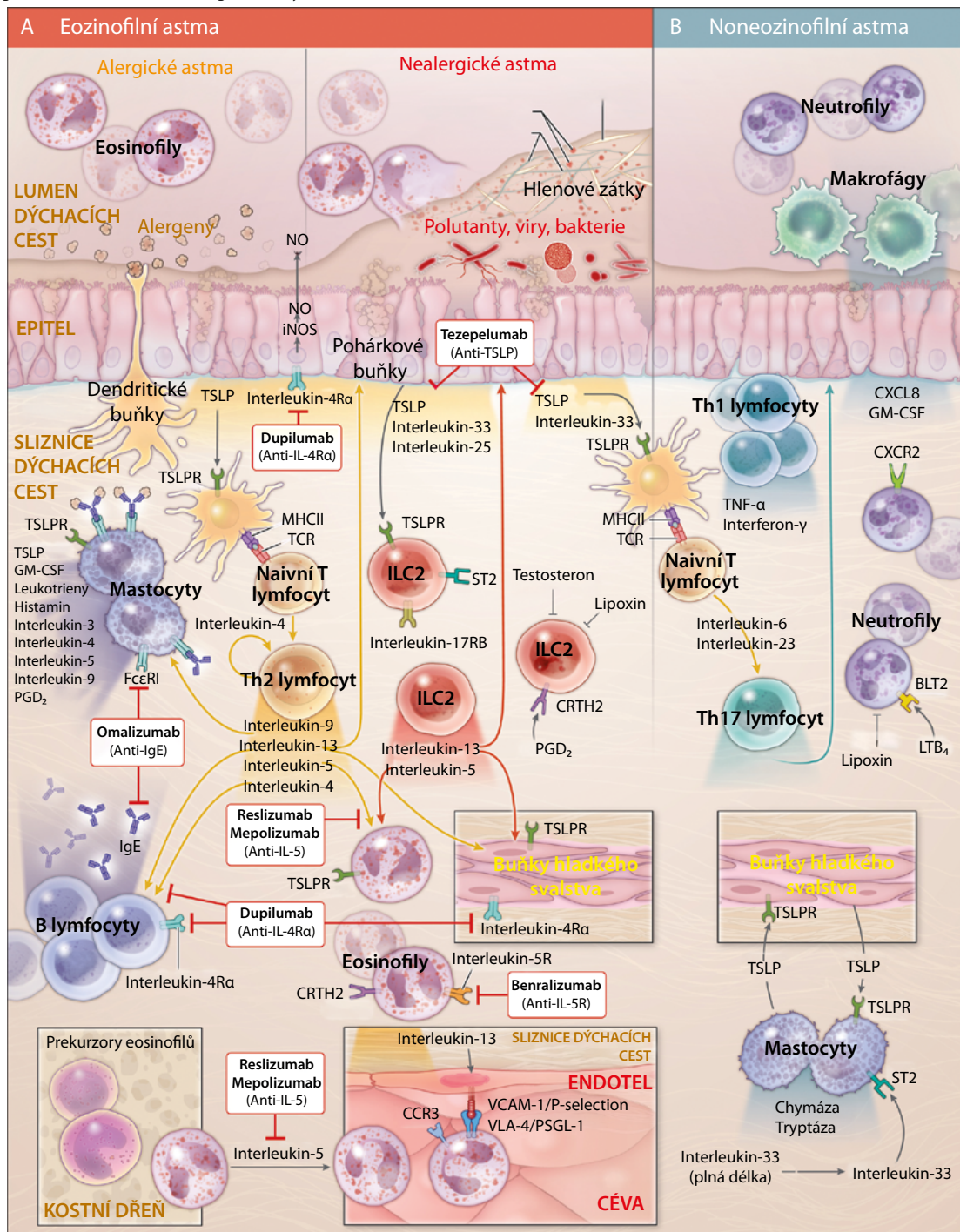


Obr. 2. Patogeneze astmatu a cíle biologické léčby astmatu



V segmentu A a B je zobrazena zánětlivá kaskáda u jednotlivých fenotypů astmatu. **Segment A – eozinofilní astma** (alergické a nealergické). Při vystavení alergenům (typicky u alergického eozinofilního astmatu) nebo virům, bakteriím, polutantům či jiným antigenům uvolní epitelové buňky dýchacích cest alarminy (epitelové cytokiny – např. IL-25, IL-33, TSLP). U pacientů s alergickým astmatem dendritické buňky prezentují inhalované vzdušné alergeny (např. roztoče, zvířecí srst nebo pyl) spolu s kostimulačními molekulami paměťovým CD4+ pomocným T lymfocytům typu 2 (Th2), které exprimují antigenně specifické T buněčné receptory (TCR) a po aktivaci reagují alerg. specifickým způsobem. U eozinofilního nealergického astmatu aktivují alarminy a některé eikosanoidy přirozené lymfoidní buňky typu 2 (ILC2). Th2 lymfocyty i ILC2 produkují cytokiny typu 2 IL-4, IL-5 a IL-13. IL-4 hraje roli v diferenciaci naivních CD4+ T lymfocytů na Th2 lymfocyty a následně řídí i izotypový přesmyk k IgE v B lymfocytech. IL-5 ovlivňuje proliferaci a diferenciaci eozinofilů v kostní dřeni, prodlužuje přežívání eozinofilů a aktivuje eozinofily, které uvolňují leukotrieny a toxická granula, což způsobuje poškození tkáně, chronický zánět dýchacích cest a vede k akutním exacerbacím astmatu. IL-13 indukce expresi indukci syntázy oxidu dusnatého (iNOS) v epitelálních buňkách, což lze zjistit změněním zvýšené frakce vydechaného oxidu dusnatého (FeNO), interleukin-13 také vyvolává hypersekreci hlenu (s tvorbou hlenových zátek a působením bronchiální obstrukce) a stimuluje kontrakci buněk hladkého svalstva dýchacích cest. IL-4 a IL-13 se rovněž podílí na atrakci eozinofilů z krevního oběhu do sliznice dýchacích cest.

Segment B – Non-eozinofilní astma. CD4+ T lymfocyty typu 1 a 17 (Th1 a Th17) stimulují neutrofilní zánět prostřednictvím tumor nekrotizujícího faktoru (TNF- α), interferonu- γ , IL-6, IL-17A a CXCL8 (CXC motif chemokine ligand 8). Alarminy TSLP a IL-33 se mohou podílet na komunikaci mezi žírnými buňkami a buňkami hladkého svalstva dýchacích cest, což přispívá k hyperreaktivitě dýchacích cest.

Vysvětlivky zkratk: BLT2 – receptor 2 pro leukotrien B4 (LTB4), CCR3 – C-C chemokinový receptor typu 3, CRTH2 – receptor 2 pro prostaglandin D2. CXCR2 – CXC chemokinový receptor 2, Fc ϵ R1 – vysokoafinitivní receptor pro Fc oblast IgE, GM-CSF – faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů, IL – interleukin, PSGL-1 – P-selektivní glykoproteinový ligand 1, RANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted - regulovaný při aktivaci, exprimovaný a vylučovaný T-lymfocyty), ST2 – supresor tumorigenicity 2, TSLP – thymický stromální lymfopoetin, TSLPR – receptor pro TSLP, VCAM-1 – adhezní molekula 1 vaskulárních buněk, VLA-4 – velmi pozdní antigen 4.

Zdroj obrázku: Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. N Engl J Med. 2022 Jan 13;386(2):157-171.