

Impiego clinico dei biomarcatori per l'identificazione di fenotipi ed endotipi dell'asma severo: implicazioni terapeutiche

Chiara Bellia¹
Carina G. Uasuf²
Elisabetta Pace²

Introduzione

L'asma è una delle principali cause di disabilità e di ridotta qualità di vita per chi ne è affetto. È la più frequente malattia cronica nel bambino e nel giovane adulto e può insorgere anche in età adulta, spesso in associazione ad altre patologie su base allergica. A oggi, si stima che circa 300-400 milioni di persone nel mondo siano affette da asma, con stime in aumento parallelamente a una maggiore urbanizzazione.¹ La sintomatologia clinica tipica include tosse, senso di costrizione al torace, dispnea. In alcuni casi, circa il 10% degli adulti affetti, l'asma è definito "severo", cioè quando richiede l'uso di corticosteroidi ad alte dosi per via inalatoria più un secondo agente antiasmatico e/o corticosteroidi per via sistemica.² Tuttavia, la sintomatologia clinica nonché la sua severità possono essere estremamente eterogenee, motivo per cui fin dagli anni Novanta si è cercato di caratterizzare l'a-

sma in termini di parametri clinici e fisiopatologici portando al concetto di "fenotipi" ed "endotipi". Comunemente, il termine "fenotipo" indica un *cluster* di caratteristiche cliniche indipendentemente dall'eziologia e dalla fisiopatologia sottostanti. Di contro, il termine "endotipo" definisce un sottotipo di malattia caratterizzato da uno specifico processo fisiopatologico. I recenti progressi nella conoscenza dei *pathway* cellulari e molecolari che stanno alla base dell'asma hanno portato, dunque, allo sviluppo del concetto di endotipo. In particolare, si distinguono oggi due endotipi: uno associato a infiammazione di tipo 2, più frequentemente allergico e probabilmente meglio descritto, caratterizzato dal coinvolgimento di linfociti T-*helper*-2 (Th2) e di citochine da essi secrete; e uno non associato a infiammazione di tipo 2 ma spesso associato al coinvolgimento di linfociti Th17. L'infiammazione di tipo 2 è sostenuta principalmente dalle Interleuchine 4 (IL-4), 5 (IL-5), e 13 (IL-13), oggi considerate degli importanti *target* terapeutici per nuovi farmaci biologici in grado di sopprimere il segnale pro-infiammatorio da loro trasdot-

¹ Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata, Università degli Studi di Palermo

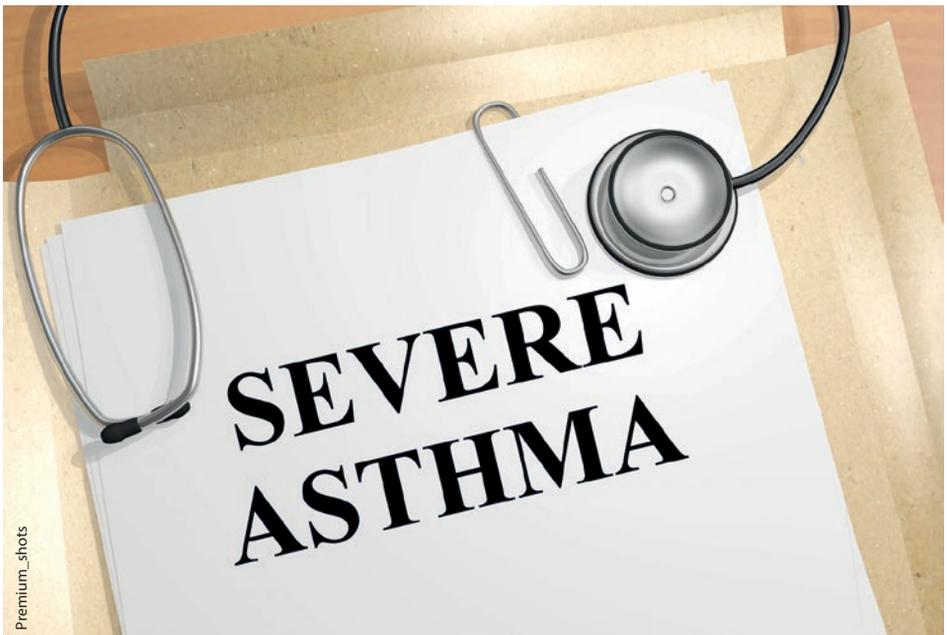
² Istituto per la Ricerca ed Innovazione Biomedica (IRIB) – Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo, elisabetta.pace@irib.cnr.it

