



## Biomarcadores na asma

*Asthma Biomarkers*

### Resumo



**Dr Bruno Rangel Antunes da Silva**

Médico e Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

E-mail: brunocmhfa@gmail.com

O avanço no entendimento da fisiopatologia da asma permitiu a identificação de fenótipos e endotipos distintos, sendo estes últimos definidos principalmente por biomarcadores que refletem mecanismos inflamatórios específicos. A asma engloba processos inflamatórios heterogêneos que podem ser agrupados nas vias inflamatórias tipo 1 (T1) e tipo 2 (T2). A inflamação T1 caracteriza-se por resistência a corticosteroides, hiperreatividade brônquica e predomínio de citocinas como IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , embora ainda não haja biomarcadores validados para uso clínico rotineiro. Já a inflamação T2 envolve as citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, desencadeadas por alarminas epiteliais (IL-33, IL-25 e TSLP), sendo predominante na asma eosinofílica e alérgica, com boa resposta a corticosteroides e a terapias biológicas direcionadas.

Entre os biomarcadores T2, destacam-se a contagem sérica de eosinófilos, a fração exalada de óxido nítrico (FeNO), a IgE total e as IgEs específicas para aeroalérgenos. Os eosinófilos são essenciais para avaliação da atividade inflamatória, risco de exacerbações e decisão terapêutica, especialmente na indicação de imunobiológicos anti-IL-5 e anti-IL-5R. Valores  $\geq 150$  células/ $\mu\text{L}$  sugerem inflamação T2, enquanto níveis  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$  são utilizados para definição de elegibilidade para terapias biológicas. A FeNO reflete a ativação da via IL-4/IL-13, sendo útil no diagnóstico, monitoramento de inflamação das vias aéreas e avaliação de adesão ao tratamento. Valores  $\geq 20$  ppb já indicam inflamação T2 segundo o GINA 2025.

A IgE é central na resposta alérgica, favorecendo a ativação de mastócitos e basófilos; sua dosagem auxilia na identificação de atopia e na indicação de terapia anti-IgE (omalizumabe). As IgEs específicas para aeroalérgenos complementam o diagnóstico de asma alérgica e associam-se a inflamação sistêmica e local, incluindo maior FeNO e eosinofilia. A integração desses biomarcadores permite estratificação precisa do endotipo inflamatório, otimização da escolha terapêutica e adoção de medicina personalizada.

Assim, os biomarcadores são ferramentas indispensáveis no manejo atualizado da asma, possibilitando uma abordagem individualizada baseada na via inflamatória predominante. Compreender o papel de cada biomarcador na cascata inflamatória da doença, bem como o papel de preditores de atividade de doença e resposta ao tratamento, é fundamental para o uso adequado de imunobiológicos e para a melhoria dos desfechos clínicos.





**Palavras chave:** Asma Grave; Biomarcadores; Eosinófilos; FeNO.

### Abstract

Advances in the understanding of asthma pathophysiology have enabled the identification of distinct phenotypes and endotypes, the latter defined primarily by biomarkers that reflect specific inflammatory mechanisms. Asthma encompasses heterogeneous inflammatory processes that can be grouped into type 1 (T1) and type 2 (T2) inflammatory pathways. T1 inflammation is characterized by corticosteroid resistance, bronchial hyperreactivity, and predominance of cytokines such as IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ , although no validated biomarkers are yet available for routine clinical use. In contrast, T2 inflammation involves the cytokines IL-4, IL-5, and IL-13, triggered by epithelial alarmins (IL-33, IL-25, and TSLP), and is predominant in eosinophilic and allergic asthma, typically showing good response to corticosteroids and targeted biological therapies.

Among T2 biomarkers, the most relevant are blood eosinophil counts, fractional exhaled nitric oxide (FeNO), total IgE, and aeroallergen-specific IgEs. Eosinophils are essential for assessing inflammatory activity, exacerbation risk, and therapeutic decision-making, particularly when indicating anti-IL-5 and anti-IL-5R biologics. Values  $\geq 150$  cells/ $\mu$ L suggest T2 inflammation, whereas levels  $\geq 300$  cells/ $\mu$ L are used to determine eligibility for biological therapies. FeNO reflects activation of the IL-4/IL-13 pathway and is useful for diagnosis, monitoring airway inflammation, and assessing treatment adherence. Values  $\geq 20$  ppb already indicate T2 inflammation according to GINA 2025.

IgE plays a central role in the allergic response, promoting activation of mast cells and basophils; its measurement supports the identification of atopy and the indication of anti-IgE therapy (omalizumab). Aeroallergen-specific IgEs complement the diagnosis of allergic asthma and are associated with systemic and local inflammation, including higher FeNO and eosinophilia. Integrating these biomarkers enables accurate endotype stratification, optimization of therapeutic selection, and implementation of personalized medicine.

