



Terapia anti IL-4/IL-13: revolução no tratamento da asma, dermatite atópica e rinossinusite crônica com polipose nasossinusal?

Anti IL4/IL-13 therapy: a revolution in the treatment of asthma, atopic dermatitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyps?

L. Karla Arruda, MD, PhD¹; Lucas Brom, MD¹; Thais Nociti Mendonça, MD¹; Janaina Michelle Lima Melo, MD, PhD¹

A imunidade de um hospedeiro inclui o sistema não-específico de imunidade inata, e o sistema específico de imunidade adaptativa. Células linfoides inatas (*innate lymphoid cells*, ILCs) são células do sistema imune inato caracterizadas por sua morfologia linfóide e ausência de marcadores de superfície para linhagens de linfócitos, não possuindo receptores de células T ou B. Estas células são capazes de fazer respostas efectoras robustas com produção de citocinas nas fases iniciais de uma infecção, e frequentemente contribuem para a resolução desta infecção. Linfócitos T CD4⁺ respondem de maneira antígeno-específica a agentes infecciosos, e podem liberar o mesmo grupo de citocinas que são produzidas pelas ILCs¹.

Doenças alérgicas são caracterizadas por eosinofilia tecidual, hipersecreção de muco, produção de IgE, ativação de mastócitos e de células Th2. A produção de citocinas incluindo IL-4, IL-5, IL-13, e IL-9 tem sido atribuída principalmente a células Th2 CD4⁺. Entretanto, a descoberta recente das células linfoides inatas do grupo 2 (ILC2s) em humanos, e achados de modelos experimentais têm desafiado os conceitos convencionais associados à contribuição de células específicas para inflamação do tipo 2 em doenças alérgicas. Os membros do grupo das ILCs são divididos em três subpopulações: ILC1s, ILC2s, e ILC3s. ILC2s produzem citocinas do tipo 2, IL-4, IL-5, e IL-13, após estimulação por citocinas derivadas de células epiteliais (IL-33 e IL-25), mediadores lipídicos (cisteinil leucotrienos e prostaglandina D2), e por membro da família TNF, TL1A, e promovem respostas estruturais e imunológicas nas vias aéreas após exposição a antígeno. Além disso, a função dos ILC2 é influenciada por interações com o *inducible T cell costimulator* (ICOS)/ICOS-ligante (ICOS-L), via contato direto entre células imunes². ILC2s já foram detectadas em sangue de cordão umbilical; amígdalas e pólipos nasais de pacientes com rinossinusite crônica; tecido pulmonar humano; sangue periférico; trato gastrointestinal; pele e lavado broncoalveolar de adultos e crianças com asma³, sugerindo que ILC2s poderiam contribuir para asma, dermatite atópica, rinossinusite crônica e doenças alérgicas gastrointestinais. Além disso, a depleção destas células em modelos animais sugere um papel das mesmas em asma e dermatite atópica⁴.

¹ Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP.

Correspondência para:
L. Karla Arruda
karla@fmrp.usp.br

Alérgenos e vírus são frequentemente associados à indução de doenças alérgicas com subjacente inflamação do tipo 2. Na asma alérgica, exposição a aeroalérgenos em indivíduos sensibilizados mobiliza respostas robustas da imunidade inata e adaptativa nas vias aéreas, estimulando inflamação eosinofílica e ativação e infiltração de células T CD4+ alérgeno-específicas nas vias aéreas. Células T CD4+ alérgeno-específicas são consideradas como tendo papel central na resposta asmática, pelo fato delas reconhecerem especificamente o alérgeno e iniciarem e orquestrarem a resposta inflamatória na asma⁴.

Os requisitos para indução de citocinas em células Th CD4+, para que produzam sua assinatura de citocinas são: estimulação com um membro da família da interleucina 1 (IL-1) e um ativador de proteína *Signal Transducer and Activator of Transcription* (STAT). Para células Th1, o membro da família de IL-1 é a IL-18 e a citocina ativadora de STAT é a IL-12, que ativa STAT4. Para células Th2, o par é IL-33 e IL-2, IL-7 ou *Thymic Stromal Lymphopoietin* (TSLP), todos ativadores de STAT5. E para células Th17, IL-1 β e IL-23, uma ativadora de STAT3. Para as células ILC2, ILCs que expressam GATA-3 e produzem as citocinas do tipo 2 IL-13 e IL-5, a IL-33 é a principal estimuladora, e TSLP pode aumentar a resposta¹.

