

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

DOCUMENTO INTERSOCIETARIO AAITO/AIPO/SIMRI ASMA GRAVE: DALL'INFANZIA ALL'ETÀ ADULTA

L'epidemiologia dell'asma grave
e l'utilità di un registro

Fenotipi ed endotipi di asma grave nell'età adulta

Inquadramento diagnostico e diagnosi differenziale
nel bambino con asma grave

I fattori di rischio nell'asma grave

I biomarker nell'asma grave

Asma grave e ACOS: differenze e similitudini

Near fatal asthma: prevenzione e trattamento

Terapia dell'asma grave in età pediatrica e nuove
prospettive

Terapia dell'asma grave in età adulta e nuove
prospettive

Il bambino con asma grave diventa adulto: il problema
della Transizione



INDICE

Prefazione

Venerino Poletti Giorgio Piacentini Antonino Musarra,
Stefano Gasparini Renato Cutrera, Maria Beatrice Bilò

3

L'epidemiologia dell'asma grave e l'utilità di un registro

Franca Rusconi, Emanuela di Palmo, Renato Cutrera,
Antonio Di Marco, Gennaro D'Amato, Megon Bresciani

4

Fenotipi ed endotipi di asma grave nell'età adulta

Adriano Vaghi, Fausto De Michele

15

Inquadramento diagnostico e diagnosi differenziale nel bambino con asma grave

Valeria Caldarelli, Giorgio Piacentini

31

I fattori di rischio nell'asma grave

Roberto Battista Polillo, Megon Bresciani, Gennaro D'Amato

39

I biomarker nell'asma grave

Mark Gjomarkaj

44

Asma grave e ACOS: differenze e similitudini

Adriano Vaghi, Andrea Rossi, Gennaro D'Amato

52

Near fatal asthma: prevenzione e trattamento

Gennaro D'Amato, Raffaele Scala, Adriano Vaghi,
Maria D'Amato

70

Terapia dell'asma grave in età pediatrica e nuove prospettive

Francesca Santamaria, Silvia Montella

88

Terapia dell'asma grave in età adulta e nuove prospettive

Leonardo Antonicelli, Claudio Micheletto, Stefano
Gasparini

101

Il bambino con asma grave diventa adulto: il problema della Transizione

Renato Cutrera, Nicola Ullmann, Federica Porcaro,
Valentina Negro, Antonio Di Marco

108

Pneumologia Pediatria

Volume 18, n. 69 - marzo 2018

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)
Nicola Ullmann (Roma)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)
Filippo Bernardi (Bologna)
Alfredo Boccaccino (Misurina)
Attilio L. Boner (Verona)
Mario Canciani (Udine)
Carlo Capristo (Napoli)
Fabio Cardinale (Bari)
Salvatore Cazzato (Bologna)
Renato Cutrera (Roma)
Fernando M. de Benedictis (Ancona)
Fulvio Esposito (Napoli)
Mario La Rosa (Catania)
Massimo Landi (Torino)
Gianluigi Marseglia (Pavia)
Fabio Midulla (Roma)
Luigi Nespoli (Varese)
Giorgio L. Piacentini (Verona)
Giovanni A. Rossi (Genova)
Giancarlo Tancredi (Roma)
Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore
Via Cisterna dell'Olio 6b
80134 Napoli
e-mail: editore@gianninisp.it
www.giannineditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl
e-mail: info@centercongressi.com
Napoli

Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli
SpA
Napoli

© Copyright 2018 by SIMRI
Finito di stampare nel mese di marzo 2018

I biomarker nell'asma grave

Biomarkers in severe asthma

Mark Gjomarkaj

Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare (IBIM) - Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo

