

Immunomodulanti naturali: le immunoglobuline IgG dal laboratorio alla clinica

Giuseppe Luzi



Parole chiave: immunoglobulina, immunodeficienza, immunomodulazione, off-label, disregolazione

Abstract

Le immunoglobuline IgG sono utilizzate in numerose malattie e lo studio del loro meccanismo d'azione ha consentito sia un miglioramento delle potenzialità terapeutiche sia un'espansione delle conoscenze nelle diverse fasi della risposta immunitaria. Sono impiegate secondo varie formulazioni (per via intramuscolare, sottocutanea o endovenosa) ma l'esperienza maggiormente acquisita riguarda l'uso per via endovenosa. L'impiego delle immunoglobuline utilizzate per via endovenosa (ivlg) è essenziale nei deficit della risposta immunitaria umorale e in alcune patologie associate o conseguenti a disregolazione del sistema immunitario. L'impiego delle ivlg è segnalato in diverse condizioni cliniche con uso off-label. Proprio questo aspetto del problema ha offerto opportunità nel disegnare protocolli di impiego in casistiche diversificate e non di facile comparabilità.

Il complesso meccanismo d'azione delle ivlg, il loro costo, la necessaria serie di controlli in quanto derivato ematico hanno posto ai ricercatori stimolanti problemi la soluzione dei quali è, almeno in parte, ancora da definire. Il ruolo sistemico nell'uso delle ivlg, le interessanti osservazioni effettuate anche in casistiche limitate, le nuove acquisizioni quali molecole regolatrici della risposta immunitaria hanno fatto ipotizzare l'utilità di analizzare modelli matematici per una più congrua comprensione del loro meccanismo di azione fortemente integrato sia nell'immunità innata sia nella risposta adattativa. Sotto un profilo pratico, nelle applicazioni cliniche, sono note linee-guida elaborate in vari paesi che indicano con sufficiente approssimazione e congruità l'appropriatezza d'uso delle ivlg impiegate in varie malattie del sistema immunitario.

NDR: l'Autore, considerando le varie norme editoriali per definire l'acronimo delle immunoglobuline usate per via endovenosa (IVIG, IVIgG, IVlg etc.) ha ritenuto più aderente ad una definizione semplificata la sigla ivlg come proposto nell'articolo in referenza 25.

Introduzione

La struttura degli anticorpi, le loro proprietà biochimiche e il ruolo che hanno nella risposta immunitaria umorale e cellulo-mediata sono un argomento di grande interesse, sia per gli aspetti inerenti la ricerca di base sia per quanto concerne gli sviluppi potenziali in im-

pieghi terapeutici¹. La grande mole di pubblicazioni sull'impiego clinico delle immunoglobuline IgG si spiega proprio per il significato biologico che le molecole di IgG possiedono non solo nel sistema di difesa verso agenti patogeni ma come vere componenti di regolazione durante le diverse fasi della risposta immunitaria^{2,4}. Le

"Sapienza" Università di Roma, Facoltà di Medicina e Psicologia

luziglobal@hotmail.com

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

molecole di immunoglobuline prodotte dopo attivazione dei linfociti B sono distinte in base a diverse proprietà, alla loro struttura chimica e alla natura della risposta biologica che espletano. Utilizzando opportuni metodi di laboratorio si riconoscono cinque differenti classi (isotipi): IgM, IgG, IgA, IgD e IgE ⁵.

Nella sua configurazione tipica la struttura di un'immunoglobulina è costituita da due catene pesanti (H) e due catene leggere (L). Le regioni variabili di H ed L costruiscono i siti di legame, ciascuno dei quali si adatta ad un epitopo dell'antigene ⁶. In ogni individuo della specie umana sono rappresentate 9 classi e sottoclassi di immunoglobuline; *loci* genetici separati consentono la distinzione delle sottoclassi, tuttavia alcuni particolari *loci* possono essere presenti in più di una forma all'interno della stessa specie (*allotipia*) ⁷. Le immunoglobuline IgG rappresentano il gruppo di anticorpi più importante nella risposta secondaria e costituiscono il 75% circa delle immunoglobuline circolanti (1.000 – 1.100 mg/dL nell'adulto sano); il loro peso molecolare è di circa 160.000 dalton (7S); la loro emivita è di 21 giorni in media ⁸.

