

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E
FARMACEUTICHE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN
MEDICINA E CHIRURGIA



TESI DI LAUREA

*“Impatto della terapia anti-IL-5 con Mepolizumab sui livelli
di YKL-40 nei pazienti affetti da asma grave”*

RELATORE:

Chiar.mo Prof. Diego Bagnasco

CORRELATRICE:

Dott.ssa Benedetta Bondi

CANDIDATA:

Cordone Elisabetta

Anno accademico 2025-2026

*A me stessa,
a chi è con me oggi,
a chi non smetterà mai di mancarmi.*

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE	1
1.1 ASMA E ASMA GRAVE.....	1
1.2 RIMODELLAMENTO DELLE VIE AEREE	6
1.3 INFIAMMAZIONE EOSINOFILA E IL-5	7
1.4 MEPOLIZUMAB	10
1.5 BIOMARCATORI.....	12
1.6 YKL-40	14
2. OBIETTIVO DELLO STUDIO	18
3. MATERIALI E METODI.....	19
3.1 PAZIENTI E DISEGNO DI STUDIO	19
3.2 MISURAZIONI	20
3.3 ANALISI STATISTICA.....	21
4. RISULTATI.....	22
5. DISCUSSIONE.....	27
6. CONCLUSIONI	31
7. BIBLIOGRAFIA.....	33
8. RINGRAZIAMENTI.....	39

1. INTRODUZIONE

1.1 ASMA E ASMA GRAVE

L'asma è una patologia respiratoria cronica delle vie aeree molto diffusa a livello globale, che interessa oltre 300 milioni di persone. Secondo la definizione della Global Initiative for Asthma (GINA) questa patologia è caratterizzata da sintomi ricorrenti quali respiro sibilante, tosse, dispnea e senso di costrizione toracica, associati a una limitazione variabile del flusso aereo, generalmente reversibile spontaneamente o dopo terapia.

La causa principale di questi sintomi è un processo infiammatorio cronico delle vie aeree, che porta nel tempo a modificazioni strutturali dei bronchi, note con il termine di rimodellamento bronchiale¹.

Un elemento chiave della patogenesi della malattia è l'iperreattività bronchiale: la muscolatura liscia dei bronchi risponde in maniera esagerata a stimoli aspecifici, causando broncocostrizione acuta, di solito reversibile con i broncodilatatori².

L'asma è una patologia eterogenea, sia dal punto di vista clinico sia biologico, e si manifesta con diversi fenotipi e pattern infiammatori delle vie aeree: eosinofilici, neutrofilici o misti. L'infiammazione eosinofila può essere riscontrata in diversi gradi della malattia, dalle forme lievi-moderate fino alle manifestazioni severe non controllate, mentre il pattern neutrofilico si associa più spesso alle forme gravi³.

Alla base della fisiopatologia della malattia vi è un'infiammazione cronica delle vie aeree che, a seconda del fenotipo, può seguire meccanismi immunologici differenti. Nel fenotipo più frequente, ossia la forma cosiddetta eosinofila/allergica, il processo viene spesso avviato da allergeni, infezioni virali o inquinanti che determinano un danno dell'epitelio bronchiale. Questo porta al rilascio di mediatori epiteliali, le cosiddette "alarmin" (TSLP, IL-33 e IL-25), che attivano la risposta immunitaria di tipo 2. Si ha quindi il coinvolgimento delle cellule Th2 e delle ILC2 con produzione delle principali citochine T2, ovvero IL-4, IL-5 e IL-13. Queste determinano gli aspetti tipici della malattia: l'IL-4 e l'IL-13 favoriscono la produzione di IgE e l'attivazione di mastociti e

basofili con conseguente broncospasmo; l'IL-5 è invece responsabile del reclutamento e dell'attivazione degli eosinofili. Inoltre, IL-4 e IL-13 contribuiscono all'iperproduzione di muco, all'iperreattività bronchiale e alla compromissione della barriera epiteliale. La persistenza dell'infiammazione porta infine a fenomeni di rimodellamento delle vie aeree, con fibrosi subepiteliale, ipertrofia della muscolatura liscia e aumento delle cellule mucipare, mediati anche da fattori come TGF- β , EGF e VEGF⁴. Nell'asma neutrofilica/paucigranulocitica, invece, il quadro infiammatorio è meno dipendente dalla risposta Th2 e coinvolge soprattutto pathway alternativi come Th1 e Th17, con attivazione di ILC3 e produzione di citochine quali IL-17 e TNF- α . In questo contesto predominano neutrofili e macrofagi, che rilasciano proteasi, specie reattive dell'ossigeno e ulteriori mediatori pro-infiammatori, contribuendo al mantenimento dell'ostruzione bronchiale⁵.

La gravità si valuta attraverso questionari sulla frequenza dei sintomi, il grado di limitazione delle attività quotidiane e il numero di riacutizzazioni. Generalmente, la severità della patologia si valuta retrospettivamente sulla base della terapia necessaria per tenere sotto controllo i sintomi della malattia.

La diagnosi di asma si basa sull'integrazione tra anamnesi clinica, esame obiettivo e test di funzionalità respiratoria, poiché nessun singolo esame risulta sufficiente a confermare o escludere la malattia. Dal punto di vista clinico, vengono ricercati sintomi tipici quali respiro sibilante, dispnea, tosse spesso secca e senso di costrizione toracica, caratteristicamente episodici e variabili nel tempo, frequentemente scatenati da sforzo fisico, allergeni o infezioni respiratorie e con tendenza a migliorare dopo l'impiego di broncodilatatori⁶.

L'esame strumentale di riferimento secondo le linee guida dell'European Respiratory Society è la spirometria, raccomandata negli adulti e nei bambini di età superiore ai cinque anni, che consente di valutare parametri quali FEV₁, FVC e rapporto FEV₁/FVC, utili per identificare la presenza di un'ostruzione bronchiale. Un elemento centrale nella diagnosi è la dimostrazione della reversibilità dell'ostruzione mediante test di broncodilatazione che serve per distinguere asma e BPCO e per confermare o escludere un'ostruzione: dopo

somministrazione di un β_2 -agonista, un incremento del FEV₁ pari o superiore al 12% e ad almeno 200 mL rispetto al valore basale è considerato indicativo di asma⁷.

Tuttavia, tale criterio presenta una sensibilità limitata e può risultare assente nelle fasi stabili della malattia o in alcuni pazienti pediatrici. Nei casi in cui la spirometria e il test con broncodilatatore risultino normali o non conclusivi, ma persista un forte sospetto clinico, può essere indicato il test di provocazione bronchiale con metacolina, utile a documentare l'iperreattività bronchiale. Questo esame è caratterizzato da elevata sensibilità ma bassa specificità e rappresenta un'indagine di secondo livello⁸.

La terapia dell'asma si basa su un approccio graduale, modulato in base al controllo dei sintomi e alla frequenza delle riacutizzazioni. I corticosteroidi inalatori (ICS) rappresentano il trattamento di fondo principale, poiché riducono l'infiammazione bronchiale, migliorano la funzione respiratoria e contribuiscono a diminuire il numero delle riacutizzazioni. Alle dosi raccomandate il loro impiego a lungo termine è generalmente sicuro, mentre l'utilizzo prolungato di dosaggi elevati può essere associato a effetti sistemici, come osteoporosi o soppressione surrenalica⁹.

Accanto agli ICS vengono utilizzati i broncodilatatori β_2 -agonisti. I β_2 -agonisti a breve durata d'azione (SABA) sono impiegati per il rapido sollievo dei sintomi acuti; tuttavia, il loro uso in monoterapia non è più raccomandato, poiché associato a un maggior rischio di riacutizzazioni. Per questo motivo si preferisce associarli a corticosteroidi inalatori oppure utilizzare direttamente combinazioni ICS- β_2 -agonisti a lunga durata d'azione, in particolare formoterolo, al bisogno. I β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (LABA) devono essere sempre associati agli ICS. L'associazione ICS-LABA ha dimostrato una maggiore efficacia nel controllo dell'asma rispetto al semplice aumento della dose di corticosteroidi inalatori, consentendo anche di limitare gli effetti collaterali legati a dosaggi elevati di steroidi.

Le linee guida prevedono una terapia organizzata per step progressivi. Nelle forme lievi si inizia generalmente con basse dosi di ICS, spesso in associazione con un LABA al bisogno. Se il controllo della malattia rimane insufficiente o persistono riacutizzazioni, si procede con uno "step up", aumentando la dose di ICS o introducendo la combinazione

ICS-LABA; nei casi più severi può essere necessaria anche una tripla terapia inalatoria. Al contrario, quando l'asma rimane stabile e ben controllata per diversi mesi, senza riacutizzazioni e con parametri respiratori nella norma, è possibile valutare una riduzione graduale della terapia ("step down"). In genere si riduce prima il LABA e successivamente la dose di ICS, monitorando attentamente sintomi e funzionalità respiratoria⁹.

Nella maggior parte dei casi l'asma può essere controllata efficacemente attraverso la terapia inalatoria e un trattamento impostato in modo graduale, ma, nonostante ciò, alcuni pazienti continuano a presentare sintomi persistenti, frequenti riacutizzazioni e una riduzione della funzionalità respiratoria nonostante una terapia adeguata. In queste situazioni si parla di asma grave.

Nel 2014 la task force congiunta dell'European Respiratory Society e dell'American Thoracic Society ha aggiornato la definizione di asma grave. Secondo tali linee guida, l'asma grave nei soggetti di età ≥ 6 anni è definita come una forma di patologia che richiede un trattamento di livello 4-5 secondo la Global Initiative for Asthma (GINA), comprendente corticosteroidi inalatori (ICS) a dose medio-alta associati ad almeno un ulteriore farmaco di controllo (β 2-agonista a lunga durata d'azione (LABA), antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA), modificatore dei leucotrieni o teofillina), oppure corticosteroidi sistemici per almeno metà dell'anno precedente al fine di prevenire la perdita di controllo, o ancora una forma che permane non controllata nonostante tale trattamento¹⁰. La definizione di asma non controllata include la presenza di almeno uno dei seguenti elementi: scarso controllo sintomatologico (valutato tramite questionari validati), frequenti esacerbazioni o riacutizzazioni gravi che richiedano ospedalizzazione, oppure persistente limitazione del flusso aereo. Tali criteri evidenziano l'importanza di un monitoraggio regolare e strutturato della malattia.

