

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@lofarmait](mailto:redazione@lofarmait)

[www.lofarmait](http://www.lofarmait)

[www.lofarmacom](http://www.lofarmacom)

Registrazione Tribunale di Milano n. 306 dell' 1.8.1980

Pubblicazione Quadrimestrale

Il Notiziario Allergologico è on-line su

**[www.lofarmait](http://www.lofarmait)**

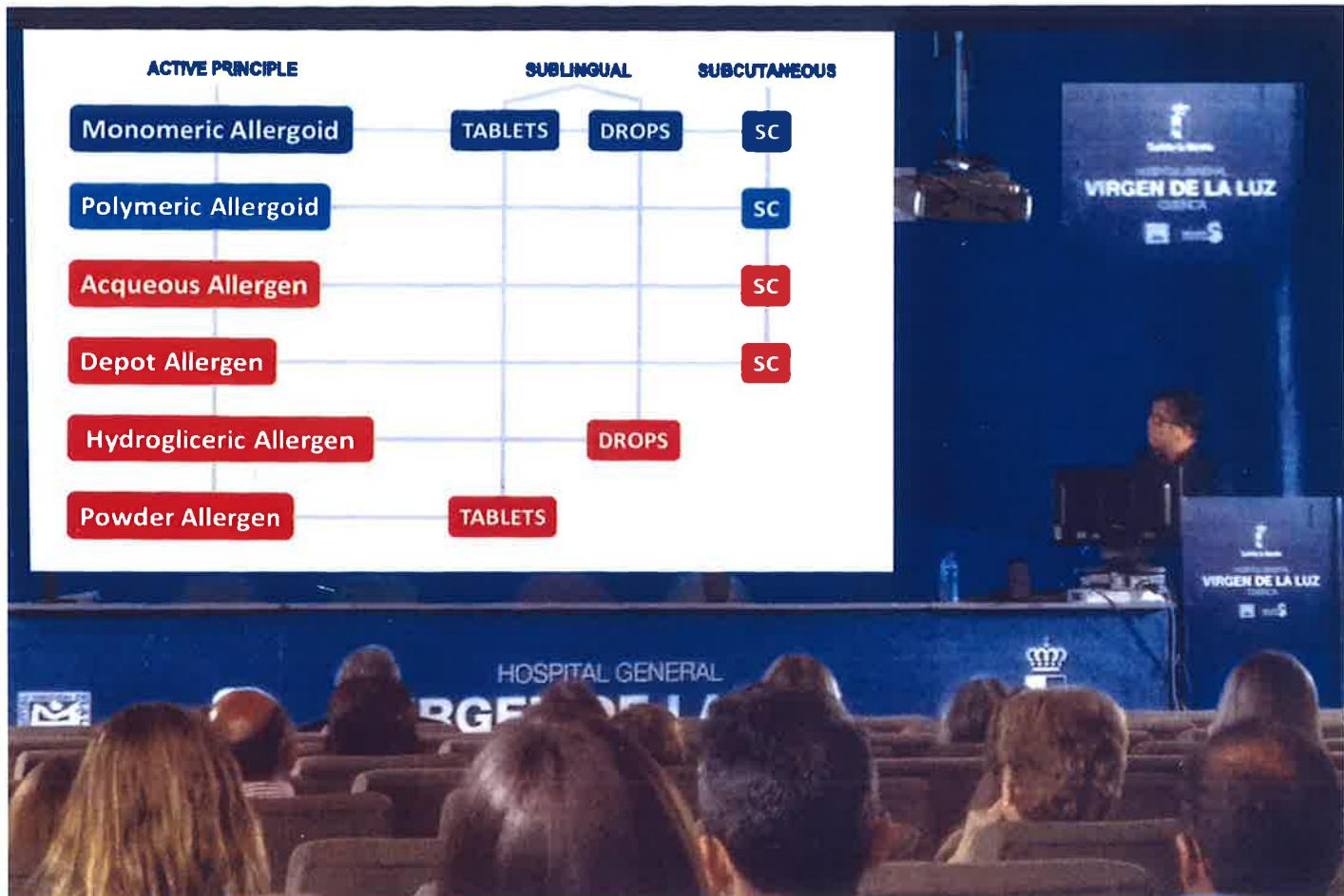
È con viva soddisfazione presentare alla Classe Medica internazionale questa edizione speciale del Notiziario Allergologico in occasione del Congresso della Società Madrid-Castillana di Allergologia e Immunologia Clinica, tenutosi a Cuenca (Spagna) lo scorso giugno 2019. Presidente, Prof. Carlos Blanco, Hospital de la Princesa, Primario di Allegologia, Presidente della Sociedad de Alergia e Inmunología Clínica 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



Es una gran satisfacción presentar al sector médico español esta edición especial del Notiziario Allergologico con motivo del Congreso de la Sociedad de Madrid y Castilla La Mancha de Alergología e Inmunología Clínica, celebrado en Cuenca (España) el pasado mes de junio, presidida por el Dr. Carlos Blanco, Jefe del Servicio de Alergología del Hospital de la Princesa.

Lofarma, junto con Lofarma Ibérica, ha participado con un Simposio en la Reunión de Clausura de este congreso. La presentación del Dr. Frati sobre allergoides ha sido seguida por un atento público, quien ha captado los mensajes de los que se ha realizado una breve reseña.

