

Vascular remodeling in asthma: from mechanisms to precision medicine

Poto R, Chan R, Lagnese G, Portacci A, Varricchi G. Vascular remodeling in asthma: from mechanisms to precision medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2026 Aug;26(4):321-330. doi: 10.1097/ACI.0000000000001164.

Recensione a cura di Raffaele Brancaccio, Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica, S.C. di Dermatologia, AUSL - I.R.C.C.S. Arcispedale "Santa Maria Nuova", Reggio nell'Emilia.

L'*airway remodeling* rappresenta una componente fondamentale della progressione dell'asma e comprende alterazioni persistenti della struttura bronchiale, quali danno epiteliale, fibrosi subepiteliale, ipertrofia e iperplasia della muscolatura liscia, iperplasia delle cellule caliciformi, *mucus plugging* e modificazioni della vascolarizzazione delle vie aeree. In questa revisione, gli autori analizzano il ruolo del *vascular remodeling*, proponendolo non come semplice conseguenza della flogosi cronica delle vie aeree, ma come elemento biologicamente attivo e clinicamente rilevante nella patogenesi dell'asma bronchiale.

L'angiogenesi bronchiale è caratterizzata da neoformazione vascolare, aumento della densità microvascolare e della permeabilità endoteliale. Queste alterazioni favoriscono edema della parete bronchiale, essudazione plasmatica, *homing* delle cellule infiammatorie e diffusione locale dei mediatori flogistici. Ne derivano ispessimento delle vie aeree, alterazioni del rapporto ventilazione-perfusione e possibile limitazione persistente del flusso aereo. Parallelamente, la disfunzione del sistema linfatico può compromettere il drenaggio dei fluidi interstiziali e la rimozione dei mediatori infiammatori, contribuendo alla persistenza dell'edema e della flogosi tissutale.

Un elemento di particolare interesse è l'integrazione tra disfunzione della barriera epiteliale, attivazione immunitaria e plasticità endoteliale. Le allarmine epiteliali, in particolare *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) e interleuchina(IL)-33, possono collegare l'esposizione ad allergeni, virus, batteri, inquinanti e stress meccanico all'attivazione di *pathways* angiogenici. Il *vascular remodeling* deriva inoltre dalla complessa interazione tra cellule endoteliali, eosinofili, mastociti, neutrofili, macrofagi e cellule strutturali. Queste popolazioni rilasciano *vascular endothelial growth factors* (VEGFs), angiopoietina-2, angiogenina, proteasi e altri mediatori capaci di

promuovere neoformazione vascolare, instabilità endoteliale, aumento della permeabilità e disfunzione linfatica.

Gli autori evidenziano come tali processi non siano uniformemente distribuiti nei diversi endofenotipi dell'asma. Sebbene l'angiogenesi sia stata tradizionalmente associata all'infiammazione eosinofila *type 2-high*, un *vascular remodeling* rilevante può essere presente anche nell'asma a fenotipo misto, nell'asma neutrofilico e nelle forme *type 2-low*. Da questa osservazione deriva il concetto di *vascular phenotyping*, potenzialmente utile nei pazienti che presentano sintomi persistenti, riacutizzazioni o compromissione funzionale nonostante un apparente controllo dell'infiammazione.

La traduzione clinica di questo modello richiede tuttavia biomarcatori riproducibili e validati. VEGFs, angiopoietina-2 e angiogenina rappresentano candidati promettenti, ma la loro limitata specificità rende improbabile un impiego isolato. Più interessante appare un approccio integrato che combini mediatori circolanti e *imaging-derived vascular indices*. La tomografia computerizzata quantitativa può documentare spessore della parete bronchiale, *air trapping* e fenotipi strutturali, mentre tecniche avanzate, quali imaging perfusionale e risonanza magnetica con xenon-129 iperpolarizzato, possono fornire informazioni funzionali sulle alterazioni della ventilazione e della perfusione.

Sul piano terapeutico, i glucocorticoidi inalatori possono ridurre parzialmente la vascolarizzazione e la permeabilità endoteliale attraverso la soppressione dei mediatori proangiogenici. Tuttavia, gli effetti dei biologici sull'*airway remodeling* rimangono eterogenei. Particolare interesse riveste il blocco delle allarmine epiteliali (TSLP, IL-33), potenzialmente capace di interferire con segnali posti a monte dei *pathways* infiammatori e angiogenici.

In questo contesto, gli autori propongono il concetto di *vascular normalization*, inteso non come soppressione indiscriminata dell'angiogenesi, ma come ripristino dell'integrità endoteliale, riduzione della permeabilità patologica e recupero di una microarchitettura vascolare funzionale, preservando i fisiologici processi di riparazione tissutale.

Nel complesso, l'articolo offre una visione aggiornata e multidimensionale dell'*airway remodeling*, collocando il *vascular remodeling* all'interno dei moderni paradigmi di medicina di precisione e *disease modification*. L'integrazione tra biomarcatori e

imaging potrebbe consentire di identificare il rimodellamento vascolare come possibile *treatable trait*. Rimangono tuttavia necessari studi longitudinali per stabilire se la modificazione di questi parametri si associ alla prevenzione del declino funzionale e al raggiungimento di una duratura *structural remission*.