Definizione di asma grave per pazienti di età ≥ 6 anni

Asma che richiede un trattamento con farmaci suggeriti dalle linee guida per l'asma di livello GINA 4-5 (ICS ad alto dosaggio [#] e LABA o modificatore dei leucotrieni/teofillina) per l'anno precedente o CS sistemico per $\geq 50\%$ dell'anno precedente per evitare che diventi "incontrollato" o che rimanga "incontrollato" nonostante questa terapia
Asma non controllato definito come almeno uno dei seguenti:
1) Scarso controllo dei sintomi: ACQ costantemente $\geq 1,5$, ACT < 20 (o "non ben controllato" secondo le linee guida NAEPP/GINA)
2) Frequenti esacerbazioni gravi: due o più episodi di CS sistemico (≥ 3 giorni ciascuno) nell'anno precedente
3) Esacerbazioni gravi: almeno un ricovero ospedaliero, un ricovero in terapia intensiva o una ventilazione meccanica nell'anno precedente
4) Limitazione del flusso aereo: dopo broncodilatatore appropriato, sospendere FEV ₁ $< 80\%$ del previsto (a fronte di FEV ₁ /FVC ridotto definito come inferiore al limite inferiore della norma)
Asma controllato che peggiora con la riduzione graduale di queste dosi elevate di ICS o CS sistemico (o farmaci biologici aggiuntivi)
[#] : la definizione di corticosteroidi inalatori ad alto dosaggio (ICS) è specifica per età (tabella 4). GINA: Iniziativa globale per l'asma; LABA: β_2 -agonisti a lunga durata d'azione; CS: corticosteroidi; ACQ: Questionario sul controllo dell'asma; ACT: Test sul controllo dell'asma; NAEPP Programma nazionale di educazione e prevenzione dell'asma.

Figura 1: Criteri per la definizione di asma grave secondo le linee guida Global Initiative for Asthma. Global Initiative for Asthma (GINA), 2024.

Studi epidemiologici stimano che l'asma grave colpisca circa il 5–10% della popolazione adulta asmatica¹¹.

L'asma grave non controllato può determinare conseguenze cliniche rilevanti sia nel breve sia nel lungo periodo. I pazienti possono presentare limitazioni funzionali, ridotta tolleranza allo sforzo, disturbi del sonno e un aumentato rischio di obesità¹². Un controllo insufficiente della malattia può inoltre avere un impatto negativo sulla sfera psicosociale, con ripercussioni sul rendimento scolastico, sull'attenzione e sulla concentrazione. Questo può favorire la comparsa o il peggioramento di sintomi ansioso-depressivi. Nei pazienti pediatrici tali aspetti sono stati valutati attraverso strumenti validati, tra cui la Child Behavior Checklist (CBCL)¹³.

I pazienti con asma grave rappresentano una minoranza della popolazione asmatica complessiva; tuttavia, l'impatto economico e assistenziale della malattia rimane molto

significativo, sia in termini di utilizzo delle risorse sanitarie sia per quanto riguarda la qualità di vita correlata alla salute e la produttività lavorativa.

I dati dello studio TENOR hanno mostrato che solo una quota limitata di pazienti adulti con asma grave o difficile da trattare riesce a raggiungere un adeguato controllo della malattia nell'arco di due anni, con importanti implicazioni economiche e assistenziali¹⁴.

La diagnosi di asma grave richiede quindi una valutazione continua del trattamento in corso e del livello di controllo della malattia, mediante l'impiego di questionari standardizzati e di misurazioni oggettive come la spirometria¹.

1.2 RIMODELLAMENTO DELLE VIE AEREE

Un elemento chiave nella fisiopatologia della malattia, oltre all'infiammazione cronica, è rappresentato dal rimodellamento delle vie aeree. Con questo termine si indica l'insieme delle modificazioni strutturali che interessano la parete bronchiale come conseguenza dei processi infiammatori persistenti e dei meccanismi di riparazione tissutale alterati.

Tra le principali alterazioni si osservano danno epiteliale diffuso, ipertrofia e iperplasia della muscolatura liscia bronchiale, aumento della deposizione di collagene e sviluppo di fibrosi subepiteliale¹⁵.

Dal punto di vista istopatologico, il rimodellamento delle vie aeree è caratterizzato da diverse alterazioni strutturali. A livello epiteliale si osservano perdita di integrità della barriera, fenomeni di desquamazione e metaplasia o iperplasia delle cellule caliciformi, con conseguente aumento della produzione di muco e formazione di tappi mucosi.

Un'altra caratteristica tipica è rappresentata dall'ispessimento della membrana basale reticolare dovuto alla deposizione di componenti della matrice extracellulare, tra cui collagene, fibronectina e tenascina, che contribuiscono allo sviluppo di fibrosi sottoepiteliale.

È inoltre frequentemente presente un aumento della muscolatura liscia bronchiale, dovuto a fenomeni di ipertrofia e iperplasia delle cellule muscolari lisce. Alterazioni della matrice extracellulare, con incremento della deposizione di collagene e di altre proteine strutturali, determinano un ispessimento della parete bronchiale e una riduzione della sua elasticità.

Nel loro insieme, questi cambiamenti strutturali determinano un ispessimento della parete delle vie aeree, una riduzione del calibro bronchiale e una maggiore predisposizione alla chiusura delle vie aeree durante gli episodi di broncospasmo¹⁵. Queste modificazioni contribuiscono al progressivo declino della funzione respiratoria e risultano particolarmente evidenti nelle forme di asma grave. In particolare, il rimodellamento delle vie aeree può determinare la comparsa di un'ostruzione bronchiale parzialmente reversibile o talvolta fissa, un aumento dell'iperreattività bronchiale e un progressivo declino del volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV₁), caratteristiche frequentemente osservate nei pazienti con asma grave¹⁶.

1.3 INFIAMMAZIONE EOSINOFILA E IL-5

L'asma è oggi considerata una patologia eterogenea che comprende diverse condizioni cliniche determinate da differenti meccanismi patogenetici (endotipi) e da presentazioni cliniche variabili (fenotipi). L'identificazione di fenotipi ed endotipi ha permesso di sviluppare approcci gestionali e terapeutici mirati a seconda del pattern infiammatorio maggiormente presente. Questo concetto rappresenta uno dei presupposti fondamentali dello sviluppo della medicina di precisione applicata all'asma¹⁷. Negli ultimi anni la crescente conoscenza di fenotipi ed endotipi dell'asma ha permesso lo sviluppo di terapie biologiche mirate, soprattutto nei pazienti con infiammazione eosinofila. Con il termine "fenotipo" si fa riferimento a specifici pattern clinici osservabili, identificati sulla base di caratteristiche quali età di insorgenza della malattia, presenza di allergia, gravità dei sintomi, funzione respiratoria e comorbilità associate. Attraverso analisi di clustering sono stati descritti diversi fenotipi di asma, tra cui l'asma allergico ad esordio precoce, l'asma eosinofilo ad esordio tardivo non allergico, l'asma associato a obesità e l'asma

correlato all'uso di aspirina. Il termine "endotipo", invece, definisce sottogruppi di malattia caratterizzati da specifici meccanismi biologici e molecolari sottostanti. Gli endotipi vengono identificati attraverso l'analisi dei pattern infiammatori, delle cellule coinvolte nella risposta immunitaria, delle citochine espresse, mediante tecniche di trascrittomica e l'utilizzo di biomarcatori¹⁸.

I fenotipi infiammatori più frequenti nell'asma sono l'infiammazione T2-low e T2-high.

Per la fenotipizzazione del paziente asmatico si utilizzano i biomarcatori dell'infiammazione di tipo 2, interpretati insieme ai dati clinici e anamnestici. I principali includono gli eosinofili nel sangue (e, in alcuni casi, nell'espettorato), il FeNO, le IgE totali e specifiche, oltre alla valutazione delle comorbidità e della storia clinica complessiva del paziente¹⁹.

L'analisi di questi parametri è utile per definire il profilo infiammatorio e stimare il rischio clinico²⁰. In particolare, la presenza contemporanea di eosinofili elevati e FeNO aumentato si associa più frequentemente a un fenotipo T2-high attivo e a una maggiore probabilità di riacutizzazioni. Al contrario, valori bassi di entrambi i marker indirizzano verso un fenotipo T2-low o non eosinofilico²¹.

Nel fenotipo T2-high, il più frequente dei due, la risposta immunitaria è regolata principalmente da sottopopolazioni di linfociti T CD4+, in particolare cellule T helper 2 (Th2) che producono principalmente IL-4, IL-5 e IL-13, promuovendo una risposta di tipo 2, caratterizzata da elevata produzione di anticorpi di classe IgE, reclutamento, attivazione e maturazione degli eosinofili²².

Il fenotipo T2-low, invece, compare più spesso in età adulta e si associa meno frequentemente alla presenza di allergie. È inoltre più comune nelle donne e si osserva spesso insieme ad altri fattori come obesità, fumo, esposizioni lavorative o ambientali e inquinamento, che possono contribuire a rendere il quadro clinico più difficile da controllare e a ridurre la risposta ai corticosteroidi inalatori²³. Dal punto di vista dell'infiammazione, rientra nelle forme non eosinofiliche, come l'asma neutrofilica o quella paucigranulocitica, nelle quali si trova una scarsa presenza di granulociti nell'espettorato²⁴. Si tratta di varianti più complesse, in cui il meccanismo infiammatorio

non segue il classico pattern di tipo 2 e che risultano più frequentemente associate a forme severe e a una minore efficacia delle terapie steroidee standard²⁵.

Molti pazienti con asma grave presentano un fenotipo T2-high, contraddistinto da una marcata infiammazione di tipo 2 e da un accumulo di eosinofili nelle vie aeree, osservabile sia nelle forme allergiche sia in quelle non allergiche³. L'asma associato ad un'infiammazione di tipo 2, definito anche eosinofilo, è caratterizzato dall'infiltrazione eosinofila bronchiale con rilascio di citochine, chemochine, mediatori lipidici, fattori di crescita e proteine citotossiche che contribuiscono al mantenimento dell'infiammazione e al rimodellamento delle vie aeree. Tra i mediatori coinvolti, l'interleuchina-5 (IL-5) rappresenta l'elemento biologico chiave nell'orchestrare questa risposta infiammatoria. Questa interleuchina è responsabile della differenziazione, proliferazione, attivazione, sopravvivenza e reclutamento degli eosinofili^{3,26}, e viene principalmente prodotta dai linfociti Th2; tuttavia, anche basofili, mastociti e cellule linfoidi innate di tipo 2 (ILC2), possono produrla². Le cellule Th2 producono e rilasciano IL-5 in risposta all'esposizione ad allergeni inalatori attraverso un processo mediato dalle cellule dendritiche e sostenuto dall'IL-4, che attiva fattori di trascrizione quali STAT6 e GATA3. Le ILC2, invece, producono IL-5 in risposta a citochine epiteliali innate come IL-25, IL-33 e linfopoietina stromale timica (TSLP)²⁷. Il ruolo centrale dell'IL-5 in questo tipo di infiammazione è stato confermato da diversi studi sperimentali condotti su modelli animali e sull'uomo. È stato dimostrato in modelli murini sensibilizzati il ruolo determinante di IL-5 per lo sviluppo di eosinofilia bronchiale e di iperreattività delle vie aeree; infatti, è stata dimostrata un'attenuazione di queste caratteristiche in modelli con deficit di IL-5. Analoghi risultati si sono osservati nelle scimmie e nell'uomo²⁸⁻³⁰. Nei soggetti atopici, l'esposizione all'allergene si è vista determinare un incremento della produzione midollare di eosinofili, nonché un aumento della loro sopravvivenza in circolo associato ad aumento dei livelli di mRNA per IL-5²⁸.

