

# Az asthma bronchiale fenotípusai

Nagy László Béla dr.

Egyre inkább felismerjük, hogy az asthma bronchiale heterogén entitás, amely különböző fenotípusokat ölel fel. A hatásosabb, személyre szabott terápia kulcsa a specifikus fenotípus azonosítása. Az asthma-fenotipizálás legkorábbi kísérleteként ajánlották extrinszik és intrinszik típusba sorolását. A klinikai asthmát elsődlegesen allergiás (atopiás) és nem allergiás (nem atopiás) asthmára oszthatjuk. Más fenotípusok a kiváltó tényezőkön alapulnak. Később a fenotipizálást a gyulladás domináló sejt típusára alapozták. Ez lehet eosinophil vagy noneosinophil. A noneosinophil asthma lehet neutrophil, kevert vagy paucigranulocytás. Az IgE felfedezése nagy áttörést jelentett az asthmakutatásban. Az IgE egy immunglobulin, amelynek központi szerepe van a patomechanizmusban. Később újabb immun-fenotípusokat azonosítottak: T helper-2 magas és T helper-2 alacsony altípus. A neutrophil asthma elsődlegesen T helper-17 indukálta mechanizmuson alapul. A fenotípusok azonosítására fokozódó mértékben alkalmazzák a klaszterelemzést. Az új adatok molekuláris utakat tártak fel. Azonban az asthma fenotipizálása komplex, mivel a különböző fenotípusok átfedik egymást. Ezért a kérdés további kutatásokat igényel. Biomarkerek, mint a vér és köpet eosinophil-szintje, a kilégzett nitrogén-oxid-frakció, a szérumban immunglobulin-E, szérumperiostin azonosít különböző asthma-fenotípusokat. Orv. Hetil., 2017, 158(13), 491–498.

**Kulcsszavak:** asthma bronchiale, fenotípusok

## Phenotypes of bronchial asthma

It is increasingly recognized that the bronchial asthma is a heterogeneous entity, encompassing a variety of different phenotypes. The identification of specific phenotypes is the key to develop more effective personalised treatment. The earliest attempt to phenotype asthma was proposed classifying into extrinsic and intrinsic subtypes. Clinical asthma is mainly divided into allergic (atopic) and non-allergic (non-atopic) asthma. Other phenotypes are based on trigger factors. Later the phenotyping based on the predominant cellular nature of inflammation: It can be divided into eosinophilic and non-eosinophilic. The non-eosinophilic asthma may be neutrophilic, combined, and paucigranulocytic. The discovery of Ig E represented a major breakthrough in asthma research. Ig E is an immunglobulin that plays a central role in pathomechanisms. Later identify with novel immune phenotypes: T-helper-2 high and T-helper-2 low subtypes. Neutrophilic asthma is mostly dependent of T-helper-17 cell induced mechanisms. The cluster analysis have been used increasingly to identify phenotypes. New data have been identified molecular pathways. However phenotyping of asthma is complex because of the overlap of the various phenotypes. The limitations of the studies need future research. Biomarkers e.g. levels of eosinophils in blood and sputum, exhaled nitric oxide fraction, serum immunglobulin E, serum periostin identify different asthma phenotypes.

**Keywords:** bronchial asthma, phenotypes

Nagy, L. B. [Phenotypes of bronchial asthma]. Orv. Hetil., 2017, 158(13), 491–498.

(Beérkezett: 2017. január 10.; elfogadva: 2017. február 13.)

### Rövidítések

BAL = bronchoalveolaris (lavage) mosás; FEV<sub>1</sub> = forszírozott kilégzési másodperc térfogat; GM-CSF = granulocytamacrophag kolóniastimuláló faktor; IFN-gamma = interferon-gamma; IgE = immunglobulin-E; IL = interleukin; Th = T helper sejt; Treg = T regulációs sejt

Az asthma bronchiale heterogén betegség, amelyet rendszerint krónikus légúti gyulladás jellemez. A légzőszervi tünetekre vonatkozó anamnézis definiálja: sípólás, ne-

hézlégzés, mellkasi szorítás és köhögés, amelyek intenzitása az időben változó és változó kilégzési áramlás korlátozottságával jár együtt [1]. A fenotípusnak több meghatározása lehetséges, itt a következőt értjük alatta: A beteg megfigyelhető jellemzőinek összessége, amely a genotípus és a környezet kölcsönhatásának eredményeképpen jön létre és időszakosan változhat. (Ezzel szemben a genotípus az egyén stabil jellemzője.)

Az asthma szót először Hippokratész használta, a rohamszerű fulladásra pedig először Cappadociai Areteus.

A mai asthmának megfelelő klinikai kép első leírója a XVII. században *Willis* volt. De még a későbbi századokban is használták az asthma bronchiale mellett az asthma cardiale stb. kifejezéseket [2]. Aztán felismerték, hogy az asthma bronchialének megfelelő kórképben külső tényezőknek is szerepe van. Például *Trousseau* mindig rohamot kapott, ha olyan szobában tartózkodott, ahol ibolya volt. Az anafilaxia fogalmát *Portier* és *Richet* alkotta meg, akik kutatásukért 1902-ben Nobel-díjat kaptak. Az allergia fogalmát 1906-ban *Pirquet* alkotta meg. 1910-ben *Meitzer* ismerte fel, hogy az asthma bronchiale allergiás betegség. De az atopia fogalma csak 1923-ban jött létre [3]. Azt, hogy az anafilaxia hörgőgörcsöt okoz, 1910-ben demonstrálta állatkísérletben *Auer* [4]. Az eosinophil sejtek felfedezése után az asthmával való összefüggést *Ellis* mutatta ki 1908-ban [5]. A hörgő-hiperreaktivitást *Cockcroft* írta le, azt pedig, hogy ez asthmában nagyon gyakori, *Tiffeneau* 1959-ben [6]. Az eleinte egységes kórképnek gondolt betegségről kiderült, hogy legalább kétféle. A betegek egy részénél allergiás eredet bizonyítható és gyakran egyéb atopia is kíséri. Ezt definiálta extrinszik asthmának *Rackeman* 1947-ben. Más betegeknél nem tudtak külső tényezőt kimutatni, ezért a szervezet belső mechanizmusaira gondoltak. Ezt nevezte el ugyancsak ő intrinszik asthmának [7].

