

L'applicazione delle scienze omiche come nuova frontiera nell'identificazione di terapie target nell'asma grave

Omic sciences as a new frontier for the identification of new target treatments in severe asthma

Stefania Principe, Nicola Scichilone

Dipartimento Universitario di Promozione della Salute, Materno Infantile, Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro" (PROMISE), Reparto di Pneumologia, AOUP Policlinico "Paolo Giaccone", Università di Palermo, Palermo

Ricevuto il 31-7-2021
Accettato il 1-9-2021

Corrispondenza

Nicola Scichilone

Dipartimento Universitario di Promozione della Salute, Materno Infantile, Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro" (PROMISE)
Reparto di Pneumologia, AOUP Policlinico "Paolo Giaccone", Università di Palermo
piazza Marina 61, 90133 Palermo
nicola.scichilone@unipa.it

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Principe S, Scichilone N. L'applicazione delle scienze omiche come nuova frontiera nell'identificazione di terapie target nell'asma grave. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2021;36:178-181. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A076>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Riassunto

L'asma grave è una patologia invalidante ed eterogenea sia da un punto di vista clinico che fisiopatologico, per cui le nuove terapie biologiche con anticorpi monoclonali (anti-IgE, Anti-IL5/IL5R, Anti-IL4R), costituiscono da diversi anni la terapia cardine. Tuttavia, i processi immunopatologici che caratterizzano uno scarso controllo dei sintomi per quei pazienti che non rispondono alle terapie biologiche attualmente disponibili, sono ancora poco conosciuti. Da qui nasce pertanto la necessità di identificare nuovi target molecolari che possano essere di immediato e semplice utilizzo nella pratica clinica, con lo scopo di ottenere un monitoraggio e un trattamento "personalizzato" per il paziente con asma grave. In questo scenario, le scienze omiche hanno contribuito e stanno tutt'oggi contribuendo all'identificazione di nuovi biomarcatori in grado di implementare la scelta di una terapia specifica per pazienti con asma grave.

Parole chiave: asma grave, biomarcatori, anticorpi monoclonali

Summary

Severe asthma is a disabling and heterogeneous disease both from a clinical and pathophysiological perspective, for which the new biological therapies with monoclonal antibodies (anti-IgE, Anti-IL5 / IL5R, Anti-IL4R) have been the main treatment option in the latest years. However, the immunopathological processes that characterize poor symptom control for those patients who do not respond to currently available biological therapies, are still poorly understood. Hence, there is the need to identify new molecular targets that can be considered easy to perform in clinical practice, with the purpose of a personalized follow-up plan and treatment selection for patients with severe asthma. In this scenario, omics sciences have been recognized and are still contributing to the identification of new biomarkers with the aim to personalize treatment and identify new targets in patients with severe asthma.

Key words: severe asthma, biomarkers, monoclonal antibodies

Come funziona?

L'asma grave colpisce circa il 3-10% dei soggetti asmatici ed è caratterizzata da sintomi gravi e persistenti, con scarsa risposta al trattamento nonostante la terapia massimale, che consiste nella corretta assunzione della terapia a base di broncodilatatori e cortisonici inalatori e con l'aggiunta di cortisonici orali¹. Lo scarso controllo dei sintomi compromette le attività quotidiane, il sonno e la qualità di vita e l'assunzione cronica di alti dosaggi di steroidi

orali spesso comporta effetti collaterali a lungo termine come lo sviluppo di osteoporosi, glaucoma, diabete mellito e ipertensione arteriosa ². Nonostante il suo impatto, però, l'asma grave è spesso difficile da diagnosticare e c'è ancora poca consapevolezza dei processi immunopatologici che la caratterizzano e scarsa conoscenza della pericolosità dei sintomi, se persistono non controllati. L'eterogeneità dell'asma è determinata dal fatto che sia una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree caratterizzata da diversi fenotipi (insieme delle caratteristiche osservabili) ed endotipi (attivazione di diversi meccanismi fisiopatologici) ³ e lo studio di questi *pattern*, determinati da caratteristiche cliniche, funzionali e laboratoristiche, guida lo specialista verso la scelta di una terapia mirata, volta a ridurre le esacerbazioni e a migliorare il controllo di malattia, massimizzando la *compliance* all'abituale terapia inalatoria ⁴ e introducendo anticorpi monoclonali che costituiscono ormai da anni il cardine su cui si fonda il trattamento dell'asma grave. Tra le terapie biologiche con anticorpi monoclonali approvate in atto dalle raccomandazioni GINA ¹ si annoverano: omalizumab (anti-IgE) indicato per le forme di asma moderato severo di tipo allergico che presentano un incremento dei valori di IgE totali e specifiche per allergeni inalanti; mepolizumab e reslizumab (anti-IL5) approvati per pazienti che riportano riacutizzazioni severe nell'anno precedente e la presenza di eosinofili ematici $\geq 300/\mu\text{L}$; benralizumab (anti-IL5R) che lega la subunità alfa del recettore per IL-5 inducendo l'apoptosi degli eosinofili, indicato per quei pazienti soggetti a frequenti esacerbazioni e con la presenza di eosinofili ematici $\geq 300/\mu\text{L}$ e dupilumab (anti-IL4R) indicato per forme di asma grave di tipo 2 con frequenti esacerbazioni e/o steroide-dipendente in cui si presenta una conta eosinofila $\geq 300/\mu\text{L}$ e FeNO ≥ 25 ppb ¹. Diventa pertanto imprescindibile per opportuna scelta di trattamento tra le diverse ad oggi disponibili terapie biologiche, l'identificazione di specifici "biomarcatori", indicatori facilmente misurabili e quantificabili di uno specifico meccanismo fisiopatologico. La ricerca di sempre nuovi biomarcatori è stato uno dei campi di interesse principale su cui si è focalizzata la medicina di precisione con lo scopo di identificare nuovi elementi che potessero essere predittivi di risposta al trattamento ⁵.