Alla luce di tali evidenze, l'IL-5 può essere considerata una citochina fondamentale nella patogenesi della malattia. Di conseguenza questa stessa interleuchina e il suo recettore rappresentano bersagli terapeutici strategici nelle forme di asma eosinofila grave incontrollata³¹.

1.4 MEPOLIZUMAB

Negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi anticorpi monoclonali diretti contro specifici mediatori dell'inflammatione di tipo 2, con l'obiettivo di migliorare il controllo dell'asma grave nei pazienti che non rispondono adeguatamente alle terapie convenzionali.

Tra le opzioni terapeutiche disponibili per l'asma grave vi è Omalizumab, anticorpo anti-IgE indicato per pazienti con asma severo allergico non controllato, con un numero di IgE totali compreso fra 30 e 700 IU/mL e la presenza di una sensibilizzazione ad un allergene perenne. Questo farmaco ha dimostrato di ridurre il numero di esacerbazioni e il ricorso ai corticosteroidi sistemici, risultando efficace anche nei pazienti con rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP).

Altre terapie biologiche mirano a bloccare mediatori che si trovano più a valle della cascata infiammatoria di tipo T2. Una di queste è rappresentata da Dupilumab, anticorpo monoclonale diretto contro il recettore IL-4R α , che blocca la segnalazione mediata da IL-4 e IL-13. Questo farmaco è indicato nei pazienti con asma T2-high eosinofilo allergico e si è dimostrato efficace nel ridurre le esacerbazioni e l'uso di corticosteroidi sistemici, risultando particolarmente utile anche nei pazienti con poliposi nasale e dermatite atopica.

Tezepelumab, invece, agisce a livello più a monte della cascata infiammatoria di tipo 2, bloccando la TSLP (thymic stromal lymphopoietin), una citochina epiteliale, chiamata anche allarmina, che viene prodotta in seguito a contatto con allergeni, stimoli infettivi o aspecifici, determinando un'attivazione della cascata infiammatoria a valle. Grazie a questo meccanismo d'azione, alla sua capacità di essere attivato anche da stimoli non allergici e di rappresentare la citochina upstream di tutta la cascata infiammatoria, Tezepelumab può risultare efficace anche nei pazienti T2-low³². Nei pazienti con asma severo non controllato, tezepelumab riduce nettamente le riacutizzazioni, migliora funzione respiratoria, controllo e qualità di vita, con buona tollerabilità e beneficio documentato³³.

Sono attualmente disponibili, inoltre, tre anticorpi monoclonali diretti contro IL-5 e il suo recettore: Mepolizumab, Reslizumab e Benralizumab. Mepolizumab e Reslizumab agiscono come inibitori selettivi dell'IL-5, Benralizumab è un antagonista del suo recettore.

Il Mepolizumab (Nucala®, GlaxoSmithKline) è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 κ che si lega con elevata affinità e specificità all'IL-5, impedendone l'interazione con la subunità α del recettore (IL-5R α)³⁴. È stato sviluppato con l'utilizzo di frammenti di anticorpi murini diretti contro l'IL-5 umana tramite una IgG1 umana, con l'obiettivo di ridurre l'immunogenicità e migliorare il profilo di sicurezza³⁵. Mepolizumab è stato il primo anticorpo monoclonale della sua classe ad essere approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2015 per il trattamento dell'asma eosinofilo grave sia negli adulti e nei bambini di età superiore ai 6 anni³⁶. Secondo le linee guida GINA e scheda tecnica del farmaco, l'indicazione per Mepolizumab riguarda i pazienti con asma grave eosinofilo non controllato, caratterizzato da conta eosinofila ematica ≥ 150 cellule/ μ L (o ≥ 300 cellule/ μ L nell'anno precedente). Il farmaco viene somministrato per via sottocutanea e può essere autosomministrato mediante dispositivi pre-riempiti con un'adeguata formazione del paziente. La dose è di 100 mg ogni quattro settimane. Oltre a questa indicazione, il mepolizumab è usato anche nella poliposi nasale, nella granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) e nella sindrome ipereosinofila (HESS), con diverso dosaggio per l'EGPA dove vengono somministrati 300 mg ogni 4 settimane.

Dopo la somministrazione, il Mepolizumab viene assorbito lentamente e degradato tramite processi proteolitici analoghi a quelli delle immunoglobuline endogene.

L'efficacia clinica del Mepolizumab, nei pazienti con asma eosinofilo grave refrattario è ampiamente documentata da numerosi studi clinici randomizzati controllati (RCT). Le prime evidenze derivano dagli studi condotti da Haldar et al. e Nair et al., che hanno dimostrato una riduzione significativa della sintomatologia asmatica e una diminuzione marcata degli eosinofili nell'espettorato e nel sangue periferico^{37,38}. Successivamente, lo studio di fase 2b/3 DREAM ha raggiunto gli stessi risultati confermando le potenzialità e l'efficacia di Mepolizumab, in una popolazione più ampia³⁹.

Ulteriori conferme sono giunte dagli studi MENSA e SIRIUS, nei quali si è dimostrato un incremento, anche se modesto, del FEV₁^{40,41}. In particolare, lo studio SIRIUS ha evidenziato un importante effetto “steroid-sparing”, con riduzione del fabbisogno di corticosteroidi orali nei pazienti prednisone-dipendenti. Un’ulteriore evidenza a supporto dell’efficacia del trattamento è stata fornita dallo studio MESILICO, il primo a utilizzare campioni biotici ottenuti tramite broncoscopia, che ha dimostrato l’effetto del farmaco biologico sul rimodellamento bronchiale dopo un anno di terapia⁴².

Nel complesso, tali evidenze hanno dimostrato un favorevole profilo di efficacia e sicurezza, consolidando il ruolo del Mepolizumab, nel trattamento dell’asma eosinofilo grave non controllato.

Tali studi ci permettono di affermare che la terapia anti-IL-5 può influenzare non solo l’infiammazione eosinofila, ma anche i processi di rimodellamento bronchiale, aprendo la strada all’identificazione di biomarcatori in grado di monitorare la risposta strutturale alla terapia. Tra i potenziali biomarcatori coinvolti nei processi di rimodellamento e infiammazione cronica delle vie aeree, particolare interesse è stato rivolto alla proteina YKL-40.

1.5 BIOMARCATORI

Un biomarcatore viene definito come una caratteristica biologica misurabile che riflette un processo fisiologico, patologico oppure la risposta a un intervento terapeutico. Nel contesto dell’asma, i biomarcatori svolgono un ruolo importante nella diagnosi della malattia, nella distinzione tra fenotipi T2-high e T2-low, nella valutazione del rischio di riacutizzazioni e nella scelta e nel monitoraggio delle terapie biologiche⁴³.

L’identificazione di biomarcatori affidabili rappresenta un elemento centrale nello sviluppo della medicina di precisione applicata all’asma grave, poiché consente di individuare i pazienti che possono beneficiare delle terapie biologiche e di monitorarne la risposta clinica nel tempo. Tali marcatori possono essere misurati in diversi fluidi biologici, tra cui sangue periferico, espettorato, urina e aria espirata.

Il biomarcatore ideale dovrebbe possedere alcune caratteristiche fondamentali, tra cui stabilità nel tempo, facilità di quantificazione, buona riproducibilità nella sua misurazione, buona relazione con la risposta clinica e una limitata influenza da fattori confondenti legati alle caratteristiche individuali del paziente o alla presenza di comorbidità. Inoltre, dovrebbe consentire di identificare non solo la presenza della malattia, ma anche il suo fenotipo o endotipo, l'andamento clinico e il potenziale valore prognostico⁴⁴.

Nel caso dell'asma sono stati individuati diversi biomarcatori sierici associati all'infiammazione di tipo 2. Tra i più utilizzati nella pratica clinica vi è la conta degli eosinofili nel sangue periferico, che rappresenta un indicatore dell'infiammazione eosinofila che viene comunemente impiegato per identificare i pazienti candidati alle terapie biologiche dirette contro l'interleuchina-5 o il suo recettore, con valori soglia generalmente compresi tra 150 e 300 cellule/ μ L. Anche la valutazione degli eosinofili nello sputo rappresenta un importante biomarcatore dell'endotipo eosinofilo e costituisce il gold standard per la definizione dei pattern infiammatori delle vie aeree, sebbene il suo utilizzo nella pratica clinica sia limitato dalla complessità della procedura.

Un ulteriore biomarcatore largamente utilizzato è la frazione di ossido nitrico esalato (FeNO), che riflette l'infiammazione delle vie aeree mediata da citochine di tipo 2, in particolare dall'interleuchina-13, e può essere impiegato come indicatore non invasivo dell'attività infiammatoria bronchiale. I livelli sierici di immunoglobuline E (IgE) rappresentano invece un biomarcatore dell'asma allergico IgE-mediato e sono utilizzati, tra l'altro, per identificare i pazienti candidati alla terapia con anticorpi monoclonali anti-IgE come Omalizumab.

Tra i biomarcatori più recentemente studiati vi è anche la periostina sierica, una proteina della matrice extracellulare la cui espressione è indotta dall'interleuchina-13 e che sembra riflettere i processi di rimodellamento delle vie aeree; tuttavia, il suo impiego clinico rimane al momento limitato e prevalentemente confinato alla ricerca⁵.

Negli ultimi anni l'identificazione di nuovi biomarcatori è stata facilitata dallo sviluppo delle moderne tecniche di biologia molecolare e delle analisi proteomiche. Tuttavia,

nonostante i progressi compiuti, nessuno dei biomarcatori attualmente disponibili è in grado, da solo, di rappresentare in modo completo la complessa eterogeneità biologica dell'asma grave. Per questo motivo la ricerca si è progressivamente orientata verso l'identificazione di nuovi biomarcatori in grado di fornire informazioni aggiuntive sui processi infiammatori, sui fenomeni di rimodellamento delle vie aeree e sulla risposta alla terapia biologica.

Tra i biomarcatori emergenti che sembrano essere coinvolti sia nei processi infiammatori sia nel rimodellamento bronchiale, particolare interesse è stato rivolto alla proteina oggetto di questo studio: YKL-40.