Corrispondenza: Mark Gjomarkaj email: gjomarkaj@ibim.cnr.it

Riassunto: La patogenesi dell'asma bronchiale è molto complessa e la terapia si basa sull'utilizzo di beta-2 stimolanti, di steroidi inalatori e, in minor misura, di anti-colinergici. Il classico approccio alla diagnosi ed alla terapia dell'asma bronchiale è il seguente: 1) comparsa dei sintomi; 2) formulazione della diagnosi; 3) prescrizione della terapia. Esso non tiene conto di tutto ciò che avviene prima della comparsa dei sintomi e di tutto ciò che, una volta formulata la diagnosi e prescritta la terapia, può generare lo sviluppo di una esacerbazione di malattia. Il primo utilizzo dei biomarcatori è da considerare proprio a questo proposito: 1) identificare la fase preclinica della malattia in modo da potere intervenire prima della comparsa dei sintomi; 2) identificare e prevenire lo sviluppo di una riacutizzazione. Inoltre, i biomarcatori permettono di identificare specifici endotipi nel contesto di pazienti aventi simili fenotipi clinici e funzionali ed il loro utilizzo può permettere di personalizzare la terapia. Questo risulta di estrema importanza in pazienti con asma severo che sono refrattari o poco responsivi alle comuni terapie. Nonostante i biomarcatori sono stati ampiamente studiati, il loro utilizzo nella pratica clinica è ancora molto ridotto. Esistono dati molto incoraggianti circa la loro utilità nel management dell'asma bronchiale ed è probabile che nel prossimo futuro essi saranno più diffusamente impiegati. Il futuro della terapia dell'asma bronchiale sarà certamente quello di tipizzare fenotipicamente ed endotipicamente il paziente mediante l'utilizzo di biomarcatori e di personalizzare la terapia.

Parole chiave: Biomarcatori, asma grave, fenotipi, terapia personalizzata

Summary: The pathogenesis of severe asthma is a complex event and its therapy is based on the use of beta-2 agonists, inhaled steroids, and anti-cholinergic drugs. The classic approach to the diagnosis and therapy of bronchial asthma is the following: 1) presence of symptoms; 2) diagnosis; 3) prescription of the therapy. It does not take into account the events occurring before the appearance of the symptoms and of what may generate the development of exacerbations. The first important use of biomarkers should be aimed to: 1) identify the preclinical phase of the disease in order to take care of the patient before the appearance of symptoms; 2) identify and prevent the development of exacerbations. Moreover, biomarkers allow the identification of specific endotypes among patients with similar clinical and functional phenotypes and their use may lead to the personalization of the therapy. This is extremely important in patients with severe asthma who weakly respond to conventional therapies. Although biomarkers have been widely studied and although encouraging data are available, their use in the management of asthmatic patients is still not common. It is conceivable that in the next future biomarkers will be routinely used in the management of bronchial asthma in order to identify specific phenotypes and endotypes and, in turn, to personalize the therapy of this disease.

Key words: Biomarkers, severe asthma, phenotypes, personalized therapy

CENNI SULLA PATOGENESI DELL'ASMA BRONCHIALE

L'asma bronchiale, malattia infiammatoria cronica dell'albero bronchiale, è una patologia eterogenea comprendendo nel suo contesto vari sottotipi: asma di genesi allergica, asma da reflusso, asma da sforzo, ecc. Questa eterogeneità è dovuta alla complessa patogenesi di questa malattia che prende a sua volta origine da un danno a carico dell'epitelio bronchiale e che si conclude con la contrazione della muscolatura liscia bronchiale e quindi con il broncospasmo, evento questo che è percepito dal paziente asmatico. I processi biologici che legano l'evento iniziale (danno epiteliale) e l'evento finale (contrazione della muscolatura liscia bronchiale) sono assai complessi, molteplici e tutt'oggi non completamente conosciuti. È proprio con rife-

rimento a questi processi patogenetici che la terapia dell'asma si basa, in primis, sull'utilizzo di farmaci b_2 -stimolanti, che come è noto agiscono su uno degli eventi finali del processo patogenetico, cioè sul rilascio del muscolo liscio bronchiale.

Un'altra categoria di farmaci è quella degli anticolinergici o antimuscarinici.

Pur essendo in atto non completamente inseriti negli schemi di trattamento dell'asma nelle più accreditate linee guida, agiscono anche essi generando una broncodilatazione, ma con un meccanismo completamente differente da quello dei b_2 -stimolanti.

Essi infatti inibiscono le attività non neuronali dell'acetilcolina, si legano più o meno selettivamente al recettore dell'acetilcolina M₃ sul muscolo liscio bronchiale inibendo quindi la broncocostrizione mediata dall'acetilcolina. Mentre questi due tipi di farmaci agiscono prevalentemente sulla contrazione del muscolo liscio bronchiale (in vero sono note anche delle attività proinfiammatorie mediate dall'acetilcolina e di conseguenza attività antinfiammatorie degli anticolinergici) (1), quindi sull'evento finale del complesso meccanismo patogenetico dell'asma, la più importante categoria dei farmaci utilizzati nella terapia di questa malattia è rappresentata dai corticosteroidi.

Essi agiscono inibendo pressoché tutti i processi infiammatori che vengono scatenati dal danno epiteliale e che poi portano alla contrazione della muscolatura liscia.

