

IL 25, IL 33 i TSLP w chorobach atopowych – obecny stan wiedzy

IL 25, IL 33 and TSLP in atopic diseases – current state of knowledge

NATALIA UKLEJA-SOKOŁOWSKA, ZBIGNIEW BARTUZI

Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK

Streszczenie

TSLP, IL-25 i IL-33 to cytokiny pochodzenia nabłonkowego i wyzwalane są przez między innymi czynniki uszkodzające, zakażenia wirusowe, zapalenie o charakterze alergicznym i proteazy. Cytokiny te biorą udział w patofizjologii chorób alergicznych, w tym astmy i atopowego zapalenia skóry, poprzez aktywację odpowiedzi immunologicznej zależnej od Th 2. Sugeruje się rolę TSLP i IL-33 w etiopatogenezie marszu alergicznego.

Odnalezienie związku pomiędzy cytokinami a przebiegiem naturalnym przewlekłych chorób alergicznych daje nadzieje na przełom w ocenie rokowania i ewentualnie możliwości zastosowanie nowych leków biologicznych w określonych jednostkach chorobowych.

W niniejszej publikacji przedstawiono obecną wiedzę na temat wpływu tych cytokin na przebieg chorób alergicznych. Omówiono także ich rolę jako potencjalnych celów leczenia biologicznego.

Słowa kluczowe: *alergia, TSLP, IL-25, IL-33, atopia, cytokiny*

Summary

TSLP, IL-25 and IL-33 are epithelial cytokines and are triggered by, inter alia, damaging factors, viral infections, allergic inflammation and proteases. These cytokines are involved in the pathophysiology of allergic diseases, including asthma and atopic dermatitis, by activating the Th 2 dependent immune response. The role of TSLP and IL-33 in the etiopathogenesis of allergic march is suggested.

Finding the relationship between cytokines and the natural history of chronic allergic diseases gives hope for a breakthrough in the assessment of prognosis and possibly the possibility of using new biological drugs in specific disease entities.

This publication presents current knowledge about the effect of these cytokines on the course of allergic diseases. Their role as potential biological treatment targets was also discussed.

Keywords: *allergy, TSLP, IL-25, IL-33, atopy, cytokines*

© *Alergia Astma Immunologia* 2020, 25 (2): 59-63

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. med. Natalia Ukleja-Sokołowska

Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet
Mikołaja Kopernika w Toruniu
ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz
e-mail: ukleja@10g.pl

Wstęp

Patogeneza chorób alergicznych pozostaje przedmiotem badań. Ostatnio pojawiło się wiele doniesień podkreślających istotną rolę tzw. alarmin (ang. *damage-associated molecular patterns, DAMP*) czyli TSLP, IL-25 i IL-33. Cytokiny te są pochodzenia nabłonkowego i wyzwalane są przez między innymi czynniki uszkodzające, zakażenia wirusowe, zapalenie o charakterze alergicznym i proteazy [1].

Cytokiny te biorą udział w patofizjologii chorób alergicznych, w tym astmy i atopowego zapalenia skóry, poprzez aktywację odpowiedzi immunologicznej zależnej od Th2 [2].

W niniejszej publikacji przedstawiono obecną wiedzę na temat wpływu tych cytokin na przebieg chorób alergicznych. Omówiono także ich rolę jako potencjalnych celów leczenia biologicznego.

IL 25, IL 33 i TSLP – rola biologiczna

Limfopoetyna zrębu grasicy (ang. *Thymic stromal lymphopoietin, TSLP*) została opisana 20 lat temu jako czynnik wydzielniczy komórek zrębu grasicy myszy. Geny kodujące TSLP został odnaleziony na chromosomie 5q22.1. Geny ko-

dujące cytokiny Th2 zależne, IL-4, IL-5 i IL-13 zostały zidentyfikowane na chromosomie 5q31. TSLP to cytokina, która wpływa na JAK1 i JAK2, które aktywują białka STAT5 [3].

