

종 설(Review)

천식의 새로운 치료제들

순천향대학교 의과대학 부천병원 호흡기-알레르기내과

이 준 혁

Novel Drugs for Asthma Treatment: Immunomodulatory Therapy

June-Hyuk Lee

Division of Respiratory and Allergy, Internal Medicine, Soonchunhyang University School of Medicine, Bucheon, Korea

The management of asthma focuses on the reduction of airway inflammation accompany with symptomatic care after recognition. Glucocorticosteroid is the most important drug to reduce airway inflammation, and it has been used inhaled, orally and systemically. New knowledge about the pathogenesis of allergy and asthma has made the development and clinical trial of target or immunomodulator therapy. It includes cytokine, cytokine blockers, specific cytokine receptor blocker, and immunostimulatory oligodeoxynucleotides. These agents are thought to hold the promise for more beneficial outcomes in the future, although it showed limited therapeutic benefits only for patients, especially intractable or severe asthma, until now. (Korean J Med 2012;83:190-196)

Keywords: Asthma; Immunomodulator

서 론

환자가 천식으로 진단되면, 증상 완화에 대한 치료와 함께 궁극적으로는 기도 내 염증을 줄여 주기 위한 항염증 치료에 초점이 맞추어 지게 된다. 항염증 치료를 위해 사용되는 약제로 단연 코르티코 스테로이드 제제가 가장 중요하며, 현재 흡입, 경구, 주사제로 사용 되고 있다. 단계적 치료를 실시하고도 조절이 잘 되지 않는 난치성 중증 지속성 천식 환자에게는 스테로이드 감량 효과를 기대할 수 있는 약제의 추가 사용을 고려해 볼 수 있다. 천식과 알레르기 병태 생리의 연구 결과의 축적은 새로운 치료 접근 시도로 이어졌고,

그 결과 면역 기전 내 천식 발생에 관여되는 특정 세포나 싸이토카인을 목표로 하는 표적 치료제 혹은 면역 조절제로 불리는 다양한 약제 들이 개발되어 최근 많은 임상 성과들을 거두고 있다(Table 1) [1-3]. 이런 약제들은 알레르기 질환의 병인인 Th1/Th2 세포들의 균형을 조절하는 것을 목표로 한다. Th2 반응을 억제하기 위하여 Th2 세포와 관련된 특정 싸이토카인 생성을 억제하거나 기능을 차단을 시도하였고, Th1 반응을 강화하기 위하여 면역 반응을 일으키는 DNA 서열 일부를 항원과 재조합하여 새로운 개념의 면역요법이 시도되기도 하였다(Fig. 1). 다양한 종류의 면역조절제들이 개발되어 동물 실험을 포함한 많은 기초 연구 결과가 발표되

Correspondence to June-Hyuk Lee, M.D.

Division of Respiratory and Allergy, Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, 170 Jomaru-ro, Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea

Tel: +82-32-621-5114, Fax: +82-32-621-5016, E-mail: junehyuk@schmc.ac.kr

Table 1. Summary of immunomodulators currently employed for asthma

Name	Mechanism of action	Asthma phenotype	Results	Ref.no
Daclizumab	Anti-IL-2 mAb	Moderate severe persistent	↑ACQ / ↑FEV1 / ↓blood eosinophilia / ↓rescue drug use	[8]
Altrakinecept	IL-4 decoy receptor	Moderate persistent	FEV1 preservation	[9]
AMG 317	Anti-IL-4Ra mAb	Moderate to severe	No change in ACQ	[10]
Pitrakinra,	IL-4 mutein,	Moderate allergic	↓late phase of asthmatic response / small amount of FEV1 decline	[11]
Reslizumab	Anti-IL-5 mAb	Intractible eosinophilic	↑ACQ / ↓sputum eosinophilia / FEV1 preservation	[12]
Mepolizumab	Anti-IL-5 mAb	Mild/ moderate/ severe/ refractory eosinophilic	↓sputum, blood and marrow eosinophilia / ↓No. of exacerbation / ↑AQLQ	[13-15,17]
Mepolizumab	Anti-IL-5 mAb	Intractible eosinophilic	↓sputum & blood eosinophilia / ↓steroid dose	[13-15,17]
Anrakinzumab	Anti-IL-13 mAb	Mild atopic asthma	No change in AHR and sputum eosinophilia	[18]
Etanercept	TNF-α	Steroid dependent/refractory/atopic	↑ACQ / ↑FEV1 / ↓AHR / ↓exacerbation / ↓sputum histamin	[22]
Infliximab	TNF-α	Moderate	No change in morning PEF / ↓PEF variability	[23-25,27]
Rosiglitazone	PPARc agonists	Mild to moderate	↑FEV1	[26]
Omalizumab	Anti-IgE mAb	Moderate severe allergic	↓exacerbation / ↓steroid dose / ↓hospitalization	[30]