We are delighted to present to the International Medical Class this special edition of Notiziario Allergologico in connection with the Conference of the Madrid-Castilian Society of Allergology and Clinical Immunology, held in Cuenca (Spain) last June 2019. Chairman, Prof. Carlos Blanco, Hospital de la Princesa, Head of Allergology, Chairman of the Madrid-Castilian La Mancha Society of Allergology and Clinical Immunology.

Lofarma, with Lofarma Iberica, in fact took part with a Symposium in the Final Meeting of the Madrid-Castilian Society of Allergology and Clinical Immunology. Dr. Frati's report on allergoids was followed by a very attentive audience, who read the messages we briefly review below.

El Director

The Manager



### Allergoidi: non solo per via iniettiva

Lofarma, con la sua nuova filiale spagnola, Lofarma Iberica, ha partecipato con un Simposio alla Riunione Conclusiva della Società di Allergologia di Madrid-Castilla La Mancha. Questa notizia contribuisce a confermare ancora una volta la dinamicità e l'intraprendenza di Lofarma non solo in Italia ma anche all'estero.

Abbiamo chiesto al Dr. Franco Frati, allergologo pediatra della Direzione Medico-Scientifica di Lofarma, di illustrarci, in breve, quanto esposto al giovane pubblico di allergologi partecipanti.

“Un breve excursus storico ha mostrato l’iniziale efficacia degli estratti “acquosi” e la successiva necessità di un miglioramento del prodotto, non solo dal punto di vista tecnico (dagli estratti acquosi ai ritardo e agli allergoidi) ma anche dal punto di vista della sicurezza. Per ottenere maggior sicurezza sì è pensato a modificare l’allergene impiegato per la terapia, in un alleroide:

- Per l’alleroide monomericco si agisce sulla modifica chimica di un suo aminoacido, la lisina, mantenendo pressoché inalterate le dimensioni molecolari dell’allergene nativo ottimizzando la biodisponibilità del vaccino.

- Per l’alleroide polimerico si agisce invece sulle varie proteine allergeniche con un agente chimico che instaura un legame tra le varie proteine, polimerizzandole e aumentando così le dimensioni molecolari, riducendo la biodisponibilità del vaccino.

E’ seguita poi una dettagliata descrizione del sistema immune della mucosa orale e della biodistribuzione dell’alleroide monomericco (Bagnasco, 1987) che si esplicita in un effetto anti-infiammatorio (Lancet 1987, Cosmi 2006, Bursatero 2010).

A conclusione della sua presentazione, il Dr. Frati ha messo in evidenza la sicurezza dello Alleroide Monomericco Carbamilato, in 20 anni di uso, in particolare, il suo elevato profilo di sicurezza in circa 10 milioni di dosi somministrate di Lais Dermatophagoides e 5 milioni di dosi di Lais Graminacee (Firenze WISC 2018).

Nell’analisi, gli effetti collaterali totali riportati sono stati 61 (pari allo 0,0004%), dei quali 2 di tipo serio (1 caso di tachicardia e 1 caso di edema della gola), entrambi risolti completamente senza conseguenze. Nulla – continua il Dr. Frati - se confrontati con quelli riportati nella più recente letteratura su prodotti a base di allergeni nativi ad altissima dose (tablet per acari e graminacee), per i quali emergono importanti effetti collaterali e persino reazioni anafilattiche (Bergmann 2013, Didier 2015, Nolte 2018).

“L’immunoterapia specifica sublinguale è una modalità terapeutica caratterizzata dalla somministrazione ripetuta di aller-

### Alergoides: no solo inyectable

Lofarma, con su nueva filial española, Lofarma Ibérica, ha participado con un Simposio en la Reunión de Clausura del Congreso de la Sociedad de Madrid y Castilla La Mancha de Alergología e Inmunología Clínica.

Esta noticia contribuye a reafirmar el dinamismo e iniciativa de Lofarma, no solo en Italia sino también en el extranjero.

Se ha solicitado al Dr. Franco Frati, alergólogo pediatra de la Dirección Médico-Científica de Lofarma, que nos presente brevemente lo expuesto al joven público de alergólogos asistentes al simposio.

“Una breve acotación histórica ha mostrado la eficacia inicial de los extractos “acuosos” y la sucesiva necesidad de mejora del producto, no solo desde un punto de vista técnico (de los extractos acuosos a los alergoides) sino también desde el punto de vista de la seguridad.

Para obtener mayor seguridad, se ha pensado en modificar el alérgeno utilizado en la terapia en un alergoide:

- Para el alergoide monomérico se procede a la modificación química de uno de sus aminoácidos, la lisina, manteniendo prácticamente inalterada las dimensiones moleculares del alérgeno nativo optimizando la biodisponibilidad de la vacuna.
- Para el alergoide polimérico se procede, por el contrario, sobre varias proteínas alergénicas con un agente químico que establece un vínculo entre las diversas proteínas, polimerizándolas y aumentando de este modo las dimensiones moleculares, reduciendo la biodisponibilidad de la vacuna.

