

Received: 2009.11.10
Accepted: 2010.02.15
Published: 2010.03.19

Rola interleukin 13 i 5 w astmie

The role of interleukin 13 and interleukin 5 in asthma

**Maria Magdalena Tomasiak-Łozowska¹, Anna Bodzenta-Łukaszyk¹,
Marian Tomasiak², Roman Skiepmo¹, Ziemowit Ziętkowski¹**

¹ Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

² Zakład Chemii Fizycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Streszczenie

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w patogenezie której bierze udział wiele komórek i substancji przez nie uwalnianych. Interleukiny 5 (IL-5) i 13 (IL-13) są cytokinami odgrywającymi istotną rolę w procesie zapalnym w drogach oddechowych u chorych na astmę. Napływ eozynofików oraz ich aktywacja w błonie śluzowej oskrzeli należą do charakterystycznych cech astmy. IL-5 reguluje czynność granulocytów kwasochłonnych poprzez wpływ na procesy adhezji, ekspresję receptorów błonowych, chemotaksję oraz wytwarzanie licznych mediatorów. Eozynofilia w drogach oddechowych u chorych na astmę wiąże się z nadreaktywnością i obturacją oskrzeli oraz objawami klinicznymi.

IL-13 ma istotny wpływ na nadreaktywność oskrzeli, procesy zapalne oraz przebudowę dróg oddechowych. Ponadto cytokina ta bierze udział w wielu procesach patologicznych w astmie – podbudza wzrost i dojrzewanie komórek śródbłonna i wydzielanie śluzu, syntezę białek macierzy pozakomórkowej oraz nasila skurcz mięśni gładkich układu oddechowego.

W ostatnich latach podjęto próby zastosowania substancji hamujących działanie obu opisywanych cytokin w leczeniu astmy. Obecnie trwają badania zarówno nad przeciwciałami skierowanymi przeciwko IL-5 i IL-13, jak i substancjami wywołującymi inaktywację ich receptorów. Wyniki tych badań są bardzo obiecujące, co skłoniło autorów pracy do szerszego omówienia tematu.

Słowa kluczowe: interleukina 5 • interleukina 13 • astma

Summary

Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways in which many cells and cellular elements play roles. Interleukins 5 (IL-5) and 13 (IL-13) are cytokines which play important roles in the pathophysiology of asthma. Selective accumulation and activation of eosinophils in the bronchial mucosa is considered a central event in the pathogenesis of asthma. IL-5 acts as a mediator of activation of eosinophils, influencing adhesion, membrane receptor expression, chemotaxis, and mediator synthesis. Airway eosinophilia has been related to bronchial hyperreactivity, asthma symptoms, and airway narrowing in subjects with asthma. IL-13 has a great influence on bronchial hyperreactivity, inflammation, and airway remodeling. Moreover, this cytokine drives many cellular responses relevant in asthma, including epithelial cell maturation and mucus production, synthesis of extracellular matrix proteins, and enhanced contractility of airway smooth muscle cells. In recent years, efforts have been underway to use substances acting as antagonists of these cytokines in the treatment of asthma. Many studies are being performed to assess the efficacy of anti-IL-5 and anti-IL-13 antibodies as well as substances inactivating receptors of these cytokines in asthma therapy. The results of these studies seem very interesting and induced the authors to discuss this issue.

Key words: interleukin 5 • interleukin 13 • asthma

Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=907284
Word count:	3354
Tables:	–
Figures:	2
References:	126

Adres autorki: dr n. med. Maria Magdalena Tomasiak-Łozowska, Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. M. Curie-Skłodowskiej 24A, 15-276 Białystok; e-mail: magdatns@poczta.onet.pl

Wykaz skrótów: **AHR** – nadreaktywność dróg oddechowych (airway hyperreactivity); **BAL** – płyn uzyskany z płukania oskrzelikowo-pęcherzykowego (bronchoalveolar lavage); **FEV1** – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (forced expiratory volume in one second); **GM-CSF** – czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytno-makrofagowych (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor); **HASM** – ludzkie komórki mięśni gładkich dróg oddechowych (human airway smooth muscle cells); **IL** – interleukina (interleukin); **kDa** – kilodalton; **LTD4** – leukotrien D4 (leucotriene D4); **SIT** – immunoterapia swoista (allergen-specific immunotherapy); **STAT6** – czynnik transkrypcyjny STAT6 (signal transducers and activators of transcription 6); **TGF-β** – transformujący czynnik wzrostu typu beta (transforming growth factor beta).

1.1. INTERLEUKINA 13 – INFORMACJE OGÓLNE

Interleukina 13 (IL-13) została opisana po raz pierwszy w 1989 r. jako P600 – białko wytwarzane przez mysie aktywne limfocyty Th2 [11]. Należy ona do I klasy cytokin [64]. Zdolność do jej wydzielania mają limfocyty Th-2, komórki NK (natural killers), mastocyty oraz bazofile [117,119,126].

Na podstawie sekwencji genu kodującego tę cytokinę stwierdzono, że jej cząsteczka zbudowana jest ze 132 aminokwasów, w tym z 20 aminokwasów sekwencji sygnałowej [109]. Transfekcja cDNA (komplementarny DNA – complementary DNA) dla IL-13 do komórek COS-7 (cells being CV-1 (simian) in Origin, and carrying the SV40 genetic material) wykazała, że interleukina 13 wydzielana jest jako cząsteczka nieglikozylowana o masie 10 kDa [45]. IL-13 jest białkiem o strukturze trzeciorzędowej; rdzeń cząsteczki złożony jest z czterech łańcuchów polipeptydowych, z których każdy jest α -helisą [64].

IL-13 wykazuje około 25% podobieństwo sekwencji aminokwasowej do IL-4 [45]. Obie substancje są jedynymi cytokinami, mającymi zdolność przełączania izotypów IgE poprzez rekombinację genów łańcucha ciężkiego [52]. Gen kodujący IL-13 składa się z 4 eksonów i 3 intronów i jest umiejscowiony w pobliżu genu kodującego IL-4, na długim ramieniu chromosomu 5, w regionie 31 [100]. Ten region chromosomalny zawiera również geny kodujące IL-3, IL-5, IL-9 i GM-CSF (czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytno-makrofagowych) – cytokiny odgrywające istotną rolę w patogenezie astmy [18,70,74,89].

Mimo wielu podobieństw strukturalnych, IL-4 i IL-13 znacznie się różnią. Jedną z cech różnicujących jest swoistość gatunkowa obu cytokin [45]. IL-4 wykazuje dużą swoistość gatunkową, tzn. ludzka IL-4 działa wyłącznie na komórki ludzkie, natomiast mysia – wyłącznie na komórki myszy [87]. Mysia IL-13 nie wykazuje swoistości gatunkowej, gdyż oddziałuje w jednakowym stopniu na komórki myszy i człowieka [78,109]. Z kolei ludzka IL-13 wydaje się gatunkowo selektywna, gdyż bardziej działa na komórki ludzkie niż mysie [78,109].

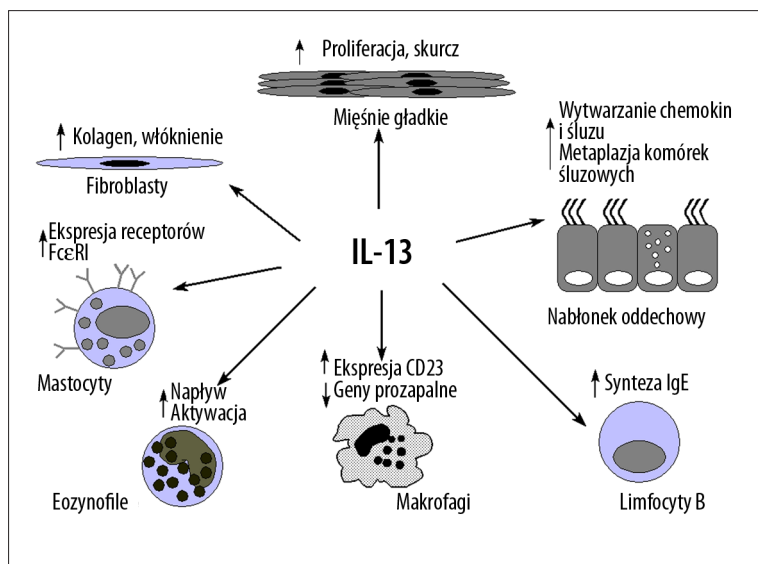
IL-13 i IL-4 oddziałują na komórki efektorowe, łącząc się z odpowiednią podjednostką kompleksu receptorowego [45]. Kompleks ten składa się z podjednostki $\alpha 1$ receptora IL-13 (IL-13R $\alpha 1$) oraz podjednostki α receptora IL-4 (IL-4R α) [45]. Połączenie cytokiny z kompleksem receptorowym wywołuje fosforylację kinaz białkowych JAK (Janus kinase) oraz czynnika transkrypcyjnego STAT6 (signal transducers and activators of transcription 6) [45]. Proces ten wydaje się najważniejszym zjawiskiem w patogenezie rozwoju nadreaktywności oskrzeli (airway hyperreactivity – AHR), w badaniach na myszach wykazano bowiem, że brak genów kodujących IL-4 i STAT6 chroni zwierzęta przed rozwojem AHR [1,60,108]. IL-13 może się również łączyć z podjednostką receptora $\alpha 2$ o dużym powinowactwie, jednak rola tej podjednostki pozostaje nadal niewyjaśniona [80]. Wskazuje się, że działa ona jako „ochronny” receptor, chroniąc komórki przed skutkami nadmiernego oddziaływania IL-13 [17,73,86,92]. Niektórzy autorzy uważają, że rolą tej podjednostki jest udział w przekazywaniu sygnału przez IL-13 [30]. IL-4 działa na kompleks receptorowy podobnie jak IL-13 [47]. W badaniach na myszach wykazano jednak, że utrata genu kodującego IL-4 nie zabezpiecza zwierząt przed rozwojem nadreaktywności oskrzeli [47].

