

Biologiniai žymenys astmos diagnostikoje ir gydyme: nuo teorijos iki praktikos

BIOMARKERS IN ASTHMA DIAGNOSIS AND TREATMENT:
FROM THEORY TO PRACTICE

ERNESTA PRANSKAITYTĖ, LAURA MALINAUSKIENĖ
VU MF Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Astma yra heterogeniška kvėpavimo takų liga, kuriai gydyti svarbu nustatyti jos endotipą. Biologiniai žymenys tampa reikšminga priemone tikslinei diagnostikai ir gydymui. **Tyrimo tikslas.** Apžvelgti pagrindinius biologinius žymenis, siejamus su astmos endotipais, pabrėžiant 2 tipo ir ne 2 tipo uždegimo skirtumus bei naujus molekulinis taikinius. **Tyrimo metodai.** Atlikta sisteminė literatūros analizė, naudojant „PubMed“, „Scopus“ ir „Google Scholar“ duomenų bazes. Į analizę įtrauktos 2020–2024 m. publikacijos. **Rezultatai.** Nustatyta, kad eozinofilų kiekis periferiniame kraujyje, azoto oksido frakcija iškvėpiamame ore (FeNO), imunoglobulinas E (IgE) bei mikroRNR (miRNR) raiška gali būti naudingi diferencijuojant astmos fenotipus. Tokie žymenys kaip periostinas, YKL-40 ir galektinas-10 laikomi perspektyviais, ypač tais atvejais, kai tradiciniai indikatoriai yra riboti. Skirtingų eozinofilų potipių miRNR raiškos profiliai (pvz., miR-185-5p, miR-21-5p) gali būti naudojami kaip galimi endotipo prognozavimo įrankiai. **Išvados.** Biologinių žymenų integracija į astmos valdymą gali padėti individualizuoti gydymą. Vis dėlto šiam tikslui pasiekti būtinas šių žymenų klinikinis validavimas ir tolesnė perspektyvių žymenų paieška, taikant multiomikos metodus.

Reikšminiai žodžiai: astmos endotipai, biologiniai žymenys, miRNR, eozinofilai, individualizuotas gydymas.

Summary. Asthma is a heterogeneous airway disease that requires endotype-based management. Biomarkers are becoming essential for targeted diagnosis and treatment. **Aim of the study.** To review key biomarkers associated with asthma endotypes, emphasizing differences between type 2 and non-type 2 inflammation and emerging molecular targets. **Methods.** A systematic literature review was conducted using PubMed, Scopus, and Google Scholar databases, covering publications from 2020 to 2024. **Results.** Eosinophil counts, fractional exhaled nitric oxide (FeNO), immunoglobulin E (IgE), and micro ribonucleic acid (miRNA) expression profiles help differentiate asthma phenotypes. Periostin, YKL-40, and galectin-10 show promise as alternative biomarkers. Differential expression of eosinophil subtype-specific miRNAs (e.g., miR-185-5p, miR-21-5p) may aid endotype prediction. **Conclusions.** Incorporating biomarkers into asthma management could enhance personalized treatment. Clinical validation and further identification using multi-omics approaches are essential.

Keywords: asthma endotypes, biomarkers, miRNA, eosinophils, personalized treatment.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1695>

IVADAS

Astma – tai lėtinė, uždegiminė kvėpavimo takų liga, kuria visame pasaulyje serga daugiau nei 260 mln. žmonių [1]. Tyrimų duomenimis, iki 10 proc. pacientų serga sunkia astma, kuriai gydyti būtinos didelės įkvėpiamųjų gliukokortikosteroidų (GKS) dozės arba sisteminiai GKS [2]. Reikšmingas proveržis sunkios astmos gydyme įvyko pradėjus taikyti biologinę terapiją. Daugeliui astmos pacientų prieinami įvairūs gydymo metodai, tačiau ne visi į juos reaguoja, o atsako stiprumas – labai nevienodas [3]. Individualizuotos medicinos eroje ypač svarbu pritaikyti gydymą pagal konkretaus paciento ligos fenotipą ir endotipą. Dėl šios priežasties aktyviai ieškoma kiekvienam endotipui specifinių žymenų, nors daugeliu atvejų jų reikšmė sudėtingame astmos patogenezės mechanizme yra nepakankamai aiški [4]. Šiame straipsnyje apžvelgiama

astmos patogenezė, šiuo metu klinikinėje praktikoje taikomi biologiniai žymenys bei jiems skirta tikslinė terapija.

METODAI

Atlikta literatūros apžvalga, naudojant „PubMed“, „Scopus“ ir „Google Scholar“ duomenų bazes. Pagrindiniai atrankos kriterijai: publikacijos atitikimas astmos endotipų ir biologinių žymenų tematikai, kalba (anglų arba lietuvių) ir šaltinio patikimumas. Iš viso peržiūrėta daugiau nei 60 publikacijų, iš kurių 28 šaltiniai atrinkti kaip metodologiškai svarbiausi ir tematiškai aktualiausi.

SUNKIOS ASTMOS ENDOTIPAI

Pagal vyraujančią uždegimo patogenezės kelią sunki astma skirstoma į T2 kvėpavimo takų uždegimo (angl.

Th2 high) ir ne T2 kvėpavimo takų uždegimo (angl. *Th2 low*) endotipus. Už 2 tipo uždegimo vystymąsi atsakingos tiek įgimtojo, tiek įgytojo imuniteto ląstelės. 2 tipo uždegimas formuojasi dalyvaujant 2 tipo įgimtosioms limfoidinėms ląstelėms (ILC2) ir T2 limfocitams pagalbininkams (Th2). Šias ląsteles aktyvina citokinai, vadinamieji aliarminkai: interleukinas-33 (IL-33), IL-25 ir užkrūčio stromos limfopoetinas (TSLP). Aktyvuoti Th2 limfocitai išskiria uždegiminius citokinus: IL-4, IL-5 ir IL-13. Šie citokinai skatina eozinofilų aktyvaciją, migraciją ir išgyvenamumą, putliųjų ląstelių aktyvaciją bei padidina imunoglobulino E (IgE) gamybą. Taip pat jie lemia padidėjusią gleivių gamybą bei azoto oksido frakcijos išskiepamame ore (FeNO) padidėjimą, o tai sukelia kvėpavimo takų epitelio pokyčius, skatina taurinių ląstelių diferenciaciją ir gleivių kamščių susidarymą [4, 5].