TSLP jest cytokiną pochodzenia nabłonkowego i spełnia swoją funkcję biologiczną poprzez aktywację receptora TSLP (TSLPR) [4].

TSLPR znajduje się na komórkach dendrytycznych, limfocytach T i B, komórkach NK, ILC2, eozynofilach, bazofilach i monocytach [5].

Jego funkcja biologiczna opiera się o aktywację niedojrzałych komórek dendrytycznych, zwiększając ekspresję CD80, CD86 i OX40L. Działa hamująco na produkcję IL-12 i zwiększa produkcję chemokin [6].

TSLP ma istotne znaczenie w promocji wystąpienia chorób alergicznych. Pobudza odpowiedź Th2 zależną, wzmacnia dojrzewanie komórek prezentujących antygen (ang. *Antygen presenting cell, APC*), a także promuje aktywność i chemotaksję eozynofili, wzmacnia ekspresję IL-4, IL-5 i IL-13 [7,8, 9].

Interleukina 33 wydzielana jest w odpowiedzi na bodźce uszkodzające przez makrofagi, komórki dendrytyczne, fibroblasty, adipocyty, komórki mięśni gładkich, endote-

lium, nabłonka oskrzeli i osteoblasty [5]. Po uwolnieniu z uszkodzonej komórki IL-33 może aktywować kompleks receptorowy ST2L/IL-1RAcP na różnych komórkach układu odpornościowego lub zostać zneutralizowana przez związanie z sST2. W trakcie apoptozy IL-33 jest rozszczepiana przez kaspazę-3/7 [10].

Schmitz J. i wsp. opublikowali ciekawe badanie, w którym wykazali, że IL-33 działa poprzez receptor ST 2 IL-1, aktywując kinazy NF-kappaB i MAP i pobudzając cytokiny związane z odpowiedzią Th2, takie jak IL-4, IL-5, i IL-13. U myszy, którym podawano IL-33 przez 7 dni wystąpiła splenomegalia i eozynofilia [11].

Wykazano także, że IL-33 aktywuje komórki tuczne i bazoofile, może indukować degranulację, dojrzewanie i produkcję cytokin prozapalnych w tych komórkach [12, 13]. Ponadto powoduje także dojrzewanie, migrację, adhezję i promuje przeżycie tych komórek [12, 14].

IL-25, znana także jako IL-17E należy do rodziny cytokin IL-17 i produkowana jest głównie przez komórki nabłonka. Po połączeniu się z kompleksem IL-17RZ/IL-17RA, IL-25 inicjuje i podtrzymuje odpowiedź immunologiczną Th2 zależną. W trakcie rozwoju zapalenia o etiologii alergicznej dochodzi do konstytutywnej ekspresji receptora dla IL-25 przez między innymi komórki nabłonka dróg oddechowych i fibroblasty. Poddanie tych komórek działaniu IL-25 indukuje ekspresję różnych chemokin, takich jak eotaksyna, TARC, MDC, które są niezbędne dla rekrutacji eozynofili i komórek Th2 [15].

Znaczenie IL 25, IL 33 i TSLP w chorobach atopowych

Od kilku lat badana jest rola IL-25, IL-33 i TSLP w różnych chorobach alergicznych. Odnalezienie związku pomiędzy tymi cytokinami a przebiegiem naturalnym tych schorzeń daje nadzieje na przełom w ocenie rokowania i ewentualnie możliwości zastosowanie nowych leków biologicznych w określonych jednostkach chorobowych.