Se è ormai da decenni noto che l'infiammazione bronchiale nel paziente asmatico genera il broncospasmo, solo relativamente di recente sono stati dimostrati alcuni meccanismi che legano questi due processi. Ad esempio è stato recentemente dimostrato che la contrazione di actina e miosina nel contesto della fibrocellula muscolare liscia bronchiale può essere scatenata da alcuni fattori solubili come il *Tumor Necrosis Factor* (TNF), l'interleuchina 17 (IL-17) o l'interleuchina 13 (IL-13).

Queste citochine infatti interferiscono negativamente col normale processo omeostatico che regola la fisiologica broncocostrizione e broncodilatazione.

Esse, stimolando indirettamente la sintesi di *Rho-associated coiled-coil protein kinase*, bloccano la *myosin-light-chain phosphatase* che fisiologicamente downregola la *myosin-light-chain kinase* col risultato di indurre la fosforilazione di actina e miosina, inducendo quindi in ultimo la broncocostrizione (2).

Infine, i leucotrieni (LT), prodotti dal metabolismo dell'Acido Arachidonico (AA) mediante l'azione della 5-Lipoossigenasi (5-LO), giocano anche essi un ruolo importante nel determinare un broncospasmo. La 5-LO converte l'AA in LTA₄ che è poi convertito in LTC₄ attraverso la LTC₄ sintetasi. Dall'LTC₄ si generano poi due isoforme: LTD₄ ed LTE₄. LD₄ e LTC₄ sono quelli che fra tutti giocano il ruolo preminente nel determinare una broncocostrizione.

Essi si legano ai recettori per i cisteinil-leucotrieni (recettori per CisLT₁ e CisLT₂) ed è proprio da questi recettori, prevalentemente il CisLT₁, che è rappresentato il target dei farmaci anti-leucotrienici oggi utilizzati in terapia (3). È stato recentemente dimostrato che l'IL-13, prodotta dai linfociti *T helper 2* (Th₂) è in grado di stimolare la sintesi di LTD₄ e l'espressione del suo recettore (3), ma il principale effetto di questa citochina è quello di down-regolare la fase tardiva di risposta al *challenge* allergenico.

Un'altra citochina che gioca un ruolo importante nella patogenesi dell'asma è la IL-5.

Essa, rilasciata prevalentemente dai linfociti Th₂, inibisce la differenziazione terminale dei precursori degli eosinofili in eosinofili ed inibisce l'attivazione, la migrazione e la sopravvivenza degli eosinofili stessi nel contesto del sito dell'infiammazione (4).

I BIOMARCATORI

I cenni ai meccanismi patogenetici sopra riportati sottolineano la non selettività degli approcci terapeutici oggi comunemente utilizzati nel trattamento dell'asma bronchiale.

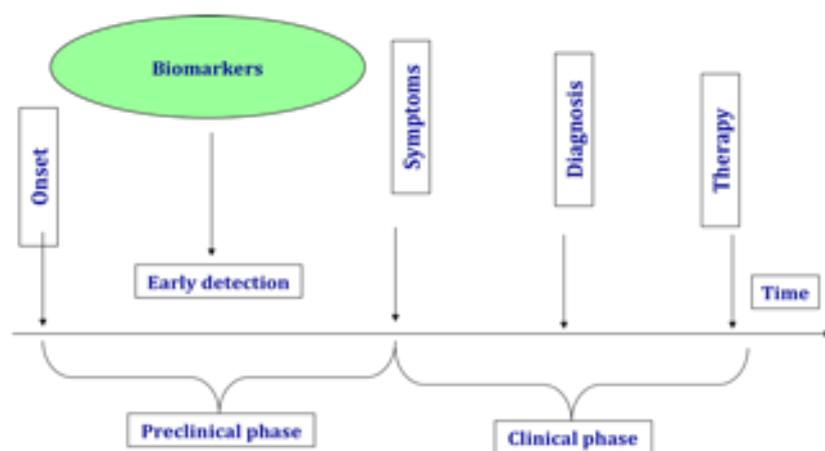
Le quattro categorie di farmaci (b_2 -agonisti, anticolinergici, corticosteroidi ed anti-leucotrienici) sopra menzionate agiscono in modo parallelo fra loro su pressoché tutti i detti meccanismi patogenetici. Il loro utilizzo ha rivoluzionato in positivo la terapia dell'asma e la loro utilità non è e non deve

essere messa in discussione. Il classico approccio alla diagnosi ed alla terapia dell'asma bronchiale è attualmente il seguente: 1) comparsa dei sintomi che porta il paziente dal medico; 2) formulazione della diagnosi (anamnesi, esame obiettivo ed indagini funzionali); 3) prescrizione della terapia.