Thus, biomarkers are indispensable tools in the updated management of asthma, allowing an individualized approach based on the predominant inflammatory pathway. Understanding the role of each biomarker in the disease's inflammatory cascade, as well as their predictive value for disease activity and treatment response, is fundamental for the appropriate use of biologics and for improving clinical outcomes.

**Keywords:** Severe Asthma; Biomarkers; Eosinophils; FeNO.





## Introdução

O crescente conhecimento acerca da fisiopatologia da asma e seus diversos mecanismos inflamatórios, permitiu avanços significativos na abordagem e tratamento da doença. As características clínicas e comorbidades permitem identificar o fenótipo da asma, enquanto a caracterização do seu endótipo é realizada a partir da medida dos biomarcadores envolvidos na inflamação. Este nível de refinamento na compreensão da doença permite uma abordagem mais assertiva, com o melhor entendimento do nível de controle e inflamação da doença, risco de exacerbações e declínio de função pulmonar, e servem com norteadores na elaboração das estratégias de tratamento com intuito atuar na via inflamatória predominante.<sup>1</sup>

A partir do entendimento de que a asma não é uma entidade única, mas sim uma doença que comprehende um amplo espectro de processos inflamatórios que levam a um distúrbio obstrutivo das vias aéreas, culminando com sintomas em comum, é possível compreender que diferentes biomarcadores presentes e envolvidos na inflamação podem ser identificados. A compreensão dessas vias inflamatórias a partir desta avaliação é chave para o entendimento, tratamento e prognóstico da doença. Inúmeros biomarcadores foram investigados na asma, em amostras de sangue, plasma, escarro ou lavado brônquico e ar exalado.<sup>1,2,3</sup>

Quando falamos em inflamações da asma devemos separar os pacientes em dois grupos, aqueles inflamação tipo 1 (T1), ou T2 baixo, e o grupo com inflamação tipo 2 (T2), ou T2 alto. Neste capítulo diferenciaremos os grupos como inflamação tipo 1 e tipo 2.

O grupo com inflamação tipo 1 é composto por pacientes que possuem resposta imune T1, mediada principalmente por células T, marcada por altos níveis de IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , e está associada à resistência aos corticoides, hiperreatividade e remodelamento de vias aéreas. Nesta via, o mecanismo inflamatório mediado por células T, estimulará células Th1 e Th17, que atuarão estimulando uma resposta neutrofílica. Na inflamação tipo 1, o IFN- $\gamma$  liberado pelas células Th1 é encontrado em níveis elevados e a CXCL10, quimiocina que recruta e potencializa a resposta Th1. A característica de resistência aos corticosteroides e hiperreatividade das vias aéreas do grupo com inflamação T1, torna um desafio a abordagem terapêuticas, que em muitos casos não





obtém resposta adequada às terapias tradicionais direcionadas à inflamação do tipo 2.<sup>4,5</sup> Atualmente não há um biomarcador recomendado para avaliação prática clínica da inflamação tipo 1 na asma.<sup>1,6</sup>

O outro grupo, é aquele que possui inflamação tipo 2. Este tipo de inflamação, envolve células Th2, células inatas tipo 2, eosinófilos, mastócitos, basófilos, células B, possui uma cascata inflamatória com vários agentes, que se entrelaçam e muitas vezes coexistem, envolvendo uma série de biomarcadores. O conjunto de pacientes com inflamação tipo T2, engloba aqueles com asma alérgica, asma eosinofílica e asma alérgica-eosinofílica. Estes pacientes podem apresentar resposta rápida e consistente ao uso de corticoide inalatório (CI), quando utilizado de maneira adequada. Neste caso, os pacientes não apresentam doença grave. Já os casos de asma grave com inflamação T2 são aqueles em que a doença se mantém não controlada, mesmo em altas doses de CI, com todo tratamento adequado – broncodilatadores, controle de comorbidades e exposições. Nestes casos, em geral há resposta ao uso de corticoide oral (CO), prática não recomendada rotineiramente, devido aos efeitos adversos de curto e longo prazo da corticoterapia prolongada. Este grupo de pacientes com doença não controlada a despeito do tratamento otimizado em termos de terapia inalatória, controle ambiental e comorbidades, são caracterizados como asma grave.<sup>1,7,8</sup>

Na avaliação das vias inflamatórias tipo 2, há biomarcadores de destaque, que combinam boa correlação clínica e ampla disponibilidade na prática médica diária. Os principais são a contagem sérica de eosinófilos, a dosagem da fração exalada de óxido nítrico (FeNO), imunoglobulina E sérica (IgE) e as imunoglobulinas E aeroalérgeno específicas. Esses biomarcadores possuem papel bem estabelecido e são fundamentais para o manejo adequado e assertivo dos pacientes, em especial daqueles com asma grave em que predomine a inflamação T2 alto.<sup>1,2,3,7</sup>

