



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), marzo-abril 2024,
Volumen 8, Número 2.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i2

**NOVEDADES EN MANEJO DE ASMA BRONQUIAL: REVISIÓN
DE LA LITERATURA Y APLICACIÓN EN LA VIDA REAL DE LA
EVIDENCIA CIENTÍFICA DISPONIBLE**

**PHYSIOTHERAPY INTERVENTION IN THE AREA
OF OBSTETRICS ON SIMPLE, MIXED OR NON-EXISTENT LESIONS IN
THE PERINEAL MUSCLES:
A DESCRIPTIVE STUDY**

Carlos Enrique Arenas Molina

Universidad de Santander , Colombia

Daniela Garzón Monsalve

Universidad de Juan N Corpas ,Colombia

Martín Vergara García

Universidad Militar Nueva Granada, Colombia

Laura Isabel Pabón Pérez

Universidad Nacional de Colombia , Colombia

Edinson Rafael Zapata Campo

Universidad Cooperativa de Colombia, Colombia

Juan Nicolas Layton

Universidad del Rosario , Colombia

Daniel Mutis

Universidad del Rosario , Colombia

Maritza Johanna Camacho Santamaria

Universidad de Santander , Colombia

Laura Liseth Hernández Jaramillo

Universidad Industrial de Santander , Colombia

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i2.11553

Novedades en Manejo de Asma Bronquial: Revisión de la Literatura y Aplicación en la Vida Real de la Evidencia Científica Disponible

Carlos Enrique Arenas Molina¹

Ceam1006@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-1032-1564>

Medico General de la Universidad de Santander
Colombia

Daniela Garzón Monsalve

daniela-garzon@juanncorpas.edu.co

<https://orcid.org/0009-0002-1660-3108>

Medico General de la Universidad de Juan N Corpas
Colombia

Martin Vergara Garcia

martinvergarag@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-5518-1827>

Medico General Universidad Militar Nueva Granada
Colombia

Laura Isabel Pabón Pérez

laupabon7@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-9332-7302>

Medico General Universidad Nacional de Colombia
Colombia

Edinson Rafael Zapata Campo

rafazapata_07@hotmail.es

<https://orcid.org/0009-0000-3671-3975>

Medico General Universidad Cooperativa de Colombia - Sede Santa Marta

Juan Nicolas Layton

juanicolaslayton@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-6796-5759>

Estudiante de la Universidad del Rosario
Colombia

Daniel Mutis

Danimutis2003@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-4056-0330>

Estudiante de la Universidad del Rosario
Colombia

Maritza Johanna Camacho Santamaria

mcamacho26@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-6950-664X>

Medica General de la Universidad de Santander
Colombia

Laura Lisseth Hernández Jaramillo

Dra.laurahernandezjaramillo@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-6984-4343>

Médica y Cirujana Universidad Industrial de Santander
Colombia

¹ Autor principal

Correspondencia: Ceam1006@gmail.com

RESUMEN

Se presenta una detallada revisión sobre los avances recientes en el tratamiento del asma bronquial. En los últimos años, se ha mejorado significativamente la comprensión del papel de las células residentes y se han desarrollado nuevas herramientas para la endotipificación del asma, lo que ha llevado a recomendaciones actualizadas en las guías internacionales. Estas guías abogan por un enfoque estratificado centrado en las necesidades del paciente y en los resultados deseados, con regímenes de dosificación simplificados que mejoran la adherencia a las terapias a largo plazo. En términos de mecanismos fisiopatológicos, el documento destaca la importancia de la inmunidad innata desregulada en el asma, donde las células epiteliales bronquiales liberan citoquinas como IL-33 y TSLP, activando células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2). También se describen los endotipos T2 y no T2, con el primero impulsado por citoquinas epiteliales e ILC2, y el segundo abarcando tanto endotipos inflamatorios (con citoquinas como IL-17, IL-8 e IL-6) como no inflamatorios, caracterizados por cambios estructurales y neuroinflamación. Además, el daño severo de la barrera epitelial se identifica como un factor clave en la fisiopatología del asma, sugiriendo que la modulación epigenética podría ser una estrategia significativa para restaurar la integridad de esta barrera. Los ensayos clínicos recientes han demostrado que regímenes de dosificación simplificados, como la combinación de budesonida/formoterol según necesidad, pueden lograr un mejor control del asma y reducir las exacerbaciones en comparación con otros tratamientos. Los productos biológicos, como tezepelumab y dupilumab, han mostrado promesas significativas en la mejora de los resultados en diferentes fenotipos de asma, aunque su alto costo plantea desafíos en términos de acceso y sostenibilidad. El impacto del cambio climático en la salud respiratoria también es abordado, destacando cómo la alergia al polen, la proliferación de moho y la frecuencia de incendios forestales afectan negativamente a los pacientes asmáticos. Se enfatiza la importancia de enfoques holísticos e interdisciplinarios como One Health, EcoHealth y Planetary Health para salvaguardar la salud en un contexto de cambio climático. Las nuevas guías internacionales han reemplazado el modelo de "talla única" por un enfoque estratificado, adaptando el tratamiento a la gravedad y fenotipo del asma. La pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto significativo en el tratamiento del asma, con estudios iniciales que muestran una baja incidencia de COVID-19 en pacientes asmáticos, posiblemente debido a la alta adherencia a las medidas de protección y el uso de corticoides inhalados que pueden reducir la expresión del receptor ACE2.

Palabras claves: Endotipificación, Citoquinas, Cambio climático



Developments in Bronchial Asthma Management: Literature Review and Real-Life Application of Available Scientific Evidence

ABSTRACT

A detailed review of recent advances in the treatment of bronchial asthma is presented. In recent years, there has been significant improvement in understanding the role of resident cells and the development of new tools for asthma endotyping, leading to updated recommendations in international guidelines. These guidelines advocate for a stratified approach focused on patient needs and desired outcomes, with simplified dosing regimens that enhance adherence to long-term therapies. In terms of pathophysiological mechanisms, the document highlights the importance of dysregulated innate immunity in asthma, where bronchial epithelial cells release cytokines such as IL-33 and TSLP, activating group 2 innate lymphoid cells (ILC2). The document also describes T2 and non-T2 endotypes, with the former driven by epithelial cytokines and ILC2, and the latter encompassing both inflammatory endotypes (with cytokines like IL-17, IL-8, and IL-6) and non-inflammatory endotypes characterized by structural changes and neuroinflammation. Furthermore, severe damage to the epithelial barrier is identified as a key factor in asthma pathophysiology, suggesting that epigenetic modulation could be a significant strategy to restore barrier integrity. Recent clinical trials have shown that simplified dosing regimens, such as the combination of budesonide/formoterol as needed, can achieve better asthma control and reduce exacerbations compared to other treatments. Biological products like tezepelumab and dupilumab have shown significant promise in improving outcomes in different asthma phenotypes, although their high cost poses challenges in terms of access and sustainability. The impact of climate change on respiratory health is also addressed, highlighting how pollen allergies, mold proliferation, and the frequency of wildfires negatively affect asthma patients. The importance of holistic and interdisciplinary approaches such as One Health, EcoHealth, and Planetary Health is emphasized to safeguard health in a context of climate change. The new international guidelines have replaced the "one-size-fits-all" model with a stratified approach, tailoring treatment to the severity and phenotype of asthma. The COVID-19 pandemic has had a significant impact on asthma treatment, with initial studies showing a low incidence of COVID-19 in asthma patients, possibly due to high adherence to protective measures and the use of inhaled corticosteroids that may reduce ACE2 receptor expression.

Keywords: Endotyping, Cytokines, Climate change

Artículo recibido 11 marzo 2024

Aceptado para publicación: 12 abril 2024



INTRODUCCIÓN

Una mejor comprensión del papel del compartimento de células residentes en la patogenia del asma, el desarrollo de herramientas novedosas para la endotipificación, grandes ensayos clínicos aleatorios y pruebas del mundo real contribuyeron a un avance significativo en el tratamiento del asma en los últimos años.

Descubrimientos más importantes

Las nuevas guías internacionales para el asma leve y moderada/grave abogan por un enfoque estratificado en el manejo del asma, centrado en las necesidades del paciente y en los resultados deseados. Se recomiendan regímenes de dosificación simplificados para la medicación controladora del asma, ya que mejoran la adherencia a las terapias a largo plazo.

La evidencia del mundo real ha aumentado en calidad y ofrece un apoyo sólido para formular recomendaciones para las vías de atención y facilitar su implementación.

El papel central del epitelio bronquial en el inicio y posterior modulación de los eventos inmunoinflamatorios en el asma actualmente está respaldado por la investigación básica y traslacional y por la eficacia de los productos biológicos dirigidos a las citoquinas epiteliales.

El conocimiento sobre los subendotipos del asma no T2 y sobre los mecanismos fisiopatológicos compartidos se ha ampliado con la inclusión de biomarcadores epigenéticos, metabólicos e inmunes innatos.

Nuevas herramientas como imágenes, genómica y modelos de Inteligencia Artificial (IA) respaldan aún más un enfoque de medicina de precisión en el asma.

Mecanismos fisiopatológicos del asma

La definición de endotipos de enfermedades en función de mecanismos fisiopatológicos clave se ha convertido en un desarrollo racional en el asma, ya que el enfoque basado en endotipos ofrece una forma de diagnosticar, controlar y estratificar mejor a los pacientes (1, 2). Según la principal vía inmunoinflamatoria involucrada, se describen endotipos tipo 2 alto (T2), tipo 2 bajo (no T2) y mixto para el asma grave, con varias vías fisiopatológicas compartidas, como genética y epigenética, subtipos metabólico, neurogénico y de remodelación (3 – 6).