La presentación continúa con una detallada descripción del sistema inmune de la mucosa oral y de la biodistribución del alergoide monomérico (Bagnasco, 1987) que se manifiesta en un efecto anti-infiammatorio (Lancet 1987, Cosmi 2006, Burastero 2010).

Para concluir su presentación, el Dr. Frati pone en evidencia la seguridad del Alergoide Monomérico Carbamilado y, en particular, su elevado perfil de seguridad a lo largo de sus 20 años de uso, con cerca de 10 millones de dosis suministradas de Lais Dermatophagoides y 5 millones de dosis de Lais Gramíneas (Firenze WISC 2018).

Las reacciones adversas reportadas en los estudios han sido 61 (equivalente al 0,0004%), de los cuales 2 de tipo grave (1 caso de taquicardia y 1 caso de edema de garganta), ambos resueltos completamente sin secuelas. Intrascendente – continua el Dr. Frati – comparado con los datos reportados en literatura más reciente sobre productos a base de alérgenos nativos en alta concentración (tabletas para ácaros y gramíneas), en cuyo caso aparecen importantes reacciones adversas incluso reacciones anafilácticas (Bergmann 2013, Didier 2015, Nolte 2018).

“La inmunoterapia específica sublingual es una modalidad te-



## Allergoids: not only by injections

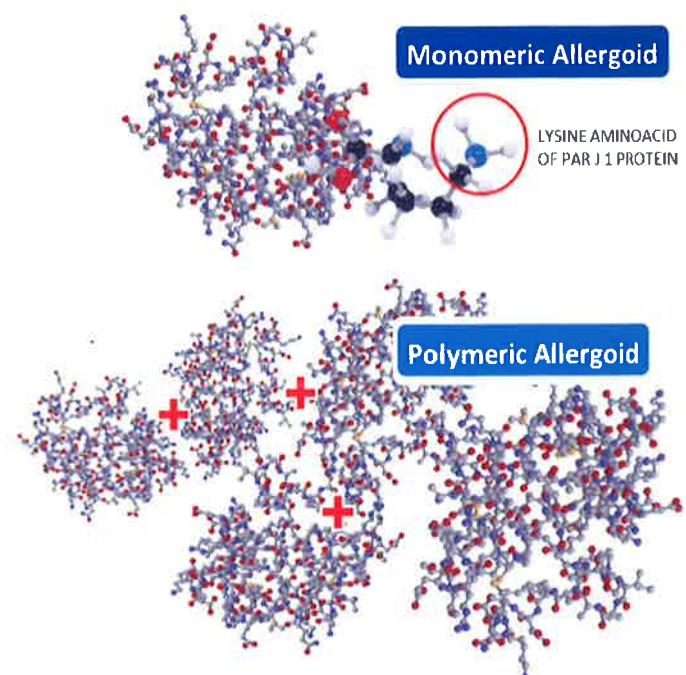
Lofarma, with its new Spanish subsidiary, Lofarma Iberica, took part in the Symposium in the Final Meeting of the Madrid-Castilian La Mancha Society of Allergology and Clinical Immunology. The above news contributes to confirm once again Lofarma's dynamism and initiative not only in Italy, but also abroad.

We asked Dr. Franco Frati, paediatrician allergist of Lofarma's Medical-Scientific Department, to explain, in brief, the information provided to the young audience of participating allergists.

"A brief historic overview showed the initial effectiveness of "aqueous" extracts and the subsequent need for product improvement, not only from a technical point of view (from watery extracts to depot and allergoids) but also from a safety point of view. It is believed that in order to achieve greater safety, the allergen used for therapy in an allergoid form should be modified as follows:

- For monomeric allergoids, the chemical modification of one of its amino acids, lysine, is influenced, keeping the molecular size of the native allergen almost unchanged, optimising the vaccine's bioavailability.
  - For polymeric allergoids, on the other hand, the various allergenic proteins are treated with a chemical agent that establishes a link between the various proteins, polymerising them and thus increasing their molecular size, reducing the vaccine's bioavailability. Then followed a detailed description of the immune system of the oral mucosa and the biodistribution of the monomeric allergoid (Bagnasco, 1987) which is expressed in an anti-inflammatory effect (Lancet 1987, Cosmi 2006, Bursaturo 2010). Concluding his presentation, Dr. Frati highlighted the safety of Carbamylated Monomeric Allergoids, in 20 years of use, in particular, its high safety profile in about 10 million doses administered of Lais Dermatophagoides and 5 million doses of Lais Graminacee (Florence WISC 2018).
- In the analysis, the total side effects reported were 61 (0.0004%), of which 2 were serious (1 case of tachycardia and 1 case of throat oedema), both completely resolved without consequences. None- continues Dr. Frati - when compared with those reported in the most recent literature on products based on native allergens at very high doses (tablets for mites and grass pollen allergies), for which important side effects and even anaphylactic reactions emerge (Bergmann 2013, Didier 2015, Nolte 2018).

