

Przyszłe możliwości zastosowania immunoterapii alergenowej oraz kierunki rozwoju

Future directions of application and development of allergen immunotherapy

Maciej Kupczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

STRESZCZENIE

Badania nad immunoterapią alergenową (AIT) obejmują nowe wskazania, drogi podania, preparaty lecznicze zawierające zmodyfikowane alergeny, rekombinanty, peptydy, nowe formułacje i adiuwanty oraz nośniki szczepionki, a także połączenie z immunomodulatorami (np. witaminą D₃) i terapiami biologicznymi. Trwają prace ukierunkowane na poznanie mechanizmów skutecznej AIT, poprawę kryteriów doboru pacjentów oraz lepszą diagnostykę uczuleń (diagnostyka molekularna). Nowe drogi podania obejmują badania nad podaniem alergenów do węzłów chłonnych, podaniem naskórkowym oraz śródskórnym. Trwają analizy skuteczności AIT w atopowym zapaleniu skóry oraz schematów wywołania tolerancji w alergiach pokarmowych. W badaniach nad nowymi adiuwantami wykorzystywane są monofosforylowy lipid A (MPL A), motywy CpG enterotoksyny i dipeptyd muramylowy. Analizowano skuteczność probiotyków (*Lactobacillus rhamnosus* LGG), białek kapsydów wirusowych (*virus like particles* – VLP) i złożonych kompleksów immunostymulujących. Badane są również nowe sposoby wiązania i podania alergenów, np. za pomocą nanocząsteczek lub liposomów. Kontynuowane są poszukiwania optymalnej metody oceny efektów AIT, w tym nowych, wiarygodnych biomarkerów. Podstawowe cele tych badań to poprawa skuteczności AIT, w tym długofalowa modyfikacja przebiegu choroby alergicznej, zmniejszenie liczby podań kolejnych dawek, przy optymalnym profilu bezpieczeństwa terapii.

SŁOWA KLUCZOWE

adiuwanty, modyfikacja alergenów, immunoterapia spersonalizowana.

ABSTRACT

Current research on allergen immunotherapy (AIT) includes several directions as: new indications, new routes of administration, therapeutic preparations containing modified allergens, recombinants, peptides, new formulations and adjuvants as well as vaccine carriers, and a combination with potential immunomodulators (e.g., Vit. D₃) and biological therapies. Studies are focused on understanding the mechanisms of effective AIT, improving patient selection and better diagnostics of allergies (molecular diagnostics). The new routes of administration include the administration of allergens into lymph nodes, as well as epidermal and intradermal administration. Analysis of the effectiveness of AIT is ongoing in atopic dermatitis and potential methods of tolerance induction in food allergies are extensively studied. In research monophosphoryl lipid A (MPL A), CpG enterotoxin motifs and muramyl dipeptide are used as new adjuvants. The effectiveness of probiotics (*Lactobacillus rhamnosus* LGG), proteins of viral capsids (VLPs) and immunostimulatory complexes was analyzed. New methods for binding and administration of allergens, e.g. using nanoparticles or liposomes are studied. Further work is ongoing looking for the optimal methods to

assess the effects of AIT, including new, reliable biomarkers. The primary goals of these studies are to improve the effectiveness of AIT, including long-term modification of the course of the allergic disease, reducing the number of administrations of subsequent doses, with the most optimal safety profile of allergen immunotherapy.

KEY WORDS

adjuvants, allergens modification, personalized allergen immunotherapy.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Maciej Kupczyk, Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, e-mail: maciej.kupczyk@umed.pl

