

**Аллергенспецифическая
иммуноterapia (АСИТ) является
уникальным и эффективным методом
лечения аллергических заболеваний,
способным помешать
“Аллергическому маршу”**

Риск возникновения побочных эффектов, иногда достаточно серьезных, при АСИТ водными экстрактами аллергенов (особенно, при подкожном введении) стимулировал поиск более безопасного терапевтического подхода

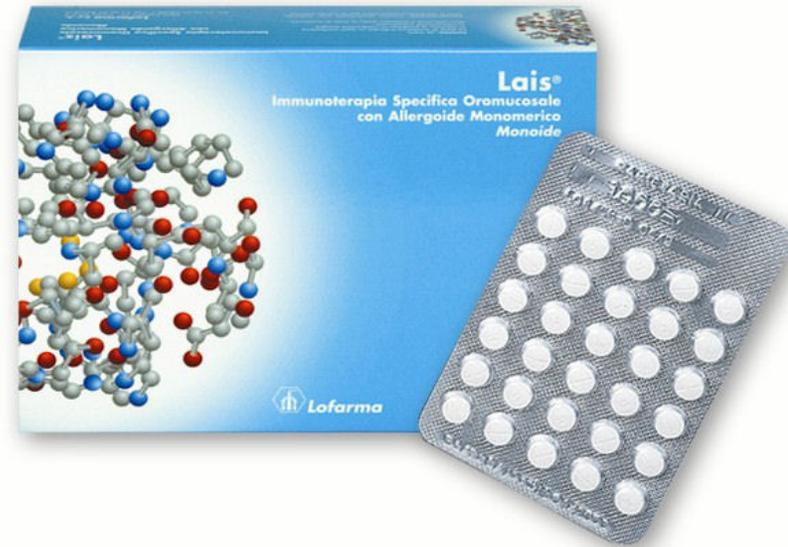
ЧТО ТАКОЕ АЛЛЕРГОИД?

- Это препарат, полученный в результате процедуры химической модификации экстракта аллергена, направленной на уменьшение его аллергенной активности, но, в то же время, сохраняющей его иммуногенные свойства (т.е. способность индуцировать Ig ответ)

LAIS

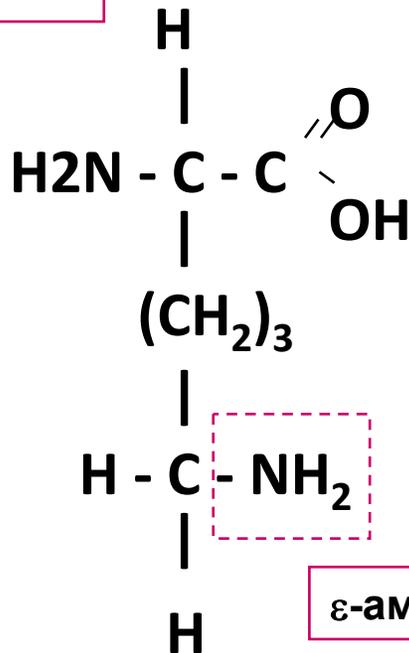
- Это первая противоаллергическая вакцина (аллергоид) изготовленная в виде таблетки предназначенной для сублингвального приема

Была разработана с целью преодоления одного из главных ограничений АСИТ, т.е. риска, связанного с побочными эффектами



Взаимодействие с КСНО

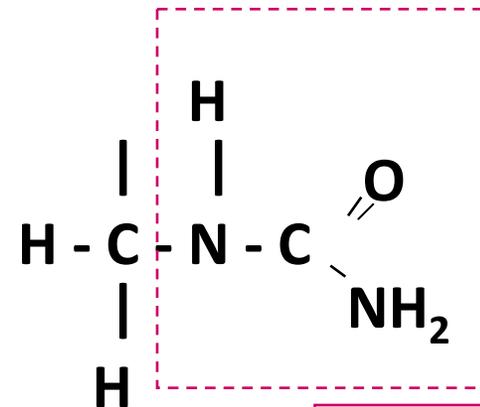
ЛИЗИН:



ε-аминогруппа

+ КСНО

ГОМОЦИТРУЛЛИН:



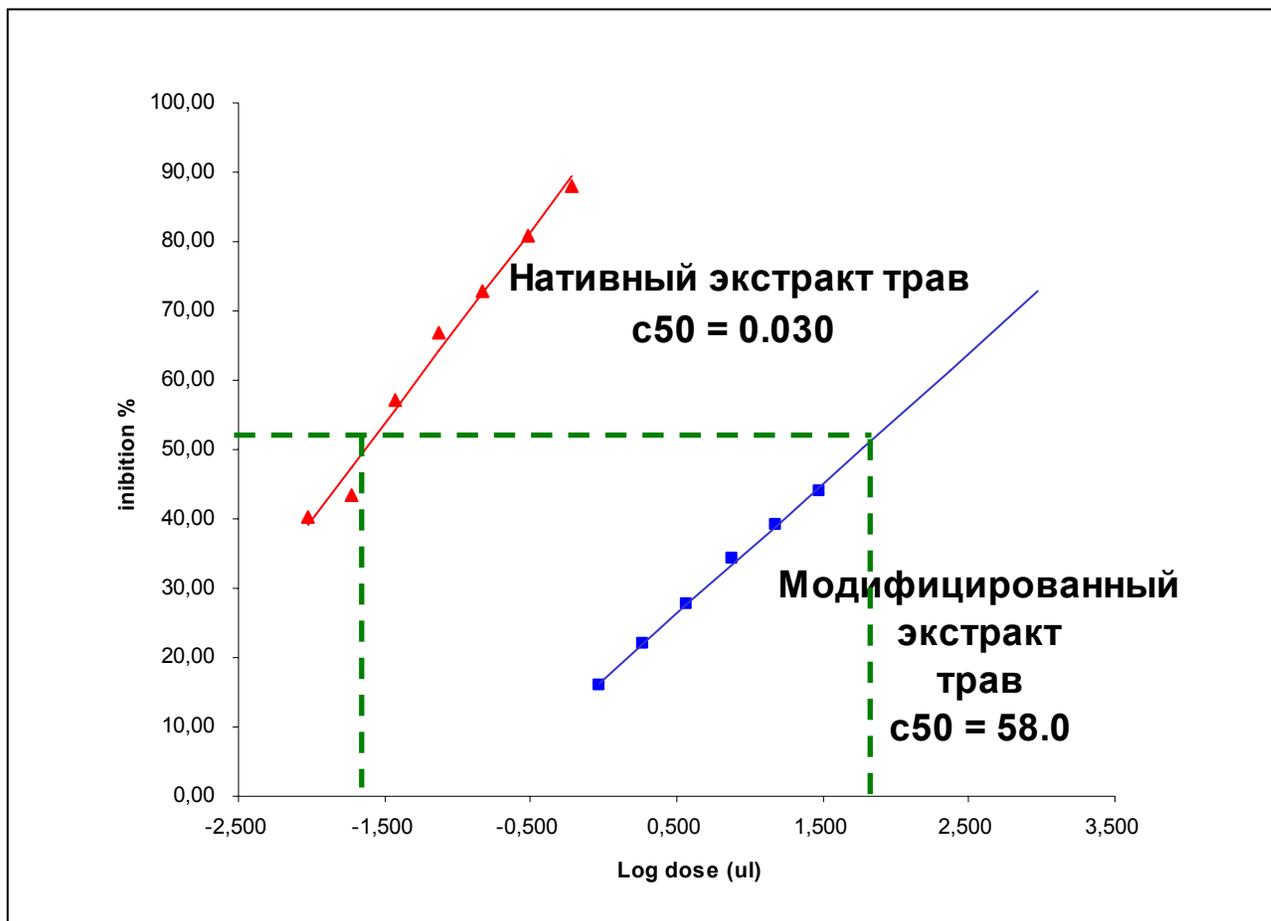
Уреидная группа

Данная реакция известна как «**карбамилирование**»