Esant T2 uždegimui, nustatomas padidėjęs eozinofilų kiekis kraujyje, skrepliuose ir audiniuose, taip pat padidėję citokinų IL-5 ir IL-13, bendro IgE, periostino, eotaksino ir FeNO kiekiai [6]. Klinikinėje praktikoje, siekiant nustatyti astmos uždegimo endotipą bei parinkti tinkamiausią gydymą, taikomi eozinofilų kiekio nustatymo kraujyje ir skrepliuose bei FeNO matavimo tyrimai.

T2 kvėpavimo takų uždegimo endotipas būdingas skirtingiems klinikiniais astmos fenotipams, pvz., sunkiai alerginei eozinofilinei astmai ir sunkiai nealerginei eozinofilinei astmai. Nors šių klinikių fenotipų patogenezė grindžiama tuo pačiu mechanizmu, ligos tarpusavyje skiriasi uždegimo mediatoriais, klinikiu vaizdu bei atsaku į gydymą [7]. 1 lentelėje pateikiamas šiuo metu T2 astmai gydyti skiriamų biologinės terapijos vaistų sąrašas ir jų poveikis astmos uždegiminiams žymenims.

Ne T2 uždegimo mechanizmas vis dar nėra pakankamai aiškus. Šiuo atveju uždegimas nepriklauso nuo Th2

limfocitų aktyvacijos, o yra medijuojamas Th1 ir (arba) Th17 limfocitų. Naiviųjų T limfocitų diferenciacija į Th17 limfocitus yra nulemta daugybės įvairių citokinų, tokių kaip IL-6, transformuojančio augimo veiksnio B, IL-1B, IL-21 ir IL-23. Th17 limfocitai gamina IL-17 citokinus, kurie skatina kvėpavimo takų epitelio ląsteles išskirti neutrofilų chemokinus (CXCL1, CXCL8), todėl neutrofilai migruoja į kvėpavimo takus. IL-17 taip pat skatina IL-6 sekreciją, kuris, savo ruožtu, skatina naiviųjų T limfocitų diferenciaciją į Th17 limfocitus ir palaiko neutrofilinį uždegimą. Pagal skreplių mikroskopijos rezultatus ne T2 uždegimas skirstomas į neutrofilinį ir paucigranulocitinį, kai skrepliuose nenustatoma padidėjusi imuninė ląstelių infiltracija [8]. Klinikinėje praktikoje naudingiausias diagnostikos rodiklis šiam astmos endotipui nustatyti yra padidėjusių T2 uždegiminei astmai būdingų biologinių žymenų reikšmių nebuvimas. Dėl šios priežasties išlieka būtinybė identifikuoti specifinius biologinius žymenis, kurie padėtų tiksliau nustatyti ne T2 uždegimo astmos endotipą ir pritaikyti tikslinį gydymą. Anksčiau manyta, kad ne T2 uždegimas sudaro iki 10 proc. sunkios astmos atvejų, tačiau, remiantis naujausiais duomenimis, šis skaičius gali siekti vos apie 2 proc. [9]. Kliniškai ne T2 uždegimas dažniau siejamas su nutukimu, rūkymu ir ligos pradžia vyresniame amžiuje, o pacientams būdingas prastas atsakas į gydymą GKS [10].

Astmos endotipas laikui bėgant gali kisti, priklausomai nuo įvairių veiksnių, tokių kaip amžius, aplinkos poveikis arba gyvenimo būdas. Vienas pavyzdžių – asmenims, kuriems anksčiau buvo nustatytas T2 uždegimo endotipas, dėl senėjimo, imuninės sistemos pokyčių arba kitų vidinių bei išorinių veiksnių gali išsivystyti ne T2 tipo uždegimas. Išoriniai veiksniai, tokie kaip rūkymas arba kenksmingas aplinkos poveikis, taip pat metaboliniai arba gyvenimo būdo pokyčiai, gali skatinti ne T2 uždegiminės reakcijos vystymą-

1 lentelė. Biologinės terapijos poveikis astmos biologiniams žymenims ir gero atsako kriterijai (pagal Lindsley ir kt.) [4]

Biologinė terapija	Veikimo mechanizmas	Kraujo eozinofilai	Skreplių eozinofilai	FeNO	Serumo IgE	Gero atsako kriterijai
Omalizumabas	Anti-IgE	↓	↓↓	↓	↓↓	Alerginė astma, padidėjęs eozinofilų kiekis kraujyje, padidėjęs FeNO, padidėjęs periostino kiekis
Mepolizumabas	Anti-IL-5	↓↓	↓↓	↓	ND	Padidėjęs eozinofilų, eozinofilų neurotoksino kiekis kraujyje, mažesnis kūno masės indeksas, nosies polipozė, mažesnė sisteminių GKS dozė
Reslizumabas	Anti-IL-5	↓↓	↓↓	↓	ND	Suaugusiųjų astma
Benralizumabas	Anti-IL-5R	↓↓	↓↓	↔	ND	Padidėjęs eozinofilų kiekis kraujyje, dažnesni astmos paūmėjimai, geriamųjų GKS vartojimas, nosies polipai, prasta plaučių funkcija
Dupilumabas	Anti-IL-4Rα	↑	↓	↓↓	↓↓	Padidėjęs eozinofilų kiekis kraujyje, padidėjęs FeNO
Tezepelumabas	Anti-TSLP	↓↓	↓↓	↓	↓↓	Prasta plaučių funkcija, galimas atsakas gydant ne 2 tipo uždegiminę astmą

Anti-IgE – antikūnai prieš imunoglobuliną E; anti-IL-4Rα – antikūnai prieš interleukino-4 receptorius α; anti-IL-5 – antikūnai prieš interleukiną-5; anti-IL-5R – antikūnai prieš interleukino-5 receptorius; anti-TSLP – antikūnai prieš užkrūčio stromos limfopoetiną; FeNO – azoto oksido frakcija išskiepamame ore; GKS – gliukokortikosteroidai; IgE – imunoglobulinas E; IL – interleukinas; ND – nėra duomenų.