1.2. FUNKCJE INTERLEUKINY 13

IL-13 odgrywa istotną rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej [45]. Cytokina ta, podobnie jak IL-4, ma zdolność oddziaływania na ludzkie limfocyty B: pobudza ich proliferację, indukuje przełączanie izotypów immunoglobulin na IgG4 i IgE [85] oraz ekspresję antygenów powierzchniowych, takich jak receptor IgE o małym powinowactwie (Fc ϵ RII) – CD23 oraz cząsteczki MHC klasy II [15].

W monocytach i makrofagach IL-13 nasila ekspresję niektórych integryn (CD11b, CD11c, CD18 i CD29), odgrywających istotną rolę w procesie adhezji [126].

IL-13 hamuje wytwarzanie mediatorów procesu zapalnego w monocytach i makrofagach, takich jak prostaglandyny [26], reaktywne formy tlenu i azotu [23,101], IL-1, -6, -8, TNF- α (tumor necrosis factor) i IL-12 [110]. Proces



Ryc. 1. Główne funkcje interleukiny 13 [wg 45, zmodyfikowane]

ten jest najprawdopodobniej związany z supresją czynnika jądrowego κB (NF- κB , nuclear factor kappa B) [63]. IL-13 może również oddziaływać bezpośrednio na eozynofile, wywołując wydłużenie ich czasu przeżycia, aktywację oraz napływ do miejsc objętych zapaleniem [48,68,88]. Wykazano, że cytokina ta ma zdolność aktywacji komórek tłuszcznych i odgrywa ważną rolę w zapoczątkowaniu syntezy IgE przez mastocyty [110].

IL-13 stymuluje ludzkie fibroblasty tkanki płucnej do wytwarzania celulozy, która z kolei bierze udział w procesie przebudowy drzewa oskrzelowego [69]. Wykazano, że IL-13 może indukować przekształcanie fibroblastów w miofibroblasty oraz nasilać ekspresję aktyny i aktywność mitotyczną w komórkach mięśni gładkich układu oddechowego [12,61]. Ponadto IL-13 uczestniczy w sposób pośredni w procesie przebudowy drzewa oskrzelowego, pobudzając syntezę transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β , transforming growth factor beta) m.in. przez komórki nabłonka oskrzelików [93]. Czynnik ten z kolei indukuje proliferację fibroblastów, syntezę stromatyny oraz nasila ekspresję białek macierzy pozakomórkowej – niezwykle istotnych w procesie remodelingu [24,114].

W ludzkich komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych (human airway smooth muscle cells – HASM) IL-13 pobudza proliferację oraz indukuje ekspresję chemokin, takich jak eotaksyna, eotaksyna 3 i TARC (thymus and activation-related chemokine), co sugeruje jej udział w regulacji czynności skurczowej, proliferacji oraz sekrecji komórek mięśni gładkich układu oddechowego [80]. Cytokina ta nasila również sygnał wapniowy, indukowany w HASM przez histaminę, bradykininę i metacholinę [105]. Proliferacja tych komórek w odpowiedzi na działanie leukotrienu D4 (leucotriene D4 – LTD4) zwiększa się pod wpływem IL-13 [27]. Główne funkcje IL-13 przedstawiono na ryc 1.

1.3. INTERLEUKINA 13 A ASTMA

Badania *in vitro* wykazały, że IL-13 bierze udział w wielu procesach patologicznych w astmie – pobudza wzrost

i dojrzewanie komórek śródbłonna i wydzielanie śluzu, syntezę białek macierzy pozakomórkowej oraz nasila skurcz mięśni gładkich układu oddechowego [117]. U chorych na astmę stwierdzano obecność IL-13 w tkance oskrzeli [6], płynie z płukania jamy nosowej [83] oraz indukowanej płwocinie [90]. Ponadto IL-13 oraz mRNA kodujące tę cytokinę wykrywano w płynie uzyskanym z płukania oskrzelikowo-pęcherzykowego (broncho-alveolar lavage – BAL), pobranym z segmentów oskrzeli poddanych prowokacji alergenowej [90].

Powyższe obserwacje potwierdzono w badaniach na modelu zwierzęcym. U myszy uczulonych na alergeny roztoczy kurzu domowego czy owalbuminę, poddanych swoistej prowokacji drzewa oskrzelowego z zastosowaniem wymienionych alergenów, stwierdzono podwyższone stężenia IL-13 i kodującego ją mRNA w tkance płucnej oraz BAL-u [28].

Stwierdzono ponadto, że podanie IL-13 myszom bezpośrednio do płuc lub nasiloną jej ekspresja w tym narządzie indukuje powstanie wielu zmian patologicznych, charakterystycznych dla astmy [29,41,59,118,125]. Należą do nich: eozynofilia w drogach oddechowych, metaplasja komórek śluzowych, włóknienie dróg oddechowych, wytwarzanie eotaksyny oraz nadreaktywność oskrzeli [29,41,59,118,125].

W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, iż zarówno IL-13, jak i IL-4 odgrywają istotną rolę w patogenezie nadreaktywności oskrzeli i w procesach zapalnych [52]. Stwierdzono, że u myszy z astmą, IL-13 podana bezpośrednio do płuc, indukuje nadreaktywność oskrzeli i napływ eozynofiliów do dróg oddechowych w sposób niezależny od IL-4 [41,118]. Zablokowanie (za pomocą przeciwciał monoklonalnych) aktywności IL-4 u myszy pozbawionych genu IL-13 całkowicie hamuje procesy zapalne w drogach oddechowych, w tym nadreaktywność oskrzeli i przerost komórek śluzowych [113].

Wyniki badań na modelu zwierzęcym (myszy, owce i zwierzęta naczelne) sugerują, że inaktywacja IL-13 przez sIL-13R α 2-Fc (rozpuszczalne białko fuzyjne, mające zdolność wiązania i neutralizacji IL-13 – soluble IL-13 receptor

$\alpha 2$ -human Fc fusion protein) [41,118,124], siRNA (small interfering RNA) [66] lub swoiste przeciwciało [10,51,53,123] skutecznie hamuje procesy patogenetyczne, charakterystyczne dla astmy, takie jak nadreaktywność oskrzeli, procesy zapalne w płucach, wytwarzanie śluzu, włóknienie oraz nadmierne wytwarzanie IgE. IL-13 określa się jako substancję „niezbędną i wystarczającą” (necessary and sufficient) do rozwoju astmy alergicznej u zwierząt [59,111,118].

U myszy, AHR, eozynofilia w drogach oddechowych i wytwarzanie śluzu mogą być wyindukowane przez podanie ludzkiej IL-13, a procesy te są skutecznie hamowane przez przeciwciało skierowane przeciwko ludzkiej IL-13, CAT-354 [7].

U owiec uczulonych na pasożyta *Ascaris suum* (glista świńska), podanie alergenu pasożyta do dróg oddechowych wywołuje wczesną i późną nadreaktywność oskrzeli oraz indukuje nadreaktywność oskrzeli na karbachol [51]. Przeciwciało skierowane przeciwko ludzkiej IL-13, IMA-638, podane we wlewie *i.v.*, 24 godz. przed ekspozycją na alergen, zabezpieczało zwierzęta przed późną fazą skurczu oskrzeli wywołanego podaniem alergenu glisty świńskiej do dróg oddechowych oraz hamowało nadreaktywność oskrzeli, wywołaną tym alergenem [51].

