

## BAZELE PATOGENICE ALE TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS ÎN ASTMUL BRONȘIC LA COPIL

**Dr. Maria Magdalena Florea, Prof. Dr. Stela Goția**

*Catedra de Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași*

### REZUMAT

Inflamația cronică caracteristică astmului bronșic implică multiple componente și este orchestrată de numeroase tipuri celulare, în mod particular de mastocite, eozinofile și limfocitele CD4+, dar și de celulele structurale ale căilor respiratorii. Activarea acestor celule conduce la eliberarea a peste 100 de mediatori proinflamatori și citokine, care determină edem, bronhoconstricție, infiltrare celulară, hipersecreție de mucus, hiper-reativitate bronșică (HRB) și, nu în ultimul rând, remodelarea bronșică. Aceste modificări se exprimă clinic prin wheezing, dispnee și tuse și se asociază în mod caracteristic cu obstrucția reversibilă a căilor respiratorii.

Controlul inflamației alergice în astm se obține folosind corticosteroizi inhalatori (CSI) ca primă linie terapeutică, dar nu toți pacienții răspund, chiar și atunci când sunt folosiți în doze mari sau în combinație cu alte medicamente, inclusiv  $\beta_2$  agoniști cu durată lungă de acțiune și/sau antileucotriene. Astfel de pacienți au nevoie de terapie adițională. În ultimii ani, pe măsură ce s-a înaintat în cunoașterea patogeniei astmului, s-au dezvoltat câteva noi terapii antiinflamatorii, cea mai avansată fiind terapia cu Omalizumab (anticorpi anti-IgE). Alte opțiuni terapeutice au ca target citokinele pro-inflamatorii sau celulele inflamatorii.

**Cuvinte cheie:** inflamație alergică, astm, tratament anti-inflamator, terapii biologice alternative

Inflamația alergică asmatică ia naștere sub influența factorilor genetici și de mediu.

Transmisia poligenică a astmului și posibilitatea unor setări epigenetice in utero sub influența factorilor de mediu sunt aspecte recunoscute, care fac subiectul a numeroase cercetări clinico-experimentale. Creșterea frecvenței astmului pare a fi consecința schimbărilor din mediu.

Infecțiile au ridicat cele mai multe controverse. Întrebarea dacă ele se constituie într-un factor cauzal sau servesc doar ca marker al predispoziției către astm rămâne fără răspuns.

Au fost descoperite câteva secrete ale relației virus-gazdă la astmatici: producerea de anticorpi specifici IgE anti VRS ce implică activarea Th2 facilitată de un deficit al Treg, indentificarea unei tulpini virulente de rinovirus-C (RV-C) cu impact deosebit în evoluția către astm a wheezing-ului recurent la copil, creșterea expresiei moleculelor ICAM-1 prin intermediul cărora virusul pătrunde intracelular, deficitul mecanismelor apoptotice ale

celulelor epitelului respirator la astmatici, producerea unei inflamații neutrofilice corticorezistente, creșterea HRB prin alterarea clearance-ului tahikininelor, afectarea producției de NO și a controlului neuronal al căilor respiratorii.

**Tratamentul cu anticorpi anti-IgE** ar face posibilă stoparea progresiei wheezing-ului recurent post-bronșiolitic către astm. (2)

**Vaccinurile antivirale** ar putea să preîntâmpine dezvoltarea astmului și a bolilor alergice. Pali-vizumab (vaccin anti-VRS) administrat la copiii născuți prematur fără o boală cronică pulmonară a redus incidența infecției cu VRS și a wheezing-ului recurent (4).

**Infecțiile bacteriene atipice** (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae*) sunt implicate în declanșarea astmului, reparația exacerbărilor și degradarea parametrilor funcționali pe termen lung. Efectele patogene ale bacteriilor atipice pot fi potențate de virusuri. Dacă infecția survine pe un teren sensibilizat alergic în prealabil, va augmenta

răspunsurile de tip Th2. În schimb, dacă survine înainte, va juca un rol protectiv prin susținerea răspunsurilor de tip Th1, ceea ce va duce la eradicarea infecției. (5)

Macrolidele (eritromicina, claritromicina) și ketolidele (telitromicina), folosite pentru tratarea acestor infecții au condus la îmbunătățirea FEV1, scăderea variabilității PEF și ameliorarea simptomelor astmatice. (6) Ele intervin complex prin: acțiune antimicrobiană, scăderea producției de mediatori inflamatori, creșterea eficienței corticosteroizilor și teofilinei (reducerea metabolizării prin inhibarea citocromului P450) și prin scăderea producției de radicali oxizi liberi.

Ketolidele (o nouă clasă de macrolide) – telitromicina antagonizează efectul PAF asupra epiteliului și inhibă producția de radicali superoxizi de către neutrofile. (5) Macrolidele ar avea și un efect de scădere a producției de mucus și de competiționare a endotelinei la nivel de receptor (3).

## INFLAMAȚIA ÎN ASTM ÎNCEPE CU SENSIBILIZAREA ALERGICĂ

Aeroalergenii sunt preluați de celulele prezentatoare de antigen (celulele dendritice, macrofagele, monocitele) aflate în epiteliului respirator și prezentate în asociere cu moleculele complexului MHC-II. Celulele dendritice migrează rapid de la nivelul nodulilor limfatici și inițiază răspunsurile subsecvente ale celulelor T. Ele sunt de două tipuri: celule dendritice mieloide, cu activitate pro-inflamatorie, și celule dendritice plasmocitoide, care induc toleranță. Prin rolurile lor opuse intervin în reglarea alergiei și a astmului (7).

Complexul antigen-MHCII de la nivelul celulei dendritice este prezentat receptorului toll-like (TLR) al limfocitului T naiv care se activează. Celulele T activate trec prin mai multe runde de replicare. Inițial este produsă o populație de celule T multipotente Th0 din care se diferențiază celulele efectorii Th1 și Th2. La persoanele atopice, celulele dendritice promovează răspunsurile de tip Th2 cu inducerea sintezei de citokine de tip TH2 (ex. Interleukina – 4, 5 și 13), în detrimentul citokinelor TH1 (interferonul  $\gamma$  și interleukina 2).

**Teoria igienistă** se sprijină pe dovezi epidemiologice, remarcându-se o relație inversă între numărul și tipul infecțiilor cu răspuns de tip Th1 în copilărie și prevalența astmului și a alergiilor. Operația cezariană, prin omiterea primului contact cu microorganismele canalului pelvigenital, ar putea crește riscul de apariție a astmului la copii până la 8 ani. (7) S-a constatat că, în perioada

preconcepției, expunerea gravidei la un mediu bogat în produși microbieni s-a asociat cu expresia înaltă a receptorilor toll-like 2 și 4 și CD14 la nivelul celulelor din sângele periferic, ceea ce ar putea proteja fătul de sensibilizările alergice ulterioare. (8)

Cercetările experimentale recente au arătat că, în astm, răspunsul Th1 nu este neapărat inhibat și că nu există populații pure Th1 și Th2. Dimpotrivă, o creștere a răspunsurilor Th1 se corelează cu severitatea astmului, iar stimularea terapeutică a răspunsurilor Th1 nu ameliorează parametri inflamatori și nici HRB. Atât răspunsul de tip Th1, cât și cel de tip Th2 coabitează cu siguranță în astm, având probabil o dinamică temporar diferită sau un complementarism care încă scapă înțelegerii cercetătorilor.

