



الجمهورية العربية السورية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة المنارة  
كلية الصيدلة

## الربو الحامضي وعلاجاته

# Eosinophilic asthma and its treatments

بحث أعدد لنييل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلانية

إعداد الطالب:

يوسف أحمد أسعد

بإشراف:

الدكتورة نعمة حسن

للعام الدراسي ٢٠٢٢-٢٠٢٣

## الإهداءات

أبتدى إهداءي لسبب وجودي هنا، للصرح العظيم وأساس إيجاد نفسي وقدرتي

### مشروع جريح وطن (الأمانة السورية للتنمية)

يا فاعل الخير دون حدود.. إن شكرتك فكل شكري لن يوفيك حفاك

وسأظل كل حياتي من القلب أعطيك..

### أبي الغالي وقدوتي ومعلمي أحمد أسعد

يا من أشعلت لي قناديلاً تنير دربي.. يا أعظم إنسانة.. يا رمز التضحية والعطاء.. صاحبة القلب  
الحنون

### أمي الغالية مريم الأحمد

للمرأة التي صنعت أيامي وكللتها بالنجاح والجمال.. صاحبة أرق وأجمل قلب

أقول شكراً لصبرك ومساندتك

### رفيقة الدرب زوجتي الغالية سناء

يا من أفضلهم على نفسي.. يا زينة حياتي وبهجتها.. إلى الطفولة التي ملأت عالمي وأبهجت جوارحي

### أطفالي: علي، سما، ايلا، أحمد

سندي الثابت.. الموجودون في كل جوانب حياتي.. الداعمون دائماً..

### أخوتي الأعزاء: ريماء، علي، حسين، غريب

إلى من أفتخر بقربهم وقرابتهم.. إلى من مُدّت أيديهم لي في أوقات الضعف.. من كانوا السباقين في دعمي وتشجيعي

**العم الغالي تيسير.. الخال العزيز جداً عيسى الأحمد**

إلى من وقفوا بجانبني كأهلي.. إلى الحب الصادق.. إلى ملكات قلبي.. لُكّن كل الحب وجزيل الشكر وكامل الاحترام

**خالاتي الغاليات: فاطمة، مفيدة، نميدة**

الشريك الأصلي.. السد العالي.. السند العظيم.. رفيق الأيام

**شريكي علي زاهر**

أصدقاء الطفولة.. كل الشكر لوجودكم ودعمكم

**الأصدقاء الأوفياء: سلمان تجور، عمار مريعبي**

الصقر.. القائد.. الأب.. شكراً على عطاءك ودعمك

**القائد محمد جابر**

رفاق الحياة الجامعية الأوفياء.. شكراً وأتمنى لكم التوفيق

**محمود مصري، طوني العيسى، سومر حمدان، فهد الحمد**

القدوة والقامة العلمية.. بعلمك أقتدي وعلى خطاك نسير

يا من وثقت بنجاحي وكانت داعماً لي

**دكتورتي الفاضلة د.نعمى حسن**

العميدة المميزة والنشيطة والناجحة.. شكراً من القلب

**د. كندة درويش**

أساتذتي الأفاضل.. يا من منحوني القوة والإصرار والاجتهاد لمواصلة الدراسة.. أصحاب العلم  
والعطاء

**د. فيصل رضوان**

**د. صفاء دلا**

دكاترة العيلة وزينتها.. المنافسين الرائعين.. أخوتي الصغار

**د. بهاء صالح، د. أماني أسعد**

وبالأخص كل الشكر لمساندتك وتعبك معي..

**د. نغم أسعد**

## الفهرس

١	١ . مقدمة
٢	٢ . فيزيولوجيا الربو
٤	٣ . الأعراض
٦	٤ . العلاجات المرخصة للربو الحاد
٦	٤ .١ . شادات بيتا قصيرة الأمد
٧	٤ .٢ . شادات بيتا طويلة الأمد
٧	٤ .٣ . مضادات الالتهاب الاستنشاقية
٨	٤ .٤ . مضادات الليكوترين
٨	٤ .٥ . العوامل الموسكارينية طويلة المفعول LAMAs
٩	٤ .٦ . الموسعات القصبية الإضافية
٩	٤ .٧ . راب الشعب الهوائية بالحرارة
١٠	٥ . الربو الحاد والحمضات
١٠	٦ . تصنيع وتطور الحمضات في نقي العظام
١٢	٧ . هجرة الحمضات إلى الرئة
١٦	٨ . الالتهاب الحامضي في الرئة
١٨	٩ . المؤشرات الحيوية في الربو الحاد الحامضي والتميط الداخلي
٢١	١٠ . الستيرويدات القشرية السكرية
٣٢	١١ . استهداف سيتوكينات T2
٣٢	١.١١ محور IL-3/5/GM-CSF
٣٢	١.١.١١ العلاجات المضادة لـ IL-5 في الربو الحامضي الحاد
٣٩	٢.١١ حجب IL-4 و IL-13
٤٣	١٢ . استهداف IgE في الربو الحاد
٤٤	١٣ . استهداف مستقبلات محددة على الحمضات
٤٤	١.١٣ حجب CCR3

٤٦	٢.١٣ حجب CRR3 وسلسلة بيتا المشتركة
٤٦	٣.١٣ مناهضات CRTH2
٤٨	١.٤ تنظيم الموت الخلوي المبرمج للحمضات
٤٨	١.٥ استهداف مسارات التدفق لـ T2 Cytokines
٤٨	١.١٥ GATA-3 DNAzyme
٤٩	٢.١٥ مضادات TSLP
٥١	٣.١٥ مضادات IL-33
٥٢	٤.١٥ استهداف ILC2s
٥٣	١.٦ بعض النهج المستقصاة في الربو الخفيف من النوع 2
٥٥	١.٧ مثبطات المناعة البديلة في الربو الحاد
٥٦	١.٨ خاتمة
٥٧	١.٩ المراجع References

يوصف الربو بأنه اضطراب التهابي مزمن في الشعب الهوائية مع استجابة قصيبية مفرطة لمجموعة متنوعة من المحفزات والعواقب في مجرى التنفس والذي غالباً ما يمكن عكسه إما تلقائياً أو مع العلاج. باعتباره مرضاً التهابياً، تم علاجه لمدة طويلة بالستيروئيدات القشرية السكرية (CS)، سواء الاستنشاقية أو الجهازية، باعتبارها الدعامة الأساسية للعلاج. في عام 2014، حددت الجمعية الأوروبية للجهاز التنفسي والجمعية الأمريكية لأمراض الصدر (ERS / ATS) الربو الحاد بأنه "الربو الذي يتطلب العلاج بجرعات عالية من CS المستنشقة بالإضافة إلى أدوية ضابطة أخرى و / أو CS النظامية لمنعه من أن يصبح "غير متحكم فيه" أو يبقى "غير مضبوط" على الرغم من هذا العلاج. مع إدراك أن ليس كل مرضى الربو يستجيبون للعلاج القياسي و5% -10% من الإصابات بالربو يمكن تصنيفها على أنها شديدة، تمت محاولة إدخال العديد من الأساليب الجديدة لعلاج الربو الحاد. في السنوات الأخيرة، أدى إدراك وجود أنماط ظاهرية وأنماط داخلية مختلفة للربو والتي قد تستجيب بشكل مختلف للعلاجات المستهدفة، جنباً إلى جنب مع الاحتياجات غير الملباة لمرضى الربو الحاد إلى العديد من التجارب السريرية التي يتم إجراؤها في حالات الربو الحاد. في حين تم الإبلاغ في عام 1958 أن مرضى الربو مع الحمضات في البلغم استجابوا للستيروئيدات الجهازية وظهر لاحقاً أن مرضى الربو الذين يعانون من نقص الحمضات لا يستجيبون لـ CSs، فإن العديد من الدراسات العلاجية الأولية لم تقسم المرضى بناءً على وجود أو عدم وجود الحمضات.

ومع ذلك، فقد ثبت أن العلاجات التي تستهدف الإنترلوكين 5 فعالة، بشكل أساسي في المرضى الذين لديهم أدلة مستمرة على فرط الحمضات. قد تكون العمليات المناعية المحددة مهمة في أنماط ظاهرية التهابية محددة فقط. أدت هذه الدراسات إلى تحديد الحمضات، وخاصة الحمضات في الدم، باعتبارها علامة بيولوجية من النوع الذي يحدث فيه تفعيل الخلايا التائية المساعدة (النوع 2) تحدد استجابات العلاج. قام دليل إضافي على أهمية الأنماط الظاهرية الالتهابية من النوع 2 في الربو بتقييم المؤشرات الحيوية من النوع 2 باستخدام نهج في الزجاج وخارج الجسم الحي في الخلايا الظهارية لمجرى الهواء البشري (HAEC) من مرضى الربو الخفيف.

نظم تحفيز IL-13 ثلاث جينات (قناة الكلور، CLCA1، periostin وSERPINB2) في الزجاج في الخلايا الظهارية لمجرى الهواء البشري الأولي المستنبت. ثم بحث الباحثون عن هذه الجينات الثلاثة في HAECs المأخوذة حديثاً من مرضى الربو، ووجدوا أن حوالي 50% من المرضى كان لديهم تعبير مرتفع عن هذه الجينات، مما يشير إلى وجود عملية التهابية من النوع 2، وربما مرتبطة بـ IL-13. مرضى الربو مع وجود هذه الجينات المميزة من النوع 2 لديهم عدد أكبر من الحمضات في الأنسجة، وحمضات الدم، وفرط نشاط مجرى الهواء والتأتب، وتحسن أكبر مع استنشاق CS من أولئك الذين ليس لديهم هذا النمط. ملاحظة أن

periostin كان مرتبط مع الالتهاب من النمط الثاني أدت إلى دراسات إضافية تبحث في المصل، والتي اقترحت وجود علاقة بين periostin وحمضات الرئة، والأهم من ذلك أنها استجابت للعلاج الموجه بـ IL-13. الجزء من أكسيد النتريك المزفور (FeNO) يتولد جزئياً من تصنيع ملحوظ لأكسيد النتريك في الخلايا الظهارية لمجرى الهواء وتتحرض بقوة أيضاً بواسطة IL-13. ينخفض FeNO عندما يتم حجب IL-4 و IL-13. في الوقت الحالي، تتضمن المؤشرات الحيوية للنمط الثاني periostin، FeNO، وحمضات البلغم/الدم. على وجه الخصوص، أظهرت التجارب الحديثة من العلاج الموجه للنوع 2 نتائج واعدة في مرضى الربو الذين يعانون من النمط الظاهري للالتهاب من النوع 2.

## ٢. فيزيولوجيا الربو

السمة المميزة للربو هي انسداد مجرى الهواء القابل للعكس. عندما تضيق المسالك الهوائية أثناء نوبة الربو، تزداد مقاومة المسالك الهوائية ويقل تدفق الهواء إلى الرئتين عند نفس المستوى من الجهد التنفسي. يمكن للمرء أن يتخيل ذلك من خلال مقارنة الفرق بين النفخ في ماصة كبيرة مقابل ماصة صغيرة. إذا قام أحدهم بنفخ نفس الحجم من الهواء عبر الماصة الكبيرة والصغيرة، فسوف يستغرق الأمر وقتاً أطول بكثير لإخراج كل الهواء من خلال الماصة الصغيرة لأن التدفق يتضاءل بشكل كبير. تعتبر الرئتان أكثر تعقيداً من نظام الماصة، ومع ذلك فإن الممرات الهوائية المتفرعة الأصغر لها أطوال مختلفة، وتوافق، وأنماط مختلفة من تدفق الهواء (متدفق ومضطرب) ولهذا السبب نصل إلى نقطة لا يزداد التدفق عندها مهما كانت شدة النفخ وهذا ما يسمى تحديد تدفق الهواء.

من أكثر الشكاوى شيوعاً لدى مرضى الربو أنهم يجدون صعوبة في التنفس وهناك عدة أسباب لذلك. مع زيادة تضيق القصبات الهوائية، يتناقص تدفق الهواء وتزداد مقاومة الشعب الهوائية. للتعويض عن زيادة مقاومة الشعب الهوائية، يجب أن تولد عضلات الشهيق تقلصاً أكبر. تخيل أنه بدلاً من النفخ في الماصة الصغيرة، يحاول المرء أن يتنفس من خلال الماصة الصغيرة. سيزداد مقدار الجهد المطلوب لأخذ نفس ومع ذلك فقد تبين أن العمل المتزايد على التنفس المرتبط بالاستنشاق معقد بسبب عامل ثانٍ، وهو التضخم المفرط في الرئتين وجدار الصدر. علاوة على ذلك، يعتبر الاستنشاق عملية نشطة؛ حيث أن نشاط العضلات مطلوب. من ناحية أخرى، يكون الزفير سلبياً أثناء التنفس الهادئ. تعمل الخصائص الطبيعية المرنة للرئتين وجدار الصدر على دفع الهواء خارج الرئتين أثناء الزفير.

عندما تم إعطاء مجموعة من المرضى المصابين بالربو الخفيف دواء للحث على تضيق القصبات، كان التضخم المفرط هو أكبر مؤشر على مدى تضيق التنفس الذي شعروا به. والمثير للدهشة أن الزيادة في مقاومة



المسالك الهوائية لا ترتبط بمدى عسر التنفس الذي شعر به الأشخاص مما يشير إلى أهمية التضخم المفرط كسبب لضيق التنفس لدى مريض الربو.

يخلق التضخم المفرط أيضاً عبئاً شهيقياً يجب على عضلات الجهاز التنفسي التغلب عليه قبل حدوث التدفق إلى الرئتين. هذه الظاهرة تسمى "auto PEEP" أو ضغط الزفير النهائي الموجب. هذا يعني أنه إذا كان هناك هواء متبقي في الرئتين لأن الشخص لا يستطيع الزفير بشكل كامل، فلا يزال هناك ضغط إيجابي في الرئتين في نهاية التنفس. عادةً ما يكون الزفير عملية سلبية تشبه السماح للهواء بالخروج من البالون. عندما نزفر، يتوازن الضغط في رئتينا مع الضغط الجوي ومع ذلك، إذا لم يزفر المرء بالكامل، فقد يكون هناك بضعة سنتيمترات من ضغط بخار الماء متبقية في الرئتين قبل بدء الاستنشاق. ينتقل تدفق الهواء من مناطق الضغط المنخفض إلى الضغط العالي. في auto PEEP، يجب أن تتغلب عضلات الجهاز التنفسي أولاً على هذا التدرج في الضغط لتتوازن مع الضغط الجوي وبعد ذلك فقط يمكن توليد ضغط سلبي بحيث يمكن للهواء أن يتدفق إلى الرئتين وبالتالي هناك فترة من الوقت تنطلق فيها عضلات الجهاز التنفسي ولكن لا يتدفق الهواء إلى الرئتين، وبالتالي لا يوجد تغيير في حجم الرئة.

ومع ذلك هناك العديد من المرضى الذين يعانون من الربو الخفيف الذين يشكون من ضيق في الصدر أو صعوبة في التنفس مع تضيق قصبي خفيف فقط، ومستويات انسداد في الشعب الهوائية غير مرتبطة بالتضخم المفرط. لا يمكن تفسير هذه الأعراض بسهولة عن طريق زيادة التنفس وحده. حاول بينكس وآخرون (2002) توضيح الآلية الكامنة وراء "ضيق" الصدر الذي غالباً ما يصفه مرضى الربو أثناء النوبة. أعطى المرضى الأدوية المستنشقة التي تسبب تضيق القصبات الهوائية. ثم وضع هؤلاء المرضى على جهاز تنفس ميكانيكي مما أدى إلى إلغاء الحاجة إلى الجهد المطلوب من قبل المريض للاستنشاق عن طريق وجود آلة تتنفس من أجله. على الرغم من أن المرضى شعروا أن التنفس على جهاز التنفس الصناعي يتطلب جهداً أقل، إلا أنهم ما زالوا يعانون من الإحساس بضيق الصدر. ثم وضعوا أشخاص ليس لديهم تضيق في القصبات على جهاز التنفس الصناعي وزادوا حجم الزفير النهائي لتقليد التضخم المفرط. على الرغم من أن الرئة كانت منتفخة بشكل مفرط، إلا أن الأشخاص لم يتعرضوا لضيق في الصدر. تشير هذه التجربة إلى أن الشعور بضيق الصدر منفصل عن جهد التنفس أثناء نوبة الربو.

قد يؤثر تضيق القصبات أيضاً على توصيل الأكسجين إلى الرئتين. إذا انخفض تدفق الهواء إلى الرئتين، فمن الصعب إدخال الهواء وإخراجه وبالتالي تضعف حركة الأكسجين وثنائي أكسيد الكربون من وإلى الرئتين. ومع ذلك فقد طور جسم الإنسان نظاماً مثيراً للاهتمام للتعامل مع التغيرات في تدفق الهواء وتوصيل الأكسجين إلى الرئتين. يتمتع الجسم بقدر هائلة على تقييد تدفق الدم إلى مناطق الرئة ذات مستويات الأكسجين المنخفضة.

هذه الظاهرة تسمى تضيق الأوعية نتيجة نقص التأكسج. استجابةً لانخفاض مستويات الأكسجين في الرئتين، سيقلل الجسم من تدفق الدم إلى هذه المناطق ويحول الدم إلى مناطق من الرئة ذات مستويات أكسجين طبيعية. نظراً لأن الربو عملية مرضية غير متجانسة، فإن بعض مناطق الرئة ستعاني من الالتهاب وتضيق القصبات بينما ستكون مناطق أخرى من الرئة طبيعية نسبياً. لذلك يمكن للجسم عادة الحفاظ على مستويات كافية من الأكسجين حتى في مواجهة نوبات الربو الخفيفة إلى المتوسطة.

آلية أخرى تساهم في الوصول إلى مستويات قريبة من الأوكسجين الطبيعي أثناء نوبة الربو هي فرط التنفس. خلال نوبة ربو خفيفة أو معتدلة، عادة ما يعاني المريض من فرط التنفس. تشمل الأسباب المحتملة لفرط التنفس تحفيز المستقبلات الرئوية بالإضافة إلى العوامل السلوكية (يمكن أن يؤدي ضيق التنفس والقلق إلى فرط التنفس).

على الرغم من أن نقص أكسجة الدم ليس سمة شائعة في الربو، فإن محاولات الجسم لتحويل الدم إلى الرئة الطبيعية تكون غير كافية عندما يصبح تضيق القصبات شديداً. إذا كان هناك القليل من الرئة الطبيعية لتحويل الدم إليها، فستبدأ مستويات الأكسجين في الانخفاض.

### ٣. الأعراض

مثلما أن إمرضية الربو تعتبر معقدة نسبياً، فإن علامات وأعراض الربو يمكن أن تكون محيرة أيضاً. يمكن أن يظهر الربو مع ندرة أو كثرة الأعراض، ويمكن أن يتواجد مع أمراض أخرى. نظراً لأن الربو مرض عرضي، يمكن للمرضى إجراء فحوصات طبيعية واختبارات وظائف الرئة بين "النوبات"، مما يجعل الدراسات التشخيصية غير حساسة لوجود الربو. وفقاً للمعهد الوطني للقلب والرئة والدم، ينبغي النظر في تشخيص الربو لدى أي شخص يعاني من انسداد في المجاري الهوائية العرضية، أو انسداد مجرى الهواء قابل للعكس (أو قابل للعكس جزئياً على الأقل)، وتم استبعاد التشخيصات الأخرى.

يعاني العديد من مرضى الربو في البداية من الأزيز، وهو صوت عالي الحدة يُسمع عادةً أثناء الزفير. عندما تضيق المسالك الهوائية وتزداد مقاومتها يكون هناك تدفق أكثر اضطراباً يسبب الاهتزازات التي نسمعها على أنها "أزيز". ومع ذلك فإن قلة الأزيز لا تستبعد تشخيص الربو. أولاً، لأن الربو مرض عرضي فالصفير ليس موجوداً دائماً. ثانياً، يقل صوت الصفير في الواقع إذا أصبحت مقاومة الشعب الهوائية شديدة. إذا أصبحت مقاومة الممرات الهوائية عالية جداً بحيث يتم تقليل تدفق الهواء بشدة كما هو الحال في حالات تضيق القصبات الهوائية الشديد، فلن يكون من الممكن سماع التدفق المضطرب لذلك يمكن للمريض الذي يعاني من نوبة ربو حادة أن يعاني في البداية من صفير يهدأ أو يتوقف لاحقاً. بدلاً من تفسير قلة الأزيز على أنه تحسن في الربو

يجب على المرء أن يكون يقظاً لأن هذا قد يعني تفاقم انسداد الشعب الهوائية وبالمثل، فإن الغياب التام لأصوات التنفس، أو "الصدر الهادئ" يمكن أن يشير أيضاً إلى تفاقم انسداد المسالك الهوائية والفشل التنفسي الوشيك.

لا يصاب بعض المرضى بالصفير أبداً كعرض من أعراض الربو. هناك العديد من المرضى الذين تكون أعراضهم الأولية هي السعال. وقد سميت هذه الظاهرة بالربو "المتغير السعال". يعد مرض الارتجاع المعدي المريئي (GERD)، والربو، من الأسباب الأكثر شيوعاً للسعال المزمن. لأن الربو شائع جداً في تشخيص السعال المزمن، فإن العلاج التجريبي بموسعات الشعب الهوائية (ناهضات بيتا، التي تسبب استرخاء العضلات الملساء) هو اختبار تشخيصي شائع لتقييم ما إذا كان الربو هو سبب السعال المزمن. ومع ذلك هناك علاقة معقدة بين مرض الارتجاع المعدي المريئي والربو. يمكن أن يتسبب ارتداد الحمض في تضيق القصبات من خلال رد فعل عصبي يؤدي إلى زيادة مقاومة الشعب الهوائية. ومع ذلك يمكن أن يظهر الربو في صورة سعال وحده ويجب اعتباره تشخيصاً محتملاً لدى الأفراد الذين يعانون من السعال المزمن.

يعد ضيق التنفس وقصر التنفس من الأعراض الشائعة للربو ومع ذلك فإن العديد من أمراض الجهاز التنفسي تبدي شعور بضيق التنفس. قد يكون التمييز بين الربو والأمراض الأخرى، مثل مرض الانسداد الرئوي المزمن، أمراً صعباً عندما يعتمد على أعراض ضيق التنفس وحدها ولتعقيد الأمور، فإن إدراك ضيق التنفس لدى مرضى الربو متغير ولا يرتبط بالضرورة بالقياسات الموضوعية لوظيفة الرئة. الأكثر إثارة للقلق هم المرضى الذين "تضاءل" إدراكهم لضيق التنفس على الرغم من وجود انسداد حاد في المجاري الهوائية كما تم قياسه بواسطة حجم الزفير القسري في ثانية واحدة (FEV1). باختصار، FEV1 هو حجم الهواء الزفيري في الثانية الأولى من الزفير القسري بعد الاستنشاق الأقصى. بمعنى آخر هو مقدار الهواء الذي يتم زفيره بعد أن يُطلب من المريض أن يأخذ نفساً عميقاً وينفخ بأقصى ما يستطيع. يتم الإبلاغ عن FEV1 كنسبة مئوية متوقعة، عند مقارنتها بالمرضى من نفس الطول والعمر والجنس والعرق. يرتبط انخفاض FEV1 بزيادة مقاومة المسالك الهوائية لدى مرضى الربو. أظهرت العديد من الدراسات أن المرضى الذين يعانون من مقاومة كبيرة في الشعب الهوائية لديهم أعراض طفيفة. قد لا يكون السؤال عما إذا كان ضيق التنفس موجوداً أم غائباً أو حتى السؤال عن شدة ضيق التنفس حاسماً بما يكفي لتقييم وجود الربو أو شدته. ما قد يكون أكثر فائدة هو فهم لغة ضيق التنفس حيث أن أمراض الجهاز التنفسي المختلفة لها خصائص مميزة لضيق التنفس.

وجد الباحثون أن المرضى الذين يعانون من نوبة ربو اختاروا عبارات تصف زيادة "العمل / الجهد" و "الضيق" عندما طُلب منهم وصف ضيق التنفس لديهم. حاول المزيد من الأبحاث تقييم استخدام واصفات محددة لضيق التنفس في تقييم شدة نوبة الربو. طلب موي وآخرون. (1998) من المرضى، في خضم نوبة

ربو، وصف شعورهم بضيق في التنفس عند تقديمهم لأول مرة إلى غرفة الطوارئ وبعد العلاج بموسعات الشعب الهوائية، طُلب من هؤلاء المرضى أيضاً تقييم شدة ضيق التنفس لديهم وخضعوا لاختبارات التنفس لتقييم وظيفة الرئة بشكل موضوعي. الأمر المثير للاهتمام هو أن هؤلاء المرضى أبلغوا عن تحسن في شعورهم بضيق التنفس بعد العلاج بموسعات الشعب الهوائية حتى لو لم يكن لديهم تحسن في FEV1، وهو مقياس موضوعي. الأهم من ذلك أن بعض جوانب عدم الراحة في التنفس تحسنت أكثر من غيرها. على سبيل المثال أبلغ المرضى عن شعور مستمر بزيادة "العمل" أو "الجهد" في التنفس، وهو ما يرتبط بشكل أفضل مع شدة أمراضهم. في المقابل تحسن الشعور بضيق الصدر بعد تناول موسعات الشعب الهوائية. افترض موي وآخرون. (1998) أن "ضيق" الصدر قد يعكس تضيق الشعب الهوائية في حين أن "العمل" أو "الجهد" قد يعكس الالتهاب المستمر وانسداد المسالك الهوائية الموجود أثناء المراحل المتأخرة من نوبة الربو. لذلك فإن الأدوية التي توسع المسالك الهوائية فوراً عن طريق إرخاء العضلات الملساء (مثل موسعات الشعب الهوائية) ستوفر الراحة من "ضيق" الصدر. ومع ذلك فإن "عمل" التنفس سيستمر بسبب الانسداد نتيجة التهاب الشعب الهوائية المستمر. في دراسة عن تدبير الربو في غرف الطوارئ الفرنسية، خرج 24٪ من مرضى الربو الحاد من المستشفى بعد ساعتين من العرض عندما كانت وظيفة الرئة لا تزال ضعيفة. قد يكون هذا لأن المرضى أبلغوا عن تحسن في الأعراض على الرغم من مقاومة مجرى الهواء المستمرة. لذلك يجب على الممارسين توخي الحذر عند تفسير تصور المريض لضيق التنفس ويجب أن يحاولوا التمييز بين التغيرات في ضيق الصدر وعمل أو جهد التنفس. يجب استخدام المقاييس الموضوعية لوظيفة الرئة بشكل روتيني لتدبير المرضى في خضم التفاهم الحاد.

