

## Anticuerpos monoclonales en la terapéutica neumológica

Pedro Cabrera Navarro

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas. España.

La tecnología desarrollada en los últimos 20 años con los anticuerpos monoclonales, inicialmente para su uso como marcadores de laboratorio, ha llevado recientemente a la creación de una nueva serie de fármacos de vanguardia, altamente selectivos. En la actualidad las publicaciones médicas de mayor prestigio están informando, con gran profusión, de sus resultados clínicos. Dentro de la neumología, sólo uno de estos fármacos –el omalizumab (Xolair®)– ha sido autorizado para el tratamiento del asma, aunque se han publicado diversos estudios con otros anticuerpos monoclonales que inciden en las vías etiopatogénicas del asma. La investigación de estos fármacos en el carcinoma de pulmón está menos desarrollada, pero no es menos prometedora.

En esta revisión se analizan los fundamentos del tratamiento con anticuerpos monoclonales y se actualiza la investigación que se está desarrollando en el campo de la neumología.

**Palabras clave:** *Monoclonales. Neumología. Asma. Cáncer de pulmón. Omalizumab. Xolair®.*

### Therapeutic use of monoclonal antibodies in pneumology

The technology developed in the last 20 years with monoclonal antibodies, initially for their use as laboratory markers, has led to the recent creation of a novel series of highly-selective drugs. Currently, a large number of publications in high-prestige medical journals are reporting the results of the clinical use of these drugs. Within pneumology, only one of these drugs – omalizumab (Xolair®) – has been authorized for the treatment of asthma, although several studies of other monoclonal antibodies that affect the etiopathogenic pathways of asthma have been published. Research into the use of these drugs in lung cancer is less well developed but no less promising.

The present review analyzes the bases for monoclonal antibody therapy and provides an update on the research being carried out in the field of pneumology.

**Key words:** *Monoclonal antibodies. Pneumology. Asthma. Lung cancer. Omalizumab. Xolair®.*

### Introducción

En las últimas décadas gran parte de la investigación biomédica se ha centrado en la biología molecular. Sus logros han impulsado el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de múltiples enfermedades, especialmente de las alérgicas, las autoinmunitarias y las tumorales. Las próximas décadas parecen destinadas al desarrollo de fármacos muy selectivos, que puedan incidir en esas vías patogénicas bloqueando la acción de determinadas citocinas o interfiriendo en las relaciones intercelulares. De hecho, ya estamos en esa época desde la aparición de los receptores solubles y los anticuerpos monoclonales de carácter terapéutico<sup>1</sup>. Los primeros, conocidos también como “proteínas de fusión” o “receptores señuelos” (*decoy receptors*), están formados por proteínas humanas recombinantes que configuran una proteína de diseño, con una función biológica determinada. En muchas ocasiones se trata de un receptor

específico de membrana celular, que se fusiona a la región *Fc* de una inmunoglobulina (Ig) G<sub>1</sub> o IgG<sub>4</sub>. El resultado es una molécula artificial, cien por ciento humana, que el sistema inmunológico reconoce como propia. De esta forma, se mantiene la actividad del receptor, en estado libre, soluble, sin enclavarse en la membrana celular, conservando su capacidad de captar la molécula diana sin que ésta llegue a activar el proceso celular patológico. A esta clase de fármacos, todos ellos conocidos con el sufijo *-cept*, pertenece el etanercept (Enbrel®), un receptor soluble que bloquea una citocina, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), fármaco utilizado actualmente en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Mayor desarrollo terapéutico se ha logrado con los anticuerpos monoclonales, conocidos internacionalmente por las siglas mAb (de *monoclonal antibodies*). En EE.UU. ya se han autorizado casi una veintena de ellos con carácter terapéutico (tabla I), y en la actualidad hay más de 400 ensayos clínicos para evaluar diferentes mAb (<http://www.clinicaltrials.gov>). También existe una nomenclatura para fijar el nombre genérico de cada uno de ellos (todos terminarán con el sufijo *-mab* y se especificará la estirpe de animal utilizado, así como el proceso de laboratorio que lo ha modificado).

Correspondencia: Dr. P. Cabrera Navarro.  
Servicio de Neumología. Hospital Universitario Dr. Negrín.  
Barranco de la Ballena, s/n. 35020 Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas.  
España.  
Correo electrónico: pcabnav@gobiernodecanarias.org

TABLA I  
**Anticuerpos monoclonales utilizados como fármacos y autorizados por la Food and Drug Administration  
 (ordenados por antigüedad en el mercado)**

Nombre genérico	Nombre comercial	Diana molecular	Indicación
Muronomab-CD3	OKT3	CD3	Trasplante renal
Abciximab	ReoPro	Integrina $\alpha_{11}\beta_3$	Complicaciones cardíacas isquémicas
Rituximab	Rituxan	CD20	Linfoma no hodgkiniano
Basiliximab	Simulect	IL-2R $\alpha$	Trasplante renal
Infliximab	Remicade	TNF- $\alpha$	Artritis reumatoide y enfermedad de Crohn
Daclizumab	Zenapax	CD25 (IL-2R)	Trasplante renal
Trastuzumab	Herceptin	HER-2	Cáncer de mama
Palivizumab	Synagis	Proteína F del VSR	Infección por VSR
Gentuzumab	Mylotarg	CD33	Leucemia mieloide aguda
Alemtuzumab	Campath	CD52	Leucemia linfocítica crónica
Ibritumomab	Zevalin	CD20	Linfoma no hodgkiniano
Omalizumab	Xolair	IgE	Asma
Efalizumab	Raptiva	CD11a	Psoriasis
Adalimumab	Humira	TNF- $\alpha$	Artritis reumatoide
Tositumumab	Bexxar	CD20	Linfoma no hodgkiniano
Bevacizumab	Avastin	VEFG	Cáncer colorrectal
Cetuximab	Erbitux	Receptor del EFG	Cáncer colorrectal

EFG: factor de crecimiento epidérmico; HER-2: receptor del EFG humano; IgE: inmunoglobulina E; IL-2R: receptor de la interleucina-2; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; VSR: virus sincitial respiratorio.

En el campo de la neumología los mAb se han desarrollado para el tratamiento del asma y, en mucha menor medida, como acompañantes de la quimioterapia y la radioterapia del cáncer de pulmón.