1.6 YKL-40

La proteina YKL-40, nota anche come proteina 1 simile alla chitinasi-3 (CHI3L1) o glicoproteina-39 della cartilagine umana (HC-gp39), è una glicoproteina appartenente alla famiglia delle chitinasi, sottofamiglia A. Nonostante la sua somiglianza strutturale con le chitinasi, YKL-40 non possiede attività enzimatica di degradazione della chitina, ma svolge un ruolo importante nei processi infiammatori, nel rimodellamento tissutale e nei meccanismi di riparazione dei tessuti.

Il nome YKL-40 deriva dai tre residui amminoacidici N-terminali della forma secreta tirosina (Y), lisina (K) e leucina (L) e dal peso molecolare di circa 40 kDa⁴⁵.

YKL-40 è prodotta da diversi tipi cellulari, tra cui macrofagi, neutrofili, monociti, cellule epiteliali delle vie aeree, cellule muscolari lisce, cellule endoteliali e cellule tumorali^{46,47}. All'interno dei neutrofili la proteina è immagazzinata nei granuli contenenti lattoferrina⁴⁸. La sua produzione e secrezione sono regolate da citochine infiammatorie (in particolare IL-6), fattori di crescita, stress ossidativo, alterazioni della matrice extracellulare e componenti batterici come i lipopolisaccaridi. Questa molecola partecipa, dunque, alle risposte contro i patogeni, contribuisce alla riparazione dei tessuti dopo lesioni indotte da antigeni e ossidanti e modula i processi infiammatori e di rimodellamento. Regola diversi processi biologici tra cui apoptosi, piroptosi, attivazione dell'inflammasoma, equilibrio

infiammatorio Th1/Th2, differenziazione dei macrofagi M2, accumulo di cellule dendritiche (DC), espressione di TGF- β 1, regolazione della matrice extracellulare (ECM) e cicatrizzazione parenchimale⁴⁹.

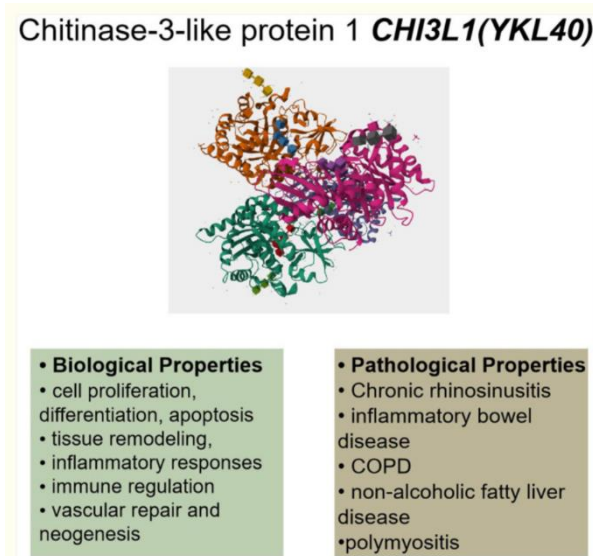


Figura 2: tratta da Guo L. et al, 2025.

YKL-40 esercita i propri effetti attraverso alcuni recettori di membrana, in particolare, si lega alla subunità α 2 del recettore dell'interleuchina-13 (IL-13R α 2), attivando diverse vie di segnalazione intracellulari, tra cui MAPK, AKT e Wnt/ β -catenina, con il coinvolgimento della proteina TMEM219. Tali vie di segnalazione sono implicate nella proliferazione e migrazione cellulare, nella modulazione della risposta immunitaria e nei processi fibrotici⁵⁰.

Per la quantificazione di YKL-40 è stato inizialmente utilizzato il test immunoenzimatico (ELISA). Più recentemente questo metodo è stato progressivamente affiancato o sostituito da test immunoenzimatici fluorescenti a biglie magnetiche, in formato singolo o multiplex, che consentono tempi di risposta più rapidi. La ricerca di questo biomarcatore può essere svolta su vari campioni corporei, tra cui: siero, plasma, saliva, espettorato, liquido sinoviale e liquido spinale con concentrazioni diverse⁵¹. Generalmente, essa è più concentrata nel siero rispetto al plasma⁵². Nella saliva, nell'espettorato e nel liquido

sinoviale sono circa 2-3 volte superiori rispetto al siero, mentre il liquido cerebrospinale (CSF) ha una concentrazione di YKL-40 circa 1000 volte inferiore rispetto ad altri fluidi corporei⁵³.

Il riscontro di concentrazioni aumentate di YKL-40 è associato a forme gravi di malattie infiammatorie e di conseguenza ad una prognosi peggiore, implicando il suo potenziale ruolo come marcatore biologico nella previsione della gravità della risposta infiammatoria⁵⁴.

Nel contesto delle malattie respiratorie, YKL-40 è considerato un potenziale biomarcatore di infiammazione e rimodellamento delle vie aeree. Nei pazienti con asma, i livelli sierici risultano significativamente aumentati rispetto ai controlli sani, sia nelle fasi stabili sia durante le riacutizzazioni, con concentrazioni più elevate nei quadri clinici più gravi⁵⁵. È stato infatti osservato che l'incremento dei livelli sierici di YKL-40, insieme a periostina, IL-5, IL-4 e TNF- α , e la riduzione di IL-37 sono associati alle esacerbazioni dell'asma non controllato⁵⁶. La riduzione dell'espressione di YKL-40 in modelli murini, inoltre, ha dimostrato di essere in grado di determinare un affievolimento della componente infiammatoria eosinofila delle vie aeree, una minor iperreattività bronchiale e produzione di citochine Th2, sottolineando un verosimile ruolo della proteina nella patogenesi dell'asma, in particolare nelle forme eosinofile T2-high⁵⁷.

Dal punto di vista meccanicistico questa glicoproteina, CHI3L1, agisce in diversi modi. In primis, alcuni studi hanno evidenziato la capacità da parte di YKL-40 di incrementare la produzione di IL-8 nelle cellule epiteliali bronchiali tramite le vie MAPK (JNK ed ERK) e NF- κ B, favorendo la proliferazione e la migrazione delle cellule muscolari lisce attraverso un meccanismo dipendente da PAR-2^{58,59}. YKL-40 stimola, inoltre, la produzione di IL-8, MCP-1, MIP-1 α e metalloproteinasi-9 nei macrofagi, rafforzando il suo coinvolgimento nella risposta e nei meccanismi di rimodellamento tissutale⁶⁰. Un altro potenziale effetto a livello dei macrofagi riguarda la spinta alla polarizzazione di questi verso il fenotipo M2⁶¹.

Studi più recenti mostrano come elevati livelli di CHI3L1 risultino associati a condizioni respiratorie eosinofile. In particolare, dati preliminari suggeriscono che la proteina

contribuisca all'attivazione e alla chemiotassi degli eosinofili, amplificando la cascata infiammatoria di tipo 2⁶².

Nel complesso, tali evidenze suggeriscono che YKL-40 possa rappresentare non solo un marcatore passivo di infiammazione, ma che svolga un ruolo attivo nei processi infiammatori e nel rimodellamento bronchiale. Tutto ciò permette di considerare YKL-40 un biomcatore emergente potenzialmente utile nella stratificazione dei pazienti e nel monitoraggio della malattia. Le evidenze disponibili suggeriscono una forte associazione tra YKL-40, l'infiammazione eosinofila e l'asma grave di tipo 2, condizione strettamente correlata all'attività biologica dell'IL-5.

Poiché l'IL-5 svolge un ruolo centrale nella patogenesi di questa patologia cronica, risulta di particolare interesse valutare l'eventuale variazione di YKL-40 in seguito al trattamento con Mepolizumab, il primo anticorpo monoclonale anti-IL-5 approvato per questa indicazione. Questa valutazione è volta a verificare se la terapia biologica possa influenzare non solo l'infiammazione eosinofila ma anche i processi di rimodellamento bronchiale sottostanti l'evoluzione e la severità di malattia.

I dati relativi alla modulazione dei livelli sierici di YKL-40 in seguito a terapia biologica anti-IL-5 risultano ancora limitati e non conclusivi. In particolare, non è stato chiarito se la riduzione dell'infiammazione eosinofila indotta da mepolizumab si associ a una significativa variazione dei livelli sierici di YKL-40 nel lungo termine, né se tale eventuale variazione rifletta una semplice attenuazione dell'attività infiammatoria o un potenziale impatto sui processi di rimodellamento strutturale delle vie aeree.

Sulla base di queste evidenze, il presente studio si propone di valutare come i livelli sierici di YKL-40 cambino in pazienti con asma grave eosinofila trattati con mepolizumab per 12 mesi, e di verificarne la correlazione con parametri clinici e funzionali della malattia.

L'analisi dell'andamento di questo biomcatore potrebbe contribuire a chiarire se YKL-40 rappresenti un indicatore dinamico di risposta biologica alla terapia anti-IL-5 oppure un marcatore più stabile dei processi di rimodellamento bronchiale.

2. OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare l'eventuale variazione dei livelli sierici di YKL-40 in pazienti affetti da asma grave eosinofila sottoposti a trattamento con Mepolizumab per un periodo di 12 mesi. In particolare, l'attenzione è stata posta sull'andamento di questo biomarcatore nel corso della terapia anti-IL-5, con l'intento di comprenderne il possibile comportamento in un contesto di riduzione dell'infiammazione eosinofila.

YKL-40 è una glicoproteina coinvolta in diversi processi biologici, tra cui l'infiammazione cronica e il rimodellamento delle vie aeree, ed è stata negli ultimi anni proposta come possibile biomarcatore associato alla gravità e alla progressione della malattia asmatica. A partire da queste evidenze, il presente lavoro si è proposto di indagare se il trattamento con mepolizumab potesse essere associato a modificazioni dei livelli sierici di tale proteina e se YKL-40 potesse avere un potenziale ruolo come biomarcatore di risposta biologica alla terapia anti-IL-5.

Inoltre, considerando il coinvolgimento di YKL-40 nei meccanismi di rimodellamento bronchiale, lo studio ha cercato di valutare se un'eventuale riduzione dei suoi livelli sierici dopo trattamento potesse rappresentare, almeno in modo indiretto, un segnale di attenuazione dei processi di rimodellamento delle vie aeree. In questo senso, si è ipotizzato che l'effetto di mepolizumab possa estendersi, non solo al controllo dell'infiammazione eosinofila, ma anche ad alcuni aspetti strutturali tipici dell'asma grave.

A supporto di questa analisi sono stati inoltre considerati i principali parametri clinici, funzionali e laboratoristici correlati al controllo della malattia, tra cui la conta degli eosinofili ematici, i livelli di FeNO, il punteggio ACT, il numero di riacutizzazioni, l'utilizzo di corticosteroidi orali e i principali parametri spirometrici, con l'obiettivo di contestualizzare le eventuali variazioni di YKL-40 all'interno dell'andamento clinico globale dei pazienti.

