

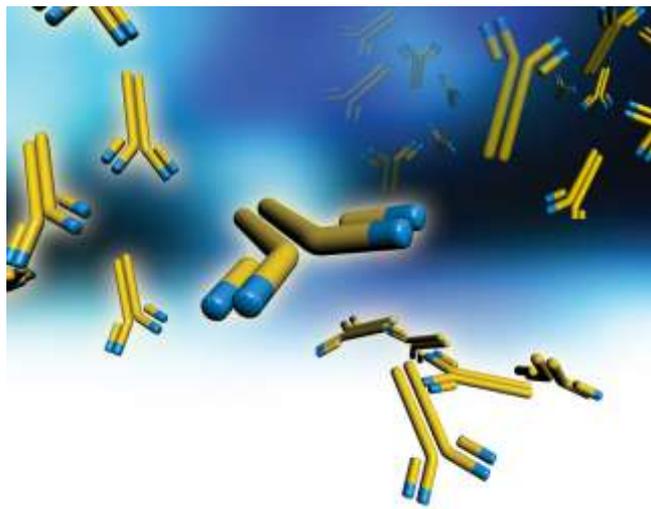
20.Dicembre

## Una strategia terapeutica per colpire fonti distinte di IgE e invertire durevolmente l'allergia

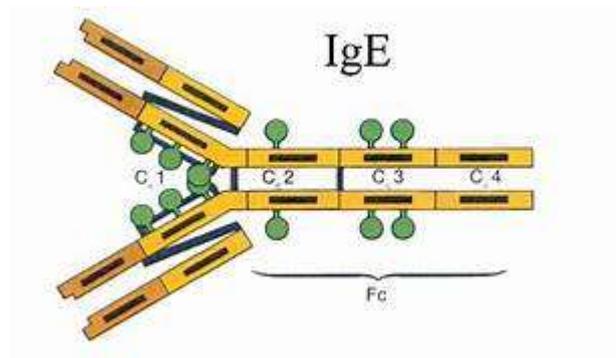
*Sono allergico agli antistaminici.*

! ?

Gli **anticorpi IgE** sono i principali responsabili dei disturbi allergici e una strategia volta ad eliminare le plasmacellule produttrici di **IgE** esistenti e a prevenire la formazione di nuove plasmacellule produttrici di **IgE** può essere sufficiente per ripristinare una risposta allergica.



L'immunoglobulina E (IgE) è un fattore chiave delle reazioni di ipersensibilità di tipo 1 e dei disturbi allergici, che stanno aumentando a livello globale in numero e gravità.



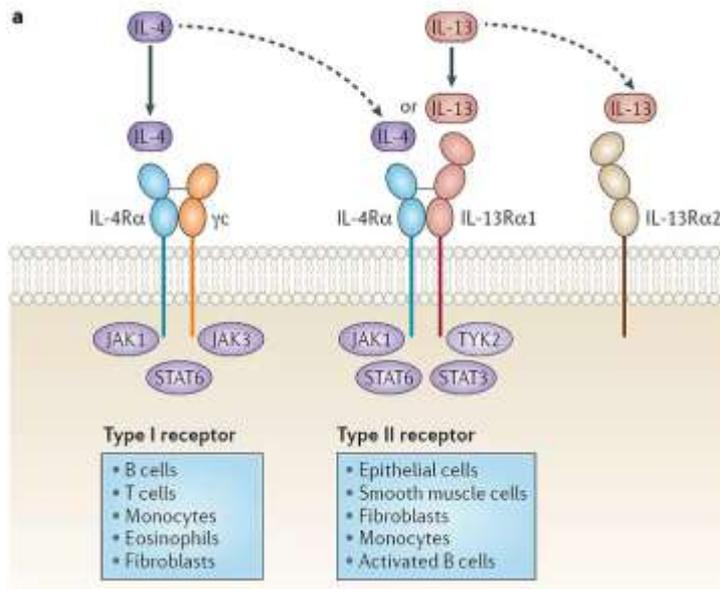
rappresenta l'isotipo anticorpale meno abbondante nel siero umano. Tuttavia, ha la capacità di indurre **potenti reazioni allergiche**. Essendo un componente chiave nello sviluppo e nella manifestazione delle risposte di ipersensibilità verso sostanze estranee solitamente non pericolose, le **IgE** sono diventate un obiettivo importante di indagine e oggetto di molteplici approcci terapeutici per il trattamento delle allergie. I recenti progressi nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base dei disturbi allergici associati alle **IgE** hanno portato alla generazione di nuovi farmaci candidati che sono attualmente in fase di sviluppo o in fase di valutazione clinica

**Gasser P et al Targeting IgE in allergic disease. Curr Opin Immunol. 2018 Oct;54:86-92.**

Sebbene l'eliminazione delle **IgE** patogene possa essere un modo efficace per trattare l'allergia, nessuna strategia terapeutica finora riportata può eliminare completamente la produzione di **IgE**.

La segnalazione del **recettore  $\alpha$  dell' interleuchina-4 (IL-4R $\alpha$ )** è necessaria per il cambio di classe di **IgE** e il blocco di IL-4R $\alpha$  riduce gradualmente, ma non elimina, le **IgE**.