### Producción de anticuerpos monoclonales

Los mAb son inmunoglobulinas de origen clonal y, por tanto, con una especificidad antigénica única, por lo que son muy precisos en sus objetivos e identifican proteínas séricas, marcadores celulares y agentes patógenos. Por ello, como reactivos de laboratorio, han conquistado un papel relevante en la investigación molecular y se utilizan en la práctica diaria en laboratorios clínicos y en tinciones histológicas. Su precisión es tal que se han conocido como “panacea” (*magic bullet*, en inglés), ya que podrían utilizarse como vehículos de agentes terapéuticos contra células concretas. La respuesta biológica en la formación de anticuerpos es de carácter policlonal, lo que implica que frente a un agente con capacidad inmunogénica se forman diferentes anticuerpos que reconocen diferentes partes de la estructura molecular del agente (determinantes antigénicos o epítopos); cada uno de esos anticuerpos procede de un clon de células B. Así pues, ante una proteína o un péptido inmunógeno, múltiples clones de linfocitos B participan en la respuesta inmunológica normal, reconociendo cada uno de ellos una parte concreta del agente. Los mAb se consiguen seleccionando un clon de células B que produce un anticuerpo específico, que reacciona exclusivamente con un determinante antigénico de la molécula extraña. Esta especificidad disminuye las reacciones frente a epítopos comunes que se expresan en diferentes moléculas, en ocasiones de forma muy habitual, y que darían lugar a reactividades cruzadas<sup>2</sup>.

En la producción de un mAb de carácter terapéutico hay 4 pasos decisivos: la elección de la molécula diana,

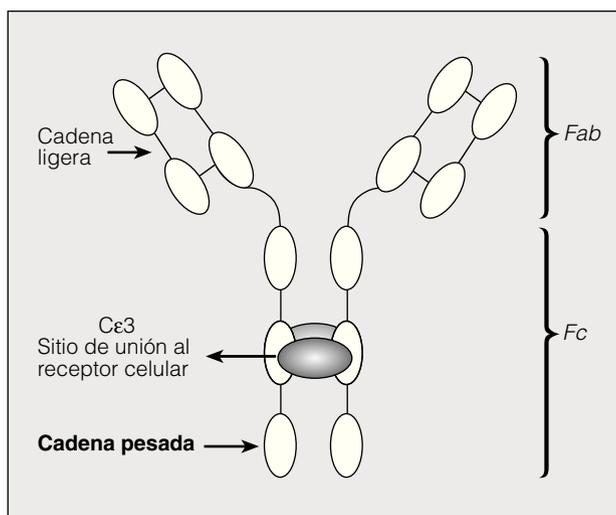
la selección del epítipo de esa molécula, la generación del anticuerpo y el proceso de ingeniería genética para su uso humano<sup>3</sup>. El desarrollo tecnológico de los últimos años ha facilitado muchos de estos pasos, y la mayor dificultad reside en la selección de la molécula diana. Aunque una revisión exhaustiva de estos pasos está fuera de la perspectiva de esta publicación, se hará un resumen de ellos para un mejor entendimiento de estos nuevos fármacos.

### Selección de la diana

La selección de la molécula que debe neutralizar el mAb suele ser el paso más difícil de todo el proceso. Para ello se precisa un conocimiento lo más detallado posible de las vías patogénicas que afectan a cada enfermedad. Muchas enfermedades, como es el caso de la fibrosis pulmonar idiopática, encierran grandes incógnitas en su etiopatogenia, y no se ha identificado una molécula crucial en su desarrollo. En otras enfermedades las vías son múltiples y se retroalimentan, sin que haya una diana con un papel crucial en el mantenimiento de las múltiples reacciones biológicas propias de esa entidad. Por otra parte, la diana no puede ser una molécula que desarrolle un papel fisiológico relevante.

En las enfermedades inflamatorias, como el asma, la diana ideal es la molécula que se sitúa en el inicio de la cascada de mediadores, citocinas y otras proteínas biológicamente activas. El mAb omalizumab (Xolair<sup>®</sup>), que bloquea la IgE libre (fig. 1), es buen ejemplo al respecto.

En las enfermedades tumorales el escenario ideal sería aquel que permitiera reconocer una molécula que sólo se expresara en las células neoplásicas y fuese responsable de su replicación. En la práctica, se utilizan mAb que bloquean dianas sobreexpresadas en las células tumorales y que tienen mínimo efecto sobre células



**Fig. 1.** Estructura de la inmunoglobulina E humana (IgE). La región *Fab* es la parte variable de la molécula y la que tiene especificidad para reconocer a un alérgeno determinado. La región *Fc* es la estructura común de todas las moléculas IgE, cualquiera que sea su especificidad. En esta región se sitúa el dominio Cε3, sitio de unión a los receptores de membrana celulares, dominio común y específico de todas las moléculas IgE. Obsérvese que se expresa a ambos lados de la estructura molecular.

no neoplásicas, o efectos que puedan ser controlables. Un ejemplo de esta última situación es el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2), que está sobreexpresado en el carcinoma de mama y es reconocido por el mAb trastuzumab (Herceptin®)<sup>4</sup>.

#### Selección del epítipo

Una vez seleccionada la molécula diana, suele haber 2 posibilidades para bloquear su acción: un mAb que inactive la propia molécula o un mAb que inactive su receptor en la membrana celular. La elección depende de la biología del sistema. Por otra parte, el epítipo ha de ser lo más específico posible de la molécula diana, ya que con frecuencia hay epítipos compartidos con otras moléculas que pueden tener un papel fisiológico relevante y que sería dañino bloquear.

#### Producción del anticuerpo

Aunque ya se dispone de la tecnología para la producción de mAb de origen exclusivamente humano, la mayoría de los existentes, y muchos de los que en la actualidad están en desarrollo, son de procedencia animal, especialmente de pequeños roedores.

Una vez que se determina cuál es la molécula diana a neutralizar y cuál es su epítipo más específico, se inyecta al animal el epítipo o una fracción molecular que lo contenga. El sistema inmunológico del animal, en concreto algunos clones de sus linfocitos B, iniciarán la producción de anticuerpos frente a ese determinante antigénico; el cultivo celular de estos linfocitos será la fuente del mAb. Sin embargo, el cultivo de las células B

puede mantenerse apenas unos días en el laboratorio. Por ello, se han desarrollado técnicas que permiten tener un cultivo celular “inmortal”, bien por transformación vírica de las células B aisladas y/o fusión de éstas con células neoplásicas, histocompatibles, derivadas de diversas líneas celulares monoclonales procedentes de mieloma múltiple. El cultivo de estas células híbridas derivadas del linfocito B y la célula del mieloma se conoce como “hibridoma” y constituye una fuente inagotable de mAb con la estructura molecular de una inmunoglobulina<sup>5</sup>. En 1984 se concedió el Premio Nobel de Medicina a los científicos que desarrollaron la tecnología del hibridoma y facilitaron la producción comercial de mAb.