Immunoglobuline IgG nei preparati del commercio

I preparati commerciali contengono oltre il 90-95% di immunoglobuline della classe IgG con una distribuzione delle quattro sottoclassi (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) proporzionale a quella che si osserva nel siero. Sono talora identificate piccole quantità di dimeri e alcune tracce di IgM e IgA. La produzione di immunoglobuline somministrabili per via endovenosa (ivlg: intravenous Immunoglobulins) parte da un pool di donatori non inferiore a 1.000, ma di solito molto

I preparati commerciali contengono oltre il 90-95% di immunoglobuline della classe IgG con una distribuzione delle quattro sottoclassi proporzionale a quella che si osserva nel siero.

più alto con concentrazione proteica di 50-120 g/l per ivlg e circa 160 g/l per le infusioni sottocutanee (sclg: subcutaneous Immunoglobulins). Nel prodotto finale deve essere dimostrata una concentrazione di anticorpi antivirali e antibatterici più alta di quanto osservato nel materiale di preparazione iniziale. Inoltre è fondamentale che i preparati abbiano una definita distribuzione delle sottoclassi di IgG con integra funzione della frazione Fc. Sono disponibili confezioni in forma liofilizzata o con soluzioni liquide stabilizzate contenenti albumina e aminoacidi (glicina, prolina, isoleucina) e alcuni zuccheri (glucosio, saccarosio, sorbitolo, maltosio). Le norme di preparazione per i tre tipi di immunoglobuline usate (sc, sottocutanee; im, intramuscolari; iv, endovenose) sono garantite da specifiche procedure presenti nella Farmacopea degli stati europei. In generale la gran parte dei prodotti commercializzati contengono più del 90-95% di monomeri IgG con quantità ridottissime di IgA e IgM. Esiste la possibilità di avere preparati con arricchimento in IgM. Sono anche disponibili preparati con un basso contenuto di IgA: questi prodotti vengono usati in soggetti che hanno manifestato importanti reazioni indesiderate causate da anticorpi anti-IgA (le case farmaceutiche dispongono, in generale, di batch "riservati" disponibili con basso contenuto di IgA e i preparati vengono forniti su richiesta dei sanitari che li utilizzano in soggetti a rischio).

Le ivlg che vengono ricavate da un numero consistente di donatori, fino a 80.000, sono monitorizzate dai produttori ed esistono codificati sistemi di rintracciabilità dei soggetti donatori. Le metodiche base di preparazione risalgono ai lavori fondamentali di Cohn (metà degli anni Quaranta del XX secolo), con procedure consistenti nell'estrazione alcolica a freddo. Con questo sistema si ottengono IgG intatte e dotate di piena efficacia biologica ⁹.

Le immunoglobuline derivate da un gran numero di donatori rendono possibile la presenza nelle confezioni del commercio di un ampio numero di anticorpi rivolti verso diversi antigeni, prodotti tossici e agenti patogeni. Ai fini del significato biologico di molecole immunomodulanti, troviamo nel pool delle ivlg anticorpi che svolgono una funzione regolatoria (per esempio anticorpi anti-idiotipo) e anticorpi naturali, considerati importanti per questo tipo di funzione. Essendo diversi i prodotti del commercio non è agevole effettuare un confronto sul significato delle specifiche funzioni protettive, che risultano in ogni caso garantite dalla presenza di molecole IgG integre.

Le ivlg sono utilizzabili in diverse aree cliniche, alcune con impiego ben definito e con significato di trattamento salvavita, altre in un contesto di più difficile inquadramento sia per la ridotta casistica sia per il dilemma non sempre chiaramente risolto del rapporto costo/beneficio (uso *off label*).