3. MATERIALI E METODI

3.1 PAZIENTI E DISEGNO DI STUDIO

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo multicentrico, che comprendeva i centri specializzati di asma grave dell'università di Genova e di Verona, su pazienti affetti da asma grave eosinofila in trattamento con Mepolizumab. Lo studio si è basato sulla valutazione dei principali parametri clinici, funzionali e laboratoristici raccolti prima e dopo i 12 mesi di terapia, con l'obiettivo di descrivere l'andamento complessivo della malattia in seguito all'introduzione del trattamento biologico.

Criteri di inclusione: Sono stati inclusi nello studio pazienti adulti con diagnosi di asma grave eosinofila secondo i criteri definiti dalle linee guida GINA, per i quali fossero disponibili dati clinici, funzionali e laboratoristici completi sia alla prima visita sia al follow-up dopo 12 mesi di terapia. Tutti i pazienti hanno ricevuto Mepolizumab secondo la pratica clinica corrente, alla dose di 100 mg per via sottocutanea ogni quattro settimane, in aggiunta alla terapia inalatoria di mantenimento.

L'indicazione al trattamento con Mepolizumab è stata posta secondo i criteri previsti dal piano terapeutico AIFA per l'asma eosinofila grave⁶³. In particolare, sono stati arruolati pazienti con età > 6 anni e con conta degli eosinofili nel sangue periferico ≥ 150 cellule/mm³ al momento dell'inizio della terapia, in assenza di trattamento corticosteroidico sistemico, e con almeno un valore ≥ 300 cellule/mm³ nell'anno precedente.

Inoltre, i pazienti dovevano presentare almeno una delle seguenti condizioni:

- Presenza di almeno due riacutizzazioni asmatiche nei 12 mesi precedenti nonostante terapia inalatoria massimale, trattate con corticosteroidi sistemici o che abbiano richiesto ospedalizzazione;
- Necessità di trattamento continuativo con corticosteroidi sistemici in aggiunta alla terapia inalatoria massimale per almeno sei mesi nell'anno precedente.

Criteri di esclusione: Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con dati clinici, funzionali o laboratoristici incompleti alla prima visita o al follow-up a 12 mesi, così come i soggetti che non soddisfacevano i criteri previsti dal piano terapeutico AIFA per la prescrizione di mepolizumab.

3.2 MISURAZIONI

Per ciascun paziente sono stati raccolti e analizzati, pre e post-trattamento, i principali parametri clinici, funzionali e laboratoristici ritenuti utili per la valutazione dell'andamento della malattia. L'analisi ha incluso complessivamente 19 pazienti con diagnosi di asma grave eosinofila, di età compresa tra 43 e 68 anni, di cui 10 di sesso femminile e 9 di sesso maschile, trattati con Mepolizumab per un periodo minimo di 12 mesi.

In particolare, sono stati considerati i seguenti:

- Conta degli eosinofili nel sangue periferico;
- Livelli di frazione di ossido nitrico esalato (FeNO);
- Punteggio dell'Asthma Control Test (ACT);
- Numero annuale di riacutizzazioni;
- Utilizzo di corticosteroidi orali (OCS);
- Parametri spirometrici, in particolare FEV₁, FVC e indice di Tiffeneau (FEV₁/FVC);
- Livelli sierici di YKL-40.

Dal punto di vista della funzionalità respiratoria, sono stati analizzati i principali parametri spirometrici, nello specifico il FEV₁, la FVC e l'indice di Tiffeneau (FEV₁/FVC), al fine di ottenere una valutazione complessiva dell'eventuale variazione del quadro ostruttivo nel corso del trattamento. La spirometria è stata eseguita in tre manovre consecutive, in conformità con le linee guida della Società Respiratoria

Europea⁶⁴, utilizzando uno spirometro Medi-Soft (Medi-Soft, Sorinnes, Belgio). Entrambe le misurazioni del FeNO (bronchiale e alveolare) sono state eseguite utilizzando HypAir FeNO (Medi-Soft, Belgio, Sorinnes) a una portata standard di 50 ml/s per il FeNO bronchiale e a portate crescenti di 50 ml/s, 100 ml/s e 150 ml/s per il FeNO alveolare, secondo le linee guida del produttore e dell'American Thoracic Society⁶⁵.

Il controllo clinico dell'asma è stato invece valutato attraverso l'Asthma Control Test (ACT), un questionario utilizzato per la valutazione del controllo dei sintomi e dell'impatto della malattia sulla vita quotidiana del paziente.

Infine, sono stati misurati i livelli sierici di YKL-40, misurati su campioni di sangue periferico prelevati al momento dell'inizio della terapia e dopo 12 mesi di trattamento. La misurazione è stata effettuata mediante metodica immunoenzimatica.

3.3 ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata eseguita confrontando i principali parametri clinici, funzionali e laboratoristici rilevati al basale e dopo 12 mesi di trattamento con Mepolizumab.

Le variabili continue sono state espresse come media \pm deviazione standard (DS) o come mediana con il range a seconda della tipologia di distribuzione. Per valutare le differenze tra i valori registrati prima e dopo il trattamento è stato utilizzato il test t di Student per dati appaiati, considerando ciascun paziente come proprio controllo.

Il livello di significatività statistica è stato fissato a $p < 0,05$. I risultati sono stati riportati in forma tabellare e grafica per evidenziare le variazioni osservate durante il periodo di follow-up. Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software Jamovi®, impiegato per l'elaborazione dei dati e l'esecuzione dei test statistici.

4. RISULTATI

Sono stati inclusi nello studio 19 pazienti affetti da asma grave eosinofila trattati con mepolizumab per un periodo di almeno 12 mesi. La popolazione è composta da 10 donne (52,6%) e 9 uomini (47,4%). L'età media è 57.8 ± 6.48 con un range tra 43 a 68 anni. Al momento dell'inizio del trattamento con mepolizumab i pazienti presentavano elevati livelli di eosinofili ematici (750 ± 470 cellule/ μ L), valori aumentati di FeNO (62,0 (17,0–230)), un controllo non ottimale della malattia (ACT 19,0 (9,00–25,0)) e una funzionalità respiratoria moderatamente compromessa (FEV1 $73,1 \pm 24,0$ % del predetto). Le principali caratteristiche cliniche, funzionali e laboratoristiche della popolazione al basale sono riportate nella Tabella 1.

Variabile	Unità	Descrittiva	Metodo descrittivo
Età	anni	57.8 ± 6.48	media \pm DS
Sesso femminile	n (%)	10 (52.6%)	frequenza
Sesso maschile	n (%)	9 (47.4%)	frequenza
Eosinofili circolanti (baseline)	cellule/ μ L	750 ± 470	media \pm DS
FEV1 (baseline)	% del teorico	73.1 ± 24.0	media \pm DS
FVC (baseline)	% del teorico	90.9 ± 22.1	media \pm DS
Indice di Tiffeneau (baseline)	%	73.6 ± 13.1	media \pm DS
FeNO (baseline)	ppb	62.0 (17.0–230)	mediana (min–max)
Corticosteroide orale (baseline)	mg/die	12.5 (0.00–25.0)	mediana (min–max)
Riacutizzazioni (baseline)	n/anno	3.00 (0.00–9.00)	mediana (min–max)
Asthma Control Test (baseline)	punteggio	19.0 (9.00–25.0)	mediana (min–max)
IL-4 (baseline)	pg/mL	0.00 (0.00–0.00)	mediana (min–max)
IL-5 (baseline)	pg/mL	0.00 (0.00–0.00)	mediana (min–max)
IL-13 (baseline)	pg/mL	0.00 (0.00–0.00)	mediana (min–max)
YKL-40 (baseline)	ng/mL	49.1 ± 20.4	media \pm DS

Tabella 1: Caratteristiche cliniche, funzionali e laboratoristiche dei pazienti al baseline. I dati sono espressi come media \pm deviazione standard o mediana con il range a seconda della tipologia di distribuzione.

Tabella 2: Esiti clinici e funzionali al baseline e a 12 mesi.

Outcome	Unità	Baseline	12 mesi	P value
Eosinofili circolanti	cellule/ μ L	750 \pm 470	98.5 \pm 53.2	<0,001
FEV1	% del teorico	73.1 \pm 24.0	81.3 \pm 18.2	0,113
FVC	% del teorico	90.9 \pm 22.1	94.1 \pm 15.7	0,458
Indice di Tiffeneau	%	73.6 \pm 13.1	83.4 \pm 10.1	<0,001
FeNO	ppb	62.0 (17.0–230)	37.1 (14.0–156)	0,041
Corticosteroide orale	mg/die	12.5 (0.00–25.0)	0.00 (0.00–25.0)	<0,001
Riacutizzazioni	n/anno	3.00 (0.00–9.00)	0.00 (0.00–8.00)	<0,001
Asthma Control Test	punteggio	19.0 (9.00–25.0)	24.0 (13.0–25.0)	<0,001

Nel corso del follow-up è stata osservata una marcata riduzione della conta degli eosinofili nel sangue periferico. Il numero medio di eosinofili è passato da 750 \pm 470 cellule/ μ L al basale a 98,5 \pm 53,2 cellule/ μ L al follow-up, evidenziando una differenza statisticamente significativa ($p < 0,001$).

Parallelamente si è osservato un miglioramento del controllo clinico della malattia. Il punteggio medio dell'Asthma Control Test (ACT) è aumentato da 19,0 (9,00–25,0) a 24,0 (13,0–25,0) punti dopo 12 mesi di trattamento, con una differenza statisticamente significativa ($p < 0,001$). Tale dato indica un miglior controllo dei sintomi e una riduzione dell'impatto della malattia nella vita quotidiana dei pazienti. L'andamento di questo parametro al baseline e a 12 mesi insieme all'andamento degli eosinofili ematici è illustrato graficamente nella Figura 3.

Anche il numero medio annuale di riacutizzazioni ha mostrato una riduzione significativa nel corso del periodo di osservazione. In particolare, il valore mediano è passato da 3,00 (0,00–9,00) episodi all'anno prima dell'inizio della terapia a 0,00 (0,00–8,00) episodi all'anno dopo 12 mesi di trattamento ($p < 0,001$).

Per quanto riguarda l'utilizzo di corticosteroidi orali, è stata osservata una significativa riduzione del dosaggio medio giornaliero. La dose di prednisone è diminuita da 12,5 (0,00–25,0) mg/die al basale a 0,00 (0,00–25,0) mg/die dopo 12 mesi di terapia ($p < 0,001$), evidenziando un importante effetto di risparmio steroideo associato al trattamento con mepolizumab.

