

Received: 2011.01.10
Accepted: 2011.02.25
Published: 2011.03.25

Statyny i astma

Statins and asthma

Joanna Pawlak, Ziemowit Ziętkowski, Anna Bodzenta-Łukaszyk

Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych USK w Białymstoku

Streszczenie

Statyny należą do leków powszechnie stosowanych w leczeniu hiperlipidemii oraz chorób układu sercowo-naczyniowego. Hamując aktywność reduktazy 3-hydroksy-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) zmniejszają syntezę cholesterolu. Wykazano, że leki te cechują się szerszym zakresem działania, które określono jako pozalipidowe (plejotropowe). Mimo że korzyści z działania inhibitorów reduktazy HMG-CoA zostały już dowiedzione w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego, podejmuje się próby ich wykorzystywania w innych dziedzinach medycyny, takich jak neurologia czy reumatologia. Obecnie szczególną uwagę zwraca się na działanie przeciwzapalne i immunomodulujące tych leków. Na podstawie powyższych obserwacji w ostatnich latach podjęto próby zastosowania statyn również w alergologii.

W pracy przedstawiono wybrane aspekty wpływu statyn na reakcje immunologiczne i proces zapalny wskazując na możliwość wykorzystania tych leków w leczeniu astmy.

Słowa kluczowe:

statyny • astma

Summary

Statins are drugs widely used in the treatment of hyperlipidemia and cardiovascular diseases. They decrease cholesterol synthesis by inhibiting 3-hydroxy-methylglutaryl reductase of coenzyme A (HMG-CoA). It was shown that statins are characterized by a wider spectrum of activity, which was attributed as an extralipid (pleiotropic) one. Although benefits of HMG-CoA reductase inhibitors have been proven in the treatment of cardiovascular diseases, there are attempts to use them in other fields of medicine, such as neurology and rheumatology. At present, anti-inflammatory and immunomodulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors are being particularly examined. Based on the observation mentioned above, the use of statins in allergology has also been attempted.

The paper presents selected aspects of statins' effects on immunological reactions and the inflammatory process, pointing to the possibility of statin use in the treatment of asthma.

Key words:

statins • asthma

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=936092>

Word count:

5332

Tables:

–

Figures:

2

References:

159

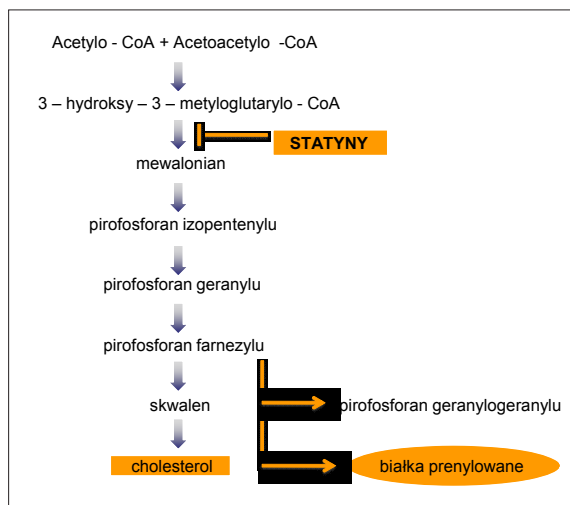
Adres autorki: dr n. med. Joanna Pawlak, Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych USK w Białymstoku, ul. Waszyngtona 18/75, 15-274 Białystok; e-mail: asiapaw@poczta.onet.pl

Wykaz skrótów: **APC** – komórki prezentujące antygen (antigen presenting cells); **chemokiny (CC,CXC)** – pełnią rolę miejscowych chemoatraktantów i czynników pobudzających komórki; **CRP** – białko C-reaktywne (C-reactive protein); **ECP** – eozynofilowe białko kationowe (eosinophil cationic protein); **FEV₁** – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (forced expiratory volume in 1 second); **Foxp3** – białko regulatorowe (forkhead box P3) regulujące rozwój i funkcjonowanie limfocytów regulatorowych; **GM-CSF** – czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytarno-makrofagowych (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor); **ICAM-1** – pierwsza cząsteczka adhezji międzykomórkowej (intercellular adhesion molecule 1); **IFN** – interferon; **IL** – interleukina; **komórki NK** – naturalni zabójcy (natural killers), grupa komórek układu odpornościowego odpowiedzialna za zjawisko naturalnej cytotoxyczości; **LFA-1** – antygen związany z czynnością limfocytów – 1 (lymphocyte function – associated antigen), występuje wyłącznie na leukocytach; **MCP-1** – białko chemotaktyczne monocytów (monocyte chemotactic protein 1); **MHC** – główny układ zgodności tkankowej (major histocompatibility complex); **MIP-1** – makrofagalna proteina zapalna (macrophage inflammatory protein); **mysz OVA** – myszy uczulone stosowaniem owoalbuminy; **NF-κB** – jądrowy czynnik transkrypcyjny (nuclear factor kappa B); **OVA** – owoalbumina, jeden z głównych alergenów białka jaja kurzego; **RANTES** – chemokina β, czynnik regulowany przez aktywację (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted), ekspresja; **RNS** – reaktywne formy azotu (reactive nitrogen species); **ROS** – reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species); **TGF-β1** – transformujący czynnik wzrostu typu beta (transforming growth factor beta 1); **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworu (tumour necrosis factor alfa), odpowiada za zwiększenie ekspresji naczyniowych cząsteczek przylegania, które powodują rekrutację z krwi eozynofili i innych komórek zapalnych; **VCAM-1** – pierwsza cząsteczka adhezyjna komórek śródbłonna (vascular cell adhesion molecule 1).

WSTĘP

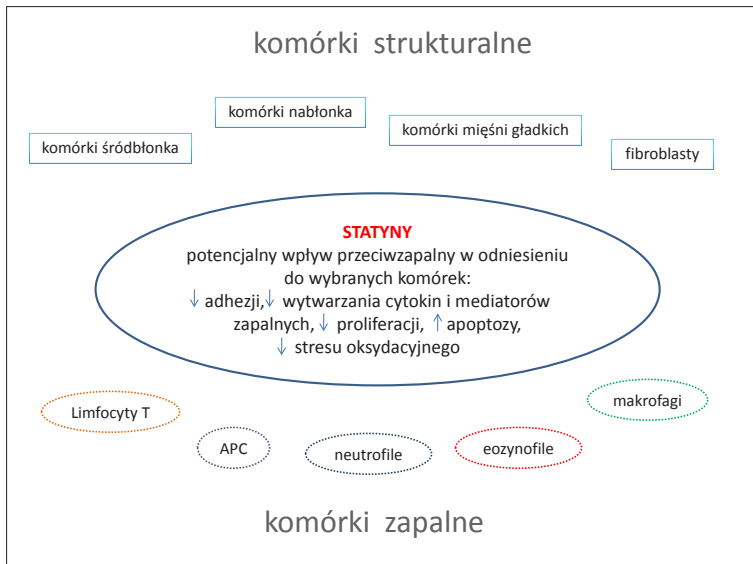
Statyny to grupa leków powszechnie stosowanych w leczeniu hiperlipidemii oraz chorób układu sercowo-naczyniowego [12,75]. Będąc inhibitorem enzymu reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (reduktaza HMG-CoA), na wczesnym etapie ograniczają biosyntezę cholesterolu. Reduktaza HMG-CoA katalizuje reakcję przekształcania 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewanolianu. Mewanolian jest zarówno prekursorem cholesterolu – końcowego produktu szlaku przemian biochemicznych steroidów, a także pośrednich metabolitów tego szlaku. Należą do nich pirofosforany: izopentenylu, geranylu, farnesylu oraz geranylogeranylu. Związki te pełnią określone funkcje biologiczne związane z posttranslacyjną modyfikacją białek (tzw. izoprenylacją) (ryc. 1). Izoprenylacja jest konieczna do regulacji aktywności wielu wewnątrzkomórkowych białek, do których należą niskocząsteczkowe GTP-azy z rodziny białek G: Ras, Rho, Rab, Rac, Rap, Cdc42. Dzięki temu cząsteczki te mogą się zaczepić w błonie komórkowej, aby następnie uczestniczyć w regulacji wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych. Tylko wtedy mogą regulować różne funkcje komórki, takie jak przeżycie, proliferacja, różnicowanie czy organizacja cytoszkieletu [45,50,89,141]. Pirofosforan farnesylu uczestniczy w prenylacji białek Ras, natomiast pirofosforan geranylogeranylu - w prenylacji białek Rho. Hamujący wpływ statyn na prenylację tych małych białek odpowiada za wiele działań pozalipidowych (tzw. plejotropowych) tych leków [34,83,99] (ryc. 2).

Uważa się, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na budowę i funkcjonowanie tzw. tratw lipidowych



Ryc. 1. Szlak biosyntezy cholesterolu z zaznaczeniem hamującego wpływu statyn, skutkującego zarówno zmniejszeniem syntezy cholesterolu jak i prenylacji cząsteczek sygnałowych [50]

(TL), nazywanych również mikrodomenami. Są to małe struktury umiejscowione w obrębie błony komórkowej bogate w cholesterol i sfingolipidy. W swoim składzie zawierają także cząsteczki białek, w tym enzymy wewnątrzkomórkowe (głównie kinazy). Wyniki badań ostatnich lat wykazały, że sfingolipidowo-cholesterolowe mikrodomeny błony komórkowej są miejscem akumulacji aktywowanych immunoreceptorów, do których należą antygenowe receptory limfocytów T i B (TCR, BCR), receptory Fc wiążące



Ryc. 2. Potencjalny wpływ przeciwzapalny statyn na różne komórki w obrębie płuc [50]; APC – komórki prezentujące antygen

fragment Fc immunoglobulin różnych klas oraz niektóre receptory komórek NK. TL służą jako platformy, w których zapoczątkowywane są szlaki sygnałowe tych receptorów. Mogą one również rozdzielać cząsteczki istotne dla aktywacji komórki. TL służą również jako strategiczne miejsca dla takich procesów jak przemieszczanie się komórek, transport wewnątrzkomórkowy oraz przewodzenie sygnałów [50]. Wykazano, że tratwy lipidowe są istotnymi elementami funkcjonowania zarówno limfocytów T jak i limfocytów B [17,27,149]. Zaobserwowano, że przyżyciowe obniżenie stężenia cholesterolu w błonie żywych komórek prowadzi do dezintegracji mikrodomen, co powoduje zahamowanie fosforylacji immunoreceptorów [29]. Wyniki badań z użyciem statyn nie wskazują jednak na zmniejszenie stężenia cholesterolu w błonach komórkowych. Uważa się, że komórki mogą wychwytywać cząsteczki cholesterolu z krwi. Podkreśla się raczej wpływ inhibitorów reduktazy HMG-CoA na izoprenylację białek przekąźnikowych [34].

Powszechnie wiadomo, że statyny spowalniają rozwój miażdżycy (procesu związanego z zaangażowaniem mechanizmów zapalnych i immunologicznych), przyczyniając się tym samym do zmniejszenia zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych pacjentów zarówno z jak i bez choroby wieńcowej [37,49,94,106].

W badaniach poświęconych analizie zjawisk zachodzących w przebiegu miażdżycy wykazano, niezależny od obniżenia stężenia cholesterolu, korzystny wpływ tych leków polegający m.in. na poprawie funkcji śródbłonna [76,77], zmniejszeniu proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń [78], zmniejszeniu aktywacji płytek krwi [54], obniżeniu stężenia CRP [113] i osłabieniu proliferacji makrofagów [7]. Ponadto stwierdzono, że inhibitory reduktazy HMG-CoA wykazują właściwości antyoksydacyjne [130], przeciwzapalne oraz immunomodulujące [10, 58].