Pulmonologija ir alergologija

si [11]. Toks endotipo pokytis gali turėti įtakos gydymo veiksmingumui: T2 tipo astma įprastai gerai reaguoja į gydymą GKS bei biologine terapija, o ne T2 tipo astma dažnai yra atspari šiems gydymo būdams. Supratimas, kad astmos endotipas nėra nekintantis, ypač svarbus skiriant individualizuotą gydymą. Jei paciento astmos kontrolė blogėja, būtina iš naujo įvertinti astmos biologinius žymenis, siekiant pritaikyti tinkamą gydymą ir užtikrinti geresnę ligos kontrolę [12].

EOZINOFILAI

Eozinofilai įprastai sudaro mažiau nei 5 proc. periferinio kraujo leukocitų, tačiau vykstant 2 tipo uždegiminei reakcijai, jų gamyba reikšmingai suintensyvėja ir jie tampa svarbiausiomis efektorinėmis uždegiminio atsako ląstelėmis [13]. Įvairių alerginių ligų atveju periferiniame kraujyje cirkuliuojantys eozinofilai nesuaktyvėja ir nepradeda degranuliacijos, kol nepatenka į tikslinius audinius. Prouždegiminiai chemokinaai, ypač eotaksinaai (CCL11, CCL24 ir CCL26), gaminami bronchų epitelio ląstelių ir fibroblastų, dalyvauja reguliuojant eozinofilų migraciją ir kaupimąsi kvėpavimo takuose [14]. Kvėpavimo takuose aktyvuoti eozinofilai išskiria įvairias citotoksines medžiagas, tokias kaip eozinofilų peroksidazė (EPX), pagrindinis bazinis baltymas (MBP), eozinofilų neurotoksinas (EDN) bei eozinofilų katijoninis baltymas (ECP) [15, 16]. Eozinofilų savybė gaminti reaktyviasias deguonies formas ir išskirti citotoksines medžiagas yra vienas svarbiausių jų audinius pažeidžiančio poveikio veiksmų. Kvėpavimo takų eozinofilija yra susijusi su prastesne plaučių funkcija ir didesne astmos paūmėjimų rizika, o didesnis eozinofilų kiekis kraujyje koreliuoja su padidėjusia astmos pacientų mirties rizika [17, 18].

Absoliutus eozinofilų kiekis kraujyje šiuo metu naudojamas tiek astmos endotipui nustatyti, tiek kaip periferinis biologinis žymuo, padedantis priimti sprendimus dėl gydymo krypties, nukreiptos į konkretų T2 uždegimo kelią. Eozinofilų kiekio kraujyje tyrimas yra paprastas, nebrangus ir minimaliai invazyvus, todėl šiuo metu laikomas pagrindiniu metodu astmos endotipui vertinti. 2 tipo uždegimas nustatomas, jei eozinofilų kiekis kraujyje yra 150 ląstelių/ μ l arba daugiau [19]. Pabrėžtina, kad vien eozinofilų kiekis kraujyje nesuteikia išsamios informacijos apie vietinį kvėpavimo takų eozinofilijos sunkumą arba eozinofilų aktyvacijos būklę.

Eozinofilų kiekio skrepliuose nustatymas yra alternatyvus metodas, leidžiantis įvertinti T2 kvėpavimo takų uždegimą bei parinkti tinkamiausią gydymą. Įprastai eozinofilai skrepliuose sudaro iki 1,1 proc. visų ląstelių, o siekiant nustatyti 2 tipo uždegimą, jų kiekis turi viršyti 3 proc. Padidėjęs eozinofilų kiekis skrepliuose (daugiau nei 400 ląstelių/ μ l) yra tiesiogiai susijęs su dažnesniais astmos paūmėjimais ir prastesne

ligos kontrole [20]. Eozinofilų kiekis vertinamas skrepliuose, atkosėtuose spontaniškai arba po jų indukcijos hipertoniiniu natrio chlorido tirpalu. Abiem atvejais svarbi tiek procedūrą atliekančio mediko patirtis, tiek paciento bendradarbiavimas – ne visi pacientai geba atkosėti skreplius. Eozinofilų kiekis skrepliuose priklauso nuo eozinofilų kiekio kraujyje, tačiau skreplių tyrimas yra vertingas, jei pacientas nuolat vartoja sisteminius GKS, o simptomai išlieka, nors eozinofilų kiekis kraujyje yra normalus [21].

AZOTO OKSIDO FRAKCIJA IŠKVEPIAMAME ORE

FeNO iškvepiamame ore nustatymas yra neinvazyvus tyrimas, naudojamas 2 tipo kvėpavimo takų uždegimui vertinti. Azoto oksidas (NO) organizme gaminamas veikiant azoto oksido sintetazei (NOS). Šio fermento indukuojamoji forma (iNOS) įprastai ekspresuojama kvėpavimo takų epitelio ląstelėse, tačiau esant uždegimui, iNOS ekspresuojama ir makrofaguose, neutrofiluose, endotelio bei lygiųjų raumenų ląstelėse. iNOS gali gaminti NO ilgą laiką dideliais kiekiais, todėl, esant 2 tipo uždegimui, FeNO iškvepiamame ore reikšmingai didėja [22]. NO yra reikšmingas 2 tipo uždegimo vystymosi veiksnys – jis aktyvina eozinofilus, putliąsias ląsteles, bazofilus ir limfocitus, didina jų išgyvenamumą ir skatina migraciją į audinius [23]. FeNO iškvepiamame ore yra ir prognostinis veiksnys, nes padidėjęs FeNO kiekis yra susijęs su ligos aktyvumu ir padidėjusia paūmėjimų rizika. Pacientų, kurių pradinis FeNO siekia 50 ppb arba daugiau, ligos paūmėjimų dažnis yra 1,54 karto didesnis nei tų, kurių FeNO yra mažiau nei 25 ppb. Pacientams, kurių pradinis FeNO yra 25–50 ppb, paūmėjimų dažnis yra 1,33 karto didesnis nei tų, kurių FeNO yra mažiau nei 25 ppb [24]. FeNO kiekis taip pat padeda prognozuoti atsaką į gydymą – pacientų, kurių FeNO didesnis nei 50 ppb, atsakas į gydymą GKS buvo geresnis [25]. Svarbu pažymėti, kad padidėjęs FeNO kiekis būdingas ne tik T2 tipo astmai, bet ir kitoms kvėpavimo takų ligoms, tokioms kaip alerginis rinitas arba lėtinis rinosinusitas su nosies polipais [22].

