



Terapias antialarminas para a asma: para onde vamos a partir daqui?

Ibrahim Sulaiman¹, Gail M Gauvreau²

A asma é um distúrbio inflamatório crônico das vias aéreas caracterizado por obstrução reversível das vias aéreas, inflamação e hiper-responsividade. O controle estável dos sintomas da asma é obtido com o uso de combinações de corticosteroides inalatórios e β_2 -agonistas; no entanto, pacientes com asma grave não respondem bem a essas combinações.⁽¹⁾ Uma melhor compreensão das vias inflamatórias nas vias aéreas de pacientes com asma levou a um tremendo progresso no desenvolvimento de agentes biológicos eficazes que bloqueiam as ações de citocinas T2 (IL-4, IL-5 e IL-13). Embora esses agentes biológicos reduzam as taxas de exacerbação da asma em aproximadamente 50%, eles não são tão eficazes na asma não controlada, especialmente naqueles com fenótipos não eosinofílicos e não alérgicos. Intervenções direcionadas a mediadores *upstream* na cascata inflamatória estão sob avaliação (Tabela 1).

As alarminas são um grupo diversificado de sinais de perigo endógenos e peptídeos (ou proteínas) multifuncionais de defesa do hospedeiro, liberados por células epiteliais no microambiente extracelular após exposição a patógenos e a agressões ambientais e desempenham um papel crítico na imunidade inata, na apresentação de antígenos e na resposta imune adaptativa.⁽²⁾ Entre as várias alarminas expressas constitutivamente, a *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP, linfopoiética estromal tímica), IL-33 e IL-25 são essenciais para o início de respostas inflamatórias T2 nas vias aéreas e têm sido implicadas na biopatologia de condições com inflamação crônica como a asma.⁽⁴⁾ Ter como alvo as alarminas pode ajudar a atender a necessidade médica (não atendida) de inflamação T2 baixa (e inflamação não T2), que constitui aproximadamente 50% da população com asma.⁽²⁾

O desenvolvimento de uma antialarmina eficaz para a terapia da asma requer a consideração de vários fatores, incluindo as vias inflamatórias *downstream*, a molécula alvo (citocina vs. receptor) e a via de administração.

A TSLP está presente em duas isoformas diferentes, sinalizando através de um receptor heterodímero que consiste em TSLPR e IL-7R-alfa. A eficácia comparativa de ter como alvo a isoforma longa vs. a curta de TSLP, ou TSLP vs. TSLPR, é desconhecida. Até o momento, o bloqueio da via TSLP com um anticorpo monoclonal humano (mAb) que se liga à TSLP (tezepelumab, também conhecido como AMG 157) foi aprovado em vários países para o tratamento da asma grave. Apesar das ações potencialmente redundantes de TSLP, IL-33 e IL-25 na condução de respostas imunes T2, o tezepelumab aliado ao tratamento com corticosteroides inalatórios melhorou

com sucesso o VEF₁, reduziu as taxas de exacerbação da asma em quase 70% e diminuiu a inflamação das vias aéreas em pacientes com asma grave, com eficácia demonstrada na asma T2 alta e baixa.⁽⁵⁾ Vários outros medicamentos anti-TSLP e anti-TSLPR estão sendo testados quanto à segurança e eficácia em pacientes com asma (Tabela 1). Embora não tenham sido realizadas comparações diretas de mAb anti-TSLP, dois estudos prova de conceito usando metodologia idêntica examinaram o efeito do mAb tezepelumab administrado sistemicamente (700 mg i.v.) e de fragmento de mAb CSJ 117 inalatório (4 mg uma vez ao dia), em comparação com placebo, em respostas de asma precoce e tardia induzidas por alérgenos, bem como em marcadores de inflamação sistêmica e de vias aéreas, e em fração exalada de óxido nítrico 12 semanas após sua administração; no entanto, apenas o tezepelumab inibiu todos os resultados induzidos por alérgenos 7 semanas após a administração e inibiu consistentemente a resposta da asma precoce e os níveis de eosinófilos circulantes. O início de ação mais rápido por administração i.v. pode ocorrer via supressão sistêmica das células envolvidas na cascata alérgica.

