

# ĐIỀU TRỊ COPD DỰA TRÊN TRỤC VIÊM INTERLEUKIN: BẰNG CHỨNG HIỆN TẠI VÀ TRIỂN VỌNG

**THS.BS. Trần Thị Thúy Tường\***

\*Giảng viên bộ môn Nội tổng quát, phòng khám Hen-COPD bệnh viện đại học Y Dược TP HCM, khoa hô hấp bệnh viện Nhân Dân Gia Định.

## **Abstract**

Overview: COPD is a heterogeneous chronic airway disease; inhaled maintenance therapy improves symptoms and reduces exacerbations in selected patients but does not fully address inflammatory drivers across endotypes.

Research overview: A subset of COPD shows type 2 inflammation, often reflected by higher blood eosinophils. In appropriately selected populations, biologics targeting IL-4/IL-13 and IL-5 have improved exacerbation outcomes and, in some studies, lung function. Upstream epithelial alarmins are emerging targets: IL-33/ST2 inhibition has shown signals of benefit in selected phenotypes (former smokers and/or higher eosinophils), while COPD evidence for TSLP blockade is still limited and awaits confirmation.

Conclusion: COPD biologics are moving from downstream cytokines toward upstream alarmins. Clinical impact will depend on precise patient stratification using phenotype and practical biomarkers especially blood eosinophil to optimize benefit, safety, and value.

Keywords: COPD; biologics; type 2 inflammation; blood eosinophils; IL-33; ST2/TSLP; IL-4/13, IL-5

## **Tóm tắt (Tiếng Việt)**

Đại cương: bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT-COPD) là bệnh đường thở mạn tính có tính dị thể; điều trị hít duy trì giúp cải thiện triệu chứng và giảm đợt cấp ở một số phân nhóm nhưng chưa kiểm soát đầy đủ các cơ chế viêm nền giữa các kiểu hình.

Tổng quan nghiên cứu: Một bộ phận bệnh nhân có viêm type 2, thường gợi ý bởi bạch cầu ái toan máu tăng. Khi chọn đúng quần thể đích, thuốc sinh học nhắm IL-4/IL-13 và IL-5 cho thấy lợi ích giảm đợt cấp và cải thiện chức năng hô hấp. Các cytokin biểu mô thượng nguồn là hướng mới: ức chế IL-33/ST2 có hiệu quả ở một số kiểu hình (như người đã bỏ thuốc lá và/hoặc bạch cầu ái toan cao), còn dữ liệu về ức chế TSLP trong BPTNMT hiện còn hạn chế và cần nghiên cứu thêm.

Kết luận: Điều trị sinh học trong BPTNMT đang chuyển từ mục tiêu hạ nguồn sang các dấu chỉ sinh học thượng nguồn. Vai trò thực hành phụ thuộc phân tầng bệnh nhân dựa trên kiểu hình và các dấu ấn để áp dụng, đặc biệt bạch cầu ái toan máu để tối ưu hiệu quả, an toàn và chi phí.

Từ khóa: COPD; thuốc sinh học; viêm type 2; bạch cầu ái toan; IL-33/ST2; TSLP; IL-4/13, IL-5

## **Abbreviations**

Abbreviations: BCAT = blood eosinophils; COPD/BPTNMT = chronic obstructive pulmonary disease/bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in 1 second; FVC = forced vital capacity; ICS = inhaled corticosteroids; IL = interleukin; IL-4R $\alpha$  = interleukin-4 receptor alpha; IL1RL1 (ST2) = IL-33 receptor; ILC2 = group 2 innate lymphoid cells; LABA = long-acting  $\beta$ 2-agonist; LAMA = long-acting muscarinic antagonist; mAb = monoclonal antibody; RCT = randomized controlled trial; TSLP = thymic stromal lymphopoietin; TSLPR = TSLP receptor; Th2 = T helper type 2 cells.

