněčných granulech. Ačkoli eozinofily představují přibližně 1 % leukocytů v krvi, mají sklon opouštět krevní řečiště a migrovat do zánětlivé tkáně. Eozinofily a jejich mediátory mají významný vliv na astma a eozinofilní granulomatózu s polyangiitidou (EGPA). Eozinofily jsou vybaveny velkým množstvím receptorů na povrchu buněk a produkují specifické cytokiny a chemokiny.

Nové poznatky

Eozinofily jsou hlavním zdrojem interleukinu 5 (IL-5) a na svém povrchu vysoce exprimují receptor α pro IL-5 (IL-5R α). Probíhají nebo již proběhly klinické studie hodnotící monoklonální protilátky proti IL-5 (mepolizumab a reslizumab) a IL-5R α (benralizumab) u pacientů s eozinofilním astmatem, EGPA a chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN). Zacílení na IL-5/IL-5R α je spojeno s poklesem počtu eozinofilů v krvi a ve sputu, s poklesem počtu exacerbací a se zlepšením některých klinických ukazatelů u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem. Pilotní studie naznačují, že mepolizumab by mohl mít u pacientů s EGPA účinek šetřící glukokortikoidy. Přípravná studie prokázala, že benralizumab nevede ke snížení četnosti exacerbací ani k změně plicních funkcí u pacientů s eozinofilní CHOPN.

Souhrn

Přehledový článek se věnuje současným poznatkům o biologii eozinofilů a tomu, jaký prospěch by mohlo přinést zacílení na dráhu IL-5 u některých pacientů s těžkým astmatem, EGPA a CHOPN. Léčba cílená na IL-5/IL-5R α je příslibem pro pacienty s eozinofilními respiračními onemocněními.

Klíčová slova

astma, benralizumab, eozinofily, chronická obstrukční plicní nemoc, interleukin 5, mepolizumab, reslizumab

ÚVOD

Paul Ehrlich jako první pojmenoval v roce 1879 buňky s biobárním jádrem jako „eosin“-„ophil“ na základě absorpce eozinu v jejich granulech [1,2]. Eozin se váže na kationické proteiny přítomné ve specifických granulech. Eozinofily představují přibližně 1 % leukocytů periferní krve a jejich diferenciaci a aktivaci reguluje převážně IL-5 [3]. Jednou z jejich charakteristických vlastností je schopnost vázat se na aktivované buňky endotelu, opustit krevní řečiště, migrovat do zánětlivé tkáně a soustředit se v místech s určitým typem zánětu [4–6] a v nádorech [7]. Tyto buňky byly brzy nalezeny také ve tkáni dýchacích cest a ve sputu pacientů s astmatem [8[•]]. Postupem doby bylo prokázáno, že eozinofily jsou významným typem buněk při určitých formách astmatu a eozinofilní vaskulitidy [4,9].

Astma je chronické onemocnění dýchacích cest charakterizované zánětlivými, funkčními a strukturálními změnami odpovědnými za proměnlivou bronchiální hyperreaktivitu a reverzibilní obstrukci dýchacích cest [10]. Ústředním bodem v patofyziologii je zánět v dýchacích cestách způsobený uvolněním různých prozánětlivých mediátorů a remodelací stěny dýchacích cest [11]. Různé kombinace těchto

složitých procesů vysvětlují existenci různých fenotypů astmatu [10]. Většina typů astmatu je spojena s tvorbou IgE závislou na pomocných T2-lymfocytech (Th2-lymfocytech) a s náborem eozinofilů, žírných buněk a bazofilů [11].

Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA, dříve syndrom Churga–Straussové) je systémová vaskulitida malých cév spojená s astmatem a eozinofilií [9]. EGPA většinou

^a Oddělení translační medicíny, Neapolská univerzita Bedřicha II., Neapol, ^b Klinika respiračních a alergických onemocnění, DIMI – Oddělení interní medicíny, Janovská univerzita, Nemocnice sv. Martina, Janov, a ^c Oddělení klinické a experimentální medicíny, Respirační a alergická onemocnění, Katánská univerzita, Katánie, Itálie

Adresa pro korespondenci: Prof. Giorgio W. Canonica, Clinica malattie respiratorie e allergologia, Università degli studi di Genova, Ospedale San Martino, Largo R. Benzi 10, 16132 Genova, Italia
E-mail: canonica@unige.it

Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs

Curr Opin Allergy Clin Immunol 2016; 16:186–200

© 2016 Wolters Kluwer Health, Inc.

KLÍČOVÉ BODY

- Eozinofily představují přibližně 1 % leukocytů periferní krve, mají schopnost opustit krevní řečiště a migrovat do zánětlivé tkáně.
- Eozinofily a jejich mediátory (např. IL-5) mají významný vliv na astma a EGPA.
- Anti-IL-5 (mepolizumab a reslizumab) a anti-IL-5 receptor α (benralizumab) jsou bezpečné a účinné u dospělých pacientů s eozinofilním astmatem.
- Předběžné údaje naznačují, že mepolizumab je bezpečný u pacientů s EGPA a umožňuje úsporu glukokortikoidů bez změny plicních funkcí.
- Další studie by měly být zaměřeny na dlouhodobou bezpečnost a účinnost antagonistů IL-5 u mladých pacientů s eozinofilním astmatem či s EGPA a u vybrané populace nemocných s CHOPN, včetně syndromu překryvu astmatu a CHOPN (ACOS).

postihuje horní cesty dýchací a postižení plic je spojeno s perzistující eozinofilii a up-regulací IL-5.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je zánětlivé onemocnění odlišné od astmatu. Vzniká v pozdějším věku, u kuřáků a je charakterizováno progresivní ireverzibilní obstrukcí. Klíčovou roli hrají CD8 T-lymfocyty a neutrofile [12]. Akutní exacerbace CHOPN jsou obvykle spojeny s neutrofilem, ale může být přítomna také eozinofilie v dýchacích cestách [13], sputu [14] nebo krvi [15].

Tento přehledový článek je věnován současným poznatkům o biologii eozinofilů, tomu, jak dysregulace funkce eozinofilů podněcuje různá respirační onemocnění, a tomu, jak by mohlo zacílení na dráhu IL-5 prospět některým pacientům s astmatem, EGPA a CHOPN.

UNIKÁTNÍ BIOLOGIE EOZINOFILŮ

Lidské eozinofily jsou vybaveny vysokým počtem povrchových receptorů [16[•],17,18] (obr. 1). Lidské eozinofily se odlišují od jiných granulocytů určitými povrchovými receptory selektivně exprimovanými na eozinofilech (IL-5R α , CC-chemokinový receptor 3 [CCR3], cysteinylový leukotrien 1. typu, integriny $\alpha_4\beta_1$ a $\alpha_4\beta_7$). Zdá se, že skutečně specifický pro eozinofily je modul podobný epidermálnímu růstovému faktoru obsahující receptor 1 pro hormon podobný mucinu (epidermal growth factor-like module containing mucin-like hormon receptor 1, EMR1) [17,20]. Byla také popsána řada inhibičních receptorů, které regulují přežívání eozinofilů a jejich aktivaci, jako jsou Siglec-8, CD300a, receptory aktivující zabíječské buňky, kanál usměrňující vstup draslíku a Fc γ RIIb [19].

Eozinofily obsahují intracelulárně vysoký počet kopií varianty α glukokortikoidního receptoru (GR-A) [21]. Tato proapoptická izoforma GR-A je v eozinofilech zastoupena pětikrát více než v neutrofilech a činí eozinofily citlivějšími (a neutrofile mnohem méně citlivými) na léčebné účinky glukokortikoidů, jako je apoptóza [22].

Specifická granula eozinofilů obsahuje čtyři kationické proteiny – hlavní bazický protein (major basic protein, MBP), eozinofilní kationický protein (eosinophil cationic protein,

ECP), neurotoxin odvozený z eozinofilů (eosinophil-derived neurotoxin, EDN) a eozinofilní peroxidázu (eosinophil peroxidase, EPX) –, které vykazují cytotoxickou aktivitu a mohou zapříčinit výrazné poškození tkání [23]. Lipidové mediátory produkované eozinofily zahrnují leukotrien C₄ (LTC₄), faktor aktivující trombocyty (platelet-activating factor, PAF), tromboxan B₂ (TxB₂), prostaglandin E₁ (PGE₁) a PGE₂. Lidské eozinofily jsou hlavním zdrojem širokého spektra cytokinů, včetně IL-5, IL-4, IL-13, transformujícího růstového faktoru β a interferonu γ [24–27] (obr. 2). Produkují také široké spektrum imunologicky aktivních faktorů, např. chemokiny [28,29]. Lze tak dovodit, že eozinofily jsou vybaveny pro účast v řadě pochodů, jako jsou opravy a remodelace tkáně, angiogeneze [30], odstraňování parazitů [31], metabolická homeostáza [32] a aktivace imunitních buněk [16[•],33]. Eozinofily během putování krevním řečištěm a v místech zánětlivé/imunitní reakce reagují s různými buňkami systému vrozené i adaptivní imunity a mění jejich funkce [16[•],34,35] (obr. 3).