A IL-33 é uma citocina pleiotrópica que interage com o receptor ST2 e a proteína acessória do receptor IL-1 (IL-1RAP) para modular suas atividades. A partir do precursor completo da citocina IL-33, várias isoformas maduras são formadas com eficácia variável, dependendo do local da clivagem proteolítica. Não se sabe se o efeito patogênico da IL-33 é causado pela IL-33 completa e/ou por sua isoforma madura, tornando a IL-33 um alvo desafiador. A mAb IL-33, itepequimabe, impactou positivamente o controle da asma e a qualidade de vida relacionada à saúde,⁽⁸⁾ enquanto o tratamento com o mAb IL-33 etokimabe não teve efeito na contagem de eosinófilos no sangue ou na exacerbação da asma (NCT03469934). Nenhum estudo adicional com mAb anti-IL-33 foi planejado, provavelmente devido ao pequeno tamanho do efeito relatado nestes primeiros ensaios clínicos. No entanto, o bloqueio do receptor ST2 com astegolimabe mostrou resultados mais promissores, reduzindo as taxas de exacerbação da asma e melhorando o VEF₁ e a qualidade de vida relacionada à asma.⁽⁹⁾ Os mAb anti-ST2 podem ser mais eficazes do que os mAb anti-IL-33 devido à ampla expressão de ST2 em células inflamatórias relevantes nas vias aéreas e à prevenção da sinalização por todas as formas de IL-33. No entanto, uma melhor compreensão do bloqueio da via IL-33 para o tratamento da asma exigirá ensaios com tamanhos de amostra maiores. Outras terapias anti-ST2 em investigação para o tratamento da asma incluem o

1. Faculty of Medical Sciences, The University of the West Indies, Cave Hill Campus, Bridgetown, Barbados.

2. Faculty of Health Sciences, McMaster University, Hamilton (ON) Canada.

Tabela 1. Ensaios clínicos direcionados a alarminas como alvo na asma.

#	Número do ensaio clínico	Nome do ensaio	Fase	Gravidade da asma	Desfecho primário	Intervenção (via de administração)	Idade dos participantes, anos
Anti-TSLP/IL-13 bivalente							
1.	NCT05366764		1	Leve a moderada	Incidência de EA e EAT	SAR443765	18 a 60
Anti-TSLP							
2.	NCT05329194 (Recrutando em 23/06/2023)	PASSAGE	4	Asma grave	TEA anual, dias de exacerbação & proporções	Tezepelumabe (s.c.)	12 a 130
3.	NCT05280418 (Recrutando em 23/06/2023)		3	Moderada a grave não controlada	Pré-broncodilatador 129Xe RM, defeito ventilatório %	Tezepelumabe (s.c.)	≥ 18
4.	NCT03927157 (Ativo em 23/06/2023)		3	Asma grave não controlada	TEA anual	Tezepelumabe (s.c.)	18 a 80
5.	NCT05274815 (Ativo em 23/06/2023)	WAYFINDER	3	Asma grave não controlada	Suspensão de CO ou redução para ≤ 5 mg/dia	Tezepelumabe (s.c.)	18 a 80
6.	NCT05398263 (Recrutando em 23/06/2023)	SUNRISE	3	Asma grave não controlada - dependente de CO	Redução da dose basal de CO na manutenção diária	Tezepelumabe (s.c.)	18 a 80
7.	NCT04048343		3	Asma grave não controlada	EA	Tezepelumabe (s.c.)	12 a 80
8.	NCT03406078	SOURCE	3	Asma grave não controlada - dependente de CO	Redução categorizada da dose basal de CO na manutenção diária	Tezepelumabe (s.c.)	18 a 80
9.	NCT03706079	DESTINATION	3	Asma grave não controlada	EA ajustados a exposição e EA grave	Tezepelumabe (s.c.)	13 a 81
10.	NCT05740748 (Ativo em 23/06/2023)		2	Asma alérgica leve	Metacolina PD20	Tezepelumabe (s.c.)	18 a 65
11.	NCT05774340 (Ativo em 23/06/2023)		2	Moderada a grave	TEA anual	CM326 (s.c.)	18 a 75
12.	NCT05593250 (Recrutando em 23/06/2023)		2	Asma grave não controlada	TEA anual	SHR-1905 (s.c.)	18 a 75
13.	NCT02054130	PATHWAY	2	Asma grave não controlada	TEA anual	Tezepelumabe tcc MEDI9929 (s.c.)	18 a 75
14.	NCT04410523 (Encerrado: decisão do patrocinador)		2	Asma grave não controlada	Alteração na FEV ₁ basal	Ecleralimabe tcc CSJ117 (inh)	18 a 75
15.	NCT02698501	UPSTREAM	2	Asma não controlada	Alteração no manitol PD15 basal	Tezepelumabe tcc AMG 157 (i.v.)	18 a 75