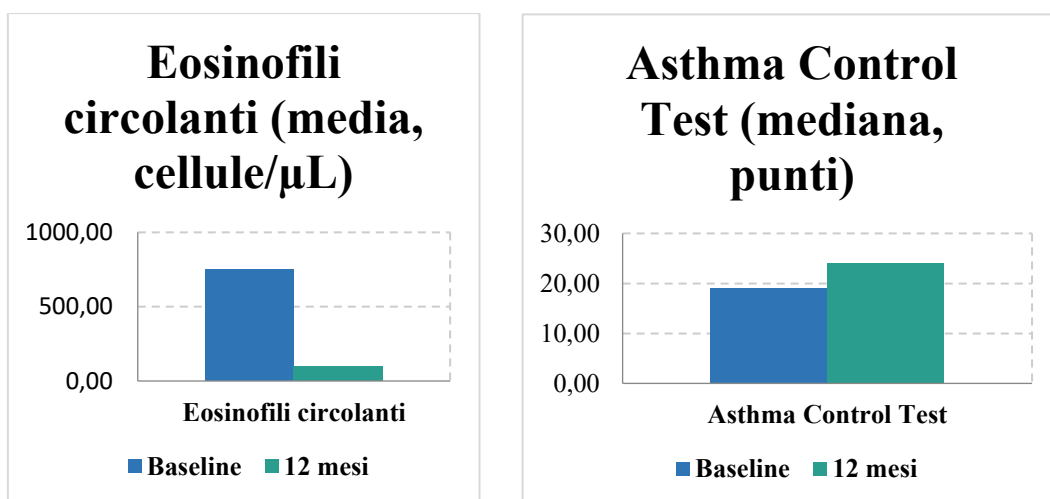


Figura 3: Andamento di eosinofili e ACT (Asthma Control Test) al baseline e dopo 12 mesi di somministrazione di Mepolizumab.

L'analisi dei biomarcatori dell'infiammazione ha evidenziato una riduzione dei livelli di frazione di ossido nitrico esalato (FeNO), che sono passati da 62,0 (17,0–230) ppb a 37,1 (14,0–156) ppb. Tale variazione è risultata statisticamente significativa ($p = 0,041$).

Dal punto di vista funzionale, il valore medio del FEV₁ (% del predetto) è aumentato da $73,1 \pm 24,0\%$ a $81,3 \pm 18,2\%$ dopo 12 mesi di trattamento. Tuttavia, questa variazione non ha raggiunto la significatività statistica ($p = 0,113$). Analogamente, non sono state osservate differenze significative nei valori di FVC (% del predetto), che sono passati da $90,9 \pm 22,1\%$ a $94,1 \pm 15,7$, $p = 0,458$. Al contrario, l'indice di Tiffeneau (FEV₁/FVC) ha mostrato un incremento significativo, passando da $73,7 \pm 13,1\%$ al basale a $83,4 \pm 10,1\%$ dopo 12 mesi di trattamento ($p < 0,001$). Le differenze osservate tra i valori registrati al basale e al follow-up sono riportate nella Tabella 2 e nella Tabella 3.

Tabella 3: Biomarcatori sierici: baseline vs 12 mesi.

Outcome	Unità	Baseline	12 mesi	p
IL-4	pg/mL	0.00 (0.00–0.00)	0.00 (0.00–0.00)	—
IL-5	pg/mL	0.00 (0.00–0.00)	9.98 (0.00–79.8)	<0,001
IL-13	pg/mL	0.00 (0.00–0.00)	0.00 (0.00–0.00)	—
YKL-40	ng/mL	49.1 ± 20.4	40.9 ± 17.3	0,031

L'analisi principale dello studio, focalizzata sui livelli sierici di YKL-40, ha mostrato una riduzione statisticamente significativa dopo 12 mesi di trattamento con mepolizumab. In particolare, i valori medi sono diminuiti da $49,1 \pm 20,4$ ng/mL al basale a $40,9 \pm 17,3$ ng/mL al follow-up ($p = 0,031$).

Il confronto tra le due misurazioni mediante test t di Student per dati appaiati ha confermato la significatività della variazione osservata ($t = 2,346$; $df = 18$). La distribuzione dei valori individuali e la variazione dei livelli sierici di YKL-40 tra baseline e follow-up sono rappresentate nella Figura 4.

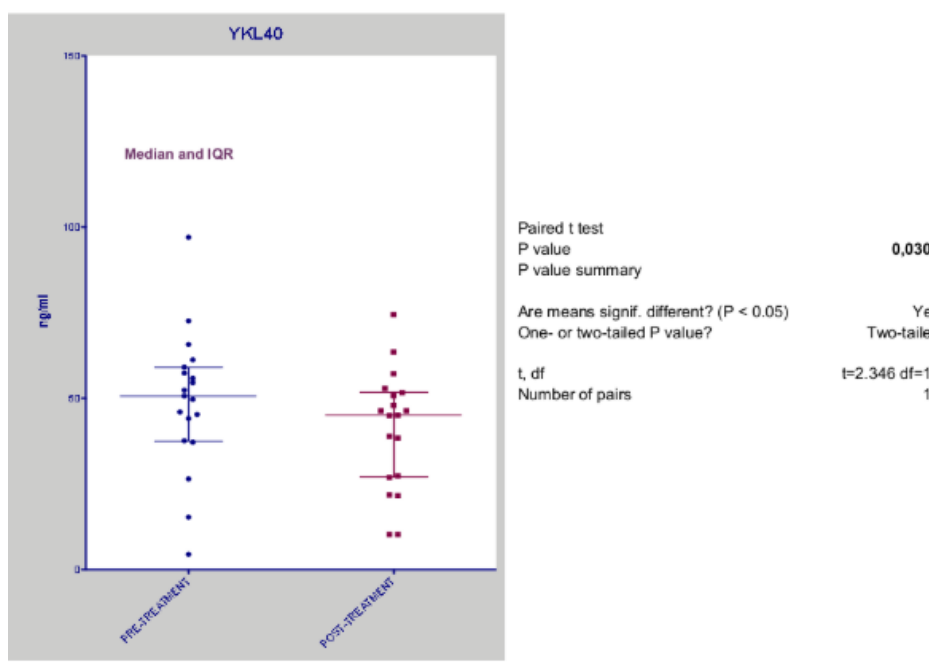


Figura 4: La variazione di YKL-40 prima e dopo il trattamento

È stata inoltre eseguita un'analisi di regressione lineare per valutare se vi fosse una correlazione fra l'andamento dell'FVC e le concentrazioni di YKL-40. L'analisi ha evidenziato che i pazienti con valori basali più bassi di FVC presentavano una maggiore riduzione dei livelli di YKL-40 durante il follow-up (figura 5).

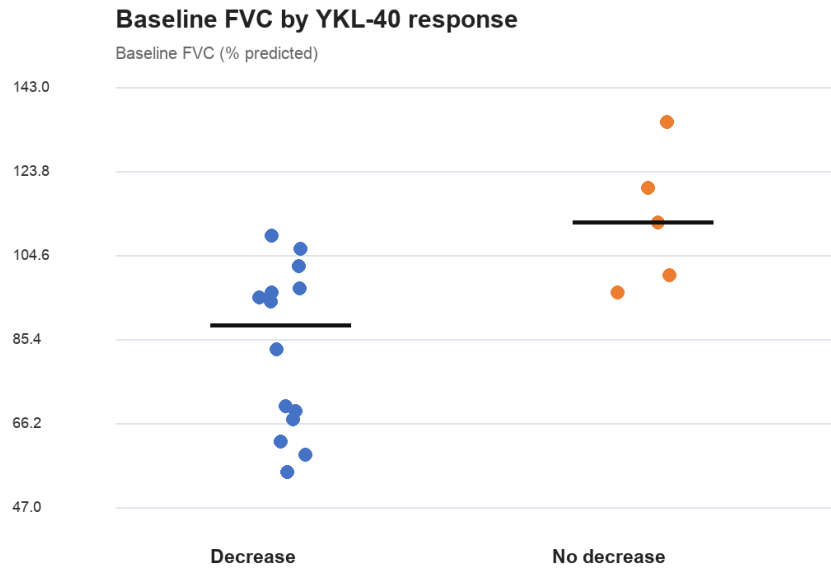


Figura 5: Baseline FVC according to YKL-40 response. Horizontal bars indicate medians.

5. DISCUSSIONE

Nel presente studio, il trattamento con Mepolizumab per 12 mesi ha determinato un significativo miglioramento del controllo della malattia e dei dati laboratoristico-funzionali nei pazienti affetti da asma grave eosinofila.

In particolare, è stata osservata una marcata riduzione della conta degli eosinofili, passata da 750 ± 470 cellule/ μ L a $98,5 \pm 53,2$ cellule/ μ L ($p < 0,001$), insieme ad una riduzione dei livelli di FeNO, diminuiti da 62,0 (17,0 – 230) a 37,1 (14,0 - 156) ppb, $p = 0,041$. Entrambi i parametri sono considerati marker rilevanti dell'inflammatione di tipo 2 e il loro andamento risulta coerente con il meccanismo d'azione del farmaco. In particolare, la riduzione dei livelli di FeNO osservata nel presente studio appare coerente con una diminuzione globale dell'attività infiammatoria di tipo 2. Nonostante il farmaco non agisca direttamente sulle vie coinvolte nella produzione di ossido nitrico, la soppressione dell'inflammatione eosinofila può contribuire indirettamente alla riduzione dei livelli di FeNO, riducendo l'induzione di NO sintasi, riflettendo un miglior controllo dell'inflammatione delle vie aeree.

Il dato sulla conta di eosinofili conferma invece in maniera più diretta il meccanismo d'azione del mepolizumab, che attraverso il blocco dell'IL-5 determina una riduzione della sopravvivenza e del reclutamento degli eosinofili.

Parallelamente, è stata osservata una riduzione significativa del numero annuale di riacutizzazioni (da 3,00 (0,00 – 9,00) a 0,00 (0,00 – 8,00) episodi/anno, $p < 0,001$) e del fabbisogno di corticosteroidi orali (da 12,5 (0,00 – 25,0) mg/die a 0,00 (0,00 – 25,00) mg/die, $p < 0,001$) con conseguente miglioramento della qualità di vita dei pazienti e potenziale riduzione dei costi sanitari correlati alla gestione della malattia. Questi risultati si sono inoltre associati a un miglioramento del punteggio dell'Asthma Control Test (ACT), indicativo di un migliore controllo clinico dell'asma (da 19,0 (9,00 – 25,0) a 24,0 (13,0 – 25,0), $p < 0,001$). In particolare, a seguito della somministrazione del farmaco, in media i pazienti sono passati da uno stato di mancato controllo ($ACT < 20$) ad uno stato di controllo, raggiungendo quasi la MCID (Minimal Clinically Important Difference) di circa 5 punti (4,6).

