

Tezepelumab decreases airway epithelial IL-33 and T2-inflammation in response to viral stimulation in patients with asthma

A. Sverrild, S. Cerps, J. J. Nieto-Fontarigo, S. Ramu, M. Hvidtfeldt, M. Menzel, J. Kearley, L. Uller J., M. Griffiths, J. R. Parnes, C. Porsbjerg

ORIGINAL ARTICLE - Asthma and Lower Airway Disease - *Allergy*. 2024;79:656-666 DOI: 10.1111/all.15918

Recensione a cura di

Dott.ssa Alessandra Marras

Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica

Università degli Studi di Cagliari

L'asma è una malattia eterogenea con diversi fenotipi e gradi di gravità. Tra il 5% e il 10% dei pazienti asmatici non raggiunge il controllo della malattia nonostante la terapia inalatoria massimale. Gli sviluppi terapeutici promettenti risiedono oggi negli anticorpi monoclonali che hanno come bersaglio specifiche citochine coinvolte nel processo infiammatorio dell'asma e che determinano un minor numero di esacerbazioni, un miglior controllo dei sintomi, un miglioramento della funzione polmonare e una minore necessità d'impiego di corticosteroidi orali. Bisogna considerare che la maggior parte delle esacerbazioni dell'asma sono scatenate da infezioni virali e che l'epitelio bronchiale è il sito principale di infezioni da parte dei virus respiratori. Negli asmatici esso sembra essere disregolato in risposta alla difesa antivirale. Alcuni studi hanno dimostrato una capacità difettosa delle cellule epiteliali bronchiali nel produrre interferon antivirali come l'IFN β in risposta alla stimolazione in vitro, influenzando negativamente quella che viene comunemente definita resistenza dell'ospite. Riguardo la lotta contro le infezioni, si ritiene infatti che la riduzione delle esacerbazioni asmatiche da parte dei farmaci T2-biologici si esprima come una migliore risposta dell'IFN epiteliale all'infezione virale. Inoltre, l'epitelio delle vie aeree sembra essere iperreattivo a fattori scatenanti come i virus, producendo un eccesso di citochine che orchestrano la risposta infiammatoria a valle, con conseguente compromissione della tolleranza dell'ospite nei confronti dei virus. Una piccola gamma di citochine epiteliali, in particolare le allarmine epiteliali, tra cui TSLP, IL-33 e IL-25, sembrano svolgere un ruolo chiave nell'infiammazione delle vie aeree nell'asma. Queste citochine vengono rilasciate in modo eccessivo in risposta a fattori scatenanti come i virus. La TSLP ha molteplici cellule bersaglio, tra cui le cellule dendritiche, le cellule T-helper (Th), le cellule linfoidi innate (ILC), gli eosinofili e i mastociti, e si ritiene che sia coinvolta nel determinare la malattia mediata sia dall'infiammazione T2 che da non-T2.

Tezepelumab è un anticorpo monoclonale che blocca l'interazione di TSLP con il suo recettore. Studi di fase II e III hanno dimostrato che tezepelumab ha ridotto il tasso annuale di esacerbazioni, migliorando la funzionalità polmonare e il controllo dei sintomi diminuendo l'iperreattività delle vie aeree nei pazienti con asma grave.

Tuttavia, non sono stati studiati i meccanismi alla base dell'effetto del blocco di TSLP sulle esacerbazioni dell'asma e il modo in cui tezepelumab influisce potenzialmente sulla resistenza dell'ospite e sulla tolleranza dell'ospite al virus. Sulla base della maggiore comprensione dell'importanza degli effetti infiammatori dell'infezione virale per lo sviluppo della malattia, è stato ipotizzato che il blocco di un importante interruttore dell'infiammazione T2 come TSLP, possa migliorare la tolleranza dell'ospite alla stimolazione virale.

Lo studio coinvolge colture di cellule epiteliali bronchiali (BEC) e liquido di lavaggio bronchiale-alveolare (BALF) di pazienti con asma non controllato che hanno partecipato allo studio UPSTREAM. Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha esaminato gli effetti di un trattamento di 12 settimane con tezepelumab (700 mg I.V) (n=13) versus placebo (n = 13), valutando l'iperreattività e l'infiammazione delle vie aeree, includendo una broncoscopia al basale e dopo il trattamento in pazienti con asma.

Per lo studio clinico sono stati reclutati in totale 39 pazienti. Il BALF è stato raccolto da tutti i pazienti e analizzato in cieco. Un sottostudio in vitro è stato aggiunto al protocollo dopo l'inclusione di 13 pazienti, lasciando che le BEC di 26 pazienti fossero incluse prima e dopo il trattamento (n = 13 placebo e n = 13 tezepelumab). Le BEC ottenute prima e dopo il trattamento con tezepelumab e placebo sono state immediatamente espanso in terreno di crescita epiteliale bronchiale, poi congelate. Successivamente sono state esposte ad infezione virale mimica poly(I:C) (acido policitidilico, immunostimolante utilizzato per simulare infezioni virali) o infettate da rhinovirus (RV). L'analisi del rilascio di proteine nei surnatanti (le allarmine, le citochine T2 e pro-infiammatorie, l'IFN β , IFN λ) delle colture cellulari delle BEC e del BALF è stata eseguita mediante metodica ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) prima e dopo la stimolazione.