"Specific sublingual immunotherapy is a therapeutic modality characterised by the repeated administration of specific aller-





geni specifici che ha l'obiettivo di modificare la risposta immunitaria del paziente affetto da condizioni patologiche con componente patogenetica allergica accertata, interferendo in modo significativo con le reazioni infiammatorie IgE-media tex associate all'esposizione naturale agli allergeni.” Nel caso dell'Allergoide Monomerico Carbamilato, i distretti del sistema immunitario coinvolti nella esposizione e quindi stimolazione sono rappresentati dalle stazioni linfoidi secondarie peribuccali e dai tessuti linfoidi mucosali intestinali. In queste sedi l'estratto allergenico viene trasportato ad opera di cellule dendritiche mucosali, processato e presentato a cellule linfocitarie per dare avvio alla risposta immunitaria pro-tolerogenica. La risposta immunitaria pro-tolerogenica indotta dall'immunoterapia specifica coinvolge quattro gruppi di eventi che si esprimono in un arco temporale che va da poche ore a diversi mesi:

- riduzione dell'attività e degranulazione di mastociti e basofili;
- immuno-modulazione mediante generazione di linfociti regolatori e soppressione di linfociti effettori;
- immuno-deviazione con produzione di anticorpi antagonisti;
- riduzione del numero di mastociti ed eosinofili.

Inoltre – continua il Dott. Frati - Lofarma ha promosso, per prima al mondo, esclusivi studi di farmacocinetica in volontari allergici con un allergene chimicamente modificato (allergoide monomerico) e radiomarcato che hanno dimostrato sia una lunga persistenza, superiore alle venti ore, a livello della mucosa buccale sia un assorbimento a livello plasmatico a partire da trenta minuti dalla somministrazione, con un plateau a due ore che perdura almeno fino a diciotto ore. Il risvolto pratico e concreto, di maggior interesse per il medico, è il risultato clinico che si esprime in una riduzione dei sintomi di asma, rinite e ocularinite e del consumo di farmaci e soprattutto nella persistenza di questo risultato negli anni. L'allergoide monomerico carbamilato ha dimostrato di essere efficace, oltre che nella riduzione dei markers dell'infiammazione, anche nel miglioramento, statisticamente significativo, della iperreattività specifica nasale e congiuntivale e della iperreattività bronchiale aspecifica e nel follow-up medio/lungo termine. Ne consegue che i benefici clinici prodotti dall'immunoterapia possono essere distinti tra benefici a breve termine e benefici a lungo termine.

Questi sono:

- miglioramento della sintomatologia già dopo alcune settimane;
- incremento dell'entità del miglioramento dei sintomi;
- persistenza del miglioramento all'interruzione della cura;
- effetti preventivi sulla progressione della malattia e sull'insorgenza di complicanze.

rapéutica caracterizada por la administración repetida de alérgenos específicos. Su objetivo es modificar la respuesta inmunitaria del paciente aquejado de condiciones patológicas de carácter patogénico alérgico constatadas, interfiriendo de manera significativa con las reacciones inflamatorias mediadas por IgE asociadas a la exposición natural a los alérgenos.”

En el caso del Alergoide Monomérico Carbamilado, las áreas del sistema inmunitario susceptibles de exposición, por tanto de estimulación, son representadas por los órganos linfoides secundarios peribucales y por los tejidos linfoides de la mucosa intestinal. El extracto alergénico llega aquí transportado por las células dendríticas de las mucosas interiores, procesado y distribuido en las células linfocitarias para iniciar la respuesta inmunitaria pro-tolerogénica.

La respuesta inmunitaria pro-tolerogénica inducida por la inmunoterapia específica incluye cuatro grupos de eventos que se manifiestan en un espacio temporal que va de unas pocas horas a varios meses:

Reducción de la actividad y degranulación de mastocitos y basófilos; modulación inmunológica mediante generación de linfocitos regulatorios y supresión de linfocitos efectores; inmuno-desviación con producción de anticuerpos antagonistas;

reducción del número de mastocitos y eosinófilos.

Además – continúa el Dr. Frati - Lofarma ha publicado, por primera vez en la historia, exclusivos estudios de farmacocinética en personas alérgicas voluntarias con un alérgeno químicamente modificado (alergoide monomérico) y radiomarcado que han demostrado tanto una larga permanencia, superior a veinte horas, a nivel de la mucosa bucal como una absorción a nivel plasmático a partir de treinta minutos de la administración, con un pico a las dos horas que perdura al menos hasta las dieciocho horas.

El aspecto práctico y concreto de mayor interés para el médico es el resultado clínico, el cual se traduce en una reducción de los síntomas de asma, rinitis y rinoconjuntivitis del consumo de fármacos y, sobre todo, de la persistencia de estos resultados a lo largo de los años. El Alergoide monomérico carbamilado ha demostrado ser eficaz no solo en la reducción de los marcadores de la inflamación, sino también en la mejora estadísticamente significativa de la hiperreactividad específica nasal y conjuntival, de la hiperreactividad bronquial y su seguimiento a corto y medio plazo.

