

A cura della Commissione Immunoterapia della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP):

Ilenia Panasiti,¹ Lucia Caminiti,¹ Francesco Carella,² Giorgio Ciprandi,³ Giovanna De Castro,⁴ Maria De Filippo,⁵ Massimo Landi,⁶ Roberta Olcese,⁷ Mario Vernich⁸, Martina Votto,⁵ Salvatore Barberi (coordinatore).⁸

¹Department of Pediatrics, Allergy Unit, University of Messina, Messina, Italy.

²Pediatric Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Giovanni XXIII, Bari Italy

³Allergy Clinic, Casa di cura Villa Montallegro, Genoa, Italy.

⁴Department of Pediatrics, Sapienza University of Rome, Rome, Italy.

⁵Pediatric Clinic, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy. Department of Clinical, Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences, University of Pavia, Italy.

⁶Pediatric National Healthcare System, Turin - Istituto di Biomedicina e Immunologia molecolare, Italian National Research Council, Palermo, Italy.

⁷Allergy Center, Department of Pediatrics, Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italy.

⁸Pediatric Unit, ASST-Rhodense, RHO Milan, Italy.

Letto e commentato da:

Novel vaccines for allergen-specific immunotherapy

Oluwatoyin Akinfenwa, Azahara Rodríguez-Domínguez, Susanne Vrtala, Rudolf Valenta and Raffaella Campana

Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2021 Feb 1;21(1):86-99. doi: 10.1097/ACI.0000000000000706.

Principale obiettivo di questa *review* è la trattazione dei nuovi approcci molecolari, ancora in fase di sviluppo, in campo di Immunoterapia allergene-specifica (AIT), finalizzati al miglioramento dell'accuratezza prescrittiva e dell'efficacia del trattamento, attraverso la riduzione degli effetti avversi, la standardizzazione dei protocolli terapeutici e l'incremento della *compliance* da parte dei pazienti.

L'impatto delle malattie allergiche è in continua ascesa a livello globale, pertanto si rende sempre più necessario lo sviluppo di terapie innovative, nel contesto della medicina di precisione, in grado di migliorare la qualità di vita dei pazienti e ridurre i costi socio-economici. L'AIT è in atto l'unico trattamento che può modificare la storia naturale delle patologie allergiche inducendo specifici processi immunologici che determinano la produzione di anticorpi di classe IgG bloccanti allergeni specifici. Tuttavia, l'utilizzo di allergeni "puri" causa molti inconvenienti in termini di effetti collaterali, per una mancata standardizzazione, scarsa immunogenicità, problemi di dose efficacia ed efficacia limitata. I progressi nella caratterizzazione degli allergeni molecolari hanno portato allo sviluppo di nuove forme di AIT basate sull'uso di proteine purificate ricombinanti, peptidi e derivati ipoallergenici, associati o meno al concomitante supporto dei farmaci biologici, come l'anticorpo monoclonale anti-IgE o i nuovi adiuvanti. Inoltre, l'uso della tecnologia dei micro-array permette di discriminare un soggetto polisensibilizzato, che trarrà maggiore beneficio dalla terapia sintomatica, da uno oligo o monosensibilizzato, candidato alla prescrizione dell'AIT (Figura 1). Recentemente, due studi hanno evidenziato che i pazienti sensibilizzati agli allergeni inclusi nei vaccini a base di estratti allergenici somministrati, ottenevano un migliore successo del trattamento rispetto ai pazienti sensibilizzati anche alle molecole allergeniche non incluse nel vaccino.^{2,3}