A questo viene aggiunto, purtroppo non sempre, il *follow-up* del paziente.

Questo approccio non tiene conto di tutto ciò che avviene prima della comparsa dei sintomi e di tutto ciò che, una volta formulata la diagnosi e prescritta la terapia, può generare lo sviluppo di una esacerbazione di malattia. Il primo utilizzo dei bio-marcatori è da considerare proprio a questo proposito: 1) identificare la fase preclinica della malattia in modo da potere intervenire prima della comparsa dei sintomi; 2) identificare e prevenire lo sviluppo di una riacutizzazione (figura 1).

Fig. 1. Visione schematica dell'iter diagnostico e terapeutico di malattia: utilizzo dei biomarcatori.



I biomarcatori e le riacutizzazioni

Le riacutizzazioni sono particolarmente importanti nell'asma severo, cioè in quella categoria di pazienti che non sono o sono difficilmente controllati dalla usuale terapia praticata.

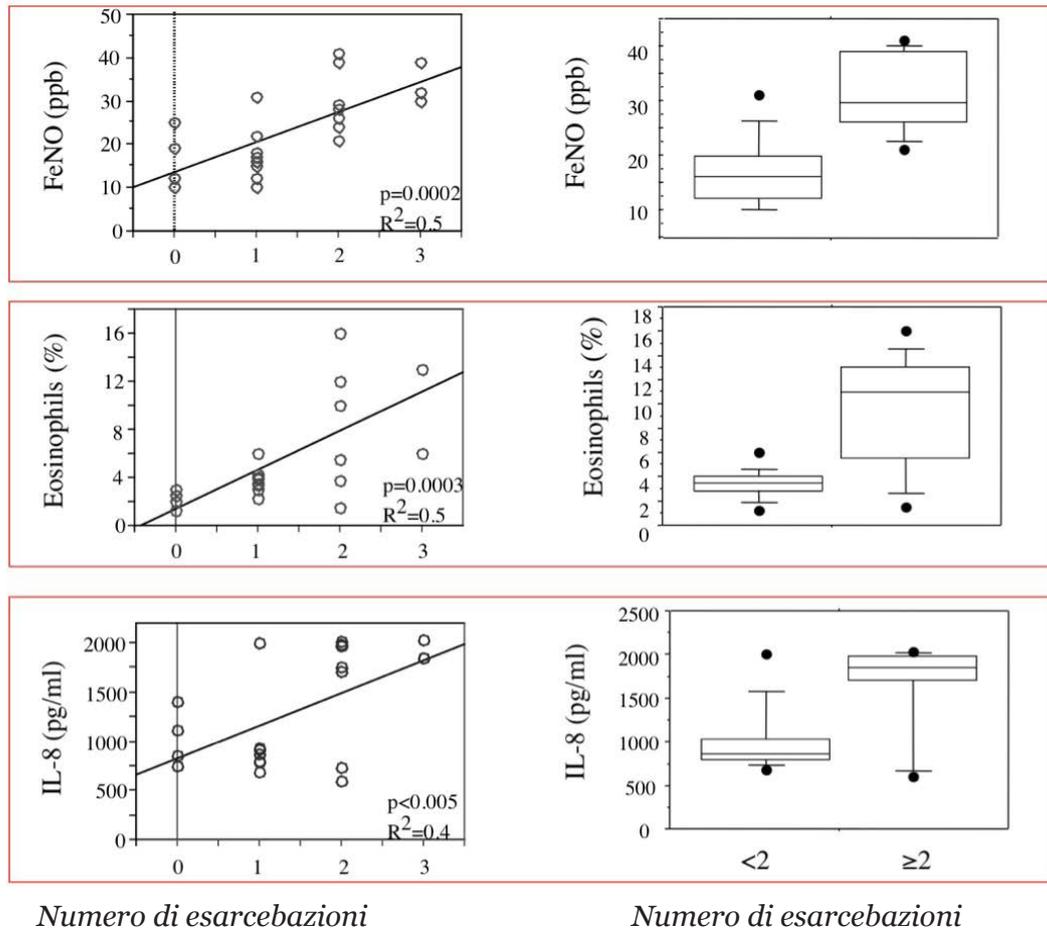
Studi condotti nel contesto di un *network* europeo (BIOAIR-ENFUMOSA) hanno dimostrato che già una settimana prima che si verifichi un episodio di riacutizzazione si riducono significativamente i valori del FEV₁ e si riducono significativamente i valori del picco di flusso espiratorio (*Peak expiratory Flow*, PEF) (5) a dimostrazione del fatto che, prima ancora della comparsa dei sintomi, alcuni parametri funzionali denunciano un cambiamento in peggio dei processi infiammatori che caratterizzano la patogenesi di malattia in quello specifico paziente. Questo è dimostrato, fra i tanti, da uno studio condotto dal nostro gruppo su una coorte di pazienti pediatrici con asma intermittente e moderato che sono stati seguiti per un anno e sottoposti a quattro visite programmate effettuate ogni quattro mesi (6).