أخيراً، قد تساعد أنماط الأعراض في تشخيص الربو. على سبيل المثال قد يعاني العديد من المصابين بالربو من أعراض أسوأ خلال مواسم معينة تنتشر فيها الحساسية بشكل متزايد. قد يعاني آخرون من صعوبة متزايدة في التنفس في الليل أو عند الاستيقاظ في الصباح الباكر وقد تتحسن أعراضهم أثناء النهار. من المهم محاولة تحديد ما إذا كانت الأعراض مستمرة أم عرضية وما إذا كان يمكن تحديد محرضات معينة.

## ٤. العلاجات المرخصة للربو الحاد

### ١.٤. شادات بيتا قصيرة الأمد

مثل السالبوتامول والتيربوتالين، هي شادات انتقائية لمستقبلات بيتا ٢ في العضلات الملساء، تأثيرها سريع في معاكسة التقبض القسبي. تملك بعض التأثيرات الجانبية على مستقبلات بيتا ١ هي المسؤولة عن السمية القلبية (التسرع القلبي والخفقان) ولكن هذه التأثيرات تلاحظ فقط مع الجرعات العالية. تعطى عند الحاجة للتسكين العرضي وتحدث توسعاً قصبياً هجومياً سريعاً.

تعتبر هذه الأدوية من أدوية الخط العلاجي الأول في تدبير الربو. يتم استخدامها من قبل المريض في حالات التنشج القصبي والوزير ولا حاجة لاستخدامها بشكل منتظم وإنما استخدامها مؤقتاً وغالباً إسعافي .

#### ٢.٤. شادات بيتا طويلة الأمد

الموسعات القصبية ذات الفعالية الشادة لمستقبلات بيتا الأدرينرجية طويلة الأمد  $\beta$ - Long acting adrenoreceptor agoinst (LABA) مثل (السالميترو، الفورميترول). عندما لا تنجح الجرعات الصغيرة من الستيروئيدات في علاج أعراض الربو فإن الموسعات القصبية طويلة الأمد تتم إضافتها إلى النظام العلاجي وهي لا تستخدم كبديل لشادات بيتا ٢ قصيرة التأثير وإنما بالتشارك معها. لا تستخدم في الهجمات الحادة وإنما عند فشل العلاج بالقشريات السكرية بجرعات صغيرة ولتجنب زيادة جرعة الستيروئيدات تتم المشاركة بينهما. من أهم الآثار الجانبية لهذه المجموعة: رعشة خفيفة بالأيدي، توتر عصبي، صداع، توسع وعائي محيطي وتسرع قلب.

#### ٣.٤. مضادات الالتهاب الاستنشاقية ICS

ينصح باستعمالها بشكل منتظم في حال تعرض المريض لنوبة حديثة أو كان المريض يعاني من الربو الليلي أو عند وجود قصور في وظائف الرئة. استخدام المريض للموسعات القصبية الإنشاقية أكثر من مرة في اليوم ((فعالية أعلى وتأثيرات جانبية أقل)).

تشمل مضادات الالتهاب هذه (١) القشرانيات السكرية وهي الأكثر استخداماً وتعالج الحالة الالتهابية التي ترافق الربو وهي خط العلاج الأول. يتم استخدام beclometasone و Budesonide. في حال استخدامها دون تحسن يجب زيادة الجرعة ولكن يجب تخفيض الجرعة ما إن يتم تحسن الأعراض أو تحسن قيم PEF. عند إعطاء القشريات السكرية الإنشاقية يجب استخدام مفساح بحجم كبير وغسل الفم بالماء بعد الاستخدام لتجنب الإصابات الفطرية في البلعوم. من أهم التأثيرات الجانبية المرافقة لهذه المجموعة الدوائية: بحة الصوت، داء المبيضات الفموي أو البلعومي وقد تسبب تثبيط قشر الكظر مع الجرعات العالية. (٢) الكرومونات Cromones مثل كروموجلوكات الصوديوم ونيدوكروميل الصوديوم الإنشاقية. تكون أقل فعالية من الستيروئيدات القشرية لكن يتم استخدامها عندما تكون الستيروئيدات القشرية غير محتملة. تثبط هذه المجموعة تحرر الوسائط الالتهابية التي تتحرر من الخلايا البدينة ووجد حديثاً أنها تثبط عدداً من الخلايا الالتهابية مثل الحمضات والعدلات والبالعات. المشكلة معها نقص المطاوعة إذ أن مدة تأثيرها قصيرة ما يستدعي 4 جرعات يومياً. ومن أهم تأثيراتها الجانبية: السعال، التنشج القصبي العابر، تخريش البلعوم نتيجة استنشاق المسحوق.

#### ٤.٤. مضادات الليكوترين

مثل Motelukast و Zafirlukast. الليكوترينات هي من نواتج استقلاب حمض الأراشيدونيك، تزيد هجرة عديدات النوى الحمضية وإنتاج المخاط مما يؤدي إلى وذمة في جدران الطرق التنفسية ويحرض تقلص القصبات. مضادات الليكوترين تمنع تشنج القصبات المحدث بتأثير الليكوترينات عبر منافستها لليكوترينات على مستقبلاتها وهي أقل فعالية من الستيروئيدات القشرية ويمكن مشاركتها مع الستيروئيدات وتعتبر فعالة في حالات الربو المحدث بتأثير الاسبرين لكن تكون غير مفيدة في الهجمات الحادة لأن تأثيرها غير مباشر. من آثارها الجانبية الألم البطني، صداع، دوار، جفاف الفم واضطراب النوم .

#### ٥.٤. العوامل الموسكارينية طويلة المفعول LAMAs

إن ناهضات مستقبلات بيتا الأدرينالية كانت الموسع القصبي الرئيسي المستخدم في علاج الربو الحاد. في حين أن مضادات المسكارين قد استخدمت بنجاح لعلاج مرض الانسداد الرئوي المزمن، فقد اقتصر استخدامها في الربو على مضادات الموسكارين قصيرة المفعول في نوبات الربو الحادة وتلك التي لها آثار جانبية أقل من ناهضات بيتا قصيرة المفعول. مضادات الموسكارين طويلة المفعول (LAMAs)، مثل التيوتروبيوم، تمنع بشكل تنافسي عمل الأسيتيل كولين في النوع 3 من مستقبلات الموسكارين (M3) في العضلات الملساء القصبية، مما يقلل من تشنج المجاري الهوائية، مما يجعلها هدفاً جيداً لبعض مرضى الربو الحاد. لقد ثبت أن Tiotropium، الذي يتم إعطاؤه عن طريق الاستنشاق، يحسن FEV1 في العديد من دراسات الربو الحاد. في دراسة عشوائية مزدوجة التعمية خاضعة للتحكم الوهمي (RDBPC) لـ 107 مصابين بالربو المصحوب بأعراض شديدة، أدت إضافة تيوتروبيوم المستنشق يومياً إلى جرعة عالية من ICS بالإضافة إلى ناهض بيتا طويل المفعول (LABA) إلى تحسين FEV1 الذروي وذروة تدفق الزفير مقارنةً بالدواء الوهمي. منذ عام 2014، تمت الموافقة على بروميد التيوتروبيوم المُعطى من خلال جهاز الاستنشاق بالرداذ لعلاج الربو في الاتحاد الأوروبي واليابان وقد تمت الموافقة عليه مؤخراً من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعلاج الربو على المدى الطويل، مرة واحدة يومياً في المرضى الذين يبلغون من العمر 12 عاماً أو أكثر. بالنسبة للربو، وافقت FDA على جرعة يومية قدرها 2.5 ميكروغرام (تعطى عن طريق بخنتين كل منهما بجرعة 1.25 ميكروغرام). تمت إضافة التيوتروبيوم حديثاً إلى توصيات علاج الربو العالمية 2015 (GINA) كعلاج إضافي لمرضى الربو الحاد من البالغين والذين لديهم تاريخ من التفاقم في المراحل ٤ أو ٥. وجدت مراجعة كوكرين للدراسة الوحيدة التي قارنت LAMA بالإضافة إلى ICS بجرعات متزايدة من ICS لمرضى الربو البالغين أن الاختلافات بين العلاجات كانت صغيرة جداً أو غير دقيقة لفهم ما إذا كانت إضافة LAMA إلى ICS أكثر فاعلية من زيادة جرعة ICS ولكن خلصت إلى أن الوظيفة الإضافية لـ LAMA قد تؤدي إلى تحسين أكبر في وظائف الرئة (FEV1) مقارنةً بجرعة ICS المتزايدة في مرضى الربو البالغين.

## ٦.٤. الموسعات القصبية الإضافية

الكزانثينات مثل التيوفالين : يستخدم لمعالجة الأعراض وخاصة لدى المرضى غير القادرين على الاستنشاق وهو الخيار الأخير في المعالجة. التيوفالين له عدة آليات موسعة للقصبات حيث يسبب ارتخاء العضلات الملساء القصبية ويخفف إنتاج المخاط. يكون له هامش علاجي ضيق وتصفيته تتأثر بعدة عوامل مثل المشاركة مع أدوية أخرى ولذلك يجب مراقبة الجرعة جيداً، يتراوح التركيز البلازمي العلاجي بين 10 - 20 مغ/ل .

## ٧.٤. راب الشعب الهوائية بالحرارة

يعتبر تضخم العضلات الملساء من السمات المميزة للربو الحاد. وهكذا، تم تطوير نهج حراري لتقليل كتلة العضلات الملساء بشكل محتمل من خلال تطبيق الحرارة الزائدة في الشعب الهوائية. خلال سلسلة من 3 عمليات تنظير للقصبات، يتم توصيل الطاقة الحرارية إلى جدار مجرى الهواء لتقليل العضلات الملساء في مجرى الهواء في إجراء يعرف باسم BT. وجدت تجربة واحدة متعددة المراكز خاضعة للرقابة من قبل RDB (تجربة بحث تدخل الربو 2 [AIR2]) لـ 288 شخصاً مصاباً بالربو الحاد، لديهم أعراض على الرغم من تناول جرعة عالية من ICS / LABA، أن BT كان لها تأثير متواضع لتحسين نوعية الحياة في الربو وتقليل استخدام الرعاية الصحية والتفاقم الشديد على مدى فترة متابعة مدتها 12 شهراً.

لم تتضح بعد سلامة وفعالية هذا الإجراء على المدى الطويل حيث لم يتم تضمين مجموعة الدواء الوهمي في عمليات المتابعة. ومع ذلك، ظلت نسبة الأشخاص الذين يعانون من التفاقم منخفضة بشكل كبير في مجموعة BT في العامين 2 و 5 مقارنة بالسنة الأولى بعد الجراحة الحرارية. تشير هذه الدراسات إلى أن الجراحة الحرارية قد توفر فائدة طويلة الأمد في بعض مرضى الربو الحاد. في دراسة خزعة مستقبلية لـ 11 مصاباً بالربو الحاد (8 مع FEV1 أقل من 60% متوقع وعلى OCS المزمين)، أظهرت خزعة القصبة الهوائية بعد BT انخفاض التعبير الأكتيني للعضلات الملساء في 7 من 11 شخصاً، وانخفض العديد من الوسطاء الالتهابيين (بما في ذلك عامل النمو المحول- $\beta$  و CCL5) في جميع حالات غسل القصبات الهوائية بعد 6 أسابيع من BT. على الرغم من هذه النتائج، لم يتحسن FEV1 في 3 و 6 أسابيع بعد BT في 6 من هؤلاء المرضى (3 مع FEV1 أولي < 60% و 3 مع FEV1 متوقع > 60%)، مما يشير مرة أخرى إلى أنه قد يكون صعباً تحديد أولئك الذين سيستفيدون من BT. على الرغم من أن إرشادات ERS / ATS للربو الحاد لا تنصح ضد هذا الإجراء المثبت حسب FDA، بل تشير إلى ثقة منخفضة جداً في البيانات الحالية حول هذا الإجراء، حيث قد تكون الفوائد والأضرار المحتملة كبيرة، والعواقب طويلة المدى لهذا النهج غير معروفة، وهناك حالياً عدم فهم إذا كان أي من المرضى قد يستفيدون. ولقد أوصوا بشدة بإدخال أي مريض يخضع لهذا

الإجراء في سجل معتمد من IRB أو تجربة سريرية. هناك حاجة لدراسات إضافية لتحديد ما إذا كان المرضى الذين يعانون من التهاب معتمد على CS الجهازى والتهاب من النوع 2 والانسداد الشديد سيستفيدون من BT.

## ٥. الربو الحاد والحمضات

لقد ثبت جيداً أن الربو مرض له مجموعة كبيرة من الأعراض بين المرضى واختلافات كبيرة في فعالية العلاج. لوحظ أن الربو الحاد يشمل أنماطاً ظاهرية وأنماطاً داخلية مختلفة، والتي تختلف في عرضها السريري، وآلياتها المرضية الفريدة، واستجابتها للعلاج. من أجل تحديد شدة الربو، من الضروري تقييم استجابة المرضى للعلاج الضابط، مثل الستيروئيدات القشرية السكرية المستنشقة (ICS) وشادات بيتا طويلة المفعول (LABA). بعبارة أخرى، يحتاج الأطباء إلى تقييم مدى صعوبة السيطرة على أعراض الربو وتفاقمه. لذلك يمثل الربو الحاد تحدياً لأنه يُعرّف على أنه مرض لا يمكن علاجه بالوسائل التقليدية للعلاج - جرعة متوسطة - عالية من ICS جنباً إلى جنب مع ناهضات بيتا طويلة المفعول أو حتى الستيروئيدات القشرية السكرية الفموية. يجب اتباع نهج مختلف لتحسين نتائج الربو لدى هؤلاء المرضى، وبدأ الباحثون في تحليل الآليات الخلوية التي تميز الربو الحاد. أسفرت الدراسات عن عدد من "أنواع" مختلفة من الربو الحاد والتي يجب التعرف عليها ومعالجتها وفقاً لذلك. ظهرت الحمضات كعلامة مميزة لنوع منتشر من الربو الحاد، والذي يشمل أيضاً الخلايا التائية (الخلايا التائية المساعدة 2 بشكل أساسي، ولكن أيضاً خلايا لمفاوية فطرية من النوع 2) وتم تسميته بالنمط الداخلي T2-high.

تبدأ سلسلة السيتوكين Th2 عندما يتفاعل الغلوبولين المناعي IgE مع مستضد؛ على الرغم من أنه في حالات العدوى بالديدان الطفيلية فإن المستضد يهدد المضيف، في مرضى الربو، أهداف IgE هي عوامل غير ضارة مثل حبوب لقاح الطلع أو فراء الحيوانات. ومع ذلك، ينشط IgE الخلايا البدنية، والبالعات، والخلايا القاعدية، والتي بدورها تؤدي إلى إنتاج الهيستامين والسيتوكينات الالتهابية الأخرى. تجذب العملية الالتهابية المستمرة مجموعة من الخلايا التائية المتميزة 4<sup>+</sup> (CD4) والمزيد من الحمضات إلى موقع الضرر في هذا التفاعل الشاذ، مما يؤدي إلى النمط الداخلي المرتفع Th2 للربو الشديد مع ارتفاع الحمضات في الدم والبلغم.

## ٦. تصنيع وتطور الحمضات في نقي العظام

وصف بول إيرليش الحمضات منذ ما يقرب من 150 عاماً على أنها كريات بيضاء محببة ذات نواة ثنائية الفصوص. موقعها الأساسي هو داخل الأنسجة وليس في نقي العظام، وتتواجد في الغالب في الجهاز الهضمي في ظروف طبيعية. وهي تحتوي على العديد من البروتينات الكاتيونية، وأربعة من أبرزها: البروتين الأساسي الرئيسي (MBP)، والبروتين الكاتيوني الحمضي (ECP)، وبيروكسيداز الحمضات (OEP)، والسموم



العصبية المشتقة من الحمضات (EDN)؛ ترتبط في الغالب بالعدوى الطفيلية، نظراً لأن لديهما القدرة على تنظيم الاستجابة المناعية ضد الديدان الطفيلية في سلسلة السيتوكين Th2، وهي مشابهة جداً لتلك الموجودة في مرضى الربو من النمط الداخلي Th2.

من المهم التمييز بين النوعين الرئيسيين من الحمضات في الرئتين. على الرغم من أن النظرة التبسيطية التي كانت لدينا في الماضي حول الحمضات لا تزال قابلة للتطبيق، إلا أن الدراسات الحديثة أظهرت أنه باستثناء الحمضات التي تظهر من نقي العظام ويتم تجنيدها مباشرة في مواقع الالتهاب، يوجد نوع مميز من الحمضات بخصائص مختلفة في الأنسجة في ظروف الاستتباب. تسمى هذه المجموعة من الحمضات "الحمضات المتجانسة (hEos). تم فحص هذه الـ hEos في الغالب في الفئران، وهي تختلف عن الحمضات الالتهابية العادية (iEos). يتم إنتاج كلا المجموعتين في نقي العظم من الخلايا الجذعية السليفة  $CD34^+$  والخلايا المكونة للدم المتخصصة لمستقبلات interleukin-5  $CD34^+$   $(IL-5R)^+$  عبر تنشيط معقد لعوامل النسخ، وأهمها GATA-1، PU.1، والبروتينات  $\alpha$  و  $\epsilon$  المعززة لربط CAAT. وتجدر الإشارة إلى أن تصرفات GATA-1 و PU.1 تتعارض مع تمايز الخلايا المكونة للدم الأخرى؛ ومع ذلك فإنها تتأزر عندما يتعلق الأمر بإنتاج الحمضات، كما تم عرضه في بعض الدراسات حيث أدى تحفيز PU.1 إلى تضخيم تأثير نسخ GATA-1.

تشارك العديد من السيتوكينات أيضاً في تطوير الحمضات بصرف النظر عن عوامل النسخ المذكورة سابقاً، IL-5 و IL-3 و GM-CSF (العامل المحفز لمستعمرات الخلايا البالعة المحببة). IL-3 و GM-CSF ليسا انتقائيين وهما يحفزان تطوير كريات الدم البيضاء الأخرى مثل العدلات والبالعات بشكل أكثر كفاءة؛ ومع ذلك يؤثر IL-5 فقط على الحمضات والخلايا القاعدية. يتمثل الاختلاف الرئيسي في إنتاج وتوظيف مجموعتين من الحمضات في أنه يتم تمييزها في نقي العظم بشكل شبه مستقل عن IL-5، بينما تحتاج iEos إلى IL-5 من أجل إنتاجها من الخلايا السليفة ونقلها إلى الرئتين. تم إثبات ذلك في الفئران التي لم تستطع إنتاج استجابة عالية من Th2 بسبب نقص IL-5، ولكن تم تقليل عدد hEos في الرئة بمقدار النصف فقط، مما يعني أنها تستطيع تجنيدها عبر مسارات مختلفة. كما يفسر سبب استمرار وجود الحمضات في الدم والرئتين لدى المرضى الذين عولجوا بعامل مضاد لـ IL-5. علاوة على ذلك، أدى تحفيز الخلايا السليفة لـ  $CD34^+$  بواسطة IL-3 و IL-5 و GM-CSF إلى زيادة التعبير عن IL-5R في هذه الخلايا الجذعية، وبالتالي إطالة تمايز الحمضات طالما تم تحفيزها بواسطة IL-5. ومع ذلك لم يلاحظ أن الفئران التي كانت تفتقر إلى وظائف GM-CSF/IL-3-IL-5 أن لديها توقف كامل في إنتاج الحمضات. بدلاً من ذلك كان لدى هذه الفئران القدرة على إنتاج أعداد منخفضة من الحمضات، مما يشير إلى وجود المزيد من العوامل غير المحددة التي تشارك في نموها.

الأمر الأكثر إثارة للاهتمام هو ملاحظة أن hEos لا يدخل بنشاط في الالتهاب التحسسي، بالإضافة إلى إيقاف هذه الاستجابة الشاذة. إنها تعبر عن العديد من الجينات التي لا يمكن العثور عليها في iEos الطبيعي التي تشارك في التنظيم المناعي للرئة وتقلل من استجابة Th2 بعد التماس مع المواد المسببة للحساسية. أظهرت الفئران التي تم تجريدها من جين إنتاج الحمضات السائد ( $\Delta db1GATA$ ) تفاعلاً تحسسياً أكثر حدة بعد ملامسة عث الغبار، مما يثبت أن hEos لا تشارك في العملية الالتهابية كما أنها تقلل من تنظيم استجابة Th2، غالباً عن طريق تثبيط وظيفة الخلايا المتغصنة.

## ٧. هجرة الحمضات إلى الرئة

تعد هجرة الحمضات من نقي العظام إلى الرئتين الخطوة الرئيسية الأولى في عملية التكاثر الالتهابية. على الرغم من اكتشاف العديد من المواد الجاذبة الكيميائية، إلا أن معظمها ليس انتقائياً ويمكنه أيضاً جذب كريات الدم البيضاء الأخرى. تقوم خلايا Th2 المنشطة والخلايا اللمفاوية الفطرية من النوع 2 (ILC2) بتصنيع IL-4 و IL-5 و IL-13، بينما يتم إنتاج eotaxin-1 (CCL11) بواسطة الخلايا الظهارية والبطانية بعد التعرض لمسببات الحساسية. على وجه التحديد، يلعب IL-5 و eotaxin-1 دوراً محورياً في هجرة الحمضات ويتعاونان في تعزيز فرط الحمضات في الرئة. على الرغم من أن IL-4 ليس وسيطاً مباشراً للحمضات، إلا أنه مهم في تنشيط سلسلة IgE مع تعزيز تطوير المزيد من الخلايا الليمفاوية Th2، وبالتالي متابعة عملية الهجرة. الأمر نفسه ينطبق على IL-13 لأنه يحفز إنتاج eotaxin .

IL-5 هو السيتوكين الأكثر أهمية ليس فقط في تجنيد الحمضات ولكن أيضاً في إطالة أمد بقائها في الأنسجة. لوحظ هذا في الفئران منزوعة IL-5 التي أظهرت انخفاضاً كبيراً في عدد الحمضات في الرئتين بالمقارنة مع الفئران التي تم تعديل IL-5 وراثياً لديها. يُعزى هذا إلى حد كبير إلى مستقبل IL-5 الذي يتم التعبير عنه أيضاً في الحمضات الناضجة بصرف النظر عن أسلافها، وبالتالي القدرة على الاستجابة لتحفيز السيتوكين عبر محول إشارة جانوس كيناز وإطالة عمر النصف ( $T_{1/2}$ ) بنسبة تقارب 50%. تم إعطاء IL-5 أيضاً بشكل روتيني لخنازير غينيا على مدى فترة من الزمن، مما أدى إلى انخفاض الحمضات في نقي العظام وزيادة عددها في الدورة الدموية، مما يشير إلى أنه يحركها بوضوح ويساعد على هجرتها في الأنسجة. يتم تصنيعه في الغالب عن طريق الخلايا الليمفاوية Th2 النشطة وبنسب أصغر بواسطة الحمضات والخلايا البدينة. IL-5 هو بالفعل الهدف الأساسي للعلاج بالأجسام المضادة أحادية النسيلة في مرضى الربو، مما يسلط الضوء بشكل أكبر على دوره المركزي في التسبب في الاستجابة الالتهابية عالية T2. مصدر آخر لـ IL-5 هو الخلايا الليمفاوية الفطرية المسماة خلايا ILC-2 التي قد تبدأ أو تضخم الالتهاب الحامضي. قد تنتج هذه الخلايا أيضاً السيتوكينات الأخرى

المرتبطة بـ Th2 مثل IL-4 و IL-9 و IL-13. هذا هو السبب في أن نمط السيتوكين أعلاه يسمى عادةً T2 بدلاً من Th2.

تم وصف Eotaxin-1 لأول مرة في سائل غسل القصبات الهوائية (BAL) لخنازير غينيا التي تمت إثارة رد فعل تحسسي لديها بواسطة ألبومين البيض وتم عزلها لاحقاً من الأنسجة البشرية أيضاً وكان أول جاذب كيميائي خاص بالحمضات تم اكتشافه حتى تم عزل اثنين آخرين من الكيموكينات CC المسماة eotaxin-2 و - eotaxin3 في وقت لاحق. يتم إنتاج Eotaxins بواسطة الخلايا الظهارية في الرئة ولكن أيضاً بأعداد أقل عن طريق الحمضات، والخلايا البدينة، والبالعات في الحويصلات، والخلايا البطانية الوعائية، وخلايا العضلات الملساء في الشعب الهوائية بعد التحفيز بواسطة IL-4 و IL-13. تعبر الحمضات عن مستقبلات لمجموعات CC من الكيموكينات، وهي مستقبلات غشائية كلاسيكية لبروتين G، بينما تتفاعل eotaxins بشكل خاص مع مستقبل CCR3 وتتأزر مع IL-5 وفيما بينها من أجل جذب الحمضات إلى الرئتين. وتجدر الإشارة إلى أن مستقبلات CCR3 يتم التعبير عنها باستمرار على غشاء الحمضات، ولكن يتم زيادة تعبيرها بعد التحفيز الالتهابي. بشكل مميز، تم إثبات أن المسالك الهوائية لمرضى الربو لديها عدد أكبر من الخلايا التي تنتج الحمض النووي الريبي المرسال (mRNA) لـ CCR3 وربائطه، مقارنة بالأفراد الأصحاء. الخلايا الأخرى التي تعبر عن مستقبلات CCR3 هي الخلايا القاعدية والخلايا البدينة وخلايا TH2 والخلايا السليفة للحمضات. يؤدي تنشيط مستقبل CCR3 بواسطة eotaxin إلى استيعاب الربيطة الداخلي ويحث على الانجذاب الكيميائي عن طريق جذب الكالسيوم وبلمرة الأكتين.