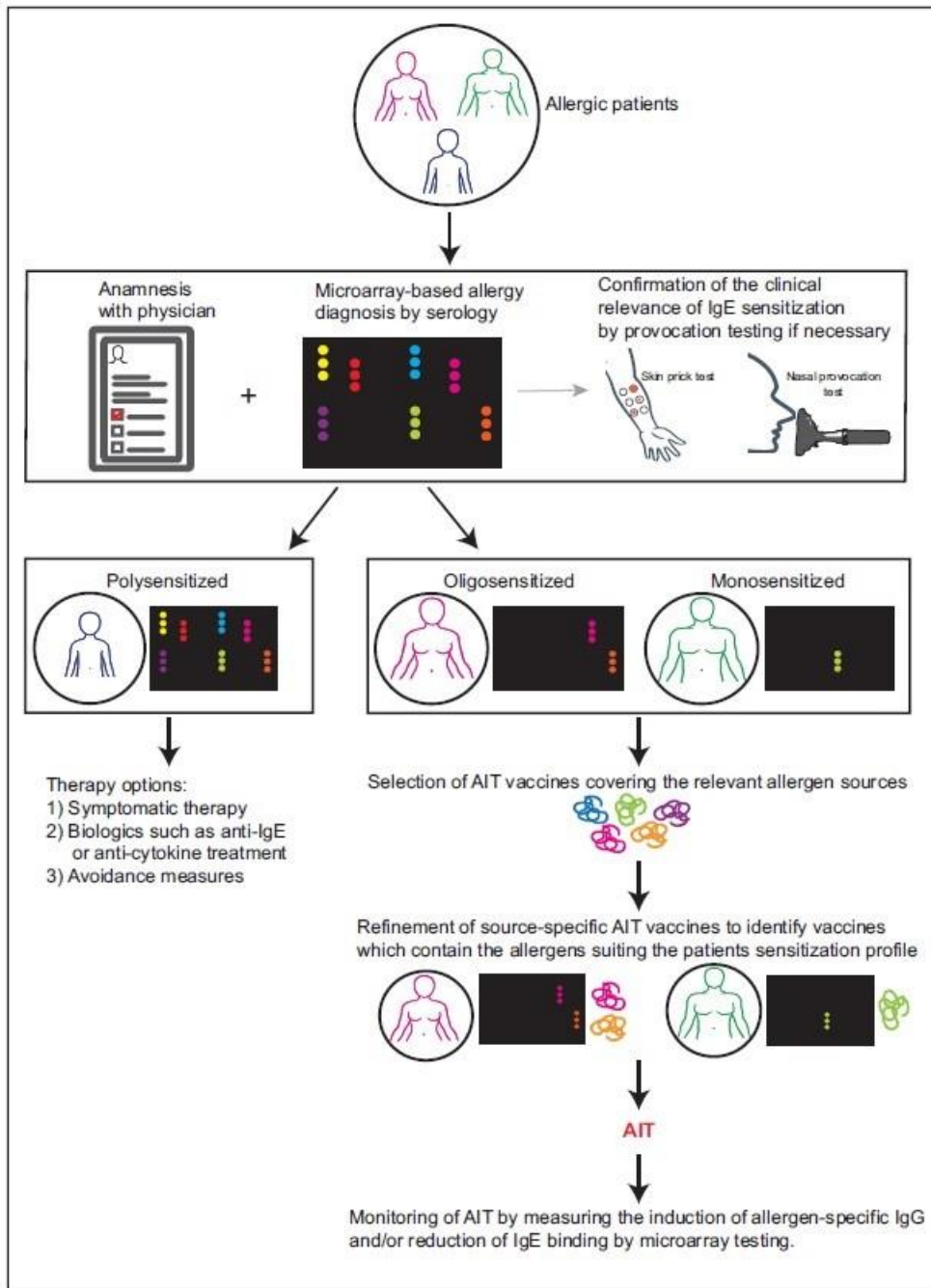


Figura 1 – Approccio per il trattamento delle allergie mediante diagnostica molecolare nel contesto della medicina di precisione.

VACCINI PER IMMUNOTERAPIA SPECIFICA A BASE DI ESTRATTI ALLERGENICI SOMMINISTRATI PER PERCORSI ALTERNATIVI

Sebbene siano ormai noti i limiti degli estratti allergenici, sono in corso di validazione vie alternative di somministrazione (Figura 2). Uno studio clinico internazionale di fase III, randomizzato in doppio cieco placebo controllato, studiava gli effetti dell'AIT in più di 1400 pazienti allergici agli acari della polvere.⁴ I pazienti venivano randomizzati in un gruppo placebo e un gruppo SLIT che riceveva una compressa contenente un mix di estratti di *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae* per 1 anno, registrando il 16.9% di miglioramento del punteggio rispetto al gruppo placebo. Di contro i livelli di IgG nel gruppo attivo si mantenevano bassi rispetto a un più forte aumento dei livelli di IgE allergene-specifiche. Gli eventi avversi correlati al trattamento si verificavano principalmente a livello locale.⁴