Inmunidad innata

La inmunidad innata desregulada es un hallazgo común en el asma. Tras la estimulación del exposoma (alérgenos, contaminantes y virus), las células epiteliales bronquiales (CEB) liberan interleucina (IL)-33, IL-25 y linfopoyetina estromal tímica (TSLP) que median a su vez la activación y supervivencia de las células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2). y liberación de citocinas tipo 2 (T2): IL-4, IL-13, IL-5, anfíregulina e IL-9 (7, 8). La activación de c-Myc, un factor de transcripción implicado en la proliferación y diferenciación celular, otorga licencias a ILC2 para la liberación de IL-5 e IL-13 (9) ILC2 son más sensibles a la proliferación impulsada por la contaminación exterior que otros tipos de ILC (10). ILC2 se consideran resistentes a los esteroides; sin embargo, otros tratamientos para el asma pueden disminuir su capacidad proinflamatoria (11). Un modelo in vivo mostró que el tiotropio atenuó la inflamación de las vías respiratorias dependiente de ILC2 al suprimir la producción de IL-4 de los basófilos (12). La señalización a través del receptor de estrógeno α en CEB también aumenta la liberación de IL-33 (13). Un ciclo de retroalimentación positiva recíproca entre TSLP e IL-33 amplifica aún más la inflamación (14). IL-33 activa la fucosiltransferasa 2 que induce la fucosilación de CEB, fundamental para la activación sostenida de ILC2 (15). Además, las CEB del ser humano expresan el receptor funcional de IL-5, cuya estimulación contribuye al deterioro de la integridad de la barrera epitelial (16). Las CEB expresan la interleucina 1 soluble similar al receptor tipo 1 (ST2) y la estimulación de IL-33 aumenta el calcio intracelular, este altera la expresión génica, pero no tiene efecto sobre la reparación de heridas. El factor de necrosis tumoral (TNF)- α reduce la expresión de ST2. Los CEB liberan ST2 soluble de forma espontánea, un efecto regulado a la baja por TNF- α y poli-I:C. Una reducción de la liberación de ST2 soluble podría aumentar potencialmente la IL-33 libre, lo que conduciría a la amplificación de la inflamación subyacente de las vías respiratorias (17).

Además de las CEB, el músculo liso de las vías respiratorias (ASM) y los mastocitos (MC) sintetizan IL-33, y el grado de producción de IL-33 por estas células se correlaciona con aumento de la hiper reactividad bronquial (AHR). Es de destacar que ASM y MC también expresan el receptor ST2 de IL-33, lo que indica un papel autocrino para IL-33 en estas células. IL-33

promueve directamente la activación de MC y la respuesta de tipo "reparación de heridas" de ASM e indirectamente promueve la contracción de ASM a través de la regulación positiva de IL-13 derivada de MC (18). Los MC pulmonares expresan receptores muscarínicos M3 y responden a la metacolina mediante la liberación de serotonina, que probablemente actúa sobre los nervios para liberar acetilcolina, lo que aumenta la hiperreactividad de las vías respiratorias (AHR). El tiotropio, que inhibe preferentemente M3 y reduce la AHR en pacientes con asma, puede actuar al dirigirse a las MC (19). La creciente evidencia del efecto antiinflamatorio de los antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA) en el asma podría conducir a cambios en el posicionamiento de estos fármacos en las guías clínicas.

La histamina es un importante inmunomodulador derivado de MC que influye tanto en la respuesta inmunitaria innata como en la adaptativa. Ciertas células huésped expresan la enzima histidina descarboxilasa (HDC), que cataliza la descarboxilación de histidina a histamina. Las cepas bacterianas también pueden expresar HDC y secretar histamina. La secreción de histamina de bacterias dentro del intestino puede tener consecuencias inmunológicas en sitios mucosos distantes, como dentro del pulmón. Estos efectos están influenciados por la expresión del receptor de histamina del huésped y la expresión de enzimas degradantes de histamina (20).

El reconocimiento de señales de peligro por parte de la respuesta inmunitaria innata juega un papel importante en la modulación de la inflamación de las vías respiratorias en el asma. Los macrófagos alveolares (MA) residen en el parénquima pulmonar, en contacto directo con los desencadenantes ambientales. Después de la estimulación del ASM, la óxido nítrico sintasa inducible, el receptor tipo Toll (TLR), la proteína cinasa activada por mitógeno p38, la señalización de IL-1, IL-8, IL-17 e IL-10 y el ligando 1 del motivo CXC de la quimiocina (CXCL1) están regulados al alza mientras que los genes asociados con el ciclo celular y el crecimiento, el daño y la reparación del ADN, el receptor de insulina y la señalización de leptina están regulados a la baja (21). La activación de macrófagos se atenúa en pacientes con asma grave en comparación con sujetos sanos (22). Además, las células T asesinas naturales invariantes (NKT), los linfocitos T $\gamma\delta$ y las células T invariantes asociadas a la mucosa sintetizan más citoquinas inflamatorias en asmáticos que en individuos sanos (23).



Los eosinófilos activados liberan trampas extracelulares eosinofílicas (EET) que contribuyen a la viscosidad del moco y la inflamación de las vías respiratorias. Además de IL-5, el agonista de TLR2 lisofosfatidilserina (LysoPS) desencadena la desgranulación de eosinófilos y la liberación de EET, siendo eosinófilos de los asmáticos graves más sensibles a la desgranulación mediada por LysoPS (23). Además, EET indujo la liberación de TLSP e IL-33 por parte de las CEB, y la acumulación de ILC2 (24). Los neutrófilos también liberan trampas extracelulares de ADN (NET) y tanto EET como NET se asociaron con la gravedad del asma (25). Los eosinófilos también expresan el receptor 2 (PD2) de la prostaglandina D2 (PGD2). La señalización de PD2 media la activación y migración de eosinófilos, la liberación de IL-4, IL-5 e IL-13 por parte de las células ILC2 y Th2 y el aumento de la masa de musculo liso (26). El agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón inhibió la inflamación innata temprana de las vías respiratorias en un modelo de ratón en el contexto de la obesidad, mientras que la inhibición de TSLP o ST2 disminuyó los eosinófilos de las vías respiratorias, pero no redujo los neutrófilos de las vías respiratorias (27). Esta observación merece una evaluación adicional como posible enfoque terapéutico para los pacientes asmáticos obesos.

Asma T2

Las hipótesis contemporáneas sugieren que las perturbaciones tisulares, en lugar del reconocimiento directo de antígenos, pueden ser el principal impulsor de la inmunidad T2. Las citocinas derivadas del epitelio y las ILC2 inician el asma T2 al impulsar la activación de las células dendríticas (DC) y los cambios fenotípicos en las vías respiratorias, seguidos de su migración a los tejidos linfoides secundarios (SLT) donde presentan el alérgeno a las células T vírgenes y las orientan hacia un perfil T2. Las CD mieloides (mDC), las CD plasmocitoides (pDC) y las CD derivadas de monocitos son actores clave en la respuesta inmune en el asma. TSLP mejora la expresión de CCR7 en mDC CD1c+ de la mucosa, lo que les permite migrar a SLT (28,29). El amiloide A sérico (SAA), un receptor soluble de reconocimiento de patrones (PRR), que actúa sobre el receptor 2 del péptido formilo, es un potente inductor de IL-33. La despolimerización de SAA contribuye al potencial de polarización T2 de CD1c+ mDC, lo que sugiere que el cambio o modificación conformacional de las proteínas centinela inicia la cascada

alérgica responsable de este subtipo de asma (30). Otros mediadores también contribuyen a la maduración de las mDC CD1c+ de la mucosa. El factor estimulante de colonias 1 autoriza a las CDm CD1c+ a transitar a SLT después de la absorción de alérgenos (31). Los microARN (miARN) transferidos entre células en vesículas extracelulares regulan las vías de señalización durante la inflamación. La secreción de miR-34a, miR-92b y miR-210 por las CEB contribuye a la maduración de CD1c+ mDC durante la fase de sensibilización (32). Las mDC CD141+ están especializadas en la presentación cruzada de antígenos y son cruciales para la defensa antiviral principalmente a nivel respiratorio (33). Un estado activado en las CDm CD141+ epiteliales aumenta la disponibilidad de interferón (IFN)- γ , protegiendo así del cebado de células Th2. 34 Además, las DC plasmocitoides son fuentes importantes de IFN tipo I y también protegen de infecciones respiratorias virales (35). Es importante destacar que la unión del alérgeno a los complejos IgE/Fc ϵ RI en la superficie celular anula la liberación de IFN tipo I por parte de pDC, lo que podría explicar el aumento de la susceptibilidad a las exacerbaciones virales en pacientes con asma alérgica (36). Por otro lado, las CD derivadas de monocitos son las orquestadoras locales maestras de la fase efectora del asma alérgica, ya que se destacan en la liberación de quimiocinas (CCL13, CCL17, CCL18 y CCL24), reclutando células T y eosinófilos en las vías respiratorias y en la sangre localmente. reactivación de las células Th2 de memoria. Los exosomas liberados por el ECB estimulados con contactina-1 que contiene alérgenos del polvo doméstico facilitan el reclutamiento, la proliferación, la migración y la activación de DC derivadas de monocitos en cultivos celulares y en ratones (37-43).

Asma no T2

El asma no T2, denominada de manera simplista asma no eosinofílica, abarca tanto los endotipos inflamatorios en los que las citoquinas no T2 están implicadas en la conducción de la patobiología del asma, como los endotipos no inflamatorios, que incluyen anomalías estructurales que implican ASM y neuroinflamación. Los subendotipos de asma no T2 se pueden clasificar además según la naturaleza de la inflamación subyacente de las vías respiratorias, según se caracteriza por la citometría de esputo y la AHR. Las citoquinas clave involucradas en el asma neutrofílica no T2 son IL-17, IL-8 e IL-6. El asma paucigranulocítica abarca pacientes con ausencia de inflamación de

las vías respiratorias (eosinofilia y neutrofilia) con síntomas persistentes y evidencia de AHR. Los mecanismos subyacentes para este endotipo pueden deberse a cambios en ASM o inflamación de las vías respiratorias que no se refleja en la luz o se detecta mediante citometría de esputo (44).

La heterogeneidad del endotipo de asma no T2 se confirmó en un análisis transcriptómico de esputo reciente. El asma paucigranulocítica se asoció con la fosforilación oxidativa en las CEB, mientras que el asma neutrofílica se caracterizó por la activación de ILC del grupo 1. (45). La estimulación local de las células Th17 a menudo precede a la infiltración de neutrófilos en las vías respiratorias. Las mutaciones en el gen de la proteína transmembrana 79, un regulador de la integridad epitelial, impulsan la proliferación de un perfil Th17 (46).

