

Súlyos, terápiareszisztens asthma bronchiale

Herjavec Irén, Bánkúti Beáta, Csoma Zsuzsanna

SEVERE THERAPY RESISTANT BRONCHIAL ASTHMA

A jelentős morbiditással járó súlyos asthma bronchiale az asthmás betegpopuláció viszonylag kis hányadát érinti, akiknek a kezelése ugyanakkor különös figyelmet és innovatív kezelési formák bevezetését igényli.

Bár az asthmabetegséget reverzibilis légúti obstrukció jellemzi, a betegség súlyosabbá válásával az obstrukció bizonyos mértékig rögzül és szteroidrezisztencia alakul ki. Ezen asthmafenotípusok hátterében légúti remodelling áll. A nagy adagú inhalációs szteroid-terápia ellenére is tünetes, súlyos allergiás asthmás betegek kezelésében hatékony lehet az immunglobulin-E ellen kifejlesztett omalizumab.

Súlyos, krónikus asthmában fokozott tumor nekrozisfaktor- α -produkción mérhető, amely magyarázhatja a szteroidrezisztenciát. Az anti-TNF entanercept javította az asthmakontrollt, és egyidejűleg mérsékelte a bronchialis hiperreaktivitást.

Újabb asthmagének meghatározása, mint az ADAM33 is, további terápiás célpontok felismerését jelentheti, majd olyan kezelési formák bevezetését, amelyek nem egyszerűen hörgőtágító vagy gyulladáscsökkentő hatással rendelkeznek, hanem módosíthatják az asthma természetes lefolyását és helyreállíthatják a remodelling okozta légúti elváltozásokat.

súlyos asthma bronchiale, légúti remodelling, desintegrin és metalloproteáz 33, anti-IgE, omalizumab, tumor nekrozis-faktor, etanercept, új terápia

While severe asthma associated with high morbidity affects a relatively small proportion of all patients with asthma, it requires special attention and innovative treatment approaches.

Although asthma is by definition characterized by reversible airflow obstruction, the obstruction becomes fixed to some extent and refractory to corticosteroids with the progression of the disease. The underlying change in this phenotype is airway wall remodelling. In allergic asthmatic patients who remain symptomatic despite high-dose inhaled corticosteroid therapy, blockade of IgE with omalizumab confers appreciable clinical benefit. Chronic severe asthma is also accompanied by a marked increase in TNF-production that might contribute to corticosteroid resistance. In accordance with this, TNF blockade with entanercept has been shown to improve asthma control and at the same time to reduce bronchial hyperresponsiveness.

Identification of new susceptibility genes, such as ADAM33, will provide further targets for therapy, which in turn can result in the development of treatment tools that modify the natural course of asthma and reverse the changes associated with airway remodelling, rather than simply suppress inflammation and dilate the airways.

severe bronchial asthma, airway remodelling, desintegrine and metalloprotease 33, anti-IgE, omalizumab, tumor necrosis factor, etanercept, new therapy

dr. Herjavec Irén (levelező szerző/correspondent), dr. Bánkúti Beáta, dr. Csoma Zsuzsanna:

Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet/
National Korányi Institute for Tuberculosis and Pulmonology;
H-1529 Budapest, Pihenő út 1. E-mail: herjav@koranyi.hu

Érkezett: 2006. augusztus 29. Elfogadva: 2006. október 31.

Az asthma súlyosságáról az orvosi köztudatban élő kép többször változott az idők folyamán. A diagnózishoz sokáig idős emberek súlyos, krónikus fulladásos betegségét asszociáltuk, és csak az utóbbi néhány évtizedben, az allergiás asthma előfordulási gyakoriságának főként a gyermekek és fiatal felnőttek körében észlelt gyors növekedése változtatta meg ezt a képet, s ehhez hozzájárult, hogy a fiatalkori allergiás asthma az esetek nagy részében enyhe betegséget jelent. E változásban jelentős szerepet játszott a hatékony és lényeges mellékhatásokkal már nem járó terápia elérhetősége is, az inhalációs szteroidokkal a súlyosabb kórformák is jól kezelhetővé váltak.

Ugyanakkor ez tette nyilvánvalóvá, hogy az asthmások egy kis hányada, irodalmi adatok szerint 5–10%-a (1) a betegségnek egy olyan formájában – súlyos, terápiareszisztens asthma bronchialeban – szenved, amely a jelenleg rendelkezésre álló terápiai lehetőségek mellett sem gyógyítható sikerrel. Ezek a betegek az inhalációs szteroid- és hosszú hatású hörgőtágító kezelés ellenére is folyamatosan kínzó tünetekkel küszködnek, gyakran szorulnak sürgős kórházi vagy intenzív osztályos kezelésre, korlátozott a fizikai terhelhetőségük, munkaképességük, következetesen rossz az életminőségük. A teljes asthmás populáció nagyobb hányadának betegsége azonban enyhe vagy közepesen súlyos, és jól kezelhető. Ma még nem, illetve alig ismertek azok a fenotípust meghatározó genetikai és környezeti befolyások, amelyek végül meghatározzák a betegség súlyosságát, természetes lefolyását, a gyógyszerekre adott válasz mértékét és milyenségét.

A súlyos asthma nem azonos a „rosszul kontrollált” asthmával! Ez utóbbi olyan időszakos állapotot jelent, amely javul az adekvát terápia beállítását követően vagy a kedvezőtlen, provokáló hatású környezeti körülmé-

nyek megszűntével. Ezzel szemben súlyos asthmában a szokásos, standard kezelés hatástalan, az asthma „rosszul kontrollált” marad minden terápiai erőfeszítés ellenére.

Egészségügyi gazdasági elemzések szerint az asthma társadalmi összköltségének körülbelül 40%-át a hospitalizáció, az intenzív osztályos kezelés és a betegség okozta halálozás adja. A súlyos asthmás betegek kezelésének átlagos költsége körülbelül hatszorosa az enyhe asthmások kezelési költségeinek. A betegségnek az egyénre és a társadalomra rótt terhei érthetővé teszik a terápiai törekvést, olyan kezelési formák elérhetőségének az igényét, amelyekkel javul vagy megoldódik a súlyos krónikus asthma kezelése. Ehhez azonban a jelenleginél jobban meg kell ismerni a súlyos asthma fenotípusainak patogenezisét.