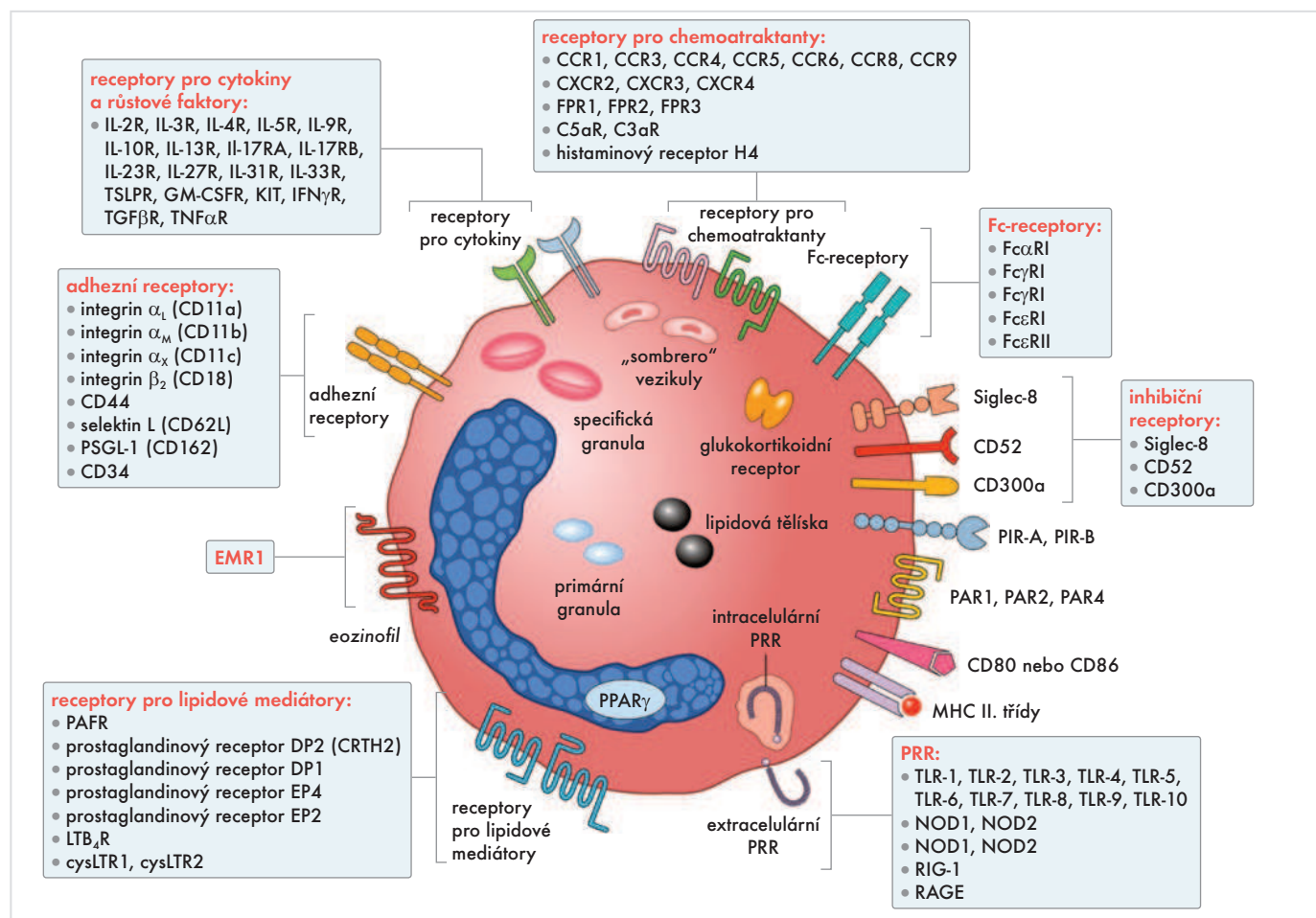
Eozinofily a jejich mediátory zasahují do patofyziologie různých onemocnění, včetně alergického astmatu [10,36[•]], EGPA [4,9] a rejekce nádorů [7]. Avšak na základě současných poznatků se zdá, že deficit eozinofilů u člověka ani u zvířat nevede k projevům onemocnění [37].

INTERLEUKIN 5 A EOZINOFILY

IL-5 je cytokin, který patří do skupiny s řetězcem β (společně s IL-3 a faktorem stimulujícím kolonie granulocytů a makrofágů [granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF]) a váže se na heterodimerní receptor složený ze specifické podjednotky IL-5R α a obvyklé podjednotky β (β c) [3,38] (obr. 4). IL-5 hraje zásadní roli při diferenciaci eozinofilů v kostní dřeni, při jejich náboru a aktivaci v místech alergického zánětu [3]. Lidské eozinofily exprimují v porovnání s bazofily přibližně třikrát více IL-5R α [39]. Hlavními buněčnými zdroji IL-5 jsou kromě samotných eozinofilů také Th2-lymfocyty, žírné buňky, CD34⁺ buňky, invarianní přirozené zabíječské buňky a vrozené lymfoidní buňky (innate lymphoid cell, ILC) 2. skupiny [40–42]. ILC 2. skupiny jsou významným zdrojem IL-5 – přispívají k eozinofilii v krvi i ve tkáních [43]. Eozinofily v krvi vykazují cirkadiánní cyklické kolísání a ILC 2. skupiny řídí počet eozinofilů pomocí tvorby IL-5 [42]. IL-5 působí na diferenciaci a zrání eozinofilů v kostní dřeni a na jejich migraci z krve do tkání [44] a brání apoptóze eozinofilů [45]. Zdá se, že IL-5 ovlivňuje také vývoj a funkci lidských bazofilů a žírných buněk. IL-5 zvyšuje uvolňování mediátorů z lidských bazofilů [46] přes IL-5R [42].

EOZINOFILY A INTERLEUKIN 5 U ASTMATU

Přibývá důkazů o tom, že eozinofilní zánět v plicích je charakteristickým znakem eozinofilního astmatu a že souvisí se zvýšenými koncentracemi IL-5 v bioptických vzorcích získaných z bronchů pacientů s astmatem [47]. Navíc při provočním testu alergenem je v bronchiální mukóze zvýšena exprese mRNA IL-5 [48] a koncentrace IL-5 koreluje s klinickými projevy astmatu [49]. Prostřednictvím IL-5 hrají eozinofily důležitou roli v patogenezi astmatu a působí na jeho závažnost. Při astmatu jsou v plíci důležitými zdroji IL-5 také T-lymfocyty a ILC 2. skupiny, které spolu s eozinofily



OBRÁZEK 1. Lidské eozinofily exprimují široké spektrum povrchových receptorů, které jsou důležité pro jejich pleiotropní funkce. Eozinofily exprimují receptory povrchu buněk pro cytokiny a růstové faktory, chemokiny, adhezni molekuly, lipidové mediátory, chemoatraktanty, komplement, imunoglobuliny, Siglec, histamin, PIR, PAR, PRR, CD40, CD80/CD86 a MHC II. třídy. Skutečně specifický pro eozinofily se zdá být modul podobný epidermálnímu růstovému faktoru obsahující receptor 1 pro hormon podobný mucinu (epidermal growth factor-like module containing mucin-like hormon receptor 1, EMR1) [17]. Eozinofily obsahují vysoký počet kopií receptoru pro glukokortikoidy [19]. Varianta α glukokortikoidního receptoru je u eozinofilů pětikrát častější než u neutrofilů, což činí tyto buňky vysoce citlivými na léčebné účinky glukokortikoidů. Eozinofily mají specifická granula, která obsahují několik kationických proteinů, primární granula, lipidová tělíska a „sombbrero“ vezikuly.

CC – chemokinový ligand; CCR – CC-chemokinový receptor; CXCL – CXC-chemokinový ligand; CXCR – CXC-chemokinový receptor; MHC (major histocompatibility complex) – hlavní histokompatibilní komplex; PAR (proteinase-activated receptors) – receptory aktivované proteázou; PIR (paired immunoglobuline-like receptors) – spárované receptory podobné imunoglobulinům; PRR (pattern-recognition receptors) – receptory rozpoznávající patogenní vzory

a žírnými buňkami přispívají k úrovni tvorby tohoto cytokinu [43,50]. IL-25 stimuluje Th2-lymfocyty a ILC 2. skupiny k výraznému růstu tvorby IL-5 [41,43]. Úloha eozinofilů jako čelného typu buněk u určitých fenotypů astmatu byla přesněji stanovena až na základě řady klinických studií, které prokázaly, že léčba monoklonálními protilátkami proti IL-5 významně snižuje počet eozinofilů v plicích i krvi pacientů s těžkým kortikorezistentním astmatem [51^{••}, 52–55, 56^{••}, 57]. Probíhají nebo již byly ukončeny studie s léčivými zahrnujícími monoklonální protilátky proti IL-5 a IL-5R α a s dalšími postupy u pacientů s bronchiálním astmatem, EGPA a CHOPN.

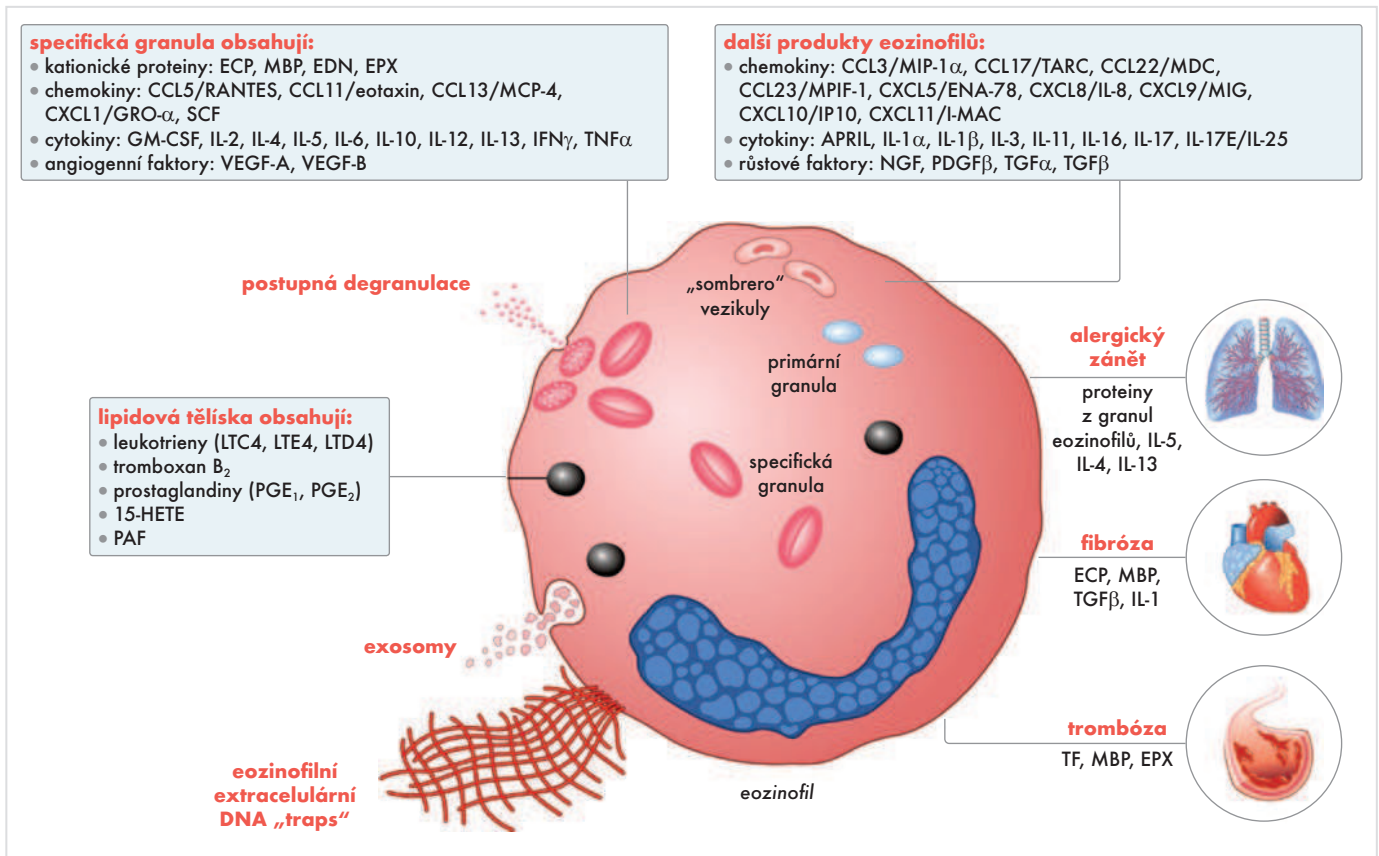
KLINICKÉ STUDIE HODNOTÍCÍ OVLIVNĚNÍ INTERLEUKINU 5 U ASTMATU

Zacílení na IL-5 nebo IL-5R α je velmi slibnou metodou léčby pacientů s eozinofilním astmatem. Monoklonální

protilátky proti IL-5 se vážou na IL-5 a interferují s jeho vazbou na IL-5R α exprimovaný na membráně eozinofilů a bazofilů [3] (viz obr. 4). Byly vyvinuty dvě odlišné humanizované monoklonální protilátky proti IL-5 – mepolizumab (GlaxoSmithKline, Brentford, Velká Británie) a reslizumab (Teva Pharmaceuticals, Petha Tiqwa, Izrael) –, které vykazují v klinických studiích u astmatu účinnost a bezpečnost.