La exposición crónica al benzo(a)pireno se asoció con el reclutamiento de neutrófilos, NKT y células T CD8+ en las vías respiratorias (47). Además, la inhalación de cloro contribuye al reclutamiento de macrófagos M1 y a la estimulación de la ILC del grupo 3 (48). Las partículas de los gases de escape diésel actúan de forma sinérgica con las citocinas derivadas del epitelio para impulsar la resistencia a los esteroides mediante la inducción de células Th17 (49,50).

El receptor del factor de necrosis tumoral del esputo (TNFR) 1 y el TNFR2 al inicio del estudio aumentaron significativamente en los fenotipos de asma neutrofílicos frente a los no neutrofílicos, mientras que los marcadores séricos no difirieron. El tratamiento con azitromicina redujo significativamente el TNFR2 y el TNF en el esputo en relación con el placebo, específicamente en participantes no eosinofílicos (51). Estos datos refuerzan el papel de los macrólidos en el tratamiento del asma no T2.

Mecanismos compartidos

El daño severo de la barrera epitelial de las vías respiratorias juega un papel importante en la fisiopatología del asma. La función de barrera física del epitelio de las vías respiratorias está estrechamente relacionada con sus acciones inmunomoduladoras, mientras que las respuestas anormales de reparación epitelial pueden contribuir a la remodelación de la pared de las vías respiratorias (52 – 54). Varios grupos están explorando intervenciones de restauración de barreras. WIN55212-2, un cannabinoide sintético no selectivo perteneciente al grupo de los aminoalquilindol con propiedades antiinflamatorias que ayuda a restaurar la barrera epitelial tras

la infección por rinovirus (55). Cabe destacar que la estanniocalcina-1 derivada del epitelio (STC1) puede ser un nuevo candidato para un factor de relajación derivado del epitelio. Se demostró que el STC1 sérico estaba disminuido en el asma y se correlacionó con el control del asma, la función pulmonar (VEF1s) y los niveles séricos de IL-13. La administración intranasal de STC1 humana recombinante bloqueó la entrada de Ca^{2+} operada por el almacén e inhibió aún más la contractilidad de las células ASM al suprimir la fosforilación de la cadena ligera de miosina dependiente de Ca^{2+} . La IL-13 suprimió la liberación de STC1 de BEC, mientras que rhSTC1 (56-60).

Las modificaciones epigenéticas en las CEB están asociadas con el inicio de la enfermedad y la respuesta a la terapia en el asma. La metilación de CpG de genes específicos contribuye a los defectos de la barrera epitelial. La inversión de la metilación de CpG disminuye la permeabilidad del epitelio y aumenta la expresión de las proteínas de las uniones estrechas (61). Además, el estado de metilación de los genes inflamatorios diferencia a los pacientes asmáticos de los no asmáticos (62). La disminución de la metilación y la baja expresión del gen de la vanina-1 se asocian con una respuesta deficiente a los corticosteroides inhalados (ICS), mientras que la mayor disponibilidad de cisteamina, un producto de la vía de la vanina-1, protege de la AHR (63). Estos hallazgos sugieren que la modulación epigenética representa un método significativo para restaurar la integridad de la barrera epitelial.

Los microARN (miARN) se involucraron recientemente en la asociación entre la infección viral y el desarrollo de asma. En particular, los miRNA-29 pueden estar involucrados en la regulación de IL-33 a través de la liberación de sST2. Los niveles nasales, bronquiales y/o exosómicos elevados de miARN-29 en la infancia pueden ser un biomarcador útil para predecir el desarrollo posterior de asma (64). El miRNA-31-5p regula la secreción de moco por las células caliciformes en los fenotipos T2 y no T2 (65).

Varios mediadores regulan el reclutamiento de eosinófilos y neutrófilos en las vías respiratorias. Semaphorin 3A es una proteína derivada de neuronas con actividad antiinflamatoria y antiangiogénica, que bloquea la inflamación tanto neutrofílica como eosinofílica (66). Un

desequilibrio en los metabolitos de SIP o niveles altos de miARN-15b-5b circulante impulsan el reclutamiento de neutrófilos y eosinófilos (67 , 68).

Medicina de precisión en el asma: biomarcadores y nuevas herramientas

Biomarcadores

Los marcadores biológicos (biomarcadores) representan indicadores medibles que vinculan un endotipo con un fenotipo. Lamentablemente, los biomarcadores actuales no son precisos a la hora de seleccionar el endotipo de asma específico que responderá a un tratamiento específico. Un buen ejemplo es la observación de que la eosinofilia en sangre predice la respuesta terapéutica a todas las intervenciones actualmente disponibles en el asma grave (es decir, anti-IL-5, anti-IL-4/IL-13 y anti-IgE) (69). Además, los marcadores moleculares de inflamación de las vías respiratorias T2 no difieren entre el asma eosinofílica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) eosinofílica; sin embargo, la relación entre la eosinofilia y los marcadores T2 parece más débil en la EPOC que en el asma grave (70). Además, los biomarcadores son dinámicos y fluctúan temporalmente, lo que refleja la capacidad de adaptación para resistir perturbaciones externas. Los estudios longitudinales podrían cubrir este aspecto, sin embargo, el muestreo repetido es muy exigente, lo que limita su aplicabilidad. En la actualidad, los obstáculos más destacados para el uso de biomarcadores ubicuos son su viabilidad y el costo de medir las muestras. Se está trabajando para crear pruebas rápidas en el punto de atención que sean fáciles de usar y de bajo costo. El advenimiento de estos nuevos métodos combinados con los conocimientos sobre las estrategias de combinación de biomarcadores probablemente generará información sólida que mejorará el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades alérgicas.

Las firmas de compuestos orgánicos volátiles del aliento exhalado medidas por la nariz electrónica (eNose) han mostrado un potencial prometedor para el diagnóstico y fenotipado no invasivo del asma donde el muestreo repetido no representa una carga importante para los pacientes. Un pequeño estudio reciente mostró que los perfiles de eNose discriminaban las fases de desafío previral de las posvirales en pacientes asmáticos y controles sanos por separado (71).

La tasa de basófilos activados, en particular de aquellos que expresan CD125, estuvo inversamente relacionada con la efectividad de los fármacos anti-IL-5/IL-5R α , por lo que la

prueba de activación de basófilos (BAT) podría resultar una herramienta interesante para la selección de pacientes para manejo con terapia biológica en el asma eosinofílica severa (72). Se investigaron los niveles de mediadores inmunitarios en las vías respiratorias superiores durante episodios con síntomas parecidos al asma en niños pequeños en relación con su capacidad para predecir la respuesta a la azitromicina. Los niveles bajos de TNF- α e IL-10 y los niveles altos de CCL22 predijeron una mejor respuesta al tratamiento (73).

Se observaron diferencias significativas en la metilación del ADN epitelial nasal entre el asma no grave y el asma grave en niños afroamericanos, un subconjunto del cual puede ser útil para predecir la gravedad de la enfermedad (74). Los TNFR1 y TNFR2 del esputo aumentaron en el asma grave y se correlacionaron con una función pulmonar más deficiente, un peor control del asma y una mayor edad. El TNFR1 sérico también aumentó en el asma grave. El TNFR2 en esputo y suero aumentó en los exacerbadores frecuentes.

También se han hecho avances para los biomarcadores que predicen el riesgo futuro. Tanto los datos a corto como a mediano plazo sugieren que la infección por rinovirus (RV) podría servir como un marcador clínico importante del asma preescolar inestable. También se ha postulado que la suplementación con vitamina D puede tener un efecto anti-rinovirus (75). En un grupo muy seleccionado de niños con antecedentes de sibilancias tempranas, el grosor del ASM y la infiltración de MC en la infancia se asociaron con broncoconstricción inducida por el ejercicio y episodios de sibilancias que requirieron hospitalizaciones en la edad escolar, mientras que los eosinófilos bronquiales en la infancia se asociaron con un aumento de la AHR a la metacolina en la edad escolar (76-77). Las variantes genéticas en el gen similar al receptor 1 de la interleucina 1 (IL1RL1) se han asociado con la susceptibilidad a los ataques de asma en los niños (78). Además, una regulación positiva defectuosa de TLR2 y TLR4 en los neutrófilos se relacionó con la resolución tardía de las exacerbaciones desencadenadas por infecciones. 79 Las células Th2 periféricas activadas podrían representar un biomarcador de diagnóstico para las exacerbaciones del asma (80). La caracterización del espectro de sensibilización de alérgenos, incluido el diagnóstico resuelto por componentes en combinación con las características clínicas, puede permitir una predicción de riesgo más precisa para el asma epidémico por tormentas eléctricas

relacionado con el polen de ryegrass (ETSA). Se ha demostrado que la sensibilización a Lol p 5 pero no a Lol p 1 podría ser responsable de desencadenar ETSA (81).

Otros biomarcadores se relacionaron con la multimorbilidad del asma. Ocho genes (CLC, EMR4P, IL-5RA, FRRS1, HRH4, SLC29A1, SIGLEC8 e IL1RL1) se sobre expresaron constantemente en todos los tipos de multimorbilidad para asma, dermatitis y rinitis. La firma de multimorbilidad se enriqueció en la respuesta inmune asociada a eosinófilos y la transducción de señales. El análisis de la red de interacción proteína-proteína identificó a IL-5/JAK/STAT e IL-33/ST2/IRAK/TRAF como vías de señalización clave en enfermedades multimórbidas (82).

Modelos ómicos/Inteligencia Artificial

La combinación de datos disponibles públicamente de diferentes fuentes ómicas podría ser un enfoque poderoso para proporcionar información novedosa sobre los mecanismos de respuesta a los esteroides. Siguiendo este enfoque, se identificó un nuevo locus potencial para la respuesta de ICS en pacientes con asma como las proteínas de unión a TGF-beta latentes (LTBP)1, un miembro de la familia de proteínas de unión al factor de crecimiento beta transformante latente (83).