U uczulonych na *Ascaris* małp (makak jawajski) podanie alergenu do płuc indukuje eozynofilowe zapalenie alergiczne [10]. IMA-638, podane 24 godziny przed ekspozycją na alergen, zmniejsza napływ komórek zapalnych [10]. Leczenie przeciwciałem anti-IL-13 zmniejsza również poziom IgE skierowanego przeciwko alergenowi *Ascaris* w surowicy i reguluje zależne od IgE wydzielanie histaminy z bazoofilów *ex vivo* po podaniu tego alergenu [10].

Saha i wsp. wykazali, że u chorych z astmą łagodną i ciężką stężenia IL-13 w indukowanej płwocinie były podwyższone w porównaniu z grupą kontrolną [96]. Niezależnie od stopnia ciężkości choroby, w błonie podśluzowej w biopsjach oskrzeli pobranych od astmatyków obserwowano zwiększoną liczbę komórek, na powierzchni których ulegała ekspresji IL-13 [96]. Wyniki testu kontroli astmy korelowały dodatnio z poziomem IL-13 w indukowanej płwocinie oraz liczbą komórek tucznych w wiążkach mięśni gładkich układu oddechowego [96].

Niektóre przeciwciała monoklonalne, skierowane przeciwko IL-13, w tym CAT-354 i IMA-638, są obecnie badane klinicznie i wydaje się, że jako inhibitory o dużych cząsteczkach mogą wykazywać większą selektywność, i co za tym idzie, wyższy indeks terapeutyczny [13].

Wenzel i wsp. zastosowali pitrakinę – substancję hamującą wiązanie IL-4 i IL-13 z kompleksem receptorowym IL-4R α – u chorych z astmą alergiczną [116]. Była to podwójnie ślepa próba z zastosowaniem placebo [116]. Pacjentów podzielono na 2 grupy: chorzy z grupy I otrzymywali 25 mg leku aktywnego (12 osób) lub placebo (12 osób) w iniekcji podskórnej jeden raz dziennie [116]. Pacjentom z grupy II podawano 60 mg pitrakinry (16 osób) lub placebo (16 osób) dwa razy dziennie w nebulizatorze [116]. Przed rozpoczęciem leczenia i po 4 tygodniach jego trwania wszyscy chorzy mieli wykonaną próbę prowokacyjną z zastosowaniem uczulającego alergenu

[116]. W grupie I jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano maksymalny procentowy spadek FEV1 w 4–10 godzinie po prowokacji alergenowej, w grupie II – średni procentowy spadek FEV1 w tym samym czasie [116]. Wykazano, że w obu badanych grupach chorych pitrakinra zmniejszała nadreaktywność oskrzeli; w grupie II były to różnice istotne statystycznie [116]. Ponadto po podaniu leku badanego obserwowano mniejsze zużycie leków doraźnych w grupie II [116].

Obecnie trwają badania nad selektywnymi przeciwciałami, hamującymi aktywację receptora IL-13. Krause i wsp. otrzymali swoiste przeciwciało monoklonalne, GM1E7, łączące się selektywnie z podjednostką $\alpha 1$ receptora IL-13, bez wpływu na funkcje IL-4 [58]. Badania przeprowadzono *in vitro* z użyciem ludzkich monocytów oraz mysich komórek z wczesnych linii rozwojowych limfocytów B (pro-B) [58]. Wykazano, że GM1E7 hamuje aktywację czynnika transkrypcyjnego STAT-6, ekspresję lipooksygenazy oraz procesy proliferacji w badanych komórkach [58].

W badaniach przeprowadzonych przez Chena i wsp. w grupie dzieci z astmą, poddanych swoistej immunoterapii (alergen-specific immunotherapy – SIT), wykazano, że po roku stosowania tej metody leczenia nie tylko poprawiły się parametry spirometryczne, lecz również obniżyło się stężenie IL-13 w osoczu [14]. Autorzy pracy sugerują, że korzystny wpływ SIT może mieć związek z zahamowaniem niekorzystnego wpływu IL-13 na komórki układu oddechowego, w tym również te biorące udział – o czym wspomniano wcześniej – w procesach przebudowy drzewa oskrzelowego [14].

2.1. INTERLEUKINA 5

Interleukina 5 jest cytokiną wytwarzaną przez limfocyty T [97]. Jest to glikoproteina o budowie homodimerycznej; homodimery połączone są mostkami dwusiarczkowymi [97]. Cząsteczki IL-5 poszczególnych gatunków ssaków są bardzo do siebie podobne; IL-5 człowieka i myszy wykazują wysoką homologię sekwencji aminokwasowej [97].

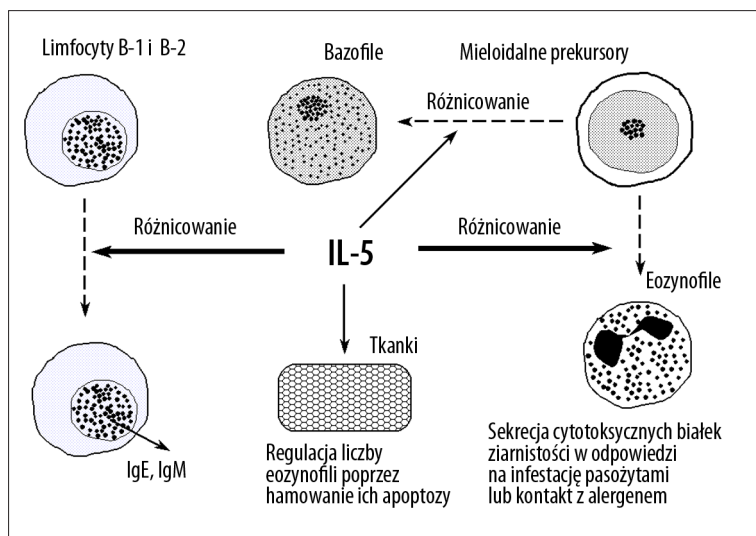
Dojrzały monomer ludzkiej IL-5 jest zbudowany ze 115 aminokwasów (masa cząsteczkowa wynosi 12 kDa dla monomeru i 24 kDa dla dimeru) [97]. Jednak materiał sekrecyjny zawiera podjednostki o masie cząsteczkowej 20–22,5 kDa, co sugeruje, że prawie połowę prekursora stanowią węglowodany, które jednak – jak wykazały badania *in vitro* – nie są niezbędne do prawidłowej aktywności biologicznej cząsteczki [106].

Badania na myszach wykazały, że monomery nie są aktywne biologicznie i nie wchodzi w interakcję z receptorem IL-5 o dużym powinowactwie [72]. W cząsteczce dimeru monomery ułożone są przeciwnolegle [72,76,91].

Gen kodujący IL-5 znajduje się na chromosomie 5, w pobliżu genu kodującego IL-13 oraz IL-4 [57].

Wyniki badań nad wiązaniem się IL-3, IL-5 i GM-CSF z receptorami na eozynofilach sugerują, że receptory tych cytokin mają pewne komponenty wspólne [97].

Stwierdzono, że u myszy na powierzchni każdego granulocyta kwasochłonnego ulega ekspresji prawie 50 receptorów



Ryc. 2. Główne funkcje interleukiny 5 [wg 21,37,97,104, zmodyfikowane]

IL-5 o dużym powinowactwie i około 5 tys. receptorów o małym powinowactwie [3]. Na ludzkich eozynofilocach stwierdzono ekspresję receptorów jedynie o dużym powinowactwie [50,67,75].

Każdy ludzki receptor (IL-3, IL-5 i GM-CSF) jest zbudowany z co najmniej 1 łańcucha α i 1 łańcucha β [97]. Łańcuchy α są swoiste dla poszczególnych cytokin i stanowią grupę homologicznych glikoprotein w obrębie nadrodziny receptorów hematopoetycznych [5]. Łańcuch α tworzy wiązanie o małym powinowactwie z poszczególnymi cytokinami [103,107]. Łańcuch β jest wspólny dla receptorów wszystkich trzech wymienionych cytokin (ma identyczną strukturę) i dopiero w kombinacji z podjednostką α tworzy receptor o dużym powinowactwie [103,107]. Wydaje się prawdopodobne, że inhibicja krzyżowa występująca między tymi cytokinami jest spowodowana ograniczoną liczbą łańcuchów β [82].

2.2. FUNKCJE INTERLEUKINY 5

Badania na zwierzętach wykazały, że IL-5 odgrywa główną rolę w regulacji wytwarzania eozynofiliów w odpowiedzi na infekcję pasożytami [97]. IL-5, oprócz IL-3 i GM-CSF, jest jednym z głównych hematopoetycznych czynników wzrostu, wytwarzanym przez aktywowane limfocyty T i makrofagi [2]. Badania przeprowadzone *ex vivo* na ludzkich eozynofilocach krwi obwodowej wykazały, że IL-5 indukuje ich aktywację przez nasilenie procesów adhezji, ekspresję receptorów błonowych, chemotaksję, wywarzanie cytokin i innych mediatorów [36] oraz aktywację kinazy białkowej ERK (extracellular signal-regulated kinase) [4].

