

## Imunobiológicos na asma grave: - presente e perspectivas futuras

### *Biologics in severe asthma: present and future perspectives*



**Alexandre Pinto Cardoso<sup>1</sup>**

**José Elabras Filho<sup>2</sup>**

1 MD/PhD Integrante do Programa de Asma Grave IDT UFRJ ;Diretor do Instituto de Doenças do Tórax IDT /UFRJ

2 Professor Associado de Imunologia Clínica da FM- UFRJ ; Médica Pneumologista do IDT/UFRJ

**E-mail:** alexandrecardoso@hucff.ufrj.br

### Resumo

A asma é considerada grave se continuar não controlada apesar da terapêutica convencional ótima, caracterizada por um mau controle dos sintomas, exacerbações frequentes e aumento da exposição a corticosteróides sistêmicos. Isto tem um impacto significativo na morbimortalidade e na utilização dos recursos de saúde.

Os recentes avanços na compreensão da heterogeneidade da asma e da imunopatogênese têm ajudado a delinear a terapia de precisão da doença. A descoberta destas vias levou ao desenvolvimento de terapias biológicas altamente eficazes. Os biológicos para asma atualmente disponíveis visam imunoglobulina E, interleucina (IL)-5/IL-5R $\alpha$ , IL-4R $\alpha$  e linfopoietina estromal tímica. A identificação de fenótipos específicos de asma, utilizando biomarcadores facilmente mensuráveis, abriu caminho para o manejo personalizado e preciso da asma. As terapias biológicas desempenham um papel significativo na redução das exacerbações, hospitalizações e na necessidade de manutenção de esteróides sistêmicos, melhorando também a qualidade de vida em pacientes com asma grave. Vários estudos nos dizem que vamos viver uma nova era.

**Palavras Chave:** Asma Grave, Imunobiológicos.

### Abstract

Asthma is considered severe if it remains uncontrolled despite optimal conventional therapy, characterized by poor symptom control, frequent exacerbations and increased exposure to systemic corticosteroids. This has a significant impact on morbidity, mortality and healthcare resource utilisation. Recent advances in the understanding of asthma heterogeneity and immunopathogenesis have helped delineate precise disease pathways. The discovery of these pivotal pathways has led to the development of highly effective biologic therapies. Currently available asthma biologics target immunoglobulin E, interleukin (IL)-5/IL-5R $\alpha$ , IL-4R $\alpha$  and thymic stromal lymphopoietin. Identification of specific asthma phenotypes, utilising easily measurable biomarkers, has paved the way towards personalised and precision asthma management.

Biologic therapies play a significant role in reducing exacerbations, hospitalisations and the need for maintenance systemic steroids, while also improving the quality of life in patients with severe

asthma. The evidence for their clinical efficacy comes from randomised controlled trials (RCTs), extension studies, metaanalyses and real-world data. Many trials tell us a new era came soon.

**Keywords:** Severe Asthma; Immunobiologics.



## **Introdução**

Avanços na compreensão da heterogeneidade e imunobiologia da asma levaram ao reconhecimento de dois principais fenótipos inflamatórios: tipo 2 (T2)-alto e (T2)-baixo. Enquanto a inflamação na asma T2-alta é mediada por interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13 e caracterizada por biomarcadores T2 elevados (eosinófilos sanguíneos/escarro, nível de imunoglobulina E (IgE) e óxido nítrico expirado fracionado (FENO), a asma T2-baixa pode ser neutrofílica ou paucigranulocítica [1, 2].

Embora a asma grave afete menos de 10% dos asmáticos, é responsável pela maioria dos custos de morbidade e saúde [3-4]. Atualmente estão disponíveis quatro classes de terapias biológicas para asma grave, visando a IgE, a via IL-5, o receptor de IL-4 (IL-4R) e a linfopoiatina estromal tímica (TSLP) [1, 5]. As terapêuticas biológicas são eficazes na redução das exacerbações, na utilização de recursos de cuidados de saúde (HCRU) sigla inglesa, na dependência de corticosteróides orais de manutenção (mOCS) sigla inglesa e na melhoria da qualidade de vida (QoL).

Iremos abordar em ordem cronológica de chegada para a prescrição médica.

## **Terapia anti-IgE: Omalizumab**

A asma alérgica mediada por IgE é um subgrupo de asma alta em T2 caracterizado por um aumento dos sintomas devido à exposição a aeroalérgenos e representa aproximadamente 70% de toda a asma [2]. As citocinas T2, IL-4 e IL-13, promovem a troca de classe de células B específicas de alérgenos para produzir anticorpos IgE, que então se ligam a receptores de alta afinidade (FcεRI) em mastócitos e basófilos.

O omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, recombinante (mAb) IgG1k que se liga ao fragmento Fc de IgE e reduz os níveis de IgE livre no soro, inibe a ligação de IgE a FcεRI e reduz a expressão de FcεRI nas células alvo.

O Omalizumab foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA em 2003 para o tratamento da asma alérgica grave.

Atualmente está aprovado para uso em indivíduos com 6 anos ou mais e administrado por via subcutânea a cada 2 ou 4 semanas. A dose baseia-se no peso corporal e no nível sérico total de IgE (30–700 UI·mL<sup>-1</sup> nos EUA e 30–1500 UI·mL<sup>-1</sup> na UE para adultos) com um intervalo de dose mais elevado aprovado na UE. O Omalizumab também é aprovado para o tratamento de rinossinusite crônica com polipose nasal (CRSwNP), alergia alimentar mediada por IgE (apenas nos EUA) e urticária espontânea crônica.





A terapêutica com omalizumab foi associada a uma redução relativa da taxa de exacerbação da asma (AER) de 25–61%, melhoria da QV relacionada com a doença e uma redução do risco no HCRU de 44%, enquanto também reduziu a dose de corticosteróide inalatório (ICS) de forma estatisticamente significativa ao longo de 1 ano [6].

O omalizumab está em uso clínico global há mais de duas décadas e a RWE ensaios clínicos de vida real confirmam a segurança a eficácia de ensaios clínicos randomizados. [7].

Um estudo prospectivo do registo de gravidez (EXPECT) de 250 mulheres grávidas com asma expostas a omalizumab não encontrou diferença na prevalência das principais anomalias congénitas quando comparadas com controlos pareados [8]. Os dados adicionais de registos e de notificações pós-comercialização também são tranquilizadores e não sugerem um risco aumentado de anomalias congénitas maior, aborto ou prematuridade.

Os preditores de resposta ao omalizumab incluem história clínica de doenças alérgicas, asma de início da infância e CRSwNP, mas não níveis basais de IgE .

### **Terapia anti-IL-5/5r: Mepolizumab, Reslizumab E Benralizumab**

A IL-5 é uma citocina chave que estimula o crescimento e a maturação dos eosinófilos na medula óssea, prolonga sua vida útil e desencadeia a ativação dos eosinófilos [9]. A ativação do eosinofílica resulta na liberação de leucotrienos e grânulos tóxicos que, por sua vez, causam lesão tecidual e inflamação das vias aéreas.

Três biológicos visam a via IL-5 e são aprovados como terapêutica adjuvante para o tratamento da asma eosinofílica grave (AEE). Mepolizumab e reslizumab são mAbs que visam o ligante IL-5, enquanto benralizumab se liga à subunidade alfa de IL-5R (IL-5R $\alpha$ ).

#### **Mepolizumab**

O mepolizumab é um mAb humanizado (IgG1k) que bloqueia a ligação da IL-5 à IL-5R expressa nas superfícies celulares dos eosinófilos e basófilos. O mepolizumab subcutâneo numa dose de 100 mg a cada 4 semanas em 2015 para o tratamento da asma grave. O mepolizumab está atualmente aprovado para utilização em indivíduos com 6 anos ou mais. Também é aprovado para o tratamento da RSCwNP, síndrome hipereosinofílica e granulomatose eosinofílica com poliangite. [9].

Estudos com foco na asma grave eosinofílica confirmaram a eficácia do mepolizumab [10-11]. A presença de inflamação eosinofílica foi determinada por um BEC  $\geq 150$  células· $\mu$ L–1

na triagem ou  $\geq 300$  células  $\cdot \mu\text{L}^{-1}$  dentro de 12 meses após a inscrição (um deles também usou FENO  $\geq 50$  ppb ou contagem de eosinófilos no escarro  $\geq 3\%$ ).

Outro estudo investigou três doses diferentes de mepolizumab e demonstrou uma redução significativa da AER em 39–52%, retardando também o tempo até à primeira exacerbação quando comparado com placebo. Foi observado efeito semelhante para redução da exacerbação em outro estudo (47–53%).

O impacto clínico da interrupção do mepolizumab após utilização a longo prazo foi avaliado. Os doentes que interromperam o tratamento com mepolizumab sofreram uma deterioração do controle da asma e um aumento das exacerbações clinicamente significativas em comparação com os doentes que continuaram o tratamento biológico.

