

Nuove prospettive terapeutiche per la cura dell'asma grave T2

Noemi Grassi

Negli ultimi anni, il trattamento dell'asma grave caratterizzato da un profilo citochinico di tipo T2 si è arricchito di nuove, straordinarie opzioni terapeutiche: farmaci diretti a bloccare l'IL-5, come benralizumab e mepolizumab, e verso l'IL-4 e IL-13, come dupilumab, oltre al già noto omalizumab verso le IgE.

Tali farmaci si sono dimostrati efficaci nel ridurre le riacutizzazioni con percentuali variabili tra il 50 e il 60%, nel ridurre l'uso di steroidi orali del 50% e nel migliorare la qualità di vita come dimostrato dai questionari sul controllo dell'asma.

Tuttavia, nel 30% dei pazienti i biologici non hanno sortito tali effetti: uno studio condotto su 250 pazienti con asma da moderato a grave in terapia con mepolizumab o reslizumab ha rivelato che il 43% dei pazienti è andato incontro a una risposta subottimale, mantenendo un fabbisogno giornaliero di steroide orale.

Inoltre, sebbene nei *trial* clinici randomizzati vi sia un miglioramento del FEV₁

e del questionario di controllo dell'asma (ACQ), tali miglioramenti sono rispettivamente di 230 ml e 0,5 unità rispetto alla differenza minima clinicamente importante (MCID).

Per affrontare l'eterogeneità immunologica dell'asma che rende ragione delle risposte ancora insoddisfacenti per una quota di pazienti, sono quindi in fase di avanzato studio nuove molecole, dirette contro le alarmino epiteliali: linfopoietina timica stromale (TSLP), IL-25 e IL-33 (Figura 1).

La TSLP è un'allarmino epiteliale coinvolta nel legame di cellule presentanti l'antigene con conseguente attivazione di citochine a valle come IL-4, IL-5, IL-13; inoltre, è coinvolta nell'interazione fra epitelio delle vie aeree e altre cellule immunitarie che non fanno parte della flogosi T2.

Nell'asma allergico eosinofilo, la TSLP promuove l'attivazione di linfociti Th2, i basofili e i mastociti a produrre eosinofilia nelle vie aeree e può stimolare direttamente i mastociti a produrre citochine T2, mentre i mastociti a loro volta possono produrre significative quantità di TSLP, dal legame con le IgE.

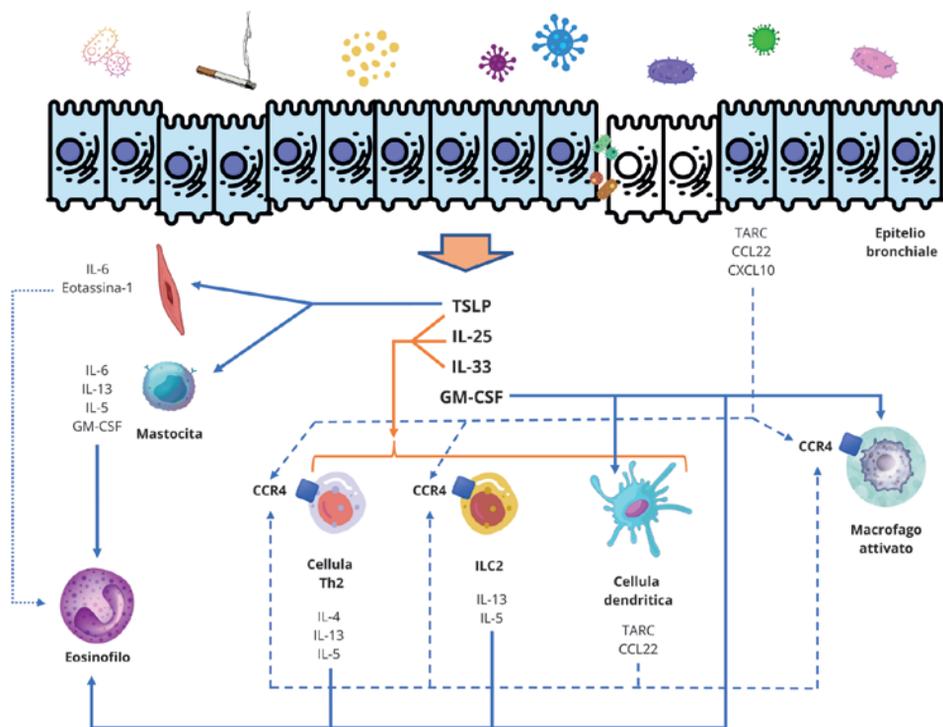


Figura 1. Le cellule epiteliali sono continuamente esposte a stimoli ambientali (virus, fumo, batteri, allergeni, etc.) che possono danneggiare la struttura dell'epitelio e determinare la morte cellulare. Ciò induce il rilascio di allarmine, normalmente sequestrate nel nucleo, e di citochine e chemochine. Le citochine che derivano dalle cellule epiteliali (IL-25, IL-33, TSLP, GM-CSF) promuovono la risposta immunitaria di tipo 2, inducendo la differenziazione delle cellule Th2 e delle cellule innate ILC2 e altre, eosinofili, basofili, mastociti. Le chemochine derivate dalle cellule epiteliali e dalle cellule dendritiche (TARC, CCL22, CXCL10) hanno un ruolo chiave nel reclutamento di cellule Th2 che esprimono CCR4, ILC2 e macrofagi attivati. L'eotassina derivata dalle cellule muscolari lisce contribuisce al reclutamento degli eosinofili nelle vie aeree (mod. da Komlosi et al.).