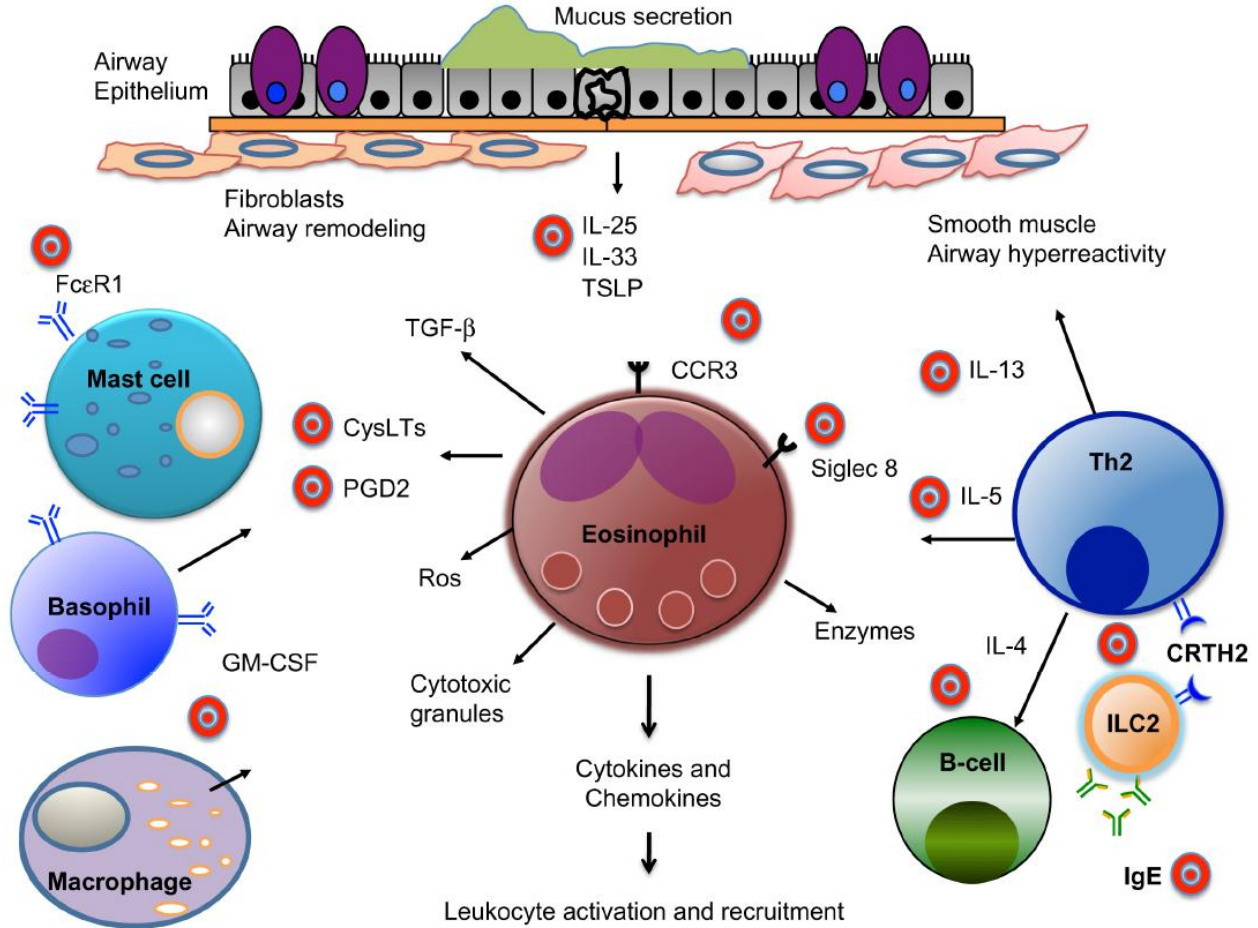
هناك حاجة إلى Eotaxin-1 في الخطوات الأولى للاستجابة الالتهابية، في حين أن 2 eotaxins و 3 ضروريان لإطالة بقاء الحمضات لوقت لاحق. تم توضيح دورهم التآزري بوضوح في الدراسات التي أجريت بين فئران KO ذات eotaxin-1 الوحيد أو eotaxin-2 الوحيد وفئران KO ذات 1 eotaxin و 2 معاً. كان لدى المجموعة الأخيرة عدد أقل بكثير من الحمضات في رئتيها بعد اختبار مسببات الحساسية عند مقارنتها بمجموعة KO المفردة. يعتبر Eotaxin-1 ضرورياً أيضاً في تحريك الحمضات من نقي العظم، حيث ترتبط مستوياته بعدد الحمضات في الدم والرئتين في عينات الخنازير. ومع ذلك، فإن تثبيط IL-5 في تلك الخنازير أظهر أن eotaxin-1 وحده لا يستطيع جذب الحمضات من نقي العظم، مما يبرز أهمية التعاون بين هذين العاملين الكيميائيين. وينطبق الشيء نفسه على تحركها من الدورة الدموية إلى الأنسجة، حيث أن إعطاء eotaxin1 دون إلغاء تأثيرات IL-5 يزيد فرط الحمضات في الدم ولكنه يفشل في زيادة عددها في الأنسجة. على العكس من ذلك، أظهر إعطاء IL-5 دون إلغاء eotaxin-1 عدداً أكبر بشكل ملحوظ من الحمضات في الأنسجة، مما يؤكد بشكل أكبر على الدور المهم لـ IL-5 في عملية التسلل للأنسجة. يتأزر Eotaxin-2 مع IL-5 و IL و يدفع نحو إنتاج IL-13، والذي يتأزر معه لاحقاً لتعزيز فرط الحمضات في الرئة. تبدأ مستويات -

Eotaxin3 في الارتفاع في وقت لاحق ويعتقد أنها تطيل من جذب الحمضات في الرئتين. تم استهداف مستقبل CCR3 لتطوير علاج مستهدف جديد للربو حيث يتم التعبير عنه في جميع الخلايا المشاركة في العملية الالتهابية مما يجعل من الواضح أن حجب محور CCR3 / eotaxin قد يكون مهماً للغاية في التجارب المستقبلية.

الحمضات، التي توجد في الدورة الدموية بعد أن تم جذبها في الغالب بواسطة IL-5 و eotaxin-1 كما ذكرنا سابقاً، لا تزال بحاجة إلى الهجرة من الأوعية الدموية إلى أنسجة الرئة. في هذه المرحلة، العديد من جزيئات الالتصاق الخاصة بالحمضات وأهمها مستضد إنتيجرين  $\beta 1$  المتأخر جداً (VLA-4)، وجزيء التصاق الخلايا الوعائية (VCAM-1)، و P-selectin glycoprotein ligand (PSGL-1) تلعب دوراً مهماً. VLA-4 عبارة عن إنتجرين يتم التعبير عنه على غشاء الحمضات بعد التحفيز من قبل eotaxin-1. إنه يرتبط مع إنتجرين VCAM-1 المعبر عنه في غشاء الأوعية الدموية، مما يؤدي إلى تنشيط التصاق الحمضات به بقوة، ما يساعد على انتقالها من البطانة إلى الأنسجة. أظهر استخدام مثبطات تفاعل VLA-4 و VCAM-1 في دراسات الفئران انخفاضاً كبيراً في الاستجابة الالتهابية وعدد الحمضات في الرئتين، مقارنة بالفئران العادية. على ما يبدو، هذه الرابطة هي كيموكين التصاق الحمضات الانتقائي، لأنه لا يسبب التصاق الكريات البيض الأخرى بالبطانة؛ لذلك هناك حاجة إلى مزيد من البحث حول ما إذا كان يمكن استخدام مثبط VLA-4/VCAM-1 في علاج الربو الحاد الحامضي. من ناحية أخرى، يرتبط PSGL-1 بـ P-selectin وينظم الخطوات الأولى للتفاعل بين الحمضات والبطانة، وبشكل أكثر تحديداً مرحلتها الالتصاق واللف. يتم التعبير عنه أيضاً بواسطة الحمضات فقط، مما يعني أن العبث بروابط PSGL-1/P-selectin يمكن أن يقلل من انتقال الحمضات إلى الأنسجة. أجريت التجارب على الفئران باستئصال جين P-selectin، وبالفعل كان لدى تلك الفئران عدد أقل من الحمضات في رئتيها. يتم حالياً التحقيق في المثبطات التي تستهدف هذا المركب الترابطي في التجارب السريرية؛ ومع ذلك فإنها لم تسفر عن نتائج واعدة بعد.

سلطت الدراسات الحديثة الضوء على حقيقة أن تكون الحمضات يمكن أن توجد أيضاً في الموضع الطبيعي في المسالك الهوائية لمرضى الربو الحاد، نظراً لأن عدد الخلايا الأصلية المكونة للدم CD34<sup>+</sup> و IL-5<sup>+</sup> كان أعلى بكثير في البلغم لدى هذه المجموعة السكانية عند مقارنتها بمرضى الربو الخفيف. والأكثر إثارة للاهتمام هو حقيقة أن الخلايا السليفة للحمضات لم تختف بعد العلاج بمضادات IL-5 في هؤلاء المرضى، مما يعني أن فرط الحمضات (التحمض) في الموقع هو آلية مهمة لاستمرار فرط الحمضات في الشعب الهوائية. يمكن أن يُعزى هذا إلى عمل الخلايا الظهارية القصبية التي، بعد تحفيزها بواسطة منبه خارجي، تنتج العديد من السيتوكينات، مثل IL-25 و IL-33، جنباً إلى جنب مع البروتينات الليمفاوية اللحمية الصعترية (TSLPs) المعروفة باسم alarmins. وجد أن التعبير عنها يكون أعلى في الشعب الهوائية لمرضى الربو، في حين أنها ترتبط أيضاً بشدة المرض. يتم الحفاظ على شلال T2 من خلال إنتاج هذه الalarmins، حيث يمكنها تعزيز

جذب الخلايا السليفة للخلايا الحمضية وتحفيز خلايا T2، وخاصة خلايا ILC2، في إنتاج IL-4 و IL-5 و IL-13. يؤدي هذا الإنتاج المستمر للسيتوكينات بواسطة خلايا ILC2 إلى تسهيل عودة الخلية السليفة للخلايا الحمضية إلى الرئتين وتوفر تربة خصبة لنموها في الموقع، مما يتسبب في استمرار فرط الحمضات لدى هؤلاء المرضى.



رسم تخطيطي للحمضات في التهاب مجرى الهواء والأهداف العلاجية. استجابةً لمسببات الحساسية أو الفيروسات أو إصابة الغشاء المخاطي، تنتج الخلايا الظهارية للمجرى الهوائي السيتوكينات مثل IL-25 و IL-33 و TSLP، والتي تعزز تمايز خلايا Th2 فضلاً عن تنشيط الخلايا البدينة، والضمامة والنوع 2 الفطري من الخلايا للمفاوية. ينتج IL-4 و IL-13 اللذان ينتجانها Th2 وخلايا أخرى عن إنتاج eotaxin وتبديل وفرط استجابة مجرى الهواء وإفراز المخاط. يحفز IL-5 توليد الحمضات في نخاع العظم ويتوسط في تجنيد الحمضات وتنشيطها وبقائها على قيد الحياة. يساهم GM-CSF الذي تنتجه البلاعم السنخية والحمضات في نضوج الحمضات وبقائها على قيد الحياة. تطلق الحمضات البروتين الأساسي الرئيسي، ROS، والإنزيمات، بالإضافة إلى سيتوكينات Th2 ووسائط التهابية مثل cysteinyl leukotrienes و prostaglandin D2. تؤدي هذه المنتجات إلى تجنيد وتنشيط الخلايا المناعية. يساهم إنتاج سيتوكينات Th2 وعوامل النمو مثل TGF-β، في ميزات إعادة هيكلة مجرى الهواء في الربو المزمن. تم تحديد عدد من الأهداف العلاجية (المشار لها بالدوائر الحمراء) للربو الحامضي وهي قيد التحقيق حالياً.

CRTH2, chemoattractant receptor homologous Th2; CysLTs, cysteinyl leukotrienes; GM-CSF, granulocyte macrophage-colony stimulating factor; IL, interleukin; ILC2, innate lymphoid cell type 2; IgE,

immunoglobulin E; PGD2, prostaglandin D2; ROS, reactive oxygen species; Siglec-8, sialic acid binding Ig-like lectin 8; Th2, T-helper type 2; TGF- $\beta$ , transforming growth factor beta; TSLP, thymic stromal lymphoprotein

## ٨. الالتهاب الحامضي في الرئة

الحمضات هي الخلايا السائدة للاستجابة الالتهابية في الرئتين، وتساهم بشكل كبير في حدثين رئيسيين: إعادة الهيكلة والاستجابة المفرطة للممرات الهوائية (AHR). يؤدي الالتهاب المستمر الناجم عن الحمضات إلى تلف مستمر في الشعب الهوائية. عملية التجديد ليست عملية خالية من العيوب وينتج عنها تضخم في العضلات الملساء، وتضخم في الخلايا الكأسية، وترسب بروتينات المطرس خارج الخلوي، مما يسبب سماكة الغشاء والتليف.

يُعزى الضرر الذي يحدث على مستوى الشعب الهوائية إلى تحلل الحمضات وإطلاق بروتيناتها السامة. يمكن أن يحدث التحلل بثلاث طرق مختلفة (1): الإفراز الخلوي، (2) التحلل الجزئي، و (3) التحلل الخلوي. في عملية الإفراز الخلوي، وعلى وجه التحديد الالتقام خارج الخلوي للنوع الفرعي، تندمج حبيبات متعددة داخل الخلية ثم يتم إفرازها في الفراغ خارج الخلوي. هذه هي الطريقة الكلاسيكية التي تعمل بها الحمضات ضد الديدان الطفيلية. تم إثبات أن التحلل الجزئي هو الآلية الأكثر شيوعاً لانحلال الحمضات في مرضى الربو. في هذه الآلية عالية التنظيم، يتم "تعبئة" البروتينات السيتوبلازمية بشكل انتقائي في حويصلات صغيرة، ثم يتم نقلها إلى الغشاء من خلال نظام نبيبي حويصلي حتى يتم إطلاقها في النهاية عن طريق الإفراز الخلوي. تنظم الكيموكينات المختلفة هذه العملية بعناية، مثل Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) و eotaxin-1، مع دراسات تظهر أن تحفيز الحمضات البشرية بالسيتوكين يؤدي إلى إطلاق انتقائي للبروتين الحامضي. في التحلل الخلوي تموت الخلية ومع ذلك، على عكس موت الخلايا المبرمج، يتم إطلاق الحبيبات في البيئة المكروية، وتكون قوية وفعالة بالكامل. الحمضات التي لا تخضع لعملية التحلل الجزئي تطلق محتواها من خلال التحلل الخلوي.

حتى لو كانت هذه الآليات موجودة بشكل طبيعي لحماية الأنسجة من التلف فإن البروتينات المنطلقة تتسبب في تلف الظهارة وتزيد من نفاذية الأوعية الدموية وتنشط الخلايا البدينة في هذه العملية الالتهابية.

ثبت أن إطلاق الحبيبات الحمضية والوسائط الأخرى يلحق الضرر بالممرات الهوائية بطرق متعددة. تنقبض العضلات الملساء في المجاري الهوائية عبر مستقبل M3 بعد تحفيزها بواسطة الأستيل كولين. يحد مستقبل M2 من تحرره ويعمل كآلية تنظيمية. تطلق الحمضات MBP وهو مضاد خيفي لمستقبل M2، مما يؤدي إلى تحفيز لا يمكن السيطرة عليه لمستقبل M3 بواسطة الأستيل كولين وبالتالي إلى تضيق القصبات. كما تم إثبات أن

بروتين MBP وغيره من البروتينات الحمضية تلحق الضرر بالخلايا الظهارية في الزجاج بتركيزات مماثلة لتلك الموجودة في رئتي مرضى الربو مما يثبت آثارها السامة. ومع ذلك فإن الفئران التي تم إلغاء MBP عندها لم تكن محمية من AHR مما يعني أن هناك عوامل أخرى تساهم أيضاً في هذه العملية.

تتواجد الليكوترينات بكثرة داخل الحمضات ويسبب إطلاقها تضيق القصبات وتنشيط الخلايا البدينة والخلايا القاعدية، والتي تفرز أيضاً البروستاغلاندين والهيستامين والمزيد من الليكوترين لدعم الالتهاب المستمر. قد تحفز الحمضات AHR بطريقة غير مباشرة أكثر، حيث أن الفئران منزوعة الحمضات لا يزال بإمكانها تطوير AHR عند حقنها بالخلايا التائية التي تنتج IL-13، والذي ثبت أنه يسبب AHR على الرغم من عدم وجود الحمضات. سلطت المزيد من الدراسات الضوء على هذا التأثير غير المباشر على AHR حيث ثبت أن الخلايا البدينة أكثر أهمية في تطوير AHR في مرضى الربو الحامضي. لا يمكن لحجب كل من CCR3 و IL-5 تجريبياً التمييز بين تأثيرات الحمضات والخلايا البدينة في AHR حيث يتم التعبير عن CCR3 في كلا النوعين من الخلايا ومع ذلك أظهر استخدام مضادات CCR3 انخفاضاً كبيراً في كل من AHR وإعادة تشكيل مجرى الهواء في الدراسات على الحيوانات، مما يدل على أهمية محور CCR3 / eotaxin-1. لم يُظهر الاجتثاث الجيني للحمضات في الفئران عبر جين GATA-1 أي حماية من AHR مقارنة بالفئران العادية في نماذج الربو لذلك، وفي حين أن AHR هو بالتأكيد أحد السمات المميزة للربو، فإن ارتباطه بالحمضات أمر قابل للنقاش ويبدو أنه أكثر تأثيراً ثانوياً لعملية الالتهاب المعمم.

مع ذلك فقد ثبت أن الحمضات هي أحد العوامل الرئيسية وراء إعادة تشكيل مجرى الهواء. في دراسة صُممت بنفس المفهوم الذي تم ذكره سابقاً، تعرضت الفئران  $\Delta db1 - GATA$  للتحدي بالمواد المسببة للحساسية ومقارنتها بالفئران البرية. تم إيجاد أن المجموعة الأخيرة أظهرت جميع ميزات إعادة تشكيل مجرى الهواء، في حين أن الفئران منزوعة الحمضات كانت محمية منه. تم عرض نتائج مماثلة في كل من الفئران IL-5 KO والمرضى الذين عولجوا بعوامل مضادة لـ IL-5، مما يثبت أن تقليل عدد الحمضات يقلل بالفعل من ترسب بروتينات المطرس خارج الخلوي (ECMs) مثل الكولاجين I في المجاري الهوائية. يتم تنشيط الحمضات من خلال تأثير عامل نخر الورم ألفا ( $TNF - \alpha$ ) وكما أظهرت الدراسات الحديثة، بواسطة IL-1beta؛ إنهم يفرزون metalloproteinase-9 والذي يعد واحد من الإنزيمات الرئيسية الموجودة في مرضى الربو والتي ترتبط ارتباطاً وثيقاً بعملية إعادة التشكيل والجذب المستمر للحمضات. كما أنها مصدر قوي لعامل النمو المحول- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) الذي يعمل كعامل جذب كيميائي للأرومات الليفية وينشط الخلايا الليفية المحلية لتتحول إلى أرومات ليفية عضلية وحتى إلى خلايا عضلية ملساء مما يؤدي إلى إنتاج ECM في هذه الأثناء. لم تظهر الفئران التي عولجت بعامل مضاد لـ TGF- $\beta$  دليلاً على إعادة تشكيل مجرى الهواء، حتى لو لم يتم تغيير العملية الالتهابية، مما يبرز الدور المحوري لـ TGF- $\beta$  وفي الغالب ارتباطه بسماكة الأغشية القاعدية. TGF-

$\beta$  ليس فقط منتج حامضي؛ تم العثور على زيادة في mRNA الخاص به في جميع مراحل الالتهاب مع تقارير تشير إلى أن الحمضات هي المصدر الأساسي في المراحل الأولى من المرض.

أكسيد النيتريك (NO) هو جزيء سام آخر يفرز من الحمضات، وترتبط مستوياته بالمؤشر الحيوي FeNO الذي ستم مناقشته لاحقاً. تعتبر أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) أيضاً منتجاً آخر من الحمضات ذات القدرة الواضحة على إتلاف مجرى الهواء وتحفيز عملية التليف.

باختصار، تساهم الحمضات بشكل واضح في إعادة تشكيل مجرى الهواء، وقد يؤدي تثبيط التصاق الحمضات وتنشيطه أيضاً إلى تقليل عملية الالتهاب وإعادة تشكيل مجرى الهواء.

## ٩. المؤشرات الحيوية في الربو الحاد الحامضي والتنميط الداخلي

كان هناك دائماً فكرة مفادها أن عدم تجانس الربو يرجع إلى الأنماط الظاهرية والأنماط الداخلية المختلفة للمرض ومع ذلك، أصبح التنميط الداخلي ضرورة على مر السنين لذلك زادت الحاجة إلى مؤشرات حيوية محددة من كل نوع متميز. تشمل هذه المؤشرات الحيوية Ige المصل، ومستويات الحمضات في الدم، وحمضات البلغم، ومستويات أكسيد النيتريك في الزفير (المعروف على نطاق واسع باسم FeNO).

الحمضات في البلغم هي العلامة الحيوية الأكثر إثارة للاهتمام في الربو الحاد الحامضي بسبب النظرة التي توفرها حول فرط الحمضات في مجرى الهواء، على الرغم من صعوبة جمعها وتحليلها في كل مريض بشكل روتيني. أظهر علاج المرضى على أساس الحمضات البلغمية انخفاضاً في معدل التفاقم، خاصة في المصابين بالربو الحاد. تدعم إرشادات كل من الجمعية الأوروبية للجهاز التنفسي / الجمعية الأمريكية لأمراض الصدر (ERS / ATS) والمبادرة العالمية للربو (GINA) استخدام قياس الحمضات في البلغم لتدبير الربو الحاد. تكون الحمضات في البلغم  $\leq 3\%$  مرتبطة بفرط الحمضات في مجرى الهواء. يمكن أيضاً استخدام mRNA البلغم لتحديد ما إذا كان المرضى ينتمون إلى مجموعة T2-high أو T2-low، وفقاً لتعبير السيتوكينات الموجودة في البلغم. على الرغم من أن هذه طريقة أكثر تكلفة إلا أنها يمكن أن "تحدد" المرشحين للعلاجات البيولوجية.

تم استخدام الحمضات في الدم في السنوات القليلة الماضية كعلامة للربو الحاد الحامضي الذي يتطلب علاجاً بيولوجياً بعامل مضاد لـ IL-5، نظراً لارتباطها بحمضات البلغم. تم وضع العتبة في عدة تعدادات أثناء التجارب، حيث كانت الأرقام المختارة في أغلب الأحيان 150 خلية/ميكرو لتر أو 300 خلية/ميكرو لتر؛ ومع ذلك فإن الأهم من وجهة النظر السريرية هو أن عدد الحمضات في الدم - وهو مؤشر حيوي سهل وغير مكلف



-تم اختياره بدل رقم الحمضات في البلغم من أجل التأهل للعلاج بمضادات IL-5. خلال التجارب المضادة ل-IL-5، تم تقييم العديد من المؤشرات الحيوية، ولكن لم يتم اعتبار أي منها أفضل من الحمضات في الدم. يعد استخدام الحمضات في الدم بمثابة مؤشر حيوي لفرط الحمضات في مجرى الهواء وهو مبني على العلاقة بين تعداد الحمضات في الدم والبلغم.

ومع ذلك تجدر الإشارة إلى أنه على الرغم من اعتبار الحمضات في مجرى الهواء تعكس بشكل أفضل مدى مشاركة الحمضات في التهاب مجرى الهواء إلا أن الحمضات في الدم المحيطي لا تتوازي بالضرورة مع الحمضات في مجرى الهواء. تظهر أعداد الحمضات في الدم المرتفعة نوعية جيدة لفرط الحمضات في مجرى الهواء. من ناحية أخرى، قد لا يعكس انخفاض أعداد الحمضات في الدم بدقة غياب فرط الحمضات في مجرى الهواء. تم إثبات ذلك في دراسة شملت الأطفال المصابين بالربو الحاد، حيث على الرغم من أن 86% منهم لديهم تعداد الحمضات في الدم ضمن المستويات الطبيعية، فإن 84% لا يزالون يعانون من فرط الحمضات في مجرى الهواء. يجب أيضاً أن يؤخذ في الاعتبار أن تعداد الحمضات في الدم يتأثر بجرعات عالية من ICS والستيرويدات القشرية السكرية الفموية بشكل رئيسي (OCS). أظهر قياس واحد لعدد الخلايا الحامضية في الدم لا يقل عن 150 خلية / ميكرو لتر أنه يتنبأ بالقياسات اللاحقة بمتوسط 150 خلية / ميكرو لتر في 85% من المرضى.

FeNO هو علامة أخرى تستخدم بشكل شائع ويمكن أن تخبرنا عن الاستجابة لـ ICS التي يجب أن نتوقعها من المريض ومع ذلك، هناك العديد من العوامل البارزة التي يمكن أن تشوش النتائج، وأهمها التدخين، والتهاب الأنف التحسسي، والجنس الأنثوي. يشير  $FeNO > 50$  ppb في البالغين إلى وجود التهاب Th2-high ، بينما يشير  $FeNO < 25$ ppb إلى عملية Th2-low . في دراسة أخرى، تبين أنه في المرضى الذين يعانون من الربو الحاد المقاوم للعلاج كان مستوى  $FeNO > 19$  ppb يشير إلى فرط الحمضات في البلغم ومع ذلك لا توصي الدلائل الإرشادية الحالية من ATS / ERS بالتدبير الموجه بـ FeNO للمرضى الذين يعانون من الربو الحاد. يمكن أن يُعزى هذا إلى حقيقة أن FeNO يرتبط مع NO الناتج في المسالك الهوائية للربو بواسطة خلايا أخرى بصرف النظر عن الحمضات، مثل الخلايا الظهارية والبالعات. وبالتالي لا يمكن ربط NO فقط بالحمضات والحاجة إلى العلاج البيولوجي، ومن المرجح أن يكون مرتبطاً بجوانب أخرى من التهاب Th2 .

المركبات العضوية المتطايرة (المعروفة باسم VOCs) هي علامة حيوية حديثة توجد أيضاً في الزفير، مثل FeNO، ولا بد أن تنتبأ بدقة كبيرة بعدد الحمضات والعدلات في الدم، بينما ترتبط أيضاً بعدد الحمضات في LBA. حيث تتم معالجتها بواسطة خوارزمية دقيقة تسمى eNOSE (الأنف الإلكتروني)، وتشير الأبحاث

المبكرة إلى أنها يمكن أن تكون متفوقة في تقدير مخاطر التفاقم وعدم الحساسية للستيروئيدات القشرية السكرية. أظهرت دراسة حديثة أن المركبات العضوية المتطايرة المعينة (الهكسان و 2-هكسانون) لها قدرة تصنيفية عالية للربو الحامضي في مجموعة كبيرة من المصابين بالربو المصنفين وفقاً لعدد خلايا البلغم لديهم. علاوة على ذلك فإن الجمع بين FeNO وحمضات الدم والمركبات العضوية المتطايرة أعطت تنبؤاً مرضياً جداً بالربو الحامضي مع منطقة أسفل المنحنى (AUC) تبلغ 0.9. ومع ذلك هناك حاجة إلى مزيد من البيانات إذا كان سيتم تطبيق هذه الطريقة على أساس يومي. أخيراً وليس آخراً، تم استخدام periostin المصل، المستمد من الخلايا الظهارية للرئة بعد التحفيز بواسطة IL-13، كعلامة حيوية للنمط الداخلي عالي T2 وتم استخدامه في دراسات مختلفة كمتنبئ بالتهاب Th2، وعلى الرغم من أن دراسة BOBCAT أظهرت أنه متفوق على المؤشرات الحيوية العادية إلا أن دراسات المتابعة لم تتمكن من دعم هذه النتائج.