Rola IL-5 jest również niezwykle istotna na wczesnych etapach rozwoju komórek krwiotwórczych [35]. Wykazano, że bierze ona udział w procesach różnicowania eozynofiliów i bazofiliów [21]. Cytokiny, takie jak SCF (stem cell factor) i GM-CSF, inicjują procesy różnicowania indukowane przez IL-5 oraz IL-3 [84]. Z kolei IL-5 oraz IL-9 pobudzają ekspresję podjednostek α receptorów IL-5 (IL-5R α) na powierzchni eozynofiliów w końcowej fazie procesu różnicowania [37,104]. Badania Denburga i wsp. wykazały, że wytwarzanie komórek progenitorowych linii bazofilów/

eozynofiliów jest regulowane przez trzy cytokiny prozapalne: IL-5, IL-3 oraz GM-CSF [19,22]. IL-5 indukuje nagłą i trwałą utratę IL-5R α , umiejscowionych na powierzchni dojrzałych ludzkich eozynofiliów (ujemne sprzężenie zwrotne) [40,44,65]. W przypadku komórek niedojrzałych proces ten jest powolny [35]. Ponadto komórki we wczesnych stadiach rozwojowych (CD34+) mają na swojej powierzchni IL-5R α i są zdolne do odpowiedzi na działanie IL-5 [20,104]. Powyższe obserwacje sugerują, że niedojrzałe granulocyty kwasochłonne oraz komórki progenitorowe są lepiej „wyposażone” w mechanizmy odpowiedzi na działanie IL-5 niż dojrzałe eozynofile [35]. Biorąc pod uwagę powyższe obserwacje, rola IL-5 we wczesnych etapach rozwoju eozynofiliów wydaje się bardzo istotna [35]. Główne funkcje IL-5 przedstawiono na ryc 2.

2.3. INTERLEUKINA 5 A ASTMA

Napływ eozynofiliów oraz ich aktywacja w błonie śluzowej oskrzeli to charakterystyczne cechy astmy [33]. Eozynofilia w drogach oddechowych wiąże się z nadreaktywnością oskrzeli, objawami klinicznymi i obturacją oskrzeli u chorych na astmę [9]. Granulocyty kwasochłonne są ważnym źródłem mediatorów, wywołujących obturację dróg oddechowych, takich jak leukotrien C4 [16,112]. Wykazano, że zarówno u ludzi, jak i u zwierząt, białka zawarte w ziarnistościach tych komórek mogą indukować nadreaktywność oskrzeli [16,112]. IL-5 jest uważana za główną cytokinę w procesach różnicowania [122], migracji [98], aktywacji oraz przeżyciu [121] eozynofiliów w miejscach objętych zapaleniem alergicznym. W BAL-u oraz biopsjach oskrzeli, uzyskanych od chorych na astmę, stwierdzono nasiloną jej ekspresję [43], a jej poziom korelował z aktywnością choroby [49,94,95].

Mimo iż stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych u chorych na astmę zmniejsza eozynofilię w drogach oddechowych, u około 50% pacjentów z astmą ciężką obserwuje się trwałe zapalenie eozynofilowe [38,115]. Z tego względu leki działające na granulocyty kwasochłonne mogłyby być bardzo przydatne, poprawiające kontrolę astmy [33]. Badania na modelu zwierzęcym wykazały, że u myszy pozbawionych genu kodującego IL-5 nie obserwuje się eozynofilii

i nadreaktywności oskrzeli [34]. Podanie przeciwciał monoklonalnych przeciwko tej cytokinie hamuje rozwój indukowanej alergem eozynofilii w drogach oddechowych i nadreaktywności oskrzeli u myszy [99,102] i zwierząt naczelnych [71].

Interleukina 5 odgrywa istotną rolę w zapaleniu eozynofilowym w astmie [39]. U myszy pozbawionych genu kodującego tę cytokinę odpowiedź na alergen i nadreaktywność oskrzeli wywołana jego podaniem jest znacznie zmniejszona w porównaniu ze zdrowymi osobnikami, a czas przeżycia zwierząt nie ulega skróceniu [120]. Zastosowanie przeciwciał blokujących działanie IL-5 hamuje rozwój zapalenia eozynofilowego i nadreaktywności oskrzeli u zwierząt, w tym u naczelnych [25]. Efekt hamujący trwa do 3 miesięcy po jednorazowym podaniu dożylnym przeciwciała, co sugeruje przydatność takiego leczenia u chorych na astmę [25].

Wyniki badań na myszach wskazują, że przeciwciała anti-IL-5 zmniejszają eozynofilię w odpowiedzi na alergen, pozostając bez wpływu na nadreaktywność oskrzeli [46]. Nadreaktywność oskrzeli zmniejsza się natomiast po podaniu przeciwciała anti-CD4, które wpływa hamująco na pomocnicze limfocyty T [46]. Obserwacje te wskazują, że oprócz IL-5 istnieją także inne cytokiny, pochodzące z limfocytów T, mające bardziej znaczący wpływ na AHR [120].

Wykazano, że eozynofile biorą udział w procesie przebudowy drzewa oskrzelowego, co potwierdzają wyniki badań na myszach, u których blokada receptora IL-5 hamowała odkładanie kolagenu w drogach oddechowych po ekspozycji na alergen [8]. Eozynofile mogą być również ważnym źródłem transformującego czynnika wzrostu β u chorych na astmę, którego działanie wywołuje zmiany strukturalne w drogach oddechowych [77]. Tanaka i wsp. stwierdzili, że u myszy pozbawionych receptora IL-5 nie obserwuje się nadmiernego rozwoju tkanki łącznej w odpowiedzi na uczulający alergen, a blokada IL-5 za pomocą przeciwciał prawie całkowicie hamuje włóknienie podnabłonkowe i okołoskrzelowe [102]. Powyższe obserwacje wskazują, że IL-5 może być wykorzystana w terapii bardziej zaawansowanych postaci astmy, w których występuje przebudowa drzewa oskrzelowego [120].

Humanizowane przeciwciała monoklonalne, skierowane przeciwko IL-5 (mepolizumab), podane dożylnie, wywołuje spadek liczby eozynofili w krwi obwodowej, utrzymujący się przez kilka tygodni oraz hamuje napływ granulocytów kwasochłonnych do dróg oddechowych u chorych z astmą łagodną [62]. Niestety, podanie przeciwciała nie wpływa na wczesną i późną fazę reakcji alergicznej po prowokacji alergenem oraz wyjściową nadreaktywność oskrzeli, co sugeruje, że eozynofile nie pełnią w tym procesie głównej roli [62]. Innym wytłumaczeniem tego zjawiska może być to, iż u badanych pacjentów astma była zbyt łagodna, aby zaobserwować widoczne skutki supresyjnego działania leku na eozynofile, lub że takie leczenie może być korzystne jedynie u pacjentów z cięższymi postaciami choroby [54].

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z astmą umiarkowaną i ciężką, u których nie udało się uzyskać kontroli choroby za pomocą steroidów wziewnych, po podaniu dużych dawek ICS obserwowano znaczący spadek eozynofilii w krwi obwodowej bez wpływu na objawy choroby i funkcję płuc [55]. Te zaskakujące wyniki dwóch opisanych

wyżej badań podają w wątpliwość ważną rolę granulocytów kwasochłonnych w astmie [120]. Badania ostatnich lat wskazują, że przeciwciała anti-IL-5 znacznie skuteczniej zmniejsza liczbę eozynofili w krwi obwodowej (o ponad 95%) niż ich napływ do oskrzeli (badania na bioptatach pobranych z oskrzeli wykazują jedynie 50% zmniejszenie liczby komórek kwasochłonnych) [31]. Obserwacja ta może zatem tłumaczyć brak skuteczności klinicznej opisywanego przeciwciała [31]. Jednak wykazano, że terapia anti-IL-5 znacząco zmniejsza depozycję białek macierzy pozakomórkowej w drogach oddechowych, która prowadzi do przebudowy drzewa oskrzelowego [32]. Zjawisko to może być spowodowane zahamowaniem wpływu IL-5 na komórki nabłonka i fibroblasty [32]. Niemniej jednak powyższe obserwacje sugerują, że blokada IL-5 nie jest wystarczająco skuteczna w leczeniu astmy [120].

