



## Editorial

## En busca de un biomarcador fidedigno en el asma grave: ¿el basófilo? Might Basophils Be a Reliable Biomarker in Severe Asthma?



La aparición de los fármacos biológicos para el tratamiento del asma grave ha supuesto un cambio drástico en la calidad de vida de los pacientes, contribuyendo a un descenso significativo de las exacerbaciones. Pese a que todavía existe un grupo de asmáticos con patogenia menos conocida, alrededor de un 50% responde a un endotipo inflamatorio (repuesta inflamatoria T2), que constituye la diana terapéutica de los fármacos biológicos actualmente en uso. Mientras que con los antiinterleucina 5 (mepolizumab, reslizumab y benralizumab) es esperable una mejor respuesta cuando el fenotipo clínico es claramente eosinofílico, con omalizumab, la respuesta clínica resulta mucho más variable y difícil de pronosticar, habiendo demostrado efectividad en pacientes con asma no alérgica, probablemente debido al gran solapamiento entre los mecanismos inmunopatológicos de la enfermedad<sup>1</sup>.

En la actualidad, la integración de las diferentes «ómicas» aplicadas al esputo, la sangre y el aire exhalado está en fases tempranas de investigación, de modo que todavía disponemos de pocos biomarcadores clínicamente útiles<sup>2</sup>. Así, de entre los marcadores T2 más usados, se encuentran el FeNO, la IgE total y específica y la eosinofilia en sangre y esputo. Sin embargo, incluso de forma combinada, estos marcadores se han mostrado poco fenotípospecíficos y poco endotiposensibles, pese a lo cual se los considera, paradójicamente, la forma de clasificar a los pacientes por fenotipos y de dirigir el tratamiento<sup>3</sup>.

Los basófilos juegan un importante papel en el desarrollo de la inflamación de las vías respiratorias por originar mediadores inflamatorios, centrales para la patogénesis de la enfermedad alérgica<sup>4</sup> (como la histamina preformada y el leucotrieno C4), que se liberan en minutos tras la unión del receptor de IgE de alta afinidad, FcεRI, o de manera retardada, por un mecanismo independiente de IgE<sup>5</sup>.

Los basófilos no solo constituyen uno de los grupos más importantes de células efectoras, sino que también están implicados en la liberación de diversas interleucinas (IL), principalmente de IL-4 e IL-13. De hecho, varios estudios han demostrado que con la producción de IL-4, los basófilos facilitan las actividades Th2 de otras células inmunes, incluidas las células T, las células B, los monocitos, las células linfoides innatas tipo 2<sup>6</sup> y los eosinófilos. Es más, se atribuye al basófilo la infiltración tisular eosinofílica, mediada por la IL-4<sup>7</sup>.

Además, se ha descrito que la expresión basal del receptor de IL-25 y IL-33 en la membrana del basófilo es significativamente mayor en pacientes con asma grave que en pacientes más leves, independientemente del grado de control del asma, de la existencia de atopia, del número de exacerbaciones o del grado de eosinofilia.

También se ha documentado que los basófilos están presentes en sangre en los pacientes asmáticos es significativamente mayor que en sujetos sanos, sino que algún estudio evidencia una reducción marcada en la expresión en su superficie del receptor de la IL-18, implicada en la patogénesis del asma<sup>11</sup>.

Por último, no solo se sabe que la proporción de basófilos en sangre en los pacientes asmáticos es significativamente mayor que en sujetos sanos, sino que algún estudio evidencia una reducción marcada en la expresión en su superficie del receptor de la IL-18, implicada en la patogénesis del asma<sup>11</sup>.

En cuanto a la investigación clínica, trabajos realizados en pacientes con urticaria han mostrado que las mejores respuestas a omalizumab se dan en aquellos que presentan una mayor concentración de FcεRI en basófilos, pudiendo establecer, incluso, claros puntos de corte<sup>12</sup>. ¿Podría ocurrir lo mismo en pacientes asmáticos? Este aspecto no está bien estudiado, existiendo escasas publicaciones al respecto. Pereira Santos et al. publicaron un trabajo<sup>13</sup> con tan solo 2 pacientes con asma alérgica tratados con omalizumab. Los autores observaron una marcada reducción de IgE y de FcεRI de la superficie en basófilos, así como una reducción de la activación de basófilos después de la estimulación con alérgenos. Estos efectos ya fueron evidentes después de un mes, pero aumentaron a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento con omalizumab, lo que plantea la hipótesis de si podría ser un marcador útil para evaluar la respuesta al fármaco. En la misma línea, un segundo trabajo llevado a cabo en 32 pacientes evalúa el efecto del tratamiento de omalizumab por el umbral de sensibilidad al alérgeno, también llamado CD-sens<sup>14</sup>. El tratamiento con omalizumab redujo la respuesta de los basófilos a la estimulación con el alérgeno, medida mediante CD-sens, lo que indicaría una inhibición exitosa de la activación de basófilos y la inflamación mediada por IgE, por lo se propone la utilización del CD-sens para ajustar la dosis de omalizumab necesaria en cada paciente.

