

# BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL

## Enfermedades inflamatorias crónicas de tipo 2: objetivos, terapias y necesidades no satisfechas.

### Type 2 chronic inflammatory diseases: targets, therapies and unmet needs.

Pavel Kolkhir<sup>1,2</sup>, Cezmi A. Akdis<sup>3</sup>, Mübeccel Akdis<sup>3</sup>, Claus Bachert<sup>4,5,6</sup>, Thomas Bieber<sup>7,8,9</sup>, Giorgio Walter Canonica<sup>10,11</sup>, Emma Guttman-Yassky<sup>12</sup>, Martin Metz<sup>1,2</sup>, Joaquim Mullol<sup>13</sup>, Oscar Palomares<sup>14</sup>, Harald Renz<sup>15,16</sup>, Sonja Ständer<sup>17</sup>, Torsten Zuberbier<sup>1,2</sup> & Marcus Maurer<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Institute of Allergology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany.

<sup>2</sup> Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Allergology and Immunology, Berlin, Germany.

<sup>3</sup> Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF) Davos, University of Zürich, Zürich, Switzerland.

<sup>4</sup> Department of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery, University Hospital of Münster, Münster, Germany.

<sup>5</sup> Department of Otolaryngology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, China.

<sup>6</sup> Division of ENT diseases, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden.

<sup>7</sup> Department of Dermatology and Allergy, University Hospital, Bonn, Germany.

<sup>8</sup> Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education, Davos, Switzerland.

<sup>9</sup> Davos Biosciences, Davos, Switzerland.

<sup>10</sup> Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Milan, Italy.

<sup>11</sup> Asthma & Allergy Unit, IRCCS Humanitas Research Hospital, Milan, Italy.

<sup>12</sup> Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York City, NY, USA.

<sup>13</sup> Rhinology Unit & Smell Clinic, ENT Department, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, CIBERES, Barcelona, Spain.

<sup>14</sup> Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Chemistry, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain.

<sup>15</sup> Institute of Laboratory Medicine, member of the German Center for Lung Research (DZL) and the Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), Philipps-University Marburg, Marburg, Germany.

<sup>16</sup> Kilimanjaro Christian Medical University College (KCMUCo), Moshi, Tanzania.

<sup>17</sup> Section Pruritus Medicine, Department of Dermatology and Center for Chronic Pruritus, University Hospital Münster, Münster, Germany.

*Kolkhir P, Akdis CA, Akdis M et al. Type 2 chronic inflammatory diseases: targets, therapies and unmet needs. Nat Rev Drug Discov. 2023 Sep;22(9): 743–767. Doi: 10.1038/s41573-023-00750-1.*

Comentario:

Alfonso del Cuvillo Bernal

Unidad de Rinología y Asma

UGC Otorrinolaringología. Hospital de Jerez. Cádiz

E-mail: [dr.cuvillo@comcadiz.es](mailto:dr.cuvillo@comcadiz.es)

## INTRODUCCIÓN:

En las últimas 4 décadas se ha producido un avance muy importante en el conocimiento de los mecanismos moleculares en la patogenia de las enfermedades inflamatorias crónicas, a raíz de la identificación de los diferentes subtipos de linfocitos T “*helper*” que orquestan la cascada inflamatoria. La inflamación tipo 2 es la más antigua desde un punto de vista filogenético, está diseñada para proteger ante grandes patógenos como los parásitos o contra venenos y toxinas, y se caracteriza por estar orquestada por células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2), células T colaboradoras del tipo 2, inmunoglobulinas (Ig)E y G<sub>4</sub> (IgG<sub>4</sub> en humanos) y varios tipos de células que funcionan como sensores o efectores, incluidas las células epiteliales, los mastocitos, los basófilos, los eosinófilos, los macrófagos y las neuronas<sup>(1)</sup>. Sin embargo, a pesar de los impresionantes avances en el conocimiento sus vías específicas y mediadores, aún no conocemos los principios básicos por los que se modula el inicio de la respuesta inflamatoria de tipo 2, tanto fisiológica como aberrante. Muchos agresores de naturaleza muy heterogénea, que parecen tener poco o nada en común, pueden desencadenarla, como macro parásitos (helmintos, garrapatas, o ácaros) y una gran variedad de alérgenos, incluyendo metales pesados, varias clases de enzimas, sustancias químicas nocivas e irritantes, así como partículas “contaminantes” como pólenes, cristales y partículas procedentes de la contaminación por tráfico rodado<sup>(1)</sup>. Muchas enfermedades que tienen un mecanismo de inflamación tipo 2 subyacente comparten como patogenia común una disfunción de la barrera epitelial, el remodelado tisular, las alteraciones en la microbiota y en la regulación de la respuesta inmune<sup>(2)</sup>. Todos estos conocimientos recientes han obligado incluso a una nueva redefinición de las enfermedades alérgicas y reacciones de hipersensibilidad que ha motivado la inclusión de nuevos endotipos muy relevantes para enfocar su manejo en una nueva clasificación que actualiza la ya clásica de Gell y Coombs<sup>(3)</sup>.