## 1. Đại cương bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) là một bệnh lý viêm mạn tính đường thở có diễn tiến kéo dài, đặc trưng bởi hạn chế luồng khí không hồi phục hoàn toàn và sự thay đổi cấu trúc ở đường dẫn khí nhỏ và nhu mô phổi (hẹp đường dẫn khí và khí phế thũng). Chẩn đoán hiện nay dựa trên hô hấp ký sau nghiệm pháp giãn phế quản với tỷ số  $FEV_1/FVC < 0,7$  trong bối cảnh triệu chứng hô hấp mạn tính (khó thở, ho, khạc đờm) và tiền sử phơi nhiễm yếu tố nguy cơ. Tuy nhiên, quan điểm hiện đại không xem BPTNMT chỉ là một “ngưỡng hô hấp ký”, mà là một quá trình bệnh học dị thể. Vì vậy, các khái niệm như tiền- BPTNMT (pre-COPD) và PRISm nhấn mạnh rằng bất thường viêm, tái cấu trúc, suy giảm chức năng phổi có thể khởi phát sớm hơn và không đồng nhất giữa các cá thể [1, 2].

Điều trị BPTNMT theo các khuyến cáo quốc tế tập trung vào kiểm soát triệu chứng, cải thiện khả năng gắng sức, giảm đợt cấp và nâng cao chất lượng sống. Việc điều trị dựa vào phân nhóm ABE hoặc dựa vào đợt cấp và triệu chứng khó thở để khởi đầu điều trị. Thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài (LABA và/hoặc LAMA) là nền tảng vì có hiệu quả rõ rệt trong giảm khó thở và giảm đợt cấp mức độ nhẹ-trung bình. Corticosteroid dạng hít (ICS) thường được sử dụng trong phác đồ phối hợp (đặc biệt liệu pháp ba thuốc LABA/LAMA/ICS) nhằm giảm nguy cơ đợt cấp và tử vong ở nhóm bệnh nhân được chọn lọc, nhất là khi có bằng chứng viêm type 2 thông qua bạch cầu ái toan (BCAT) tăng trong máu[3]

Tuy nhiên, chính các giới hạn của liệu pháp hít đã thúc đẩy sự phát triển của các chiến lược điều trị nhắm trúng đích. Thứ nhất, LABA và LAMA cải thiện triệu chứng nhưng không ngăn chặn hoàn toàn tiến triển bệnh hoặc viêm nền trong phổi; hiệu quả chủ yếu mang tính triệu chứng, không tạo ra tác dụng điều hòa miễn dịch rõ rệt. Thứ hai, ICS chỉ có lợi ích nhất quán ở nhóm bệnh nhân có BCAT máu cao, trong khi hiệu quả giảm đáng kể ở nhóm BCAT thấp (đặc biệt  $< 100$  tế bào/ $\mu$ L) và đi kèm nguy cơ viêm phổi tăng lên, nhất là ở người cao tuổi, có tiền sử viêm phổi hoặc dùng ICS liều cao kéo dài. Thứ ba, các liệu pháp bổ trợ như roflumilast (ức chế PDE-4) và macrolide kéo dài chỉ phù hợp cho một số phân nhóm (ví dụ viêm phế quản mạn,  $FEV_1$  thấp, đã từng hút thuốc) và bị giới hạn bởi tác dụng không mong muốn (rối loạn tiêu hóa, kéo dài QT, kháng kháng sinh). Tổng hợp các hạn chế này cho thấy cần một mô hình điều trị dựa trên cơ chế, nhằm tác động lên cơ chế viêm của bệnh và giảm đợt cấp ở những bệnh nhân khó kiểm soát [4-6].

## 2. Cơ chế interleukin trong copd: từ viêm type 2 đến các ‘alarmin’ biểu mô IL-33 và TSPL

BPTNMT vốn được xem là bệnh lý viêm ưu thể bạch cầu trung tính, liên quan stress oxy hóa, mất cân bằng protease–antiprotease và rối loạn miễn dịch bẩm sinh. Tuy nhiên, các dữ liệu sinh học dưới nhóm đã xác định một tỷ lệ không nhỏ người bệnh có đặc điểm viêm type 2, biểu hiện qua BCAT tăng trong máu/đờm và/hoặc tăng các dấu ấn liên quan. Ở phân nhóm này, các interleukin hạ nguồn như IL-4, IL-5 và IL-13 thúc đẩy tăng sinh và hoạt hóa BCAT, tăng tiết nhầy, tăng phản ứng đường thở và góp phần vào đợt cấp tái diễn [7, 8]. Khía cạnh quan trọng hơn là sự tham gia của các cytokine nguồn gốc biểu mô được gọi là “alarmin”, đóng vai trò khởi phát ở thượng nguồn của dòng thác viêm, trong đó nổi bật là IL-33 và thymic stromal lymphopoeitin (TSLP) [9, 10].