W ostatnich latach szczególną uwagę zwraca się na właściwości przeciwzapalne i immunomodulujące tych leków.

Wykazano, że statyny, zmniejszają ekspresję cząsteczek adhezyjnych na komórkach śródbłonna oraz regulują

wytwarzanie chemokin. Osłabia to adhezję, toczenie się i migrację komórek poza naczynia krwionośne do miejsc, w których toczy się proces zapalny [20,110, 112,114]. Zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* leki te hamowały migrację limfocytów T, neutrofilów, monocytów do miejsca nacieku zapalnego [40,58]. Znany jest też wpływ inhibitorów reduktazy HMG-CoA na syntezę metaloproteinaz, regulujących przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej oraz depozycję kolagenu w tkankach [7]. Wydaje się, że działania te zależą m.in. od osłabienia posttranslacyjnej izoprenylacji białek z rodziny Rho i wpływu na wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe. Podkreśla się również zmniejszenie aktywności jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B [58,91], odpowiedzialnego za aktywację licznych genów uczestniczących w odpowiedzi komórki na różne bodźce zapalne, co warunkuje immunologiczną kontrolę procesu zapalnego [16].

Wpływ statyn na układ immunologiczny jest wielokierunkowy, lecz jego mechanizm nie został dotychczas w pełni poznany.

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań wykazano, że leki te zmniejszają ekspresję cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej MHC klasy II (MHC II), co powoduje osłabienie zdolności do prezentowania antygeny limfocytom T [34]. MHC II ulega stałej ekspresji jedynie na profesjonalnych komórkach prezentujących antygen (APC), takich jak komórki dendrytyczne (dendritic cells – DC), limfocyty B czy monocyty/makrofagi. W razie zwiększenia stężenia cytokin prozapalnych (m.in. IFN- γ) w otaczającym środowisku MHC II pojawiają się również na powierzchni innych komórek. Rozpoznane obce białko w połączeniu z MHC II na powierzchni APC jest prezentowane limfocytom T poprzez utworzenie platformy sygnalizacyjnej MHC/peptyd – TCR. Tworzy się tzw. synapsa immunologiczna. Do wywołania sygnału aktywacji limfocytu T niezbędne są również inne oddziaływania międzykomórkowe polegające na interakcji MHC z koreceptorem obecnym na limfocycie T (CD4 lub CD80), interakcji między cząsteczkami kostymulującymi i ich ligandami (CD80/CD86 – CD28/CTLA4; CD40 – CD154) oraz

między cząsteczkami adhezyjnymi m.in. ICAM-1 i LFA-1 [71]. Zaobserwowano, że statyny (simwastatyna, lowastatyna, atorwastatyna, prawastatyna) mogły hamować indukowaną przez IFN- γ ekspresję MHC II na powierzchni komórek śródbłonna na makrofagach [72,73,116,154]. Ponadto leki te obniżały ekspresję MHC II na limfocytach B [79], na aktywowanych limfocytach T oraz na niedojrzających DC [70,79,102,151]. Inhibitory reduktazy HMG-CoA zmniejszały również ekspresję cząsteczek kostymulujących CD40, CD80, CD86 na limfocytach, makrofagach, komórkach śródbłonna oraz na dojrzewających DC [79,138,144,151,154]. Leki te osłabiały także ekspresję cząsteczek powierzchniowych (ICAM-1, VCAM-1, LFA-1) na aktywowanych komórkach śródbłonna [20,112,134,155] oraz na monocytach i aktywowanych limfocytach T [62,102,112,146].

Ghittoni i wsp. wykazali ponadto zdolność simwastatyny do hamowania internalizacji antygeny przez limfocyty B i komórki dendrytyczne [34]. Etapem wstępnym zmierzającym do zaprezentowania antygeny przez APC jest jego wychwyt przez komórkę. W limfocytach B proces ten odbywa się za pośrednictwem endocytozy kompleksu utworzonego przez przyłączenie antygeny do receptora BCR, obecnego na powierzchni limfocyty. W limfocytach B etap ten jest kontrolowany przez białka Rho i Rab [141], natomiast w komórkach dendrytycznych – przez cząsteczki Cdc42 i Rac1 [32,63,124]. Powyższe działanie statyn nie było związane z obniżeniem syntezy cholesterolu i wpływem na funkcjonowanie tratw lipidowych, lecz z hamowaniem prenylacji wymienionych białek. Nie stwierdzono również zmiany poziomu ekspresji cząsteczek MHC II, co wskazuje na funkcjonowanie odrębnego szlaku regulacyjnego [34].

Do efektywnej stymulacji odpowiedzi immunologicznej niezbędna jest obecność odpowiednich cytokin. Również na tym poziomie uwidoczniło wpływ statyn polegający na hamowaniu wytwarzania cytokin prozapalnych (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6) przez komórki jednojądrzaste i in. [81,111,115,138]. Statyny redukowały także wydzielanie metaloproteinaz oraz tlenku azotu przez monocyty, makrofagi i aktywowane limfocyty T, a także hamowały wytwarzanie chemokin (MCP-1, IL-8) i zmniejszały ekspresję ich receptorów (CCR1, CCR2) [41,102,105,111,114,143].

Zaobserwowano również wpływ statyn na mastocyty (mast cells – MCs) – wielofunkcyjne komórki efektorowe układu immunologicznego [140]. Komórki te wytwarzają różne mediatory (m.in. histaminę) pełniące istotną rolę w reakcjach alergicznych i zapalnych [121,140]. Krauth i wsp. w badaniu z użyciem ludzkich komórek, wyizolowanych z płuc oraz ze skóry, wykazali hamujący wpływ atorwastatyny i ceriwastatyny na wzrost i funkcję MCs [69]. Shakarijan w warunkach *in vitro* uwidocznili z kolei hamujący wpływ lowastatyny na degranulację komórek tucznych aktywowanych pobudzeniem receptora IgE (Fc ϵ RI) [122]. Kagami i wsp. na komórkach tucznych wyizolowanych ze szpiku myszy, stymulowanych lipopolisacharydem (LPS) wykazali przeciwwapalny wpływ simwastatyny polegający na hamowaniu syntezy TNF- α oraz IL-6 [59].

Uważa się, że immunomodulujący wpływ statyn polega na polaryzowaniu czyli przełączeniu dominacji komórkowej z profilu Th1 na profil Th2. Informacje te zostały poparte wynikami badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro*

i *in vivo* [154,156]. Obecność statyn indukowała sekrecję cytokin o profilu Th2 (IL-4, -5, -10, TGF- β) przez swoiste antygenowo limfocyty T [8,129,154] oraz promowała różnicowanie naiwnych limfocytów T do limfocytów Th2 [44,102]. W obecności prawastatyny obserwowano również zwiększenie wytwarzania TGF- β przez monocyty [108]. Nie ustalono jednak, czy zwiększone stężenie tych cytokin warunkuje przesunięcie równowagi z Th1 w kierunku Th2, ponieważ w wyniku leczenia statyną stężenie cytokin o profilu Th1 nie zmieniło się lub było nawet wyższe w porównaniu ze stężeniem cytokin Th2 [154]. Na modelu doświadczalnym reumatoidalnego zapalenia stawów u myszy wykazano, że simwastatyna hamowała odpowiedź ze strony limfocytów Th1, jednak bez nasilania odpowiedzi limfocytów Th2 [81]. Ponadto u myszy z astmą alergiczną zastosowanie simwastatyny zmniejszało wytwarzanie IL-4 oraz IL-5 w płucach [96]. W badaniach z użyciem atorwastatyny w wybranych chorobach o podłożu autoimmunologicznym, nie wykazano wpływu tego leku na równowagę Th1/Th2 [86,137]. Wydaje się, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mają korzystny wpływ w chorobach autoimmunologicznych (stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów), w których zjawiska patofizjologiczne zależą od aktywacji limfocytów Th1 [39,81,123,154].

Mimo przeświadczenia, że reakcje immunologiczne zależne od aktywacji limfocytów Th2 są hamowane pod wpływem IFN- γ wytwarzanego przez limfocyty Th1 [23,53,57], w niektórych badaniach nie wykazano wpływu limfocytów Th1 na zmniejszanie nadreaktywności oskrzeli indukowanej aktywacją limfocytów Th2 [31,46,82,109]. Raczej współdziałanie obu rodzajów tych komórek oraz substancji przez nie uwalnianych ma znaczenie zarówno w wyzwalaniu reakcji zapalnej w obrębie dróg oddechowych, jak i nadreaktywności oskrzeli [31,46,109]. Zaobserwowano, że limfocyty Th1 wykazujące ekspresję receptora IL-18, wytwarzają IFN- γ w odpowiedzi na alergen (owoalbuminę, OVA). Co więcej komórki te, pod wpływem dodatkowej stymulacji przez IL-18, zwiększają wytwarzanie IFN- γ [101,152]. Zaskakujące jest to, że limfocyty Th1 stymulowane jednocześnie przez OVA i IL-18, nabywają zdolności do wytwarzania cytokin o profilu Th2 (m.in. IL-9, IL-13), GM-CSF oraz chemokin (np. RANTES i MIP-1) [131]. W oparciu o tę unikalną funkcję limfocytów Th1 ujawniającą się pod wpływem jednoczesnej stymulacji antygenem oraz IL-18. Nakanishi i wsp. zaproponowali nazwę tych komórek, określając je jako limfocyty super Th1 [101]. Limfocyty te, przez wytwarzanie IFN- γ i IL-13, mogą mieć znaczenie w patogenezie chorób alergicznych [101].

Ostatnio zwraca się uwagę na rolę IL-18 w aspekcie istotnego czynnika prozapalnego zarówno w astmie, jak i w atopowym zapaleniu skóry. Cytokina ta może być uwalniana m.in. z komórek nabłonka dróg oddechowych w przebiegu infekcji bakteryjnych, a także pod wpływem chymazy, enzymu uwalnianego z ziarnistości aktywowanych komórek tucznych. W miejscach objętych stanem zapalnym, dochodzi do preferencyjnego gromadzenia się IL-18. Wyniki badań, przeprowadzonych w warunkach doświadczalnych wskazują, że IL-18 może nasilać reakcje wywołane przez limfocyty Th2 [22,68,85,117,135,139]. Liu i wsp. u pacjentów z miażdżycą, którzy przebyli ostry zespół wieńcowy zaobserwowali korzystny wpływ statyn (fluwastatyna, 40 mg/dobę, 30 dni) polegający na istotnym obniżeniu

stężenia IL-18 w osoczu z jednoczesnym wzrostem stężenia IL-10 [84].

W utrzymaniu homeostazy układu immunologicznego podkreśla się znaczenie nie tylko limfocytów Th1 i Th2, ale również limfocytów regulatorowych (Treg) oraz limfocytów Th17 [55]. Limfocyty T regulatorowe pośredniczą w immunosupresji. Komórki te rozwijają się w grasicy oraz – w obecności TGF- β – w obwodowych narządach limfatycznych. Charakterystyczną cechą Treg jest ekspresja czynnika transkrypcyjnego Foxp3. Na modelu zwierzęcym z użyciem metody *in vitro* wykazano możliwość przekształcania się pod wpływem simwastatyny limfocytów T Foxp3⁻ w Treg (Foxp3⁺). Efekt ten został wzmocniony w środowisku o małym stężeniu TGF- β i był związany z hamowaniem geranylogeranylacji białek sygnałowych oraz z demetylacją regionu promotorowego genu Foxp3 [67].