El artículo seleccionado para comentar realiza una revisión exhaustiva de las terapias actuales, futuras y los posibles objetivos para el tratamiento de las cinco enfermedades más relevantes cuya base patogénica es la inflamación tipo 2: dermatitis atópica, prurigo crónico, urticaria crónica, asma y rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN).

## MATERIAL Y MÉTODOS:

Se trata de una extensa revisión narrativa organizada en secciones: La introducción, donde se describen los conceptos de inflamación tipo 2, las enfermedades que se abordarán en la revisión, la necesidad de profundizar en la patogenia de estas enfermedades y el nuevo paradigma de enfoque a nivel molecular. Continúa con una sección de descripción de las enfermedades tipo 2 incluidas en la revisión: dermatitis atópica, prurigo crónico, urticaria crónica, asma y RSCcPN. Otra sección para describir los mediadores relevantes en la patogenia de estas enfermedades: citoquinas epiteliales y efectoras, otras moléculas traductoras de señal y células relevantes, así como otras posibles dianas terapéuticas. Una sección dedicada a tratamientos en desarrollo clínico actualmente y una última en la que se resumen futuros abordajes terapéuticos. En el artículo hay una serie de tablas, cuadros de texto y figuras muy descriptivas y de muy buena calidad que complementan y sirven de explicativos para todo el texto.

## RESULTADOS:

Las enfermedades seleccionadas para analizar (dermatitis atópica, prurigo crónico, urticaria crónica, asma y RSCcPN) constituyen un grupo muy prevalente que llega a afectar hasta a un 30% de la población, y suponen un gran impacto socio sanitario y en la calidad de vida, por su carga sintomática y sobre la productividad. Son enfermedades crónicas inflamatorias de la piel y de las vías respiratorias que, en un porcentaje muy elevado de pacientes, se caracterizan por una patogenia de inflamación tipo 2. Se describe la importancia de las citocinas epiteliales TSLP, IL-25 e IL-33 (alarminas) como señalizadores de la inflamación tipo 2 ante la exposición epitelial a muy variados agentes, lo que conlleva a la liberación de citocinas efectoras por los linfocitos Th2 y las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) y otras células efectoras como los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos, las IL-4, IL-13 e IL-5, con múltiples efectos que caracterizan la inflamación tipo 2 y que determinan los síntomas de estas enfermedades. También se describen otras moléculas relevantes en la transducción de las señales de las citocinas antes mencionadas como la familia JAK (Janus tirosinquinasa JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2), la IgE y la BTK (Bruton tirosina quinasa) así como la importancia de los mastocitos en esta transducción. A continuación, se describen numerosos objetivos de tratamiento a través del estudio detallado de muchos mecanismos patogénicos como la interacción mastocitos-terminales sensoriales del sistema nervioso, a través de la liberación de neuropéptidos, IL-31 o IL-4, la conocida como inflamación neurogénica, o el papel de los receptores de quimiocinas (CCR4/CD194) y el eje OX40L-On40 en la inflamación tipo 2.