Nelle immunodeficienze l'uso delle ivlg è previsto in:

- terapia sostitutiva nelle sindromi da **immunodeficienza primaria**:
 - agammaglobulinemia congenita e ipogammaglobulinemia;
 - deficit di produzione anticorpale e delle sotto-classi di IgG;
 - immunodeficienza comune variabile (ICV);
 - immunodeficienza combinata grave;
 - sindrome di Wiskott-Aldrich.
- terapia sostitutiva in forme **secondarie** di immunodeficienza:
 - mieloma o leucemia linfatica cronica con grave ipogammaglobulinemia secondaria e infezioni ricorrenti;
 - bambini con AIDS congenito e infezioni ricorrenti.

Il livello sierico delle IgG da ottenere e mantenere nel tempo deve essere maggiore dei 500-600 mg/dL. Il raggiungimento di questo valore si ottiene considerando diversi parametri (tempo di sopravvivenza delle immunoglobuline infuse, variabilità individuale, patologie pregresse o in atto, catabolismo delle proteine). Sia in età pediatrica sia nell'adulto il trattamento con ivlg va preceduto da un controllo dei valori base per definire tempi e modalità di trattamento (di solito ogni quattro settimane, talora tre). Nella pratica clinica i valori standard di riferimento sono senz'altro importanti, ma devono essere considerati come un valore indicativo. In alcuni casi può essere necessario incrementare il dosaggio delle infusioni e raggiungere un livello di protezione più alto, compatibile con una maggiore difficoltà individuale nella gestione del rischio di contrarre malattie infettive¹⁰. In particolare si deve raggiungere una soglia di sicurezza proteggendo il malato prima di un intervento chirurgico o nel trattare forme infettive in fase di riacutizzazione.

Per vari motivi di gestione e controllo clinico, talora anche geografici, e per il non secondario problema dei costi, l'impiego delle IgG per via endovenosa nelle immunodeficienze primitive e secondarie è andato, almeno in parte, decrescendo a favore dell'impiego dei prodotti somministrabili per via sottocutanea (sclg), prodotti largamente impiegati in una prima fase del

L'impiego delle IgG per via endovenosa nelle immunodeficienze primitive e secondarie è andato decrescendo a favore dell'impiego dei prodotti somministrabili per via sottocutanea.

recente passato soprattutto nei paesi scandinavi e nel nord Europa. La somministrazione a domicilio, la relativa facilità di esecuzione delle procedure da parte del paziente stesso o dei familiari adeguatamente istruiti, la mancanza di reazioni gravi all'infusione, hanno dato luogo a una serie di indagini che dimostrano l'effetto protettivo delle sclg. Le ivlg costituiscono comunque in ogni caso un baluardo di essenziale valore pratico per raggiungere livelli critici di protezione e nel trattamento delle patologie con disregolazione del sistema immunitario.

Dopo un iniziale approccio con talune incertezze sull'uso delle immunoglobuline sclg la letteratura è oggi sostanzialmente favorevole¹¹. Poiché la sede dove avviene l'infusione è sottocutanea e ne deriva che la quantità di immunoglobuline che possono essere infuse è minore di quanto realizzabile con la via endovenosa e l'assorbimento più lento, le modalità di somministrazione utilizzano più infusioni mensili, ogni 7-15 giorni, in media¹². Gli effetti collaterali non sono di solito significativi, ma se viene deciso il passaggio dalla via endovenosa a quella sottocutanea per la comparsa di reazioni avverse, la somministrazione deve avvenire comunque in ambiente protetto.

Impiego immunomodulante delle IgG in clinica

Il dato storico dal quale ha avuto origine un'ampia serie di indagini, risale agli studi di Imbach¹³ che osservò casualmente come in corso di deficit anticorpale e concomitante piastrinopenia l'infusione delle IgG permetteva non soltanto il ripristino di valori normali di IgG ma consentiva anche una crescita sostanziale

del numero delle piastrine circolanti nel sangue. Lo studio iniziale in soggetti con porpora trombocitopenica idiopatica dimostrò eccellenti risultati. Questa osservazione occasionale (*serendipity*) ha rappresentato un'opportunità di ricerca sia per l'immunologia di base sia per le potenziali implicazioni terapeutiche nelle malattie autoimmuni e infiammatorie.

