



Le citochine o i loro antagonisti nel trattamento dell'asma*

Paul M. O'Byrne, MB, FCCP

Le citochine dei T helper (Th) di tipo 2, in particolare l'interleuchina (IL)-4, IL-5 e IL-13 possono essere importanti nello sviluppo dell'asma allergico. Gli anticorpi monoclonali umanizzati (MoAb) contro IL-5 ed un recettore umano solubile ricombinante IL-4 (sIL-4R) sono stati sviluppati come possibili trattamenti. Questi approcci non sono ancora stati dimostrati essere utili nei pazienti con asma persistente. Questo può suggerire che né IL-4 né IL-5 siano importanti nella patogenesi dell'asma. Tuttavia, c'è insufficiente informazione sull'efficacia di sIL-4R e di anti-IL-5 MoAb nell'asma per trarre qualsiasi definitiva conclusione sull'importanza di queste citochine Th2. Inoltre, la somministrazione delle citochine potenzialmente antinfiammatorie IL-12 e di interferone- γ non ha dimostrato benefici nei pazienti asmatici. Al contrario, il trattamento dell'asma grave steroideo orale-dipendente con il recettore solubile del tumor necrosis factor- α ha dimostrato dei risultati molto promettenti, suggerendo che questa citochina giochi un ruolo importante nella persistenza dell'asma grave.

(CHEST Edizione Italiana 2006; 3:53-59)

Parole chiave: iperreattività delle vie aeree; asma; interferone- γ ; interleuchina-4; interleuchina-5; interleuchina-13; tumor necrosis factor- α

Abbreviazioni: AHR = iperresponsività delle vie aeree; hMoAb = anticorpo monoclonale umano; IFN = interferone; IL = interleuchina; IL-4R = recettore dell'interleuchina-4; sIL-4R = recettore solubile dell'interleuchina-4; TGF = fattore di trasformazione della crescita; Th = T helper; TNF = tumor necrosis factor

Negli ultimi 20 anni c'è stato un enorme incremento nella comprensione del ruolo fondamentale delle citochine nell'iniziazione e nella persistenza dell'infiammazione allergica nell'asma e nel causare i cambiamenti strutturali delle vie aeree, con le associate anomalie fisiologiche che caratterizzano questa patologia. Questa ricerca originò dalle importanti scoperte di Parish e Luckhurst,¹ che riportaro-

no che le cellule T dalle vie aeree, ma non dal sangue periferico, che erano ottenute dai soggetti asmatici, rilasciavano mediatori che promuovevano la chemiochinesi e la chemiotassi degli eosinofili, ma non la chemiochinesi e la chemiotassi dei neutrofili. Successivamente, uno studio fondamentale di Mosmann e coll.² identificò dei sottotipi di cellule T helper (Th) (definiti Th1 e Th2) nei topi, identificando un differente assetto di citochine che le cellule stavano producendo e suggerendo che questi sottotipi giocavano dei ruoli differenti nell'induzione dell'infiammazione allergica. Le citochine prodotte dalle cellule Th2 (che successivamente saranno conosciute come *citochine Th2*) erano l'interleuchina (IL)-3, IL-4, IL-5 e IL-13, le così chiamate *citochine Th1* erano IL-10 e l'interferone (IFN)- γ , mentre altre citochine, come ad esempio IL-12 ed il fattore stimolante-colonie di granulociti-macrofagi erano prodotti da entrambi i sottotipi (Figura 1). Più recentemente, è diventato chiaro che queste definizioni, che è possibile fare usando cellule T del topo, sono più complicate negli esseri umani. Questa in-

*Dalla McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

Per il 2003-2006 il Dr. O'Byrne è, o è stato, consulente per Altana, AstraZeneca, GSK, Roche e Topigen ed ha ricevuto compensi come relatore da Altana, AstraZeneca, GSK e Ono. Ha anche ricevuto sovvenzioni da Altana, AstraZeneca, Aventis, Boeringher Ingheleim, Biolipox, GSK, IVAX e Pfizer.

