

Fáze 1 randomizované studie s použitím inhibitoru fosfatidylinositol 3 kinázy δ (PI3K δ) inhibitoru idelalisibu u pacientů s alergickou rhinitidou

Třída I rodiny fosfatidylinositolových kináz zprostředkovává přenos intracelulárního signálu, který podporuje mnohé buněčné děje, např. migraci, proliferaci, přežití, diferenciaci... Holoenzym je složen z regulačních podjednotek (p50, p55 nebo p101) a z podjednotek katalytických (p110 α , p110 β , p110 δ nebo p110 γ). PI3K p110 δ katalytická aktivita je esenciálních pro aktivaci, diferenciaci, přežití i homeostázu mastocytů. Má též vliv na bazofily a inhibice PI3K p110 δ vede k inhibici degranulace.

V této studii byl testován idelalisib, což je silný selektivní malomolekulární reverzibilní inhibitor isoformy δ podjednotky p110 (PI3K p110 δ), u pacientů trpících alergickou rhinitidou. Studie byla randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná...

Pacientům byl podáván idelalisib 2x denně, následovala 14denní pauza a 7denní podávání placeba, a naopak.

Byly sledovány „nosní“ symptomy (kongesce, sekrece, svědění aj.) i další s alergií spojené reakce (zarudnutí očí, výtok z očí, svědění patra...) po expozici pylům trávy 7. den užívání, ať už idelalisibu či placeba. Byla ověřena koncentrace léčiva v krvi, proveden aktivační test bazofilů, změřena koncentrace cytokinů CCL17, CCL22 a IFN- γ .

Cílem studie bylo ověřit bezpečnost podávání preparátu a jeho účinnost.

Do studie bylo zařazeno 41 pacientů. Nosní symptomy byly zmírněny oproti placebu při užívání idelalisibu. Po vystavení alergenu byl vyšší nosní airflow a nižší sekrece z nosu než u placeba, došlo i ke zmírnění ostatních příznaků, tj. skóre všech příznaků se zlepšilo. Procentuální zastoupení aktivovaných bazofilů CD63+/CCR3+ po ex vivo stimulaci bylo také nižší a koncentrace sledovaných cytokinů CCL17 a CCL22 poklesla. Užívání idelalisibu nemělo vliv na koncentraci IFN- γ . Přípravek byl dobře snášen, u 2 pacientů se objevila nasofaryngitida u 1 myalgie.

Studie tedy ukázala, že idelalisib je výrazně „účinnější“ než placebo ve všech sledovaných parametrech (zmírňuje symptomy a ovlivňuje alergickou reaktivitu) a má minimální výskyt nežádoucích účinků.

[Randomized phase 1 study of the phosphatidylinositol 3-kinase \$\delta\$ inhibitor idelalisib in patients with allergic rhinitis](#)

The Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 137, Issue 6, June 2016

IgE nezávislá systémová anafylaxe

V povědomí je zakotveno, že za anafylaktickými reakcemi stojí aktivace mastocytů a bazofilů protilátkami třídy IgE. Tento článek poukazuje i na další cesty a mechanismy, které vyvolají tuto závažnou a mnohdy život ohrožující systémovou reakci.

IgG mediovaná anafylaxe

Systémovou alergickou reakci mohou spouštět i protilátky třídy IgG (IgG1, IgG2a nebo IgG2b). Tato reakce může mít téměř shodné symptomy a průběh jako IgE dependentní reakce, ale množství IgG, které je schopné vyvolat reakci je 100 až 1000x vyšší, tudíž je tato reakce spíše pravděpodobná u alergenů podaných parenterální cestou. Aktivační receptory pro IgG jsou exprimovány i mastocyty a bazofily, navíc je zde malá exprese inhibičního FcγRIIB, která by aktivaci těchto buněk inhibovala. V tomto případě je po aktivaci hlavní uvolňovanou substancí PAF, nikoli histamin.

Komplementem mediovaná anafylaxe

Malé peptidy odštěpené z C3 a C5 – C3a a C5a jsou známé jako anafylatoxiny a mohou se vázat i na receptory na mastocytech a bazofilech, které po této vazbě degranulují. Anafylatoxiny mohou aktivovat anafylaktickou reakci, ale v součinnosti s dalšími faktory, tj. přítomnost IgE či IgG specifických protilátek. Tuto reakci pak mohou i značně posílit.

Na protilátkách a komplementu nezávislá anafylaxe

Tento typ mohou způsobit mnohé léky, jedná se např. o NSAID, antibiotika (fluorochinolony, vankomycin), heparin, opiáty aj. Např. sulfatovaný heparin může přímo aktivovat kininový systém a zvýšit tak produkci bradykininu. V případě NSAID dochází k zablokování COXs, čímž se sníží hladina prostaglandinu E2 a zvýší se syntéza cysteinylových leukotrienů, které mimo jiné zvyšují kontrakci hladké svaloviny dýchacích cest a cévní permeabilitu. Aspirin zvyšuje FcεRI mediovanou aktivaci bazofilů. Vankomycin aktivuje mastocyty k uvolnění histaminu přes cesty spojené se změnami koncentrace vápníku, fosfolipázou C a A2, fluorochinolony aktivují mastocyty vazbou na MRGPRX2. Je tedy patrné, že mnohá léčiva přímo aktivují bazofily a mastocyty, které degranulují.

Autoři v tomto textu shrnují další možné mechanismy spuštění anafylaktické reakce než jen IgE protilátky přemostřující receptory na mastocytech a bazofilech.

[Human IgE-independent systemic anaphylaxis](#)

The Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 137, Issue 6, June 2016

Top Articles:

- [Advances and highlights in mechanisms of allergic disease in 2015](#)
- [Role of IgE in autoimmunity](#)
- [Fifty years later: Emerging functions of IgE antibodies in host defense, immune regulation, and allergic diseases](#)