Hui C. i wsp. badali wpływ TSLP *in vitro* u 10 pacjentów z atopią i 10 pacjentów bez atopii. Atopia w tym przypadku została zdefiniowana jako dodatnie testy skórne na co najmniej 1 alergen w standardowym zestawie 14 alergenów wziewnych. Następnie z krwi obwodowej wyodrębniono komórki progenitorowe CD 34+ i inkubowano je z IL-3 (1 ng/mL), TSLP (10 ng/mL) i anty-TNF α (10 μ g/mL). Stwierdzono, że obecność IL-3, TSLP znacząco sprzyjało tworzeniu jednostek tworzących kolonie eozynofili / bazo-fili z ludzkich komórek progenitorowych. Ponadto komórki progenitorowe stymulowane IL-3 / TSLP aktywnie wydzielają szereg cytokin / chemokin, wśród których kluczową rolę przypisano TNF α , który w obecności IL-3 zwiększał ekspresję powierzchniową TSLPR. Szczególnie interesującym odkryciem był fakt, że komórki progenitorowe izolowane od osobników atopowych były funkcjonalnie i fenotypowo bardziej wrażliwe na TSLP niż pobrane od osobników nie-atopowych [19].

Wśród schorzeń, w których istotną rolę mogą odgrywać te cytokiny wymienia się atopowe zapalenie skóry (AZS). W ciekawej publikacji z 2016 roku Nygaard U. i wsp. zbadali stężenie TSLP, interleukin (IL)-31, IL-33 i rozpuszczalnych ST2 u dorosłych i dzieci obciążonych atopowym zapaleniem skóry w stosunku do grupy kontrolnej. Stwierdzono, że stężenie TSLP, IL-31 i IL-33 korelują ze sobą i są wyższe u pacjentów z AZS w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie

znaleziono jednak korelacji pomiędzy stężeniem a tych cytokin a nasileniem objawów klinicznych [16].

W 2013 roku Sano Y. i wsp. opublikowali wyniki ciekawego badania, w którym analizowali TSLP w warstwie rogowej naskórka (ang. *stratum corneum TSLP*, scTSLP) u pacjentów z AZS. Stwierdzono, że ekspresja scTSLP była zwiększona u chorych z AZS w stosunku do zdrowej populacji. Ponadto stwierdzono korelację z nasileniem zmian skórnych w skali SCORAD, w szczególności w przypadku oceny nasilenia suchości skóry. Ponadto stwierdzono, że stosowanie preparatów nawilżających znacząco zmniejsza scTSLP. Na tej podstawie autorzy stwierdzili, że scTSLP mogłoby stanowić biomarker nasilenia AZS [17].

Imai Y i wsp. w 2013 roku opublikowali niezwykle interesujące badanie, w którym oceniano myszy transgeniczne, zmodyfikowane by wykazywały ekspresję IL-33 w naskórku. Pomimo prawidłowego rozwoju w ciągu pierwszych tygodni życia, w wieku 6-8 tygodni myszy zapadały na zapalenie skóry, o fenotypie atopowego zapalenia skóry, z nasilonym świądem, pomimo braku patogenów w środowisku. W surowicy krwi stwierdzano wzrost ekspresji IL-5, IL-13, wzrost aktywności i wydzielania RANTES/CCL5, i eotaksyny 1/CCL11, natomiast brak wpływu IL-33 na TNF- α , IFN- γ i TSLP [18].

Rola TSLP jest niezwykle istotna w rozwoju zapalenia alergicznego w drogach oddechowych. Zhou B. i wsp. już w 2005 roku na modelu mysim udowodnili, że myszy pozbawione TSLP nie rozwijają zapalenia o etiologii alergicznej w drogach oddechowych [20].

Niezwykle ciekawą pracę opublikowali Headley M. i wsp. w 2009 roku. Badacze oceniali odpowiedź dróg oddechowych myszy na TSLP samo i wraz z owalbuminą (OVA), co drugi dzień przez 2 tygodnie. Stwierdzono, że wyłącznie myszy, u których stosowano jednocześnie TSLP i OVA wykazują znacznie silniej wyrażone zapalenie w drogach oddechowych i eozynofilię w stosunku do myszy, u których stosowano wyłącznie TSLP. Wyniki te wskazują na istotną rolę antygeny w rozwoju zapalenia o etiologii alergicznej [21].

