

Un evento nell'evento

Il Simposio STALLERGENES

sull'immunoterapia sublinguale-orale

al Congresso EAACI del 12-16 giugno 2004 ad Amsterdam

di Severino Dal Bo

I congressi annuali dell'EAACI, *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, sono da sempre dei grandi meeting che gareggiano con quelli USA per numero di presenze e copia di contributi. Basti pensare che ad Amsterdam gli iscritti sono stati 3862 e gli invitati 285, per un totale di 4147 partecipanti attivi, mentre il volume degli abstracts ospita oltre 1200 interventi fra presentazioni orali e poster. Senza parlare delle letture, degli interventi preordinati e dei simposi. Un evento rilevante al congresso dello scorso giugno è certamente stato il Simposio organizzato dalla Casa Stallergènes di Parigi, tenutosi lunedì 14 giugno, sull'immunoterapia sublinguale, via nuova e meno invasiva all'immunoterapia che è oggi un tema estremamente sentito. Una folta assemblea si è riunita attorno a quattro studiosi di fama e il dibattito alla fine di ogni intervento è stato stimolante e acceso.

L'introduzione al Simposio è stata curata da G. Walter Canonica. Egli ha riassunto e messo a fuoco il tema che, appena l'anno scorso, aveva trattato con una rassegna comparsa sulla rubrica "educazione continua" del *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. A poco più di 15 anni dalla prima proposta di questo tipo di terapia, ha detto Canonica, abbiamo a disposizione una quantità di dati, tra i quali uno studio di metanalisi, che documentano l'efficacia del metodo nonché la sicurezza, praticamente assoluta. Già migliaia di pazienti sono stati trattati con immunoterapia sublinguale e nessuna reazione di

tipo anafilattico è stata registrata. Si è inoltre dovuto prendere atto, quasi con sorpresa, dell'elevata compliance della popolazione trattata. Malgrado che il metodo preveda una quasi completa gestione domiciliare, si è visto che il paziente, mediamente, "crede" nella terapia che gli viene messa in mano e la porta regolarmente a termine. Beninteso, alcuni aspetti del metodo sono da approfondire. Essi sono il suo meccanismo, la questione del dosaggio ideale, il suo effetto preventivo sull'evoluzione clinica dell'atopia e l'importante quesito sul quando cominciare. Molti studi portano infatti ad infrangere il tabù di non intervenire con l'immunoterapia sul bambino prima dei 5-6 anni. Se la terapia è innocua; se, come ritiene oggi, ha una forte valenza preventiva, perché non intervenire nella fase preclinica del bambino a rischio atopico?

Il secondo intervento è stato quello di Thomas Bieber, professore all'Università Federico Guglielmo di Bonn, immunologo reputato e profondo conoscitore della biologia delle cellule dendritiche, della famiglia delle *antigen presenting cells*, cellule chiave nell'induzione di quell'effetto tollerogeno che noi cerchiamo attraverso l'immunoterapia. Sarebbe troppo lungo seguire il discorso di Bieber, contrassegnato tra l'altro dall'esposizione di concetti e punti di vista di grande originalità. Il punto essenziale è che l'effetto tollerogeno nei confronti dell'antigene, secondo lo schema emerso dalle ricerche di Bieber, viene indotto dal complesso IgE-recettore ad alta affinità per le IgE (FcεRI)-allergene che si forma sulla membrana delle cellule dendritiche del cavo orale; cellule con una fisiologia tutta particolare, diffe-



rente, per esempio, da quella delle loro congeneri del mantello cutaneo. È questo complesso che porta all'attivazione dei linfociti T regolatori (un sottotipo linfocitario di recente evidenziazione) i quali a loro volta inducono una forte espressione di particolari citochine tolerogene, l'interleuchina 10 e il *transforming growth factor-beta* (TGF- β), fattori umorali che sono sempre presenti fin dalle prime fasi di un'immunoterapia ad esito soddisfacente. Bieber ha sottolineato un altro punto chiave: quello del dosaggio. Secondo l'immunologo di Bonn è il dosaggio dell'antigene (o allergene) presentato ad essere dirimente. Soltanto alte dosi di antigene sarebbero in grado di indurre la concatenazione anergizzante-tolerogena sopra descritta. Se ciò è vero sarebbe premiata la scelta di chi, come la Casa Stallergènes, propone vaccini orali a dosaggio elevato. Paul C. Potter, dell'Unità di Allergologia e di Ricerca Clinica dell'Università del Capo, si è anch'egli occupato del meccanismo del nuovo metodo. Non è ancora chiaro, egli ha detto, se la modulazione immune che si verifica nell'immunoterapia sottocutanea, classica, sia analoga, salvo l'intensità, a quella dell'immunoterapia sublinguale o segua meccanismi del tutto differenti. In base a quanto ci è noto oggi, è possibile che quando l'allergene è somministrato in forti dosi in un contesto non infiammatorio, come è quello della mucosa orale normale, venga favorito il fenomeno soppressione che è quanto dire anergia o tolleranza. In questo caso l'immunoterapia sublinguale-orale avrebbe un meccanismo a sé, gestito dalla sequenza: cellule dendritiche-linfociti regolatori-induzione dei fattori IL-10 e TGF- β . Il primo di questi due fattori stimola la sintesi di anticorpi "bloccanti" IgG4, mentre TGF- β promuove la sintesi di IgA ed entrambi inibiscono la sintesi delle IgE. Ha chiuso il discorso l'immunologo Philippe Moingeon, nuovo Direttore scientifico della Casa Stallergènes che proviene da una vasta esperienza nel campo dei

vaccini. Egli ha sintetizzato il quadro tracciato dai due precedenti oratori sottolineando ancora l'importanza dei due "nuovi" protagonisti entrati in scena: le cellule dendritiche del cavo orale e i linfociti T-regolatori, di cui è stata constatata l'attitudine ad inibire entrambe le risposte Th1 e Th2 attraverso l'induzione dei fattori IL-10 e TGF- β , già nominati. La mucosa orale, dunque, riscoperta come sede privilegiata di induzione di effetti tolerogeni; quegli effetti, del resto, che essa correntemente svolge in natura. Il campo dell'immunoterapia sublinguale-orale è in movimento, ha detto Moingeon. Ferma la proposta di usare dosi elevate, si prospetta a breve l'introduzione dell'allergene in tavolette a pronta dissolvenza che spesso è di uso più pratico che non le gocce. Si stanno studiando vaccini di seconda generazione basati sull'impiego degli allergeni maggiori prodotti per via biotecnologica. I nuovi vaccini sarebbero dunque un superamento dei metodi estrattivi, contenendo esclusivamente le proteine causali a dosi predeterminate. Questo sarebbe un importante passo, avanti sia per la ricerca dei marker effettivamente legati all'efficacia della terapia che per la clinica delle malattie allergiche che disporrebbe di vaccini a dosaggio ponderalmente definito. Un ulteriore passo avanti potrebbe essere l'associazione dell'allergene molecolare biotecnologico o di suoi frammenti (peptidi) con particolari molecole a funzione adiuvante. Gli studi fervono; l'avvenire è vicino.