In questo scenario trovano ampia applicabilità le scienze "omiche", ossia scienze come metabolomica, farmacogenomica, epigenomica, proteomica, trascrittomica e metabolomica che contribuiscono all'identificazione di nuovi marcatori di specifici *pattern* fisiopatologici, per ciascun endotipo, con l'obiettivo di incrementare l'accuratezza delle terapie biologiche e personalizzare la scelta terapeutica e fornire ulteriori strumenti nel *management* del paziente affetto da asma grave. Il loro utilizzo nell'asma è stato ampiamente riconosciuto, sebbene tutt'ora sia oggetto di ampia ricerca la valutazione dei meccanismi di risposta alle terapie biologiche in pazienti asmatici gravi ⁶. Marcatori genetici sono stati già presi in esame per valutare l'associazione di specifici genotipi che si correlino ad una migliore risposta al mepolizumab, ma in atto non si evidenzia alcuna associazione specifica, sebbene non si escluda la possibile presenza di varianti geniche non ancora identificate ⁷.

Qual è lo stato dell'arte?

Nonostante le terapie biologiche abbiano aperto una nuova era nel *management* della patologia e mantengano un buon profilo di efficacia e sicurezza anche per le popolazioni più fragili ⁸, pazienti che si presentano eleggibili agli anticorpi monoclonali mostrano una risposta variabile al trattamento e, ad oggi, la causa di questo fenomeno non è del tutto nota. Pertanto, la necessità di identificare elementi predittivi di risposta al trattamento e comprendere la ragione dei meccanismi di mancata o parziale risposta alle terapie biologiche sta diventando di interesse fondamentale per l'attuazione di un corretto *management* dell'asma grave. Inoltre, la necessità di identificare nuovi *target* molecolari diventa il fulcro della ricerca moderna in asma grave, con lo scopo di individuare nuovi potenziali *target* farmacologici e attuare nuove strategie di gestione del paziente asmatico grave che non risponde alla terapia con anticorpi monoclonali. Recentemente, è stato proposto un modello teorico che considera i *target* molecolari, identificati mediante analisi su diversi campioni (sangue, espettorato, esalato, etc.), parte di un *network* più ampio connesso mediante una relazione causa-effetto, in cui la reale causa di una possibile scarsa risposta alla terapia sia spiegabile dall'alterazione di un insieme di processi infiammatori e non infiammatori che si influenzano reciprocamente ⁹. Pertanto, svariati possono essere i motivi che determinano una migliore o peggiore risposta agli anticorpi monoclonali e questi, tra l'altro, possono modificarsi nel tempo e nel corso dell'evoluzione della malattia. Ad oggi, un più alto valore di eosinofili ematici è uno degli indicatori principali di efficacia di risposta per gli anti-IL5, anti-IL5R e anti-IL4R; a questo, si aggiungono parametri clinici come un elevato numero di esacerbazioni nell'anno precedente, l'età di insorgenza della malattia (precoce per anti-IgE, tardiva per gli anti-IL5/5R) e la presenza di comorbilità come la poliposi nasale e alti valori di FeNO ¹⁰. Nonostante ci siano diversi biomarcatori disponibili, tuttavia pochi sono specifici per ciascun anticorpo monoclonale e non si dispone ancora di pieni strumenti in grado di predire l'entità della risposta alla terapia biologica scelta per i diversi fenotipi di pazienti asmatici gravi ¹¹.

Quali sono le prospettive di utilizzo in futuro?

