

## Úloha vybraných chemokinů a cytokinů v patogenezi exogenních alergických alveolitid

MUDr. Šterclová Martina, Ph.D.

*Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN*

Pro exogenní alergické alveolitidy (EAA) je typické postižení plicního parenchymu, které vzniká v příčinné souvislosti s opakovanou inhalační expozicí organickým antigenům u geneticky predisponovaného jedince. Prognosticky závažnou podskupinu tvoří pacienti s fibrotickým plicním postižením na podkladě EAA. Pokud nabyde EAA progredujícího fenotypu, blíží se prognóza pacientů prognóze nemocných s idiopatickou plicní fibrózou (IPF) s průměrným přežitím 2-5 let.

Základním léčebným opatřením u nemocných s EAA je zamezení dalšího kontaktu s vyvolávajícím inhalačním antigenem. V české populaci nejsme při jeho detekci úspěšní cca u 1/3 nemocných. Expozici antigenu provází adaptivní humorální odpověď s tvorbou specifických imunoglobulinů G (IgG). Fyziologického rozmezí koncentrací specifických IgG je pro jednotlivé antigeny individuální. Většina českých nemocných je exponována více než jednomu inhalačnímu antigenu. Další možností detekce zdroje expozice představuje stanovené sérologické odpovědi na antigenní extrakt, připravený ze vzorků odebraných v suspektním prostředí konkrétního pacienta.

Výzkum patogeneze zejména fibrotických EAA může sloužit jako základ pro nové léčebné metody. Cytokinové a chemokinové prostředí u nemocných s fibrotickou EAA a IPF se významně neliší. Primární lidské fibroblasty stimulované tekutinou získanou bronchoalveolární laváž (BALT) nemocných s fibrotickým fenotypem intersticiálního plicního procesu (IPP) vykazují větší proliferační aktivitu. Ta koreluje s rozsahem IPP počítačovou tomografií s vysokou rozlišovací schopností (HRCT). Takto stimulované fibroblasty produkují významně vyšší množství matrixové metaloproteinázy 7.

V BALT EAA a IPF jsou obdobné koncentrace angiogenních chemokinů včetně vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) a  $\alpha$ -podjednotky receptoru pro IL-4 (IL-4R $\alpha$ ). Koncentrace VEGF i IL-4R $\alpha$  pozitivně koreluje s rozsahem fibrózy na HRCT. Není bez zajímavosti, že v roce 2019 byl pro léčbu progredujících fibrotizujících IPP (včetně EAA) schválen trikinázový inhibitor nintedanib, který blokuje mimo jiné receptor pro VEGF. Klinické studie s monoklonální protilátkou proti IL-4 nepřinesly podobný výsledek, alespoň v případě nemocných s IPF. Možným vysvětlením absence efektu testovaných molekul přináší genové polymorfismy IL-4, z nichž pouze některé ovlivňují průběh onemocnění.

Data získaná dlouhodobým výzkumem problematiky EAA vedla k vzniku českých doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu EAA, k optimalizaci modelů sloužících k výzkumu patogeneze onemocnění a ke zlepšení detekce zdrojů expozice.

**Sterclova M**, Smetakova M, Stehlik L, Skibova J, Vasakova M. Bronchoalveolar lavage cell profiles and proteins concentrations can be used to phenotype extrinsic allergic alveolitis patients. *Multidiscip Respir Med* 2019;14:13.

**Sterclova M**, Vasakova M, Metlicka M. Significance of specific IgG against sensitizing antigens in extrinsic allergic alveolitis: serological methods in EAA. *Rev Port Pneumol* 2011;17(6):253-9.

**Sterclova M**, Kishore A, Sikorova K, Skibova J, Petrek M, Vasakova M. Effect of genotype on the disease course in idiopathic pulmonary fibrosis despite antifibrotic treatment. *Biomed Rep* 2021;15(5):87.