

## Tezepelumab in patients with allergic and eosinophilic asthma

Caminati M, Buhl R, Corren J, Hanania NA, Kim H, Korn S, Lommatzsch M, Martin N, Matucci A, Nasser SM, Pavord ID, Domingo C. Tezepelumab in patients with allergic and eosinophilic asthma. *Allergy*. 2024 May;79(5):1134-1145. doi: 10.1111/all.15986. Epub 2023 Dec 26.

*Revisione a cura di Marta Giovanna Chessa, Scuola di Specializzazione in Allergologia ed Immunologia Clinica – Università degli Studi di Cagliari*

L'asma è una malattia eterogenea che comunemente è determinata da un'inflammatione allergica e/o eosinofila. Essa rappresenta il fenotipo più comune delle forme gravi: si caratterizza per livelli elevati di IgE specifiche ad allergeni o per test di ipersensibilità immediata positivi. Un altro fenotipo comune di asma grave è quello eosinofilo (intrinseco), definito da una conta di eosinofili nel sangue di almeno 300 cellule/ $\mu$ L. La maggior parte dei farmaci biologici approvati per l'asma grave sono anticorpi monoclonali che agiscono in maniera selettiva sui diversi componenti della cascata infiammatoria. Il "tezepelumab" è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega specificamente alla linfopoietina stromale timica (TSLP). Questa è prodotta dall'epitelio delle vie aeree in risposta a stimoli ambientali e pro-infiammatori. Dopo il suo rilascio facilita la presentazione dell'antigene da parte delle cellule dendritiche alle cellule T naive, accelerando la differenziazione di queste in cellule in Th2; queste, a loro volta, producono IL-4, IL-5 e IL-13, portando alla maturazione delle cellule B, alla degranolazione dei mastociti, all'eosinofilia delle vie respiratorie, l'ipersecrezione di muco da parte delle cellule caliciformi mucipare ed alla contrazione delle cellule muscolari lisce con conseguente iperreattività bronchiale. Lo scopo di questa revisione è stato esaminare l'efficacia e la modalità d'azione del tezepelumab nei pazienti con asma allergica, asma eosinofilo ed in quei pazienti con entrambi i fenotipi, utilizzando i dati pubblicati da studi randomizzati controllati (PATHWAY di fase 2 e NAVIGATOR di fase 3) per 52 settimane rispetto al placebo. In questi studi sono stati inclusi pazienti con sensibilizzazione ad uno specifico aeroallergene perenne. Nello studio PATHWAY, si è dimostrata la riduzione delle esacerbazioni dal 73% nel gruppo a basso dosaggio (70 mg ogni 4 settimane) all'80% nel gruppo a dose media (210 mg ogni quattro settimane). Si è vista inoltre una riduzione dell'80% di quelle che hanno richiesto l'ospedalizzazione o una visita al pronto soccorso. Nei pazienti con asma allergica, PATHWAY e NAVIGATOR, hanno dimostrato miglioramenti nella funzione polmonare.

In uno studio in doppio cieco controllato con pazienti con allergia ai gatti (CATNIP) il tezepelumab combinato con immunoterapia sottocutanea con allergeni (SCIT) ha dimostrato una riduzione prolungata e progressiva delle IgE rispetto al placebo. Inoltre, la trascrizione del gene che codifica per la triptasi alfa/beta 1 (*TPSAB1*) si è ridotta in questi pazienti rispetto a quelli che hanno ricevuto solo SCIT, dimostrando una funzione diretta sui mastociti.

In uno studio di fase 1 con pazienti stimolati tramite inalazione di allergeni, il tezepelumab

somministrato alla dose di 700 mg ogni 4 settimane per 3 mesi ha ridotto la broncoostrizione indotta da allergeni in fase precoce (0–2 h) e in fase tardiva (3–7 h), dimostrando una diminuzione del 34% del FEV1 durante la risposta tardiva, rispetto a quella con placebo, al 42esimo giorno ( $p = 0.09$ ). Ha inoltre ridotto significativamente la conta eosinofila e i livelli di FeNO e ha aumentato significativamente la concentrazione di metacolina necessaria per ridurre il FEV1 del 20%, indicativo di una riduzione dell'iperreattività.

La TSLP è però anche un attore chiave nella risposta immunitaria eosinofila (non allergica) dell'asma. L'esposizione a virus, batteri, inquinanti atmosferici, fumo di sigaretta e altri insulti induce il rilascio dall'epitelio delle vie aeree di TSLP che attiva le cellule linfoidi innate di tipo 2 (ILC2s). Queste producono IL-5 e IL-13, che portano a eosinofilia, produzione di FeNO, ipersecrezione di muco e iperreattività bronchiale. La TSLP può quindi avere effetti diretti sugli eosinofili, promuovendo la loro vitalità e il loro reclutamento sul tessuto delle vie aeree. Questi studi confermano dunque l'impatto del trattamento sulla risposta immunitaria eosinofila. Questo è stato confermato anche nello studio di broncoscopia di fase 2 (CASCADE) di pazienti con asma da moderato a grave trattati con tezepelumab rispetto al placebo, nel quale sono state registrate riduzioni della conta degli eosinofili nel sangue e di quelli submucosali delle vie aeree, dei livelli di FeNO, IL-5, IL-13 e della neurotossina plasmatica derivata dagli eosinofili. In un'analisi esplorativa dello stesso studio il tezepelumab ha inoltre ridotto i punteggi del plug di muco (calcolato come numero di segmenti polmonari con almeno un tappo di muco) rispetto al placebo. Tuttavia, l'efficacia di tezepelumab nei pazienti non allergici e non eosinofili potrebbe essere dovuta agli effetti sulle cellule sensibili alla TSLP che agiscono oltre le classiche cellule Th2, IgE e vie eosinofile. È stato dimostrato che la TSLP promuove l'infiammazione mediando l'attivazione e il dialogo tra i mastociti e le cellule muscolari lisce delle vie aeree. L'iperreattività (AHR) è correlata all'aumento della contrattilità. Di conseguenza, la capacità del tezepelumab di ridurre l'AHR al mannitolo e alla metacolina è coerente con il fatto che tezepelumab riduce l'attivazione delle cellule muscolari lisce e dei mastociti nelle vie aeree.

In conclusione, il fatto che siano coinvolte più vie infiammatorie, aumenta la probabilità che il paziente abbia una risposta clinica benefica e consente ad una più ampia popolazione di pazienti di giovare del trattamento. Questo indica che il tezepelumab è oggi un'ottima arma terapeutica per affrontare le sfide che si presentano durante la gestione di pazienti con asma grave che possono essere idonei a molteplici trattamenti biologici e il cui fenotipo dell'asma può evolvere nel tempo.