Celulele Th2 sunt de două tipuri: celule *Th2 inflamatorii* care sunt produse prin acțiunea TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin) asupra celulelor dendritice mieloide imature, independent de IL-4 și implicate în inflamația alergică, și celulele *Th2 convenționale* care nu sunt implicate în patogenia astmului și a bolilor alergice. Th2 interacționează specific cu limfocitul B, care se transformă în plasmocit producător de anticorpi Ig E specifici alergenului prezentat. Anticorpii Ig E, odată formați, sunt eliberați în circulație și se leagă prin porțiunea Fc la nivelul receptorilor de mare afinitate (Fc $\gamma$ R1) pe celulele mastocitare și bazofile, lăsând situsul receptor alergen specific disponibil pentru viitoarele interacțiuni cu alergenul respectiv. Aceste celule se găsesc din abundență la nivelul țesuturilor unde se produc reacțiile alergice: piele, conjunctivă, tract gastro-intestinal și, respectiv, căile respiratorii.

Sinteza de IgE decurge ca urmare a unui proces de comutare isotopică controlată de către LyTHCD4+ specific antigenului pentru care sunt necesare două semnale. Primul semnal este furnizat de citokinele IL-4 și IL-13, iar cel de-al doilea semnal este furnizat de interacțiunea dintre ligandul CD40L de pe suprafața celulei T cu CD40, de pe membrana celulei B, care acționează prin intermediul factorului de transcripție NF $\kappa$ B.

În reglarea sintezei de IgE intervin celulele *Th-17* cu proprietăți pro-inflamatorii și celulele *Treg cu acțiune anti-inflamatorie*. Geneza Th-17 și Treg este reciproc influențată în funcție de contextul citokinic.

**Populația Treg** a fost intens studiată în ultimii ani. Formarea celulelor T<sub>REG</sub> este indusă de IL-10 citokină care este secretată de celulele dendritice, de macrofagele și de monocitele de la nivelul căilor respiratorii. Celulele Treg secretă ele însele IL-10 (principala citokină anti-inflamatorie) și TGF- $\beta$ . La persoanele sănătoase, Treg au un rol

dominant în ghidarea răspunsului imun către dezvoltarea toleranței la un anumit alergen, printr-un mecanism dependent de IL-10. Atât persoanele sănătoase cât și persoanele atopice exprimă celule Th1, Th2 și Treg alergen – specifice, dar în proporții variabile. Schimbarea acestor proporții, mai ales *imbalața dintre Th2/Treg* va conduce fie către dezvoltarea reacției alergice, fie către recuperare (9). La persoanele atopice este substanțial redusă sinteza de IL-10 de către Treg, comparativ cu indivizii sănătoși. Se pare ca metabolitul vitaminei D influențează pozitiv atât formarea Treg, cât și sinteza de IL-10. Hipovitaminoza D crește necesarul de corticosteroizi, limitează fluxul de aer la nivelul căilor respiratorii (23) și favorizează exacerbări mai severe. (10) Vitamina D contribuie la menținerea sănătății plămânului atât prin inducerea și întreținerea populației de Treg esențiale, cât și prin promovarea răspunsurilor antimicrobiene, furnizând homeostazia necesară funcționării mediului unic pulmonar. (8)

În boala atopică, celulele Treg sunt capabile să diminueze inflamația deja stabilită și să prevină remodelarea bronșică. Creșterea populației Treg se poate obține prin **imunoterapie specifică**, dar pentru menținerea efectului protector al Treg este absolut necesară expunerea continuă la alergen, întreruperea expunerii conducând la recrudescența răspunsului de tip Th2. (8)

**TGF- $\beta$** , membră a unei superfamilii de molecule cu 3 isoforme numite activine este implicat în: supresia imună (prin inhibarea răspunsului celular Th1 și Th2, reprogramarea celulelor Th diferențiate într-un nou subset secretor de IL-9, inhibarea sintezei de IgE și promovarea sintezei de IgA), cât și în promovarea proceselor de remodelare bronșică. Activina A se pare că este cea care furnizează legătura dintre răspunsul acut la alergen mediat de LyT și fenomenele cronice de remodelare bronșică mediate TGF- $\beta$ . (8)

Celulele NKT reprezintă un subgrup de celule, aparținând sistemului imun înăscut, recent implicate în patogenia astmului. Ele sunt considerate celule Treg deoarece exprimă CD4+, dar și o formă fixă a receptorului TCR, fiind numite celule NKT invariabile. În funcție de prezența CD4, a profilului citokinic, a receptorilor variabili TCR există mai multe subseturi de celule NKT, inclusiv cu proprietăți anti-inflamatorii. (11) Recent s-a raportat că nici celulele NKT singure, nici în asociere cu celulele T cu memorie CD8+ nu sunt suficiente pentru a induce o inflamație alergică respiratorie și că prezența lor nu constituie o prerecuzită în dezvoltarea astmului. (7).

Alte celule cu proprietăți reglatorii potențiale în astm sunt celulele  $\gamma\delta$  secretante de IL-17, cu rol în infecțiile pulmonare și celulele CD8+, dotate cu memorie de lungă durată, care cresc răspunsurile Th1, prevenind astfel sensibilizarea alergică (8).

**Blocarea sensibilizării alergice s-ar putea obține prin evitarea alergenilor, folosirea terapiilor biologice, blocarea factorilor de transcripție.**

**Keliximab**, anticorp anti-CD4 de tip Ig G1, realizează un clearance al celulelor CD4+ din circulație prin fagocitoză, activarea complementului și apoptoză. În plus, el realizează down-reglarea/modularea receptorului CD4+. Studiile efectuate i-au dovedit eficacitatea în special la pacienții cu astm sever corticorezistent. (12)

**Inhibitorii răspunsului de tip Th2**, Limfocitele Th2 determină inflamație alergică la pacienții astmatici prin eliberarea câtorva citokine cheie: IL-4, IL-5 și IL-13.

Doar **blocarea concomitentă a sintezei de IL-4, IL-5** cu suplastat tosilat la pacienții astmatici care primeau doze mari de ICS, dar și la cei fără CSI a condus la îmbunătățirea semnificativă a FEV1, PEF-ului matinal și simptomelor zilnice și la scăderea HRB. (1)

IL-13 acționează parțial sinergic cu IL-4. Aflat în faza preclinică, crearea unui **receptor solubil pentru IL-13 de înaltă afinitate** este promițătoare, deoarece experimental scade sinteza de IgE, eozinofilia pulmonară și HRB. (13) Supresia combinată IL-4/IL-13 ar putea induce inflamație non-atopică dependentă de IL-17 și HRB. (14) **Inhibitorii pompei de protoni (IPP)** folosiți în terapia bolii de reflux se pare că inhibă semnalele de transducere IL-4 și IL-13 și activarea factorului de transcripție 6, ceea ce atenuează inflamația alergică respiratorie la modelele murine. (1)

**Stimularea răspunsurilor Th1 prin folosirea INF- $\gamma$ , IL-10, IL-12, IL-18** au o eficiență parțială grevată de efecte adverse multiple. **Imunoterapiei specifice - ITS** modifică răspunsul imun la următoarele contacte cu alergenul, cu inducerea celulelor T<sub>REG</sub> specifice și creșterea producției de IL-10, ceea ce privilegiază sinteza de IgG4 în detrimentul celei de IgE. Pentru a fi eficientă, necesită ani de tratament cu un singur tip de alergen. Administrarea a 2 sau 3 alergeni conduce la agravarea inflamației de la nivelul căilor respiratorii și HRB prin augmentarea răspunsurilor de tip TH2 la alergeni multipli și inhibarea mecanismelor reglatorii care ar conduce la toleranță. (14)

