

# MEZIOBOROVÝ SEMINÁŘ BIOLOGICKÁ LÉČBA ZÁNĚTU TYPU 2 NAPŘÍČ OBORY

8. 11. 2022

HOTEL COURTYARD BY MARRIOTT BRNO



ON-LINE + PREZENČNĚ

## Zánět 2.typu jako terén nových (biologických) léčebných přístupů

MUDr. Mgr. Jiří Nevrka

UPIRA s.r.o. (Úspěšná péče o imunitu, respiraci a alergie)  
Farmakologický ústav LF MU Brno, OKMI/KNPT FN Brno - Bohunice

### „konflikt zájmů“

**MUDr. Mgr. Jiří Nevrka**

- není zaměstnancem, ani podílníkem zdravotnického dodavatele.
- historicky dostal finanční odměnu za přednášky a/nebo konzultace od zdravotnických dodavatelů: ALK-Abelló, Astra Zeneca, Berlin-Chemie Menarini Group, Chiesi, GSK, MSD, Orion Pharma, Sanofi Genzyme / Regeneron, Sandoz, Stallergenes Greer, TEVA, Zentiva.

# Diagnóza – klinická a patofyziológická (ZÁNĚT)

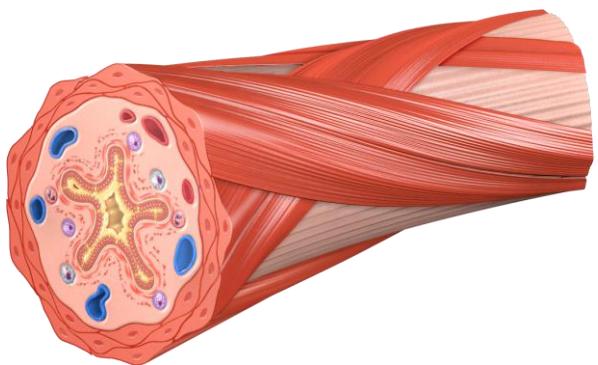
## Patofyziológické souvislosti<sup>1–3</sup>

- ✓ Bronchiální hyperreaktivita
- ✓ Hyperplazie pohárkových buněk a nadprodukce hlenu
- ✓ Remodelace CD

## Klinické charakteristiky<sup>1,2</sup>

- ✓ Dušnost
- ✓ Oprese, Pískoty a hvízdoty, Kašel
- ✓ Recid. bronchokonstrikce a exacerbace

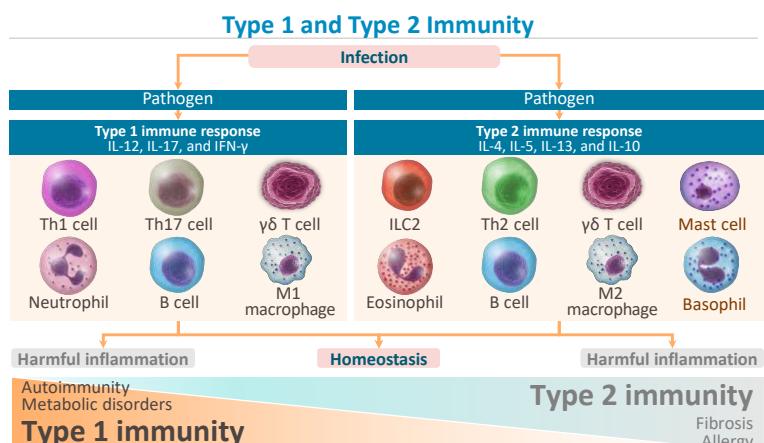
**ASTHMA BRONCHIALE =**  
chronické zánětlivé onemocnění DCD<sup>1</sup>



1. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. 2. Israel E, Reddel HK. *N Engl J Med.* 2017;377:965–976. 3. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15:35–50.

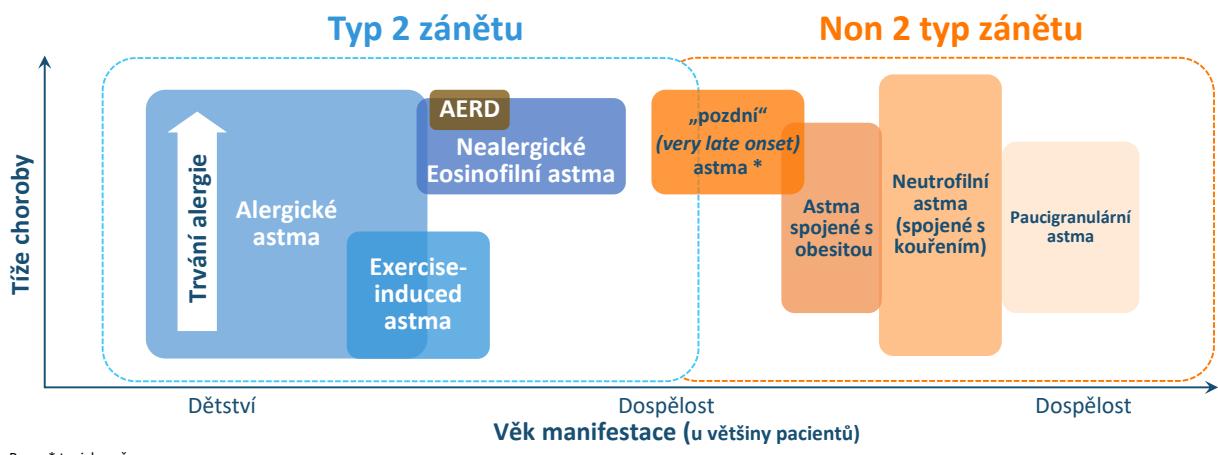
## typ 1 vs. typ 2 imunitní zánětlivé odpovědi – spektrum zapojených imunocytů a dysregulace<sup>1</sup>

- Na zevní patogeny reagují formou zánětu vhodné imunitní mechanismy různé povahy - základní dělení: typ 1 (Th1-Ly, typicky antimikrobiální) vs. typ 2 (Th2-Ly, typicky antiparazitický).
- Dysregulace imunitní odpovědi typu 1 může vést zejména k autoimunitním onemocněním a metabolickým poruchám.
- Dysregulace imunitní odpovědi typu 2 může vést zejména k rozvoji fibrózy a atopických/alergických onemocnění.



1. Gause WC, et al. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(8):607–614.

## Asthma BRONCHIALE jako zánět – fenotypy



## Asthma BRONCHIALE jako zánět – typ zánětu

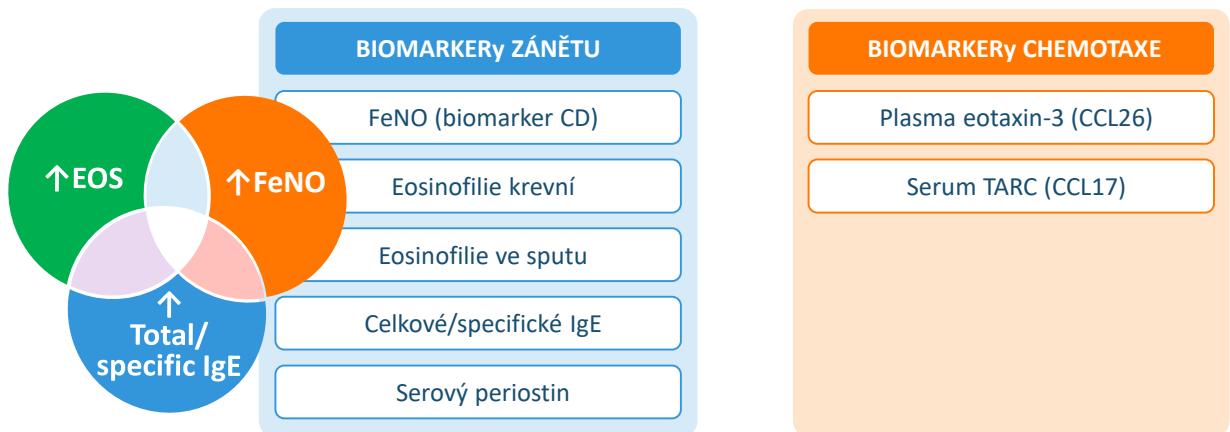
Type 2	Astma: Typ ZÁNĚTU a jeho charakteristiky <sup>1,2,3</sup>		Typ non-2
Type 2 (type 2-high)		Non-type 2 (type 2-low)	
Eosinofilní typ zánětu (eosinofilní histologický obraz + eozinofilie krevní, elevace FeNO, event. elevace IgE)		Non-eosinofilní typ zánětu (neutrofilní nebo pauci-granulární histologický obraz)	
Těžší průběh (nealergické fenotypy vs. alergické)		Lehčí průběh	
Spojeno často s dalšími dg. na podkladě zánětu typu 2		Spojeno často s obezitou a/nebo kouřením	
Obvykle dobrá odpověď na kortikosteroidy		Špatná odpověď na kortikosteroidy	
Dobrá odpověď na anti Type 2 biologika (anti IL-4, IL-13, IL-5,...)		Není odpověď na anti Type 2 biologika	

FeNO, fractional exhaled nitric oxide; GINA, Global Initiative for Asthma; Ig, immunoglobulin; IL, interleukin.