Limfocyty Th17 stanowią podtyp limfocytów T pomocniczych i są ważnym źródłem IL-17, cytokiny prozapalnej pełniącej istotną rolę w przewlekłych chorobach zapalnych m.in. w astmie [2,107]. Wykazano, że zwiększenie stężenia IL-17 w surowicy było niezależnym czynnikiem ryzyka astmy ciężkiej [2]. Aktywacja limfocytów Th17 sprzyja nasileniu procesu zapalnego w drogach oddechowych zarówno z udziałem neutrofilów jak i eozynofiliów [74,145,159]. Zwraca się również uwagę na rolę tych komórek w patogenezie astmy alergicznej [159]. Kagami i wsp. zaobserwowali, że w obecności simwastatyny dochodziło do hamowania różnicowania się Th17. Zostało to spowodowane zahamowaniem geranylogeranylacji białek sygnałowych [60]. U myszy z indukowaną astmą alergiczną, pod wpływem prawastatyny, obserwowano zmniejszone wytwarzanie IL-17 [56].

W świetle wyników przedstawionych badań wydaje się, że statyny mogą wpływać na różne rodzaje komórek układu immunologicznego, w tym na subpopulacje limfocytów T, przyczyniając się do modulowania reakcji immunologicznych.

ASTMA

Astma jest złożoną i wieloczynnikową chorobą cechującą się przewlekłym stanem zapalnym dolnych dróg oddechowych, nadreaktywnością oskrzeli oraz ich przebudową [66]. W patogenezę tych zjawisk zaangażowanych jest wiele komórek i substancji przez nie uwalnianych, a także procesy zachodzące wewnątrz komórek łącznie z funkcjonowaniem wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych [66]. W przebiegu astmy dochodzi m.in. do aktywacji mastocytów, napływu eozynofiliów do ścian oskrzeli, zwiększenia liczby aktywowanych limfocytów Th2, co wiąże się z uwalnianiem licznych mediatorów zapalnych [13]. U niektórych pacjentów, szczególnie z ciężką postacią choroby, dominującą cechą jest naciek neutrofilów w drogach oddechowych z istotnym udziałem w procesach patofizjologicznych limfocytów Th1 i Th17 [13]. Utrzymujący się przewlekłe stan zapalny prowadzi do powstania zmian strukturalnych w oskrzelach, czego następstwem jest ich przebudowa. Prowadzi to do nieodwracalnego zwężenia oskrzeli, a w konsekwencji do pogorszenia czynności płuc [142].

W ostatnich latach zwrócono uwagę na występowanie różnych postaci astmy – tzw. fenotypów. W zależności od mechanizmów leżących u podłoża procesu zapalnego oskrzeli oraz czynników sprawczych wyróżniono astmę alergiczną, niealergiczną (ciężką astmę oporną na glikokortykosteroidy, astmę spowodowaną ekspozycją na zanieczyszczenia otaczającego środowiska, wpływem dymu tytoniowego, infekcjami wirusowymi, otyłością, stosowaniem kwasu acetylosalicylowego, astmę indukowaną wysiłkiem) oraz astmę wewnątrzpochodną (związaną z polimorfizmem genu *Adam33*) [66]. Odmienne fenotypy choroby mogą współistnieć u danego pacjenta. W astmie alergicznej istotną rolę przypisuje się reakcjom indukowanym ekspozycją na alergeny, które prowadzą do aktywacji limfocytów Th2, eozynofiliów, bazofilów, komórek dendrytycznych oraz komórek NKT (natural killer T cells). Główną cechą jest tu tzw. zapalenie eozynofilowe [38,66,125], a chorzy dobrze reagują na terapię glikokortykosteroidami (GKS). W przypadku astmy związanej z otyłością, narażeniem na zanieczyszczenia środowiska oraz w astmie ciężkiej opornej na GKS charakter zapalenia jest odmienny. Główną rolę przypisuje się zjawiskom związanym z nasileniem stresu oksydacyjnego, naciekiem neutrofilów i komórek NKT oraz zwiększonym wytwarzaniem IL-17 i IL-8 [66,125].

Obecnie podejmuje się próby reklasyfikacji astmy. Opierając się na charakterze procesu zapalnego toczącego się w obrębie oskrzeli wyróżniono astmę eozynofilową (eosinophilic asthma), nieeozynofilową (noneosinophilic asthma) oraz tzw. astmę trudną (refractory asthma). W grupie astmy eozynofilowej, cechującej się występowaniem zwiększonego odsetka eozynofiliów w płwocinie indukowanej, znalazły się astmy: atopowa, nieatopowa, aspirynowa oraz zawodowa [38]. Z kolei u pacjentów z ciężką astmą z użyciem bronchoskopii nie wykazano udziału eozynofiliów, jako dominującej cechy zapalenia. W grupie chorych z tzw. astmą nieeozynofilową stwierdzono zmniejszenie odsetka osób z atopią i nadreaktywnością oskrzeli. Dominowała natomiast ekspozycja na dym tytoniowy. U tych chorych podkreśla się rolę tzw. zapalenia neutrofilowego. U pacjentów z astmą trudną, czyli taką postacią choroby, której kontroli często nie udaje się osiągnąć, mimo stosowania zintensyfikowanego leczenia z użyciem GKS, wskazuje się na rolę czynnika martwicy nowotworów α (tumour necrosis factor α – TNF- α). W tej grupie chorych zaobserwowano zwiększone wytwarzanie przez monocyty krwi obwodowej, takich czynników, jak: TNF- α , receptora tego czynnika oraz konwertazy TNF- α . Zwrócono także uwagę, że procesem zapalnym objęte są głównie dystalne odcinki dróg oddechowych [38].

Wyłonienie fenotypów astmy w oparciu o charakter zapalenia pozwoliło zwrócić uwagę na dobór i przewidywanie skuteczności stosowanego rodzaju terapii. Obserwowano dobrą odpowiedź na GKS w astmie przebiegającej z tzw. zapaleniem eozynofilowym i znacznie słabszą reakcją na to leczenie w tzw. astmie nieeozynofilowej [38,125].

U 5–10% pacjentów nie udaje się uzyskać kontroli choroby mimo standardowej terapii [14]. Skłania to do stałego poszukiwania nowych metod leczenia ukierunkowanych nie tylko na skuteczne opanowanie objawów choroby, ale także na zminimalizowanie odległych skutków związanych z powstaniem nieodwracalnych zmian strukturalnych

w oskrzelach. Obecnie wydaje się, że w obliczu bardzo złożonych procesów z zaangażowaniem licznych cytokin, chemokin i innych czynników, ingerencja w pojedyncze punkty tych zjawisk jest niewystarczająca [14]. Czy zatem statyny, wykazujące różnokierunkowy wpływ, zarówno w modyfikowaniu procesu zapalnego, jak i w działaniu immunomodulującym będą miały szansę stać się efektywnym czynnikiem wspomagającym leczenie astmy?

Na podstawie wyników dotychczas przeprowadzonych badań oraz znajomości mechanizmów działania inhibitorów reduktazy HMG-CoA wydaje się, że lekiem z tej grupy należy poświęcić uwagę również w kontekście farmakoterapii astmy.

Na zwierzęcych modelach doświadczalnych oraz w badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* korzystny wpływ statyn na przebieg astmy wydaje się obiecujący. U myszy z indukowaną owoalbuminą astmą alergiczną (myszy OVA), po zastosowaniu statyn (lowastatyna – 4 mg/kg m.c./dobę; simwastatyna – 40 mg/kg m.c.) obserwowano zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli [18,158], zmniejszenie stężenia IL-4 i IL-5 w płynie uzyskanym z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (bronchoalveolar lavage fluid - BALF) oraz zmniejszenie nacieku komórek zapalnych (eozynofiliów, makrofagów) w płucach [65,96]. W oparciu o hodowle komórek pobranych z węzłów chłonnych piersiowych stwierdzono również zmniejszenie wydzielania nie tylko IL-4 i IL-5, ale także IL-6 oraz IFN- γ [96]. Na podobnym modelu doświadczalnym astmy (myszy OVA) z użyciem simwastatyny uwidoczono także zmniejszenie liczby neutrofilów w BALF, a także redukcję liczby komórek kubkowych, stężenia cytokin prozapalnych (IL-4, -13, TNF- α) oraz zmniejszenie aktywności metaloproteinaz w tkankach płuc [65]. W badaniu przeprowadzonym w warunkach *in vitro* na jednojądrzastych komórkach uzyskanych z krwi obwodowej pacjentów chorujących na astmę wykazano hamujący wpływ fluwastatyny na wytwarzanie cytokin prozapalnych z następczym osłabieniem migracji limfocytów Th1 i Th2. Ponadto fluwastatyna hamowała proliferację limfocytów T niewrażliwych na glikokortykosteroidy [118]. Imamura i wsp. zaobserwowali hamujący wpływ prawastatyny (10 mg/kg m.c./dobę) na prezentację antygeny w płucach myszy uczulanych stosowaniem owoalbuminy. Ponadto prawastatyna osłabiła indukowaną alergenem proliferację komórek, nacieki eozynofilowy oraz wytwarzanie IL-5 [56]. Korzystny wpływ statyn w astmie na modelu doświadczalnym obserwowano również po dłuższej obserwacji wynoszącej 50 dni. Zarejestrowano zmniejszenie stężenia cytokin o profilu Th2 (IL-4, -5, -13) oraz wzrost stężenia IL-10, zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli, znaczną redukcję liczby komórek w BALF, zmniejszenie nasilenia odczynu zapalnego w oskrzelach, redukcję wydzielania śluzu oraz osłabienie odkładania się kolagenu w ścianie oskrzeli [6].

Analizując wyniki badań przeprowadzonych w warunkach doświadczalnych należy jednak zwrócić uwagę, że osłabienie zapalenia alergicznego, wykazano dopiero po zastosowaniu dużych dawek statyn. Trudno jest zatem odnieść uzyskane wyniki do badań prowadzonych na ludziach. Niektórzy badacze podkreślają jednak, że u gryzoni statyny metabolizowane są znacznie szybciej niż w organizmie ludzkim i np. dawka simwastatyny 40 mg/kg m.c./dobę

zastosowana u tych zwierząt odpowiada maksymalnej dawce dobowej dla człowieka wynoszącej 80 mg/dobę [6,158].

Wydaje się, że statyny mogłyby stanowić korzystny czynnik modulujący w procesie zapalnym toczącym się w oskrzelach. Leki te wpływają na ekspresję chemokin oraz cząsteczek adhezyjnych, a w konsekwencji na migrację komórek zapalnych z krwi do dróg oddechowych [103,132]. Zarówno eozynofile jak i makrofagi wykazują ekspresję cząsteczki adhezyjnej LFA-1. Ten punkt uchwytu może tworzyć miejsce dla statyn w modyfikacji zapalenia dróg oddechowych. Wyniki badań wskazują, że zmniejszenie ekspresji LFA-1 powodowało redukcję zarówno nacieku eozynofilowego w doświadczalnej astmie alergiczej u myszy [148], jak również zmniejszenie liczby eozynofiliów w płwocinie po próbie prowokacyjnej alergenem u pacjentów z astmą [33]. Zauważono, że statyny mogą hamować interakcję LFA-1 (obecnych na leukocytach) z cząsteczkami ICAM-1 (występującymi m.in. na komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych) [35]. Sugeruje się, że wpływ statyn na to oddziaływanie cząsteczek może być istotnym ogniwem pozwalającym ograniczyć napływ eozynofiliów do tkanek [50].

W patogenezie astmy istotne znaczenie ma udział napływających do dróg oddechowych neutrofilów [14]. Statyny mogą ograniczać wielkość nacieku zapalnego z udziałem tych komórek. Wykazano, że lowastatyna mogła hamować wytwarzanie IL-8 (będącej czynnikiem chemotaktycznym dla neutrofilów) przez komórki nabłonka układu oddechowego [48]. Poza tym inhibitory reduktazy HMG-CoA znacznie zmniejszyły neutrofiliię u myszy z indukowanym ostrym uszkodzeniem płuc [30]. Imamura na modelu doświadczalnym astmy wykazał zdolność prawastatyny do zmniejszania wytwarzania IL-17, będącej istotnym czynnikiem odpowiedzialnym za rekrutację neutrofilów do tkanek oskrzeli [56].