Analisi su banche dati internazionali che hanno previsto l'introduzione delle tecnologie "omiche" in pazienti asmatici (es. U-BIOPRED), hanno permesso inoltre di valutare come i livelli di metaboliti come eicosanoidi urinari e prostaglandine D2 siano caratteristici di pazienti asmatici gravi con elevata risposta infiammatoria di tipo T2¹² sebbene ancora poco si sappia sulla validità di questi elementi come indicatori di completa o non completa risposta al trattamento. Promettente sembra essere l'analisi dell'esalato respiratorio mediante l'uso del naso elettronico (eNose) che permette tramite un sistema di identificazione di veri e propri *pattern* respiratori, di rilevare e quantificare i composti organici volatili (VOCs), *pattern* relativamente stabili e scarsamente influenzabili da fattori confondenti in pazienti con patologie respiratorie croniche¹³. L'analisi dell'esalato potrebbe essere un metodo semplice, non invasivo in grado di determinare pazienti asmatici gravi, ma ulteriori studi sono necessari per avvalorare l'ipotesi che sia in grado di discriminare precocemente coloro che risponderanno o meno a una terapia biologica¹³. Inoltre, lo studio dei profili immunologici e delle cascate citochiniche che si attivano in pazienti asmatici gravi, possono essere considerati un valido metodo di determinazione di efficacia delle terapie con anticorpi monoclonali; è stato infatti dimostrato che coloro che mostrano una maggiore espressione di IL-33, IL-25 e TSLP possano ricevere maggiori benefici dal trattamento con omalizumab¹⁴. Sempre per quanto riguarda omalizumab, sono state recentemente identificate diverse specifiche variazioni trascrittomiche su sangue in pazienti che rispondevano e che non rispondevano alla terapia¹⁵. Nuovi biomarcatori sierici, come la proteina Galectina-3 plasmatica, sono stati introdotti come importanti potenziali biomarcatori di risposta all'omalizumab¹⁶.

Diventa pertanto fondamentale cercare di armonizzare e rendere uniforme la raccolta e la elaborazione dei dati nonché la raccolta dei campioni, al fine di migliorare e ampliare l'uso dei biomarcatori e la loro riproducibilità su scala internazionale. Inoltre, ulteriori studi sono necessari per valutare l'applicabilità delle tecnologie omiche nella identificazione di biomarcatori specifici che possano essere predittivi di diverse risposte al trattamento. Questo pone le basi per la nascita e lo sviluppo di studi di *real-life* multicentrici internazionali, con lo scopo di creare una più ampia e omogenea banca dati in grado di ottenere validi e riproducibili risultati che ci consentano di comprendere realmente i meccanismi immunopatologici che si celano dietro l'attività farmacologica degli anticorpi monoclonali oggi disponibili per i pazienti affetti da asma grave (Fig. 1).