to³. Tuttavia, l'efficacia di queste terapie è legata allo specifico endotipo asmatico in cui esse sono impiegate, motivo per cui è emersa la necessità di caratterizzare sempre meglio tali endotipi nell'ottica di una maggiore personalizzazione della terapia. Inoltre, vista la difficoltà di identificare direttamente nell'epitelio bronchiale queste citochine, si utilizzano spesso dei loro effettori "a valle", il cui dosaggio risulta essere meno invasivo e più praticabile. Sono stati proposti diversi biomarcatori per "taggare" l'infiammazione di tipo 2 nei soggetti con asma severo, e dunque identificare quella sottopopolazione di pazienti asmatici che potrebbe beneficiare del trattamento con nuovi farmaci biologici, quali mepolizumab, benralizumab, reslizumab e dupilumab. In generale, un biomarcatore è una caratteristica misurabile in maniera oggettiva nei fluidi biologici che sia in grado di esprimere un processo fisiologico, patologico o la risposta a un intervento terapeutico.

Non necessariamente un biomarcatore deve avere un ruolo meccanicistico nella fisiopatologia della condizione di cui è espressione. Caratteristiche importanti per il successo di un biomarcatore sono la forza della sua associazione con il processo fisiologico/fisiopatologico, la riproducibilità, la possibilità di standardizzazione dei metodi di dosaggio, la praticabilità del suo dosaggio in termini di *cost-effectiveness* e di diffusione nelle realtà sanitarie locali. I biomarcatori il cui uso è maggiormente consolidato in relazione all'asma severo sono la conta degli eosinofili circolanti, la frazione di monossido di azoto esalato (FeNO), le IgE e la peristina sieriche.⁵

Eosinofili

Gli eosinofili sono dei granulociti presenti nei tessuti periferici in quota minima che vengono richiamati dal circolo nel sito infiammatorio e, una volta attivati dall'IL-5, vanno incontro a degranulazio-



ne rilasciando la proteina cationica degli eosinofili, la perossidasi eosinofila, neurotossina derivata dagli eosinofili, proteina maggiore basica, specie radicaliche dell'ossigeno. Questi importanti mediatori danno origine alle classiche manifestazioni cliniche IgE-mediate quali rinite allergica, asma, esofagite. La conta degli eosinofili periferici non necessariamente correla con la quota residente nel sito infiammatorio, come documentato dal basso grado di correlazione con quella nell'espettorato, motivo per cui il suo impiego come biomarcatore di infiammazione di tipo 2 è subottimale. Tuttavia, vista la limitata invasività della procedura di prelievo e l'ampia diffusione di questo *test*, l'impiego clinico degli eosinofili circolanti è consolidato e definisce uno specifico endotipo di asma severo, l'asma severo eosinofilo. Generalmente, valori di eosinofili nell'espettorato > 2-3% o di eosinofili circolanti > 300/ μ l definiscono una condizione eosinofila. La conta degli eosinofili ha un significato predittivo di risposta alla terapia con corticosteroidi. Inoltre, ha anche un ruolo prognostico nel definire quei soggetti asmatici a maggiore rischio di esacerbazioni. Una condizione di eosinofilia definisce anche quei pazienti con asma severo che potrebbero beneficiare del trattamento con tre anticorpi monoclonali in grado di bloccare l'IL-5 (mepolizumab e reslizumab) o il suo *signaling* (benralizumab), legandosi alla subunità alfa del suo recettore, IL-5R α . Tuttavia, non tutti i pazienti con asma eosinofilo rispondono bene al trattamento con questi farmaci, suggerendo l'estrema complessità, per molti versi ancora misconosciuta, della biopatologia di questo endotipo. Un'altra importante limitazione nell'uso della conta eosinofila consiste nel fatto che essa non esprime il grado di attivazione degli eosinofili,

bensì solo una loro espansione. A tal proposito, un biomarcatore come la perossidasi eosinofila nell'espettorato potrebbe essere di ausilio, tuttavia il suo impiego nella *routine* clinica richiede ancora maggiori conferme da studi sperimentali.

Frazione di ossido nitrico esalato (FeNO)

L'ossido nitrico (NO) è un composto volatile prodotto dall'ossido nitrico sintasi (NOS), enzima la cui espressione è indotta da varie citochine tra cui IFN- γ , IL-1 β , TNF α , IL-4 e IL-13. In particolare, la FeNO è considerata un biomarcatore dell'infiammazione delle vie respiratorie mediata da IL-4 e IL-13. Inibendo queste citochine, infatti, si riduce la FeNO. Sulla base di tali evidenze, la FeNO è stata proposta per predire la risposta agli inibitori biologici del *pathway* IL-4/IL-13. Vista la sua disponibilità, anche in dispositivi *point-of-care*, la FeNO è anche impiegata per monitorare la terapia con corticosteroidi e modulare la terapia con corticosteroidi per via inalatoria.