ACQ, Asthma control questionnaire; AQLQ, Asthma quality of life questionnaire; FEV1, Forced expiratory volume at 1sec.; PEF, Peak expiratory flow.

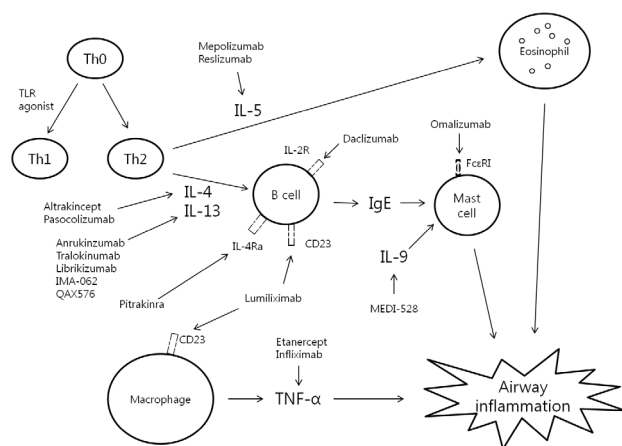


Figure 1. Mechanism of action of immunomodulators in the treatment of airway inflammation in asthma. Adapted from Casale et al. J Allergy Clin Immunol 2008;121:288-296.

있고, 천식 및 알레르기 질환을 포함한 각종 면역 질환 등의 임상 실험도 진행되고 있지만, 본 원고에서는 임상 실험 가운데 결과 보고서가 완료된 것들만 대상으로 천식의 치료의 새로운 약제들에 관해 고찰해 보고자 한다.

본 론

Th1 반응을 활성화 시키는 치료제

Th1 반응을 활성화 시켜 알레르기 반응을 억제 하고자 하는 연구는 이미 BCG 백신을 이용하려는 시도로 이루어졌었다. 새로운 치료법은 DNA 펩타이드를 이용하는 방법으로, 약제라기 보다는 신개념의 면역요법이라고 할 수 있다. 펩타이드 백신은 기존 면역 요법처럼 희석된 항원을 환자에게 직접 주사하는 것이 아니라 항원 내 면역 반응을 일으키는 DNA sequence 일부를 백신화 시켜 주사하는 방법이다. 전통적인 항원을 이용한 면역 요법이 가진 단점(아나필락시스 등의 전신적인 알레르기 부작용, 적정 투여량과 치료기간 미 확립, 장기 치료에 대한 무작위 2중 맹검 실험 부재 등...) 때문에 아직도 논란의 여지가 있기 때문에 펩타이드 백신을 이용한 면역 조절이 대안으로 관심 받고 있다. 펩타이드 면역 요법에 이용되는 TLR (Toll like receptor)는 세균이나 바이러스 등의 핵심 항원 물질을 인식하는 세포 수용체로서 항원 제공 세포(activating antigen-presenting cells)를 활성화

시키며 Th1/Th2 싸이토카인 비율을 상황에 맞게 조절하는 역할을 한다. 총 11개의 TLR이 알려져 있고 이 가운데 TLR4, TLR8과 TLR9가 임상적 이용에 시도 되었다.

TRL4 (CD284)는 세포 표면에 발현된 CD14 수용체로서, 그람 음성균의 LPS와 결합하면 Th1 면역반응을 유도한다. CRX-657로 명명된 TRL4 작용제(agonist)는 살모넬라 LPS가 주성분으로 계절성 알레르기 비염 환자에게 비강 투여한 결과, 항원 자극 반응에는 영향이 없었지만 비 증상 완화를 완화시키는 효과가 관찰되었다[4]. 꽃가루 항원을 이용한 G301 (Pollinex Quattro-Grass)은 계절에 따른 비염 증상을 억제하는 효과를 보였지만[5], 골수염이 보고되어 현재 미국에서는 임상 시험이 중지되었다.