Nair i wsp. przeprowadzili kolejne badanie kliniczne metodą podwójnie ślepej próby z użyciem placebo, w którym zastosowano mepolizumab (5 iniekcji dożylnych w odstępach miesięcznych, dawka jednorazowa 750 mg) u chorych z astmą ciężką, u których objawy choroby utrzymywały się mimo leczenia prednizonem [81]. U wszystkich chorych przed rozpoczęciem badania stwierdzono również podwyższoną liczbę granulocytów kwasochłonnych w płwocinie [81]. U chorych otrzymujących przeciwciała anti-IL-5, w porównaniu z grupą placebo, możliwa była redukcja dawki steroidu doustnego, ponadto w trakcie leczenia obserwowano zmniejszenie nasilenia objawów astmy, poprawę kontroli choroby i FEV1, które utrzymywały się przez 8 tygodni po ostatniej dawce mepolizumabu [81]. Stwierdzono również istotny statystycznie spadek liczby eozynofili w krwi obwodowej i płwocinie w grupie chorych otrzymujących substancję aktywną [81].

Badania Haldara i wsp. wykazały, że mepolizumab u chorych z astmą alergiczną, oporną na leczenie, znacząco zmniejszał częstość zaostrzeń choroby, liczbę eozynofili w krwi obwodowej i płwocinie oraz poprawiał jakość życia, w porównaniu z placebo [42]. Nie stwierdzono natomiast różnic między grupami leczonych przeciwciałem anti-IL-5 i placebo (zarówno substancją aktywną, jak i placebo podawano w iniekcjach dożylnych jeden raz w miesiącu przez rok) pod względem nasilenia objawów choroby, parametrów spirometrycznych oraz nadreaktywności oskrzeli [42].

Kips i wsp. w randomizowanym badaniu klinicznym zastosowali SCH55700 – humanizowane przeciwciała monoklonalne, skierowane przeciwko IL-5, u chorych z ciężką, oporną na leczenie astmą [56]. 6 chorych otrzymało lek w jednorazowej dawce dożylny 0,3 mg/kg m.c., 12 chorych – w dawce 1,0 mg/kg m.c., 8 chorych – placebo [56]. Wykazano, że SCH55700 zmniejszało eozynofilię w krwi obwodowej w sposób zależny od dawki [56]. Stwierdzono również istotną statystycznie, przejściową, trwającą 24 godziny poprawę FEV1 po podaniu dawki 0,3 mg/kg m.c. [56]. Lek był dobrze tolerowany; działania niepożądane nie różniły się od obserwowanych po podaniu placebo [56].

Pewne nadzieje budzą substancje niebiałkowe (non-peptidic), działające jako antagoniści receptora IL-5 poprzez modyfikację łańcucha α [120]. Jedną z takich cząsteczek jest YM-90709, która wydaje się selektywnym inhibitorem receptora IL-5 [79].

3. PODSUMOWANIE

Rola opisywanych interleukin w patofizjologii astmy jest przedmiotem licznych badań, podobnie jak próby zahamowania aktywności obu cytokin w leczeniu astmy. Obecnie

wciąż trwają próby stosowania leków antycytokinowych w leczeniu chorób o podłożu immunologicznym, w tym astmy, a w dobie ogromnej dynamiki rozwoju immunologii, biochemii i genetyki z pewnością będą one dobrym początkiem do tworzenia nowych programów terapeutycznych.

PIŚMIENICTWO

- [1] Akimoto T., Numata F., Tamura M., Takata Y., Higashida N., Takashi T., Takeda K., Akira S.: Abrogation of bronchial eosinophilic inflammation and airway hyperreactivity in signal transducers and activators of transcription (STAT)6-deficient mice. *J. Exp. Med.*, 1998; 187: 1537–1542
- [2] Arai K.I., Lee F., Miyajima A., Miyatake S., Arai N., Yokota T.: Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Annu. Rev. Biochem.*, 1990; 59: 783–836
- [3] Barry S.C., McKenzie A.N., Strath M., Sanderson C.J.: Analysis of interleukin 5 receptors on murine eosinophils: a comparison with receptors on B13 cells. *Cytokine*, 1991; 3: 339–344
- [4] Bates M.E., Green V.L., Bertics P.J.: ERK1 and ERK2 activation by chemotactic factors in human eosinophils is interleukin 5-dependent and contributes to leukotriene C(4) biosynthesis. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 10968–10975
- [5] Bazan J.F.: Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990; 87: 6934–6938
- [6] Berry M.A., Parker D., Neale N., Woodman L., Morgan A., Monk P., Bradding P., Wardlaw A.J., Pavord I.D., Brightling C.E.: Sputum and bronchial submucosal IL-13 expression in asthma and eosinophilic bronchitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004; 114: 1106–1109
- [7] Blanchard C., Mishra A., Saito-Akei H., Monk P., Anderson I., Rothenberg M.E.: Inhibition of human interleukin-13-induced respiratory and oesophageal inflammation by anti-human-interleukin-13 antibody (CAT-354). *Clin. Exp. Allergy*, 2005; 35: 1096–1103
- [8] Blyth D.I., Wharton T.F., Pedrick M.S., Savage T.J., Sanjar S.: Airway subepithelial fibrosis in a murine model of atopic asthma: suppression by dexamethasone or anti-interleukin-5 antibody. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2000; 23: 241–246
- [9] Bousquet J., Chanez P., Lacoste J.Y., Barnéon G., Ghavanian N., Enander I., Venge P., Ahlstedt S., Simony-Lafontaine J., Godard P., Michel F.B.: Eosinophilic inflammation in asthma. *N. Engl. J. Med.*, 1990; 323: 1033–1039
- [10] Bree A., Schlerman F.J., Wadanoli M., Tchistiakova L., Marquette K., Tan X.Y., Jacobson B.A., Widom A., Cook T.A., Wood N., Vunnum S., Krykbaev R., Xu X., Donaldson D.D., Goldman S.J., Sypek J., Kasaian M.T.: IL-13 blockade reduces lung inflammation after *Ascaris* suum challenge in cynomolgus monkeys. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007; 119: 1251–1257
- [11] Brown K.D., Zurawski S.M., Mosmann T.R., Zurawski G.: A family of small inducible proteins secreted by leukocytes are members of a new superfamily that includes leukocyte and fibroblast-derived inflammatory agents, growth factors, and indicators of various activation processes. *J. Immunol.*, 1989; 142: 679–687
- [12] Camoretti-Mercado B., Solway J.: Transforming growth factor- β 1 and disorders of the lung. *Cell Biochem. Biophys.*, 2005; 43: 131–148
- [13] Caramori G., Groneberg D., Ito K., Casolari P., Adcock I.M., Papi A.: New drugs targeting Th2 lymphocytes in asthma. *J. Occup. Med. Toxicol.*, 2008; 3(Suppl.1): S6
- [14] Chen Z.G., Li M., Chen Y.F., Ji J.Z., Li Y.T., Chen W., Chen F.H., Chen H.: Effects of dermatophagoides pteronyssinus allergen-specific immunotherapy on the serum interleukin-13 and pulmonary functions in asthmatic children. *Chin. Med. J.*, 2009; 122: 1157–1161
- [15] Chomarat P., Banchereau J.: Interleukin-4 and interleukin-13: their similarities and discrepancies. *Int. Rev. Immunol.*, 1998; 17: 1–52
- [16] Coyle A.J., Ackerman S.J., Irvin C.G.: Cationic proteins induce airway hyperresponsiveness dependent on charge interactions. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993; 147: 896–900
- [17] Daines M.O., Hershey G.K.: A novel mechanism by which interferon- γ can regulate interleukin (IL)-13 responses. Evidence for intracellular stores of IL-13 receptor α -2 and their rapid mobilization by interferon- γ . *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 10387–10393
- [18] Daniels S.E., Bhattacharya S., James A., Leaves N.I., Young A., Hill M.R., Faux J.A., Ryan G.F., le Souef P.N., Lathrop G.M., Musk A.W., Cookson W.O.: A genome-wide search for quantitative trait *loci* underlying asthma. *Nature*, 1996; 383: 247–250
- [19] Denburg J.A.: Basophil and mast cell lineages *in vitro* and *in vivo*. *Blood*, 1992; 79: 846–860
- [20] Denburg J.A., Sehmi R., Upham J.: Regulation of IL-5 receptor on eosinophil progenitors in allergic inflammation: role of retinoic acid. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2001; 124: 246–248
- [21] Denburg J.A., Silver J.E., Abrams J.S.: Interleukin-5 is a human basophilopoietin: induction of histamine content and basophilic differentiation of HL-60 cells and of peripheral blood basophil-eosinophil progenitors. *Blood*, 1991; 77: 1462–1468
- [22] Denburg J.A., Woolley M., Leber B., Linden M., O'Byrne P.: Basophil and eosinophil differentiation in allergic reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994; 94: 1135–1141
- [23] Doherty T.M., Kastelein R., Menon S., Andrade S., Coffman R.L.: Modulation of murine macrophage function by IL-13. *J. Immunol.*, 1993; 151: 7151–7160
- [24] Du Y.C., Xu J.Y., Zhang S.J.: Effects of angiotensin II receptor antagonist on expression of collagen III, collagen V, and transforming growth factor β 1 in the airway walls of sensitized rats. *Chin. Med. J.*, 2004; 117: 908–912
- [25] Egan R.W., Umland S.P., Cuss F.M., Chapman R.W.: Biology of interleukin-5 and its relevance to allergic disease. *Allergy*, 1996; 51: 71–81
- [26] Endo T., Ogushi F., Sone S.: LPS-dependent cyclooxygenase-2 induction in human monocytes is down-regulated by IL-13, but not by IFN- γ . *J. Immunol.*, 1996; 156: 2240–2246
- [27] Espinosa K., Bossé Y., Stankova J., Rola-Pleszczynski M.: CysLT1 receptor upregulation by TGF- β and IL-13 is associated with bronchial smooth muscle cell proliferation in response to LTD4. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003; 111: 1032–1040
- [28] Eum S.Y., Maghni K., Hamid Q., Eidelman D.H., Campbell H., Isogai S., Martin J.G.: Inhibition of allergic airways inflammation and airway hyperresponsiveness in mice by dexamethasone: role of eosinophils, IL-5, eotaxin, and IL-13. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003; 111: 1049–1061
- [29] Fallon P.G., Emson C.L., Smith P., McKenzie A.N.: IL-13 overexpression predisposes to anaphylaxis following antigen sensitization. *J. Immunol.*, 2001; 166: 2712–2716
- [30] Fichtner-Feigl S., Strober W., Kawakami K., Puri R.K., Kitani A.: IL-13 signaling through the IL-13 α 2 receptor is involved in induction of TGF- β 1 production and fibrosis. *Nat. Med.*, 2006; 12: 99–106
- [31] Flood-Page P.T., Menzies-Gow A.N., Kay A.B., Robinson D.S.: Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003; 167: 199–204
- [32] Flood-Page P., Menzies-Gow A., Phipps S., Ying S., Wangoo A., Ludwig M.S., Barnes N., Robinson D., Kay A.B.: Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J. Clin. Invest.*, 2003; 112: 1029–1036
- [33] Flood-Page P., Swenson C., Faiferman I., Matthews J., Williams M., Brannick L., Robinson D., Wenzel S., Busse W., Hansel T.T., Barnes N.C., International Mepolizumab Study Group: A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007; 176: 1062–1071
- [34] Foster P.S., Hogan S.P., Ramsay A.J., Matthaei K.I., Young I.G.: Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model. *J. Exp. Med.*, 1996; 183: 195–201
- [35] Gauvreau G.M., Ellis A.K., Denburg J.A.: Haemopoietic processes in allergic disease: eosinophil/basophil development. *Clin. Exp. Allergy*, 2009; 39: 1297–1306
- [36] Gleich G.J.: Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000; 105: 651–663
- [37] Gounni A.S., Gregory B., Nutku E., Aris F., Latifa K., Minshall E., North J., Tavernier J., Levit R., Nicolaidis N., Robinson D., Hamid Q.: Interleukin-9 enhances interleukin-5 receptor expression, differentiation, and survival of human eosinophils. *Blood*, 2000; 96: 2163–2171