1. Gauthier M, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:660–668. 2. Fahy JV. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:57–66. 3. Robinson D, et al. *Clin Exp Allergy.* 2017;47:161–175.

## Asthma BRONCHIALE a zánět 2.typu – biomarkery

Biomarkery zánětu 2.typu ukazují na aktivitu cytokinů IL-4, IL-13, and IL-5<sup>1–6</sup>



Ig, immunoglobulin; IL, interleukin; TARC, thymus- and activation-regulated chemokine.

1. Peters MC, et al. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16:71. 2. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15:35–50. 3. Schleich F, et al. *Curr Top Med Chem.* 2016;16:1561–1573. 4. Parulekar AD, et al. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22:59–68. 5. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. 6. Kuang Z, et al. *Int J Inflamm.* 2015;2015:630637.

## Asthma BRONCHIALE a zánět 2.typu – biomarkery

**GINA (2022) kritéria astmatu na podkladě zánětu typu 2**

Léčba OCS může rychle snižovat hladiny biomarkerů zánětu 2.typu, proto GINA doporučuje měření Eos/FeNO i více než 3x, a to při vysazení nebo na co nejmenší hladině OCS.

Eosinofilie krevní ≥150 cells/µL	FeNO ≥20 ppb	Eosinofilie ve sputu ≥2%	Astma převážně alergické etiologie*	Potřeba udržovací terapie OCS

\* definováno jako nález relevantních (sic) alergen specifických IgE nebo pozitivity v kořních (SPT) testech.

Pozn.: EOS, eosinophil; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; GINA, Global Initiative for Asthma; Ig, immunoglobulin; OCS, oral corticosteroids.  
Zdroj: GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022.

## Asthma BRONCHIALE a zánět 2.typu – význam

Zánět 2. typu je terénem cca 50 až 78% případů  
NEDOSTATEČNĚ KONTROLOVANÉHO astmatu<sup>1</sup>

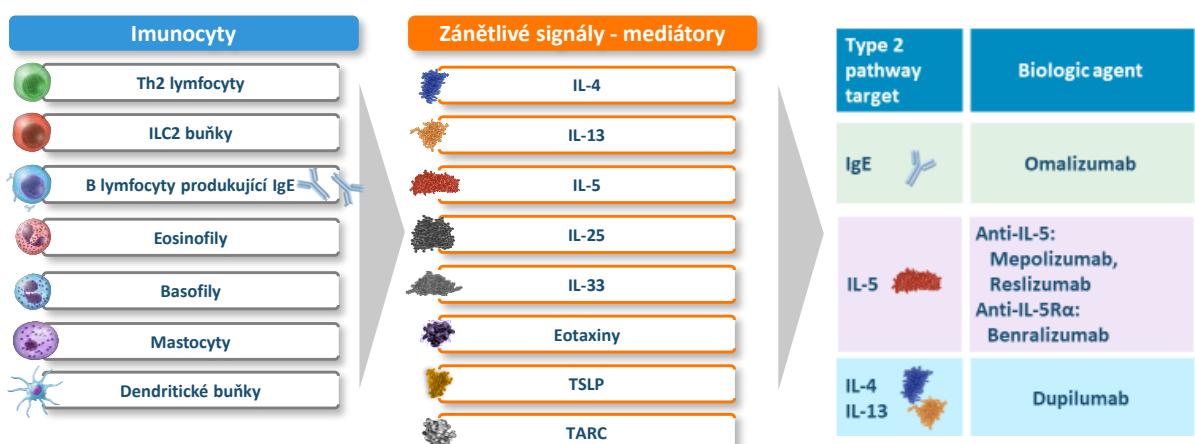
Studovaná populace	Použité biomarkery zánětu typu 2	Případy se zánětem typu 2
ASTMA mírné až středně těžké	<ul style="list-style-type: none"> <li>Airway epithelial cell expression of IL-13-inducible genes</li> <li>Elevated serum IgE, Elevated serum eosinophils</li> </ul>	52% <sup>2</sup>
ASTMA nedostatečně kontrolované na středních až vysokých dávkách ICS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elevated serum IgE, Elevated serum eosinophils</li> </ul>	51% <sup>3</sup>
ASTMA těžké	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elevated sputum eosinophils<sup>5</sup></li> <li>Expression of IL-13-inducible genes and Th2 genes in sputum cells<sup>6</sup></li> <li>Elevated blood eosinophils<sup>7</sup></li> </ul>	55 <sup>4</sup> –78% <sup>7</sup>
ASTMA těžké problematické (nedostatečně kontrolované na vysokých dávkách ICS, event. OCS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elevated blood eosinophils or FeNO<sup>6,7</sup></li> </ul>	71% <sup>a,6</sup> –75% <sup>7</sup>

1. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. 2. Woodruff PG, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:388–395. 3. Corren J, et al. N Engl J Med. 2011;365:1088–1098. 4. Schleich FN, et al. Respir Med. 2014;108:1723–1732. 5. Peters MC, et al. J Allergy Clin Immunol. 2014;133:388–394. 6. Jackson DJ, et al. Thorax. 2018;73:A124–A125. 7. Jackson D, et al. Am J Resp Crit Care Med. 2020;201:A4522.

9

## Asthma BRONCHIALE a zánět 2.typu – význam

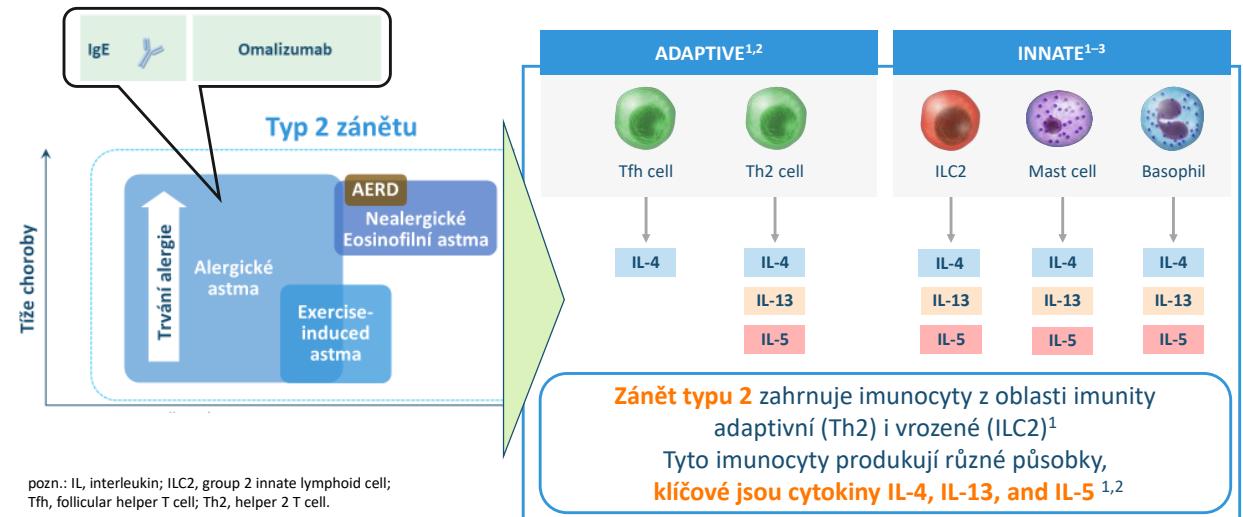
Zánět typu 2: zúčastněné buněčné populace a zánětlivé mediátory (signály) <sup>1,2</sup>



Pozn.: Ig, immunoglobulin; IL, interleukin; ILC2, group 2 innate lymphoid cell; TARC, thymus- and activation-regulated chemokine; Th2, helper 2 T cell; TSPL, thymic stromal lymphopoietin.