Mepolizumab

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka třídy IgG1/K, která byla vyvinuta pro léčbu astmatu, atopické dermatitidy, hypereozinofilního syndromu, eozinofilní ezofagitidy, nosní polypózy a EGPA [51^{••}, 53, 55, 56^{••}, 57–59]. Přehled klinických studií, které hodnotily účinek mepolizumabu u astmatu [51^{••}, 53, 55, 56^{••}, 57, 58, 60], je uveden v tabulce 1. Počáteční studie [58] o bezpečnosti a účinnosti mepolizumabu (750 mg intravenózně [i.v.] každé čtyři týdny



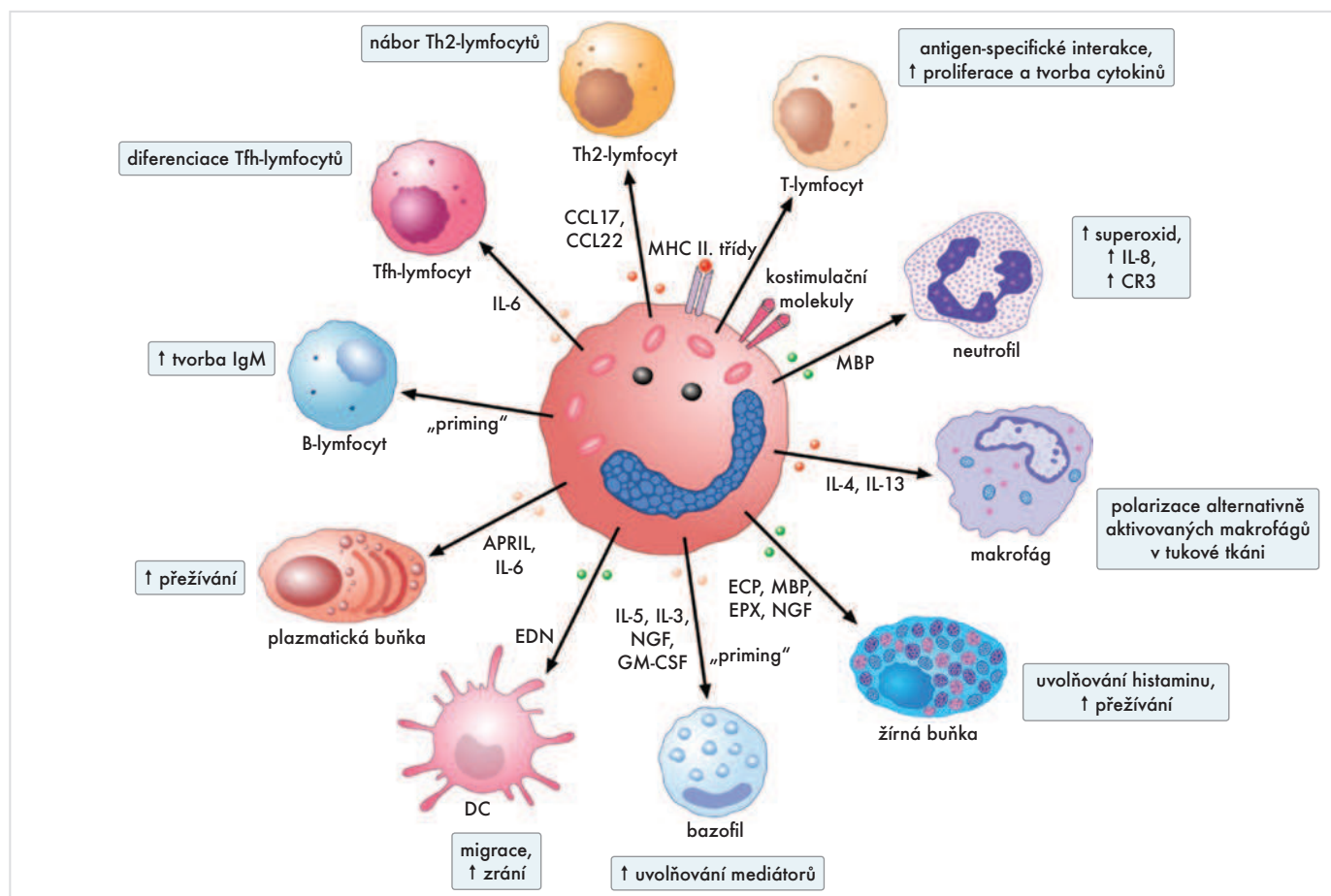
OBRÁZEK 2. Eozinofily obsahují a/nebo uvolňují celou řadu preformovaných a de novo syntetizovaných mediátorů, významných pro jejich efektorové funkce. Specifická granula obsahují několik kationických proteinů, včetně MBP, ECP, EDN a EPX. Eozinofily mohou degranulovat exocytózou nebo postupnou degranulací, při které se obsah jednotlivých granul aktivovaných eozinofilů diferencovaně uvolňuje bez disrupce buněčné membrány. „Sombbrero“ vezikuly jsou morfologicky odlišné vezikuly, které nesou granula k plazmatické membráně. Lipidová tělíska jsou strukturálně odlišná místa v eozinofilech, která jsou odpovědná za syntézu zánětlivých eikosanoidů [26]. Eozinofily produkují četné chemokiny, cytokiny, růstové a angiogenní faktory, které vedou k alergickému zánětu, fibróze a trombóze. Eozinofily produkují extracelulární DNA „traps“ [24] a vyměšují exosomy [27]. Na obrázku je uveden ne zcela vyčerpávající přehled těchto produktů.

ECP (eosinophil cationic protein) – eozinofilní kationický protein; EDN (eosinophil-derived neurotoxin) – neurotoxin odvozený z eozinofilů; EPX – eozinofilní peroxidáza; MBP (major basic protein) – hlavní bazický protein; PAF (platelet activating factor) – faktor aktivující trombocyty; PDGF (platelet-derived growth factor) – růstový faktor odvozený z trombocytů; SCF (stem cell factor) – faktor kmenových buněk; TF – tkáňový faktor; TGF (transforming growth factor) – transformující růstový faktor; VEGF (vascular endothelial growth factor) – vaskulární endoteliální růstový faktor

po dobu tří měsíců) u 11 pacientů s lehkým astmatem prokázala, že tato protilátka je dobře snášena a vede k poklesu počtu eozinofilů v krvi, ale nevede k poklesu počtu eozinofilů v dýchacích cestách a v kostní dřeni. Mezi mepolizumabem a placebem nebyl u těchto pacientů s lehkým astmatem nalezen žádný rozdíl při hodnocení vrcholového výdechového průtoku, hyperreaktivitu dýchacích cest a objemu usilovného výdechu za první sekundu (forced expiratory volume in 1 s, FEV $_1$). Následná rozsáhlejší studie [53] u refrakterního eozinofilního astmatu potvrdila, že podáváním mepolizumabu (750 mg i.v. každé čtyři týdny po dobu jednoho roku) se snížil počet eozinofilů v krvi a ve sputu. Tento postup vedl v průběhu léčby k poklesu počtu závažných exacerbací a ke zlepšení kvality života měřené pomocí dotazníku AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire). Ani v této studii nevedlo podávání mepolizumabu k ovlivnění FEV $_1$ a bronchiální hyperreaktivitu. V podobné studii [55] provedené u omezeného počtu devíti pacientů s astmatem závislých na léčbě prednisonem vykázalo podávání

mepolizumabu (750 mg i.v. každé čtyři týdny po dobu pěti měsíců) obdobný vliv na počet eozinofilů ve sputu a v krvi a vedlo ke snížení počtu exacerbací. Tato studie prokázala, že léčba mepolizumabem má u pacientů s astmatem a eozinofilii ve sputu účinek šetřící prednison. V největší studii provedené u eozinofilního astmatu (462 pacientů) vedlo podávání mepolizumabu (75 mg, 250 mg nebo 750 mg i.v. každé čtyři týdny, celkem 13 infuzí) ke snížení eozinofilie ve sputu a v krvi i k poklesu počtu exacerbací. Ani v této studii [57] nedošlo při léčbě mepolizumabem ke změně FEV $_1$ a skóre AQLQ a ACQ (Asthma Control Questionnaire).

Dvě nedávno provedené studie ověřovaly účinnost a bezpečnost subkutánního (s.c.) podávání mepolizumabu. U 135 pacientů s těžkým eozinofilním astmatem měla léčba mepolizumabem (100 mg s.c. každé čtyři týdny po dobu 20 týdnů) účinek šetřící glukokortikoidy a vedla k poklesu počtu exacerbací. Autoři studií také zaznamenali významné zlepšení skóre ACQ-5 [51••]. V jiné studii [56••], v níž byl mepolizumab podáván 385 pacientům s těžkým eozinofilním