Már korán megfigyeltek klinikailag eltérő típusokat. Ezeket többféle szempont alapján lehet csoportosítani.

## Fenotípusok kiváltó tényező alapján

Az asthma kiváltója lehet: atopia, infekció, foglalkozás, analgetikum, terhelés, és az obesitással is összefüggő [8].

**Atopia:** Veleszületett hajlam a környezeti antigénekre történő IgE-reakcióra. Nemcsak asthmában fordul elő. Például nagyon gyakori allergiás rhinitisben, atopiás ekzémában stb. Sokszor helytelenül a pozitív bőpróbát adó egyéneket is atopiásnak nevezik anélkül, hogy atopiával összefüggő klinikai tünetek is fennállnának.

**Infect asthma:** *Cooke* 1934-ben nevezte először betegei egy részét infect asthmásnak [9]. Később az infect asthmát a szerzők egy része baktériumokkal szembeni allergiának tulajdonította. Ezt a baktériumkivonatokkal végzett intracutan teszt során észlelt késői reakcióra és a baktériumkivonat inhalációs provokáció azonnali reakciójára alapították [10]. Azonban ellentmondó, hogy az egyik azonnali, a másik késői reakció és a későbbi immunológiai technikák nem erősítették meg az allergiás reakciót. Az inhalációs provokáció során észlelt pozitívítás az aspecifikus hörgő-hiperreaktivitás megjelenése volt, amely a klinikai remisszióban megszűnik [11]. Ma az infekciót nem specifikus provokáló tényezőnek tartjuk. Főleg a vírusok dominálnak, a bakteriális fertőzések kevésbé. A vírusinfekció légúti gyulladást okozva fokozza a hörgő-hiperreaktivitást.

Újabb adatok szerint azonban a helyzet bonyolultabb. Respirációs vírusok képesek indukálni a hízósejtek és basophilok nagy affinitású IgE-receptorainak expresszióját

és jelátvitelét, s ezzel elősegíthetik az IgE-re való reaktivitást. Továbbá képesek indukálni Th2-sejtekből a citokinfelszabadulást [12]. Kimutattak asthmásokon *Staphylococcus* enterotoxinra specifikus IgE-t is, de ennek szerepe még nem tisztázott [13]. Állatkísérletben vírus-specifikus IgE-t is észleltek.

**Foglalkozási asthma:** A panaszok és különböző foglalkozások összefüggését is már régen megfigyelték. Az esetek egy részét maga a munkahelyi inhalációs expozíció okozza, más részükénél a meglévő asthmát súlyosbítja. Általában hosszabb latens periódus kell kialakulásához, kivéve az irritánsok által okozottat. Nagy molekulásúlyú anyagok közvetlenül képesek létrehozni IgE-dependens mechanizmussal. Kis molekulásúlyú anyagok vagy haptenként fehérjéhez kapcsolódva, vagy pedig nem IgE-dependens úton. Sok száz kiváltó anyag ismert. Az expozíció megszüntetése nélkül nehezen kezelhető.

**Analgetikumasthma:** 1922-ben írta le *Widal* aszpirin vonatkozásában, de a köztudatba *Samter* hozta be 1968-ban [14]. Később más analgetikumokkal kapcsolatban is megállapították. Ezek az esetek rendszerint a késői, felnőttkorban fellépő asthmába tartoznak és nem atopiásak, ellenben rhinosinuszitissal járnak.

**Terhelés indukálta asthma:** Terhelésre jelentkező nehézlégzést már *Cappadociai Areteus* említ. *Floyer* 1698-ban, a modern időkben 1966-ban pedig *McNeill* írja le [15].

**Obesitással összefüggő asthma:** Számos humán megfigyelés történt arra vonatkozóan, hogy az elhízottak asthmája rosszabbul kontrollált, több hospitalizációt igényel, mint a sovány betegeké. Állatkísérletek is sok részadatot szolgáltatnak különböző mechanizmusokról. Ezek alapján vetette fel *Lessard*, hogy külön fenotípus [16]. A kérdés aztán tovább bonyolódott, mert az elhízással összefüggő asthmán belül is altípusokat figyeltek meg. **Obesitas okozta asthma:** Késői fellépésű, kismértékű a légúti gyulladás és az acetil-kolin-hiperreaktivitás, s ezek fogyásra javulnak. Az elhízás miatti kisebb tüdőterefogat eleve légúti hiperreaktivitást okoz, nagyobb a tüdő elastance. De kóros citokintak és zavart neuralis szabályozás is szóba jön. **Korábban már fennálló asthma szövődik elhízással:** Ez korai fellépésű, jelentős az allergiás gyulladás. Az anyagcsere többek között adipokinek révén is befolyásolja a veleszületett immunitást és az eosinophilek vándorlását. **A harmadik altípus:** A belégzett irritánsok és levegőszennyeződés iránt is érzékenyebbek az elhízottak [17].

## Súlyosság szerint

Az asthma lehet kontrollált, részlegesen kontrollált, nem kontrollált. Terápiája öt lépcsőből áll. A súlyosságot a kontrolláltsághoz szükséges fenntartó terápia fokozata határozza meg. Súlyosnak nevezzük, ha a negyedik vagy ötödik terápiás lépcső szükséges a kontrolláltság eléréséhez, vagy ha még ezzel is kontrollálatlan marad. Utóbbin belül megkülönböztetjük a nehezen kezelhető asth-

mát (amikor járulékos ok, például komorbiditás vagy a betegadherencia hiánya miatt nem sikeres a kezelés) és a valódi terápiarefrakter asthmát.

## Kórlefolyás szerint

Ugyancsak klinikai megfigyelések irányították arra a figyelmet, hogy az asthmások között vannak gyakori exacerbátorok és nem gyakori exacerbátorok – a figyelmet *Gjomarkaj* irányította rá. A gyakorinál magasabb a FeNO és a dohányzási csomagév [18]. Kiderült, hogy az asthma minden súlyossági csoportján belül előfordul a gyakori és nem gyakori exacerbátor populáció [19]. Hároméves követés során a vonatkozásban a fenotípus az adott betegnél stabil maradt [20].