A súlyos asthma definíciója és természetes lefolyása

Valamely betegség behatóbb tanulmányozásához elengedhetetlen a pontos definíció, különösen egy olyan komplex kórkép esetében, mint az asthma bronchiale, amelynek különböző fenotípusai ismertek.

A kórkép máig legátfogóbb leírását az Amerikai Mellkasi Társaság (ATS) Refractory Asthma munkacsoportja adta 2000-ben (2), major és minor kritériumokat meghatározva, amelyek között a szteroidigény, a tüdőfunkció, az exacerbatiók gyakorisága és súlyossága a meghatározók (1. táblázat). A két major kritériumból egynek, a hét minor kritériumból kettőnek a megléte szükséges a diagnózis felállításához. Megelőzően azonban ki kell zárni egyéb, differenciáldiagnosztikai szempontból felmerülő kórképek fennállását (például cystás fibrosis, primer ciliaris dyskinesia, bronchiectasia, COPD, tracheobronchomalacia, obstruktív bronchiolitis stb.), illetve tisztázni kell a betegcompliance és a terápiai adherencia kérdését, valamint az exacerbatiót kiváltó, provokáló hatású ágensek jelenlétét a beteg környezetében.

Az ATS fenti meghatározását fogadta el munkadefinícióként az amerikai National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) szervezésében indult vizsgálat, valamint az európai kezdeményezésű, ugyancsak a súlyos asthma kutatását célzó prospektív vizsgálat, az ENFUMOSA (European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma) is (3).

Meglepő, de alig ismert a súlyos asthma kialakulásának módja. Kérdéses, hogy vajon lassan, az évek folyamán nem változó, nem javuló környezeti hatások és genetikai faktorok eredményeként alakul-e ki, vagy valamely, a betegség kezdetén bekövetkező akut történés hatására, amely irreverzibilis változást okoz a légúti és tüdőparenchyma-állományban. Kérdés továbbá, hogy minden asthmás beteg jelöltje-e a súlyos asthmának vagy a betegeknek csupán egy egylőre rosszul meghatározható alcsoportja veszélyeztetett. Az eddigi, hosszú távú vizsgálatok elsősorban a tüdőfunkció és a FEV₁ (egy másodperc alatt erőltetett kilégzéssel kifúj

1. TÁBLÁZAT

A súlyos asthma jellemzői

Major kritériumok

- Az enyhe, közepesen súlyos, perzisztáló asthma szintjének eléréséhez folyamatos vagy csaknem folyamatos per os szteroidkezelés szükséges.
- Fokozott a nagy dózisú inhalációs szteroidok iránti igény.

Minor kritériumok

- Kiegészítő gyulladáscsökkentő terápia (hosszú hatású β_2 -agonista vagy antileukotrién, vagy hosszú hatású teofillin) szükséges folyamatosan.
- A tünetek miatt naponta vagy csaknem naponta van igény a rövid hatású β_2 -agonista használatára.
- Perzisztáló légúti obstrukció (FEV₁ <80%, a PEF diurnális variabilitása >20%) van jelen.
- Évente egy vagy több sürgősségi vizit.
- Évente három vagy több per os szteroidkúra.
- A fenntartó per os vagy inhalált szteroid dózisának 25%-os csökkentését azonnali romlás követi.
- Csaknem fatális asthmás roham az anamnézisben.

FEV₁: erőltetett kilégzés során az első másodpercben kifújott levegő térfogata;
PEF: maximális áramlási sebesség

levegőmennyiség) változására koncentráltak. Egy Ausztráliában és Új-Zélandon, 17–35 éven át folytatott követéses vizsgálat szerint azoknál a gyermekeknél, akiknél a korai életkorban csökkent tüdőfunkciót mértek, felnőttkorukban is károsodott funkciót találtak. A légzésfunkció „progresszív vesztese” ugyanakkor nem jellemezte ezt a betegcsoportot. Ez az adat ellentétes a Lange és munkatársai által tett megfigyelésekkel, akik asthmabetegségben hosszú távon általában a FEV₁ nagyobb arányú csökkenését találták a kontrollcsoporthoz viszonyítva (4). Más vizsgálatok feltételezik, hogy a felnőttkori asthmában nem progresszív jellegű funkcióvesztésről van szó, hanem mindjárt a betegség kezdetén kialakuló végérvényes, irreverzibilis károsodásról (5).

A súlyos asthma fenotípusai

A klinikus a súlyos asthma különböző formáival találkozhat. A lehetséges fenotípusok osztályozására számos kísérlet történt, így eozinofil sejtes és nem eozinofil sejtes asthma, intrinsic versus extrinsic asthma, labilis, illetve stabil légúti áramlási korlátozottsággal járó súlyos asthma, acetilzalicilsav-szenzitív asthma stb. Annak ellenére, hogy a fenotípusok között jelentősek az átfedések, a vizsgálatok rendszerint egy-egy súlyos asthmaforma kutatását célozzák, és figyelmen kívül hagyják a betegség különböző típusai között feltételezhetően meglévő összefüggéseket.

Gyermekkori versus felnőttkori asthma

Az asthma kezdetének pontos megállapítása sok esetben nehéz, a felnőttkorban egyértelművé váló tünetekkel orvoshoz forduló betegek gyakran pontatlanul emlékeznek gyermekkori betegségeikre, tüneteikre, így előfordulhat, hogy a látszólag felnőttkorban induló betegség már gyermekkorban is jelen volt. Etiológiáját, lefolyását, a légúti gyulladás mintázatát tekintve a gyermekkori vagy korai kezdetű asthma tűnik a homogénebb betegségnek. *Miranda* és munkatársai 80, súlyos asthmás beteg adatait elemezve azt találták, hogy a betegek körülbelül kétharmadának 12 éves kora előtt, egyharmadának 12 éves kora után kezdődött a betegsége, ez utóbbit tekintették a késői kezdetűnek (5). A gyermekkorban kezdődő asthmás megbetegedések 98%-a volt atopiás eredetű, azaz pozitív bőrpróbát lehetett kiváltani a környezeti inhalatív allergénekre, míg a felnőttkorukban megbetegedettek csoportjában az atopiás eredetű asthma aránya 76% volt. Emellett azoknak az asthmásoknak az anamnézisében, akiknél gyermekkorban kezdődött a betegség, gyakrabban szerepelt atopiás dermatitis és az asthma családon belüli halmozódása. Az asthmás tünetek jellege tekintetében a két csoport nem különbözött, jóllehet a tüdőfunkció (FEV₁, FVC) a felnőttkori asthmások körében volt rosszabb, annak ellenére, hogy betegségük rövidebb ideje állt fenn. A légúti gyulladás mintázata is némileg

különböző, korai asthmában a légúti nyálkahártya több lymphocytát, míg a felnőttkori kórformában több eozinofil sejtet tartalmaz. A betegség felnőttkorban kezdődő formája heterogén csoportot alkot, allergiás és nem allergiás etiológia egyaránt jellemzi, az extrinsic és intrinsic eredetű formák közötti jelentős átfedésekkel.