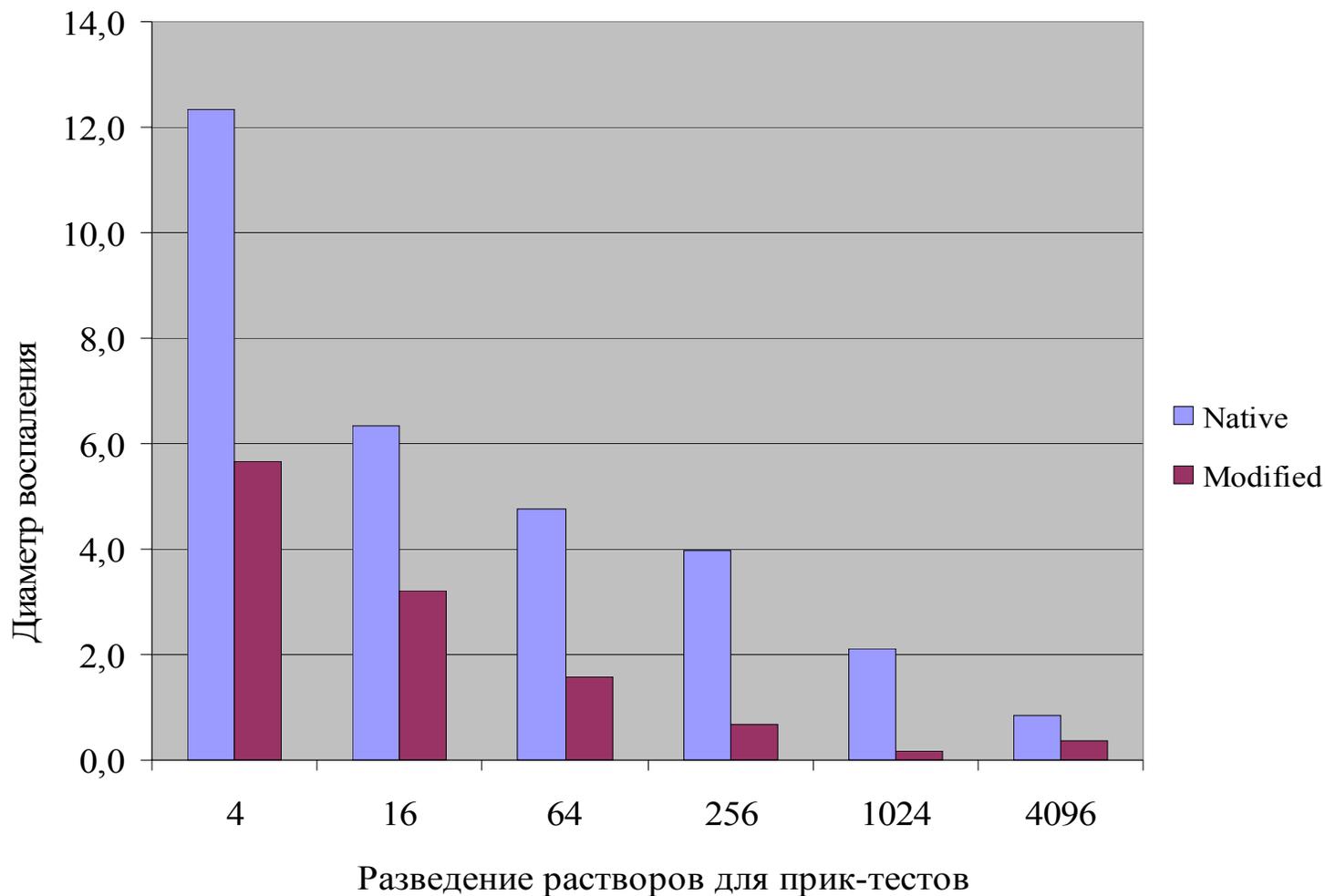
Преимущества LAIS

- Пониженная аллергенная активность - продемонстрировано экспериментами *in vitro* и *in vivo*

Сравнение *in vitro* нативного и модифицированного экстрактов трав методом EAST-ингибирования (Ezyme Allergo Sorbent Test)



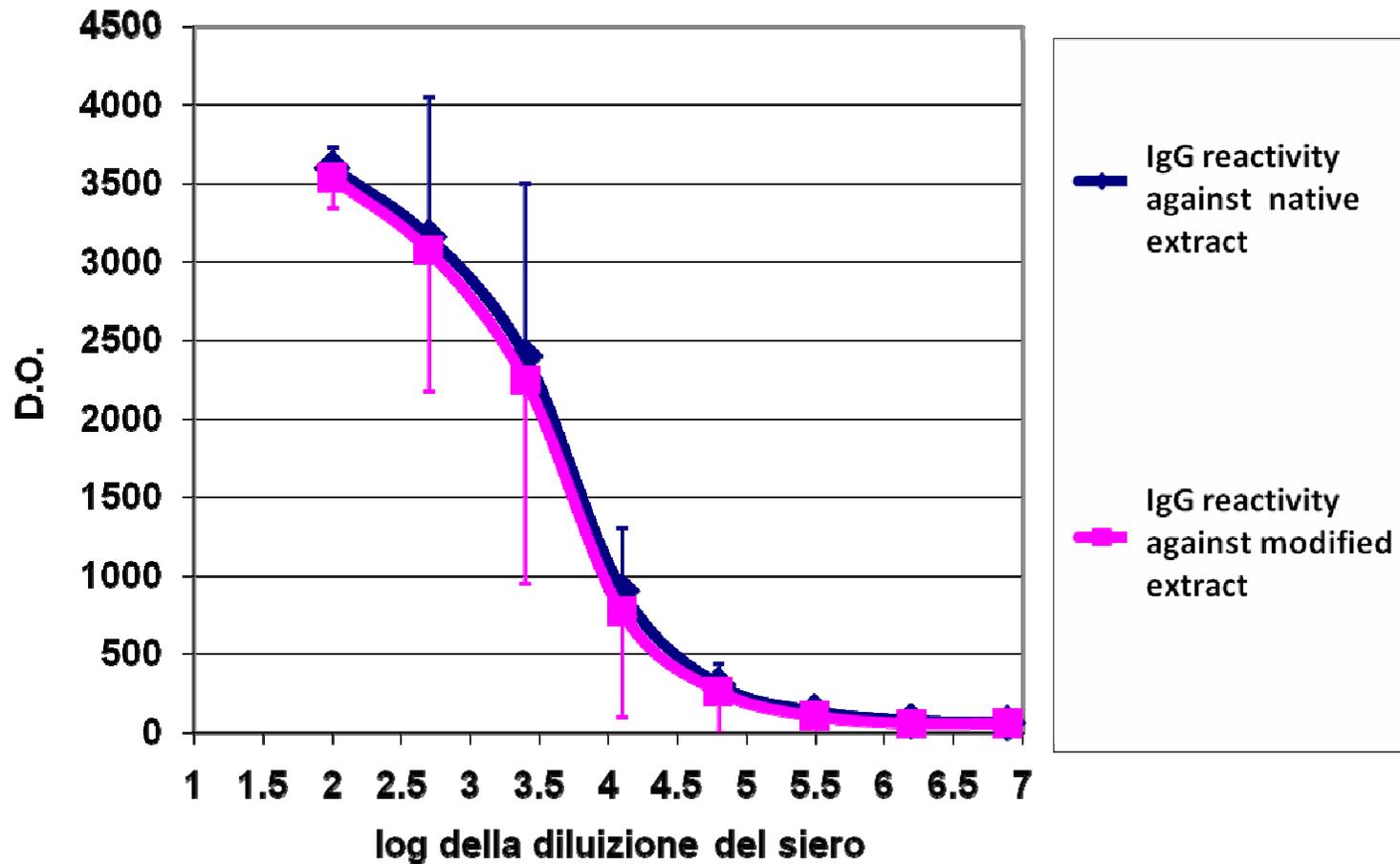
Сравнение *in vivo* нативного и модифицированного экстрактов трав (прик-тесты)



Преимущества LAIS

- Пониженная аллергенная активность - доказано экспериментами *in vitro* и *in vivo*
- Сохраненная иммуногенность - доказано методом ELISA сыворотки животных, иммунизированных аллергоидом

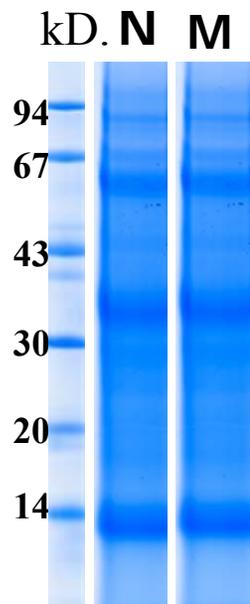
Определение уровней специфических IgG в пуле сывороток мышей, иммунизированных травяным экстрактом модифицированным КСНО



Преимущества LAIS

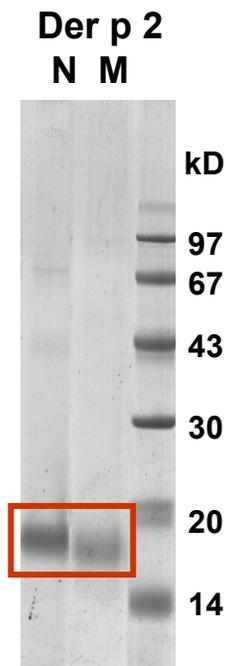
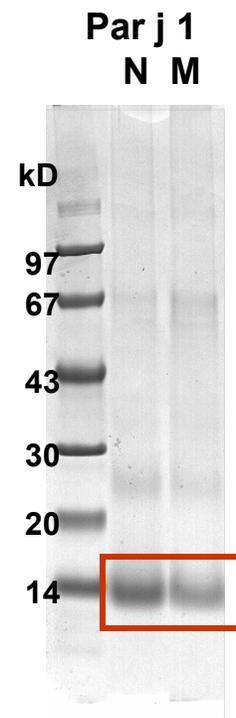
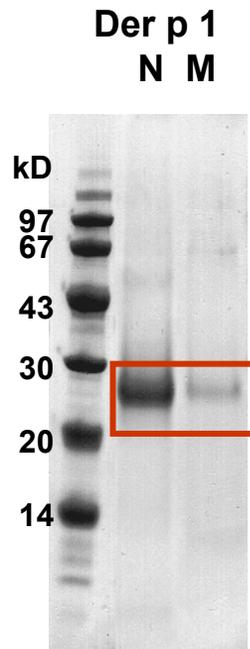
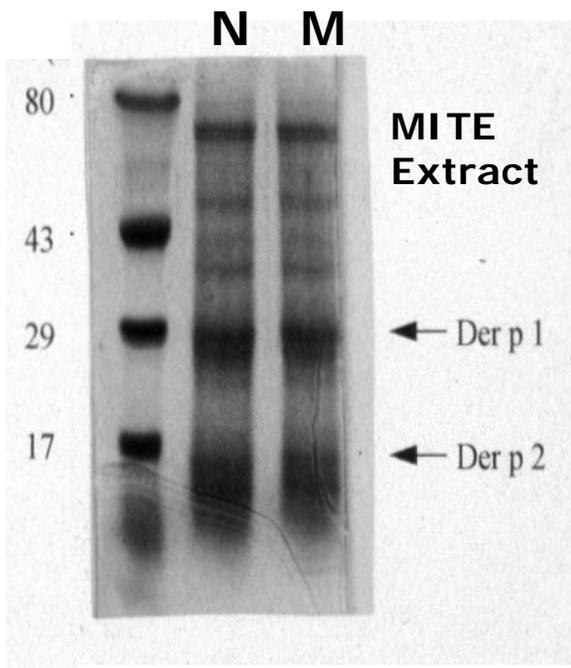
- Понижена аллергенность - доказано экспериментами *in vitro* и *in vivo*
- Сохранена иммуногенность - доказано методом ELISA сыворотки животных, иммунизированных аллергоидом
- Сохранен размер молекулы протеинового компонента доказано SDS-PAGE