Due studi sull'Immunoterapia intralinfatica (ILIT) dimostravano che l'ILIT è clinicamente efficace ma i livelli di anticorpi IgG non erano superiori a quelli registrati dagli studi sull'AIT per via sottocutanea (SCIT). Pertanto, non è ancora chiaro se l'ILIT abbia effettivamente dei vantaggi rispetto alla SCIT. Studi su AIT epicutanea (EPIT) eseguita con estratti allergenici di arachidi documentano un'efficacia clinica moderata, e una revisione sistematica concludeva che sono ancora necessari ulteriori ricerche. Viaskin è una formulazione di immunoterapia epicutanea, non ancora approvata, per pazienti pediatrici, attualmente oggetto di tre studi clinici di fase III che hanno mostrato che l'EPIT non induce rilevanti aumenti degli anticorpi IgG specifici per allergeni, ma piuttosto aumenta l'attivazione delle cellule T allergene-specifiche.

L'immunoterapia orale (OIT), condotta principalmente con allergeni alimentari non sembra essere applicabile per le allergie respiratorie, gli effetti benefici dipendono dall'induzione di anticorpi IgG allergene-specifiche ed è gravata da un maggiore rischio di anafilassi e gravi effetti avversi.

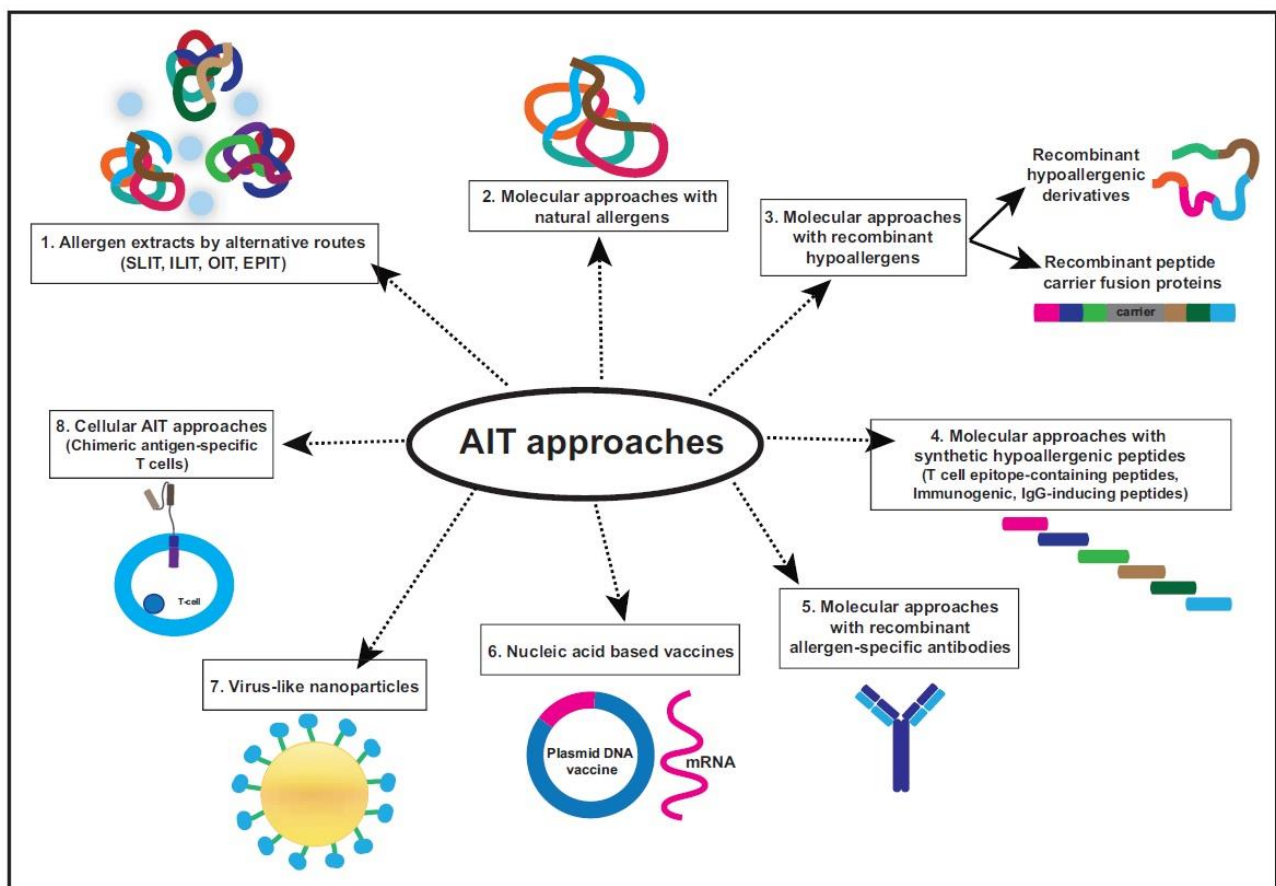


Figura 2 - Panoramica delle diverse tipologie di AIT.

"APPROCCI MOLECOLARI" CON PREPARAZIONI ALLERGENICHE NATURALI

È ormai noto come i preparati allergenici purificati o chimicamente modificati siano clinicamente efficaci (Figura 2). Lo studio condotto da Pauli et al. dimostrava che l'AIT con betulla naturale purificata, Bet v 1 e Bet v 1 ricombinante, era efficace quanto l'AIT con estratto allergenico di betulla.⁵ Risultati incoraggianti sono stati ottenuti anche con AIT a base di allergene purificato di *Alternaria alternata*, Alt a 1.

Un altro approccio basato sull'uso di estratto allergenico idrolizzato di *Lolium perenne*, comprendente i peptidi di dimensioni comprese tra 1 e 10 kDa, somministrati senza adiuvante. Tuttavia, nonostante l'uso di peptidi fosse stato ritenuto inizialmente ipoallergenico, venivano osservati severi effetti collaterali nel corso dello studio di fase III non soddisfacendo gli *end points*.

MOLECOLE RICOMBINANTI IPOALLERGENICHE