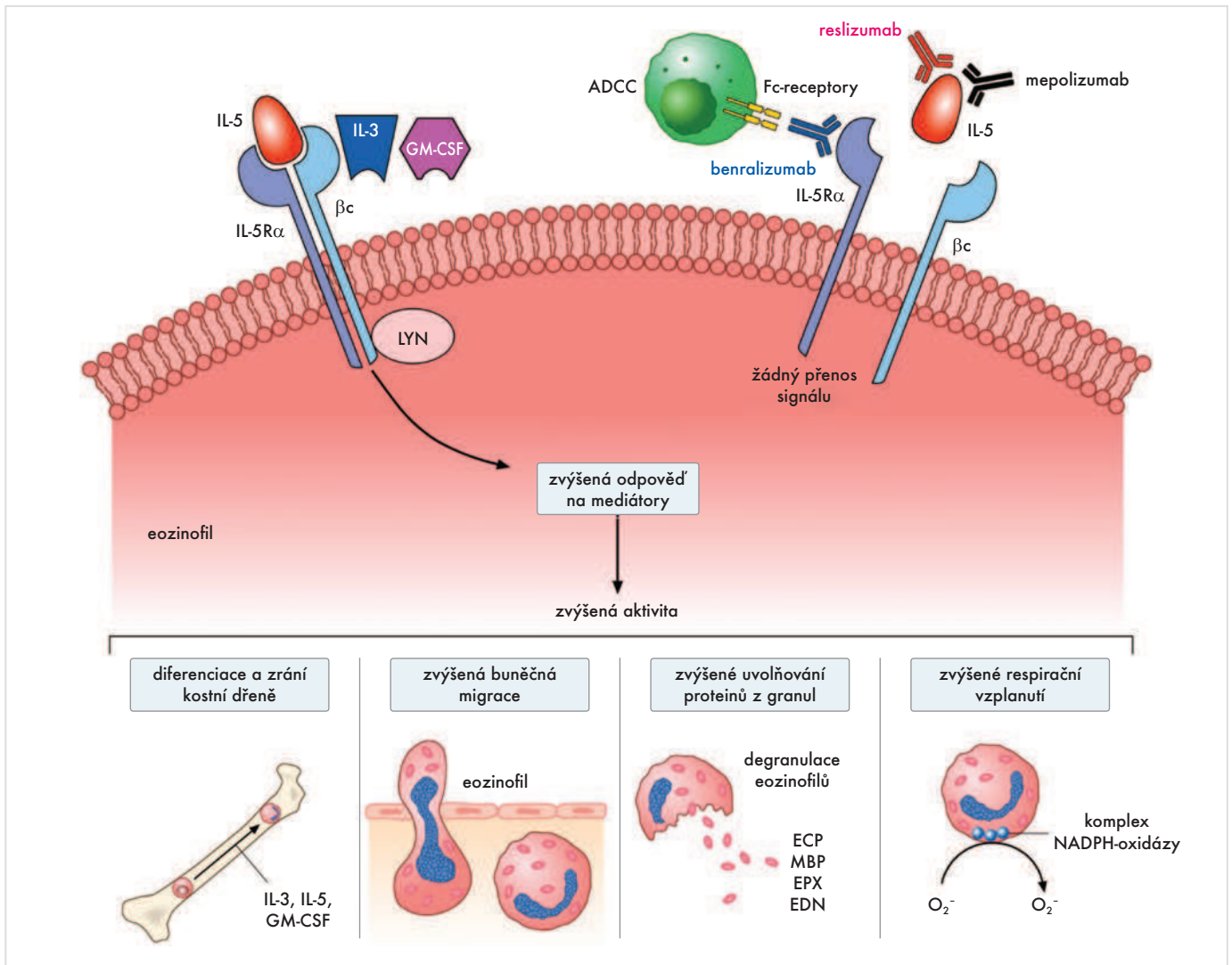
OBRÁZEK 3. Eozinofily moduluji funkci mnoha buněk vrozené i adaptivní imunity. Ačkoli eozinofily nejsou profesionálními antigen-prezentujícími buňkami, mohou exprimovat MHC II. třídy a kostimulační molekuly (CD80 nebo CD86), zpracovávat antigen a stimulovat T-lymfocyty k proliferaci a tvorbě cytokinů antigen-specifickým způsobem. Působením společně s dendritickými buňkami (dendritic cells, DC) regulují eozinofily nábor Th2-lymfocytů v odpovědi na senzibilizaci alergenem pomocí tvorby CCL17 a CCL22. Eozinofily mohou také usnadňovat buněčnou diferenciaci folikulárních Th-lymfocytů (Tfh-lymfocytů) pomocí tvorby interleukinu 6 (IL-6) [35]. Eozinofily také vedou k „primingu“ B-lymfocytů a přispívají k přežívání dlouho žijících plazmatických buněk v kostní dřeni prostřednictvím tvorby APRIL a IL-6. Eozinofily stimulované DNA CpG a EDN umožňují zrání a aktivaci DC. MBP aktivuje neutrofile, způsobuje uvolnění superoxidu a IL-8 a zvyšuje expresi povrchového komplementového receptoru CR3. Eozinofily mohou také alternativně aktivovat makrofágy M2 tvorbou IL-4 a IL-3. MBP, ECP a EPX aktivují bazofily a žírné buňky, což vede k uvolnění histaminu. Proteiny z granul eozinofilů také aktivují trombocyty. NGF odvozený z eozinofilů vede k „primingu“ lidských bazofilů a moduluje některé funkce žírných buněk.

ECP (eosinophil cationic protein) – eozinofilní kationický protein; EDN (eosinophil-derived neurotoxin) – neurotoxin odvozený z eozinofilů; EPX – eozinofilní peroxidáza; GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) – faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů; MBP (major basic protein) – hlavní bazický protein; MHC (major histocompatibility complex) – hlavní histokompatibilní komplex; NGF (nerve growth factor) – nervový růstový faktor

astmatem (75 mg i.v. nebo 100 mg s.c. každé čtyři týdny po dobu 32 týdnů), vedla tato léčba ke snížení eozinofilie v krvi, k poklesu počtu exacerbací a ke zvýšení FEV₁ a skóre ACQ-5. Tato studie byla podrobena další analýze, která ukázala, že léčba mepolizumabem významně snižuje náklady na léčbu daných pacientů [60]. Probíhá otevřená studie hodnotící farmakokinetiku a farmakodynamiku mepolizumabu podávaného s.c. dětem ve věku 6–11 let s těžkým eozinofilním astmatem (NCT02377427). Mepolizumab byl schválen nejprve v listopadu 2015 Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) v USA a poté v prosinci 2015 Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency, EMA) pro přídatnou udržovací léčbu dospělých s těžkým eozinofilním astmatem.

Reslizumab

Reslizumab (původně SCH55700, Cinquil®; Teva Pharmaceuticals) je humanizovaná monoklonální protilátka proti IL-5 třídě IgG4/K ve fázi klinického vývoje pro léčbu eozinofilních zánětlivých onemocnění. Reslizumab byl hodnocen v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích u pacientů s astmatem [52,54] (tab. 2) a s nosními polypy [61]. U 18 pacientů s těžkým astmatem bylo podávání reslizumabu (0,03–1 mg/kg i.v. v jedné dávce) bezpečné a vedlo k poklesu počtu eozinofilů v krvi trvajícím čtyři týdny [62]. V novější studii [52] byl reslizumab podáván 53 dospělým pacientům s těžkým eozinofilním astmatem (3 mg/kg každé čtyři týdny po dobu 12 týdnů). Došlo u nich k poklesu počtu eozinofilů v krvi a ve sputu, ke zlepšení plicních



OBRÁZEK 4. Interleukin 5 (IL-5) hraje zásadní roli při proliferaci eozinofilů, jejich zrání v kostní dřeni, náboru a aktivaci v místech alergického zánětu. Účast IL-5R v interakci IL-5 s IL-5R α a podjednotkou β c vede k diferenciaci a zrání eozinofilů v kostní dřeni, usnadňuje jejich migraci, uvolnění proteinů z granul a respirační vzplanutí eozinofilů. IL-3 a GM-CSF interagují pouze s podjednotkou β c IL-5R a zvyšují odpověď eozinofilů na podněty (levá strana). Monoklonální protilátky proti IL-5 (mepolizumab a reslizumab) se vážou na různé epitopy IL-5 a blokují jeho vazbu na IL-5R α , který je vysoce exprimován na membráně lidských eozinofilů. Benralizumab je humanizovaná monoklonální protilátka, která se váže na lidský IL-5R α , což vede k inhibici aktivace IL-5. Tento postup také vede k buněčné cytotoxicitě závislé na protilátkách (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), způsobené vazbou Fc-receptoru na přirozených zabíječských buňkách na protilátku proti IL-5R α na eozinofilu (pravá strana).

ECP (eosinophil cationic protein) – eozinofilní kationický protein; EDN (eosinophil-derived neurotoxin) – neurotoxin odvozený z eozinofilů; EPX – eozinofilní peroxidáza; GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) – faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů; MBP (major basic protein) – hlavní bazický protein

funkcí (FEV₁) a ke zlepšení skóre ACQ. Biologické a klinické zlepšení bylo více vyjádřeno u pacientů s nosní polypózou, kteří představují přibližně 30 % pacientů s těžkým eozinofilním astmatem. Uvedená zjištění vedla k provedení dalších mnohostranných studií, které ještě nejsou dokončeny. Poradní výbor FDA v USA doporučil 11. prosince 2015 schválení reslizumabu jako přídavné udržovací léčby pro dospělé s těžkým eozinofilním astmatem.

Benralizumab

Benralizumab (původně MEDI-563; MedImmune-AstraZeneca, Londýn, Velká Británie) je humanizovaná monoklonální protilátka třídy IgG1/K, která se váže na lidský IL-5R α , což vede k inhibici aktivace tohoto IL-5R. Benralizumab není

fukosylován, což zlepšuje jeho vazbu na Fc γ RIIIa, a zvyšuje tak buňkami zprostředkovanou cytotoxicitu závislou na protilátkách [3] (viz obr. 4). Benralizumab se s vysokou afinitou váže na doménu D1 IL-5R α na lidských eozinofilech a bazofilech. Je zajímavé, že lidské eozinofily exprimují třikrát více IL-5R α než bazofily [39]. V posledně citované studii bylo prokázáno, že benralizumab navozuje apoptózu eozinofilů a bazofilů přes buňkami zprostředkovanou cytotoxicitu závislou na protilátkách.

Přehled klinických studií hodnotících účinek benralizumabu na astma podává tabulka 3 [63,64^{••},65,66]. V první studii u 44 dospělých pacientů s lehkým atopickým astmatem vedlo i.v. podání jedné dávky benralizumabu (0,03–3 mg/kg) k poklesu počtu eozinofilů v krvi, který přetrvával 8–12 týdnů.