SDS-PAGE профиль нативных и модифицированных экстрактов аллергенов



Grass Extract

Phl p 1
Phl p 5



Последнее преимущество

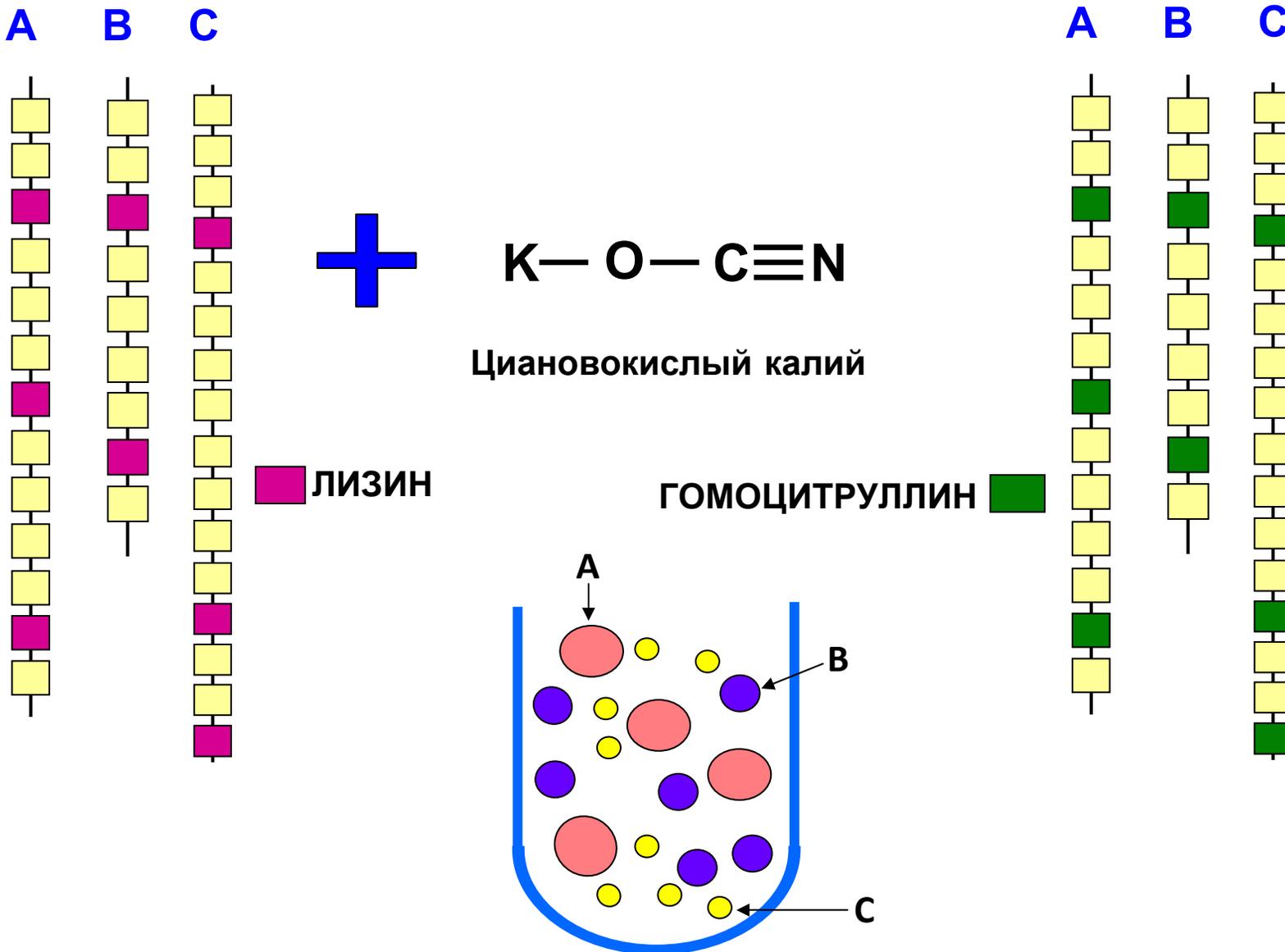
Мономер – небольшой молекулярный размер стабильной структуры делает LAIS наиболее пригодным для сублингвального применения:

способность проникать через ткани слизистой - одна из важных составляющих в достижении терапевтического эффекта LAIS

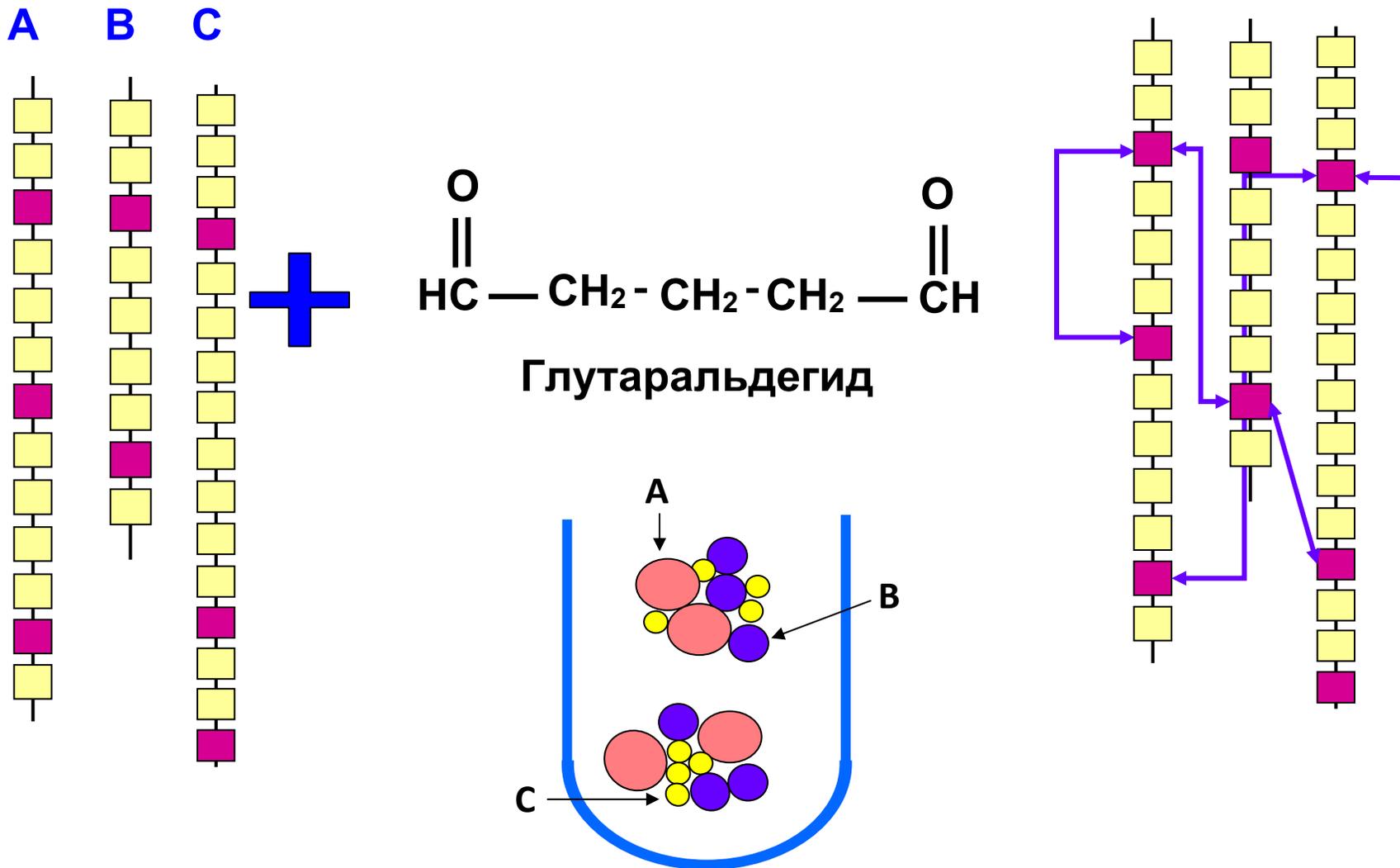
Полимер не пригоден для сублингвального применения:

большой размер (>1000 kD) не позволяет молекуле проникать через ткани слизистой и, вследствие этого, терапия не может быть столь эффективной

Мономерный аллергоид



Полимерный аллергоид



Исследования токсичности на животных

- **Для исследования токсичности Laís были смоделированы:**
 - острое состояние (одно подкожное введение более высокой дозы, чем требуется для людей)
 - хроническое состояние (повторное подкожное введение)
- **Признаков токсичного воздействия Laís на основные органы не было обнаружено**

**Другие важные заключения,
вытекающие из результатов
фармакокинетических исследований
Lais на добровольцах**

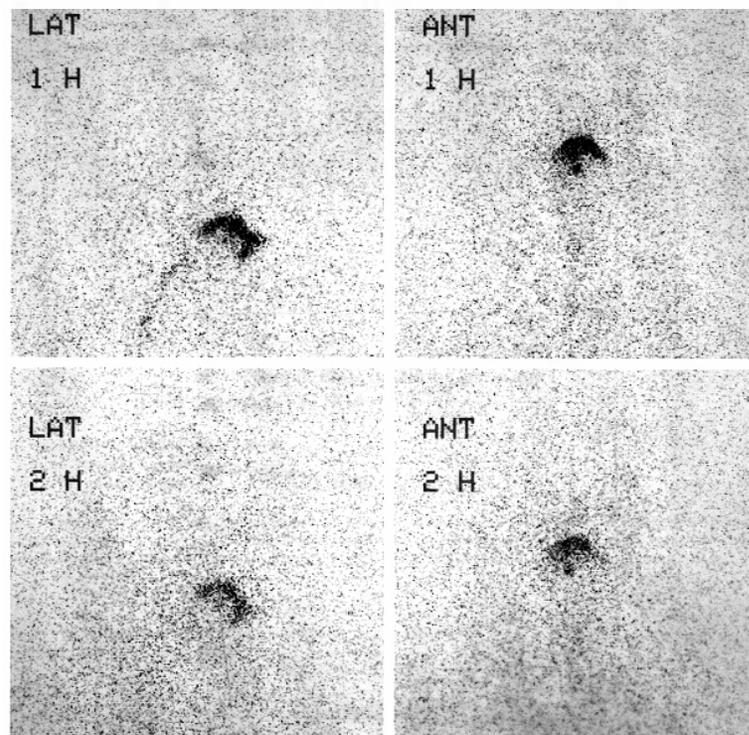
Pharmacokinetics of Der p 2 allergen and derived monomeric allergoid in allergic volunteers.

Bagnasco M, Altrinetti V, Pesce G, Caputo M, Mistrello G, Falagiani P, Canonica GW, Passalacqua G.

Medical and Radiometabolic Therapy, University of Genoa, Genoa, Italy.

Протокол:

- Нативный или модифицированный мажорные аллергены клещей Der p 2 радиоактивно меченные I^{123} вводились сублингвально аллергикам - волонтерам
- Пациентам было разрешено проглотить слюну через 6 мин после введения Lais, затем, через различные промежутки времени, был проведен сцинтиграфический анализ (30 мин, 1, 2, 3 и 20 часов)



Сохранение радиоактивной метки в ротовой полости

Показатели уровня радиации в образцах сыворотки крови, взятых в разное время

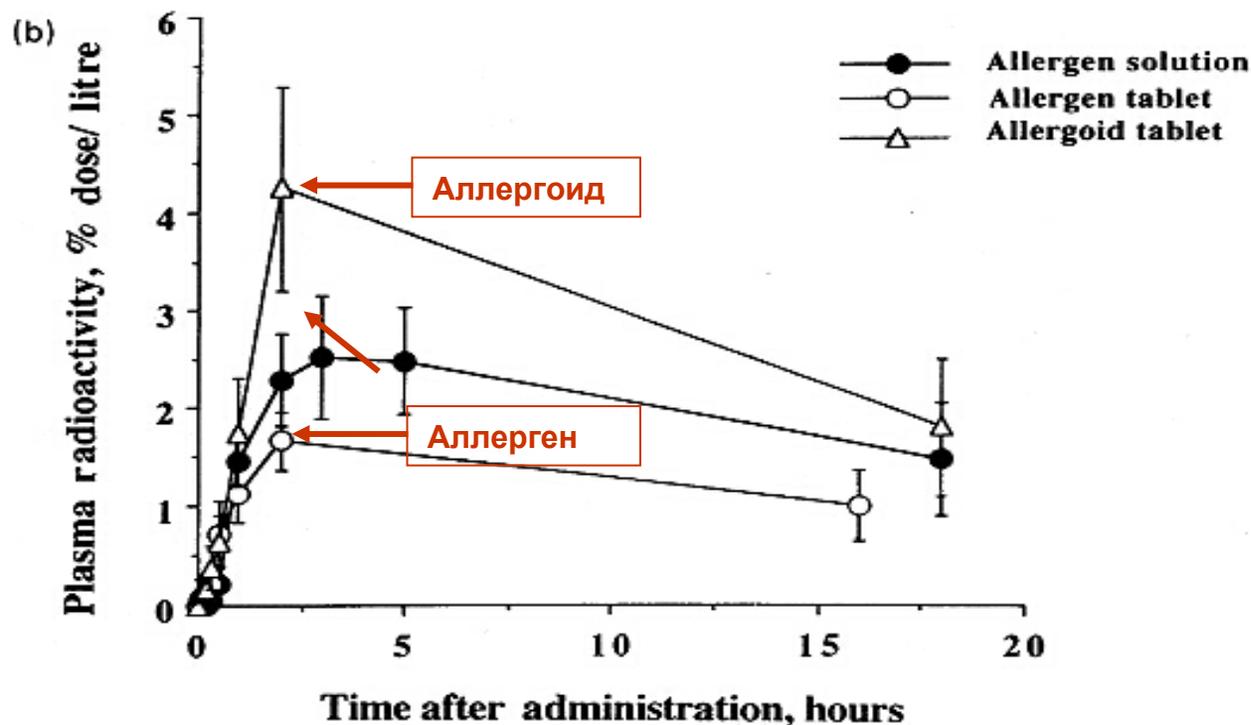
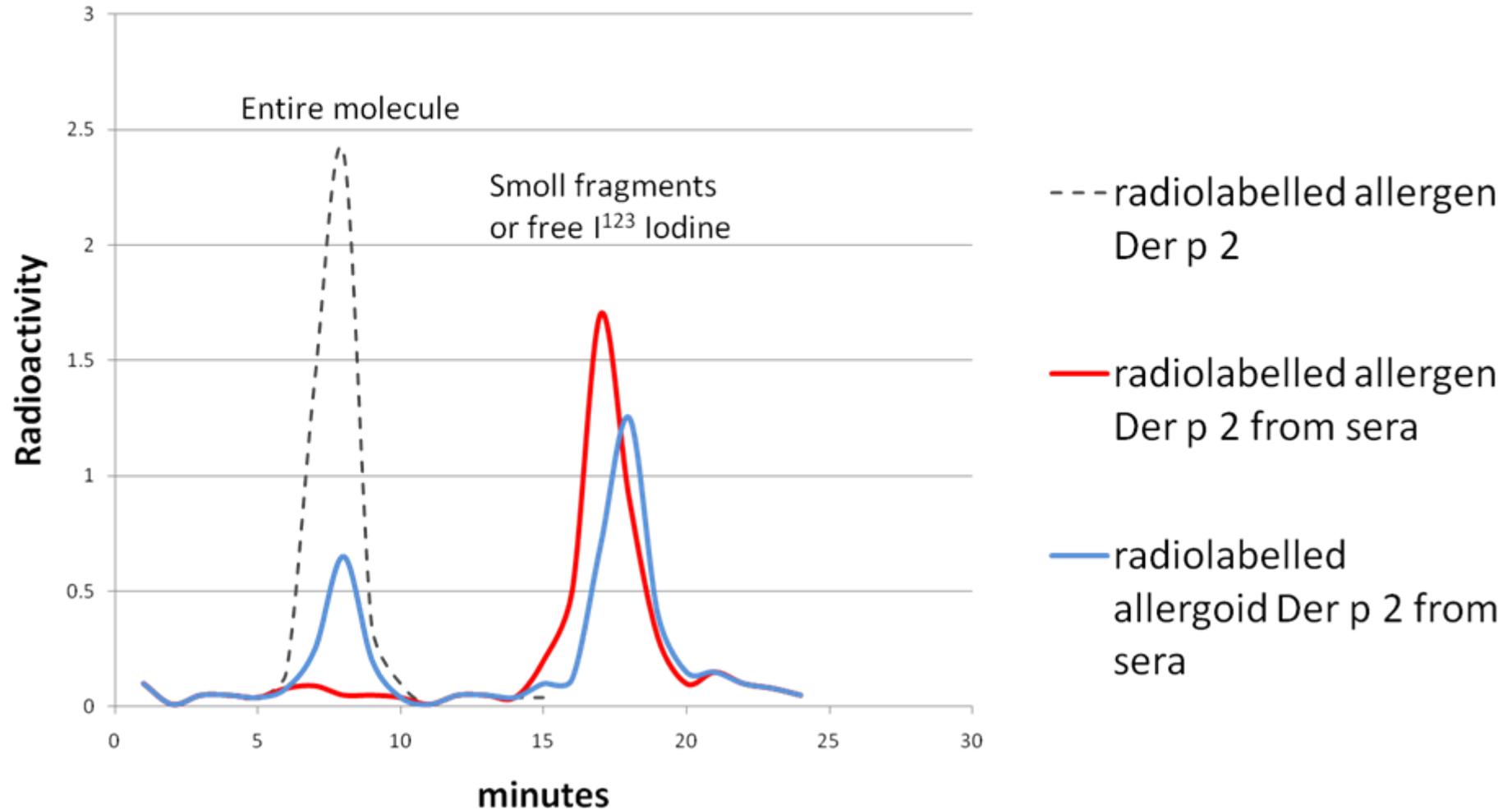


Fig. 3. Plasma radioactivity (% dose/Litre \pm SEM) at different times after the administration of the allergen and allergoid in tablets from 0-time to 3 hours (a) and from 0-time to 18 h (b). The kinetics of the allergen administered as aqueous solution (historical datum [13]), is also plotted for comparison. ● = allergen solution; ○ = allergen tablet; △ = allergoid.