Manoscritto ricevuto il 13 aprile 2006; revisione accettata il 19 aprile 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Paul M. O'Byrne, MB, FCCP, Department of Medicine, McMaster University Medical Center, 1200 Main St West, Hamilton, ON, L8N 3Z5 Canada; e-mail: obyrne@mcmaster.ca

(CHEST 2006; 130:244-250)

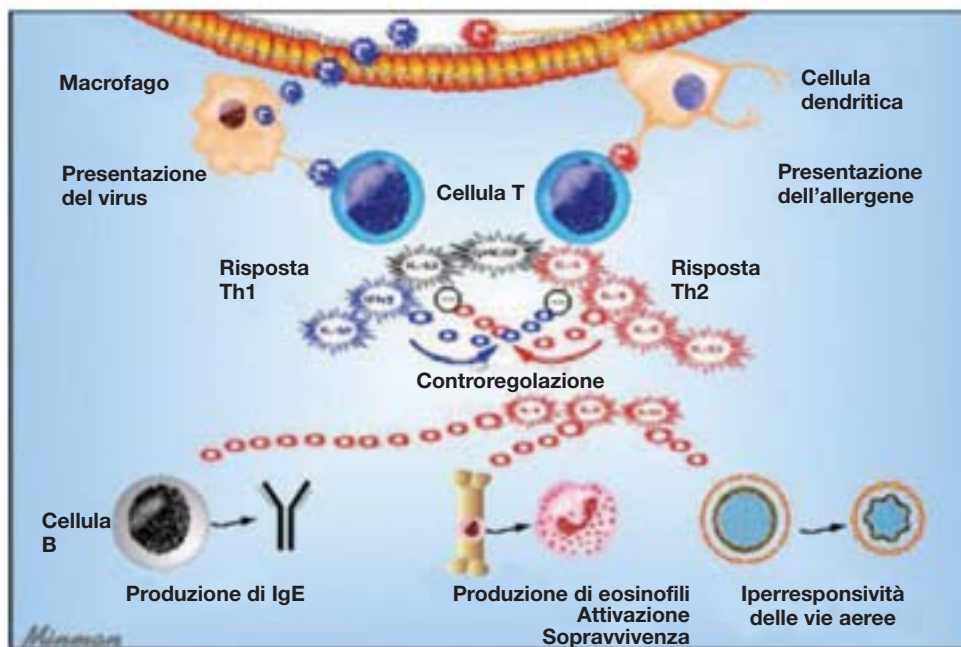


FIGURA 1. Una rappresentazione schematica dell'induzione delle risposte Th1 e Th2 e delle loro associate citochine da parte di virus ed allergeni. Le citochine Th2 IL-4, IL-5 e IL-13 giocano dei ruoli importanti nella produzione di IgE, nella produzione eosinofila e nella loro sopravvivenza e nell'aumento della AHR, rispettivamente.

formazione, tuttavia, aveva importanti implicazioni nella patogenesi dell'asma allergico, poiché i livelli di IL-4 che sono necessari per lo spostamento dell'isotipo IgE,³ per la sovra-regolazione delle molecole-1 di adesione delle cellule vascolari⁴ e per l'aumento dell'impegno di cellule Th nelle vie aeree di soggetti con asma allergico,⁵ può anche essere coinvolto nel causare l'eosinofilia delle vie aeree allergene-indotta.⁶ In aggiunta, l'attività biologica di IL-5 è specificatamente focalizzata nello sviluppo, differenziazione, reclutamento, attivazione e sopravvivenza degli eosinofili.⁷ L'inalazione allergenica aumenta la produzione di IL-5 nelle vie aeree come misurato nelle cellule T della mucosa delle vie aeree⁸ e nello sputo indotto.⁹ L'inalazione dell'allergene aumenta anche il numero degli eosinofili nel sangue periferico e dei linfociti che contengono IL-5 intracellulare¹⁰ ed aumenta la porzione di cellule progenitrici CD34⁺ nel midollo osseo che esprimono la subunità α del recettore di IL-5,¹¹ suggerendo che la responsività del midollo osseo all'IL-5 è un determinante dell'ampiezza delle risposte eosinofile agli allergeni inalati. In aggiunta, IL-13, che stimola lo stesso recettore come IL-4, non è necessario per l'iperresponsività delle vie aeree (AHR) allergene-indotta¹² nei modelli su topo delle risposte allergiche delle vie aeree. Successivamente, le cellule Th2 sono state identificate nella mucosa delle vie aeree dei soggetti asmatici allergici.¹³ Questa informazione è risultata

nell'ipotesi che la sovra-regolazione delle cellule Th2, con un'associata sotto-regolazione delle cellule Th1, sia responsabile dello sviluppo dell'asma allergico (Figura 1).