As características clínicas associadas a uma maior resposta ao mepolizumab incluem eosinófilos de escarro elevados, RSCcbPN como co-morbidade, maior frequência de exacerbação basal, idade de início mais tardia, índice de massa corporal mais baixo e menor dose de mOCS. Observou-se uma forte correlação entre o BEC basal e a eficácia do mepolizumab na AAE na análise post hoc dos dados de um estudo [12].

Eficácia na asma dependente de mOCS

### **Benralizumab**

Benralizumab é um mAb (IgG1k) humanizado que visa o receptor de IL-5 expresso em eosinófilos e basófilos. A ausência de fucose no domínio Fc facilita a ligação aos receptores Fc $\gamma$ RIII em células imunoefetoras, resultando em apoptose de eosinófilos através da citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos. A US FDA e a EMA aprovaram benralizumab para o tratamento da SEA em 2017 e 2018, respectivamente. Benralizumab (30 mg) é administrado por via subcutânea de 4 em 4 semanas nas primeiras três doses seguidas de 30 mg de 8 em 8 semanas. Atualmente está aprovado para uso em indivíduos com 6 anos ou mais nos EUA e 18 anos ou mais na UE.

A eficácia e segurança do benralizumab na asma grave com eosinófilos elevados foi confirmada em dois ensaios de fase 3 controlados com placebo de grandes dimensões, avaliando as frequências de dosagem de 4 em 4 semanas e de 8 em 8 semanas [13]. Em um deles, o uso de benralizumab reduziu a AER em 45–51% em comparação com o placebo, dependendo do regime posológico.

O tratamento com benralizumab conduziu a uma melhoria do VEF1 desde o início do estudo, com uma melhoria mais elevada (até + 160 ml) observada na frequência de administração de 8 em 8 semanas.

O estudos de extensão confirmaram ainda a eficácia e segurança a longo prazo do benralizumab durante até 5 anos . Notavelmente, a taxa AER manteve-se consistentemente baixa com a dosagem de cada 8 semanas em coortes BEC-alta e BEC-baixa em 0,56 e 0,65 por paciente-ano, respectivamente, comparáveis com os resultados iniciais do estudo. Esses achados enfatizam que nem todas as inflamações eosinofílicas das vias aéreas podem ser claramente identificadas através do CEB isoladamente . A melhoria da função pulmonar (alteração média do VEF1 em relação ao valor basal) também foi mantida durante todo o período de extensão em +364 ml na coorte de 8 em 8 semanas com uma BEC  $\geq 300$  células· $\mu\text{L}^{-1}$ .

A rinite alérgica, a doença menos grave e o aumento do BEC  $\geq 300$  células· $\mu\text{L}^{-1}$  foram identificados como preditores significativos para resposta completa ao tratamento com biológicos anti-IL5/5R

Eficácia na asma dependente de mOCS:

A eficácia poupadora de OCS do benralizumab foi sistematicamente avaliada no estudo de 28 semanas.

Um estudo aberto subsequente avaliou a segurança e a eficácia de um algoritmo rápido de redução da dose de mOCS individualizado que utiliza a monitorização da insuficiência supra-renal (IA) .

Perfil de segurança:

As taxas de EA para os doentes que receberam benralizumab em estudos de ECR e OLE foram baixas e mantiveram-se estáveis ao longo do tempo, sem ocorrência nova ou inesperada de EA com exposição contínua, confirmando o seu excelente perfil de segurança [14]. A reação anafilática e pneumonia bacteriana ocorreram com uma frequência de <1%. As taxas de malignidade foram baixas com taxa de incidência semelhante observada nos períodos principais e de extensão com as coortes a cada 8 semanas.

### **Terapêutica anti-IL-4R: Dupilumab**

A IL-4 facilita a troca isotópica de IgE em linfócitos B, enquanto a IL-13 induz a contração do músculo liso das vias aéreas e regula a óxido nítrico sintase em células epiteliais brônquicas, resultando em níveis elevados de FENO . O dupilumab é um mAb humanizado (IgG4) que inibe a sinalização de IL-4 e IL-13 através da ligação à subunidade IL-4R $\alpha$  partilhada pelos complexos de receptores IL-4 e IL-13.



Aprovado o dupilumab como um tratamento adjuvante para a AAE e a asma dependente do mOCS desde 2018 . Dupilumab é administrado por via subcutânea numa dose inicial de carga de 400-600 mg seguida de 200-300 mg de 2 em 2 semanas. A dose mais elevada é recomendada na asma grave dependente da OCS. Dupilumab está atualmente aprovado para idades iguais ou superiores a 6 anos com AAE. Outras indicações aprovadas incluem dermatite atópica, CRSwNP, prurigo nodularis e esofagite eosinofílica. [15].