**Glucocorticoizii** acționează prin **blocarea factorului de transcripție NF-Kb**. În faza de sensibilizare alergică, GC pot modula răspunsurile

imune prin următoarele mecanisme: scăderea numărului de celule dendritice de la nivelul mucoasei bronșice; scăderea duratei de viață a limfocitelor T; inhibarea expresiei citochinelor pro-inflamatorii „cheie”- IL-4, IL-5, IL-13, dar și a altor citokine ca IL-2, IL-3, IL-13 și GM-CSF, în același timp crescând expresia enzimelor de degradare; favorizează inducerea Treg secretorii de IL-10 în prezența vitaminei D3; cresc secreția citokinelor anti-inflamatorii (IL-10 de către macrofage) și lipocortina-1. În același timp, se pare că exercită un efect pozitiv asupra factorului de transcripție STAT6, astfel că ar putea crește efectul pro-inflamator al anumitor citokine. (15)

Dezvoltarea simptomelor alergice are două faze: faza imediată, de degranulare a mastocitului, și faza tardivă, concertată de eozinofilele migrate ca urmare a eliberării de chemokine și citokine.

Inflamația alergică în astm poate interacționa în sens bidirecțional cu **sistemul nervos autonom** prin mai multe mecanisme. Recent, s-a descoperit comunicarea dintre cele două sisteme prin intermediul canalului ionic TRPA1. (7)

Inflamația alergică respiratorie se cronicizează prin multiple mecanisme de autoîntreținere. Rezultatul cronicizării inflamației, combinat cu determinismul genetic, conduce la fenomenul de **remodelare bronșică**. Aceasta este reprezentată de modificările epiteliului bronșic, hiperplazia musculaturii netede, fibroză, angiogeneza, proliferarea filetelor nervoase și de hipertrofia glandelor mucoase.

**Medicația curentă antiastmatică** cuprinde corticosteroizii inhalatori (CSI),  $\beta$ 2-agoniștii, anti-leucotriene, antihistaminice, teofilina, medicamente anti-colinergice.

**CSI** reprezintă linia terapeutică principală în managementul astmului. În formele de astm moderat, reduc reacția inflamatorie precoce și tardivă și eozinofilia sangvină și tisulară. Corticosteroizii scad eliberarea de citokine de către eozinofil indusă TNF- $\alpha$ . (16) Totodată, exercită un control sistemic al răspunsurilor astmatice prin intermediul unui semnal de supresie al hematopoezei provenit de la nivelul căilor aeriene inflamate. (17) Acest fenomen susține conceptul de boală alergică văzută ca afecțiune sistemică. Efectul antiinflamator al CSI este exprimat clinic prin îmbunătățirea funcției pulmonare, a simptomelor astmatice și scăderea necesarului de medicație de salvare. Răspunsul la CSI poate fi influențat negativ de factorii genetici, de indicele de masă corporală (IMC) și de agenții oxidanți (fumul de țigară). (1)

CSI sunt singurii care ar putea influența fenomenele din cadrul procesului de remodelare

bronșică prin următoarele mecanisme: scad inflamația de la nivelul căilor respiratorii și îngroșarea MB, împiedică expansiunea populației de miofibroblaști/fibroblaști care produc îngroșarea stratului muscular de la nivelul căilor respiratorii și astfel scad HRB în dozele mari (1000  $\mu$ g/zi), sunt capabili să scadă numărul de vase și fenomenele de angiogeneză nu influențează epiteliul astmatic, care rămâne blocat într-un fenotip reparator aberant, cu restituție incompletă. (22) Este necesar tratamentul timpuriu cu CSI pentru a obține potențialul de beneficii atât pe termen lung, cât și pe termen scurt.

**B2 agoniști** – la nivel pulmonar determină bronhodilatație, creșterea clearance-ului mucociliar, inhibarea transmiterii colinergice, creșterea integrității vasculare, inhibă eliberarea de histamină și cis – LTs, stabilizând mastocitul cu efect protectiv care poate fi important atât în astmul indus de efort, cât și în cel indus de alergeni; potențează translocarea nucleară a receptorului pentru CS și, în consecință, suprimă eliberarea mediatorilor proinflamatori (1). În vivo, fenomenul de tahifilaxie cu desensibilizarea mastocitului la  $\beta$ 2 agoniști poate fi prevenit prin administrarea concomitentă de corticosteroizi.

Ghidurile clinice recomandă adăugarea **B2 agoniști cu durată lungă de acțiune (BADL) la CSI** la pacienții cu astm moderat-sever, deoarece s-a dovedit mai benefică decât creșterea dozei de CSI. Combinația formoterol/budesonide, folosită atât ca tratament de menținere, cât și de salvare s-a dovedit eficientă în scăderea ratei exacerbărilor severe, îmbunătățirea funcției pulmonare și a simptomelor astmatice diurne și nocturne, având totodată un profil de siguranță bun. (1)

**Antileucotrienele** constituie o alternativă la **BDAL** și la dozele mici de CSI în astmul bronșic ușor și moderat. Efectele cysLT- LTC4, LTD4 și LTE4 pot fi blocate pe două căi: inhibarea enzimei 5 LO – Zileuton, și blocarea receptorilor – cysLT1 – montelukast, pranlukast și zafirlukast. Deși antileucotrienele sunt benefice multor pacienți astmatici, o proporție substanțială dintre aceștia necesită medicație antiinflamatorie adițională. Într-un studiu recent pe pacienți cu astm prost controlat sub doze mici de beclomethazonă diproponat, adăugarea Zileutonului a îmbunătățit funcția pulmonară, a scăzut numărul exacerbărilor și necesitatea medicației de salvare (BDSC și CS sistemic) într-o manieră similară ca în cazul dublării dozei de CSI. (1) Într-un studiu recent s-a constatat că folosirea montelukast-ului poate altera efectele benefice timpurii ale ITS la copii cu astm. (18)



Astmul bronșic rezistent la tratament cu cele două subtipuri – eozinofilic și neutrofilic, ar putea beneficia de **terapii anti-inflamatorii alternative**. Metotrexatul, ciclosporina, azatioprima au fost evaluate în studii clinice la pacienții cu astm corticorezistent și, deși s-a constatat că îmbunătățesc simptomatologia și scad necesarul de corticosteroizi, eficacitatea lor este umbrită de efectele toxice sistemice. S-a constatat că administrarea unei cure scurte de CS sistemici la pacienți cu fenotip eozinofilic (ex. Triamcinolon i.m. în doze mari sau PDN oral) poate reseta funcția receptorului steroid și astfel să surmonteze corticorezistența relativă. (1) Pentru pacienții cu astm sever a fost dezvoltată o nouă moleculă de CSI – **Ciclesonidul**, care se activează la nivel pulmonar, ceea ce permite folosirea unor doze mari de CSI, cu efecte secundare locale și sistemice minime. În cadrul studiilor clinice s-a demonstrat capacitatea ciclesonidului de a reduce necesarul de steroizi orali în timp ce este menținut controlul astmului. (1)

**Antihistaminicele H1** acționează printr-un mecanism de tip „agonist invers” conducând la blocarea efectului stimulator al histaminei, dar și la scăderea activității intrinseci a receptorului. Astfel se explică de ce, în absența histaminei, in vitro scade producerea de citokine proinflamatorii via factor de activare al transcripției NF-KB. Eficacitatea antihistaminicelor va fi îmbunătățită prin dezvoltarea antagoniștilor micști H1/H3.