#### Optimización del anticuerpo

Los mAb procedentes del hibridoma son proteínas demasiado extrañas para el sistema inmunitario humano y su utilización origina reacciones adversas de tipo anafiláctico: fiebre, escalofríos, disnea, hipotensión y edema pulmonar. Por eso, su uso terapéutico fue muy limitado, ciñéndose inicialmente al mAb anti-CD3 (OKT3®), utilizado para evitar el rechazo del trasplante renal. Sin embargo, estos mAb “en bruto” han supuesto un gran avance como reactivos de alta especificidad en los laboratorios clínicos y en los estudios histológicos para, unidos a un marcador determinado, señalar y cuantificar proteínas muy específicas.

A fin de que los mAb sean más tolerables para el sistema inmunitario humano se han desarrollado diversas técnicas, en especial 2: la quimerización y la humanización del mAb. Se entiende por mAb quimerizado aquel mAb, manipulado en el laboratorio, en que la porción *Fc*, habitualmente de origen murino, se sustituye por otra correspondiente a una IgG<sub>1</sub> o IgG<sub>4</sub> humana, de forma que sólo la porción *Fab* pertenece al animal de laboratorio. En cambio, un mAb humanizado sustituye aproximadamente el 90% de las proteínas del animal y mantiene la porción proteica de éste sólo en los terminales de las cadenas ligeras de la porción *Fab*, el mínimo imprescindible para que el anticuerpo reconozca a la molécula diana<sup>3</sup> (fig. 2).

#### Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del asma

En la patogenia del asma, caracterizada por la respuesta inmunológica T *helper* 2 (Th2), se inducen, de forma conjunta y por medio de interleucinas (IL), una reacción de tipo humoral con sobreproducción de IgE y una reacción celular de predominio eosinófilo. Éste es un mecanismo básico de la respuesta inmunológica frente a parásitos. De una forma patológica, la misma respuesta Th2, con su conjunto IgE/eosinofilia, es responsable del desarrollo de reacciones de hipersensibilidad tipo I y, en concreto, de enfermedades respiratorias de carácter atópico como la rinitis, el asma o la aspergilosis broncopulmonar alérgica<sup>6-8</sup>. Este tipo de reacción se ha descrito también en diversos modelos animales<sup>9</sup>. Toda la cascada inflamatoria se inicia con el proceso de

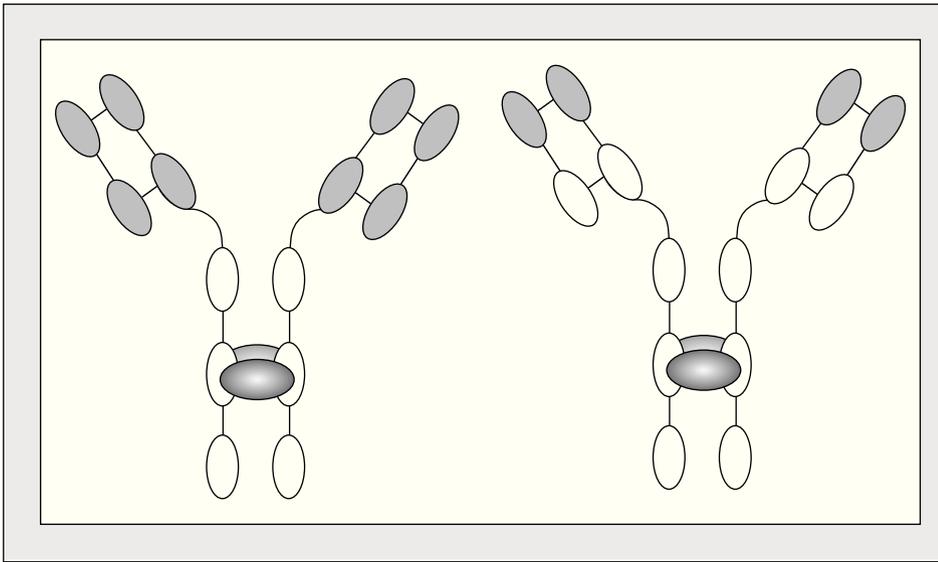


Fig. 2. A la izquierda, anticuerpo monoclonal quimerizado, en el que toda la región *Fab* es de origen animal. A la derecha, anticuerpo monoclonal humanizado, en el que sólo las estructuras terminales de la región *Fab* (las que reconocen a la molécula diana) son de procedencia animal. Círculos blancos: procedencia humana; círculos grises: procedencia animal.

sensibilización, en el que las células dendríticas presentan los alérgenos al sistema inmunitario y que, en sujetos genéticamente predispuestos, da origen a la diferenciación linfocitaria tipo Th2. Una vez sensibilizado, futuras exposiciones al alérgeno provocan la inflamación bronquial por liberación de citocinas y mediadores, especialmente por parte de los mastocitos. En la figura 3 se sintetizan los mecanismos arriba expresados y los posibles puntos de acción del tratamiento con mAb.

#### Antiimmunoglobulina E (*omalizumab*)

El omalizumab, conocido en los primeros ensayos como rhuMAb-E25, es un mAb murino, humanizado, que reconoce como epítipo el dominio Cε3 de la IgE humana. Esta molécula resulta una diana ideal por cumplir 3 condiciones básicas: su incremento tiene una alta prevalencia en el asma; no se conoce un papel benefactor de la misma, y se sitúa en el inicio de las reacciones que ponen en marcha la cascada inflamatoria bronquial<sup>10</sup>. Aunque la elevación de la IgE sérica se ha ligado siempre al asma asociada a atopía, en menor cuantía, pero de forma significativa, también se incrementa en los asmáticos no alérgicos<sup>11</sup>.

La estructura de la IgE está compuesta por 2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras; la zona donde se sitúan estas últimas se conoce como región *Fab* y constituye el área variable de la inmunoglobulina y la zona de reconocimiento del alérgeno. La región constante, conocida como *Fc*, está constituida exclusivamente por las cadenas pesadas; en ella se aloja el dominio Cε3, punto de unión de la IgE con sus receptores específicos de membrana presentes en diferentes estirpes celulares (fig. 1). Mastocitos y basófilos tienen en su superficie receptores de alta afinidad para la IgE (FcεRI), mientras que eosinófilos y linfocitos B están dotados de receptores de baja afinidad (FcεRII, también conocidos como CD23).