Han H i wsp., w badaniu opublikowanym w 2012 roku, przedstawili dowody na to, że TSLP odgrywa rolę także w rozwoju chorób alergicznych u danego pacjenta. Zjawisko nabywania kolejnych chorób alergicznych, zwane powszechnie marszem alergicznym, ma złożoną i nie do końca wyjaśnioną etiologię. Badacze uczulali myszy stosując OVA oraz TSLP drogą przezskórną (pojedynczo lub w połączeniu), co powodowało rozwój zapalenia skóry o charakterze AZS. Następnie, po 9 dniach przerwy, myszy prowokowano za pomocą OVA donosowo, obserwując rozwój zapalenia w drogach oddechowych. Badacze potwierdzili, że ekspozycja myszy na TSLP drogą przezskórną bez współwystępującego antygeny nie powoduje zapalenia w drogach oddechowych, a jednocześnie u myszy, które uczulane były wyłącznie OVA, bez obecności TSLP, uczulenie nie przenosi się na drogi oddechowe. Dowodzi to pośrednio temu, że TSLP jest jednym z czynników odgrywających kluczową rolę w marszu alergicznym [22].

Ying S i wsp. porównywali ekspresję komórek i chemokin zależnych od TSLP u pacjentów z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Badacze stwierdzili, że ekspresja mRNA kodującego TSLP, TARC/CCL17, MDC/CCL22, i IP-10/CXCL10, ale nie I-TAC/CXCL11 i I-309/CCL1 była znacząco podniesiona w ciężkiej astmie i POCHP w porównaniu do niepalącej grupy kontrolnej. Podobny obraz

stwierdzono badaniu płynu pobranego w trakcie płukania oskrzelowo-pęcherzykowego. Ekspresja analogicznych chemokin została stwierdzona u obecnych i byłych palaczy tytoniu. Zarówno w przypadku chorych z astmą oskrzelową i POCHP stwierdzono podwyższoną ekspresję TSLP w błonie śluzowej oskrzeli [23].

Han H. i wsp. badali funkcję IL-33 oraz związku pomiędzy IL-33 a TSLP w przypadku objawów alergicznych dotyczących przewodu pokarmowego. Badania wykonywano na modelu myszy, które zostały uczulone na OVA. Stwierdzono, że IL-33 promuje rozwój zapalenia o etiologii alergicznej niezależnie od TSLP, natomiast brak IL-33 przy obecności TSLP u myszy chroni przed biegunką po ekspozycji na uczulające białko. Także blokada IL-22 u uczulonych myszy wyciszała objawy chorobowe, także te, dotyczące skóry. Wyniki te wskazują, że IL-33 odgrywa krytyczną rolę zarówno w rozwoju wczesnej fazy zapalenia skóry, a także późniejszych objawów ze strony przewodu pokarmowego, co wskazuje na istotną rolę IL-33 w marszu alergicznym [24].

W badaniach Tang i wsp. oceniali ekspresję IL-25, IL-17RA i IL-17RB, a także poziom surowiczej IL-25 u 14 pacjentów z astmą oskrzelową atopową, 15 pacjentów z atopią, ale nie obciążonych astmą oraz u 14 zdrowych osób, które stanowiły grupę kontrolną. Okazało się, że ekspresja IL-17RB i IL-17RA na eozynofiliach była istotnie wyższa u pacjentów z astmą atopową. Stężenie IL-25 w surowicy krwi było wyższe u osób z atopią w stosunku do osób zdrowych [25].

Nowy cel leczenia biologicznego

Powyższe doniesienia wskazują na istotną rolę IL 25, IL 33 i TSLP w chorobach o podłożu atopowym, które dotyczą różnych narządów. Co więcej, sugeruje się rolę TSLP i IL-33 w etiopatogenezie marszu alergicznego. Wskazuje to na potencjalne korzyści zastosowania leczenia biologicznego skierowanego przeciwko tym cytokinom lub ich receptorom.