Un'altra citochina che può giocare un ruolo nell'iniziazione o nella persistenza dell'infiammazione nell'asma è il tumor necrosis factor (TNF)- α , che è importante nella persistenza dell'infiammazione in altre malattie infiammatorie come l'artrite reumatoide¹⁴ e le malattie infiammatorie dell'intestino.¹⁵ Tuttavia, non tutte le citochine sono proinfiammatorie. Per esempio, nei modelli animali di asma allergico, IL-10¹⁶ e INF- γ ¹⁷ hanno dimostrato di attenuare o prevenire l'infiammazione delle vie aeree allergene-indotta.

ANTAGONISTI DELLE CITOCINE

Un'importante implicazione di questa ricerca che sostiene un ruolo centrale per IL-4, IL-5 e IL-13 o per altre citochine potenzialmente importanti, come il TNF- α o il fattore trasformante di crescita (TGF)- β ,¹⁸ nello sviluppo della risposta allergica delle vie aeree è che il blocco della loro azione può essere un approccio terapeutico utile nei pazienti asmatici. Le altre possibilità prese in considerazione sono state trattare i pazienti asmatici con citochine che potevano sotto-regolare l'infiammazione allergica, come ad esempio IL-10, IL-12 o IFN- γ . Pertanto, è stato ne-

cessario sviluppare antagonisti per alcune citochine o somministrarne delle altre direttamente nelle vie aeree di asmatici. Gli sforzi per realizzare questo sono risultati nello sviluppo di anticorpi monoclonali umanizzati (hMoAb) che erano diretti contro IL-5 o un recettore umano ricombinante solubile IL-4 (IL-4R) come un antagonista IL-4 e un recettore solubile TNF- α proteina di fusione IgG₁Fc come un anti-TNF- α . Inoltre, IL-12 e INF- γ sono state somministrate in pazienti asmatici per valutare la loro efficacia. Un riassunto dei risultati dei protocolli sperimentali con l'uso delle citochine è nella Tabella 1.

IL-4R SOLUBILE

Due studi sono stati pubblicati sull'efficacia di IL-4R solubile (sIL-4R), somministrata per nebulizzazione come trattamento nei pazienti asmatici. sIL-4R nebulizzata ha un'emivita sierica di circa una settimana ed è stata studiata in pazienti con asma moderata-grave. In uno studio¹⁹ due dosi di IL-4R (500 o 1.500 μ g) sono state confrontate con il placebo in pazienti la cui terapia con steroidi inalatori era stata interrotta. Lo studio dimostrava che sIL-4R (in particolare la dose più elevata) era significativamente migliore rispetto al placebo per la maggior parte degli indici relativi al controllo dell'asma, che deterioravano con la sospensione della terapia corticosteroidica nel braccio placebo dello studio. In un altro studio leggermente più ampio,²⁰ sono stati studiati 62 pazienti con asma moderata che richiedevano una terapia con steroidi inalatori. Ancora una volta la dose più elevata di sIL-4R studiata (3.000 μ g) prevenne sia un declino del FEV₁ che un aumento dei sintomi asmatici, che si è verificato nel gruppo placebo, quando sono stati sospesi i corticosteroidi inalatori. Alcuni dubbi sono stati sollevati sul basso numero di pazienti e non ci sono ancora stati, al momento attuale, ulteriori risultati che confermassero questi promettenti risultati in pazienti con asma persistente in studi clinici più ampi.

ANTI-IL5 HMOABS

L'approccio più estesamente valutato nell'uso delle anti-citochine è stato fatto usando anti-IL-5 hMoAb. Il primo di tali studi²¹ ha esaminato gli effetti di un trattamento con un anti-IL-5 hMoAb (mepolizumab) sulla risposta e sull'infiammazione delle vie aeree allergene-indotta. In questo studio, 24 soggetti con una lieve asma allergica sono stati trattati con una o due dosi di anti-IL-5 (2,5 o 10 mg/kg somministrati con una singola infusione e.v.) o placebo. Sono stati esaminati gli effetti del trattamento sui livelli degli eosinofili nel sangue e nelle vie aeree (misu-