La prima generazione di molecole ricombinanti ipoallergeniche fu creata per ridurre la reattività delle IgE e al tempo stesso mantenere l'integrità degli epitopi allergene-specifici delle cellule T. (Figura 2) Il primo studio condotto con derivati ipoallergenici del polline di betulla rBet v 1 dimostrava l'efficacia di questo approccio seppur con persistenza degli effetti collaterali di fase tardiva. Studi successivi attribuivano le reazioni avverse ad una cospicua attivazione dei linfociti T, motivo per cui venivano progettate molecole ipoallergeniche ricombinanti di seconda generazione formate da una proteina *carrier* non allergenica e peptidi non allergenici derivati dagli epitopi specifici delle IgE.

Per il trattamento dell'allergia ai pollini di graminacee veniva prodotto il vaccino BM32, costituito da una proteina *carrier* di fusione, la proteina PreS derivata dal virus dell'epatite B (HBV), programmato per studi di fase III, avendo già dimostrato di essere clinicamente efficace in uno studio di fase IIb.

Alcuni risultati preclinici sono stati ottenuti inoltre da un ibrido costituito da due diverse fonti di allergeni, Bet v 1 e Phl p 5, e da proteine di fusione ottenute da quattro regioni antigeniche dei principali allergeni di *D. pteronyssinus*, ovvero Der p 1, Der p 2 e Der p 7.

PEPTIDI IPOALLERGENICI SINTETICI

I peptidi sintetici derivati da allergeni contenenti epitopi T cellulari sono stati considerati per l'AIT da quasi 30 anni col tentativo di indurre la tolleranza delle cellule T e ridurre la produzione di IgE. (Figura 2) In un recente studio veniva riportata la *down regulation* di un recettore delle chemochine espresso sulle cellule Th2 in pazienti che avevano ricevuto un vaccino peptidico per l'epitelio di gatto Fel d 1 (Cat-PAD).⁶ Da segnalare che la produzione di anticorpi IgG4 veniva osservata con peptidi immunogenici più lunghi. La stessa caratteristica, ovvero la maggiore lunghezza, veniva già riportata in uno studio di fase IIb, eseguito con peptidi sovrapposti contigui di Bet v 1, in cui i pazienti ottenevano beneficio fino a due stagioni polliniche dopo la fine del trattamento.⁷

Sembra quindi che l'AIT con peptidi abbia una maggiore efficacia solo se basata su peptidi immunogenici lunghi e, per tale motivo, poiché l'induzione della tolleranza dei linfociti T da parte di un peptide resta comunque una sfida, si potrebbe considerare questo approccio per indurre una tolleranza preventiva.