Dette quattro visite prevedevano l'anamnesi, l'esame obiettivo e l'esame spirometrico, ma la visita 1 (inizio dello studio) e la visita 3 (dopo otto mesi dall'arruolamento) prevedevano anche la valutazione di alcuni biomarcatori. In occasione di queste visite i pazienti si presentavano con una malattia sotto controllo, in accordo con le comuni linee guida, essi infatti non riferivano nulla di rilevante e soprattutto non venivano dimostrate differenze significative dei valori del FEV₁ fra controlli e asmatici intermittenti, controlli ed asmatici moderati, asmatici moderati ed asmatici intermittenti.

Alcuni di questi pazienti, nel corso dell'anno di osservazione, andavano incontro ad episodi di riacutizzazione. Alla fine dello studio è stata dimostrata una significativa correlazione fra il numero di riacutizzazioni ed i seguenti tre biomarcatori: la percentuale di eosinofili nell'e-

spettorato indotto; le concentrazioni di IL-8 nell'espettorato indotto; i valori di ossido nitrico esalato (*Fractional Exhaled Nitric Oxide*, FeNO). Inoltre, dividendo i pazienti in due gruppi, il primo includente coloro che non svilupparono o svilupparono una sola riacutizzazione nel corso dell'anno ed il secondo includente coloro che svilupparono due o più riacutizzazioni nel corso dell'anno, veniva evidenziata una significativa differenza fra i due gruppi dei tre biomarcatori sopra menzionati (figura 2) (6).

Fig. 2. FeNO, percentuale di eosinofili nell'espettorato indotto, concentrazioni di IL-8 nell'espettorato indotto in pazienti asmatici durante un anno di osservazione. Correlazione fra i biomarcatori ed il numero di riacutizzazioni (grafici di sinistra); confronto dei biomarcatori fra pazienti con nessuna o una sola riacutizzazione con pazienti con due o più riacutizzazioni (grafici di destra).



È importante sottolineare che la valutazione dei tre biomarcatori era stata fatta nel corso delle visite programmate quando i pazienti presentavano tutti, apparentemente, una malattia controllata.

Questo a dimostrazione del fatto che nei periodi che precedono una riacutizzazione, prima ancora della variazione del FEV₁ e del PEF, si modificano dei parametri infiammatori che possono essere dimostrati solo mediante l'utilizzo dei biomarcatori.

Questo potrebbe portare ad un cambiamento della terapia evitando potenzialmente il verificarsi della riacutizzazione.

I biomarcatori e la terapia personalizzata

È ormai ampiamente accettato il concetto che alcune differenze nelle manifestazioni cliniche della stessa malattia, differenze nella risposta allo stesso trattamento ed infine il decorso della malattia stessa sono da mettere in relazione a differenze nella genetica, nei meccanismi biologici e fisiopatologici fra i vari pazienti. Queste variabili contribuiscono ad identificare delle sottoclassi di fenotipi definite endotipi (7). Nell'asma è quindi possibile identificare dei fenoti-

pi, intesi come “specifiche caratteristiche di un paziente”, che possono comprendere parametri funzionali (fenotipi funzionali spirometricamente identificati) e parametri clinico/antropometrici (obesità, fumo, atopia ecc).

A monte del determinismo di un fenotipo c'è quello che viene chiamato endotipo che comprende “l'insieme dei meccanismi patogenetici che determinano un fenotipo” (8).

L'endotipo risulta a sua volta determinato dalla interazione fra genetica ed ambiente.

Un endotipo ben definito dovrebbe legare i meccanismi patogenetici più rappresentati in quello specifico paziente con i fenotipi clinici e funzionali. Sono proprio i biomarcatori che ci permettono di identificare questo legame e quindi di identificare specifici endotipi nel contesto di pazienti aventi simili fenotipi clinici e funzionali (8).

Il biomarcatore può essere definito, in accordo con *Oxford Dictionaries*, come un *parametro misurabile presente in un organismo ed indicativo di un fenomeno come una malattia o una infezione. È un parametro (molecola o caratteristica) naturale attraverso il quale è possibile identificare un processo fisiologico o patologico*. Nella comune pratica clinica è anche necessario che un biomarcatore sia accessibile con procedure non o poco invasive e deve avere un basso costo.