Classificação da asma e outras doenças alérgicas em fenótipos e endótipos pode melhorar o entendimento e o tratamento destas doenças. A identificação e utilização de biomarcadores, particularmente aqueles ligados a inflamação do tipo 2, pode ser útil para agrupar os pacientes em fenótipos, prever quais os pacientes que se beneficiarão com uma terapia específica, e avaliar a resposta ao tratamento⁵. Biomarcadores estão presentes no escarro, ar exalado e sangue de pacientes com doenças alérgicas. Eles incluem eosinófilos e neutrófilos no escarro, fração exalada do óxido nítrico (FeNO), eosinofilia sanguínea, IgE e periostina. Muitos desses biomarcadores estão associados com inflamação eosinofílica, propagada principalmente por citocinas do tipo 2, como IL-4, IL-5 e IL-13, que são produzidas tanto por células Th2 como por células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2s). Biomarcadores têm sido utilizados em ensaios clínicos recentes de novos agentes biológicos com alvo na inflamação do tipo 2, e podem contribuir para melhor definir a população que irá responder a essas terapias, levando a uma abordagem terapêutica mais personalizada e melhores resultados clínicos^{5,6}. Embora o papel dos biomarcadores ainda não esteja completamente estabelecido, alguns parâmetros tem sido utilizados de forma consistente como marcadores de resposta do tipo 2:

- Eosinofilia sanguínea > 300/mm³ ou μ L (associada com exacerbações graves de asma) ou > 400/mm³ ou μ L;

- Eosinofilia no escarro > 2%;
- Periostina (estimulada por IL-13) > 50 ng/mL;
- FeNO > 30 partes por bilhão ppb;
- Dipeptidil peptidase IV (DPP4) (estimulada por IL-13) – níveis de *cut-off* ainda não estabelecidos^{7,8}.

Novas terapias com alvo na resposta tipo 2 têm sido então utilizadas (Tabela 1). Algumas delas, como o Omalizumabe, anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE (Xolair®), tem sua eficácia e segurança bem estabelecidas no tratamento da asma moderada a grave⁹ e urticária crônica espontânea¹⁰, sendo licenciado para essas indicações internacionalmente e no Brasil. Mais recentemente, dois anticorpos monoclonais anti-IL-5 Mepolizumabe (Nucala®) e Reslizumabe (Cinqair®) também foram licenciados para uso em pacientes com asma grave e fenótipo eosinofílico pelo FDA nos Estados Unidos. Outros agentes terapêuticos estão em fases variáveis de investigação em estudos de fase 2a-2b, e será interessante verificar se os benefícios observados nos estudos iniciais serão replicados em estudos de fase 3¹¹.

Considerando a relevância da resposta tipo 2 em doenças alérgicas, faz sentido prever que o bloqueio simultâneo da ação das citocinas IL-4 e IL-13 possa resultar em sucesso terapêutico nessas doenças. Tanto a IL-4 como a IL-13 se ligam à combinação heterodimérica da cadeia alfa-1 do receptor de IL-13 (IL-13R α 1) e a cadeia alfa do receptor de IL-4 (IL-4R α), o que leva à sinalização de ambas as interleucinas IL-4 e IL-13 (Figura 1A). Estas interações levam à fosforilação de STAT6, com subsequente transcrição dos genes de resposta a IL-4 e IL-13. Bloqueio do IL-4R α com um anticorpo direcionado a este receptor bloquearia os efeitos das duas interleucinas, IL-4 e IL-13 (Figura 1B). A interleucina 4 tem um importante papel na diferenciação em Th2 a partir de células T *naive*. Juntamente com a IL-13, a IL-4 causa a mudança de isotipo em células B para síntese de IgE, e está envolvida no recrutamento de mastócitos. IL-4 também faz regulação positiva da expressão de receptores de alta afinidade para IgE em mastócitos, e de receptores de baixa afinidade para IgE em células B e células mononucleares. IL-4 e IL-13 fazem regulação positiva de moléculas de adesão vasculares em células endoteliais, facilitando a transmigração de eosinófilos, linfócitos T, monócitos e basófilos. IL-13 apresenta 30% de homologia com IL-4 e é secretada por células Th2, ILC2s, mastócitos, basófilos e eosinófilos. Na asma, os efeitos da IL-13 incluem aumento da diferenciação de células produtoras de muco *goblet-cells*, ativação de fibroblastos e remodelamento de vias aéreas, aumento da hiperresponsividade brônquica, e mudança para produção de IgE em células B¹¹.

