

# Cluster analysis of inflammatory biomarker expression in the International Severe Asthma Registry

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2021	J Allergy Clin Immunol Pract	8,861	Asma grave no controlada	Denton E, Price DB, Tran TN, Canonica GW, Menzies-Gow A, FitzGerald JM, et al.	2680-2688.e7.

## Texto en inglés

**Background:** Allergy, eosinophilic inflammation, and epithelial dysregulation are implicated in severe asthma pathogenesis.

**Objective:** We characterized biomarker expression in adults with severe asthma.

**Methods:** Within the International Severe Asthma Registry (ISAR), we analyzed data from 10 countries in North America, Europe, and Asia, with prespecified thresholds for biomarker positivity (serum IgE  $\geq$  75 kU/l, blood eosinophils  $\geq$  300 cells/ $\mu$ l, and FE<sub>NO</sub>  $\geq$  25 ppb), and with hierarchical cluster analysis using biomarkers as continuous variables.

**Results:** Of 1,175 patients; 64 % were female, age (mean  $\pm$  SD) 53  $\pm$  15 years, body mass index (BMI) 30  $\pm$  8, postbronchodilator forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) predicted 72 %  $\pm$  20 %. By prespecified thresholds, 59 % were IgE positive, 57 % eosinophil positive, and 58 % FE<sub>NO</sub> positive. There was substantial inflammatory biomarker overlap; 59 % were positive for either 2 or 3 biomarkers. Five distinct clusters were identified: cluster 1 (61 %, low-to-medium biomarkers) comprised highly symptomatic, older females with elevated BMI and frequent exacerbations; cluster 2 (18 %, elevated eosinophils and FE<sub>NO</sub>) older females with lower BMI and frequent exacerbations; cluster 3 (14 %, extremely high FE<sub>NO</sub>) older, highly symptomatic, lower BMI, and preserved lung function; cluster 4 (6 %, extremely high IgE) younger, long duration of asthma, elevated BMI, and poor lung function; cluster 5 (1.2 %, extremely high eosinophils) younger males with low BMI, poor lung function, and high burden of sinonasal disease and polyposis.

**Conclusions:** There is significant overlap of biomarker positivity in severe asthma. Distinct clusters according to biomarker expression exhibit unique clinical characteristics, suggesting the occurrence of discrete patterns of underlying inflammatory pathway activation and providing pathogenic insights relevant to the era of monoclonal biologics.

## Análisis de conglomerados de la expresión de biomarcadores inflamatorios en el Registro Internacional de Asma Grave

**Antecedentes.** La alergia, la inflamación eosinofílica y la desregulación epitelial están implicadas

en la patogenia del asma grave.

**Objetivo.** Caracterizar la expresión de biomarcadores en adultos con asma grave.

**Métodos.** Dentro del Registro Internacional de Asma Grave (ISAR), se analizan datos de 10 países en América del Norte, Europa y Asia, con umbrales preespecificados para biomarcadores positivos (IgE sérica  $\geq 75$  kU/l, eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/ $\mu$ l, y FE<sub>NO</sub>  $\geq 25$  ppb), y con análisis de conglomerados jerárquicos utilizando biomarcadores como variables continuas.

**Resultados.** De 1.175 pacientes, el 64 % eran mujeres, edad (media  $\pm$  DE)  $53 \pm 15$  años, índice de masa corporal (IMC)  $30 \pm 8$ , volumen espiratorio forzado en 1 segundo posbroncodilatador (FEV<sub>1</sub>) predicho  $72 \% \pm 20 \%$ . Según los umbrales preespecificados, el 59 % eran positivos para IgE, el 57 % para eosinófilos y el 58 % para FE<sub>NO</sub>. Hubo una superposición sustancial de biomarcadores inflamatorios; el 59 % fueron positivos para 2 o 3 biomarcadores. Se identificaron 5 grupos distintos: el grupo 1 (61 %, biomarcadores bajos a medios) comprendía mujeres mayores altamente sintomáticas con IMC elevado y exacerbaciones frecuentes; grupo 2 (18 %, eosinófilos elevados y FE<sub>NO</sub>) mujeres mayores con IMC más bajo y exacerbaciones frecuentes; grupo 3 (14 %, FE<sub>NO</sub> extremadamente alto) mayores, muy sintomáticos, IMC más bajo y función pulmonar preservada; grupo 4 (6 %, IgE extremadamente alta) más jóvenes, asma de larga duración, IMC elevado y función pulmonar deficiente; grupo 5 (1,2 %, eosinófilos extremadamente altos) varones más jóvenes con IMC bajo, función pulmonar deficiente y alta carga de enfermedad sinusal y poliposis.

**Conclusiones.** Existe una superposición significativa de biomarcadores en el asma grave. Distintos grupos según la expresión de biomarcadores, muestran características clínicas únicas, lo que sugiere la aparición de patrones discretos de activación de vías inflamatorias subyacentes y proporciona conocimientos patogénicos relevantes para la era de los anticuerpos monoclonales.