## Allergiás-atopiás asthma

Az allergiás reakciókat *Coombs* és *Gell* tipizálták 1963-ban megjelent könyvükben: Az asthmára az I. típusú, anafilaxiás vagy reagin típus jellemző. Ezt Prick- és intracutan teszttel, allergénnel végzett specifikus inhalációs provokációval számosan vizsgálták. Aztán az azonnali reakcióban már korábban ismert reagint *Ishizaka* 1966-ban azonosította IgE-ként [21]. Rutin diagnosztikus módszerre vált a szérumban teljes és allergénspecifikus IgE-vizsgálata, s ezzel az allergiás asthma lett a leginkább jellemzett asthmafenotípus. Az allergénspecifikus IgE mediálja a korai reakciót. Ezt számos kofaktor befolyásolja. (Így genetikai tényezők, vírusinfekció, obesitas, GERD.) *Kraszkó* egyike volt a világon az elsőnek, aki kimutatta, hogy az úgynevezett intrinszik asthmában is az esetek felénél a hörgőnyálkahártyában IgE észlelhető normális szérumban IgE-szint mellett [22]. Hörgőbiopsziás anyagban géntranszkripció és RNS-vizsgálattal lokális IgE-szintézist mutattak ki, és pedig atopiás és nem atopiás (intrinszik) asthmában egyaránt [23]. Ennek megfelelően nem atopiás asthmásokon is nagy affinitású IgE-receptort hordozó sejteket észleltek a hörgőnyálkahártyában [24]. Ezek szerint az extrinszik asthmában az IgE a szérumban és lokálisan is pozitív, intrinszikben a szérumban normális, de lokálisan jelen van. Az allergiás reakció időben változhat. A terápia hatására is (például hiposzzenzibilizálás) vagy spontán is. Gyakori, hogy a gyermekkori helyzet felnőttkorra változik. De felnőtteken is megjelenhet új allergénre reakció, vagy az esetek kis részében az allergia megszűnhet.

## A gyulladás jellege szerint

### Sejtes fenotípusok

Indukált köpet és hörgőnyálkahártya-biopszia alapján is több fenotípust különítettek el: eosinophil, neutrophil, kevert sejtes, paucigranularis formát [25]. Ezek elkülönítésére az indukált köpetben javasolt határértékek [26]: – eosinophil fenotípus: eosinophil>3%;

- neutrophil fenotípus: neutrophil>61%;
- kevert fenotípus: eosinophil>3% és neutrophil>61%;
- paucigranularis: eosinophil<3% és neutrophil<61%.

### Eosinophil fenotípus

Az eosinophil sejtet *Ehrlich* írta le. Már 1886-ban közölte *Holloway*, hogy asthmások köpetében és vérében jelen van [27]. A késői asthmás reakcióban való szerepét *Liu* ismerte fel [28]. Az asthmások jelentős részénél az eosinophil nagyobb számban van jelen a köpetben, vérben, BAL-ban, hörgőnyálkahártya-biopsztumban. Mennyisége korrelál a klinikai és légzőfunkciós súlyossággal [5]. Az eosinophil fenotípus fontos tulajdonsága, hogy szteroidérzékeny, és pedig ez a köpeteosinophil-mennyiséggel nő. Azonosításának eszköze lehet a köpeteosinophil-százalék, a vér abszolút és százalékos eosinophiltartalma, továbbá a FeNO. Invazív módszer a BAL és hörgőbiopszia. Ha az indukált köpetet vesszük alapul, akkor ehhez viszonyítva a vér eosinophiliaérzékenysége 71%, specificitása 77%. A FeNO érzékenysége 66%, specificitása 76%. A szérumban IgE érzékenysége 64%, specificitása 71% [29]. Azonban a lokális és szisztémás eosinophilia eltérhet [30]. A csontvelőben termelődő eosinophilek dinamikusan áramlanak a véren keresztül az allergiás reakció helyeire, tehát mindegyiken változó a mennyiségük időben. Allergénprovokációra a vérben csökken, a hörgőben emelkedik [31]. Súlyos asthmában mindkét helyen magas [30].

### Noneosinophil fenotípus

Régebben az eosinophiliát annyira jellemzőnek tartották az allergiás asthmára, hogy meglepetést okozott, amikor kiderült, hogy van noneosinophil asthma is. *Turner* betegeinek mintegy fele noneosinophil volt, annak ellenére, hogy a Prick-teszt allergiát mutatott [32]. Megállapították, hogy exacerbációban a köpetben sokszor nem az eosinophilek dominálnak [33]. Súlyos asthmában el lehetett a hörgőnyálkahártya-biopszia alapján különíteni az eosinophil és nem eosinophil eseteket. S ezek struktúrális, fiziológiai és klinikai jellemzői is különböztek egymástól [34]. De enyhe asthmában is a betegek jelentős része perzisztálóan noneosinophil [35]. Az indukált köpet neutrophiliája esetén szteroidra rosszul reagál a beteg [36].

A vizsgálatok eredményeit összefoglalja *Haldar* [37]: Eosinophil asthma: atopiás, szteroidérzékeny. Neutrophil asthma: Az anamnézisben dohányzás, infekciók, levegőszennyeződés, foglalkozási ártalom. Gyakran obesitas. Kevert sejttípusú: gyakori az exacerbatio, terápiarefrakter. Paucigranularis: jól kontrollálható vagy intermittáló tünetek.

Az asthmában a tünetek, az obstrukció intenzitása hullámzó, megfelelően a gyulladás változásának. Ezért rövid távon (négy-hat hét) a köpet sejttözetétele is ingadozhat [38]. Tehát a fenotipizáláshoz ismételt vizsgálat ajánlott. Ellenben 12 éves követés során az eosinophil, illetve neutrophil fenotípus a betegek felében fennma-

radt [39]. Másoknál az eosinophilia intermittáló volt. Szteroid hatására előfordulhat, hogy az eosinophilia megszűntével neutrophil túlsúly észlelhető.