L'anticorpo monoclonale IgG2lambda diretto contro la TSLP è tezepelumab che si lega specificatamente al ligando TSLPb bloccandone l'attivazione recettoriale.

Nello studio di fase II PATHWAY della durata di 52 settimane, tezepelumab, alla dose di 210 mg ogni 4 settimane, ha ridotto il tasso di riacutizzazioni del 71% sia nei pazienti con profilo citochinico T2 che in coloro con basso profilo T2; inoltre, ha indotto una riduzione dei valori di eosinofili periferici, dei livelli di ossido nitrico esalato (FeNO) e del valore delle IgE rispetto al placebo, dimostrando quindi un'azione

sia su IL-5 che su IL-13 e IL-4. Tuttavia, la riduzione dei valori di eosinofili periferici indotta da tezepelumab è meno evidente rispetto ai biologici diretti su IL-5.

In un successivo studio di fase III, NAVIGATOR, di 52 settimane tezepelumab ha ridotto il tasso di riacutizzazioni del 56% e ha determinato anche un miglioramento degli obiettivi secondari dello studio, FEV₁ (130 ml) e ACQ (-0,33), sebbene questi fossero inferiori al MCID.

Un'analisi *post hoc* dei dati ottenuti da questo studio ha dimostrato che il tasso di riacutizzazione si riduce maggiormente

nel gruppo di pazienti che presentavano un più alto valore di eosinofili; nei pazienti che esprimevano un basso profilo T2 indicato da valori di eosinofili < 150 e FeNO < 25 ppb si è comunque ottenuta una riduzione delle riacutizzazioni pari al 29%.

I dati degli studi di fase II/III suggeriscono pertanto che tezepelumab, nei pazienti con asma T2 elevato, migliora il tasso di esacerbazioni, il FEV₁ e l'ACQ; inoltre, nei pazienti con basso profilo T2, migliora le esacerbazioni ma non il FEV₁ e l'ACQ (Tabella 1). Si colloca pertanto come il primo biologico con attività anche nell'asma grave con basso profilo T2, che rappresenta attualmente un bisogno ancora insoddisfatto.

A tale proposito sarebbe auspicabile disporre di marcatori specifici non T2 per prevedere la risposta clinica a tezepelumab nei pazienti asmatici con basso profilo T2.

Lo studio di fase III SOURCE diretto a valutare il risparmio di corticosteroidi orali (OCS) somministrando tezepelumab 210 mg sc per 48 settimane ha dato risultati deludenti, con riduzione complessiva del 22%.

Un'analisi *post hoc* di questo studio ha

dato risposte variabili forse a causa dell'effetto soppressivo esercitato dall'OCS sui valori di eosinofili periferici.

Come interpretare tale anomalia? Una potenziale spiegazione potrebbe essere che affinché un biologico sia risparmiatore di OCS deve regolare il compartimento sistemico degli eosinofili circolanti (IL-5) o impedire agli eosinofili di fuoriuscire dal compartimento vascolare (anti-IL-4Ra). Tezepelumab riduce l'attrazione chemiotattica delle vie aeree mediata da IL-13 e misurata attraverso il FeNO come dupilumab, sebbene con una soppressione degli eosinofili subottimale rispetto all'IL-5Ra. Ciononostante, sia tezepelumab che dupilumab sembrano conferire impatti clinici simili su esacerbazioni, controllo dell'asma ACQ e miglioramento della funzione polmonare.

Un'altra caratteristica fondamentale dei pazienti con asma grave è l'iperreattività bronchiale (AHR) che si misura con *challenge* bronchiali indiretti. È stato dimostrato che IL-13 è una citochina chiave nella mediazione dell'AHR che può essere modificata da dupilumab.