Fino al lavoro di Imbach una semplice concezione, basata su conoscenze limitate, faceva ritenere che le immunoglobuline avessero un ruolo essenziale e circoscritto nell'ambito dell'immunità umorale. Come nasce il concetto di IgG quale molecola immunomodulante? Oggi possiamo discutere il problema da una serie di angolazioni: struttura della molecola, interazione con altre molecole, interazione con cellule immunocompetenti. Tuttavia esistono ancora molti punti in discussione e il problema è aperto. I meccanismi coinvolti nel sistema di *regolazione molecolare o immunomodulazione* per mezzo delle ivlg sono numerosi¹⁴; essi possono essere distinti in base all'azione che viene espletata:

- *clearance* di autoantigeni dopo la formazione di immunocomplessi e legame con gli stessi autoantigeni (meccanismo che impedisce, almeno in parte, la produzione di autoanticorpi);
- *attività antinfiammatoria* (svolta anche da anticorpi *naturali*, con il contenimento dell'azione verso alcune citochine pro infiammatorie);
- controllo della *cascata complementare* per mezzo del legame con le frazioni complementari attive e blocco delle frazioni complementari verso le molecole target;
- *down-regulation* dei linfociti B a opera di autoanticorpi *naturali* diretti verso la regione cerniera (*hinge region*);
- *interferenza* con molecole presenti sulla superficie dei linfociti B e T;
- ruolo del repertorio anti-idiotipico verso autoanticorpi;
- presenza di un *repertorio anti-idiotipico* con ruolo significativo nella patogenesi in alcune malattie autoimmuni;
- azione diretta sulla *frazione idiotipica delle immunoglobuline di membrana* dei linfociti B, con funzione di BCR (azione di più lunga durata rispetto a effetto *short-term*).

Più recenti acquisizioni hanno permesso di dimostrare l'inibizione della funzione delle cellule dendritiche e fagocitarie per mezzo del legame Fc γ R III, la soppressione di alcuni cloni di linfociti B autoreattivi, la

neutralizzazione di fattori necessari ai linfociti B come BAFF e APRIL. Di più complessa interazione la funzione modulatrice su cellule dendritiche, macrofagi e natural killer cells¹⁵⁻¹⁷.

Un ruolo particolare è svolto dall'interazione Fc-FcR, cioè dalla frazione cristallizzabile della molecola e dal suo legame su definiti recettori di membrana (FcR) in varie cellule della risposta immunitaria. Di seguito sono sintetizzati questi aspetti:

- *blocco del recettore per il frammento Fc* (per esempio, utilizzando anche infusioni di frammenti Fc γ di IgG si ottiene la correzione della trombocitopenia autoimmune);
- *incremento e stimolazione degli Fc γ RIIIb* che espletano un ruolo inibitorio (Fc γ RIIIb presente sui linfociti B non stimola l'azione endocitotica e le ivlg determinano una crescita dei macrofagi che esprimono Fc γ RIIIb, antagonizzando il legame con l'autoanticorpo patogeno);
- *ruolo svolto dai recettori intracellulari FcRn per le IgG* (*saturati* con alte dosi di ivlg favoriscono un incremento del catabolismo con eliminazione di autoanticorpi patogeni).

La terapia immunomodulante utilizzabile in clinica riguarda le seguenti patologie:

- malattia di Kawasaki;
 - porpora trombocitopenica idiopatica in bambini o adulti ad alto rischio di emorragie o prima di interventi chirurgici per il ripristino della conta piastrinica;
 - sindrome di Guillain-Barré;
 - neuropatia motoria multifocale;
 - trattamento di infezioni e profilassi della reazione di rigetto al trapianto allogenico di midollo osseo.
- Benché il meccanismo fisiologico nell'uso delle IgG sia quello di una molecola anti-infettiva, la dimostrazione di un ruolo anti-infiammatorio/immunomodulante è un aspetto di non immediata intuizione. Si può affermare, in prima approssimazione, che le IgG somministrate in individui con difetto della produzione anticorpale (quindi in terapia sostitutiva) hanno una funzione pro-infiammatoria mentre l'uso con alte dosi espleta un significato funzionale di tipo immunosoppressivo/regolatorio.