Fenotípusok eosinophiliával és a nélkül

A súlyos asthmások légúti nyálkahártyájából vett biopsziás minták és a bronchusmosó folyadék elemzése szerint a betegek 50–75%-ában a nagy légutakban perzisztáló szöveti eosinophilia mutatható ki a folyamatos nagy dózisu szisztémás vagy inhalációs szteroid-terápia ellenére is. Az eosinophilek jelenlétével (ami a kilégtett levegő nitrogén-monoxid-tartalmának a meghatározásával indirekt módon is mérhető) jellemezhető súlyos asthma a betegségnek egy olyan alcsoportját képviseli, amelyet folyamatos tünetek, rossz tüdőfunkció és gyakori súlyos exacerbatiók jellemeznek, szemben az eosinophiliával nem járó alcsoporttal (6, 7). A gyermekkorban kezdődő asthmában a szöveti eosinophilia mellett T-sejtes és hízósejtes infiltráció detektálható, míg a felnőttkori betegségben döntően az eosinophilek okozzák a gyulladást. További jellemzője ennek az alcsoportnak a cisteinil leukotriének magas szintje, még akkor is, amikor az eosinophilia csökkenthető.

A különbségek ellenére úgy tűnik, hogy az eozinofil sejtes gyulladásnak közös vonása, a gyermekkori és felnőttkori kezdetű asthmában egyaránt, a TGF- β (transzformáló növekedési faktor), valamint a 15-lipoxigenáznak és produktumának, a 15-hidroxi-eicosatetraén-savnak (8) az emelkedett szintje a szövetekben, továbbá a légutak strukturális átépülése, a megvastagodott subepithelialis basalmembrán (SBM) kialakulása (6).

Bár az eosinophilia szorosan összefügg a Th2-immunfolyamatokkal, az nem tisztázott, hogy a Th2-gyulladás irányítja-e az eosinophilia kialakulását súlyos asthmában. Az IL-4 (interleukin) és IL-13 szintje az enyhe asthma-betegség atopiás és nem atopiás formájában egyaránt emelkedett (9), és nem bizonyított, hogy szintjük a betegség súlyosságával arányosan nőne. Bronchusmosó folyadékból nyert sejteken vizsgálva, az IL-4- vagy az IL-13-szint alacsonyabb volt a súlyos, szteroiddal kezelt asthmásokban, mint az enyhe asthmájú kontrollcso-

A súlyos asthmás betegek 50–75%-ában a nagy légutakban perzisztáló szöveti eosinophilia mutatható ki, a folyamatos nagy dózisu szisztémás vagy inhalációs szteroid-terápia ellenére is.

A gyermekkorban kezdődő asthmás megbetegedések 98%-a atopiás eredetű, míg a felnőttkorukban megbetegedettek között ez az arány 76%.

portban, függetlenül a betegség kezdetétől vagy az eosinophilia mértékétől (10). Bár az „allergiás” kórforma általánosabb a korai kezdetű asthmában, ezekben a betegekben kevésbé valószínű a perzisztáló szöveti eosinophilia kialakulása, mint a felnőttkorban kezdődő súlyos formák esetén.

A súlyos asthma nem azonos a „rosszul kontrollált” asthmával.

A súlyos asthma jellegzetességeit elemző ENFUMOSA vizsgálatban is az allergiás, atopiás kórforma fordult elő ritkábban a súlyos betegek körében, ugyanakkor gyakoribb volt az acetilszalicilsav-túlérzékenység (3). Az acetilszalicilsavval, illetve a nem szteroid gyulladásgátlókkal (NSAID) szemben fennálló túlérzékenység típusosan az

asthmák nem atopiás formájában jelenik meg, rendszerint eosinophilia kíséretében a szövetekben és a szérumban. Mindezek alapján elmondható, hogy az eosinophilia és a Th2-gyulladás kapcsolatának tisztázása további vizsgálódást igényel.

Neutrofil fenotípusok

Azokban a súlyos asthmafenotípusokban, ahol a légúti gyulladásban nem jellemző az eozinofil sejtek jelenléte, neutrofil sejtek mutathatók ki nagyobb számban a szövetekben (de a betegek köpetéből és a bronchoalveolaris lavege-ből is), illetve a kétféle gyulladós sejt egyidejűleg is jelen lehet (6, 11). A neutrofil sejtgyulladás mechanizmusa és klinikai vonatkozásai egyelőre nem ismertek. Úgy tűnik, hogy ez a súlyos asthmafenotípus külön patológiai entitást képvisel, mint ahogy a bronchiolitis obliterans vagy annak variánsai. Egy nemrégiben végzett összehasonlító CT-vizsgálat nem tudott különbséget tenni a súlyos asthma, illetve a bronchiolitis obliterans röntgenképe között (12). Tekintve, hogy az asthma klinikai diagnózisa döntően „élettani”, az obstruktív légzésfunkciós változások kimutatására épül, néhány betegség, így a bronchiolitis obliterans is megfelelhet a diagnosztikus kritériumoknak, jóllehet,

A döntően neutrofil sejtgyulladással járó súlyos asthmafenotípusban találkozunk csökkent szteroidérzékenységgel.

patológiája alapvetően különbözik attól, amit klasszikusan asthmának nevezünk. Más esetekben, különösen a nem eozinofil sejt, korai életkorban kezdődő asthmában a neutrophilek mint „reziduális” gyulladós sejtek lehetnek jelen, feltehetően annak következtében, hogy a szteroidkezelés eredményesen eliminálta a gyulladás eozinofil elemeit (13). Végül a neutrofil sejtek jelenlétében szerepet játszhat maga a szteroidkezelés, tekintve, hogy a szteroidok gátolják a neutrophilek apoptózisát. Bármilyen legyen is az oka a szöveti neutrophiliának súlyos asthmában, az együtt jár a bronchusmosó folyadék és a szövetekben az SBM nagyobb mátrixmetalloproteáz-9- (MMP-9-) tartalmával és a tüdőfunkció károsodásával (14). Súlyos asthmában

az MMP-9 expressziója – in vivo és in vitro egyaránt – csak gyengén gátolható szteroidokkal.

