# Az alarminokat célzó biológiai terápiák növekvő szerepe COPD-ben

Celli BR, Anzueto A, Singh D, et al.
The Emerging Role of Alarmin-Targeting Biologics in the Treatment of Patients With COPD
*Chest* 2025; 167(5): 1346-1355.

A COPD-ben gyulladás van jelen, ami általános vélemény szerint szerepet játszik a betegség patogenezisében és kórlefolyásában. A leggyakoribb gyulladásos mintázatra a neutrofil granulociták, a makrofágok, valamint Th1 és CD8+ T limfociták számának emelkedése jellemző. Néhány esetben a perifériás vérben megnő az eozinofil sejtszám, ez az endotípus jobban reagál inhalációs kortikoszteroidokra (ICS). COPD-ben az anti-IL5 terápia kevésbé hatékony ugyanolyan mértékű eozinofil jelenlét esetében, mint asztmában, ami kétségessé teszi COPD-ben az eozinofilek betegséget hajtó („driver") szerepét. Az epithelium eredetű alarminok – például az IL-33, az IL-25 vagy a TSLP (thymic stromal lymphopoietin) – triggerelni tudják mind a Th1, mind a Th2 gyulladást, amit állatkísérletek és genetikai vizsgálatok igazoltak. Ezek a citokinek túlzott mértékben expresszálódnak COPD-ben. Ezek az ismeretek indították el a 2. és 3. fázisú klinikai vizsgálatokat az itepekimabbal, egy monoklonális IL-33 elleni antitesttel és a tezepelumabbal, egy TSLP elleni antitesttel.

Ma a COPD meghatározó gyógyszeres kezelése a LABA (hosszú hatású béta2-agonista), a LAMA (hosszú hatású antimuszkarin) és bizonyos esetekben az ICS (inhalációs kortikoszteroid). Emellett a terápia mellett, ami adott esetben kiegészülhet makrolid antibiotikummal (azithromycin) és/vagy foszfodiészteráz-4 gátló gyógyszerekkel (roflumilast) is, sok beteg tünetes marad és/vagy a betegség ismételt heveny fellobbanásában szenved. A betegség heterogenitása és a patofiziológiájának korlátozott ismerete nehezíti a kezelést. Bár jelenleg a COPD patobiológiai útvonalait kevéssé ismerjük, és ebből következően csak kevés feno- és endotípust ismerünk (pl. gyors légzésfunkció vesztők, eozinofil típusúak, gyakran exacerbálók, légúti tünetesek, emphysemásak), az új biológiai terápiák lehetőséget adhatnak arra, hogy jelentős számú betegnél kontrollálhassuk a súlyos kórlefolyást.

A jelen áttekintő közlemény a COPD gyulladásos folyamatait tárgyalja, különös tekintettel a 2-es típusú gyulladásos folyamatokra, melyek számos beteg esetében megfigyelhetők és potenciális lehetőséget biztosítanak a biológiai terápiák számára. A közlemény a PUBMED-ben 2024 áprilisáig megjelent publikációk kiértékelésén alapult.

## A GYULLADÁS HETEROGENITÁSA COPD-BEN

A COPD gyulladásos mintázatát dominálóan neutrofil sejtek, CD8+ T limfociták és alveoláris makrofágok jellemzik. A betegek 20–40%-ánál a köpetben és a perifériás vérben eozinofília mutatható ki, őket T2 endotípusként azonosították, és a kezelésre (pl. ICS-re) specifikus választ adnak. A leggyakoribb gyulladásos min-

tázat az emelkedett neutrofil sejtszámmal járó inflammosoma aktiváció. Eddig nem volt evidencia arra vonatkozóan, hogy az erre az útvonalra ható biológiai terápia szignifikáns előnnyel járna. Bár baktériumok, vírusok és gombák perifériás eosinopeniát okozhatnak, néhány COPD-ben szenvedő beteg esetében akut exacerbáció során eozinofília mutatható ki. A légúti mikrobiom is befolyásolhatja az alapvető gyulladásos fenotípust, beleértve a makrofágokat, az IL-17-et és az interferont, melyek potenciális irányítói lehetnek a terápiának.

