

EDIZIONE SPECIALE

Anno 38 - 2019

# **N**OTIZIARIO ALLERGOLOGICO

## **Allergoids: not only by injections**

Relazione del Dr. Franco Frati alla Riunione Conclusiva della  
**Società di Allergologia di Madrid-Castilla La Mancha,**  
Cuenca, giugno 2019



# **N**OTIZIARIO ALLERGOLOGICO

Anno 38, 2019

DIRETTORE RESPONSABILE

Gianni Mistrello

Stampato da:

Àncora Arti Grafiche

via Benigno Crespi, 30 - 20159 Milano



## **Lofarma**

AMMINISTRAZIONE E PUBBLICITÀ

Lofarma S.p.A.

Viale Cassala 40, 20143 - Milano

tel. +39 02 581981

fax +39 02 8322512

e-mail: [redazione@lofarma.it](mailto:redazione@lofarma.it)

[www.lofarma.it](http://www.lofarma.it)

[www.lofarma.com](http://www.lofarma.com)

Registrazione Tribunale di Milano n. 306 dell' 1.8.1980

Pubblicazione Quadrimestrale

Il Notiziario Allergologico è on-line su

**[www.lofarma.it](http://www.lofarma.it)**

È con viva soddisfazione presentare alla Classe Medica internazionale questa edizione speciale del Notiziario Allergologico in occasione del Congresso della Società Madrid-Castillana di Allergologia e Immunologia Clinica, tenutosi a Cuenca (Spagna) lo scorso giugno 2019. Presidente, Prof. Carlos Blanco, Hospital de la Princesa, Primario di Allergologia, Presidente della Sociedad de Alergia e Inmunologia Clinica de Madrid y Castilla La Mancha. Lofarma, con Lofarma Iberica, ha infatti partecipato con un Simposio alla Riunione Conclusiva della Società.

La relazione del Dr. Frati sugli allergoidi è stata seguita da un pubblico, molto attento, che ha colto i messaggi di cui facciamo qui una breve recensione.

Il Direttore



# Allergoids: not only by injections



The diagram on the screen is a table showing the relationship between active principles and their formulations:

ACTIVE PRINCIPLE	SUBLINGUAL	SUBCUTANEOUS
Monomeric Allergoid	TABLETS, DROPS	SC
Polymeric Allergoid		SC
Acqueous Allergen		SC
Depot Allergen		SC
Hydrogliceric Allergen		DROPS
Powder Allergen	TABLETS	

Информационный бюллетень аллерголога

Публичное издание

Lofarma S.p.A.

Viale Cassala 40, 20143- Milano

tel. +39 02 581981

fax +39 02 8322512

e-mail: redazione@lofarma.it

www.lofarma.it

Мы рады представить вашему вниманию международное медицинское издание «Информационный бюллетень аллерголога», приуроченное к конференции Мадридско-Кастильского общества аллергологов и клинических иммунологов, прошедшее в г. Куэнка (Испания) в июне 2019 года. Председатель - профессор Карлос Бланко, Больница Принцессы, заведующий отделением аллергологии, председатель Мадридско-Кастильского Ламанчского общества аллергологов и клинических иммунологов. Лофарма, совместно с Лофарма Иберика, организовали симпозиум в заключительной части встречи Мадридско-Кастильского общества аллергологов и клинических иммунологов. Ниже мы кратко рассмотрим доклад доктора Фрати об аллергоидах, представленный аудитории.

#### **Аллергоиды: не только для инъекций**

Лофарма, и ее новая испанская дочерняя компания Лофарма Иберика, приняли участие в заключительном симпозиуме заседания Мадридско - Кастильского Ламанчского общества аллергологов и клинических иммунологов. Это событие еще раз подтверждает динамизм и инициативность работы компании Лофарма не только в Италии, но и за рубежом. Мы попросили доктора Франко Фрати, педиатра-аллерголога медико-научного отдела Лофарма, вкратце изложить информацию, предоставленную молодой аудитории аллергологов.

«Краткий исторический обзор показал эффективность «водно-солевых» экстрактов и последующую необходимость улучшения продукта не только с технической точки зрения (от водно-солевых экстрактов додепонированных аллергенов и аллергоидов), но и с точки зрения безопасности. Считается, что для достижения большей безопасности аллерген, используемый для терапии, должен быть модифицирован следующим образом:

- с одной стороны, существуют мономерные аллергоиды, получаемые путем химической модификации одной из его аминокислот, лизина, что позволяет сохранить размер нативного аллергена практически неизменным, оптимизируя доступность вакцины.
- с другой стороны, полимерные аллергоиды, при получении которых белки обрабатывают химическим агентом, который полимеризует их, тем самым увеличивая молекулярный размер, однако, уменьшая биодоступность вакцины».