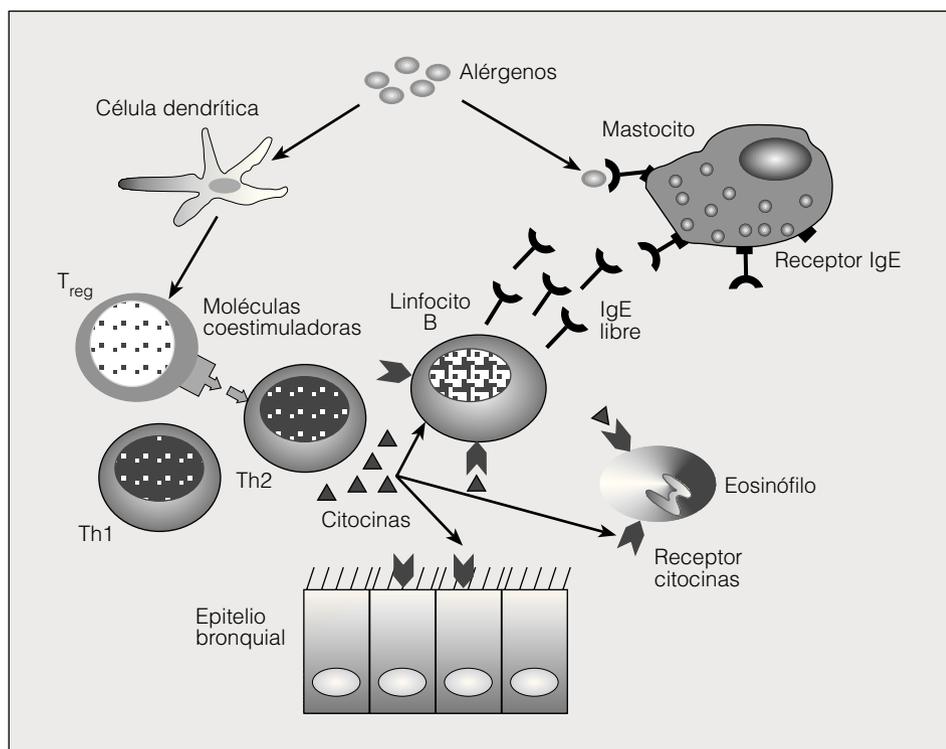
Gran parte de la estructura proteica de la IgE comparte epítipos con otras inmunoglobulinas. Sin embargo, el dominio Cε3 tiene especificidad propia y su bloqueo resulta de especial interés para anular la acción de la IgE. En otras palabras, este dominio es el epítipo ideal porque su inactivación impide la unión de la IgE con sus receptores celulares<sup>10,12</sup>. Es el primer mAb que se comercializa para el tratamiento del asma, y el único autorizado en enfermedades respiratorias<sup>13</sup>.

La IgE libre tiene una vida media muy corta, en gran medida por ligarse rápidamente a los receptores celulares, por el que resulta muy activa biológicamente aun en muy bajas concentraciones.

La activación alérgica de la IgE unida a receptores celulares, por medio de los receptores FcεRI, provoca la liberación de mediadores de la inflamación tanto preformados como sintetizados de novo. Por ello, la inhalación de alérgenos en asmáticos sensibilizados provoca obstrucción temprana y tardía de las vías aéreas y caída del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>). Además, la IgE regula la producción de sus propios receptores celulares<sup>10,14</sup>.

#### Efectos de omalizumab *in vitro*

El primer estudio con omalizumab en humanos demostró que la concentración sérica de IgE libre descendía rápidamente tras la administración intravenosa del fármaco<sup>15</sup>. Sin embargo, este efecto no puede constatar-se en la práctica clínica diaria porque los métodos comerciales para cuantificar la IgE sérica no diferencian entre la IgE libre y la IgE bloqueada por el omalizumab. Las evidencias previas mostraban que tanto la IgE libre como la exposición a alérgenos regulaban la sobreexpresión de los receptores celulares de IgE<sup>16,17</sup>. Estas evidencias se han visto ratificadas en estudios de pacientes tratados con omalizumab, en quienes se ha demostrado que este fármaco disminuye un 93% los receptores FcεRI de los basófilos<sup>18</sup>.



**Fig. 3. Mecanismo etiopatogénico de la inflamación bronquial en el asma.** IgE: inmunoglobulina E; Th1: linfocito T helper 1; Th2: linfocito T helper 2; T<sub>reg</sub>: linfocito T regulador.

Por otra parte, este mismo hallazgo se evidenció en biopsias bronquiales de pacientes con asma tratados con omalizumab. En ellas, además, se puso de manifiesto el descenso de otros marcadores de la inflamación relacionados a la IgE: IL-4, proteína catiónica de los eosinófilos y la propia IgE ligada a sus receptores celulares<sup>19</sup>.

#### *Efectos clínicos de omalizumab*

La administración del fármaco consigue disminuir la respuesta cutánea frente a alérgenos. En un estudio con 47 pacientes afectados de rinitis alérgica con sensibilización a ácaros se puso de manifiesto que, después de 6 meses de tratamiento con omalizumab<sup>20</sup>, el área media ( $\pm$  desviación estándar) de la reacción cutánea descendió de forma significativa, de  $181 \pm 42$  a  $61 \pm 15$  mm<sup>2</sup>. En cuanto al efecto que este tratamiento tiene sobre la hiperrespuesta bronquial, los resultados han sido contradictorios. En un estudio de 46 asmáticos tratados con omalizumab durante 16 semanas<sup>19</sup>, no se evidenció cambio en la cantidad de metacolina necesaria para provocar un descenso del FEV<sub>1</sub> del 20% (PC<sub>20</sub>). En otro estudio que evaluó la respuesta temprana frente a la provocación inhalatoria con alérgenos en 20 pacientes adultos<sup>21</sup>, los que siguieron tratamiento con omalizumab precisaron mayor cantidad de alérgeno que la que requerían previamente para conseguir la misma PC<sub>15</sub>. Otros investigadores han medido la caída del FEV<sub>1</sub>, temprana y tardía, tras la inhalación de alérgenos. En los tratados con omalizumab disminuyó de forma significativa el descenso del FEV<sub>1</sub> en ambas respuestas<sup>22</sup>. En lo que se refiere a la rinitis alérgica, todos los estudios

evidencian una buena respuesta al omalizumab. La publicación con mayor casuística –536 pacientes con rinitis estacional– puso en evidencia una mejoría clínica de los pacientes tratados<sup>23</sup>. Otro estudio de carácter clínico, con pacientes alérgicos al polen de abedul, ha demostrado que durante la estación polínica los tratados con omalizumab tuvieron menos síntomas y mejor calidad de vida que los tratados con placebo<sup>24</sup>. El mismo grupo de investigadores ha demostrado que en este tipo de pacientes, en la época de mayor polinización, no se incrementa la población de eosinófilos en la mucosa nasal, a diferencia de lo que ocurre en los no tratados<sup>25</sup>.

