

Airway remodelling rather than cellular infiltration characterizes both type 2 cytokine biomarker-high and -low severe asthma

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2022	Allergy.	14,710	Diagnóstico	Khalifaoui L, Symon FA, Couillard S, Hargadon B, Chaudhuri R, Bicknell S, et al.	2022 Oct;77(10):2974-86.

Texto en inglés

Background: the most recognizable phenotype of severe asthma comprises people who are blood eosinophil and Fe_{NO} —high, driven by type 2 (T2) cytokine biology, which responds to targeted biological therapies. However, in many people with severe asthma, these T2 biomarkers are suppressed but poorly controlled asthma persists. The mechanisms driving asthma in the absence of T2 biology are poorly understood.

Objectives: to explore airway pathology in T2 biomarker-high and -low severe asthma.

Methods: T2 biomarker-high severe asthma (T2-high, n = 17) was compared with biomarker-intermediate (T2-intermediate, n = 21) and biomarker-low (T2-low, n = 20) severe asthma and healthy controls (n = 28). Bronchoscopy samples were processed for immunohistochemistry, and sputum for cytokines, PGD₂ and LTE₄ measurements.

Results: tissue eosinophil, neutrophil and mast cell counts were similar across severe asthma phenotypes and not increased when compared to healthy controls. In contrast, the remodeling features of airway smooth muscle mass and MUC5AC expression were increased in all asthma groups compared with health, but similar across asthma subgroups. Submucosal glands were increased in T2-intermediate and T2-low asthma. In spite of similar tissue cellular inflammation, sputum IL-4, IL-5 and CCL26 were increased in T2-high versus T2-low asthma, and several further T2-associated cytokines, PGD₂ and LTE₄, were increased in T2-high and T2-intermediate asthma compared with healthy controls.

Conclusions: eosinophilic tissue inflammation within proximal airways is suppressed in T2 biomarker-high and T2-low severe asthma, but inflammatory and structural cell activation is present, with sputum T2-associated cytokines highest in T2 biomarker-high patients. Airway remodeling persists and may be important for residual disease

expression beyond eosinophilic exacerbations. Registered at ClinicalTrials.gov: NCT02883530.

La remodelación de las vías respiratorias en lugar de la infiltración celular caracteriza tanto el asma grave con biomarcadores de citocinas tipo 2 con niveles altos como bajos

Antecedentes: el fenotipo más reconocible del asma grave comprende a personas con eosinófilos y Fe_{NO} elevados, impulsados por la biología de las citocinas de tipo 2 (T2), que responde a terapias biológicas específicas. Sin embargo, en muchas personas con asma grave, estos biomarcadores T2 están suprimidos, pero persiste un asma mal controlada. Los mecanismos que impulsan el asma en ausencia de la biología T2 son poco conocidos.

Objetivos: explorar la patología de las vías respiratorias en el asma grave con biomarcadores T2 altos y bajos.

Métodos: se comparó el asma grave con biomarcador T2 alto (T2 alto, n = 17) con el asma grave con biomarcador intermedio (T2 intermedio, n = 21) y biomarcador bajo (T2 bajo, n = 20) y con controles sanos (n = 28). Se procesaron muestras de broncoscopia para inmunohistoquímica y esputo para citocinas y mediciones de PGD2 y LTE4.

Resultados: los recuentos tisulares de eosinófilos, neutrófilos y mastocitos fueron similares en todos los fenotipos de asma grave y no aumentaron en comparación con los controles sanos. En cambio, las características de remodelación de la masa muscular lisa de las vías respiratorias y la expresión de MUC5AC aumentaron en todos los grupos de asma en comparación con los sanos, pero fueron similares en todos los subgrupos de asma. Las glándulas submucosas estaban aumentadas en el asma T2-intermedio y T2-bajo. A pesar de una inflamación celular tisular similar, la IL-4, IL-5 y CCL26 del esputo aumentaron en el asma con T2 alto en comparación con el asma con T2 bajo, y varias citocinas asociadas a T2, PGD2 y LTE4, aumentaron en el asma con T2 alto y T2 intermedio en comparación con los controles sanos.

Conclusiones: la inflamación tisular eosinofílica dentro de las vías respiratorias proximales está suprimida en el asma grave con biomarcador T2 alto y T2 bajo, pero la activación celular inflamatoria y estructural está presente, con las citocinas asociadas a T2 en esputo más altas en los pacientes con biomarcador T2 alto. La remodelación de las vías respiratorias persiste y puede ser importante para la expresión residual de la enfermedad más allá de las exacerbaciones eosinofílicas. Registrado en ClinicalTrials.gov: NCT02883530.