NOWE DROGI PODANIA ALERGENÓW

W obecnej praktyce klinicznej przeważają dwie drogi podania preparatu do immunoterapii alergenowej (AIT) – podskórna (iniekcyjna) (*subcutaneous immunotherapy* – SCIT) oraz podjęzykowa (*sublingual immunotherapy* – SLIT) (tab. 1). Badania nad podaniem dooskrzelowym, donosowym i doustnym zostały praktycznie przerwane ze względu na istotne ryzyko wystąpienia objawów ubocznych lub mniejszą skuteczność tych dróg podania od metod referencyjnych. Trwają prace nad podaniem alergenów do węzłów chłonnych (*intralymphatic immunotherapy* – ILIT), podaniem naskórkowym (*epicutaneous immunotherapy* – EPIT) oraz śródskórnym (*intra dermal immunotherapy* – IDIT) [1]. Immunoterapia dowęzłowa polega na iniekcji preparatu alergenowego (najczęściej pod kontrolą USG) do węzłów chłonnych (np. okolicy pachwinowej). Podanie trzech dawek alergenu co 2–4 tygodnie wiązało się z istotną poprawą kliniczną, indukowało odpowiedź immunologiczną organizmu, przy dobrej tolerancji tej drogi podania i wysokim profilu bezpieczeństwa [2, 3]. W praktyce stosowana dawka alergenu jest

10–100 krotnie mniejsza, a szacowana dawka dostarczona do węzłów chłonnych ok. 100-krotnie większa niż w SCIT [1]. Podanie naskórkowe polega na zastosowaniu plastrów z komorami zawierającymi ekstrakt alergenowy. Lepsze przenikanie alergenu uzyskuje się po zastosowaniu opatrunków okluzyjnych, różnych metod dermabrazji naskórka, mikroigieł lub wytworzenia mikroporów za pomocą lasera. Podstawowymi objawami ubocznymi EPIT są podrażnienie skóry i wyprysk w miejscu aplikacji alergenów.

ROZSZERZENIE WSKAZAŃ DO IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ

Powszechnie akceptowane wskazania do AIT to alergia na jad owadów błonkoskrzydłych, alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa i spojówek oraz dobrze kontrolowana astma atopowa. Trwają analizy skuteczności AIT w atopowym zapaleniu skóry [4]. Szeroko badane są protokoły desensytyzacji w alergiach pokarmowych, które stanowią istotny i narastający problem kliniczny. Desensytyzacja doustna z natywnymi pokarmami, takimi jak mleko,

TABELA 1. Główne kierunki rozwoju swoistej immunoterapii alergenowej

Nowe drogi podania alergenów	immunoterapia dowęzłowa (ILIT), podanie naskórkowe (EPIT), podanie śródskórne (IDIT)
Rozszerzenie wskazań do AIT	desensytyzacja w alergiach pokarmowych: mleko, orzechy laskowe, orzechy ziemne, kiwi, brzoskwinia, ryby, panalergeny (profilina)
Modyfikacja alergenów	alergoidy, alergeny rekombinowane, rekombinowane alergeny hipoalergiczne, białka chimeryczne, białka fuzyjne, syntetyczne epitopy
Nowe adiuwanty i immunomodulatory	lipopolisacharyd (LPS), monofosforylowy lipid A (MPLA), motywy CpG, enterotoksyny, probiotyki, witamina D, białka kapsydowe wirusów, złożone kompleksy immunostymulujące (ISCOMs)
Immunoterapia alergenowa a medycyna personalizowana	identyfikacja fenotypu lub endotypu choroby o optymalnej odpowiedzi na AIT, identyfikacja istotnych biomarkerów związanych z odpowiedzią na AIT, szczegółowa analiza profilu uczuleń (alergeny główne vs panalergeny), dobór optymalnego preparatu, optymalizacja skuteczności terapii

orzeczki ziemne, jajko lub mąka, często poddany obróbce termicznej, wiąże się z istotną poprawą kliniczną przy dość dobrym profilu tolerancji i umiarkowanym ryzyku wystąpieniu reakcji systemowych w trakcie leczenia [5]. Prowadzone są badania nad SLIT z alergenami kiwi, orzechów laskowych, mleka, brzoskwini, orzeszków ziemnych oraz nad EPIT z alergenami mleka i orzeszków ziemnych. Spośród alergenów pokarmowych zaawansowane są prace nad rekombinowanymi alergenami ryb (parwalbumina) [6] oraz owoców (np. brzoskwinia, mango) [7]. Zainteresowanie budzą pierwsze obserwacje skuteczności odczulania na panalergen – profilinę [8], a także próby doustnych prób desyntyzacji w alergii na nikiel [9]. Dostępne są produkty alergenowe do SLIT w alergii na lateks [10]. Wciąż trwają badania nad skutecznością i wskazaniem do immunoterapii w zespole alergii jamy ustnej.