rati nello sputo indotto) e sulla risposta allo stimolo allergenico inalatorio somministrato a 1 settimana ed a 4 settimane dopo il trattamento. Lo studio ha dimostrato che il trattamento con anti-IL-5 hMoAb ha significativamente ridotto il numero di eosinofili nel sangue e di eosinofili nello sputo per almeno 4 settimane. Questa è stata un'informazione importante poiché ha confermato un ruolo centrale per IL-5 nello sviluppo della eosinofilia ematica e delle vie aeree a seguito di un'inalazione allergenica, ma hMoAb non ha avuto alcun effetto significativo nelle risposte tardive allergene-indotte o sull'iperreattività delle vie aeree all'istamina misurata sia prima che dopo l'inalazione dell'allergene. Tuttavia, i ricercatori non hanno potuto dimostrare alcun effetto dell'inalazione dell'allergene sulla responsività delle vie aeree all'istamina in due delle tre occasioni nelle quali veniva misurata in condizioni basali nei gruppi di trattamento. L'impossibilità di dimostrare cambiamenti significativi nella AHR allergene-indotta rende impossibile l'interpretazione degli effetti del trattamento attivo sulla AHR allergene-indotta. Pertanto, questo studio non può essere utilizzato per sostenere o confutare un ruolo importante per gli eosinofili nel determinare variazioni nella AHR allergene-indotta.

Un'altra ragione per la quale l'anti-IL-5 hMoAb non può essere completamente efficace in questo modello clinico di asma è stato identificato da Flood-Page e coll.²² Questi ricercatori hanno dimostrato che, mentre il trattamento con mepolizumab ha ridotto marcatamente il numero di eosinofili circolanti e nello sputo, ha ridotto il numero degli eosinofili nel tessuto delle vie aeree di solo il 55% ed il numero degli eosinofili nel midollo osseo del 52% nelle 20 settimane di trattamento e non ha normalizzato il numero degli eosinofili in entrambi i compartimenti. Questo suggerisce che c'è una ridondanza in questo, come in molti altri, sistemi biologici e che altre citochine, come ad esempio IL-3, hanno un ruolo nella eosinofiloipoiesi,²³ mentre altre, come il fattore stimolante-colonie granulociti-macrofagi²⁴ sono importanti nella sopravvivenza eosinofila e nella persistenza nei tessuti. Un altro studio²⁵ ha dimostrato che il trattamento con mepolizumab ha ridotto il livello delle proteine nella matrice extracellulare tenascin, lumican ed il protocollagene III nella membrana basale reticolare della mucosa bronchiale nelle biopsie delle vie aeree di soggetti asmatici ed era associata con una significativa riduzione del numero degli eosinofili delle vie aeree che esprimevano l'RNA messaggero per TGF- β e con una riduzione della concentrazione di TGF- β nel BAL, implicando l'esistenza di un ruolo per in rilascio di TGF- β nel rimodellamento delle vie aeree nei pazienti con asma allergico.

Tabella 1—Riassunto degli studi umani che hanno esaminato l'efficacia degli antagonisti delle citochine nel trattamento dell'asma*

Studio	Pazienti N.	Gravità dell'asma	Farmaci quotidiani	Disegno dello studio	Intervento	Tattamento	Parametri	Risultati
Borish e coll. ¹⁹	25	Moderata	ICS	DB, R, PI	Sospensione steroidi	IL-4R inalatoria 0,5 e 1,5 mg in dose singola	FEV ₁ , sintomi e sicurezza	Miglioramento FEV ₁ e dei sintomi per la dose 1,5 mg
Borish e coll. ²⁰	62	Moderata	ICS	DB, R, PI	Sospensione steroidi	IL-4R inalatoria 0,75, 1,5 e 3,0 mg/sett. x 12 sett.	FEV ₁ , sintomi e sicurezza	Nessun peggioramento del FEV ₁ o dei sintomi per dose 3,0 mg
Leckie e coll. ²¹	24	Lieve	Nessuno	DB, R, PI	Stimolo allergenico	Mepolizumab, 2,5 mg/kg, 10 mg/kg e.v.	Eos sangue e sputo; EAR, LAR e AHR	Riduzione degli eos. su sangue e sputo; nessun effetto sugli altri parametri
Kips e coll. ²⁶	26	Grave	ICS e/o OCS	DB, R, PI	Nessuno	SCH 55700, 0,3 mg/kg	Eos sangue e sputo sintomi e funzione polmonare	Miglioramento FEV1 a 24 h dopo dose 0,3 mg/kg
Flood-Page e coll. ²⁵	24	Lieve	Nessuno	DB, R, PI	Sangue e midollo osseo Biopsie delle vie aeree	Mepolizumab 750 mg x 3 per 20 sett.	Eos sangue, midollo osseo e tissutale	Riduzione degli eos nel midollo del 52% e nel tessuto del 55%
Howarth e coll. ²⁷	17	Grave	ICS alta dose, OCS e LABA	Aperto	Nessuno	Etanercept 25 mg s.c. 2 volte/sett. per 12 sett.	Sintomi, funzione QOL, AHR, FeNO e sputo indotto	Miglioramento sintomi, AHR e funzionalità polmonare
Berry e coll. ²⁸	10	Grave	ICS alta dose, OCS e LABA	DB, R, PI, CO	Nessuno	Etanercept 25 mg s.c. 2 volte/sett. per 10 sett.	Sintomi, funzione AHR, FeNO e sputo indotto	Miglioramento sintomi, QOL, funzionalità polmonare e AHR