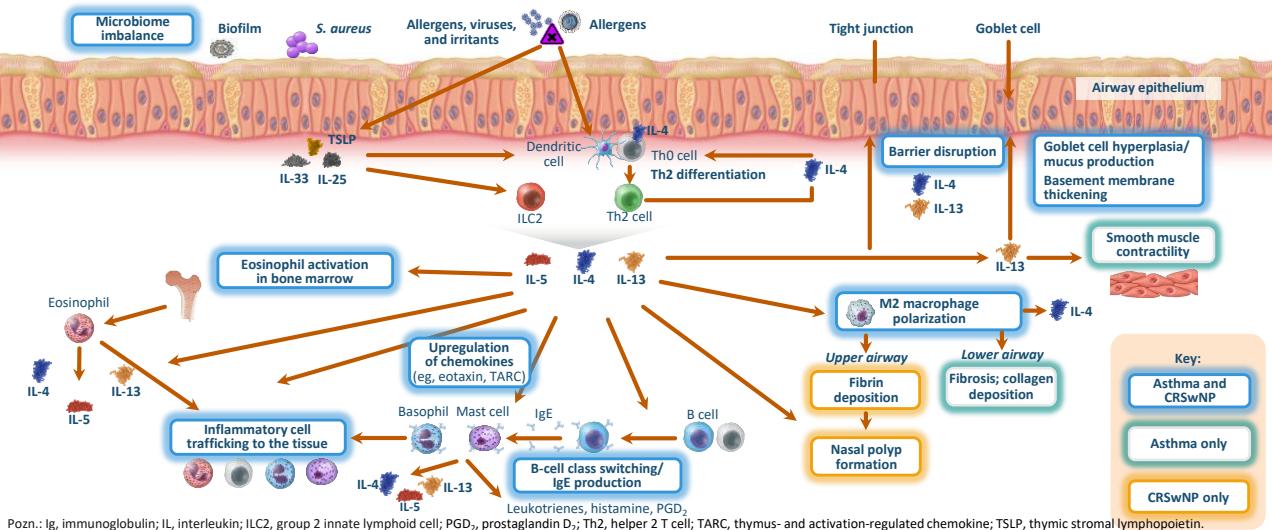
1. Gandhi NA, et al. Nat Rev Drug Discov. 2016;15:35–50. 2. Naik SR, et al. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2013;7:62–95.

## Asthma BRONCHIALE a zánět 2. typu – klíčové mediátory



## (Asthma BRONCHIALE) – zánět 2. typu (schéma)

### Pozice IL-4, IL-13 a IL-5 v rozvoji zánětu 2. typu (CD) <sup>1-10</sup>

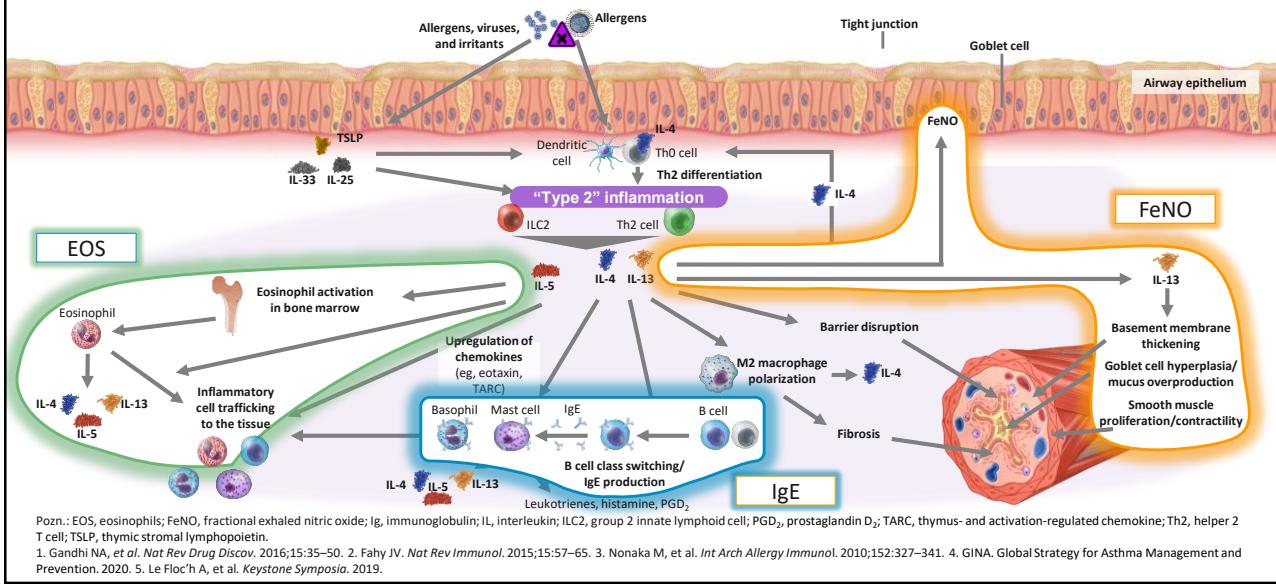


Pozn.: Ig, immunoglobulin; IL, interleukin; ILC2, group 2 innate lymphoid cell; PGD<sub>2</sub>, prostaglandin D<sub>2</sub>; Th2, helper 2 T cell; TARC, thymus- and activation-regulated chemokine; TSLP, thymic stromal lymphopoietin.

1. McGregor MC, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(4):433–445. 2. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15:35–50. 3. Israel E, Reddel HK. *N Engl J Med*. 2017;377:965–976. 4. Schleimer RP. *Annu Rev Pathol*. 2017;12:331–357. 5. McLeod JJA, et al. *Cytokine*. 2015;75:57–61. 6. Kaur D, et al. *Allergy*. 2006;61:1047–1053. 7. Kabesch M, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:269–274. 8. Munitz A, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:7240–45. 9. Zhu J. *Cytokine*. 2015;75:14–24. 10. Le Floch H, et al. *Allergy*. 2020;75:1188–204.

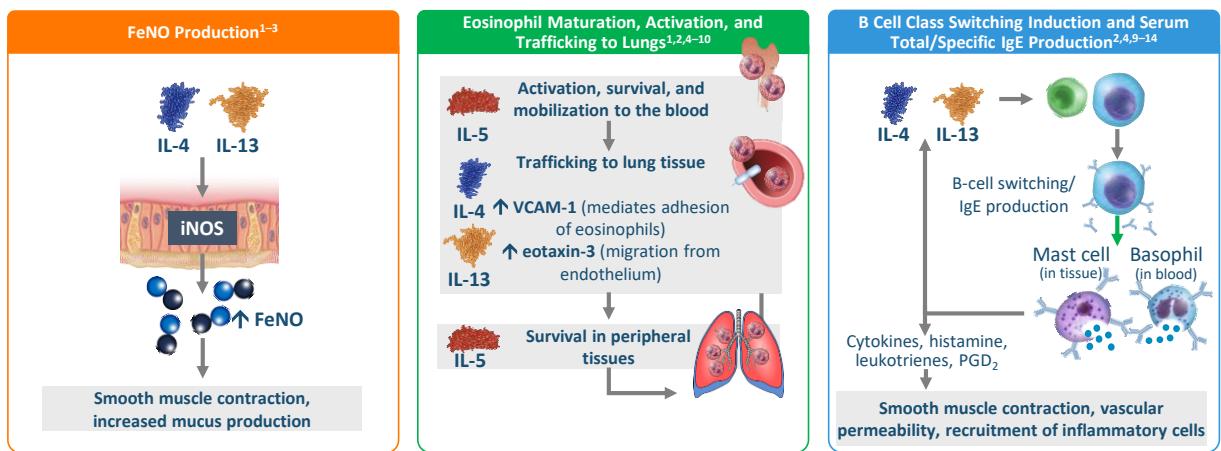
## (Asthma BRONCHIALE) – zánět 2. typu (biomarkery)

### Vztah IL-4, IL-13 a IL-5 k biomarkerům zánětu 2. typu (CD)<sup>1-5</sup>



## (Asthma BRONCHIALE) – zánět 2. typu (biomarkery)

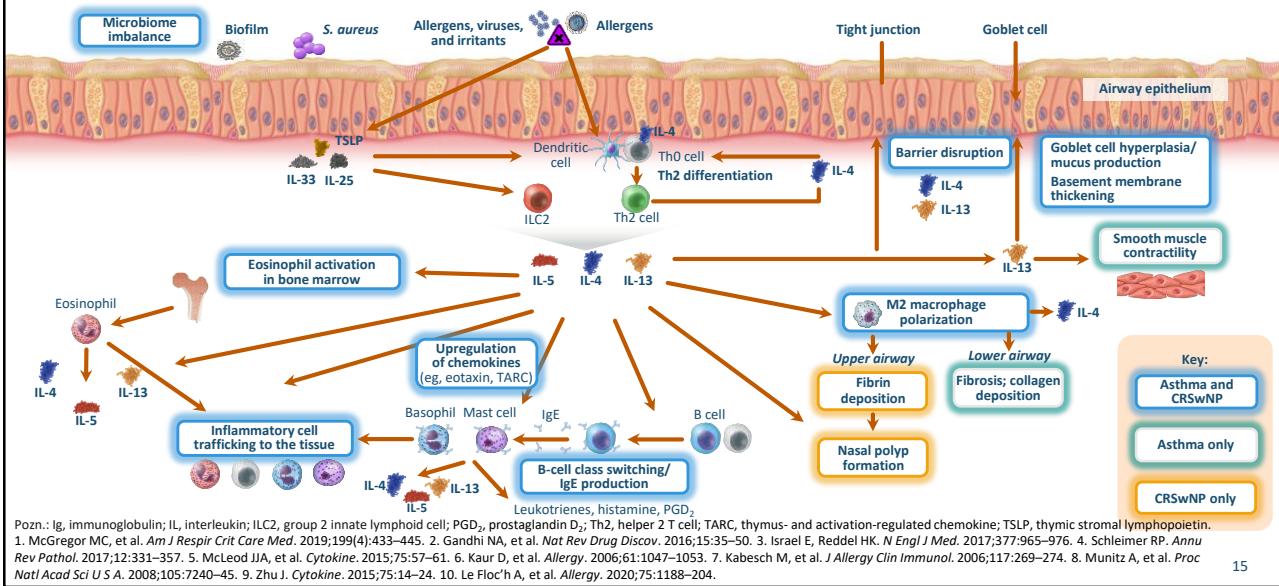
### Vztah IL-4, IL-13 a IL-5 k biomarkerům zánětu 2. typu (CD)<sup>1-14</sup>