Il recettore per l'interleuchina-4 è noto come **IL-4R $\alpha$** . Questo recettore esiste in tre diversi complessi in tutto il corpo. I recettori di tipo 1 sono composti dalla subunità IL-4R $\alpha$  con una catena  $\gamma$  comune e legano specificamente **IL-4**. I recettori di tipo 2 sono costituiti da una subunità IL-4R $\alpha$  legata a una subunità diversa nota come IL-13R $\alpha$ 1. Questi recettori di tipo 2 hanno la capacità di legare sia IL-4 che IL-13, due citochine con funzioni biologiche strettamente correlate.



La persistenza delle **IgE** dopo il blocco di **IL-4R $\alpha$**  può essere dovuta alle **plasmacellule IgE a lunga vita+** che mantengono la memoria sierologica verso gli allergeni e quindi possono essere suscettibili a terapie mirate alle plasmacellule.



I ricercatori della **Regeneron Pharmaceuticals**, coordinati da **Andre Limmander** ieri hanno pubblicato il report

*Limnander A et al*  
**A therapeutic strategy to target distinct sources  
of IgE and durably reverse allergy.**  
*Sci Transl Med. 2023 Dec 13;15(726):eadf9561.*

Hanno dimostrato che la somministrazione transitoria di

un anticorpo bispecifico antigene di maturazione delle cellule  
**B x CD3 (BCMAxCD3)**



impoverisce marcatamente le **IgE**, così come altre immunoglobuline, mediante ablazione di plasmacellule a lunga vita, sebbene le **IgE** e altre immunoglobuline si rimbalzino rapidamente dopo il trattamento.

Il blocco concomitante di **IL-4R $\alpha$**  previene in modo specifico e duraturo la ricomparsa di **IgE** bloccando il cambio di classe di **IgE** consentendo al tempo stesso il ripristino di altre immunoglobuline. Inoltre, questo trattamento combinato ha prevenuto l'anafilassi nei topi. Insieme ad ulteriori dati su **scimmie cynomolgus e umani**, i risultati dimostrano che la memoria allergica è mantenuta principalmente da **cellule B di memoria non-IgE+** che richiedono il cambio di classe e plasmacellule **IgE<sup><</sup>** a lunga vita.

L'approccio combinato per eliminare in modo duraturo le **IgE** patogene può potenzialmente apportare benefici all'allergia negli esseri umani preservando l'immunità mediata dagli anticorpi.

### **Lecture consigliate**

**Gasser P, Eggel A. Targeting IgE in allergic disease. *Curr Opin Immunol.* 2018 Oct;54:86-92.**

L'immunoglobulina E (IgE) rappresenta l'isotipo anticorpale meno abbondante nel siero umano. Tuttavia, ha la capacità di indurre potenti reazioni allergiche. Essendo un componente chiave nello sviluppo e nella manifestazione delle risposte di ipersensibilità verso sostanze estranee solitamente non pericolose, le IgE sono diventate un obiettivo importante di indagine e oggetto di molteplici approcci terapeutici per il trattamento delle allergie. I recenti progressi nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base dei disturbi allergici associati alle IgE hanno portato alla generazione di nuovi farmaci candidati che sono attualmente in fase di sviluppo o in fase di valutazione clinica. In questa recensione, evidenziamo i meccanismi molecolari e strutturali alla base delle diverse molecole anti-IgE e suggeriamo un concetto di targeting multilivello utilizzando una nuova classe di inibitori dirompenti delle IgE per ottimizzare potenzialmente l'efficacia del trattamento.

**Luger EO, Wegmann M, Achatz G, Worm M, Renz H, Radbruch A. Allergy for a lifetime? *Allergol Int.* 2010 Mar;59(1):1-8.**

Essendo la molecola chiave dell'ipersensibilità di tipo I, le IgE forniscono specificità per l'allergene e lo collegano alle funzioni effettrici allergiche. Gli anticorpi vengono secreti dalle plasmacellule e dai loro precursori, i blasti plasmatici. Il destino delle plasmacellule è oggetto di controversia, per quanto riguarda la loro durata e la persistenza in assenza di allergeni. In generale, le plasmacellule sono state per lungo tempo considerate come prodotti finali di breve durata della differenziazione delle cellule B, e molte di esse hanno vita breve, anche se già da più di 20 anni è stato dimostrato che le plasmacellule secernenti IgE possono persistere per mesi. Oggi, longeva, la "memoria" si ritiene che le plasmacellule rappresentino un'entità cellulare distinta dotata di memoria immunologica, di notevole rilevanza terapeutica. Le plasmacellule a lunga vita resistono agli attuali approcci terapeutici e sperimentali come l'immunosoppressione, ad es. ciclofosfamide, steroidi, irradiazione con raggi X, anticorpi anti-CD20 e farmaci antinfiammatori, mentre la generazione cronica di plasmacellule di breve durata è sensibile all'immunosoppressione convenzionale. La variazione stagionale delle IgE polline-specifiche può essere soppressa mediante immunoterapia, indicando che la componente della risposta IgE, che viene stimolata con l'allergene polline, è suscettibile alla soppressione. Il targeting delle plasmacellule rimanenti, a lunga vita e allergene-specifiche, che forniscono titoli IgE stabili, rappresenta una sfida terapeutica. Qui discutiamo prove recenti che suggeriscono perché gli attuali protocolli per il trattamento delle allergie IgE-mediate falliscono: le plasmacellule di memoria generate dall'inalazione dell'allergene diventano longeve e vengono mantenute preferenzialmente nel midollo osseo. Non proliferano e sono refrattari alle terapie convenzionali. I concetti attuali prendono di mira le plasmacellule per l'esaurimento, ad es. l'inibitore del proteasoma bortezomib, gli antagonisti di BAFF e APRIL e il trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche.