*ICS = corticosteroidi inalatori; OCS = corticosteroidi orali; LABA = β_2 -agonisti a lunga durata d'azione; DB = doppio cieco; R = randomizzato; PI = controllato con placebo; CO = crossover; EAR = risposta asmatica precoce; LAR = risposta asmatica tardiva; eos = eosinofili; QOL = qualità di vita; FeNO = frazione di ossido nitrico esalato.

Mepolizumab può anche essere valutato in pazienti con asma persistente in uno studio che è stato sino ad ora riportato solo in un abstract. Lo studio includeva più di 300 pazienti con un'asma scarsamente controllata ed il trattamento con mepolizumab non ha migliorato alcun indice di controllo dell'asma; tuttavia la più alta dose di mepolizumab ha significativamente ridotto il rischio di sviluppo di gravi esacerbazioni asmatiche di circa il 50%. È stato anche valutato²⁶ un secondo anti-IL-5 hMoAb (SCH55700) in un gruppo di pazienti con asma grave che non erano responsivi al convenzionale trattamento, incluse alte dosi di corticosteroidi inalatori o orali. Lo studio ha dimostrato che l'anticorpo riduceva il numero degli eosinofili circolanti e determinava un lieve, ma significativo, miglioramento del FEV₁ dopo il trattamento con la dose più bassa, ma non sono stati osservati altri miglioramenti clinici.

RECETTORE SOLUBILE TNF

Recentemente sono stati pubblicati due studi che hanno valutato il possibile ruolo del TNF- α nella patogenesi dell'asma grave. Il primo studio²⁷ ha dimostrato che i livelli di TNF- α nel BAL, l'espressione genetica del TNF- α ed il numero di mastociti immunoreattivi erano aumentati nei pazienti con un'asma grave corticosteroide-dipendente. Un successivo studio in aperto²⁷ è stato intrapreso in 17 di questi pazienti con il recettore solubile TNF- α - IgG1Fc proteina di fusione, 25 mg somministrato due volte al settimana per 12 settimane di trattamento, che migliorò i sintomi asmatici, la funzionalità polmonare (un miglioramento di 0,24 L nel FEV₁ ed un miglioramento di 0,33 L in FVC) e la AHR in questi pazienti con asma grave.

Questi imponenti risultati, anche se non controllati, sono stati confermati da un secondo studio²⁸ usando etanercept (25 mg due volte la settimana per 10 settimane di trattamento) in 10 pazienti con asma refrattaria, ma questa volta in uno studio placebo-controllato, doppio cieco, crossover. Ancora una volta, lo studio ha dimostrato che, confrontato con pazienti affetti da asma lieve-moderato e soggetti di controllo, i pazienti con asma refrattaria avevano un aumento dell'espressione del recettore 1 per il TNF- α e dell'enzima di conversione del TNF- α nei monociti del sangue periferico. La terapia con etanercept era associata con un significativo incremento della AHR alla metacolina (miglioramento medio, 3,5 raddoppiando la concentrazione), un miglioramento nel punteggio della qualità di vita correlata all'asma ed un miglioramento di 0,32 L nel FEV₁ post-broncodilatatore.