Nel complesso, questi dati confermano l'efficacia del mepolizumab nei pazienti con asma grave eosinofila e risultano in linea con quanto riportato in letteratura.

In particolare, tra questi, lo studio DREAM, trial multicentrico randomizzato controllato con placebo, ha dimostrato che il trattamento con mepolizumab è in grado di ridurre significativamente il numero di esacerbazioni asmatiche che richiedono l'impiego di corticosteroidi sistemici, accessi in pronto soccorso o ricoveri ospedalieri⁶⁶. Successivamente, lo studio MENSA ha confermato tali evidenze, mostrando inoltre come i benefici clinici del farmaco siano indipendenti dal peso corporeo e dall'indice di massa corporea (BMI) dei pazienti⁶⁷.

Anche la riduzione dell'utilizzo di corticosteroidi orali osservata nella presente statistica è coerente con i risultati dello studio SIRIUS, che ha documentato una riduzione del 50% della dose di glucocorticoidi nei pazienti trattati con mepolizumab rispetto al gruppo placebo⁶⁸. Questo effetto "steroid-sparing" rappresenta uno degli aspetti clinici più rilevanti della terapia biologica, in quanto consente di limitare gli effetti collaterali legati all'uso cronico dei corticosteroidi sistemici.

Per quanto riguarda la funzionalità respiratoria, nel presente studio è stato osservato un incremento del FEV₁ (% del predetto), passato da 73,1% a 81,3% dopo 12 mesi di trattamento. Tale variazione però, non ha raggiunto la significatività statistica ($p = 0,113$). Questo risultato potrebbe essere legato alla limitata numerosità del campione dello studio oppure alla presenza di modificazioni strutturali irreversibili delle vie aeree in pazienti con asma grave di lunga durata. È inoltre noto che i miglioramenti della funzione respiratoria nei pazienti trattati con farmaci biologici possono essere meno evidenti rispetto agli effetti osservati su esacerbazioni, controllo clinico e infiammazione eosinofila. L'assenza di una significatività statistica per il FEV₁ contrasta con il miglioramento osservato negli altri parametri clinici e infiammatori. Questo dato suggerisce che la risposta al trattamento biologico possa manifestarsi inizialmente soprattutto attraverso la riduzione dell'infiammazione eosinofila e delle riacutizzazioni, mentre il recupero funzionale delle vie aeree può essere più lento o limitato dalla presenza di alterazioni strutturali consolidate.

L'aspetto centrale del presente studio riguarda la valutazione della proteina YKL-40 come potenziale biomcatore di risposta biologica al trattamento. Dopo 12 mesi di terapia con Mepolizumab, i livelli sierici di YKL-40 si sono ridotti significativamente, passando da $49,1 \pm 20,4$ ng/mL a $40,9 \pm 17,3$ ng/mL ($p = 0,031$). Tale variazione corrisponde a una riduzione di circa il 17% rispetto ai valori basali.

Considerando il ruolo di YKL-40 nei processi di infiammazione e rimodellamento delle vie aeree, tale riduzione potrebbe suggerire che il blocco dell'asse IL-5 influenzi non solo l'infiammazione eosinofila, ma anche meccanismi coinvolti nelle modificazioni strutturali bronchiali. Questa ipotesi trova ulteriore supporto nei risultati dello studio MESILICO che ha evidenziato attraverso biopsie bronchiali gli effetti del trattamento con mepolizumab in pazienti affetti da asma grave eosinofila. Dopo 12 mesi di terapia, gli autori hanno osservato una riduzione del rimodellamento delle vie aeree associata a un miglioramento clinico della malattia, suggerendo un possibile effetto "disease-modifying" del farmaco⁶⁹.

I risultati del presente studio risultano coerenti con tali osservazioni e suggeriscono che la riduzione dei livelli sierici di YKL-40 possa riflettere, almeno in parte, una diminuzione dei processi di rimodellamento bronchiale⁴². Nel complesso, i risultati ottenuti suggeriscono che YKL-40 possa rappresentare un biomcatore complementare ai tradizionali indicatori dell'infiammazione di tipo 2, come eosinofili ematici e FeNO. Se confermati da studi prospettici su casistiche piú ampie, questi dati potrebbero contribuire a rendere piú precisa la scelta dei pazienti da avviare a terapia biologica e a migliorare il monitoraggio della risposta clinica nel tempo. Nel complesso, i risultati ottenuti supportano l'efficacia di mepolizumab nell'asma grave eosinofila e suggeriscono un possibile ruolo aggiuntivo di YKL-40 come biomcatore di risposta.

Un ulteriore risultato di interesse emerso dalla nostra analisi è l'associazione osservata tra la funzione respiratoria basale e la variazione dei livelli sierici di YKL-40 dopo trattamento con mepolizumab. In particolare, i pazienti con valori basali piú bassi di FVC hanno mostrato una maggiore riduzione di YKL-40 nel corso della terapia (figura 5).

Tale osservazione può essere interpretata in diversi modi. Da un punto di vista statistico, non si può escludere un fenomeno di regressione verso la media o un maggiore margine di miglioramento nei soggetti con compromissione funzionale più marcata.

Tuttavia, i pazienti con una maggiore limitazione ventilatoria potrebbero presentare una più intensa attività dei processi infiammatori eosinofili e di rimodellamento delle vie aeree, con conseguente aumento dell'espressione di biomarcatori coinvolti nel danno tissutale, come YKL-40. La soppressione dell'infiammazione mediata da IL-5 indotta dal mepolizumab potrebbe quindi determinare una riduzione più marcata di questo biomarcatore nei soggetti in cui una quota rilevante delle alterazioni strutturali risulta ancora potenzialmente reversibile.

D'altra parte, se il danno strutturale fosse prevalentemente legato a fenomeni fibrotici irreversibili, ci si attenderebbe una minore risposta al trattamento. Pertanto, l'associazione osservata potrebbe suggerire che, almeno in una parte dei pazienti, la compromissione funzionale sia sostenuta da processi infiammatori attivi suscettibili di modulazione terapeutica piuttosto che da un rimodellamento bronchiale completamente stabilizzato.

Limiti dello studio

Il presente studio presenta alcune limitazioni che devono essere considerate nell'interpretazione dei risultati. In primo luogo, il disegno retrospettivo espone inevitabilmente a possibili bias di selezione e di raccolta dei dati, legati alla natura non controllata e alla dipendenza dalla completezza delle informazioni presenti nelle cartelle cliniche.

Un ulteriore limite è rappresentato dalla ridotta numerosità del campione, costituito da soli 19 pazienti, che potrebbe aver ridotto la potenza statistica dell'analisi e impedito l'identificazione di ulteriori associazioni significative. Inoltre, l'assenza di un gruppo di controllo non permette di escludere completamente che alcune delle variazioni osservate possano essere influenzate da fattori confondenti o dall'evoluzione naturale della patologia, rendendo l'interpretazione dei risultati meno robusta dal punto di vista causale.

Infine, la valutazione di YKL-40 è stata effettuata esclusivamente su campioni sierici, senza un confronto diretto con misure più specifiche del rimodellamento bronchiale, come valutazioni istologiche o radiologiche. Questo limita la possibilità di stabilire un legame diretto tra variazioni del biomarcatore e modificazioni strutturali delle vie aeree.

Implicazioni future

Saranno necessari studi prospettici multicentrici condotti su popolazioni più ampie ed eterogenee per confermare i risultati osservati e chiarire meglio il ruolo di YKL-40 come possibile biomarcatore di risposta alla terapia anti-IL-5. In particolare, l'ampliamento della casistica permetterebbe non solo di aumentare la solidità statistica delle analisi, ma anche di valutare in modo più accurato eventuali sottogruppi di pazienti che potrebbero rispondere in maniera differente al trattamento con mepolizumab.

In particolare, sarebbe interessante associare il monitoraggio dei livelli sierici di YKL-40 a valutazioni dirette del rimodellamento delle vie aeree mediante tecniche istologiche, come biopsie bronchiali, al fine di verificare se le variazioni del biomarcatore riflettano effettivamente le modificazioni strutturali osservate a livello tissutale. Tale approccio potrebbe contribuire a confermare statisticamente YKL-40 come marcatore non invasivo di rimodellamento bronchiale e di risposta biologica al trattamento con mepolizumab. Potrebbe, inoltre, avere una valenza clinica rilevante nella gestione dell'asma grave, sia in termini di stratificazione dei pazienti candidati a terapia biologica, sia nel monitoraggio dell'efficacia del trattamento nel tempo.

6. CONCLUSIONI

Il presente studio ha valutato gli effetti del trattamento con Mepolizumab in una coorte di pazienti affetti da asma grave eosinofila seguiti nella pratica clinica reale. Dopo 12 mesi di terapia è stato osservato un significativo miglioramento del controllo della malattia, documentato dalla riduzione della conta degli eosinofili ematici, dei livelli di FeNO, del numero di riacutizzazioni e del fabbisogno di corticosteroidi orali, associato a un incremento del punteggio dell'Asthma Control Test (ACT).

Un aspetto di particolare interesse è rappresentato dalla riduzione significativa dei livelli sierici di YKL-40 osservata dopo il trattamento. Considerando il ruolo attribuito a questa proteina nei processi di infiammazione e rimodellamento bronchiale, tale risultato suggerisce un possibile coinvolgimento del mepolizumab non solo nel controllo dell'infiammazione eosinofila, ma anche nella modulazione dei meccanismi responsabili delle alterazioni strutturali delle vie aeree.

Sebbene siano necessari ulteriori studi prospettici e multicentrici per confermare questi risultati, i dati ottenuti supportano il potenziale utilizzo della YKL-40 come biomarcatore complementare nella valutazione della risposta biologica al trattamento nei pazienti con asma grave eosinofila. L'identificazione di biomarcatori affidabili potrebbe contribuire a una sempre più accurata personalizzazione delle strategie terapeutiche, in linea con i principi della medicina di precisione.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Trevor, J. L. & Chipps, B. E. Severe Asthma in Primary Care: Identification and Management. *American Journal of Medicine* **131**, 484–491 (2018).
2. Lambrecht, B. N., Hammad, H. & Fahy, J. V. The Cytokines of Asthma. *Immunity* **50**, 975–991 (2019).
3. Pelaia, C. *et al.* Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. *Front. Physiol.* **10**, (2019).
4. Boonpiyathad, T., Sözen, Z. C., Satitsuksanoa, P. & Akdis, C. A. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin. Immunol.* **46**, (2019).
5. Habib, N., Pasha, M. A. & Tang, D. D. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. *Cells* **11**, (2022).
6. Saglani, S. & Menzie-Gow, A. N. Approaches to asthma diagnosis in children and adults. *Front. Pediatr.* **7**, (2019).
7. Louis, R. *et al.* European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults. *Eur. Respir. J.* **60**, (2022).
8. Selvanathan, J. *et al.* Performance Characteristics of Spirometry With Negative Bronchodilator Response and Methacholine Challenge Testing and Implications for Asthma Diagnosis. *Chest* **158**, 479–490 (2020).
9. Bateman, E. D. *et al.* Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur. Respir. J.* **31**, 143–178 (2008).
10. Chung, K. F. *et al.* International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* **43**, 343–373 (2014).
11. Sears, M. R. Trends in the prevalence of asthma. *Chest* **145**, 219–225 (2014).
12. O’Byrne, P. M. *et al.* The poorly explored impact of uncontrolled asthma. *Chest* **143**, 511–523 (2013).
13. Goldbeck, L., Koffmane, K., Lecheler, J., Thiessen, K. & Fegert, J. M. Disease severity, mental health, and quality of life of children and adolescents with asthma. *Pediatr. Pulmonol.* **42**, 15–22 (2007).
14. Chipps, B. E. *et al.* Key findings and clinical implications from the Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **130**, (2012).