### Klaszterelemzések

Több klaszterelemzés történt. Ezek közül gyakorlati célra alkalmas klinikai fenotípusok: enyhe, nem allergiás, enyhe allergiás, aktív allergiás (gyermekkori kezdetű), aktív nem allergiás (felnőttkori kezdetű) asthma. Ezen típusok 10 éves követés alatt is nagymértékben stabilnak bizonyultak [40] és jellemző génösszefüggéseket mutatnak [41]. Több további klaszterelemzést végeztek, amelyek egymástól eltérő eredményt adtak, bár vannak közös vonásaik. Vannak, akik a hiperreaktivitást is figyelembe vették [42]. Vagy külön klaszter a dohányosoké [43, 44]. Más vizsgálatban külön klaszter a késői, nem atopiás, obes asthma [45, 46]. Van, ahol a besorolásnál fontos szempontnak vették, hogy eosinophil vagy noneosinophil-e [44, 46]. Mindenesetre közös ezen elemzésekben, hogy elkülönítik az atopiás-allergiás és a nem allergiás asthmát. Felosztják enyhe és súlyosra, mindkettőn belül lehet korai és késői kezdetű. Változik az IgE, eosinophilia és az obesitas figyelembevételével [47, 48].

### Immunológiai fenotípusok

Az ismeretek gyarapodásával egyre többet tudunk meg az IgE és az eosinophilek, neutrophilek működését szabályozó immunmechanizmusokról. Kiderült, hogy az asthma alapját a krónikusan aktivált T helper sejtek adják [25]. Majd azonosították, hogy atopiás asthmában a BAL-ban IL-3, -4, -5, GM-CSF aktivitás van, tehát ezen T helper sejtek Th2-sejtek [49]. Általánosan elfogadottá vált, hogy atopiás és nem atopiás asthmában is a Th2-sejtek IL-4-termeléssel a B-sejtek IgE-termelését, IL-5 útján az eosinophilek aktivitását fokozzák, együttműködve egyéb citokinekkal (például IL-3, GM-CSF). Nem ment át a köztudatba Walker 1992-es eredménye [7]: E szerint allergiás asthmában a CD4+ sejtek aktiváltak és IL-4-et, -5-öt szekretálnak. Nem allergiás asthmában a CD4+ mellett CD8+ sejtek is működnek és IL-2-5-öt termelnek. Az IL-5-szint párhuzamos az eosinophiliával, az IL-4 az IgE-szinttel. Az IFN-gamma nem több, mint egészségeseken. Ez a citokinprofil nem felel meg sem a tisztán Th2, sem a tisztán Th1 citokinprofilnak.

Majd elkülönítették, hogy Th2 magas és Th2 alacsony asthma létezik [50]: Hörgőkefés anyagból génkifejeződési vizsgálattal a magas Th2-szignatúra együtt járt az IL-4, -5, -13 expressziójával, magasabb IgE-szinttel, nagyobb metakolin-hiperreaktivitással, magasabb vér és BAL eosinophiliával, nyolchetes inhalációs szteroidkezelésre jobb válaszzal. A Th2 magas és alacsony kérdésében további vizsgálatok történtek. Az IL-17 már azelőtt is ismert volt, mielőtt felfedezték volna a Th17-sejteket. Az IL-17 többek között a neutrophilekre hat. Asthmá-

sok köpetében [51] és hörgőnyálkahártyájában [52] kimutatták a Th17-asszociált IL-17-et (más sejtek is termelik). A Th17-sejtek neutrophilekkel együtt észlelhetők voltak [53]. Azt, hogy Th2 vagy Th17 aktiválódik-e, jelentős mértékben a mikrokörnyezet citokinjeinek és kostimulációs faktorainak összetétele határozza meg. Együttesen is jelen lehetnek [54]. A Th1-sejtek is indukálnak neutrophileket, de elsődlegesen a Th17-sejtek.

### Molekuláris fenotípusok

A Th2 magas fenotípusnak is altípusai különíthetők el molekuláris szinten:

- IL-4, IL-13 magas: eosinophil asthma;
  - IL-5, IL-17 magas: kevert granulocytás asthma [55].
- Klinikai és celluláris szempontok szerint:
1. Enyhe-középsúlyos allergiás asthma: magas az IgE, eosinophil, szteroidérzékeny.
  2. Súlyos allergiás asthma: magas az IgE, eosinophil és neutrophil, szteroidérzékeny.
  3. Perzisztáló eosinophil asthma: IgE nem magas, eosinophil, részt vesznek benne az innat lymphoid-2 sejtek, szteroidra rezisztens.
  4. Th2 mellett egyéb immunreakció: IgE nem magas, eosinophil, autoimmun betegségek [56].

Az első két fenotípusban IL-4/IL-13 jelátviteli utak aktiváltak. A 3. fenotípusban IL-5/IL-33 jelátviteli utak. A neutrophil asthmában IL-17/IL-23 utak.

Meg kell még a fenotípusokkal kapcsolatban jegyezni, hogy bár az asthma alapjában gyulladásos betegség, de az ezt követő remodeling jelentősen módosítja a hörgőstruktúrát és a klinikai fenotípust együttesen befolyásolják. Továbbá a remodeling sem homogén jellegű folyamat minden asthmásnál. Lehetséges, hogy remodeling szerint is fenotípusok vannak.

Az immunológiai-molekuláris fenotípusok hátterében az asthma patomechanizmusbeli folyamatai állnak. Az asthma genetikai tényezők és környezeti anyagok, köztük aeroallergének és vírusok komplex kölcsönhatásából ered. A bejutó anyagokat a dendritikus sejtek prezentálják a naiv CD4+ T-sejteknek. Abban, hogy a folyamat kórossá válik, jelentős szerepe lehet a T regulációs sejtek diszfunkciójának. A naiv T-sejtek Th1, Th2, Th9, Th17 vagy Th22 memória- és effektor sejtekké differenciálódhatnak. Ezek a citokinprofiljukról, kemokinekre adott válaszuiktól, más sejtekkel való interakciójuktól függően eltérő gyulladásos választ kezdeményezhetnek. Az allergiás asthmában az effektor Th2-sejtek IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 citokineket termelnek és a Th2-válaszban valószínűleg szerepe van a hámsejtek és a dendritikus sejtek szekernálta IL-25-nek, IL-31-nek és IL-33-nak is. Mindezek szerepelnek az allergénspecifikus IgE-produkcióban, az eosinophiliában, a gyulladásos sejteknek az endotheliumon át a gyulladt szövetbe toborzásában, a nyákszekrécióban és a simaizom kontrakciós küszöb csökkenésében. A Th2-sejtek klonális expansiója vagy aktivációjuk

indukálta fokozott sejthalál vezet az IFN-gamma-termelő Th1-sejtekhez viszonyított Th2-túlsúlyhoz.