TABULKA 1. Klinické studie zaměřené na podávání mepolizumabu u astmatu (anti-interleukin 5, IgG1 [Bosatria®, GSK])

Autoři/rok/odkaz	Závažnost onemocnění	Počet léčených pacientů	Dávka/cesta podání	Souhrn výsledných ukazatelů
Flood-Page a spol., 2003 [58]	lehké astma	11	750 mg i.v. každé 4 týdny po dobu 3 měsíců	↓ eoz v krvi, ↓ eoz v dýchacích cestách 50 %; beze změny: PEF, FEV ₁ , bronchiální hyperreaktivita
Haldar a spol., 2009 [53]	eozinofilní astma	61	750 mg i.v. každé 4 týdny po dobu 1 roku	↓ eoz v krvi a ve sputu, ↓ těžkých exacerbací, ↑ kvality života; beze změny: FEV ₁ , bronchiální hyperreaktivita
Nair a spol., 2009 [55]	astma závislé na léčbě prednisonem	9	750 mg i.v. každé 4 týdny po dobu 5 měsíců	↓ eoz v krvi a ve sputu, ↓ exacerbací, účinek šetřící prednison
Pavord a spol., 2012 [57]	těžké eozinofilní astma	462	75–250–750 mg i.v. každé 4 týdny, celkem 13 infuzí	↓ eoz v krvi a ve sputu, ↓ exacerbací; beze změny: FEV ₁ , skóre AQLQ a ACQ
Bel a spol., 2014 [51 ••]	těžké eozinofilní astma	135	100 mg s.c. každý týden po dobu 20 týdnů	účinek šetřící glukokortikoidy, ↓ exacerbací, ↑ skóre ACQ-5
Ortega a spol., 2014 [56 ••]	těžké eozinofilní astma	385	75 mg i.v. nebo 100 mg s.c. každé 4 týdny po dobu 32 týdnů	↓ eoz v krvi a ve sputu, ↓ exacerbací, ↑ FEV ₁ , ↑ skóre ACQ-5
Basu a spol., 2015 [60]	těžké eozinofilní astma			zdroje zdravotní péče a náklady na mepolizumab oproti placebo v klinické studii (studie MENSA)

ACQ – Asthma Control Questionnaire; AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire; eoz – počet eozinofilů; FEV₁ (forced expiratory volume in 1 s) – usilovný výdech za první sekundu; PEF (peak expiratory flow rate) – vrcholový výdechový průtok

Podání benralizumabu bylo spojeno s mírným přechodným poklesem počtu leukocytů a se zvýšením hodnot C-reaktivního proteinu (\pm 5,5krát), IL-6 a kreatinfosfokinázy pocházející z periferních svalů [63]. V jiné studii u 26 dospělých pacientů s eozinofilním astmatem vedlo i.v. podání jedné dávky (1 mg/kg) a s.c. podání tří dávek (1 mg nebo 200 mg každý měsíc po dobu tří měsíců) k poklesu počtu eozinofilů v krvi, ve sputu a v mukóze/submukóze dýchacích cest. Také se významně snížil počet bazofilů [65], které exprimují IL-5R α [39].

Ve studii fáze IIb byl benralizumab podáván 385 dospělým pacientům s eozinofilním nekontrolovaným astmatem. U pacientů s astmatem léčených benralizumabem (20 mg a 100 mg ve dvou s.c. injekcích každé čtyři týdny po dobu 12 měsíců) se snížil počet exacerbací. Podávání vyšší dávky benralizumabu (100 mg) vedlo také ke zlepšení plicních funkcí, kontroly astmatu a průměrného skóre ACQ-6 v porovnání s placebem [64••]. Zmíněná studie poskytla užitečné informace pro uspořádání studie III. fáze u pacientů se středně těžkým nebo těžkým astmatem, u nichž byl počet periferních eozinofilů nejméně 300/ μ l. V nedávno provedené studii [66] byl benralizumab podán v jedné i.v. dávce (0,3 mg/kg a 1 mg/kg) 72 dospělým pacientům s těžkým astmatem, což vedlo u těchto nemocných, u nichž se předpokládá zvýšené riziko exacerbací, k návštěvě pohotovosti. Podání jedné dávky benralizumabu snížilo počet eozinofilů v krvi a počet exacerbací v následujících třech měsících.

KLINICKÉ STUDIE HODNOTÍCÍ PROTISMĚRNÉ OLIGONUKLEOTIDY U ASTMATU

Protisměrné („antisense“, antimediatorové) oligonukleotidy mohou být využity jako léčebná strategie vedoucí

k down-regulaci transkripce určitých proteinů [67]. TPI ASM8 (Topigen Pharmaceuticals, Montreal, Kanada) je směs dvou modifikovaných protisměrných fosforothioát-oligonukleotidů, z nichž jeden je namířen proti lidskému řetězci β c, který sdílí receptory pro IL-3, IL-5 a GM-CSF, a druhý je namířen proti chemokinovému receptoru 3 přítomnému na lidských eozinofilech, bazofilech [68] a žírných buňkách [69]. Vzhledem k tomuto širokému spektru aktivity se předpokládalo, že použití TPI ASM8 povede k výraznější inhibici influxu eozinofilů než u látek zacílených jen na IL-5. Inhalování TPI ASM8 snižuje u osob s lehkým astmatem počet eozinofilů ve sputu a zmírňuje alergenem navozenou reakci [70]. Následná studie ověřovala odpověď na podání TPI ASM8 závislou na dávce u pacientů s lehkým astmatem. Bylo zjištěno, že podávání TPI ASM8 je bezpečné a dobře snášené ve všech dávkách a že při provokačním testu alergenem vede k inhibici influxu eozinofilů ve sputu a eozinofilních kationických proteinů. Navíc oligonukleotidy zmírňovaly časné a pozdní reakce na alergen a snižovaly hyperreaktivitu dýchacích cest po podání metacholinu [71]. V jiné studii [72] vedlo podání TPI ASM8 u pacientů s lehkým astmatem k poklesu počtu eozinofilů v alergenem indukovaném sputu, ke zmírnění časné i pozdní astmatické reakce a ke snížení počtu progenitorů eozinofilů CD34⁺ IL-5R α ⁺. Přestože je léčba pomocí TPI ASM8, zaměřeného na několik cílů, pravděpodobně bezpečná a slibná, zdá se, že jeho výzkum zatím nepokračuje.

KLINICKÉ STUDIE HODNOTÍCÍ ANTAGONIZACI INTERLEUKINU 5 U EOZINOFILNÍ GRANULOMATÓZY S POLYANGIITIDOU

V roce 1951 J. Churg a L. Straussová poprvé popsali formu systémové vaskulitidy, která se vyskytuje u pacientů

TABULKA 2. Klinické studie zaměřené na podávání reslizumabu u astmatu (SCH55700 – anti-interleukin 5, IgG4 [Cephalon Inc.]

Autoři/rok/odkaz	Závažnost onemocnění	Počet léčených pacientů	Dávka/cesta podání	Souhrn výsledných ukazatelů
Kips a spol., 2003 [54]	těžké astma	18	0,03–1 mg/kg v jedné dávce	bezpečný, ↓ eoz v krvi
Castro a spol., 2011 [52]	těžké eozinofilní astma	53	3 mg/kg i.v. každé 4 týdny po dobu 12 týdnů	↓ eoz v krvi, ↑ FEV ₁ , ↑ skóre ACQ-5, zvláště u pacientů s nosní polypózou ± 30 % pacientů mělo nosní polypy

ACQ – Asthma Control Questionnaire; eoz – počet eozinofilů; FEV₁ (forced expiratory volume in 1 s) – usilovný výdech za první sekundu

s astmatem a výraznou tkáňovou eozinofilií [73]. Toto onemocnění, nazývané po mnoho let syndrom Churga–Straussové, se dnes označuje jako EGPA [9]. Obvykle postihuje horní cesty dýchací a také plíce, srdce a kůži. Ačkoli je patogeneze EGPA multifaktoriální, má toto onemocnění genetický podklad a je pravděpodobně spouštěno expozicí alergenům či léčivům [9]. Astmatická a eozinofilní složka naznačuje, že jde o aktivaci nerovnováhy Th2 [74]. Při EGPA patrně dochází k up-regulaci IL-5 [74]. Počet eozinofilů je zvýšen jak v krvi, tak ve tkáních. K influxu eozinofilů do tkání může přispívat také eotaxin 3, produkovaný epitelovými a endotelovými buňkami [75]. Aktivované eozinofily uvolňují kationické proteiny, a tím přispívají k poškození tkání. Navíc eozinofily při EGPA produkují IL-25, který navozuje Th2-odpověď, a tak vzniká bludný kruh [76].

Dosud nebyl přijat žádný konsenzus ohledně léčebného postupu pro navození remise a udržovací léčbu v remisi u pacientů s různými formami EGPA. Astma je považováno za hlavní charakteristický znak EGPA. Ve studii zahrnující 383 pacientů mělo astma 90 % nemocných s diagnózou EGPA a interval mezi nástupem astmatu a nástupem EGPA činil průměrně devět let [77]. V sérii případů zahrnující 22

pacientů měla většina nemocných středně těžké až těžké astma a u 95 % bylo onemocnění špatně kontrolované [78]. U většiny případů EGPA je přítomno postižení srdce [77], které je hlavní příčinou časného úmrtí a má špatnou dlouhodobou prognózu. Eozinofilní kationické proteiny mohou aktivovat lidské žírné buňky v srdci a navodit uvolnění fibrogenních a vazoaktivních mediátorů [34,79].

Pilotní studie [80] testovala bezpečnost a účinnost mepolizumabu u sedmi pacientů závislých na léčbě kortikosteroidy, u nichž se nedařilo snížit dávku prednisonu pod 10 mg denně. Nemocným byly aplikovány čtyři infuze mepolizumabu v měsíčním intervalu (každá po 750 mg). U většiny pacientů se podařilo snížit dávku prednisonu, dosáhnout lepší kontroly nad onemocněním a dosáhnout poklesu počtu periferních eozinofilů. To, že navzdory snížení počtu eozinofilů nedošlo ke zlepšení plicních funkcí, naznačuje, že na postižení dýchacích cest se při EGPA podílejí i další faktory. Po vysazení léčby docházelo k relapsu onemocnění. Další pilotní studie [81] u pacientů s refrakterní/relabující EGPA potvrdila u osmi z deseti nemocných účinek mepolizumabu šetřící glukokortikoidy. Uvedené výsledky naznačují, že přidání mepolizumabu při léčbě EGPA může

TABULKA 3. Klinické studie zaměřené na podávání benralizumabu u astmatu (MEDI-536, anti-interleukin 5a, IgG1 [Medimmune])

Autoři/rok/odkaz	Závažnost onemocnění	Počet léčených pacientů	Dávka/cesta podání	Souhrn výsledných ukazatelů
Busse a spol., 2010 [63]	lehké atopické astma	44	0,0003–3 mg/kg i.v. v jedné dávce	↓ eoz v krvi při dávce 0,03–3 mg, eozinopenie trvající 8–12 týdnů, přechodný mírný pokles počtu leukocytů, hodnota CRP zvýšena ± 5,5krát, koncentrace IL-6 zvýšená, CPK původem z periferních svalů zvýšena
Laviolette a spol., 2013 [65]	eozinofilní astma	26	1 mg/kg i.v., 100 mg s.c. každý měsíc, celkem 3 dávky; 200 mg s.c. každý měsíc, celkem 3 dávky	↓ eoz v krvi, sputu a bronchiální mukóze, ↓ bazofilů, nazofaryngitida 25 %, bolesti hlavy 25 %, nauzea 22 %
Castro a spol., 2014 [64**]	eozinofilní astma	384	2–20–100 mg s.c. každé 4 týdny první 3 dávky, pak každých 8 týdnů po dobu 1 roku	při 20 mg a 100 mg ↓ astmatu, exacerbací; beze změny FEV ₁ ?
Nowak a spol., 2015 [66]	astma po akutní atace	72	jedna dávka 0,3 mg/kg i.v., 1 mg/kg i.v., hodnocení po 6 měsících	↓ eoz v krvi, ↓ exacerbací

CPK – kreatinfosfokináza; CRP – C-reaktivní protein; eoz – počet eozinofilů; FEV₁ (forced expiratory volume in 1 s) – usilovný výdech za první sekundu

mít účinek šetřící glukokortikoidy, a znovu zdůrazňují úlohu eozinofilů u této eozinofilní vaskulitidy. Probíhá několik dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií (NCT00716651 NCT02020889).