Altri antagonisti delle citochine in sviluppo

Molte altre citochine sono state identificate come possibile obiettivo per intervento nei pazienti asmatici. Queste includono IL-9, che è prodotto dalle cellule T, eosinofili, neutrofilo e mastociti e che hanno un ruolo importante nello sviluppo mastocitario²⁹ e nell'accumulo nei tessuti,³⁰ come del resto nell'iperplasia delle ghiandole mucose,³⁰ nell'eosinofilia delle vie aeree³¹ e nell'AHR^{30,31} nei topi. Analogamente, la citochina Th2 IL-13 ha un ruolo critico nel mediare la AHR allergene-indotta e la metaplasia mucosa nei topi e sono state descritte associazioni tra i livelli IL-13 delle vie aeree o anomalie nel gene di IL-13 con asma.³² Un'altra potenziale candidata è la citochina IL-1, che è stato dimostrato giocare un ruolo nelle risposte allergiche delle vie aeree in modelli di roditori.³³ È stato dimostrato che la mancanza nei topi del recettore tipo-I dell'IL-1 riduce l'eosinofilia delle vie aeree e riduce AHR nei topi sensibilizzati all'ovoalbumina.³⁴ Sino ad ora non ci sono ancora report di sperimentazioni cliniche con hMoAb o di altri approcci diretti contro queste citochine; tuttavia, questi studi sono anticipati con grande interesse.

Citochine per trattare l'asma

Due citochine con un potenziale per attenuare o prevenire lo sviluppo dell'infiammazione allergica sono state valutate negli esseri umani. Queste sono IL-12 e IFN- γ . Bryan e coll.³⁵ hanno valutato i benefici della IL-12 umana ricombinante sottocutanea (SC) in uno studio randomizzato, in doppio cieco, nel quale i pazienti con lieve asma allergica atopica erano sottoposti ad iniezioni settimanali di IL-12 umana ricombinante SC a dosi progressive di 0,1, 0,25 e 0,5 μ g/kg o placebo. Le risposte agli allergeni inalatori erano misurate prima della prima iniezione e dopo l'ultima iniezione. Il trattamento con IL-12 ha determinato una significativa riduzione nella conta degli eosinofili ematici e nell'eosinofilia dell'escreato 24 ore dopo il challenge allergenico. IL-12 ha anche determinato un trend non significativo verso il miglioramento della AHR indotta dall'allergene ma non ha avuto un significativo effetto sulla risposta asmatica tardiva. Tuttavia, dopo la somministrazione di IL-12 due soggetti sono stati esclusi dallo studio con aritmie cardiache.

Anche IFN- γ è stato valutato come un possibile trattamento per l'asma grave steroide-dipendente. Questo è stato sostenuto dall'evidenza che il trattamento di pazienti con una grave dermatite atopica con ricombinante IFN- γ determinava un miglioramento clinico così come una riduzione del numero di eosinofili circolanti.³⁶ I pazienti erano trattati con iniezioni s.c. quotidiane di IFN- γ o placebo, 0,05

mg/m² per 90 giorni.³⁷ Mentre la conta degli eosinofili circolanti si riduceva dopo il trattamento con IFN- γ , non differivano tra i due gruppi la dose di prednisone orale, il FEV₁ e gli andamenti del picco di flusso espiratorio.

CONCLUSIONI

Gli approcci terapeutici diretti contro IL-4 o IL-5 non sono stati riportati avere chiaramente un successo nei pazienti con asma persistente. Le ragioni di questo probabilmente includono la possibilità che né IL-4 né IL-5 siano importanti nella patogenesi dell'asma. Questo è plausibile poiché i pazienti asmatici, anche coloro che sono atopici, hanno degli altri stimoli oltre agli allergeni che causano dei sintomi, come ad esempio i virus e gli inquinanti atmosferici. Inoltre, non sembra che siano richiesti gli eosinofili per tutte le manifestazioni cliniche dell'asma. Gli studi delle risposte infiammatorie durante le esacerbazioni asmatiche hanno dimostrato che solo dal 50 al 60% delle esacerbazioni sono associate con un incremento della eosinofilia delle vie aeree.³⁸ Inoltre, l'immunopatologia dell'asma è complessa con molte differenti citochine, chemochine e mediatori lipidici che sono coinvolti in differenti aspetti della malattia e con una ridondanza nelle attività biologiche di questi mediatori. Per esempio, anche IL-13 è importante nella produzione di IgE e molti mediatori sono stati implicati nella migrazione eosinofila. Pertanto, è improbabile che avere come obiettivo una singola citochina possa essere utile in tutti i pazienti. Vale la pena notare, tuttavia, che gli studi che hanno riportato l'uso di sIL-4R e mepolizumab hanno entrambi prevenuto il deterioramento asmatico al momento della sospensione della terapia corticosteroidica inalatoria ed hanno ridotto il numero delle esacerbazioni asmatiche, eventi che sono stati associati in alcuni pazienti con incrementi nel numero degli eosinofili delle vie aeree. Infine, è probabile che non tutti i pazienti asmatici risponderanno a questi interventi terapeutici. I corticosteroidi inalatori e/o orali sono molto efficaci in molti pazienti nel ridurre o nell'eliminare l'eosinofilia delle vie aeree e questo è associato con miglioramenti nel controllo dell'asma. I pazienti studiati nei trial con anti-IL5 hMoAb, che hanno valutato l'efficacia nei pazienti con asma persistente, sono stati coloro con asma moderata-grave che stavano già usando un'ampia quota di farmaci antiasmatici. Non è scontato da questi report se questi pazienti avevano un'eosinofilia delle vie aeree che era associata con uno scadente controllo asmatico. Se non lo era, è difficile prevedere come hMoAb potesse migliorare il controllo dell'asma.