A Th17-sejtek jellemző citokinjei az IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-8, TNF-alfa, IL-22, IL-26. A Th17-sejtek neutrophiliát indukálnak [57, 58].

A molekuláris fenotípusokra vonatkozó ismereteink még nem érték el a gyakorlati alkalmazás szintjét. Egy példa: Az allergiás (magas eosinophil és IgE), valamint a nem allergiás asthma összehasonlításakor a vérben a T regulációs sejtek száma allergiás asthmában megnőtt és hatásosan szupprimálja az IL-5, IL-13 és INF-gamma termelését, tehát mind a Th1, mind a Th2 citokineket. Nem allergiás asthmában a számuk nem nőtt meg és funkcionálisan defektusosak, a fenti citokinek termelését nem képesek szupprimálni. Ugyanakkor nagyobb a neutrophil mechanizmusban szerepet játszó IL-17 szintje. Ennek ellenére a Th1/Th2 citokinarány egyforma, talán éppen azért, mert a nem allergiás Treg sejtek a Th2-t nem tudják csökkenteni. Mindennek alapján elkülöníthető a két fenotípus [59].

## Fenotípus-endotípus

Endotípus alatt az olyan alcsoportot értjük, amelynek közös a patobiológiája. Molekuláris szinten a génkifejeződések határozzák meg. Asthmában az egyes nukleotidpolimorfizmus-vizsgálatok ugyan mutattak bizonyos asszociációkat (például hiperreaktivitással, Th2-vel). De a különböző fenotípusok biológiája különböző, ezért az egyes génvizsgálatok inkonzisztensek. A teljesgenom-vizsgálatok segítették az előrelépést.

## Génszignatúra

Indukált köpetből 277 gént találtak, amelyek az asthma különböző gyulladáshoz fenotípusaiban eltértek egymástól. 23 gén jelentős mértékben. Végül hat génből álló szignatúrát azonosítottak [60]: CLC (Charcot–Leyden crystal protein), CPA3 (carbopeptidase A3), DNASE IL-3 (deoxyribonuclease I-line 3), IL-1B (interleukin-1 $\beta$ ), ALPL (alkaline phosphatase, tissue-nonspecific isoenzyme), CXCR2 (chemokine C-X-C-motil receptor 2). Ezek képesek elkülöníteni az eosinophil asthmát a többi-től és az egészségesektől, a neutrophil asthmát a paucigranularistól és az egészségesektől. Prediktívek az inhalációs szteroidválaszra. Hörgőhám-endotípusokat is megállapítottak [61].

## Transzkriptoma

Az indukált köpetből a transzkriptomaprofil vizsgálat különböző génexpressziók voltak elkülöníthetőek [62]. 330 entitást találtak, amelyek legalább egy asthmafenotípus szignifikánsan összefüggtek. Ezeknek klinikai relevanciáját nézve három klasztert azonosítottak:

1. Eosinophil és emelkedett FeNO, a FEV<sub>1</sub> alacsony, sok a tünet.
2. Neutrophil, a FeNO nem emelkedett, a FEV<sub>1</sub> alacsony, a tünet közepes.
3. A macrophagok száma emelkedett, az eosinophil és neutrophil kevés, a FEV<sub>1</sub> nem csökkent, a tünet kevés.

Köpet és vértranszkriptoma vizsgálata [63]: 5000 gén expresszióját vizsgálták meg a köpetben. Három olyan klasztert azonosítottak, amelyeken belül hasonló volt a fenotípus:

1. Nagy adag inhalációs szteroid szükséglete, alacsony FEV<sub>1</sub>, nagy reverzibilitás, magas FeNO.
2. Kevés atopia, alacsony FEV<sub>1</sub>, magas FeNO.
3. Enyhe asthma, kicsi az inhalációs szteroidszükséglet, magasabb a FEV<sub>1</sub>, kicsi a reverzibilitás.

Viszont a köpet eosinophil- és neutrophiltartalma a klaszterek között nem különbözött.

## Epigenetika

A génkifejeződés azon változásai, amelyeket nem a nukleotidszekvencia okoz. Három fő mechanizmusa van: hisztonmódosulás, DNS-metiláció, nem kódoló RNS-ek hatása [64].

**Hisztonmódosulás:** Asthmában is számos mechanizmust befolyásol. Többek között a Th2-, illetve Th17-választ. A szteroidrezisztencia összefügg a hiszton-deacetiláz csökkent aktivitásával [65].

**DNS-metiláció:** A Th2-válaszban központi szerepe van az IL-13-nak. Kimutatták, hogy az IL-13 asthmában megváltoztatja a DNS metilációját a légúti hámsejtekben [65]. Neutrophil asthmában a köpetben fokozott az NLRP3 inflammasoma expressziója. Eosinophil és paucigranularisban nem [66].

**MikroRNS-ek:** A szérumban, a kilégzettlegző-konzentrátumban, a szövetekben az egészségesekhez képest asthmában számos miRNS expressziója fokozott vagy éppen csökkent. A miRNS-profil eltérő az eosinophil és a nem eosinophil asthma között is, de még gyakorlati alkalmazást nem nyert [67].

## Fenotípusok és biomarkerek

**Köpet-vér eosinophil, FeNO** azonosította az eosinophil fenotípust, függetlenül attól, hogy obes-nem obes, atopiás-nem atopiás, ex(dohányos)-nem dohányos volt-e a beteg. A FeNO és a vér-eosinophilszám kombinációja felülmúlta mind a FeNO-t önmagában nézve, mind a véreosinophilt önmagában nézve. Viszont mindkettő egyedül is felülmúlta a szérumban-totál-IgE-t. A FeNO plusz vér-eosinophilszámhoz az IgE hozzáadása nem javította a diagnosztikus pontosságot [68]. Külső validáció is megerősítette a vér-eosinophilszám és a FeNO értékét [69].