**Teofilina down** – reglează funcția celulelor imune și scade inflamația la nivelul căilor aeriene, printr-un mecanism nespecific de inhibare a izoenzimelor fosfodiesterazei tip IV, cu creșterea AMPc. Ea atenuează bronhoconstricția în faza tardivă a reacției inflamatorii alergice, scade HRB la histamină, methacolină, stimuli osmotici, scade migrarea eozinofilelor indusă de alergen (down-reglează expresia moleculei CD4+ de la suprafața eozinofilului indusă de IL-16) și scade numărul de eozinofile din spută. Studiile clinice au indicat că aduce beneficii la pacienții cu astm ușor-mediu prost controlat și la cei cu astm sever, care primesc doze mari de CSI sau sistemic. Acest beneficiu este pus în balanță cu reacțiile adverse. (1)

**Medicamentele anticolinergice – ipratropium bromide** sunt folosite limitat în astm, având un efect parțial antagonist asupra bronhoconstricției induse de histamină, bradikinină și prostaglandina F2α (eliberată prin reflex vagal) și blochează indirect efectele bronhoconstrictive ale mediatorilor inflamatori eliberați în timpul exacerbărilor astmatice.

**Anticorpii anti-IgE (OMALIZUMABUL)**, singura terapie biologică aprobată pentru folosirea

clinică, previn activarea mastocitului și a bazofilului ca urmare a legării de Ig E pe receptorii de înaltă afinitate (FcεRI), dar previn și activarea altor celule inflamatorii ca urmare a legării Ig E pe receptorii de joasă afinitate (FcεRII, CD23) de pe macrofage, Ly T și eozinofil. Cascada alergică este blocată, atât în faza precoce, cât și în cea tardivă și scade numărul de eozinofile de la nivelul mucoasei bronșice. În urma tratamentului cu omalizumab, se constată o scădere a nivelurilor serice a IgE de aproximativ 89%, scăderea expresiei receptorilor de înaltă afinitate (FcεRI) pentru IgE de pe bazofile și mastocite, scădere prelungită a numărului eozinofilelor din sânge. Clinic, se observă scăderea numărului de exacerbări astmatice, scăderea necesarului de CSI, îmbunătățirea funcției pulmonare și a scorului calității vieții. Terapia cu anti-IgE s-a dovedit eficace la pacienții cu astm alergic sever, la pacienții care primesc doze mari de CSI, la cei cu exacerbări frecvente și la cei cu funcția pulmonară alterată, dar răspunsul a fost variabil și temporar pe perioada tratamentului. (1)

În cadrul tratamentele biologice anti-inflamatorii, folosirea **anticorpilor monoclonali anti-IL-5 (Mepolizumabul)**, singuri sau asociați la CSI, deși a determinat reducerea eozinofiliei respiratorii și depunerile de collagen de la nivelul membranei bazale nu a afectat semnificativ bronhospasmul din faza tardivă, HRB, funcția pulmonară și scorul simptomelor.

**TNF-α** este un mediator pro-inflamator potent, de tip Th1, sintetizat de numeroase celule inflamatorii și structurale, care induce supraviețuirea eozinofilului prin stimularea producției autocrine de GM-CSF, adeziunea lui la celulele endoteliale, activarea, degranularea și producția de citokine. Acționează prin activarea factorilor de transcripție NF-kB și AP-1.

Au fost aprobați pentru utilizarea clinică 3 blocanți TNF-α: **infliximabul** și **adalimumabul** – anticorpi monoclonali anti TNF-α și **etanerceptul** – proteina de fuziune sub forma dimerică, alcătuită din porțiunea extracelulară a receptorului pentru TNF-α și porțiunea Fc a IgG1. Folosirea lor a îmbunătățit controlul astmului la pacienții cu afecțiuni reumatice. Dar au fost citate și cazuri de declanșare a astmului la pacienți cu artrită reumatoidă fără antecedente de boală pulmonară, probabil prin demascarea unui fenotip Th2 subiacent. (19)

**Blocarea receptorilor pentru chemokine-ex-CCR3** și folosirea unui **anticorp IgG4 anti-eotaxină**, nu a fost urmat de un beneficiu clinic evident. (19) Blocarea receptorului **CCR4**, des-

coperit recent, scade nivelul citokinelor TH2, scade eozinofilia și secreția de mucus la nivelul căilor respiratorii. (14)

PAF este un mediator inflamator potent care induce recrutarea eozinofilelor și creșterea HRB. Chiar cei mai puternici **antagoniști PAF (ex. Modipafantul)** nu pot controla simptomele astmatice. A fost identificată o mutație genetică în care este alterată funcția PAF acetil hidrolazei, asociată formelor severe de astm în Japonia. (20)

Prostaglandina E4 (PGE4) inactivează AMPc prin intermediul căruia sunt suprimate multe fenomene inflamatorii, inclusiv eliberarea de mediatori pro-inflamatori și infiltrarea celulară. Folosirea **inhibitorilor PGE4 – Roflumilast**-ul în studii clinice controlate placebo, dublu-orb, s-a dovedit benefică în îmbunătățirea funcției pulmonare și a simptomelor astmatice. **Ciclamilastul** este un alt tip de inhibitor de PGE4 în curs de evaluare clinică cu proprietăți de reducere a inflamației și a hipersecreției de mucus. (1)

Prostaglandina D2 (PGD2) în astm determină vasodilatație, bronhoconstricție și influx de celule inflamatorii. PGD2 activează un receptor chemoattractant (CRTH2) pentru TH2, care este exprimat la nivelul celulelor TH2, a eozinofilelor și a bazofilelor. Acest fapt ar putea furniza o legătură între activarea mastocitelor și infiltrația eozinofilică care apare în astm. PGD2 se leagă la nivelul receptorilor D-prostanoizi DP1 și DP2. **Antagoniștii selectivi DP1** pot suprima instalarea simptomelor astmatice prin intermediul modulării funcției celulelor dendritice pulmonare. Se pare că în acest mod crește numărul celulelor T regulatorii CD4+ Foxp3+ care suprimă inflamația pe calea IL-10 dependentă. Această cale poate fi exploatată în vederea dezvoltării unor noi posibilități terapeutice în astm. (21)

Legarea Ig E la suprafața mastocitului îl face mai sensibil decât în mod normal la stimulii fizici – cei ostmotici jucând un rol important în astmul indus de efort. Adenozina poate activa mastocitul

via **receptorilor A2b** și poate promova diferențierea fibroblaștilor în miofibroblaști, ceea ce sugerează un rol potențial în procesele de remodelare bronșică. Blocarea acestui receptor deschide noi linii terapeutice. Pe modele astmatice experimentale s-a obținut reducerea bronhospasmului indus de alergeni și infiltrarea cu celule inflamatorii. (1)

ATP-ul potențează activarea mastocitului via IgE prin intermediul receptorului P2y. **Antagoniștii P2y** ar putea avea un rol în tratamentul astmului.

