

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2021	J Allergy Clin Immunol	10,793	Circunstancias especiales	Suojalehto H, Ndika J, Lindström I, Airaksinen L, Karisola P, Alenius H.	148(4):1072-80.

### Texto en inglés

**Background:** Work exposures play a significant role in adult-onset asthma, but the mechanisms of work-related asthma are not fully elucidated.

**Objective:** We aimed to reveal the molecular mechanisms of work-related asthma associated with exposure to flour (flour asthma), isocyanate (isocyanate asthma), or welding fumes (welding asthma) and identify potential biomarkers that distinguish these groups from each other.

**Methods:** We used a combination of clinical tests, transcriptomic analysis, and associated pathway analyses to investigate the underlying disease mechanisms of the blood immune cells and the airway epithelium of 61 men.

**Results:** Compared with the healthy controls, the welding asthma patients had more differentially expressed genes than the flour asthma and isocyanate asthma patients, both in the airway epithelia and in the blood immune cells. In the airway epithelia, active inflammation was detected only in welding asthma patients. In contrast, many differentially expressed genes were detected in blood cells in all 3 asthma groups. Disease-related immune functions in blood cells, including leukocyte migration and inflammatory responses, and decreased expression of upstream cytokines such as TNF and IFN- $\gamma$  were suppressed in all the asthma groups. In transcriptome-phenotype correlations, hyperresponsiveness ( $R \sim |0.6|$ ) had the highest clinical relevance and was associated with a set of exposure group-specific genes. Finally, biomarker subsets of only 5 genes specifically distinguished each of the asthma exposure groups.

**Conclusions:** This study provides novel data on the molecular mechanisms underlying work-related asthma. We identified a set of 5 promising biomarkers in asthma related to flour, isocyanate, and welding fume exposure to be tested and clinically validated in future studies.

### Endotipificación del asma relacionada con 3 exposiciones laborales diferentes

**Antecedentes.** La exposición laboral es una causa frecuente de asma en la edad adulta; sin embargo, sus mecanismos aún no son conocidos en su totalidad.

**Objetivo.** Identificar los mecanismos moleculares en el asma del panadero, en el asma generada

por isocianatos y en el asma por exposición a soldaduras e identificar biomarcadores diagnósticos.

**Métodos.** Se analizan datos clínicos, transcriptómicos y vías génicas en muestras sanguíneas y de epitelio respiratorio de 61 pacientes.

**Resultados.** El análisis de vías génicas resultó marcadamente diferente en el asma del soldador frente al asma de panadero o por isocianatos en epitelios respiratorio; sin embargo, sí que hubo expresión diferencial de genes en células sanguíneas en los tres tipos de asma. En el epitelio de las vías respiratorias, la inflamación activa se detectó solo en pacientes con asma de soldadura. Finalmente, los subconjuntos de biomarcadores de solo 5 genes distinguieron específicamente cada uno de los grupos de exposición al asma.

**Conclusiones.** Este estudio proporciona datos novedosos sobre los mecanismos moleculares subyacentes al asma relacionada con el trabajo. Identificamos un conjunto de 5 biomarcadores prometedores en el asma relacionados con la exposición a la harina, el isocianato y el humo de soldadura que deben ser probados y validados clínicamente en estudios futuros.

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

Este estudio tiene como objetivo evaluar los mecanismos de asma relacionada con el trabajo (WRA) evaluando parámetros clínicos y perfiles transcriptómicos en el epitelio de las vías respiratorias (mucosa nasal) y células sanguíneas. Evalúan pacientes con WRA expuestos a 1 de 3 alérgenos (harinas, isocianatos o humos de soldadura). Con esto, intentan describir biomarcadores específicos para diferentes endotipos relacionados con la exposición laboral mediante la combinación de hallazgos clínicos y transcriptómicos. Los pacientes del estudio proceden del hospital terciario de enfermedades profesionales del Instituto Finlandés de Salud Ocupacional de 2015 a 2018 con diagnóstico confirmado de asma por un especialista en respiratorio. Se incluyeron 61 individuos (46 activos y 15 controles), 15 con asma por harinas, 20 por isocianatos y 11 por humo por soldaduras. Se obtuvieron muestras de biopsia nasal y células inmunes sanguíneas (PBMC) de todos los sujetos. El objetivo era muestrear pacientes con WRA hasta 24 horas posteriores a la exposición relevante. Ninguno de los participantes del estudio tuvo infección respiratoria dentro de las 2 semanas anteriores a la toma de muestras, y se les aconsejó que dejaran de usar glucocorticoides nasales 1 mes antes. Por razones de seguridad, los glucocorticoides inhalados (GCI) no se retiraron de los pacientes con asma antes de la recolección de muestras. Para controlar el efecto sistémico de los GCI en el análisis, evaluaron el efecto del uso de GCI en los controles sanos, que utilizaron 800 mg/día de budesónida inhalada durante 5 a 6 semanas; se tomaron muestras de PBMC antes y después del tratamiento.

Un total de 15 participantes fueron diagnosticados con asma ocupacional. La duración y la frecuencia de la exposición laboral, la exposición laboral sintomática y el control del asma no difirieron significativamente entre los grupos de asma. La rinitis relacionada con el trabajo fue más común en los grupos de asma que en el grupo control ( $p < 0,001$ ). El recuento de eosinófilos en sangre no difirió significativamente entre los grupos de estudio. El nivel total de IgE ( $p = 0,004$ ) y la  $FE_{NO}$  ( $p = 0,011$ ) fueron más altos en el grupo de harinas. La función pulmonar no difirió significativamente entre los grupos, y los pacientes con asma tenían más hiperreactividad bronquial que los controles ( $p = 0,004$ ). Las pruebas objetivas mostraron una asociación entre el asma y la exposición laboral (IgE a alérgenos ocupacionales, *peak-flow* en el lugar de trabajo o provocación inhalatoria) en 39 pacientes con WRA (85 %).

Al igual que en estudios previos, el asma relacionada con harinas mostró sensibilización IgE

al agente ocupacional y un nivel alto de FE<sub>No</sub> reflejando inflamación derivada de T2; por contra, el grupo de isocianatos en gran parte no estaba asociado con IgE, y la inflamación T2 no se detectó. Se buscaron biomarcadores de endotipo que pudieran facilitar el diagnóstico mediante la identificación de genes diferencialmente expresados en cada grupo. Se proponen 5 genes principales como candidatos. Estos biomarcadores son los siguientes: regulación negativa de MYOM2, CDK5R1, ZDBF2 y VCPIP1 junto con regulación positiva de ARPC5L para asma por harinas; regulación negativa de TST, TMEM55A, SPHAR y DNAJA1 junto con regulación positiva de ANO6 a asma por isocianatos; y regulación a la baja de ITGA5 junto con regulación al alza de HERC2P4, DHRS3, NUCB2 y DSC1 para asma por humo de soldadura.