IL-33 là một cytokine thuộc họ IL-1, thường hiện diện nội bào (chủ yếu trong nhân) ở tế bào hàng rào như biểu mô và nội mô. Trong BPTNMT, các tác nhân gây hại (đặc biệt khói thuốc và ô nhiễm) làm tăng stress oxy hóa và tổn thương mô, dẫn đến giải phóng IL-33 ra ngoại bào như một tín hiệu báo động tại chỗ, qua đó tạo môi trường viêm kéo dài và góp phần tăng tiết nhầy, tái cấu trúc đường thở. IL-33 truyền tín hiệu chủ yếu thông qua gắn kết với thụ thể ST2 (IL1RL1), có mặt trên nhiều tế bào miễn dịch (bạch cầu trung tính, BCAT, đại thực bào, dưỡng bào, tế bào mast và các quần thể lympho). Sự hoạt hóa trục IL-33/ST2 có thể thúc đẩy cả đáp ứng type 2 lẫn không-type 2; các con đường

tín hiệu xuống dòng được nhắc đến gồm MAPK và NF- $\kappa$ B, giúp khuếch đại phản ứng viêm và rối loạn chức năng biểu mô [6, 11].

TSLP là một cytokine thượng nguồn khác do tế bào biểu mô đường thở (và một số tế bào nhu mô – miễn dịch) tiết ra khi phơi nhiễm virus hô hấp, chất ô nhiễm, dị nguyên và các kích thích viêm. TSLP được xem là “điểm hội tụ” điều hòa miễn dịch rộng rãi: hoạt hóa tế bào tua và điều hướng đáp ứng miễn dịch, đồng thời ảnh hưởng lên tế bào mast, các quần thể lympho T và thậm chí các nhánh viêm không-type 2. Về truyền tín hiệu, TSLP tác động thông qua thụ thể TSLPR và hoạt hóa trục JAK/STAT. Đặc điểm tác động đa hướng này đặc biệt hấp dẫn trong BPTNMT, nơi đa số bệnh nhân có viêm ưu thể bạch cầu trung tính và đáp ứng kém với ICS. Tuy nhiên, sự dị hợp sinh học của BPTNMT và thiếu biomarker đặc hiệu cho hoạt hóa TSLP vẫn là thách thức trong lựa chọn người bệnh đích [12].

### **3. Liệu pháp sinh học dựa vào trục viêm IL-4/ IL-13 và IL-5**

Trong nhóm liệu pháp sinh học theo đường viêm type 2, hai trục đã có bằng chứng mạnh nhất và hiện được nhắc đến trong định hướng điều trị BPTNMT cập nhật (GOLD 2026) là IL-4/IL-13 và IL-5 [13]. Với trục IL-4/IL-13, đại diện lâm sàng nổi bật là dupilumab (kháng thể đơn dòng gắn vào IL-4R $\alpha$ , từ đó ức chế đồng thời tín hiệu của IL-4 và IL-13). Về sinh bệnh học, IL-4/IL-13 là các cytokine trung tâm của đáp ứng type 2, thúc đẩy hoạt hóa Th2/ILC2, tăng sản xuất chất nhầy, rối loạn hàng rào biểu mô, tăng phản ứng đường thở và duy trì tình trạng viêm BCAT. Ở BPTNMT, nhóm bệnh nhân có bằng chứng viêm type 2 (thường được gợi ý bằng BCAT máu tăng, tiền sử đợt cấp tái diễn, đôi khi chong lóp đặc điểm hen-BPTNMT) có xu hướng đáp ứng tốt hơn với can thiệp vào trục này. Các thử nghiệm pha III gần đây cho thấy dupilumab có thể giảm tần suất đợt cấp trung bình/nặng và cải thiện chức năng hô hấp (FEV<sub>1</sub>) ở quần thể BPTNMT chọn lọc có dấu hiệu viêm type 2; nhờ đó, thuốc được đưa vào phần khuyến cáo cho nhóm bệnh nhân BPTNMT đợt cấp thường xuyên dù đã tối ưu điều trị hít, đặc biệt khi có BCAT cao [7, 14-16].