Para compreender a atuação dos biomarcadores é preciso compreender a cascata inflamatória da asma, que se caracteriza pela resposta das células epiteliais respiratórias, que a partir de algum estímulo agressor ao epitélio respiratório, como alérgenos, vírus ou bactéria, liberam as alarminas, citocinas inflamatórias que disparam a resposta inflamatória em cascata, são elas as interleucinas (IL)- 33, IL-25 e linfopoietina estromal tímica (TSLP). Estas substâncias desencadeiam outros eventos no sistema imune, com consequente liberação de outras citocinas inflamatórias por células inatas





T2 e linfócitos Th2, com destaque para as IL-4, IL-5 e IL-13. Estas interleucinas atuarão em vias específicas, como a IL-4 na indução de produção de IgE pelas células B e consequente ativação de mastócitos, a IL-5 no recrutamento e ativação eosinofílica e a IL-13 na hiperresponsividade das vias aéreas, produção de muco, produção de quimiocinas para mais recrutamento celular de eosinófilos e basófilos e remodelamento de vias aéreas.<sup>6, 7, 8, 9</sup>

A partir da caracterização da via inflamatória predominante, identificada através de seu biomarcador chave, é possível pensar em alvos específicos para bloquear aquela via. Atualmente existem disponíveis no Brasil imunobiológicos que tem como alvo a subunidade alfa do receptor da IL-4(IL-4 $\alpha$ ), IL-5 e o receptor da IL-5(IL-5R $\alpha$ ), a TSLP e a IgE.

A seguir discutiremos mais detalhadamente o papel de cada biomarcador:

### 1) Os eosinófilos

Os eosinófilos desempenham um papel central nas vias inflamatórias da asma, em especial quando o predomínio é da inflamação do tipo 2. Eles são ativados e recrutados para as vias aéreas a partir de citocinas liberadas por células do tipo 2, com destaque para a interleucina-5 (IL-5), que promove o recrutamento, ativação, proliferação, diferenciação e sobrevivência dos eosinófilos.<sup>2</sup> A presença de eosinófilos no sangue e nas vias aéreas está fortemente correlacionada com a gravidade da asma e o risco de exacerbações.<sup>2,10</sup>

O critério comum para identificar asma a contagem de eosinófilos no sangue de pelo menos 150 células/ $\mu$ L.<sup>[1-3]</sup> Em alguns estudos, um nível de 300 células/ $\mu$ L ou mais também é utilizado como critério para definir a eosinofilia em pacientes com asma grave. O documento GINA 2025 usa a contagem de eosinófilos acima do valor de referência para apoiar o diagnóstico de asma com inflamação T2. Naqueles pacientes em uso de CI em altas doses com contagem séria de eosinófilos  $\geq$  150/ $\mu$ L é tida como o corte para caracterização como presença de inflamação T2, enquanto a contagem  $\geq$  300/ $\mu$ L tem sido utilizada como o corte para indicação de terapia com imunobiológico.<sup>1,11,12,13</sup>

Na asma eosinofílica grave, os eosinófilos liberam mediadores inflamatórios, como leucotrienos e grânulos tóxicos, que causam danos teciduais, agravam a



inflamação crônica das vias aéreas, aumentam a produção de muco e levam a exacerbações da doença.<sup>2</sup>

Os eosinófilos são biomarcadores cruciais para guiar o tratamento, permitindo avaliar a inflamação tipo 2 como baixa ou alta, o que abre possibilidade de criar a estratégia de tratamento personalizada para os pacientes.

A contagem de eosinófilos no sangue é preferida em relação aos eosinófilos no escarro ou no tecido, pois é mais simples de ser aplicada na prática clínica diária, com ampla disponibilidade e baixo custo. Além disso, tem se mostrado um biomarcador farmacodinâmico e preditivo para a resposta ao tratamento. Um nível de eosinófilos no sangue de pelo menos 150 células/ $\mu$ L ou um histórico de 300 células/ $\mu$ L é utilizado para selecionar pacientes que provavelmente terão reduções significativas nas taxas de exacerbação com o tratamento.<sup>11,12</sup>

É preciso ter em mente durante a avaliação, que uma única dosagem baixa de eosinófilos não descarta a caracterização como asma com inflamação tipo T2, pois estas células podem ter níveis flutuantes ao longo do tempo.<sup>1,14</sup>

A dosagem de eosinófilos no escarro também é validade e útil na identificação da inflamação T2 e na avaliação de risco e gravidade da doença. Os eosinófilos  $\geq 2\%$  no escarro é indicativo de inflamação T2 e está associados também à produção de muco e plugs de secreção. Contudo, a baixa disponibilidade da avaliação de eosinófilos no escarro ainda é uma barreira para sua utilização na prática clínica rotineira.<sup>1,15,16</sup>

Quando há indicação de início de imunobiológicos nos pacientes com asma eosinofílica grave, indivíduos que possuem inflamação tipo 2 alta, a IL-5 ou o receptor da IL-5, são alvos de tratamento baseado no biomarcador que explicita inflamação eosinofílica evidente. Os imunobiológicos atualmente disponíveis no Brasil que agem nessa via são o mepolizumabe e benralizumabe. Ambos se mostraram eficazes na redução das exacerbações e no uso de corticosteroides orais em pacientes com asma eosinofílica grave.<sup>17,18</sup>