En un total de 405 pacientes con asma y rinitis alérgica concomitante, el tratamiento con omalizumab mejoró la calidad de vida en ambos aspectos de la enfermedad<sup>26</sup>. Además, la respuesta nasal frente a alérgenos se inhibe en los pacientes tratados frente al grupo placebo, tanto si la respuesta se mide desde el punto de vista clínico como a través de los marcadores de la inflamación en el líquido del lavado nasal<sup>27</sup>. Aunque la mayoría de los estudios se han realizado en pacientes con rinitis estacional, se han encontrado hallazgos similares en la rinitis alérgica perenne<sup>28</sup>.

Sin embargo, la indicación principal del fármaco es el asma asociada a atopia, con incremento de la IgE sérica. Uno de los primeros estudios con asmáticos demostró que la puntuación de síntomas diarios fue menor en los que siguieron tratamiento con omalizumab frente a los tratados con placebo. En este estudio, los pacientes presentaban asma persistente moderada o grave y todos seguían tratamiento con glucocorticoides inhalados

u orales; aunque la diferencia no resultó significativa, hubo más pacientes que pudieron abandonar el tratamiento con dichos fármacos en el grupo activo que en el grupo placebo<sup>15</sup>. Sin embargo, en otra publicación con una población de asmáticos de la misma gravedad y más numerosa (n = 546) se demostró, de forma muy significativa, que el omalizumab era muy útil en la reducción de dosis de los glucocorticoides inhalados<sup>29</sup>.

En un estudio pediátrico, con niños asmáticos de entre 6 y 12 años, se objetivó una mejoría en los parámetros de calidad de vida, sin complicaciones significativas<sup>30</sup>.

Sin embargo, parece que el mayor beneficio se obtiene en los pacientes con asma asociada a atopía y de carácter persistente grave. Son múltiples las publicaciones al respecto. En este sentido, el fármaco se ha mostrado eficaz en pacientes con asma de alto riesgo por su necesidad reciente de tratamiento en urgencias o historia de intubación traqueal, en los que reduce significativamente el número de agudizaciones<sup>31</sup>. Además, en este tipo de pacientes reduce la tasa anual de hospitalización<sup>32</sup>. Esta impresión se confirmó en un reciente análisis de los factores de predicción de buena respuesta al tratamiento con omalizumab: el fármaco era más eficaz en pacientes con alto consumo de glucocorticoides inhalados, en aquéllos con visitas frecuentes a servicios de urgencias y en los que presentaban peor función respiratoria<sup>33</sup>. En un estudio que agrupa ensayos clínicos de metodología similar, en los que el 93% de los pacientes cumplía criterios de asma persistente grave, y en el que de los 4.308 analizados 2.511 recibieron tratamiento con omalizumab, se puso de manifiesto de forma significativa que disminuía la tasa de exacerbaciones por asma y la frecuentación de los servicios de urgencias. Además, el análisis de subgrupos evidenció que la mejoría era mayor en los pacientes con mayor tasa de IgE, en aquéllos con peor FEV<sub>1</sub> y en los más jóvenes<sup>34</sup>. Aún no hay publicaciones acerca de la utilidad del fármaco en el asma ocupacional, aunque parece ser útil en otras manifestaciones atópicas relacionadas con la profesión<sup>35</sup>.

#### Farmacocinética y dosificación del omalizumab

Como quiera que el dominio Cε3 está expresado a ambos lados de la IgE, el bloqueo de uno de ellos por el omalizumab aún permite el enclavamiento de la IgE en los receptores celulares por el otro lado de la molécula. Así pues, cada molécula libre de IgE ha de ser bloqueada por 2 moléculas de omalizumab. Esta proporción condiciona la formación de trímeros y, en menor cuantía, de hexámeros. No obstante, en ningún caso estos compuestos tienen capacidad para fijar el complemento y carecen de poder como inmunopatógenos, siendo eliminados por los leucocitos y el sistema reticuloendotelial tras su unión a los receptores de la IgG (FcγR) de la membrana celular<sup>36,37</sup>. En los miles de pacientes tratados que figuran en las publicaciones médicas, no se ha descrito ningún caso de enfermedad por inmunocomplejos ni alteraciones de la función renal.

Por otra parte, una vez unida a los receptores celulares, la IgE sufre una transformación espacial para favorecer el reconocimiento del alérgeno. Esta transforma-

TABLA II  
Administración mensual de Xolair® (mg) por vía subcutánea.  
Dosis para mayores de 12 años con asma

IgE sérica previa al tratamiento (U/ml)	Peso corporal (kg)			
	30-60	> 60-70	> 70-90	> 90-150
30-100	150	150	150	300
100-200	300	300	300	
200-300	300	*	*	*
300-400		*	*	*
400-500		*	*	*
500-600		*	*	*

IgE: inmunoglobulina E.

\*Véase tabla III.

TABLA III  
Administración quincenal de Xolair® (mg) por vía subcutánea. Dosis para mayores de 12 años con asma

IgE sérica previa al tratamiento (U/ml)	Peso corporal (kg)			
	30-60	> 60-70	> 70-90	> 90-150
30-100	*	*	*	*
100-200	*	*	*	225
200-300		225	225	300
300-400	225	225	300	
400-500	300	300	375	
500-600	300	375	SD	SD
600-700	375	SD	SD	SD

IgE: inmunoglobulina E; SD: sin dosis.

\*Véase tabla II.

ción espacial también afecta al dominio Cε3, haciéndolo irreconocible para el omalizumab. Esto supone una situación ventajosa desde el punto de vista terapéutico, ya que la unión del omalizumab al Cε3 libre del otro lado de la IgE consumiría gran cantidad del fármaco y no impediría la liberación celular de mediadores de la inflamación. Así pues, el omalizumab sólo puede unirse a la IgE libre y no a la enclavada en sus receptores celulares<sup>38,39</sup>.

El omalizumab se presenta en inyectables para administración subcutánea con pauta quincenal o mensual. La dosis se calcula en relación con el peso y la concentración sérica de IgE (tablas II y III) sobre la fórmula: 0,016 mg/kg/IgE (U/ml). Dada la naturaleza viscosa del preparado, se aconseja agitarlo con cuidado durante 20 min e inyectarlo en 5-10 s. Dosis superiores a 150 mg deben inyectarse en sitios diferentes. Aunque se han realizado algunos estudios para administrar el omalizumab en forma de aerosol, esta vía de administración aún no está reconocida<sup>40</sup>.

#### Efectos adversos

En lo que se refiere a la seguridad del fármaco, en la mayoría de los ensayos clínicos desarrollados hasta la actualidad se describen los mismos efectos adversos en el grupo activo que en el placebo. En un estudio para valorar la seguridad del omalizumab en niños, se analizó a largo plazo a 225 pacientes de 6 a 12 años de edad, de los que sólo 11 tuvieron algún episodio de urticaria bien controlada con antihistamínicos y únicamente en uno de ellos fue necesaria la retirada del fármaco<sup>41</sup>.