Biologico	Anti-IL-33	Anti-TSLP	Anti-IL-4Ra	Anti-IL-5Ra
FEV ₁ (L)	+	+	+	+
FEF ₂₅₋₇₅ (L/s)	+	N/A	+	N/A
ACQ	-	-	-	-
AER	N/A	-	-	-
PBE (cell/μL)	-	-	+/=	--
FeNO (ppb)	-	-	-	=
IgE totali (IU/mL)	-	-	-	=
OCS <i>sparing</i>	N/A	=	-	-
AHR	N/A	-	N/A	N/A

Tabella 1. Dati tratti da studi di fase II/III sugli effetti della terapia anti-allarminica e del blocco delle citochine sull'iperreattività delle vie aeree per i pazienti con asma grave rispetto al placebo. Legenda: AER = tasso di riacutizzazione annuale; AHR = iperreattività bronchiale; FEF₂₅₋₇₅ = flusso espiratorio forzato durante l'espirazione del 25-75% della capacità vitale forzata; N/A = non applicabile; PBE = eosinofili circolanti nel sangue periferico; OCS = corticosteroidi orali (mod. da Chan et al.).

Lo studio di fase II CASCADE ha dimostrato che tezepelumab riduce significativamente l'ipereattività bronchiale, utilizzando il mannitolo come agente broncocostrittore.

Tezepelumab è dunque unico tra i biologici attualmente disponibili a sopprimere tutti e 3 i biomarcatori della flogosi T2, eosinofili FeNO e IgE totali e in grado di attenuare l'AHR; la mancanza di apparente efficacia di risparmio di OCS richiede ulteriori dati.

Altro elemento da appurare è la possibilità di un utilizzo inalatorio, in quanto in uno studio di 12 settimane di terapia con tezepelumab inalatorio si è osservata una riduzione della broncocostrizione indotta dall'allergene, dell'eosinofilia nell'espettorato e dei livelli di FeNO nei pazienti con asma lieve rispetto a placebo.

L'itepekimab è un induttore dell'immunità adattativa Th2 e trasmette il segnale attraverso la proteina ST2 correlata al recettore IL-1 che innesca il rilascio di chemochine e citochine che promuovono l'infiammazione T2. Studi hanno dimostrato la presenza di RNA messaggero che codifica per IL-33 nelle cellule muscolari lisce delle vie aeree nelle biopsie di pazienti con asma grave.

Con l'IL-5, IL-33 è coinvolta nella produzione, attivazione e sopravvivenza degli eosinofili, pertanto gioca un ruolo chiave nell'infiammazione T2.

Uno studio di fase II è stato confrontato itepekimab somministrato ogni due settimane sc al dosaggio di 300 mg con dupilumab da solo, o in combinazione verso placebo.

Ciò che emerge di rilevante è che l'associazione dei due biologici controlla l'incremento degli eosinofili periferici indotti da dupilumab da solo, suggerendo che itepekimab agisce su IL-5; sull'*endpoint* primario, vale a dire il controllo dell'asma, itepekimab da solo ha un tasso del 58% verso il 67% di

dupilumab, verso il 48% se in associazione che non era significativo rispetto al placebo e non era migliore di nessuno dei due farmaci non associati.

Brodalumab è l'anti-IL-25, nota anche come IL-17E, prodotta dalle cellule epiteliali bronchiali. Essa attiva cellule Th2, basofili, eosinofili e mastociti, amplificando così la risposta T. *In vivo*, è stato dimostrato che l'IL-25 è associata con l'angiogenesi e con il rimodellamento delle vie aeree. Si lega al complesso recettoriale amposto da IL-17R α e IL-17R β . Le cellule Th17 producono la famiglia di citochine IL-17, di cui l'IL-17 $^{\circ}$ e IL-25 (IL-17E) attraverso il legame recettoriale IL-17R α nelle cellule muscolari lisce.

Brodalumab, anticorpo monoclonale che blocca IL-17 $^{\circ}$, IL-17F e IL-17E (IL-33) non migliora l'ACQ dopo 12 settimane di trattamento, migliora il FEV $_1$ anche se non statisticamente significativo; sono necessari altri studi per verificarne gli effetti su marcatori infiammatori T2 e sul risparmio di OCS.

In conclusione, il corretto inquadramento dei pazienti, la conoscenza e la verifica dei fattori relati al controllo della malattia e l'adeguato utilizzo dei marcatori biologici ci permettono di orientare scelte terapeutiche sempre più vicine a una medicina di precisione.

Bibliografia di riferimento

- CHAN R, STEWART K, MISIROVS R, LIPWORTH BJ. *Targeting downstream type2 citokines or upstream epithelial alarmins for severe asthma*. Allergy Clin Immunol Pract 2022;10:1497-505.
- LAMBRECHT BN, HAMMAD H, FAHY JV. *The citokines of asthma*. Immunity 2019;50:975-89.
- KOMLOSI ZI, VAN DE VEEN W, KOVACS N, ET AL. *Cellular and molecular mechanisms of allergic asthma*. Mol Aspects Med 2022;85:100995.
- MULCHERJE M, FORERO DF, TRAN S, ET AL. *Suboptimal treatmentresponse to anti IL-5 monoclonal antibodies in severe eosinophilic asthmatics with airway autoimmune phenomena*. Eur Respir J 2020;56:2000117.