Súlyos asthma gyulladás nélkül

A perzisztáló eosinophiliával vagy neutrophiliával járó súlyos, terápiarezisztens asthmafenotípusok mellett ismert a betegségnek egy olyan alcsoportja, amelyben az endoszkópia során nyert biopsziás hörgőnyálkahártyamintákban nem detektálhatók érdemi gyulladós jelek (15). Az asthma ezen csoportjának patogenezisééről jelenleg csak elképzelések vannak. Nem zárható ki, hogy a nagy légutakból nyert, gyulladós jeleket nem mutató szöveti minta ellenére a kis légutakban mégis zajlik az asthmára jellemző gyulladás, de lehetséges az is, hogy valójában nem asthmáról, hanem, hasonlóan a neutrofil sejtgyulladós jeleket mutató csoporthoz, inkább egyfajta bronchiolitisről van itt is szó. Ez utóbbi elképzelést támasztja alá, hogy az asthmára általában jellemző subepithelialis basalmembrán-megvastagodás hiányzik ebben a súlyos asthmás csoportban. Lehetséges továbbá a tüdő strukturális átépülése, remodelling kialakulása, amelyet már nem kísér a klasszikus értelemben vett gyulladás. Ennek a lehetőségét támasztják alá *Benayoun* és munkatársainak vizsgálati eredményei, akik azt találták, hogy az asthmás tünetek súlyossága nem a gyulladással, inkább a bronchialis simaizomtömeg nagyságával állt összefüggésben (16). Végül az is feltételezhető, hogy ebben a csoportban nem a klasszikus asthmás gyulladás zajlik, hanem egyéb gyulladós sejtek involváltak a betegség patomechanizmusában. Súlyos, szisztémás szteroidkezelésre szoruló asthmásokban fokozott monocyta-macrophag aktivációra utaló jeleket találtak (17).

Csökkent szteroidérzékenység

A szteroidok szokásos terápiás adagjaitól várt hatás az asthmás betegek egy kis részében elmarad, ezek a betegek szteroiddal szemben rezisztensek. A jelenség nemcsak asthma bronchialeban ismert, leírták más gyulladós betegségekből is, mint például rheumatoid arthritisben. A humán glükokortikoidérzékenység valószínűleg egy folyamatos spektrum, aminek az egyik végén helyezkednek el a szteroidrezisztens vagy szteroidinszenzitív betegek. Utóbbi megjelölés a helyesebb, hiszen legtöbbször részleges rezisztenciáról van szó.

A teljes szteroidrezisztencia valószínűleg ritka még súlyos asthmában is (18). Ezt az asthmafenotípust inkább az jellemzi, hogy a szokásosnál nagyobb szteroidadag szükséges a stabil állapot biztosításához, fenntartásához. Így, bár a szteroidra adott válaszkészség csökkenése nem lehet oka a súlyos asthmának, azért valószínűleg meghatározó tényező a betegség általános képének alakulásában. Úgy tűnik, hogy az asthmás légúti gyulladás milyensége szintén meghatározó a szteroidérzékenység alakulásában. A döntően

neutrofil sejtes gyulladással járó súlyos asthmafenotípusban találkozunk csökkent szteroidérzékenységgel (19).

A szteroidrezisztencia farmakológiai és biokémiai háttere jelenleg csak részleteiben ismert, a szervezetbe terápiás céllal bekerülő szteroid és biológiai hatásának kialakulása közötti folyamat bármely ponton sérülhet. A hatás kialakulását farmakokinetikai tényezők, a glükokortikoidreceptorok (GCR) száma és affinitása, a receptor primer szerkezetében megjelenő polimorfizmusok, a transzlokáció folyamata, illetve a sejtmagban lejátszódó történések sora befolyásolhatják. A szteroidra rezisztens asthmás betegek többségében a jelenség a monocyták és T-lymphocyták fenotípus-abnormalitásával kapcsolatos. Ebben az 1-es típusú, szerzett rezisztenciában a T-sejtek GCR-affinitásának a csökkenése mutatható ki, de más sejteknél nem. A T-sejtek abnormalitását a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek, elsősorban az IL-2 és IL-4 hatásának tulajdonítják, amelyek csökkentik a szteroidreceptorok ligandkötő affinitását. Az IL-2, IL-4 és egy sor más gyulladáshoz kapcsolódó mediátor is aktiválja a p38 mitogén aktivált proteinkináz (p38 MAP-kináz), ami a GCR-t foszforilálva megakadályozza annak bejutását a nucleusba. A p38 MAP-kináz gátlása specifikus inhibitorokkal javíthatja a szteroidrezisztens asthmás betegek szteroidérzékenységét. A másik feltételezett molekuláris mechanizmus a hisztonacetiláció zavarával, a csökkent hisztondeacetilációval kapcsolatos. A hisztonacetiláció és -deacetiláció egyensúlya meghatározó a gyulladáshoz kapcsolódó gének transzkripciójának szabályozásában asthma bronchialeban (20). Súlyos asthmások perifériás vérsejtjeinek szteroidhatásra mutatott hisztondeacetiláz-aktivitása elmarad az enyhe asthmásokban mért aktivitástól, ami a szteroidok gyulladáscsökkentő hatásának gátlását eredményezi (21).

Légúti strukturális átépülés, remodelling

Az asthma bizonyos fenotípusait jellemző légúti strukturális átépülés – a remodelling – végleges, irreverzibilis tüdőfunkciós károsodáshoz vezet, szteroiddal nem befolyásolható folyamat. Az asthma patogenezisének tradicionális, a gyulladás központi szerepét hangsúlyozó értelmezése háttérbe szorította a kórkép másik fontos hisztológiai jellemzőjének, a légúti strukturális átépülésnek a megismerését, amely mindmáig kevés figyelmet kapott, így a remodelling folyamata sok szempontból még nem tisztázott.

Perzisztáló asthmában a hörgők falából vett biopsziás minták, valamint a post mortem szövettani vizsgálatok az epithelialis goblet sejtek hyperplasiáját és metaplasziáját, kollagénlerakódást, a lamina reticularis megvastagodását, a simaizomsejtek hyperplasiáját, a légúti erek és idegek proliferációját mutatták (22). Morfometriás vizsgálatok szerint az asthmás légutakban a mucosa és az adventitia megvastagodása magyarázatot ad a bronchialis hiperreaktivitásra és a krónikus

súlyos asthma bizonyos formáiban észlelt nagymértékű légúti szűkületre.