En otro ensayo clínico en el que se formaron 3 grupos –uno tratado con dosis altas; otro con dosis bajas, y un grupo placebo–, con un centenar de pacientes en cada uno, el análisis de los efectos adversos no mostró diferencias significativas entre ellos. No obstante, hubo 14 casos de urticaria entre los que recibieron tratamiento y 3 en el grupo placebo. Ninguno de ellos desarrolló anticuerpos frente al omalizumab<sup>15</sup>.

De 4.127 pacientes tratados con omalizumab, un 0,5% desarrolló algún proceso maligno, de diferentes estirpes, frente al 0,2% en los 2.236 pacientes del grupo control. A pesar de que esta cifra no fue estadísticamente significativa, un grupo independiente de oncólogos ha descartado que exista una relación clínica entre el fármaco y los tumores. A esta conclusión llegaron analizando las diferentes estirpes tumorales identificadas y el tiempo necesario para el desarrollo del tumor atendiendo a la historia natural de cada uno<sup>42</sup>.

Sobre la base del conocimiento actual de las funciones biológicas de la IgE, sólo cabe pensar que su bloqueo pudiese empeorar una enfermedad parasitaria preexistente. Sin embargo, las evidencias en experimentación animal parecen apuntar a que el descenso de la IgE también ayudaría a resolver las parasitosis helmínticas<sup>43,44</sup>. Estudios recientes en humanos apuntan hacia la inocuidad del omalizumab para incrementar el riesgo de infestación en poblaciones con alta exposición a helmintos<sup>45</sup>.

Uno de los inconvenientes del omalizumab es su alto precio. Este inconveniente es común a todos los mAb por el elevado coste de su producción. Esto ha hecho que los servicios nacionales de salud restrinjan su indicación para casos de asma grave. Un estudio de coste/eficacia del omalizumab aconseja el fármaco para casos con mal control de la enfermedad a pesar de utilizar todas las posibilidades terapéuticas disponibles para el asma. Además, al menos en EE.UU., ahorraría costes en los pacientes que tuviesen ingresos hospitalarios superiores a 20 días al año<sup>46,47</sup>.

#### *Antiinterleucina-4*

La IL-4 es una de las citocinas que definen el fenotipo Th2. Su acción induce una serie de efectos biológicos de especial relevancia en la etiopatogenia del asma: producción de IgE por los linfocitos B, incremento de la expresión de los receptores de la IgE en los mastocitos, incremento de las moléculas de adhesión en el endotelio vascular y producción de eotaxina. Además, desempeña un papel en el remodelado bronquial por aumentar la producción de fibroblastos y células caliciformes bronquiales<sup>48</sup>. Ha habido varios intentos de bloquear la IL-4. Uno de ellos ha sido la producción de un receptor soluble, el altrakinept, que bloquea la interacción de la IL-4 con su receptor de membrana (IL-4R) y que se ha administrado por nebulización<sup>49</sup>. Aunque algunos ensayos en fases I y II resultaron prometedores, 2 ensayos posteriores en fase III debieron interrumpirse por ineficacia clínica<sup>50</sup>.

El pascolizumab es un mAb humanizado, anti-IL-4. La escasa experiencia que se tiene con él no ha sido sa-

tisfactoria<sup>51</sup>. El desarrollo de un mAb antirreceptor de IL-4 (IL-4R $\alpha$ ) podría tener especial interés, ya que este receptor se comparte con la IL-13. Este rasgo común podría proporcionar a este mAb un efecto sinérgico en el tratamiento del asma<sup>52</sup>.

#### *Antiinterleucina-5*

La IL-5, otra citocina de las que definen el patrón Th2, parece especialmente diseñada para el control de la población eosinófila. Regula el tráfico de eosinófilos, incrementa su producción en la médula ósea, actúa en su quimiotaxis e incrementa su supervivencia<sup>53</sup>. Se han desarrollado 2 mAb humanizados para bloquear la IL-5: el mepolizumab, un anticuerpo IgG<sub>1</sub>, y el SCH55700, humanizado sobre una IgG<sub>4</sub>.

Los ensayos clínicos con mepolizumab no han sido satisfactorios, porque, aunque disminuye la cifra de eosinófilos circulantes, ha sido incapaz de modificar la respuesta tardía en el asma, así como la hiperrespuesta bronquial<sup>54</sup>. Tampoco disminuye la infiltración eosinófila de la pared bronquial<sup>55</sup>. No obstante, se le ha reconocido algún efecto beneficioso de carácter marginal<sup>56</sup>. Un estudio con SCH55700 obtuvo los mismos resultados clínicos que los previos con mepolizumab<sup>57</sup>. Se conjetura que con mayores dosis intravenosas, e incluso con dosificación inhalada, podrían alcanzarse mejores resultados. Por otra parte, hay que considerar que, aunque la IL-5 es la señal más potente para inducir la infiltración eosinófila de la pared bronquial, hay otras citocinas que también controlan la infiltración eosinófila, como la IL-3, la eotaxina y el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos<sup>50</sup>. En el futuro se determinará si el bloqueo exclusivo de la IL-5 será suficiente para la depleción eosinófila o si se precisarán tratamientos combinados.

#### *Antiinterleucina-13*

Esta citocina, relacionada con la hiperrespuesta bronquial, la hipersecreción mucosa y el remodelado bronquial, aparte de compartir receptor con la IL-4, tiene su propio receptor de membrana de alta afinidad (IL-13R $\alpha_1$ ). Actualmente está en desarrollo un receptor soluble humanizado, lo que permitirá en el futuro bloquear la IL-13 circulante<sup>58</sup>.

#### *Antifactor de necrosis tumoral alfa*

El TNF- $\alpha$  es un potente mediador de la inflamación que libera la mayoría de las células implicadas en la patogenia del asma. Hay evidencias que muestran que su expresión en las vías aéreas se relaciona con la gravedad del asma<sup>59</sup>. Hay 2 mAb ampliamente utilizados en la artritis reumatoide: el infliximab y el adalimumab. Además, se ha desarrollado un receptor soluble, el etanercept, para bloquear el TNF- $\alpha$  antes de su unión a los receptores de membrana celular. Observaciones clínicas previas habían señalado que los pacientes con artritis reumatoide y asma mejoraban de ambas enfermedades cuando recibían tratamiento con fármacos anti-TNF- $\alpha$ <sup>60</sup>.