Nell'analisi statistica, per il confronto a coppie è stato utilizzato il t-test di Wilcoxon a due code. Sia per il trattamento con placebo che con tezepelumab è stato eseguito un test U di Mann-Whitney. Tra trattamento non stimolato e poli (I:C) o rhinovirus, è stato eseguito un test U di Mann-Whitney. Un valore p <0.05 è stato considerato significativo.

In primo luogo, sono stati esaminati gli effetti del trattamento con tezepelumab sul rilascio da parte delle BEC delle allarmine IL-33 e TSLP. L'espressione genica di IL-33 è risultata ridotta sia nelle BEC non stimolate sia in quelle stimolate con poly (I:C) dei pazienti trattati con tezepelumab rispetto al basale. Non è stata invece osservata alcuna variazione di espressione genica e dei livelli proteici di IL-33 nelle BEC dei pazienti trattati con placebo.

La stimolazione con rhinovirus ha causato solo un lieve aumento del rilascio di proteine IL-33; in questo gruppo, nei pazienti sottoposti a trattamento con tezepelumab è stata evidenziata una tendenza alla riduzione dei livelli di IL-33 rispetto al placebo.

In accordo con questi dati, nel BALF è stata evidenziata una riduzione netta dei livelli di IL33 nei pazienti trattati dopo 12 settimane con tezepelumab rispetto al placebo

Secondariamente, sono stati esaminati gli effetti del trattamento con tezepelumab sul rilascio da parte delle BEC di citochine T2 (in particolar modo IL-4 e IL-13), aumentate dalla stimolazione poly (I:C) e da rinovirus a livello basale: è stata evidenziata una tendenza alla loro riduzione dopo trattamento nel gruppo stimolato da virus (si suppone che altre cellule differenti dall'epitelio bronchiale siano più coinvolte nella produzione di queste citochine). Valutando i pazienti stratificati per conta di eosinofili nel sangue, il tezepelumab ha ridotto il rilascio delle citochine T2 solo nel gruppo con alto tasso eosinofilo.

In considerazione della possibilità che TSLP possa avere ruoli multipli nello sviluppo dell'infiammazione delle vie aeree, compresa la neutrofilia, sono stati inoltre esaminati gli effetti di tezepelumab sul rilascio di IL-17A, IL-6, TNF- α : vi è stata solo una riduzione statisticamente significativa nel rilascio dell'interleuchina-17A indotto da poly (I:C), al contrario di un aumento di IL-6 indotto da RV nei pazienti trattati vs placebo. Inoltre, Tezepelumab non ha influito sulla resistenza dell'epitelio bronchiale al virus. Infatti, sia la stimolazione con poly (I:C) che l'infezione da RV hanno indotto il rilascio di IFN β a livello epiteliale, senza riduzione dopo trattamento.

Infine, sono da considerare anche gli effetti di tezepelumab sulle molecole di riconoscimento virali PRR (TLR3, MDA5, and RIG-I): si è visto, infatti, che tezepelumab diminuisce selettivamente ed esclusivamente l'espressione di RIG-I da parte delle BEC in risposta alla stimolazione di poli (I:C).

E' stato perciò dimostrato che il blocco della segnalazione di TSLP con tezepelumab nei pazienti con asma non controllata e iperresponsività delle vie aeree si manifesta tramite una riduzione dell'allarmina IL-33 nel BALF. Per contro, la resistenza dell'epitelio ospite al virus è rimasta invariata, senza alcun effetto né sul rilascio di IFN- β né sulla carica virale totale, suggerendo una segnalazione antivirale intatta dopo il trattamento.

I dati attuali non supportano quindi la possibilità che il blocco di TSLP possa aumentare il rischio di infezioni.

Globalmente possiamo affermare che il presente studio dimostra che le cellule epiteliali bronchiali prelevate da pazienti in trattamento con tezepelumab hanno mostrato livelli ridotti di citochine T2 (IL-4, IL-13) e dell'allarmina IL-33 in risposta agli stimoli virali, mentre non vi è stata alcuna alterazione nel rilascio di IFN β indotto dai virus. In conclusione, questi nuovi dati suggeriscono che il blocco di TSLP stabilizza la risposta immunitaria dell'epitelio bronchiale ai virus, spiegando in parte l'effetto di tezepelumab sulle esacerbazioni dell'asma.