MODYFIKACJA ALERGENÓW, ALERGENY REKOMBINOWANE I PEPTYDY

Obecnie w AIT stosuje się produkty alergenowe pochodzenia naturalnego, często w postaci alergenoidów (po modyfikacji fizycznej lub chemicznej). Celem modyfikacji jest poprawa bezpieczeństwa przy zachowaniu immunogenności preparatu. Metody inżynierii genetycznej umożliwiły wyprodukowanie alergenów rekombinowanych. Wyniki badań klinicznych z zastosowaniem rekombinowanych alergenów brzozy (rBet v 1) oraz tymotki (rPhl p 5) wykazały, że preparaty te indukują oczekiwaną odpowiedź immunologiczną, a terapia prowadzi do istotnej poprawy klinicznej przy dobrym profilu bezpieczeństwa [11, 12]. Alergeny rekombinowane mogą być również stosowane w ramach diagnostyki komponentowej, co może w przyszłości prowadzić do lepszej kwalifikacji pacjentów do AIT [13, 14]. Szczegółowa diagnostyka komponentowa może w przyszłości umożliwić indywidualizację (personalizację) immunoterapii z dokładnym doбором istotnych klinicznie alergenów głównych, mniejszych lub poszczególnych epitopów. Obecnie postępowanie takie nie jest uzasadnione farmakoekonomicznie ze względu na wysokie koszty diagnostyki i produkcji personalizowanej szczepionki do AIT. Dotychczas podejmowano prace nad zastosowaniem kolejnych immunogennych produktów, takich jak rekombinowane alergeny hipoalergiczne, białka chimeryczne, białka fuzyjne, syntetyczne epitopy – krótkie sekwencje aminokwasowe (*synthetic peptide immuno-regulatory epitopes* – SPIREs) lub długie sekwencje o nakładających się na siebie łańcuchach aminokwasów (*contiguous overlapping peptides* – COP) [15, 16]. Celem tych modyfikacji jest zastosowanie znanych epitopów dla komórek T (zachowana immunogenność) przy znacznie zmniejszonej zdolności do indukcji odpo-

wiedzi zależnej od IgE (poprawa bezpieczeństwa AIT). Wyniki badań klinicznych weryfikują przydatność prób modyfikacji alergenu. Wskazują na umiarkowaną skuteczność np. zastosowania COPs w uczuleniu na alergeny brzozy, a brak skuteczności (w związku z dużym efektem placebo) zastosowania SPIREs w alergii na sierść i naskórek kota oraz na roztocze (badania zarzucono) [17, 18].

NOWE ADIUWANTY I IMMUNOMODULATORY

Rolą adiuwantów dodawanych do preparatów alergenowych jest zmniejszenie częstości podawania AIT przy zachowanej lub zwiększonej immunogenności. Najczęściej stosowanymi adiuwantami są wodorotlenek glinu oraz tyrozyna. Kolejne badania prowadzono z produktami bakteryjnymi, które po stymulacji receptorów Toll-podobnych (TLR-4, TLR-9), poprzez mechanizmy odpowiedzi nieswoistej, indukują limfocyty Th₁. Pierwsze badania dotyczyły lipopolisacharydu (LPS), który ze względu na istotne objawy niepożądane zastąpiono monofosforylowym lipidem A (MPL A). Immunostymulujące działanie uzyskuje się również po zastosowaniu motywów CpG (niemetylowane dwunukleotydowe sekwencje cytozyny i guaniny), enterotoksyn (CTB, atenuowane szczepy *Mycobacterium vaccae*) lub dipeptydu muramylowego. Analizowano skuteczność probiotyków (*Lactobacillus rhamnosus* LGG), witaminy D w roli immunomodulatora [19], białek kapsydów wirusowych (*virus like particles* – VLP) lub złożonych kompleksów immunostymulujących składających się z saponin, fosfolipidów, cholesterolu i licznych protein (*ISCOMs immunostimulating complex*) [20]. Badano również nowe sposoby wiązania i podania alergenów, np. za pomocą nanocząsteczek (zbudowanych z chitosanu, maltodekstryny, silikonu) lub liposomów [15, 21]. Próbuje się modyfikować odpowiedź immunologiczną i bezpieczeństwo AIT za pomocą ingerencji w szlaki cytokin, stosując monoklonalne przeciwciała anti-IgE (omalizumab) lub anti-IL-4 [22].