En el último congreso de la SEPAR nuestro grupo presentó un trabajo con resultados preliminares, en el que intentamos correlacionar la sensibilidad de los basófilos de pacientes asmáticos, medida mediante el test de activación de basófilos (BAT o basotest), con parámetros clínicos y de respuesta al tratamiento con omalizumab<sup>15</sup>. El BAT es una técnica utilizada desde hace años que, en combinación con la citometría de flujo, ha permitido su aplicación clínica en el estudio de alergias a medicamentos y alimentos, la monitorización de la eficacia a la inmunoterapia, en los procedimientos de desensibilización y en el estudio de procesos alérgicos en los que no se puede detectar por los métodos convencionales la existencia de IgE específica. Nuestros resultados indican que,

comparados con los no respondedores a omalizumab, los basófilos de pacientes asmáticos en los que el tratamiento con omalizumab resulta efectivo responden a concentraciones significativamente mayores de estímulo a través del FcεRI. Esto implicaría que la respuesta al tratamiento con omalizumab se asocia a una disminución sustancial de la sensibilidad del basófilo a través del receptor de alta afinidad para la IgE.

Conocer la repercusión clínica de la pérdida de la sensibilidad del basófilo podría servir para endotipar a los pacientes y ser utilizado como predictor de respuesta a omalizumab o a futuras terapias dirigidas al eje de la IL-5, con potentes efectos sobre eosinófilos y basófilos. Parece un objetivo ambicioso y queda mucho por aprender, pero de obtenerse resultados positivos, serían de gran aplicabilidad en la práctica clínica cotidiana.

## Bibliografía

- Bourgoin-Heck M, Amat F, Trouvé C, Bernard A, Magny JP, Lambert N, et al. Omalizumab could be effective in children with severe eosinophilic non-allergic asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29:90–3.
- Holgate ST, Walker S, West B, Boycott K. The future of asthma care: Personalized asthma treatment. *Clin Chest Med.* 2019;40:227–41.
- Dávila I, Quirce S, Olaguibel JM. Selection of biologics in severe asthma: A multifaceted algorithm. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29:325–8.
- Cheng LE, Sullivan BM, Retana LE, Allen CD, Liang HE, Locksley RM. IgE-activated basophils regulate eosinophil tissue entry by modulating endothelial function. *J Exp Med.* 2015;212:513–24.
- Schroeder JT, Bieneman AP. Activation of human basophils by A549 lung epithelial cells reveals a novel IgE-dependent response independent of allergen. *J Immunol.* 2017;199:855–65.
- Motomura Y, Morita H, Moro K, Nakae S, Artis D, Endo TA, et al. Basophil-derived interleukin-4 controls the function of natural helper cells, a member of ILC2s, in lung inflammation. *Immunity.* 2014;40:758–71.
- Brooks CR, van Dalen CJ, Hermans IF, Gibson PG, Simpson JL, Douwes J. Sputum basophils are increased in eosinophilic asthma compared with non-eosinophilic asthma phenotypes. *Allergy.* 2017;72:1583–6.
- Boita M, Heffler E, Omedè P, Bellocchia M, Bussolino C, Solidoro P, et al. Basophil membrane expression of epithelial cytokine receptors in patients with severe asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;175:171–6.
- Schwartz C, Eberle JU, Voehringer D. Basophils in inflammation. *Eur J Pharmacol.* 2016;778:90–5.
- Dijkstra D, Hennig C, Hansen G, Biller H, Krug N, Hohlfeld JM. Identification and quantification of basophils in the airways of asthmatics following segmental allergen challenge. *Cytometry A.* 2014;85:580–7.
- Wang Z, Liu Z, Wang L, Wang J, Chen L, Xie H, et al. Altered expression of IL-18 binding protein and IL-18 receptor in basophils and mast cells of asthma patients. *Scand J Immunol.* 2018;87:e12658.
- Oda Y, Fukunaga A, Washio K, Imamura S, Hatakeyama M, Ogura K, et al. Responsiveness of basophils via FcεRI reflects disease activity in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:2835–44.
- Pereira Santos MC, Campos Melo A, Caetano A, Caiado J, Mendes A, Pereira Barbosa M, et al. Longitudinal study of the expression of FcεRI and IgE on basophils and dendritic cells in association with basophil function in two patients with severe allergic asthma treated with omalizumab. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2015;47:38–40.
- Johansson SGO, Lilja G, Hallberg J, Nopp A. A clinical follow-up of omalizumab in routine treatment of allergic asthma monitored by CD-sens. *Immun Inflamm Dis.* 2018;6:382–91.
- García Rodenas MM, Fernández Aracil C, Marco de la Calle F, Jiménez Rodríguez TW, Soriano Gomis V, Fernández Sánchez FJ. Sensibilidad de los basófilos medida mediante el basotest (test de activación de basófilos) en pacientes con asma grave antes y durante el tratamiento con omalizumab. 52.º Congreso SEPAR. Santiago de Compostela, 13-16 de junio de 2019.

María del Mar García Ródenas<sup>a,\*</sup>, Cleofé Fernández Aracil<sup>a</sup> y Francisco M. Marco de la Calle<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Departamento de Medicina Clínica, Hospital General Universitario de Alicante, Universidad Miguel Hernández, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-Fundación FISABIO), Alicante, España

<sup>b</sup> Servicio de Inmunología, Departamento de Medicina Clínica, Hospital General Universitario Alicante, Universidad Miguel Hernández, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-Fundación FISABIO), Alicante, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [margarciarodenas@gmail.com](mailto:margarciarodenas@gmail.com)  
(M.d.M. García Ródenas).