W licznych doniesieniach podkreśla się udział stresu oksydacyjnego w przewlekłym procesie zapalnym jaki się odbywa w astmie [19,21,26]. Przez stres oksydacyjny rozumie się przesunięcie równowagi antyoksydacyjno-prooksydacyjnej w kierunku reakcji utleniania [126]. Za reakcje utleniania odpowiedzialne są reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species – ROS). Źródłem ROS w przebiegu astmy są liczne komórki, m.in. eozynofile [90,119], neutrofile [100] oraz komórki nabłonka [5,6]. W komórkach nabłonka oskrzelowego zaobserwowano zmianę metabolizmu argininy skutkującą zmniejszeniem biodostępności tlenu azotu (nitric oxide – NO), a w konsekwencji nasileniem stresu oksydacyjnego [5]. Tlenek azotu reguluje oddychanie komórkowe na poziomie mitochondrialnego łańcucha oddechowego oraz odgrywa rolę w funkcjonowaniu układu immunologicznego [43]. W prawidłowych warunkach niewielkie ilości NO, wytwarzane dzięki aktywności śródbłonkowej izoformy syntazy tlenu azotu (endothelial-nitric oxide synthase – eNOS), mają istotne znaczenie w utrzymaniu homeostazy metabolizmu. Działanie NO zależy od rodzaju komórek będących jego źródłem, czynników stymulujących oraz lokalnego środowiska. Inna izoforma syntazy tlenu azotu, tzw. indukowalna NOS (inducible-nitric oxide synthase – iNOS), wytwarzana pod wpływem różnych czynników zapalnych, jest mniej podatna na wpływ inhibitorów. W rezultacie stale syntetyzowana

jest większa ilość NO, co w obecności ROS prowadzi do wytwarzania bardziej toksycznych reaktywnych form azotu (reactive nitrogen species – RNS). Wynikiem tych reakcji jest modyfikacja i hamowanie czynników istotnych dla prawidłowego funkcjonowania komórek [3,43].

U myszy z doświadczalną astmą stwierdzono nieprawidłową morfologię i zaburzone funkcjonowanie mitochondriów komórek nabłonka oskrzeli [88]. Na podobnym modelu zaobserwowano, że dysfunkcja mitochondriów była związana z nasileniem reakcji alergicznej [4]. Na przykładzie komórek śródbłonka wykazano, że TNF- α (jeden z głównych mediatorów zapalenia), na drodze swych szlaków sygnałowych powoduje nasilenie degradacji mRNA dla eNOS, ograniczając tym samym syntezę NO. Może to być ważnym ogniwem dodatniego sprzężenia zwrotnego, nasilającego stan zapalny [153].

W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano korzystny wpływ statyn na funkcję komórek śródbłonka w mechanizmie zarówno zwiększenia ekspresji oraz aktywności eNOS [1,47,95], jak i zmniejszenia aktywności iNOS [52]. Ahmad i wsp. na modelu doświadczalnym astmy alergicznej u myszy OVA zaobserwowali, że simwastatyna (40 mg/kg m.c./dobę) korzystnie wpłynęła na zaburzony metabolizm tlenu azotu w komórkach nabłonka płuc tych zwierząt [6].

W większości krajów świata istotnym problemem jest występowanie nadwagi i otyłości oraz konsekwencje z tym związane. Otyłość (zwłaszcza tzw. otyłość brzuszna) predysponuje nie tylko do rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej, chorób układu krążenia, ale jest również jednym z czynników ryzyka astmy. Sama otyłość może być również czynnikiem pogarszającym przebieg tej choroby. Fenotyp astmy związanej z otyłością wyróżnia się znacznym zaostrzeniem objawów z potrzebą hospitalizacji, mimo niewielkiego stopnia nasilenia zapalenia w drogach oddechowych. W tej postaci choroby wskazuje się na dysfunkcję obwodowych dróg oddechowych i słabą odpowiedź na GKS. U osób otyłych chorujących na astmę stwierdzano nasilenie reaktywności oskrzeli oraz zwiększenie zmienności szczytowego przepływu wydechowego przy braku cech zapalenia eozynofilowego w drogach oddechowych. U tych pacjentów zwrócono uwagę na dominującą rolę zapalenia z udziałem neutrofilów. Mimo że otyłość może predysponować do nasilenia reakcji związanej z aktywacją limfocytów Th2, występowania atopii, wskazuje się również na inne mechanizmy, niezależne od komórek uczestniczących w rozwoju procesu zapalnego. W tej grupie chorych podkreśla się m.in. znaczenie zaburzenia metabolizmu tlenu azotu, argininy i związane z tym nasilenie stresu oksydacyjnego w płucach [3]. Analizując wyniki badań poświęconych ocenie właściwości antyoksydacyjnych statyn można przypuszczać, że leki te mogą stanowić istotne ogniwo terapeutyczne u pacjentów ze współistniejącą astmą i cukrzycą [3].

Wśród osób chorujących na astmę znajdują się również pacjenci, u których stwierdza się hipercholesterolemię. W badaniu doświadczalnym z wykorzystaniem myszy OVA pozostających na diecie bogatej w cholesterol, Yeh i Huang obserwowali zwiększenie liczby eozynofiliów, podwyższone stężenia IL-5, PGE2 oraz MCP-1 w BALF, a także

zwiększone wydzielanie IL-4 i IFN- γ przez limfocyty wyizolowane z płuc tych zwierząt. Stężenie wskaźników zapalenia korelowało ze stężeniem cholesterolu w surowicy. Podawanie prawastatyny znacznie zmniejszało naciek eozynofiliów oraz obniżało stężenia ocenianych parametrów zapalnych [150]. Możliwe, że chorzy na astmę ze współistniejącą hipercholesterolemią mogą odnosić dodatkową korzyść ze stosowania statyn.

Istotnym problemem dotyczącym chorych na astmę są stale zachodzące zmiany strukturalne w obrębie oskrzeli, które z biegiem czasu mogą prowadzić do nieodwracalnej obturacji oskrzeli.

W przebiegu astmy aktywowane są mechanizmy prowadzące do przebudowy ściany oskrzeli czyli „remodelingu”, co ostatecznie prowadzi do ich pogrubienia i usztywnienia trwale ograniczając rezerwę czynnościową płuc. Proces ten cechuje się wzmocnionym wydzielaniem i odkładaniem w ścianie oskrzeli kolagenu, składników macierzy zewnątrzkomórkowej, przyrostem masy mięśni gładkich oskrzeli, przerostem komórek gruczołowych oraz formowaniem nowych naczyń krwionośnych (angiogeneza) [25,120,142]. Uszkodzenie komórek nabłonka zwiększa uwalnianie czynników mitogennych oraz czynników sprzyjających włóknieniu, takich jak TGF- β [120]. Schaafsma i wsp. w badaniu przeprowadzonym w warunkach *in vitro* wykazali, że w obecności simwastatyny zmniejszył się zarówno poziom ekspresji, jak i wydzielania białek macierzy zewnątrzkomórkowej oraz kolagenu typu I przez wyizolowane ludzkie komórki mięśni gładkich oskrzeli [120]. Takeda i wsp. na wyizolowanych z oskrzeli ludzkich komórkach mięśni gładkich obserwowali zmniejszenie ich proliferacji pod wpływem tej statyny [133]. Zastosowanie simwastatyny u myszy z doświadczalną astmą alergiczną spowodowało osłabienie przerostu komórek gruczołowych [157]. Wydaje się, że u podstaw powyższych obserwacji znajdują się skutki hamowania przez statyny izoprenylacji, a następnie osłabienie szlaków sygnałowych z udziałem białka RhoA [120,133].

Wyniki dotychczasowych obserwacji wskazują, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać również na angiogenezę. W badaniach klinicznych wykazano zmniejszenie nasilenia tworzenia nowych naczyń krwionośnych w obrębie blaszki miażdżycowej [61] i w obrębie tkanek nowotworowych [127]. Jednak wyniki badań doświadczalnych są rozbieżne, wskazując zarówno na pro-, jak i antyangiogeny wpływ statyn [28]. Khaidakov i wsp. na podstawie badania przeprowadzonego w warunkach *in vitro* wskazują, że w powyższym aspekcie wpływ inhibitorów reduktazy HMG-CoA zależy od stężenia leku. Małe stężenie statyny sprzyjało powstawaniu nowych naczyń krwionośnych, natomiast wyższe stężenie leku działało przeciwnie [64], co potwierdzono również w innych badaniach [28,147]. Araujo i wsp. na modelu doświadczalnym zaobserwowali natomiast, że atorwastatyna działała antyangiogenie niezależnie od wielkości zastosowanych w badaniu dawek [9].

Wydaje się, że antyangiogeny wpływ statyn zależy m.in. od zwiększenia ekspresji VE-kadheryny, odpowiedzialnej za utrzymanie połączeń międzykomórkowych [64]. Wykazano, że zablokowanie funkcji tej cząsteczki powodowało rozluźnienie tych połączeń, znaczne zwiększenie

przepuszczalności naczyń krwionośnych i w rezultacie wzmożone gromadzeniem się neutrofilów w miejscach toczącego się procesu zapalnego [36]. Wskazuje się również na zdolność statyn do hamowania tworzenia naczyń poprzez osłabienie działania głównego czynnika w tym procesie, jakim jest naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (vascular endothelial growth factor – VEGF) [9].

Przedstawione wyniki badań mogą budzić nadzieje związane z możliwością podjęcia kolejnych wyzwań zmierzających do opracowania nowych strategii leczenia astmy. Należy jednak zachować ostrożność w formułowaniu wniosków. Dotychczas przeprowadzono bowiem niewiele badań poświęconych ocenie wpływu statyn na przebieg astmy u ludzi. Niewykluczone, że jest to związane z obserwacjami o polaryzowaniu odpowiedzi immunologicznej przez inhibitory HMG-CoA w kierunku limfocytów Th2 [154]. Może to budzić wątpliwości dotyczące ewentualnego nasilenia reakcji zależnych od aktywacji tych komórek i następnie pogorszenia kontroli choroby.

W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym przez Ostroukhovą i wsp. przeanalizowano przebieg przewlekłej, głównie łagodnej astmy atopowej w grupie 24 osób przyjmujących statynę. Biorąc pod uwagę okres dwóch lat zaobserwowano niewielki choć istotny statystycznie spadek FEV₁, częściej dochodziło do nasilenia objawów (w tym w godzinach nocnych). W porównaniu do grupy kontrolnej (bez terapii statyną), pacjenci ci wymagali intensyfikacji dotychczasowego leczenia, częściej sięgali po leczenie ratunkowe. Z badania wykluczono osoby z ujemnymi wynikami testów skórnych, palące papierosy, z chorobami współistniejącymi oraz leczone omalizumabem. Pacjenci przyjmujący statyny mieli w niewielkim stopniu podwyższony wskaźnik BMI (body mass index, wskaźnik masy ciała) oraz chorowali na nadciśnienie tętnicze [104]. Grupa analizowanych pacjentów była nieliczna. W przedstawionej publikacji nie podano jakie statyny zostały użyte i w jakich dawkach. Na zwierzęcych modelach doświadczalnych astmy alergicznej (myszy OVA) z zastosowaniem dużych dawek statyn, przewyższających dawki terapeutyczne, obserwowano zmniejszenie zarówno nacieku eozynofilów i makrofagów w oskrzelach, jak i wydzielania cytokin o profilu Th2 [96]. Arora i wsp. na podstawie wyników badań przeprowadzonych w warunkach doświadczalnych oraz w warunkach *in vitro* wykazali, że zastosowanie mniejszej (terapeutycznej) dawki statyny nasilało funkcję limfocytów Th2. Oprócz tego zidentyfikowali nowy mechanizm tego zjawiska polegający na indukowaniu w komórkach dendrytycznych ekspresji cząsteczki Ym1 należącej do rodziny chitynaz, która ma istotne znaczenie w procesie prezentowania antygeny, a następnie w zapoczątkowaniu odpowiedzi immunologicznej z dominującym udziałem limfocytów Th2 [11].