Pozn.: FeNO, fractional exhaled nitric oxide; Ig, immunoglobulin; IL, interleukin; iNOS, inducible nitric oxide synthase; PGD<sub>2</sub>, prostaglandin D<sub>2</sub>; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1. 1. Katial RK, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:S1–S14. 2. Parulekar AD, et al. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22:59–68. 3. Prado CM, et al. *ISRN Allergy.* 2011;832560. 4. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15:35–50. 5. Boyce JA, et al. *Blood.* 2002;99:2820–2896. 6. Shinkai A, et al. *J Immunol.* 1999;163:1602–1610. 7. Borchers MT, et al. *J Leukoc Biol.* 2002;71:1033–1041. 8. Rosenberg HR, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1303–1310. 9. Allinne J, et al. *ATS.* 2019. 10. Platts-Mills TA. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(8 Pt 2):S1–S5. 11. Wedemeyer J, Galli SJ. *Br Med Bull.* 2000;56:936–955. 12. Janeway CA Jr, et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease.* 5th edition. New York: Garland Science. Effector mechanisms in allergic reactions. 2001. 13. Defrance T, *J Exp Med.* 1994;179:135–143. 14. Yanagihara Y, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96:1145–1151.

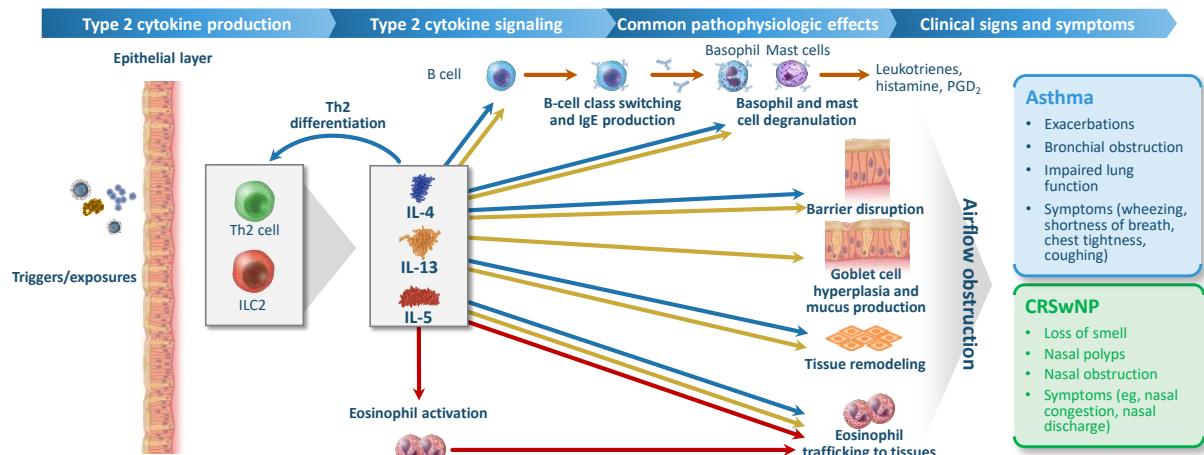
## (Asthma BRONCHIALE) – zánět 2. typu (schéma)

### Pozice IL-4, IL-13 a IL-5 v rozvoji zánětu 2. typu (CD) 1-10



## (Asthma BRONCHIALE) – zánět 2. typu (patofyziologie)

### Pozice IL-4, IL-13 a IL-5 v rozvoji zánětu 2. typu (CD) 1-7

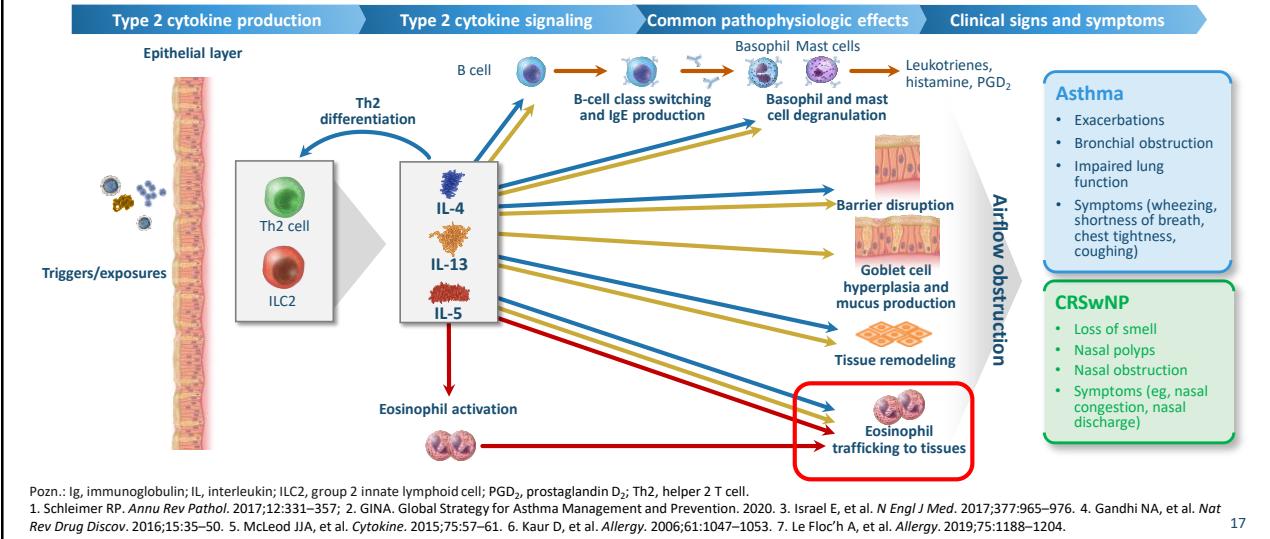


Pozn.: Ig, immunoglobulin; IL, interleukin; ILC2, group 2 innate lymphoid cell; PGD<sub>2</sub>, prostaglandin D<sub>2</sub>; Th2, helper 2 T cell.

1. Schleimer RP. *Annu Rev Pathol.* 2017;12:331–357. 2. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. 3. Israel E, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:965–976. 4. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15:35–50. 5. McLeod JJA, et al. *Cytokine.* 2015;75:57–61. 6. Kaur D, et al. *Allergy.* 2006;61:1047–1053. 7. Le Floch'A, et al. *Allergy.* 2019;75:1188–1204.

## (Asthma BRONCHIALE) – zánět 2. typu (patofyzioologie)

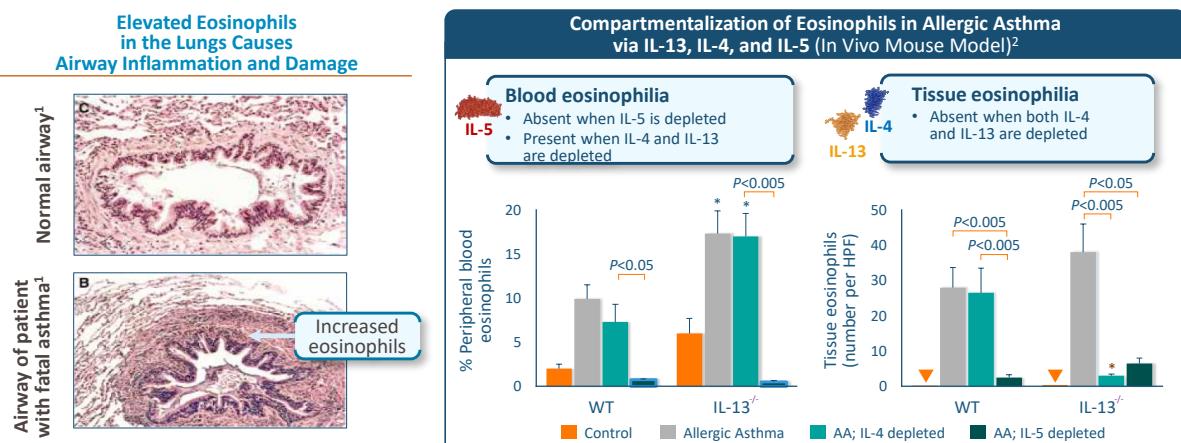
### Pozice IL-4, IL-13 a IL-5 v rozvoji zánětu 2. typu (CD) <sup>1-7</sup>



17

## (Asthma BRONCHIALE) – zánět 2. typu (eosinofilní zánět)

### IL-4, IL-13 a IL-5 se podílí na migraci Eosinofilů do tkání a udržovaní Eos.zánětu<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>P<0.05 for IL-13<sup>-/-</sup> mice when compared with similarly treated WT mice.<sup>2</sup>