**Gould HJ, Ramadani F. IgE responses in mouse and man and the persistence of IgE memory. *Trends Immunol.* 2015 Jan;36(1):40-8.**

Richiamo rapido e robusto o 'memoria' Le risposte sono una caratteristica essenziale dell'immunità adattativa. Costituiscono una difesa contro la reinfezione da parte di agenti patogeni, ma probabilmente causano più danni che benefici nelle malattie allergiche. Gli anticorpi immunoglobuline (Ig)E mediano la reazione allergica caratterizzata da ipersensibilità immediata, manifestazione della memoria IgE. L'origine della memoria delle IgE rimane oscura, principalmente a causa della bassa percentuale di cellule B che esprimono IgE nella popolazione totale di cellule B. Il recente sviluppo di metodi ultrasensibili per tracciare queste cellule in vivo ha superato questo ostacolo e il loro utilizzo ha rivelato percorsi inaspettati verso la memoria delle IgE nel topo. Qui, esaminiamo questi risultati e consideriamo la loro incidenza sulla nostra comprensione della memoria delle IgE e delle malattie allergiche nell'uomo.

# NUNZIATINA



**Nunziatina** 46 anni si presenta al pronto soccorso con **una storia di febbre**, **mal di testa** e **letargia** da un giorno.

Riferisce di aver sviluppato mialgia, letargia, lieve mal di testa e tosse il giorno precedente ed è diventata febbrile a **39,1°C**. Ha deciso di rivolgersi al medico dopo aver iniziato ad avvertire **nausea, vomito e sintomi presincopali durante la minzione**.

Ha una storia di **tiroidite di Hashimoto** e **insufficienza surrenalica primaria**.

Prende **levotiroxina 125 µg al giorno**, **idrocortisone 15 mg al mattino e 10 mg al pomeriggio** e **fludrocortisone 0,05 mg** una volta al giorno.

La sua pressione sanguigna è **88/49 mm Hg**, la sua frequenza cardiaca è di **104 battiti al minuto** e la sua temperatura è **38,5°C**.

Ha una saturazione di ossigeno del **99%** mentre respira aria ambiente.

All'esame obiettivo appare a disagio.

C'è una leggera iniezione nella **congiuntiva** e **nell'orofaringe eritematosa**, con qualche **linfadenopatia cervicale**. La sua **ghiandola tiroidea non è palpabile**; il suo collo è flessibile.

L'esame cardiaco è notevole per la **tachicardia regolare**, ma per il resto è insignificante.

Gli esami polmonari e addominali non sono significativi.

**Oltre alla soluzione salina per via endovenosa, quale dei seguenti agenti è il mezzo migliore per gestire inizialmente l'ipotensione di questo paziente?**

- » **1: Desametasone 16 mg per via endovenosa**
- » **2: Prednisone 30 mg per via orale**
- » **3: Idrocortisone 100 mg per via endovenosa**
- » **4: Idrocortisone 45 mg per via orale**
- » **5: Fludrocortisone 0,1 mg per via orale**

# Un algoritmo per leggere il futuro

Se potessi sfogliare qualche pagina avanti nella storia della tua vita, daresti una sbirciatina per vedere cosa c'è in serbo?

Questa potrebbe essere una possibilità grazie a modelli linguistici di grandi dimensioni, gli stessi algoritmi che alimentano i *chatbot IA come ChatGPT*.

Un team di ricercatori danesi ha addestrato uno di questi modelli ad analizzare *le storie di vita di milioni di persone* e a prevederne il futuro, proprio come altri algoritmi di intelligenza artificiale analizzano e generano il linguaggio.

Per sviluppare il loro modello, i ricercatori hanno creato un linguaggio sintetico partendo dai dettagli lavorativi e dalle cartelle cliniche di milioni di cittadini danesi tra il 2008 e il 2016. Ogni evento della vita, come un cambio di lavoro o una diagnosi medica, era una “frase” in questa lingua. , e la storia della vita di ogni persona consisteva in una serie di frasi in ordine cronologico.

Il team ha poi inserito tutti questi dati nel grande modello linguistico per vedere se poteva identificare modelli nelle storie di vita che gli avrebbero permesso di prevedere eventi futuri. I risultati sono stati inquietanti e sorprendenti.

*Ne parleremo domani 21 dicembre...*

*To be continued ....*