A eficácia de dupilumab na asma eosinofílica moderada a grave foi demonstrada em 2 estudos com uma redução de 87% nas exacerbações . Seguiram-se três estudos importantes, nomeadamente QUEST e VENTURE,(pivotais) que abriram o caminho para a aprovação do dupilumab como terapêutica adjuvante na AAE . No estudo QUEST, a terapêutica com dupilumab reduziu a AER em 52% e aumentou o VEF1 (+320 ml) em comparação com placebo. Maiores benefícios foram observados em pacientes com BEC basal mais elevada.

#### Preditores de resposta:

Um BEC basal mais elevado ( $\geq 300$  células· $\mu\text{L}^{-1}$ ) previu maior eficácia no estudo QUEST. A análise post hoc deste estudo encontrou um aumento da eficácia clínica de dupilumab em doentes com FENO basal elevada . Observou-se uma redução maior das exacerbações graves com FENO  $\geq 50$  ppb (70% versus 23% em FENO  $< 25$ ). Esse efeito foi independente do BEC.

#### Eficácia na asma dependente de mOCS:

O tratamento com Dupilumab foi associado a uma redução significativa da dose de mOCS (70% versus 42% de placebo) enquanto melhorava o controlo da asma e a função pulmonar (15-16).

#### Perfil de segurança:

Observou-se eosinofilia sanguínea emergente ao tratamento durante as semanas iniciais de terapêutica em 4% dos doentes que receberam dupilumab no estudo QUEST, que se resolveu na semana 24. OBEC excedeu 3000 células· $\text{mL}^{-1}$  em 1,2% dos pacientes atribuídos ao dupilumab. Os mecanismos e implicações clínicas da eosinofilia emergente ao tratamento não são bem compreendidos e necessitam de mais estudos. Um mecanismo proposto envolve o bloqueio do tráfico de tecidos eosinófilos por inibição das moléculas de adesão reguladas pela IL4. BEC  $> 1500$  células· $\text{mL}^{-1}$  foi um critério de exclusão para o estudo QUEST e a Global Initiative for Asthma (GINA) recomenda evitar dupilumab em pacientes com BEC  $\geq 1500$  células· $\text{mL}^{-1}$  [130]. Os EAs oculares incluindo ceratite, conjuntivite e blefarite ocorreram com

maior frequência com dupilumab em estudos de dermatite atópica, mas dados agrupados de ECRs asmáticos não encontraram diferença significativa entre dupilumab e placebo [17].

### **Terapêutica anti-TSLP: Tezepelumab**

O epitélio das vias aéreas, tradicionalmente pensado como uma barreira passiva, é agora reconhecido para desempenhar um papel ativo como condutor central de respostas imunes precoces e desreguladas a gatilhos externos, como agentes infecciosos, alérgenos e poluentes. Isso resulta em uma cascata inflamatória a jusante através de um grupo de citocinas epiteliais conhecidas como alarminas, incluindo TSLP, IL-33 e IL-25. Essas alarminas podem servir como alvos terapêuticos fundamentais tanto na asma T2 alta quanto na T2 baixa.

Tezepelumab é um mAb humano (IgG2λ) que visa TSLP. A US FDA e a EMA aprovaram tezepelumab para o tratamento da asma grave (independentemente do estado T2) em 2021 e 2022, respectivamente. O tezepelumab está atualmente aprovado para utilização em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos. A dose recomendada é de 210 mg por via subcutânea a cada 4 semanas. [18].

A eficácia de tezepelumab na asma grave foi estabelecida em dois ECRs, a terapêutica com tezepelumab reduziu a AER em 60-70% versus placebo, independentemente do valor basal BEC ou FENO, e melhorou o VEF1 (+ 120-150 ml), a pontuação dos sintomas de asma e as medidas de QV. Enquanto este foi um estudo de variação da dose, outro estudo NAVIGATOR utilizou uma dose fixa de 210 mg de tezepelumab a cada 4 semanas. A terapêutica com tezepelumab foi associada a uma redução relativa de 56% na taxa de exacerbações graves e este efeito manteve-se significativo em todos os valores basais do BEC.