TLR8 (CD288)은 바이러스의 RNA를 인식하는 엔도솜 TLR이며, TLR8 작용제인 VTX-1463이 현재 알레르기 비염을 대상으로 임상 실험이 진행 중이다.

TLR9 (CD289)는 세균 DNA의 비메틸화 GpC 모티프 부위를 인식하는 수용체로, 일반적으로 휴면기 상태에 있다. 사람은 가지세포(dendritic cell)과 B세포에 TLR9가 풍부하게 분포되어 있고, 이것이 활성화되면 가지세포는 INF- α 를 B세포는 IL-6와 IL-10을 생산하여 선천면역(innate immunity)과 획득면역(adaptive immunity)에 모두 관여하게 된다. CpG 올리고뉴클레오타이드는 A, B, C 세 가지 class가 있고 그 가운데 B, C class가 주로 감염이나 암 백신에 연구에 사용되고 있다. Tolamba는 돼지풀 항원인 Amb a1을 B type CpG 모티프와 결합시킨 올리고뉴클레오타이드로서, 체내 주입 시 TLR 9 수용체와 결합하여 항원을 주사한 것과 같은 면역 반응을 일으킨다. Tolamba는 알레르기 비염 환자에서 비염 증상을 완화시켰고, 두 차례의 돼지풀 계절에서 Amb a1 특이 IgE 증가를 억제하였다[6]. 그러나 다기관 대규모 임상 연구에서는 치료효과가 불분명하여 더 이상의 추가 연구는 진행되지 않고 있다. 천식에서 치료 시도는 비염보다는 적었다. 경증 아토피 천식에서 CpG 흡입으로 IFN- α 유전자 발현은 증가되었으나 항원 자극에 의한 호산구 증가 억제 효과나 Th2 rhspus 유전자 억제 효과는 관찰되지 않았다[7]. 최근에는 A-type CpG 올리고뉴클레오타이드를 이용한 새로운 펩타이드 백신이 천식과 비염 치료에 시도되고 있다.

Th2 반응을 억제 시키는 치료제

Th2 면역 반응을 억제시키는 신 약제들은 주로 면역 메커

니즘에서 각 싸이토카인의 기능을 차단하는 싸이토카인 수용체에 대한 경쟁적 차단제이거나 단 클론항체 들이다. 각각의 싸이토카인 별로 천식에 대한 연구 성과를 고찰해 보겠다.

항 IL-2

Daclizumab은 활성화된 T 세포의 IL-2 수용체에 결합하는 IL-2에 대한 단일클론 항체로서 신장 동종이식 거부 방지에 사용되고 있다. Daclizumab은 중등도와 중증 천식에서 천식 증상을 완화, 속효성 완화제 사용 횟수 감소, 혈중 호산구 수 감소 효과를 보였다. 무엇보다 대상자의 약 10%에서 FEV1이 향상되었다는 점이 다른 단일 클론 항체 연구에서 쉽게 관찰되지 않았던 결과이다. 이것은 경증 천식보다는 좀더 심한 난치성 천식에서 효과가 있을 것으로 기대되는 부분이기기는 하지만, 향상된 FEV1 절대치는 그리 크지 않아($4.4 \pm 1.80\%$, $p = 0.02$) 실제 임상에서 얼마나 효과가 있을 지 의문이 든다[8].

항 IL-4

Altrakinecept는 수용성 IL-4 수용체로서 IL-4와 직접 결합한다. 중등도 지속적 천식 환자에게 12주 동안 주 1회 altrakinecept 흡입 치료가 시도되었다. 모든 대상자들은 실험 전 흡입 스테로이드 사용이 중지되어 FEV1이 감소되었는데, 실험군의 감소폭이 대조군에 비해 유의하게 낮았으나 결국 한 명을 제외한 나머지 대상자 모두가 다시 스테로이드 흡입 치료가 요구 될 만큼 증상이 악화되어, 임상적 효과는 없었던 것으로 결론지어졌다[9].