Un estudio, no controlado, con etanercept puso en evidencia una mejoría de la hiperrespuesta bronquial en asmáticos graves con corticodependencia<sup>59</sup>. Recientemente, otro estudio ha puesto de manifiesto que el tratamiento con etanercept en pacientes con asma moderada incrementa la PC<sub>20</sub> y mejora la calidad de vida de los asmáticos<sup>61</sup>. No obstante, bloquear la acción del TNF- $\alpha$  desajusta los mecanismos de defensa frente a infecciones respiratorias y favorece la reactivación de la tuberculosis pulmonar<sup>62</sup>. Esta circunstancia obliga a ser cautelosos en la indicación de este tratamiento en los asmáticos con frecuentes agudizaciones de carácter infeccioso.

#### *Otros anticuerpos monoclonales y receptores solubles*

Hay otros mAb, aprobados para otras enfermedades, que teóricamente podrían desempeñar un papel interesante en el asma. Uno de ellos, el efalizumab, aprobado para su uso en la psoriasis, que bloquea las interacciones de las moléculas de adhesión linfocitarias, podría evitar la atracción de diversas líneas celulares a la pared bronquial secundaria a la acción de las citocinas Th2. Un único ensayo con este fármaco consiguió una disminución de eosinófilos activados en el esputo de un pequeño grupo de asmáticos, pero no mejoró los parámetros clínicos de la enfermedad<sup>63</sup>. No obstante, la inhibición de las moléculas de adhesión celular puede alterar importantes vías fisiológicas y ocasionar graves efectos adversos, tal como ocurrió en el tratamiento de la esclerosis múltiple con el natalizumab, que tuvo que ser retirado en un ensayo clínico por relacionarse con una leucoencefalopatía progresiva multifocal<sup>64</sup>. Otra de las posibilidades futuras es el bloqueo de moléculas intracelulares como los factores de transcripción que son capaces de activar o inhibir genes que desempeñan un papel destacado en el asma. En este campo hay algunos estudios con receptores solubles. No obstante, esta posibilidad no ha pasado de la experimentación animal<sup>65,66</sup>.

Otra diana atractiva para el diseño de futuros mAb son las moléculas coestimuladoras, especialmente las encargadas de regular las relaciones intercelulares de los linfocitos; en concreto, las formadas de novo y específicas de los linfocitos Th2 activados, sobre todo las conocidas como ICOS y OX40. Esta actuación podría impedir la producción de citocinas de especial relevancia en el asma<sup>67</sup>.

#### **Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer de pulmón**

El empleo de mAb en el cáncer de pulmón no está tan desarrollado como en el asma. Hasta la actualidad se han realizado algunos ensayos clínicos en carcinomas de pulmón no microcíticos. Han sido 2 los mAb mejor estudiados en este campo: el cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) y el bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>).

El cetuximab es un mAb murino y quimerizado, que inactiva el receptor celular del factor de crecimiento epidérmico, sobreexpresado en una amplia variedad de

tumores sólidos, entre ellos el carcinoma de pulmón no microcítico, y responsable de la progresión tumoral. Este fármaco, que está aceptado en el tratamiento del cáncer colorrectal y que ha sido útil en el tratamiento del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello<sup>68</sup>, ha mostrado resultados esperanzadores en pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico, tanto en combinación con quimioterapia como con radioterapia<sup>69,70</sup>.

Por su parte, el bevacizumab es un mAb con actividad antifactor de crecimiento vascular endotelial. Su utilización en el carcinoma de pulmón no microcítico, junto con quimioterapia, ha demostrado un incremento significativo de la supervivencia cuando se comparaba con sólo quimioterapia. No obstante, la intervención de este mAb en el desarrollo vascular del tumor ha originado una serie de casos graves de hemoptisis grave que han aconsejado interrumpir el tratamiento<sup>71</sup>.

Otros mAb como el trastuzumab y el pertuzumab se están estudiando en la actualidad en diversos ensayos clínicos<sup>72,73</sup>.

Las perspectivas futuras incluyen mAb que, reconociendo epítomos exclusivos de algunos tumores, pudiesen, unidos a un fármaco citotóxico, actuar selectivamente sobre las células tumorales.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

- Liou SS, Tsokos GC. Monoclonal antibodies and fusion proteins in medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:721-9.
- Nelson PN, Reynolds GM, Waldron EE, Ward E, Giannopoulos K, Murray PG. Monoclonal antibodies. *Mol Pathol.* 2000;53:111-7.
- Presta LG. Selection, design, and engineering of therapeutic antibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:731-6.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987;235:177-82.
- Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet.* 2000;355:735-40.
- Burrows B, Martínez FD, Halonen A, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *N Engl J Med.* 1989;320:271-7.
- Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med.* 1991;325:1067-71.
- Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:685-92.
- Torrés R, Picado C, De Mora F. Descubriendo el asma de origen alérgico a través del ratón. Un repaso a la patogenia de los modelos de asma alérgica en el ratón y su similitud con el asma alérgica humana. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:141-52.
- Oettgen HC, Geha RS. IgE in asthma and atopy: cellular and molecular connections. *J Clin Invest.* 1999;104:829-35.
- Beeh KM, Ksoll M, Buhl R. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals. *Eur Respir J.* 2000;16:609-14.
- Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, Porter JP, Gorman CM, Fendly BM, et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol.* 1993;151:2623-32.
- Easthope S, Jarvis B. Omalizumab. *Drugs.* 2001;61:253-60.
- Saini SS, MacGlashan DW Jr, Sterbinsky SA, Togias A, Adelman DC, Lichtenstein LM, et al. Down-regulation of human basophil IgE and FC epsilon RI alpha surface densities and mediator release by anti-IgE-infusions is reversible in vitro and in vivo. *J Immunol.* 1999;162:5624-30.

15. Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAb-E25 Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:1966-73.
16. Malveaux FJ, Conroy MC, Adkinson NF Jr, Lichtenstein LM. IgE receptors on human basophils. Relationship to serum IgE concentration. *J Clin Invest.* 1978;62:176-81.
17. Rajakulasingham K, Till S, Ying S, Humbert M, Barkans J, Sullivan M, et al. Increased expression of high affinity IgE (Fcεpsilon-RI) receptor-alpha chain mRNA and protein-bearing eosinophils in human allergen-induced atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:233-40.
18. MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Toggias A, McKenzie-White J, et al. Down-regulation of Fc(epsilon-1)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol.* 1997;158:1438-45.
19. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:583-93.
20. Schulman ES. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:S6-S11.
21. Boulet LP, Chapman KR, Cote J, Kalra S, Bhagat R, Swystun VA, et al. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1835-40.
22. Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1828-34.
23. Casale TB, Condemni J, La Force C, Nayak A, Rowe M, Watrous M, et al; Omalizumab Seasonal Allergic Rhinitis Trial Group. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;286:2956-67.
24. Adelroth E, Rak S, Haahtela T, Aasand G, Rosenhall L, Zetterstrom O, et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:253-9.
25. Plewako H, Arvidsson M, Petruson K, Oancea I, Holmberg K, Adelroth E, et al. The effect of omalizumab on nasal allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:68-71.
26. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedegcock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy.* 2004;59:709-17.
27. Hanf G, Noga O, O'Connor A, Kunkel G. Omalizumab inhibits allergen challenge-induced nasal response. *Eur Respir J.* 2004;23:414-8.
28. Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedegcock S, Fowler-Taylor A, et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:160-7.
29. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J.* 2001;18:254-61.
30. Lemanske RF Jr, Nayak A, McAlary M, Everhard F, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics.* 2002;110:e55.
31. Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, Fox H, Liu J, Castellague J. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Curr Med Res Opin.* 2001;17:233-40.
32. 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.
33. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest.* 2004;125:1378-86.
34. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy.* 2005;60:302-8.
35. Leynadier F, Doudou O, Gaouar H, Le Gros V, Bourdeix I, Guyomarch-Cocco L, et al. Effect of omalizumab in health care workers with occupational latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:360-1.
36. Fox JA, Hotaling TE, Struble C, Ruppel J, Bates DJ, Schoenhoff MB. Tissue distribution and complex formation with IgE of an anti-IgE antibody after intravenous administration in cynomolgous monkeys. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;279:1000-8.
37. Liu J, Lester P, Builder S, Shire SJ. Characterization of complex formation by humanized anti-IgE monoclonal antibody and monoclonal human IgE. *Biochemistry.* 1995;34:10474-82.
38. Chang TW. The pharmacological basis of anti-IgE therapy. *Nat Biotechnol.* 2000;18:157-62.
39. Thomas D, Saban R, Jardieu P. Inhibition of allergic reactions with antibodies to IgE. *Int Arch Allergy Immunol.* 1995;107:308-12.
40. Fahy JV, Cockcroft DW, Boulet LP, Wong HH, Deschesnes F, Davis EE, et al. Effect of aerosolized anti-IgE (E25) on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1023-7.
41. Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:182-8.
42. Chiang DT, Clark J, Casale TB. Omalizumab in asthma: approval and postapproval experience. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005;29:3-16.
43. Hagan P, Blumenthal UJ, Dunn D, Simpson AJ, Wilkins HA. Human IgE, IgG4 and resistance to reinfection with *Schistosoma haematobium*. *Nature.* 1991;349:243-5.
44. Amiri P, Haak-Frendscho M, Robbins K, McKerrow JH, Stewart T, Jardieu P. Anti-immunoglobulin E treatment decreases worm burden and egg production in *Schistosoma mansoni*-infected normal and interferon gamma knockout mice. *J Exp Med.* 1994;180:43-51.
45. Cooper PJ, Lima F, Sarinho EC, Ayre G, Martin C, Fox H, et al. Safety of anti-IgE therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117 Suppl 2:9.
46. Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:265-9.
47. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005;60:309-16.
48. Steinke JW, Borish L. Th2 cytokines and asthma. Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respir Res.* 2001;2:66-70.
49. Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, Claussen L, Whitmore JB, Agosti JM, et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1816-23.
50. Holgate ST. Cytokine and anti-cytokine therapy for the treatment of asthma and allergic disease. *Cytokine.* 2004;28:152-7.
51. Steinke JW. Anti-interleukin-4 therapy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24:599-614.
52. Wagelie-Steffen AL, Kavanaugh AF, Wasserman SI. Biologic therapies for the treatment of asthma. *Clin Chest Med.* 2006;27:133-47.
53. Greenfeder S, Umland SP, Cuss FM, Chapman RW, Egan RW. Th2 cytokines and asthma. The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease. *Respir Res.* 2001;2:71-9.
54. Leckie MJ, Ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet.* 2000;356:2144-8.
55. 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.
56. Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ludwig MS, 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;112:1029-36.

57. Kay AB, Klion AD. Anti-interleukin-5 therapy for asthma and hypereosinophilic syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24:645-66.
58. Barnes PJ. New drugs for asthma. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3:831-44.
59. Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, Lau L, Buckley M, McConnell W, et al. Tumour necrosis factor (TNF $\alpha$ ) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax.* 2005;60:1012-8.
60. Khalil C, Brown D, Chumney-Malacara J, Crow J. Infliximab therapy for rheumatoid arthritis (RA) induced significant control of asthma in patients with both RA and asthma or asthma/COPD in addition to improving RA status. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:S243.
61. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med.* 2006;354:697-708.
62. Imaizumi K, Sugishita M, Usui M, Kawabe T, Hashimoto N, Hasegawa Y. Pulmonary infectious complications associated with anti-TNF $\alpha$  therapy (infliximab) for rheumatoid arthritis. *Intern Med.* 2006;45:685-8.
63. Gauvreau GM, Becker AB, Boulet LP, Chakir J, Fick RB, Greene WL, et al. 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;112:331-8.
64. Berger JR, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab – unforeseen consequences. *N Engl J Med.* 2005;353:414-6.
65. Desmet C, Gosset P, Pajak B, Cataldo D, Bentires-Alj M, Lekeux P, et al. Selective blockade of NF-kappa B activity in airway immune cells inhibits the effector phase of experimental asthma. *J Immunol.* 2004;173:5766-75.
66. Holgate ST, Holloway J, Wilson S, Howarth PH, Haitchi HM, Babu S, et al. Understanding the pathophysiology of severe asthma to generate new therapeutic opportunities. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:496-506.
67. Kroczek R, Hamelmann E. T-cell costimulatory molecules: optimal targets for the treatment of allergic airway disease with monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:906-9.
68. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354:567-78.
69. Robert F, Blumenschein G, Herbst RS, Fossella FV, Tseng J, Saleh MN, et al. Phase I/IIa study of cetuximab with gemcitabine plus carboplatin in patients with chemotherapy-naive advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:9089-96.
70. Jensen AD, Munter MW, Bischoff H, Haselmann R, Timke C, Krempien R, et al. Treatment of non-small cell lung cancer with intensity-modulated radiation therapy in combination with cetuximab: the NEAR protocol (NCT00115518). *BMC Cancer.* 2006;6:122.
71. Maione P, Gridelli C, Troiani T, Ciardiello F. Combining targeted therapies and drugs with multiple targets in the treatment of NSCLC. *Oncologist.* 2006;11:274-84.
72. Johnson BE, Janne PA. Rationale for a phase II trial of pertuzumab, a HER-2 dimerization inhibitor, in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12:4436S-4440S.
73. Cappuzzo F, Bemis L, Varella-Garcia M. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:2619-21.