VERSO UNA MEDICINA DI PRECISIONE NELLA BPCO: FENOTIPI, ENDOTIPI, BIOMARCATORI E TRATTI TRATTABILI

a cura della Redazione

Commento a: Xie C, Wang K, Yang K, Zhong Y, Gul A, Luo W, Yalikun M, He J, Chen W, Xu W, Dong J. Toward precision medicine in COPD: phenotypes, endotypes, biomarkers, and treatable traits. Respir Res. 2025 Sep 29;26(1):274. doi: 10.1186/s12931-025-03356-w. PMID: 41024111

La BPCO non è più considerata una malattia singola e uniforme, ma una sindrome eterogenea caratterizzata da una notevole variabilità interindividuale nelle manifestazioni cliniche, nei meccanismi fisiopatologici e nella risposta alle terapie (1). Il lavoro di Xie e colleghi sintetizza i recenti progressi nella fenotipizzazione della BPCO, nella caratterizzazione degli endotipi e nell'identificazione dei biomarcatori, esplora le basi molecolari dell'eterogeneità della malattia e delinea come il quadro dei tratti trattabili (*treatable traits*) possa rendere operativa la medicina di precisione nella gestione della BPCO (Figura 1).

Il rapporto GOLD 2023 ha introdotto **sette distinti sottotipi eziologici** basati sui fattori di rischio prevalenti (2-4): forme genetiche determinate (COPD-G), anomalie dello sviluppo polmonare in età precoce (COPD-D), fumo di tabacco attivo e passivo