Wprowadzenie leczenia biologicznego do leczenia astmy oskrzelowej odmieniło obraz tej choroby, spowodowało zmniejszenie narażenia chorych na ciężkie powikłania przewlekłej sterydoterapii systemowej i spowodowało wzrost ich jakości życia. W USA zarejestrowane do leczenia chorób alergicznych, przede wszystkim ciężkiej astmy są omalizumab (humanizowane przeciwciało anty-IgE), mepolizumab (Humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciwko ludzkiej interleukinie 5), reslizumab (Humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciwko ludzkiej interleukinie 5), benralizumab (przyłącza się do łańcucha α receptora dla interleukiny 5) i dupilumab (w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi alfa interleukiny 4 (IL-4), hamującym przekazywanie sygnałów za pośrednictwem IL-4/IL-13, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA) [27, 28, 29]. Choć leki te z pewnością dają możliwość uzyskania kontroli choroby u znacznej grupy chorych, nadal istnieje potrzeba uzyskania nowych preparatów, które charakteryzowałyby się dobrym profilem bezpieczeństwa i wysoką skutecznością w zmniejszaniu objawów chorób atopowych oraz hamowaniu ich progresji.

Cheng DT. i wsp. badali skuteczność blokady receptora TSLPR u makaków krabozernych (łac. *Macaca fascicularis*). W tym celu małpom podawano przeciwciało przeciwko ludzkiemu TSLPR co tydzień przez 6 tygodni i oceniano od-

powieź na prowokację alergenową wyjściowo, po 2 tygodniach i po 6 tygodniach, wyniki porównując do grupy kontrolnej, która otrzymywała placebo. Wykazano, że po 6 tygodniach u małp z grupy badanej występowała znacząco niższa liczba eozynofili i stężenie IL-13 w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych [26].

Obecnie istnieje jedno przeciwciało którego celem jest TSLP i z którym związane są duże nadzieje. Tezepelumab (AMG 157) to ludzkie przeciwciało monoklonalne anty-TSLP, które łącząc się z TSLP blokuje jego działanie na receptor. W 2014 roku opublikowano wyniki ciekawego badania pierwszej fazy, w którym AMG 157, stosowane u pacjentów z astmą oskrzelową atopową, zmniejszyło spadek FEV₁ po prowokacji alergenem 42 dnia leczenia o 34%, natomiast 82 dnia leczenia aż o 45,9% [30].

W 2017 roku opublikowano wyniki badań 2 fazy, w którym porównywano placebo z tezepelumabem. Badanie przeprowadzono w 3 grupach pacjentów i stwierdzono, że w przypadku 138 badanych chorych otrzymujących 70 mg co 4 tygodnie lek ten obniża ryzyko wystąpienia zaostrzeń astmy oskrzelowej o 61%, natomiast przy zastosowaniu dawki 210 mg co 4 tygodnie (137 pacjentów) o 71%. Z kolei stosowanie dawki 280mg co 2 tygodnie obniżyło ryzyko zaostrzeń o 66%. Co szczególnie interesujące, efekt obserwowano niezależnie od wyjściowej eozynofilii we krwi, co może sugerować, że przeciwciało to może mieć zastosowanie nie tylko w astmie oskrzelowej eozynofilowej [31].

Warto podkreślić, że w USA we wrześniu 2018 roku FDA (ang. *The Food and Drug Administration*) nadało tezepelumabowi status terapii przełomowej (ang. *Breakthrough Therapy*), co związane jest z znakomitymi wynikami fazy IIb badania PATHWAY i polega na tym, że lek ten ma priorytetowy status w przypadku ubiegania się o dopuszczenie do obrotu. Obecnie tezepelumab poddawany jest badaniom klinicznym III fazy [32].

