

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2021	Allergy	13,146	Asma grave no controlada	Azim A, Green B, Lau L, Rupani H, Jayasekera N, Bruce K, et al.	76(7):2070-8.

## Texto en inglés

**Background:** IL-13 is considered an archetypal T2 cytokine central to the clinical disease expression of asthma. The IL-13 response genes, which are upregulated in central airway bronchial epithelial of asthma patients, can be normalized by high-dose inhaled steroid therapy in severe asthma. However, this is not the case within the peripheral airways. We have sought to further understand IL-13 in the peripheral airways in severe asthma through bronchoalveolar analysis.

**Methods:** Bronchoalveolar lavage samples were collected from 203 asthmatic and healthy volunteers, including 78 with severe asthma. Inflammatory mediators were measured using a multiple cytokine immunoassay platform. This analysis was replicated in a further 59 volunteers, in whom 16S rRNA analysis of BAL samples was undertaken by terminal restriction fragment length polymorphism.

**Results:** Severe asthma patients with high BAL IL-13, despite treatment with high-dose inhaled corticosteroids, had more severe lung function and significantly higher BAL neutrophil percentages, but not BAL eosinophils than those with normal BAL-13 concentrations. This finding was replicated in the second cohort, which further associated BAL IL-13 and neutrophilia with a greater abundance of potentially pathogenic bacteria in the peripheral airways.

**Conclusion:** Our findings demonstrate a steroid unresponsive source of IL-13 that is associated with BAL neutrophilia and bacterial dysbiosis in severe asthma. Our findings highlight the biological complexity of severe asthma and the importance of a greater understanding of the innate and adaptive immune responses in the peripheral airways in this disease.

## Inflamación tipo 2 de las vías respiratorias periféricas, neutrofilia y disbiosis microbiana en el asma grave

**Antecedentes.** La IL-13 se considera una citocina T2 fundamental para la expresión clínica del asma. Los genes de respuesta de IL-13, que están regulados al alza en el epitelio bronquial de las vías respiratorias centrales de los pacientes con asma, pueden normalizarse mediante la terapia con glucocorticoides inhalados en dosis altas en el asma grave. Sin embargo, este no es el caso dentro de las vías respiratorias periféricas. Hemos tratado de comprender mejor la IL-13 en las vías

respiratorias periféricas en el asma grave a través del análisis broncoalveolar.

**Métodos.** Se recogieron muestras de lavado broncoalveolar de 203 voluntarios con asma e individuos sanos, incluyendo 78 con asma grave. Los mediadores inflamatorios se midieron utilizando una plataforma de inmunoensayo de múltiples citocinas. Este análisis se replicó en otros 59 voluntarios, en los que se llevó a cabo un análisis de ARNr16S de muestras de lavado broncoalveolar (LBA) mediante polimorfismo de longitud de fragmento de restricción terminal.

**Resultados.** Los pacientes con asma grave con IL-13 alta en el LBA, a pesar del tratamiento con glucocorticoides inhalados en dosis altas, tenían una peor función pulmonar y porcentajes de neutrófilos en el LBA significativamente más altos (pero no de eosinófilos) que aquellos con concentraciones normales. Este hallazgo se repitió en la segunda cohorte, que asoció aún más IL-13 LBA y neutrofilia con una mayor abundancia de bacterias potencialmente patógenas en las vías respiratorias periféricas.

**Conclusión.** Estos hallazgos demuestran una fuente de IL-13 que no responde a los glucocorticoides y que está asociada con la neutrofilia del LBA y la disbiosis bacteriana en el asma grave. Estos hallazgos resaltan la complejidad biológica del asma grave y la importancia de una mayor comprensión de las respuestas inmunitarias, innatas y adaptativas, en las vías respiratorias distales.

## Comentario del autor (Dr. Manuel Rial Prado)

Este estudio trata de obtener información sobre la actividad de la IL-13 en las vías respiratorias periféricas de pacientes con asma grave a través del análisis de lavado broncoalveolar (LBA). Los participantes con asma grave no habían recibido terapia biológica, pero cumplieron con los siguientes criterios de gravedad: tratamiento de mantenimiento con dosis altas de glucocorticoides inhalados más al menos 2 terapias de mantenimiento complementarias y tratamiento en Pasos 4 o 5 de la GINA/British Thoracic Society. Se realizó una caracterización clínico-fisiológica detallada. Aquellos etiquetados como asma leve tenían diagnóstico confirmado de asma, con dosis bajas de glucocorticoides inhalados (pasos 1 y 2 de GINA). Se utilizó un punto de corte del 2 % para eosinofílicos y no eosinofílicos; 7,5 % para neutrofílicos y no neutrofílicos. Estos se utilizaron para definir cuatro fenotipos inflamatorios: eosinofílico, neutrofílico, mixto y paucigranulocítico. Se obtuvieron muestras de BAL mediante broncoscopia flexible de 203 voluntarios; 45 voluntarios sanos sin asma, 80 con asma tratados sin glucocorticoides y 78 con asma grave. En comparación con los pacientes con asma leve, los pacientes con asma grave eran mayores, menos atópicos, más propensos a tener antecedentes de tabaquismo y tenían una función pulmonar más deteriorada a pesar del tratamiento. El asma leve ( $p < 0,001$ ) y el asma grave ( $p = 0,004$ ) tienen eosinófilos en el LBA más altos que los controles sanos; no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el asma leve y grave. Por el contrario, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los neutrófilos del LBA entre el asma leve y los controles sanos, pero fueron mayores en el asma grave en comparación con el asma leve ( $p < 0,001$ ) y los controles sanos ( $p < 0,001$ ). No hubo diferencia en la mediana de las concentraciones de IL-13 en el LBA entre el asma leve y los controles, pero BAL IL-13 se incrementó en asma grave. Otras citocinas T2 clásicamente reconocidas, IL-4 y IL-5, no se elevaron significativamente en el BAL de pacientes con asma grave en comparación con los controles sanos. En pacientes con asma grave, existe una fuerte correlación entre las concentraciones de IL-13 e IL-4 en el BAL, ( $r = 0,749$ ,  $p < 0,001$ ) y más débil entre las concentraciones de IL-13 e IL-5 ( $0,410$ ,  $p < 0,001$ ). En definitiva, se demuestran niveles

elevados de IL-13 en LBA en pacientes con asma grave en comparación con voluntarios sanos y aquellos con asma leve. La interleucina-13 se asocia comúnmente con procesos de enfermedad T2 que están relacionados con la eosinofilia y son sensibles a los glucocorticoides; en consecuencia, podría anticiparse que tanto los eosinófilos del LBA como la IL-13 del LBA serían suprimidos por el tratamiento con glucocorticoides inhalados a dosis altas. Este estudio demuestra que esto es cierto para algunos pacientes con asma grave, identificados como el grupo de IL-13 bajo en LBA. Sin embargo, también se identifica una serie de pacientes con asma grave que, a pesar de su tratamiento, tienen elevada la IL-13 en el LBA. Estos pacientes pueden distinguirse de controles sanos, con asma leve y con asma grave con niveles bajos de IL-13 en el LBA, por tener una función pulmonar particularmente grave y neutrofilia en las vías respiratorias. Han replicado estos hallazgos en una segunda cohorte, que asocia aún más la IL-13 del LBA y los neutrófilos con la abundancia de microbios potencialmente patógenos.