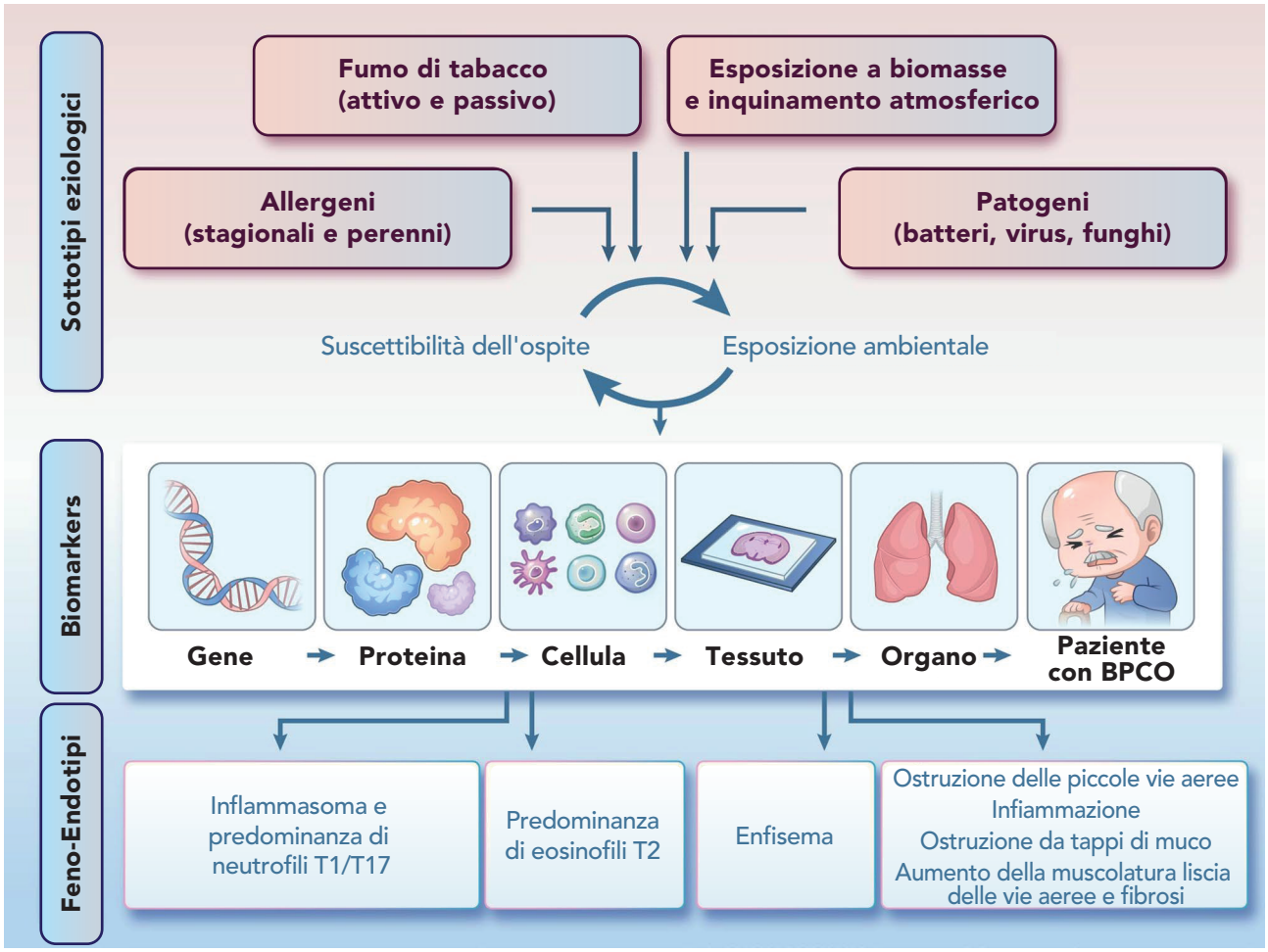

Figura 1 - Interazioni dinamiche a livello genetico, cellulare e sistemico, determinate da variazioni individuali nelle risposte ospite-ambiente che modellano fenotipi ed endotipi clinici nella BPCO

(COPD-C), esposizione a biomasse e inquinamento atmosferico (COPD-P), infezioni ricorrenti (COPD-I), coesistenza o sovrapposizione con asma (COPD-A) e forme a eziologia sconosciuta (COPD-U). Questi sottotipi eziologici possono inoltre coesistere nello stesso paziente (5).

I **fenotipi clinici** descrivono le caratteristiche osservabili dei pazienti, influenzandone la prognosi e la scelta terapeutica (6) e si distinguono in: i) bronchite cronica ed enfisema (la bronchite cronica si caratterizza per tosse produttiva, infiammazione neutrofila marcata e maggiore rischio di insufficienza respiratoria; mentre, l'enfisema prevalente si associa a magrezza, distruzione alveolare e iperinflazione); ii) BPCO con fibrosi polmonare idiopatica, caratterizzata da coesistenza di enfisema nei lobi superiori e fibrosi polmonare nei lobi inferiori (7); iii) BPCO in non-fumatori, che rappresenta una quota rilevante (fino al 25-50% dei casi a livello globale, soprattutto nei paesi in via di sviluppo) (8); iv) frequente riacutizzatore, ovvero un paziente che manifesta ≥ 2 riacutizzazioni all'anno, con rapido declino della funzionalità polmonare (9); v) overlap asma-BPCO (ACO), condizione mista caratterizzata da marcata broncodilatazione reversibile e componenti eosinofile (10); vi) stadi precoci e pre-BPCO, che includono quadri di alterazione spirometrica isolata, limitazione precoce nei giovani adulti e la condizione di *Preserved Ratio Impaired Spirometry* (PRISm) (11), riconosciuta come stato di transizione ad alto rischio cardiovascolare e di evoluzione verso la BPCO conclamata.

Gli **endotipi molecolari** spiegano i meccanismi biologici che guidano i fenotipi clinici (2) e si distinguono in: i) endotipo neutrofilo ("type 2-low"), guidato dalle vie dell'interleuchina-1 (IL-1), IL-8 e Th17/IL-17 (12), tipico dei fumatori con bronchite cronica e resistente ai corticosteroidi; ii) endotipo eosinofilo ("*type 2-high*"), che si riscontra nel 20–40% dei pazienti ed è guidato da citochine di tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-13) (13) e mostra un'ottima risposta ai corticosteroidi inalatori (ICS) e ai farmaci biologici mirati (es. dupilumab, mepolizumab); iii) endotipi rari e vascolari, che comprendono il deficit di alfa-1 antitripsina, le anomalie dei telomeri, i processi autoimmuni e il fenotipo vascolare-dominante caratterizzato da ipertensione polmonare sproporzionata, in cui la segnalazione dell'endotelio HIF-2α funge da interruttore molecolare.