A szöveti átépülés a gyermekkori asthmának is korai és mindig meglévő jellemzője. Biopsziás légúti minták szövettani elemzése szerint a lamina reticularisban lerakódó kollagén és a fibroblastok proliferációja az eosinophiliánál megbízhatóbb diagnosztikus jellemzője az asthmának. A remodellingról eddig azt gondolták, hogy a hosszan fennálló gyulladás következménye. Azonban gyermekek légúti biopsziás mintáiban a szöveti strukturális változás jóval a tünetek megjelenése előtt már kimutatható, aminek alapján feltételezhető, hogy a szöveti strukturális átalakulás az asthma kialakulásának kezdeti fázisában már jelen lehet, akár párhuzamosan a gyulladással, akár azt megelőzően a gyulladás feltételeként (23).

Az epithelialis-mesenchymalis trophicus egység asthmában

A külső környezeti hatások érzékelésében, a genetikai környezeti kölcsönhatások kialakításában a légúti barrierfunkciót ellátó bronchialis epitheliumnak jut a kulcsszerep, amelynek indirekt bizonyítéka, hogy asthmában a légúti epithelium strukturálisan és funkcionálisan is sérült. Kimutatták, hogy asthmában a bronchialis hámsejtek érzékenyebbek az oxidánsok indukálta apoptózissal, továbbá enyhe atopiás asthmától szenvedők légúti epithelialis sejtjeinek nő a permeabilitása ózon- vagy NO₂-expozíció hatására, a dízel égési termékek pedig fokozzák az IL-8 és GM-CSF (granulocita-monocita kolónia stimuláló faktor) felszabadulását nem asthmás kontrollcsoporttal összehasonlítva. Érzékeny személyekben az oxidánsok és a belégzett részecskék kis koncentrációja is kiváltja az epithelium aktiválódását és károsodását.

Az epithelium károsodása és elvesztése asthma bronchialeban általános jelenség, és nehezen magyarázható, hogy miért nem észlelhető ez egyéb légúti gyulladáshoz kapcsolódó betegségekben, például COPD-ben, ahol az epithelium a squamosus metaplasia következtében többrétegűvé válik. Asthmában a desquamatio az apoptotikus sejtek elvesztésének a következménye, amit az epidermalis növekedési faktor receptor (EGFR) fokozott expressziója kísér a károsodott területeken (24). Az epitheliumban az EGFR növekedése paradox jelenség, hiszen asthmabetegségben – szemben a COPD-vel – nincs számottevő sejtproliferáció.

A proinflammatorikus válaszok az EGFR direkt hatásainak tulajdoníthatók, amelynek következtében IL-8 szabadul fel a bronchialis epithelialis sejtekből. A válasz szteroidokkal alig befolyásolható. Tekintve,

Az asthma bizonyos fenotípusait jellemző légúti strukturális átépülés – a remodelling – végleges, irreverzibilis tüdőfunkciós károsodáshoz vezet és szteroiddal nem befolyásolható folyamat.

hogyan az EGFR a súlyos asthmások morfológiailag inaktív epithéliumában túlexpresszált és szoros összefüggést mutat az epithélium IL-8-expressziójával, szerepe lehet a súlyos asthmában észlelt perzisztáló neutrophilia kialakulásában (25).

In vivo állatkísérletekben és in vitro bronchialis epithelsejt- és fibroblasttenyészetekben kimutatták, hogy az epithélium sérülése a proinflammációs mediátorok felszabadítása mellett fibroproliferatív növekedési faktorok felszabadulását okozza. Ezek közé tartoznak a TGF- β_2 (26) és a TGF- β szuperfamília más tagjai (fibroblastnövekedési faktor, thrombocytaderivált növekedési faktor, endothelin-1 stb.), amelyek fokozzák a fibroblastproliferációt. A növekedési faktorok közül különösen fontos a TGF- β , mivel elősegíti a fibroblastok myofibroblastokká alakulását, amelyek interstitialis kollagént, valamint olyan növekedési faktorokat szekretálnak, mint az endothelin-1 és a vascularis endothelialis növekedési faktor, amelyek mitogén hatásúak a simaizom- és endothelsejtekre (27).

A TGF- β felszabadulásával és annak a fibroblastokra és myofibroblastokra gyakorolt hatásain keresztül az epithéliumban beindult strukturális változások átterjednek a submucosa mélyebb rétegeire. Az epithélium és a mesenchymalis sejtek közötti kommunikáció emlékeztet a légutak embrionális fejlődési modelljére, aminek alapján feltételezik, hogy az epithelialis-mesenchymalis trophicus egység (EMTU) a születés után is aktivált marad vagy asthmában újra aktiválódik, és irányítja a légutak asthmás strukturális átépülését (28).

A tüdő fejlődése során, az epithelialis és mesenchymalis növekedést egyaránt az epidermalis növekedési faktor és a TGF- β egyensúlya szabályozza. Feltételezések szerint az arra érzékeny személyekben a környezeti faktorok képesek interakciót kialakítani az EMTU-val és ezzel strukturális változást indítani a légutakban már az egészen korai életkorban (29), amelynek következményeként a gyermekekben szteroidra nem javuló tüdőfunkció-csökkenés jön létre. A megfigyelést majmokban végzett kísérletek is megerősítették, amelyek szerint allergének jelenlétében az intermittáló ózonexpozíció a krónikus asthmához hasonló betegséget okoz, továbbá a nikotin prenatális expozíciója a nagy légutak körül a kollagén depozícióját eredményezi.

Genetikai tényezők szerepe a remodelling kialakulásában

Mint minden komplex betegségét, az asthma kialakulását is döntően környezeti és genetikai rizikófaktorok határozzák meg. Súlyos asthmában leírják mind az IL-4-gén, mind az IL-4-receptort kódoló gének promotor

régiójának mutációját, amelyek összefüggést mutatnak a tüdőfunkció-vesztéssel, illetve a csaknem fatális kiemeltelű asthmás epizódokkal (30). A súlyos asthma kialakulásában a β_2 -adrenoceptor-gén Gly 16 allélja, a TGF- β C-509 T allélja, továbbá az ADAM33 (á disintegrin and metalloprotease) gén is involváltak.