W 2009 r. opublikowano raport z retrospektywnego badania (obejmującego prawie 6500 chorych), w którym w okresie 12 miesięcy przeanalizowano przebieg astmy u pacjentów stosujących statynę oprócz standardowego leczenia. Okazało się, że w tej grupie chorych znacznie (o 33%) zmniejszyło się względne ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzenia astmy w porównaniu do grupy osób z astmą bez terapii inhibitorem reduktazy HMG-CoA. Nie podano jednak informacji dotyczących rodzaju astmy (np. atopowa vs nieatopowa) oraz nazwy i dawki stosowanych statyn [128].

Chociaż wyniki analizy dokonanej przez Ostroukhovą mogą budzić niepokój związany z niepożądanym wpływem statyn na przebieg astmy u ludzi, w oparciu o aktualną wiedzę o korzystnym wpływie inhibitorów HMG-CoA na złożone procesy patofizjologiczne leżące u podłoża przewlekłych chorób zapalnych, podjęto wyzwanie przeprowadzenia badań prospektywnych w warunkach klinicznych.

Menzies i wsp. przeprowadzili badanie kliniczne oceniające wpływ statyny jako czynnika przeciwzapalnego. Analizowano kilkunastoosobową grupę chorych z łagodną i umiarkowaną astmą (FEV₁ ≥60% wn). W czasie stosowania statyny (simwastatyna, 15 dni – 20 mg/dobę, kolejne 15 dni – 40 mg/dobę) z terapii wyłączono leki przeciwzapalne (GKS, leki przeciwleukotrienowe, teofilinę, leki przeciwhistaminowe). Oceniano stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FeNO), liczbę eozynofilów, stężenie CRP we krwi obwodowej oraz stopień nadreaktywności oskrzeli w próbie z metacholiną. Po miesięcznej terapii simwastatyną zaobserwowano jedynie niewielkiego stopnia zmniejszenie stężenia FeNO oraz redukcję stopnia nadreaktywności oskrzeli. Nie stwierdzono jednak wpływu tej statyny na poziom innych analizowanych parametrów zapalnych. Na podstawie uzyskanych wyników sformułowano wniosek, że simwastatyna nie wykazuje właściwości przeciwzapalnych u pacjentów chorujących na astmę [98]. Należy jednak zwrócić uwagę na bardzo krótki czas obserwacji, nieliczną grupę pacjentów, a przede wszystkim na to, że na czas trwania badania wyłączono podstawowe leki stosowane w leczeniu astmy.

W kolejnych badaniach efekty oceniano po określonym okresie dołączenia reduktazy HMG-CoA do uprzednio przewlekłe stosowanych GKS.

Hothersall i wsp. na większej grupie chorych (54 osoby) z łagodną i umiarkowaną astmą atopową, pozostających na leczeniu GKS (dawka równoważna ≤ 1000 µg beklometazonu), analizowali wpływ dwumiesięcznej terapii atorwastatyną (40 mg/dobę). Nie zaobserwowano istotnych zmian wyniku testu kontroli astmy, nadreaktywności oskrzeli, stężenia FeNO, czynności płuc (PEF, FEV₁) oraz całkowitej liczby komórek w indukowanej płwocinie. Jednak badanie płwociny indukowanej wykazało zmniejszenie liczby makrofagów, stężenia leukotrienu B₄ (LTB₄) oraz niewielkiego stopnia obniżenie stężenia CRP w surowicy w porównaniu do grupy kontrolnej (bez statyny). Na podstawie uzyskanych wyników badacze ci wskazują na możliwość zastosowania statyn jako czynnika wspomagającego terapię przeciwzapalną z użyciem glikokortykosteroidów [51].

Cowan i wsp. przeprowadzili randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane placebo celem oceny działania simwastatyny (40 mg/dobę) w astmie ze stwierdzonym zapaleniem eozynofilowym. Badanie ukończyło 43 chorych. Statyna była lekiem dołączonym do stosowanego GKS (flutikazon) celem sprawdzenia możliwości ewentualnej redukcji dawki GKS. Po około trzech miesiącach stosowania simwastatyny, nie wykazano jej wpływu na poprawę kontroli objawów klinicznych, czynność płuc oraz na stopień nadreaktywności oskrzeli. Badając płwocinę indukowaną w grupie przyjmującej statynę zauważono jednak znaczne zmniejszenie liczby eozynofilów, przy czym nie zarejestrowano znaczącej różnicy stężenia

mediatorów zapalnych (IL-4, -5, eotaksyna) w porównaniu z grupą kontrolną. Chociaż nie wykazano takiego efektu statyny, który pozwoliłby zredukować zapotrzebowanie na GKS, to jednak uwidoczono przeciwwzajemny wpływ tego leku [24]. W badaniach *in vitro* już wcześniej stwierdzono zdolność simwastatyny do indukowania apoptozy eozynofiliów pochodzących od chorych na astmę [87].

Maneechotesuwan i wsp. zwrócili uwagę na możliwość farmakologicznej ingerencji w szlak przemian tryptofanu, w którym istotną rolę odgrywa 2,3-deoksygenaza indoloaminy (IDO) [92]. 2,3-deoksygenaza indoloaminy, będąca enzymem degradującym tryptofan, odgrywa istotną rolę w regulacji funkcji limfocytów T i jednocześnie uczestniczy w mechanizmach prowadzących do wytworzenia tolerancji immunologicznej [97]. IDO, przyczyniając się do obniżenia stężenia tryptofanu w lokalnym środowisku tkankowym, a tym samym przez generowanie jego metabolitów, pośredniczy w działaniu immunosupresyjnym. Kynurenina, będąca metabolitem przemian tryptofanu, hamuje proliferację limfocytów T [136]. We wcześniej przeprowadzonym badaniu Maneechotesuwan wykazał zwiększoną aktywność IDO w płwocinie u pacjentów z astmą leczonych GKS [93]. W oparciu o znajomość dotychczas poznanych mechanizmów przeciwwzajemnych i immunomodulujących związanych z funkcjonowaniem alternatywnego szlaku aktywacji czynnika NF- κ B i w rezultacie ze zwiększoną ekspresją IDO w komórkach dendrytycznych [42] oraz nasileniem uwalniania IL-10 z makrofagów pęcherzyków płucnych [93], badacz ten zwrócił uwagę na potencjalną możliwość korzystnej ingerencji w powyższe zjawiska z użyciem inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

U pacjentów z łagodną astmą leczonych małymi dawkami GKS (budezonid 200 μ g/dobę) próbował zintensyfikować leczenie stosując przez dwa miesiące simwastatinę (10 mg/dobę). Efekty tej terapii oceniano badając płwocinę pod względem liczby eozynofiliów, stężenia IL-10 oraz ekspresji IDO w makrofagach.

W grupie stosującej podwójną terapię (GKS *plus* statyna) stwierdzono znaczne zmniejszenie odsetka eozynofiliów w płwocinie w porównaniu do pacjentów leczonych

GKS. Ponadto dołączenie statyny do leczenia glikokortykosteroidem wziewnym nasilało aktywność IDO w makrofagach oraz zwiększało wytwarzanie IL-10. Liczba eozynofiliów odwrotnie korelowała ze stopniem aktywności IDO oraz stężeniem IL-10. Wykazano, że było to związane z aktywacją alternatywnego szlaku czynnika NF- κ B [92], związanego z uruchomieniem mechanizmów przeciwwzajemnych [15,80].

Na podstawie uzyskanych wyników autorzy badania wskazują na możliwość nasilenia działania GKS z użyciem statyn celem redukcji zapalenia eozynofilowego w oskrzelach.

W świetle dotychczas przeprowadzonych badań z użyciem inhibitorów reduktazy HMG-CoA u chorych na astmę wydaje się, że statyny nie będą narzędziem farmakologicznym, które pozwoliłoby na zmniejszenie dawek najważniejszych leków przeciwwzajemnych, jakimi są obecnie GKS. Powstaje jednak pytanie, dotyczące efektu wspomagającego inhibitorów reduktazy HMG-CoA celem zmniejszenia nasilenia przewlekłego stanu zapalnego, regulowania reakcji immunologicznych i w rezultacie wpływu na odległe następstwa (remodeling oskrzeli). Analizując możliwość dodatkowej ingerencji z użyciem statyn w złożone zjawiska patofizjologiczne wpływające na przebieg astmy wydaje się, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mają szansę stać się leczeniem uzupełniającym dla dotychczas stosowanych metod terapii. W oparciu o obecnie dokonywane próby klasyfikacji astmy z uwzględnieniem fenotypów istnieje możliwość wyłonienia grup chorych odpowiadających na odpowiednio dobrane dla nich leczenie. W kolejnych badaniach z zastosowaniem statyn w astmie należałoby zwrócić uwagę na wydłużenie czasu obserwacji, zastosowaną dawkę leku, właściwości farmakokinetyczne poszczególnych statyn [50], dokładny dobór grup chorych oraz określenie punktów końcowych. Na podstawie przedstawionych wyników badań i poglądów wydaje się, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogłyby stanowić narzędzie wspomagające w leczeniu astmy, szczególnie dla starannie wyselekcjonowanych pacjentów. Dostępna wiedza, oparta na modelach doświadczalnych i niewielkiej liczbie badań klinicznych, nie pozwala jeszcze na formułowanie ostatecznych wniosków.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abe K., Nakayama M., Yoshimura M., Nakamura S., Ito T., Yamamuro M., Sakamoto T., Miyamoto Y., Yoshimasa Y., Saito Y., Nakao K., Yasue H., Ogawa H.: Increase in the transcriptional activity of the endothelial nitric oxide synthase gene with fluvastatin: a relation with the -786T>C polymorphism. *Pharmacogenet. Genomics*, 2005; 15: 329–336
- [2] Agache I., Ciobanu C., Agache C., Anghel M.: Increased serum IL-17 is an independent risk factor for severe asthma. *Respir. Med.*, 2010; 104: 1131–1137
- [3] Agrawal A., Mabalirajan U., Ahmad T., Ghosh B.: Emerging interface between metabolic syndrome and asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2011; 44: 270–275
- [4] Aguilera-Aguirre L., Bacsi A., Saavedra-Molina A., Kurosky A., Sur S., Boldogh I.: Mitochondrial dysfunction increases allergic airway inflammation. *J. Immunol.*, 2009; 183: 5379–5387
- [5] Ahmad T., Mabalirajan U., Ghosh B., Agrawal A.: Altered asymmetric dimethyl arginine metabolism in allergically inflamed mouse lungs. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2010; 42: 3–8
- [6] Ahmad T., Mabalirajan U., Sharma A., Aich J., Makhija L., Ghosh B., Agrawal A.: Simvastatin Improves Epithelial Dysfunction and Airway Hyperresponsiveness: From ADMA to Asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* (w druku)
- [7] Aikawa M., Rabkin E., Sugiyama S., Voglic S. J., Fukumoto Y., Furukawa Y., Shiomi M., Schoen F. J., Libby P.: An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor *in vivo* and *in vitro*. *Circulation*, 2001; 103: 276–283
- [8] Aktas O., Waiczies S., Smorodchenko A., Dorr J., Seeger B., Prozorovski T., Sallach S., Endres M., Brocke S., Nitsch R., Zipp F.: Treatment of relapsing paralysis in experimental encephalomyelitis by targeting Th1 cells through atorvastatin. *J. Exp. Med.*, 2003; 197: 725–733
- [9] Araujo F.A., Rocha M.A., Mendes J.B., Andrade S.P.: Atorvastatin inhibits inflammatory angiogenesis in mice through down regulation of VEGF, TNF- α and TGF- β 1. *Biomed. Pharmacother.*, 2010; 64: 29–34
- [10] Arnaud C., Braunersreuther V., Mach F.: Toward immunomodulatory and anti-inflammatory properties of statins. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2005; 15: 202–206