IMMUNOTERAPIA SWOISTA W ERZE MEDYCYNY PERSONALIZOWANEJ

We współczesnej medycynie pojawiło się pojęcie medycyny personalizowanej, które wskazuje na potrzebę dokładnej analizy obrazu klinicznego (fenotypu), patomechanizmów (endotypu) oraz odpowiedzi na leczenie (teratypu) danej jednostki chorobowej. W praktyce celem takiego postępowania jest uzyskanie optymalnego efektu interwencji terapeutycznej u konkretnego pacjenta, a jednocześnie odejście od uproszczonego myślenia „jeden lek dla wszystkich na daną chorobę”. Wydaje się, że podejście personalizowane ma podstawowe znacze-

nie w immunoterapii swoistej [22], gdzie skuteczność leczenia u danego pacjenta zależy od wielu czynników, takich jak obraz kliniczny choroby, rodzaj alergenu, czas trwania choroby alergicznej, obecność chorób współistniejących, inne stosowane leki, doświadczenie ośrodka i specjalisty kwalifikującego do immunoterapii. Prowadzone są badania nad identyfikacją ważnych cech fenotypowych choroby alergicznej lub biomarkerów, które ułatwią wytypowanie optymalnego kandydata do AIT oraz oszacowanie potencjalnej skuteczności AIT w danym przypadku. Szczegółowa analiza profilu uczuleń, w tym identyfikacja kluczowych alergenów (alergeny główne vs panalergeny) z zastosowaniem diagnostyki komponentowej, znalazły już miejsce w standardach [23]. Wyniki obserwacji sugerują, że szczególnie w przypadku alergii wieloważnej diagnostyka komponentowa może się wiązać z optymalizacją doboru składu preparatu do AIT. Pacjenci bez uczulenia na alergeny główne mają gorszą odpowiedź na AIT, a dominujące uczulenie na panalergeny nie powinno być głównym wskazaniem do AIT (tab. 2). Niezbędne są dalsze badania i obserwacje w celu określenia optymalnego fenotypu lub endotypu choroby oraz profilu uczuleń, który ułatwi kwalifikację pacjenta i umożliwi uzyskanie dobrej odpowiedzi na immunoterapię swoistą.

PODSUMOWANIE

Obecnie prowadzone są liczne badania związane z AIT, zwłaszcza z zastosowaniem nowych produktów alergenowych, adiuwantów, nowych dróg podania lub rozszerzonych wskazań (tab. 1). Bez odpowiedzi pozostaje wciąż wiele pytań praktycznych dotyczących optymalnej dawki alergenów, czasu trwania terapii, odczulania w przypadku alergii wieloważnej, standaryzacji alergenów, długości trwania AIT i optymalizacji długofalowego efektu profilaktycznego tej terapii oraz adherencji pacjentów do uciążliwych schematów leczenia. Wyniki niektórych badań są interesujące z praktycznego punktu widzenia. Warto jednak pamiętać, że zastosowanie najnowszych osiągnięć nauki w codziennej praktyce klinicznej jest wypadkową zarówno skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa, jak i uwarunkowań prawnych i ekonomicznych [24–27].

PODZIĘKOWANIE

Autor dziękuje prof. dr. hab. Piotrowi Kunie za krytyczne przejście tekstu.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

TABELA 2. Diagnostyka komponentowa w kwalifikacji do AIT (alergeny główne vs panalergeny) (na podstawie [27])

Alergeny główne	
Bet v 1 – brzoza	
Phl p 1/5 – tymotka	
Der p 1/2 – roztocze kurzu domowego	
Alt a 1 – <i>Alternaria</i>	
Ole e 1 – oliwka oraz jesion z powodu wysokiej reaktywności krzyżowej	
Art v 1 – bylica	
Amb a 1 – ambrozja	
Panalergeny	
profiliny	Amb a 8 (ambrozja), Ara h 5 (orzeszki ziemne), Bet v 2 (brzoza), Cor a 2 (orzech laskowy), Hev b 8 (lateks), Phl p 12 (trawy), Tri a 12 (pszenica)
polkalcyny	Aln g 4 (olsza), Amb a 9 (ambrozja), Art v 5 (bylica), Bet v 4 (brzoza), Phl p 7 (trawy)