Se queste osservazioni con anti-IL5 hMoAb o sIL-4R fossero supportate in studi futuri, vi potrebbe essere sufficiente evidenza per concludere che le citochine Th2 non sono importanti nella patogenesi dell'asma? Non necessariamente. In effetti sarebbe un errore fondamentale trarre questa conclusione. Questo perché il blocco degli eventi Th2-mediati non necessariamente invertirà rapidamente la patologia rilevante dal punto di vista fisiologico che era infatti direttamente causata dai mediatori Th2. Una prima evidenza dai modelli di topo di stimolo allergenico cronico suggerisce che alterando il pattern di citochine Th2 si possono avere effetti maggiori nello sviluppo di un rimodellamento delle pareti delle vie aeree funzionalmente importante. Pertanto, è importante ricordare che la mancanza di un rapido effetto clinico non deve essere considerata come una prova che una specifica citochina non è coinvolta nella patogenesi dell'asma. Piuttosto, può essere un'indicazione che la terapia deve essere iniziata più precocemente nel corso della malattia. I disegni dello studio richiesti per valutare i ruoli di IL-4 o IL-13, che non hanno effetti diretti sull'accumulo degli eosinofili nelle vie aeree, nei soggetti asmatici saranno più difficili da sviluppare e possono richiedere una durata del trattamento più lunga se i benefici sono raggiunti attraverso una riduzione delle IgE o un miglioramento della AHR nei pazienti asmatici.

In contrasto con questi ambigui risultati del trattamento con anti-IL-5 hMoAb o sIL-4R, i risultati di due studi^{27,28} usando il recettore solubile TNF- α etanercept sono stati molto promettenti; in particolare perché sono state studiate popolazioni di pazienti con asma che era molto difficile da gestire. Questi studi sostengono fortemente un ruolo importante per il TNF- α nel causare un asma grave steroide-resistente e potrebbero supportare lo sviluppo di altri approcci terapeutici che abbiano come bersaglio TNF- α o i suoi meccanismi di trasmissione dei segnali intracellulari. Infine, l'uso di citochine per un trattamento che possa attenuare o prevenire le risposte allergiche infiammatorie, come ad esempio IL-12 o INF- γ , non è stato finora molto promettente.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Parish WE, Luckhurst E. Eosinophilia VI, spontaneous synthesis of chemokines, chemotactic, complement receptor-inducing activities for eosinophils by bronchial T lymphocytes of asthmatic-bronchitic patients. *Clin Allergy* 1982; 12:475-488
- 2 Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone: I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136:2348-2357