- [11] Arora M., Chen L., Paglia M., Gallagher I., Allen J.E., Vyas Y.M., Ray A., Ray P.: Simvastatin promotes Th2-type responses through the induction of the chitinase family member Ym1 in dendritic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 7777–7782
- [12] Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C., Kirby A., Sourjina T., Peto R., Collins R., Simes R.: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005; 366: 1267–1278
- [13] Barnes P.J.: Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008; 8: 183–192
- [14] Barnes P.J.: New therapies for asthma: is there any progress? *Trends Pharmacol. Sci.*, 2010; 31: 335–343
- [15] Bonizzi G., Karin M.: The two NF- κ B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol.*, 2004; 25: 280–288
- [16] Cai D.: NF κ B-mediated metabolic inflammation in peripheral tissues *versus* central nervous system. *Cell Cycle*, 2009; 8: 2542–2548
- [17] Cheng P.C., Dykstra M.L., Mitchell R.N., Pierce S.K.: A role for lipid rafts in B cell antigen receptor signaling and antigen targeting. *J. Exp. Med.*, 1999; 190: 1549–1560
- [18] Chiba Y., Sato S., Misawa M.: Inhibition of antigen-induced bronchial smooth muscle hyperresponsiveness by lovastatin in mice. *J. Smooth Muscle Res.*, 2008; 44: 123–128
- [19] Cho Y.S., Moon H.B.: The role of oxidative stress in the pathogenesis of asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 2010; 2: 183–187
- [20] Chung H.K., Lee I.K., Kang H., Suh J.M., Kim H., Park K.C., Kim D.W., Kim Y.K., Ro H.K., Shong M.: Statin inhibits interferon-gamma-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Exp. Mol. Med.*, 2002; 34: 451–461
- [21] Chung K.F., Marwick J.A.: Molecular mechanisms of oxidative stress in airways and lungs with reference to asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 2010; 1203: 85–91
- [22] Cohn L., Elias J.A., Chupp G.L.: Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu. Rev. Immunol.*, 2004; 22: 789–815
- [23] Cohn L., Homer R.J., Niu N., Bottomly K.: T helper 1 cells and interferon γ regulate allergic airway inflammation and mucus production. *J. Exp. Med.*, 1999; 190: 1309–1318
- [24] Cowan D.C., Cowan J.O., Palmay R., Williamson A., Taylor D.R.: Simvastatin in the treatment of asthma: lack of steroid-sparing effect. *Thorax*, 2010; 65: 891–896
- [25] Detoraki A., Granata F., Staibano S., Rossi F.W., Marone G., Genovese A.: Angiogenesis and lymphangiogenesis in bronchial asthma. *Allergy*, 2010; 65: 946–958
- [26] Dozor A.J.: The role of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of asthma. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 2010; 1203: 133–137
- [27] Drake D.R. III, Braciale T.J.: Cutting edge: lipid raft integrity affects the efficiency of MHC class I tetramer binding and cell surface TCR arrangement on CD8⁺ T cells. *J. Immunol.*, 2001; 166: 7009–7013
- [28] Dulak J., Jozkowicz A.: Anti-angiogenic and anti-inflammatory effects of statins: relevance to anti-cancer therapy. *Curr. Cancer Drug Targets*, 2005; 5: 579–594
- [29] Ehrenstein M.R., Jury E.C., Mauri C.: Statins for atherosclerosis – as good as it gets? *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352: 73–75
- [30] Fessler M.B., Young S.K., Jeyaseelan S., Lieber J.G., Arndt P.G., Nick J.A., Worthen G.S.: A role for hydroxy-methylglutaryl coenzyme A reductase in pulmonary inflammation and host defense. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005; 171: 606–615
- [31] Ford J.G., Rennick D., Donaldson D.D., Venkayya R., McArthur C., Hansell E., Kurup V.P., Warnock M., Grunig G.: IL-13 and IFN- γ : interactions in lung inflammation. *J. Immunol.*, 2001; 167: 1769–1777
- [32] Garrett W.S., Chen L.M., Kroschewski R., Ebersold M., Turley S., Trombetta S., Galan J.E., Mellman I.: Developmental control of endocytosis in dendritic cells by Cdc42. *Cell*, 2000; 102: 325–334
- [33] Gauvreau G.M., Becker A.B., Boulet L.P., Chakir J., Fick R.B., Greene W.L., Killian K.J., O’Byrne P.M., Reid J.K., Cockcroft D.W.: The effects of an anti-CD11a mAb, efalizumab, on allergen-induced airway responses and airway inflammation in subjects with atopic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003; 112: 331–338
- [34] Ghittoni R., Napolitani G., Benati D., Olivieri C., Patrussi L., Laghi Pasini F., Lanzavecchia A., Baldari C.T.: Simvastatin inhibits the MHC class II pathway of antigen presentation by impairing Ras superfamily GTPases. *Eur. J. Immunol.*, 2006; 36: 2885–2893
- [35] Giguere J.F., Tremblay M.J.: Statin compounds reduce human immunodeficiency virus type 1 replication by preventing the interaction between virion-associated host intercellular adhesion molecule 1 and its natural cell surface ligand LFA-1. *J. Virol.*, 2004; 78: 12062–12065
- [36] Gotsch U., Borges E., Bosse R., Boggemeyer E., Simon M., Mossmann H., Vestweber D.: VE-cadherin antibody accelerates neutrophil recruitment *in vivo*. *J. Cell Sci.*, 1997; 110: 583–588
- [37] Gotto A.M.Jr., Grundy S.M.: Lowering LDL cholesterol: questions from recent meta-analyses and subset analyses of clinical trial Data/Issues from the Interdisciplinary Council on Reducing the Risk for Coronary Heart Disease, ninth Council meeting. *Circulation*, 1999; 99: E1–E7
- [38] Green R.H., Brightling C.E., Bradding P.: The reclassification of asthma based on subphenotypes. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2007; 7: 43–50
- [39] Greenwood J., Steinman L., Zamvil S.S.: Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006; 6: 358–370
- [40] Greenwood J., Walters C.E., Pryce G., Kanuga N., Beraud E., Baker D., Adamson P.: Lovastatin inhibits brain endothelial cell Rho-mediated lymphocyte migration and attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis. *FASEB J.*, 2003; 17: 905–907
- [41] Grip O., Janciauskiene S., Lindgren S.: Pravastatin down-regulates inflammatory mediators in human monocytes *in vitro*. *Eur. J. Pharmacol.*, 2000; 410: 83–92
- [42] Grohmann U., Volpi C., Fallarino F., Bozza S., Bianchi R., Vacca C., Orabona C., Belladonna M.L., Ayroldi E., Nocentini G., Boon L., Bistoni F., Fioretti M.C., Romani L., Riccardi C., Puccetti P.: Reverse signaling through GITR ligand enables dexamethasone to activate IDO in allergy. *Nat. Med.*, 2007; 13: 579–586
- [43] Guzik T.J., Korbut R., Adamek-Guzik T.: Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2003; 54: 469–487
- [44] Hakamada-Taguchi R., Uehara Y., Kuribayashi K., Numabe A., Saito K., Negoro H., Fujita T., Toyo-oka T., Kato T.: Inhibition of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase reduces Th1 development and promotes Th2 development. *Circ. Res.*, 2003; 93: 948–956
- [45] Hancock J.F., Magee A.I., Childs J.E., Marshall C.J.: All ras proteins are polyisoprenylated but only some are palmitoylated. *Cell*, 1989; 57: 1167–1177
- [46] Hansen G., Berry G., DeKruyff R.H., Umetsu D.T.: Allergen-specific Th1 cells fail to counterbalance Th2 cell-induced airway hyperreactivity but cause severe airway inflammation. *J. Clin. Invest.*, 1999; 103: 175–183
- [47] Harris M.B., Blackstone M.A., Sood S.G., Li C., Goolsby J.M., Venema V.J., Kemp B.E., Venema R.C.: Acute activation and phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2004; 287: H560–H566
- [48] Hayden J., Swartfiguer J., Szlinger S.: Lysophosphatidylcholine stimulation of alveolar epithelial cell interleukin-8 production and neutrophil chemotaxis is inhibited by statin treatment. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2005; 2: A72
- [49] Hebert P.R., Gaziano J.M., Chan K.S., Hennekens C.H.: Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA*, 1997; 278: 313–321
- [50] Hothersall E., McSharry C., Thomson N.C.: Potential therapeutic role for statins in respiratory disease. *Thorax*, 2006; 61: 729–734
- [51] Hothersall E.J., Chaudhuri R., McSharry C., Donnelly I., Lafferty J., McMahon A.D., Weir C.J., Meiklejohn J., Sattar N., McInnes I., Wood S., Thomson N.C.: Effects of atorvastatin added to inhaled corticosteroids on lung function and sputum cell counts in atopic asthma. *Thorax*, 2008; 63: 1070–1075
- [52] Huang K.C., Chen C.W., Chen J.C., Lin W.W.: HMG-CoA reductase inhibitors inhibit inducible nitric oxide synthase gene expression in macrophages. *J. Biomed. Sci.*, 2003; 10: 396–405
- [53] Huang T.J., MacAry P.A., Eynott P., Moussavi A., Daniel K.C., Askenase P.W., Kemeny D.M., Chung K.F.: Allergen-specific Th1 cells counteract efferent Th2 cell-dependent bronchial hyperresponsiveness and eosinophilic inflammation partly via IFN-gamma. *J. Immunol.*, 2001; 166: 207–217
- [54] Huhle G., Abletshauer C., Mayer N., Weidinger G., Harenberg J., Heene D.L.: Reduction of platelet activity markers in type II hypercholesterolemic patients by a HMG-CoA-reductase inhibitor. *Thromb. Res.*, 1999; 95: 229–234
- [55] Hwang E.S.: Transcriptional regulation of T helper 17 cell differentiation. *Yonsei Med. J.*, 2010; 51: 484–491