La pratica clinica e di ricerca impiega diversi **biomarcatori** per guidare le scelte terapeutiche. In particolare:

- Eosinofili ematici: rappresentano il biomarcatore cardine per indirizzare l'uso degli ICS (beneficio massimo per valori ≥ 300 cellule/μL, minimo o nullo al di sotto di 100 cellule/μL) (14).
- Biomarcatori dell'espettorato: la componente cellulare nell'espettorato, in particolare il rapporto eosinofili/neutrofili, consente di caratterizzare il profilo infiammatorio (IL-8, IL-1β e TNF nel profilo neutrofilico; ECP e periostina in quello eosinofilico; ed elastasi neutrofila, associata alle infezioni batteriche) (15).
- Biomarcatori sistemici e tissutali: proteina C-reattiva e fibrinogeno possono fornire informazioni sul profilo infiammatorio e sul rischio di riacutizzazione, mentre SP-D e CC16 sono associati al danno epiteliale polmonare.
- Biomarcatori di imaging: la tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) e la mappatura della risposta parametrica (PRM) permettono di quantificare l'enfisema, l'ostruzione delle piccole vie aeree e la presenza di tappi di muco bronchiale, migliorando la stratificazione del rischio (16).

L'approccio multidimensionale basato sui tratti trattabili supera la semplice etichetta diagnostica di BPCO identificando caratteristiche cliniche, biologiche o comportamentali trattabili indipendentemente l'una dall'altra. I tratti trattabili si suddividono in tre macroaree (Tabella 1).
Gli autori sottolineano come la medicina di precisione stia trasformando la gestione della BPCO da un trattamento reattivo a un paradigma proattivo

Tratti polmonari	Tratti extrapolmonari	Tratti comportamentali/fattori di rischio
Condizioni patologiche specifiche polmonari (es. infiammazione eosinofila o neutrofila, bronchiectasie, infezioni croniche e iperinflazione)	Manifestazioni sistemiche e comorbilità (es. sarcopenia, cachessia, comorbidità cardiovascolari, osteoporosi e disturbi dell'umore, quali ansia/depressione)	Comportamenti sanitari modificabili ed esposizioni ambientali (es. abitudine tabagica, scarsa aderenza terapeutica, inattività fisica ed esposizione a inquinanti ambientali)

Tabella 1 - Caratteristiche cliniche, biologiche o comportamentali su cui si basa l'approccio multidimensionale dei *treatable traits*

e personalizzato. L'integrazione di biomarcatori accessibili (come gli eosinofili), l'imaging avanzato e l'approccio terapeutico mirato ai tratti trattabili promettono di rallentare la progressione della malattia, ridurre le riacutizzazioni e migliorare significativamente la qualità di vita dei pazienti.

Bibliografia

1. Stolz D, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a lancet commission. Lancet. 2022;400:921–72.
2. Cazzola M, Rogliani P, Blasi F. Can treatable traits be the approach to addressing the complexity and heterogeneity of COPD? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2023;18:1959–64.
3. Agusti A et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary. Eur Respir J. 2023;61(4):2300239. 10.1183/13993003.00239-2023.
4. Agusti A, et al. GOLD 2023 executive summary: responses from the GOLD scientific committee. Eur Respir J. 2023. 10.1183/13993003.00616-2023.
5. Agusti A, et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2023;207:819–37.
6. Han MK, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:598–604.
7. Hatabu H, Hunninghake GM, Lynch DA. Interstitial lung abnormality: recognition and perspectives. Radiology. 2019;291:1–3.
8. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. Lancet. 2009;374:733–43.
9. Ko FW, et al. Acute exacerbation of COPD. Respirology. 2016;21:1152–65.
10. Wurst KE, Kelly-Reif K, Bushnell GA, Pascoe S, Barnes N. Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. Respir Med. 2016;110:1–11.
11. Backman H et al. Preserved ratio impaired spirometry is an important risk factor for development of COPD, also in those who do not smoke. Chest. 2025;168(1):83–94. 10.1016/j.chest.2025.02.025.
12. Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. Allergy. 2019;74:1249–56.
13. Rabe KF, et al. Targeting type 2 inflammation and epithelial alarmins in chronic obstructive pulmonary disease: a biologics outlook. Am J Respir Crit Care Med. 2023;208:395–405.
14. Singh D. Blood eosinophil counts in chronic obstructive pulmonary disease: a biomarker of inhaled corticosteroid effects. Tuberculosis Respir Dis. 2020;83:185–94.
15. Paone G, et al. Analysis of sputum markers in the evaluation of lung inflammation and functional impairment in symptomatic smokers and COPD patients. Dis Markers. 2011;31:91–100.
16. Matsuo Y, et al. Inspiratory and expiratory computed tomography imaging clusters reflect functional characteristics in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2023;18:1047–55.