**Szérumperiostin:** A periostin nem strukturált extracelluláris mátrixprotein. Több jelátviteli úttal áll kapcsolat-

ban. Az IL-13 és IL-4 stimulálja a szekrécióját. Utóbbiak aktivitása pedig biomarker a Th2 magas fenotípusra [70]. A szérumperiostin-szint eosinophil asthmában magasabb, mint nem eosinophilben [71]. Azonosítani tudja az eosinophil asthmát [72]. A magas periostin esetén (szemben az alacsonnyal) az IL-4 és IL-13 is magas, és korreláció mutatható ki a késői kezdetű asthmával, az eosinophiliával, az orreltérésekkel, az aszpirinszenzitivitással, a FeNO-val. De nem korrelált az atopiával és az IgE-vel [73]. A periostin együtt az emelkedett FeNO-dal azonosította a súlyos, szteroidinszenzitív asthmát [74]. Szintje eosinophil asthmában magasabb, mint neutrophilben [71].

**Th2 magas asthma:** A köpet IL-4, -5, -13 emelkedett, FeNO magas, de nem specifikus (Ray, 2015).

A Th2 magas asthmában az indukált köpet génexpresszió-profilja a 2%-nál magasabb köpeteosinophil esetén 100%-os érzékenységgű. De a Th2 génexpressziójú betegeknek csak egy része köpeteosinophil, e vonatkozásban az érzékenység 54%. Hasonló a helyzet a 230/ml feletti eosinophilsejt-szám vonatkozásában. Ugyanakkor a köpet IL-4-, -5-, -13-transzkriptoma elkülöníti a Th2 magas fenotípust. A FeNO nem elég érzékeny e téren [75].

**Th2 alacsony asthma:** A FeNO alacsony, az eosinophil-szám is kicsi [76].

**Az inhalációsszteroid-válaszra prediktív:** A FeNO, a köpeteosinophilia, a háms-kefebiopszia három gén szignatúrája (CLCA, POSTN, serpin B2) [77]. Ugyancsak prediktív a köpeteosinophil és a FeNO [78], valamint a véreosinophil is [79].

## Egyéb biomarkerek

CC-11 kemokin: instabil asthma.

FGF-2 (fibroblast growth factor 2): fixált obstrukció és súlyosság.

MMP-9 (mátrixmetalloproteináz-9): neutrophil gyuladás és a remodeling. A kilégzett levegő MMP-9-tartalma nagyobb, mint egészségeseken, súlyos eosinophiliában nagyobb, mint enyhében, és neutrophil asthmában még nagyobb. Korrelált a remodelinggel [80].

**Anyagi támogatás:** A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

**Érdekeltségek:** A szerzőnek nincs érdekeltsége.

## Irodalom

- [1] Global Initiative for Asthma. 2016. [www.ginaasthma.org](http://www.ginaasthma.org)
- [2] Coca, A. F., Cooke, R. A.: On the classification of the phenomena of hypersensitivity. J. Immunol., 1923, 8, 163–182.

- [3] Keeney, E. I.: The history of asthma from Hippocrates to Meltzer. J. Allergy Clin. Immunol., 1964, 35, 215–226.
- [4] Auer, J., Lewis, P. A.: The physiology of the immediate reaction of anaphylaxis in the guinea-pig. J. Exp. Med., 1910, 12, 151–175.
- [5] Bousquet, J., Chané, P., Lacoste, J. Y., et al.: Eosinophilic inflammation in asthma. NEJM, 1990, 323, 1033–1039.
- [6] Tiffeneau, R.: Hyperexcitabilité bronchomotrice de l'asthme, séquelle des agressions bronchokonstrictives allergiques. Allergy, 1959, 14, 416–432.
- [7] Walker, C., Bode, E., Boer, L., et al.: Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. Am. Rev. Respir. Dis., 1992, 146, 109–115.
- [8] Nair, P., Dasgupta, A., Brightling, C. E., et al.: How to diagnose and phenotype asthma. Clin. Chest Med., 2012, 33, 445–457.
- [9] Cooke, R. A.: Asthma in children. Its causes and treatment. JAMA, 1934, 102, 664–668.
- [10] Hajós, M.: The pathogenesis and therapy of asthma bronchiale. [Az asthma bronchiale pathogenezise és terápiája.] Orv. Tud. Probl., 1973, 1, 45–89. [Hungarian]
- [11] Kraszkó, P., Angyal, I.: Does "infectious" asthma bronchiale exist? [Van-e „infekt” asthma bronchiale?] Pneumol. Hung., 1984, 37, 495–499. [Hungarian]
- [12] Jackson, D. J., Makrinioti, H., Rana, B. M., et al.: IL-33-dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations in vivo. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2014, 190, 1373–1382.
- [13] Kowalski, M. L., Cieślak, M., Pérez-Novo, C. A., et al.: Clinical and immunological determinants of severe/refractory asthma (SRA): Association with Staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies. Allergy, 2011, 66, 32–38.
- [14] Samter, M., Beers, R. F.: Intolerance to aspirin? Clinical studies and considerations of its pathogenesis. Ann. Intern. Med., 1968, 68, 975–983.
- [15] McNeill, R. S., Nairn, J. R., Ingram, M. G.: Exercise-induced asthma. QJM, 1966, 35, 55–67.
- [16] Lessard, A., Turcotte, H., Cormier, Y., et al.: Obesity and asthma. Chest, 2008, 134, 317–323.
- [17] Dixon, A. E., Pynter, M. E.: Mechanisms of asthma in obesity. Pleiotrop aspects of obesity produce distinct asthma phenotypes. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2016, 54, 601–608.
- [18] Gjornmark, M., Gaga, M., Bruselle, G., et al.: Frequent exacerbators – a distinct phenotype of severe asthma. Clin. Exp. Allergy, 2014, 44, 212–221.
- [19] Opina, M. D., Bleeker, E. R., Meyers, D. A., et al.: The very frequent exacerbator sub-phenotype is seen in all spectrum of asthma severity including milder disease in the Severe Asthma Research Program. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2015, 191, a4182.
- [20] Yü, A., Tan, J., Lapperre, T., et al.: Stability of the frequent-exacerbator phenotype in severe asthma: A longitudinal study. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2015, 191, A4149.
- [21] Ishizaka, K., Ishizaka, T., Hornbrook, M. M.: Physico-chemical properties of human reaginic antibody. J. Immunol., 1966, 97, 75–85.
- [22] Kraszkó, P., Beregi, E.: Changes in the IgE content of the serum and bronchial mucosa in extrinsic and intrinsic bronchial asthma. Progr. Resp. Res., 1980, 14, 47–50.
- [23] Ying, S., Humbert, M., Meng, Q., et al.: Local expression of  $\epsilon$  heavy chain of IgE in the bronchial mucosa in atopic and non-atopic asthma. J. Allergy Clin. Immunol., 2001, 107, 686–692.
- [24] Humbert, M., Grant, J. A., Taborda-Barata, L., et al.: High-affinity IgE receptor (Fc $\epsilon$ RI)-bearing cells in bronchial biopsies from atopic and nonatopic asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1996, 153, 1931–1937.
- [25] Kay, A. B.: Leukocytes in asthma. Immunol. Investig., 1988, 17, 679–705.