A literatura médica destaca a importância de integrar múltiplos biomarcadores, como eosinófilos, FeNO e IgE, para uma melhor estratificação dos pacientes e otimização da seleção de terapias biológicas. Essa abordagem permite uma personalização mais eficaz do tratamento, melhorando os desfechos no manejo da asma grave.<sup>18,19,20</sup>



É importante notar que os níveis de eosinófilos podem ser altamente variáveis e influenciados pelo uso de corticosteroides sistêmicos e inalados, o que pode exigir múltiplas medições para determinar o nível basal de eosinófilos de um paciente. Portanto, os eosinófilos são biomarcadores valiosos para guiar o tratamento da asma grave, especialmente na seleção de terapias biológicas adequadas.<sup>17,19,20</sup>

## 2) A fração exalada de óxido nítrico (FeNO)

A FeNO, fração exalada de óxido nítrico, é um biomarcador que possui correlação com o grau de inflamação nas vias aéreas, liberados em quantidades maiores quando há mais inflamação. As indicações sabidas para diagnóstico, preditor de resposta e titulação de dose de corticoide inalado, monitoramento de controle de doença e adesão terapêutica.<sup>7, 8</sup>

O NO é produzido no epitélio respiratório a partir de um processo enzimático em que a NO sintase (NOS) atua convertendo L-arginina em L-citrulina e NO, num processo dependente tanto de oxigênio quanto de NADPH. A NOS possui 3 isoformas, NOS1, NOS2 e NOS3. As NOS1 e NOS3 são formas constitutivas e a isoforma NOS2 ou iNOS é uma forma induzível. A iNOS é aquela responsável pela produção de NO em resposta às citocinas inflamatórias: interferon- $\gamma$ , interferon 1- $\beta$  e fator de necrose tumoral- $\alpha$ . A iNOS é regulada positivamente pela citocina IL-13, a partir da regulação positiva da expressão gênica e transcrição em células epiteliais para promover a iNOS. A produção de NO pela iNOS nas vias aéreas é aquela clinicamente relevante ao medir a FeNO e em relação à asma.<sup>21,22</sup>

O epitélio saudável das vias aéreas habitualmente possui a enzima iNOS, mas sua expressão é significativamente regulada positivamente nas vias aéreas de pacientes asmáticos. O NO atua como uma molécula mensageira e sua atividade depende de fatores como estresse oxidativo, antioxidantes e a quantidade e atividade do iNOS.<sup>22</sup> Ele tem papéis complexos no relaxamento do músculo liso, vasodilatação e como neurotransmissor e mediador inflamatório. Em pacientes asmáticos, a iNOS é expressa em níveis elevados no epitélio brônquico, especialmente em resposta à inflamação do tipo 2, em que há ação das citocinas IL-4 e IL-13. Essa superexpressão de iNOS leva a um aumento na produção de NO, e por conseguinte da FeNO.<sup>22, 23,24,25</sup>





A aplicabilidade do uso da FeNO na prática clínica vai desde o auxílio no diagnóstico, guia na titulação do uso de corticoide inalado, avaliação de acompanhamento e adesão terapêutica, estimar o risco de exacerbações, além da avaliação de potencial uso de terapia imunobiológica. Um biomarcador cuja medição utiliza uma técnica não invasiva e possui resultado quase imediato, tornando-o de grande valor como norteador de decisões terapêuticas.<sup>25,26</sup>

Os pontos de corte da FeNO para caracterizar inflamação T2 alta variam na literatura. O documento GINA 2025 considera o valor  $\geq 20$  ppb como ponto de corte. Outras diretrizes consideram na população adulta um valor da FeNO  $< 25$  ppb como normal e  $> 50$  ppb como elevado, e o intervalo entre 25-50 ppb inclui uma situação em que o quadro clínico deve ser interpretado no momento da realização do exame e da avaliação médica.<sup>1,27,28,29</sup>

Embora a FeNO seja convencionalmente usado como um marcador de inflamação eosinofílica das vias aéreas na asma, o NO também funciona como um broncodilatador endógeno. Portanto, os níveis de FeNO não aumentam apenas com a asma tipo 2, mas também com a gravidade da doença e exacerbações.<sup>1,28,29</sup>

### 3) A imunoglobulina E (IgE)

A IgE é um importante biomarcador na asma alérgica, onde é observado frequentemente em níveis elevados. Ela desempenha um papel central na resposta alérgica, ligando-se ao receptor Fc $\epsilon$ RI em mastócitos e basófilos, o que leva à ativação dessas células e à liberação de diversos mediadores inflamatórios. Sua ação é responsável por mediar tanto a fase imediata e quanto a tardia da resposta alérgica.<sup>30,31</sup>