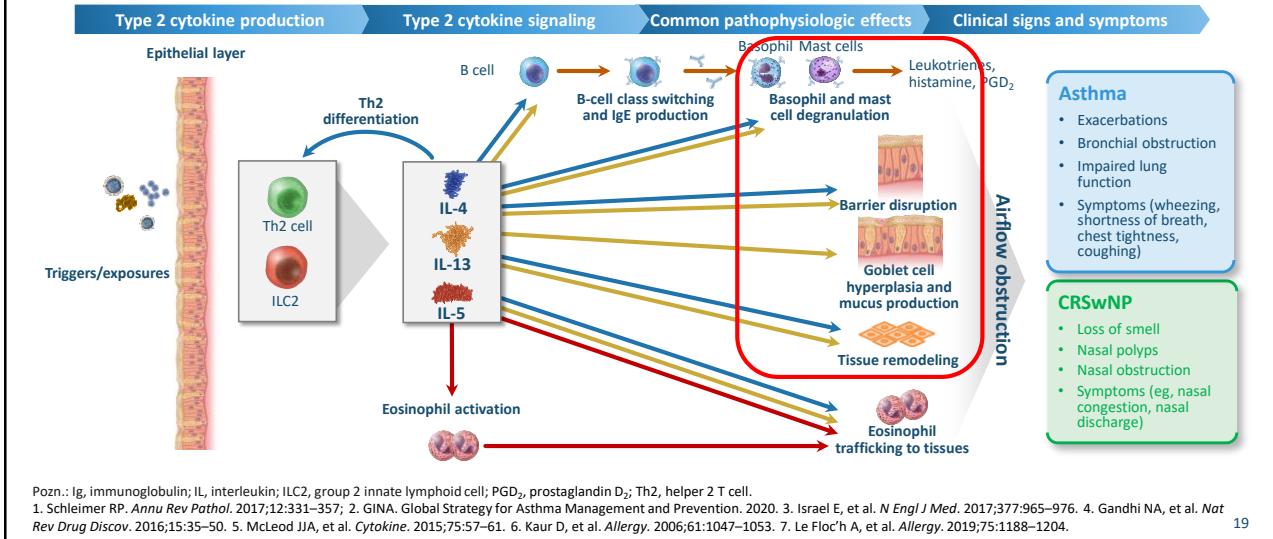
IL, interleukin.

1. Busse WW, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:1033–1042. 2. Webb DC, et al. *J Immunol*. 2000;165:108–113. 3. Le Floch A, et al. *Allergy*. 2019;75:1188–1204.

18

## (Asthma BRONCHIALE) – zánět 2. typu (patofyzioologie)

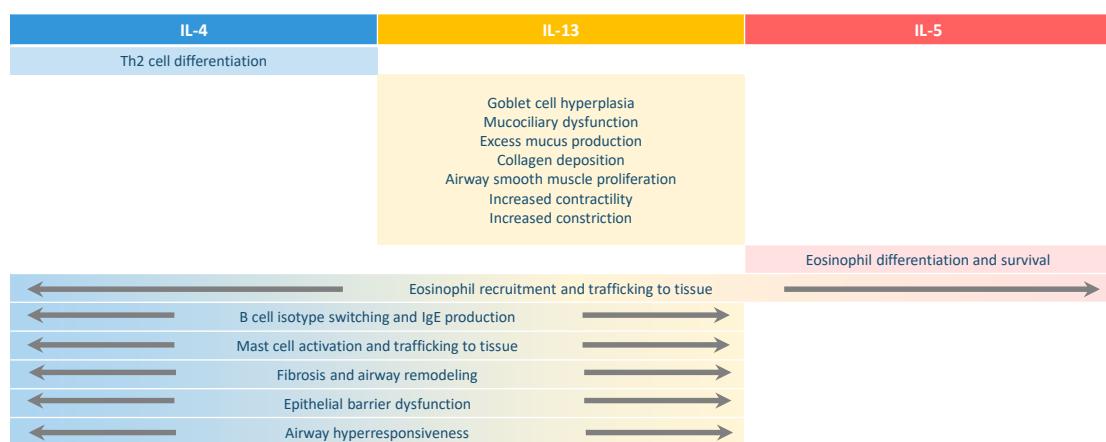
### Pozice IL-4, IL-13 a IL-5 v rozvoji zánětu 2. typu (CD) 1-7



19

## (Asthma BRONCHIALE) – zánět 2. typu (patofyzioologie)

### Pozice IL-4, IL-13 a IL-5 v rozvoji zánětu 2. typu (CD) 1-12

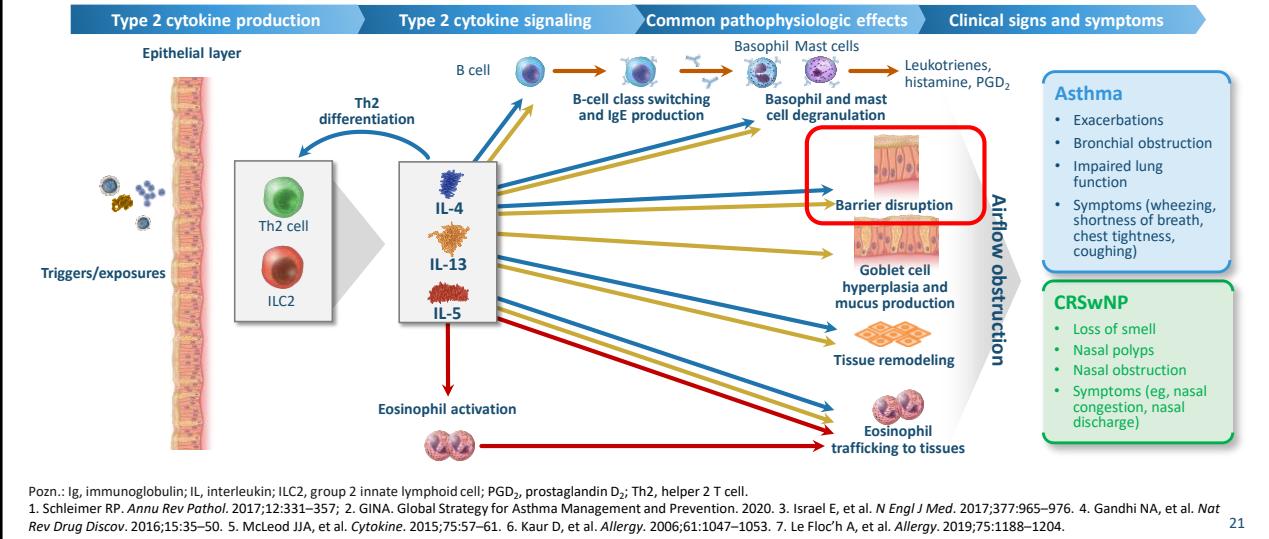


Pozn.: Ig, immunoglobulin; IL, interleukin.

1. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15:35–50. 2. Robinson D, et al. *Clin Exp Allergy*. 2017;47:161–175. 3. Corren J. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13:415–420. 4. Fulkerson PC, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12:117–129. 5. Le Floch A, et al. *Keystone Symposia*. 2019. 6. Peters MC, et al. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16:71. 7. Bentley JK, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1433–1442. 8. Saatian B, et al. *Tissue Barriers*. 2013;1:e24333. 9. Perkins C, et al. *J Exp Med*. 2011;208(4):853–867. 10. Kabesch M, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:269–274. 11. Munitz A, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:7240–45. 12. Zhu J. *Cytokine*. 2015;75:14–24.

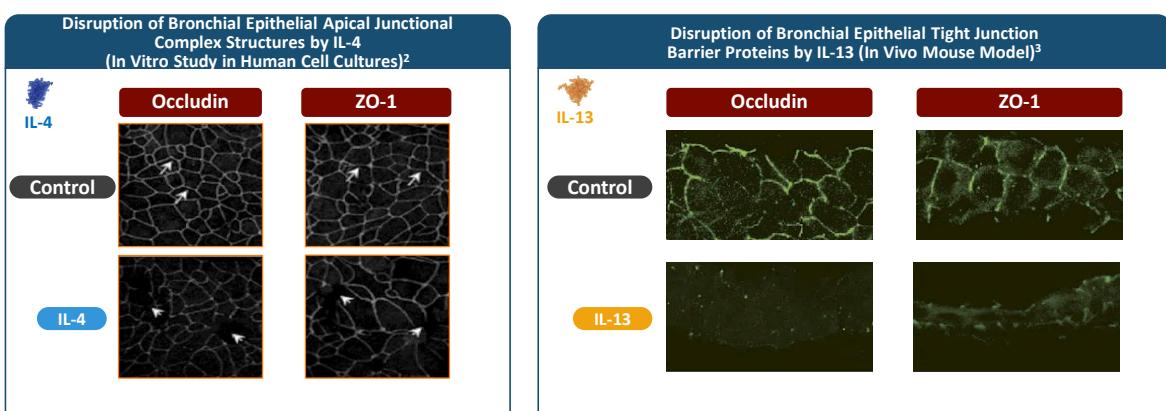
## (Asthma BRONCHIALE) – zánět 2. typu (patofyzioologie)