IMUNOGLOBULINAS E

IgE yra vienas svarbiausių eozinofilinės alerginės astmos vystymosi veiksmų bei 2 tipo uždegimo reguliatorius. IgE veikia per specifinius receptorius – aukšto afiniteto FcεRI bei žemo afiniteto CD23 ląstelių FcεRII. Šie receptoriai reguliuoja įvairių imuninės ir struktūrinės sistemos ląstelių, dalyvaujančių lėtiniame alerginiame uždegime, aktyvumą. Į organizmą pakartotinai patekus alergenui, IgE antikūnai jungiasi su aukšto afiniteto FcεRI receptoriais, esančiais putliosiose ląstelėse, bazofiluose bei dendritinėse ląstelėse, ir aktyvuoja šias ląsteles, sukeldami uždegiminių mediatorių išsiskyrimą. Prisijungęs prie kvėpavimo takų lygiųjų raumenų ląste-

lių, IgE skatina jų aktyvaciją, hipertrofiją ir hiperplaziją. Be to, IgE tiesiogiai veikia eozinofilus, skatindamas jų aktyvaciją, EPX išsiskyrimą, integrinų raišką bei naviko nekrozės faktoriaus α (TNF- α) sekreciją [26].

Omalizumabas – tai monokloninis imunoglobulino G (IgG) klasės antikūnas, nukreiptas prieš IgE. Jis jungiasi prie laisvojo IgE Fc fragmento ir blokuoja jo sąveiką su imuninių ląstelių receptoriais. Įvairių tyrimų duomenimis, gerą atsaką į gydymą omalizumabu gali prognozuoti šie rodikliai: sunkesnė astmos eiga, eozinofilų kiekis kraujyje viršija 300 ląstelių/ μ l, FeNO siekia arba viršija 19,5 ppb, periostino kiekis serume siekia arba viršija 50 ng/ml [27, 28]. Vis dėlto PROSPERO ir SoMOSA tyrimų rezultatai parodė, kad omalizumabo veiksmingumas ne visada priklauso nuo tradicinių astmos biologinių žymenų [29, 30].

Omalizumabas skiriamas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia alergine astma ir įsijautrinusiems įkvėpiamiesiems alergenams.

INTERLEUKINAS-4 IR INTERLEUKINAS-13

IL-4 ir IL-13 yra vieni pagrindinių 2 tipo uždegimo mediatorių, ypač reikšmingi sergant astma ir kitomis alerginėmis ligomis. IL-4 dalyvauja naiviųjų T limfocitų diferenciacijoje į Th2 limfocitus, kurie vėliau patys išskiria IL-4, IL-13 ir IL-5, taip formuodami ciklinį uždegiminį atsaką. IL-13 skatina putliųjų ląstelių proliferaciją ir reguliuoja aukšto afiniteto Fc ϵ RI raišką putliosiose ląstelėse, dėl to jas aktyvina ir sukelia degranuliaciją [31]. Kartu su IL-4, IL-13 taip pat dalyvauja inicijuojant B limfocitų IgE gamybą. IL-13 yra neatsiejamas nuo IL-4, nes abu citokinai veikia per bendrą IL-4R α receptoriaus subvienetą, aktyvuodami JAK-STAT6 signalinį kelią, kuris reguliuoja uždegimui ir audinių struktūros pokyčiams būdingų genų raišką. Šių citokininų sinerginis poveikis skatina eozinofilų migraciją į kvėpavimo takus, pažeidžia gleivinės barjerą, aktyvuoja fibroblastus ir sukelia lėtinį uždegimą bei audinių fibrozę [32]. Gydymas, nukreiptas prieš IL-4 ir IL-13, yra viena iš šiuolaikinių astmos valdymo strategijų. Dupilumabas – žmogaus monokloninis IgG4 antikūnas – jungiasi prie IL-4R α , taip blokuodamas tiek IL-4, tiek IL-13 poveikį. Visa tai leidžia veiksmingai sumažinti astmos paūmėjimų dažnį ir pagerinti plaučių funkciją vidutinio sunkumo ir sunkia astma sergantiems pacientams [33, 34]. Geras atsakas į dupilumabą dažniausiai siejamas su padidėjusiu eozinofilų kiekiu kraujyje ir padidėjusia FeNO [33, 35]. Pagal Pasaulinės astmos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) rekomendacijas, dupilumabas skiriamas pacientams, sergantiems sunkia, nekontroliuojama astma, kai eozinofilų kiekis kraujyje yra 150–1 500 ląstelių/ μ l arba FeNO siekia arba viršija 25 ppb [36].

Atlikta nemažai klinikinių tyrimų, kuriuose vertintas į IL-13 nukreipto gydymo veiksmingumas. Tralokinu-

mabas – monokloninis antikūnas, neutralizuojantis IL-13 ir patvirtintas atopiniam dermatitui gydyti – buvo vertintas dviejuose III fazės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys sunkia, nekontroliuojama astma. STRATOS 1 tyrime po 52 sav. nustatytas astmos paūmėjimų dažnio sumažėjimas, tačiau STRATOS 2 reikšmingo poveikio neįrodė [37, 38]. Lebrikizumabas, dar vienas į IL-13 nukreiptas monokloninis antikūnas, taip pat patvirtintas atopiniam dermatitui gydyti, II fazės tyrimuose buvo siejamas su astmos paūmėjimų dažnio sumažėjimu ir pagerėjusiu forsuito iškvėpimo tūriu per pirmą sekundę (FEV₁). Vis dėlto III fazės tyrimai – LAVOLTA I ir LAVOLTA II – neparodė, kad nuoseklus gydymas lebrikizumabu reikšmingai mažina paūmėjimų skaičių [39]. Gydymas paskolizumabu – monokloniniu antikūnu, nukreiptu tik į IL-4 – taip pat neparodė reikšmingo poveikio klinikiniuose tyrimuose [40]. Šie rezultatai leidžia manyti, kad norint veiksmingai slopinti 2 tipo uždegimą, būtina blokuoti abu citokinus – tiek IL-13, tiek IL-4.

