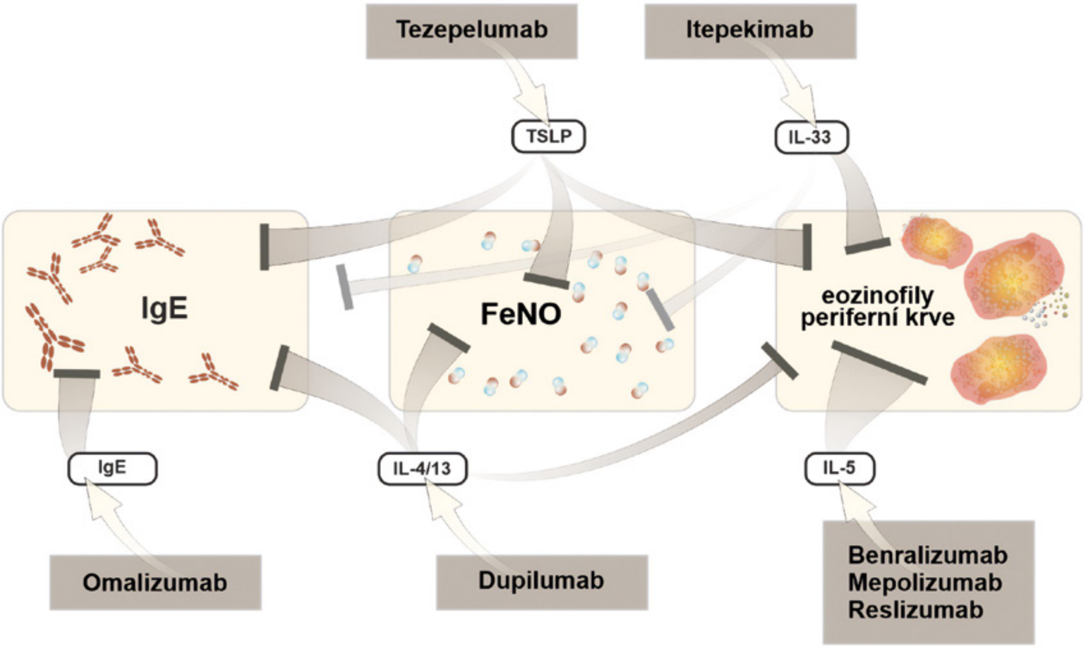
Obr. 1. *Přehledové schéma účinku alarminů a regulace T2-high cytokinů (12)*



schopny taktéž produkovat cytokiny typu alarminů, čímž dále přispívají k zánětlivému onemocnění dýchacích cest T2-high typu zánětu.

V současnosti vyvstává otázka, zda místo blokování prozánětlivých cytokinů či jejich receptorů pro IL4/13, IL5 či neutralizací IgE protilátek není výhodnější cílit na epiteliální alarminy („upstream" cytokiny), jako jsou IL-33, thymický stromální lymfopoetin a IL-25 jako určité řešení heterogenity imunologické podstaty respiračního zánětu. Stávající biologika zaměřená na cytokinové cesty IL-5 a IL-4/13 dle systematických přehledů (Cochran databáze) dokladovaly zlepšení četnosti exacerbací přibližně o 60 % až 70 %, stejně tak snížení systémové kortikoidní terapie přibližně o 50 % dávky (5, 6). Stejně tak bylo dokladováno zlepšení FEV1 (usilovný výdechový objem v l/s) a ACQ (Asthma Control Questionnaire), i když na nižším stupni statistické významnosti (dle užité terapie a kromě supre-respondérů) (7, 8, 9, 10, 11).

Randomizované kontrolované klinické studie dokladovaly klinický přínos v léčbě eozinofilního astmatu, pokud byla aplikací biologických protilátek blokována dráha cytokinů TSLP a IL-33. Alarminy se tak stávají novými cíli pro léčbu těžkého astmatu.

Anti-TSLP terapie (tezepelumab)

Thymický stromální lymfopoetin (TSLP) je klíčový epiteliální alarmin, který, zapojený do vazby antigen prezentujících buněk a vede k aktivaci tzv. „downstream" T2 prozánětlivých cytokinů včetně IL-4, IL-5 a IL-13. U typu eozinofilního astmatu TSLP aktivuje dráhy zahrnující TH2 lymfocyty, bazofily a žírné buňky s nárůstem tkáňové eozinofilie. TSLP je také schopen přímo stimulovat mastocyty k produkci T2 cytokinů, přičemž mastocyty jsou schopny produkovat množství TSLP při „zesíťování" IgE protilátek na svém buněčném povrchu (23–25). Souběžně je TSLP schopen interakce mezi epitelem dýchacích cest a imunokompetentními buňkami, které nejsou přímo zapojeny do T2 typu zánětu (24). Podílí se tedy na aktivaci T2-high typu zánětu (eozinofilního) i T2-low zánětu (neutrofilního). Z výše uvedených důvodu se jeví blokace TSLP jako klinicky žádoucí.

Monoklonální protilátkou (IgG2λ) namířenou proti TSLP je tezepelumab, který se specificky váže na jeho vazebné místo a brání tak interakci s receptorem. Blokování TSLP tezepelumabem snižuje široké spektrum biomarkerů a cytokinů spojených se zánětem dýchacích cest, jedná se o eozinofily v krvi i submukóze dýchacích cest, IgE, FeNO, IL-5 i IL-13 a další (13, 14, 15). Výbor pro humánní léčivé přípravky EMA v červenci 2022 doporučil ke schválení tezepelumab pro doplňkovou léčbu u dospělých a dospívajících pacientů s těžkým astmatem. Léčebný přípravek je registrován pod názvem Tezspire (AstraZeneca), v této fázi je jednáno v ČR o jeho úhradě.

Ve fázi 2 b studie PATHWAY trvající 52 týdnů tezepelumab v dávce 210 mg s. c. každé 4 týdny snížil celkový počet exacerbací o 71 % (16). Signifikantní redukce exacerbací byla pozorována u pacientů s T2-high i T2-low typem zánětu (děleno dle hodnot eozinofilů v periferní krvi více než 250 nebo < 250 buněk/µl nebo FeNO < 24 nebo více než 24 ppb. Kromě toho byl účinek tezepelumabu dokladován na snížení eozinofilů, FeNO a celkového IgE ve srovnání s placebem, z čehož vyplývá široké spektrum účinku na cytokinovou dráhu IL-4 (IgE), IL-13 (FeNO) a IL-5 (eozinofily). Redukce počtu eozinofilů v periferní krvi však nebyla tak zásadní jako u anti-IL5 biologické léčby (snížení ve výši průměrného poklesu přibližně 150 bb/µl z průměrné výchozí hodnoty 365 bb/µl). V následné 3. fázi exacerbační studie NAVIGATOR byly potvrzeny předchozí výsledky, po dobu 52 týdnů, tezepelumab 210 mg významně snížil počet exacerbací o 56 % (17, 18).

Tezepelumab také přinesl signifikantní zlepšení v dalších sekundárních cílech studie včetně FEV1 (+ 130 ml) a v kvalitě života dle dotazníků. Stejně jako ve studii PATHWAY došlo ke snížení T2 biomarkrů s poklesem FeNO, AEC a celkového IgE ve srovnání s placebem. V „post hoc" analýze bylo dokladováno, že redukce exacerbací byla ve větší míře