Tabela 1 - Novas terapias para doenças alérgicas com alvo na resposta tipo 2 em uso clínico ou em fase de ensaios clínicos

Alvo imunológico	Componente	Via de administração
IgE	Omalizumabe	Subcutânea
	Ligelizumabe (QGE-031)	Subcutânea
Células B que expressam IgE em sua membrana (epitopo M1 <i>prime</i>)	Quilizumabe	Subcutânea
Receptor alfa de IL-4 IL-4	Dupilumabe	Subcutânea
	Pitrakinra	Subcutânea
IL-5	Mepolizumabe	Subcutânea
	Reslizumabe	Subcutânea
	Benralizumabe	Subcutânea
IL-13	Tralokinumabe	Subcutânea
	Lebrikizumabe	Subcutânea
<i>Thymic stromal lymphopoietin</i> TSLP	Tezepelumabe (AMG 157)	Intravenosa
JAK1/JAK3	Tofacitinib	Oral
CRTH2	OC000459	Oral
IL-12/IL-23	Ustekinumabe	Subcutânea

Em pacientes com asma moderada e eosinofilia no escarro ou sangue, um anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga ao IL-4R α , dupilumabe (Sanofi-Genzyme e Regeneron Pharmaceuticals, EUA), reduziu exacerbações de asma, aumentou o controle da asma e melhorou a função pulmonar comparado ao placebo, quando beta-2 agonistas de ação prolongada foram descontinuados e as doses de corticosteroide inalatório foram reduzidas e suspensas^{12,13}. Ocorreu também uma redução associada do FeNO, com concentração reduzida de marcadores inflamatórios associados à resposta Th2 como CCL17 (TARC), CCL26 (eotaxina-3), e IgE¹². Estudo subsequente duplo-cego, controlado com placebo, de grupos paralelos, multicêntrico, de fase 2b envolvendo 769 pacientes adultos com asma não controlada apesar do uso de doses média a altas de corticosteroides inalatórios e beta-2 agonistas de ação prolongada, revelou que dupilumabe melhorou o VEF₁ na 12^a semana de tratamento, em pacientes

com eosinofilia sanguínea (> 300 eosinófilos/ μ L), nas doses de 200 mg ou 300 mg a cada 2 semanas^{14,15}. De forma interessante, a análise do grupo total de pacientes, e do subgrupo de pacientes com menos de 300 eosinófilos/ μ L mostrou resultados semelhantes, com aumento significativo do VEF₁. Da mesma forma, aplicação de dupilumabe via subcutânea a cada 2 semanas durante o período de 24 semanas de tratamento resultou em diminuição significativa das taxas anualizadas de exacerbações de asma tanto no grupo total de pacientes quanto no subgrupo com pelo menos 300 eosinófilos/ μ L, e naqueles com menos de 300 eosinófilos/ μ L¹⁴, portanto efeitos independentes da contagem de eosinófilos no sangue. Ao final das 24 semanas de tratamento, houve também melhor controle da asma e melhora da qualidade de vida em pacientes que receberam dupilumabe *versus* placebo. Os regimes de doses a cada 2 semanas foram mais consistentemente eficazes, e foram então selecionados