INTERLEUKINAS-5

IL-5 yra citokinas, kuris ypač svarbus eozinofilų vystymuisi, brendimui, aktyvacijai ir išgyvenamumui. Palaikydamas eozinofilinį uždegimą, IL-5 ilgainiui prisideda prie struktūrinių kvėpavimo takų pokyčių. Dėl svarbos eozinofilų gamybos reguliavime bei specifinės IL-5 receptorių (IL-5R) raiškos eozinofiluose ir bazofiluose, IL-5 laikomas terapiniu taikiniu gydant T2 tipo astmą [14, 41]. 2024 m. GINA astmos gydymo rekomendacijose pateikiami trys biologinės terapijos vaistai, veikiantys į IL-5: mepolizumabas, reslizumabas ir benralizumabas [36].

Mepolizumabas – tai žmogaus monokloninis IgG antikūnas, nukreiptas prieš IL-5, kuris dideliu afinitetu jungiasi su šiuo citokinu ir blokuoja jo sąveiką su eozinofilais. Dėl to šios ląstelės nėra aktyvinamos, o jų kiekis kraujyje ir audiniuose reikšmingai sumažėja. MENSA ir MUSCA tyrimų metaanalizė parodė, kad 100 mg mepolizumabo dozė veiksmingai mažina astmos paūmėjimų dažnį, nepriklausomai nuo paciento kūno svorio arba kūno masės indekso (KMI), taip pat gerina plaučių funkciją ir gyvenimo kokybę [42]. DREAM tyrimo aposteriorinė (angl. *post hoc*) analizė parodė, kad pacientams, kurių eozinofilų kiekis kraujyje siekė arba viršijo 150 eozinofilų/ μ l, mepolizumabas reikšmingai sumažino astmos paūmėjimų dažnį. MENSA ir DREAM duomenų analizė atskleidė, kad didesnis pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo susijęs su ryškesniu mepolizumabo poveikiu [43]. Taip pat nustatyta, kad pacientai, kurių EDN kiekis buvo didesnis, dažniau pasižymėjo geresniu atsaku į gydymą mepolizumabu, tačiau eozinofilų kiekis periferiniame kraujyje yra tikslesnis terapinio atsako prognostinis žymuo [44]. Retrospektyviosios analizės duomenimis,

Pulmonologija ir alergologija

pacientai, pasižymintys tam tikromis klinikinėmis savybėmis – turintys nosies polipų, mažesnę KMI, vartojantys mažesnes sisteminių GKS dozes – dažniau patyrė gerą atsaką į gydymą [45]. Mepolizumabas skiriamas pacientams nuo šešerių metų, kai eozinofilų kiekis kraujyje siekia arba viršija 150 ląstelių/ μ l gydymo pradžioje arba daugiau nei 300 eozinofilų/ μ l per pastaruosius metus. Vaistas taip pat registruotas gydyti lėtinį sinusitą su nosies polipais, eozinofilinę granulomatozę su poliangitu ir hipereozinofilinį sindromą.

Reslizumabas – tai žmogaus monokloninis antikūnas, nukreiptas prieš IL-5. Jis veiksmingas gydant sunkią eozinofilinę astmą, ypač pacientams, kurių periferinio kraujo eozinofilų kiekis siekia arba viršija 400 eozinofilų/ μ l. Du III fazės klinikiniai tyrimai parodė, kad reslizumabas reikšmingai pagerina plaučių funkciją (FEV_1), sumažina astmos paūmėjimų dažnį ir gerina sergančiųjų gyvenimo kokybę [46–49]. Šis vaistas yra patvirtintas vartoti nuo 18 metų amžiaus pacientams, sergantiems sunkia eozinofiline astma, ir skiriamas infuzijos būdu į veną.

Benralizumabas – tai monokloninis antikūnas, prisijungiantis prie IL-5 receptoriaus alfa subvieneto (IL-5R α), esančio eozinofilų ir bazofilų paviršiuje. Jo poveikis yra dvejopas: jungdamasis prie IL-5R α , jis blokuoja IL-5 sąveiką su receptoriumi, o per Fc ϵ RIIIa receptorių, prisijungęs prie NK ląstelių, skatina nuo antikūnų priklausomą citotoksiškumą, dėl kurio inicijuojama eozinofilų apoptozė [50]. SIROCCO ir CALIMA tyrimų analizė parodė, kad pacientai, kurių eozinofilų kiekis kraujyje viršijo 300 ląstelių/ μ l, dažniau gerai reagavo į gydymą benralizumabu [51]. Geresnis atsakas į gydymą benralizumabu taip pat stebėtas pacientams, kuriems būdingas didesnis eozinofilų kiekis kraujyje, dažnesni astmos paūmėjimai, geriamųjų GKS vartojimas, nosies polipai bei bloga plaučių funkcija (FEV_1 nesiekia 65 proc.) [52, 53].

UŽKRŪČIO LIAUKOS STROMOS LIMFOPOETINAS

TSLP yra IL-2 šeimai priklausantis citokinas. Jis aktyvuoja naiviuosius T limfocitus ir skatina jų virsmą į Th2 limfocitus, taip pat stimuliuoja B limfocitų limfopoezę. Veikdamas kartu su IL-25 ir IL-33, TSLP prisideda prie 2 tipo uždegiminės reakcijos formavimosi [54].

Tezepelumabas yra monokloninis IgG antikūnas, kuris jungiasi prie TSLP ir blokuoja jo sąveiką su receptoriais, esančiais imuninių ląstelių paviršiuje. CASCADE tyrimas parodė, kad gydymas tezepelumabu reikšmingai sumažina eozinofilinį kvėpavimo takų uždegimą – sumažėja eozinofilų kiekis kraujyje, FeNO iškvepiamame ore, serumo IL-5 ir IL-13 kiekis [55]. CASCADE ir UPSTREAM tyrimų

duomenimis, gydymas tezepelumabu sumažino eozinofilų kiekį kvėpavimo takų pogrėivėje 74–89 proc., nepriklausomai nuo pradinio eozinofilų skaičiaus [55, 56]. Tyrime, kurio metu vertinti prognostiniai tezepelumabo veiksmingumo veiksniai, nustatyta, kad geresnis gydymo poveikis buvo stebimas pacientams, kurių plaučių funkcija buvo blogesnė, o kiti astmos biologiniai žymenys neturėjo reikšmingos įtakos [57]. Tezepelumabas yra veiksmingas įvairių astmos fenotipų pacientams, įskaitant sergančiuosius alergine, eozinofiline, nuo GKS priklausančia ir ne T2 tipo astma. Šis vaistas mažina paūmėjimų dažnį, gerina plaučių funkciją ir gyvenimo kokybę, nepriklausomai nuo uždegimo tipo [58].