Continua...▶

Tabela 1. Ensaios clínicos direcionados a alarminas como alvo na asma. (Continuação...)

#	Número do ensaio clínico	Nome do ensaio	Fase	Gravidade da asma	Desfecho primário	Intervenção (via de administração)	Idade dos participantes, anos
16.	NCT01405963		1	Asma alérgica leve	Alteração induzida por alérgenos no VEF ₁	Tezepelumabe tcc AMG 157 (i.v.)	18 a 60
17.	NCT03138811 (Encerrado: atingiu o objetivo definido sem preocupação com a segurança)		1	Asma alérgica leve	Alteração induzida por alérgenos no VEF ₁	Ecleralimabe tcc CSJ 117 (inh)	18 a 60
18.	NCT05110976 (Recrutando em 23/06/2023)		1	Pacientes asmáticos usando doses médias ou altas de CI/LABA	EA e farmacocinética	AZD8630 (in)	18 a 75
19.	NCT05171348		1	Voluntários saudáveis	Incidência de AEs	CM326 (s.c.)	18 a 65
20.	NCT04673630	TRAILHEAD	1	Leve/moderada/grave	Farmacocinética	Tezepelumabe (s.c.)	05 a 11
21.	NCT02512900		1	Leve a moderada	Farmacocinética	Tezepelumabe tcc MED19929 (s.c.)	12 a 17
22.	NCT04842201		1	Voluntários saudáveis	Número e gravidade de AE	CM326 (s.c.)	18 a 65
Receptor anti-TSLP							
23.	NCT05448651 (Ativo em 23/06/2023)		1	Asma leve	EA e EA grave	UPB-101 (s.c.)	18 a 60
Anti-IL-33							
24.	NCT03387852		2	Moderada a grave	Perda do controle da asma	Itepekimabe tcc SAR440340 (s.c.)	18 a 70
25.	NCT03469934		2	Asma eosinofílica grave	Segurança e alteração na contagem de eosinófilos no sangue	Etokimabe tcc ANB020 (s.c.)	18 a 65
Anti-ST2							
26.	NCT04570657	FRONTIER-3	2	Moderada a grave	FEV ₁ basal	Tozorakimabe tcc MEDI-3506	18 a 65
27.	NCT02918019 NCT03207243		2	Asma grave não controlada	Redução na TEA	Astegolimabe tcc MSTT1041A (s.c.)	18 a 75
28.	(Encerrado: alta screen failure rate e baixa inscrição)		2	Moderada a grave	Perda do controle da asma	Melrilimabe tcc GSK3772847 (i.v.)	≥ 18
Anti-IL-25							
29.	NCT01199289		2	Moderada a grave	Alteração no escore QCA ACQ do basal	AMG 827 tcc brodalumabe (s.c.)	18 a 65

TSLP: linfopoietina estromal tecidual, EA: eventos adversos do tratamento; tcc: também conhecido como; TEA: taxa de exacerbação da asma, CO: corticosteroide oral; CI: corticosteroide inalatório, LABA: β₂-agonista de duração prolongada; In: inalatório; e QCA: Questionário de Controle da Asma.

tozorakimabe (MEDI3506), um potente inibidor das formas reduzidas e oxidadas da IL-33, atuando pelas vias ST2 e não ST2.⁽¹⁰⁾