قد يكون الجمع بين المؤشرات الحيوية أفضل من استخدام واحد بمفرده وقد تم اتباع هذا الاتجاه في العديد من الدراسات. في الدراسة الجماعية U-BIOPRED، تم وصف نمط داخلي محدد من الربو الحاد الذي يشمل الحمضات بأنه "الربو المتأخر مع وجود تدخين في الماضي أو الوقت الحالي وإعاقة تدفق الهواء المزمن مع ارتفاع عدد الحمضات في الدم". تم اكتشاف نمط داخلي مماثل من قبل كل من SARP و Leicester باستخدام فرط الحمضات في الدم كعلامة التهابية تصف "ظهور متأخر للربو المرتبط بالبوليبات الأنفية ومقاومة العلاج بالستيروئيدات القشرية السكرية" و "مرض متأخر الظهور جنباً إلى جنب مع التهاب الجيوب الأنفية وتفاقمات عديدة"، على التوالي. احتاج غالبية هؤلاء المرضى إلى الستيروئيدات القشرية السكرية الفموية لتحقيق السيطرة على المرض وتقليل التفاقم.

على الرغم من أن التتميط الداخلي قد لا يبدو بسيطاً، إلا أنه يكشف عن أهداف علاجية فردية عن طريق سمات وآليات محددة قابلة للعلاج مما يؤدي للوصول إلى التشخيص الدقيق، بمساعدة المؤشرات الحيوية. على سبيل المثال كان المرضى Th2-high الذين يعانون من الربو الحاد تحت العلاج بـ ICS و LABA ذوي مستويات أعلى بـ FeNO، بالإضافة إلى تعداد الحمضات في الدم والبلغم، مقارنةً بأولئك الذين يعانون من التهاب Th2-low في بحث تم باستخدام جينات IL-13 في الخلايا الظهارية لشجرة الشعب الهوائية.

من الواضح أن المؤشرات الحيوية لها دور تلعبه في توجيه علاج الربو الحاد. ومع ذلك يمكن استخدام مجموعة من المؤشرات الحيوية من أجل تحقيق قيمة تنبؤية أكبر. أيضاً، يجب اكتشاف مؤشرات حيوية جديدة ذات ارتباط أفضل بأنماط داخلية محددة والمسارات الجزيئية الخاصة بها من أجل تحقيق العلاج الأمثل.

## ١٠. الستيروئيدات القشرية السكرية

الستيروئيدات القشرية السكرية (GCs) هي الأدوية المضادة للالتهابات الأكثر شيوعاً وفعالية المستخدمة في علاج أمراض الشعب الهوائية، بما في ذلك الربو. يتم التوسط في عمل القشرانيات السكرية من خلال مستقبلات القشرانيات السكرية (GR) التي يتم التعبير عنها في جميع أنحاء الجسم. عند تنشيط مستقبلات GR من خلال الارتباط المباشر بعناصر استجابة الحمض النووي و / أو الارتباط المادي بعوامل النسخ الأخرى، يتم إما تحفيز نسخ الجينات أو كبتة. يوجد عدم تجانس في الحساسية للقشرانيات السكرية والاستجابات البيولوجية عبر الأنسجة، ويرجع ذلك أساساً إلى مجموعة متنوعة من نظائر المستقبلات. على هذا النحو، فإن آلية عمل ناهضات GR في الربو غير محددة وتؤثر على مجموعة متنوعة من الخلايا داخل الشعب الهوائية لقمع التهاب مجرى الهواء، ومنع تجنيد الخلايا الالتهابية في الشعب الهوائية، وتعزيز استرخاء العضلات الملساء بشكل غير مباشر.

تشمل الأفعال الأساسية للستيروئيدات القشرية السكرية المستنشقة (ICSSs) لعلاج الربو الحامضي منع تجنيد الحمضات من نقي العظم والهجرة إلى الممرات الهوائية، بالإضافة إلى قمع التعبير عن عوامل بقاء الحمضات وتحفيز الموت الخلوي المبرمج الحامضي. تقوم GCs بقمع نضج الحمضات عن طريق تخفيف إنتاج و / أو إطلاق IL-3 و IL-5 و GM-CSF وعوامل الحمضات الأخرى من الخلايا داخل نقي العظام. يتم حظر تكاثر الحمضات ونضجها بشكل غير مباشر من خلال قمع إطلاق السيتوكين من الخلايا الملحقة. تم الإبلاغ عن أن القشرانيات السكرية تمنع ظهور جزيئات الالتصاق المحددة مثل ICAM-1 و CD18 على الحمضات. تعمل بعض السيتوكينات، وخاصة IL-3 و IL-5 و GM-CSF و IFN- $\gamma$ ، على إطالة بقاء الحمضات؛ ومع ذلك، عند التعرض للستيروئيدات القشرية السكرية، فإن الحمضات تخضع للموت الخلوي المبرمج، حتى في وجود هذه السيتوكينات. بصرف النظر عن الحمضات، ثبت أن GCs لها تأثيرات أوسع على المكونات الأخرى لجهاز المناعة، مما يؤدي إلى تقليل التظاهرات في مرضى الربو. تمنع GCs تنشيط الخلايا للمفاوية والتعبير عن الوسيط الالتهابي وتحفز موت الخلايا المبرمج في الخلايا للمفاوية، مما يقلل بشكل فعال من إجمالي عدد الخلايا للمفاوية في الدم في مرضى الربو. ويكون لها تأثيرات عميقة على وظائف الخلايا البالعة والوحيدات في الربو، والتمايز الطرفي، والتمايز النهائي، مما يقلل من التعبير عن السيتوكينات والكيموكينات المسببة للالتهابات المشتقة من البلاعم. يقلل علاج ICS أيضاً من مستويات الدم المحيطة للوحيدات والتعبير عن مستقبلات IgE منخفضة الألفة. يمكن تنظيم الخلايا المتغصنة (DC) بواسطة ICS من خلال تعبير CCR7، مما يعيق انتقال DC إلى المجموعات للمفاوية المحلية. أخيراً، تقمع GCs إطلاق السيتوكينات المستقطبة Th1 و Th2.

على النقيض من كبح معظم الاستجابات الالتهابية المناعية الفطرية في الشعب الهوائية، يبدو أن GCs لها تأثير ضئيل على إنتاج العدلات وبقائها، بالإضافة إلى البلعمة بالبالعات الكبيرة وبقاء الخلايا الظهارية، وقد ثبت أنها تزيد من التعبير عن مستقبلات Toll-like، البنتراكسين، الكوليكتينات، SAA، وجينات دفاع المضيف الأخرى. تاريخياً، يعد الاستخدام الروتيني لـ ICS للوقاية من التهاب المجاري الهوائية جنباً إلى جنب مع مسكنات الإنقاذ مثل ناهضات بيتا 2 لتخفيف تقلصات العضلات الملساء هو العلاج الأكثر نجاحاً للسيطرة على أعراض الربو وتقليل التفاقم وزيادة وظائف الرئة وتحسين السيطرة على الربو ونوعية الحياة بشكل عام. ومع ذلك فإن مجموعة فرعية صغيرة من مرضى الربو تستجيب بشكل سيء لعلاج GC، والذي يرتبط بالتهاب مجرى الهواء بالعدلات. في حين أنه من المعروف أن الالتهاب الحمضي يرتبط بنتائج مرضية أفضل مع علاج ICS، فقد أظهرت الدراسات الحديثة أن المصابين بالربو الحاد مع النمط الظاهري الحامضي المتأخر يميلون إلى حدوث التهاب مستمر بمجرى الهواء حتى بعد علاجات GC. يتم تطوير ناهضات GR جديدة وأكثر تحديداً لتنظيم أكثر تحديداً للجينات المعروفة بأنها تسبب الربو.

آلية التأثير	الاسم	طريق الإعطاء والجرعة	تأثيرات جانبية	الموافقة على علاج الربو	مرحلة الدراسة السريرية الحالية	استنتاجات	مجموعات سكانية مدروسة أخرى	دراسات سريرية مستمرة
مضادات IL-5: ترتبط بـIL-5 وتمنعه من الارتباط إلى مستقبله في الحمضات	GSK3511294	حقنة تحت الجلد مطول التأثير	غير معروفة	N/A	٣	ثلاث دراسات بالمرحلة الثالثة قائمة حالياً	الربو الخفيف- النتائج معلقة	NCT04719832 NCT04718103 NCT04718389
	Mepolizumab	جرعة مختلطة- ١٠٠ مغ تحت الجلد كل ٤ أسابيع	تفاعلات فرط حساسية نادرة، خطر العدوى بـ herpes zoster	الربو الحامضي الحاد غير المضبوط من عمر ٦ سنوات فما فوق	-	انخفاض التفاقم بمعدل ٥٠% انخفاض استخدام OCS ارتفاع FEV1	COPD EoE	NCT04075331 NCT03656380
	Reslizumab	جرعة معدلة حسب الوزن- ٣ مغ/كغ حقن وريدي كل ٤ أسابيع	٣% من المرضى أفادوا بحدوث فرط حساسية	الربو الحامضي الحاد غير المضبوط من عمر ١٨ فما فوق	-	انخفاض التفاقم بنسبة ٥٠-٦٠% ارتفاع FEV1	EGPA	NCT02947945

NCT03563066 NCT04543409	التهاب الجلد التأتبي EoE	انخفاض التفاقم بنسبة ٧٠-٥٠% انخفاض استخدام OCS ارتفاع FEV1	-	الربو الحامضي الحاد غير المضبوط من عمر ١٢ فما فوق	تفاعلات فرط حساسية نادرة	جرعة مختلطة- ٣٠ مغ تحت الجلد كل ٤ أسابيع لمدة ١٢ أسبوع ثم كل ٨ أسابيع	Benralizumab	مضادات IL-5R: ترتبط إلى تحت الوحدة ألفا من مستقبل IL-5 على الحمضات والأساسات مسببة الموت الخلوي المبرمج
----------------------------	--------------------------------	--	---	---	-----------------------------	--	--------------	---

آلية التأثير	الاسم	طريق الإعطاء والجرعة	تأثيرات جانبية	الموافقة على علاج الربو	مرحلة الدراسة السريية الحالية	استنتاجات	مجموعات سكانية مدرسة أخرى	دراسات سريرية مستمرة
مضادات IL-13: ترتبط مع سيتوكين IL-13 في موقع ربط مستقبلات IL-13R $\alpha$ فتتمنع الارتباط مع IL-	Anrukinzum ab	تسريب وريدي كل أسبوعين	لا مخاوف على أمانه في دراسات المرحلة ٢	N/A	-	N/A	AAs معتدل- انخفاض FEV1 المعرض بالمحسسات في اليوم ١٤ ولكن ليس اليوم ٣٥ / التهاب الكولون التقرحي	NCT01284062

NCT04250350 NCT04392154	التهاب الجلد التأتبي	ارتفاع FEV1 انخفاض Feno	-	N/A	لا مخاوف على أمانه في دراسات المرحلة ٣	جرعة مختلطة- ٢٥٠ مغ تحت الجلد كل ٤ أسابيع	Lebrikizuma b	. $\alpha$ 2 و 13R $\alpha$ 1 ليبريكيزوماب يحجب أيضاً
NCT02098473 NCT04753697	EoE	N/A	١	N/A	غير معروف في مرضى الربو	حقن تحت الجلد	RPC4046	الارتباط إلى IL- 4R $\alpha$
NCT04556461	التهاب الجلد التأتبي	تأثير غير متناسق على معدل AER السنوي خلال المرحلة الثانية من التجارب السريرية	٣	N/A	يزيد خطر ارتفاع حمضات الدم	جرعة مختلطة- ٣٠٠ مغ تحت الجلد كل أسبوعين	Tralokinuma b	
NCT03793608 NCT04362501 NCT03633617 NCT04442256	حساسية الفول السوداني/ /CRSsNP عدم تحمل/EoE الأسبرين	انخفاض التفاقم بنسبة ٥٠- ٦٠٪/ انخفاض استخدام FEV1 / OCS	-	مرضى الربو الحامضي - الحاد غير المضبوط من عمر ١٢ سنة فما فوق	تفاعلات فرط حساسية نادرة، ارتفاع خطر التفاعلات التحسسية في موقع الحقن	جرعة معتمدة على الوزن والعمر- ٢٠٠ أو ٣٠٠ مغ تحت الجلد كل أسبوعين	Dupilumab	مضادات IL- 13/IL-4: تحجب IL-4R $\alpha$ في موقع ربط IL-4 و IL-13 فتتمنع IL- 4 و IL-13 من تفعيل الإشارات
NCT00024544	تم إنهاء المزيد من التطويرات	فشلت دراسة تجريبية للمرحلة الثانية في الربو الساذج المصحوب بأعراض الستيروئيد في إظهار الفعالية	-	N/A	غير معروف	تسريب وريدي شهرياً	Pascolizuma b	

دراسات سريرية مستمرة	مجموعات سكانية مدروسة أخرى	استنتاجات	مرحلة الدراسة السريرية الحالية	الموافقة على علاج الربو	تأثيرات جانبية	طريق الإعطاء والجرعة	الاسم	آلية التأثير
NCT00801853	تم إنهاء المزيد من التطويرات	لم تجد دراسة 2b المرحلة الثانية أي اختلاف كبير في AER ن الدواء الوهمي بأي جرعة	-	N/A	لا مخاوف على أمانه في دراسات المرحلة الثانية	استنشاق أو تحت الجلد	Pitrakinra	مضادات IL-4/IL-13: تحجب IL-4R $\alpha$ في موقع ربط IL-4 و IL-13 فتمنع IL-4 و IL-13 من تفعيل الإشارات
NCT04570657 NCT04631016 NCT04212169 NCT04170543	COPD التهاب الجلد التأتبي مرض الكلية السكري	تجري الدراسة حالياً	٢	N/A	غير معروف	تحت الجلد أو وريدي	MEDI3506	مضادات IL-33: MAb احادي النسيلة ل-IgG الذي يربط بفعالية وانتقائية IL-33
NCT04701983 NCT04751487	COPD	انخفاض LOAC بالمقارنة مع البلاسيبو، مع ذلك كان دوبيلوماب أكثر فعالية	٢	N/A	لا مخاوف على أمانه في دراسات المرحلة الثانية	تحت الجلد كل أسبوعين	REGN3500	
NCT03747575 NCT03615040 NCT04386616	التهاب الجلد التأتبي COPD Covid-19	بانتظار النتائج	b٢	N/A	غير معروف	تحت الجلد كل ٤ أسابيع	Astegolima b	مضادات ST2: MAb يرتبط مع ST2 وهي تحت الوحد الفرعية



NCT02918019								لمستقبل IL-33
NCT04410523	AAs معتدل- انخفاض الاستجابة المحرضة بالمحسسات	تجري الدراسة حالياً	٢	N/A	غير معروف	جزء من ضد TSLP القابل للاستنشاق	CSJ117	مضادات TSLP: ضد وحيد النسيلة يرتبط مع TSLP فيمنع تفاعله مع المستقبل
NCT04039113 NCT03406078	COPD الربو الحاد المعتمد على الستيروئيد	انخفاض التفاقم وارتفاع FEV1	٣	N/A	نفس نتائج الأمان بينه وبين البلاسيبو	جرعة مختلطة- ٢١٠ مغ كل ٤ أسابيع	Tezepelum ab	

دراسات سريرية مستمرة	مجموعات سكانية مدروسة أخرى	استنتاجات	مرحلة الدراسة السريرية الحالية	الموافقة على علاج الربو	تأثيرات جانبية	طريق الإعطاء والجرعة	الاسم	آلية التأثير
NCT00801853	تم إنهاء المزيد من التطويرات	لم تجد دراسة 2b المرحلة الثانية أي اختلاف كبير في AER ن الدواء الوهمي بأي جرعة	-	N/A	لا مخاوف على أمانه في دراسات المرحلة الثانية	استنشاق أو تحت الجلد	Pitrakinra	مضادات IL-4/IL-13: تحجب IL-4R $\alpha$ في موقع ربط IL-4 و IL- 13 فتتمنع IL-4 و IL- 13 من تفعيل الإشارات
NCT04570657 NCT04631016	COPD التهاب الجلد التأتبي	تجري الدراسة حالياً	٢	N/A	غير معروف	تحت الجلد أو وريدي	MEDI3506	مضادات IL-33: MAbs احادي النسيلة ل-IgG الذي

NCT04212169 NCT04170543	مرض الكلى السكري							يربط بفعالية وانتقائية -IL 33
NCT04701983 NCT04751487	COPD	انخفاض LOAC بالمقارنة مع البلاسيبو، مع ذلك كان دوبيلوماب أكثر فعالية	٢	N/A	لا مخاوف على أمانه في دراسات المرحلة الثانية	تحت الجلد كل أسبوعين	REGN3500	
NCT03747575 NCT03615040 NCT04386616 NCT02918019	التهاب الجلد التأتبي COPD Covid-19	بانتظار النتائج	b٢	N/A	غير معروف	تحت الجلد كل ٤ أسابيع	Astegolima b	مضادات ST2 :Mab يرتبط مع ST2 وهي تحت الوحدة الفرعية لمستقبل IL-33
NCT04410523	AAs معتدل- انخفاض الاستجابة المحرضة بالمحسسات	تجري الدراسة حالياً	٢	N/A	غير معروف	جزء من ضد TSLP القابل للاستنشاق	CSJ117	مضادات TSLP: ضد وحيد النسيلة يرتبط مع TSLP فيمنع تفاعله مع المستقبل
NCT04039113 NCT03406078	COPD الربو الحاد المعتمد على الستيروئيد	انخفاض التفاقم وارتفاع FEV1	٣	N/A	نفس نتائج الأمان بينه وبين البلاسيبو	جرعة مختلطة- ٢١٠ مغ كل ٤ أسابيع	Tezepelum ab	

آلية التأثير	الاسم	طريق الإعطاء والجرعة	تأثيرات جانبية	الموافقة على علاج الربو	مرحلة الدراسة السريرية الحالية	استنتاجات	مجموعات سكانية مدروسة أخرى	دراسات سريرية مستمرة
:CRTh2 مناهضات DP2	AZD1981	مضغوطة مرة أو مرتين يومياً	لا مخاوف على أمانه في دراسات المرحلة الثانية	N/A	-	لا فرق في FEV1 أو ضبط الربو	COPD	NCT00690482
	BI674800	استنشاق مرتين يومياً	لا مخاوف على أمانه في دراسات المرحلة الثانية	N/A	-	تأثير غير متناسق على FEV1 و ACQ في المرحلة الثانية من التجارب السريرية	تم إنهاء المزيد من التطويرات	NCT01090024 NCT01092143
	Fevipirant	مضغوطة مرة يومياً	لا مخاوف على أمانه في دراسات المرحلة الثالثة	N/A	٣	AER - انخفاض بنسبة ٢٢% في مجتمع الربو، ٢٣% في مجتمع فرط الحمضات	COPD	NCT03810183
	GB001	مضغوطة مرة يومياً	غير معروف	N/A	2b	سوء حالة الربو أو AER، لا فائدة	CRSsNP CRSwNP	NCT03683576 NCT03956862
	Timapirant	مضغوطة مرة يومياً	لا مخاوف على أمانه في دراسات المرحلة	N/A	٢	لا فرق مهم في حمضات البلغم أو	ربو معتدل - انخفاض حمضات	NCT02660489

	البلغم / ارتفاع التهاب/FEV1 الجلد التأتبي	FEV1			الثانية			
	AAs معتدل- انخفاض COPD المعرض بالمحسسات	N/A	2a	N/A	لا مخاوف على امانه في دراسة صغيرة للمرحلة 2a	استنشاق مرة يوميًا	SB010	GATA-3 :DNAzyme تستهدف GATA3 بنوعية انتقائية
NCT04082754	ربو معتدل	N/A	١	N/A	غير معروف	دراسة تخفيض الجرعة مستمرة	CSL311	مستقبلات $\beta_2$ : تحجب ربط/تصنيع
NCT01158898 NCT00550797 NCT00822861 NCT00402948	تم إنهاء المزيد من التطويرات	تخفيف الاستجابة المتأخرة للربو الناجم عن المحسسات	2b	N/A	لا مخاوف على أمانه في دراسة صغيرة للمرحلة الثانية	استنشاق مرة يوميًا	TPI ASM8	مستقبل $\beta_c$ المشارك ل-3IL، GM-CSF، و IL-5
NCT04620811 NCT04322708	EoE الشرى المزمن	-	-	N/A	غير معروف	تسريب وريدي شهريًا	Lirentelimab	مضادات Siglec 8: MAb يرتبط مع Siglec-8 فيحرض الموت الخلوي المبرمج

								للحمضات
NCT04046939	CRSwNP تصلب جانبي ضموري	لا تزال الدراسة مستمرة	٢	N/A	زيادة خطر تشوه العدلات	مضغوطة مرة يوميًا	Dexpramipexol e	تقليل نضج الحمضات
NCT03766399	ربو تحسسي معتدل	N/A	١	N/A	غير معروف	علاج استنشاقى	AZD0449	مثبطات JAK
NCT04673591	ربو تحسسي معتدل/التهاب مفاصل روماتيزمي	N/A	٢	N/A	غير معروف	حقن تحت الجلد	Tregalizumab	Anti-CD4 الذي MAb يحرص تفعيل Treg

### الجدول ١ يُظهر أهم العلاجات المستهدفة للحمضات

تعريف الاختصارات: AA: الربو التأتبي، ACQ: استبيان التحكم بالربو، AD: التهاب الجلد التأتبي، AER: معدل التفاقم السنوي، COPD: مرض الانسداد الرئوي المزمن، CRSsNP: التهاب الجيوب المزمن مع البوليبيبات الأنفية، EoE: التهاب المريء الحامضي، IL: انترلوكين، IV: حقن وريدي، LOAC: فقدان السيطرة على الربو، Mab: ضد أحادي النسيلة، OCS: ستيروئيدات سكرية فموية، SC: تحت الجلد.

## ١.١ . استهداف سيتوكينات T2

### ١.١.١ محور IL-3/5/GM-CSF

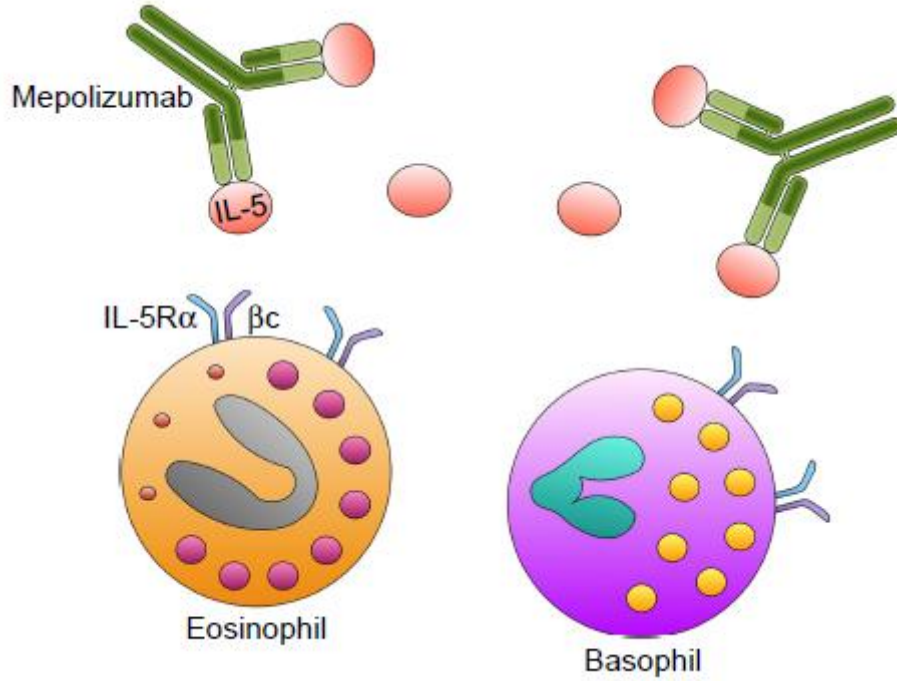
#### ١.١.١.١ العلاجات المضادة لـ IL-5 في الربو الحامضي الحاد

#### ميبوليزوماب Mepolizumab

نظراً للدور المركزي للحمضات في كل من شلال الالتهاب التحسسي وغير التحسسي للالتهاب الربوي، جنباً إلى جنب مع حقيقة أن IL-5 هو السيتوكين المسؤول بشكل أساسي عن التمايز والنضج في مجرى الهواء وبقاء الحمضات، فإن تطوير الأجسام المضادة أحادية النسيلة ضد الإنترلوكين 5- رفعت توقعات عالية لأساليب العلاج الجديدة، وخاصة في الربو الحاد. ومع ذلك كانت الدراسات الأولى مخيبة للآمال إلى حد ما. في إحدى الدراسات منع عقار ميبوليزوماب ارتفاع أعداد الحمضات في كل من الدم والبلغم بعد اختبار مسببات الحساسية المستنشقة، لكنه لم يخفف من استجابات الربو التي تسببها الحساسية. في دراسة أخرى شملت عدداً صغيراً من المرضى الذين يعانون من الربو صعب العلاج والذين كانوا يتلقون جرعة عالية من ICS و / أو CS عن طريق الفم، كان مضاد IL-5 قادراً على تقليل الحمضات في الدم ولكن لم يكن له تأثير على النتائج السريرية الأخرى بصرف النظر عن تحسن طفيف في وظائف الرئة - حجم الزفير القسري في الثانية الأولى (FEV 1). بعد بضع سنوات، في دراسة أخرى، تم إعطاء ميبوليزوماب في مجموعة كبيرة من المرضى الذين لا يخضعون للسيطرة الجيدة والذين يعانون من الربو المتوسط إلى الشديد، على الرغم من علاجهم بـ ICS وتلقيهم أربع بختات من ناهض بيتا 2 يومياً. مرة أخرى، قلل مضاد IL-5 من الحمضات في الدم ولكنه لم يتمكن من تحسين أي نتيجة سريرية مهمة. في مجموعة الجرعات العالية، كان هناك اتجاه نحو الحد من التفاقم الحاد لكن الدراسة لم تكن مدعومة لإظهار مثل هذا التأثير. على الرغم من التأثير الثابت لمضاد IL-5 في تقليل الحمضات في الدم إلا أن عدم وجود تأثير إيجابي في نتائج الربو السريرية كان واضحاً. دعمت هذه النتائج البيان الكئيب لـ "المسار الأخير في التابوت لعلاج الربو بمضادات الإنترلوكين 5".