En el apartado de tratamientos en desarrollo clínico se realiza un análisis detallado de muchas de las opciones terapéuticas actualmente disponibles o en fase de desarrollo clínico para las enfermedades tipo 2: tratamientos anti-

citocinas (anti-TSLP, anti-IL-33, anti-IL-4R $\alpha$  [anti-IL-4/IL-13] y anti-IL-5/5R $\alpha$ ), inhibidores para la familia JAK, anti-IgE e inhibidores BTK, tratamientos contra los mastocitos, y otro sin fin de tratamientos novedosos en investigación en sus fases iniciales. Se añaden varias tablas muy explicativas que describen en detalle para cada tratamiento su diana terapéutica, el nombre del fármaco, la enfermedad en la que se está estudiando, la fase del desarrollo clínico, el identificador del ensayo clínico y el estado de desarrollo en la fecha de redacción del artículo, desglosado para enfermedades de la piel y de las vías respiratorias por separado. Además, también aportan los autores figuras muy ilustrativas que complementan las descripciones detalladas de cada opción terapéutica.

En el artículo también se realiza un análisis de futuras opciones terapéuticas dirigidas a modificar la historia natural de la enfermedad y a la curación, y no sólo al control, como un objetivo más ambicioso que la medicina de precisión puede ofrecer gracias al conocimiento de las bases moleculares de la patogenia de las enfermedades estudiadas y sobre todo de sus aspectos genéticos gracias a los estudios de asociación del genoma completo. Así se plantean como posibles objetivos terapéuticos a los genes identificados como relevantes en la codificación de estructuras funcionalmente importantes de la barrera epitelial, en la diferenciación Th1/Th2 y las funciones inmunes efectoras, a nivel de la inflamación tisular del órgano afecto y en la respuesta de los tejidos (p.e. el remodelado) a la inflamación crónica. También se plantean como objetivos terapéuticos de futuro la reparación de la barrera epitelial dañada, la normalización de la microbiota, restaurar la función de las células inmunes reguladoras (linfocitos T y células B reguladoras) e incluso el tratar simultáneamente mediante fármacos biológicos diseñados específicamente para bloquear o estimular simultáneamente varias vías de señalización inmunológica. Los autores proponen varios ejemplos concretos de terapias de futuro en fase de diseño o

preclínica que aplican estos conceptos. Otros abordajes novedosos propuestos consisten en inactivar mediante enzimas el ADN y el ARN mensajero (ARNm) intracelular que codifica el GATA3, para inhibir la producción de IL-4, -5 y -13 por parte de las células que las producen, o incluso favorecer la creación de anticuerpos endógenos neutralizantes de la IgE o de citocinas tipo 2 a través de la inmunización con vacunas diseñadas a tal fin. También se estudian vías para restringir la diferenciación de los eosinófilos o su muerte, o para silenciar/agotar a los mastocitos y eosinófilos.

El artículo finaliza con un párrafo que titula “perspectiva” (en vez de conclusiones) con reflexiones interesantes sobre la utilidad de comprender mejor los endotipos implicados en la patogenia de las diferentes enfermedades con inflamación tipo 2 a través de la evaluación de la eficacia de los diferentes tratamientos específicos a nivel molecular en cada una de ellas, sobre las necesidades aún no satisfechas en el manejo de estas enfermedades y sobre la utilidad de estos tratamientos para mejorar el manejo de los pacientes con multimorbilidad por varias de estas enfermedades.

## COMENTARIO FINAL:

Es prácticamente imposible resumir en un comentario breve la cantidad tan enorme de información contrastada y actualizada que aporta este artículo. Los autores son destacados investigadores con gran renombre internacional que han realizado un trabajo de síntesis con mucha profundidad y grado de conocimiento muy alto. Se trata de una publicación fácil de leer a pesar de la gran cantidad de información y la complejidad que conlleva, pero las tablas, figuras y cuadros que se aportan resaltan muy bien la información

principal y favorecen tener una imagen más completa y comprensible y una visión más global.

Es muy interesante y alentador comprobar la gran cantidad de investigación de muy alto nivel que se está realizando para mejorar el manejo de estas enfermedades crónicas con inflamación tipo 2 subyacente, tan prevalentes y con un alto impacto en la salud, y esta realidad abre un futuro de esperanza para estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Kopp EB, Agaronyan K, Licona-Limón I, Nish SA, Medzhitov R. Modes of type 2 immune response initiation. *Immunity*. 2023 Apr 11;56(4):687-694.
2. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol*. 2021 Nov;21(11):739–751.
3. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023 Nov;78(11):2851-2874.