IMMUNIZZAZIONE CON IMMUNOTERAPIA PASSIVA

Nel 1935 fu dimostrato da Cooke et al. che il siero di pazienti trattati con AIT contenenti allergeni specifici aveva un effetto protettivo sull'infiammazione cutanea allergica. Questo studio confermava il precedente lavoro di Dunbar del 1903, che provava che l'antisiero allergene pollinico specifico neutralizzava l'attività allergenica degli stessi. Questi studi dimostravano che l'immunizzazione passiva con anticorpi IgG allergene-specifici potrebbe essere utile per bloccare il legame IgE nei pazienti allergici. (Figura 2) Il grande potenziale dell'immunizzazione passiva veniva documentato anche in uno studio clinico eseguito su pazienti allergici all'epitelio di gatto, vaccinati passivamente con anticorpi IgG monoclonali contro il Fel d 1, con scarsi effetti collaterali.

L'approccio dell'immunizzazione passiva è supportato anche da studi sperimentali su un modello murino di allergia ai pesci per la parvalbumina e su un altro di allergia alle arachidi, con ridotti effetti avversi locali e sistemici.

Le sfide principali per l'uso di tale approccio sono gli alti costi, necessari per la produzione di grandi quantità di anticorpi, e la necessità di diversi anticorpi per ottenere un blocco sufficiente del legame delle IgE di alcuni allergeni con struttura molecolare complessa.

IMMUNOTERAPIA CON VACCINI DI ACIDI NUCLEICI PER ALLERGENI SPECIFICI

I vaccini con acidi nucleici si basano sull'integrazione di DNA o RNA in cellule dell'ospite per produrre l'antigene. (Figura 2) Questo approccio veniva già descritto nel 1992. Nel 1993 veniva dimostrato che l'iniezione di DNA codificante per una proteina virale induceva protezione, aumentando sia le cellule T che la risposta anticorpale. L'approccio veniva quindi testato su modelli animali e solo recentemente entrava in studi clinici di fase 1A e 1B, eseguito nello specifico con polline di cedro giapponese codificante per il principale allergene Cry j 2. Le limitazioni dello studio erano molteplici: non poteva essere valutata l'esposizione naturale, lo studio non includeva un gruppo di controllo e nel gruppo trattato i pazienti sperimentavano 88 tipi diversi di eventi avversi in totale. Uno svantaggio di questo tipo di AIT è la debole induzione di anticorpi IgG bloccanti e gli effetti avversi a lungo termine, come la possibile produzione di anticorpi anti-DNA dovuti all'integrazione dell'acido nucleico nel genoma.

NANOPARTICELLE VIRUS-LIKE (VNP)

Usando un modello murino di allergia al polline di artemisia veniva dimostrato che l'inclusione dell'allergene maggiore di artemisia, Art v 1, all'interno delle nanoparticelle virus-like costituiva un vaccino non anafilattogeno quando testato nei test di attivazione dei basofili.

Uno studio preclinico per l'allergia alle arachidi, dove Ara h 1 o Ara h 2 rivestivano a mosaico le particelle virali, descriveva risultati positivi.

L'approccio VNP è stato finora testato solo su modelli preclinici (Figura 2).

TERAPIA CELLULARE

Diverse tipologie di terapie cellulari stanno emergendo per la prevenzione e il trattamento dell'allergia (Figura 2). Uno di questi è basato sulla somministrazione profilattica di leucociti in grado di esprimere allergeni in neonati, con l'obiettivo di indurre una tolleranza immunitaria cellulare e umorale allergene-specifica ed i risultati degli studi sperimentali sugli animali, fino ad ora eseguiti, forniscono prova che un tale trattamento può prevenire la sensibilizzazione allergica. Un altro approccio utilizza il recettore antigenico chimerico (CAR) delle cellule T per il targeting delle cellule della risposta immunitaria allergica. Le cellule T CAR, originariamente prodotte per l'immunoterapia, sono progettate per esprimere un immuno-recettore che può riconoscere specificamente determinati bersagli sulle cellule. Oggi sono state valutate diverse applicazioni delle cellule T CAR per il trattamento delle malattie allergiche respiratorie.⁸ Tra gli effetti collaterali descritti infiammazione, neurotossicità, anafilassi, rigetto immunologico e tempesta di citochine.⁸