Încă în diferite stadii de dezvoltare clinico-experimentale se află: **anticorpi împotriva moleculelor de adeziune (Efalizumabul – anti CD11,** folosit în psoriazis, care în astm a scăzut eozinofilia în spută secundar expunerii la alergen, dar fără alt beneficiu clinic; **anticorpi anti ICAM-1 și natalizumab –** antagonist al integrității  $\alpha 4$  folosit în tratamentul sclerozei multiple, a cărui utilizare a fost blocată de apariția unor efecte adverse severe; **blocanții factorilor de transcripție și blocanții MAP-kinazei** care constituie o clasă nouă de medicamente anti-inflamatorii anti-citokinice (CSAIDS), care inhibă preferențial sinteza citokinelor Th2 și scad durata de supraviețuire a eozinofilului. (19)

## CONCLUZII

Mecanismele fiziopatologice de bază în astm nu sunt încă complet cunoscute și până atunci nu va exista vindecare în astm, singurul tratament specific și curativ, la ora actuală, în care se pun speranțe fiind imunoterapia specifică, iar singurul tratament eficient pentru menținerea sub control a simptomatologiei și inflamației bronșice fiind CSI asociați beta-blocantelor. Prin combinarea imunoterapiei cu corticoterapia, vitamina D, anti-IgE și chiar cu extracte microbiene, ar putea fi îmbunătățită siguranța și eficacitatea IT în astm. Există și pacienți care nu răspund adecvat la CSI și pentru aceștia noi strategii antiinflamatorii sunt în continuă dezvoltare.

## *Pathogenic pathways of drug therapy in child's asthma*

**Maria Magdalena Florea, MD; Professor Stela Gotia**  
 „Gr. T. Popa“ University of Medicine and Pharmacy, Iasi

### ABSTRACT

Asthmatic airways inflammation with still unknown various pathways involves multiple components and is orchestrated by numerous cell types, particularly mast cell, eosinophils, and CD4+ lymphocytes, but also airway structural cells. By their activation release over 100 pro-inflammatory mediators and cytokines, which in turn cause vascular leakage, bronchial smooth muscle contraction, inflammatory cell infiltration, mucus hypersecretion, airway hyper-responsiveness (AHR), and not ultimately airway remodeling. These changes are expressed clinically as recurrent wheezing, dyspnea, chest tightness and cough, which are typically associated with reversible airflow obstruction.

Inhaled corticosteroids (ICS) are recommended as first-line treatment of persistent disease, but not all patients achieve asthma control even with high doses ICS or in combination with other medications, including a long acting  $\beta_2$  agonist or a leukotriene modifier. Such patients may require additional therapy. Last years, as we progress in knowledge asthma physiopathology, several novel anti-inflammatory therapies are in different stages of clinical development. The most clinically advanced of these is Omalizumabul (IgE antibody). Other key therapies options in clinical development either target pro-inflammatory cytokines or inflammatory cells.

**Key words:** allergic inflammation, asthma, anti-inflammatory treatment, biological alternative therapy

Allergic inflammations is born under the influences of genetic and environment factors.

Polygenic transmission of asthma and the possibility of some epigenetic setting in utero under environmental influence are now known as facts and the subject of the most recently clinical and experimental researches. Asthma prevalence is in continuing raise and it seems that are due by environmental changes.

Infections have raised the most controversies. The fundamental question of whether viral respiratory tract infections are causal factors or instead serve as indicators of a predisposition to asthma is still unresolved.

There have been discovered some secrets of virus-host relationship in asthma patients: specific VRS-IgE antibodies producing, which involves Th2 activation by Treg deficiency facilitated accompany by the presence of steroid-resistant eosinophilic and neutrophilic inflammatory infiltration, a new strain of more potent Rhinovirus – RVC identification which might be associated with an especially high risk of subsequent childhood asthma(2), ICAM-1 expression are raised which allow viruses to enter inside respiratory cells, there are a defect of apoptotic pathway in asthma epithelial cells, airway hyper-responsiveness (AHR) by tachikinine clearance deficiency, NO production and airway neuronal control alteration.

It could be possible to stop the progression to asthma by treating post VRS wheezing with **anti-IgE medication**. (2)

Anti-viruses vaccines could stop the progression of asthma and allergic disease. Prophylactic Palivizumab administration (anti-VRS vaccine) in preterm newborn infants without a chronic pulmonary disease have shown utility in reduce frequency of VRS infections and post-viral wheezing. (4)

**Atypical bacterial infections** (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae*) are implicated in asthma development, exacerbation rebound and on long term decline of functional respiratory parameters. Physiopathogenic effects of atypical bacterial infections can be augmented by viruses. If the infections occur on a sensitized allergic field, it will increase Th2 inflammatory responses. Instead, if the infections occur before it will play a protective roll through the sustaining Th1 inflammatory responses, which in turn it will lead to eradication of infections. (5)

**Using macrolides** (erythromycin, clarithromycin) and **ketolides** (telithromycin) for eradication of atypical bacterial infection led to FEV1, PEF variability and asthma symptoms improvement. (6) They have a complex role in asthma: not only antimicrobial potency but also decrease pro-inflammatory cytokines production, raise cortico-

steroids and theophylline efficiency (by cytochrome p450 inhibition) and reduce hyper peroxides free radicals production.

Ketolides – telithromycin has a PAF antagonist effect on the epithelium and reduce neutrophils production of peroxides free radicals. (5) Macrolides might be effective in reducing mucus secretion and also have a competitive effect on endothelin receptor. (3)

### ASTHMA AIRWAYS INFLAMMATION BEGINS WITH ALLERGIC SENSITIZATION

Airborne antigens are taken by pulmonary dendritic cells, which are potent antigen-presenting cells with capability to rapidly migrate to draining lymph nodes and then they can dictate the subsequent T-cell response. Two major subsets of dendritic cells have been described: myeloid dendritic cells with pro-inflammatory actions and plasmacytoid dendritic cells that play a role in the induction of tolerance to harmless antigens. Therefore, in the regulation of allergy and asthma, plasmacytoid and myeloid dendritic cells would appear to have opposing/balancing roles. (7)

Antigen – major histocompatibility complex class 2 is presented to naive T lymphocytes which recognize it by TLR (toll like receptor) and then became activated. Subsequently activated T cells pass multiple replication rounds. Initial a Th0 multipotent T cell population is made from which will be differentiated Th1 and Th2 effectors cells. In atopic patients, dendritic cells promote Th2 inflammatory responses with results in the production of Th2 cytokines (such IL-4 and IL-13) and impair Th1 responses (INF-  $\gamma$  and IL-2).

The “**hygiene hypothesis**”, which is supported by epidemiological evidences, shows an inverse relationship between the number and the type of infections with Th1 responses and asthma and allergic disease prevalence. Caesarean section, by early omission of the first microbial contact, might increase the risk of asthma development until 8 years of age in children. (7) There is evidence that maternal exposure prenatal and even preconception to an environment rich in microbial compounds was associated with higher expression of toll-like receptors 2 and 4 and CD14 on peripheral blood cells, implying that exposure might prevent sensitization of the children. (8)

Recent experimental researches have shown that in asthma Th1 responses it is not essentially inhibited and there are not pure populations Th1 and Th2. On contrary, an augmented Th1 responses

are correlated with asthma severity, and therapeutically Th1 stimulation does not ameliorate neither inflammatory parameters, neither AHR. Both Th1 and Th2 responses certainly cohabite in asthma, but having a different temporary dynamics or complementarities which still remain out of scientific understanding.