PERIOSTINAS IR KITI PAPILDOMI ŽYMENYS

Periostinas yra matricinis baltymas, priklausantis fasciklino šeimai, kurį koduoja POSTN genas. Šis baltymas dalyvauja ekstraląstelinės matricos formavimosi, ląstelių adhezijos ir migracijos procesuose, taip pat audinių regeneracijoje. Periostinas natūraliai ekspresuojamas kaulų, odos, širdies ir kvėpavimo takų audiniuose, tačiau jo kiekis žymiai padidėja esant T2 uždegimui, ypač veikiant IL-4 ir IL-13 [59]. Tiriamųjų, sergančių astma, duomenys rodo, kad padidėjęs periostino kiekis kraujyje arba skrepliuose koreliuoja su kvėpavimo takų eozinofilija ir audinių remodeliavimu. Be to, periostinas laikomas perspektyviu biologiniu žymeniu, galinčiu padėti prognozuoti atsaką į biologinę terapiją, nukreiptą prieš IL-13, pvz., gydymą lebrikizumabu [60].

Nors rezultatai yra daug žadantys, periostino klinikinį taikymą riboja keli veiksniai. Jo kiekis gali būti padidėjęs ir sergant kitomis ligomis, tokiomis kaip sisteminė sklerozė, vėžys arba širdies fibrozė, todėl savitas ryšys su astma išlieka ribotas. Be to, dėl individualių biologinių svyravimų ir skirtingų matavimo metodų, periostinas kol kas nėra standartizuotas plačiam klinikiniam naudojimui.

Kiti tiriami biologiniai žymenys – YKL-40, galektinas-10, IL-6 – taip pat gali suteikti papildomos informacijos apie astmos fenotipą ir prognozę, ypač tais atvejais, kai tradiciniai 2 tipo uždegimo žymenys yra riboti arba mažai informatyvūs (2 lentelė) [61].

2 lentelė. Kiti žymenys, susiję su astma [61]

Žymuo	Paskirtis	Klinikinė reikšmė
Periostinas	Eozinofilinio uždegimo žymuo	Susijęs su atsaku į IL-13 blokavimą
YKL-40 (CHI3L1)	Kvėpavimo takų remodeliacijos žymuo	Padidėjęs sergant sunkia astma
IL-6	Potencialus ne T2 tipo astmos žymuo	Gali būti susijęs su nutukimu ir atsparumu GKS
Galektinas-10	Eozinofilų aktyvumo žymuo	Nustatomas skrepliuose, vertinamas kaip papildomas žymuo

GKS – gliukokortikosteroidai; IL-6 – interleukinas-6; IL-13 – interleukinas-13.

NE T2 TIPO UŽDEGIMO GYDYMO TAIKINIAI

Ne T2 tipo uždegiminė astma pasižymi silpnesniu atsaku į gydymą GKS ir biologine terapija, todėl nuolat ieškoma naujų gydymo taikinių. Vienas iš potencialių taikinių – IL-17 citokinai, skatinantys neutrofilų migraciją į kvėpavimo takus. Vis dėlto tyrimas, kuriame buvo vertintas brodalumabas – antikūnas prieš IL-17 receptorių – reikšmingo gydymo poveikio neparodė [62]. Žmogaus monokloninis antikūnas golimumabas jungiasi prie TNF- α , slopindamas jo prisijungimą prie receptorių. Nors šis vaistas turi patvirtintas indikacijas reumatoidiniam artritui, psoriaziniam artritui, ankiloziniam spondilitui ir opiniam kolitui gydyti, manyta, kad TNF- α slopinimas gali būti naudingas ir pacientams, sergantiems astma. Vis dėlto II fazės klinikiniame tyrime reikšmingo poveikio nenustatyta – tiriamųjų plaučių funkcija nepakito, o astmos paūmėjimų dažnis nesumažėjo [63]. Tarp kitų tiriamų ne T2 tipo uždegimo taikinių yra granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojantis veiksnys (GM-CSF), IL-2Ra, IL-23, IL-6r. Iki šiol nė vienas iš šiuos molekulinis taikinius nukreiptas biologinės terapijos vaistas neparodė reikšmingo gydymo veiksmingumo [4].

BIOŽYMENŲ REIKŠMĖS RIBOTUMAS

Nors biologiniai žymenys, tokie kaip eozinofilų kiekis periferiniame kraujyje, FeNO arba bendras IgE, padeda diferencijuoti astmos endotipus, jų taikymą riboja reikšmingi veiksniai. Eozinofilų kiekis gali kisti dėl sisteminių GKS vartojimo arba kitų uždegiminių būklių, todėl ne visada tiksliai atspindi aktyvų T2 uždegimą. FeNO reikšmės taip pat gali būti padidėjusios pacientams, sergantiems alerginiu rinitu arba kitomis atopinėmis ligomis, todėl stinga šio žymens specifikos. Be to, daugelis kitų biologinių žymenų, įskaitant periostiną ir YKL-40, vis dar nėra standartizuoti kasdienėje klinikinėje praktikoje, o jų interpretavimas priklauso nuo tyrimo metodo jautrumo ir paciento individualių savybių. Visa tai pabrėžia būtinybę naudoti kelių žymenų derinius bei toliau ieškoti naujų, patikimesnių ir lengviau pritaikomų biožymenų individualizuotam gydymui.

ATEITIES TYRIMŲ KRYPTYS

Ateities tyrimai turėtų būti orientuoti į daugiamatę astmos endotipo analizę, apjungiančią molekulinis, genetinius ir klinikinius duomenis. Viena svarbiausių kryptų – multiomikos metodų (genomikos, transkriptomikos, proteomikos, metabolomikos) taikymas, leidžiantis identifikuoti naujus žymenis ir integruoti juos į tikslesnius prognozavimo modelius. Dirbtinio intelekto ir mašininio mokymosi algoritmai gali padėti kurti žymenų klasifikavimo sistemas, padedančias geriau prognozuoti ligos eigą ir atsaką į gydymą.