Затем последовало подробное описание иммунной системы слизистой оболочки полости рта и пути усвоения мономерного аллергоида (Bagnasco, 1987), который экспрессируется с противовоспалительным эффектом (Lancet 1987, Cosmi 2006, Bursatero 2010). В заключение своей презентации, д-р Фрати подчеркнул безопасность Карбамилированных мономерных Аллергоидов: в частности, профиль безопасности примерно 10 миллионов доз *Lais Dermatophagoides* и 5 миллионов доз *Lais Grass* (Florence WISC 2018) за 20 лет применения.

«За 20 лет применения общее количество побочных эффектов - 61 (0,0004%), из которых 2 были серьезными (1 случай тахикардии и 1 случай отека горла), причем оба разрешились полностью и без последствий», - продолжает д-р Фрати, - «по сравнению с препаратами (сведения из самой последней литературы), в основе которых содержатся 11-ть аллергенов в очень высоких дозах (таблетки аллергенов клещей домашней пыли и пыльцы трав), продемонстрировавшими серьезные побочные эффекты и даже анафилактические реакции (Bergmann 2013, Didier 2015, Nolte 2018)».

«Аллергенспецифическая сублингвальная иммунотерапия - это терапевтическая модальность, характеризующаяся повторяющимся введением специфических аллергенов, направленная на усиление иммунного ответа пациентов отягощенных патологией с аллергической составляющей, значительно препятствующая воспалительным IgE-опосредованным реакциям, связанным с естественным воздействием аллергенов». В случае Карбамилированных мономерных Аллергоидов участки иммунной системы, участвующие во взаимодействии и, следовательно, стимуляции, представлены вторичными перибуккальными лимфоидными органами и лимфоидной тканью слизистой оболочки кишечника. При этом аллергенный экстракт транспортируется в дендритные клетки слизистой оболочки, обрабатывается и представляется клеткам лимфоцитов для инициирования прототолерогенного иммунного ответа. Прототолерогенный иммунный ответ, индуцированный специфической иммунотерапией, включает четыре группы реакций, выраженных во времени от нескольких часов до нескольких месяцев: снижение активности и дегрануляция тучных клеток и базофилов; иммуномодуляция через генерацию регуляторных лимфоцитов и подавление эффекторных лимфоцитов; иммунные отклонения с выработкой антагонистических антител; снижение количества тучных клеток и эозинофилов». «Более того», - продолжает доктор Фрати, - «Лофарма впервые в мире спонсировала эксклюзивные фармакокинетические исследования добровольцев-аллергиков с RAC, радиоактивно меченным и химически модифицированным аллергеном (мономерным аллергоидом), которые продемонстрировали длительную персистенцию, более двадцати часов, как на буккальном и мукозальном уровне, так и абсорбцию на уровне плазмы спустя тридцать минут после введения, с плато в течение двух часов, которое длится, по крайней мере, до восемнадцати часов. Практическими и специфическими аспектами, представляющими наибольший интерес для врачей, являются клинические результаты, выражающиеся в уменьшении симптомов астмы, ринита и конъюнктивита, а также уменьшения потребности в лекарственных средствах и, особенно, в сохранении этих результатов на протяжении многих лет. Карбамилированные мономерные аллергоиды проявили свою эффективность не только снижением показателей воспалительных маркеров, но и статистически значимым уменьшением специфической носовой и конъюнктивальной гиперреактивности и неспецифической бронхиальной гиперреактивности при среднем и долгосрочном наблюдении. Это означает, что клинические преимущества иммунотерапии можно разделить на краткосрочные и долгосрочные, а именно:

- уменьшение показателей симптомов через несколько недель;
- увеличение степени показателей уменьшения симптомов;
- сохранение улучшения после прекращения лечения;
- профилактическое воздействие на прогрессирование заболевания и на возникновение осложнений».

«Таблетки для иммунотерапии производства Лофарма» - продолжает объяснять доктор Фрати - «содержат эксклюзивный активный ингредиент, мономерный аллергоид, который отличается от других препаратов, состоящих из нативных аллергенов. Активный ингредиент для иммунотерапии, созданный в научно-исследовательских лабораториях компании Лофарма, был встречен аллергологами с большим интересом и успехом, как в Италии, так и за рубежом, а теперь и в Испании. В основе производства сублингвальных

мономерных алергоидов лежит технология химической модификации нативного алергена путем карбамилирования». «Вышеуказанная химическая модификация», - объясняет доктор Фрати, - «сохраняет свойства экстракта для активации прототолерогенного иммунного ответа при повышении клинической эффективности. В результате вышеуказанной технологии нативный алерген модифицируется в мономерный алергоид на уровне одной аминокислоты, критическом для его сродства со специфическими IgE и некоторыми ферментами, ответственными за деградацию белка. Следствием чего является значительное снижение побочных эффектов и улучшение биодоступности за счет лучшего фармакокинетического профиля и, наконец, не в последнюю очередь, его можно вводить перорально, избегая ферментативных изменений, которые снижают его эффективность. Преимуществами вышеуказанного инновационного типа препаратов на основе модифицированных алергенов являются безопасность, эффективность и переносимость». Д-р Фрати завершил свое выступление на конференции в Куэнке следующим заявлением:

«Иммунотерапия - это единственный терапевтический аппарат, способный лечить алергическую патологию путем применения специфических алергенов, запускающих механизмы иммунологической толерантности.