Mepolizumab (SB-240563) هو جسم مضاد أحادي النسيلة IgG1 / k، والذي يرتبط بشكل انتقائي بألفة عالية مع IL-5، وبالتالي يمنع تفاعله مع IL-5R $\alpha$ . على وجه الخصوص، تم تصنيع ميبوليزوماب عن طريق زرع مواقع التعرف على مستضد IL-5 المضاد للإنسان من أصل فأري إلى سلسلة ثقيلة بشرية من IgG1. هدف Mepolizumab (أي IL-5) هو 134-amino acid dimeric glycoprotein ذي شكل حزمة رباعي الحلزون، والذي يتكون من 52-kDa homodimer. يرتبط Mepolizumab على وجه التحديد بالسلسلة  $\alpha$  لـ IL-5 مع IC 50 من، 1 نانومتر، ثابت التفكك 4.2 pM، وقياس العناصر

المتكافئة من 2.2، بحيث يكون اثنان من ثنائيات IL-5 مرتبطين بشكل متصلاب بجزيئين من mepolizumab. لذلك من خلال آلية العمل هذه، يمنع mepolizumab بشكل فعال ربط IL-5 بـ IL-5R $\alpha$ . ربما يفسر نمط الارتباط المحدد للغاية هذا النقص النسبي في الآثار الجانبية ذات الصلة لميبوليزوماب. في الواقع، بسبب تفاعله الانتقائي للغاية مع IL-5، لا يبدو أن ميبوليزوماب يتداخل مع الأنشطة البيولوجية للسيتوكينات الأخرى.



في عام 2009، تم الاتفاق على إجراء تجربتين معشاة ذات شواهد صغيرة ولكن جيدة التصميم تهدف إلى تغيير طريق العلاج المضاد للإنترلوكين 5 في الربو. في الدراسة الأولى، تلقى 20 مصاباً بالربو إما عقار ميبوليزوماب أو دواء وهمياً في خمسة حقن وريدية شهرياً. كان هؤلاء المرضى يعانون من الربو الحامضي المقاوم للستيروئيدات القشرية، ومن المهم ملاحظة أنه على الرغم من أنهم كانوا يتلقون جرعة متوسطة من 10 ملغ من بريدينزون لفترة وسطية تبلغ تسع سنوات وجرعة عالية من ICS، إلا أن لديهم أكثر من 10٪ من الحمضات في البلغم. في الدراسة الثانية، تلقى 61 مصاباً بالربو 12 حقنة من عقار ميبوليزوماب أو دواء وهمي شهرياً. كشفت كلتا الدراستين عن انخفاض كبير في التفاقم، مصاحباً لانخفاض كبير في الحمضات في الدم والبلغم. في الدراسة الأولى، حدث انخفاض في التفاقم مع انخفاض جرعة بريدينزون. ومع ذلك لم يكن هناك أي تحسن آخر ذي مغزى سريرياً في الأعراض أو وظائف الرئة (FEV1) في كلتا الدراستين. سلطت هذه الدراسات الضوء على أهمية الحمضات في التسبب في تفاقم الربو، ولكن بشكل أكثر وضوحاً مهدت الطريق لمستقبل العلاج المضاد لـ IL-5 من خلال التركيز - على عكس الدراسات السابقة - على محددتين

رئيسيين. أولاً، تعتمد النتيجة الأولية للعلاج بمضادات الإنترلوكين 5 بشكل أساسي على تقليل التفاقم؛ ثانياً، هذه الفائدة واضحة عند اختيار مرضى الربو المصابين بالتهاب الحمضات المستمر على الرغم من العلاج المنتظم بالستيروئيدات القشرية (الاستنشاقية و / أو الفموية).

بصرف النظر عن الارتباط الواضح مع التفاقم، فإن الحمضات مهمة أيضاً في إعادة تشكيل مجرى الهواء في الربو. يشارك TGF-beta المشتق من الحمضات في هذه العملية. في دراسة شملت 24 مصاباً بالربو التأتبي، أدى العلاج المضاد لـ IL-5 مع mepolizumab إلى تقليل أعداد الحمضات في مجرى الهواء وخفض بشكل ملحوظ التعبير عن ثلاثة بروتينات في المطرس خارج الخلوي (procollagen III، lumican، tenascin) في الغشاء القاعدي الشبكي. كما قللت النسبة المئوية وعدد الحمضات التي تعبر عن TGF-beta 1. هذه النتائج مهمة للغاية، خاصة مع الأخذ في الاعتبار أن مرضى الربو المتضمنين في هذه الدراسة كانوا متوسطين ولم يتلقوا سوى ناهضات بيتا قصيرة المفعول (SABA) وليس ICS. أولاً، تشير هذه النتائج إلى أن إعادة التنظيم موجودة حتى في الربو الخفيف، وهي مدفوعة إلى حد ما بواسطة TGF-beta1 المشتق من الحمضات؛ ثانياً، يمكن لمضاد IL-5 منع هذه العملية عن طريق تنظيم الترسيب المحسن بـ TGF-beta لبروتينات المطرس من خلال تقليل الحمضات.

في دراسة (MENSA)، تم اختيار 576 مريضاً بالربو تم علاجهم بجرعة عالية من ICS مع أو بدون الستيروئيدات القشرية السكرية الفموية لتلقي 75 ملغ من ميبوليزوماب IV، و 100 ملغ من ميبوليزوماب تحت الجلد (SC)، أو دواء وهمي كل أربعة أسابيع لمدة 52 أسبوعاً. كان لدى هؤلاء المصابين بالربو نوبتان على الأقل تتطلبان الستيروئيدات القشرية السكرية الجهازية في العام السابق ودليل على التهاب حامضي ينعكس من خلال عدد الحمضات الذي يبلغ 150 خلية/ميكرولتر عند الفحص أو أكثر من 300 خلية / ميكرولتر في وقت ما من العام السابق. كانت النتيجة الأولية هي المعدل السنوي للتفاقم، والتي انخفضت بشكل كبير بواسطة كل من ميبوليزوماب الوريدي وتحت الجلدي بنسبة 47% و 53% على التوالي. كانت هذه أول دراسة تُظهر أن عقار ميبوليزوماب كان مرتبطاً بتحسّن كبير في وظائف الرئة (FEV1)، ونوعية الحياة (AQLQ)، والتحكم في الربو (ACQ-5).

استكشفت دراسة أخرى (SIRIUS) التأثير الجهازية للميبوليزوماب على تجنب الستيروئيد القشري السكري. في المجموع، تم اختيار 135 من مرضى الربو المصابين بالربو الحامضي الحاد بشكل عشوائي لتلقي إما ميبوليزوماب (100 مغ SC) أو دواء وهمي كل أربعة أسابيع لمدة 20 أسبوعاً وكانت النتيجة الأولية هي تقليل النسبة المئوية لجرعة الستيروئيد القشري الفموي. تم تحديد الدليل على الإصابة بالربو الحامضي - على غرار MENSA - من خلال عدد الحمضات المكون من 150 خلية/ميكرولتر عند الفحص أو أكثر من 300 خلية



/ميكرو لتر في وقت ما من العام السابق. على عكس دراسة MENZA حيث تلقى 25 ٪ من مرضى الربو الستيروئيدات عن طريق الفم، في SIRIUS تلقى جميع المرضى المشمولين جرعة متوسطة من 10 ملغ من برينديزون. تضمنت هذه الدراسة ما يسمى بمرحلة التحسين، حيث تمت محاولة تقليل جرعة الستيروئيد الفموي قبل بدء استخدام عقار ميپوليزوماب، وذلك لإثبات أن المرضى يحتاجون حقاً إلى هذه الجرعة للسيطرة على الربو. أظهرت الدراسة أن عقار ميپوليزوماب يسمح بتقليل جرعة الستيروئيد القشري الفموي. علاوة على ذلك، على الرغم من هذا الانخفاض، فقد قلل أيضاً بشكل كبير من معدل التفاقم وتحسين السيطرة على الربو ونوعية الحياة (النتائج الثانوية في هذه الدراسة).

في دراسة موسعة مفتوحة لمدة 12 شهراً حول MENZA بعد توقف العلاج بالميپوليزوماب، وجد أن الحمضات زادت في كل من الدم والبلغم وعادت إلى مستويات ما قبل العلاج في غضون ثلاثة أشهر من التوقف. أما بالنسبة للسيطرة على الربو، بعد 12 شهراً من التوقف عن تناول الدواء، كانت معدلات التفاقم مماثلة لمستويات المعالجة المسبقة. أظهرت هذه الدراسة تدهوراً في وتيرة التفاقم بعد توقف عقار ميپوليزوماب الذي سبقه ارتداد تفاقم الالتهاب الحامضي.

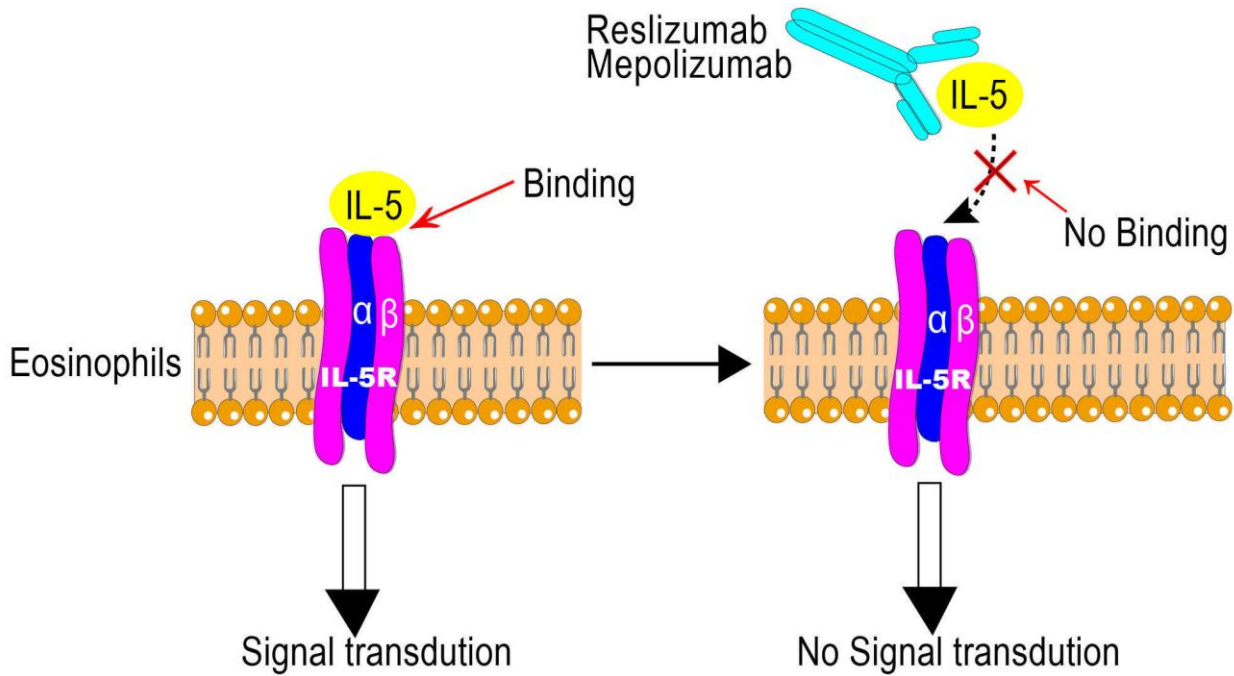
في المرضى الذين يعانون من الربو الحامضي الحاد الذين عولجوا سابقاً بأوماليزوماب، أظهر تحليل لاحق من MENZA و SIRIUS أن الاستجابة لميپوليزوماب كانت هي نفسها بغض النظر عن الاستخدام السابق لأوماليزوماب. هذا مهم سريرياً لأنه يعني أن مجموعة فرعية من المرضى المؤهلين للعلاج بميپوليزوماب مؤهلة أيضاً للعلاج بأوماليزوماب. وفقاً لذلك فإن عدم الاستجابة لأوماليزوماب لا يمنع الاستجابة الإيجابية للميپوليزوماب في مرضى الربو هؤلاء.

قيمت دراسة (MUSCA) تأثير عقار ميپوليزوماب في نوعية حياة المرضى المصابين بالربو الحامضي الحاد ووجدت تحسناً ملحوظاً في SGRQ قدره 7.7 (متجاوزاً الحد الأدنى من الاختلاف المهم سريرياً وهو أربع وحدات)، مع ملف تعريف أمان مشابه للعلاج الوهمي. فيما يتعلق بالسلامة، في دراسة موسعة مفتوحة لمدة 52 أسبوعاً لـ MENZA و SIRIUS (دراسة COSMOS)، كان لدى mepolizumab ملف تعريف أمان مناسب على المدى الطويل دون أي زيادة في معدل الأحداث الضائرة. وبالمثل في دراسة COLOMBUS، كان mepolizumab آمناً وحافظ على فعاليته في الحد من التفاقم.

باستخدام بيانات من خمس دراسات من المرحلة الثالثة مع ميپوليزوماب، تبين أن قلة من المرضى طوروا أجساماً مضادة للأدوية لم يكن لها تأثير على سلامة أو فعالية ميپوليزوماب. كان مريض واحد فقط (من دراسة SIRIUS) إيجابياً لتعديل الأجسام المضادة، لكن عينات الحرائك الدوائية لم تكن قابلة للقياس الكمي أثناء المتابعة. تظهر هذه البيانات انخفاض الاستجابة المناعية لميپوليزوماب.

## ريسليزوماب Reslizumab

Reslizumab هو جسم مضاد أحادي النسيلة مضاد لـ IL-5 IgG4 يرتبط بدرجة عالية من الألفة مع الوحدة الفرعية ألفا من السيتوكين IL-5، وبالتالي يمنع التفاعل مع مستقبله. في البداية أظهرت دراسة تجريبية للسلامة شملت 32 مصاباً بالربو أن عقار reslizumab بجرعة 1 مغ / كغ يعطى وريدياً يقلل من الحمضات في الدم والبلغم ولكن لم يكن له أي تأثير في وظائف الرئة وفرط استجابة مجرى الهواء. في إحدى دراسات المرحلة الثانية، تم إعطاء 106 مريضاً يعانون من الربو وحمضات البلغم  $\leq 3\%$  ريسليزوماب بجرعة 3 مع عن طريق الوريد كل أربعة أسابيع. نجح Reslizumab في تقليل الحمضات في البلغم بشكل ملحوظ وتحسين FEV1، وكذلك تحسين السيطرة على الربو (ACQ) في المرضى الذين يعانون من البوليبيات الأنفية.



اشتملت دراستنا المرحلة الثالثة الرئيسيتان على 953 مصاباً بالربو تم اختيارهم عشوائياً لتلقي إما reslizumab (3 مغ/كغ IV) أو دواء وهمي. كان لدى جميع المرضى المشمولين عدد الحمضات في الدم المحيطي الأساسي أكثر من 400 خلية / ميكرو لتر، و  $ACQ < 1.5$ ، وإمكانية عكس FEV1 بنسبة 12%. على الأقل، وتفاقم واحد على الأقل تطلب OCS في العام الماضي؛ كانوا أيضاً يتلقون علاجاً منتظماً بجرعة عالية من ICS بالإضافة إلى دواء ضابط إضافي مع أو بدون OCS (حتى 10 مغ من بريدينزون). كانت مدة الدراسات 52 أسبوعاً، وكانت النتيجة الأولية هي معدل التفاقم المحدد إما بالحاجة إلى OCS أو مضاعفة

جرعة ICS. كان Reslizumab فعالاً في الحد من التفاقم بشكل ملحوظ، وتحسين FEV1 و ACQ-7 و AQLQ، بالإضافة إلى تقليل الأدوية الإنقاذية وحمضات الدم.

أظهرت هذه الدراسات أن عقار ريزليزوماب بجرعة 3 مغ / كغ عن طريق الوريد آمن وأكثر فاعلية في المرضى الذين يعانون من الربو الحامضي الحاد وعدد الحمضات في الدم المحيطي  $< 400$  خلية/ميكرو لتر. في دراسة أخرى شملت 10 مرضى يعانون من الربو المعتمد على الستيروئيد القشري الفموي، كان reslizumab الوريدي المعدل حسب الوزن أكثر فعالية في تقليل فرط الحمضات في البلغم مقارنة بجرعة ثابتة من SC mepolizumab التي تم إعطاؤها لمدة عام واحد على الأقل مع استجابة غير كافية. ارتبط هذا بتحسن أكبر في السيطرة على الربو المقاسة بواسطة ACQ-5.

### بينراليزوماب Benralizumab

Benralizumab عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة مؤنس يستهدف مستقبل IL-5. بالمقارنة مع الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المضادة لـ IL-5، فإن benralizumab يحرض على استنفاد مباشر وسريع وشبه كامل للحمضات في الدم من خلال السمية الخلوية المعززة التي تعتمد على الجسم المضاد عن طريق الخلايا القاتلة الطبيعية. نظراً لأن مستقبلات IL-5 لا يتم التعبير عنها فقط على الحمضات، ولكن أيضاً على أسلاف الحمضات والخلايا القاعدية، فمن المتوقع أن يؤثر الدواء على كل هذه المجموعات. أظهرت دراسة لتقييم تأثير benralizumab على الحمضات في حجرات مختلفة مثل نقي العظام والدم المحيطي والبلغم والمسالك الهوائية أن نقي العظام وحمضات الدم المحيطي قد تم تثبيطها تماماً بينما تم أيضاً استنفاد الحمضات في مجرى الهواء (الأنسجة والبلغم). أثبتت تجربتان من المرحلة الثالثة، SIROCCO و CALIMA أن benralizumab قلل بشكل كبير من معدل تفاقم الربو في المرضى الذين يعانون من الربو الحاد غير المنضبط وعدد الحمضات في الدم  $\leq 300$  خلية/ميكرو لتر. في دراسة SIROCCO، قلل إعطاء benralizumab إما كل أربعة أسابيع أو كل ثمانية أسابيع (بعد الجرعات الثلاث الأولى كل أربعة أسابيع) من معدل التفاقم بنسبة تصل إلى 51٪ بعد 48 أسبوعاً من العلاج. كما أنها حسنت وظيفة الرئة (معبراً عنها بزيادة في موسع القصبات الهوائية الأولى FEV1) والسيطرة على الربو. كان التأثير مقارنةً بالدواء الوهمي أكبر بالنسبة للجرعة كل ثمانية أسابيع، مع إمكانية تقليل عبء الربو وتقليل التكاليف مقارنةً بالمستحضرات البيولوجية الأخرى التي يجب إعطاؤها على أساس شهري. في CALIMA، تم التأكيد على أن benralizumab قلل من تفاقم الربو بنسبة تصل إلى 36٪ في المرضى الذين يعانون من الربو الحامضي الحاد وتعداد الحمضات في الدم  $\leq 300$  خلية/ميكرو لتر. مرة أخرى، كما وجد في SIROCCO، لوحظ تحسن كبير في وظائف الرئة وأعراض الربو. على الرغم من عدم وجود مقارنات مباشرة بين المستحضرات

الدوائية الحيوية، يبدو أن التحسن في وظائف الرئة كانت أكبر مع benralizumab مقارنة بالأدوية البيولوجية الأخرى.

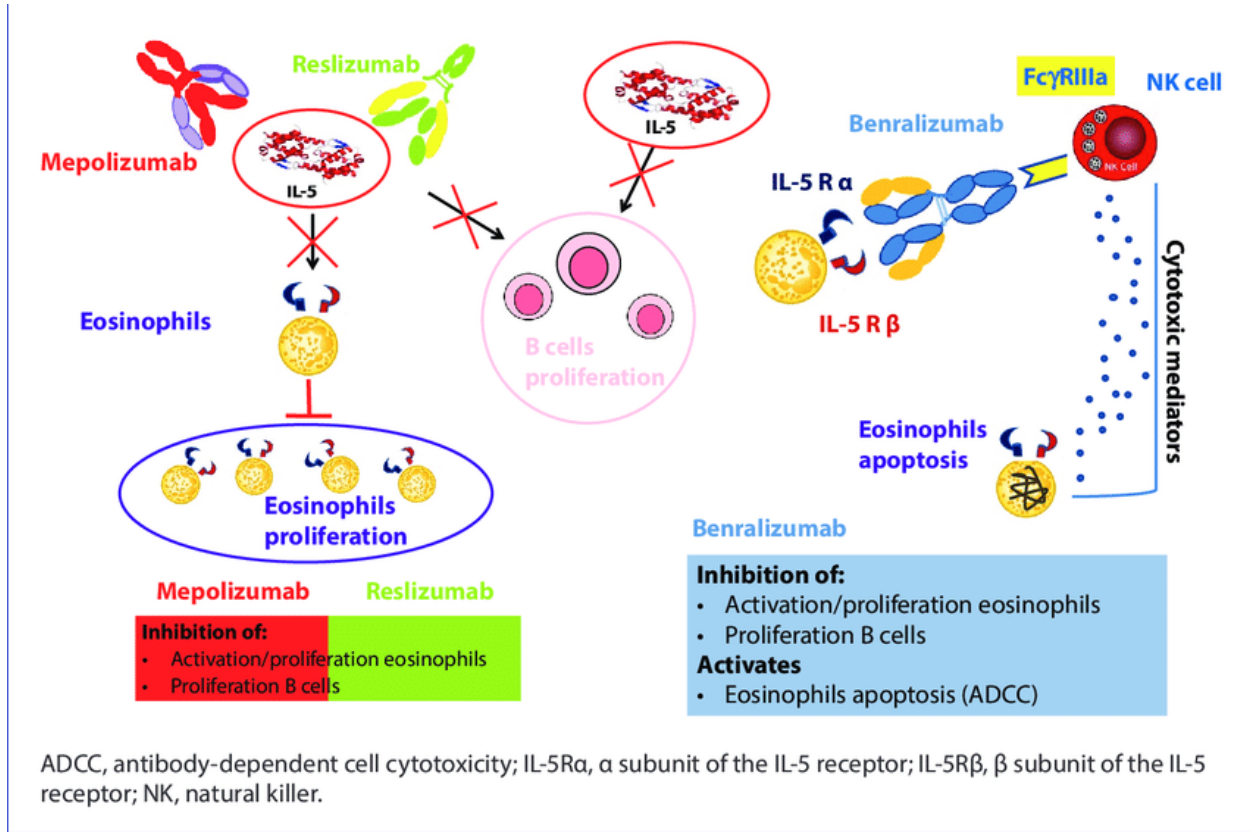
في كلتا الدراستين، أنتج benralizumab استنفاداً مباشراً وسريعاً وشبه كامل للحمضات في وقت مبكر يصل إلى أربعة أسابيع مما يدعم فكرة آلية عمله مباشرة على مستقبل IL-5، مما تسبب في الموت الخلوي المبرمج للحمضات. يستنفد Benralizumab الحمضات مباشرة، في حين يقلل ميوليزوماب وريسليزوماب من عدد الحمضات بدلاً من استنفادها بالكامل. بهذه الطريقة من المرجح أن يتفوق benralizumab على المشكلات المحتملة مثل تحريض زيادة إنتاج السيتوكين بسبب الأجسام المضادة الموجهة للسيتوكين.

قامت دراسة أخرى بتقييم تأثير علاج benralizumab عن طريق تقسيم المرضى إلى فئات وفقاً للحالة التأتبية (التأتبية أو غير التأتبية) ومستوى IgE (مرتفع < 150 kU/L أو منخفض > 150 kU/L). شملت الدراسة مرة أخرى مرضى من المرحلة الثالثة من دراسات SIROCCO و CALIMA وأظهرت أن فعالية benralizumab في تقليل معدل التفاقم وتحسين وظائف الرئة لم تتأثر بالحالة التأتبية ومستوى IgE المصلي. هذا مهم سريرياً لأنه يشير إلى أن benralizumab فعال في المرضى الذين يعانون من الربو الحاد الحامضي والذين قد يكونون مؤهلين للعلاج بأوماليزوماب أيضاً.

لا توجد تجارب وجهاً لوجه للمقارنة المباشرة بين مختلف الأدوية البيولوجية المضادة لـ IL-5. في المقارنة غير المباشرة المعدلة المطابقة، قلل benralizumab و mepolizumab بالمثل من معدل التفاقم وتحسين وظائف الرئة. لا يمكن إجراء مقارنة بين benralizumab و reslizumab بسبب الاختلافات في مجتمع الدراسة. أظهرت مقارنة أخرى غير مباشرة أنه في المرضى الذين لديهم نفس تعداد الحمضات في الدم، كان عقار ميوليزوماب أكثر فعالية في الحد من التفاقم مقارنةً بـ benralizumab و reslizumab بالنسبة لوظيفة الرئة، ارتبط benralizumab بتحسن أكبر في FEV1 مقارنةً بـ reslizumab للمرضى الذين لديهم عدد خلايا الحمضات في الدم أكبر من 400 خلية / ميكرو لتر. كانت هناك اختلافات في العلاج الذي تلقاه المرضى قبل بدء العلاج البيولوجي (إما جرعة ICS و / أو جرعة OCS). سجلت الدراسات التي أجريت على reslizumab لدى مرضى الربو مع تعداد الحمضات الأساسي < 400 خلية / ميكرو لتر، وهو رقم أعلى مقارنةً بتلك المسجلة في دراسات mepolizumab و benralizumab. وفقاً لذلك، كان من المتوقع حدوث تأثير أكبر.

لا تزال هناك بعض الأسئلة التي لم تتم الإجابة عليها والتي لها أهمية سريرية كبيرة. ما هي المدة التي يجب أن يوصف فيها مضاد IL-5 لمرضى الربو الحامضي الحاد؟ يبدو أنه بعد إيقافه يحدث انتكاسة للتفاقم بعد زيادة في حمضات الدم والبلغم، وقد ظهر ذلك مع ميوليزوماب و بينراليزوماب. هذا الانتكاس للالتهاب الحامضي

متوافق مع نقص تثبيط نقي العظم على المدى الطويل بعد التوقف عن تناول الدواء. هل هناك سبب منطقي للتبديل من جسم مضاد لـ IL-5 إلى جسم مضاد لمستقبل IL-5 أو العكس؟ تختلف آلية العمل، ويرتبط benralizumab تقريباً مع استنفاد الحمضات في الدم بينما يقللها mepolizumab بشكل كبير ولكنه لا يستنفدها. ومع ذلك لم يلاحظ أي اختلاف في الفعالية في أي نتيجة (معدل التفاقم، وظائف الرئة). أحد التفسيرات المحتملة هو أن هذه الأجسام المضادة تمارس تأثيرها عن طريق تقليل تجمع الحمضات في نقي العظام وبالتالي تقليل التفاقم من خلال تقليل الحمضات المتاحة للتعديل في الشعب الهوائية.