La aplicación de citometría de masas y aprendizaje automático a las células BAL del asma resistente a los corticosteroides generó dos grupos: uno enriquecido en células inmunitarias innatas IL-4+ y otro dominado por células T IFN- γ +, incluidas las células de memoria residentes en tejidos. El enlace de células inmunitarias desarrollado a través del algoritmo Exploratory Matrices (ICLite) mostró firmas de mitosis y señalización de IL-7 en células innatas CD206-Fc ϵ RI+CD127+IL-4+ en el primer grupo, y respuestas inmunitarias adaptativas en células T en el otro (84).

Merged Affinity Network Association Clustering (MANAclust) es una canalización automatizada sin codificación que permite la integración de datos categóricos y numéricos que abarcan perfiles clínicos y multiómicos para la agrupación no supervisada para identificar subconjuntos de enfermedades. MANAclust identificó grupos distintos desde el punto de vista clínico y molecular, incluidos grupos heterogéneos de "controles sanos" y subconjuntos de sujetos asmáticos impulsados por virus y alergias. También mostró que los sujetos con presentaciones clínicas similares tienen perfiles moleculares distintos (85).



Imágenes pulmonares

Las imágenes funcionales pulmonares pueden definirse como la cuantificación regional de la función pulmonar mediante el uso principalmente de técnicas de tomografía computarizada (TC), imágenes por resonancia magnética (IRM) y medicina nuclear. La distribución de los parámetros fisiológicos pulmonares, incluida la ventilación, la perfusión, el intercambio de gases y la biomecánica, se puede mapear y medir de forma no invasiva en todos los pulmones. No se puede acceder a esta información mediante el uso de pruebas de función pulmonar convencionales, que miden la función pulmonar total sin ver la distribución regional. Este último es importante debido a la distribución heterogénea de la inflamación y la remodelación en el asma.

Principales ensayos clínicos recientes en asma

Los regímenes de dosificación simples mejoran la adherencia a las terapias a largo plazo. La budesonida/formoterol según necesidad logra un mejor control y una tasa de exacerbación más baja que la terbutalina según necesidad, al tiempo que expone a los asmáticos leves a menos ICS que la terapia con dosis fija de budesonida. (86 , 87). Este enfoque terapéutico sobresale en la disminución de las exacerbaciones a corto plazo en adolescentes con asma leve (88 , 89), una población en riesgo de ataques de asma severos. El ensayo PALLADIUM mostró una mejora comparable en la función pulmonar entre mometasona/indacaterol una vez al día y fluticasona/salmeterol dos veces al día (90).

Las prostaglandinas y los leucotrienos son los eicosanoides más estudiados y son inductores establecidos de la fisiopatología de las vías respiratorias, incluida la broncoconstricción y la inflamación de las vías respiratorias (91). Fevipirant es un antagonista selectivo de PD2 que bloquea la activación de células Th2 e ILC2 mediada por PGD2. Dos ensayos clínicos no encontraron reducción en las exacerbaciones de moderadas a graves en asmáticos ≥ 12 años que recibieron fevipirant oral adicional, en comparación con el tratamiento estándar (92).

Los LAMA se recomiendan como controladores adicionales en el paso 5 de GINA. Dos ensayos investigaron el efecto de beclometasona/formoterol/glicopirronio en un solo dispositivo (terapia triple) en adultos con asma no controlada de moderada a grave (93). Los pacientes con terapia triple lograron una función pulmonar significativamente mejor que los que recibieron

beclometasona/formoterol. Un análisis post hoc indicó que la terapia triple disminuyó la tasa de exacerbaciones, especialmente en pacientes con mayor reversibilidad al inicio del estudio (94). El ensayo CAPTAIN también mostró que fluticasona/umeclidinio/vilanterol mejoró la función pulmonar en adultos con asma no controlada, en comparación con fluticasona/vilanterol (95). Recientemente, el tiotropio demostró ser igual de efectivo que los ICS para tratar el asma leve con eosinofilia baja en el esputo (96).

Tezepelumab, un anticuerpo monoclonal (mAbs) anti-TSLP, redujo las exacerbaciones y mejoró la función pulmonar, el control del asma y la calidad de vida en pacientes no controlados de moderados a graves de diferentes fenotipos (97 , 98). Es importante destacar que tezepelumab redujo las exacerbaciones en todas las estaciones (99) y en pacientes con y sin rinosinusitis crónica (100). Tezepelumab también disminuyó la AHR (medida por manitol) y la inflamación de las vías respiratorias (medida en biopsias bronquiales) en comparación con el placebo (101). Tres ensayos adicionales están en curso para evaluar la capacidad de tezepelumab para reducir la ingesta de corticosteroides orales (OCS) (102) y la inflamación de las vías respiratorias (103) e investigar su perfil de seguridad a largo plazo en asmáticos graves (104). Astegolimab, un mAb dirigido a ST2 (receptor de IL-33), reduce las exacerbaciones en pacientes adultos con asma grave independientemente de los eosinófilos en sangre (105). En general, estos hallazgos describen el potencial de los mAbs que bloquean la señalización de las citocinas epiteliales para mejorar los resultados del asma tanto T2 como no T2

Un análisis post hoc de QUEST evaluó la eficacia de dupilumab en pacientes adolescentes de 12 a 17 años en comparación con adultos de ≥ 18 años. Dupilumab mejoró la función pulmonar y redujo los niveles de biomarcadores T2 (106). En otro análisis post hoc, en un subgrupo de asma T2 que recibió dosis altas de ICS dupilumab redujo significativamente las exacerbaciones graves y mejoró la función pulmonar y el control del asma (107).

Los adultos con asma eosinofílica grave (SEA) y rinosinusitis crónica con pólipos nasales, que experimentaron ≥ 2 exacerbaciones el año anterior a pesar de las dosis altas de ICS más un controlador adicional tuvieron una mejora clínicamente significativa en la prueba de resultado sino-nasal-22 (SNOT-22) después del tratamiento con benralizumab (ensayo ANDHI) (108).



Consideraciones fármaco-económicas y evidencia del mundo real

La introducción de productos biológicos y su uso cada vez mayor en los últimos años han transformado el tratamiento del asma grave. Desafortunadamente, su altísimo costo también crea nuevos desafíos en términos de acceso y sostenibilidad. Por lo tanto, los estudios de economía de la salud y del mundo real con productos biológicos son de gran valor para respaldar el uso más amplio de estas terapias.

En un estudio del mundo real, los pacientes con asma grave no atópica lograron un mejor control de la enfermedad después de 1 año de tratamiento con omalizumab, de manera similar a los asmáticos con asma alérgica. Se observó una marcada reducción en las visitas no planificadas y el ausentismo escolar o laboral. El 75,92% de los pacientes que recibían corticoides inhalados al ingreso interrumpieron el tratamiento con corticoides inhalados. También se demostró una reducción de los costes sanitarios (109). Se demostró un beneficio significativo en una gran serie de casos que examinó los efectos de benralizumab en sujetos con asma eosinofílica grave (SEA) con una respuesta subóptima a mepolizumab. Una minoría de pacientes no tuvo un beneficio claro al cambiar a benralizumab (110). En otro análisis de una cohorte real de pacientes con SEA dependiente de corticoides, se mostró una disminución en el uso de ICS durante el año de tratamiento con benralizumab. Sin embargo, la adherencia subóptima al ICS no afectó la frecuencia de las exacerbaciones (111).

Los análisis económicos pueden ser extremadamente útiles para guiar la toma de decisiones y la priorización de la atención. Desafortunadamente, los análisis actuales de rentabilidad realizados para el uso de productos biológicos en el asma arrojan resultados variables. El análisis de decisiones de criterios múltiples (MCDA) es un enfoque emergente en el que los resultados de los análisis económicos se incluyen en una matriz de datos integral organizada por criterios, junto con todos los datos clínicos, contextuales, experienciales y éticos relevantes (112). Un interesante estudio que utilizó un modelo de transición de estado de cohortes (modelo de Markov) evaluó las posibles consecuencias en costes y calidad de vida relacionada con la salud de las estrategias evaluadas en la vía clínica de pacientes asmáticos en un horizonte temporal de 10 años. Los resultados sugirieron que la inmunoterapia subcutánea agregada a los ICS es rentable en



comparación con los ICS en la reducción de las exacerbaciones y la interrupción de los medicamentos de rescate y de control (113).

Asma y ciencias ambientales

Existen varios enfoques holísticos e interdisciplinarios para salvaguardar la salud. Tres de los conceptos más influyentes en este momento son One Health, EcoHealth y Planetary Health (114).

El impacto del cambio climático sobre el medio ambiente, la biosfera y la biodiversidad se ha hecho más evidente en los últimos años. La salud respiratoria puede verse particularmente afectada por el cambio climático. La alergia al polen y la duración e intensidad de la temporada de polen se ven alteradas por el cambio climático. La proliferación de moho aumenta con las inundaciones. Las tormentas eléctricas durante las temporadas de polen pueden causar síntomas graves de asma en pacientes con rinitis alérgica. Un fenómeno similar se observa para los mohos (115). Los incendios forestales son cada vez más frecuentes y destructivos en un clima cambiante. Se descubrió que las partículas finas PM_{2.5} específicas de los incendios forestales son ~10 veces más dañinas para la salud respiratoria de los niños que las PM_{2.5} de otras fuentes, en particular para los niños de 0 a 5 años (116). El mecanismo inmunológico descrito implica a la IL-1 β y la proteína C reactiva (117).

La interacción entre el sistema inmunológico y el exposoma es decisiva para la resiliencia y la homeostasis inmunológica (118). La dieta, el microbioma y la barrera epitelial son reguladores clave de la comunicación cruzada que garantiza que el sistema inmunitario se adapte a los desafíos al establecer, mantener y regular una respuesta inmunitaria adecuada. Hay un cambio de paradigma en la prevención, de la tolerancia/resiliencia inmunológica, como lo ejemplifica el primer programa nacional de prevención (El Programa de Alergia de Finlandia 2008-2018) (119). Un estudio longitudinal realizado en 1050 niños de una cohorte de nacimiento basada en la población reclutada en Portugal mostró que vivir muy cerca de un entorno más verde al nacer tenía un efecto protector sobre el desarrollo de enfermedades alérgicas y asma a la edad de 7 años. Por el contrario, vivir en barrios con un alto número de especies de fauna parece estar asociado con un mayor riesgo de alergia, asma y sibilancias (120).