- [26] Simpson, J. L., Scott, R., Boyle, M. J., et al.: Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum. *Respirology*, 2006, 11, 54–61.
- [27] Horwitz, R. J., Busse, W. W.: Inflammation and asthma. *Clin. Chest Med.*, 1995, 16, 583–602.
- [28] Liu, M. C., Hubbard, W. C., Proud, D., et al.: Immediate and late inflammatory responses to ragweed antigen challenge of the peripheral airways in allergic asthmatics. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, 144, 51–58.
- [29] Korevaar, D. A., Westerhof, G. A., Wang, J., et al.: 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.
- [30] Schleich, F. N., Chevrement, A., Paulus, V., et al.: Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur. Respir. J.*, 2014, 44, 97–108.
- [31] Kraszkó, P., Tomcsányi, A., Brunner, M.: The effect of allergen provocation on IgE level and on circulating eosinophil leukocyte count in bronchial asthma. [Allergén provokáció hatása az IgE szintre és a keringő eozinofil leukocitaszáma asthma bronchialeban.] *Pneumol. Hung.*, 1980, 33, 481–486. [Hungarian]
- [32] Turner, M. O., Hussack, P., Sears, M. R., et al.: Exacerbations of asthma without sputum eosinophilia. *Thorax*, 1995, 50, 1057–1061.
- [33] Fahy, J. V., Kim, K. W., Liu, J., et al.: Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95, 843–852.
- [34] Wenzel, S. E., Schwartz, L. B., Langmack, E. L., et al.: Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, 160, 1001–1008.
- [35] Mc Grath, K. W., Icitovic, N., Boieshey, H. A., et al.: A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistent noneosinophilic. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, 185, 612–619.
- [36] Green, R. H., Brightling, C. E., Woltmann, G., et al.: Analysis of induced sputum in adults with asthma: neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax*, 2002, 57, 875–879.
- [37] Haldar, P., Pavord, D.: Noneosinophilic asthma: A distinct clinical and pathologic phenotype. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007, 119, 1043–1052.
- [38] Majewski, S., Ciebiada, M., Domagala, M., et al.: Short-term reproducibility of the inflammatory phenotype in different subgroups of adult asthma cohort. *Mediators Inflamm.*, 2015, 2015, 419039.
- [39] Nadif, R., Siroux, V., Boudier, A., et al.: Blood granulocyte patterns as predictors of asthma phenotypes in adults from the EGEA study. *Eur. Respir. J.*, 2016, 48, 1040–1051.
- [40] Boudier, A., Curjuric, I., Basagana, X., et al.: Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, 188, 550–560.
- [41] Siroux, V., González, J. R., Bouzigon, E., et al.: Genetic heterogeneity of asthma phenotypes identified by a clustering approach. *Eur. Respir. J.*, 2014, 43, 439–452.
- [42] Howrylak, J. A., Fuhlbrigge, A. L., Strunk, R. C., et al.: Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled antiinflammatory medications. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, 133, 1289–1300.
- [43] Kim, T. B., Jang, A. S., Kwon, H. K., et al.: Identification of asthma clusters in two independent Korean adult asthma cohort. *Eur. Respir. J.*, 2013, 41, 1308–1314.
- [44] Lavoie-Charland, É., Bérube, J. C., Laviolette, M., et al.: Multivariate asthma phenotypes in adults: The Quebec City Case-Control Asthma cohort. *Open J. Respir. Dis.*, 2013, 3, 133–142.
- [45] Haldar, P., Pavord, I. D., Shaw, D. E., et al.: Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, 178, 218–224.
- [46] Moore, W. C., Meyers, D. A., Wenzel, S. E., et al.: Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, 181, 315–323.
- [47] Siroux, V., Basagana, X., Boudier, A., et al.: Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur. Respir. J.*, 2011, 38, 310–317.
- [48] Amelink, M., de Nijs, S. B., de Groot, J. C., et al.: Three phenotypes of adult-onset asthma. *Allergy*, 2013, 68, 674–680.
- [49] Robinson, D. S., Hamid, Q., Ying, S., et al.: Predominant T<sub>H</sub>2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *NEJM*, 1992, 326, 298–304.
- [50] Woodruff, P. G., Modrek, B., Choy, D. F., et al.: T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009, 180, 388–395.
- [51] Sun, Y., Zhou, Q., Yao, W.: Sputum interleukin-17 is increased and associated with airway neutrophilia in patients with severe asthma. *Chin. Med. J.*, 2005, 118, 953–956.
- [52] Al-Ramli, W., Préfontaine, D., Chouiali, F., et al.: T<sub>H</sub>17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, 123, 1185–1187.
- [53] Ramirez-Velazquez, C., Castillo, E. C., Guido-Bayardo, L., et al.: IL-17-producing peripheral blood CD177<sup>+</sup> neutrophils increase in allergic asthmatic subjects. *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, 2013, 9, 23.
- [54] Cosmi, L., Maggi, L., Santgarlasci, V., et al.: Identification of a novel subset of human circulating memory CD4<sup>+</sup> T cells that produce both IL-17A and IL-4. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, 125, 222–230.
- [55] Sven, S., Scheers, H., Marijsse, G., et al.: Th2-high asthma: a heterogeneous asthma population? *Clin. Transl. Allergy*, 2015, 5(Suppl. 2), 01.
- [56] Wenzel, S. E.: Emergence of biomolecular pathways to define novel asthma phenotypes. Typ-2 immunity and beyond. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2016, 55, 1–4.
- [57] Pelaia, G., Vattgrella, A., Busceti, M. T., et al.: Cellular mechanisms underlying eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in asthma. *Mediators Inflamm.*, 2015, 2015, 879783.
- [58] Akdis, C. A., Akdis, M.: Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immunotolerance to allergens. *World Allergy Organ. J.*, 2015, 8, 17.
- [59] Raedler, D., Ballenberger, N., Klucker, E., et al.: Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, 135, 81–91.
- [60] Baines, K. J., Simpson, J. L., Wood, L. G., et al.: Sputum gene expression signature of 6 biomarkers discriminates asthma inflammatory phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, 133, 997–1007.
- [61] Modena, B. D., Tedrow, J. R., Milosevic, J., et al.: Gene expression in relation to exhaled nitric oxide identifies novel asthma phenotypes with unique biomolecular pathways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014, 190, 1363–1372.
- [62] Baines, K. J., Simpson, J. L., Wood, L. G., et al.: Transcriptional phenotypes of asthma defined by gene expression profiling of induced sputum samples. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, 127, 153–160.
- [63] Yan, X., Chu, J. H., Gomez, J., et al.: Noninvasive analysis of the sputum transcriptome discriminates clinical phenotypes of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, 191, 1116–1125.
- [64] Kidd, C. D., Thompson, P. J., Barrett, L., et al.: Histone modifications and asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2016, 54, 3–12.
- [65] Nicodemus-Johnson, J., Naughton, K. A., Sudi, J., et al.: Genome-wide methylation study identifies an IL-13-induced epigenetic signature in asthmatic airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, 193, 376–385.
- [66] Simpson, J. L., Phipps, S., Baines, K. J., et al.: Elevated expression of the NLRP3 inflammasome in neutrophilic asthma. *Eur. Respir. J.*, 2014, 43, 1067–1076.