Kolejnym lekiem biologicznym, o którym warto wspomnieć w omawianym kontekście jest brodalumab, całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne, które co prawda nie działa na IL-25 bezpośrednio, jednak blokuje jej działanie przez łączenie się z IL-17RA [33]. W randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych u pacjentów z niekontrolowaną astmą oskrzelową nie wykazano istotnego efektu terapeutycznego brodalumabu (140, 210, lub 280 mg) w porównaniu do placebo zarówno w kontekście objawów klinicznych, kwestionariusza kontroli astmy czy wyników badania spirometrycznego [34]. Jednocześnie brodalimab jest pierwszym przeciwciałem skierowanym przeciwko IL-17, które zostało zarejestrowane do leczenia łuszczycy [35].

Istnieje kilka interesujących doniesień dotyczących zastosowania przeciwciał przeciwko IL-33. Już w 2012 r. Kim YH. i wsp. opisali skuteczność stosowania anty IL-33 u myszy, u których wywołano alergiczny nieżyt nosa. Zablokowanie IL-33 powodowało zmniejszenie świądu i łuszczenia naskórka w odpowiedzi na ekspozycję na alergen [36].

Chen YL w 2019 roku opublikował wyniki badania klinicznego fazy 2a obejmującego stosowanie etokimabu (ANB020), przeciwciała monoklonalnego IgG1 anty-IL-33, u chorych z atopowym zapaleniem skóry. 12 pacjentom podano pojedynczą dawkę etokimabu zaobserwowano szybki i trwały efekt kliniczny oraz spadek obwodowej eozynofilii. Etokimab zmniejsza istotnie nacieczenie skóry

chorych z AZS neutrofilami w odpowiedzi na prowokację alergenami roztoczy kurzu domowego. Etokiman ogranicza migrację neutrofilii w badaniach *in vitro* i *in vivo* [37].

Niezwykle interesujące badania dotyczące etokimabu opublikowano w listopadzie 2019 roku. Przedstawiono wyniki badania klinicznego fazy 2a, w którym oceniono bezpieczeństwo etokimabu w desensytyzacji dorosłych pacjentów uczulonych na orzeszki ziemne. 15 pacjentom podano pojedynczą dawkę etokimabu i przeprowadzono próbę prowokacji doustnej, ocenę swoistych IgE i wykonano testy skórne dnia 15 i 45 po podaniu leku. Okazało się, że dnia 15 i 45 w grupie badanej w stosunku do grupy placebo osiągnięto tolerancję 275 mg białka orzeszków ziemnych odpowiednio u 73% vs 0% i 57% vs 0%. Stwierdzono także spadek swoistych IgE skierowanych przeciwko alergenom orzeszków ziemnych w grupie badanej a także spadek poziomu IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, i ST2 IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, and ST2. Sugeruje to, że etokimab może mieć zastosowanie w desensytyzacji chorych z alergią pokarmową [38].

Prowadzone są obecnie także badania nad innym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko IL-33

(REGN3500), których pierwsze wyniki wskazują, że mogą one stanowić alternatywę dla dupilumabu w leczeniu astmy oskrzelowej [39].

Podsumowanie

Obecne możliwości leczenia biologicznego astmy oskrzelowej odmieniły życie wielu pacjentów z ciężką postacią tej choroby. Jednak nadal istnieje grupa pacjentów, którzy nie mogą być zakwalifikowani do żadnego dostępnego leczenia biologicznego. Ponadto wielu chorych na takie choroby jak atopowe zapalenie skóry, alergia pokarmowa, anafilaksja, potencjalnie mogliby odnieść korzyść z leczenia biologicznego. Z całą pewnością nadal jest potrzeba poszukiwania nowych leków biologicznych, a wiedza o cytokinach wpływających na poszczególne szlaki reakcji alergicznej jest kluczowa dla dalszego rozwoju alergologii. Wydaje się, że rola TSLP, IL-25 i IL-33 w chorobach alergicznych jest niezwykle istotna i cytokiny te stanowią obiecujący cel leczenia biologicznego.