L'utilizzo appropriato dei biomarcatori può permettere di personalizzare la terapia in uno specifico paziente. Questo risulta di estrema importanza quando è riferito a pazienti con asma severo che sono refrattari o poco responsivi alle comuni terapie e che devono essere sottoposti a terapie biologiche di costo elevato. Potere essere in grado di identificare fenotipi di pazienti (mediante biomarcatori che, identificando specifici endotipi, identificano quel o quei *pattern* infiammatori più rappresentati in quello specifico paziente) che con alta probabilità risponderanno meglio ad una terapia biologica rappresenterebbe un importante passo avanti nel trattamento dell'asma severo.

Leucotrieni

Un primo esempio di terapia personalizzata, in questo caso non nell'asma severo, è quello riferito all'utilizzo degli antileucotrieni. Nella pratica clinica si identificano pazienti che meglio di altri rispondono agli antileucotrieni e talvolta si identificano pazienti che non rispondono.

A questi ultimi, empiricamente, questi farmaci non vengono somministrati mentre essi vengono somministrati con successo a pazienti *responders*. Questa strategia terapeutica *ex juvantibus* è un tipico esempio della identificazione di un endotipo nel quale, con riferimento al metabolismo dell'AA sopra accennato, fra i molteplici meccanismi patogenetici che generano il broncospasmo quello dei LT è fortemente rappresentato. Vari lavori dimostrano la possibilità di identificare la presenza di questo biomarcatore nelle urine (9), nel condensato dell'esalato bronchiale (*Exhaled Breath Condensate*, EBC) (9) e/o nell'espettorato indotto (10) di pazienti asmatici e questo permetterebbe la identificazione dei pazienti *responders* rispetto ai *non responders*. Visto il basso costo degli antileucotrieni e la pressoché assenza di effetti collaterali si preferisce in questo caso effettuare una “fenotipizzazione *ex juvantibus*”.

FeNO ed eosinofili

Il FeNO è ormai ampiamente dimostrato essere un biomarcatore di facile utilizzo essendo valutabile con metodiche non invasive e di basso costo. Esso correla con la conta degli eosinofili e con le concentrazioni di proteina cationica eosinofila nell'espettorato indotto. Per questi motivi, ormai da molti anni, è assunto come un affidabile biomarcatore di infiammazione eosinofila (11). Esso può essere utilizzato, insieme ad altri biomarcatori inclusa la conta degli eosinofili nell'espettorato indotto, come biomarcatore che segnala il non completo controllo dell'infiammazione in pazienti asmatici solo apparentemente controllati (6). Inoltre, è stato dimostrato che le misurazioni di FeNO hanno permesso di modificare la terapia in pazienti asmatici evitando l'insorgenza di riacutizzazioni. Questo è stato possibile non solo assumendo un valore assoluto di FeNO come *cut-off* (con valori compresi fra 12 e 30 ppb in differenti lavori), ma soprattutto valutando i valori di FeNO longitudinalmente nello stesso paziente (12). La

attendibilità del FeNO e la sua utilità come marcatore di infiammazione eosinofila è ancora più supportata dal fatto che la diretta conta degli eosinofili nell'espettorato indotto, pur risultando significativamente elevata nel corso delle riacutizzazioni, può permanere elevata fino a quattro settimane dalla esacerbazione anche durante trattamento con steroidi sistemici (13).

IL-5

L'IL-5 è fortemente coinvolta nello stimolare la differenziazione degli eosinofili e nel favorire il loro reclutamento nel sito dell'infiammazione (14).

È stato dimostrato alcuni anni fa dal nostro gruppo che pazienti affetti da asma intermittente, moderato e severo, ma anche gruppi di pazienti affetti da rinite allergica e dermatite atopica, mostravano una spiccata eterogeneità nel contesto dello stesso gruppo in termini di concentrazioni di IL-5 nel condensato dell'esalato bronchiale. Inoltre, era dimostrata, nel contesto dei pazienti asmatici, una correlazione fra dette concentrazioni di IL-5 e durata della malattia (15) a supporto della presenza di una importante variabilità di soggetti, caratterizzati con lo stesso biomarcatore, nel contesto del medesimo gruppo e con importanti ripercussioni sulla funzione respiratoria.

In accordo con queste osservazioni, è stato recentemente dimostrato in *trial* clinici randomizzati, che fra i pazienti sottoposti a terapia biologica con anticorpi anti-IL-5, la migliore risposta viene evidenziata in coloro che mostrano una spiccata eosinofilia (16).