PIŚMIENNICTWO

- Senti G, Kundig TM. Novel delivery routes for allergy immunotherapy. Intralymphatic, epicutaneous, and intradermal. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016; 36: 25-37.
- Larsson O, Hellkvist L, Peterson-Westin U, et al. Novel strategies for the treatment of grass pollen-induced allergic rhinitis. *Expert Opin Biol Ther* 2016; 16: 1143-50.
- Hylander T, Larsson O, Petersson-Westin U, et al. Intralymphatic immunotherapy of pollen-induced rhinoconjunctivitis: a double-blind placebo-controlled trial. *Respir Res* 2016; 17: 10.
- Tam HH, Calderon MA, Manikam L, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema: a Cochrane systematic review. *Allergy* 2016; 71: 1345-56.
- Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Oral immunotherapy for food allergies. *Ann Nutr Metab* 2016; 68 (Suppl 1): 19-31.
- Zuidmeer-Jongejan L, Huber H, Swoboda I, et al. Development of a hypoallergenic recombinant parvalbumin for first-in-man subcutaneous immunotherapy of fish allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 166: 41-51.
- Tsai WC, Wu TC, Chiang BL, Wen HW. Cloning, expression, and purification of recombinant major mango allergen Man I 1 in *Escherichia coli*. *Protein Expr Purif* 2017; 130: 35-43.
- Nucera E, Aruanno A, Rizzi A, et al. Profilin desensitization: a case series. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016; 29: 529-36.
- Schiavino D, Nucera E, Alonzi C, et al. A clinical trial of oral hyposensitization in systemic allergy to nickel. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19: 593-600.
- Nettis E, Delle Donne P, Di Leo E, et al. Latex immunotherapy: state of the art. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 160-5.
- Jutel M, Jaeger L, Suck R, et al. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 608-13.
- Klimek L, Bachert C, Lukat KF, et al. Allergy immunotherapy with a hypoallergenic recombinant birch pollen allergen rBet v 1-FV in a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy* 2015; 5: 28.

13. Duoladiris N, Savvatanos S, Roumpedaki I, et al. A molecular diagnostic algorithm to guide pollen immunotherapy in Southern Europe: towards component-resolved management of allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 162: 163-72.
14. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergol J Int* 2014; 23: 282-319.
15. Creticos PS. Allergen immunotherapy. Vaccine modification. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016; 36: 103-24.
16. Klimek L, Pfaar O, Worm M. New opportunities for allergen immunotherapy using synthetic peptide immuno-regulatory epitopes (SPIRES). *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12: 1123-35.
17. Incorvaia C, Montafni M, Ridolo E. The efficiency of peptide immunotherapy for respiratory allergy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9: 831-7.
18. Spertini F, DellaCorte G, Kettner A, et al. Efficacy of 2 months of allergen specific immunotherapy with Bet v 1 – derived contiguous overlapping peptides in patients with allergic rhinoconjunctivitis: results of phase IIb study. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 162-8.
19. Jerzynska J, Stelmach W, Balcerak J, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG and vitamin D supplementation on the immunologic effectiveness of grass-specific sublingual immunotherapy in children with allergy. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37: 324-34.
20. Chesne J, Schmidt-Weber CB, Esser von Bieren J. The use of adjuvants for enhancing allergen specific immunotherapy efficacy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016; 36: 125-45.
21. Scheibelhofer S, Machado Y, Feinle A, et al. Potential of nanoparticles for allergen-specific immunotherapy – use of silica nanoparticles as vaccination platform. *Exp Opin Drug Deliv* 2016; 13: 1777-88.
22. Nelson HS. Allergen immunotherapy now and in the future. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37: 268-72.
23. Passalacqua G, Canonica GW. AIT (allergen immunotherapy): a model for the “precision medicine”. *Clin Mol Allergy* 2015; 13: 24.
24. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014; 23: 282-319.
25. Passalacqua G, Canonica GW. Allergen immunotherapy. History and future developments. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016; 36: 1-12.
26. Jutel M, Kosowska A, Smolinska S. Allergen immunotherapy: past, present, and future. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8: 191-7.
27. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 358-68.