There are two types of Th2 cells: *inflammatory Th2 cells* which are inducted through TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin) action on immature myeloid dendritic cells, independently of IL-4 and implicated in allergic inflammation and *conventionally Th2 cells* which are not implicated in asthma and allergic disease pathway. The specific interaction between Th2 and B cell, in presence of co-stimulatory signals due by IL-4, IL13, CD 40L, are responsible for class switch to the  $\epsilon$  heavy chain for IgE production by B cells. IgE sensitized mast cells and basophils by binding to the high-affinity receptor for IgE (Fc $\epsilon$ RI) expressed on their surface are present in many tissues like derma, conjunctiva, gastro-intestinal tract and airways.

In regulation of IgE synthesis are implicated Th-17 cells with pro-inflammatory properties and Treg with anti-inflammatory properties. Th-17 and Treg genesis are reciprocally influenced by cytokine environment.

In the last years **Treg population** was the most studied cell. T reg synthesis is induced by IL-10. Treg cells himself secretes IL-10 (the most potent anti-inflammatory cytokine) and TGF- $\beta$ . In healthy persons Treg have a dominant role in driving immune responses to allergen tolerance acquisition through an IL-10 dependent mechanism. Both healthy and atopic persons express allergen-specific Th1, Th2 and Treg cells, but in different proportions. The change between this proportions, especially Th2/Treg imbalance will lead to allergic inflammatory reaction or to recovery (9). The IL-10 synthesis by Treg are substantial reduced in allergic persons, when we look comparatively with healthy persons. It seems that D3 vitamin exert a positive influence in Treg generation and also IL-10 synthesis. It is clinically proved that corticosteroid use and worsening airflow limitation are associated with lower vitamin D serum levels in asthmatic patients (23) and they are confronted with more severe exacerbations (10). Vitamin D may contribute to pulmonary health via the induction and/or maintenance of essential Treg cell populations, which, coupled with the capacity of vitamin D to promote antimicrobial pathways, might promote homeostasis required for the unique pulmonary environment. (8)



In atopic disease, Treg cells are able to down-regulate the already established inflammation and prevent airway remodeling. Treg cells population may be increased by **specific immunotherapy**, but for maintenance of protective T regulatory cell activity it is absolutely necessary continued allergen exposure, because interruption of allergen challenge results in a reduction in Treg cell activity concomitant with resurgence in Th2 cell type pathology. (8)

**TGF- $\beta$** , member of a complex superfamily which incorporates three TGF- $\beta$  isoforms, so called activins, are implicated both in immune suppression (inhibits Th1 and Th2 responses, reprograms apparently differentiated Th cells into a new functional subset producing IL-9, inhibits IgE, and promotes IgA production) and also play a vital role in promoting the structural changes of tissue remodeling. Activin A has been postulated to provide a link between acute allergen-specific T cell responses and chronic TGF- $\beta$ 1-mediated airway remodeling in asthma. (8)

A new type of cells implicated in asthma pathway is NKT cells. These cells are incorporated in innate immune system. They are considered Treg because express CD4+, but also a form of TCR receptor, and that why are called invariable NKT cells. By the presence of CD4+, cytokine profile, TCR receptor there are some different subtype of NKT cells, inclusively with anti-inflammatory properties. (11) Recently is reported that neither NKT cells alone, neither in association with memory T cell CD8+ are not sufficiently to produce airway allergic inflammation and their presence are not a prerequisite in asthma development. (7)

Other cells have potential regulatory properties in asthma like  $\gamma\delta$  cells who secretes IL17 and play a role in pulmonary infections and CD8+ cells, who possess long term memory and raise TH1 responses thereby preventing allergic sensitization. (8)

**Allergic sensitization can be blocked by allergen eviction, biological therapy and transcription factors blocking.**

**Keliximab**, IgG1 antibody anti-CD4, produce CD4+ cells clearance from circulation through phagocytosis, complement activation and apoptosis. More it can induce CD4+ receptor down-regulation/modulation. His efficacy was proved especially in severe cortico-resistant asthma patients. (12)

**Neutralizing Th2 cytokines: IL-4, IL-5, IL-13.** Only by adding suplatast tonsilate, a Th2 cytokines **inhibitor that suppresses IL-4 and IL-5 synthesis**, to high-dose ICS therapy in patients with severe asthma, but also in steroid-naive patients with mild asthma, led to significant improvements in FEV1,

morning peak expiratory flow rate and daytime asthma symptoms and significantly reduced AHR. (1)

IL-13 and IL-4 act partial synergic. Being in preclinical phase of testing, **a high-affinity soluble IL-13 receptor** madding seems promising, because it can reduce IgE synthesis, pulmonary eosinophilia and AHR. (13) Combine IL-4/IL-13 antagonists might induce nonatopic IL-17 dependent airway inflammation and AHR. (14) The **proton pump inhibitors (PPI)**, used for reflux disease therapy, can inhibit IL-4 and IL-13 induced signal transducer and activator of transcription 6 activation therefore attenuate allergic airway inflammation in murine models. (1)

**Stimulating Th1 responses by using INF- $\gamma$ , IL-10, IL-12, IL-18** have shown only partial efficacy and many others adverse effects. **Specific Immunotherapy – STI** modifies immune response at future allergen contact through Treg cells induced synthesis and raising IL-10 production. Thus IgG4 synthesis is privileged at the expense of IgE. For being efficiently STI needs years of treatment with only one type of allergen. Using 2 or 3 allergens airway inflammation and AHR can be worsening though augmentation of Th2 responses and inhibition of regulatory mechanisms which brings the tolerance. (14)

**Corticosteroids** act through **NF-Kb blocking**. In the first phase of allergic sensitization, corticosteroids can modulate immune responses through many mechanisms: reducing airway dendritic cells number, reducing T cells lifetime, inhibiting pro-inflammatory “key” cytokines – IL-4, IL-5, IL-13, but also other cytokines like IL-2, IL-3, IL-13 and GM-CSF, and in the same time raise degrading enzyme expression; favoring IL-10 secretion by Treg in the presence of D3 vitamin; increase anti-inflammatory cytokines secretion (IL-10 by macrophage) and lipocortina-1. *Other way it seems that corticosteroids exerts a positive effect on transcription factor STAT6, and in this way they could raise the pro-inflammatory effect of some cytokines.* (16)

Allergic symptoms will develop in two phases: the immediate phase of mast cells degranulation and the late phase reaction characterized by an inflammatory cell influx, especially eosinophils and basophils due to release of mast cell chemokines and cytokines.

Asthmatic allergic inflammation can bidirectional interact with autonomic nervous system by multiple mechanism. The communication between the two systems could be made at TRPA1 ion channel level. (7)

Allergic respiratory inflammation becomes permanent by involving some self-healing mechanisms. The result of chronic inflammation combined with genetic determinism lead to **airway remodeling process**. This phenomenon is represented by respiratory epithelial changes, smooth muscle hyperplasia and hypertrophy, fibrosis, angiogenesis, sensory nerve ending proliferation and mucous gland hypertrophy.

**Current medications for asthma** are inhaled corticosteroids (ICS),  $\beta_2$ -agonists, leukotriene modifier, antihistamines, theophylline and anti-cholinergic medications.