- [56] Imamura M., Okunishi K., Ohtsu H., Nakagome K., Harada H., Tanaka R., Yamamoto K., Dohi M.: Pravastatin attenuates allergic airway inflammation by suppressing antigen sensitisation, interleukin 17 production and antigen presentation in the lung. *Thorax*, 2009; 64: 44–49
- [57] Iwamoto I., Nakajima H., Endo H., Yoshida S.: Interferon γ regulates antigen-induced eosinophil recruitment into the mouse airways by inhibiting the infiltration of CD4+ T cells. *J. Exp. Med.*, 1993; 177: 573–576
- [58] Jasinska M., Owczarek J., Orszulak-Michalak D.: Statins: a new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects. *Pharmacol. Rep.*, 2007; 59: 483–499
- [59] Kagami S., Kanari H., Suto A., Fujiwara M., Ikeda K., Hirose K., Watanabe N., Iwamoto I., Nakajima H.: HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin inhibits proinflammatory cytokine production from murine mast cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2008; 146(Suppl.1): 61–66
- [60] Kagami S., Owada T., Kanari H., Saito Y., Suto A., Ikeda K., Hirose K., Watanabe N., Iwamoto I., Nakajima H.: Protein geranylgeranylation regulates the balance between Th17 cells and Foxp3+ regulatory T cells. *Int. Immunol.*, 2009; 21: 679–689
- [61] Karthikeyan V.J., Lip G.Y.: Statins and intra-plaque angiogenesis in carotid artery disease. *Atherosclerosis*, 2007; 192: 455–456
- [62] Kawakami A., Tanaka A., Nakajima K., Shimokado K., Yoshida M.: Atorvastatin attenuates remnant lipoprotein-induced monocyte adhesion to vascular endothelium under flow conditions. *Circ. Res.*, 2002; 91: 263–271
- [63] Kerksiek K.M., Niedergang F., Chavrier P., Busch D.H., Brocker T.: Selective Rac1 inhibition in dendritic cells diminishes apoptotic cell uptake and cross-presentation *in vivo*. *Blood*, 2005; 105: 742–749
- [64] Khaidakov M., Wang W., Khan J.A., Kang B.Y., Hermonat P.L., Mehta J.L.: Statins and angiogenesis: is it about connections? *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009; 387: 543–547
- [65] Kim D.Y., Ryu S.Y., Lim J.E., Lee Y.S., Ro J.Y.: Anti-inflammatory mechanism of simvastatin in mouse allergic asthma model. *Eur. J. Pharmacol.*, 2007; 557: 76–86
- [66] Kim H.Y., DeKruyff R.H., Umetsu D.T.: The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nat. Immunol.*, 2010; 11: 577–584
- [67] Kim Y.C., Kim K.K., Shevach E.M.: Simvastatin induces Foxp3+ T regulatory cells by modulation of transforming growth factor- β signal transduction. *Immunology*, 2010; 130: 484–493
- [68] Konishi H., Tsutsui H., Murakami T., Yumikura-Futatsugi S., Yamanaka K., Tanaka M., Iwakura Y., Suzuki N., Takeda K., Akira S., Nakanishi K., Mizutani H.: IL-18 contributes to the spontaneous development of atopic dermatitis-like inflammatory skin lesion independently of IgE/stat6 under specific pathogen-free conditions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 11340–11345
- [69] Krauth M.T., Majlesi Y., Sonneck K., Samorapoompichit P., Ghannadan M., Hauswirth A.W., Baghestanian M., Schernthaner G.H., Worda C., Müller M.R., Sperr W.R., Valent P.: Effects of various statins on cytokine-dependent growth and IgE-dependent release of histamine in human mast cells. *Allergy*, 2006; 61: 281–288
- [70] Kuipers H.F., Biesta P.J., Groothuis T.A., Neeffjes J.J., Mommaas A.M., van den Elsen P.J.: Statins affect cell-surface expression of major histocompatibility complex class II molecules by disrupting cholesterol-containing microdomains. *Hum. Immunol.*, 2005; 66: 653–665
- [71] Kuipers H.F., van den Elsen P.J.: Immunomodulation by statins: inhibition of cholesterol vs. isoprenoid biosynthesis. *Biomed. Pharmacother.*, 2007; 61: 400–407
- [72] Kwak B., Mulhaupt F., Myit S., Mach F.: Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat. Med.*, 2000; 6: 1399–1402
- [73] Kwak B., Mulhaupt F., Veillard N., Pelli G., Mach F.: The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin inhibits IFN- γ induced MHC class II expression in human vascular endothelial cells. *Swiss Med. Wkly*, 2001; 131: 41–46
- [74] Laan M., Lötvall J., Chung K.F., Lindén A.: IL-17-induced cytokine release in human bronchial epithelial cells *in vitro*: role of mitogen-activated protein (MAP) kinases. *Br. J. Pharmacol.*, 2001; 133: 200–206
- [75] LaRosa J.C., He J., Vupputuri S.: Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 1999; 282: 2340–2346
- [76] Laufs U., La Fata V., Plutzky J., Liao J.K.: Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*, 1998; 97: 1129–1135
- [77] Laufs U., Liao J.K.: Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 24266–24271
- [78] Laufs U., Marra D., Node K., Liao J.K.: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing rho GTPase-induced down-regulation of p27(Kip1). *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 21926–21931
- [79] Lawman S., Mauri C., Jury E.C., Cook H.T., Ehrenstein M.R.: Atorvastatin inhibits autoreactive B cell activation and delays lupus development in New Zealand black/white F1 mice. *J. Immunol.*, 2004; 173: 7641–7646
- [80] Lawrence T., Bebien M., Liu G.Y., Nizet V., Karin M.: IKK α limits macrophage NF- κ B activation and contributes to the resolution of inflammation. *Nature*, 2005; 434: 1138–1143
- [81] Leung B.P., Sattar N., Crilly A., Prach M., McCarey D.W., Payne H., Madhok R., Campbell C., Gracie J.A., Liew F.Y., McInnes I.B.: A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J. Immunol.*, 2003; 170: 1524–1530
- [82] Li L., Xia Y., Nguyen A., Feng L., Lo D.: Th2-induced eotaxin expression and eosinophilia coexist with Th1 responses at the effector stage of lung inflammation. *J. Immunol.*, 1998; 161: 3128–3135
- [83] Liao J.K.: Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J. Clin. Invest.*, 2002; 110: 285–288
- [84] Liu Y., Jiang H., Liu W., Shang H., Tang Y., Zhu R., Li B.: Effects of fluvastatin therapy on serum interleukin-18 and interleukin-10 levels in patients with acute coronary syndrome. *Acta Cardiol.*, 2010; 65: 285–289
- [85] Liu Y.J., Soumelis V., Watanabe N., Ito T., Wang Y.H., Malefyt Rde W., Omori M., Zhou B., Ziegler S.F.: TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. *Annu. Rev. Immunol.*, 2007; 25: 193–219
- [86] Lozanoska-Ochser B., Barone F., Pitzalis C., Peakman M.: Atorvastatin fails to prevent the development of autoimmune diabetes despite inhibition of pathogenic β -cell-specific CD8 T-cells. *Diabetes*, 2006; 55: 1004–1010
- [87] Luo F.M., Liu C.T., Li S.Q., Wang Z.L.: Simvastatin induces eosinophil apoptosis *in vitro*. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2005; 28: 320–323
- [88] Malalirajan U., Dinda A.K., Kumar S., Roshan R., Gupta P., Sharma S.K., Ghosh B.: Mitochondrial structural changes and dysfunction are associated with experimental allergic asthma. *J. Immunol.*, 2008; 181: 3540–3548
- [89] Mackay D.J., Hall A.: Rho GTPases. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 20685–20688
- [90] MacPherson J.C., Comhair S.A., Erzurum S.C., Klein D.F., Lipscomb M.F., Kavuru M.S., Samoszuk M.K., Hazen S.L.: Eosinophils are a major source of nitric oxide-derived oxidants in severe asthma: characterization of pathways available to eosinophils for generating reactive nitrogen species. *J. Immunol.*, 2001; 166: 5763–5772
- [91] Maher B.M., Dhonchu T.N., Burke J.P., Soo A., Wood A.E., Watson R.W.: Statins alter neutrophil migration by modulating cellular Rho activity – a potential mechanism for statins-mediated pleiotropic effects? *J. Leukoc. Biol.*, 2009; 85: 186–193
- [92] Maneechotesuwan K., Ekjiratukul W., Kasetsinsombat K., Wongkajornsilp A., Barnes P.J.: Statins enhance the anti-inflammatory effects of inhaled corticosteroids in asthmatic patients through increased induction of indoleamine 2, 3-dioxygenase. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010; 126: 754–762
- [93] Maneechotesuwan K., Supawita S., Kasetsinsombat K., Wongkajornsilp A., Barnes P.J.: Sputum indoleamine-2, 3-dioxygenase activity is increased in asthmatic airways by using inhaled corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008; 121: 43–50
- [94] Maron D.J., Fazio S., Linton M.F.: Current perspectives on statins. *Circulation*, 2000; 101: 207–213
- [95] McGirt M.J., Lynch J.R., Parra A., Sheng H., Pearlstein R.D., Laskowitz D.T., Pelligrino D.A., Warner D.S.: Simvastatin increases endothelial nitric oxide synthase and ameliorates cerebral vasospasm resulting from subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2002; 33: 2950–2956
- [96] McKay A., Leung B.P., McInnes I.B., Thomson N.C., Liew F.Y.: A novel anti-inflammatory role of simvastatin in a murine model of allergic asthma. *J. Immunol.*, 2004; 172: 2903–2908
- [97] Mellor A.L., Munn D.H.: IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat. Rev. Immunol.*, 2004; 4: 762–774
- [98] Menzies D., Nair A., Meldrum K.T., Fleming D., Barnes M., Lipworth B.J.: Simvastatin does not exhibit therapeutic anti-inflammatory effects in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007; 119: 328–335