Apesar de fortes evidências mostrando a regulação positiva de IL-25 e IL-17RA e de subunidades do receptor B na asma, bem como o papel da sinalização de IL-25 no desenvolvimento de características cardinais da asma,⁽²⁾ o único ensaio clínico direcionado a essa via usando brodalumabe para bloquear IL-17RA não apresentou melhora no resultado primário (FEV₁).⁽¹¹⁾ Embora seja possível que o papel de IL-25 na biopatologia da asma humana possa não ser tão crucial quanto o de IL-33 e TSLP, não se pode confirmar sem primeiro investigar os efeitos do bloqueio de IL-17RB ou de IL-25 em ensaios clínicos.

A esperada maior eficácia de terapias antialarminas em comparação a agentes biológicos direcionados a citocinas inflamatórias *downstream* é baseada na ideia de que a regulação da sinalização de alarminas também afeta amplamente várias vias inflamatórias *downstream* relevantes. Em corroboração, a terapia dupla com o mAb

anti-IL-33 itepequimabe mais dupilumabe (inibindo a IL-13 *downstream*) não encontrou resultado superior da terapia combinada.⁽⁸⁾ Diferentemente, no entanto, um estudo de uma molécula bifuncional NANOBODY (SAR443765) tendo como alvo TSLP e IL-13 relatou uma maior redução da fração exalada de óxido nítrico e de níveis de biomarcadores T2 quando comparada a TSLP monovalente ou a mAb IL-13 (NCT05366764). Se a combinação da terapia antialarminas com o bloqueio de vias *downstream* como a de IL-13 é uma abordagem mais eficaz ou não, é necessária uma melhor compreensão da biopatologia da asma e dos endotipos da doença.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Ambos os autores contribuíram igualmente para a redação, redação e revisão do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Braido F. Failure in asthma control: reasons and consequences. *Scientifica (Cairo)*. 2013;2013:549252. <https://doi.org/10.1155/2013/549252>
2. Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd CM, Menzies-Gow AN, Bel EH. Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics. *Eur Respir J*. 2020;56(5):2000260. <https://doi.org/10.1183/13993003.00260-2020>
3. Di Salvo E, Di Gioacchino M, Tonacci A, Casciaro M, Gangemi S. Alarmins, COVID-19 and comorbidities. *Ann Med*. 2021;53(1):777-785. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1921252>
4. Calderon AA, Dimond C, Choy DF, Pappu R, Grimbaldston MA, Mohan D, et al. Targeting interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin pathways for novel pulmonary therapeutics in asthma and COPD [published correction appears in *Eur Respir Rev*. 2023 Apr 5;32(168)]. *Eur Respir Rev*. 2023;32(167):220144. <https://doi.org/10.1183/16000617.0144-2022>
5. Menzies-Gow A, Ponnarambil S, Downie J, Bowen K, Hellqvist Å, Colice G. DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res*. 2020;21(1):279. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01541-7>
6. Gauvreau GM, Hohlfeld JM, FitzGerald JM, Boulet LP, Cockcroft DW, Davis BE, et al. Inhaled anti-TSLP antibody fragment, eclelralimab, blocks responses to allergen in mild asthma. *Eur Respir J*. 2023;61(3):2201193. <https://doi.org/10.1183/13993003.01193-2022>
7. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2102-2110. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402895>
8. Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord ID, Israel E, Rabe KF, Ford LB, et al. Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2021;385(18):1656-1668. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024257>
9. Kelsen SG, Agache IO, Soong W, Israel E, Chupp GL, Cheung DS, et al. Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: A randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(3):790-798. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.044>
10. England E, Rees DG, Scott IC, Carmen S, Chan DTY, Chaillan Huntington CE, et al. Tozorakimab (MEDI3506): an anti-IL-33 antibody that inhibits IL-33 signalling via ST2 and RAGE/EGFR to reduce inflammation and epithelial dysfunction. *Sci Rep*. 2023;13(1):9825. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36642-y>
11. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(11):1294-1302. <https://doi.org/10.1164/rccm.201212-2318OC>