Az asztma eozinofil fenotípusában hatékony anti-IL-5 kezelés a COPD-ben végzett nagy klinikai vizsgálatokban nem fejtett ki jelentős terápiás hatást. Feltételezhető, hogy COPD-ben a 2-es típusú gyulladásos kaszkád más elemei is szereppel bírnak. Ez magyarázható azzal is, hogy az IL-4 és IL-13 kulcsszereplői a T2-es típusú gyulladásnak, melyek hozzájárulnak a 2-es típusú gyulladásos sejtek, így az eozinofilek mozgósítása és aktiválása révén a remodellinghez és a tüdőparenchyma destrukciójához. Ezen túlmenően a 2-es típusú gyulladás génexpressziójának széles profilja figyelhető meg a köpetben és a hörgőkefemintában eozinofil fenotípusú COPD-ben, amelyek az eozinofil sejtek hajtó („driver") hatásán túlmutató patomechanizmusra utalnak.

Az epitheliális citokin alarmin további citokinek, az IL-33 és a TSLP termelését fokozza, melyek az 1-es és a 2-es típusú gyulladásra egyaránt hatnak, és mindkettő jelen van genetikailag COPD-ben. Az epithelium bármely eredetű károsodásának (partikulumok, gyulladás, oxidatív stressz, mikróba) hatására felszabaduló IL-33 a természetes immunitás diszregulációját okozza, és hat a T2 típusú immunitásra is. Ekkor az IL-33 a redukált formájában van még csak jelen, ami az IL-33 ST-2 receptorához kötődik és az interleukin-1 receptor járulékos fehérjéjével (IL-1-RAP) komplexet képezve intracelluláris szignál révén proinflammációs választ vált ki. Az ST-2 konstitucionálisan fokozottan expresszálódik többek között a szöveti rezidens immunsejteken, a hízósejteken, a 2-es típusú természetes („innate") lymphoid sejteken, a regulatorikus T limfocitákon, az eozinofil sejteken és az endothel sejteken. Az IL-33 említett kötődése az ST-2 receptoron sejtes folyamatokhoz (pl. a sejt proliferációja és túlélése) és gyulladásos citokin expresszióhoz vezet. A kötődést követő „downstream" effektus a T1, a T2 és a T3 (IL-17) sejtekre egyaránt hatással van.

Az IL-33-ra adott specifikus válasz sejttípusonként eltér, a Th2 sejtek IL-4-et, IL-5-öt és IL-13-at szekretálnak, a makrofágok a 2-es típusú gyulladás alternatívan aktivált fenotípusa felé térnek el, az eozinofil sejtek degranulálódnak és reaktív oxigénszármazékokat bocsátanak ki. Az IL-33 a neutrofil sejtek migrációjára és a kemotaxisra hatva a neutrofil válaszban is részt tud venni. A dohányzás növeli az ST-2 receptorok számát a neutrofil sejteken és a makrofágokon és downregulálja az eozinofil vonalat. Az ST-2-nek van szolubilis formája is, ami meg tudja kötni az IL-33-at, ezt követően a redukált IL-33 oxidált formába transzformálódik, ami remodellinget, az epithelium védekezőképességének csökkenését és fokozott váladékszekréciót okoz.

Az IL-33 releváns szerepét a COPD patogenezisében egérmodelleken igazolták. Az exogén IL-33 egerekben légúti gyulladást, eozinofil infiltrációt, az epitheliális sejtek hypertrophiáját és a nyákszekréció fokozódását okozza. A dohányfüstnek kitett egerek tüdejében az IL-33 és a TSLP fokozott expresszióját figyelték meg. Ez a jelenség anti-IL-33 kezeléssel javítható volt. Fontos megállapítás, hogy COPD-ben az IL-33 és az ST-2 fokozott expressziója mutatható ki. Genetikai vizsgálatok igazolták, hogy IL-33 hiányban csökken a COPD kockázata, míg ennek és az IL1RL1 variánsoknak a fokozott jelenléte növeli a COPD-re való hajlamot.