- [99] Miida T., Takahashi A., Ikeuchi T.: Prevention of stroke and dementia by statin therapy: experimental and clinical evidence of their pleiotropic effects. *Pharmacol. Ther.*, 2007; 113: 378–393
- [100] Nadeem A., Chhabra S.K., Masood A., Raj H.G.: Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003; 111: 72–78
- [101] Nakanishi K., Tsutsui H., Yoshimoto T.: Importance of IL-18-induced super Th1 cells for the development of allergic inflammation. *Allergol. Int.*, 2010; 59: 137–141
- [102] Neuhaus O., Strasser-Fuchs S., Fazekas F., Kieseier B.C., Niederwieser G., Hartung H.P., Archelos J.J.: Statins as immunomodulators: comparison with interferon-beta 1b in MS. *Neurology*, 2002; 59: 990–997
- [103] Nishibori M., Takahashi H.K., Mori S.: The regulation of ICAM-1 and LFA-1 interaction by autacoids and statins: a novel strategy for controlling inflammation and immune responses. *J. Pharmacol. Sci.*, 2003; 92: 7–12
- [104] Ostroukhova M., Kouides R.W., Friedman E.: The effect of statin therapy on allergic patients with asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2009; 103: 463–468
- [105] Pahan K., Sheikh F.G., Nambodiri A.M., Singh I.: Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia, and macrophages. *J. Clin. Invest.*, 1997; 100: 2671–2679
- [106] Pedersen T.R.: Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy after AMI. *Am. Heart J.*, 1999; 138: S177–S182
- [107] Pene J., Chevalier S., Preisser L., Venereau E., Guilleux M.H., Ghannam S., Moles J.P., Danger Y., Ravon E., Lesaux S., Yssel H., Gascan H.: Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes. *J. Immunol.*, 2008; 180: 7423–7430
- [108] Porreca E., Di Febbo C., Baccante G., Di Nisio M., Cuccurullo F.: Increased transforming growth factor-beta(1) circulating levels and production in human monocytes after 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibition with pravastatin. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002; 39: 1752–1757
- [109] Randolph D.A., Stephens R., Carruthers C.J., Chaplin D.D.: Cooperation between Th1 and Th2 cells in a murine model of eosinophilic airway inflammation. *J. Clin. Invest.*, 1999; 104: 1021–1029
- [110] Rasmussen L.M., Hansen P.R., Nabipour M.T., Olesen P., Kristiansen M.T., Ledet T.: Diverse effects of inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase on the expression of VCAM-1 and E-selectin in endothelial cells. *Biochem. J.*, 2001; 360: 363–370
- [111] Rezaie-Majd A., Maca T., Bucek R.A., Valent P., Müller M.R., Husslein P., Kashanipour A., Minar E., Baghestanian M.: Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002; 22: 1194–1199
- [112] Rezaie-Majd A., Prager G.W., Bucek R.A., Scherthaner G.H., Maca T., Kress H.G., Valent P., Binder B.R., Minar E., Baghestanian M.: Simvastatin reduces the expression of adhesion molecules in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003; 23: 397–403
- [113] Ridker P.M., Rifai N., Lowenthal S.P.: Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation*, 2001; 103: 1191–1193
- [114] Romano M., Diomedea L., Sironi M., Massimiliano L., Sottocorno M., Polentarutti N., Guglielmotti A., Albani D., Bruno A., Fruscella P., Salmona M., Vecchi A., Pinza M., Mantovani A.: Inhibition of monocyte chemoattractant protein-1 synthesis by statins. *Lab. Invest.*, 2000; 80: 1095–1100
- [115] Rosenson R.S., Tangney C.C., Casey L.C.: Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet*, 1999; 353: 983–984
- [116] Sadeghi M.M., Tiglio A., Sadigh K., O'Donnell L., Collinge M., Pardi R., Bender J.R.: Inhibition of interferon-gamma-mediated microvascular endothelial cell major histocompatibility complex class II gene activation by HMG-CoA reductase inhibitors. *Transplantation*, 2001; 71: 1262–1268
- [117] Saenz S.A., Taylor B.C., Artis D.: Welcome to the neighborhood: epithelial cell-derived cytokines license innate and adaptive immune responses at mucosal sites. *Immunol. Rev.*, 2008; 226: 172–190
- [118] Samson K.T., Minoguchi K., Tanaka A., Oda N., Yokoe T., Yamamoto Y., Yamamoto M., Ohta S., Adachi M.: Inhibitory effects of fluvastatin on cytokine and chemokine production by peripheral blood mononuclear cells in patients with allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 2006; 36: 475–482
- [119] Sannohe S., Adachi T., Hamada K., Honda K., Yamada Y., Saito N., Cui C.H., Kayaba H., Ishikawa K., Chihara J.: Upregulated response to chemokines in oxidative metabolism of eosinophils in asthma and allergic rhinitis. *Eur. Respir. J.*, 2003; 21: 925–931
- [120] Schaafsma D., Dueck G., Ghavami S., Kroeker A., Mutawe M.M., Hauff K., Xu F.Y., McNeill K.D., Unruh H., Hatch G.M., Halayko A.J.: The mevalonate cascade as a target to suppress extracellular matrix synthesis by human airway smooth muscle. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2011; 44: 394–403
- [121] Serafin W.E., Austen K.F.: Mediators of immediate hypersensitivity reactions. *N. Engl. J. Med.*, 1987; 317: 30–34
- [122] Shakarjian M.P., Eiseman E., Penhallow R.C., Bolen J.B.: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition in a rat mast cell line. Impairment of tyrosine kinase-dependent signal transduction and the subsequent degranulation response. *J. Biol. Chem.*, 1993; 268: 15252–15259
- [123] Shirinsky I.V., Zheltova O.I., Solovyova N.Y., Kozlov V.A., Shirinsky V.S.: Changes in disease activity, cytokine production, and proliferation of peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis after simvastatin treatment. *Scand. J. Rheumatol.*, 2009; 38: 23–27
- [124] Shurin G.V., Tourkova I.L., Chatta G.S., Schmidt G., Wei S., Djou J.Y., Shurin M.R.: Small rho GTPases regulate antigen presentation in dendritic cells. *J. Immunol.*, 2005; 174: 3394–3400
- [125] Siddiqui S., Brightling C.E.: Airways disease: phenotyping heterogeneity using measures of airway inflammation. *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, 2007; 3: 60–69
- [126] Sies H.: Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am. J. Med.*, 1991; 91: 31S–38S
- [127] Sławińska A., Kandefer-Szerszeń M.: Właściwości przeciwnowotworowe statyn. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 393–404
- [128] Stanek E., Aubert R., Xia F., Frueh F., Sanders C., Epstein R., Weiss S.: Statin exposure reduces the risk of asthma-related hospitalizations and emergency room visits in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009; 123: S65
- [129] Stanislaus R., Gilg A.G., Singh A.K., Singh I.: Immunomodulation of experimental autoimmune encephalomyelitis in the Lewis rats by Lovastatin. *Neurosci. Lett.*, 2002; 333: 167–170
- [130] Stoll L.L., McCormick M.L., Denning G.M., Weintraub N.L.: Antioxidant effects of statins. *Drugs Today*, 2004; 40: 975–990
- [131] Sugimoto T., Ishikawa Y., Yoshimoto T., Hayashi N., Fujimoto J., Nakanishi K.: Interleukin 18 acts on memory T helper cells type 1 to induce airway inflammation and hyperresponsiveness in a naive host mouse. *J. Exp. Med.*, 2004; 199: 535–545
- [132] Takahashi H.K., Mori S., Iwagaki H., Yoshino T., Tanaka N., Weitz-Schmidt G., Nishibori M.: Differential effect of LFA703, pravastatin, and fluvastatin on production of IL-18 and expression of ICAM-1 and CD40 in human monocytes. *J. Leukoc. Biol.*, 2005; 77: 400–407
- [133] Takeda N., Kondo M., Ito S., Ito Y., Shimokata K., Kume H.: Role of RhoA inactivation in reduced cell proliferation of human airway smooth muscle by simvastatin. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2006; 35: 722–729
- [134] Takeuchi S., Kawashima S., Rikitake Y., Ueyama T., Inoue N., Hirata K., Yokoyama M.: Cerivastatin suppresses lipopolysaccharide-induced ICAM-1 expression through inhibition of Rho GTPase in BAEC. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000; 269: 97–102
- [135] Terada M., Tsutsui H., Imai Y., Yasuda K., Mizutani H., Yamanishi K., Kubo M., Matsui K., Sano H., Nakanishi K.: Contribution of IL-18 to atopic-dermatitis-like skin inflammation induced by *Staphylococcus aureus* product in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 8816–8821
- [136] Terness P., Bauer T.M., Röse L., Dufter C., Watzlik A., Simon H., Opelz G.: Inhibition of allogeneic T cell proliferation by indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing dendritic cells: mediation of suppression by tryptophan metabolites. *J. Exp. Med.*, 2002; 196: 447–457
- [137] Thomas P.B., Albini T., Giri R.K., See R.F., Evans M., Rao N.A.: The effects of atorvastatin in experimental autoimmune uveitis. *Br. J. Ophthalmol.*, 2005; 89: 275–279
- [138] Townsend K.P., Shytle D.R., Bai Y., San N., Zeng J., Freeman M., Mori T., Fernandez F., Morgan D., Sanberg P., Tan J.: Lovastatin modulation of microglial activation via suppression of functional CD40 expression. *J. Neurosci. Res.*, 2004; 78: 167–176
- [139] Tsutsui H., Yoshimoto T., Hayashi N., Mizutani H., Nakanishi K.: Induction of allergic inflammation by interleukin-18 in experimental animal models. *Immunol. Rev.*, 2004; 202: 115–138

- [140] Valent P., Sillaber C., Bettelheim P.: The growth and differentiation of mast cells. *Prog. Growth Factor Res.*, 1991; 3: 27–41
- [141] Van Aelst L., D'Souza-Schorey C.: Rho GTPases and signaling networks. *Genes Dev.*, 1997; 11: 2295–2322
- [142] Vignola A.M., Mirabella F., Costanzo G., Di Giorgi R., Gjemarkaj M., Bellia V., Bonsignore G.: Airway remodeling in asthma. *Chest*, 2003; 123(Suppl.3): 417S–422S
- [143] Waehre T., Damas J.K., Gullestad L., Holm A.M., Pedersen T.R., Arnesen K.E., Torsvik H., Froland S.S., Semb A.G., Aukrust P.: Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors down-regulate chemokines and chemokine receptors in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003; 41: 1460–1467
- [144] Wagner A.H., Gebauer M., Gündenzoph B., Hecker M.: 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase-independent inhibition of CD40 expression by atorvastatin in human endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002; 22: 1784–1789
- [145] Wakashin H., Hirose K., Maezawa Y., Kagami S., Suto A., Watanabe N., Saito Y., Hatano M., Tokuhisa T., Iwakura Y., Puccetti P., Iwamoto I., Nakajima H.: IL-23 and Th17 cells enhance Th2-cell-mediated eosinophilic airway inflammation in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008; 178: 1023–1032
- [146] Weber C., Erl W., Weber K.S., Weber P.C.: HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997; 30: 1212–1217
- [147] Weis M., Heeschen C., Glassford A.J., Cooke J.P.: Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation*, 2002; 105: 739–745
- [148] Winn M., Reilly E.B., Liu G., Huth J.R., Jae H.S., Freeman J., Pei Z., Xin Z., Lynch J., Kester J., von Geldern T.W., Leitz S., DeVries P., Dickinson R., Mussatto D., Okasinski G.F.: Discovery of novel p-arylthio cinnamides as antagonists of leukocyte function-associated antigen-1/intercellular adhesion molecule-1 interaction. 4. Structure-activity relationship of substituents on the benzene ring of the cinnamide. *J. Med. Chem.*, 2001; 44: 4393–4403
- [149] Xavier R., Brennan T., Li Q., McCormack C., Seed B.: Membrane compartmentation is required for efficient T cell activation. *Immunity*, 1998; 8: 723–732
- [150] Yeh Y.F., Huang S.L.: Enhancing effect of dietary cholesterol and inhibitory effect of pravastatin on allergic pulmonary inflammation. *J. Biomed. Sci.*, 2004; 11: 599–606
- [151] Yilmaz A., Reiss C., Tantawi O., Weng A., Stumpf C., Raaz D., Ludwig J., Berger T., Steinkasserer A., Daniel W.G., Garlich C.D.: HMG-CoA reductase inhibitors suppress maturation of human dendritic cells: new implications for atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2004; 172: 85–93
- [152] Yoshimoto T., Takeda K., Tanaka T., Ohkusu K., Kashiwamura S., Okamura H., Akira S., Nakanishi K.: IL-12 up-regulates IL-18 receptor expression on T cells, Th1 cells, and B cells: synergism with IL-18 for IFN- γ production. *J. Immunol.*, 1998; 161: 3400–3407
- [153] Yoshizumi M., Perrella M.A., Burnett J.C.Jr., Lee M.E.: Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. *Circ. Res.*, 1993; 73: 205–209
- [154] Youssef S., Stüve O., Patarroyo J.C., Ruiz P.J., Radosevich J.L., Hur E.M., Bravo M., Mitchell D.J., Sobel R.A., Steinman L., Zamvil S.S.: The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature*, 2002; 420: 78–84
- [155] Zapolska-Downar D., Siennicka A., Kaczmarczyk M., Kołodziej B., Naruszewicz M.: Simvastatin modulates TNF α -induced adhesion molecules expression in human endothelial cells. *Life Sci.*, 2004; 75: 1287–1302
- [156] Zeiser R., Youssef S., Baker J., Kambham N., Steinman L., Negrin R.S.: Preemptive HMG-CoA reductase inhibition provides graft-*versus*-host disease protection by Th-2 polarization while sparing graft-*versus*-leukemia activity. *Blood*, 2007; 110: 4588–4598
- [157] Zeki A.A., Bratt J.M., Rabowsky M., Last J.A., Kenyon N.J.: Simvastatin inhibits goblet cell hyperplasia and lung arginase in a mouse model of allergic asthma: a novel treatment for airway remodeling? *Transl. Res.*, 2010; 156: 335–349
- [158] Zeki A.A., Franzi L., Last J., Kenyon N.J.: Simvastatin inhibits airway hyperreactivity: implications for the mevalonate pathway and beyond. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009; 180: 731–740
- [159] Zhao Y., Yang J., Gao Y.D., Guo W.: Th17 immunity in patients with allergic asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2010; 151: 297–307

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.