## ٢.١١ حجب IL-4 و IL-13

يُعتقد أن السيتوكينات الأخرى من النوع 2 مثل IL-4 و IL-13 تساهم في مرض مجرى الهواء الحامضي من خلال تنظيم استجابات الخلايا اللمفاوية والخلايا النخوية والخلايا غير المكونة للدم. فيما يتعلق بالربو، من المعروف أن IL-4 يحفز تمايز خلايا التائية CD4 الساذجة إلى خلايا Th2 ويدفع تحول فئة الغلوبولين المناعي (Ig) إلى IgE و IgG1 في الخلايا البائية. يبدو أن IL-13 له دور أوسع في التنظيم المناعي والفاعلية في أمراض الحساسية مثل الربو القصبي. تُعرف مجموعة متنوعة من الخلايا المناعية وغير المناعية باسم منتجي IL-13، بما في ذلك الخلايا التائية والخلايا البدينة والخلايا القاعدية والخلايا المتغصنة والخلايا الكيراتينية. تم اقتراح IL-13 ليكون عاملاً كيميائياً، ومنشطاً، وعامل بقاء للحمضات. يعزز IL-13 الانتهاب

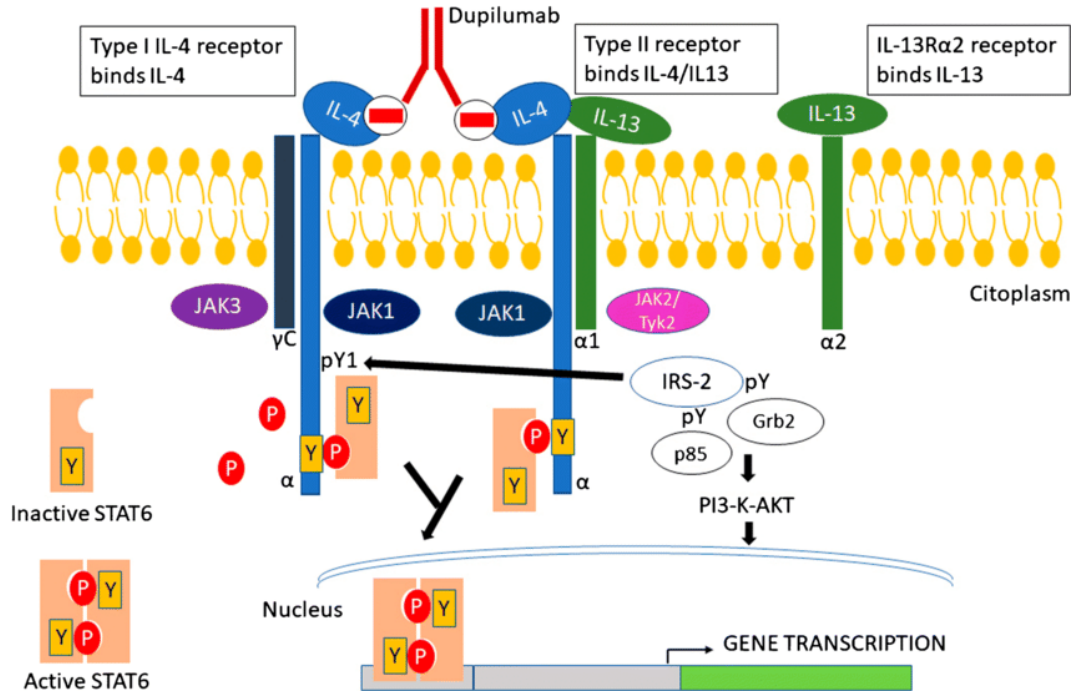
الحامضي جزئياً عن طريق تنظيم التعبير عن الكيماويات المرتبطة بـ CCR3 التي تجذب الحمضات. يحرض IL-13 أيضاً الكريات البيض وخلايا مجرى الهواء المقيمة للحث على إنتاج الكيموكينات المرتبطة بـ CCR4، والتي تزداد في مرضى الربو التحسسي. في حين أن الحمضات لا تعبر بشكل أساسي عن IL-13، فقد ثبت أنها تصنع هذا السيتوكين عند التحفيز باستخدام السيتوكينات IL-5 و GM-CSF. على هذا النحو، يمكن أن تساهم الحمضات في البيئة المكروية T2، مثل مجرى الهواء الربوي، في إنتاج IL-13.

إن سلسلة مستقبلات ربط السيتوكين لـ IL-4 هي IL-4R $\alpha$ ، والتي يتم التعبير عنها على نطاق واسع. يربط معقد IL-4/IL-4R $\alpha$  سلسلة مستقبلات ثانوية، إما IL-2R $\gamma$ c ( $\gamma$ c) أو IL-13R $\alpha$ 1. في المقابل، يحتوي مستقبل IL-13 على سلسلتي ربط منفصلتين؛ وهي IL-13R $\alpha$ 1 و IL-13R $\alpha$ 2. يتم تحديد تكوين النوع الأول أو النوع الثاني من مستقبلات IL-4 بعد تكوين معقد IL-4/IL-4R $\alpha$ ، في حين أن ارتباط IL-13 مع IL-13R $\alpha$ 1 أو IL-13R $\alpha$ 2 يحدد المستقبل الذي سيفعله IL-13. تم تطوير العلاجات المضادة لـ IL-13 لمنع السيتوكين IL-13 من الارتباط بـ IL-13R $\alpha$ 1 (IMA-026, tralokinumab)، ومن الارتباط بـ IL-4R $\alpha$  (IMA-638, lebrikizumab)، أو منع IL-4R $\alpha$  حيث يرتبط مع IL-4 و IL-13 (dupilumab)، وبالتالي يمنع إشارات IL-4 و IL-13. أظهرت دراسات تحدي مسببات الحساسية في البشر المصابين بالربو التحسسي الخفيف أن التداخل مع ارتباط IL-4R $\alpha$ ، ولكن ليس ارتباط IL-13R $\alpha$ 1، يخفف الاستجابة المتأخرة للربو الناجم عن الحساسية. في المقابل، لم يكن لأي من هذه الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المضادة لـ IL-13 أي تأثير على مستويات الحمضات في الدم أو الشعب الهوائية. لم تظهر دراسة ميكانيكية لـ lebrikizumab (IgG4) في الربو المعتدل إلى الشديد غير المتحكم فيه أي تغيير في أعداد الحمضات في الغشاء المخاطي للشعب الهوائية. ومع ذلك خفض ليبريكيزوماب التليف تحت الظهاري، وهو سمة من سمات إعادة تشكيل مجرى الهواء. توقف كل من برنامجي (IgG4) Tralukinumab و lebrikizumab بعد الفشل في المرحلتين 2 و 3 على التوالي. وصل Dupilumab (IgG4) إلى نقاط النهاية الأولية (حدوث تفاقم الربو، والتغير في FEV1 في المرضى الذين يعانون من تعداد الحمضات الأساسي في الدم لا يقل عن 300 من الحمضات لكل ميكرو لتر) لدراسات المرحلة 3 في البالغين والأطفال 12 عاماً فما فوق، مُظهراً مستويات مرتفعة من الحمضات في الدم بعد الحقن، والذي يُبرَّر على الأرجح بقمع إنتاج الكيموكين مما يؤدي إلى انخفاض تجنيد الحمضات الدموية في أنسجة الرئة.

## دوبيلوماب Dupilumab

Dupilumab عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة مضاد للإنترلوكين-4 بشري بالكامل، تمت الموافقة عليه مؤخراً لعلاج الربو الحامضي المتوسط إلى الشديد أو الربو المعتمد على الستيروئيد الفموي. إنه يحجب عمل إنترلوكين 4 وإنترلوكين 13، وهما وسطاء أساسيان في الالتهاب من النوع 2 .

شملت الدراسة الأولى التي أجريت على دوبيلوماب 52 مصاباً بالربو يعانون من الربو الحامضي الحاد وعدد الحمضات الأساسي في الدم أكثر من 300 خلية/ميكرو لتر أو الحمضات في البلغم  $< 3\%$  والذين عولجوا بجرعة متوسطة إلى عالية من ICS بالإضافة إلى LABA . تلقى المرضى دوبيلوماب (300 مغ SC) أو دواء وهمي أسبوعياً لمدة 12 أسبوعاً أو حتى حدوث نوبة. كان تصميم الدراسة محرضاً حيث توقف مرضى الربو عن تناول ناهضات بيتا طويلة المفعول (LABA) بحلول الأسبوع الرابع ثم تناقصت تدريجياً وتوقفت ICS في الأسابيع 6-9. ارتبط عقار Dupilumab بانخفاض بنسبة 87% في التفاقم مقارنةً بالدواء الوهمي كما أدى إلى تحسين وظائف الرئة وتقليل علامات التهاب Th2 .



اشتملت دراسة المرحلة الثانية b التالية على 769 مريضاً يعانون من الربو الحاد على ICS متوسط إلى مرتفع بالإضافة إلى LABA، بغض النظر عن تعداد الحمضات في الدم الأساسي. تلقوا 200 مغ أو 300 مغ من دواء دوبيلوماب أو الدواء الوهمي كل أسبوعين أو كل أربعة أسابيع لمدة إجمالية تبلغ 24 أسبوعاً. قام Dupilumab بتحسين FEV1 وخفض معدل التفاقم بشكل ملحوظ في إجمالي السكان وأيضاً في المجموعات الفرعية للمرضى الذين لديهم أقل أو أكثر من 300 حمضة / ميكرولتري. في تحليل لاحق لهذه الدراسة، تم إظهار التأثيرات الإيجابية لدوبيلوماب بغض النظر عن تكرار التفاقم في العام السابق، على الرغم من أن تأثيرات العلاج تميل إلى أن تكون أكبر مع زيادة عدد التفاقم في السنة السابقة لدخول الدراسة. في تحليل آخر لاحق للدراسة المذكورة أعلاه، ارتبط دوبيلوماب (200 مغ SC) كل أسبوعين أو كل أربعة أسابيع بتحسينات ذات مغزى سريرياً في السيطرة على الربو (وفقاً لتقييم ACQ-5) ونوعية الحياة (تم تقييمها بواسطة AQLQ)، بينما حسّن أعراض الربو أيضاً وقلل من فقدان الإنتاجية. في دراسة أخرى ذات تصميم مشابه، تم تعيين 1902 مريضاً يعانون من الربو الحاد غير المنضبط لتلقي دوبيلوماب (200 أو 300 مغ SC) أو دواء وهمي متطابق كل أسبوعين لمدة 52 أسبوعاً. أكدت الدراسة مرة أخرى التأثير الإيجابي لكلا الجرعتين في تقليل معدل التفاقم السنوي وتحسين وظائف الرئة. هذه التأثيرات على الرغم من ملاحظتها بغض النظر عن الحمضات الأساسية في الدم، كانت أكبر في أولئك الذين لديهم < 300 خلية / ميكرولتري.

كما هو الحال مع الأجسام المضادة لـ IL-5، تم تقييم Dupilumab فيما يتعلق بفعاليتها في تقليل OCS في مرضى الربو المصابين بالربو المعتمد على الستيروئيد الفموي. وفقاً لذلك، تلقى 210 مريضاً دوبيلوماب (300 مغ) أو دواء وهمي كل أسبوعين لمدة 24 أسبوعاً. تم تخفيض جرعات الستيروئيد الفموية من الأسبوع الرابع إلى الأسبوع 20 ثم بقيت بجرعة ثابتة لمدة أربعة أسابيع أخرى. خفض Dupilumab جرعة الستيروئيد القشري الفموي بنسبة 70% مقارنة بانخفاض بنسبة 42% مع الدواء الوهمي، وفي نفس الوقت خفض معدل التفاقم بنسبة 59% مقارنة بالدواء الوهمي؛ لوحظ هذا التأثير على الرغم من انخفاض جرعة OCS كما أنه حسن وظائف الرئة بشكل ملحوظ. في دراسات Castro et al. و Rabe et al. لوحظ وجود فرط حامضي عابر في عدد قليل من المرضى الذين عولجوا بدوبيلوماب.

خلص تحليل تلوي شمل 3369 مصاباً بالربو من خمس دراسات إلى أن العلاج باستخدام الدوبيلوماب كان فعالاً في الحد من التفاقم وتحسين وظائف الرئة وأعراض الربو والتحكم في الربو ونوعية الحياة. كان Dupilumab آمناً وجيد التحمل، وكان التأثير الضار الأكثر شيوعاً هو تفاعلات موقع الحقن. غالباً ما يكون التهاب الجيوب المزمن المصحوب بالبوليبات الأنفية (CRSwNP) من الأمراض المصاحبة للربو الحامضي الحاد. في تحليل مجموعة فرعية لدراسة شملت مرضى CRSwNP الذين تلقوا دوبيلوماب كعلاج



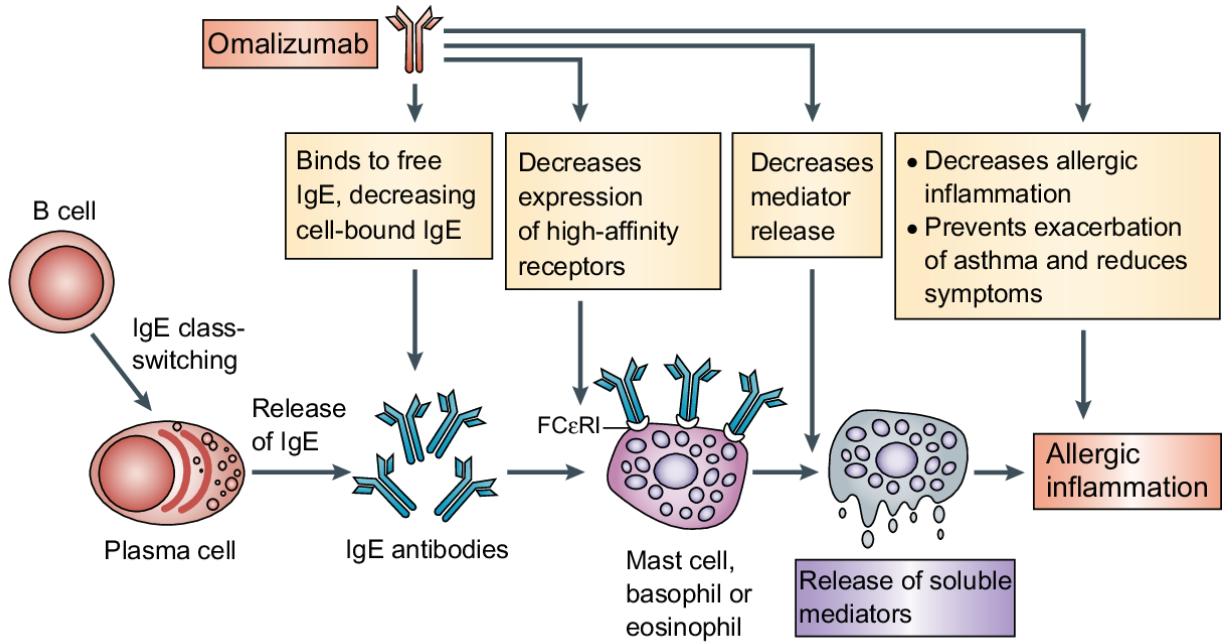
إضافي مع البخاخ الأنفي من موميتازون فورات، أظهر المرضى المصابون بالربو تحسناً ليس فقط في عبء البوليبات الأنفية ولكن أيضاً في السيطرة على الربو ونوعية الحياة ووظيفة الرئة.

## ١٢. استهداف IgE في الربو الحاد

بينما لم يعد علاجاً جديداً للربو الحاد، كان أوماليزوماب أول جسم مضاد وحيد النسيلة يستخدم في علاج الربو. يرتبط Omalizumab مع IgE الحر ويمنع IgE من الارتباط بمستقبلاته عالية الألفة (FcεRI). تمت الموافقة عليه مبدئياً لعلاج الربو التحسسي المعتدل إلى الشديد، والذي تم تحديده بواسطة التأتب (وجود IgE النوعي الدائم على الاختبار الجلدي أو المصلي) ومستوى إجمالي لـ IgE في المصل بين 30 و 700 وحدة دولية / مل. في دراسة مبكرة من المرحلة الثالثة من RDBPC لـ 525 مصاباً بالربو المستمر التحسسي على ICS المحدد بواسطة معايير NHLBI EPR-2 السابقة، قلل أوماليزوماب تحت الجلد كل أسبوعين أو أربعة أسابيع من تفاقم الربو واستخدام الأدوية الإنقاذية. في تجربة RDBPC كبيرة أخرى لـ 546 من البالغين المصابين بالربو التحسسي المستمر، العرضيين على الرغم من أخذ ICS، أوماليزوماب تحت الجلد كل 2 أو 4 أسابيع يقلل أيضاً من تفاقم الربو خلال مرحلة الستيروئيد المستقرة لمدة 16 أسبوعاً ومرحلة خفض جرعة الستيروئيد اللاحقة لمدة 12 أسبوعاً. في دراسة RDBPC شملت 246 مريضاً لديهم ربو تحسسي حاد على ICS عالي الجرعة، سمحت جرعة عالية من أوماليزوماب تحت الجلد كل 4 أسابيع لمدة 32 أسبوعاً، بتخفيض جرعة ICS دون حدوث سوء في السيطرة على الربو. ومع ذلك، لم يكن هؤلاء المرضى على أي وحدات تحكم إضافية. هذه المحاولات لـ "التميط الظاهري" للربو على أساس وجود التأتب ومستوى IgE، لم تكن تنبؤية جداً لاستجابة أوماليزوماب.

أظهرت دراسة RDBPC أكثر حداثة لـ 850 مصاباً بالربو الحاد، والتي تم تعريفها على أنها غير مضبوطة بشكل كافٍ على الرغم من العلاج بجرعة عالية من ICS بالإضافة إلى LABA مع نسبة 17٪ على CS الجهازية، أن علاج omalizumab لمدة 48 أسبوعاً قلل من التفاقم بنسبة 25٪ وحسّن من درجة جودة الحياة في الربو، ولكن دون تأثير على الأعراض أو وظائف الرئة. نظراً للفعالية المتواضعة الملحوظة وتطور العلامات الحيوية فيما يتجاوز IgE والتأتب، تم إجراء تحليل لاحق لهذه الدراسة، وقسم المرضى على مستويات خط الأساس من المؤشرات الحيوية الالتهابية من النوع 2، وخاصة الحمضات في الدم، FeNO، وبريوستين المصل. هؤلاء المرضى الذين لديهم مستويات أعلى من القيم المتوسطة لهذه المؤشرات الحيوية لديهم انخفاض أكبر في التفاقم من أولئك المصابين بالربو الحاد دون ارتفاعات في هذه المؤشرات الحيوية. ومع ذلك، لم تتأثر الاختلافات في النتائج الأخرى (الأعراض أو وظائف الرئة) بهذا النهج.

في حين أن هذه الدراسات تشير إلى أن أوماليزوماب فعال في مجموعة فرعية من الربو التحسسي الحاد، ربما بشكل خاص في أولئك الذين يعانون من التهاب مستمر من النوع 2، فإن المخاوف بشأن الحساسية المفرطة ومخاطر القلب والأوعية الدموية والتكلفة ونقص الفعالية لدى بعض المرضى تشير إلى أن هناك حاجة إلى علاجات أخرى. تشير إرشادات ERS / ATS حول الربو الحاد إلى أنه يمكن اعتبار مضادات IgE في المرضى الذين يعانون من الربو التحسسي الشديد، على الرغم من أن درجة التحسن والأدلة التي تدعمها في الربو الحاد المحدد في الإرشادات كانت متواضعة. حللت مراجعة كوكرين المجموعة الفرعية من المرضى الذين يتلقون OCS في 25 تجربة ربو على أوماليزوماب. على الرغم من أن مرضى الربو الذين يتلقون OCS قد يكون لديهم سيطرة أفضل على الربو أثناء تلقي أوماليزوماب، فإن جرعة الصيانة من OCS لا تتأثر بشكل كبير. وبالتالي، فإن فائدته في المرضى الذين يعتمدون على CS الجهازية غير واضحة.



### ١٣. استهداف مستقبلات محددة على الحمضات

#### ١.١٣ حجب CCR3

استهدفت الأساليب الأخرى لمنع هجرة الحمضات مستقبلات الكيمائيات القوية الحمضات. CCR3 هو المستقبل المشابه للجاذبات الكيمائية الرئيسية للحمضات البشرية، والتي تعبر عنها الحمضات ومهم لتوظيفها في الرئة من خلال ارتباطها بـ eotaxin. عدد من الكيموكينات الأخرى من عائلة البروتينات eotaxin، بما في ذلك RANTES؛ MIP-1؛ و MCP-2 و 3 و 4؛ العديد منها يكون مرتفع في حالة الربو ويرتبط بشدة

المرض، كما يرتبط أيضاً بـ CCR3. على الرغم من أن مسار CCR3-eotaxin مطلوب لجذب الحمضات، فإن مستقبل CCR3 موجود أيضاً في الخلايا الأخرى المعروفة بأن لها وظائف مستجيبة في الربو، بما في ذلك الخلايا القاعدية، والخلايا البدينة، وخلايا CD34+، والخلايا الظهارية للمجرى الهوائي، والخلايا التائية المنشطة. مع ارتباط CCR3 بالعديد من الخلايا والكيموكينات المشاركة في الربو والحساسية، يُفترض أن الحصار المفروض على هذا المستقبل قد يكون له تأثيرات ملحوظة في أمراض الحمضات.

AXP1275 هو مضاد لمستقبلات CCR3 تم تقييم فعاليته في نموذج الربو لتحدي مسببات الحساسية البشرية. تم استخدام نموذج المرض هذا على نطاق واسع لفحص فعالية أدوية الربو لأنه (1) يحاكي التعرض لمسببات الحساسية البيئية؛ (2) يؤدي إلى سلسلة من الأحداث الالتهابي، بما في ذلك الالتهاب الخلوي المتوسط بـ IgE و T2؛ (3) يعزز سمات محددة جيداً للربو مثل التهاب مجرى الهواء وتضيق القصبات وفرط استجابة مجرى الهواء الذي يستجيب للعلاج المضاد للالتهاب؛ و (4) تجارب أجريت على المصابين بالربو الخفيف الحساس للستيروئيد، مما يسمح بتقييم العلاج الاستقصائي دون التأثيرات المربكة للعلاج القياسي للربو. أدى نظام العلاج لمدة أسبوعين لمناهض CCR3 الفموي متبوعاً بتحدٍ من مسببات الحساسية المستنشقة في المصابين بالربو التحسسي الخفيف إلى ظهور ميل، ولكن لم يحدث انخفاض معتد به إحصائياً في الحمضات في مجرى الهواء الناجم عن مسببات الحساسية، مع عدم وجود تغيير في النتائج الفيزيولوجية للتضيق القصبي الناجم عن مسببات الحساسية. من المحتمل أن AXP1275 لم يكن موجوداً بتركيزات عالية بما يكفي لمنع انتقال الخلايا الناجم عن مسببات الحساسية، أو أن الكيماويات التي ترسل إشارات من خلال مستقبلات أخرى مثل CCR2 و CCR5 ساعدت في دفع تحدي هجرة الحمضات بعد مسببات الحساسية. ومع ذلك كان هناك تحسن كبير في فرط استجابة مجرى الهواء للميثاكولين. ومن المثير للاهتمام أن هذه النتائج تم إثباتها من خلال تجربة إكلينيكية أخرى باستخدام مضادات CCR3 الفموية في مرضى الربو والتهاب الشعب الهوائية الحامضي، مما يدل على أنه على الرغم من شغل المستقبلات بنسبة 90 %، لم يكن هناك تحسن في تعداد الحمضات في الدم أو المسالك الهوائية، ومع ذلك فقد كان هناك تحسن متواضع وذو دلالة إحصائية في methacholine PC20. تشير هذه الدراسات أسئلة حول دور CCR3 في فرط الحمضات في مجرى الهواء، وتشير إلى أن الآليات التي تتوسط CCR3 يمكن أن تكون عاملاً في فرط استجابة مجرى الهواء لمرضى الربو.

## ٢.١٣ حجب CCR3 وسلسلة بيتا المشتركة

مع التكرار الكبير في المستقبلات والكيموكينات المشاركة في توظيف الحمضات، قد يكون التحكم في مستويات الحمضات أكثر فعالية باستخدام نهج متعدد الأوجه يحجب في وقت واحد أكثر من مسار ميكانيكي. تم تطوير TPI ASM8 كدواء مكون من اثنين من أوليغونوكليوتيدات الفوسفوروثيوات المعدلة: TOP004، موجه ضد المستقبلات البشرية المشتركة بيتا ل-3 و IL-5 و GM-CSF؛ و TOP005، موجه ضد CCR3 البشري. تم تصميم oligodeoxynucleotides (ODNs) الفوسفوروثيوات لنقل مقاومة نوكلياز الخلية المدمرة، وبالتالي الحفاظ على السلامة الهيكلية داخل الخلايا مع تثبيط التعبير الجيني من خلال تشكيل مزدوجات منخفضة الاستقرار مع الحمض النووي الريبي التكميلي. تم اختبار TPI ASM8 في نموذج تحدي مسببات الحساسية البشرية للربو في البداية مع علاج لمدة أربعة أيام من 1500 ميكروغرام مرة واحدة يتم استنشاقها يومياً عن طريق البخاخات. تم تثبيط المستويات المستحثة بمسببات الحساسية لـ  $\beta c mRNA$  و CCR3 mRNA في الخلايا المشتقة من البلغم بواسطة TPI ASM8، مما يدل على التأثيرات الدوائية والتأثيرات المستهدفة. مقارنةً بالدواء الوهمي، قلل TPI ASM8 بشكل كبير من الاستجابة المبكرة لتضيق القصبات الربوي، مع وجود اتجاه مماثل في الاستجابة المتأخرة للربو. منع TPI ASM8 تدفق البلغم الحامضي الناجم عن مسببات الحساسية بنسبة 46% ووقف الزيادة في الخلايا الكلية بنسبة 63% بعد تحدي المواد المسببة للحساسية. أظهرت دراسة متابعة للجرعة والاستجابة مع علاج لمدة أربعة أيام من 1 و 2 و 4 ملغ مرتين يومياً و 8 ملغ مرة واحدة يومياً، باستخدام نفس نموذج تحدي مسببات الحساسية، تخفيفاً كبيراً لجميع النتائج الناجمة عن مسببات الحساسية، استجابات الربو المبكرة والمتأخرة، وحمضات البلغم، ومستوى البروتين الموجب للحمضات في مجرى الهواء (ECP)، وميثاكوئين PC20. أظهرت الدراسات التي أجريت على الأجسام المضادة أحادية النسيلة المضادة لـ CCR3 في نماذج الفئران أيضاً آثاراً واعدة لهذا المستحضر البيولوجي في تثبيط الالتهاب الحمضي في الأمراض التي تتوسطها الحمضات. أدى إعطاء الجسم المضاد لـ CCR3 في نموذج الفأر مع التهاب المعدة والأمعاء الحامضي إلى انخفاض ملحوظ في التهاب الجهاز الهضمي الحمضي ومظاهر المرض. كما شوهدت نتائج مماثلة في BAL وأنسجة الرئة لنماذج الفئران المصابة بالربو التي عولجت بمضاد CCR3.