Использование алергоидов является уникальным терапевтическим методом, который может значительно снизить побочные эффекты, оптимизируя противовоспалительные свойства.

Современные способы изучения биораспределения лекарств помогают понять и оптимизировать взаимодействие между введенными антигенами и клетками, участвующими в механизмах иммунотолерантности.

В отношении карбамилированных мономерных алергоидов применима следующая концепция:

- уменьшенное сродство со специфическим IgE обеспечивает безопасность и переносимость,
- сохранение иммуногенности необходимо для клинической эффективности,
- устойчивость к ферментативной деструкции повышает биодоступность подъязычного алергоида,
- структурная стабильность, т. е. мономерность, оптимизирует профиль безопасности за счет необратимости химической модификации и отсутствия новых алергенных эпитопов».

## Клещи домашней пыли

Проблемы аллергиков подчас больше, чем вы можете себе представить. Многие люди страдают в основном ночью, и отсутствие отдыха оказывает негативное воздействие на следующий день. Как результат, низкая эффективность в школе или на работе приводит к высоким социальным затратам. Аллергены клещей домашней пыли, микроскопических клещей из класса паукообразных, являются наиболее распространенными аллергенами, встречающимися во всех домах, даже самых чистых. Мы попросили руководителя отдела исследований и разработок компании Лофарма, доктора Джанни Мистрелло, кратко объяснить основные особенности клещей. «В 1961 году голландские ученые, аллерголог и биолог Воорхорст и Шпиксма (Voorhorst и Spieksma), показали, что большое количество клещей живет в домашней пыли, которая является единственной причиной аллергических заболеваний, ранее ошибочно приписываемых домашней пыли. Эти клещи живут в темноте, предпочитают теплую влажную среду, питаются человеческой перхотью и завершают свой жизненный цикл через три-четыре месяца.

Вдыхание этих клещей и их фекальных частиц может вызвать аллергический ринит или конъюнктивит, экзему или приступы астмы. После открытия», - продолжает доктор Мистрелло, - «эти клещи стали выращиваться в лабораториях и использоваться для создания диагностических и лечебных экстрактов, для специфической иммунотерапии. Клещи домашней пыли являются наиболее важными представителями подкласса «клещи». Вы можете задаться вопросом, неужели клещи являются источником аллергии, ведь клещи не очень хорошо известные или популярные существа. Клещи относятся к типу членистоногих, класс паукообразные (они не насекомые), и насчитывают до 50 000 различных видов. В настоящее время было выявлено и описано 50 000 видов клещей, в то время как, по мнению некоторых экспертов, их может быть даже около 1 миллиона. Они, без сомнения, очень древние существа, первые ископаемые находки датируются 80 миллионами лет назад. Тех, что нас интересуют», - подчеркивает доктор Мистрелло, - «около десяти видов, причем домашних. Эти виды называются синантропами от греческих *σῦν* (с) и *ἄνθρωπος* (человек) именно потому, что они живут с человеком и вместе с человеком, благодаря миграциям которого на протяжении тысячелетий они колонизировали все континенты нашей планеты. Каковы клещи и их аллергены? Они имеют длину около 250-280 микрон (1 микрон = 1 тысячная доля миллиметра), т.е. они имеют длину около четверти миллиметра. Они состоят из передней части, называемой гнатосомой, несущей ротовые органы (у них нет глаз), и большей части, называемой идиосомой, которая несет все органы и 8 ног. Отсутствие глаз может быть очень удивительным для того, кто не является экспертом в биологии: на самом деле глаза не столь давний продукт в эволюции видов животных, и самые старые животные компенсировали отсутствие глаз другими органами чувств. Клещевые аллергены - это пищеварительные белки, покрывающие около 6 - 40 фекалий, производимых клещами в день, которые настолько малы (10-40 мкм, или около 1/50 миллиметра), что они легко поднимаются в воздух конвективными токами в доме, особенно когда включены нагреватели, а затем вдыхаются, вызывая симптомы аллергии».



**Lofarma S.p.A.**

Viale Cassala 40, 20143 - Milano  
tel. +39 02 581981 - fax +39 02 8322512  
e-mail: [redazione@lofarma.it](mailto:redazione@lofarma.it)