15. Savin, I. A., Zenkova, M. A. & Sen'kova, A. V. Bronchial Asthma, Airway Remodeling and Lung Fibrosis as Successive Steps of One Process. *Int. J. Mol. Sci.* **24**, (2023).
16. Varricchi, G. *et al.* Biologics and airway remodeling in severe asthma. *Allergy* **77**, 3538–3552 (2022).
17. Kuruvilla, M. E., Lee, F. E. H. & Lee, G. B. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **56**, 219–233 (2019).
18. Tyler, S. R. & Bunyavanich, S. Leveraging -omics for asthma endotyping. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **144**, 13–23 (2019).
19. Lee, Y., Quoc, Q. L. & Park, H. S. Biomarkers for Severe Asthma: Lessons From Longitudinal Cohort Studies. *Allergy Asthma Immunol. Res.* **13**, 375–389 (2021).
20. Meulmeester, F. L. *et al.* Inflammatory and clinical risk factors for asthma attacks (ORACLE2): a patient-level meta-analysis of control groups of 22 randomised trials. *Lancet Respir. Med.* **13**, 505–516 (2025).
21. Heaney, L. G. *et al.* Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort. *Chest* **160**, 814–830 (2021).
22. Fahy, J. V. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. *Nat. Rev. Immunol.* **15**, 57–65 (2015).
23. Kyriakopoulos, C., Gogali, A., Bartziokas, K. & Kostikas, K. Identification and treatment of T2-low asthma in the era of biologics. *ERJ Open Res.* **7**, (2021).
24. Peri, F. *et al.* T2-Low Asthma: A Discussed but Still Orphan Disease. *Biomedicines* **11**, (2023).
25. Samitas, K., Zervas, E. & Gaga, M. T2-low asthma: current approach to diagnosis and therapy. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **23**, 48–55 (2017).
26. Adachi, T. & Alam, R. The mechanism of IL-5 signal transduction. *Am. J. Physiol.* **275**, (1998).
27. Lambrecht, B. N. & Hammad, H. The immunology of asthma. *Nat. Immunol.* **16**, 45–56 (2015).
28. Greenfeder, S., Umland, S. P., Cuss, F. M., Chapman, R. W. & Egan, R. W. Th2 cytokines and asthma. The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease. *Respir. Res.* **2**, 71–79 (2001).

29. King, T. T. *et al.* Characterization of a murine model of allergic pulmonary inflammation. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **105**, 83–90 (1994).
30. Mauser, P. J. *et al.* Effects of an antibody to interleukin-5 in a monkey model of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **152**, 467–472 (1995).
31. Bagnasco, D. *et al.* The North-Western Italian experience with anti IL-5 therapy and comparison with regulatory trials. *World Allergy Organization Journal* **11**, (2018).
32. Ma, J. *et al.* The clinical and pathological histology efficacy of biological therapy for severe asthma with a phenotype of type 2 inflammation - systematic review. *Front. Immunol.* **16**, (2025).
33. Menzies-Gow, A. *et al.* Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir. Med.* **11**, 425–438 (2023).
34. Varricchi, G. *et al.* Mepolizumab in the management of severe eosinophilic asthma in adults: current evidence and practical experience. *Ther. Adv. Respir. Dis.* **11**, 40–45 (2017).
35. Hart, T. K. *et al.* Preclinical efficacy and safety of mepolizumab (SB-240563), a humanized monoclonal antibody to IL-5, in cynomolgus monkeys. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **108**, 250–257 (2001).
36. Miyokawa, R. *et al.* Self-Administered Mepolizumab in the Management of Severe Asthma: Usability and Patient Acceptance. *Patient Prefer. Adherence* **14**, 1669–1682 (2020).
37. Haldar, P. *et al.* Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* **360**, 973–984 (2009).
38. Nair, P. *et al.* Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N. Engl. J. Med.* **360**, 985–993 (2009).
39. Pavord, I. D. *et al.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* **380**, 651–659 (2012).
40. Bel, E. H. *et al.* Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* **371**, 1189–1197 (2014).
41. Ortega, H. G. *et al.* Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* **371**, 1198–1207 (2014).

42. Domvri, K. *et al.* Effect of mepolizumab in airway remodeling in patients with late-onset severe asthma with an eosinophilic phenotype. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **155**, 425–435 (2025).
43. Guida, G. *et al.* Critical evaluation of asthma biomarkers in clinical practice. *Front. Med. (Lausanne)*. **9**, (2022).
44. Fitzpatrick, A. M. Biomarkers of asthma and allergic airway diseases. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* **115**, 335–340 (2015).
45. Choudhuri, S. *et al.* A repertoire of biomarkers helps in detection and assessment of therapeutic response in epithelial ovarian cancer. *Mol. Cell. Biochem.* **386**, 259–269 (2014).
46. Zhao, T., Su, Z., Li, Y., Zhang, X. & You, Q. Chitinase-3 like-protein-1 function and its role in diseases. *Signal Transduct. Target. Ther.* **5**, (2020).
47. Tong, X. *et al.* The YKL-40 protein is a potential biomarker for COPD: a meta-analysis and systematic review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* **13**, 409–418 (2018).
48. YKL-40, a mammalian member of the chitinase family, is a matrix protein of specific granules in human neutrophils - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9686683/>.
49. Dela Cruz, C. S. *et al.* Chitinase 3-like-1 Promotes Streptococcus pneumoniae Killing and Augments Host Tolerance to Lung Antibacterial Responses. *Cell Host Microbe* **12**, 34–46 (2012).
50. Lee, C. M. *et al.* IL-13R α 2 uses TMEM219 in chitinase 3-like-1-induced signalling and effector responses. *Nat. Commun.* **7**, (2016).
51. Buisson, A. *et al.* Faecal chitinase 3-like 1 is a reliable marker as accurate as faecal calprotectin in detecting endoscopic activity in adult patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **43**, 1069–1079 (2016).
52. Hogdall, E. V. S. *et al.* Stability of YKL-40 concentration in blood samples. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **60**, 247–252 (2000).
53. Llorens, F. *et al.* YKL-40 in the brain and cerebrospinal fluid of neurodegenerative dementias. *Mol. Neurodegener.* **12**, (2017).
54. Blazevic, N. *et al.* YKL-40 as a biomarker in various inflammatory diseases: A review. *Biochem. Med. (Zagreb)*. **34**, (2024).

55. Pan, R. *et al.* Diagnostic value of YKL-40 for patients with asthma: A meta-analysis. *Allergy Asthma Proc.* **42**, E167–E173 (2021).
56. Yildiz, H., Alp, H. H., Sünnetçioğlu, A., Ekin, S. & Mermit Çilingir, B. Evaluation serum levels of YKL-40, Periostin, and some inflammatory cytokines together with IL-37, a new anti-inflammatory cytokine, in patients with stable and exacerbated asthma. *Heart and Lung* **50**, 177–183 (2021).
57. Wang, L. *et al.* Adenovirus vector-mediated YKL-40 shRNA attenuates eosinophil airway inflammation in a murine asthmatic model. *Gene Ther.* **28**, 177–185 (2021).
58. Bara, I. *et al.* Role of YKL-40 in bronchial smooth muscle remodeling in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **185**, 715–722 (2012).
59. Tang, H. *et al.* YKL-40 induces IL-8 expression from bronchial epithelium via MAPK (JNK and ERK) and NF- κ B pathways, causing bronchial smooth muscle proliferation and migration. *J. Immunol.* **190**, 438–446 (2013).
60. Létuvé, S. *et al.* YKL-40 is elevated in patients with chronic obstructive pulmonary disease and activates alveolar macrophages. *J. Immunol.* **181**, 5167–5173 (2008).
61. Zhu, Z. *et al.* Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation. *Science* **304**, 1678–1682 (2004).
62. Guo, L. *et al.* Mechanistic studies on the role of CHI3L1 in eosinophilic inflammation in chronic sinusitis. *Front. Immunol.* **16**, (2025).
63. Moffa, A. *et al.* Clinical Evidence of the Use of Mepolizumab in the Treatment of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: A Prospective Observational Study. *Healthcare* **13**, 419 (2025).
64. Graham, B. L. *et al.* Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **200**, E70–E88 (2019).
65. Dweik, R. A. *et al.* An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **184**, 602 (2011).
66. Pavord, I. D. *et al.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* **380**, 651–659 (2012).
67. Albers, F. C. *et al.* Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA. *Respir. Res.* **20**, (2019).

68. Bel, E. H. *et al.* Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* **371**, 1189–1197 (2014).
69. Domvri, K. *et al.* Effect of Mepolizumab on airways remodeling in patients with late-onset severe eosinophilic asthma and fixed obstruction (preliminary data of the MESILICO study). in (2023). doi:10.1183/13993003.congress-2023.oa3152.

8. RINGRAZIAMENTI

Ci tengo a ringraziare tutte le persone che, in modo diverso, mi hanno accompagnata durante il mio percorso universitario e nella realizzazione di questa tesi.

Un ringraziamento particolare va al mio relatore e alla mia correlatrice, per la disponibilità, la guida e il supporto offerti durante la stesura di questo lavoro, e per avermi accompagnata in tutte le fasi del progetto.

Ringrazio la mia famiglia per il sostegno, la fiducia e la presenza durante tutto il mio percorso universitario. Il loro supporto è stato fondamentale per affrontare con serenità questo cammino.

Un grazie va anche a tutte le persone che mi sono state vicine in questi anni, amici e compagni di percorso, che con la loro presenza hanno reso l'università più leggera. Questo traguardo rappresenta la conclusione di un percorso importante, che non avrei potuto affrontare senza il supporto di tutti voi.