**Inhaled corticosteroids** are recommended as first-line treatment of persistent disease. The initial and late phase allergic reaction are reduced under ICS therapy, also and peripheral and tissue eosinophilia. ICS diminish TNF- $\alpha$  induced eosinophils cytokine releasing. (16) ICS exerts a systemic control of asthmatic responses through a hematopoietic suppression signal which came from inflamed airways (17). This phenomenon sustains the concept that asthma is a systemic inflammatory disease. ICS anti-inflammatory effects are clinically expressed by improvement in lung function and asthmatic symptoms and reduction in rescue medication requirements. Smoke, BMI and genetic factors may impair ICS responses. (1)

ICS represents the only choice in exerting influence on airway remodeling process by the next mechanism: reduce airway inflammation and basement membrane thickening, stop miofibroblast/fibroblast population expansion responsible for the airway muscular layer thickening and diminish AHR, in high doses (1000 $\mu$ g/zi) are capable to decrease the vessel number and angiogenesis phenomenon, but have no effect on asthmatic epithelium which remain blocked into aberrant repair phenotype with incomplete restitution. (22) It is absolute necessary early treatment with ICS to achieve maximum of potential benefits to both long term and short term.

**B<sub>2</sub> agonists** – produce bronchial relaxation, improve muco-ciliary clearance and vascular integrity, inhibit cholinergic transmission, histamine and leukotrienes release, and stabilize mast cells. Those effects may be benefic both in effort-induce asthma and allergic asthma. Also,  $\beta_2$ -agonists potentate nuclear translocation of corticosteroid receptors and synergistically suppress inflammatory mediator release. (1) In vivo, the tachyphylaxy phenomenon, with mast cell desensitization of  $\beta_2$ -agonists, can be prevented by concomitant administration of corticosteroids.

Clinical guidelines recommend adding **long acting  $\beta_2$ -agonists (LABA) to ICS** therapy in

patients with moderate-to-severe asthma. Adding a LABA to therapy is generally more effective than increasing the ICS dose. The combination of formoterol/budesonide, used for both maintenance and rescue therapy, has proved its efficacy being associated with improvement in lung function and in daytime and nighttime symptoms, in the same time having a good safety profile. (1)

Adding a **leukotriene modifier** to therapy is an alternative to adding small doses of ICS in mild and moderate asthma. The leukotrienes effects-LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> and LTE<sub>4</sub> can be blocked using two different pathway: by 5 LO enzyme inhibition – Zileuton, or by cys-LT<sub>1</sub> receptors blocking-montelukast, pranlukast and zafirlukast. Although leukotriene modifiers are effective in many patients, substantial proportion receive little benefit and require additional anti-inflammatory medication. In a randomized controlled trial of patients with persistent symptoms despite therapy with low-dose beclomethasone dipropionate, zileuton improved lung function and reduced rescue medication use, acute asthma exacerbations, and the requirement for oral/parenteral corticosteroids to a similar extent as doubling the dose of ICSs. (1) Recently it has been shown that montelukast treatment may alter the early efficacy of immunotherapy in children with asthma. (18)

The two inflammatory subtypes of treatment resistant asthma: the eosinophil-positive and the neutrophilic phenotype may benefit from **additional anti-inflammatory therapy**. Although methotrexate, cyclosporine, and troleandomycin may improve symptoms and reduce corticosteroid requirements in some patients, none is widely used due to concern about serious toxicities. In patients with severe asthma who had persistent sputum eosinophilia despite therapy with high-doses ICSs or oral prednisone, administering high-dose IM triamcinolone resulted in nearly complete disappearance of sputum eosinophils and improvement in FEV<sub>1</sub>, suggesting that a short course of systemic corticosteroids may reset the function of the steroid receptors and overcome relative steroid resistance. (1) **Ciclesonide** has been conceived for severe asthma patients. It is activated by esterase in the lung by a steroid with potent local anti-inflammatory activity, permitting the use of higher ICS doses, but with only minimal local or systemic side effects. In patients with steroid-dependent asthma, administering ciclesonide, significantly reduce oral prednisone requirements and improve FEV<sub>1</sub> while maintaining asthma control. (1)

**H1-antihistamines** acts by blocking stimulatory effects of histamine and reducing intrinsic receptor activity through an “inverse agonist” mechanism. Thus, it could be explained that in the absence of histamine, *in vitro* diminish pro-inflammatory cytokines production via NF- $\kappa$ B. Their efficacy may be increased by developing H1/H3 mixed antagonists.

**Theophylline**, a nonspecific phosphodiesterase inhibitor, down-regulate immune cells function and reduce airway inflammation. In the late phase allergic reaction, theophylline attenuates bronchoconstriction, reduces histamine, methacoline and osmotic triggers AHR, diminishes allergen-induced eosinophils migration (through down-regulation of CD4+ molecule expression from eosinophil surface IL-16 induced) and decreases sputum eosinophils number. In patients with severe asthma and those who experienced inadequate asthma control, theophylline therapy can improve clinical outcomes, but under the concern of drug-related adverse events. (1)

**Anticholinergic drugs – ipratropium bromide**, have a limited use in asthma, because they have partial antagonist effect on histamine, bradikinin and F2 $\alpha$  prostaglandin (released by vagal reflex)-induced bronchoconstriction and indirectly blocks bronchoconstrictive effects of inflammatory mediators released during asthma exacerbations.

**Anti-IgE antibodies (Omalizumabul)** is a recombinant humanized monoclonal antibody IgG1 type that is recommended for the treatment of patients with moderate-to-severe persistent asthma who have a positive skin test or *in vitro* reactivity to a perennial aeroallergen and whose symptoms are inadequately controlled with ICS therapy. The binding of omalizumab to IgE prevents the subsequent downstream asthma-related cascade of events. In clinical trials, omalizumab significantly reduced asthma exacerbation, emergency department visits, and hospital admissions and provided clinically meaningful improvements in asthma – related quality of life. The benefits of adding omalizumab were particularly obvious in patients receiving high-doses ICS therapy, those with frequent asthma exacerbation, and those with poor lung function. (1)

Using **humanized IL-5 monoclonal antibody (Mepolizumab)**, like biological anti-inflammatory treatment, alone or adding to ICS, brought benefits in reducing blood eosinophils levels and decreasing collagen deposition in the bronchial subepithelial basement membrane, but produced no clinical improvement in symptom score or lung function. (1)

**TNF- $\alpha$**  is a very potent pro-inflammatory TH1 type mediator, which promotes the recruitment of neutrophils and eosinophils into the airways and induces eosinophils survival through stimulation of autocrine GM-CSF production, also his epithelial adhesion, activation, degranulation and cytokines production. TNF- $\alpha$  act through activation of transcription factors NF- $\kappa$ B and AP-1. There were approved three TNF- $\alpha$  blocking for clinically use: **infliximab** and **adalimumab** – anti TNF- $\alpha$  monoclonal anti-bodies and **etanercept** – a recombinant fusion protein that blocks TNF- $\alpha$ . Their use improved asthma control in patients with associated rheumatic diseases. In some other cases they triggered asthma in patients with rheumatoid arthritis without other known respiratory disease, probably by unmasking Th2 phenotype. (19)

Using **chemokine receptor antagonists-CCR3 antagonist** or an **IgG4 anti-eotaxine antibody** was associated with no clinical significant benefit. (19) By **blocking CCR4**, newly discovered, Th2 cytokine levels, eosinophilia and airway mucus hyper secretion were decreased. (14)

PAF is a very potent pro-inflammatory mediator responsible for eosinophils recruitment and AHR. Even the most powerful **PAF-antagonists (Modipafantul)** cannot control asthma symptoms. It was identified the genetic mutation which alter the PAF acetylhydrolase function associated with severe asthma in Japan. (20)