Gel chromatography of radiolabelled Der p 2 allergen (----) or serum from patients treated with radiolabelled Der p 2 allergen (—) or allergoid (—)



Результаты фармакокинетических исследований

- Аллергоид и нативные аллергены одинаково распределяются по времени на буккальном уровне, где они остаются несколько часов
- Аллергоид достигает системы циркуляции крови в интактной форме в отличие от нативного аллергена
- Аллергоид менее чувствителен к протеолитической деградации на уровне ЖКТ

Эффект воздействия аллергоида достигается посредством двух взаимосвязанных механизмов усвоения:

- **местного**
- **и системного,**

благодаря которым активный компонент таблеток LAIS является полностью биодоступным

**Каков механизм действия
LAIS?**

- LAIS уменьшает проявление признаков воспаления



Lofarma

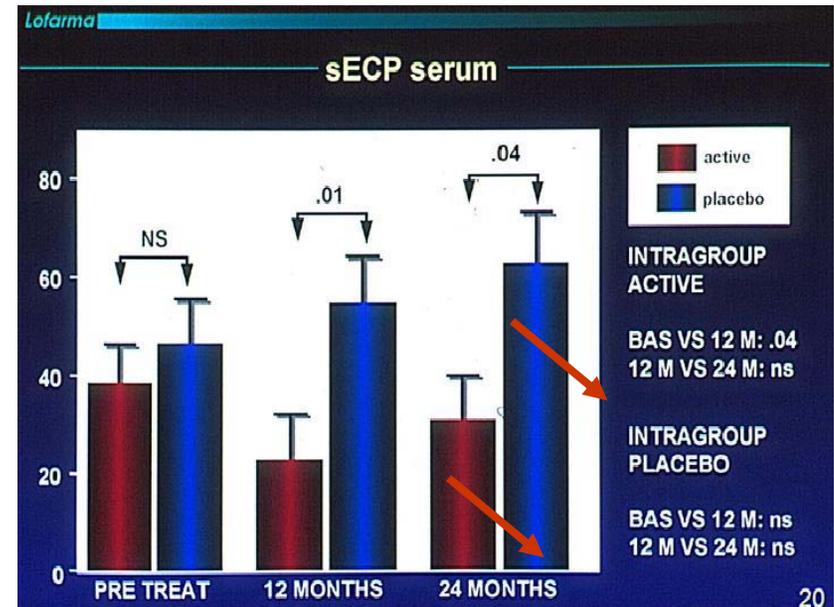
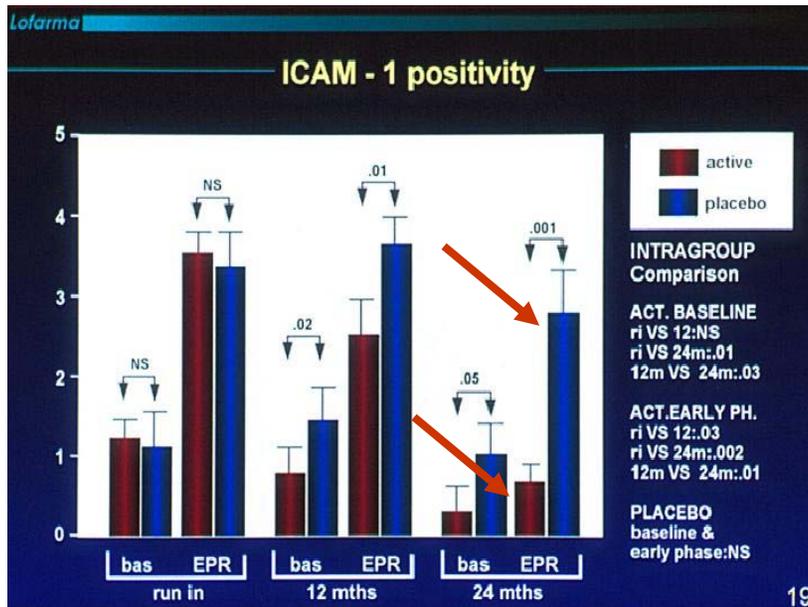
Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, Mela G.S, Canonica G.W.

THE LANCET

RANDOMISED CONTROLLED TRIAL OF LOCAL ALLERGOID IMMUNOTHERAPY ON ALLERGIC INFLAMMATION IN MITE-INDUCED RHINOCONJUCTIVITIS

Lancet 1998; 351: 629

9

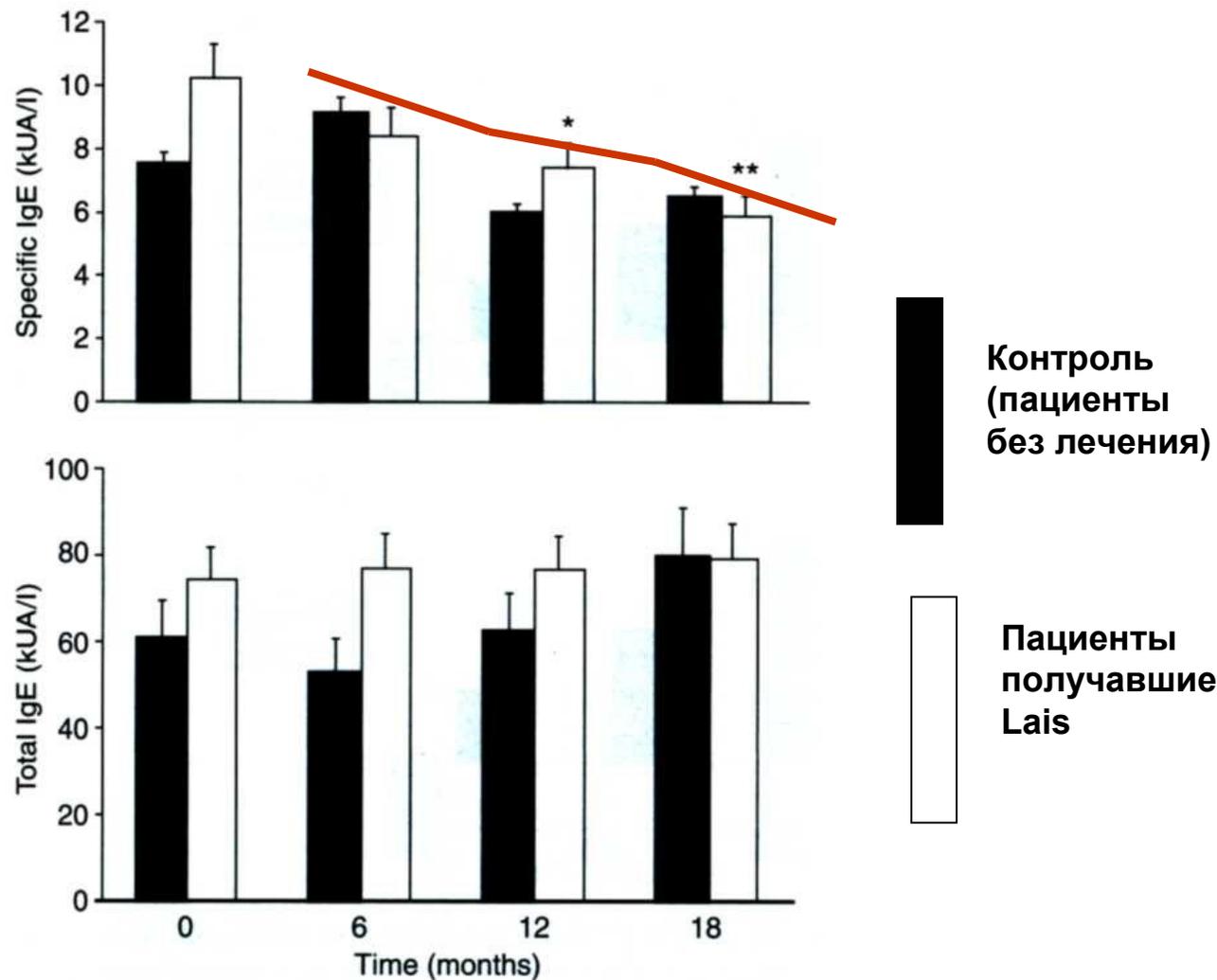


ORIGINAL PAPER

Sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides* monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon- γ - and interleukin-10-production