Với trục IL-5, đại diện thường được đề cập trong BPTNMT là mepolizumab (kháng IL-5), tác động trực tiếp lên BCAT: giảm biệt hóa, huy động và kéo dài tồn tại của BCAT, qua đó giảm viêm type 2 liên quan ái toan. Dữ liệu từ các thử nghiệm lớn trên BPTNMT cho thấy lợi ích của mepolizumab không đồng nhất toàn bộ quần thể, nhưng tập trung rõ hơn ở nhóm có BCAT máu cao và đợt cấp tái diễn, đây cũng là cơ sở sinh học phù hợp với vai trò IL-5. Vì vậy, GOLD 2026 nhấn mạnh tiếp cận cá thể hóa theo dấu ấn sinh học, trong đó BCAT máu là dấu ấn thực hành quan trọng để cân nhắc thuốc sinh học (bao gồm nhóm kháng IL-4/13 và kháng IL-5) ở bệnh nhân BPTNMT vẫn còn đợt cấp dù đã điều trị nền tối ưu (thường là LABA/LAMA  $\pm$  ICS) [17, 18].

### **4. Các nghiên cứu nhắm trục IL-33/TSLP trong BPTNMT: bằng chứng và thử nghiệm đang tiến hành.**

Trên nền tảng cơ chế bệnh sinh kể trên, các thuốc sinh học nhắm IL-33, ST2 hoặc TSLP được phát triển nhằm can thiệp ở “đầu nguồn” của dòng thác viêm. Các nghiên cứu pha 2 với itepekimab (kháng IL-33) và astegolimab (kháng ST2) cho thấy xu hướng giảm tỷ lệ đợt cấp trung bình đến nặng và cải thiện chức năng hô hấp, mặc dù hiệu quả chung khi xét toàn bộ quần thể còn khiêm tốn. Điểm nhất quán là lợi ích có vẻ rõ hơn ở một số phân nhóm, đặc biệt người đã bỏ thuốc lá và/hoặc có BCAT máu cao, gợi ý nhu cầu “chọn đúng bệnh nhân” khi triển khai liệu pháp alarmin. Hiện nay, các thử nghiệm quy mô lớn hơn như AERIFY, ALIEN, FRONTIER và OBERON đang tiếp tục làm rõ hiệu quả, độ an toàn và xác định nhóm bệnh nhân hưởng lợi cao nhất [19-22].

Đối với TSLP, kinh nghiệm từ hen phế quản cho thấy ức chế TSLP bằng kháng thể đơn dòng (tezepelumab) có thể giảm đợt cấp trên nhiều phân nhóm, kể cả ở bệnh nhân có BCAT thấp. Giả thuyết chuyên dịch sang BPTNMT cho rằng TSLP có thể điều hòa đồng thời nhiều nhánh viêm và do đó có tiềm năng vượt qua hạn chế của các chiến lược chống viêm truyền thống. Tuy nhiên, so với IL-33, dữ liệu trên BPTNMT còn hạn chế hơn; các thử nghiệm chủ yếu đang ở giai đoạn đánh giá và chờ công

bổ, trong bối cảnh BPTNMT có viêm bạch cầu trung tính, nhiễm trùng mạn và rối loạn miễn dịch liên quan hút thuốc, làm cho đáp ứng điều trị có thể không đồng đều. Dưới đây là bảng tổng hợp các nghiên cứu và thử nghiệm nhắm trực IL-33/ST2 và TSLP được mô tả trong chuyên đề [21, 23, 24].