## ٣.١٣ مناهضات CRTH2

إن الجزيء المتماثل للجاذب الكيميائي (CRTH2) هو مستقبل مقترن بالبروتين G يتم التعبير عنه بشكل انتقائي بواسطة الخلايا الليمفاوية T من النوع 2، والخلايا القاعدية، والحمضات، و ILC2s. يُفرز البروستاغلاندين D2 (PGD2) بواسطة الخلايا البدينة المنشطة ويرتبط بمستقبل CRTH2، مما يؤدي إلى

إطلاق IL-4 و IL-5 و IL-13 من خلايا Th2 ILC2s. بدأت الدراسات قبل السريرية واعدة، مع وجود مناهض CRTH2 انتقائي وقوي للغاية يقلل من فرط استجابة مجرى الهواء؛ وتحرر IL-4 و IL-5 و IL-13؛ وإنتاج مخاط مجرى الهواء وتسلل الكريات البيض. أدى ذلك إلى الاهتمام بتطوير مضادات CRTH2 كعلاج جديد للربو. في حين أن مضادات CRTH2 آمنة بشكل عام ويمكن تحملها جيداً لدى البشر، فقد أظهرت النتائج حتى الآن نتائج مختلطة. تم اختبار مضاد CRTH2 الفموي OC000459 الذي يتم تناوله مرتين يومياً في دراسة جماعية متوازنة مزدوجة التعمية يتم التحكم فيها عن طريق الفم لمرضى الربو الخالي من الستيروئيد مع الأعراض المستمرة. أظهرت نتائج تجربة الدراسة، تحسناً كبيراً في FEV1 بنسبة 9.2% للأشخاص الذين خضعوا لـ OC000459 مقابل 1.8% على الدواء الوهمي وانخفاض متوسط عدد الحمضات في البلغم من 2.1% إلى 0.7% بعد العلاج بـ OC000459. وبالمثل، وجد مضاد CRTH2 الفموي 502-ARRY في مرضى الربو التأتبي الخفيف تحسناً صغيراً ولكنه مهم في FEV1 مقارنةً بالدواء الوهمي، مع تحسينات في ACQ-7، واستخدام ناهض بيتا، وأيام خالية من الأعراض مقارنةً إلى الدواء الوهمي. Fevipiprant هو أحد مناهضات CRTH2 الفموية الذي أظهر نتائج واعدة في دراسة أحادية المركز للمرحلة الثانية شملت 61 مصاباً بالربو متوسط إلى شديد مع ارتفاع تعداد الحمضات في البلغم عند خط الأساس. أظهرت هذه التجربة انخفاضاً كبيراً في مستويات الحمضات في البلغم بعد المعالجة بـ fevipiprant، وانخفاض كبير في درجة ACQ-7 في المجموعة الفرعية ذات التحكم الضعيف. بناءً على هذه التجربة، تم إكمال دراستين لمرحلتين مكررتين من المرحلة الثالثة وهما LUSTER-1 و LUSTER-2، تهدف في المقام الأول إلى الحد من تفاقم الربو. تم الانتهاء من تجربتي LUSTER في الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 12 عاماً أو أكثر يعانون من الربو غير المنضبط على الرغم من العلاج المزدوج أو الثلاثي للربو، وتم اختيارهم عشوائياً إلى fevipiprant 150 mg مرة واحدة يومياً، أو fevipiprant 450 mg، أو دواء وهمي على 1:1:1، مع ثلثي المرضى الذين لديهم تعداد حامضي في الدم 250 خلية / ميكرو لتر أو أعلى. لم تتحقق نقطة نهاية الفعالية الأولية للمعدل السنوي لتفاقم الربو المعتدل إلى الشديد في أي من التجربتين، في أي من الجرعتين. أظهر التحليل المجمع لكلا الدراستين انخفاضاً بنسبة 14% في معدل التفاقم السنوي في السكان ذوي الخلايا الحمضية المرتفعة، مع انخفاض بنسبة 10% في إجمالي عدد السكان مع جرعة 150 مغ، وانخفاض بنسبة 23% و 22% على التوالي مع جرعة 450 مغ. لذلك، في حين أن النتائج مخيبة للأمل في مجموعة مرضى T2-high، فإن الانخفاض الإجمالي بنسبة 22% في معدل التفاقم عند الجرعة الأعلى يشير إلى أن fevipiprant قد يكون مفيداً في مجموعة T2-low.

## ١٤ . تنظيم الموت الخلوي المبرمج للحمضات

إن الليكتين الشبيه بالغلوبيولين المناعي المرتبط بحمض السياليك 8-(Siglec) هو مستقبل مثبت لسطح الخلية يتم التعبير عنه بشكل انتقائي على الحمضات البشرية (الشكل 1) والخلايا البدنية، وهو قيد التحقيق كهدف علاجي لعلاج الحساسية والأمراض الالتهابية. لقد ثبت أن ارتباط الجسم المضاد أحادي النسيلة بـ 8-Siglec (lirentelimab / AK002) يؤدي إلى موت الخلايا الحمضية التي تستعد للستوكين عن طريق السمية الخلوية المعتمدة على الجسم المضاد (ADCC). أظهرت التجارب في خلايا مجرى الهواء من مرضى الربو أن التعبير الجيني لـ 8-siglec يزيد في الربو، ويرتبط بالتعبير الجيني عن الحمضات والخلايا البدنية، ويرتبط عكسياً بمقاييس انسداد تدفق الهواء. علاوة على ذلك، عندما تعرضت خلايا مجرى الهواء لـ AK002 ex vivo، كان هناك انخفاض في عدد الحمضات. في التجارب السريرية، أدى النشاط المثبط بواسطة AK002 إلى تحسينات في أمراض الحساسية، بما في ذلك الشرى العفوي المزمن والتهاب المعدة الحامضي. لعلاج الربو، يبدو أن استهداف 8-Siglec هو استراتيجية معقولة لتقليل الحمضات في البلغم، مع فائدة إضافية تتمثل في تثبيط الخلايا البدنية الرئوية. التجارب الحالية تجري في المرضى الذين يعانون من التهاب المريء الحامضي (NCT04322708)، ولكن ليس في الربو في هذا الوقت. قدمت التجارب السريرية للمرحلة الثانية من AK200 (Lirentelimab) في المرضى الذين يعانون من التهاب المعدة الحامضي والتهاب الاثني عشر الحامضي الأجسام المضادة لـ 8-Siglec كعلاج محتمل لهؤلاء المرضى. أظهرت تقارير هذه التجربة أن متوسط النسبة المئوية للتغير في تعداد الحمضات المعدي المعوي كان 0.86%، وكان متوسط التغيير في مجموع نقاط الأعراض 0.48% ( $p < 0.001$ ).

## ١٥ . استهداف مسارات التدفق لـ T2 cytokines

### ١.١٥ GATA-3 DNzyme

يعد حظر المسارات المؤدية إلى إنتاج السيتوكينات من النوع 2 نهجاً واعداً آخر. يعزز عامل النسخ GATA-3 تطور الخلايا التائية الساذجة إلى خلايا Th2، ويحث بشكل مباشر على إنتاج السيتوكينات Th2 عن طريق تفعيل محرضات لـ IL-5 و IL-13. ينظم GATA-3 أيضاً أنواع الخلايا الأخرى المشاركة في الربو القصبي، بما في ذلك الخلايا البدنية، والحمضات، والخلايا القاعدية، والخلايا الظهارية. إن الدور المركزي لـ GATA-3 في المسارات المناعية الأساسية لتطوير استجابات الحساسية الالتهابية، وزيادة تعبيره بشكل ملحوظ في المسالك الهوائية لمرضى الربو، يدعم GATA-3 كهدف جديد للتدخل العلاجي في النوع 2 من الربو. إنزيمات الحمض النووي المكونة من 10 إلى 23 عائلة من فصيلة الحمض

النووي الريبوي (RNA) هي جزيئات الحمض النووي التحفيزية المفردة التي تحتوي على مجالين للتعرف على الركيزة التي تجمع بين خصوصية الاقتران بقاعدة الحمض النووي والمجال التحفيزي المركزي الذي يشق متواليات محددة في جزيء الرنا المرسل المستهدف. تم الإبلاغ عن أن الحمض النووي الخاص بـ GATA-3 مثل gd21 و hgd40 يمكن أن يقلل بشكل كبير من تعبير GATA-3 mRNA والربو التجريبي في الزجاج وفي الجسم الحي.

وأيضاً تم الإبلاغ عن أن أنزيمات GATA-3 ليس لها تأثيرات بعيدة عن الهدف، خاصة فيما يتعلق بالتنشيط غير المحدد للآليات المناعية الفطرية مثل تلك عبر TLR9، أو تنشيط مسار *NFκB*، أو إطلاق السيتوكينات المنشطة للالتهاب. استناداً إلى النتائج الإيجابية الإجمالية في النماذج الحيوانية، تم تطوير hgd40 المرشح لـ DNzyme الخاص بـ GATA-3 (ويسمى أيضاً SB010 للتركيبية الاستنشاقية) كنهج علاجي جديد لعلاج الربو التحسسي، وقد أظهر خصائص أمان وتحمل ممتازة في دراسات المرحلة الأولى قبل السريرية والسريرية. في دراسة ناجحة للمرحلة IIa في نموذج تحدي مسببات الحساسية في المصابين بالربو التحسسي الخفيف، خفف SB010 بشكل ملحوظ من تضيق القصبات الربوي المبكر والمتأخر بالاقتران مع انخفاض المؤشرات الحيوية المعتمدة على Th2 بما في ذلك فرط الحمضات في البلغم، وتريبتاز البلغم، ومستويات IL-5 في البلازما. يتم استكشاف GATA-3 DNzyme في أمراض مجرى الهواء الأخرى مثل مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD)، حيث أدى استنشاق 10 مغ SB010 لمدة 28 يوماً في مرضى الانسداد الرئوي المزمن إلى تقليل فرط الحمضات في البلغم مع وجود اتجاه إلى انخفاض مستويات IL-5. بشكل جماعي، تشير هذه الدراسات إلى أن الحمض النووي GATA-3 يمكن أن يكون نهجاً جديداً مهماً لعلاج مجموعة متنوعة من الأمراض الالتهابية المزمنة.

## ٢.١٥ مضادات TSLP

يتم إنتاج TSLP بواسطة الظهارة بعد التعرض للمنبهات الخارجية مثل الفيروسات والبكتيريا ومسببات الحساسية، ويؤدي إلى التهاب تحسسي من خلال الارتباط بمستقبل TSLP (TSLPR) على العديد من الخلايا المناعية، بما في ذلك الخلايا البدينة، الخلايا المتغصنة، والحمضات. يوجد TSLP في مستويات متزايدة داخل الغشاء المخاطي القصبي لمرضى الربو مقارنة بالأشخاص الطبيعيين، مع زيادة تعبير TSLP ضمن مجموعة فرعية من مرضى الربو الحاد على الرغم من الجرعات العالية من علاجات الستيروئيد القشري. يؤدي نقص TSLPR في الفئران إلى انخفاض تعبير ILC2 عن IL-5 و IL-13 وحمضات مجرى الهواء. يبدو أن TSLP و IL-33 يعملان بشكل متآزر ويعززان التعبير عن مستقبلات بعضهما البعض على ILC2s، مما يؤدي إلى زيادة التهاب التحسسي. منع TSLP في نموذج تحدي مسببات

الحساسية في الربو التحسسي الخفيف يثبط استجابات الربو المبكرة والمتأخرة التي تسببها الحساسية والالتهاب الحامضي. تشير هذه البيانات إلى أن حجب TSLP يمنع إفراز الخلايا المناعية للسيتوكينات المسببة للالتهابات، وقد يساعد أيضاً في منع تفاقم الربو وتحسين السيطرة على الربو. نظراً لنشاطه في وقت مبكر من سلسلة الالتهاب، فقد يكون حجب TSLP مناسباً لمجموعة كبيرة من المرضى الذين يعانون من الربو الحاد غير المنضبط. علاوة على ذلك، هناك دراسة حديثة أجراها كاباتا وآخرون أظهر أن التعبير العالي عن TSLP يرتبط بمقاومة الستيروئيد القشري في مرضى الربو الحاد. تقترح هذه الدراسة أن الحصار المفروض على TSLP يمكن أن يحسن مقاومة الستيروئيد القشري في مرضى الربو الحاد.

Tezepelumab هو الغلوبولين المناعي أحادي النسيلة G2 من الدرجة الأولى في فئته البشري بالكامل والذي يرتبط بشكل خاص بـ TSLP البشري ويمنع التفاعل مع مستقبلاته. منحت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) مؤخراً تصنيف "العلاج الثوري" لـ tezepelumab في المرضى الذين يعانون من الربو الحاد، دون النمط الظاهري الحامضي، والذين يتلقون الستيروئيدات القشرية السكرية المستنشقة / ناهضات بيتا 2 طويلة المفعول مع أو بدون الستيروئيدات القشرية السكرية الفموية وأدوات تحكم إضافية في الربو. يعتمد تعيين العلاج الثوري على بيانات مسار tezepelumab Phase IIb. أظهرت التجربة انخفاضاً سنوياً في معدل تفاقم الربو بنسبة 62% و 71% و 66% في مجموعات tezepelumab التي تتلقى إما 70 مغ أو 210 مغ كل أربعة أسابيع أو 280 مغ كل أسبوعين مقارنة مع الدواء الوهمي ( $p < 0.001$  لجميع المقارنات)، على التوالي. وقد لوحظت هذه النتائج بشكل مستقل عن عدد الحمضات في الدم الأساسي أو غيرها من المؤشرات الحيوية لالتهاب T2. أظهرت هذه التجربة أيضاً انخفاضاً كبيراً في معدل تفاقم الربو السنوي مقارنةً بالدواء الوهمي في مجموعة واسعة من مرضى الربو الحاد بغض النظر عن النمط الظاهري للمريض، بما في ذلك حالة العلامات الحيوية لـ T2. يتضمن برنامج tezepelumab تجارب إضافية مخططة تتعلق بالسلامة الميكانيكية وطويلة الأجل، ويبدو أنه علاج واعد لمجموعة واسعة من مرضى الربو. أظهر جزء من الجسم المضاد TSLP المستنشق، CSJ117، ، فعاليته أيضاً، وسيتم اختباره في تجربة إكلينيكية أكبر من المرحلة الثانية في المرضى الذين يعانون من الربو الشديد غير المنضبط (NCT04410523).



## ٣.١٥ مضادات IL-33

IL-33 هو سيتوكين الأرمين تفرزه ظهارة مجرى الهواء بعد التعرض لمحفزات خارجية مثل الفيروسات والبكتيريا والمواد المسببة للحساسية. يحث IL-33 على تمايز Th2 وإطلاق السيتوكينات بما في ذلك IL-4 و IL-5 و IL-13، وتفعيل ILC2s، التي تطلق بسرعة كميات كبيرة من IL-5 و IL-13. تعزز هذه السيتوكينات تنشيط وبقاء الخلايا البدينة، الحمضات، الخلايا القاعدية، وتتوسط المناعة الفطرية من النوع 2 والالتهابات التحسسية في الرئتين. كانت مستويات IL-33 في مرضى الربو مقارنةً بمجموعة التحكم أعلى بشكل ملحوظ في الدم المحيطي، وكانت مستويات IL-33 مرتبطة سلباً ب FEV1 وترتبط بشكل إيجابي بشدة الربو. وقد أدى ذلك إلى الاهتمام بالعوامل البيولوجية المضادة لـ IL-33 كعلاجات مستقبلية محتملة.

كانت الدراسات المبكرة على الحيوانات التي استهدفت IL-33 مشجعة، مع انخفاض فرط الحمضات في السائل القصي السخي واستجابة مجرى الهواء المفرط للميثاكولين. كانت الدراسات السريرية للمرحلة الثانية مخيبة للأمل حتى الآن. SAR440340 عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة IgG4P بشري ضد IL-33 تم اختباره في تجربة رباعية الأذرع وعشوائية ومزدوجة التعمية خاضعة للتحكم الوهمي، وتجربة إثبات المفهوم لمدة 12 أسبوعاً مقابل علاج أحادي بـ SAR440340، ودوبيلوماب، وبالاقتران مع دوبيلوماب، في مرضى الربو المعتدل إلى الشديد غير المنضبط على الرغم من العلاج بـ ICS / LABA. تم تحمل العلاج بـ SAR440340 جيداً، وقلل العلاج بشكل كبير من نسبة فقدان السيطرة على الربو (LOAC) مقارنةً بالدواء الوهمي، بالإضافة إلى تحسين FEV1 في 12 أسبوعاً. ومع ذلك كان لدوبيلوماب وحده تأثير تحسن أكبر على كل من أحداث LOAC وتحسين FEV1، مع عدم وجود تحسن إضافي مع العلاج المركب. لذلك فمن غير المرجح أن ينتقل SAR440340 إلى المرحلة الثالثة من الدراسات السريرية للربو. وبالمثل، Etokimab هو جسم مضاد آخر لـ IL-33 أكمل تجربة سريرية من المرحلة 2a، في 25 مريضاً بالغاً يعانون من الربو الحاد الحامضي على الرغم من العلاج بـ ICS / LABA (الحمضات في الدم  $\leq 300$  / مل)، تم اختيارهم عشوائياً لتلقي إما 300 مغ من إيتوكيماب أو الدواء الوهمي. أظهرت النتائج تحسناً في FEV1 (الحد الأقصى بنسبة 11% في FEV1 مقارنةً بالدواء الوهمي في اليوم 64) وانخفاض مستوى الحمضات في الدم (الحد الأقصى بنسبة 46% في FEV1 مقارنةً بالدواء الوهمي في اليوم 64)؛ ولم يتم التخطيط لمزيد من الدراسات. في حين تم الآن التخلي عن الأجسام المضادة لـ IL-33 إلى حد كبير في الربو، لا تزال التجارب جارية في أمراض الحساسية الأخرى بما في ذلك حساسية الفول السوداني والتهاب الجلد التأتبي.

## ٤.١٥ استهداف ILC2s

تعد الخلايا اللمفاوية الفطرية من المجموعة 2 (ILC2s) جزءاً من عائلة من الخلايا التي تفتقر إلى المستقبلات النوعية للمستضدات وترتبط بالاستجابات المناعية الفطرية والتكيفية في التسبب في أمراض الحساسية. تم العثور على ILC2 في الشعب الهوائية والأمعاء والجلد والدم، مع زيادة أعداد ILC2 في دم المرضى الذين يعانون من أمراض الحساسية مثل الربو والتهاب الأنف التحسسي والتهاب الجلد التأتبي. تم الإبلاغ عن تراكمات من ILC2s في مواقع الالتهاب الحمضي: في الآفات الحادة في التهاب الجلد التأتبي، في الممرات الهوائية العلوية داخل الغشاء المخاطي المصاب و polys في التهاب الجيوب المزمن؛ في الانصباب الجنبي الحامضي من استرواح الصدر التلقائي الأولي؛ وعلى الأخص في الممرات الهوائية السفلية، تم الكشف عن أعداد أكبر من ILC2 في بلغم المرضى المصابين بالربو الحاد مقارنة بالربو الخفيف على الرغم من جرعة عالية من العلاج بالستيروئيد القشري الفموي. يتم تعريف ILC2 البشري عادةً على أنه lineage IL-7Rα<sup>+</sup>NKp44<sup>-</sup>CD25<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup>CRTH2<sup>+</sup>.

ILC2s هي مصدر مهم لل سيتوكينات T2 التي تسبب الالتهاب التحسسي. استجابةً للتعرض لمسببات الحساسية، الطفيلية أو العدوى الفيروسية، تطلق الظهارة القصبية السيتوكينات IL-25 و IL-33، والليمفوبويتين للحمية الصعترية (TSLP)، مما يؤدي إلى تنشيط ILC2. بمجرد تنشيطها، تتكاثر خلايا ILC2 بسرعة وتنتج IL-4 cytokines Th2 و IL-5 و IL-6 و IL-9 و IL-13 بكميات وفيرة في غياب خلايا CD4<sup>+</sup>T. هناك حاجة لإفراز IL-4 من أجل تمايز Th2، وتكاثر الخلايا البائية، وتنشيط الخلايا البدينة. وجدت الدراسات البشرية زيادات في ILC2s المنشط في الشعب الهوائية لمرضى الربو من 7 إلى 24 ساعة بعد تحدي استنشاق مسببات الحساسية، مع زيادة خلايا CD4<sup>+</sup>T في البلغم في 24 إلى 48 ساعة بعد تحدي مسببات الحساسية. يعتبر تنشيط ILC2 وإطلاق السيتوكين الناتج عن Th2 الآن حدثاً رئيسياً في الأمراض الالتهابية من النوع 2، مع إنتاج وإطلاق IL-5 مما أدى إلى فرط الحمضات، و IL-13 مما أدى إلى إنتاج المخاط في مجرى الهواء وإعادة تشكيله، و IL-9 لتعزيز تضخم الخلية الكأسية وكثرة الخلايا البدينة. هذا يوضح أن ILC2s حاسمة في تطوير أمراض الحساسية. يمكن أن يكون لاستهداف واستنفاد ILC2 قيمة علاجية كبيرة، حيث إن استهداف التهاب T2 في المنبع قد يوفر خيارات علاجية إضافية لمرضى الربو غير الحامضي.

## ١٦. بعض النهج المستقصاة في الربو الخفيف من النوع 2

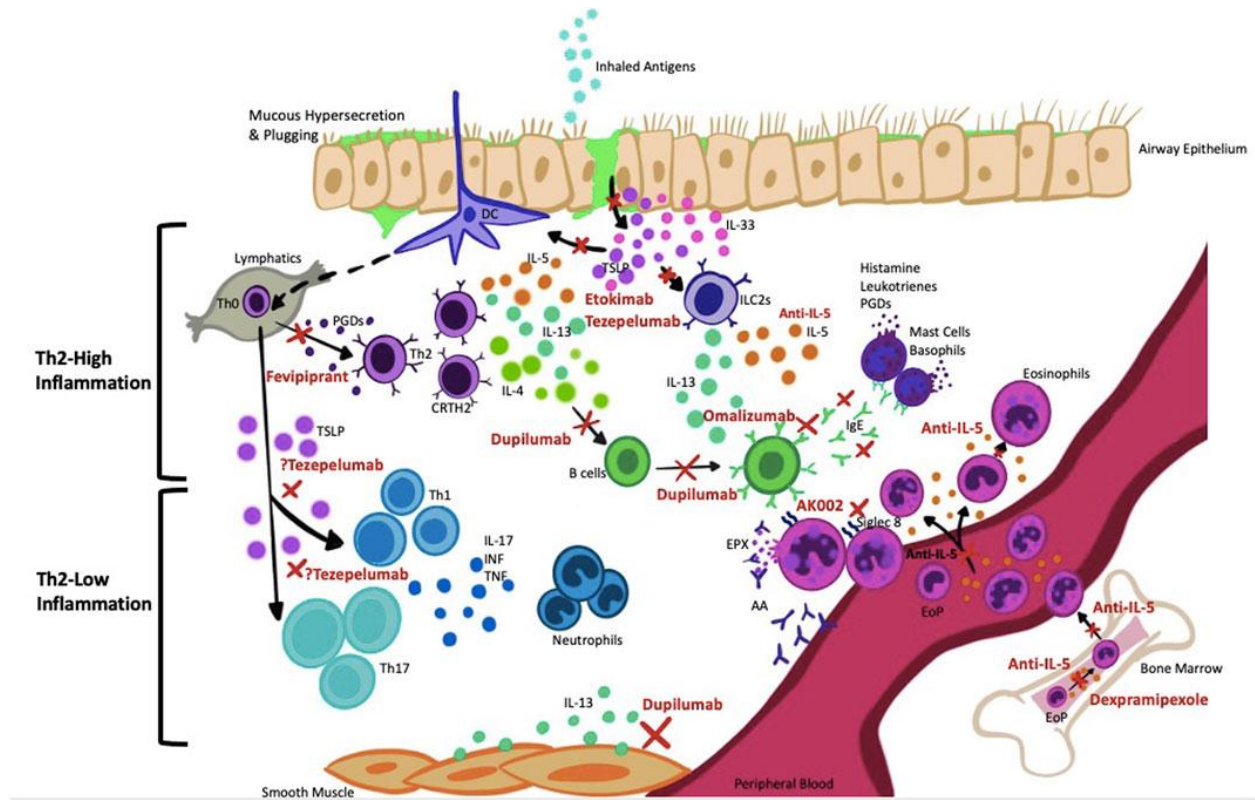
بينما تشير الدراسات السابقة إلى أن الأجسام المضادة أحادية النسيلة التي تستهدف IgE و IL-5 و IL-4 و IL-13 قد تكون فعالة لبعض مرضى الربو الحاد الذين لديهم دليل على التهاب من النوع 2، فإن ما يقرب من نصف مرضى الربو ليس لديهم التهاب من النوع 2. وهكذا كانت المسارات الأخرى أهدافاً للعلاج، خاصةً في مجموعة سكانية شديدة المرض غير خاضعة للسيطرة دون دليل على التهاب من النوع 2 ("النوع 2، الربو الخفيف"). ومع ذلك تم تحديد عدد قليل جداً من الأهداف. على الرغم من أن مضادات TNF فعالة للغاية في التهاب المفاصل الروماتيزمي، إلا أن الدراسات التي أجريت على الربو لم تُظهر فعاليتها باستمرار، كما أن معدل الفعالية إلى السلامة غير مقبولة، مما حد من تطوير المزيد من الأدوية التي تستهدف TNF- $\alpha$  في حالات الربو الحاد.