A produção de IgE é um processo complexo que envolve a interação de várias células e citocinas, desempenhando um papel crucial na asma alérgica. A IgE é produzida principalmente por células B, que se diferenciam em plasmócitos sob a influência de citocinas como a IL-4 e a IL-13. Essas duas importantes citocinas promovem a troca de classe de imunoglobulina nas células B, levando à produção de IgE.<sup>32</sup>

A regulação dessa produção envolve interações celulares, incluindo a ligação entre CD40 nas células B e CD40L nas células T helper 2 (Th2). Além disso, a produção de IgE pode ser modulada por fatores ambientais, como infecções virais e poluição do



ar, que podem aumentar a expressão do receptor Fc $\epsilon$ RI em mastócitos e basófilos, potencializando a sensibilidade à IgE.<sup>32,33</sup>

Outro dado relevante é que a produção de IgE ocorre de forma contínua, mesmo na ausência de exposição a alérgenos, o que sugere que existem mecanismos de manutenção dos níveis de IgE que ainda não são completamente compreendidos. Outro desafio é identificação e caracterização das células produtoras de IgE. A melhor compreensão desses mecanismos pode abrir caminho para o desenvolvimento de novas propostas terapêuticas.<sup>34</sup>

Na prática clínica, a dosagem dos níveis de IgE pode ajudar a identificar pacientes com asma alérgica, potenciais candidatos a terapias anti-IgE, como o omalizumabe. A IgE sérica é um biomarcador útil para identificar atopia e asma T2 em pacientes adultos. Há evidências de que níveis cumulativos de IgE específicos para aeroalérgenos podem prever a eficácia do tratamento anti-IgE em pacientes com asma alérgica grave.<sup>33,35,36</sup>

O valor sérico do IgE isoladamente não é determinante para o diagnóstico de asma alérgica, que depende da história clínica e uma IgE sérica aeroalérgeno específica positiva, ou alternativamente um teste cutâneo de hipersensibilidade imediata. Contudo, para finalidade de cálculo de medicação imunobiológica anti-IgE, a dosagem sérica é determinante. É válido ressaltar ainda que os níveis de IgE não são recomendados para acompanhamento da doença ou do tratamento. Estes níveis podem sofrer interferência com a idade e outras condições que não atopia também podem aumentar a IgE.<sup>7,37</sup>

Portanto, a IgE serve como um biomarcador valioso na asma, ajudando na identificação de fenótipos alérgicos, na previsão da resposta ao tratamento e na orientação de terapias biológicas específicas.<sup>2,33,38,39</sup>

#### 4) As IgEs aeroalérgeno específicas

A sensibilização a aeroalérgenos leva à produção de IgE específica, que se liga aos receptores de alta afinidade (Fc $\epsilon$ RI) em mastócitos e basófilos, que promoverão a liberação dos mediadores inflamatórios.<sup>40,41</sup>

As IgEs específicas para aeroalérgenos facilitam a apresentação dos抗ígenos, perpetuando a inflamação alérgica mediada pelas células T. Além disso, a sensibilização a aeroalérgenos, como ácaros, pólenes e pelos de animais, em geral está associada a



marcadores de inflamação local e sistêmica, como o aumento da FeNO e eosinofilia no sangue.<sup>40,42</sup>

O anticorpo monoclonal anti-IgE, omalizumabe, atua ligando-se à porção Fc da IgE livre, impedindo sua ligação ao receptor de alta afinidade FcεRI em mastócitos e basófilos, bem como ao receptor de baixa afinidade CD23 em células B e células apresentadoras de抗ígenos. Ao bloquear a ligação da IgE a esses receptores, o omalizumabe previne a ativação de mastócitos e basófilos, reduzindo assim as reações alérgicas.<sup>43,44</sup>

Além disso, a ligação de omalizumabe à IgE livre resulta em uma redução dos níveis de IgE livre no soro, o que diminui a expressão do receptor FcεRI na superfície das células, potencialmente aumentando o limiar de ativação dos mastócitos.<sup>45</sup>

## Conclusão

No estado da arte da asma, os biomarcadores são indispensáveis para o adequado manejo da doença. O conhecimento da cascata inflamatória e das interleucinas que participam de seu funcionamento permite enxergar a doença sob outra perspectiva. A dosagem sérica de eosinófilos reflete a via com participação da IL-5 e a dosagem da FeNO reflete a via IL-4/IL-13, enquanto as avaliações de IgE sérica e IgEs aeroalégeno específicas têm importância no cenário de contexto clínico compatível com ativação da via alérgica, que conta com envolvimento de mastócitos e basófilos na liberação de mediadores inflamatórios. Os eosinófilos e FeNO guardam ligação direta como variáveis preditoras independentes de atividade de doença e risco de exacerbação. Além disso, são preditores de resposta a corticoide e aos imunobiológicos.<sup>1,38</sup>

Identificar a inflamação T2 nestes pacientes, entendendo seu fenótipo e seu endótipo através da identificação com biomarcadores, tem aplicabilidade prática na clínica, permitindo uma abordagem mais precisa e personalizada com alvos terapêuticos individualizados, a partir da utilização dos imunobiológicos.