IL-4 단일클론 항체는(Pascolizumab, SB 240683)은 천식에서 임상 효과가 없어 추가 연구가 중지된 상태이다. 연구자들은 실험 실패의 원인이 IL-4와 함께 중요한 기능을 하는 IL-13이 동시에 차단되지 않았기 때문으로 추측하고 있다.

항 IL-4 R α

IL-13과 IL-4 생리 신호 전달 체계가 진행되기 위해서는 두 싸이토카인이 모두 IL-4 α 수용체 결합해야 한다. AMG-317로 명명된 IL-4 α 수용체 단일클론 항체는 중등도 및 중증 천식 환자 가운데 고용량 투여군에서 천식 악화 횟수가 감소하였으나 통계적 유의성은 없었다[10].

Pitrakinra (Aerovant 또는 AER001)는 IL-4가 IL-4R α 와 결합을 방해하는 재조합 IL-4 mutein으로 피하주사용과 네블라이저용 두 가지로 임상 2상 연구가 진행되었다. 천식과 관련된 부작용은 피하 주사용에서 더 적었으나, 네블라이저용 pitrakinra는 후기 천식 반응을 72%나 유의하게 감소시

켰다[11].

항-IL 5

IL-5는 호산구 분화와 생존에 중요한 역할을 한다. IL-5 단 일클론 항체는 천식, 알레르기 비염, 아토피 피부염, 과호산구 증후군 및 호산구성 식도염까지 비교적 많은 알레르기 질환을 대상으로 연구가 시도 되어 오고 있다. Reslizumab (SCH55700)은 대부분 연구에서는 천식에 대한 효과가 분명치 않았다. 그러나 최근 고용량의 흡입스테로이드제를 투여해도 조절이 잘 되지 않는 난치성 호산구성 천식 106명을 천식 조절 점수 (ACQ)에 따라 계층화 시킨 후 reslizumab을 투여한 결과, 천식 조절 점수와 객담 호산구 비율을 유의하게 감소시켜, 특별한 표현형에서 맞춤 치료 효과가 있을 것으로 기대된다[12]. Reslizumab은 아토피성 피부염에서는 효과가 없었고, 과호산구 증후군이나 호산구성 식도염에서 일부 효과가 있었다[1].

Mepolizumab은 경증 아토피 천식 환자의 기도 상피 세포에 ECM 단백질 침착을 줄여준다는 것을 증명된 후[13] 경증, 중등도 및 중증 지속성 천식과 불응성 호산구성 천식까지 다양한 표현형을 대상으로 많은 연구가 진행되었다. 기도, 혈액 및 골수 호산구수가 효과적으로 감소 되었고 기도 변형 (remodeling)이 억제되었지만, 효과가 단기에 그치는 결과가 대부분이었고[14-16], 호산구 분획 감소율도 크지는 않았다 [17]. 대부분 폐기능 향상효과는 없었지만, 최근 스테로이드 치료에도 지속된 지속성 객담 호산구증 천식 환자에서 5개월간 투여 후 FEV1이 향상되었다는 보고가 있다[18]. IL-5 단일클론 항체의 천식에서 치료 성과가 기대만큼 나오지 않은 이유는 불분명하지만 호산구 외 다른 세포, 특히 Th-2 세포 때문인 것으로 추측되고 있다.

항 IL-9

IL-9은 비만세포를 자극하여 호산구, 호중구를 활성화시켜 기도 염증과 점액 분비를 증가시킨다[19]. MEDI-528은 인유화 (humanized) 항 IL-9 단일 클론 항체로서 항원으로 자극한 마우스 천식에서 천식 발생을 억제하여 현재 인체 실험을 준비 중에 있다[20].