A bronchialis hiperreaktivitás (BHR), amely alapvető kórélettani jellemzője az asthmának, igen erős kapcsolatot mutat az ADAM33 génnel. Négyszázhatvan testvérpár vizsgálatával ismerték fel a 20p13-as génrégió és az asthma, ezen belül a BHR közötti kapcsolatot, és a régióban található több mint 100 polimorfizmus elemzésével ismerték fel az ADAM33 gén szerepét (31).

Az ADAM33 kizárólag a mesenchymalis sejtekben, így a légúti fibroblastokban, myofibroblastokban és simaizomsejtekben expresszáldik, de hiányzik a T-lymphocytákból és a hörgőfalat infiltráló gyulladásos sejtekből, továbbá az epithelsejtekből. Humán embrionális tüdőszövet-tenyészetekben az ADAM33 a fejlődő légúti simaizom- és mesenchymalis progenitor sejtek körül lokalizálódott, amelynek alapján felmerül, hogy polimorfizmusai befolyásolják a tüdő fejlődését és asthma kialakulására predisponálhatnak.

Lee és munkatársai az ADAM33 katalitikus doménje elleni antitest alkalmazásával asthmás betegek bronchusosó folyadékjából kimutatták az ADAM33 jelenlétét, szemben az egészséges kontrollcsoporttal (32). Az asthmás betegek csoportján belül szintje nagyobb volt a súlyos betegek csoportjában, mint az enyhe asthmásokéban és fordított összefüggést mutatott a FEV₁-értékekkel. Ennek alapján feltételezik, hogy az ADAM33 egy új biomarkere lehet a súlyos asthma bronchialénak.

Új terápiás lehetőségek súlyos asthmában

A jelenlegi gyógyszeres terápia általában homogén betegcsoportként kezeli az asthmától szenvedőket, az inhalációs szteroidok mellett a hosszú hatású β_2 -agonisták és az antileukotriének képezik a kezelés alapját. Ez a terápiás megközelítés figyelmen kívül hagyja az asthma különböző fenotípusai között az eltérő patomechanizmusból fakadó különbségeket, amelyek miatt az egyes fenotípusok speciális terápiás megközelítést igényelnének.

Az ADAM33-nak az asthmában, közelebről a BHR kialakulásában betöltött szerepének a megismerése izgalmas, új terápiás lehetőségeket rejt magában. Elvileg terápiás hatásúak lehetnek az EGFR-ligandok, amelyek fokozzák az epithelialis helyreállító funkciókat és növelik a környezeti károsító tényezőkkel szembeni rezisztenciát, továbbá a TGF- β -inhibitorok (például a blokkoló antitestek), amelyek gátolhatják a fibrinogenezist és a simaizom-proliferációt, továbbá hasonló, blokkoló elven működő faktorok, az idegi proliferáció és az angiogenesis ellen. A Th2-citokin IL-4, IL-9 és IL-13 involváltak a gobletsejt-metaplasia kialakulásá-

ban (a TGF- α -n keresztül), valamint a TGF- β epithelialis termelésében, ezért olyan új gyógyszerek, amelyeknek ezek a citokinek a célpontjaik, szintén ígéretek az asthma kezelésében.

A speciális fenotípus figyelembevételével megvalósuló kezelést jelenti az anti-IgE- és az anti-TNF-terápia súlyos asthmában.

Anti-IgE-terápia

Az atopiás betegségek patomechanizmusában betöltött központi szerepe miatt érthető, hogy az IgE kulcsfontosságú terápiás célpont ezekben a kórképekben. A keringő IgE-molekulák anti-IgE ellenanyagokkal való „közömbösítésének” hatására elméletileg csökken az effektor sejtek részére rendelkezésre álló és kötődő IgE mennyisége, vagyis megelőzhető az allergiás reakció. Ennek a terápiás elvnek a jegyében fejlesztették ki a rekombináns DNS-technológiával előállított humanizált monoklonális anti-IgE-ellenanyagot, az *omalizumabot* (Xolair), amely a súlyos atopiás asthma kezelésében ma már a klinikusok rendelkezésére áll.

Az omalizumabvédelemben végzett akut allergénprovokációs vizsgálatok megerősítették az IgE feltételezett szerepét a korai allergiás reakcióban, és ami ennél fontosabb, igazolták az IgE szerepét a perzisztáló asthmás légúti gyulladást felelős késői (hat-nyolc órá) reakcióban, amennyiben a vizsgálatokban mindkét reakció szignifikáns csökkenését észlelték. A késői reakció körülbelül 60%-kal mérséklődött (33), amit az indukált köpetben az eozinofil sejtek számának a csökkenése kísért. A metacholinnal végzett provokációs kísérletekben a vizsgálók nagyobb része nem talált változást a metacholin PC20-értékekben (a FEV₁ 20%-os csökkenését eredményező metacholinkoncentráció), aminek alapján megállapítják, hogy az anti-IgE-kezeléstől nem várható számottevő hatás a nem specifikus légúti hiperreaktivitásra (34). Ugyanakkor az adenzinnel végzett provokációs tesztben a négy-, illetve 12 hetes omalizumabkezelés hatékonyan védte ki a bronchospaszt (35).

Az omalizumab klinikai hatékonyságát súlyos perzisztáló asthmában nagy betegcsoportban, 28 hetes, randomizált, kettős vak, placebóval ellenőrzött vizsgálatban elemezve azt találták, hogy a kiegészítő kezelésként (nagy adag inhalációs szteroid és hosszú hatású β_2 -agonista mellett) beállított anti-IgE-terápia 50%-kal csökkentette a súlyos, szisztémás szteroidkezelést igénylő exacerbációk számát, szignifikáns mértékben a sürgősségi vizitek gyakoriságát és javította az életminőséget (INNOVATE vizsgálat) (36). További klinikai vizsgálati adatok is megerősítették az omalizumab hatékonyságát súlyos perzisztáló allergiás asthmában, aminek alapján a nemzetközi terápiás ajánlás (GINA) a IV. súlyossági fokozatba sorolt asthmás betegek esetében – akiknél nagy adagú inhalációs szteroid- és hosszú hatású β_2 -agonista-kezeléssel nem érhető el megfelelő asthmakontroll – kiegészítő terápiaként

javasolja az anti-IgE-kezelést (37). A terápia további előnye, hogy egyidejűleg javítja az asthmát kísérő egyéb allergiás betegségek (rhinitis, ételallergia) tüneteit is.