Se deduce que los beneficios clínicos resultado de la inmunoterapia se pueden diferenciar entre beneficios a corto plazo y beneficios a largo plazo. Éstos son:

- mejora de la sintomatología tras pocas semanas de tratamiento;
- mayor alcance en la mejora de los síntomas;
- se mantiene la mejoría tras la interrupción del tratamiento;



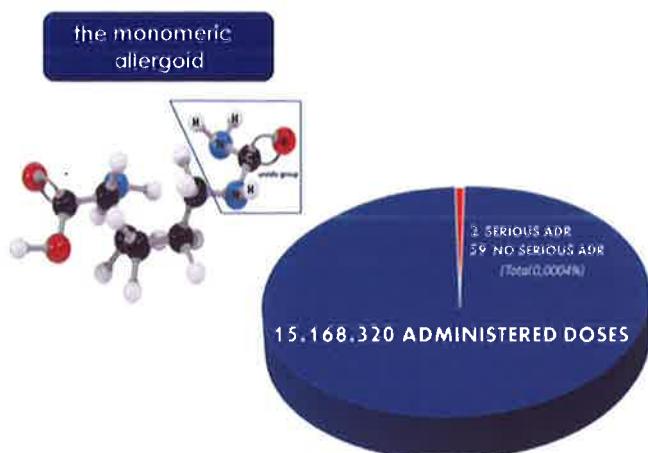
gens that aims to modify the immune response of patients with pathological conditions with an established allergic pathogenetic component, significantly interfering with inflammatory IgE-mediated reactions associated with natural exposure to allergens.” In the case of Carbamylated Monomeric Allergoids, the districts of the immune system involved in the exposure and therefore stimulation are represented by the secondary peribuccal lymphoid organs and by the intestinal mucosal lymphoid tissues. In the above, the allergenic extract is transported by mucosal dendritic cells, processed and presented to lymphocyte cells to initiate the pro-tolerogenic immune response. The pro-tolerogenic immune response induced by specific immunotherapy involves four groups of events expressed over a period of time ranging from a few hours to several months: activity decrease and degranulation of mast cells and basophils; immuno-modulation through the generation of regulatory lymphocytes and suppression of effector lymphocytes; immune deviation with production of antagonistic antibodies; decrease in the number of mast cells and eosinophils.

Moreover - continues Dr. Frati - Lofarma has encouraged, for the first time worldwide, exclusive pharmacokinetic studies in allergic volunteers with a radiolabelled and chemically modified allergen (monomeric allergoid) which have shown both a long persistence, of more than twenty hours, at the buccal mucosa level and absorption at the plasma level from thirty minutes following administration, with a plateau at two hours that lasts at least up to eighteen hours. Practical and specific aspects which are of greatest interest to doctors are the clinical results expressed as a decrease of the symptoms of asthma, rhinitis and oculorhinitis and in the consumption of drugs and especially, in the persistence of these results over the years. Carbamylated monomeric allergoids have shown to be effective not only in reducing inflammatory markers, but also in the statistically significant improvement of specific nasal and conjunctival hyperresponsiveness and non-specific bronchial hyperresponsiveness and in medium/long-term follow-up. This means that the clinical benefits produced by immunotherapy can be distinguished between short-term and long-term benefits.

These are:

- improvement in symptoms after a few weeks;
- increase in the extent of improvement in symptoms;
- persistence of improvement upon discontinuation of treatment;
- preventive effects on the progression of the disease and on the onset of complications.

## The Safety Issue





L'Immunoterapia Allergene Specifica in compresse prodotta da Lofarma – continua il Dott. Frati - impiega un esclusivo principio attivo l'allergoide monomerico che si differenzia da altri trattamenti che adottano il semplice allergene nativo. Il principio attivo di questo trattamento, creato nei laboratori di ricerca Lofarma, ha raccolto interesse e consensi nel settore allergologico sin dal suo lancio, sia in Italia che all'estero, oggi anche in Spagna. La tecnologia alla base dell'allergoide monomerico sublinguale si caratterizza per una esclusiva modifica chimica dell'allergene nativo, ottenuta mediante la reazione di carbamilazione. Questa modifica chimica – spiega il Dott. Frati - preserva le proprietà dell'estratto di attivare la risposta immunologica in senso pro-tolerogenico, favorendo quindi l'efficacia clinica. Grazie a questa tecnologia l'allergene nativo viene modificato in allergoide monomerico a livello di un solo tipo di aminoacido, critico per l'affinità con le IgE specifiche e con alcuni enzimi responsabili della degradazione proteica. Ne risulta una sensibile riduzione degli effetti collaterali e una migliore biodisponibilità legata ad un miglior profilo farmacocinetico e, non ultimo, si può dare per bocca senza che subisca alterazioni di carattere enzimatico che ne riducano l'efficacia. I vantaggi che derivano da questo tipo di farmaco innovativo basato su allergeni modificati, sono la sicurezza, l'efficacia e la tollerabilità.” Così ha concluso il Dr. Frati al Convegno di Cuenca:

- L'immunoterapia è l'unico presidio terapeutico in grado di curare la patologia allergica in modo allergene specifico, innescando meccanismi di tolleranza immunologica.
- L'utilizzo degli allergoidi è una affascinante opzione terapeutica in grado di ridurre drasticamente gli effetti collaterali, ottimizzandone il rendimento antiinfiammatorio.
- I moderni studi di biodistribuzione stanno aiutando a comprendere e ottimizzare l'interazione tra antigene somministrato e cellule coinvolte nei meccanismi di immunotolleranza.

Per quanto riguarda l'allergoide monomerico carbamilato, questi sono i concetti espressi:

- la ridotta affinità con le IgE specifiche offre sicurezza e tollerabilità,
- la conservazione dell'immunogenicità è indispensabile per l'efficacia clinica,
- la resistenza alla degradazione enzimatica aumenta la biodisponibilità dell'allergoide sublinguale,
- la stabilità strutturale, cioè la monomericità, ottimizza il profilo di sicurezza grazie alla irreversibilità della modifica chimica e alla mancanza di nuovi epitopi allergenici.