*Bảng 1. Các nghiên cứu thuốc sinh học nhắm trực IL-33/ST2 và TSLP trên bệnh nhân BPTNMT (tổng hợp từ chuyên đề).*

Thuốc (đích)	Mã thử nghiệm	Quần thể/thiết kế	Liều dùng	Tiêu chí chọn chính	Kết quả
Itepekimab (kháng IL-33)	NCT03546907	BPTNMT trung bình-nặng; RCT 1:1; 24-52 tuần; n=170/nhánh	300 mg mỗi 2 tuần vs giả dược	40-75 tuổi; hút thuốc hiện tại/trước đây; viêm phế quản mạn; FEV <sub>1</sub> 30-80%; ≥2 đợt cấp trung bình hoặc ≥1 đợt nặng/12 tháng	Giảm 19% đợt cấp (p=0,13); FEV <sub>1</sub> trước giãn phế quản +0,06 L (p=0,024); lợi ích cao hơn ở BCAT ≥250 và người đã bỏ thuốc lá.
Astegolimab (kháng ST2)	NCT03615040	BPTNMT trung bình-rất nặng; RCT 1:1; 48 tuần; n=40/nhánh	490 mg mỗi 4 tuần vs giả dược	40-75 tuổi; hút thuốc hiện tại/trước đây; FEV <sub>1</sub> ≥30%; ≥2 đợt cấp trung bình hoặc ≥1 đợt nặng	Giảm 22% đợt cấp (p=0,195); FEV <sub>1</sub> sau giãn phế quản +40 mL (p=0,094); xu hướng lợi ích ở BCAT ≥300.
Itepekimab (kháng IL-33)	NCT04701983 / NCT04751487 (AERY-FY-1/2)	BPTNMT trung bình-nặng; RCT 1:1; theo dõi 52 tuần; n≈310	300 mg mỗi 2 hoặc 4 tuần vs giả dược	40-85 tuổi; hút thuốc hiện tại/trước đây; viêm phế quản mạn; ≥2 đợt cấp trung bình hoặc ≥1 đợt nặng	Nghiên cứu đang tiến hành; chưa có dữ liệu.
Astegolimab (kháng ST2)	NCT05037929 (ALIE-N)	BPTNMT trung bình-rất nặng; RCT 1:1; theo dõi 52 tuần; n≈310	476 mg mỗi 2 hoặc 4 tuần vs giả dược	40-90 tuổi; hút thuốc hiện tại/trước đây; FEV <sub>1</sub> 20-80%; ≥2 đợt cấp trung bình hoặc ≥1 đợt nặng	Nghiên cứu đang tiến hành; chưa có dữ liệu.
Tozorakimab (kháng IL-33)	NCT04631016 (FRO-NTIE-R-4)	BPTNMT trung bình-nặng; RCT; 12 tuần; n=114 (57/nhánh)	Tozorakimab vs giả dược	40-75 tuổi; BPTNMT kèm viêm phế quản mạn; ≥1 đợt cấp trung bình/nặng/12 tháng	Nghiên cứu đang tiến hành; tiêu chí chính: thay đổi FEV <sub>1</sub> trước giãn phế quản sau 12 tuần.
Tozorakimab (kháng IL-33)	NCT05168809 (OBERON)	BPTNMT trung bình-rất nặng; RCT; n=1272	Liều 1 hoặc 2 vs giả dược	≥40 tuổi; đã bỏ thuốc lá; FEV <sub>1</sub> ≥20%; ≥2 đợt cấp trung bình hoặc ≥1 đợt nặng	Nghiên cứu đang tiến hành; tiêu chí chính: tỷ lệ đợt cấp hàng năm.

