

INFIAMMAZIONE NEUTROFILICA NELLE BRONCHIECTASIE

a cura della Redazione

Commento a: Chalmers JD, Metersky M, Aliberti S, Morgan L, Fucile S, Lauterio M, McDonald PP. Neutrophilic inflammation in bronchiectasis. Eur Respir Rev. 2025 Apr 2;34(176):240179. doi: 10.1183/16000617.0179-2024. PMID: 40174958

Nelle bronchiectasie, condizione polmonare infiammatoria cronica, l'infiammazione neutrofila guida un "circolo vizioso" in cui si auto-alimentano infiammazione cronica, infezioni ricorrenti da agenti come *P. aeruginosa* e *H. influenzae*, alterata clearance mucociliare e danno strutturale (1). La revisione della letteratura di Chalmers e colleghi descrive il ruolo cruciale dell'**infiammazione neutrofila non risolta come il motore principale della progressione della malattia** e un marker di maggiore severità e frequenza di riacutizzazioni (2). I neutrofili eliminano i patogeni tramite fagocitosi, degranolazione e produzione di *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs) (3).

Tuttavia, in condizioni croniche, questi meccanismi diventano lesivi per il polmone. Allo stesso modo, anche enzimi come l'elastasi neutrofila (NE), la cattepsina G e la proteinasi 3, cruciali per la difesa, causano in condizioni croniche distruzione dell'elastina e danno epiteliale (2,4). Altri mediatori, come metalloproteinasi della matrice (MMP-8/9) e mieloperossidasi (MPO), contribuiscono al rimodellamento della matrice extracellulare e al danno epiteliale, riducendo l'efficacia dei sistemi di difesa locali (5,6).

La diagnosi si basa su criteri clinici e rilievi TC, come la dilatazione bronchiale e il *mucus plugging* (7).

La condizione è molto eterogenea: sebbene le forme post-infettive (inclusa la tubercolosi) siano le più comuni, l'eziologia rimane spesso sconosciuta (38% dei casi), con variazioni significative nella prevalenza in base all'area geografica (8-11). Sebbene la varietà fenotipica renda difficile identificare biomarcatori universali, alcuni parametri legati all'attività neutrofila mostrano valore prognostico: i) il colore dell'espettorato è un predittore di riacutizzazioni e mortalità (12); ii) concentrazioni elevate di NETs e NE nel fluido bronchiale sono associate a una maggiore severità della malattia, sia negli adulti che in ambito pediatrico (13,14); iii) indicatori di stress ossidativo e il grado di attivazione dei neutrofili sono indicatori affidabili della severità clinica (15).

Oltre ai neutrofili, anche altre cellule contribuiscono in modo determinante alla progressione e alle manifestazioni cliniche. Ad esempio, in circa il 20% dei pazienti è possibile definire un endotipo "eosinofilo", caratterizzato da un microbioma specifico (*Pseudomonas* e *Streptococcus*), una maggiore reattività bron-

chiale e un tempo più breve tra le riacutizzazioni, tanto da considerare oggi l'eosinofilia un "tratto trattabile" (*treatable trait*) da monitorare routinariamente (16,17). I macrofagi in corso di bronchiectasie mostrano una ridotta capacità di fagocitare le cellule apoptotiche, compromettendo la risoluzione dell'infiammazione (18). Inoltre, l'infiltrato di linfociti T (CD4+) e B suggerisce un coinvolgimento immunitario; in particolare, la via IL-23/Th17 è iperattiva, promuovendo l'infiammazione cronica e il reclutamento dei neutrofili (19). Infine, le cellule epiteliali secernono mediatori infiammatori (come l'endotelina-1) che sostengono il reclutamento dei neutrofili. La proliferazione atipica delle cellule progenitrici epiteliali contribuisce inoltre al fallimento dei processi di riparazione del danno tissutale (20).

La grande eterogeneità della malattia richiede un approccio di medicina personalizzata basato sulla distinzione tra fenotipi (es. *frequent-exacerbator*, sovrapposizione BPCO-bronchiectasie, post-TB) ed endotipi infiammatori (21). Chalmers e colleghi esplorano le evidenze emergenti sul trattamento dell'infiammazione neutrofila come nuovo bersaglio terapeutico. Attualmente non ci sono trattamenti antinfiammatori diretti approvati, a parte i macrolidi, che offrono un effetto immunomodulatorio ma con rischi di resistenze batteriche (22,23). L'inibizione delle proteasi neutrofile (NSPs) rappresenta una nuova frontiera per colmare l'unmet need terapeutico. Ad esempio, sono stati sviluppati inibitori della DPP1 (brensocatib) che, nel trial di fase 2 *WILLOW*, hanno dimostrato una riduzione significativa delle riacutizzazioni e dell'attività delle NSPs (24). Il più recente studio di fase 3 (*ASPEN*) ha confermato il raggiungimento dell'endpoint primario di efficacia nel ridurre le riacutizzazioni, segnando un importante passo avanti nella gestione della patologia (NCT04594369). È in corso anche la valutazione della supplementazione di alfa-1 antitripsina in pazienti con elevata attività di elastasi neutrofila (trial *BATMAN*) (25).