- efectos preventivos sobre la progresión de la enfermedad y sobre la aparición de complicaciones.

La Inmunoterapia Alérgeno Específica en comprimidos fabricados por Lofarma – continúa el Dr. Frati - utiliza el alergoide monomérico, un principio activo exclusivo que se diferencia de otros tratamientos que emplean el alérgeno nativo. El principio activo de este tratamiento, creado en los laboratorios de investigación de Lofarma, ha suscitado interés y aceptación en el sector alergológico desde el lanzamiento, en Italia como en el extranjero, y hoy también en España.

La tecnología base del alergoide monomérico sublingual se caracteriza por una exclusiva modificación química del alérgeno nativo, obtenida mediante la reacción de carbamilación.

Esta modificación química – explica - preserva la capacidad del extracto de activar la respuesta inmunológica en sentido pro-tolerogénico, favoreciendo así la eficacia clínica. Gracias a esta tecnología el alérgeno nativo es modificado en alergoide monomérico a nivel de un solo tipo de aminoácido, critico para su afinidad con las IgE específicas y con algunas enzimas responsables de la degradación proteica.

El resultado es una notable reducción de los efectos adversos y una mejor biodisponibilidad ligada a un mejor perfil farmacocinético; se puede administrar oralmente sin que produzca alteraciones de carácter enzimático que reduzcan la eficacia. Las ventajas derivadas de este tipo de fármaco innovador basados en los alérgenos modificados son la seguridad, la eficacia y la tolerancia. Así concluye el Dr. Frati el Congreso de Cuenca:

- La inmunoterapia es el único medio terapéutico capaz de curar la patología alérgica mediante el alérgeno específico, activando mecanismos de tolerancia inmunológica.
- El empleo de los alergoides es una excelente opción terapéutica capaz de reducir drásticamente los efectos adversos, optimizando el rendimiento antiinflamatorio.
- Los modernos estudios de biodistribución están ayudando a comprender y optimizar la interacción entre el antígeno suministrado y las células participantes en los mecanismos de inmunotolerancia.

Con respecto al alergoide monomérico carbamilado, estos son los conceptos expuestos:

- la reducida afinidad con las IgE específicas proporciona seguridad y tolerancia,
- la conservación de la inmunogenicidad es indispensable para la eficacia clínica,
- la resistencia a la degradación enzimática aumenta la biodisponibilidad del Alergoide sublingual,
- la estabilidad estructural, es decir la monomeridad, optimiza el perfil de seguridad gracias a la irreversibilidad de la modificación química y a la falta de nuevos epitopos alergénicos.



Specific Immunotherapy Allergen Tablets produced by Lofarma - Dr. Frati continues explaining- use an exclusive monomeric allergoid active ingredient that differs from other treatments that adopt simple native allergens. The active ingredient of this treatment, created in Lofarma's research laboratories, has been welcomed with great interest and success in the allergy sector since its launch, both in Italy and abroad and now also in Spain. The technology behind sublingual monomeric allergoids is characterised by an exclusive chemical modification of the native allergen, obtained through carbamylation. The above chemical modification - explains Dr. Frati - preserves the properties of the extract to activate the immune response in a pro-tolerogenic sense, thus promoting clinical efficacy. As a result of the above technology, the native allergen is modified into a monomeric allergoid at the single amino acid type level, critical for its affinity with specific IgE and some enzymes responsible for protein degradation. The result is a significant decrease in side effects and improved bioavailability due to a better pharmacokinetic profile and, last but not least, it can be administered orally without undergoing enzymatic alterations that reduce its effectiveness. The advantages of the above-mentioned innovative type of drug based on modified allergens are safety, efficacy and tolerability. Dr. Frati concluded his presentation at the conference in Cuenca by stating that:

- Immunotherapy is the only therapeutic device capable of treating an allergic pathology by looking at the specific allergens, triggering mechanisms of immunological tolerance.
- The use of allergoids is a fascinating therapeutic option that can drastically reduce side effects, optimising anti-inflammatory performance.
- Modern biodistribution studies are helping to understand and optimise the interaction between administered antigens and cells involved in immunotolerance mechanisms.

With regard to carbamylated monomeric allergoids, the concepts expressed are as follows:

- the reduced affinity with specific IgE offers safety and tolerability,
- the preservation of immunogenicity is indispensable for clinical efficacy,
- resistance to enzymatic degradation increases the sublingual allergoid's bioavailability,
- structural stability, i.e. monomerity, optimises the safety profile due to the irreversibility of the chemical modification and the lack of new allergenic epitopes.