Tezepelumab (kháng TSLP)	NCT04309113	BPTNMT trung bình-rất nặng; RCT; n=338	Tiêm mỗi 4 tuần vs giả dược	40–80 tuổi; hút thuốc hiện tại/trước đây; FEV <sub>1</sub> 20–80%; ≥2 đợt cấp; điều trị nền ICS/LABA/LAMA	Tiêu chí chính: tỷ lệ đợt cấp trung bình-nặng; chuyên đề ghi ‘dự kiến công bố 2023’.
CSJ117 (TSLP dạng hít)	NCT04882124	BPTNMT; RCT; n=300; 12 tuần	4 mg hoặc 8 mg hít mỗi ngày	≥40 tuổi; đã bỏ thuốc lá; BPTNMT điều trị phối hợp	Tiêu chí chính: thay đổi điểm triệu chứng E-RS sau 12 tuần; chuyên đề ghi ‘dự kiến công bố 2023’.

Hầu hết các nghiên cứu trên đều nhấn mạnh vào bệnh nhân có đợt cấp thường xuyên và đang điều trị nền tối ưu, nhằm trả lời câu hỏi lâm sàng thiết thực: liệu can thiệp thượng nguồn (alarmin) có giúp giảm đợt cấp ở nhóm “kháng trị” với liệu pháp thuốc hít hay không. Quan sát từ các thử nghiệm đã công bố gợi ý hiệu quả không đồng nhất, phù hợp với đặc điểm dị hợp của BPTNMT. Do đó, hướng phát triển quan trọng trong tương lai là xây dựng bộ tiêu chí lựa chọn bệnh nhân dựa trên kiểu hình lâm sàng (ví dụ đã bỏ thuốc lá, viêm phế quản mạn, tiền sử đợt cấp), dấu ấn sinh học (BCAT máu, các chỉ dấu biểu mô), và có thể cả các yếu tố di truyền, phân tử liên quan hoạt hóa trục IL-33/ST2 hoặc TSLP [9].

## 5. KẾT LUẬN

Liệu pháp sinh học trong BPTNMT đang chuyển dịch từ các mục tiêu hạ nguồn sang các mục tiêu thượng nguồn tại biểu mô đường thở. Trục IL-33/ST2 và TSLP nổi bật vì đóng vai trò khởi phát và khuếch đại viêm, có khả năng liên quan cả viêm type 2 lẫn không-type 2. Bằng chứng hiện tại cho thấy các thuốc ức chế IL-33/ST2 có tín hiệu hiệu quả ở một số phân nhóm người bệnh (đặc biệt người đã bỏ thuốc lá và/hoặc có BCAT cao), trong khi nhắm trúng TSLP hứa hẹn mở rộng lợi ích ra các kiểu hình viêm đa dạng nhưng vẫn cần dữ liệu lâm sàng đầy đủ. Trong thực hành tương lai, giá trị của các liệu pháp này sẽ phụ thuộc vào chiến lược phân tầng bệnh nhân bằng các dấu chỉ sinh học và định nghĩa rõ quần thể đích; điều này không chỉ tối ưu hóa hiệu quả, an toàn mà còn giải quyết thách thức chi phí và khả năng tiếp cận. Các kết quả từ các thử nghiệm đang tiến hành (AERIFY, ALIEN, FRONTIER, OBERON và các nghiên cứu nhắm TSLP) sẽ có vai trò quyết định trong việc xác lập vị trí của điều trị sinh học theo trục IL-33/TSLP trong quản lý BPTNMT theo hướng y học cá thể hóa.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Lazarinis N, Fouka E, Linden A, Bossios A. Small airways disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2024;18(7):539-52.
- Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, et al. Definition and nomenclature of chronic obstructive pulmonary disease: time for its revision. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2022;206(11):1317-25.
- (GOLD) GfCOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD: 2026 Report. 2025.
- Fricker M, Lokwani R. COPD: the role of neutrophils in inflammation, pathophysiology, and as drug targets. *Clinical Science*. 2025;139(20):1199-214.
- Komori HK, Ortega H. Potential of alarmin-targeted bispecific and combination therapies in airway disease. *Frontiers in Allergy*. 2025;6:1700060.