Az anti-IgE-terápia alkalmazhatósága azokra a súlyos allergiás asthmás betegekre korlátozódik, akikben 30–700 IU/ml közötti szérum-IgE-szint mutatható ki. Azonban a kezelés csak az e csoportba tartozó betegek kétharmadában hatékony (38). A kérdés az, hogy miért hat kevésbé a többi, körülbelül 30% esetében, annak ellenére, hogy az omalizumab allergiás gyulladási reakciót fékező hatása bizonyított.

Több mint 7500 beteg hat hónapos vagy annál hosszabb kezelése során az omalizumab biztonságosnak bizonyult, a nem kívánt események gyakorisága hasonló volt a kontrollcsoportéhoz. A kezelés lehetséges mellékhatásai között az alábbiak merültek fel: 1. anaphylaxia, 2. hajlam parazitás infekciókra, 3. immunválasz-provokáció, beleértve a komplementfixációt vagy ellenanyag-képződést. Az anaphylaxiát okozó hatás elháríthatóvá vált a nem anaphylactogen ellenanyagok előállításával. Az IgE fiziológiai funkciói között ismert a parazitás infekciók elleni védekezés, bár néhány újabb adat ismeretében ez kérdéses, bizonyos paraziták esetében (például *Schistosoma mansoni*) nem volt igazolható. Az immunválasz generálása mint mellékhatás, a „humanizált” előállítási technika mellett gyakorlatilag nem fordul elő, omalizumab elleni antitestet a több mint 1000 kezelt beteg esetében nem lehetett detektálni. Az omalizumab nem köt komplementet, immunkomplex okozta szövődeményeket nem közöltek.

Érdekes kérdés, hogy miként befolyásolja az anti-IgE-terápia az allergiás asthma természetes lefolyását. Ennek megválaszolása nyilvánvalóan csak sok évig tartó kezelésekre eredményeinek összesítése után válik lehetővé.

Anti-TNF-terápia

A TNF- α az egyik fő terápiás célpontja azoknak a krónikus gyulladási betegségeknek, amelyekben a neutrofil sejtes gyulladás dominál (rheumatoid arthritis, juvenilis arthritis, Crohn-betegség, psoriasis stb.), és amelyek a Th1 típusú immunválasszal jellemezhetők.

A súlyos asthma bizonyos fenotípusaiban a szöveti biopsziás minták neutrofil sejteket is tartalmaznak. Bár az asthma elsősorban eozinofil sejtes gyulladással, Th2-citokinprofíllal jellemezhető betegség, súlyos krónikus formái Th1-jellemzőket is mutatnak, a neutrofil sejtek

A speciális fenotípus figyelembevételével megvalósuló kezelést jelenti az anti-IgE- és az anti-TNF-terápia súlyos asthmában.

A humanizált monoklonális anti-IgE-ellenanyag, az omalizumab ma már a klinikus rendelkezésére áll a súlyos atopiás asthma kezelésében.

nagyobb arányú jelenlétével, szöveti destrukció és remodelling jeleivel (39). *Holgate* és munkatársai vetették fel először a TNF- α mint potenciális mediátor szerepét súlyos asthmában, a 70-es évekbeli, Új-Zelandon észlelt asthmaepidémia idején végzett vizsgálataik alapján. Genetikai vizsgálatok során is összefüggést mutattak ki a TNF- α -gén polimorfizmusa, a bronchialis hiperreaktivitás és az asthma között. A TNF- α inhalációja állatkísérletekben, egészséges személyekben és asthmásokban légúti neutrophilia mellett BHR kialakulásához vezetett. Patkányokban a TNF- α receptorának elégtelensége vagy a TNF- α -autoantitestek indukciója az antigénnel kiváltott légúti gyulladás és BHR jelentős csökkenését okozta. Az asthmás légúti gyulladásban involvált sejtek – a T-lymphocyták, monocyták, macrophagok, eosinophilek és epithelialis sejtek – mind termelnek TNF- α -t. Súlyos, szteroidfüggő asthmás betegek bronchusosos folyadékjában nagy TNF- α -koncentrációt mértek, míg enyhe asthmásokban a mediátoranyag szintje nem különbözött az egészséges kontrollcsoportban mért értéktől. Ugyancsak megfi-

gyelték, hogy a súlyos asthmás betegek keringő mononukleáris sejtjei fokozott mértékben expresszálják TNF- α -t és az ezt konvertáló enzimet, továbbá p55 és p75 TNF- α -receptort (40). Tekintve, hogy az anti-TNF-kezelés hatékony azokban a gyulladással járó kórképekben, amelyek szteroidterápia ellenére perzisztálnak, kézenfekvőnek látszott vizsgálni, hogy súlyos asthmában milyen harást fejt ki. Az anti-TNF *etanercept*, amely gátolja a citokin kötődését a sejt felszíni receptorokhoz, 12 hetes nyílt vizsgálatban enyhítette az asthmás tüneteket, javította a tüdőfunkciót és mérsékelte a BHR-t (41). Ez utóbbi megfigyelést – a metacholinnal mért bronchialis hiperreaktivitás egyértelmű csökkentését, amely az anti-IgE-terápia során nem volt megfigyelhető – megerősítették *Berry* és munkatársainak (40) a vizsgálatai is, akik jelentős csökkenést mértek tízhetes etanerceptkezelést követően a metacholin PC20-értékekben súlyos asthmában. Ugyanakkor az allergiás asthma enyhe formájában az etanerceptkezelés hatástalannak bizonyult, jelezve, hogy a TNF- α súlyos asthmában involvált mediátor.