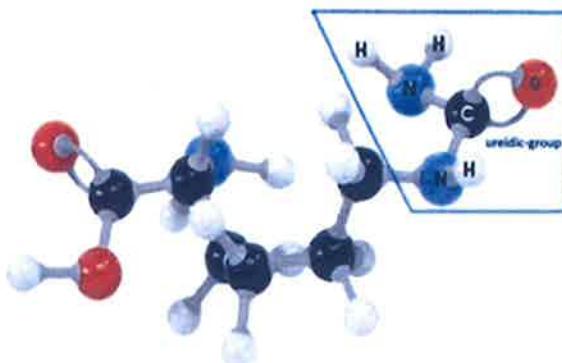
from native  
allergen



carbamylation



to monomeric  
allergoid





## Il Dermatophagoide

I problemi allergici sono spesso più grandi di quanto ci si possa immaginare. Molte persone soffrono per lo più di notte e la mancanza di riposo si ripercuote negativamente il giorno dopo. Di conseguenza la scarsa rendita a scuola o sul lavoro si traduce in elevati costi sociali. Il Dermatophagoide, microscopico acaro parente del ragno, è il più comune allergene che si trova in tutte le case, anche le più pulite.

Abbiamo chiesto al Direttore della Ricerca e Sviluppo di Lofarma, Dr. Gianni Mistrello, di illustrarci, in breve, le caratteristiche principali degli acari. "Nel 1961 un medico allergologo e un biologo olandesi, Voorhorst e Spieksma, dimostrarono che nella polvere di casa vivono ingenti quantità di acari, i quali sono gli unici responsabili delle malattie allergiche fino ad allora erroneamente attribuite alla polvere di casa. Questi acari vivono al buio, prediligono il caldo-umido, si nutrono di forfora umana e completano il loro ciclo vitale in tre, quattro mesi.

L'inalazione di questi acari e delle loro particelle fecali, può provare rinite o conjuntivite allergica, eczemi, o crisi d'asma. Negli anni successivi alla loro scoperta, - continua il Dr. Mistrello - questi acari furono coltivati in laboratorio e utilizzati per fare estratti diagnostici e immunoterapie specifiche per curare le allergie. Il rappresentante più importante di questi acari è il Dermatophagoide. A questo punto vi chiederete chi sono gli Acari, perché in realtà, a parte l'allergia, gli acari non sono animali molto conosciuti e popolari. Gli acari appartengono al Phylum degli Arthropodi (non sono insetti), e ne esistono ben 50.000 specie diverse. In realtà 50.000 sono le specie riconosciute e descritte, mentre secondo alcuni esperti esse potrebbero addirittura essere circa 1 milione. Certamente sono organismi molto antichi, infatti i primi reperti fossili risalgono a 80 milioni di anni fa.

Quelli che interessano a noi – sottolinea il Dr. Mistrello - sono una decina di specie, quelle domestiche. Queste specie vengono chiamate sinantropi dal greco σφήν (con) e ἄντρος (uomo) proprio perché convivono con l'uomo e, insieme all'uomo e alle sue migrazioni, nel corso dei millenni hanno colonizzato tutti i continenti del nostro pianeta. Come sono fatti gli acari e i loro allergeni? Sono lunghi circa 250-280 micron (1 micron = 1 millesimo di millimetro), quindi più o meno un quarto di millimetro. Sono costituiti da una parte anteriore detta gnatosoma, che porta l'apparato buccale (non hanno occhi), e una parte più grossa detta idiosoma che porta tutti gli organi e le 8 zampe. La mancanza degli occhi può stupire molto i non esperti di biologia: in realtà gli occhi sono un prodotto abbastanza recente nell'evoluzione delle specie perché gli organismi più antichi supplivano alla loro mancanza con altri organi sensoriali.

Gli allergeni degli acari sono delle proteine con funzioni digestive che ricoprono le feci prodotte dagli acari in numero di 6-40 al giorno, le quali hanno delle dimensioni così piccole (10-40 micron, cioè circa 1/50 di millimetro) da essere facilmente sollevate in aria dalle correnti convettive presenti in casa, soprattutto quando vengono accesi i caloriferi, e quindi inalate causando i sintomi dell'allergia."

## El Dermatophagoide

Los problemas alérgicos son a menudo mayores de lo que imaginamos. Muchas personas sufren, principalmente de noche, y la falta de descanso repercuten negativamente al día siguiente. Por consiguiente, el bajo rendimiento en el trabajo o el colegio se traduce en altos costes sociales.

El Dermatophagoide, ácaro microscópico parente de la araña, es el alérgeno común que encontramos en todas las casas, incluso en las más limpias. Hemos pedido al Director de I+D de Lofarma, Dr. Gianni Mistrello, que nos explique brevemente las características principales de los ácaros.

"En 1961 un médico alergólogo y un biólogo holandeses, Voorhorst y Spieksma, demostraron que en el polvo de casa viven gran cantidad de ácaros, los cuales son los únicos responsables de la enfermedad alérgica hasta ahora erróneamente atribuida al polvo doméstico. Estos ácaros viven en la oscuridad, prefieren el calor húmedo, se nutren de caspa humana y completan su ciclo vital en tres-cuatro meses.

La inhalación de estos ácaros y de sus partículas fecales puede provocar rinitis o conjuntivitis alérgica, eczemas o crisis de asma. En los años posteriores a su descubrimiento, - continúa el Dr. Mistrello – estos ácaros fueron cultivados en laboratorio utilizados para realizar diagnósticos e inmunoterapia específica para curar la alergia.