항 IL-13

IL-13은 기도 과민성, 점액 생성, 이오탁신분비, 기도 변성 및 IgE 생성에 매우 중요한 역할을 한다. 동물 실험에서 효과가 증명된 이후 다섯 가지의 서로 다른 IL-13 단일 클론

항체가 개발되었다. Tralokinumab (CAT-354)은 phase I 연구에서 심각한 부작용이나 약리역동학적 문제점이 발견되지 않아 안정성이 확보되었고[21], 최근 임상 2상 연구가 완료되어 결과 발표를 기다리고 있다. Anrukinzumab (IMA-638)과 IMA-062는 IL-13의 서로 다른 epitope에 결합하여 IL-13의 활성을 중화시킨다. Anrukinzumab은 경증 아토피성 천식 환자에서 항원 자극 기도 과민성과 객담 호산구증에 변화가 없었고[22], 임상 2상 연구에서 효과가 없어 추가 연구가 중지되었고, Librikizumab과 IMA-062, QAX576은 현재 임상 2상 연구가 진행 중이다.

항-PGD2

PGD2는 비만세포에서 분비되어 전기 및 후기 알레르기 반응을 활성화시키는 강력한 프로스타노이드(prostanoid) 물질이다. 경구 투약이 가능한 CRTH2 (chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cell) 차단제인 OC000459와 ARRY-005, -006이 임상 실험 진행 중에 있다.

항 TNF- α

면역계에서 TNF- α 의 역할은 T 세포 활성화를 통한 각종 싸이토카인 분비 자극, 섬유아세포 증식과 분화 자극, 기도 및 혈관 상피 세포 내, 외 접합분자 상향조절(upregulation), TGF- β 분비 자극, 평활근 자극, 기도 반응성 증가, 호산구 및 비만세포 활성화 등 다양한 세포와 조직에 영향을 미친다. TNF- α 차단제는 현재 infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab 등 다섯 가지가 류마티스 관절염에서 효과가 입증 되어 임상에서 이용되고 있다. 이 가운데 infliximab과 etanercept가 천식 치료 연구에 시도되었다. 중증 난치성 천식 일부에서 천식 증상 점수의 향상, 기도 과민성 완화, 악화 횟수 감소, FEV1의 일부 향상을 보였으나[23-25], 아침 PEF나 기도 과민성에는 영향이 없었다[26,27].

비만세포 기능 억제제

Sky kinase (Spleen tyrosine kinase)는 세포내 단백질에 작용하는 효소로서, IgE가 수용체에 교차 결합된 후 비만세포와 호염기구를 자극 하고 비만세포에서 화학매개체를 분비시키는 역할을 한다. R112로 명명된 Sky kinase 차단제는 알레르기 비염 환자에서 비강 투여 후 증상 점수가 호전되었으나[28] 천식에서의 효과는 아직 입증되지 않았다.

PPAR- γ 촉진제

GATA-3는 Th 2 세포 발현에 중요한 역할을 하는 인자로 동물 모델에서 Th-2 세포 반응과 점액 분비 감소, 기도 호산구증 억제 등의 역할을 한다. 그러나 아직까지 GATA-3 차단제는 개발되지 않았다. PPARs (Peroxisome proliferator-activated receptor)은 GATA-3 하향조절(downregulation) 시키는 것과 유사한 작용을 한다. Thiazolidinedione, rosiglitazone, pioglitazone는 비인슐린 의존성 당뇨의 경구 혈당 강하제로 개발된 PPAR- γ 촉진제들로, 기관지 확장 작용이 있어 천식 치료에 시도 되었다. Pioglitazone이 처음 천식 증상을 호전 시킨 것으로 보고되었고[29], rosiglitazone은 경증과 중등도 천식에서 천식 증상의 호전은 없었지만 오히려 베클로메타손 투여군보다 FEV1, FEF25-75%, FVC 등 폐기능의 유의한 향상을 보였다[30]. 추가 연구가 진행 중에 있지만, 심혈관계의 심각한 부작용으로 인해 유럽과 미국에서 이미 퇴출되었거나 사용이 제한되고 있어 천식에서 유용성이 입증되더라도 향후 치료제로서 생존할지는 두고 보아야 할 것이다.