Estudos de extensão e duplo-cego por até 2 anos, avaliou a segurança e eficácia de tezepelumab em asma grave não controlada [19]. O tratamento com tezepelumab resultou numa redução sustentada e clinicamente significativa da AER. O seguimento prolongado desta coorte mostrou benefícios persistentes da continuação do tratamento em comparação com a interrupção do tratamento após 2 anos.

#### **Preditores de resposta:**

Ao longo dos estudos clínicos, o tezepelumab reduziu a AER anual versus placebo em 58–68% na asma alérgica grave, 63–71% na AAE, 67–71% na asma grave alérgica e eosinofílica, 34–49% na asma baixa em T2 e 31–41% na asma dependente em mOCS. Embora estudos tenham demonstrado a eficácia de tezepelumab tanto na asma T2 alta como na T2 baixa, observou-se maior eficácia clínica em pacientes com BEC e FENO basais mais elevados.



Terapêutica com tezepelumab diminuição dos eosinófilos submucosos das vias aéreas em comparação com placebo no estudo de broncoscopia CASCADE, mas não afectou outros tipos de célula]. Tezepelumab reduziu a hiper-responsividade das vias aéreas ao manitol, ao lavado subepitelial e broncoalveolar eosinófilos, e mostrou tendência à redução das mastócitos dos tecidos das vias aéreas no estudo o UPSTREAM .

Eficácia na asma dependente de mOCS:

Um estudo avaliou a eficácia de tezepelumab na asma dependente de mOCS [20]. Embora a terapêutica com tezepelumab não tenha resultado numa redução significativa da dose de mOCS para a população em geral, foi observada uma melhoria em doentes com  $BEC \geq 150$  células·mL<sup>-1</sup>

O tezepelumab foi bem tolerado nos estudos acima mencionados, com um perfil de segurança favorável em termos de EAs e EAS globais, em comparação com o placebo

Faltam dados de segurança para a utilização de tezepelumab na gravidez em seres humanos.

### **Desafios e perspectivas para o uso dos imunobiológicos vigentes**

Apesar dos inúmeros avanços com os imunobiológicos já utilizados, há uma necessidade urgente de biomarcadores que prevejam com precisão a resposta terapêutica (biomarcadores preditivos) e de marcadores da resposta precoce à terapia (biomarcadores de monitoramento). As respostas aos agentes biológicos são diferentes, variando de uma resposta excelente a nenhuma resposta. Como as terapias biológicas têm elevado custo, o uso direcionado desses anticorpos em pacientes com maior probabilidade de se beneficiar deles levaria à benefícios garantidos. Perfis moleculares podem prever a eficácia do tratamento, melhor do que biomarcadores tradicionais como eosinófilos no sangue ou óxido nítrico exalado fracionado (FeNO). Pesquisas sobre biomarcadores não invasivos como a bromotirosina urinária estão em andamento. Esse biomarcador, que resulta da degranulação de eosinófilos, tem sido associado a exacerbações de asma e pode fornecer um método não invasivo para monitorar a progressão da doença e a resposta ao tratamento, particularmente em populações pediátricas.

Novas formas para administrar o tratamento poderão ser implementadas. Os pacientes poderão se beneficiar da combinação de múltiplos imunobiológicos. A administração por via inalatória já está sendo testadas para um anticorpo anti-TSLP (ecleralimab), o que pode levar a uma melhor adesão, efetividade, e redução de efeitos adversos sistêmicos, permitindo seu uso inclusive em pacientes com asma leve.

Várias outras questões também precisam ser discutidas. Qual seria o risco de imunogenicidade dos anticorpos monoclonais em pacientes com asma grave? O desenvolvimento de anticorpos anti-drogas poderia prejudicar a sua eficácia? Por quanto tempo os pacientes com asma grave precisam ser tratados com agentes biológicos? Há necessidade de estudos de longo prazo que investiguem o efeito dos agentes no curso da doença, como uma mudança no endótipo de asma subjacente, ou talvez mesmo com melhora da gravidade da asma ou remissão da mesma, para definir a possibilidade de interrupção e o tempo de duração do seu tratamento. Além destas questões, mais dados são necessários sobre a eficácia e segurança das terapias biológicas em populações especiais como crianças, adolescentes e mulheres grávidas<sup>2</sup>.