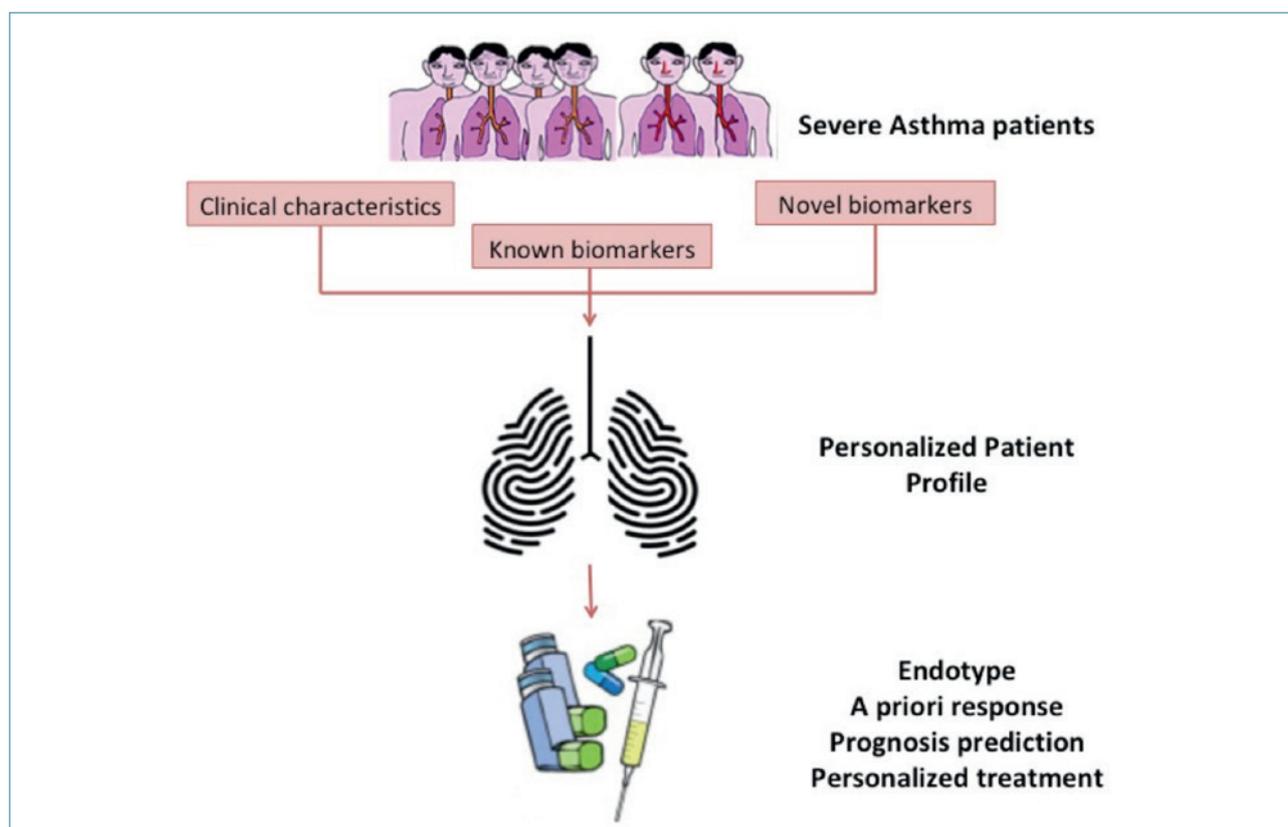


Figura 1. Medicina di precisione e applicazione delle scienze omiche nel paziente con asma grave.

Bibliografia

- ¹ 2020 GINA Main Report - Global Initiative for Asthma - GINA Available online: <https://ginasthma.org/gina-reports/> (accessed on 22 March 2021).
- ² Maslan J, Mims JW. What is asthma? Pathophysiology, demographics, and health care costs. *Otolaryngol Clin North Am* 2014;47:13-22. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2013.09.010>
- ³ Kuruville ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56:219-233. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8712-1>
- ⁴ Principe S, Battaglia S, Benfante A, et al. Does the frequency of switching inhalers represent a predictive factor of exacerbation in asthma? *J Asthma* 2020. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1850766>
- ⁵ Ulrik CS, Vijverberg S, Hanania NA, Diamant Z. Precision medicine and treatable traits in chronic airway diseases - where do we stand? *Curr Opin Pulm Med* 2020;26:33-39. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000639>
- ⁶ Principe S, Porsbjerg C, Bolm Ditlev S, et al. Treating severe asthma: targeting the IL-5 pathway. *Clin Exp Allergy* 2021;51:992-1005. <https://doi.org/10.1111/CEA.13885>
- ⁷ Condreay L, Chiano M, Ortega H, et al. No genetic association detected with mepolizumab efficacy in severe asthma. *Respir Med* 2017;132:178-180. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.10.019>
- ⁸ Benfante A, Principe S, Battaglia S, Scichilone N. Are biological drugs effective and safe in older severe asthmatics? *Expert Opin Drug Saf* 2019;18:369-380. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1607838>
- ⁹ Hyland ME, Masoli M, Lanario JW, Jones RC. A possible explanation for non-responders, responders and super-responders to biologics in severe asthma. *Explor Res Hypothesis Med* 2019;4:35-38. <https://doi.org/10.14218/erhm.2019.00008>
- ¹⁰ FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018;6:51-64. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30344-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30344-2)
- ¹¹ Kim H, Ellis AK, Fischer D, et al. Asthma biomarkers in the age of biologics. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2017;13:48. <https://doi.org/10.1186/s13223-017-0219-4>
- ¹² Kolmert J, Gómez C, Balgoma D, et al. Urinary leukotriene E4 and prostaglandin D2 metabolites increase in adult and childhood severe asthma characterized by type 2 inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:37-53. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1869OC>
- ¹³ Brinkman P, Wagener AH, Hekking PP, et al.; U-BIOPRED Study Group. Identification and prospective stability of electronic nose (ENose)-derived inflammatory phenotypes in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1811-1820.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.058>
- ¹⁴ Huang YC, Weng CM, Lee MJ, et al. Endotypes of severe allergic asthma patients who clinically benefit from anti-IgE therapy. *Clin Exp Allergy* 2019;49:44-53. <http://doi.org/10.1111/cea.13248>
- ¹⁵ Upchurch K, Wiest M, Cardenas J, et al. Whole blood transcriptional variations between responders and non-responders in asthma patients receiving omalizumab. *Clin Exp Allergy* 2020;50:1017-1034. <https://doi.org/10.1111/cea.13671>
- ¹⁶ Riccio AM, Mauri P, De Ferrari L, et al. Plasma galectin-3 and urine proteomics predict FEV₁ improvement in omalizumab-treated patients with severe allergic asthma: results from the PROXIMA sub-study. *World Allergy Organ J* 2020;13:100095. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100095>