COPD-ben emelkedett a TSLP szint, ami dohányzás hatására fokozza a légúti obstrukció kockázatát. A TSLP expresszió vírusinfekció esetén is emelkedik, ami alátámasztja a TSLP szerepét a COPD akut exacerbációjában. A TSLP

**1. táblázat:** Biológiai terápiák klinikai vizsgálatai COPD-ben

| Gyógyszer | Célpont | Vizsgálatok | Eredmények |
|---|---|---|---|
| ***2-es típusú gyulladásra ható szerek*** | | | |
| Mepolizumab | IL-5 | Fázis-3 METREX/METREO | Lezárult: Exacerbációk gyakorisága csak azoknál csökkent, akiknél nagyon magas volt a vér eozinofil sejtszáma |
| | | Fázis-3 MATINEE | Folyamatban van |
| Benralizumab | IL-5 receptor | Fázis-2a | Lezárult: Nem csökkent az exacerbációk gyakorisága |
| | | Fázis-3 GALATHEA/TERRANOVA | Lezárult: Nem csökkent az exacerbációk gyakorisága |
| | | Fázis-3 RESOLUTE | Folyamatban van |
| Dupilumab | IL-IRα (IL-4 és IL-13) | Fázis-3 BOREAS | Lezárult:<br>- szignifikánsan csökkent a mérsékelten súlyos / súlyos akut COPD exacerbációk száma az 52 hetes megfigyelés alatt<br>- szignifikánsan javult a légzésfunkció, az életminőség és a tüneti pontszám |
| | | Fázis 3 NOTUS | Folyamatban van |
| ***Alarminokra ható szerek*** | | | |
| Itepekimab | IL-33 | Fázis-2 | Lezárult: Az exacerbációk gyakorisága csökkent és javult a légzésfunkció azoknál a betegeknél, akik csak korábban dohányoztak |
| | | Fázis-3 AERIFY-1/2/3/4 | Folyamatban van |
| Tozorakimab | IL-33 | Fázis-2 FRONTIER-4 | Folyamatban van |
| | | Fázis-3 TITANIA | Folyamatban van |
| | | Fázis-3 OBERON | Folyamatban van |
| Astegolimab | ST-2 | Fázis-2a COPD-ST2OP | Folyamatban van |
| | | Fázis-2 | Folyamatban van |
| | | Fázis-3 ARNASA | Folyamatban van |
| Tezepelumab | TSLP | Fázis-2a COURSE | Lezárult:<br>- a mérsékelten súlyos / súlyos exacerbációs ráta nem szignifikáns mértékben csökkent a placebóhoz képest<br>- nagyobb exacerbációs ráta csökkenés azoknál, akiknél a kiindulási eozinofil sejtszám legalább 150 sejt/mikroliter |
| | | Fázis-2 UPSTREAM COPD | Folyamatban van |

genotípusainak társulása légzésfunkciós eltérésekkel, a COPD specifikus fenotípusaival mutat összefüggést.

## A DOHÁNYZÁSI STÁTUSZ A COPD BETEGSÉGBEN ÉS A TERÁPIÁBAN

A magas jövedelmű országokban a COPD legfontosabb kiváltó oka a dohányzás. A toxikus füstök belégzése a COPD eltérő manifesztációjához vezet. A dohányzással összefüggő COPD-t a rosszabb prognózisára és nehezebb kezelhetőségére tekintettel külön fenotípusnak jelölik[1]. Bár a dohányzás elhagyása lassítja a légzésfunkció-vesztés mértékét, de az továbbra is megmarad, mint ahogy megmarad az akut exacerbáció fokozott kockázata is. A dohányzás negatív hatással van az ICS és a makrolidek terápiás hatékonyságára is.

Érdekes eredményeket mutattak az anti-IL-5 és anti-IL-33 antitestekkel végzett fázis-2 vizsgálatok. Azoknál a közepesen súlyos/súlyos COPD-s betegeknél, akik aktuálisan is dohányoztak, szignifikánsan kisebb volt az itepekimab (IL-33 elleni humán monoklonális antitest) hatékonysága, mint a csak korábban dohányzóknál[2].

Ennek az lehet a magyarázata, hogy a cigarettafüst számos proinflammatorikus hatással rendelkezik, de az is lehet, hogy a dohányfüst beavatkozik az IL-33 gének átírásába, vagy oxidáció révén inaktiválja az IL-33 fehérjét.

