

Biologics and airway remodeling in asthma: early, late, and potential preventive effects

Varricchi G, Poto R, Lommatzsch M, Brusselle G, Braido F, Virchow JC, Canonica GW. *Biologics and airway remodeling in asthma: early, late, and potential preventive effects. Allergy. 2025 Feb;80(2):408-422. doi: 10.1111/all.16382. PMID: 38340853; PMCID: PMC11804314.*

Recensione a cura di Laura Stigliano, specializzanda in Allergologia e Immunologia Clinica presso l'Università degli Studi di Napoli Federico II

L'articolo rappresenta un contributo di assoluto rilievo nell'evoluzione concettuale del trattamento dell'asma, spostando l'attenzione dal semplice controllo dei sintomi alla possibilità di intervenire sui meccanismi patogenetici responsabili del rimodellamento delle vie aeree.

Tradizionalmente considerato un segno di danno strutturale irreversibile, il rimodellamento bronchiale rappresenta oggi un target terapeutico sempre più realistico grazie all'introduzione dei farmaci biologici, considerati *Disease-Modifying Anti-Asthmatic Drugs* (DMAADs). Il lavoro propone una classificazione innovativa degli effetti dei biologici in tre fasi temporali: effetti precoci, effetti tardivi ed effetti preventivi, fornendo una chiave di lettura innovativa per comprendere l'evoluzione temporale dell'efficacia terapeutica dei biologici. Questi effetti sono stati documentati per tutti i principali biologici approvati, tra cui anti-IgE, anti-IL-5, anti-IL-5R α , anti-IL-4R α e anti-TSLP.

Gli effetti precoci si verificano nelle prime settimane di trattamento e sono principalmente legati alla rapida soppressione dell'infiammazione di tipo 2, con conseguente miglioramento della funzionalità polmonare e riduzione delle riacutizzazioni.

Gli effetti tardivi rappresentano la modulazione progressiva delle alterazioni strutturali bronchiali che, in passato, venivano considerate irreversibili. In particolare, vengono evidenziati dati derivanti da modelli preclinici, studi *in vivo* e recenti trial clinici che suggeriscono la possibilità di ridurre lo spessore della membrana basale reticolare, l'iperplasia della muscolatura liscia bronchiale, il *mucus plugging*, la deposizione di matrice extracellulare e l'angiogenesi flogistica.

Ancora più innovativa è l'ipotesi degli effetti preventivi, ovvero la possibilità di prevenire l'instaurarsi del rimodellamento attraverso un utilizzo precoce dei biologici in pazienti selezionati, concetto che apre nuovi orizzonti nella gestione dell'asma moderato-severo e potrebbe modificare le future indicazioni terapeutiche.

Di interesse è la disamina delle più recenti tecniche di imaging funzionale (HRCT, MRI, *functional respiratory imaging*) che stanno progressivamente consentendo di valutare in modo non invasivo le alterazioni morfologiche bronchiali, rappresentando strumenti promettenti per i futuri studi clinici.

L'articolo propone inoltre una rassegna dei principali trial clinici in corso (come ATLAS, BURAN, FUNLUM, VESTIGE) che valuteranno in modo prospettico l'effetto dei biologici sul rimodellamento bronchiale, sia in termini di regressione che di prevenzione.

In conclusione, questo lavoro rappresenta un punto di svolta nella comprensione dell'evoluzione del trattamento dell'asma, proponendo una visione *disease-modifying* dei biologici, non solo limitata al controllo della flogosi ma estesa alla possibilità di prevenire o invertire le alterazioni strutturali delle vie aeree. L'integrazione di biomarcatori predittivi e tecnologie di imaging avanzato potrebbe, in prospettiva, consentire di identificare precocemente i pazienti a rischio di rimodellamento, ottimizzando la scelta e il timing dei farmaci biologici.