## Referências

1. GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. *Global strategy for asthma management and prevention*. 2024. Disponível em: <https://ginasthma.org/>. Acesso em: 17 maio 2025.



2. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2022 Jan 13;386(2):157-171. doi: 10.1056/NEJMra2032506. PMID: 35020986.
3. Ishmael L, Casale T, Cardet JC. Molecular Pathways and Potential Therapeutic Targets of Refractory Asthma. *Biology (Basel).* 2024 Aug 1;13(8):583. doi: 10.3390/biology13080583. PMID: 39194521; PMCID: PMC11351281.
4. Gauthier M, Kale SL, Ray A. T1-T2 Interplay in the Complex Immune Landscape of Severe Asthma. *Immunol Rev.* 2025 Mar;330(1):e70011. doi: 10.1111/imr.70011. PMID: 39991821; PMCID: PMC11849004.
5. Gauthier M, Chakraborty K, Oriss TB, Raundhal M, Das S, Chen J, Huff R, Sinha A, Fajt M, Ray P, Wenzel SE, Ray A. Severe asthma in humans and mouse model suggests a CXCL10 signature underlies corticosteroid-resistant Th1 bias. *JCI Insight.* 2017 Jul 6;2(13):e94580. doi: 10.1172/jci.insight.94580. PMID: 28679952; PMCID: PMC5499373.
6. Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Cerci Neto A, Cruz ÁA, Fernandes ALG, Araujo AMS, Blanco DC, Cordeiro Junior G, Caetano LSB, Rabahi MF, Menezes MB, Oliveira MA, Lima MA, Pitrez PM. 2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. *J Bras Pneumol.* 2021 Dec 15;47(6):e20210273. doi: 10.36416/1806-3756/e20210273. PMID: 34932721; PMCID: PMC8836628.
7. Grunwell JR, Fitzpatrick AM. Asthma Phenotypes and Biomarkers. *Respir Care.* 2025 Feb 10. doi: 10.1089/respcare.12352. Epub ahead of print. PMID: 40013975.
8. Pelaia C, Heffler E, Crimi C, Maglio A, Varella A, Pelaia G, Canonica GW. Interleukins 4 and 13 in Asthma: Key Pathophysiologic Cytokines and Druggable Molecular Targets. *Front Pharmacol.* 2022 Mar 8;13:851940. doi: 10.3389/fphar.2022.851940. PMID: 35350765; PMCID: PMC8957960.
9. Couillard S, Pavord ID, Heaney LG, Petousi N, Hinks TSC. Sub-stratification of type-2 high airway disease for therapeutic decision-making: A 'bomb' (blood eosinophils) meets 'magnet' (FeNO) framework. *Respirology.* 2022 Aug;27(8):573-577. doi: 10.1111/resp.14294. Epub 2022 May 19. PMID: 35591794; PMCID: PMC9541235.
10. Therapeutic Relevance of Eosinophilic Inflammation and Airway Viral Interactions in Severe Asthma. Rupani H, Busse WW, Howarth PH, et al. *Allergy.* 2024;79(10):2589-2604. doi:10.1111/all.16242.
11. Jackson DJ, Wechsler ME, Jackson DJ, Bernstein D, Korn S, Pfeffer PE, Chen R, Saito J, de Luíz Martinez G, Dymek L, Jacques L, Bird N, Schalkwijk S, Smith D, Howarth P, Pavord ID; SWIFT-1 and SWIFT-2 Investigators; SWIFT-1 Investigators; SWIFT-2 Investigators. Twice-Yearly Depemokimab in Severe Asthma with an Eosinophilic Phenotype. *N Engl J Med.* 2024 Dec 19;391(24):2337-2349. doi: 10.1056/NEJMoa2406673. Epub 2024 Sep 9. PMID: 39248309.
12. Yancey SW, Keene ON, Albers FC, Ortega H, Bates S, Bleecker ER, Pavord I. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Dec;140(6):1509-1518. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.005. PMID: 29221581.

13. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, Gaga M, Kellermeyer L, Khurana S, Knight S, McDonald VM, Morgan RL, Ortega VE, Rigau D, Subbarao P, Tonia T, Adcock IM, Bleeker ER, Brightling C, Boulet LP, Cabana M, Castro M, Chanze P, Custovic A, Djukanovic R, Frey U, Frankemölle B, Gibson P, Hamerlijnck D, Jarjour N, Konno S, Shen H, Vitary C, Bush A. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020 Jan 2; 55(1):1900588. doi: 10.1183/13993003.00588-2019. PMID: 31558662.
14. Bleeker ER, Meyers DA, Billheimer D, Li H, Newbold P, Kwiatek J, Hirsch I, Katial R, Li X. Clinical Implications of Longitudinal Blood Eosinophil Counts in Patients With Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023 Jun;11(6):1805-1813. doi: 10.1016/j.jaip.2023.02.020. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36868471.
15. Nakagome K, Nagata M. Involvement and Possible Role of Eosinophils in Asthma Exacerbation. *Front Immunol.* 2018 Sep 28;9:2220. doi: 10.3389/fimmu.2018.02220. PMID: 30323811; PMCID: PMC6172316.
16. Tanaka A, Sato H, Akimoto K, Matsunaga T, Sagara H. Spontaneous sputum discriminates inflammatory phenotypes in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Jan;126(1):54-60.e1. doi: 10.1016/j.anai.2020.06.017. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32553777.
17. Principe S, Porsbjerg C, Bolm Ditlev S, Kjaersgaard Klein D, Golebski K, Dyhre-Petersen N, van Dijk YE, van Bragt JJMH, Dankelman LLH, Dahlen SE, Brightling CE, Vijverberg SJH, Maitland-van der Zee AH. Treating severe asthma: Targeting the IL-5 pathway. *Clin Exp Allergy.* 2021 Aug;51(8):992-1005. doi: 10.1111/cea.13885. Epub 2021 May 21. PMID: 33887082; PMCID: PMC8453879.
18. D'Aiuto V, Mormile I, Granata F, Romano A, Della Casa F, Mignogna G, de Paulis A, Rossi FW. Eosinophil-Driven vs. Eosinophil-Associated Severe Asthma: Practical Implications for Target Treatment. *Int J Mol Sci.* 2025 Feb 18;26(4):1729. doi: 10.3390/ijms26041729. PMID: 40004192; PMCID: PMC11855446.
19. Custovic A, Siddiqui S, Saglani S. Considering biomarkers in asthma disease severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Feb;149(2):480-487. doi: 10.1016/j.jaci.2021.11.021. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34942235.
20. Kraft M, Brusselle G, FitzGerald JM, Pavord ID, Keith M, Fagerås M, Garcia Gil E, Hirsch I, Goldman M, Colice G. Patient characteristics, biomarkers and exacerbation risk in severe, uncontrolled asthma. *Eur Respir J.* 2021 Dec 16;58(6):2100413. doi: 10.1183/13993003.00413-2021. PMID: 34112734.
21. Loewenthal L, Menzies-Gow A. FeNO in Asthma. *Semin Respir Crit Care Med.* 2022 Oct;43(5):635-645. doi: 10.1055/s-0042-1743290. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35253144.
22. Khatri SB, Iaccarino JM, Barochia A, Soghier I, Akuthota P, Brady A, Covar RA, Debley JS, Diamant Z, Fitzpatrick AM, Kaminsky DA, Kenyon NJ, Khurana S, Lipworth BJ, McCarthy K, Peters M, Que LG, Ross KR, Schneider-Futschik EK, Sorkness CA, Hallstrand TS; American Thoracic Society Assembly on Allergy, Immunology, and Inflammation. Use of Fractional Exhaled Nitric Oxide to Guide the Treatment of Asthma: An Official American Thoracic Society Clinical Practice

Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Nov 15;204(10):e97-e109. doi: 10.1164/rccm.202109-2093ST. PMID: 34779751; PMCID: PMC8759314.

23. Escamilla-Gil JM, Fernandez-Nieto M, Acevedo N. Understanding the Cellular Sources of the Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) and Its Role as a Biomarker of Type 2 Inflammation in Asthma. Biomed Res Int. 2022 May 2;2022:5753524. doi: 10.1155/2022/5753524. PMID: 35547356; PMCID: PMC9085317.
24. Roos AB, Mori M, Grönneberg R, Österlund C, Claesson HE, Wahlström J, Grunewald J, Eklund A, Erjefält JS, Lundberg JO, Nord M. Elevated exhaled nitric oxide in allergen-provoked asthma is associated with airway epithelial iNOS. PLoS One. 2014 Feb 28;9(2):e90018. doi: 10.1371/journal.pone.0090018. PMID: 24587191; PMCID: PMC3938593.
25. Rupani H, Kent BD. Using Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurement in Clinical Asthma Management. Chest. 2022 Apr;161(4):906-917. doi: 10.1016/j.chest.2021.10.015. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34673021.
26. Menzies-Gow A, Mansur AH, Brightling CE. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide in severe asthma management. Eur Respir J. 2020 Mar 26;55(3):1901633. doi: 10.1183/13993003.01633-2019. PMID: 31949116.
27. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(5):602-615. <https://doi.org/10.1164/rccm.9120-11ST>
28. Heffler E, Carpagnano GE, Favero E, Guida G, Maniscalco M, Motta A, et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide (FENO) in the management of asthma: a position paper of the Italian Respiratory Society (SIP/ IRS) and Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAC). Multidiscip Respir Med. 2020;15(1):36. <https://doi.org/10.4081/mrm.2020.36>
29. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J. 2020;55(1):1900588. <https://doi.org/10.1183/13993003.00588-2019>
30. Wu LC. Immunoglobulin E receptor signaling and asthma. J Biol Chem. 2011 Sep 23;286(38):32891-7. doi: 10.1074/jbc.R110.205104. Epub 2011 Jul 28. PMID: 21799019; PMCID: PMC3190874.
31. Mohan A, Lugogo NL, Hanania NA, Reddel HK, Akuthota P, O'Byrne PM, Guilbert T, Papi A, Price D, Jenkins CR, Kraft M, Bacharier LB, Boulet LP, Yawn BP, Pleasants R, Lazarus SC, Beasley R, Gauvreau G, Israel E, Schneider-Futschik EK, Yorgancioglu A, Martinez F, Moore W, Sumino K. Questions in Mild Asthma: An Official American Thoracic Society Research Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2023 Jun 1;207(11):e77-e96. doi: 10.1164/rccm.202304-0642ST. PMID: 37260227; PMCID: PMC10263130.
32. Yssel H, Abbal C, Pène J, Bousquet J. The role of IgE in asthma. Clin Exp Allergy. 1998 Nov;28 Suppl 5:104-9; discussion 117-8. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.028s5104.x. PMID: 9988455.