### Pozice IL-4, IL-13 a IL-5 v rozvoji zánětu 2. typu (CD) <sup>1-7</sup>



## (Asthma BRONCHIALE) – zánět 2. typu (patofyzioologie)

### IL-4 a IL-13 se podílí na narušení epiteliální bariéry <sup>1</sup>



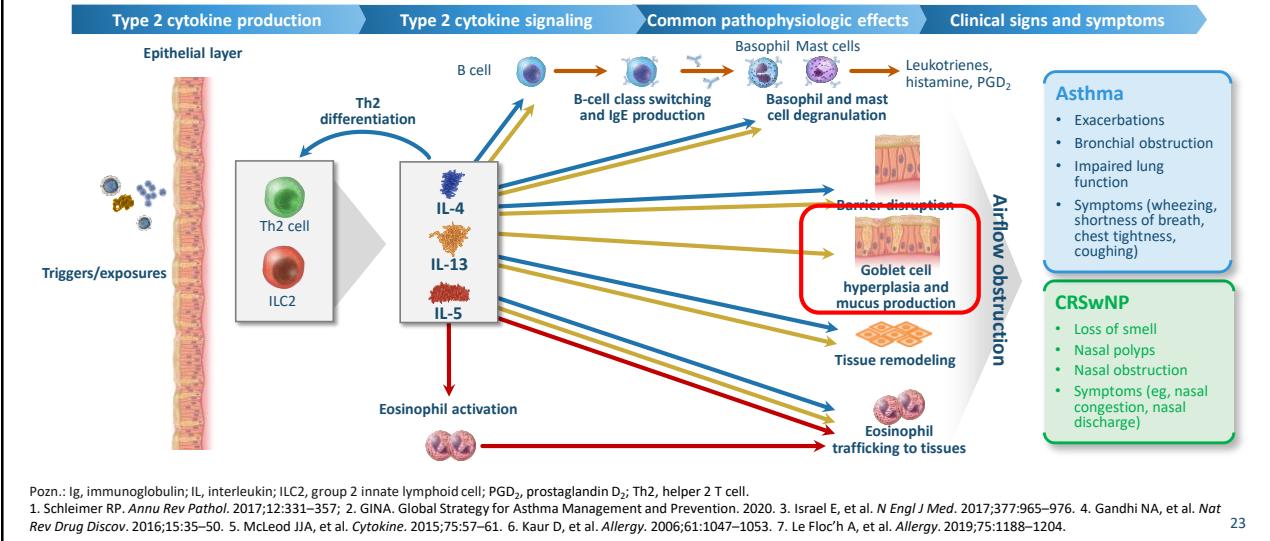
IL-4 and IL-13 decrease epithelial junctional integrity and increase epithelial permeability<sup>1-3</sup>

IL, interleukin.

1. Georas SN, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3): 509–520. 2. Saatian B, et al. *Tissue Barriers*. 2013;1(2):e24333. 3. Sugita K, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):300–310.

## (Asthma BRONCHIALE) – zánět 2. typu (patofyzioologie)

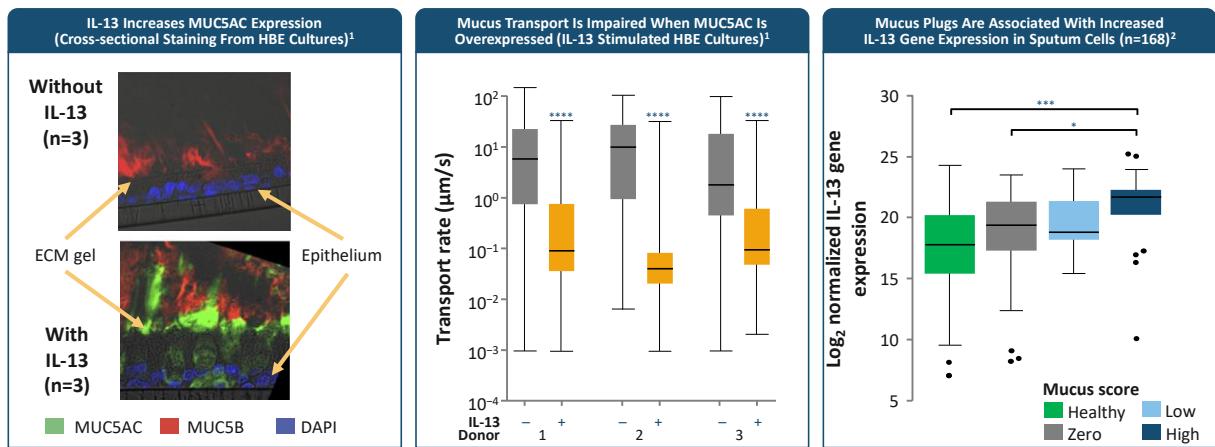
### Pozice IL-4, IL-13 a IL-5 v rozvoji zánětu 2. typu (CD) 1-7



23

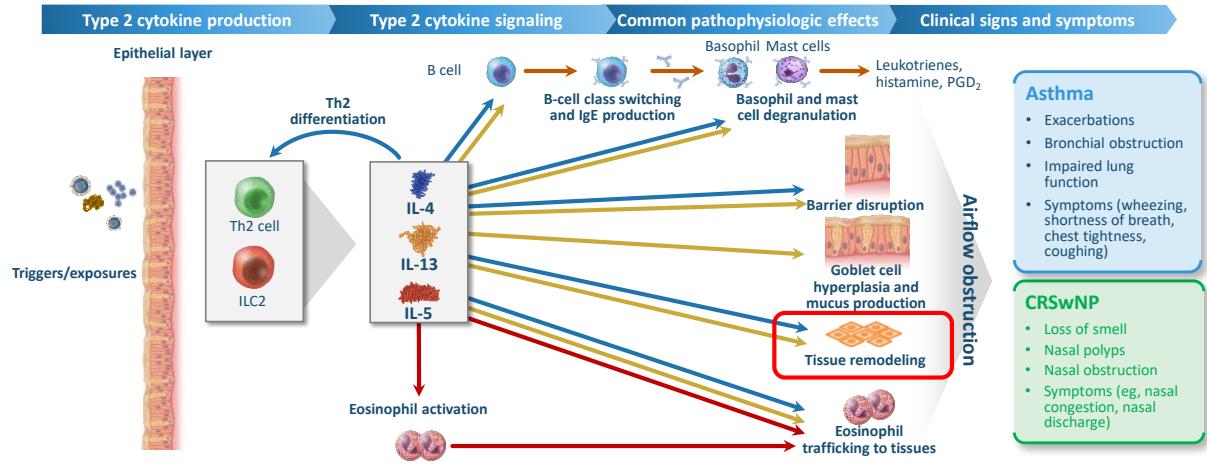
## (Asthma BRONCHIALE) – zánět 2. typu (patofyzioologie)

### IL-13 se podílí na zvýšení hlenoprodukce 1-2



## (Asthma BRONCHIALE) – zánět 2. typu (patofyzioologie)

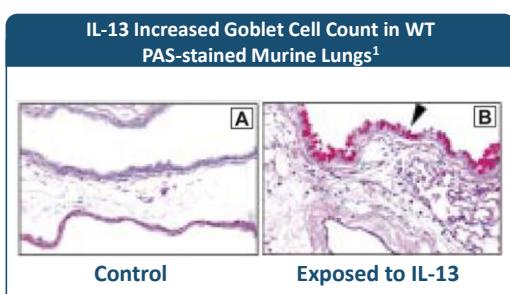
### Pozice IL-4, IL-13 a IL-5 v rozvoji zánětu 2. typu (CD) 1-7



25

## (Asthma BRONCHIALE) – zánět 2. typu (patofyzioologie)

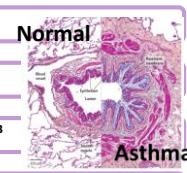
### IL-4 a IL-13 se podílí na remodelaci bronchiální stěny 1-6



- In a mouse model, inhibition of IL-13 reduced subepithelial collagen thickness and goblet cell hyperplasia<sup>2</sup>

#### Effects of IL-13 on Airway Structure<sup>3-6</sup>

- Increased smooth muscle thickness<sup>4,5</sup>
- Goblet cell metaplasia<sup>4,5</sup>
- Subepithelial fibrosis<sup>3,5</sup>
- Epithelial shedding<sup>6</sup>
- Changes in ECM components<sup>3</sup>
- Angiogenesis<sup>5</sup>
- Bronchial gland enlargement<sup>4</sup>