- [38] Green R.H., Brightling C.E., Woltmann G., Parker D., Wardlaw A.J., Pavord I.D.: Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax*, 2002; 57: 875–879
- [39] Greenfeder S., Umland S.P., Cuss F.M., Chapman R.W., Egan R.W.: Th2 cytokines and asthma. The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease. *Respir. Res.*, 2001; 2: 71–79
- [40] Gregory B., Kirchem A., Phipps S., Gevaert P., Pridgeon C., Rankin S.M., Robinson D.S.: Differential regulation of human eosinophil IL-3, IL-5, and GM-CSF receptor α -chain expression by cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF down-regulate IL-5 receptor α expression with loss of IL-5 responsiveness, but up-regulate IL-3 receptor α expression. *J. Immunol.*, 2003; 170: 5359–5366
- [41] Grünig G., Warnock M., Wakil A.E., Venkayya R., Brombacher F., Rennick D.M., Sheppard D., Mohrs M., Donaldson D.D., Locksley R.M., Corry D.B.: Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science*, 1998; 282: 2261–2263
- [42] Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B., Gupta S., Monteiro W., Sousa A., Marshall R.P., Bradding P., Green R.H., Wardlaw A.J., Pavord I.D.: Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 360: 973–984
- [43] Hamid Q., Azzawi M., Ying S., Moqbel R., Wardlaw A.J., Corrigan C.J., Bradley B., Durham S.R., Collins J.V., Jeffery P.K., Quint D.J., Kay A.B.: Expression of mRNA for interleukin-5 in mucosal bronchial biopsies from asthma. *J. Clin. Invest.*, 1991; 87: 1541–1546
- [44] Hellman C., Halldén G., Hylander B., Lundahl J.: Regulation of the interleukin-5 receptor α -subunit on peripheral blood eosinophils from healthy subjects. *Clin. Exp. Immunol.*, 2003; 131: 75–81
- [45] Hershey G.K.: IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003; 111: 677–690
- [46] Hogan S.P., Matthaie K.I., Young J.M., Koskinen A., Young I.G., Foster P.S.: A novel T cell-regulated mechanism modulating allergen-induced airways hyperreactivity in BALB/c mice independently of IL-4 and IL-5. *J. Immunol.*, 1998; 161: 1501–1509
- [47] Hogan S.P., Mould A., Kikutani H., Ramsay A.J., Foster P.S.: Aeroallergen-induced eosinophilic inflammation, lung damage, and airways hyperreactivity in mice can occur independently of IL-4 and allergen-specific immunoglobulins. *J. Clin. Invest.*, 1997; 99: 1329–1339
- [48] Horie S., Okubo Y., Hossain M., Sato E., Nomura H., Koyama S., Suzuki J., Isobe M., Sekiguchi M.: Interleukin-13 but not interleukin-4 prolongs eosinophil survival and induces eosinophil chemotaxis. *Intern. Med.*, 1997; 36: 179–185
- [49] Humbert M., Corrigan C.J., Kimmitt P., Till S.J., Kay A.B., Durham S.R.: Relationship between IL-4 and IL-5 mRNA expression and disease severity in atopic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997; 156: 704–708
- [50] Ingle E., Young I.G.: Characterization of a receptor for interleukin-5 on human eosinophils and the myeloid leukemia line HL-60. *Blood*, 1991; 78: 339–344
- [51] Kasaian M.T., Donaldson D.D., Tchistiakova L., Marquette K., Tan X.Y., Ahmed A., Jacobson B.A., Widom A., Cook T.A., Xu X., Barry A.B., Goldman S.J., Abraham W.M.: Efficacy of IL-13 neutralization in a sheep model of experimental asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2007; 36: 368–376
- [52] Kasaian M.T., Miller K.D.: IL-13 as a therapeutic target for respiratory disease. *Biochem. Pharmacol.*, 2008; 76: 147–155
- [53] Kasaian M.T., Tan X.Y., Jin M., Fitz L., Marquette K., Wood N., Cook T.A., Lee J., Widom A., Agostinelli R., Bree A., Schlerman F.J., Olland S., Wadanoli M., Sypek J., Gill D., Goldman S.J., Tchistiakova L.: Interleukin-13 neutralization by two distinct receptor blocking mechanisms reduces immunoglobulin E responses and lung inflammation in cynomolgus monkeys. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2008; 325: 882–892
- [54] Kay A.B., Menzies-Gow A.: Eosinophils and interleukin-5: the debate continues. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003; 167: 1586–1587
- [55] Kips J.C., O'Connor B.J., Inman M.D., Svensson K., Pauwels R.A., O'Byrne P.M.: A long-term study of the anti-inflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000; 161: 996–1001
- [56] Kips J.C., O'Connor B.J., Langley S.J., Woodcock A., Kerstjens H.A., Postma D.S., Danzig M., Cuss F., Pauwels R.A.: Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003; 167: 1655–1659
- [57] Kotsimbo AT, Hamid Q: IL-5 and IL-5 receptor in asthma. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 1997; 92(Suppl.2): 75–91
- [58] Krause S., Behrends J., Borowski A., Lohrmann J., Lang S., Myrtek D., Lorenzen T., Virchow J.C., Luttmann W., Friedrich K.: Blockade of interleukin-13-mediated cell activation by a novel inhibitory antibody to human IL-13 receptor alpha1. *Mol. Immunol.*, 2006; 43: 1799–1807
- [59] Kuperman D.A., Huang X., Koth L.L., Chang G.H., Dolganov G.M., Zhu Z., Elias J.A., Sheppard D., Erle D.J.: Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat. Med.*, 2002; 8: 885–889
- [60] Kuperman D., Schofield B., Wills-Karp M., Grusby M.J.: Signal transducer and activator of transcription factor 6 (Stat6)-deficient mice are protected from antigen-induced airway hyperresponsiveness and mucus production. *J. Exp. Med.*, 1998; 187: 939–948
- [61] Laporte J.C., Moore P.E., Baraldo S., Jouvin M.H., Church T.L., Schwartzman I.N., Panettieri R.A.Jr., Kinet J.P., Shore S.A.: Direct effects of interleukin-13 on signaling pathways for physiological responses in cultured human airway smooth muscle cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001; 164: 141–148
- [62] Leckie M.J., ten Brinke A., Khan J., Diamant Z., O'Connor B.J., Walls C.M., Mathur A.K., Cowley H.C., Chung K.F., Djukanovic R., Hansel T.T., Holgate S.T., Sterk P.J., Barnes P.J.: Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyperresponsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*, 2000; 356: 2144–2148
- [63] Lentsch A.B., Shanley T.P., Sarma V., Ward P.A.: *In vivo* suppression of NF- κ B and preservation of I κ B α by interleukin-10 and interleukin-13. *J. Clin. Invest.*, 1997; 100: 2443–2448
- [64] Leonard W.J., Lin J.X.: Cytokine receptor signaling pathways. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000; 105: 877–888
- [65] Liu L.Y., Sedgwick J.B., Bates M.E., Vrtis R.F., Gern J.E., Kita H., Jarjour N.N., Busse W.W., Kelly E.A.: Decreased expression of membrane IL-5 receptor alpha on human eosinophils: II. IL-5 down-modulates its receptor via a proteinase-mediated process. *J. Immunol.*, 2002; 169: 6459–6466
- [66] Lively T.N., Kossen K., Balhorn A., Koya T., Zinnen S., Takeda K., Lucas J.J., Polisky B., Richards I.M., Gelfand E.W.: Effect of chemically modified IL-13 short interfering RNA on development of airway hyperresponsiveness in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008; 121: 88–94
- [67] Lopez A.F., Vadas M.A., Woodcock J.M., Milton S.E., Lewis A., Elliott M.J., Gillis D., Ireland R., Olwell E., Park L.S.: Interleukin-5, interleukin-3, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor cross-compete for binding to cell surface receptors on human eosinophils. *J. Biol. Chem.*, 1991; 266: 24741–24747
- [68] Luttmann W., Knoechel B., Foerster M., Matthys H., Virchow J.C. Jr., Kroegel C.: Activation of human eosinophils by IL-13. Induction of CD69 surface antigen, its relationship to messenger RNA expression, and promotion of cellular viability. *J. Immunol.*, 1996; 157: 1678–1683
- [69] Malavia N.K., Mih J.D., Raub C.B., Dinh B.T., George S.C.: IL-13 induces a bronchial epithelial phenotype that is profibrotic. *Respir. Res.*, 2008; 9: 27
- [70] Marsh D.G., Neely J.D., Breazeale D.R., Ghosh B., Freidhoff L.R., Ehrlich-Kautzky E., Schou C., Krishnaswamy G., Beatty T.H.: Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science*, 1994; 264: 1152–1156
- [71] Mauser P.J., Pitman A.M., Fernandez X., Foran S.K., Adams G.K. III, Kreutner W., Egan R.W., Chapman R.W.: Effects of an antibody to interleukin-5 in a monkey model of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995; 152: 467–472
- [72] McKenzie A.N., Ely B., Sanderson C.J.: Mutated interleukin-5 monomers are biologically inactive. *Mol. Immunol.*, 1991; 28: 155–158
- [73] Mentink-Kane M.M., Cheever A.W., Thompson R.W., Hari D.M., Kabatereine N.B., Vennervald B.J., Ouma J.H., Mwatha J.K., Jones F.M., Donaldson D.D., Grusby M.J., Dunne D.W., Wynn T.A.: IL-13 receptor alpha 2 down-modulates granulomatous inflammation and prolongs host survival in schistosomiasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 586–590
- [74] Meyers D.A., Postma D.S., Panhuysen C.I., Xu J., Amelung P.J., Levitt R.C., Bleecker E.R.: Evidence for a locus regulating total serum IgE levels mapping to chromosome 5. *Genomics*, 1994; 23: 464–470
- [75] Migita M., Yamaguchi N., Mita S., Higuchi S., Hitoshi Y., Yoshida Y., Tomonaga M., Matsuda I., Tominaga A., Takatsu K.: Characterization of the human IL-5 receptors on eosinophils. *Cell. Immunol.*, 1991; 133: 484–497
- [76] Minamitake Y., Kodama S., Katayama T., Adachi H., Tanaka S., Tsujimoto M.: Structure of recombinant human interleukin 5 produced by Chinese hamster ovary cells. *J. Biochem.*, 1990; 107: 292–297