L. Cosmi¹*, V. Santarlasci¹*, R. Angelini*, F. Liotta*, L. Maggi*, F. Frosali*, O. Rossi*, P. Falagiani¹, G. Riva¹, S. Romagnani*, F. Annunziato* and E. Maggi*

*Center of Research, Transfer, High Education 'DEN0the', University of Florence, Firenze and ¹Lofarma Allergeni, SpA, Milano, Italy



- Lais понижает уровни специфических IgE

LAIS снижает пролиферативный ответ лимфоцитов на воздействие аллергена

doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02429.x

Clinical and Experimental Allergy, 36, 261–272

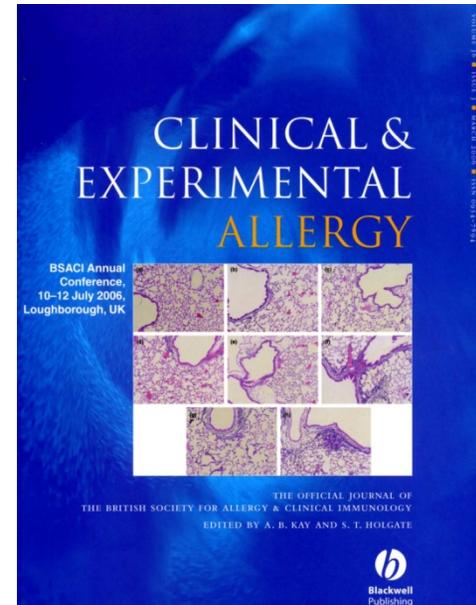
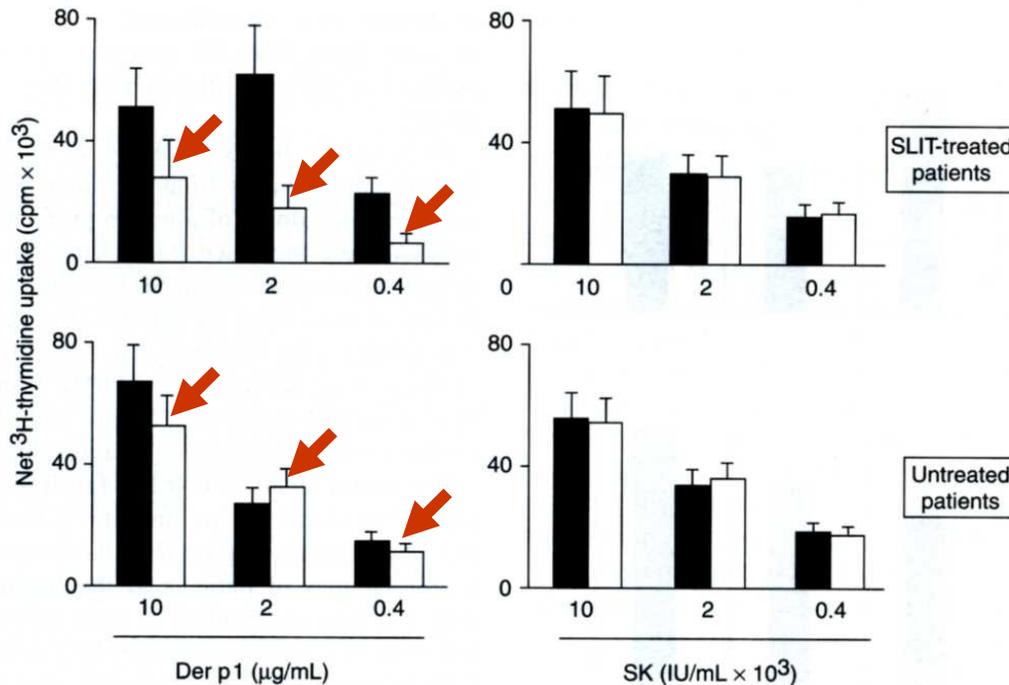
ORIGINAL PAPER

© 2006 Blackwell Publishing Ltd

Sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides* monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon- γ - and interleukin-10-production

L. Cosmi¹*, V. Santarlasci¹*, R. Angeli*, F. Liotta*, L. Maggi*, F. Frosali*, O. Rossi*, P. Falagiani[†], G. Riva[†], S. Romagnani*, F. Annunziato* and E. Maggi*

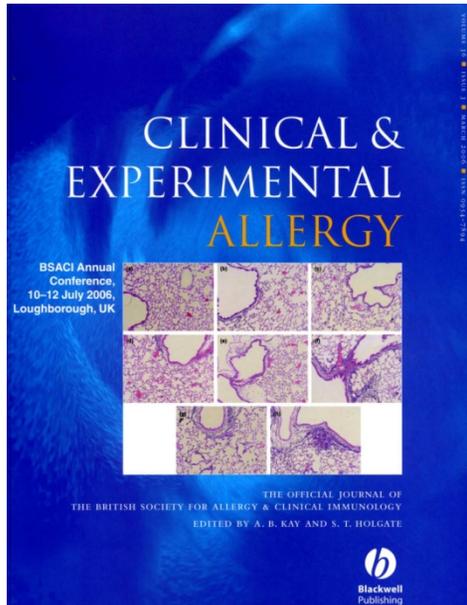
*Center of Research, Transfer, High Education 'DEN0the', University of Florence, Firenze and [†]Lofarma Allergeni, SpA, Milano, Italy



До SLIT

Через 6 мес

LAIS увеличивает продукцию IL-10 (маркера иммунной устойчивости)



doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02429.x

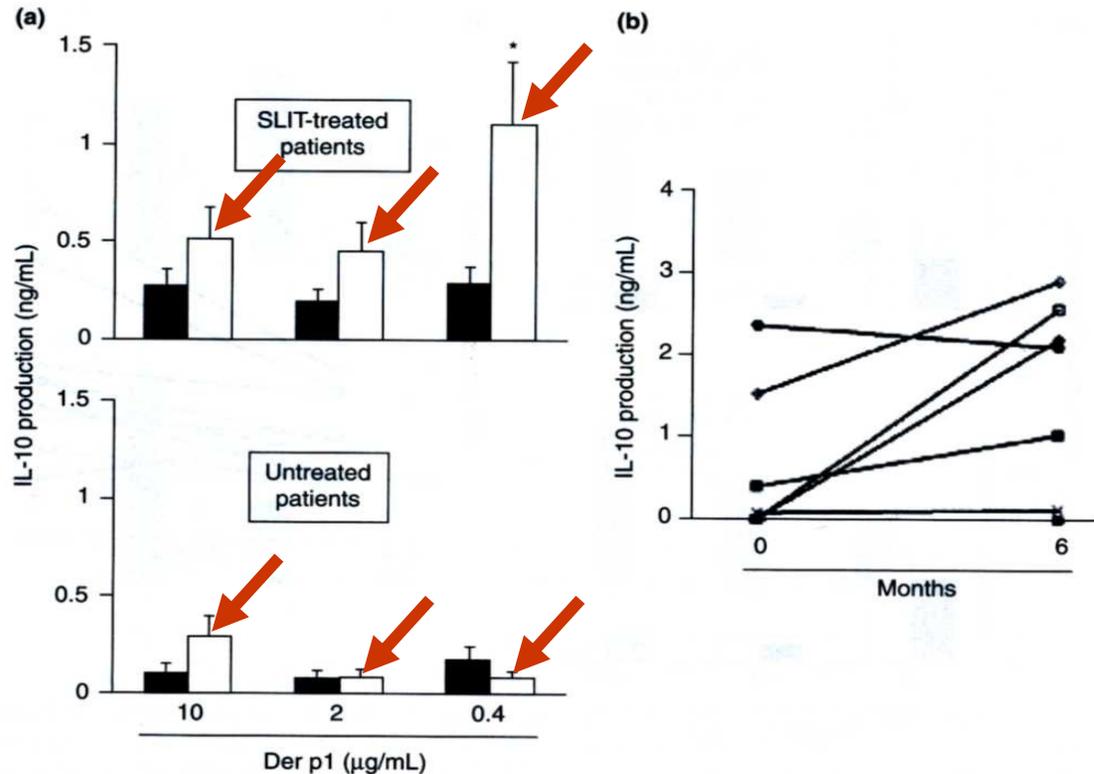
Clinical and Experimental Allergy, 36, 261–272

© 2006 Blackwell Publishing Ltd

ORIGINAL PAPER

Sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides* monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon- γ - and interleukin-10-production

L. Cosmi¹*, V. Santarlasci¹*, R. Angeli¹, F. Liotta¹*, L. Maggi¹, F. Frosali¹*, O. Rossi¹*, P. Falagiani¹, G. Riva¹†, S. Romagnani¹*, F. Annunziato¹ and E. Maai¹*