Ainda existem barreiras em relação ao uso dos imunobiológicos na Asma. Os pacientes muitas vezes, tem desconhecimento destes medicamentos, com acesso limitado aos mesmos, podendo inclusive ter medo de iniciar novos tratamentos ou resistência a mudanças terapêuticas. Já os médicos também podem ter limitação de conhecimentos específicos, adesão somente à tratamentos já conhecidos, e dificuldades na seleção de pacientes, e nas justificativas e prescrições dos medicamentos. Para aumentar o acesso a terapias biológicas, os esforços devem se concentrar na educação do paciente e do médico, simplificando os processos e o fluxo para obtenção destes medicamentos, o que otimizaria o acesso e levaria aos diversos benefícios para os pacientes com asma grave. Equipes multidisciplinares para o manejo da Asma Grave, nas quais os próprios pacientes participam e se envolvem, podem desempenhar um papel crucial neste processo. O envolvimento dos pacientes é fundamental, pois sua experiência em primeira mão com a condição pode oferecer *insights* valiosos que levam a melhores resultados no tratamento. Plataformas de pacientes são especialmente úteis neste contexto. Essas plataformas permitem que os pacientes compartilhem conhecimento, troquem experiências e forneçam suporte entre si, promovendo uma abordagem mais centrada nos próprios pacientes.

### **Novos alvos terapêuticos na mira**

O aprofundamento do estudo dos mecanismos ou endotipos relacionados à patogênese inflamatória da Asma traz novas perspectivas de alvos terapêuticos para novos imunobiológicos. Mais recentemente tem sido destacados como possíveis alvos terapêuticos: a IL-33, a IL-23, a IL-25, a TL1A, o receptor DR3, CRTH2, PM43I, e outros. [21,22].

A IL-33 atua como indutora da imunidade adaptativa Th2 e transmite sinais por meio da proteína ST2 relacionada ao receptor de IL-1 para facilitar a liberação de quimiocinas e citocinas associadas à inflamação T2. Além disso, a IL-33 desempenha um papel crucial na sobrevivência e ativação de eosinófilos. Níveis elevados de IL-33 foram significativamente

observados em biópsias de vias aéreas de indivíduos com asma grave<sup>1</sup>. Junto com a IL-25 cooperam com a TSLP na ativação de ILC2 e Th2<sup>5</sup>. A IL-33 em conjunto com seu receptor ST2, atuam em sinergia com a TSLP na promoção de respostas imunes/inflamatórias do tipo 2 e induzem hiper-responsividade das vias aéreas por meio da liberação de IL-13 pelas ILC2 e mastócitos. [23,24].

Já a IL-23, é um tipo de citocina heterodimérica implicada na patogênese da asma, tendo níveis séricos elevados em pacientes asmáticos e tendo associação com a extensão do comprometimento pulmonar. A IL-23 pode estimular a proliferação de células Th17 e recrutar neutrófilos, promovendo, direta ou indiretamente, a diferenciação de células Th17 e a liberação de interleucina-17. Além disso, induz a proliferação de células estruturais das vias aéreas (por exemplo, fibroblastos e células musculares lisas das vias aéreas), contribuindo para o remodelamento das vias aéreas. A interleucina-23 também promove a produção de citocinas Th2 e a inflamação eosinofílica. [24].

Outro novo alvo terapêutico é o TL1A, um membro da superfamília de ligantes do TNF. Ele se liga ao receptor DR3, que é constitutivamente expresso em baixos níveis nas superfícies das células T, B e NK. Essa ligação é importante para respostas patológicas sustentadas do eixo T2. Seu bloqueio com anticorpos neutralizantes reduz a inflamação T2 através da redução de IL-4, IL-5 e IL-13. [25].

A molécula homóloga ao receptor quimiotático expressa em células Th2 (CRTH2) se liga à prostaglandina D2 (PGD2) e está envolvida na inflamação alérgica. Ela é expressa em eosinófilos, mastócitos e basófilos, que são células chave na resposta alérgica. Essa via apresenta um alvo potencial para novas terapias que poderiam modular a asma grave de forma mais eficaz, particularmente em pacientes com fenótipos específicos. [25,26].

Outra área promissora de pesquisa envolve os domínios de homologia 2 de Src de STAT5/6. PM-43I, uma molécula inibidora do domínio de homologia 2 de Src de STAT6, demonstrou potencial em estudos pré-clínicos. Este inibidor previne o recrutamento para o sítio de ancoragem de IL-4Rα e a fosforilação de Tyr641, inibindo efetivamente a doença alérgica das vias aéreas dependente de STAT5 e STAT6 e até mesmo revertendo condições preexistentes em modelos murinos. [26].