IRODALOM

1. *Antonicevich L, Bucca C, Neri M, De Benedetto F, Sabbatini P, Bonifazi F, et al.* Asthma severity and medical resource utilisation. *Eur Respir J* 2004;23:723-9.
2. *Wenzel SE, Fahy JV, Irvin CG, Peters SP, Spector S, Szeffler SJ.* Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma: current understanding, recommendations and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341-51.
3. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003;22(3):470-7.
4. *Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G.* A 15-year follow up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-200.
5. *Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE.* Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:101-8.
6. *Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al.* Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Care Med* 1999;160:1001-8.
7. *Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, Oates T, Scallan M, Bush A.* Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1376-81.
8. *Chu HW, Balzar S, Westcott JY, Trudeau JB, Sun Y, Conrad DJ, et al.* Expression and activation of 15-lipoxygenase pathway in severe asthma: relationship to eosinophilic phenotype and collagen deposition. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1558-65.
9. *Humbert M, Durham SR, Kimmitt P, Powell N, Assoufi B, Pfister R, et al.* Elevated expression of messenger ribonucleic acid encoding IL-13 in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:657-65.
10. *Wenzel SE, Balzar S, Chu HW, Cundall M.* The phenotype of steroid dependent severe asthma is not associated with increased lung levels of TH2-cytokines. Presented at the Collegium Internationale Allergicum. Bornholm, Denmark, 2004.
11. *Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DYM, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ.* Bronchoscopic evaluation of severe asthma: persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:737-43.
12. *Jensen SP, Lynch DA, Brown KK, Wenzel SE, Newell JD.* High-resolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans. *Clin Radiol* 2002;57:1078-85.
13. *Cox G.* Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils: separation of survival and activation outcomes. *J Immunol* 1995;154:4719-25.
14. *Wenzel SE, Balzar S, Cundall M, Chu HW.* Subepithelial basement membrane immunoreactivity for matrix metalloproteinase 9: Association with asthma severity, neutrophilic inflammation, and wound repair. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1345-52.
15. *Jenkins HA, Cherniack R, Szeffler SJ, Covar R, Gelfand EW, Spahn JD.* A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest* 2003;124:1318-24.
16. *Benayoun L, Druille A, Dombret MC, Aubier M, Pretolani M.* Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1360-8.
17. *Gagliardo R, Chanez P, Mathieu M, Bruno A, Costanzo G, Gougat C, et al.* Persistent activation of NF-kappa B signaling pathway in severe uncontrolled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1190-8.
18. *Sher E, Leung DYM, Surs W, Kam JC, Zieg G, Kamada AK, et al.* Steroid-resistant asthma: cellular mechanisms contributing to inadequate response to glucocorticoid therapy. *J Clin Invest* 1994; 93:33-9.
19. *Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wadlaw AJ, Pavord ID.* Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of a subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002;57:875-9.
20. *Ito K, Caramori G, Lim S, Oates T, Chung KF, Barnes PJ, et al.* Expression and activity of histone deacetylases in human asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:392-6.
21. *Cosio BG, Mann B, Ito K, Jazrawi E, Barnes PJ, Chung KF, et al.* Histone acetylase and deacetylase activity in alveolar macrophages and blood monocytes in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:141-7.
22. *Jeffery P.* Structural alterations and inflammation of bronchi in asthma. *Int J Clin Pract Suppl* 1998;96:5-14.
23. *Pohunek P, Roche WR, Tarzikova J, Kurdman J, Warner JO.* Eosinophilic infiltration in the bronchial mucosa in children with bronchial asthma (abstract). *Eur Respir J* 2000;11(Suppl25):160s.
24. *Puddicombe SM, Polosa R, Richter A, et al.* Involvement of the epidermal growth factor receptor in epithelial repair in asthma. *FASEB J* 2000;14:1362-74.
25. *Hamilton LM, Torres-Lozano C, Puddicombe SM, et al.* The role of epidermal growth factor receptor in sustaining neutrophil inflammation in severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2003.

26. Zhang S, Smart H, Holgate ST, et al. Growth factors secreted by bronchial epithelial cells control myofibroblast proliferation: an in vitro co-culture model of airway remodelling in asthma. *Lab Invest* 1999;79:395-405.
27. Richter A, Puddicombe SM, Lordan JL, et al. The combination of IL-4 and IL-13 to the epithelial-mesenchymal trophic unit in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25:385-91.
28. Holgate ST, Davies DE. Airway inflammation and remodelling in asthma – cause and effect? *Immunologist* 2001;8:131-5.
29. Davies DE, Wicks J, Powell RM, et al. Airway remodelling in asthma: New insights. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:215-25.
30. Standford AJ, Chagani T, Zhu S, Weir TD, Bai TR, Spinelli JJ, et al. Polymorphism in the IL-4, IL-4 RA, and FCER1B genes and asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:135-40.
31. Cookson W. A new gene for asthma: would you ADAM and Eve it? *Trends Genet* 2003;19:169-72.
32. Lee JY, Park SW, Chang HK, Kim HY, Rhim T, Lee JH, et al. A disintegrin and metalloproteinase 33 protein in asthmatics: relevance to airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:729-35.
33. Fahy JV, Fleming HE, Won H, Liu JT, Su JQ, Reiman J, et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early and late phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1828-34.
34. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:583-93.
35. Prieto L, Gutierrez V, Colas C, Tabar A, Perez-Frances C, Bruno L, et al. Effect of omalizumab on adenosine 5-monophosphate responsiveness in subjects with allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;139:122-31.
36. Hubert M, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
37. Global Initiative for Asthma (GINA) www.ginasthma.com 2005.
38. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004;125:1378-86.
39. Wark PA, Johnston SL, Moric I, Simpson JL, Hensley MJ, Gibson PG. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur Respir J* 2002;19:68-75.
40. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH, et al. Evidence of a role for TNF-alpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006;354:697-708.
41. Howarth PH, Babu KS, Arshad H, Lau L, Buckley M, Mc Connell W, et al. TNF-alpha as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid-dependent asthma. *Thorax* 2005;60:1012-8.



HÍR

AKADÉMIAI NÍVÓDÍJ

Az idei Akadémiai Nívódíjakat 2006. november 7-én adták át a Magyar Tudományos Akadémia székházában. Az egyik kitüntetett *dr. Bartha Jenő*, aki 30 éve az *Acta Physiologica Hungarica* folyóirat szerkesztője és szaktanácsadója. Ezt a lapot, mindamelllett hogy a magyar élettani tudományok egyik fontos fóruma, neves nemzetközi szakmai körökben is jegyzik.

Dr. Bartha Jenő, a Semmelweis Egyetem Élettani Intézetének nyugalmazott docense, csaknem 16 éve a *Lege Artis Medicinae* munkatársa, tudományos tanácsadója is. Kitartó munkájával, széles körű tájékozottságával, alaposágával jelentős szerepet vállalt folyóiratunk tudományos és szellemi arculatának kialakításában. Igényessége mindmáig garancia a dolgozatok magas színvonalú, korrekt elbírálására.

Egy emberként örülünk *dr. Bartha Jenő* elismerésének, és szeretettel gratulálunk!



a *Lege Artis Medicinae*
szerkesztősege