- [67] Panganiban, R. P., Wang, Y., Howrylak, J., et al.: Circulating microRNAs as biomarkers in patients with allergic rhinitis and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, 137, 1423–1432.
- [68] Westerhof, G. A., Korevaar, D. A., Amelink, M., et al.: Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. *Eur. Respir. J.*, 2015, 46, 688–696.
- [69] Wagener, A. H., de Nijs, S. B., Lutter, R., et al.: External validation of blood eosinophil, FE<sub>NO</sub> and serum periostin as surrogate for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*, 2015, 70, 115–120.
- [70] Izuhara, K., Conway, S. J., Moore, B. B., et al.: Roles of periostin in respiratory disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, 193, 949–956.
- [71] Simpson, J. L., Yang, I. A., Upham, J. W., et al.: Periostin levels and eosinophilic inflammation in poorly-controlled asthma. *BMC Pulm. Med.*, 2016, 16, 67.
- [72] Jia, G., Erickson, R. W., Choy, D. F., et al.: Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, 130, 647–654.
- [73] Matsusaka, M., Kabata, H., Fukunaga, K., et al.: Phenotype of asthma related with high serum periostin levels. *Allergol. Internat.*, 2015, 64, 175–180.
- [74] Nagasaki, T., Matsumoto, H., Kanemitsu, Y., et al.: Using exhaled nitric oxide and serum periostin as a composite marker to identify severe/steroid-insensitive asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Dis.*, 2016, 191, A2494.
- [75] Peters, M. C., Mekkonen, Z. K., Yuan, S., et al.: Measures of gene expression in sputum cells can identify T<sub>H</sub>2-high and T<sub>H</sub>2-low subtypes of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, 133, 388–394.
- [76] Ray, A., Oriss, T. B., Wenzel, S. E.: Emerging molecular phenotypes of asthma. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2015, 308, L130–L140.
- [77] Silkoff, P. E., Strambu, I., Laviolette, M., et al.: Asthma characteristics and biomarkers from the Airway Disease Endotyping for Personalized Therapeutics (ADEPT) longitudinal profiling study. *Respir. Res.*, 2015, 16, 142.
- [78] Little, S. A., Chalmers, G. W., MacLeod, K. J., et al.: Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroid responsiveness in asthma. *Thorax*, 2000, 55, 232–234.
- [79] Jang, A. S., Lee, J. H., Péark, S. W., et al.: Factors influencing the responsiveness to inhaled glucocorticoids of patients with moderate-to-severe asthma. *Chest*, 2005, 128, 1140–1145.
- [80] Barbaro, M. P., Spanevello, A., Palladino, G. P., et al.: Exhaled matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in different biological phenotypes of asthma. *Eur. J. Intern. Med.*, 2014, 25, 92–96.

(Nagy László Béla dr.,  
Felsődobosza, Thökölly u. 1., 3847  
e-mail: nagylb@borsodweb.eu)

## Pályázati felhívás

Professzor Dr. Fehér János munkássága, szakmai és erkölcsi hagyatéka páratlan és maradandó az orvostudományban. Ezért a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar II. sz. Belgyógyászati Klinika volt igazgatója, „A hepatológiai szabad gyökös és immunológiai vonatkozásai” című program vezetőjének, az Orvosi Hetilap főszerkesztőjének emlékére Alapítvány létesült. Az alapítványt a Fővárosi Bíróság 2011. március 7-én 11.335. sorszám alatt nyilvántartásba vette.

**Dr. Fehér János Emléke Alapítvány fő célja:** a belgyógyászat, különösen a hepatológia szabad gyökös és immunológiai vonatkozásai témakörök kutatásának fejlesztése, támogatása, illetve ösztönzése oly módon, hogy a fiatal egyetemi oktatók és hallgatók az alapítvány kamatából részesüljenek. Az alapítvány célja olyan orvosok, PhD-hallgatók díjazása, akik kiemelkedő tudományos munkát végeznek és eredményeiket az Orvosi Hetilapban publikálják. A dolgozatot „Dr. Fehér János pályázat” megjelölésével kell benyújtani.

A pályázatot **2017. április 5-ig** lehet beküldeni a Kuratórium elnökének (Dr. Rác Károly) vagy titkárnak (Dr. Lengyel Gabriella) – Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46. címre. A pályázathoz mellékelni kell a pályázó önéletrajzát és a dolgozatot.

A díjak odaítéléséről a kuratórium dönt. A díj átadására a Markusovszky ünnepségen kerül sor. Az ünnepségen a nyertes pályázó maximum 5–10 perces előadásban foglalja össze az eredményeit.