- 3 Bossie A, Brooks KH, Krammer PH, et al. Activation of murine B cells from different tissues with different mitogens: isotype distribution of secreted immunoglobulins in the presence and absence of IL-4-containing T cell supernatants. *J Mol Cell Immunol* 1987; 3:221–226
- 4 Masinovskiy B, Urdal D, Gallatin WM. IL-4 acts synergistically with IL-1 to promote lymphocyte adhesion to microvascular endothelium by induction of vascular adhesion molecule-1. *J Immunol* 1990; 145:2886–2895
- 5 Bentley A, Ying S, Gaga M, et al. Tissue eosinophilia and increased numbers of cells expressing mRNA for IL-4 and IL-5 occur in asthma but not bronchiectasis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:S107–S114
- 6 Zangrilli JC, Shaver JR, Cirelli RA, et al. SVCAM-1 levels after segmental antigen challenge correlate with eosinophil influx, IL-4 and IL-5 production, and the late-phase response. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1346–1353
- 7 Sanderson CJ. The biological role of interleukin 5. *Int J Cell Cloning* 1990; 8:147–153
- 8 Broide DH, Paine MM, Firestein GS. Eosinophils express interleukin 5 and granulocyte macrophage-colony-stimulating factor mRNA at sites of allergic inflammation. *J Clin Invest* 1992; 90:1414–1424
- 9 Gauvreau GM, Watson RM, O'Byrne PM. Kinetics of allergen-induced airway eosinophilic cytokine production and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:640–647
- 10 Hallden G, Hellman C, Gronneberg R, et al. Increased levels of IL-5 positive peripheral blood eosinophils and lymphocytes in mild asthmatics after allergen inhalation provocation. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:595–603
- 11 Sehmi R, Woods L, Watson RM, et al. Allergen-induced increases in IL-5 a subunit expression on bone marrow derived CD34⁺ cells from asthmatic subjects: a novel marker of progenitor cell commitment towards eosinophil differentiation.
- 12 Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science* 1998; 282:2258–2261
- 13 Robinson DS, Hamid Q, Ying S, et al. Predominant TH-2 like bronchoalveolar T-lymphocyte populations in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992; 326:298–304
- 14 Caramaschi P, Biasi D, Colombatti M, et al. Anti-TNF α therapy in rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Rheumatology International* 2006; 26:209–214
- 15 Siddiqui MAA, Scott LJ. Infliximab: a review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Drugs* 2005; 65: 2179–2208
- 16 Hawrylowicz CM. Regulatory T cells and IL-10 in allergic inflammation. *J Exp Med* 2005; 202:1459–1463
- 17 Tang C, Inman MD, van Rooijen N, et al. Th type 1-stimulating activity of lung macrophages inhibits Th2-mediated allergic airway inflammation by an IFN- γ -dependent mechanism. *J Immunol* 2001; 166:1471–1481
- 18 Boxall C, Holgate ST, Davies DE. The contribution of transforming growth factor- β and epidermal growth factor signalling to airway remodelling in chronic asthma. *Eur Respir J* 2006; 27:208–229
- 19 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
- 20 Borish LC, Nelson HS, Corren J, et al. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:963–970
- 21 Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356:2144–2148
- 22 Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, et al. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:199–204
- 23 Dorman SC, Sehmi R, Gauvreau GM, et al. Kinetics of bone marrow eosinophilopoiesis and associated cytokines after allergen inhalation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 565–572
- 24 Park CS, Choi YS, Ki SY, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is the main cytokine enhancing survival of eosinophils in asthmatic airways. *Eur Respir J* 1998; 12:872–878
- 25 Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest* 2003; 112:1029–1036
- 26 Kips J, O'Connor BJ, Langley SJ, et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1655–1659
- 27 Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, et al. Tumour necrosis factor (TNF α) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax* 2005; 60:1012–1018
- 28 Berry MA, Hargadon B, Shelley M, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor γ in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006; 354:697–708
- 29 Godfraind C, Louahed J, Faulkner H, et al. Intraepithelial infiltration by mast cells with both connective tissue-type and mucosal-type characteristics in gut, trachea, and kidneys of IL-9 transgenic mice. *J Immunol* 1998; 160:3989–3996
- 30 Temann UA, Geba GP, Rankin JA, et al. Expression of interleukin 9 in the lungs of transgenic mice causes airway inflammation, mast cell hyperplasia, and bronchial hyperresponsiveness. *J Exp Med* 1998; 188:1307–1320
- 31 McLane MP, Haczku A, van de Rijn M, et al. Interleukin-9 promotes allergen-induced eosinophilic inflammation and airway hyperresponsiveness in transgenic mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19:713–720
- 32 Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu XY, et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science* 1998; 282:2258–2261
- 33 Nakae S, Komiyama Y, Yokoyama H, et al. IL-1 is required for allergen-specific T(h) 2 cell activation and the development of airway hypersensitivity response. *Int Immunol* 2003; 15:483–490
- 34 Schmitz N, Kurrer M, Kopf M. The IL-1 receptor 1 is critical for Th2 cell type airway immune responses in a mild but not in a more severe asthma model. *Eur J Immunol* 2003; 33:991–1000
- 35 Bryan SA, O'Connor BJ, Matti S, et al. Effects of recombinant human interleukin-12 on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356:2149–2153
- 36 Hanifin JM, Schneider LC, Leung DYM, et al. Recombinant interferon- γ therapy for atopic-dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:189–197
- 37 Boguniewicz M, Schneider LC, Milgrom H, et al. Treatment of steroid-dependent asthma with recombinant interferon- γ . *Clin Exp Allergy* 1993; 23:785–790
- 38 Fahy JV, Kim KW, Liu J, et al. Prominent inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:843–852