Directrices internacionales sobre el asma

En los últimos 24 meses se publicaron varias guías relacionadas con el asma. Como característica general, el modelo de "talla única" está siendo reemplazado por el enfoque estratificado para el asma grave.

Asma leve: GINA no distingue entre el llamado asma 'intermitente' y 'persistente leve'. La definición de asma grave se ha aclarado y ahora está redactada sin referencia a los pasos GINA.

El asma grave es el asma que no se controla a pesar de las dosis altas de ICS, beta2 de acción prolongada (LABA), o que requiere dosis altas de ICS-LABA para permanecer controlada.

Se propone un algoritmo de gestión para el uso de biológicos en la clínica: (i) la decisión del tratamiento biológico se basa en 3 pilares: fenotipo, biomarcadores y resultados más la decisión compartida con el paciente en el establecimiento de los objetivos del tratamiento; (ii) el paciente es evaluado después de 4 a 6 meses y clasificado como respondedor, respondedor parcial y no respondedor, de acuerdo con los objetivos de tratamiento preestablecidos. Se discuten enfoques futuros y prioridades de investigación.

Pandemias de asma y covid-19

Los estudios iniciales informaron una incidencia muy baja de COVID-19 en pacientes con asma, incluidos aquellos con fenotipos graves (121 – 125). Estos estudios podrían estar sesgados por la alta adherencia de los pacientes con asma a las medidas de protección frente al COVID-19. Este hallazgo podría explicarse por el hecho de que los ICS disminuyen la expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE)-2 utilizado por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) para invadir la mucosa de las vías respiratorias (126). Estudios posteriores sobre tamaños de muestra más grandes mostraron que el asma grave es un factor de riesgo de muerte relacionada con COVID-19 (127 – 130).

Las pruebas de función pulmonar son esenciales para el diagnóstico de asma. La guía internacional destaca las mismas como un procedimiento generador de aerosoles. La transmisión del SARS-CoV-2 dentro del entorno de atención médica es una preocupación importante, en particular para las gotas pequeñas (típicamente ≤ 5 micrones), que se ha demostrado que contienen virus, además de permanecer en el aire por más tiempo, lo que podría aumentar la propagación.



La cuantificación de la formación de partículas durante diferentes maniobras de respiración utilizando la técnica de Partículas en el aire exhalado mostró que la masa de partículas pequeñas exhaladas variaba con las diferentes maniobras de respiración, con una producción muy baja en la respiración corriente y una capacidad vital lenta y una producción baja durante la respiración. La inducción de esputo es el enfoque estándar de oro para el estudio no invasivo de la inflamación de las vías respiratorias. Recientemente se publicó un protocolo consensuado para garantizar su bioseguridad en la práctica clínica durante la actual pandemia de COVID-19 (131). La pandemia perjudicó significativamente el tratamiento del asma pediátrica y de adultos (132 , 135) y tiene consecuencias impredecibles en curso.

CONCLUSIONES

A pesar de la heterogeneidad bien reconocida en el asma, (prácticamente) todos los fenotipos de la enfermedad comparten varios mecanismos (p. ej., disfunción de la barrera epitelial, vías en el asma no T2) y rasgos tratables (p. ej., broncoconstricción). Por lo tanto, el tratamiento correcto de los pacientes con asma requiere un equilibrio adecuado entre el tratamiento adaptado a la gravedad informado por las guías y los enfoques individualizados basados en la medicina de precisión clínica. Adaptar la práctica clínica y la investigación del asma a las principales provocaciones, como las pandemias de COVID-19, el cambio climático u otras amenazas para la salud planetaria, es clave para hacer avanzar en este campo. Se deben priorizar las herramientas para un diagnóstico rápido, preciso y de bajo costo de los endotipos y subendotipos de asma. Se deben reforzar las medidas de prevención holística siguiendo el modelo de Salud Planetaria. Se necesita un enfoque unificado de la innovación para abordar el desafío del asma. La atención primaria permitiera optimizar el manejo de estos pacientes y apoyarse en los grupos de mayor experiencia al no lograr un control adecuado con las terapias disponibles actualmente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012; 67(7): 835- 846. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x>. Epub 2012 May 17 PMID: 22594878.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar



Agache I, Akdis CA. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J Clin Invest.* 2019; 129(4): 1493- 1503. doi:<https://doi.org/10.1172/JCI124611>. PMID: 30855278; PMCID: PMC6436902.

CrossrefPubMedWeb of Science®Google Scholar

Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Semin Immunol.* 2019; 46: doi: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101301> . Epub 2019 Aug 27 PMID: 31466925.

CrossrefPubMedWeb of Science®Google Scholar

Han X, Krempski JW, Nadeau K. Advances and novel developments in mechanisms of allergic inflammation. *Allergy.* 2020; 75(12): 3100- 3111. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14632> . Epub 2020 Nov 4 PMID: 33068299.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Chung KF, Adcock IM. Precision medicine for the discovery of treatable mechanisms in severe asthma. *Allergy.* 2019; 74(9): 1649- 1659. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13771> . Epub 2019 Apr 15 PMID: 30865306.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Cevhertas L, Ogulur I, Maurer DJ, et al. Advances and recent developments in asthma in 2020. *Allergy.* 2020; 75(12): 3124- 3146. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14607> . Epub 2020 Oct 16 PMID: 32997808.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Akdis CA, Arkwright PD, Brügggen MC, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy.* 2020; 75(7): 1582- 1605. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14318> . Epub 2020 May 10 PMID: 32319104.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Hong H, Liao S, Chen F, Yang Q, Wang DY. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation. *Allergy.* 2020; 75(11): 2794- 2804. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14526> . Epub 2020 Aug 14 PMID: 32737888.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar



Ye L, Pan J, Liang M, et al. A critical role for c-Myc in group 2 innate lymphoid cell activation. *Allergy*. 2020; 75(4): 841- 852. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14149> . Epub 2020 Jan 29. PMID: 31833571; PMCID: PMC7176544.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Kim J, Kim YC, Ham J, et al. The effect of air pollutants on airway innate immune cells in patients with asthma. *Allergy*. 2020; 75(9): 2372- 2376. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14323> . Epub 2020 May 5 PMID: 32301125.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Orimo K, Tamari M, Saito H, Matsumoto K, Nakae S, Morita H. Characteristics of tissue-resident ILCs and their potential as therapeutic targets in mucosal and skin inflammatory diseases. *Allergy*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14863> . Epub ahead of print. PMID: 33866593.

Wiley Online LibraryWeb of Science®Google Scholar

Matsuyama T, Machida K, Motomura Y, et al. Long-acting muscarinic antagonist regulates group 2 innate lymphoid cell-dependent airway eosinophilic inflammation. *Allergy*. 2021; 76(9): 2785- 2796. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14836> . PMID: 33792078.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Cephus JY, Gandhi VD, Shah R, et al. Estrogen receptor- α signaling increases allergen-induced IL-33 release and airway inflammation. *Allergy*. 2021; 76(1): 255- 268. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14491> . Epub 2020 Jul 26. PMID: 32648964; PMCID: PMC7790897.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Toki S, Goleniewska K, Zhang J, et al. TSLP and IL-33 reciprocally promote each other's lung protein expression and ILC2 receptor expression to enhance innate type-2 airway inflammation. *Allergy*. 2020; 75(7): 1606- 1617. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14196> . Epub 2020 Feb 24. PMID: 31975538; PMCID: PMC7354889.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar



Saku A, Suehiro KI, Nakamura K, et al. Mice lacking fucosyltransferase 2 show reduced innate allergic inflammation in the airways. *Allergy*. 2020; 75(5): 1253- 1256. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14101> . Epub 2019 Nov 28 PMID: 31709563.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Barretto KT, Brockman-Schneider RA, Kuipers I, et al. Human airway epithelial cells express a functional IL-5 receptor. *Allergy*. 2020; 75(8): 2127- 2130. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14297> . Epub 2020 Apr 14. PMID: 32246831; PMCID: PMC7387204.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Kaur D, Chachi L, Gomez E, et al. ST2 expression and release by the bronchial epithelium is downregulated in asthma. *Allergy*. 2020; 75(12): 3184- 3194. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14436> . Epub 2020 Jul 27 PMID: 32516479.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Kaur D, Gomez E, Doe C, et al. IL-33 drives airway hyper-responsiveness through IL-13-mediated mast cell: airway smooth muscle crosstalk. *Allergy*. 2015; 70(5): 556- 567. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12593> . Epub 2015 Mar 16. PMID: 25683166; PMCID: PMC4418379.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Mendez-Enriquez E, Alvarado-Vazquez PA, Abma W, et al. Mast cell-derived serotonin enhances methacholine-induced airway hyperresponsiveness in house dust mite-induced experimental asthma. *Allergy*. 2021; 76(7): 2057- 2069. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14748> . PMID: 33486786.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Barcik W, Pugin B, Brescó MS, et al. Bacterial secretion of histamine within the gut influences immune responses within the lung. *Allergy*. 2019; 74(5): 899- 909. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13709> . Epub 2019 Feb 7 PMID: 30589936.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar



Yang J, Scicluna BP, van Engelen TSR, et al. Transcriptional changes in alveolar macrophages from adults with asthma after allergen challenge. *Allergy*. 2020; 76(7): 2218- 2222. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14719> . PMID: 33368438.