IgE

Le IgE sono un importante marcatore di infiammazione delle vie aeree e giocano un ruolo chiave nell'asma allergico. In seguito all'esposizione all'allergene, le IgE si legano al recettore Fc ϵ RI espresso sui mastociti e basofili inducendone la degranolazione con conseguente rilascio di amine vasoattive (istamina, leucotrieni C4, prostaglandine) responsabili della tipica sintomatologia bronchiale. Le IgE sieriche, indipendentemente dalla loro specificità allergenica, sono considerate un marcatore di rischio per asma. L'interesse nell'uso delle IgE totali come biomarcatore dell'endotipo Th2-*associated* è stato alimentato dall'introduzione dell'omalizumab, un anticorpo monoclonale

le in grado di bloccare le IgE impendendo il legame al recettore FcεRI bloccando dunque l'attivazione della cascata allergica. L'impiego clinico dell'omalizumab è limitato alle forme di asma severo IgE-mediate. Tuttavia, il potere predittivo delle IgE sieriche in questo contesto è stato fortemente dibattuto, lasciando aperti molti interrogativi sul loro utilizzo clinico in questo scenario. In ultima analisi, anche se le IgE giocano senza dubbio un ruolo chiave nella patogenesi dell'asma severo, potrebbero non essere il miglior biomarcatore di predittività della risposta all'omalizumab. A tal proposito, va sottolineato che l'omalizumab riduce la conta degli eosinofili, dimostrandosi efficace anche nel fenotipo eosinofilo.

Periostina sierica

La periostina è una proteina della matrice extracellulare inizialmente identificata come prodotto di sintesi di una linea cellulare di osteoblasti. Successivamente, è stato documentato che anche cellule dell'epitelio bronchiale fossero in grado di sintetizzare periostina e che la sintesi aumentava in risposta a stimolazione con IL-13 e IL-4. La periostina sierica è stata associata a infiammazione eosinofila bronchiale, probabilmente per via del suo coinvolgimento nella fibrosi subepiteliale, tuttavia i meccanismi con cui essa partecipa alla reazione allergica rimangono per molti aspetti ancora oscuri. Il significato clinico della periostina è stato indagato specialmente in relazione ai farmaci anti-IL-13, quali il lebrikizumab e il tralokinumab, verso i quali ha mostrato un buon potere predittivo. L'entusiasmo per la periostina nella comunità scientifica è stato corroborato dalla praticabilità del suo dosaggio e dalle sue concentrazioni in circolo relativamente stabili. Tuttavia, la sua diffusione è tuttora limitata dalla mancata stan-

dardizzazione dei metodi analitici e dalla sua ancora limitata validazione clinica.

Conclusioni

L'impiego clinico dei biomarcatori per la definizione di specifici endotipi di asma severo, proposto recentemente, si è mostrato utile per personalizzarne la terapia. Tuttavia, la ricerca di nuovi biomarcatori in grado di caratterizzare l'infiammazione di tipo 2 nei soggetti con asma severo, e dunque di predire più accuratamente la risposta a tali farmaci, rimane un campo di intensa ricerca scientifica. Inoltre, alcuni biomarcatori possono essere dotati di significato prognostico, caratteristica che ne estende l'impiego clinico all'identificazione dei soggetti a maggiore rischio di esacerbazioni che potrebbero, dunque, beneficiare di un regime terapeutico più aggressivo, anche di tipo tradizionale. Infine, va sottolineato che non tutti i pazienti selezionati per la loro positività a specifici biomarcatori di infiammazione di tipo 2, rispondono adeguatamente alle nuove terapie biologiche, suggerendo ancora una volta l'estrema complessità dei processi fisiopatologici che sottendono all'asma severo nonché la necessità di identificare e validare clinicamente nuovi biomarcatori in grado di esprimere tale complessità.

Bibliografia

- 1) TO T, STANOJEVIC S, MOORES G, ET AL. *Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey*. BMC Public Health 2012;12:204.
- 2) CHUNG K, WENZEL S, BROZEK J, ET AL. *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. Eur Respir J 2014;43:343-73.
- 3) PETERS M, WENZEL SE. *Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma*. Lancet 2020;395:371-83.
- 4) Biomarkers Definitions Working Group. *Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework*. Clin Pharmacol Ther 2001;69:89-95.
- 5) PAVORD I, AFZALNIA S, MENZIES-GOW A, HEANEY LG. *The current and future role of biomarkers in type 2 cytokine-mediated asthma management*. Clin Exp Allergy 2017;47:148-60.