È possibile quindi ipotizzare l'utilizzo delle stesse concentrazioni di IL-5 nell'espettorato indotto e/o nel condensato dell'esalato bronchiale, oltre che l'eosinofilia bronchiale e periferica, come biomarcatori per la selezione di pazienti che, meglio di altri, risponderanno alla terapia con anticorpi anti-IL-5.

IL-13 e periostina

L'IL-13 è prodotta dai linfociti Th2 ed è ormai diffusamente considerata un marker dell'immunità di tipo 2 (3, 17). È stato dimostrato che l'IL-13 è in grado di amplificare la iperreattività bronchiale (17) dimostrando quindi un suo importante ruolo nella patogenesi dell'asma in generale e nell'asma allergico in particolare. Basandosi sul concetto di endotipo e fenotipo sopra descritto, Woodruff et al. descrissero alcuni anni fa la possibilità di stratificare i pazienti asmatici in due sottogruppi: Th2-*high* e Th2-*low* in base all'espressione di IL-13 ed IL-5 (18). Sulla base di ciò, successivamente, vennero utilizzati i livelli di periostina sierica come biomarcatore utile ad identificare i pazienti asmatici Th2-*high* (19). La periostina infatti è una proteina della matrice extracellulare appartenente al gruppo delle fascicine, ma si trova anche all'interno della cellula agendo come attivatore della cellula stessa mediante legame al suo recettore presente sulla superficie cellulare. La periostina è ormai dimostrato essere una molecola *downstream* della IL-13 ed essa gioca un ruolo importante nella patogenesi dell'asma allergico (17). Per questi motivi la periostina rappresenta un importante biomarcatore che può essere utilizzato per selezionare pazienti con asma severo che verosimilmente risponderanno meglio di altri alla terapia biologica con anticorpi anti-IL-13. È stato infatti dimostrato che pazienti con livelli sierici di periostina superiori a 50 ng/mL sottoposti a terapia con anti-IL-13 per 12 settimane, mostrano valori di FEV₁ significativamente superiori ai pazienti sottoposti allo stesso trattamento, ma con livelli di periostina sierica inferiori a 50 ng/mL. Analoghe differenze significative sono dimostrate in termini di frequenza di riacutizzazioni (20) dimostrando quindi la potenziale utilità di questo biomarcatore nel selezionare i pazienti da sottoporre a terapia biologica con anticorpi anti-IL-13.

Fra i biomarcatori da utilizzare a questo scopo, si è dimostrata estremamente efficace la stessa IL-13.

È stato infatti dimostrato che in pazienti sottoposti a terapia con anticorpi anti-IL-13, in un periodo di osservazione di 24 settimane, coloro con concentrazioni di IL-13 nell'espettorato indotto superiori a 10 pg/mL mostravano significative differenze rispetto ai pazienti con con-

centrazioni di IL-13 inferiori a 10 pg/mL in termini di qualità della vita (ACQ-6 score) ed in termini di FEV₁ (21).

MicroRNA I microRNA (miRNAs) sono RNA formati approssimativamente da 22 nucleotidi che regolano l'espressione genica post-trascrizionale legandosi all'RNA target con conseguente degradazione dello stesso o inibizione della traduzione (22). Essi rappresentano quindi un ulteriore livello di controllo della regolazione della espressione genica.

È dimostrato che i miRNAs sono coinvolti nella patogenesi di varie patologie polmonari come il tumore polmonare, la broncopneumopatia cronica ostruttiva e l'asma (23).

Essi sono già utilizzati come biomarcatori nella caratterizzazione di alcune forme di tumore polmonare (23). Sebbene non ancora studiati nel dettaglio nell'asma bronchiale, alcuni studi dimostrano che essi sono espressi in cellule epiteliali bronchiali e che in soggetti asmatici non sottoposti a terapia steroidea 94 miRNAs sono espressi in modo differente rispetto a soggetti controllo. Inoltre, l'espressione di 91 di questi 94 miRNAs è influenzata dall'incubazione con IL-13 (22).

Alla luce di queste considerazioni, è verosimile ipotizzare che nel prossimo futuro i miRNAs potranno essere utilizzati come biomarcatori nella caratterizzazione di pazienti con asma severo.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Nonostante nel corso degli ultimi decenni i biomarcatori siano stati ampiamente studiati in relazione alla diagnosi, alla risposta alla terapia ed alla previsione delle riacutizzazioni dell'asma bronchiale, il loro utilizzo nella pratica clinica è ancora molto ridotto.

