



Macrolide therapy suppresses key features of experimental steroid-sensitive and steroid-insensitive asthma

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2015	Thorax	8,29	Tratamiento	Essilfie AT, Horvat JC, Kim RY, Mayall JR, Pinkerton JW, Beckett EL, et al	70(5): 458-67

Texto en inglés

Steroid-insensitive endotypes of asthma are an important clinical problem and effective therapies are required. They are associated with bacterial infection and non-eosinophilic inflammatory responses in the asthmatic lung. Macrolide therapy is effective in steroid-insensitive endotypes, such as non-eosinophilic asthma. However, whether the effects of macrolides are due to antimicrobial or anti-inflammatory mechanisms is not known.

OBJECTIVE:

To determine and assess the efficacy of macrolide (ie, clarithromycin) and non-macrolide (ie, amoxicillin) antibiotic treatments in experimental models of infection-induced, severe, steroid-insensitive neutrophilic allergic airways disease (SSIAAD), compared with steroid-sensitive AAD and to delineate the antimicrobial and anti-inflammatory effects of macrolide therapy.

METHODS:

We developed and used novel mouse models of Chlamydia and Haemophilus lung infection-induced SSIAAD. We used these models to investigate the effects of clarithromycin and amoxicillin treatment on immune responses and airways hyper-responsiveness (AHR) in Ova-induced, T helper lymphocyte (Th) 2-associated steroid-sensitive AAD and infection-induced Th1/Th17-associated SSIAAD compared with dexamethasone treatment.

RESULTS:

Clarithromycin and amoxicillin had similar antimicrobial effects on infection. Amoxicillin did attenuate some features, but did not broadly suppress either form of AAD. It did restore steroid sensitivity in SSIAAD by reducing infection. In contrast, clarithromycin alone widely suppressed inflammation and AHR in both steroid-sensitive AAD and SSIAAD. This occurred through reductions in Th2 responses that drive steroid-sensitive eosinophilic AAD and tumour necrosis factor α and interleukin 17 responses that induce SSIAAD.

CONCLUSIONS:

Macrolides have broad anti-inflammatory effects in AAD that are likely independent of their antimicrobial effects. The specific responses that are suppressed are dependent upon the responses that dominate during AAD.

La terapia con macrólidos suprime las características clave del asma experimental sensible a esteroides e insensible a esteroides

ANTECEDENTES: el endotipo de asma con resistencia a los esteroides es un problema clínico importante y se requieren terapias eficaces. Este endotipo está asociado con las infecciones bacterianas y con una respuesta inflamatoria no eosinofílica en el pulmón asmático. La terapia con macrólido es eficaz en los endotipos de asma resistente a esteroides, tales como el asma no eosinofílica. Sin embargo, si los efectos de los macrólidos se deben a mecanismos antimicrobianos o antiinflamatorios se desconoce.

OBJETIVO: determinar y evaluar la eficacia de los macrólidos (por ejemplo, claritromicina) y otro antibiótico que no sea macrólidos (por ejemplo, amoxicilina) en modelos experimentales de asma neutrofílica resistente a esteroides e inducida por infección grave (SSIAAD), en comparación con asma sensible a los esteroides (AAD) y determinar los efectos antimicrobianos y antiinflamatorios del tratamiento con macrólidos.

MÉTODO: se desarrolló y utilizó un modelo novedoso de SSIAAD inducida por infección pulmonar con *Clamidia* y *Haemophilus*. Se utilizaron estos modelos para investigar los efectos de la claritromicina y amoxicilina en: la respuesta inmune y en la hiperreactividad de las vías respiratorias (AHR) inducida por ovoalbúmina. También se valoraron los linfocitos T *helper* (Th) 2 asociados a los modelos de asma sensible a los esteroides (AAD) y SSIAAD y se compararon los efectos del tratamiento con dexametasona.

RESULTADOS: la claritromicina y amoxicilina tuvieron efectos antimicrobianos similares sobre la infección. La amoxicilina hizo atenuar algunas características, pero no suprimió ampliamente cualquier forma de AAD. La sensibilidad de los esteroides en el SSIAAD se restauró mediante la reducción de la infección. Por el contrario, la claritromicina suprimió la inflamación y la AHR tanto para los AAD como para los SSIAAD. Esto ocurrió a través de reducciones en las respuestas Th2, efectos en el factor de necrosis tumoral α y efectos en la respuesta que la interleucina 17 produce.

CONCLUSIONES: los macrólidos tienen efectos antiinflamatorios amplios en el asma sensible a los esteroides (AAD), probablemente independientes de sus efectos antimicrobianos.