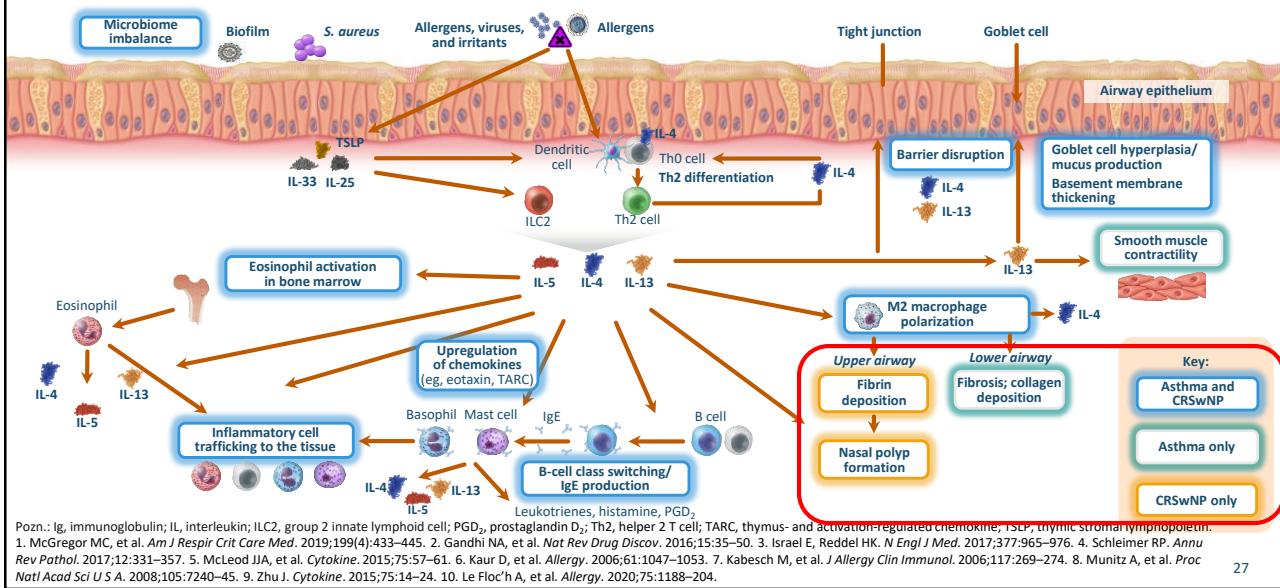
Results in basement membrane thickening<sup>4</sup>

Pozn.: ECM, extracellular matrix; IL, interleukin; PAS, periodic acid-Schiff; WT, wild-type.

1. Grunig G, et al. *Science*. 1998;282:2261–2263. 2. Tomlinson KL, et al. *PLoS One*. 2010;5:e13136. 3. Firszt R, et al. *Eur Respir J*. 2014;43:464–473. 4. Mauad T, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:997–1009. 5. Fehrenbach H, et al. *Cell Tissue Res*. 2017;367:551–569. 6. Ramirez-Icaza G, et al. *J Clin Immunol*. 2004;24:426–427.

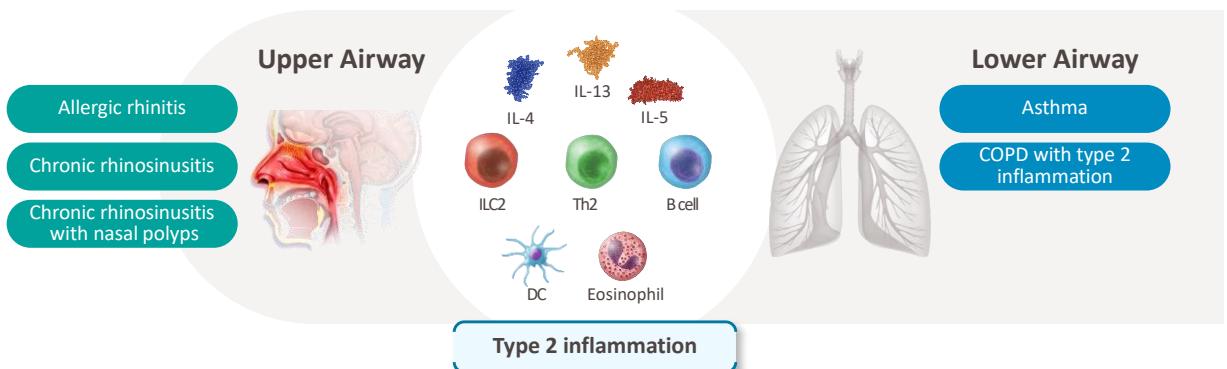
# (Asthma BRONCHIALE) – zánět 2. typu (schéma)

## Pozice IL-4, IL-13 a IL-5 v rozvoji zánětu 2. typu (CD) 1-10



## Zánět 2. typu – dýchací cesty obecně

### Zánětlivá onemocnění CD jsou často podmíněna zánětem 2. typu 1-4



COPD, chronic obstructive pulmonary disease; IL, interleukin; ILC2, group 2 innate lymphoid cell; Th2, helper 2 T cell.

1. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15:35–50. 2. Tworek D, Antczak A. *Adv Respir Med*. 2017;85:271–276. 3. Brightling CE, et al. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:42–49. 4. Garudadri S, et al. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15:S234–S238.

## Zánět 2. typu – dýchací cesty obecně

### Zánětlivá onemocnění dolních a horních CD často koexistují<sup>1–12</sup>



#### Dospělí pacienti s těžkým astmatem:



~30%–45% má CRSwNP<sup>1–6,a</sup>



~44%–62% má alergickou rýmu<sup>1–3</sup>



~15% má NSAID-ERD<sup>7</sup>



#### Dospělí pacienti s CRSwNP:



~48%–56% má asthma<sup>8–11</sup>



~46% má alergickou rýmu<sup>12</sup>

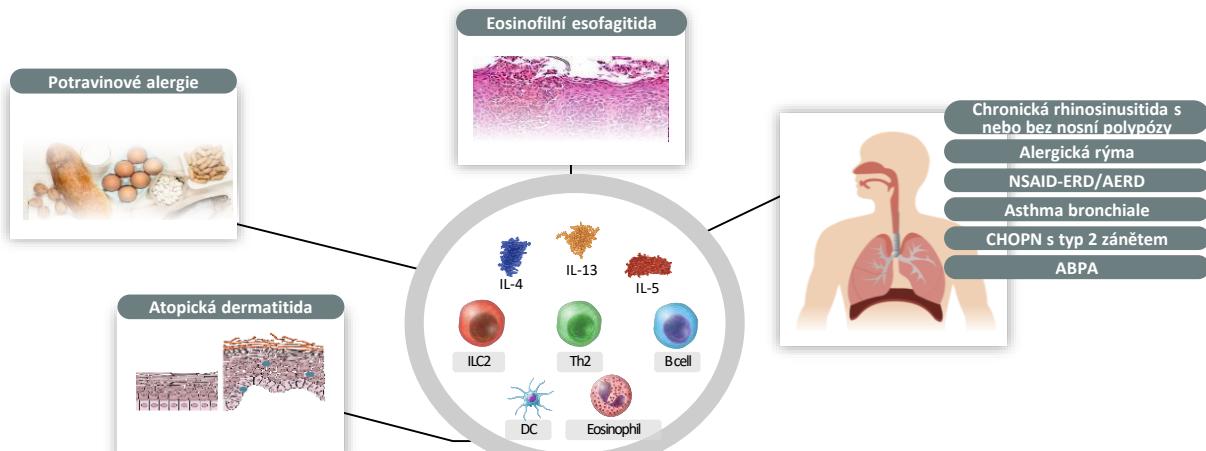


~10%–21% má NSAID-ERD<sup>7–9</sup>

Pozn.: CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; NP, nasal polyp; NSAID-ERD, non-steroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease  
 .1. Heffler E, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7:1462–1468. 2. Shaw DE, et al. *Eur Respir J.* 2015;46:1308–1321. 3. Maio S, et al. *Allergy.* 2018;73:683–695. 4. Micheletto C, et al. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2010;42:120–124. 5. Matsusaka M, et al. *Allergol Int.* 2015;64(2):175–180. 6. Novelli F, et al. *Clin Mol Allergy.* 2018;16:25. 7. Rajan JP, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:676–681. 8. Khan A, et al. *Rhinology.* 2019;57(1):32–42. 9. Stevens WW, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):1061–1070. 10. Promsopa C, et al. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016; 6(4):373–377. 11. Benjamin MR, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(3):1010–1016. 12. Rondon C, et al. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(4):276–282.

## Zánět 2. typu – obecně (i mimo CD)

### Zánětem 2. typu je terénem některých chorob mimo dýchací trakt<sup>1–4</sup>



Pozn.: ABPA, allergic bronchopulmonary aspergillosis; AERD, aspirin-exacerbated respiratory disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DC, dendritic cell; IL, interleukin; ILC2, group 2 innate lymphoid cell; NSAID-ERD, non-steroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease; Th2, helper 2 T cell.

1. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15:35–50. 2. Carr S, et al. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011;7(Suppl. 1):S8. 3. Steinke JW, Wilson JM. *J Asthma Allergy.* 2016;9:37–43. 4. Moss RB. *Med Mycol.* 2005;43(Suppl. 1):S203–S206.

