

POTENZIALI NUOVI MARKER INFIAMMATORI NELLE BRONCHIECTASIE

a cura della Redazione

Commento a: Bertuccio FR, Baio N, Montini S, Ferroni V, Chino V, Pisanu L, Russo M, Giana I, Cascina A, Conio V, Grosso A, Gini E, Albicini F, Corsico AG, Stella GM. Potential New Inflammatory Markers in Bronchiectasis: A Literature Review. *Curr Issues Mol Biol.* 2024 Jun 29;46(7):6675-6689. doi: 10.3390/cimb46070398. PMID: 39057040.

Le bronchiectasie rappresentano una patologia respiratoria cronica eterogenea, caratterizzata da una dilatazione irreversibile dell'albero bronchiale, iperproduzione di muco, infiammazione cronica e ispessimento delle vie aeree. Questi elementi compromettono la *clearance* mucociliare, rendendo difficile l'eliminazione dell'espettorato. Clinicamente, i sintomi principali includono tosse persistente, abbondante produzione di muco e infezioni respiratorie ricorrenti (1).

La revisione della letteratura di Bertuccio e colleghi ha l'obiettivo di esplorare in profondità le basi molecolari e infiammatorie della malattia, evidenziando i meccanismi fisiopatologici emergenti, l'eterogeneità dei fenotipi e il potenziale impatto dei biomarcatori nella definizione di terapie personalizzate.

La malattia, infatti, può avere origine da numerosi disturbi ereditari o condizioni acquisite, come le infezioni pregresse. Tuttavia, circa il 40% dei casi resta privo di una causa identificabile anche dopo indagini approfondite, configurando la forma "idiopatica" (2,3). La prevalenza della malattia è in crescita a livello globale, con significative variazioni in termini di eziologia e manifestazione clinica. In Italia, ad esempio, si è registrato un aumento da 62 a 163 casi per 100.000 abitanti tra il 2005 e il 2015 (4), con picchi tra le donne e negli over 75 anni.

La fisiopatologia delle bronchiectasie si basa su un "circolo vizioso" composto da infiammazione cronica, infezioni ricorrenti, compromissione della *clearance* mucociliare e danni strutturali delle vie aeree. Questo ciclo alimenta la progressione della malattia e contribuisce alla sua eterogeneità (5). Fattori come riacutizzazioni frequenti (> tre/anno), infezione cronica da *P. aeruginosa* e comorbidità multiple sono associati a un decorso clinico più severo e a un peggioramento della qualità di vita (6,7).

Negli ultimi anni, la ricerca si è focalizzata sulla caratterizzazione degli endotipi, sottogruppi di malattia definiti da specifici meccanismi molecolari e fisiopatologici. Tecnologie avanzate come trascrittomica, proteomica e genomica, combinate con strumenti bioinformatici, stanno rivoluzionando la comprensione della malattia, permettendo l'identi-

ficazione di biomarcatori utili per una terapia sempre più personalizzata (8). Un esempio emblematico di approccio endotipo-specifico è rappresentato dal Tezepelumab, anticorpo monoclonale anti-TSLP approvato per l'asma grave nel 2021, efficace sia nei fenotipi Th2 che non-Th2 (9). Inoltre, studi recenti hanno esplorato il ruolo prognostico del TSLP nella BPCO, suggerendone un potenziale anche nelle bronchiectasie (10).

La citochina TSLP è coinvolta in processi infiammatori cronici, risposta immunitaria di tipo 2 e patologie virali (e.g. SARS-CoV-2).

Il suo dosaggio nel siero, nell'espettorato e nel lavaggio broncoalveolare potrebbe fornire indicazioni sulla gravità delle bronchiectasie e sugli esiti clinici, rendendola un promettente biomarcatore e target terapeutico.

Parallelamente, le mucine – principali componenti del muco, come MUC5AC, MUC5B e MUC2 – giocano un ruolo cruciale nella *clearance* mucociliare. Stimoli infiammatori (e.g. IL-1 β , IL-6, IL-13, TNF- α) e ambientali possono aumentarne la produzione. Nei pazienti con bronchiectasie, soprattutto se colonizzati da *P. aeruginosa*, si osservano livelli elevati di MUC2, correlati a maggiore produzione di muco, peggioramento clinico e rimodellamento delle vie aeree (11). Secondo gli autori, **la misurazione delle mucine nell'espettorato può supportare la stratificazione dei pazienti e la definizione di specifici endotipi**, come già avviene in altre patologie respiratorie croniche.