33. Froidure A, Mouthuy J, Durham SR, Chanez P, Sibille Y, Pilette C. Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J.* 2016 Jan;47(1):304-19. doi: 10.1183/13993003.01824-2014. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26677936.
34. Eckl-Dorna J, Villazala-Merino S, Campion NJ, Byazrova M, Filatov A, Kudlay D, Karsonova A, Riabova K, Khaitov M, Karaulov A, Niederberger-Leppin V, Valenta R. Tracing IgE-Producing Cells in Allergic Patients. *Cells.* 2019 Aug 28;8(9):994. doi: 10.3390/cells8090994. PMID: 31466324; PMCID: PMC6769703.
35. Naumova V, Beltyukov E, Niespodziana K, Errhalt P, Valenta R, Karaulov A, Kiseleva D. Cumulative IgE-levels specific for respiratory allergens as biomarker to predict efficacy of anti-IgE-based treatment of severe asthma. *Front Immunol.* 2022 Sep 21;13:941492. doi: 10.3389/fimmu.2022.941492. PMID: 36211434; PMCID: PMC9533054.
36. Woo SD, Yang EM, Jang J, Lee Y, Shin YS, Ye YM, Nam SY, Lee KW, Jang MH, Park HS. Serum-free immunoglobulin E: A useful biomarker of atopy and type 2 asthma in adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Jul;127(1):109-115.e1. doi: 10.1016/j.anai.2021.03.023. Epub 2021 Mar 27. PMID: 33785460.
37. Narendra D, Blixt J, Hanania NA. Immunological biomarkers in severe asthma. *Semin Immunol.* 2019;46:101332. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101332>
38. Lavoie G, Pavord ID. Biologics in Asthma: Role of Biomarkers. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2024 Nov;44(4):709-723. doi: 10.1016/j.iac.2024.08.003. Epub 2024 Sep 2. PMID: 39389719.
39. Oettgen HC, Geha RS. IgE regulation and roles in asthma pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Mar;107(3):429-40. doi: 10.1067/mai.2001.113759. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol* 2001 Apr;107(4):591. PMID: 11240941.
40. Shamji MH, Valenta R, Jardetzky T, Verhasselt V, Durham SR, Würtzen PA, van Neerven RJ. The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease. *Allergy.* 2021 Dec;76(12):3627-3641. doi: 10.1111/all.14908. Epub 2021 Jun 8. PMID: 33999439; PMCID: PMC8601105.
41. Wu LC. Immunoglobulin E receptor signaling and asthma. *J Biol Chem.* 2011 Sep 23;286(38):32891-7. doi: 10.1074/jbc.R110.205104. Epub 2011 Jul 28. PMID: 21799019; PMCID: PMC3190874.
42. Patelis A, Janson C, Borres MP, Nordvall L, Alving K, Malinovschi A. Aeroallergen and food IgE sensitization and local and systemic inflammation in asthma. *Allergy.* 2014 Mar;69(3):380-7. doi: 10.1111/all.12345. Epub 2014 Jan 7. PMID: 24397423.
43. Davies AM, Allan EG, Keeble AH, Delgado J, Cossins BP, Mitropoulou AN, Pang MOY, Ceska T, Beavil AJ, Craggs G, Westwood M, Henry AJ, McDonnell JM, Sutton BJ. Allosteric mechanism of action of the therapeutic anti-IgE antibody omalizumab. *J Biol Chem.* 2017 Jun 16;292(24):9975-9987. doi: 10.1074/jbc.M117.776476. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28438838; PMCID: PMC5473249.
44. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med.* 2017 Sep 7;377(10):965-976. doi: 10.1056/NEJMra1608969. PMID: 28877019.



45. Weiler CR, Austen KF, Akin C, Barkoff MS, Bernstein JA, Bonadonna P, Butterfield JH, Carter M, Fox CC, Maitland A, Pongdee T, Mustafa SS, Ravi A, Tobin MC, Vliagoftis H, Schwartz LB. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Oct;144(4):883-896. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.023. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31476322.