Piśmiennictwo

1. Wong CK, Hu S, Cheung PFY, Lam CW. TSLP Induces Chemotactic and Pro-survival Effects in Eosinophils: Implications in Allergic Inflammation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2010; 43(3):305–15.
2. Ziegler SF, Artis D. Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nat Immunol*. 2010; 11 (4):289–93. Epub 2010/03/20
3. Rochman Y., Kashyapa M., Robinson G.W., et al. Thymic stromal lymphopoietin-mediated STAT5 phosphorylation via kinases JAK1 and JAK2 reveals a key difference from IL-7-induced signalling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010;107:19455–19460. doi: 10.1073/pnas.1008271107.
4. Quentmeier H., Drexler H.G., Fleckenstein D., et al. Cloning of human thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and signaling mechanisms leading to proliferation. *Leukemia*. 2001;15:1286–1292. doi: 10.1038/sj.leu.2402175
5. Klonowska, J.; Gleń, J.; Nowicki, R.J.; Trzeciak, M. New Cytokines in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis—New Therapeutic Targets. *Int. J. Mol. Sci*. 2018, 19, 3086.
6. Ito T., Wang Y.H., Duramad O., et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J. Exp. Med*. 2005;202:1213–1223. doi: 10.1084/jem.20051135.
7. Ito T., Wang Y.H., Duramad O et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J. Exp. Med*. 2005;202:1213–1223.
8. Wong C.K., Hu S., Cheung P.F., Lam C.W. Thymic stromal lymphopoietin induces chemotactic and prosurvival effects in eosinophils: Implications in allergic inflammation. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2010;43:305–315.
9. Mjosberg J., Bernink J., Golebski K., et al. The transcription factor GATA3 is essential for the function of human type 2 innate lymphoid cells. *Immunity*. 2012;37:649–659.
10. Miller AM, Role of IL-33 in inflammation and disease., *J Inflamm (Lond)*. 2011 Aug 26;8(1):22. doi: 10.1186/1476-9255-8-22
11. Schmitz J, Owyang A, Oldham E., et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines., *Immunity*. 2005 Nov;23(5):479-90.
12. Iikura M, Suto H, Kajiwara N, et al. IL-33 can promote survival, adhesion and cytokine production in human mast cells. *Lab Invest*. 2007;87:971–978. doi: 10.1038/labinvest.3700663.
13. Smithgall MD, Comeau MR, Yoon BR, et al. IL-33 amplifies both Th1- and Th2-type responses through its activity on human basophils, allergen-reactive Th2 cells, iNKT and NK cells. *Int Immunol*. 2008;20:1019–1030. doi: 10.1093/intimm/dxn060.
14. Xu D., Jiang H., Kewin P., et al. IL-33 exacerbates antigen-induced arthritis by activating mast cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008;105:10913–10918. doi: 10.1073/pnas.0801898105
15. Xu M, Dong C, IL-25 in allergic inflammation., *Immunol Rev*. 2017 Jul;278(1):185-191. doi: 10.1111/immr.12558.
16. Nygaard U, Hvid M, Johansen C, et al. TSLP, IL-31, IL-33 and sST2 are new biomarkers in endophenotypic profiling of adult and childhood atopic dermatitis., *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Nov;30(11):1930-1938. doi: 10.1111/jdv.13679. Epub 2016 May 6.
17. Sano Y, Masuda K, Tamagawa-Mineoka R, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in the horny layer of patients with atopic dermatitis., *Clin Exp Immunol*. 2013 Mar;171(3):330-7. doi: 10.1111/cei.12021.
18. Imai Y, Yasuda K, Sakaguchi Y, et al. Skin-specific expression of IL 33 activates group 2 innate lymphoid cells and elicits atopic dermatitis-like inflammation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Aug 20;110(34):13921-6. doi: 10.1073/pnas.1307321110. Epub 2013 Aug 5.
19. Hui C., Rusta-Sallehy S, Asher I., et al. The effects of thymic stromal lymphopoietin and IL-3 on human eosinophil–basophil lineage commitment: Relevance to atopic sensitization, *Immun Inflamm Dis*. 2014 Jun; 2(1): 44–55. Published online 2014 May 9. doi: 10.1002/iid3.20
20. Zhou B, Comeau MR, De Smedt T, et al. Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nat Immunol*. 2005;6(10):1047–53.
21. Headley M, Zhou B, Shih W, Aye T, Comeau M, Ziegler S, TSLP conditions the lung immune environment for the generation of pathogenic innate and antigen-specific adaptive immune responses, *J Immunol*. 2009 February 1; 182(3): 1641–1647.
22. Han H, Xu W, Headley MB, et al. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)-mediated dermal inflammation aggravates experimental asthma. *Mucosal Immunol*. 2012 May;5(3):342-51. doi: 10.1038/mi.2012.14. Epub 2012 Feb 22.
23. Ying S, O'Connor B, Ratoff J et al. Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease., *J Immunol*. 2008 Aug 15;181(4):2790-8.