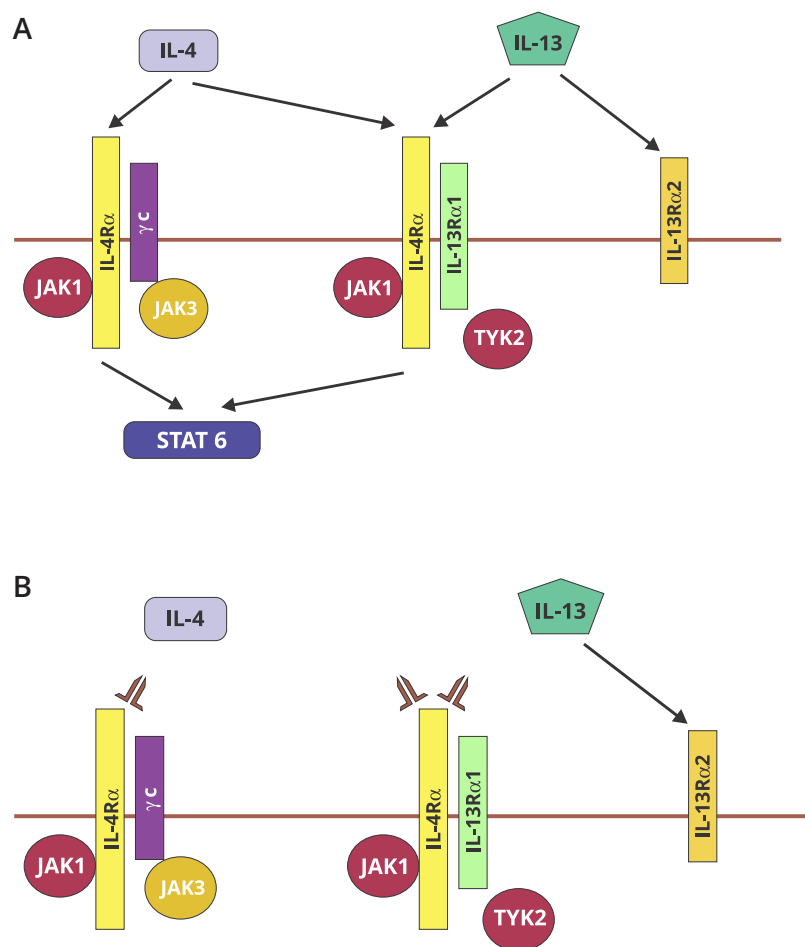


Figura 1 - A. IL-4 e IL-13 sinalizam por via comum através do receptor IL-4R α . Esta interação leva à fosforilação de STAT6, com subsequente transcrição dos genes de resposta a IL-4 e IL-13. B. Bloqueio da sinalização de IL-4 e IL-13 pelo anticorpo monoclonal anti IL-4R α dupilumabe. Modificado de Chung KF¹¹

para investigação de eficácia e segurança em estudo de fase 3, que está em andamento¹⁴.

A eficácia e segurança da terapia anti IL-4/IL-13 com regimes variados de doses de dupilumabe foram também investigadas em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave, em estudo de 16 semanas de duração e 16 semanas de *follow-up*. Neste estudo randomizado, controlado com placebo, duplo-cego, multicêntrico, envolvendo 379 pacientes de pelo menos 18 anos de idade, que tinham um *Eczema Area and Severity Index* (EASI) escore de 12 ou mais alto, inadequadamente

controlados com tratamentos tópicos, dupilumabe melhorou a resposta clínica de maneira dose-dependente, sem efeitos adversos significantes. A melhora dos escores EASI favoreceu todos os regimes de doses de dupilumabe *versus* placebo, sendo os benefícios mais consistentes observados com doses de 300 mg uma vez por semana e 300 mg a cada 2 semanas^{16,17}. De forma importante, em paralelo à melhora das medidas objetivas de eficácia clínica, o tratamento com dupilumabe resultou em melhora marcante do prurido, avaliado pelo escore NRS de prurido, com redução significativa

já na primeira semana de tratamento, além de melhora significativa da qualidade de vida, avaliada pelo questionário DLQI^{16,18}.

A administração subcutânea de dupilumabe uma vez por semana (600 mg dose de ataque, seguida de 300 mg por semana), por período de 16 semanas, com 16 semanas de *follow-up*, trouxe também benefício a um grupo pacientes adultos com rinossinusite crônica e polipose nasossinusal, refratários ao tratamento com corticosteroide intranasal (furoato de mometasona). Em estudo duplo-cego, controlado com placebo, de grupos paralelos, randomizado, multicêntrico, com 51 pacientes que completaram o estudo, a administração de dupilumabe foi associada com melhora significativa do escore endoscópico de pólipos nasais, dos achados de tomografia computadorizada (escore de Lund-Mackay), e da qualidade de vida dos pacientes, quando comparado ao placebo¹⁹. Além disso, mudanças em medidas como o *Sino-Nasal Outcome Test* de 22 itens (SNOT-22) e a *Visual Analog Scale* (VAS) demonstraram melhora significativa no grupo tratado com dupilumabe comparado com placebo, bem como melhora da sensação de cheiro, avaliada pelo *University of Pennsylvania Smell Identification Test* UPSIT. Houve ainda diferenças significantes em alguns marcadores inflamatórios séricos como níveis de IgE e eotaxina-3¹⁹. Em resumo, em pacientes adultos com rinossinusite crônica e polipose nasossinusal refratários ao tratamento com *spray* nasal de furoato de mometasona, a adição de dupilumabe subcutâneo reduziu o impacto clínico dos pólipos nasais após 16 semanas¹⁹.