- [77] Minshall E.M., Leung D.Y., Martin R.J., Song Y.L., Cameron L., Ernst P., Hamid Q.: Eosinophil-associated TGF- β 1 mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1997, 17: 326–333
- [78] Minty A., Chalon P., Derocq J.M., Dumont X., Guillemot J.C., Kaghad M., Labit C., Leplatois P., Liauzun B., Miloux B., Minty C., Casellas P., Loison G., Lupker J., Shire D., Ferrara P., Caput D.: Interleukin-13 is a new human lymphokine regulating inflammatory and immune responses. *Nature*, 1993; 362: 248–250
- [79] Morokata T., Ida K., Yamada T.: Characterization of YM-90709 as a novel antagonist which inhibits the binding of interleukin-5 to interleukin-5 receptor. *Int. Immunopharmacol.*, 2002; 2: 1693–1702
- [80] Moynihan B.J., Tolloczko B., El Bassam S., Ferraro P., Michoud M.C., Martin J.G., Laberge S.: IFN- γ , IL-4 and IL-13 modulate responsiveness of human airway smooth muscle cells to IL-13. *Respir. Res.*, 2008; 9: 84
- [81] Nair P., Pizzichini M.M., Kjarsgaard M., Inman M.D., Efthimiadis A., Pizzichini E., Hargreave F.E., O'Byrne P.M.: Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 360: 985–993
- [82] Nicola N.A., Metcalf D.: Subunit promiscuity among hemopoietic growth factor receptors. *Cell*, 1991; 67: 1–4
- [83] Noah T.L., Tudor G.E., Ivins S.S., Murphy P.C., Peden D.B., Henderson F.W.: Repeated measurement of nasal lavage fluid chemokines in school-age children with asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2006; 96: 304–310
- [84] Ochiai K., Omura M., Mochizuki A., Ito M., Tomioka H.: Human umbilical vein endothelial cells support interleukin-3- and interleukin-5-induced eosinophil differentiation from cord blood CD34+ cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1999; 120(Suppl.1): 2–6
- [85] Oettgen H.C., Geha R.S.: IgE regulation and roles in asthma pathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001; 107: 429–440
- [86] Ogata H., Ford D., Kouttab N., King T.C., Vita N., Minty A., Stoekler J., Morgan D., Girasole C., Morgan J.W., Maizel A.L.: Regulation of interleukin-13 receptor constituents on mature human B lymphocytes. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 9864–9871
- [87] Park L.S., Friend D., Sassenfeld H.M., Urdal D.L.: Characterization of the human B cell stimulatory factor 1 receptor. *J. Exp. Med.*, 1987; 166: 476–488
- [88] Pope S.M., Brandt E.B., Mishra A., Hogan S.P., Zimmermann N., Matthaei K.L., Foster P.S., Rothenberg M.E.: IL-13 induces eosinophil recruitment into the lung by an IL-5- and eotaxin-dependent mechanism. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001; 108: 594–601
- [89] Postma D.S., Bleecker E.R., Amelung P.J., Holroyd K.J., Xu J., Panhuysen C.I., Meyers D.A., Levitt R.C.: Genetic susceptibility to asthma – bronchial hyperresponsiveness cohered with a major gene for atopy. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 333: 894–900
- [90] Prieto J., Lensmar C., Roquet A., van der Ploeg I., Gigliotti D., Eklund A., Grunewald J.: Increased interleukin-13 mRNA expression in bronchoalveolar lavage cells of atopic patients with mild asthma after repeated low-dose allergen provocations. *Respir. Med.*, 2000; 94: 806–814
- [91] Proudfoot A.E., Davies J.G., Turcatti G., Wingfield P.T.: Human interleukin-5 expressed in *Escherichia coli*: assignment of the disulfide bridges of the purified unglycosylated protein. *FEBS Lett.*, 1991; 283: 61–64
- [92] Rahaman S.O., Sharma P., Harbor P.C., Aman M.J., Vogelbaum M.A., Haque S.J.: IL-13R α 2, a decoy receptor for IL-13 acts as an inhibitor of IL-4-dependent signal transduction in glioblastoma cells. *Cancer Res.*, 2002; 62: 1103–1109
- [93] Ramos-Barbon D., Ludwig M.S., Martin J.G.: Airway remodeling: lessons from animal models. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2004; 27: 3–21
- [94] Robinson D., Hamid Q., Bentley A., Ying S., Kay A.B., Durham S.R.: Activation of CD4+ T cells, increased TH2-type cytokine mRNA expression, and eosinophil recruitment in bronchoalveolar lavage after allergen inhalation challenge in patients with atopic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993; 92: 313–324
- [95] Robinson D.S., Hamid Q., Ying S., Tsicopoulos A., Barkans J., Bentley A.M., Corrigan C., Durham S.R., Kay A.B.: Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N. Engl. J. Med.*, 1992; 326: 298–304
- [96] Saha S.K., Berry M.A., Parker D., Siddiqui S., Morgan A., May R., Monk P., Bradding P., Wardlaw A.J., Pavord I.D., Brightling C.E.: Increased sputum and bronchial biopsy IL-13 expression in severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008; 121: 685–691
- [97] Sanderson C.J.: Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood*, 1992; 79: 3101–3109
- [98] Sehmi R., Wardlaw A.J., Cromwell O., Kurihara K., Waltmann P., Kay A.B.: Interleukin-5 selectively enhances the chemotactic response of eosinophils obtained from normal but not eosinophilic subjects. *Blood*, 1992; 79: 2952–2959
- [99] Shardonofsky F.R., Venzor J.3rd., Barrios R., Leong K.P., Huston D.P.: Therapeutic efficacy of an anti-IL-5 monoclonal antibody delivered into the respiratory tract in a murine model of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999; 104: 215–221
- [100] Smirnov D.V., Smirnova M.G., Korobko V.G., Frolova E.I.: Tandem arrangement of human genes for interleukin-4 and interleukin-13: resemblance in their organization. *Gene*, 1995; 155: 277–281
- [101] Sozzani P., Cambon C., Vita N., Séguélas M.H., Caput D., Ferrara P., Pipy B.: Interleukin-13 inhibits protein kinase C-triggered respiratory burst in human monocytes. Role of calcium and cyclic AMP. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 5084–5088
- [102] Tanaka H., Komai M., Nagao K., Ishizaki M., Kajiwara D., Takatsu K., Delespesse G., Nagai H.: Role of interleukin-5 and eosinophils in allergen-induced airway remodeling in mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2004; 31: 62–68
- [103] Tavernier J., Devos R., Cornelis S., Tuypens T., Van der Heyden J., Fiers W., Plaetinck G.: A human high affinity interleukin-5 receptor (IL5R) is composed of an IL5-specific α chain and a β chain shared with the receptor for GM-CSF. *Cell*, 1991; 66: 1175–1184
- [104] Tavernier J., Van der Heyden J., Verhee A., Brusselle G., Van Ostade X., Vandekerckhove J., North J., Rankin S.M., Kay A.B., Robinson D.S.: Interleukin 5 regulates the isoform expression of its own receptor α -subunit. *Blood*, 2000; 95: 1600–1607
- [105] Tliba O., Deshpande D., Chen H., Van Besien C., Kannan M., Panettieri R.A. Jr., Amrani Y.: IL-13 enhances agonist-evoked calcium signals and contractile responses in airway smooth muscle. *Br. J. Pharmacol.*, 2003; 140: 1159–1162
- [106] Tominaga A., Takahashi T., Kikuchi Y., Mita S., Naomi S., Harada N., Yamaguchi N., Takatsu K.: Role of carbohydrate moiety of IL-5. Effect of tunicamycin on the glycosylation of IL-5 and the biologic activity of deglycosylated IL-5. *J. Immunol.*, 1990; 144: 1345–1352
- [107] Tominaga A., Takaki S., Koyama N., Katoh S., Matsumoto R., Migita M., Hitoshi Y., Hosoya Y., Yamauchi S., Kanai Y., Miyazaki J.I., Usuku G., Yamamura K.I., Takatsu K.: Transgenic mice expressing a B cell growth and differentiation factor gene (interleukin 5) develop eosinophilia and autoantibody production. *J. Exp. Med.*, 1991; 173: 429–437
- [108] Tomkinson A., Kanehiro A., Rabinovitch N., Joetham A., Cieslewicz G., Gelfand E.W.: The failure of STAT6-deficient mice to develop airway eosinophilia and airway hyperresponsiveness is overcome by interleukin-5. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 160: 1283–1291
- [109] de Vries J.E.: Molecular and biological characteristics of interleukin-13. *Chem. Immunol.*, 1996; 63: 204–218
- [110] de Vries J.E.: The role of IL-13 and its receptor in allergy and inflammatory responses. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1998; 102: 165–169
- [111] Walter D.M., McIntire J.J., Berry G., McKenzie A.N., Donaldson D.D., DeKruyff R.H., Umetsu D.T.: Critical role for IL-13 in the development of allergen-induced airway hyperreactivity. *J. Immunol.*, 2001; 167: 4668–4675
- [112] Wardlaw A.J., Brightling C.E., Green R., Woltmann G., Bradding P., Pavord I.D.: New insights into the relationship between airway inflammation and asthma. *Clin. Sci.*, 2002; 103: 201–211
- [113] Webb D.C., McKenzie A.N., Koskinen A.M., Yang M., Mattes J., Foster P.S.: Integrated signals between IL-13, IL-4, and IL-5 regulate airways hyperreactivity. *J. Immunol.*, 2000; 165: 108–113
- [114] Wen F.Q., Kohyama T., Liu X., Zhu Y.K., Wang H., Kim H.J., Kobayashi T., Abe S., Spurzem J.R., Rennard S.I.: Interleukin-4- and interleukin-13-enhanced transforming growth factor- β 2 production in cultured human bronchial epithelial cells is attenuated by interferon-gamma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2002; 26: 484–490
- [115] Wenzel S.E., Schwartz L.B., Langmack E.L., Halliday J.L., Trudeau J.B., Gibbs R.L., Chu H.W.: Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 160: 1001–1008
- [116] Wenzel S., Wilbraham D., Fuller R., Getz E.B., Longphre M.: Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet*, 2007; 370: 1422–1431
- [117] Wills-Karp M.: Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Immunol. Rev.*, 2004; 202: 175–190