24. Han H, Roan F, Johnston LK, et al. IL-33 promotes gastrointestinal allergy in a TSLP-independent manner [published correction appears in *Mucosal Immunol*. 2017 Oct 25;:]. *Mucosal Immunol*. 2018;11(2):394–403. doi:10.1038/mi.2017.61
25. Tang W, et al. IL-25 and IL-25 receptor expression on eosinophils from subjects with allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;163:5–10. doi: 10.1159/000355331.
26. Cheng DT, Ma C, Niewoehner J, et al. Thymic stromal lymphopoietin receptor blockade reduces allergic inflammation in a cynomolgus monkey model of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Aug;132(2):455–62. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.011. Epub 2013 Jun 26.
27. Zhu L, Ciaccio CE, Casale TB., Potential new targets for drug development in severe asthma., *World Allergy Organ J*. 2018 Oct 25;11(1):30. doi: 10.1186/s40413-018-0208-1. eCollection 2018. Review
28. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216137188/anx_137188_pl.pdf [data pobrania 9.01.2020]
29. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170926138667/anx_138667_pl.pdf [data pobrania 9.01.2020]
30. Gauvreau GM, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med*. 2014;370:2102–2110. doi: 10.1056/NEJMoa1402895.
31. Corren J, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2017;377:936–946. doi: 10.1056/NEJMoa1704064.
32. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/tezepelumab-granted-breakthrough-therapy-designation-by-us-fda-07092018.html> [data pobrania 24.01.2020 r].
33. Zhu L, Ciaccio CE, Casale TB. Potential new targets for drug development in severe asthma. *World Allergy Organization Journal*. 2018 Dec;11(1):1–9.
34. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013 Dec 1;188(11):1294–302.
35. Puig L, Brodalumab: the first anti-IL-17 receptor agent for psoriasis., *Drugs Today (Barc)*. 2017 May;53(5):283–297. doi: 10.1358/dot.2017.53.5.2613690.
36. Kim YH, Yang TY, Park CS, et al. Anti-IL-33 antibody has a therapeutic effect in a murine model of allergic rhinitis., *Allergy*. 2012 Feb;67(2):183–90. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02735.x. Epub 2011 Nov 4.
37. Chen YL, Gutowska-Owsiak D, Hardman CS, et al. Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis., *Sci Transl Med*. 2019 Oct 23;11(515). pii: eaax2945. doi: 10.1126/scitranslmed.aax2945.
38. Chinthrajah S, Cao S, Liu C, et al. Phase 2a randomized, placebo-controlled study of anti-IL-33 in peanut allergy., *JCI Insight*. 2019 Nov 14;4(22). pii: 131347. doi: 10.1172/jci.insight.131347.
39. <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-and-sanofi-announce-positive-topline-phase-2-results> [data pobrania 26.01.2019]