Wiley Online LibraryWeb of Science®Google Scholar

Tiotiu A, Zounemat Kermani N, Badi Y, et al. Sputum macrophage diversity and activation in asthma: role of severity and inflammatory phenotype. *Allergy*. 2021; 76(3): 775- 788. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14535> . Epub 2020 Aug 17. PMID: 32740964.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Leite-de-Moraes M, Belo R, Dietrich C, Soussan D, Aubier M, Pretolani M. Circulating IL-4, IFN γ and IL-17 conventional and Innate-like T-cell producers in adult asthma. *Allergy*. 2020; 75(12): 3283- 3286. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14474> . Epub 2020 Jul 24 PMID: 32603483.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Choi Y, Kim YM, Lee HR, et al. Eosinophil extracellular traps activate type 2 innate lymphoid cells through stimulating airway epithelium in severe asthma. *Allergy*. 2020; 75(1): 95- 103. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13997> . Epub 2019 Nov 8 PMID: 31330043.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Granger V, Taillé C, Roach D, et al. Circulating neutrophil and eosinophil extracellular traps are markers of severe asthma. *Allergy*. 2020; 75(3): 699- 702. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14059> . Epub 2019 Oct 24 PMID: 31549729.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Brightling CE, Brusselle G, Altman P. The impact of the prostaglandin D2 receptor 2 and its downstream effects on the pathophysiology of asthma. *Allergy*. 2020; 75(4): 761- 768. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14001> . Epub 2019 Aug 20 PMID: 31355946.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Toki S, Newcomb DC, Printz RL, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits aeroallergen-induced activation of ILC2 and neutrophilic airway inflammation in obese



mice. Allergy. 2021. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14879> . Epub ahead of print. PMID: 33955007.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Melum GR, Farkas L, Scheel C, et al. A thymic stromal lymphopoietin-responsive dendritic cell subset mediates allergic responses in the upper airway mucosa. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134(3): 613. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.010> . Epub 2014 Jun 21 PMID: 24958565.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Rank MA, Kobayashi T, Kozaki H, Bartemes KR, Squillace DL, Kita H. IL-33-activated dendritic cells induce an atypical TH2-type response. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123(5): 1047- 1054. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.02.026> . Epub 2009 Apr 10. PMID: 19361843; PMCID: PMC2711963.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Smole U, Gour N, Phelan J, et al. Serum amyloid A is a soluble pattern recognition receptor that drives type 2 immunity. *Nat Immunol.* 2020; 21(7): 756- 765. doi: <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0698-1> . Epub 2020 Jun 22 PMID: 32572240.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Moon HG, Kim SJ, Lee MK, et al. Colony-stimulating factor 1 and its receptor are new potential therapeutic targets for allergic asthma. *Allergy.* 2020; 75(2): 357- 369. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14011> . Epub 2019 Oct 11. PMID: 31385613; PMCID: PMC7002247.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Bartel S, La Grutta S, Cilluffo G, et al. Human airway epithelial extracellular vesicle miRNA signature is altered upon asthma development. *Allergy.* 2020; 75(2): 346- 356. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14008> . Epub 2019 Oct 2 PMID: 31386204.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

van Montfoort N, van der Aa E, Woltman AM. Understanding MHC class I presentation of viral antigens by human dendritic cells as a basis for rational design of therapeutic vaccines.



Front Immunol. 2014; 5: 182. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00182> . PMID: 24795724; PMCID: PMC4005948.

PubMedWeb of Science®Google Scholar

Vroman H, van Uden D, Bergen IM, et al. Tnfrsf18 expression in pulmonary conventional type 1 Langerin-expressing dendritic cells regulates T helper 2-mediated airway inflammation in mice. *Allergy*. 2020; 75(10): 2587- 2598. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14334> . Epub 2020 Jun 14. PMID: 32329078; PMCID: PMC7687104.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Maazi H, Lam J, Lombardi V, Akbari O. Role of plasmacytoid dendritic cell subsets in allergic asthma. *Allergy*. 2013; 68(6): 695- 701. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12166> . Epub 2013 May 11. PMID: 23662841; PMCID: PMC3693732.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Gill MA, Liu AH, Calatroni A, et al. Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(5): 1735. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.035> . Epub 2017 Sep 1. PMID: 28870461; PMCID: PMC6013066.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Zhang M, Yu Q, Tang W, et al. Epithelial exosomal contactin-1 promotes monocyte-derived dendritic cell–dominant T-cell responses in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2021:S0091-6749(21)00720-X. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.025>. Epub ahead of print. PMID: 33957164.

CrossrefGoogle Scholar

Choi JP, Park SY, Moon KA, et al. Macrophage-derived progranulin promotes allergen-induced airway inflammation. *Allergy*. 2020; 75(5): 1133- 1145. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14129> . Epub 2020 Jan 31 PMID: 31758561.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar



Ullah MA, Vicente CT, Collinson N, et al. PAG1 limits allergen-induced type 2 inflammation in the murine lung. *Allergy*. 2020; 75(2): 336- 345. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13991> . Epub 2019 Oct 23 PMID: 31321783.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Böll S, Ziemann S, Ohl K, et al. Acid sphingomyelinase regulates TH 2 cytokine release and bronchial asthma. *Allergy*. 2020; 75(3): 603- 615. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14039> . Epub 2019 Oct 8 PMID: 31494944.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Asayama K, Kobayashi T, D'Alessandro-Gabazza CN, et al. Protein S protects against allergic bronchial asthma by modulating Th1/Th2 balance. *Allergy*. 2020; 75(9): 2267- 2278. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14261> . Epub 2020 Mar 23 PMID: 32145080.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Mukherjee M, Agache I. IL-13 signature in severe adult asthmatics with airway neutrophilia: a new endotype to treat! *Allergy*. 2021; 76(7): 1964- 1966. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14772> . PMID: 33583056.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Azim A, Green B, Lau L, et al. Peripheral airways type 2 inflammation, neutrophilia and microbial dysbiosis in severe asthma. *Allergy*. 2021; 76(7): 2070- 2078. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14732> . PMID: 33411348.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Sze E, Bhalla A, Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy*. 2020; 75(2): 311- 325. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13985> . Epub 2019 Aug 14 PMID: 31309578.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Zounemat Kermani N, Saqi M, Agapow P, et al. U-BIOPRED Project Team. Type 2-low asthma phenotypes by integration of sputum transcriptomics and serum proteomics. *Allergy*. 2021; 76(1): 380- 383. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14573> . Epub 2020 Sep 16. PMID: 32865817.



Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Saunders SP, Floudas A, Moran T, et al. Dysregulated skin barrier function in Tmem79 mutant mice promotes IL-17A-dependent spontaneous skin and lung inflammation. *Allergy*. 2020; 75(12): 3216- 3227. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14488> . Epub 2020 Jul 22 PMID: 32644214.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Carrard J, Marquillies P, Pichavant M, et al. Chronic exposure to benzo(a)pyrene-coupled nanoparticles worsens inflammation in a mite-induced asthma mouse model. *Allergy*. 2021; 76(5): 1562- 1565. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14619> . Epub 2020 Oct 23 PMID: 33037642.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Shim JS, Lee HS, Park DE, et al. Aggravation of asthmatic inflammation by chlorine exposure via innate lymphoid cells and CD11c intermediate macrophages. *Allergy*. 2020; 75(2): 381- 391. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14017> . Epub 2019 Sep 9 PMID: 31402462.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Brandt EB, Bolcas PE, Ruff BP, Khurana Hershey GK. IL33 contributes to diesel pollution-mediated increase in experimental asthma severity. *Allergy*. 2020; 75(9): 2254- 2266. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14181> . Epub 2020 Jan 31. PMID: 31922608; PMCID: PMC7347449.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Bouté M, Ait Yahia S, Nanou J, et al. Direct activation of the aryl hydrocarbon receptor by dog allergen participates in airway neutrophilic inflammation. *Allergy*. 2021; 76(7): 2245- 2249. <https://doi.org/10.1111/all.14740> . PMID: 33465835.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Niessen NM, Gibson PG, Baines KJ, et al. Sputum TNF markers are increased in neutrophilic and severe asthma and are reduced by azithromycin treatment. *Allergy*. 2021; 76(7): 2090- 2101. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14768> . PMID: 33569770.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar



Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00538-7> . Epub ahead of print. PMID: 33846604.

CrossrefPubMedWeb of Science®Google Scholar

Pat Y, Ogulur I. The epithelial barrier hypothesis: a 20-year journey. *Allergy.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14899> . Epub ahead of print. PMID: 33982305.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Heijink IH, Kuchibhotla VNS, Roffel MP, et al. Epithelial cell dysfunction, a major driver of asthma development. *Allergy.* 2020; 75(8): 1902- 1917. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14421> . Epub 2020 Jun 16. PMID: 32460363; PMCID: PMC7496351.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Angelina A, Martín-Fontecha M, Rückert B, et al. The cannabinoid WIN55212-2 restores rhinovirus-induced epithelial barrier disruption. *Allergy.* 2020; 76(6): 1900- 1902. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14707> . PMID: 33319366.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Xu J, Meng Y, Jia M, et al. Epithelial expression and role of secreted STC1 on asthma airway hyperresponsiveness through calcium channel modulation. *Allergy.* 2020; 76(8): 2475- 2487. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14727> . PMID: 33378582.

Wiley Online LibraryWeb of Science®Google Scholar

Hur GY, Pham A, Miller M, et al. ORM DL3 but not neighboring 17q21 gene LRRC3C is expressed in human lungs and lung cells of asthmatics. *Allergy.* 2020; 75(8): 2061- 2065. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14243> . Epub 2020 Mar 10. PMID: 32086831; PMCID: PMC7387186.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Perkins TN, Donnell ML, Oury TD. The axis of the receptor for advanced glycation endproducts in asthma and allergic airway disease. *Allergy.* 2021; 76(5): 1350- 1366. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14600> . Epub 2020 Oct 9 PMID: 32976640.



Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Folino A, Carriero V, Bullone M, et al. Muscarinic receptor M3 contributes to vascular and neural growth factor up-regulation in severe asthma. *Allergy*. 2020; 75(3): 717- 720. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14074> . Epub 2019 Oct 22 PMID: 31584702.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Bertolini F, Carriero V, Bullone M, et al. Correlation of matrix-related airway remodeling and bradykinin B1 receptor expression with fixed airflow obstruction in severe asthma. *Allergy*. 2020; 76(6): 1886- 1890. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14691> . PMID: 33284471.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Wawrzyniak P, Krawczyk K, Acharya S, et al. Inhibition of CpG methylation improves the barrier integrity of bronchial epithelial cells in asthma. *Allergy*. 2020; 76(6): 1864- 1868. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14667> . PMID: 33210726.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Dhondalay GKR, Bunning B, Bauer RN, et al. Transcriptomic and methylomic features in asthmatic and nonasthmatic twins. *Allergy*. 2020; 75(4): 989- 992. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14128> . Epub 2020 Jan 21. PMID: 31758558; PMCID: PMC7176546.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Bolcas PE, Brandt EB, Ruff BP, Kalra M, Khurana Hershey GK. Cysteamine prevents asthma development and reduces airway hyperresponsiveness in experimental asthma. *Allergy*. 2020; 75(10): 2675- 2677. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14332> . Epub 2020 May 6 PMID: 32311100.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Igarashi A, Matsumoto K, Matsuda A. MicroRNA-29s suppressed both soluble ST2 release and IFNAR1 expression in human bronchial epithelial cells. *Allergy*. 2021; 76(7): 2264- 2267. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14777> . PMID: 33583067.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar



Tasena H, Boudewijn IM, Faiz A, et al. MiR-31-5p: A shared regulator of chronic mucus hypersecretion in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Allergy*. 2020; 75(3): 703- 706. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14060> . Epub 2019 Oct 23 PMID: 31545509.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Toubi E, Vadasz Z. Semaphorin3A is a promising therapeutic tool for bronchial asthma. *Allergy*. 2020; 75(2): 481- 483. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14026>. Epub 2019 Oct 20 PMID: 31444800.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Kim SH, Jung HW, Kim M, et al. Ceramide/sphingosine-1-phosphate imbalance is associated with distinct inflammatory phenotypes of uncontrolled asthma. *Allergy*. 2020; 75(8): 1991- 2004. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14236>. Epub 2020 Mar 12 PMID: 32072647.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Hirai K, Shirai T, Shimoshikiryo T, et al. Circulating microRNA-15b-5p as a biomarker for asthma-COPD overlap. *Allergy*. 2021; 76(3): 766- 774. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14520>. Epub 2020 Aug 20 PMID: 32713026.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Breiteneder H, Peng YQ, Agache I, et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2020; 75(12): 3039- 3068. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14582>. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32893900; PMCID: PMC7756301.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Fricke M, McDonald VM, Winter NA, et al. Molecular markers of type 2 airway inflammation are similar between eosinophilic severe asthma and eosinophilic COPD. *Allergy*. 2021; 76(7): 2079- 2089. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14741>. PMID: 33470427.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Abdel-Aziz MI, de Vries R, Lammers A, et al. Cross-sectional biomarker comparisons in asthma monitoring using a longitudinal design: The eNose premise. *Allergy*. 2020; 75(10): 2690- 2693. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14354>. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32542855.



Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Caruso C, Colantuono S, Toluoso B, et al. Basophil activation and serum IL-5 levels as possible monitor biomarkers in severe eosinophilic asthma patients treated with anti-IL-5 drugs. *Allergy*. 2021; 76(5): 1569- 1571. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14643>. Epub 2020 Nov 6 PMID: 33099778.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Carlsson CJ, Rasmussen MA, Pedersen SB, et al. Airway immune mediator levels during asthma-like symptoms in young children and their possible role in response to azithromycin. *Allergy*. 2020; 76(6): 1754- 1764. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14651>. PMID: 33150590.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Zhu T, Zhang X, Chen X, et al. Nasal DNA methylation differentiates severe from nonsevere asthma in African American children. *Allergy*. 2021; 76(6): 1836- 1845. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14655>. PMID: 33175399; PMCID: PMC8110596.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Jartti T, Liimatainen U, Xepapadaki P, et al. Clinical correlates of rhinovirus infection in preschool asthma. *Allergy*. 2021; 76(1): 247- 254. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14479>. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32621330; PMCID: PMC7818397.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Malmberg LP, Malmström K, Kotaniemi-Syrjänen A, et al. Early bronchial inflammation and remodeling and airway hyperresponsiveness at school age. *Allergy*. 2020; 75(7): 1765- 1768. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14198> Epub 2020 Feb 11 PMID: 31984505.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Lammers A, Brinkman P, Te Nijenhuis LH, et al. Increased day-to-day fluctuations in exhaled breath profiles after a rhinovirus challenge in asthma. *Allergy*. 2021; 76(8): 2488- 2499. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14811>. PMID: 33704785.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar



Dijk FN, Vijverberg SJ, Hernandez-Pacheco N, et al. IL1RL1 gene variations are associated with asthma exacerbations in children and adolescents using inhaled corticosteroids. *Allergy*. 2020; 75(4): 984- 989. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14125>. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31755552; PMCID: PMC7176513.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Ekstedt S, Tufvesson E, Bjermer L, Kumlien Georén S, Cardell LO. A new role for "eat me" and "don't eat me" markers on neutrophils in asthmatic airway inflammation. *Allergy*. 2020; 75(6): 1510- 1512. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14179>. Epub 2020 Jan 30 PMID: 31919855.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Shrestha Palikhe N, Wu Y, Konrad E, et al. Th2 cell markers in peripheral blood increase during an acute asthma exacerbation. *Allergy*. 2021; 76(1): 281- 290. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14543>. Epub 2020 Aug 20 PMID: 32750154.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Hew M, Lee J, Varese N, et al. Epidemic thunderstorm asthma susceptibility from sensitization to ryegrass (*Lolium perenne*) pollen and major allergen Lol p 5. *Allergy*. 2020; 75(9): 2369- 2372. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14319>. Epub 2020 May 4. PMID: 32293712; PMCID: PMC7540598.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Lemonnier N, Melén E, Jiang Y, et al. A novel whole blood gene expression signature for asthma, dermatitis, and rhinitis multimorbidity in children and adolescents. *Allergy*. 2020; 75(12): 3248- 3260. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14314>. Epub 2020 Apr 23 PMID: 32277847.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Hernandez-Pacheco N, Gorenjak M, Jurgec S, et al. Combined analysis of transcriptomic and genetic data for the identification of loci involved in glucocorticosteroid response in asthma. *Allergy*. 2021; 76(4): 1238- 1243. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14552>. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32786158; PMCID: PMC7908891.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar



Camiolo MJ, Zhou X, Oriss TB, et al. High-dimensional profiling clusters asthma severity by lymphoid and non-lymphoid status. *Cell Rep.* 2021; 35(2):108974. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108974>. PMID: 33852838; PMCID: PMC8133874.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Tyler SR, Chun Y, Ribeiro VM, et al. Merged affinity network association clustering: joint multi-omic/clinical clustering to identify disease endotypes. *Cell Rep.* 2021; 35(2):108975. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108975>. PMID: 33852839.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med.* 2018; 378(20): 1865- 1876. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715274>. PMID: 29768149.

CrossrefPubMedWeb of Science®Google Scholar

Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med.* 2018; 378(20): 1877- 1887. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715275>. PMID: 29768147.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Effect of a single day of increased as-needed budesonide-formoterol use on short-term risk of severe exacerbations in patients with mild asthma: a post-hoc analysis of the SYGMA 1 study. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(2): 149-158. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30416-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30416-1). Epub 2020 Oct 1 PMID: 33010810.

CrossrefPubMedWeb of Science®Google Scholar

Reddel HK, O'Byrne PM, FitzGerald JM, et al. Efficacy and safety of as-needed budesonide-formoterol in adolescents with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(8): 3069. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.016>. PMID: 33895362.

CrossrefPubMedWeb of Science®Google Scholar

van Zyl-Smit RN, Krüll M, Gessner C, et al. Once-daily mometasone plus indacaterol versus mometasone or twice-daily fluticasone plus salmeterol in patients with inadequately



controlled asthma (PALLADIUM): a randomised, double-blind, triple-dummy, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(10): 987- 999. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30178-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30178-8). Epub 2020 Jul 9. PMID: 32653075.

CrossrefPubMedWeb of Science®Google Scholar

Sokolowska M, Rovati GE, Diamant Z, et al. Current perspective on eicosanoids in asthma and allergic diseases: EAACI Task Force consensus report, part I. *Allergy.* 2021; 76(1): 114-130. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14295>. PMID: 32279330.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Brightling CE, Gaga M, Inoue H, et al. Effectiveness of fevipiprant in reducing exacerbations in patients with severe asthma (LUSTER-1 and LUSTER-2): two phase 3 randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(1): 43- 56. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30412-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30412-4). Epub 2020 Sep 24 PMID: 32979986.

CrossrefCASPubMedGoogle Scholar

Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2019; 394(10210): 1737- 1749. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32215-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32215-9). Epub 2019 Sep 30 PMID: 31582314.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Singh D, Virchow JC, Canonica GW, et al. Determinants of response to inhaled extrafine triple therapy in asthma: analyses of TRIMARAN and TRIGGER. *Respir Res.* 2020; 21(1): 285. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01558-y>. PMID: 33121501; PMCID: PMC7597025.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Lee LA, Bailes Z, Barnes N, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(1): 69- 84. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30389-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30389-1). Epub 2020 Sep 9. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2021 Jan 4: PMID: 32918892.



CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Lazarus SC, Krishnan JA, King TS, et al. Mometasone or tiotropium in mild asthma with a low sputum eosinophil level. *N Engl J Med.* 2019; 380(21): 2009- 2019. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814917>. Epub 2019 May 19. PMID: 31112384; PMCID: PMC6711475.

CrossrefPubMedWeb of Science®Google Scholar

Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2017; 377(10): 936- 946. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704064>. Erratum. In: *N Engl J Med.* 2019 May 23;380(21):2082. PMID: 28877011.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2021; 384(19): 1800- 1809. doi:<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034975>. PMID: 33979488.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Corren J, Karpefors M, Hellqvist Å, Parnes JR, Colice G. Tezepelumab reduces exacerbations across all seasons in patients with severe, uncontrolled asthma: a post hoc analysis of the PATHWAY phase 2b study. *J Asthma Allergy.* 2021; 14: 1- 11. doi:<https://doi.org/10.2147/JAA.S286036>. PMID: 33469316; PMCID: PMC7810672.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Emson C, Corren J, Sałapa K, Hellqvist Å, Parnes JR, Colice G. Efficacy of tezepelumab in patients with severe, uncontrolled asthma with and without nasal polyposis: a post hoc analysis of the phase 2b PATHWAY study. *J Asthma Allergy.* 2021; 14: 91- 99. doi:<https://doi.org/10.2147/JAA.S288260>. PMID: 33568920; PMCID: PMC7868291.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Sverrild A, Hansen S, Hvidtfeldt M, et al. The effect of tezepelumab on airway hyperresponsiveness to mannitol in asthma (UPSTREAM). *Eur Respir J.* 2021;2101296. doi:<https://doi.org/10.1183/13993003.01296-2021>. Epub ahead of print. PMID: 34049943.