6. Riera-Martínez L, Cànaves-Gómez L, Iglesias A, Martín-Medina A, Cosío BG. The role of IL-33/ST2 in COPD and its future as an antibody therapy. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(10):8702.
7. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al. Dupilumab Improves Health-Related Quality of Life and Respiratory Symptoms in Patients With COPD and Type 2 Inflammation: BOREAS and NOTUS. *Chest*. 2025.
8. Sciruba FC, Criner GJ, Christenson SA, Martinez FJ, Papi A, Roche N, et al. Mepolizumab to prevent exacerbations of COPD with an eosinophilic phenotype. *New England Journal of Medicine*. 2025;392(17):1710-20.
9. Sheng F, Li M, Yu J-M, Yang S-Y, Zou L, Yang G-J, et al. IL-33/ST2 axis in diverse diseases: regulatory mechanisms and therapeutic potential. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1533335.
10. Gambardella AR, Antonucci C, Zanetti C, Noto F, Andreone S, Vacca D, et al. IL-33 stimulates the anticancer activities of eosinophils through extracellular vesicle-driven reprogramming of tumor cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2024;43(1):209.
11. Calderon AA, Dimond C, Choy DF, Pappu R, Grimbaldeston MA, Mohan D, et al. Targeting interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin pathways for novel pulmonary therapeutics in asthma and COPD. *European Respiratory Review*. 2023;32(167).
12. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Evaluating tezepelumab for COPD: a missed target or unmet potential? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2025;13(1):5-6.
13. Polverino F, Sin DD. Type 2 airway inflammation in COPD. *European Respiratory Journal*. 2024;63(5).
14. Bhatt SP, Freemantle N, Soliman M, Heble J, Cabon Y, Mayen Herrera E, et al. Dupilumab Versus Mepolizumab for COPD: Evaluating Efficacy Outcomes Using Placebo-Adjusted Indirect Treatment Comparison. *Pulmonary Therapy*. 2025:1-17.
15. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al. Dupilumab reduces exacerbations and improves lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and emphysema: Phase 3 randomized trial (BOREAS). *Respiratory medicine*. 2025;236:107846.
16. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation indicated by eosinophil counts. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(3):205-14.
17. Flynn CA, McAuley HJ, Elneima O, Aung HW, Ibrahim W, Ward TJ, et al. Mepolizumab for COPD with eosinophilic phenotype following hospitalization. *NEJM evidence*. 2025;4(6):EVIDoA2500012.
18. Pavord ID, Chapman KR, Bafadhel M, Sciruba FC, Bradford ES, Schweiker Harris S, et al. Mepolizumab for eosinophil-associated COPD: analysis of METREX and METREO. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2021:1755-70.
19. England E, Rees DG, Scott IC, Carmen S, Chan DT, Chaillan Huntington CE, et al. Tozorakimab (MEDI3506): an anti-IL-33 antibody that inhibits IL-33 signalling via ST2 and RAGE/EGFR to reduce inflammation and epithelial dysfunction. *Scientific Reports*. 2023;13(1):9825.
20. Singh D, Guller P, Reid F, Doffman S, Seppälä U, Psallidas I, et al. A phase 2a trial of the IL-33 mAb tozorakimab in patients with COPD: FRONTIER-4. *European Respiratory Journal*. 2025.
21. Singh D, Brightling CE, Rabe KF, Han MK, Christenson SA, Drummond MB, et al. Efficacy and safety of tezepelumab versus placebo in adults with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COURSE): a randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2025;13(1):47-58.
22. Rabe KF, Martinez FJ, Bhatt SP, Kawayama T, Cosio BG, Mroz RM, et al. AERIFY-1/2: two phase 3, randomised, controlled trials of itepekimab in former smokers with moderate-to-severe COPD. *ERJ open research*. 2024;10(5).
23. Zhang S, Dsouza K, Beeraka NM, Liu J, Reshetniak O, Poola Ramachandrappa HV, et al. Novel perspectives of TSLP and RXR signaling in corticosteroid-resistant asthma: updates on TSLP blockers. *Current Medicinal Chemistry*. 2025;32(22):4529-42.
24. Valizadeh M, Sivapalan P. Exacerbation control in chronic obstructive pulmonary disease with tezepelumab: insights from the COURSE trial. *Journal of Thoracic Disease*. 2025;17(7):4379-82.