In conclusione, gli autori sottolineano ad oggi la gestione clinica delle bronchiectasie rimane perlopiù empirica. Tuttavia, la ricerca sta però cambiando rotta: l'infiammazione neutrofila viene ora definita come un *treatable trait* e nuove terapie mirate prometterebbero di colmare l'unmet need terapeutico, offrendo un approccio personalizzato capace di ridurre le riacutizzazioni e migliorare la qualità di vita dei pazienti.



Bibliografia

1. Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet* 2018; 392: 880–890.
2. Chalmers JD, Moffitt KL, Suarez-Cuartin G, et al. Neutrophil elastase activity is associated with exacerbations and lung function decline in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1384–1393.
3. Keir HR, Shoemark A, Dicker AJ, et al. Neutrophil extracellular traps, disease severity, and antibiotic response in bronchiectasis: an international, observational, multicohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 873–884.
4. Pham CT. Neutrophil serine proteases: specific regulators of inflammation. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 541–550.
5. Taylor SL, Rogers GB, Chen AC, et al. Matrix metalloproteinases vary with airway microbiota composition and lung function in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 701–707.
6. Aratani Y. Myeloperoxidase: its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Arch Biochem Biophys* 2018; 640: 47–52.
7. Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE, et al. Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials: international consensus recommendations. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 298–306.
8. Chalmers JD, Polverino E, Crichton ML, et al. Bronchiectasis in Europe: data on disease characteristics from the European Bronchiectasis registry (EMBARC). *Lancet Respir Med* 2023; 11: 637–649.
9. Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, et al. Adult patients with bronchiectasis: a first look at the US Bronchiectasis Research Registry. *Chest* 2017; 151: 982–992.
10. Visser SK, Bye PTP, Fox GJ, et al. Australian adults with bronchiectasis: the first report from the Australian Bronchiectasis Registry. *Respir Med* 2019; 155: 97–103.
11. Dhar R, Singh S, Talwar D, et al. Clinical outcomes of bronchiectasis in India: data from the EMBARC/Respiratory Research Network of India registry. *Eur Respir J* 2023; 61: 2200611.
12. Crichton M, Polverino E, Ringshausen F, et al. Sputum colour assessment and clinical outcomes in bronchiectasis: data from the EMBARC Registry. *Eur Res J* 2023; 62: Suppl. 67, PA397.
13. Shoemark A, Cant E, Carreto L, et al. A point-of-care neutrophil elastase activity assay identifies bronchiectasis severity, airway infection and risk of exacerbation. *Eur Respir J* 2019; 53: 1900303.
14. Ali HA, Fouda EM, Salem MA, et al. Sputum neutrophil elastase and its relation to pediatric bronchiectasis severity: a cross-sectional study. *Health Sci Rep* 2022; 5: e581.
15. Li S, Yu C, Jie H, et al. Neutrophil side fluorescence: a new indicator for predicting the severity of patients with bronchiectasis. *BMC Pulm Med* 2022; 22: 107.
16. Shoemark A, Shteinberg M, De Soyza A, et al. Characterization of eosinophilic bronchiectasis: a European multicohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: 894–902.
17. Oriano M, Gramegna A, Amati F, et al. T2-high endotype and response to biological treatments in patients with bronchiectasis. *Biomedicines* 2021; 9: 772.
18. Hodge S, Upham JW, Pizzutto S, et al. Is alveolar macrophage phagocytic dysfunction in children with protracted bacterial bronchitis a forerunner to bronchiectasis? *Chest* 2016; 149: 508–515.
19. Chen AC-H, Martin ML, Lourie R, et al. Adult non-cystic fibrosis bronchiectasis is characterised by airway luminal Th17 pathway activation. *PLoS One* 2015; 10: e0119325.
20. Peng Y, Xu AR, Chen SY, et al. Aberrant epithelial cell proliferation in peripheral airways in bronchiectasis. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 88.
21. Martins M, Keir HR, Chalmers JD. Endotypes in bronchiectasis: moving towards precision medicine. A narrative review. *Pulmonology* 2023; 29: 505–517.
22. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700629.
23. Chalmers JD, Boersma W, Lonergan M, et al. Long-term macrolide antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 845–854.
24. Chalmers JD, Haworth CS, Metersky ML, et al. Phase 2 trial of the DPP-1 inhibitor brensocatib in bronchiectasis. *N Engl J Med* 2020; 383: 2127–2137.
25. ClinicalTrials.gov. Bronchiectasis alpha-1 augmentation trial—modulating airway neutrophil function (BATMAN). Date last accessed: 7 November 2024. Date last updated: 3 September 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT0558279>