CrossrefPubMedWeb of Science®Google Scholar



Wechsler ME, Colice G, Griffiths JM, et al. SOURCE: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma. *Respir Res.* 2020; 21(1): 264. doi:<https://doi.org/10.1186/s12931-020-01503-z>. PMID: 33050928; PMCID: PMC7550846.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Emson C, Diver S, Chachi L, et al. CASCADE: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the effect of tezepelumab on airway inflammation in patients with uncontrolled asthma. *Respir Res.* 2020; 21(1): 265. doi:<https://doi.org/10.1186/s12931-020-01513-x>. PMID: 33050900; PMCID: PMC7550845.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

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. doi:<https://doi.org/10.1186/s12931-020-01541-7>. PMID: 33087119; PMCID: PMC7576983.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Kelsen SG, Agache IO, Soong W, 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. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.044>. PMID: 33872652.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Maspero JF, FitzGerald JM, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy in adolescents with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: LIBERTY ASTHMA QUEST. *Allergy.* 2021; 76(8): 2621- 2624. doi:<https://doi.org/10.1111/all.14872>. PMID: 33905544.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar



Bourdin A, Papi AA, Corren J, et al. Dupilumab is effective in type 2-high asthma patients receiving high-dose inhaled corticosteroids at baseline. *Allergy*. 2021; 76(1): 269- 280. doi:<https://doi.org/10.1111/all.14611>. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33010038; PMCID: PMC7820970.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Canonica GW, Harrison TW, Chanez P, et al. Benralizumab improves symptoms of patients with severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis. *Allergy*. 2021. doi:<https://doi.org/10.1111/all.14902>. Epub ahead of print. PMID: 33978983.

Wiley Online LibraryWeb of Science®Google Scholar

Campo P, Soto Campos G, Moreira A, et al. Real-life study in non-atopic severe asthma patients achieving disease control by omalizumab treatment. *Allergy*. 2021; 76(6): 1868- 1872. doi:<https://doi.org/10.1111/all.14668>. PMID: 33220106.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Kavanagh JE, Hearn AP, d'Ancona G, et al. Benralizumab after sub-optimal response to mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Allergy*. 2021; 76(6): 1890- 1893. doi:<https://doi.org/10.1111/all.14693>. PMID: 33300186.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

d'Ancona G, Kavanagh JE, Dhariwal J, et al. Adherence to inhaled corticosteroids and clinical outcomes following a year of benralizumab therapy for severe eosinophilic asthma. *Allergy*. 2021; 76(7): 2238- 2241. doi:<https://doi.org/10.1111/all.14737>. PMID: 33432682.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Azzano P, Dufresne É, Poder T, Bégin P. Economic considerations on the usage of biologics in the allergy clinic. *Allergy*. 2021; 76(1): 191- 209. doi:<https://doi.org/10.1111/all.14494>. Epub 2020 Sep 6 PMID: 32656802.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Parra-Padilla D, Zakzuk J, Carrasquilla M, et al. Cost-effectiveness of the subcutaneous house dust mite allergen immunotherapy plus pharmacotherapy for allergic asthma: a



mathematical model. Allergy. 2021; 76(7): 2229- 2233.
doi:<https://doi.org/10.1111/all.14723>. PMID: 33377199.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Lerner H, Berg C. A comparison of three holistic approaches to health: one health, ecohealth, and planetary health. Front Vet Sci. 2017; 4: 163. doi:<https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00163>. PMID: 29085825; PMCID: PMC5649127.

CrossrefPubMedWeb of Science®Google Scholar

D'Amato G, Chong-Neto HJ, Monge Ortega OP, et al. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. Allergy. 2020; 75(9): 2219- 2228. doi:<https://doi.org/10.1111/all.14476>. Epub 2020 Aug 5 PMID: 32589303.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Aguilera R, Corringham T, Gershunov A, Leibel S, Benmarhnia T. Fine particles in wildfire smoke and pediatric respiratory health in California. Pediatrics. 2021; 147(4):e2020027128. doi:<https://doi.org/10.1542/peds.2020-027128>. PMID: 33757996.

CrossrefPubMedWeb of Science®Google Scholar

Prunicki MM, Dant CC, Cao S, et al. Immunologic effects of forest fire exposure show increases in IL-1 β and CRP. Allergy. 2020; 75(9): 2356- 2358. doi:<https://doi.org/10.1111/all.14251>. Epub 2020 Apr 16 PMID: 32112439.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Agache I, Miller R, Gern JE, et al. Emerging concepts and challenges in implementing the exposome paradigm in allergic diseases and asthma: a Practall document. Allergy. 2019; 74(3): 449- 463. doi:<https://doi.org/10.1111/all.13690>. Epub 2018 Dec 27 PMID: 30515837.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Haahtela T, Alenius H, Lehtimäki J, et al. Immunological resilience and biodiversity for prevention of allergic diseases and asthma. Allergy. 2021. doi:<https://doi.org/10.1111/all.14895>. Epub ahead of print. PMID: 33959980.

Wiley Online LibraryWeb of Science®Google Scholar



Cavaleiro Rufo J, Paciência I, Hoffmann E, Moreira A, Barros H, Ribeiro AI. The neighbourhood natural environment is associated with asthma in children: a birth cohort study. *Allergy*. 2021; 76(1): 348- 358. doi:<https://doi.org/10.1111/all.14493>. Epub 2020 Aug 3 PMID: 32654186.

Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar

Licari A, Votto M, Brambilla I, et al. Allergy and asthma in children and adolescents during the COVID outbreak: what we know and how we could prevent allergy and asthma flares. *Allergy*. 2020; 75(9): 2402- 2405. <https://doi.org/10.1111/all.14369>. Epub 2020 May 28. PMID: 32418233; PMCID: PMC7276841.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Matucci A, Caminati M, Vivarelli E, et al. COVID-19 in severe asthmatic patients during ongoing treatment with biologicals targeting type 2 inflammation: results from a multicenter Italian survey. *Allergy*. 2021; 76(3): 871- 874. doi:<https://doi.org/10.1111/all.14516>. Epub 2020 Aug 11 PMID: 32716580.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Heffler E, Detoraki A, Contoli M, et al. COVID-19 in Severe Asthma Network in Italy (SANI) patients: clinical features, impact of comorbidities and treatments. *Allergy*. 2021; 76(3): 887- 892. doi:<https://doi.org/10.1111/all.14532>. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32738147; PMCID: PMC7436509.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Antonicelli L, Tontini C, Manzotti G, et al. Severe asthma in adults does not significantly affect the outcome of COVID-19 disease: results from the Italian Severe Asthma Registry. *Allergy*. 2021; 76(3): 902- 905. doi:<https://doi.org/10.1111/all.14558>. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32794585; PMCID: PMC7436442.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Kim S, Jung CG, Lee JY, et al. Characterization of asthma and risk factors for delayed SARS-CoV-2 clearance in adult COVID-19 inpatients in Daegu. *Allergy*. 2021; 76(3): 918- 921.



doi:<https://doi.org/10.1111/all.14609>. Epub 2020 Oct 18. PMID: 33012003; PMCID: PMC7675236.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19–related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202(1): 83- 90. doi:<https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0821OC>. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Dec 15;202(12):1744-1746. PMID: 32348692; PMCID: PMC7328313.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020; 584(7821): 430- 436. doi:<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>. Epub 2020 Jul 8 PMID: 32640463.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Bloom CI, Drake TM, Docherty AB, et al. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(7): 699- 711. doi:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00013-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00013-8). PMID: 33676593.

CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Choi HG, Wee JH, Kim SY, et al. Association between asthma and clinical mortality/morbidity in COVID-19 patients using clinical epidemiologic data from Korean Disease Control and Prevention. *Allergy*. 2021; 76(3): 921- 924. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14675>. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33249591; PMCID: PMC7753771.

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Greening NJ, Larsson P, Ljungström E, Siddiqui S, Olin AC. Small droplet emission in exhaled breath during different breathing manoeuvres: implications for clinical lung function testing during COVID-19. *Allergy*. 2021; 76(3): 915- 917.



doi:<https://doi.org/10.1111/all.14596>. Epub 2020 Oct 6. PMID: 32966612; PMCID: PMC7537081. Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Crespo-Lessmann A, Plaza V, Consensus Group. Multidisciplinary consensus on sputum induction biosafety during the COVID-19 pandemic. *Allergy*. 2021; 76(8): 2407- 2419. doi:<https://doi.org/10.1111/all.14697>. PMID: 33314245. Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Chang C, Zhang L, Dong F, et al. Asthma control, self-management, and healthcare access during the COVID-19 epidemic in Beijing. *Allergy*. 2021; 76(2): 586- 588. doi:<https://doi.org/10.1111/all.14591>. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32946594; PMCID: PMC7537259. Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Eguiluz-Gracia I, van den Berge M, Boccabella C, et al. Real-life impact of COVID-19 pandemic lockdown on the management of pediatric and adult asthma: a survey by the EAACI Asthma Section. *Allergy*. 2021; 76(9): 2776- 2784. doi:<https://doi.org/10.1111/all.14831>. PMID: 33772815. Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Bousquet J, Jutel M, Akdis CA, et al. ARIA-EAACI statement on asthma and COVID-19 (June 2, 2020). *Allergy*. 2021; 76: 689- 697. doi:<https://doi.org/10.1111/all.14471>. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32588922; PMCID: PMC7361514. Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar

Benlala I, Dournes G, Girodet PO, Benkert T, Laurent F, Berger P. Evaluation of bronchial wall thickness in asthma using magnetic resonance imaging. *Eur Respir J*. 2021; 2100329. doi:<https://doi.org/10.1183/13993003.00329-2021>. Epub ahead of print. PMID: 34049945. CrossrefPubMedGoogle Scholar