Na asma grave tipo 2-baixa, que é caracterizada por inflamação neutrofílica ou paucigranulocítica das vias aéreas, e está associada a idade avançada, asma de início na idade adulta, obesidade, síndrome metabólica, hipertensão e maior resistência ao tratamento com glicocorticoides, vários mecanismos moleculares foram implicados, incluindo a participação de interleucina-6, CXCL8 (ligante 8 da quimiocina com motivo CXC), interleucina-17A, interleucina-23, interferon-γ, fator de necrose tumoral α, interleucina-33 e TSLP. [27]



Um levantamento recente, que avaliou milhares de documentos científicos publicados sobre possíveis alvos terapêuticos para o tratamento da Asma, revelou que a IL-13 é um dos alvos mais importantes citados na literatura, e já dispondo de medicamentos específicos aprovados no mercado. TNF, VEGFA e IL-18 foram os outros alvos principais identificados para serem explorados quanto ao benefício terapêutico na asma, mas que necessitam de mais estudos clínicos. HMOX1, ITGAM, DDX58, SFTPD e ADAM17 foram os principais novos alvos identificados na Asma, mas que precisam ser validados experimentalmente. [28].

### **Novos imunobiológicos: o que os “pipelines” nos reservam**

Novos imunobiológicos já estão em fases avançadas de pesquisas. Se destacam na literatura o itepekimabe, o etokimabe, o astegolimabe, o IL-33 trap, e o brodalumabe.

O itepekimabe é um novo tipo de anticorpo monoclonal IgG4P, e direcionado à IL-33, e demonstrou potencial como uma nova opção de tratamento para pacientes com asma moderada a grave. Levou a uma redução sustentada na contagem de eosinófilos sanguíneos<sup>1,3</sup>. Um recente ensaio clínico de fase 2 demonstrou que o itepekimabe, administrado por via subcutânea a pacientes com asma moderada a grave, na dosagem de 300 mg a cada 2 semanas por 12 semanas, melhorou o controle da asma, a função pulmonar e a qualidade de vida, além de reduzir a contagem de eosinófilos no sangue; este último efeito também foi observado quando itepekimabe foi administrado em associação com dupilumabe. Além disso, o itepekimabe diminuiu a FeNO, a eotaxina-4 plasmática, a IgE total sérica e a periostina; no entanto, tais efeitos foram inferiores aos provocados pelo dupilumabe isoladamente ou pela combinação itepekimabe-dupilumabe. [24,25].

Outro anticorpo anti-IL-33 é o etokimabe, cuja capacidade potencial de diminuir o número de eosinófilos no sangue está atualmente sob avaliação em um estudo de fase 2a realizado em indivíduos com asma eosinofílica grave. [29].

Diferentemente do itepekimabe e do etokimabe, o astegolimabe tem como alvo o receptor ST2 (supressão da tumorigenicidade 2 da IL-33. Injeções subcutâneas de 490 mg de astegolimabe, repetidas a cada 4 semanas durante 52 semanas, reduziram significativamente e com segurança a taxa anualizada de exacerbação da asma em adultos com asma grave. [22].

Fora do cenário de anticorpos monoclonais, uma proteína de fusão chamada IL-33 trap foi desenvolvida, originada da combinação dos domínios extracelulares do receptor ST2 com o co-receptor IL-1RAcP (proteína acessória do receptor de IL-1. Em particular, essa construção molecular neutraliza a IL-33 e inibe a inflamação alérgica das vias aéreas em modelos experimentais pré-clínicos. [23].

O brodalumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano que tem como alvo o receptor de IL-17 (anti-IL-17AR), bloqueando a sua ligação com IL-25, IL-17A e IL-17F. Administrado a pacientes com asma moderada a grave, o brodalumabe não alterou os sintomas da asma nem a função pulmonar em toda a população do estudo. No entanto, este biológico melhorou o controle da asma em um pequeno subgrupo de indivíduos que se caracterizaram por uma acentuada reversibilidade ao broncodilatador. [29,30].