항 IgE

최근에 천식이나 알레르기 질환을 치료하는 의사들에게 가장 관심과 기대를 갖게 했던 약제는 단연 항 IgE 단일클론 항체일 것이다. 항 IgE 단일클론 항체는 직접 IgE의 Fc ϵ R1에 결합하여 교차연결(cross-linking) 형성을 막아 호염기구와 비만세포가 활성화 되는 것을 차단한다. Omalizumab (Xolair)는 95% 인유화 단일 클론 항체로, 투입 2시간 내 혈액 내 유리 IgE를 99% 감소시켰고, 7일 내에 단핵구, 호염기구, dendritic cell 표면의 Fc ϵ R1을 발현을 낮췄고, 3개월 후에는 히스타민에 대한 호염기구 반응을 90% 감소시켰다[31]. 이후 실시된 대규모 임상 실험에서는 중등도와 중증 지속성 알레르기성 천식 환자들 가운데 많은 수가 흡입 스테로이드 용량을 50%부터 일부 환자들은 최대 100%까지 감량할 수 있었다. 그 외에도 악화 횟수 감소와 증상 완화, 삶의 질 점수 향상, 응급 치료제 사용 횟수 감소 등의 다양한 효과를 보였다[32-36]. 일부 대상자들에서 연구기간 동안 FEV1과 PEF이 높게 유지되었지만, 처음 연구 시작단계에서 실험군의 폐기능이 대조군보다 높았었기 때문에 omalizumab의 효과로 보기는 어려우며[34], 따라서 명확하게 폐기능이 향상되었다는 증거는 아직 없다. 그 외 알레르기 비염이 함께 동반된 중등도 이상의 천식과 동반된 비염 증상, 비사용 항히스타민제 사용, 증상

악화로 인한 결근 및 결석 횟수를 감소시키고 삶의 질이 향상시켰고[37], 면역요법을 실시 할 때, 항원만 주입했던 경우보다 항원과 omalizumab을 함께 사용한 경우 부작용 발생이 적었고, 급속 면역요법(rush immunotherapy) 실시할 때도 고농도 항원을 좀더 빨리 안전하게 증량할 수 있었다[38,39]. 부작용으로는 주사 부위의 국소 반응이 나타날 수 있고, anaphylaxis는 약 0.1%로 보고되어 있다[40].

항 CD23

CD23은 저 친화성 IgE 수용체(Fc ϵ RII)로 알레르기 환자의 단핵구, 폐포 대식 세포, B 림프구 등에서 증가되어 있다. 항 CD23 단일 클론 항체인 lumiliximab은 omalizumab 보다는 약한 IgE 차단 효과를 일부 보였지만 천식이나 알레르기 비염에서는 효과가 입증되지 않아 추가 연구는 진행되지 않고 있다.

결론

천식의 병태 생리와 관련되어 개발되어 온 많은 신약제들은 천식의 증상 완화와 혈액과 객담의 염증 완화, 기도 재형성 억제등의 효과 등 긍정적인 치료 결과를 보여 주고 있다. 몇몇 약제들인 약간의 폐기능 향상까지 보여주었으나 대부분 임상적 효과를 기대하기 어려운 미미한 수준이었다. 또한 개발된 많은 약제들 가운데 이러한 긍정적 효과를 증명한 약제 보다는 임상적 효과가 별로 없거나 약한 경우가 대체로 더 많았다. 천식 및 알레르기 질환의 병인 기전은 넓지만 시도된 약제들이 특정 기전만을 목표로 하였기 때문에 목표에서 제외된 다른 기전들이 제어되지 않았기 때문일 것이다. 그리고 효과 여부를 떠나 개발에 투입된 막대한 투자비와 효과가 입증된 경우라 하더라도 고가 약제이기 때문에 실제 임상에서 사용이 쉽지 않다는 걸림돌이 존재한다. 우리가 이미 흔하게 사용하고 있는 스테로이드제제가 그 사용방법에 관계 없이 사용이 간편하고, 그다지 부작용이 많지 않고, 효과가 뛰어나며, 가격도 저렴하다는 점을 감안할 때, 이와 같은 고가의 약제 개발과 실험 및 기대에 못 미치는 효과는 다시 한번 냉철하게 짚어 볼 문제라 생각한다. 그러나 모든 치료에도 불구하고 심한 증상이 지속되는 중증 난치성 천식 환자들에서 증상 호전을 보였던 일부 결과는 향후 적어도 특정 환자군에 대해서는 이러한 신약제의 사용이 기본 치료 개념으로 확립될 것이라 예상된다. 더 나아가 모든 환자에게

각각 적합한 치료를 선택적으로 사용하고자 하다는 미래의 맞춤치료의 가능성을 보여주는 점이라 생각한다.