До
SLIT

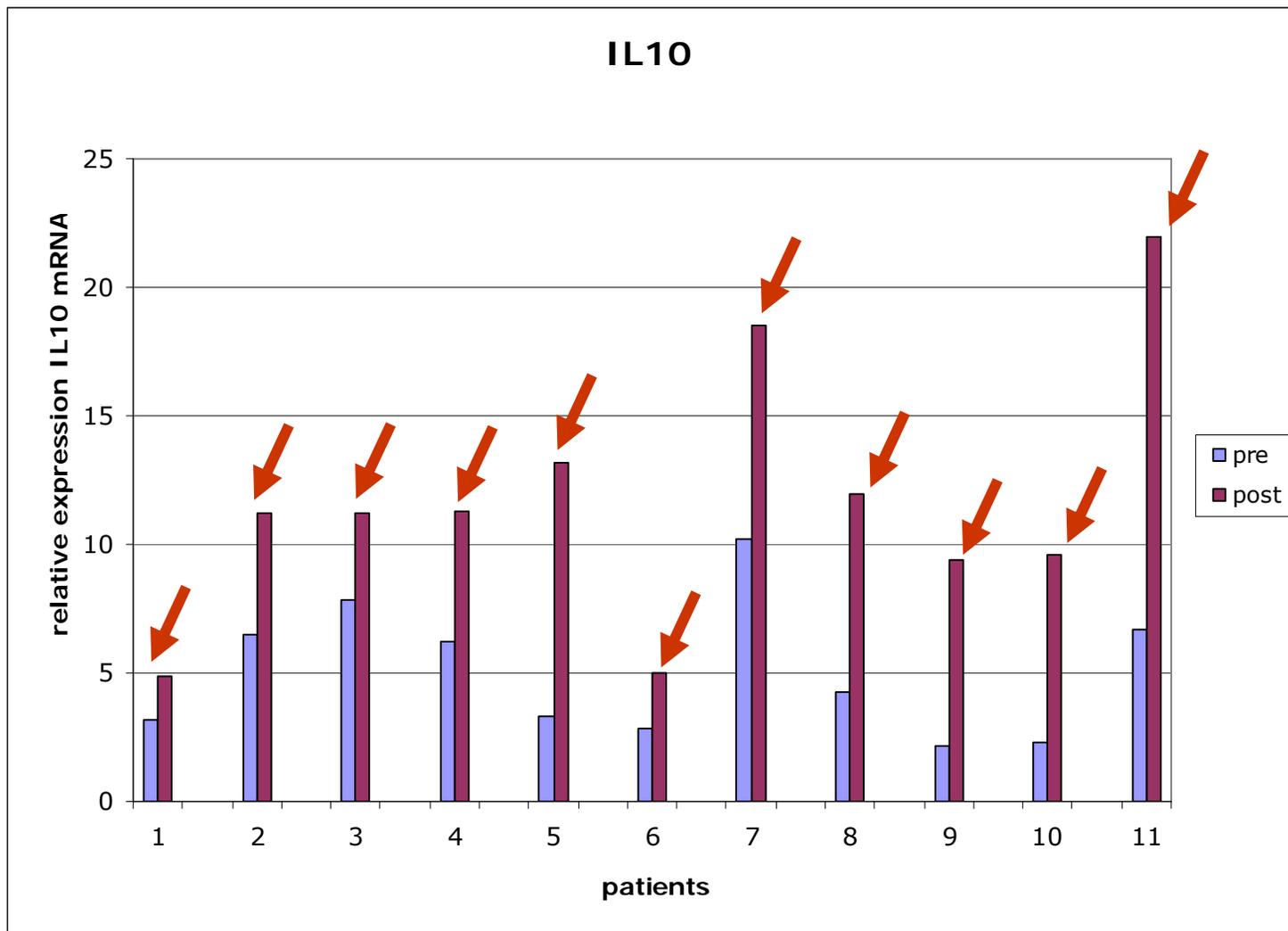


Через 6
мес.



Лайс Грасс снижает пролиферацию аллергенспецифических Т-клеток и увеличивает продукцию IL-10

Burastero et al. Ann Allergy, Asthma Immunol 2008;100:343-50



Мономерный аллергоид для сублингвального применения Lais Lofarma

Фаза определения максимальной терапевтической дозы (начальная)

- 1 день: 1 таб. 300 АЕ = 300 АЕ
- 2 день : 2 таб. по 300 АЕ = 600 АЕ
- 3 день : 3 таб. по 300 АЕ = 900 АЕ
- 4 день : 4 таб. по 300 АЕ = 1 200 АЕ

Фаза лечения

От 2 до 5 таб. 1 000 АЕ (= 2 000 – 5 000 АЕ) в неделю, в разные дни

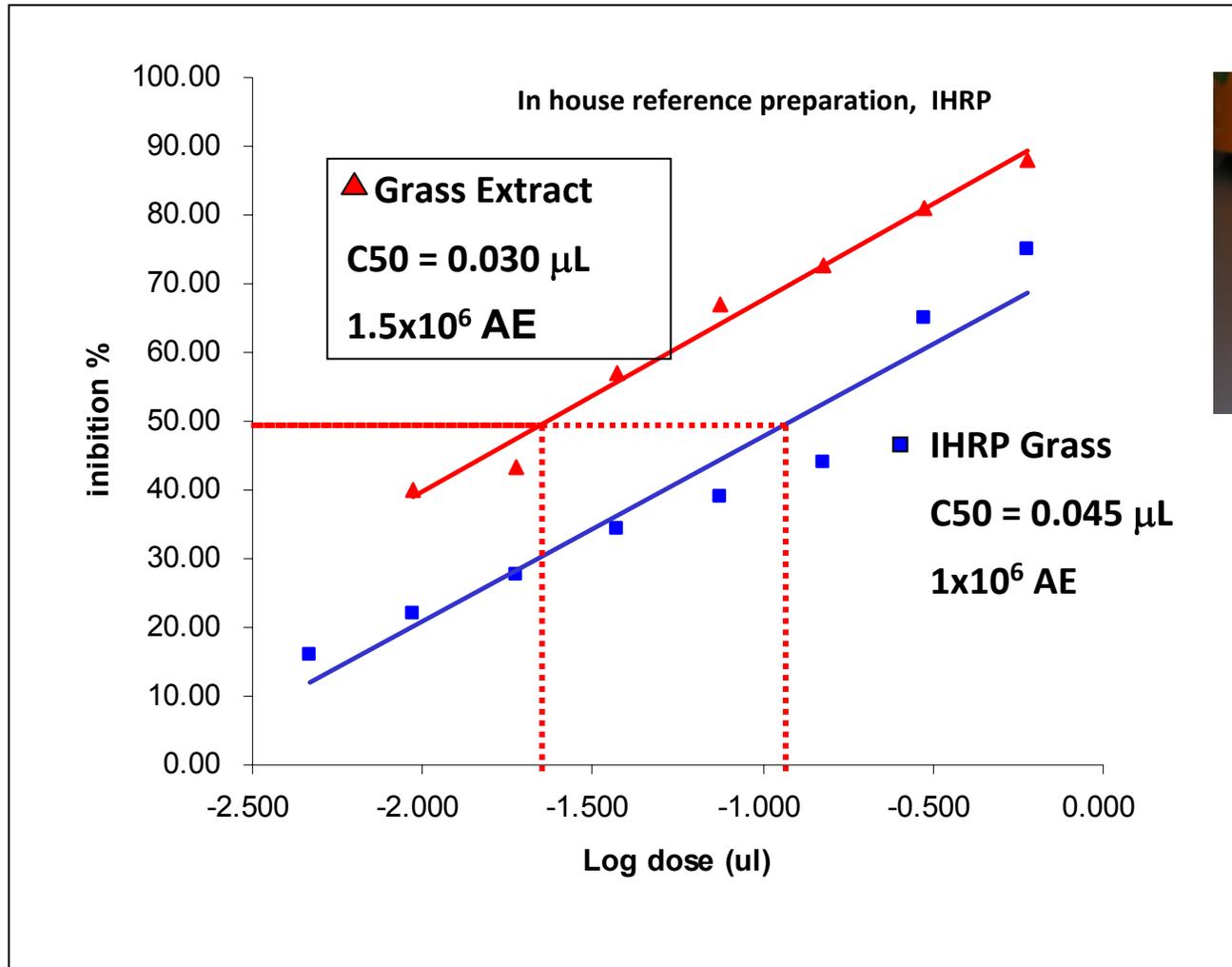


АЕ - аллергенная единица, IHR – внутренний эталон сравнения

1 АЕ = 1/40 дозы нативного аллергена, оцениваемая по назальному провоцирующему тесту у добровольцев, страдающих аллергическим ринитом

Аллергенная активность каждой серии Laís определяется путем сравнения с активностью эталона

Аллергенная активность, определяемая EAST-ингибированием (Enzyme Allergo Sorbent Test)



Определить активность аллергоида можно из пропорции (количество белка прямо пропорционально его активности) :

**ПРОТЕИН (нативный аллерген) : ПРОТЕИН (аллергоид) =
АЕ (нативный аллерген) : АЕ (аллергоид)**

Результаты лечения аллергического риноконъюнктивита на клеща домашней пыли

Appendix 3. Published trials of the treatment of dust mite-induced allergic rhinoconjunctivitis.