KLINICKÉ STUDIE HODNOTÍCÍ ANTAGONIZACI INTERLEUKINU 5 U CHRONICKÉ OBSTRUKČNÍ PLICNÍ NEMOCI

CHOPN je celosvětově hlavní příčinou morbiditu a mortality, kterou primárně vyvolává kouření tabáku a znečištěné ovzduší uvnitř obydlí i venku. Je charakterizovaná ireverzibilní progresivní obstrukcí dýchacích cest [82]. Chronický zánět v dýchacích cestách je vyvolán především CD8⁺ T-lymfocyty, makrofágy a neutrofilů [12]. Přibližně 20 % pacientů s CHOPN bez astmatu a atopie má perzistující eozinofilii v krvi i v dýchacích cestách spojenou se zvýšeným rizikem exacerbací [14,83]. Důležité je, že záchvaty astmatu a počet eozinofilů předpovídají mortalitu u pacientů s CHOPN [15]. U závažné CHOPN s přítomnou eozinofilií jsou klíčovými léčivými v prevenci exacerbací inhalační glukokortikoidy [12].

Ačkoli jsou astma a CHOPN ve svých typických klinických formách rozdílné chorobné jednotky, někteří pacienti mají znaky obou onemocnění. Tato forma se dnes označuje jako syndrom překryvu astmatu a CHOPN (astma-COPD overlap syndrom, ACOS) [84,85]. ACOS není ještě dostatečně probádán a pravděpodobně zahrnuje několik fenotypů, vyžadujících odlišnou léčbu [86,87].

Studie II. fáze testovala bezpečnost a účinnost benralizumabu u eozinofilní CHOPN (podíl eozinofilů ve sputu > 3 %) [88*]. U pacientů s CHOPN nevedlo podání benralizumabu ke snížení četnosti exacerbací ani ke zlepšení plicních funkcí. Avšak u pacientů s počtem eozinofilů v krvi vyšším než 200/μl léčených benralizumabem byla zaznamenána tendence ke zvýšení FEV₁ a ke zmírnění exacerbací. Je třeba provést další studie k ověření bezpečnosti a účinnosti léčby zacílené na IL-5 u pacientů s různými formami CHOPN, včetně ACOS.

ZÁVĚR

V několika studiích bylo prokázáno, že léčbu mepolizumabem dobře snášejí dospělí pacienti s eozinofilním astmatem [51**], [53,55,56**], [57] a s EGPA [81,89] po dobu tří měsíců až jednoho roku. Poznatky z poslední doby dokládají, že eozinofily hrají významnou roli při rejekci nádoru [7] a že s eozinofilií je spojeno několik typů hematologických a tkáňových nádorových onemocnění [90]. Předpokládá se, že cílené antieozinofilní léčebné strategie by mohly odhalit nebo dokonce urychlit progresi určitých nádorů u pacientů s hypereozinofilním syndromem [91]. Proto je třeba, aby bezpečnost cílené antieozinofilní léčby potvrdily dlouhodobé studie.

Úspěch nových biologických léčiv obecně, zejména inhibice dráhy IL-5, u astmatu velmi závisí na výběru vhodných pacientů. Ideálně by měli být pacienti vybíráni na základě snadno měřitelného biomarkeru. Počet eozinofilů v krvi nebo ve sputu zřejmě úzce souvisí s klinickou odpovědí na inhibici dráhy IL-5 u dospělých pacientů s eozinofilním astmatem [51**], [55,56**], [57]. Není jasné, zda je eozinofilie užitečným biomarkerem pro predikci účinnosti léčby

zacílené na IL-5R u pacientů s eozinofilní CHOPN. Dalšími biomarkery u astmatu by mohly být aktivovaný povrchový fenotyp eozinofilů, detekovaný průtokovou cytometrií [92], a zvýšené koncentrace IL-5 v krvi nebo ve sputu [93], solubilního IL-5Rα [94], EMR1 [21] a solubilního Siglec-8 [95]. Chtěli bychom navrhnout použití kombinace několika biomarkerů ke zlepšení strategie pro výběr pacientů s astmatem, CHOPN a ACOS reagujících na inhibitory dráhy IL-5. Již bylo prokázáno, že použití několika zánětlivých biomarkerů vede ke zlepšení predikce rizika kardiovaskulárních onemocnění [96].

Bylo naznačeno, že clusterová analýza může pomoci vymezit charakteristiky pacientů a odpověď na léčbu mepolizumabem [97*]. Je pravděpodobné, že v budoucnu budou biologické vzorky (např. krevní buňky, bioptické vzorky tkání, vzorky sputa) od pacientů s eozinofilními respiračními onemocněními analyzovány (např. pomocí biomarkerů, transkriptomů, genů, mikroRNA aj.) s cílem fenotypizovat pacienty tak, aby jim bylo možné léčit „ušit na míru“.

Těžké eozinofilní astma se může vyskytovat i u dětí. Farmakologická a biologická léčba různých forem astmatu se může u dětí a u dospělých lišit z důvodu rozdílných patogenetických mechanismů [36*], komorbidit (např. kardiovaskulárního postižení), farmakokinetiky a farmakodynamiky [98]. Probíhá otevřená studie, která se týká farmakokinetiky a farmakodynamiky mepolizumabu podávaného s.c. dětem ve věku 6–11 let s těžkým eozinofilním astmatem (NCT02377427). Tato studie by měla poskytnout informace o tom, zda je eozinofilie užitečným biomarkerem pro predikci účinnosti léčby zacílené na IL-5 u dětí s eozinofilním astmatem.

Omalizumab je schválen pro léčbu dospělých a adolescentů s těžkým astmatem. Bude třeba porovnat účinnost a nákladovou efektivitu léčby omalizumabem oproti inhibitorům dráhy IL-5 v léčbě dospělých a adolescentů s těžkým astmatem v populacích s dostupností obou biologických léčiv.

Benralizumab se s vysokou afinitou váže na doménu D1 IL-5Rα přítomného na lidských eozinofilech i bazofilech. Ačkoli eozinofily exprimují přibližně třikrát více IL-5Rα než bazofily, navozuje podání benralizumabu apoptózu jak eozinofilů, tak bazofilů [39]. Je možné, že benralizumab by mohl mít více vyjádřený účinek než monoklonální protilátka proti IL-5. Vzhledem k významu bazofilů a jejich mediátorů (např. IL-4, IL-3, leukotrienů, vaskulárních endoteliálních růstových faktorů aj.) v patogenezi alergických onemocnění [99–101] je navíc možné, že některé z příznivých klinických účinků benralizumabu u astmatu by mohly souviset s modulačním působením na tyto buňky.

Astma a CHOPN jsou odlišná chronická zánětlivá respirační onemocnění, charakterizovaná některými podobnými znaky a mnoha výraznými patofyziologickými odlišnostmi [84–86]. U 20–30 % pacientů s CHOPN bez anamnézy astmatu je eozinofilie v krvi a tkáních spojená se zvýšeným rizikem exacerbací [13,15,83]. V klinické studii II. fáze podávání benralizumabu nesnížilo počet exacerbací u pacientů s eozinofilní CHOPN [88*]. Budoucí studie by se měly zaměřit na vybrané skupiny pacientů s CHOPN, včetně ACOS.

Astma je význačným rysem EGPA. Dosud nebyl přijat konsensus ohledně navození remise a jejího udržení při EGPA. Předběžné výsledky naznačily, že léčba mepolizumabem je u pacientů s EGPA bezpečná a umožňuje snižovat potřebu

TABULKA 4. Příklady látek zacílených přímo nebo nepřímo na lidské eozinofily v preklinickém nebo klinickém výzkumu

Strategie	Cíl	Léčivo	Antieozinofilní účinek	Autoři/odkazy
proteiny na buněčném povrchu	Siglec-8	monoklonální protilátka anti-Siglec-8	apoptóza	Nutku a spol. [104], Bochner a spol. [105]
	CD172a		inhibice signalizace	Verjan Garcia a spol. [106]
	CD300a		aktivace inhibičního receptoru	Munitz a spol. [19] Munitz a spol. [107]
	receptor B podobný imunoglobulinům			
	$\alpha_4\beta_1$, $\alpha_4\beta_7$	natalizumab	zvýšení počtu eozinofilů v krvi a inhibice jejich hromadění ve tkáni	Abbas a spol. [108]
	integrin $\alpha_4\beta_7$	vedolizumab	žádný vliv	Soler a spol. [109]
	$\alpha_4\beta_7$, $\alpha_E\beta_7$	etrolizumab	není známo	
	CCR3	GW766944	blokování eozinofilů navozených chemokiny <i>in vitro</i> , žádný vliv <i>in vivo</i>	Neighbour a spol. [110]
	CD52	alemtuzumab	deplete eozinofilů <i>in vivo</i>	Wechsler a spol. [25]
	CD131	CSL311	není známo	
	CRTH2	OC000459 ACT-453859	snížení počtu eozinofilů ve tkáni blokáda CRTH2	Gehin a spol. [111] Legrand a spol. [20]
	EMR1	afukosylovaná monoklonální protilátka anti-EMR1	deplete eozinofilů u primátů	
	IL-4R α	dupilumab	snížení počtu eozinofilů v dýchacích cestách	Wenzel a spol. [112]
	IL-4R α	AMG-317	žádné snížení počtu eozinofilů v dýchacích cestách	Corren a spol. [113]
	receptor H4	UR-63325 JNJ 28610244		Salcedo a spol. [114], Dib a spol. [115]
antagonista solubilních mediátorů	eotaxin 1	berflimumab	inhibice aktivace eozinofilů zprostředkované eotaxinem 1 <i>in vitro</i>	Ding a spol. [116]
	IgE	omalizumab	snížení počtu eozinofilů v místech alergického zánětu a v periferní krvi	Detoraki a spol. [102]
	IL-4	altrakinept, pascolizumab, pitrakina	snížení počtu eozinofilů v místech alergického zánětu	Borish a spol. [117], Hart a spol. [118]
	IL-13	tralokinumab, lebrizumab, anrukizumab, RPC4046, QAX576	snížení počtu eozinofilů v krvi a v místech alergického zánětu	Blanchard a spol. [119], Maselli a spol. [120]
	TSIP	AMG 157	snížení počtu eozinofilů v krvi a v místech alergického zánětu	Gauvreau a spol. [121]
transkripční faktor	GATA3	SB010	snížení koncentrace IL-5 a pozdní astmatické odpovědi po alerginovém expozičním testu	Krug a spol. [103]

glukokortikoidů, aniž by ovlivňovala plicní funkce [89]. Pilotní studie [102] prokázala, že podávání omalizumabu vykazuje u pacientů s EGPA při poklesu počtu eozinofilů v krvi účinek šetřící glukokortikoidy a zlepšuje plicní funkce.