중심 단어: 기관지 천식; 면역조절제

REFERENCES

- Casale TB, Stokes JR. Immunomodulators for allergic respiratory disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:288-296.
- Dimov VV, Casale TB. Immunomodulators for asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010;2:228-234.
- Nguyen TH, Casale TB. Immune modulation for treatment of allergic disease. *Immunol Rev* 2011;242:258-271.
- Casale TB, Kessler J, Romero FA. Safety of the intranasal toll-like receptor 4 agonist CRX-675 in allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:454-456.
- Rosewich M, Schulze J, Eickmeier O, et al. Tolerance induction after specific immunotherapy with pollen allergoids adjuvanted by monophosphoryl lipid A in children. *Clin Exp Immunol* 2010;160:403-410.
- Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, et al. Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2006;355:1445-1455.
- Gauvreau GM, Hessel EM, Boulet LP, Coffman RL, O'Byrne PM. Immunostimulatory sequences regulate interferon-inducible genes but not allergic airway responses. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:15-20.
- Busse WW, Israel E, Nelson HS, et al. Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1002-1008.
- Borish LC, Nelson HS, Corren J, et al. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:963-970.
- Corren J, Busse W, Meltzer EO, et al. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4R α antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:788-796.
- 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;370:1422-1431.
- Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1125-1132.
- Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest* 2003;112:1029-1036.
- Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:199-204.
- Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-984. Erratum in: *N Engl J Med* 2011;364:588.
- Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2005;60:693-696.
- Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, 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.
- Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985-993.
- Oh CK, Raible D, Geba GP, Molfino NA. Biology of the interleukin-9 pathway and its therapeutic potential for the treatment of asthma. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2011;10:180-186.
- Antoniou SA. MEDI-528, an anti-IL-9 humanized antibody for the treatment of asthma. *Curr Opin Mol Ther* 2010;12:233-239.
- Singh D, Kane B, Molfino NA, Faggioni R, Roskos L, Woodcock A. A phase 1 study evaluating the pharmacokinetics, safety and tolerability of repeat dosing with a human IL-13 antibody (CAT-354) in subjects with asthma. *BMC Pulm Med* 2010;10:3.
- Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW, et al. Effects of interleukin-13 blockade on allergen-induced airway responses in mild atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1007-1014.
- Berry MA, Hargadon B, Shelley M, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006;354:697-708.
- Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, et al. Tumour necrosis factor (TNF α) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax* 2005;60:1012-1018.
- Rouhani FN, Meitin CA, Kaler M, Miskinis-Hilligoss D, Stylianou M, Levine SJ. Effect of tumor necrosis factor antagonism on allergen-mediated asthmatic airway inflammation. *Respir Med* 2005;99:1175-1182.
- Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC, et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:753-762.
- Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, Polosa R, Davies DE, Holgate ST. The role of a soluble TNF α receptor fusion

- protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax* 2008;63:584-591.
28. Meltzer EO, Berkowitz RB, Grossbard EB. An intranasal Syk-kinase inhibitor (R112) improves the symptoms of seasonal allergic rhinitis in a park environment. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:791-796.
29. Hashimoto Y, Nakahara K. Improvement of asthma after administration of pioglitazone. *Diabetes Care* 2002;25:401.
30. Spears M, Donnelly I, Jolly L, et al. Bronchodilatory effect of the PPAR-gamma agonist rosiglitazone in smokers with asthma. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:49-53.
31. Lin H, Boesel KM, Griffith DT, et al. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcepsilonRI on basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:297-302.
32. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-190.
33. Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:87-90.
34. Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-261.
35. Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108:E36.
36. Holgate S, Buhl R, Bousquet J, Smith N, Panahloo Z, Jimenez P. The use of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma: a clinical experience update. *Respir Med* 2009;103:1098-1113.
37. Adelroth E, Rak S, Haahtela T, et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:253-259.
38. Casale TB, Busse WW, Kline JN, et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:134-140.
39. Massanari M, Nelson H, Casale T, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:383-389.
40. Limb SL, Starke PR, Lee CE, Chowdhury BA. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1378-1381.