A METREX vizsgálatban a kiegészítő mepolizumab kezelés hatását vizsgálták eozinofíliával járó COPD-ben. Bár a különbség a placebóval szemben statisztikailag nem volt szignifikáns, a mepolizumab kockázatcsökkentő hatása a korábban dohányzóknál kifejezettebb volt, mint az aktuálisan dohányzóknál (21% vs. 13%)[3].

A biológiai terápiákkal folytatott vizsgálatokban klinikailag szignifikáns nem kívánatos hatást nem észleltek. A jóval nagyobb mértékben biológiai szerekkel kezelt asztma esetében sem fordultak elő ezeknek a gyógyszereknek érdemi mellékhatásai.

## JÖVŐBELI KILÁTÁSOK

A COPD exacerbáció – különösen a súlyos – komoly morbiditással és mortalitással jár. A betegek jelentős részénél a jelenlegi terápiával nem érhető el tünetmentesség. A COPD patofiziológiájának egyre jobb megismerésével lehetővé vált olyan terápiák kifejlesztése, melyek célzottan hatnak a betegség mélyében zajló folyamatokra. Számos klinikai vizsgálat van folyamatban, melyek segíthetik a COPD célzott kezelésének megvalósulását a közeli jövőben (1. táblázat).

Két fázis-3 vizsgálat az IL-5-öt célzó kezeléssel már befejeződött, kettő folyamatban van[4,5]. Egyéb 2-es típusú gyulladásra ható szerek klinikai vizsgálatai vonzónak tűnnek. A közelmúltban befejezett 52 hetes fázis-3 vizsgálatban (BOREAS) a dupilumab (IL-4 és IL-13 ellenes antitest) mérsékelten súlyos/súlyos exacerbációban szenvedő COPD-s betegeknél ≥300/µl vér eozinofil sejtszám esetén 30%-kal csökkentette az exacerbációkat, javította a légzésfunkciót, az életminőséget és a légúti tüneteket a LABA/LAMA/ICS-sel vagy ICS kontraindikációja esetén a LABA/LAMA-val szemben[6].

Miután az alarminok mind a T2-es, mind a T1-es útvonalat befolyásolják, felmerült az alarminok gátlásának a lehetősége is COPD-ben. A tezepelumabbal egy fázis-2b hatékonysági és biztonsági vizsgálat zajlik mérsékelten súlyos/súlyos COPD-ben (COURSE).

*A referens megjegyzése:*
*A 2025-ös ERS-en a 293-as szekcióban Dave Singh további klinikai vizsgálatokat sorolt fel. Ezek az IL-33 elleni antitestekkel (itepekimab: AERIFY-1, AERIFY-2; tozorakimab: TITANIA, OBERON, MIRANDA), valamint az ST2-elleni antitesttel (astegolimab: ALIENTO, ARNASA) zajlottak. A vizsgálatok ellentmondó eredményeket mutatnak, ami az előadó szerint a COPD heterogenitására hívja fel a figyelmet.* ■

## IRODALOM


1. Oelsner EC, Balte PP, Bhatt SP, et al. Lung function decline in former smokers and low-intensity current smokers: a secondary data analysis of the NHLBI Pooled Cohorts Study. *Lancet Respir Med* 2020; 8(1): 34-44.

2. Rabe KF, Celli BR, Wechsler ME, et al. Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD: a genetic association study and randomised, double-blind, phase 2a trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(11): 1288-1298.

3. US Food and Drug Administration (FDA). FDA Briefing Document: Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee Meeting. July 25, 2018. FDA website. Accessed March 16, 2023. https://www.fda.gov/media/114447/download

4. Mepolizumab as add-on treatment in participants with COPD characterized by frequent exacerbations and eosinophil level (MATINEE). ClinicalTrials.gov identifier: NCT04133909. Updated December 11, 2024. Accessed March 31, 2025. https://clinicaltrials. gov/study/NCT04133909.

5. Efficacy and safety of benralizumab in moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with a history of frequent exacerbations (RESOLUTE). ClinicalTrials.gov identifier: NCT04053634. Updated March 25, 2025. Accessed March 31, 2025. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04053634.

6. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation indicated by eosinophil counts. *N Engl J Med* 2023; 389(3): 205-214.



Referálta:
Dr. med. habil. Balikó Zoltán, PhD
PTE KK. I. sz. Belgyógyászati Klinika
Pulmonológiai tanszék, Pécs