

jeden pozitivní biomarker, 59 % mělo dvojnásobnou pozitivitu a 27 % bylo trojnásobně pozitivní (hranice byly: AEC \geq 300/ μ l, FeNO \geq 25 ppb a IgE \geq 75 kU/l) (48). V jiné průřezové analýze výchozích dat celkové populace nemocných s astmatem splňovalo 78 % charakteristiky alergického astmatu (potenciálně způsobilých pro anti-IgE terapii), 39,5 % z nich by však mělo reagovat i na antieozinofilní léčbu (anti-IL-5(R)). A ze 40,6 % pacientů s eozinofilním astmatem (pravděpodobní respondéři na anti-IL-5(R) terapii) by 75,8 % z nich mohlo potenciálně reagovat na léčbu anti-IgE díky přítomné alergické reaktivitě (49). Všechna biomarkerová vyšetření jsou navíc v čase nestabilní, a je tudíž obtížné stanovit jednoduchou a všeobjímající interpretaci příslušných nálezů (50).

Klinická povaha onemocnění (fenotyp) je vždy směsí odlišných patogenetických procesů (endotypy), které se mohou různě kombinovat (51). Tato redundance může rezultovat v nedostatečnou účinnost léčby, která cílí na jeden konkrétní imunologický proces. Není proto překvapivé, že i správně indikovaná biologická léčba dokáže redukovat těžké exacerbace astmatu pouze o 30–50 % (52). Antieozinofilní léčba namířená proti IL-5(R) u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem je účinná jen u cca 83 % nemocných (69 % respondérů a pouze asi 14 % superrespondérů definovaných klinickým, laboratorním a spirometrickým zlepšením) (53). Ačkoli jsou klinické a laboratorní charakteristiky pacientů potenciálně vhodných pro anticytokinovou (anti-IL-5) nebo antireceptorovou (anti-IL-5R) léčbu prakticky stejné, důsledky použití jednotlivých biologik se výrazně liší. Stejně tak je i nestejná povaha tzv. průlomových exacerbací v případech selhání léčby (54, 55) vyžadující rozdílné terapeutické řešení (56). Kromě toho pouze u 30,12 % pacientů s astmatem léčených mepolizumabem a u 40 % pacientů léčených benralizumabem je onemocnění po 12 měsících léčby uvedeno do kompletní remise (57–59).

Řešení všech výše uvedených limitací úspěšné biologické léčby těžkého astmatu vyžaduje podrobnější pochopení imunopatogeneze choroby. Současné používané biomarkery zjevně nejsou dostatečné k identifikaci superrespondérů mezi všemi pacienty

s těžkým astmatem, a poskytují pouze rozmazaný obraz endo/ fenotypu onemocnění. Na druhou stranu máme k dispozici důkazy, že např. zvýšený počet hypodenzních/aktivovaných eozinofilů v periferní krvi je patognomickým rysem eozinofilního bronchiálního astmatu (40), vykazujícího jistou míru korelace s antigenní expozicí dýchacích cest (32) a se závažností onemocnění (34). Fenotypové změny eozinofilů (60) jsou pravděpodobně v souladu s možnou dysregulací rezidentních a zánětlivých eozinofilů (rEos/iEos) v průběhu vzniku a rozvoje astmatu (5).

Příslušné buněčné populace mohou být navíc relativně snadno detekovatelné v periferní krvi a deregulace jejich poměrů např. může odrážet alergickou stimulaci u pacientů s alergickým astmatem (42) nebo přítomnost komorbidit, jako je CRSwNP (36). Tato vyšetření mohou tedy pravděpodobně mít potenciál zpřesnit naše rozhodovací algoritmy pro volbu biologické léčby (6), a proto jsou další klinická data podporující tuto hypotézu očekávána s velkými nadějemi.