El representante más importante de estos ácaros es el Dermatophagoide. Aquí nos preguntamos qué son los ácaros, porque en realidad, aparte de en alergia, los ácaros no son conocidos ni populares. Los ácaros pertenecen a la categoría de los Artrópodos (no son insectos), y están más de 50.000 especies diferentes. En realidad 50.000 son las especies reconocidas y descritas, mientras que, según algunos expertos, el total podría ser cerca de 1 millón. Se trata de organismos muy antiguos; de hecho, los primeros hallazgos fósiles datan de hace 80 millones de años. Los que nos interesan – señala el Dr. Mistrello – son una decena de especies, las domésticas. Estas especies se llaman simántropos, del griego σφήν (con) y ἄντρος (hombre) precisamente porque conviven con el hombre y junto a él y sus migraciones, a lo largo de milenios, han colonizado todos los continentes de nuestro planeta.

¿Cómo son los ácaros y sus alérgenos? Miden unas 250-280 micras (1 micra = 1 milésima de milímetro), esto es, más o menos ¼ milímetro. Poseen una parte anterior llamada gnatosoma, donde se encuentra el aparato bucal (no tienen ojos), y una parte más gruesa llamada idiosoma donde están todos los órganos y las 8 patas. La falta de ojos puede sorprender a los no expertos en biología: en realidad los ojos son un resultado bastante reciente en la evolución de las especies animales, los animales más antiguos suplían esta falta con otros órganos sensoriales.

Los alérgenos de los ácaros son proteínas con funciones digestivas que recubren las heces producidas por los ácaros (6-40/día), cuyo tamaño es tan pequeño (10-40 micras; 1/50 de milímetro) que son fácilmente trasportados por el aire existente en casa, sobre todo cuando se enciende la calefacción y, por tanto, fácilmente inhalados, causando los síntomas de la alergia."

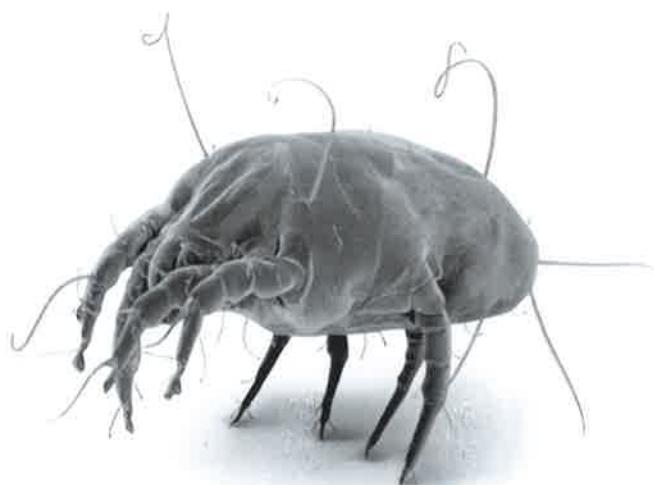


## The Dermatophagoides

Allergic issues are often bigger than you can imagine. Many people suffer mostly at night and the lack of rest has a negative effect on the following day. As a result, low efficiency at school or at work results in high social costs. Dermatophagoides, microscopic mites related to the spider, are the most common allergens found in all homes, even the cleanest. We asked Lofarma's Head of Research and Development, Dr. Gianni Mistrello, to briefly explain the main features of mites. "In 1961 a Dutch allergist and biologist, Voorhorst and Spieksma, showed that large quantities of mites live in house dust, which are the only ones responsible for allergic diseases previously erroneously attributed to house dust. These mites live in the dark, prefer warm-humid environments, feed on human dandruff and complete their life cycle in three to four months. Inhalation of these mites and their faecal particles can cause allergic rhinitis or conjunctivitis, eczema, or asthma attacks. In the years following their discovery, - continues Dr. Mistrello - these mites were grown in laboratories and used to create diagnostic extracts and specific immunotherapies to treat allergies. The most important representative of these mites are Dermatophagoides. At this point you may wonder what mites actually are, as in reality, allergies aside, mites are not very well known or popular creatures. Mites belong to the Arthropod Phylum (they are not insects) and are as many as 50,000 different species.

Currently, 50,000 species have been recognised and described, while according to some experts there could even be about 1 million. They are without doubt very ancient creatures, in fact the first fossil finds date back to 80 million years ago. Those that interest us - underlines Dr. Mistrello - are about ten species, the domestic ones. These species are called synanthropes from the Greek *sfn* (with) and *àntropos* (man) precisely because they live with man and, together with man and his migrations, over the millennia have colonised all the continents of our planet.

What are mites and their allergens like? They are about 250-280 microns long (1 micron = 1 thousandth of a millimetre), so they are about a quarter of a millimetre long. They are made up by an anterior part called the gnatosome, which has mouthparts (they have no eyes), and a larger part called the idiosome which carries all organs and 8 legs. The lack of eyes can be very surprising for those who are not experts in biology: in reality the eyes are a fairly recent product in the evolution of animal species, and the oldest animals made up for their lack of eyes with other sensory organs. Mite allergens are proteins with digestive functions that cover around 6-40 faeces produced by the mites per day, which are so small (10-40 microns, or about 1/50 of a millimetre) that they are easily lifted into the air by convective currents in the house, especially when heaters are turned on, and then inhaled, causing allergy symptoms".





**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)