## Zánět 2. typu – obecně (i mimo CD)

### Onemocnění na terénu zánětu 2.typu a biologika - výzkum <sup>a</sup>

	Omalizumab <sup>1–5</sup>	Mepolizumab <sup>6–10</sup>	Reslizumab <sup>11–14</sup>	Benralizumab <sup>15–19</sup>	Dupilumab <sup>20–24</sup>
Asthma	APPROVED <sup>b</sup>	APPROVED <sup>b</sup>	APPROVED <sup>b</sup>	APPROVED <sup>b</sup>	APPROVED <sup>b</sup>
CRSwNP	APPROVED <sup>b</sup>	APPROVED <sup>b</sup>	Phase 3 Ongoing <sup>c</sup>	Phase 2 and Phase 3 Completed	APPROVED <sup>b</sup>
COPD	–	Phase 3 <sup>d</sup> Ongoing	–	Phase 3 <sup>d</sup> Completed	Phase 3 Ongoing
Allergická rýma	Phase 3 Completed	–	–	–	Phase 2 (grass) Completed
Eosinofilní esofagitida	Phase 2 Completed	Phase 2 Completed	Phase 2/3 Completed	Phase 3 Ongoing	Phase 3 Completed
Atopická dermatitida	Phase 2 Completed	Phase 1/2 Terminated	–	Phase 2 Completed	APPROVED <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Not published.

<sup>b</sup>Accessed from clinicaltrials.gov on November 3, 2022. <sup>c</sup>EMA and FDA approved. <sup>d</sup>CRS/NP, based on inclusion criteria. <sup>d</sup>Did not meet primary endpoint; new phase 3 ongoing.

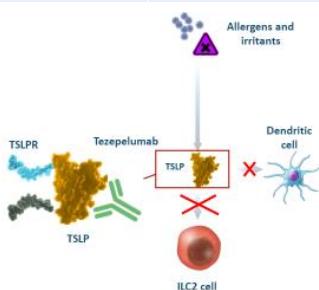
COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRS/NP, chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; NIH, National Institutes of Health.

1. Xolair (omalizumab) Summary Product Characteristics. Cambridge, UK: Novartis Europharm Ltd. 2012. 2. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(1):35–50. 3. NCT03280537.<sup>e</sup> 4. NCT0123630.<sup>f</sup> 5. NCT03369704.<sup>g</sup> 6. Nucala (mepolizumab) Summary of product characteristics. Cork, Ireland: GlaxoSmithKline. 2022. 7. NCT03055195.<sup>h</sup> 8. NCT03085797.<sup>i</sup> 9. GSK. Product pipeline. <https://www.gsk.com/en-gb/investors/product-pipeline/>. Accessed June 14, 2019. 10. Straumann A, et al. *Gut.* 2010;59:21–30. 11. Cinquero (reslizumab) Summary of Product Characteristics. Castleford, UK: Teva Pharmaceuticals Ltd. 2022. 12. NCT02799446.<sup>j</sup> 13. NCT00538434.<sup>k</sup> 14. Spergel JM, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):456–463. 15. Fasenra (benralizumab) Summary of Product Characteristics. Södertälje, Sweden: AstraZeneca AB. 2022. 16. NIH. NCT03563066.<sup>l</sup> 17. NCT03450083.<sup>m</sup> 18. NCT03401229.<sup>n</sup> 19. NCT04543409. 20. NCT02138916.<sup>p</sup> 21. Dupixent (dupilumab) Summary of Product Characteristics. Paris, France: Sanofi-Aventis Group. 2022. 22. Dupixent (dupilumab) Prescribing Information. Tarrytown, NY: Regeneron Sangim Genzyme. 2022. 23. NCT03633617.<sup>r</sup> 24. NCT03930732.<sup>s</sup> 25. NCT03558997.<sup>t</sup>

## Zánět 2. typu – obecně (i mimo CD)

### Onemocnění na terénu zánětu 2.typu a biologika - výzkum <sup>a</sup>

MoA	Agent	Mode of Administration	Clinical Phase	Patient Population
TSLP antagonist <sup>1,2</sup>	Tezepelumab (AMG-157/MEDI19929)	SC	approved USA 12/2021	Těžké nedostatečně kontrolované astma
CRTh2 antagonist <sup>3–5</sup>	Fevipirant (QAW039)	Oral	Discontinued	Moderate/severe uncontrolled asthma



- TSLP je cytokin převážně využívaný epiteliálními buňkami <sup>1</sup>
- TSLP hraje roli u alergického zánětu a jeho hladina koreluje s tíží astmatu <sup>2–5</sup>
- Tezepelumab funkčně antagonizuje působení TSLP na jeho receptor (TSLPR), čímž snižuje jeho prozářetlivou aktivitu <sup>6</sup>

CRTh2, chemoattractant receptor-homologous marker expressed on T helper 2 cells; MoA, mechanism of action; SC, subcutaneous; TSLP, thymic stromal lymphopoietin, ILC2, group 2 innate lymphoid cell; mAb, monoclonal antibody; TSLPR, thymic stromal lymphopoietin receptor.

1. Corren J, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:936–946. 2. Soumelis V, Liu YJ. *Springer Semin Immunopathol.* 2004;25:325–333. 3. Soumelis V, et al. *Nat Immunol.* 2002;3:673–680. 4. Barnes P. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(7):454–466. 5. Ying S, et al. *J Immunol.* 2005;174:8183–8190. 6. Gauvreau GM, et al. *N Engl J Med.* 2014;370:2102–2110.

## Zánět 2. typu – obecně (i mimo CD)

### Onemocnění na terénu zánětu 2. typu a biologika - praxe <sup>a</sup>

Asthma bronchiale <sup>1-6</sup>		Other Type 2 Inflammatory Diseases <sup>2,6-18</sup>			
Type 2 pathway target	Biologic agent	Atopic dermatitis	Chronic rhinosinusitis with nasal polyps	Eosinophilic esophagitis	Allergic rhinitis
IgE 	Omalizumab	někdy i zhoršení projevů	Fáze 3 hotovo - schválen	Data podporují potenciální indikaci	Data podporují potenciální indikaci
IL-5 	Anti-IL-5: Mepolizumab, Reslizumab Anti-IL-5R $\alpha$ : Benralizumab	- není zlepšení (mepolizumab) - nebylo zkoumáno (reslizumab, benralizumab)	- Fáze 1/2 hotovo (IL-5/IL-5R $\alpha$ ) - Fáze 3 hotovo (IL-5), mepolizumab - schválen	- Spíše zlepšeno (IL-5) - Netestováno (IL-5R $\alpha$ )	Netestováno
IL-4 IL-13 	Dupilumab	Indikováno pro středně težké a těžké stavy	Indikováno pro nedostatečně kontrolované stavy	Signifikantní zlepšení ve fází 2 a 3	Zlepšení (při primární indikaci vůči astmatu)

AD, atopická dermatitida; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; Ig, immunoglobulin; IL, interleukin; IL-5R $\alpha$ , interleukin-5 receptor alpha. 1. Xolair (omalizumab) Prescribing Information. South San Francisco, CA: Genentech, Inc. 2022. 2. Dupixent (dupilumab) Prescribing Information. Tarrytown, NY: Regeneron Sanofi Genzyme. 2022. 3. Nucala (mepolizumab) Prescribing Information. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline. 2022. 4. Cinqair (reslizumab) Prescribing Information. Frazer, PA: Teva Respiratory, LLC. 2022. 5. Fasenra (benralizumab) Prescribing Information. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 2022. 6. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15:35–50. 7. Novartis. Annual Report 2017. <https://www.novartis.com/sites/www.novartis.com/files/novartis-pipeline-2017-annual-report.pdf>. Accessed June 2018. 8. Loizou D, et al. *PLoS One.* 2015;10:e0113483. 9. Bousquet J, et al. *Allergy.* 2008;63(Suppl 86):8–160. 10. Han J, et al. AAAAI. 2019. 11. Bachert C, et al. AAAAI. 2019. 12. Hirano I, et al. ACG. 2017. 13. GSK. Product pipeline. <https://www.gsk.com/en-gb/investors/product-pipeline/>. Accessed May 2019. 14. Straumann A, et al. *Gut.* 2010;59:21–30. 15. Gevaert P, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;11:1133–1141. 16. Spergel JM, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:456–463. 17. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02772419>. Accessed June 2019. 18. Maspero JF, et al. EAACI. 2020. OAS 05. 33

## Zánět 2. typu jako terén nových (biologických) léčebných přístupů

### RESUMÉ: co již víme ?

- ✓ Zánět 2. typu: čím je charakterizován (imunocyty, mediátory, biomarkery)
- ✓ Zánět 2. typu: kde se s ním můžeme setkat (některé typy astmatu, chronické rýmy, atopická dermatitida, eosinofilní esofagitida, ..)
- ✓ Zánět 2. typu: jak ho můžeme ovlivnit teoretičky (mediátory jako cílové body biologické léčby a jejich funkce v patofiziologii zánětu 2. typu na modelu astmatu)
- ✓ Zánět 2. typu: jak ho můžeme ovlivnit prakticky (aprobované biologika a jejich obecná indikace)