Závěrem lze shrnout, že léčba zacílená na IL-5 a IL-5R α se zdá být bezpečná a slibná pro krátkodobou a střednědobou léčbu vybraných dospělých pacientů s těžkým eozinofilním astmatem. Důležitou otázkou je dlouhodobá bezpečnost těchto látek, na kterou je třeba se zaměřit také ve světle nových poznatků o protinádorové aktivitě eozinofilů. Určení nových biomarkerů navíc k eozinofilii v krvi a ve sputu umožní lépe rozpoznávat pacienty s dobrou odpovědí na léčbu. Probíhající studie nám poskytnou informace o tom, zda je inhibice IL-5/IL-5R α bezpečná a účinná u dětí s eozinofilním astmatem a u vybraných pacientů s EGPA a CHOPN.

V současné době je předmětem klinického zkoušení několika biologických léčiv, malých molekul a DNA enzym specifický pro GATA3 (GATA vázající protein 3) [103*]; tyto látky by měly splnit kritéria pro individualizovanou nebo cílenou léčbu pacientů s eozinofilními respiračními onemocněními (tab. 4) [104–121]. V několika následujících letech by mohlo být ke klinickému použití schváleno několika biologických léčiv specificky zacílených na dráhu IL-5 u vybraných pacientů s eozinofilním zánětem. Toho bude patrně dosaženo při využití širšího spektra specifických biomarkerů, které umožní přesnější rozpoznání pacientů vhodných pro léčbu těmito biologickými léčivy [122*].

Prohlášení

Omlouváme se řadě autorů, kteří významně přispěli k rozvoji dané oblasti a jejichž práce zde nebyla citována z důvodu omezeného prostoru.

Finanční podpora a sponzorství

Tato práce byla částečně podpořena granty od Regione Campania CISI-Lab Project, CRÈME Project, TIMING Project a Associazione Ricerca Malattie Allergiche e Immunologiche (ARMIa).

Střet zájmů

Autoři neuvedli žádný střet zájmů.

ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- významné,
- mimořádně významné.

1. Ehrlich P. Beiträge zur Kenntnis der granulierten Bindegewebszellen und der eosinophilen Leukocythen. Arch Anat Physiol (Leipzig) 1879; 3:166–169.
2. Ehrlich P. Über die spezifischen Granulationen des Blutes. Arch Anat Physiol (Leipzig) 1879; 3:571–579.
3. Broughton SE, Nero TL, Dhagat U, et al. The betac2 receptor family: structural insights and their functional implications. Cytokine 2015; 74:247–258.
4. Khoury P, Grayson PC, Klion AD. Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. Nat Rev Rheumatol 2014; 10:474–483.
5. Landolina N, Gangwar RS, Levi-Schaffer F. Mast cells' integrated actions with eosinophils and fibroblasts in allergic inflammation: implications for therapy. Adv Immunol 2015; 125:41–85.
6. Mehta P, Furuta GT. Eosinophils in gastrointestinal disorders: eosinophilic gastrointestinal diseases, celiac disease, inflammatory bowel diseases, and parasitic infections. Immunol Allergy Clin North Am 2015; 35:413–437.
7. Carretero R, Sektioglu IM, Garbi N, et al. Eosinophils orchestrate cancer rejection by normalizing tumor vessels and enhancing infiltration of CD8(+) T cells. Nat Immunol 2015; 16:609–617.
8. Kay AB. The early history of the eosinophil. Clin Exp Allergy 2015; 45:575–582.

- Komplexní přehled o úloze eozinofilů u respiračních onemocnění.
- 9. Vaglia A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. Allergy 2013; 68:261–273.
- 10. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med 2012; 18:716–725.
- 11. Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. Nat Med 2012; 18:673–683.
- 12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.goldcopd.org/>.
- 13. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:1646–1652.
- 14. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184:662–671.
- 15. Hoppers JJ, Schouten JP, Weiss ST, et al. Asthma attacks with eosinophilia predict mortality from chronic obstructive pulmonary disease in a general population sample. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:1869–1874.
- 16. Bochner BS. Novel therapies for eosinophilic disorders. Immunol Allergy Clin North Am 2015; 35:577–598.
- Článek poskytuje vhled do mechanismů, které brání poškození eozinofily u člověka.
- 17. Hamann J, Koning N, Pouwels W, et al. EMR1, the human homolog of F4/80, is an eosinophil-specific receptor. Eur J Immunol 2007; 37:2797–2802.
- 18. Travers J, Rothenberg ME. Eosinophils in mucosal immune responses. Mucosal Immunol 2015; 8:464–475.
- 19. Munitz A, Bachelet I, Eliashar R, et al. The inhibitory receptor IRp60 (CD300a) suppresses the effects of IL-5, GM-CSF, and eotaxin on human peripheral blood eosinophils. Blood 2006; 107:1996–2003.
- 20. Legrand F, Tomasevic N, Simakova O, et al. The eosinophil surface receptor epidermal growth factor-like module containing mucin-like hormone receptor 1 (EMR1): a novel therapeutic target for eosinophilic disorders. J Allergy Clin Immunol 2014; 133:1439–1447.
- 21. Pujols L, Mullol J, Roca-Ferrer J, et al. Expression of glucocorticoid receptor alpha- and beta-isoforms in human cells and tissues. Am J Physiol Cell Physiol 2002; 283:C1324–C1331.
- 22. Hsu J, Saltoun CA, Avila PC. Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy in 2011. J Allergy Clin Immunol 2012; 129:646–652.
- 23. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. J Allergy Clin Immunol 2000; 105:651–663.
- 24. Dworski R, Simon HU, Hoskins A, et al. Eosinophil and neutrophil extracellular DNA traps in human allergic asthmatic airways. J Allergy Clin Immunol 2011; 127:1260–1266.
- 25. Wechsler ME, Fulkerson PC, Bochner BS, et al. Novel targeted therapies for eosinophilic disorders. J Allergy Clin Immunol 2012; 130:563–571.
- 26. Melo RC, Weller PF. Unraveling the complexity of lipid body organelles in human eosinophils. J Leukoc Biol 2014; 96:703–712.
- 27. Mazzeo C, Canas JA, Zafra MP, et al. Exosome secretion by eosinophils: a possible role in asthma pathogenesis. J Allergy Clin Immunol 2015; 135:1603–1613.
- 28. Kita H. Eosinophils: multifaceted biological properties and roles in health and disease. Immunol Rev 2011; 242:161–177.
- 29. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. Nat Rev Immunol 2013; 13:9–22.
- 30. Nissim Ben Efraim AH, Levi-Schaffer F. Roles of eosinophils in the modulation of angiogenesis. In: Marone G, Granata F, editors. Angiogenesis, lymphangiogenesis and clinical implications. Chem Immunol Allergy, Basel: Karger; 2014. pp. 138–154.
- 31. Klion AD, Nutman TB. The role of eosinophils in host defense against helminth parasites. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:30–37.
- 32. Wu D, Molofsky AB, Liang HE, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. Science 2011; 332:243–247.
- 33. Chu VT, Frohlich A, Steinhilber G, et al. Eosinophils are required for the maintenance of plasma cells in the bone marrow. Nat Immunol 2011; 12:151–159.
- 34. Patella V, de Crescenzo G, Marino I, et al. Eosinophil granule proteins activate human heart mast cells. J Immunol 1996; 157:1219–1225.
- 35. Varricchi G, Harker J, Borriello F, et al. T follicular helper (T_{fh}) cells in normal immune responses and in allergic disorders. Allergy 2016 (v tisku).
- 36. Saglani S, Lloyd CM. Eosinophils in the pathogenesis of paediatric severe asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014; 14:143–148.
- Studie se zabývá úlohou eozinofilů u těžkého astmatu u dětí – významným klinickým problémem, kde se použití biologické léčby jeví skutečně potřebným.
- 37. Gleich GJ, Klion AD, Lee JJ, et al. The consequences of not having eosinophils. Allergy 2013; 68:829–835.
- 38. Rosas M, Dijkers PF, Lindemans CL, et al. IL-5-mediated eosinophil survival requires inhibition of GSK-3 and correlates with beta-catenin relocalization. J Leukoc Biol 2006; 80:186–195.

39. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1344–1353.
40. Phillips C, Coward WR, Pritchard DI, et al. Basophils express a type 2 cytokine profile on exposure to proteases from helminths and house dust mites. *J Leukoc Biol* 2003; 73:165–171.
41. Fallon PG, Ballantyne SJ, Mangan NE, et al. Identification of an interleukin (IL)-25-dependent cell population that provides IL-4, IL-5, and IL-13 at the onset of helminth expulsion. *J Exp Med* 2006; 203:1105–1116.
42. Nussbaum JC, Van Dyken SJ, von Moltke J, et al. Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis. *Nature* 2013; 502:245–248.
43. DeKruyff RH, Yu S, Kim HY, et al. Innate immunity in the lung regulates the development of asthma. *Immunol Rev* 2014; 260:235–248.
44. Shahabuddin S, Ponath P, Schleimer RP. Migration of eosinophils across endothelial cell monolayers: interactions among IL-5, endothelial-activating cytokines, and C-C chemokines. *J Immunol* 2000; 164:3847–3854.
45. Ochiai K, Kagami M, Matsumura R, et al. IL-5 but not interferon-gamma (IFN-gamma) inhibits eosinophil apoptosis by up-regulation of bcl-2 expression. *Clin Exp Immunol* 1997; 107:198–204.
46. Dahinden CA, Rihs S, Ochsenberger B. Regulation of cytokine expression by human blood basophils. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113:134–137.
47. Hamid Q, Azzawi M, Ying S, et al. Expression of mRNA for interleukin-5 in mucosal bronchial biopsies from asthma. *J Clin Invest* 1991; 87:1541–1546.
48. Robinson D, Hamid Q, Bentley A, et al. Activation of CD4+ T cells, increased Th2-type cytokine mRNA expression, and eosinophil recruitment in bronchoalveolar lavage after allergen inhalation challenge in patients with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:313–324.
49. Humbert M, Corrigan CJ, Kimmitt P, et al. Relationship between IL-4 and IL-5 mRNA expression and disease severity in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:704–708.
50. Ying S, Meng Q, Zeibecoglou K, et al. Eosinophil chemotactic chemokines (eotaxin, eotaxin-2, RANTES, monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3), and MCP-4), and C-C chemokine receptor 3 expression in bronchial biopsies from atopic and nonatopic (Intrinsic) asthmatics. *J Immunol* 1999; 163:6321–6329.
51. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371:1189–1197.
- Práce poskytuje výsledky studie SIRIUS, jejímž primárním výsledným ukazatelem byl účinek mepolizumabu šestiřící glukokortikoidy u dospělých pacientů léčených pro těžké astma.
52. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:1125–1132.
53. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360:973–984.
54. Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, et al. Effect of SCH55700, a humanized antihuman interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1655–1659.
55. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009; 360:985–993.
56. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371:1198–1207.
- Práce nabízí výsledky studie MENSA, jejímž primárním výsledným ukazatelem byl vliv mepolizumabu na četnost exacerbací u těžkého astmatu u více než 500 dospělých.
57. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380:651–659.
58. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, et al. Eosinophil's role remains uncertain as antiinterleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:199–204.
59. Verzegnassi F. Hypereosinophilic syndrome and mepolizumab. *N Engl J Med* 2008; 358:2838–2840.
60. Basu A, Dalal A, Canonica GW, et al. The use of mepolizumab: healthcare resources and costs versus placebo in a clinical trial setting. *Value Health* 2016 (v tisku).
61. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1133–1141.
62. Wang YH, Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin, OX40-ligand, and interleukin-25 in allergic responses. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:798–806.
63. Busse WW, Kotal R, Gossage D, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1237–1244.
64. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, et al. Benralizumab, an antiinterleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014; 2:879–890.
- Práce poskytuje výsledky randomizované, kontrolované, dvojitě zaslepené, dávku určující studie fáze IIb o léčbě těžkého astmatu, jejímž primárním výsledným ukazatelem byl účinek benralizumabu na roční četnost exacerbací u osob s eozinofilií po ročním sledování.
65. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:1086–1096.
66. Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, et al. A randomized trial of benralizumab, an antiinterleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med* 2015; 33:14–20.
67. McClorey G, Wood MJ. An overview of the clinical application of antisense oligonucleotides for RNA-targeting therapies. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 24:52–58.
68. Uguccioni M, Mackay CR, Ochsenberger B, et al. High expression of the chemokine receptor CCR3 in human blood basophils. Role in activation by eotaxin, MCP-4, and other chemokines. *J Clin Invest* 1997; 100:1137–1143.
69. Romagnani P, De Paulis A, Beltrame C, et al. Tryptase-chymase double-positive human mast cells express the eotaxin receptor CCR3 and are attracted by CCR3-binding chemokines. *Am J Pathol* 1999; 155:1195–1204.
70. Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW, et al. Antisense therapy against CCR3 and the common beta chain attenuates allergen-induced eosinophilic responses. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:952–958.
71. Gauvreau GM, Pageau R, Seguin R, et al. Dose-response effects of TPI ASM8 in asthmatics after allergen. *Allergy* 2011; 66:1242–1248.
72. Imaoka H, Campbell H, Babirad I, et al. TPI ASM8 reduces eosinophil progenitors in sputum after allergen challenge. *Clin Exp Allergy* 2011; 41:1740–1746.
73. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27:277–301.
74. Jakiela B, Szczeklik W, Plutecka H, et al. Increased production of IL-5 and dominant Th2-type response in airways of Churg-Strauss syndrome patients. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51:1887–1893.
75. Zwerina J, Bach C, Martorana D, et al. Eotaxin-3 in Churg–Strauss syndrome: a clinical and immunogenetic study. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50:1823–1827.
76. Terrier B, Bieche I, Maisonobe T, et al. Interleukin-25: a cytokine linking eosinophils and adaptive immunity in Churg–Strauss syndrome. *Blood* 2010; 116:4523–4531.
77. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): clinical characteristics and long-term follow-up of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013; 65:270–281.
78. Szczeklik W, Sokolowska BM, Zuk J, et al. The course of asthma in Churg–Strauss syndrome. *J Asthma* 2011; 48:183–187.
79. Marone G, Patella V, de Crescenzo G, et al. Immunological interactions between human eosinophils and cardiac mast cells. *Chem Immunol* 2000; 76:118–133.
80. Kahn JE, Grandpeix-Guyodo C, Marrou I, et al. Sustained response to mepolizumab in refractory Churg–Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:267–270.
81. Moosig F, Gross WL, Herrmann K, et al. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg–Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2011; 155:341–343.
82. Bateman ED, Reddel HK, van Zyl-Smit RN, et al. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? *Lancet Respir Med* 2015; 3:719–728.
83. Bafadhel M, Davies L, Calverley PM, et al. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. *Eur Respir J* 2014; 44:789–791.
84. Barrecheuren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21:74–79.
85. Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373:1241–1249.
86. Barnes PJ. Therapeutic approaches to asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:531–545.
87. Reddel HK. Treatment of overlapping asthma-chronic obstructive pulmonary disease: can guidelines contribute in an evidence-free zone? *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:546–552.
88. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA Jr, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med* 2014; 2:891–901.
- Práce uvádí výsledky randomizované, kontrolované, dvojitě zaslepené studie II. fáze v léčbě CHOPN, jejímž primárním výsledným ukazatelem byl účinek benralizumabu na výskyt akutních exacerbací CHOPN u pacientů s eozinofilií a CHOPN.
89. Kim S, Marigowda G, Oren E, et al. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg–Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1336–1343.

90. Simson L, Ellyard JI, Dent LA, et al. Regulation of carcinogenesis by IL-5 and CCL11: a potential role for eosinophils in tumor immune surveillance. *J Immunol* 2007; 178:4222–4229.
91. Roufosse F, de Lavarelle A, Schandene L, et al. Mepolizumab as a corticosteroid-sparing agent in lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:828–835.
92. Bochner BS. Systemic activation of basophils and eosinophils: markers and consequences. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:S292–S302.
93. Simon HU, Plotz SG, Dummer R, et al. Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. *N Engl J Med* 1999; 341:1112–1120.
94. Wilson TM, Maric I, Shukla J, et al. IL-5 receptor alpha levels in patients with marked eosinophilia or mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:1086–1092.
95. Na HJ, Hamilton RG, Klion AD, et al. Biomarkers of eosinophil involvement in allergic and eosinophilic diseases: review of phenotypic and serum markers including a novel assay to quantify levels of soluble Siglec-8. *J Immunol Methods* 2012; 383:39–46.
96. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008; 358:2107–2116.
97. Ortega H, Li H, Suruki R, et al. Cluster analysis and characterization of response to mepolizumab. A step closer to personalized medicine for patients with severe asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11:1011–1017.
- Statistická analýza prováděná s cílem poskytnout/navrhnout nejvhodnější prediktivní biomarkery pro odpovídavost na léčbu v klinické praxi.
98. Anderson WC 3rd, Szeffler SJ. New and future strategies to improve asthma control in children. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:848–859.
99. Borriello F, Granata F, Marone G. Basophils and skin disorders. *J Invest Dermatol* 2014; 134:1202–1210.
100. Marone G, Galli SJ, Kitamura Y. Probing the roles of mast cells and basophils in natural and acquired immunity, physiology and disease. *Trends Immunol* 2002; 23:425–427.
101. Varricchi G, Granata F, Loffredo S, et al. Angiogenesis and lymphangiogenesis in inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:144–153.
102. Detoraki A, Di Capua L, Varricchi G, et al. Omalizumab in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a 36-month follow-up study. *J Asthma* 2015; 1–6.
103. Krug N, Hohlfeld JM, Kirsten AM, et al. Allergen-induced asthmatic responses modified by a GATA3-specific DNase. *N Engl J Med* 2015; 372:1987–1995.
- Studie vyzdvihuje nové možnosti intervence u alergického astmatu s použitím modelu alergenového provokačního testu.
104. Nutku E, Aizawa H, Hudson SA, Bochner BS. Ligation of Siglec-8: a selective mechanism for induction of human eosinophil apoptosis. *Blood* 2003; 101:5014–5020.
105. Bochner BS. Siglec-8 on human eosinophils and mast cells, and Siglec-F on murine eosinophils, are functionally related inhibitory receptors. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:317–324.
106. Verjan Garcia N, Umamoto E, Saito Y, et al. SIRPalpha/CD172a regulates eosinophil homeostasis. *J Immunol* 2011; 187:2268–2277.
107. Munitz A, McBride ML, Bernstein JS, Rothenberg ME. A dual activation and inhibition role for the paired immunoglobulin-like receptor B in eosinophils. *Blood* 2008; 111:5694–5703.
108. Abbas M, Lalive PH, Chofflon M, et al. Hypereosinophilia in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *Neurology* 2011; 77:1561–1564.
109. Soler D, Chapman T, Yang LL, et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330:864–875.
110. Neighbour H, Boulet LP, Lemiere C, et al. Safety and efficacy of an oral CCR3 antagonist in patients with asthma and eosinophilic bronchitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Allergy* 2014; 44:508–516.
111. Gehin M, Strasser DS, Zisowsky J, et al. A novel CRTH2 antagonist: Single- and multiple-dose tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ACT-453859 in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2015; 55:787–797.
112. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013; 368:2455–2466.
113. Corren J, Busse W, Meltzer EO, et al. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4Ralpha antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:788–796.
114. Salcedo C, Pontes C, Merlos M. Is the H4 receptor a new drug target for allergies and asthma? *Front Biosci (Elite Ed)* 2013; 5:178–187.
115. Dib K, Perecko T, Jenei V, et al. The histamine H4 receptor is a potent inhibitor of adhesion-dependent degranulation in human neutrophils. *J Leukoc Biol* 2014; 96:411–418.
116. Ding C, Li J, Zhang X. Bertilimumab Cambridge Antibody Technology Group. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5:1213–1218.
117. Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1816–1823.
118. Hart TK, Blackburn MN, Brigham-Burke M, et al. Preclinical efficacy and safety of pascolizumab (SB 240683): a humanized anti-interleukin-4 antibody with therapeutic potential in asthma. *Clin Exp Immunol* 2002; 130:93–100.
119. Blanchard C, Mishra A, Saito-Akei H, et al. Inhibition of human interleukin-13-induced respiratory and oesophageal inflammation by anti-human-interleukin-13 antibody (CAT-354). *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1096–1103.
120. Maselli DJ, Keyt H, Rogers L. Profile of lebrikizumab and its potential in the treatment of asthma. *J Asthma Allergy* 2015; 8:87–92.
121. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* 2014; 370:2102–2110.
122. Chiappori A, De Ferrari L, Folli C, et al. Biomarkers and severe asthma: a critical appraisal. *Clin Mol Allergy* 2015; 13:20.
- Nejnovější komplexní přehled biomarkerů, jejich možného významu a využití k rozpoznání respondérů na biologická léčiva v klinické praxi.