- [118] Wills-Karp M., Luyimbazi J., Xu X., Schofield B., Neben T.Y., Karp C.L., Donaldson D.D.: Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science*, 1998; 282: 2258–2261
- [119] Wynn T.A.: IL-13 effector functions. *Annu. Rev. Immunol.*, 2003; 21: 425–456
- [120] Yamagata T., Ichinose M.: Agents against cytokine synthesis or receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 2006; 533: 289–301
- [121] Yamaguchi Y., Hayashi Y., Sugama Y., Miura Y., Kasahara T., Kitamura S., Torisu M., Mita S., Tominaga A., Takatsu K.: Highly purified murine interleukin 5 (IL-5) stimulates eosinophil function and prolongs *in vitro* survival. IL-5 as an eosinophil chemotactic factor. *J. Exp. Med.*, 1988; 167: 1737–1742
- [122] Yamaguchi Y., Suda T., Suda J., Eguchi M., Miura Y., Harada N., Tominaga A., Takatsu K.: Purified interleukin 5 supports the terminal differentiation and proliferation of murine eosinophilic precursors. *J. Exp. Med.*, 1988; 167: 43–56
- [123] Yang G., Volk A., Petley T., Emmell E., Giles-Komar J., Shang X., Li J., Das A.M., Shealy D., Griswold D.E., Li L.: Anti-IL-13 monoclonal antibody inhibits airway hyperresponsiveness, inflammation and airway remodeling. *Cytokine*, 2004; 28: 224–232
- [124] Zheng T., Liu W., Oh S.Y., Zhu Z., Hu B., Homer R.J., Cohn L., Grusby M.J., Elias J.A.: IL-13 receptor $\alpha 2$ selectively inhibits IL-13-induced responses in the murine lung. *J. Immunol.*, 2008; 180: 522–529
- [125] Zhu Z., Homer R.J., Wang Z., Chen Q., Geba G.P., Wang J., Zhang Y., Elias J.A.: Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J. Clin. Invest.*, 1999; 103: 779–788
- [126] Zurawski G., de Vries J.E.: Interleukin 13, an interleukin 4-like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells. *Immunol. Today*, 1994; 15: 19–26

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.