## Referências

1. Varricchi G, Ferri S, Pepys J, et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma. *Allergy* 2022; 77:3538–3552.
2. McGregor MC, Krings JG, Nair P, et al. Role of biologics in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 433–445.
3. Settipane RA, Kreindler JL, Chung Y, et al. Evaluating direct costs and productivity losses of patients with asthma receiving GINA 4/5 therapy in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 123: 564–572..
4. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 896–902.
5. Schleich F, Bougard N, Moermans C, et al. Cytokine-targeted therapies for asthma and COPD. *Eur Respir Rev* 2023; 32: 220193.
6. Buhl R. Anti-IgE: lessons from clinical trials in patients with severe allergic asthma symptomatic despite optimised therapy. *Eur Respir Rev* 2007; 16: 73–77.
7. Hanania NA, Niven R, Chanez P, et al. Long-term effectiveness and safety of omalizumab in pediatric and adult patients with moderate-to-severe inadequately controlled allergic asthma. *World Allergy Organ J* 2022; 15: 100695.
8. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 407–412.
9. Nagase H, Ueki S, Fujieda S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int* 2020; 69: 178–186.
10. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651–659.
11. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189–1197.
12. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 549–556.
13. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2128–2141.
14. Korn S, Bourdin A, Chupp G, et al. Integrated safety and efficacy among patients receiving benralizumab for up to 5 years. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 4381–4392.



15. Pavord ID, Bourdin A, Papi A, et al. Dupilumab sustains efficacy in patients with moderate-to-severe type 2 asthma regardless of inhaled corticosteroids dose. *Allergy* 2023; 78: 2921–2932.
16. Blaiss M, Bleecker ER, Jacob-Nara J, et al. Real-world effectiveness of dupilumab in patients with asthma: findings from the US ADVANTAGE study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2024; 132: 463–468.
17. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Date last accessed: April 2024. Date last updated: July 2016. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>
18. Wu D, Daniel BS, Lai AJX, et al. Dupilumab-associated ocular manifestations: a review of clinical presentations and management. *Surv Ophthalmol* 2022; 67: 1419–1442.
19. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2021; 384: 1800–1809.
20. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med* 2023; 11: 425–438.
21. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 650–660.
22. Bingqing S, Shen K, Ruiheng Z, Yun L, Min X, Jiangtao L. Precision medicine for severe asthma - Biological targeted therapy. *International Immunopharmacology* 2024; 134, 112189:1-7. Doi: 10.1016/j.intimp.2024.112189.
23. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med* 2022;386:157-71. Doi: 10.1056/NEJMr2032506
24. Chheanga C, Guinandb S, von Garniere C, Sartoria C. New perspectives of biological therapy for severe asthma in adults and adolescents. *Swiss Med Wkly* 2022;152:1-8.Do: 10.4414/SMW.2022.w30176.
25. Mallick I, Panchal P, Kadam S, Mohite P, Scheele J, Seiz W, Agarwal A, Sharma P. In-silico identification and prioritization of therapeutic targets of asthma. *Scientific Reports* 2023; 13, 15706:1-19. Doi: 10.1038/s41598-023-42803-w.
26. Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, Maglio A, Stanziola AA, Calabrese C, Terracciano R, Longhini F, Vatrella A. Novel Biological Therapies for Severe Asthma Endotypes. *Biomedicines* 2022; 10, 1064:1-18. Doi: 10.3390/biomedicines10051064.
27. Ramírez-Jiménez F, Pavón-Romero GF, Velásquez-Rodríguez JM, Itzel López-Garza M, Lazarini-Ruiz JF, Gutiérrez-Quiroz KV, Teran LM.. Biologic Therapies for Asthma and Allergic Disease: Past, Present, and Future. *Pharmaceuticals* 2023; 16, 270:1-20. Doi: 10.3390/ph16020270.
28. Santusa P, Saada M, Damianib G, Patellac V, Radovanovica D. Current and future targeted therapies for severe asthma: Managing treatment with biologics based on phenotypes and biomarkers. *Pharmacological Research* 2019; 146, 104296: 1-9. Doi:10.1016/j.phrs.2019.104296.
29. Sardon-Prado O, Diaz-Garcia C, Corcuera-Elosegui P, Korta-Murua J, Valverde-Molina J, Sanchez-Solis M. Severe Asthma and Biological Therapies: Now and the Future. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 5846:1-32. Doi: 10.3390/jcm12185846.



30. Szewczyk K, Szewczyk B, Krzeslowska WJ, Pytel P, Wusniewski S, Holownia W. Biologic Therapies: Targeting Severe Asthma at the Molecular Level. *Journal of Education, Health and Sport* 2024;74, 51552:1-18. eISSN 2391-8306. Doi: 10.12775/JEHS.2024.74.52570.
31. Villamañán E, Laorden D, Granda P, Sobrino C, De Andrés S, Carpio C, Domínguez-Ortega J, Romero D, Mariscal P, De Las Vecillas L, Quirce S, Álvarez-Sala R. Current Biologic Therapies for Severe Asthma and Real-World Data: Are Expectations Being Met? *J. Clin. Med.* 2024, 13, 7152:1-13. Doi: 10.3390/jcm13237152.