تنتج الخلايا التائية المساعدة 17 (Th17) اثنان من السيتوكينات (IL-17A و IL-17F) التي تجند العدلات بشكل غير مباشر. استهدفت إحدى الدراسات مستقبل IL-17 في الربو الحاد. لم يُظهر العلاج بـ brodalumab، وهو جسم مضاد لمستقبل IL-17 (يمنع ارتباط المستقبل بـ IL-17A و IL-17F وأيضاً IL-17E/IL-25) في 322 مصاباً بالربو الحاد في تجربة RDBPC أي اختلافات علاجية مقارنة بالدواء الوهمي. شوهد الحد الأدنى من التحسينات في استجابات ACQ فقط في مجموعة فرعية قابلة للعكس (تحسن ما بعد موسم القصبات < 20%)، لكن التجميع الفرعي بواسطة العدلات في الدم أو الحمضات لم يؤثر على النتائج. فشلت دراسة متابعة المرحلة 2b التي استهدفت المجموعة الفرعية عالية القابلية للانعكاس في إظهار أي فاعلية، وتم إيقاف الدراسة.

قد يكون وجود العدلات في مجرى الهواء مهماً في التسبب في الربو الحاد. CXCR2، وهو مستقبل لـ IL-8، وهو عامل جذب كيميائي قوي للعدلات، كان هدفاً علاجياً في حالات الربو الحاد. في دراسة RDBPC، تلقى 34 مصاباً بالربو الحاد مع عدلات البلغم < 40%، تلقوا SCG527123 وهو مضاد لمستقبلات CXCR2 الانتقائي، أو دواء وهمي يومياً لمدة 4 أسابيع. على الرغم من الانخفاض في عدد العدلات في الدم والبلغم وانخفاض حالات التفاقم الخفيفة، لم تُلاحظ أي فوائد سريرية أخرى.

في حين أن المضادات الحيوية من زمرة الماكروليدات حاصلة على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعلاج الالتهابات البكتيرية، إلا أن استخدامها في علاج الربو / الربو الحاد ما يزال موضع دراسة. في العديد من أمراض المجاري التنفسية المزمنة بالعدلات، مثل مرض الانسداد الرئوي المزمن المعرض للتفاقم، وتوسع القصبات في غير التليف الكيسي، والتهاب القصيبات، فإن العلاج بجرعات منخفضة من

الماكروليدات، مثل أزيثروميسين وإريثروميسين، يقلل من التفاقم. تمت دراسة العلاج بالماكروليدات أيضاً في مرضى الربو الحاد مع التفاقم المتكررة. في تجربة RDBPC لـ 109 مصابين بالربو الشديد المعرضين للتفاقم ولكن مع وجود أدلة منخفضة على التهاب من النوع 2 على أساس انخفاض FeNO، تمت إضافة أزيثروميسين يومياً إلى مزيج ICS / LABA لمدة 6 أشهر. إن معدل التفاقم الشديد وعدوى الجهاز التنفسي السفلي التي لا تحتاج إلى علاج بالمضادات الحيوية لم تكن مختلفة بين مجموعتي الأزيثروميسين والدواء الوهمي. ومع ذلك، عند التحليل الفرعي في تحليل لاحق، كان للمجموعة الفرعية الربوية الشديدة مع أقل دليل على أي التهاب من النوع 2 (غير موجود / انخفاض الحمضات وانخفاض FeNO) معدل أقل من التفاقم والالتهابات مقارنة بالدواء الوهمي. ومع ذلك فإن الأعداد الصغيرة والتحليل اللاحق يجعل هذه النتائج أقل قوة. حتى تتوفر المزيد من البيانات، تشير إرشادات ERS / ATS إلى أن الأطباء لا يستخدمون المضادات الحيوية من زمرة الماكروليدات لعلاج الربو الحاد بسبب المخاوف بشأن تطوير مقاومة عليها والفوائد السريرية غير المؤكدة.



## ١٧. مثبطات المناعة البديلة في الربو الحاد

تمت دراسة مثبطات المناعة، مثل الميثوتريكسات، لقدرتها على تحييد الستيروئيد في الربو المعتمد على CS الجهازية لسنوات عديدة. ومع ذلك تم إجراء جميع دراسات هذه العوامل قبل أن تصبح ICSs (و LABAs) علاجاً سائداً للربو، وقبل أي مفهوم للنمط الظاهري. لذلك لا تزال قابليتها للتطبيق اليوم غير واضحة. في 31 مصاباً بالربو احتاجوا إلى بريدنيزون يومياً (متوسط الجرعة = 26.8 مغ / يوم، لمدة 4.7 سنوات)، مكن العلاج طويل الأمد بالميثوتريكسات لمدة 18-28 شهراً من خفض جرعة بريدنيزون إلى 6.3 مغ / يوم، وتحسين نتائج FEV1 وأعراض الربو. على النقيض من ذلك في تجربة RDBPC لمدة 13 أسبوعاً على الميثوتريكسات في العضل أسبوعياً في 19 مريضاً يعانون من الربو الشديد المعتمد على CS، لم يلاحظ أي اختلافات بين الميثوتريكسات والعلاج الوهمي. في مراجعة قاعدة بيانات كوكرين لـ10 تجارب معشاة لـ185 مصاباً بالربو المعتمد على CS، حيث تمت إضافة الميثوتريكسات إلى العلاج المعتاد لمدة 12 أسبوعاً على الأقل، كان هناك انخفاض طفيف في جرعة CS الفموية لصالح الميثوتريكسات ولكن لم يلاحظ أي اختلاف في FEV1 والسمية الكبدية ظهرت بشكل متكرر أكثر مع الميثوتريكسات. بناءً على هذه البيانات الدنيا ونقص البيانات الحديثة في المرضى الذين عولجوا بـICS/LABA ونقص أي دراسات في النمط الظاهري، لا توصي إرشادات ERS / ATS بشأن الربو الحاد باستخدام الميثوتريكسات في البالغين المصابين بالربو الشديد. إذا تم استخدام الميثوتريكسات، توصي الإرشادات باستخدامه في المراكز المتخصصة لدى المرضى الذين يحتاجون إلى OCS يومياً وأن الاختبارات (بما في ذلك CBC مع الصيغة، ووظائف الكبد، والكرياتينين)، والأشعة السينية للصدر، و DLCO تكون مطلوبة قبل بدء العلاج وعند الانتهاء منه.

في دراسة رصدية أجريت على 19 مريضاً تمت إحالتهم لتقييم حالة الربو الحاد الناتج عن CS، كان لدى 10 مرضى تشوهات غير متناسقة في تصوير CT للصدر وخضعوا لخزعات تنظيرية صدرية بمساعدة الفيديو. أظهره إمرضية هذه الحالات العشر نتائج متوافقة مع الربو (فرط الحمضات، تضخم الخلايا الكأسية)، ولكنه أظهر أيضاً أوراماً حبيبية خلالية غير تنخرية ذات تردد عالٍ (70%) من التاريخ الشخصي أو العائلي لمرض شبيه بالمناعة الذاتية، يُطلق عليه "الورم الحبيبي الربوي". من بين مرضى الورم الحبيبي الربوي هؤلاء الذين عولجوا بعوامل بديلة، مثل الأزاثيوبرين، أو حمض الميكوفينوليك، أو ميثوتريكسات، أو إنفليكسيماب، أظهر 90% انخفاض في متطلبات CS وتحسن أو حفاظ على FEV1 على الرغم من جرعات CS المنخفضة. بينما لا توجد تجارب RDBPC في الورم الحبيبي الربوي، كانت هذه الدراسة هي الأولى التي تشير إلى أن بعض المصابين بالربو الحاد قد يكون لديهم شكل من أشكال الربو المناعي الذاتي ويستفيدون من العلاجات المثبطة للمناعة التي لم تستخدم سابقاً في علاج الربو. من الواضح أن هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات.

على مدار العقد الماضي، تم تقييم العلاجات المضادة لـ IL-5 بعناية وهي الآن مقبولة على نطاق واسع لعلاج الربو الحامضي. بينما تمت الموافقة على العلاج المضاد لـ IL-5 على نطاق واسع لعلاج الربو الحامضي، فإن التخفيف من التغيرات الالتهابية والفيزيولوجية واسعة النطاق بعد اختبار الحساسية يشير إلى أن منع CCR3 و IL-3 و GM-CSF هي أيضاً أهداف مهمة لتدبير الربو التحسسي. أدت الأبحاث الحديثة في الفيزيولوجيا المرضية الكامنة للربو، ومساهمة الخلايا الالتهابية الأخرى، والفهم المحسن لآليات المنبع إلى تطوير علاجات جديدة أخرى. تم توجيه علاجات الربو هذه ضد إنترلوكين 4 / إنترلوكين 13، ومضادات CRTH2، ومحور IL3/5/GM-CSF، وإمكانية تحسين السيطرة على الربو لمرضى الربو الحاد.

1. National Heart, Lung, and Blood Institute (US). Guidelines for the diagnosis and management of asthma: expert panel report 3 [Internet]. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services; 2007 [cited 2015 Nov 11]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>.
2. Chung KF, Wenzel S; European Respiratory Society/American Thoracic Society Severe Asthma International Guidelines Task Force. From the authors: International European Respiratory Society/American Thoracic Society guidelines on severe asthma. *Eur Respir J* 2014;44:1378-9.
3. Wenzel SE, Busse WW; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Severe asthma: lessons from the Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119: 14-21.
4. Brown HM. Treatment of chronic asthma with prednisolone; significance of eosinophils in the sputum. *Lancet* 1958;2:1245-7.
5. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 1999;353:2213-4.
6. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
7. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985-93.
8. Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM, Barker CS, Yang YH, Donnelly S, et al. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:15858-63.
9. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:388-95.

10. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:647- 654.e10.
11. Corren J, Lemanske RF Jr, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-98.
12. Chibana K, Trudeau JB, Mustovich AT, Hu H, Zhao J, Balzar S, et al. IL-13 induced increases in nitrite levels are primarily driven by increases in inducible nitric oxide synthase as compared with effects on arginases in human primary bronchial epithelial cells. *Clin Exp Allergy* 2008;38:936-46.
13. Dweik RA, Sorkness RL, Wenzel S, Hammel J, Curran-Everett D, Comhair SA, et al. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1033-41.
14. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, 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;370:1422-31.
15. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455-66.
16. Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:308-14.
17. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.
18. Boehringer Ingelheim GmbH (DE). Asthma: U.S. FDA approves new indication for SPIRIVA® Respimat® [Internet]. [cited 2015 Nov 11] Available from: [http://us.boehringer-ingelheim.com/news\\_events/press\\_releases/press\\_release\\_archive/2015/fda-approves-boehringer-ingelheims-spiriva-respimat-maintenance-treatment-asthma-adults-adolescents.html](http://us.boehringer-ingelheim.com/news_events/press_releases/press_release_archive/2015/fda-approves-boehringer-ingelheims-spiriva-respimat-maintenance-treatment-asthma-adults-adolescents.html).



19. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. Global Initiative for Asthma; 2015 [updated 2015 Apr; accessed 2015 Oct 17]. Available from: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2015.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf).
20. Evans DJ, Kew KM, Anderson DE, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus higher dose ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD011437.
21. Anderson DE, Kew KM, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus the same dose of ICS alone for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD011397.
22. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116-24.
23. Castro M, Rubin A, Laviolette M, Hanania NA, Armstrong B, Cox G. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:65-70.
24. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, et al. Bronchial thermoplasty: long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1295-302.
25. Pretolani M, Dombret MC, Thabut G, Knap D, Hamidi F, Debray MP, et al. Reduction of airway smooth muscle mass by bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1452-4.
26. Chakir J, Haj-Salem I, Gras D, Joubert P, Beaudoin ÈL, Biardel S, et al. Effects of bronchial thermoplasty on airway smooth muscle and collagen deposition in asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1612-8.
27. Denner DR, Doeing DC, Hogarth DK, Dugan K, Naureckas ET, White SR. Airway inflammation after bronchial thermoplasty for severe asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1302-9.

28. Torrego A, Solà I, Munoz AM, Roqué I Figuls M, Yepes-Nuñez JJ, Alonso-Coello P, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3:CD009910.
29. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.
30. Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti- IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-61.
31. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötval J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:632-8.
32. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:573-82.
33. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:804-11.
34. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD003559.
35. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003559.
36. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:101-8.
37. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218-24.
38. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:315-23.

39. Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, Lutter R, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. Severe adult-onset asthma: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:336-41.
40. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341-51.
41. Shen, Z.J.; Malter, J.S. Determinants of eosinophil survival and apoptotic cell death. *Apoptosis* **2015**, 20, 224–234
42. Esnault, S.; Kelly, E.A.; Shen, Z.J.; Johansson, M.W.; Malter, J.S.; Jarjour, N.N. IL-3 Maintains Activation of the p90S6K/RPS6 Pathway and Increases Translation in Human Eosinophils. *J. Immunol.* **2015**, 195, 2529–2539
43. Tai, P.C.; Sun, L.; Spry, C.J. Effects of IL-5, granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and IL-3 on the survival of human blood eosinophils in vitro. *Clin. Exp. Immunol.* **1991**, 85, 312–316
44. Fujisawa, T.; Abu-Ghazaleh, R.; Kita, H.; Sanderson, C.J.; Gleich, G.J. Regulatory effect of cytokines on eosinophil degranulation. *J. Immunol.* **1990**, 144, 642–646.
45. Horie, S.; Gleich, G.J.; Kita, H. Cytokines directly induce degranulation and superoxide production from human eosinophils. *J. Allergy Clin. Immunol.* **1996**, 98, 371–381.
46. Reimert, C.M.; Skov, P.S.; Poulsen, L.K. A microtiter assay for activation of eosinophils. Simultaneous monitoring of eosinophil adhesion and degranulation. *Allergy* **1998**, 53, 129–138
47. Esnault, S.; Johansson, M.W.; Kelly, E.A.; Koenderman, L.; Mosher, D.F.; Jarjour, N.N. IL-3 up-regulates and activates human eosinophil CD32 and  $\alpha$ <sub>M</sub>2 integrin causing degranulation. *Clin. Exp. Allergy* **2017**, 47, 488–498.
48. Spencer, L.A.; Bonjour, K.; Melo, R.C.; Weller, P.F. Eosinophil secretion of granule-derived cytokines. *Front. Immunol.* **2014**, 5, 496
49. Martinez-Moczygemba, M.; Huston, D.P. Biology of common beta receptor-signaling cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2003**, 112, 653–665, quiz 66.

50. Bagnasco, D.; Ferrando, M.; Varricchi, G.; Puggioni, F.; Passalacqua, G.; Canonica, G.W. Anti-Interleukin 5 (IL-5) and IL-5Ra Biological Drugs: Efficacy, Safety, and Future Perspectives in Severe Eosinophilic Asthma. *Front. Med.* **2017**, *4*, 135.
51. Pavord, I.D.; Korn, S.; Howarth, P.; Bleecker, E.R.; Buhl, R.; Keene, O.N.; Ortega, H.; Chanez, P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **2012**, *380*, 651–659.
52. Ortega, H.G.; Liu, M.C.; Pavord, I.D.; Brusselle, G.G.; FitzGerald, J.M.; Chetta, A.; Humbert, M.; Katz, L.E.; Keene, O.N.; Yancey, S.W.; et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 1198–1207.
53. Bel, E.H.; Wenzel, S.E.; Thompson, P.J.; Prazma, C.M.; Keene, O.N.; Yancey, S.W.; Ortega, H.G.; Pavord, I.D. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 1189–1197.
54. Bernstein, J.A.; Virchow, J.C.; Murphy, K.; Maspero, J.F.; Jacobs, J.; Adir, Y.; Humbert, M.; Castro, M.; Marsteller, D.A.; McElhattan, J.; et al. Effect of fixed-dose subcutaneous reslizumab on asthma exacerbations in patients with severe uncontrolled asthma and corticosteroid sparing in patients with oral corticosteroid-dependent asthma: Results from two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir. Med.* **2020**, *8*, 461–474.
55. Kolbeck, R.; Kozhich, A.; Koike, M.; Peng, L.; Andersson, C.K.; Damschroder, M.M.; Reed, J.L.; Woods, R.; Dall'Acqua, W.W.; Stephens, G.L.; et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2010**, *125*, 1344–1353.e2.
56. Mukherjee, M.; Lim, H.F.; Thomas, S.; Miller, D.; Kjarsgaard, M.; Tan, B.; Sehmi, R.; Khalidi, N.; Nair, P. Airway autoimmune responses in severe eosinophilic asthma following low-dose Mepolizumab therapy. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* **2017**, *13*, 1–6.
57. Ghazi, A.; Trikha, A.; Calhoun, W.J. Benralizumab—a humanized mAb to IL-5R<sub>α</sub> with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity—A novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin. Biol. Ther.* **2012**, *12*, 113–118.

58. Bleecker, E.R.; FitzGerald, J.M.; Chanez, P.; Papi, A.; Weinstein, S.F.; Barker, P.; Sproule, S.; Gilmartin, G.; Aurivillius, M.; Werkström, V.; et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): A randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* **2016**, *388*, 2115–2127.
59. FitzGerald, J.M.; Bleecker, E.R.; Nair, P.; Korn, S.; Ohta, K.; Lommatzsch, M.; Ferguson, G.T.; Busse, W.W.; Barker, P.; Sproule, S.; et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* **2016**, *388*, 2128–2141.
60. Nair, P.; Barker, P.; Goldman, M. Glucocorticoid Sparing of Benralizumab in Asthma. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *377*, 1205.
61. Ferguson, G.T.; FitzGerald, J.M.; Bleecker, E.R.; Laviolette, M.; Bernstein, D.; LaForce, C.; Mansfield, L.; Barker, P.; Wu, Y.; Jison, M.; et al. Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* **2017**, *5*, 568–576.
- Busse, W.; Chupp, G.; Nagase, H.; Albers, F.C.; Doyle, S.; Shen, Q.; Bratton, D.J.; Gunsoy, N.B. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2019**, *143*, 190–200.e20.
62. Bourdin, A.; Husereau, D.; Molinari, N.; Golam, S.; Siddiqui, M.K.; Lindner, L.; Xu, X. Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: A systematic review. *Eur. Respir. J.* **2018**, *52*, 1801393
63. Asquith, K.L.; Ramshaw, H.S.; Hansbro, P.M.; Beagley, K.W.; Lopez, A.F.; Foster, P.S. The IL-3/IL-5/GM-CSF common receptor plays a pivotal role in the regulation of Th2 immunity and allergic airway inflammation. *J. Immunol.* **2008**, *180*, 1199–1206
64. Panousis, C.; Dhagat, U.; Edwards, K.M.; Rayzman, V.; Hardy, M.P.; Braley, H.; Gauvreau, G.M.; Hercus, T.R.; Smith, S.; Sehmi, R.; et al. CSL311, a novel, potent,

- therapeutic monoclonal antibody for the treatment of diseases mediated by the common  $\alpha$  chain of the IL-3, GM-CSF and IL-5 receptors. *MAbs* **2016**, 8, 436–453.
65. Yip, K.H.; Wilson, N.J.; Pant, H.; Brown, C.L.; Busfield, S.; Ng, M.; Alhamdoosh, M.; Woodman, N.; Schembri, M.; Tumes, D.J.; et al. Anti- $\alpha$  mAb CSL311 inhibits human nasal polyp pathophysiology in a humanized mouse xenograft model. *Allergy* **2020**, 75, 475–478
66. Junttila, I.S.; Mizukami, K.; Dickensheets, H.; Meier-Schellersheim, M.; Yamane, H.; Donnelly, R.P.; Paul, W.E. Tuning sensitivity to IL-4 and IL-13: Differential expression of IL-4 $\alpha$ , IL-13 $\alpha$ 1, and  $\gamma$  regulates relative cytokine sensitivity. *J. Exp. Med.* **2008**, 205, 2595–2608
67. Minty, A.; Chalon, P.; Derocq, J.M.; Dumont, X.; Guillemot, J.C.; Kaghad, M.; Labit, C.; Leplatois, P.; Liauzun, P.; Miloux, B.; et al. Interleukin-13 is a new human lymphokine regulating inflammatory and immune responses. *Nature* **1993**, 362, 248–250.
68. 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.
69. Seys, S.F.; Grabowski, M.; Adriaensen, W.; Decraene, A.; Dilissen, E.; Vanoirbeek, J.A.; Dupont, L.J.; Ceuppens, J.L.; Bullens, D.M. Sputum cytokine mapping reveals an ‘IL-5, IL-17A, IL-25-high’ pattern associated with poorly controlled asthma. *Clin. Exp. Allergy* **2013**, 43, 1009–1017.
70. Pouliquen, I.J.; Kornmann, O.; Barton, S.V.; Price, J.A.; Ortega, H.G. Characterization of the relationship between dose and blood eosinophil response following subcutaneous administration of mepolizumab. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **2015**, 53, 1015–1027.
71. Pavord, I.D.; Korn, S.; Howarth, P.; Bleecker, E.R.; Buhl, R.; Keene, O.N.; Ortega, H.; Chanez, P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **2012**, 380, 651–659.
72. Fowler, S.J.; Tavernier, G.; Niven, R. High blood eosinophil counts predict sputum eosinophilia in patients with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2015**, 135, 822–824.

73. Wagener, A.H.; de Nijs, S.B.; Lutter, R.; Sousa, A.R.; Weersink, E.J.; Bel, E.H.; Sterk, P.J. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax* **2015**, *70*, 115–120.
74. Hastie, A.T.; Moore, W.C.; Li, H.; Rector, B.M.; Ortega, V.E.; Pascual, R.M.; Peters, S.P.; Meyers, D.A.; Bleecker, E.R.; National Heart, L.; et al. Biomarker surrogates do not accurately predict sputum eosinophil and neutrophil percentages in asthmatic subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2013**, *132*, 72–80.
75. Korevaar, D.A.; Westerhof, G.A.; Wang, J.; Cohen, J.F.; Spijker, R.; Sterk, P.J.; Bel, E.H.; Bossuyt, P.M. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* **2015**, *3*, 290–300.
76. Ullmann, N.; Bossley, C.J.; Fleming, L.; Silvestri, M.; Bush, A.; Saglani, S. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma. *Allergy* **2013**, *68*, 402–406.
77. Yancey, S.W.; Keene, O.N.; Albers, F.C.; Ortega, H.; Bates, S.; Bleecker, E.R.; Pavord, I. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2017**, *140*, 1509–1518.
78. Katz, L.E.; Gleich, G.J.; Hartley, B.F.; Yancey, S.W.; Ortega, H.G. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2014**, *11*, 531–536.
79. Dweik, R.A.; Boggs, P.B.; Erzurum, S.C.; Irvin, C.G.; Leigh, M.W.; Lundberg, J.O.; Olin, A.C.; Plummer, A.L.; Taylor, D.R.; American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: Interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2011**, *184*, 602–615.
80. Kostikas, K.; Minas, M.; Papaioannou, A.I.; Papiris, S.; Dweik, R.A. Exhaled nitric oxide in asthma in adults: The end is the beginning? *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 1423–1431

81. Zuiker, R.G.; Boot, J.D.; Calderon, C.; Piantone, A.; Petty, K.; de Kam, M.; Diamant, Z. Sputum induction with hypertonic saline reduces fractional exhaled nitric oxide in chronic smokers and non-smokers. *Respir. Med.* **2010**, *104*, 917–920.
82. Tseliou, E.; Bessa, V.; Hillas, G.; Delimpoura, V.; Papadaki, G.; Roussos, C.; Papiris, S.; Bakakos, P.; Loukides, S. Exhaled nitric oxide and exhaled breath condensate pH in severe refractory asthma. *Chest* **2010**, *138*, 107–113.
83. Haldar, P.; Brightling, C.E.; Hargadon, B.; Gupta, S.; Monteiro, W.; Sousa, A.; Marshall, R.P.; Bradding, P.; Green, R.H.; Wardlaw, A.J.; et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* **2009**, *360*, 973–984.
84. Diamant, Z.; Vijverberg, S.; Alving, K.; Bakirtas, A.; Bjermer, L.; Custovic, A.; Dahlen, S.E.; Gaga, M.; Gerth van Wijk, R.; Del Giacco, S.; et al. Towards clinically applicable biomarkers for asthma—An EAACI position paper. *Allergy* **2019**
85. Brinkman, P.; van de Pol, M.A.; Gerritsen, M.G.; Bos, L.D.; Dekker, T.; Smids, B.S.; Sinha, A.; Majoor, C.J.; Sneeboer, M.M.; Knobel, H.H.; et al. Exhaled breath profiles in the monitoring of loss of control and clinical recovery in asthma. *Clin. Exp. Allergy* **2017**, *47*, 1159–1169.
86. Schleich, F.N.; Zanella, D.; Stefanuto, P.H.; Bessonov, K.; Smolinska, A.; Dallinga, J.W.; Henket, M.; Paulus, V.; Guissard, F.; Gra\_, S.; et al. Exhaled Volatile Organic Compounds are Able to Discriminate between Neutrophilic and Eosinophilic Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2019**.
87. Simpson, J.L.; Yang, I.A.; Upham, J.W.; Reynolds, P.N.; Hodge, S.; James, A.L.; Jenkins, C.; Peters, M.J.; Jia, G.; Holweg, C.T.; et al. Periostin levels and eosinophilic inflammation in poorly-controlled asthma. *BMC Pulm. Med.* **2016**, *16*, 67.
88. Lefaudeux, D.; De Meulder, B.; Loza, M.J.; Pe\_er, N.; Rowe, A.; Baribaud, F.; Bansal, A.T.; Lutter, R.; Sousa, A.R.; Corfield, J.; et al. U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2017**, *139*, 1797–1807.



89. Wu, W.; Bleecker, E.; Moore, W.; Busse, W.W.; Castro, M.; Chung, K.F.; Calhoun, W.J.; Erzurum, S.; Gaston, B.; Israel, E.; et al. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2014**, *133*, 1280–1288.
90. Buhl, R.; Humbert, M.; Bjermer, L.; Chanez, P.; Heaney, L.G.; Pavord, I.; Quirce, S.; Virchow, J.C.; Holgate, S.; expert group of the European Consensus Meeting for Severe Eosinophilic Asthma. Severe eosinophilic asthma: A roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* **2017**.
91. 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.; et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* **2000**, *356*, 2144–2148.
92. 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.
93. 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.