Didelis potencialas glūdi miRNR ir kitų nebaltyminių

nių molekulių tyrimuose, ypač aiškinantis jų reikšmę eozinofilų diferenciacijoje ir funkcijų reguliavime. Svarbu plėtoti astmos ir mikrobiotos sąsajų tyrimus, nes mikrobiotos pokyčiai gali turėti įtakos uždegimo pobūdžiui ir biologinių žymenų raiškai.

Praktiniu lygmeniu būtina siekti klinikinių žymenų standartizavimo ir validavimo, kad jų taikymas būtų įmanomas ne tik moksliniuose tyrimuose, bet ir kasdienėje klinikinėje praktikoje. Tolesni tyrimai turėtų apimti ilgalaikę stebėseną, siekiant geriau suprasti biologinių žymenų dinamiką ir jų ryšį su ligos progresavimu bei atsaku į gydymą.

IŠVADOS

Sunki astma yra heterogeniška liga, kuri skiriasi uždegimo mechanizmais, klinicine eiga ir atsaku į gydymą. 2 tipo uždegimo žymenys, tokie kaip eozinofilų kiekis kraujyje ir skrepliuose bei FeNO, padeda nustatyti astmos endotipą, parinkti tinkamą gydymą ir prognozuoti jo veiksmingumą. Tinkamai parinkta biologinė terapija, nukreipta į T2 uždegimo žymenis, gali reikšmingai sumažinti paūmėjimų dažnį sunkia astma sergantiems pacientams. Biologiniai vaistai, nukreipti į ne T2 uždegimo gydymą, šiuo metu nėra pakankamai veiksmingi. Išlieka būtinybė toliau ieškoti naujų biologinių žymenų ir kurti veiksmingus biologinės terapijos vaistus.

LITERATŪRA

1. Wang Z, Li Y, Gao Y, Fu Y, Lin J, Lei X, et al. Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Respir Res.* 2023; 23(1):169.
2. Rönneberg L, Axelsson M, Kankaanranta H, Backman H, Rådinger M, Lundbäck B, et al. Severe asthma in a general population study: prevalence and clinical characteristics. *J Asthma Allergy.* 2021; 14:1105–15.
3. Khaleva E, Rattu A, Brightling C, Bush A, Bourdin A, Bossios A, et al. Definitions of non-response and response to biological therapy for severe asthma: a systematic review. *ERJ Open Res.* 2023; 9(3):00444–2022.
4. Lindsley AW, Lugogo N, Reeh KAG, Spahn J, Parnes JR. Asthma biologics across the T2 spectrum of inflammation in severe asthma: biomarkers and mechanism of action. *J Asthma Allergy.* 2025; 18:33–57.
5. Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, Celis-Preciado CA, Colodenco FD, Giavina-Bianchi P, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. *ERJ Open Res.* 2022; 8(3):00576–2021.
6. Wan XC, Woodruff PG. Biomarkers in severe asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016; 36(3):547–57.
7. Taunk ST, Cardet JC, Ledford DK. Clinical implications of asthma endotypes and phenotypes. *Allergy Asthma Proc.* 2022; 43(5):375–82.
8. Hudey SN, Ledford DK, Cardet JC. Mechanisms of non-type 2 asthma. *Curr Opin Immunol.* 2020; 66:123–8.
9. Rupani H, Kyaly MA, Azim A, Abadalkareen R, Freeman A, Dennison P, et al. Comprehensive characterization of difficult-to-treat asthma reveals near absence of T2-low status. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023; 11(9):2812–21.e4.
10. Kyriakopoulos C, Gogali A, Bartzikas K, Kostikas K. Identification and treatment of T2-low asthma in the era of biologics. *ERJ Open Res.* 2021; 7(2):00309–2020.
11. Maison N, Omony J, Illi S, Thiele D, Skevaki C, Dittrich AM, et al. T2-high asthma phenotypes across lifespan. *Eur Respir J.* 2022; 60(3):2102288.

12. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 56:219–33.
13. Kostikas K, Brindicci C, Patalano F. Blood eosinophils as biomarkers to drive treatment choices in asthma and COPD. *Curr Drug Targets*. 2018; 19(16):1882–96.
14. Nagase H, Ueki S, Fujieda S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: Asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2020; 69(2):178–86.
15. Nair P, Ochkur SI, Protheroe C, Radford K, Efthimiadis A, Lee NA, et al. Eosinophil peroxidase in sputum represents a unique biomarker of airway eosinophilia. *Allergy*. 2013; 68(9):1177–84.
16. Ackerman SJ. Sputum eosinophil peroxidase: Building a better biomarker for eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2024; 154(3):546–48.
17. Elliot JG, Jones RL, Abramson MJ, Green FH, Mauad T, McKay KO, et al. Distribution of airway smooth muscle remodeling in asthma: relation to airway inflammation. *Respirology*. 2015; 20(1):66–72.
18. Ali Z, Dirks CG, Ulrik CS. Long-term mortality among adults with asthma: a 25-year follow-up of 1,075 outpatients with asthma. *Chest*. 2013; 143(6):1649–55.
19. Solomon Y, Malkamu B, Berhan A, Eyayu T, Almwaw A, Legese B, et al. Peripheral blood eosinophilia in adult asthmatic patients and its association with the severity of asthma. *BMC Pulm Med*. 2023; 23(1):96.
20. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleeker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(11):849–58.
21. Mukherjee M, Nair P. Blood or sputum eosinophils to guide asthma therapy? *Lancet Respir Med*. 2015; 3(11):824–5.
22. Maniscalco M, Fuschillo S, Mormile I, Detoraki A, Sarnelli G, Paulis A, et al. Exhaled nitric oxide as biomarker of type 2 diseases. *Cells*. 2023; 12(21):2518.
23. Yatera K, Mukae H. Possible pathogenic roles of nitric oxide in asthma. *Respir Investig*. 2019; 57(4):295–7.
24. Chung KF. Increasing utility of FeNO as a biomarker of type-2 inflammation in severe asthma. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(10):1083–4.
25. Price DB, Buhl R, Chan A, Freeman D, Gardener E, Godley C, et al. Fractional exhaled nitric oxide as a predictor of response to inhaled corticosteroids in patients with non-specific respiratory symptoms and insignificant bronchodilator reversibility: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018; 6(1):29–39.
26. AlBloushi S, Al-Ahmad M. Exploring the immunopathology of type 2 inflammatory airway diseases. *Front Immunol*. 2024; 15:1285598.
27. Casale TB, Chipps BE, Rosén K, Trzaskoma B, Haselkorn T, Omachi TA, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*. 2018; 73(2):490–7.
28. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DE, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(8):804–11.
29. Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7(1):156–64.e1.
30. Djukanović R, Brinkman P, Kolmert J, Gomez C, Schofield J, Brandsma J, et al. SoMOSA study team and the U-BIOPRED study team. biomarker predictors of clinical efficacy of the anti-IgE biologic omalizumab in severe asthma in adults: results of the SoMOSA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024; 210(3):288–97.
31. Kaur D, Hollins F, Woodman L, Yang W, Monk P, May R, et al. Mast cells express IL-13R alpha 1: IL-13 promotes human lung mast cell proliferation and Fc epsilon RI expression. *Allergy*. 2006; 61(9):1047–53.
32. Massey O, Suphioglu C. Recent advances in the inhibition of the IL-4 cytokine pathway for the treatment of allergen-induced asthma. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(24):13655.
33. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378(26):2486–96.
34. McCann MR, Kosloski MP, Xu C, Davis JD, Kamal MA. Dupilumab: mechanism of action, clinical, and translational science. *Clin Transl Sci*. 2024; 17(8):e13899.
35. Liu YL, Zhang Y. Prediction of clinical response to dupilumab in patients with severe asthma using fractional exhaled nitric oxide combined with pulmonary function testing. *Int Arch Allergy Immunol*. 2024; 185(9):856–64.
36. 2024 GINA Main report – Global Initiative for Asthma – GINA. [Online]. Available at: <https://ginasthma.org/2024-report/>. Accessed: Apr. 19, 2025.
37. Zhang Y, Cheng J, Li Y, He R, Pan P, Su X, et al. The safety and efficacy of anti-IL-13 treatment with tralokinumab (CAT-354) in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7(8):2661–71.
38. Panettieri RA Jr, Sjöbring U, Péterffy A, Wessman P, Bowen K, Piper E, et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med*. 2018; 6(7):511–25.
39. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(10):781–96.
40. Long AA. Monoclonal antibodies and other biologic agents in the treatment of asthma. *MAbs*. 2009; 1(3):237–46.
41. Klion A. Recent advances in understanding eosinophil biology. *F1000Res*. 2017; 6:1084.
42. Albers FC, Papi A, Taillé C, Bratton DJ, Bradford ES, Yancey SW, et al. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA. *Respir Res*. 2019; 20(1):169.
43. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleeker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(7):549–56.
44. Howarth P, Quirce S, Papi A, Israel E, Mallett S, Bates S, et al. Eosinophil-derived neurotoxin and clinical outcomes with mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Allergy*. 2020; 75(8):2085–8.
45. Kavanagh JE, d'Ancona G, Elstad M, Green L, Fernandes M, Thomson L, et al. Real-world effectiveness and the characteristics of a “super-responder” to mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Chest*. 2020; 158(2):491–500.
46. Ibrahim H, O'Sullivan R, Casey D, Murphy J, MacSharry J, Plant BJ, et al. The effectiveness of reslizumab in severe asthma treatment: a real-world experience. *Respir Res*. 2019; 20(1):289.
47. Varricchi G, Senna G, Loffredo S, Bagnasco D, Ferrando M, Canonica GW. Reslizumab and eosinophilic asthma: one step closer to precision medicine? *Front Immunol*. 2017; 8:242.
48. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest*. 2016; 150(4):799–810.
49. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Bruselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(5):355–66.
50. Pelaia C, Calabrese C, Vatrella A, Busceti MT, Garofalo E, Lombardo N, et al. Benralizumab: from the basic mechanism of action to the potential use in the biological therapy of severe eosinophilic asthma. *Biomed Res Int*. 2018; 2018:4839230.
51. FitzGerald JM, Bleeker ER, Bourdin A, Busse WW, Ferguson GT, Brooks L, et al. Two-year integrated efficacy and safety analysis of benralizumab in severe asthma. *J Asthma Allergy*. 2019; 12:401–13.
52. FitzGerald JM, Bleeker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, et al. Predictors of enhanced response

- with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(1):51–64.
53. **Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, Menzies-Gow A, Wu Y, Hirsch I, et al.** Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J.* 2018; 52(4):1800936.
54. **Roan F, Bell BD, Stoklasek TA, Kitajima M, Han H, Ziegler SE.** The multiple facets of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) during allergic inflammation and beyond. *J Leukoc Biol.* 2012; 91(6):877–86.
55. **Diver S, Khalfaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME, et al.** CASCADE study investigators. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(11):1299–312.
56. **Sverrild A, Hansen S, Hvidtfeldt M, Clausson CM, Cozzolino O, Cerps S, et al.** The effect of tezepelumab on airway hyperresponsiveness to mannitol in asthma (UPSTREAM). *Eur Respir J.* 2021; 59(1):2101296.
57. **Greig R, Chan R, Lipworth BJ.** Worse airflow obstruction but not type 2 biomarkers identifies super-responders to tezepelumab in real life. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2025; S1081–1206(25)00150–4.
58. **Panettieri R Jr, Lugogo N, Corren J, Ambrose CS.** Tezepelumab for severe asthma: one drug targeting multiple disease pathways and patient types. *J Asthma Allergy.* 2024; 17:219–36.
59. **Matsumoto H.** Role of serum periostin in the management of asthma and its comorbidities. *Respir Investig.* 2020;58(3):144–54.
60. **Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al.** Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med.* 2011 Sep 22;365(12):1088–98.
61. **Vianello A, Guarnieri G, Achille A, Lionello F, Lococo S, Zaninotto M, et al.** Serum biomarkers of remodeling in severe asthma with fixed airway obstruction and the potential role of KL-6. *Clin Chem Lab Med.* 2023;61(10):1679–87.
62. **Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, et al.** Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(11):1294–302.
63. **Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlén SE, et al.** T03 Asthma Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor- α blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179(7):549–58.