VACCINAZIONE PROFILATTICA ALLERGENE-SPECIFICA

Vi sono evidenze crescenti che la vaccinazione profilattica allergene-specifica possa essere una valida possibilità per prevenire le allergie. Dati ottenuti studiando la sensibilizzazione allergica a livello molecolare al momento della nascita, suggeriscono diverse finestre di opportunità per interrompere o prevenire il processo di sensibilizzazione allergica attraverso l'induzione della tolleranza.⁹ Le molecole ricombinanti ipoallergeniche potrebbero costituire la soluzione più adatta (Figura 2). Un primo studio che utilizzava la vaccinazione con ricombinante ipoallergenico derivato dagli allergeni principali del polline di betulla (Bet v 1) in individui non allergici, dimostrava come il vaccino avesse indotto normali risposte IgG Bet v 1-specifiche in grado di bloccare il legame con le IgE nei pazienti allergici a Bet v 1. Altresì, non si verificava la sensibilizzazione allergica in individui non allergici.¹⁰ Questo studio può essere quindi considerato come un primo passo verso la vaccinazione profilattica allergene-specifica.

CONCLUSIONE

L'AIT è uno strumento efficace, in grado di modificare la storia naturale delle allergie. La diagnostica allergologica molecolare è utile per la prescrizione, il monitoraggio e la previsione del successo del trattamento, al fine di guidare la ricerca nella produzione di vaccini molecolari innovativi in grado di incrementare l'efficacia terapeutica dell'AIT nelle patologie allergiche respiratorie, alimentari, altre forme di allergie, nonché per l'uso profilattico. Per tale motivo sono necessari ulteriori studi per adeguare l'AIT ai progressi della diagnostica allergica molecolare al fine di garantire la migliore scelta terapeutica per il paziente allergico.

Bibliografia

1. Noon L. *Prophylactic inoculation against hay fever*. Lancet 1911; 177:1572–1573.
2. Chen KW, Zieglmayer P, Zieglmayer R, et al. *Selection of house dust mite allergic patients by molecular diagnosis may enhance success of specific immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2019; 143:1248.e12–1252.e12.
3. Rodríguez-Domínguez A, Berings M, Rohrbach A, et al. *Molecular profiling of allergen-specific antibody responses may enhance success of specific immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2020; 146:1097–1108.
4. Demoly P, Corren J, Creticos P, et al. *A 300 IR sublingual tablet is an effective, safe treatment for house dust mite-induced allergic rhinitis: An international, double-blind, placebo-controlled, randomized phase III clinical trial*. J Allergy Clin Immunol. 2020; S0091-6749(20)31221-5. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.036 [Epub ahead of print].
5. Pauli G, Larsen TH, Rak S, et al. *Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis*. J Allergy Clin Immunol 2008; 122:951–960.
6. Rudulier CD, Tonti E, James E, et al. *Modulation of CRTh2 expression on allergen-specific T cells following peptide immunotherapy. Version 2*. Allergy 2019; 74:2157–2166.
7. Kettner A, DellaCorte G, de Blay F, et al. *Benefit of Bet v 1 contiguous overlapping peptide immunotherapy persists during first follow-up season*. J Allergy Clin Immunol 2018; 142:678.e7–680.e7.
8. Esmaeilzadeh A, Tahmasebi S, Athari SS. *Chimeric antigen receptor -T cell therapy: applications and challenges in treatment of allergy and asthma*. Biomed Pharmacother 2020; 123:109685.
9. Westman M, Asarnej A, Hamsten C, et al. *Windows of opportunity for tolerance induction for allergy by studying the evolution of allergic sensitization in birth cohorts*. Semin Immunol 2017; 30:61–66.
10. Campana R, Marth K, Zieglmayer P, et al. *Vaccination of nonallergic individuals with recombinant hypoallergenic fragments of birch pollen allergen Bet v 1: safety, effects, and mechanisms*. J Allergy Clin Immunol 2019; 143:1258–1261.