In conclusione, le bronchiectasie rappresentano una sfida clinica in evoluzione, la cui gestione richiede un approccio sempre più mirato e personalizzato.

Gli autori sottolineano come la comprensione dei meccanismi infiammatori sottostanti, l'identificazione di biomarcatori specifici, come il TSLP e le mucine, e lo studio degli endotipi della malattia, sono elementi centrali per sviluppare nuove strategie terapeutiche. **L'obiettivo futuro sarà quello di correlare questi biomarcatori allo stato clinico, radiologico e funzionale dei pazienti, al fine di individuare trattamenti immunomodulatori e mucolitici sempre più efficaci e su misura.**



Bibliografia

1. Chalmers, J.D.; Aliberti, S.; Blasi, F. Management of Bronchiectasis in Adults. *Eur. Respir. J.* 2015, *45*, 1446–1462.
2. Lonni, S.; Chalmers, J.D.; Goeminne, P.C.; McDonnell, M.J.; Dimakou, K.; De Soyza, A.; Polverino, E.; Van de Kerkhove, C.; Rutherford, R.; Davison, J.; et al. Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation to disease severity. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015, *12*, 1764–1770.
3. Hill, A.T.; Sullivan, A.L.; Chalmers, J.D.; De Soyza, A.; Stuart Elborn, J.; Andres Floto, R.; Grillo, L.; Gruffydd-Jones, K.; Harvey, A.; Haworth, C.S.; et al. British Thoracic Society Guideline for Bronchiectasis in Adults. *Thorax* 2019, *74*, 1–69.
4. Aliberti, S.; Sotgiu, G.; Lapi, F.; Gramegna, A.; Cricelli, C.; Blasi, F. Prevalence and Incidence of Bronchiectasis in Italy. *BMC Pulm. Med.* 2020, *20*, 15.
5. McDonnell, M.J.; Aliberti, S.; Goeminne, P.C.; Restrepo, M.I.; Finch, S.; Pesci, A.; Dupont, L.J.; Fardon, T.C.; Wilson, R.; Loebinger, M.R.; et al. Comorbidities and the Risk of Mortality in Patients with Bronchiectasis: An International Multicentre Cohort Study. *Lancet Respir. Med.* 2016, *4*, 969–979.
6. McDonnell, M.J.; Aliberti, S.; Goeminne, P.C.; Dimakou, K.; Zucchetti, S.C.; Davidson, J.; Ward, C.; Laffey, J.G.; Finch, S.; Pesci, A.; et al. Multidimensional Severity Assessment in Bronchiectasis: An Analysis of Seven European Cohorts. *Thorax* 2016, *71*, 1110–1118.
7. Chalmers, J.D.; Goeminne, P.; Aliberti, S.; McDonnell, M.J.; Lonni, S.; Davidson, J.; Poppelwell, L.; Salih, W.; Pesci, A.; Dupont, L.J.; et al. The Bronchiectasis Severity Index an International Derivation and Validation Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014, *189*, 576–585.
8. Fraser, C.S.; José, R.J. Insights into Personalised Medicine in Bronchiectasis. *J. Pers. Med.* 2023, *13*, 133.
9. Diver, S.; Khalfaoui, L.; Emson, C.; Wenzel, S.E.; Menzies-Gow, A.; Wechsler, M.E.; Johnston, J.; Molfino, N.; Parnes, J.R.; Megally, A.; et al. Effect of Tezepelumab on Airway Inflammatory Cells, Remodelling, and Hyperresponsiveness in Patients with Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma (CASCADE): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Lancet Respir. Med.* 2021, *9*, 1299–1312.
10. Roan, F.; Obata-Ninomiya, K.; Ziegler, S.F. Epithelial Cell-Derived Cytokines: More than Just Signaling the Alarm. *J. Clin. Investig.* 2019, *129*, 1441–1451.
11. Sibila, O.; Suarez-Cuartin, G.; Rodrigo-Troyano, A.; Fardon, T.C.; Finch, S.; Mateus, E.F.; Garcia-Bellmunt, L.; Castillo, D.; Vidal, S.; Sanchez-Reus, F.; et al. Secreted Mucins and Airway Bacterial Colonization in Non-CF Bronchiectasis. *Respirology* 2015, *20*, 1082–1088.