In the lung, cyclic adenosine monophosphate (AMPC) is inactivated by PDE4 and thus many inflammatory events are suppressed, including proinflammatory mediator release and inflammatory cells infiltration. Using **PDE4 inhibitors – Roflumilast** in double blind study placebo controlled, improved lung function and asthma symptoms. **Ciclamilast**, a second PDE-4 inhibitors under clinical development, has the advantage of decreasing inflammation and mucus hypersecretion. (1)

In asthma, prostaglandine D2 induces vasodilatation, bronchoconstriction and inflammatory cells infiltration. Prostaglandine D2 activates a chemoattractant receptor for TH2 cells (CRTH2) expressed on TH2 cells, eosinophils and basophils surface. This fact would provide a link between mast activation and eosinophils infiltration in asthma. Prostaglandine D2 bind prostanoids receptors DP1 and DP2. **Prostanoid receptor agonist DP1** suppresses asthma symptoms by modulating of lung dendritic cells function. In this way the number of CD4+ Foxp3+ Treg cells raise and inflammation is suppressed IL-10 dependent and thus new therapeutic possibility can be develop. (21)



Binding IgE sensitized mast cells to physical triggers, especially osmotic ones, which play an important role in effort-induced asthma. Adenosine can activate mast cell via **A2b receptors** and can promote fibroblasts differentiation into myofibroblast, suggesting a role in airways remodeling. In an experimental asthma model, the selective A2 B receptor antagonist reduced allergen-induced bronchospasm and inflammatory cell infiltration. (1)

Adenosine triphosphate (ATP) enhances mast cell activation via IgE by using P2y receptor. P2y antagonists could have a place in asthma treatment.

Still in different stages of clinical-experimental development are: anti **adhesion molecules antibodies (Efalizumab** - anti CD11, used in psoriasis treatment, in asthma diminish sputum eosinophilia after allergen challenge, but without any other clinical benefit, **anti ICAM-1 antibodies** and  $\alpha$ 4 integrin antagonists – **natalizumab**, used in multiple sclerosis treatment, could not be further studied

because of a serious adverse events, **transcription factors** and **MAP-kinase blockers**, which are a new class of anti-inflammatory anti-cytokine drugs, that preferently inhibits Th2 cytokines synthesis and reduce eosinophils lifetime. (19)

## CONCLUSIONS

Asthma pathway still remain incompletely known and until than, there are no cure in asthma. The only possible curative treatment are ITS and the only efficient treatment in combating airway inflammation and controlling asthma symptoms are ICS associated with LABA. Combining ITS with ICS, D vitamin, IgE blocker and even with microbial extracts, could improved ITS efficiency and safety in asthma. There are also patients who fail to respond adequately to ICS therapy and for these new anti-inflammatory therapeutically strategies are in continuing development.

## REFERENCES

1. **Nicola A.** Hanania MD Targeting Airway Inflammation in Asthma. Current an Future therapies. Chest-Vol 133, Issue 4 (April 2008)
2. **Louis A. Rosenthal**, PhD, Pedro C. Avila, MD, Peter W. Heymann, MD, Richard J. Martin Viral respiratory tract infections and asthma: The course ahead. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1212-7
3. **Prof. Dr. Stela Goția**, Prof. Dr. Evelina Moraru, Dr. Bogdan Hermeziu. Endotelinele si astmul bronșic. Actualități în pediatrie-redacția Prof. Dr. Valeriu Popescu vol 3, 117, 1999
4. **H. Cody Meissner, Sarah S.** Long. Respiratory Syncytial Virus Infection and Recurrent Wheezing: A Complex Relationship *J Pediatr* - JUL-2007; 151(1): 6-7
5. **Richard J. Martin**, MD Infections and Asthma Clinics in Chest Medicine - Volume 27, Issue 1 (March 2006) 87-98
6. **Jaffe A., Bush A.**: Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. *Pediatr Pulmonol* 31. (6): 464-473.2001
7. **Desmond M. Murphy, MB, PhD, Paul M. O Byrne, MB, FCCP** Recent Advance in the Pathophysiology of Asthma Chest – Volume 137, Issue 6 (June 2010)
8. **Clare M. Lloyd, Catherine M. Hawrylowicz**, Regulatory T Cells in Asthma Immunity 31, September 18, 2009: 2009 Elsevier Inc
9. **Mubeccel Akdis, MD, PhD, Cezmi A. Akdis, MD.** Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* . April 2007. 780-790
10. **John M. Brehm, MD, MPH,a,b,d Brooke Schuemann, BS, a Anne L. Fuhlbrigge, MD** Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:52-8
11. **Dale T. Umetsu, MD, PhD, and Rosemarie H. DeKruyff, PhD** Natural killer T cells are important in the pathogenesis of asthma: The many pathways to asthma *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:975-9.
12. **O.M. Kon, B.S. Sihra, L.C. Loh, J. Barkans, C.H. Compton, N.C. Barnes, M. Larché and A.B. Kay** The effects of an anti-CD4 monoclonal antibody, keliximab, on peripheral blood CD4+ T-cells in asthma *Eur Respir J* 2001; 18:45-52
13. **Amy L. Wagelie-Steffen, MD, Arthur F. Kavanaugh, MD, Stephen I. Wasserman, MDT.** Biologic Therapies for the Treatment of Asthma. *Clin Chest Med* 27(2006) 133-147
14. **Fred D. Finkelman, MD, Joshua A. Boyce, MD, Donata Vercelli, MD, Marc E. Rothenberg, MD, PhD,** Key advances in mechanisms of asthma, allergy, and immunology in 2009 *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:312-8.
15. **Peter J. Barnes** Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms *Clinical Science* (1998) 94, (557–572)
16. **Akihiro Tsukadaira, Yoshio Okubo, Shiro Horie, Sekiya Koyama** Theophylline Inhibits TNF- $\alpha$ -Induced CD4 Expression on Human Eosinophils and CD4+ Eosinophil Migration *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:335-343
17. **J.A. Denburg** Hemopoietic mechanisms in allergy. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* Volume 44, Issue 1, January 2004, 9-13
18. **Paweł Majak, MD, PhD** Montelukast treatment may alter the early efficacy of immunotherapy in children with asthma *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1220-7
19. **Amy L. Wagelie-Steffen, MD, Arthur F. Kavanaugh, MD, Stephen I. Wasserman, MDT.** Biologic Therapies for the Treatment of Asthma. *Clin Chest Med* 27(2006) 133-147
20. **Peter J. Barnes**, Pathophysiology of Allergic Inflammation Adkinson: Middleton's Allergy: Principles and Practice, 6th ed., Copyright © 2003 Mosby, Inc, Chapter 30, 484-500
21. **Hamida Hammad, Mirjam Kool, Thomas Soullié, Shuh Narumiya, François Trottein, Henk C. Hoogsteden, Bart N. Lambrecht,** Activation of the D prostanoid 1 receptor suppresses asthma by modulation of lung dendritic cell function and induction of regulatory T cells. *The Journal of Experimental Medicine*, 2007, Vol. 204, No. 2, 357-367
22. **Chris Ward; Haydn Walters** Airway Wall Remodeling: The Influence of Corticosteroids *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(1):43-48
23. **Daniel A. Searing, Yong Zhang, James R. Murphy, Pia J. Hauk, Elena Goleva, Donald Y.M. Leung** Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:995-1000