L'azione sistemica della risposta immunitaria e la funzione delle IgG

Nell'ambito della risposta immunitaria l'interazione tra immunità innata e adattativa rappresenta il risul-

tato di un processo evolutivo di notevole complessità e la stessa struttura biochimica delle immunoglobuline esprime il ruolo di molecole ad alta capacità di interazione sistemica. È ben noto come le immunoglobuline per via endovenosa abbiano avuto e abbiano un ruolo critico quali molecole salvavita in deficit primitivi e secondari della risposta umorale ed è ben noto come l'introduzione delle ivlg ad alte dosi rappresenti un'opzione terapeutica in numerose malattie autoimmuni e infiammatorie a carattere sistemico. L'azione della IgG è semplificabile in due fasi: da un lato, con la parte che lega l'antigene, identifica il bersaglio mentre con la parte "caudale" vengono messe in atto le funzioni effettrici (legame con il complemento, attivazione del complemento, interazione e legame della frazione Fc con i relativi recettori presenti in diverse cellule). In ogni flacone il pool degli anticorpi rappresenta l'esperienza immunitaria dei donatori e, con maggiore precisione, dei donatori che appartengono a un determinato territorio geografico. Ma nel siero umano sono anche presenti *anticorpi naturali* e questi, ovviamente, vengono a trovarsi nell'insieme delle immunoglobuline raccolte. Gli anticorpi naturali hanno acquisito una grande importanza nel ruolo della modulazione immunitaria. Essi vengono prodotti dall'organismo in condizioni fisiologiche senza precedente immunizzazione ed è stata dimostrata la loro presenza in cavie poste in condizioni di sterilità. Il loro significato, anche difensivo, sembra attuarsi nel prevenire la diffusione di alcuni patogeni malgrado le molecole abbiano un'affinità abbastanza bassa. Tra le varie ipotesi analizzate sembra possibile che gli anticorpi naturali intervengano nella fase di *uptake* degli antigeni patogeni da parte delle APC costituendo una sorta di segnale/innesco per la risposta adattativa ed è possibile che essi intervengano prevenendo o anticipando una reazione patologica verso gli antigeni self che derivano da cellule morte o degenerate. Nella letteratura contemporanea sono frequentemente pubblicate eccellenti *review* sul ruolo dei vari meccanismi che si collocano alla base dell'azione immunomodulante delle IgG. Si tratta di lavori che affrontano da vari punti di vista il complesso meccanismo che rende le IgG potenzialmente pro-infiammatorie (azione difensiva) e anti-infiammatorie (modulazione e controllo) ma spesso il quadro che emerge risulta insoddisfacente. La difficoltà di arrivare a una spiegazione uniforme e del tutto coerente sul ruolo *sistemico* di immunomodulazione svolto dalle ivlg dipende sia

La difficoltà di arrivare a una spiegazione uniforme e del tutto coerente sul ruolo *sistemico* di immunomodulazione svolto dalle ivlg dipende sia dalla struttura dell'anticorpo sia dalla mancanza di modelli matematici adeguati.

dalla struttura dell'anticorpo sia dalla mancanza di modelli matematici che inseriscano un nuovo tipo di approccio nell'ambito della teoria della complessità e analisi dei sistemi caotici. Alcuni tentativi preliminari (modellistica e software) sono in corso e ci si augura possano fornire strumenti di lettura nuovi, con ricadute potenzialmente sorprendenti ¹⁸.