O bloqueio do receptor alfa de IL-4 com dupilumabe, de forma aditiva à terapia padrão, pode melhorar a vida de pacientes com asma não controlada com corticosteroide inalatório e beta-2 agonista de ação prolongada, independente da contagem basal de eosinófilos; dermatite atópica inadequadamente controlada com tratamentos tópicos; e rinossinusite crônica com polipose nasossinusal refratária a corticosteroide intranasal. Desta forma, dupilumabe é único entre os biológicos, pelo fato de poder melhorar condições que frequentemente coexistem, como asma, dermatite atópica e pólipos nasais¹¹. Até o momento, dupilumabe já foi estudado em pelo menos 3.000 pacientes com asma, dermatite atópica e pólipos nasais, e tem mostrado um perfil de segurança muito aceitável em estudos controlados com placebo nas várias indicações. A incidência de efeitos adversos foi geralmente semelhante nos diferentes grupos de tratamento, e estes efeitos incluíram reações transitórias no local da injeção, cefaleia e nasofaringite. Nenhum efeito adverso clinicamente importante foi observado¹⁵. De uma forma geral, a contagem de eosinófilos no sangue tem permanecido estável ao longo do tratamento. Entretanto, em estudos com pacientes asmáticos com

contagem basal de eosinófilos igual ou maior que 300 eosinófilos/ μ L, um aumento transitório nos níveis de eosinófilos sanguíneos foi observado após o início do tratamento, que rapidamente normalizou após a retirada do tratamento^{14,15}. Este efeito do dupilumabe em aumentar a contagem de eosinófilos sanguíneos será investigado em mais detalhes no estudo de fase 3 que está em andamento (NCT02414854).

A terapia anti IL-4/IL-13 com o anticorpo monoclonal totalmente humano dupilumabe tem se mostrado muito promissora, e mesmo revolucionária, em várias doenças alérgicas, particularmente em condições clínicas como asma, dermatite atópica e polipose nasal de difícil controle, fortemente associadas a resposta imune do tipo 2^{20,21}. Entretanto, estudos de fase 3 que estão em andamento com dupilumabe serão decisivos para consolidar a eficácia e segurança desta modalidade inovadora de tratamento, e espera-se que possam replicar os resultados obtidos até o momento com os estudos iniciais.

REFERÊNCIAS

- Guo L, Huang Y, Chen X, Hu-Li J, Urban JF Jr, Paul WE. Innate immunological function of TH2 cells in vivo. *Nat Immunol*. 2015;16(10):1051-9.
- Doherty TA, Broide DH. Group 2 Innate Lymphoid Cells: new players in human allergic diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(1):1-11.
- Nagakumar P, Denney L, Fleming L, Bush A, Lloyd CM, Saglani S. Type 2 innate lymphoid cells in induced sputum from children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):624-6.
- Karta MR, Broide DH, Doherty TA. Insights into Group 2 Innate Lymphoid Cells in Human Airway Disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(1):8.
- Parulekar AD, Diamant Z, Hanania NA. Role of T2 inflammation biomarkers in severe asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(1):59-68.
- Boguniewicz M, Leung DY. Targeted therapy for allergic diseases: at the intersection of cutting-edge science and clinical practice. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):354-6.
- Shiobara T, Chibana K, Watanabe T, Arai R, Horigane Y, Nakamura Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 is highly expressed in bronchial epithelial cells of untreated asthma and it increases cell proliferation along with fibronectin production in airway constitutive cells. *Respir Res*. 2016;17:28.
- Brightling CE, Chanez P, Leigh R, O'Byrne PM, Korn S, She D, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3(9):692-701.
- Humbert M, Busse W, Hanania NA, Lowe PJ, Canvin J, Erpenbeck VJ, et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:525-36.
- Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, Meng L, Hawro T, Wei JF, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(6):1742-50.
- Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. *Lancet*. 2015;386:1086-96.
- Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2455-66.

13. Wechsler ME. Inhibiting interleukin-4 and interleukin-13 in difficult-to-control asthma. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2511-3.
14. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016 Apr 26. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5.
15. Chung KF. Dupilumab: a potential new treatment for severe asthma. *Lancet*. 2016 Apr 26. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30311-7.
16. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet*. 2016;387(10013):40-52.
17. Tsianakas A, Ständer S. Dupilumab: a milestone in the treatment of atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10013):4-5.
18. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(3):491-8.
19. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of subcutaneous Dupilumab on nasal polyp burden in patients with Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(5):469-79.
20. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014;371(2):130-9.
21. Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1431-40.