La letteratura fornisce dati molto incoraggianti circa la loro utilità nel *management* di questa complessa patologia ed è probabile che nel prossimo futuro essi saranno più diffusamente impiegati nei pazienti con asma bronchiale, specie se severo.

Il futuro della terapia dell'asma bronchiale sarà certamente quello di tipizzare fenotipicamente ed endotipicamente il paziente mediante l'utilizzo di biomarcatori e di personalizzare la terapia. Questa strategia permetterà un miglior successo nel trattamento dei pazienti con asma severo e, verosimilmente, ridurrà significativamente i costi.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Profita M, Albano GD, Riccobono L, et al. *Increased levels of Th17 cells are associated with non-neuronal acetylcholine in COPD patients*. Immunobiology 2014; 219: 392-401.
- (2) Erle DJ, Sheppard D. *The cell biology of asthma*. J Cell Biol 2014; 205: 621-631.
- (3) Pyasi K, Tufvesson E. *Evaluating the role of leukotriene-modifying drugs in asthma management: Are their benefits 'losing in translation'?* Pulm Pharmacol & Therapeutics 2016; 41: 52-59.
- (4) Furuta GT, Atkins FD, Lee NA, et al. *Changing roles of eosinophils in health and disease*. Ann Allergy Asthma Immunol 2014; 113: 3-8.
- (5) Kupczyk M, Haque S, Sterk PJ, et al. *Detection of exacerbations in asthma based on electronic diary data: results from the 1-year prospective BIOAIR study*. Thorax 2013; 68: 611-618.
- (6) Gagliardo R, La Grutta S, Chanez P, et al. *Non-invasive markers of airway inflammation and remodeling in childhood asthma*. Pediatr Allergy Immunol 2009;20: 780-790.
- (7) Collins FS, Varmus H. *A new initiative on precision medicine*. N Engl J Med 2015; 372: 793-795.
- (8) Muraro A, Lemanske RF, Hellings PW, et al. *Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis – PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*. J Allergy Clin Immunol 2016; 137: 1347-1358.
- (9) Syslová K, Böhmová A, Demirbağ E, et al. *Immunomagnetic molecular probe with UHPLC-MS/MS: a promising way for reliable bronchial asthma diagnostics based on quantification of cysteinyl leukotrienes*. J Pharm Biomed Anal 2013; 81- 82: 108-117.

- (10) Montuschi P, Santini G, Valente S, et al. *Liquid chromatography-mass spectrometry measurement of leukotrienes in asthma and other respiratory diseases*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2014; 964: 12-25.
- (11) de Graaf-int VC, Garrelds IM, Koenders S, et al.. *Relationship between nasal hyperreactivity, mediators and eosinophils in patients with perennial allergic rhinitis and controls*. Clin Exp Allergy 1996; 26: 903-908.
- (12) Petsky HL, Kew KM, Chang AB. *Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma*. Cochrane Database Syst Rev 2016;11: 507-516.
- (13) Bjerregaard A, Laing IA, Backer V, et al. *Clinical characteristics of eosinophilic asthma exacerbations*. Respirology 2017; 22: 295-300.
- (14) Mukherjee M, Sehmi R, Nair P. *Anti-IL-5 therapy for asthma and beyond*. World Allergy Organ J 2014; 7: 32-45.
- (15) Profita M, La Grutta S, Carpagnano E, et al. *Noninvasive methods for the detection of upper and lower airway inflammation in atopic children*. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 1068-1074.
- (16) Cabon Y, Molinari N, Marin G, et al. *Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials*. Clin Exp Allergy 2017; 47: 129-138.
- (17) Izuhara K, Ohta S, Ono J. *Using periostin as a biomarker in the treatment of asthma*. Allergy Asthma Immunol Res 2016; 8: 491-498.
- (18) Woodruff PG, Modrek B, Choy DE, et al. *T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotype of asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 388-395.
- (19) Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. *Lebrikizumab treatment in adults with asthma*. N Engl J Med 2011; 365: 1088-1098.
- (20) Hanania NA, Noonan M, Corren J, et al. *Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies*. Thorax 2015; 70: 748-756.
- (21) Piper E, Brightling C, Niven R, et al. *A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma*. Eur Respir J 2013; 41: 330-338.
- (22) Solberg OD, Ostrin EJ, Love MI, et al. *Airway epithelial miRNA expression is altered in asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2012;186: 965-974.
- (23) Alipoor SD, Adcock IA, Garssen J, et al. *The roles of miRNAs as potential biomarkers in lung diseases*. Eur J Pharmacol 2016; 701: 395-404.