Author	Method	Study participants		Duration	Intervention	Outcomes	
		Allergoid tablets	Placebo, control			Relative improvement in symptom score	Relative improvement in medications score
L Cosmi (2006)	Open, parallel group design	11	9	2 yrs	SLIT vs. control	2.44% ($p < 0.05$)	39.51% ($p < 0.05$)
M La Rosa (1996)	Randomized trial, parallel group design	30	21 SCIT	19 mos	SLIT vs. SCIT	n.s.	n.s.
M Marogna (2007)	Retrospective trial	53	12	1–4 yrs	SLIT vs. control	$p < 0.001$	$p < 0.001$
ML Pacor (1995)	Open observational study	14		2 yrs	SLIT	n.s.	n.s.
G Passalacqua (1998)	Double-blind, placebo-controlled trial	10	9	23 mos	SLIT vs. placebo	48.4% ($p < 0.0002$)	n.s.
G Passalacqua (2006)	Double-blind, placebo-controlled trial	28	28	3 yrs	SLIT vs. placebo	13.9% ($p < 0.05$)	7.83% ($p = 0.036$)

Note: n.s. = not specified

LAIS DERMATORHAGOIDES: частота побочных реакций по результатам независимых исследований

Побочные эффекты	Общее кол-во АЕ N= 369	Passalacqua		Pascor		La Rosa		Lombardi	Passalacqua (2006)		Cosmi	
		Lais Derm (n=10)	Placebo (n=9)	Lais Derm (n=14)	Lais Derm (n=30)	Traditional subcutaneous immunotherapy (n=27)	SLIT therapy (n=198)	Lais Derm (n=28)	Placebo (n=28)	Lais Derm. (n=12)	Untreated (n=13)	
В целом организм												
Анафилаксия	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Отек губ	6 (1.6%)	-	-	-	-	-	-	3	3	-	-	-
Отек Квинке		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Конъюнктивит	1 (0.3 %)	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Зуд в горле	2 (0.5%)	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Симптомы гриппа	17 (4.6%)	-	-	-	-	-	-	-	5	12	-	-
Травмы	3 (0.8%)	-	-	-	-	-	-	-	2	1	-	-
Пищеварение												
Жалобы на работу ЖКТ	3 (0.8%)	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-
Дыхание												
Отит	7 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	3	4	-	-
Астма	22 (5.9%)	-	-	-	-	-	-	-	10	12	-	-
Ринит	16 (4.3%)	-	1	-	-	-	-	7	5	3	-	-
Кашель	7 (1.9%)	-	-	-	-	-	-	-	2	5	-	-
Кожные покровы												
Сыпь	3 (0.8%)	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-
ИТОГО	84 (22.8%)	1 (1.2%)	2 (2.4%)	0	0	0	0	17 (20.2%)	27 (32.1%)	37 (44.0%)	0	0

Результаты лечения аллергического риноконъюнктивита на пыльцу трав

Appendix 4. Published trials of the treatment of grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis.

Author	Method	Study participants			Intervention	Outcomes	
		Allergoid tablets	Placebo, control	Duration		Relative improvement in symptom score	Relative improvement in medications score
V Bordignon (1994)	Double-blind, placebo-controlled trial	30	30	3 yrs	SLIT vs. placebo	38.5% ($p < 0.05$)	74.60% ($p < 0.001$)
C Caffarelli (2000)	Double-blind, placebo-controlled trial	24	20	1 yr	SLIT vs. placebo	31.66% ($p < 0.01$)	n.s.
G Cavagni (1996)	Double-blind, placebo-controlled trial	24	20	2 yrs	SLIT vs. placebo	30.45% ($p < 0.01$)	22.63% ($p < 0.05$)
C Lombardi (2001)	Open controlled trial	26	25	3 yrs	SLIT vs. control	Rhinitis: 17.27% ($p=0.01$) Asthma: 60.47% ($p=0.01$)	Rhinitis: 55.55% ($p = 0.01$) Asthma: 68.43% ($p = 0.01$)
ML Pacor (1996)	Observational study	34		2 yrs	SLIT	$p < 0.001$	n.s.
AG Palma-Carlos (2006)	Double-blind, placebo-controlled trial	17	16	2 yrs	SLIT vs. Placebo	$p < 0.03$	$p < 0.02$

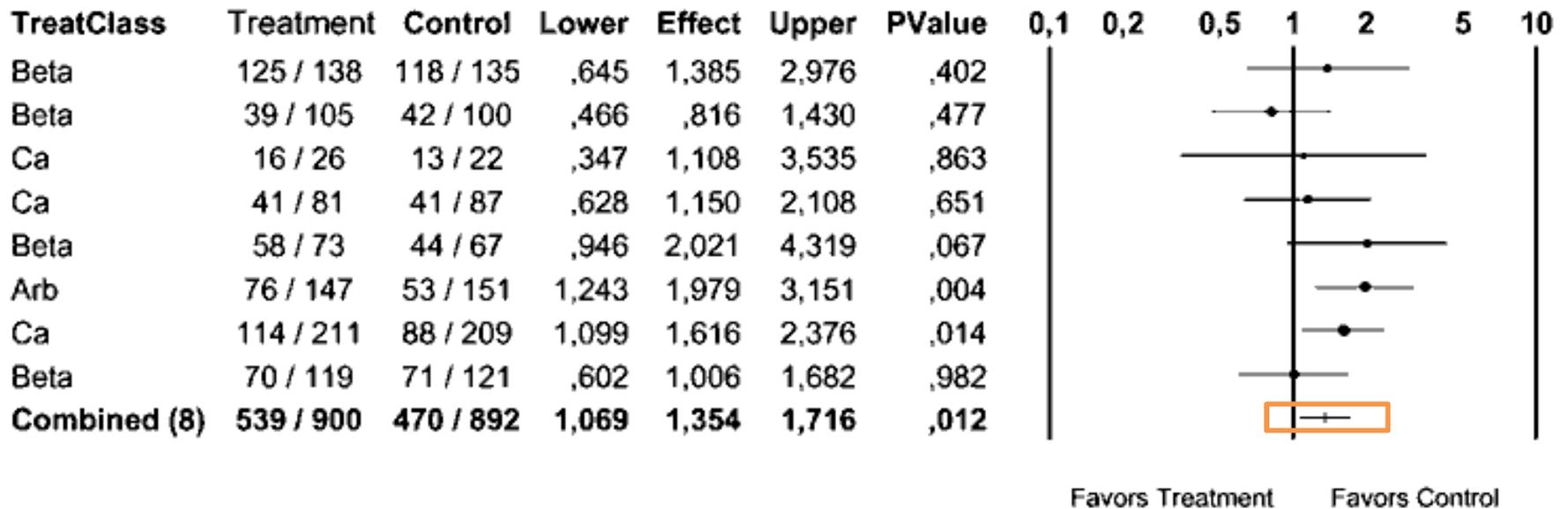
Note: n.s. = not specified

LAIS GRASS: частота побочных реакций по результатам независимых исследований

Побочные эффекты	Итого кол-во АЕ	Bordignon		Lombardi	Caffarelli		Pacor	Palma Carlos		Lombardi Allergy 2001
		Lais Grass (n=30)	Placebo (n=30)	Lais Grass (n=51)	Lais Grass (n=24)	Placebo (n=20)	Lais Grass (n=34)	Lais Grass (n=17)	Placebo (n=16)	Lais Grass (n=198)
Общее число	n=420									
Нарушения работы ЖКТ	3 (0.71%)	-	-	-	-	-	-	-	-	3(1.5%)
Нарушение работы нервной системы	1(0.24%)	-	-	1(1.9%)	-	-	-	-	-	
Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения	7 (1.66%)	-	-	-	-	-	-	-	-	7(3.5%)
Заболевания кожных покровов	9(2,14%)	-	-	1(1.9%)	-	-	-	2(11.7%)	-	6(3.03%)
Нарушение зрения	1(0.24%)									1(0.50%)
ИТОГО	21(5.0%)	0	0	2 (3.9%)	0	0	0	2(11.7%)	0	17(8.6%)

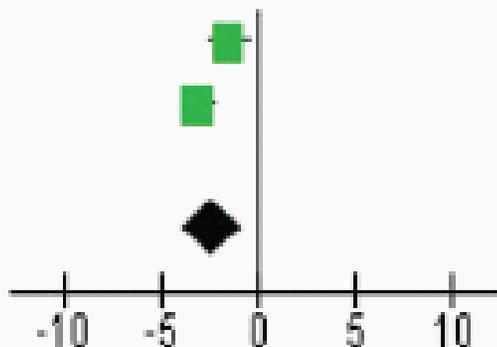
МЕТА-АНАЛИЗ

Статистический метод обработки результатов клинических испытаний



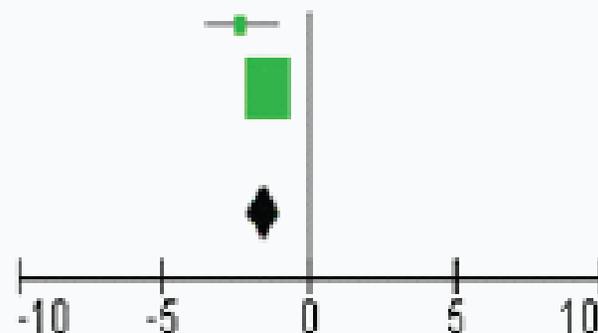
МЕТА-АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ LAIS DERMATORHAGOIDES (АНАЛИЗ СИМПТОМОВ)

Standard deviation



A: in the first year of the trial

Standard deviation



B: in the second year of the trial