Závěr

Eozinofily představují fascinující buněčnou populaci s rozsáhlým polem působení v lidském těle. Naše chápání jejich role ve specifických patologiích se za posledních 20 let exponenciálně rozšířilo a vedlo k vývoji cílené antieozinofilní biologické terapie založené na interakci buď s hlavním růstovým faktorem eozinofilů (IL-5), nebo s povrchovými molekulami eozinofilů (IL-5R α). Obě léčebné modalities se nicméně liší jak v klinických, tak biologických a laboratorních dopadech. Přestože se vyšetření eozinofilů v periferní krvi stalo nezbytnou podmínkou diagnostiky a fenotypizace astmatu, izolované stanovení jejich počtu vykresluje složité biologické procesy jen v hrubých rysech a je nedostatečné pro rozhodnutí, který léčebný postup má větší šanci na úspěšnou kontrolu astmatu nebo dokonce na navození klinické či kompletní remise. Věříme, že funkční a fenotypová charakteristika cirkulujících či tkáňových eozinofilů může přispět k řešení alespoň některých klinických otázek.

LITERATURA

- Lee JJ, Jacobsen EA, McGarry MP, et al. Eosinophils in health and disease: The LIAR hypothesis. *Clinical and Experimental Allergy*. 2010;40:563-575.
- Van Hulst G, Bureau F, Desmet CJ. Eosinophils as drivers of severe eosinophilic asthma: Endotypes or plasticity? *Int J Mol Sci*. 2021;22:10150.
- Loktionov A. Eosinophils in the gastrointestinal tract and their role in the pathogenesis of major colorectal disorders. *World J Gastroenterol*. 2019; 25:3503-3526.
- Qiu Y, Nguyen KD, Odegaard JI, et al. Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat. *Cell*. 2014;157:1292-1308.
- Mesnil C, Raulier S, Paulissen G, et al. Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *Journal of Clinical Investigation* 2016;126:3279-3295.
- Rothenberg ME. A hidden residential cell in the lung. *Journal of Clinical Investigation*. 2016;126:3185-3187.
- Marichal T, Mesnil C, Bureau F. Homeostatic Eosinophils: Characteristics and Functions. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:1-6.
- Abdala-Valencia H, Coden ME, Chiarella SE, et al. Shaping eosinophil identity in the tissue contexts of development, homeostasis, and disease. *J Leukoc Biol*. 2018;104:95-108.
- Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:746-760.
- Fabre V, Beiting DP, Bliss SK, et al. Eosinophil deficiency compromises parasite survival in chronic nematode infection. *J Immunol*. 2009;182:1577-83.
- McBrien CN, Menzies-Gow A. The Biology of Eosinophils and Their Role in Asthma. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:1-14.
- Acharya KR, Ackerman SJ. Eosinophil granule proteins: Form and function. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289:17406-17415.
- Melo RCN, Weller PF. Contemporary understanding of the secretory granules in human eosinophils. *J Leukoc Biol*. 2018;104:85-93.
- Persson C, Uller L. Theirs but to die and do: primary lysis of eosinophils and free eosinophil granules in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:628-633.
- Mukherjee M, Bulir DC, Radford K, et al. Sputum autoantibodies in patients with severe eosinophilic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018;141:1269-1279.
- Drake MG, Bivins-Smith ER, Proskocil BJ, et al. Human and mouse eosinophils have antiviral activity against parainfluenza virus. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;55:387-394.
- Ramirez GA, Yacoub MR, Ripa M, et al. Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review. *Biomed Res Int*. 2018;2018:28.
- Mukherjee M, Lacy P, Ueki S. Eosinophil extracellular traps and inflammatory pathologies-untangling the web! *Front Immunol*. 2018;9:2763.
- Humbles AA, Lloyd CM, McMillan SJ, et al. A Critical Role for Eosinophils in Allergic Airways Remodeling. *Science* (1979). 2004;305:1776-1779.
- Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2022;386:157-171.
- Global Initiative For Asthma (GINA). DIFFICULT-TO-TREAT SEVERE ASTHMA in adolescent and adult patients GINA Pocket Guide For Health Professionals Diagnosis and Management. 2019.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 update). Global Initiative for Asthma. 2022;1-186.