Allo stato attuale delle conoscenze, comunque, i punti chiave stabilmente acquisiti per interpretare le funzioni delle IgG in ivlg sono i seguenti:

- esistono meccanismi F(ab)₂ mediati ed Fc correlati in grado di controllare l'azione patogena di autoanticorpi;
- le ivlg ad alte dosi contengono anticorpi verso specifiche citochine, interferendo su diversi momenti della risposta sistemica e, in particolare, agendo sulla maturazione delle cellule dendritiche e linfociti T-regolatori;
- le ivlg sono in grado di agire contemporaneamente su diverse popolazioni cellulari della risposta innata e adattativa;
- in alcune malattie come l'artrite reumatoide, la nefrite nefrotossica e la porpora idiopatica trombocitopenica il ruolo anti-infiammatorio sembra più direttamente correlato alla frazione Fc della molecola;
- nei preparati di ivlg esistono dimostrazioni che una popolazione di IgG arricchita in acido sialico esprima le vere proprietà critiche anti-infiammatorie (modelli di nefrite nefrotossica e artrite reumatoide).

Uso off-label nella pratica clinica con impiego delle ivlg

Il trattamento delle malattie con disregolazione del sistema immunitario utilizza ivlg ad alte dosi, fino a 1-2 gr/kg peso e l'approccio concettuale a queste patologie assume un doppio significato: da un lato offre alla ricerca di base l'opportunità di acquisire nuove conoscenze e dall'altro permette di usare un approccio terapeutico in situazioni talora non gestibili con altri mezzi. Varie discipline di area medica hanno visto l'impiego di ivlg: reumatologia, nefrologia, dermatologia, oftalmologia, infettivologia, immunoematologia, immunologia clinica, neurologia, ecc. Sono stati trattati casi di lupus eritematoso sistemico, forme di vascolite, uveiti, malattia di Kawasaki, necrosi epidermica tossica, malattie bollose¹⁹. Anche se una rapida revisione della letteratura su *pub med* nell'ambito delle pubblicazioni generate da varie istituzioni che elaborano meta-analisi fornisce senz'altro chiarimenti interessanti sul problema dell'uso delle ivlg il loro impiego nelle diverse circostanze della realtà clinica non garantisce sempre un quadro corretto di interpretazione e, considerando i costi, nascono spesso difficoltà istituzionali nell'approccio a un appropriato iter terapeutico²⁰. La conseguenza di questa complessità nella scelta del trattamento con ivlg ha comportato il rischio di generare una serie di problemi di approvvigionamento, con una carenza del prodotto in grado di compromettere la cura di malattie per le quali le ivlg hanno un validato ruolo salvavita. Uno dei problemi importanti per garantire la disponibilità delle ivlg nelle varie nazioni riguarda l'adeguata organizzazione per l'approvvigionamento. A questo proposito alcuni paesi, tra i quali l'Italia, nell'ottica di un iter finalizzato a raggiungere l'autosufficienza in materia di plasma derivati, hanno adottato un modello organizzativo che prevede la raccolta del plasma da centri trasfusionali, la sua lavorazione presso industrie autorizzate e la restituzione dei farmaci plasmaderivati. In questo modo vengono resi disponibili nel sistema sanitario nazionale importanti quantitativi di ivlg proporzionali al plasma raccolto.

Ai nostri giorni l'uso off-label ha superato di gran lunga l'impiego delle ivlg infuse in base alle disposizioni consentite dalle autorizzazioni istituzionali e questo aspetto del problema ha dato luogo a varie pubblicazioni con linee-guida che naturalmente variano con il progredire delle conoscenze. Questo capitolo della medicina clinica non fornisce facili risposte, consi-

Attualmente l'uso off-label ha superato di gran lunga l'impiego delle ivlg infuse in base alle disposizioni consentite dalle autorizzazioni istituzionali.

derando la rarità di alcune osservazioni e le finalità (spesso aneddotiche) con le quali vengono infuse le ivlg.

La domanda corretta che ne scaturisce è: possiamo avere una linea di riferimento alla quale attenerci nell'uso delle ivlg? In un recente lavoro a cura della SIAIC (Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica), curato dal Luzi e Paganelli²¹, sono stati riassunti alcuni degli aspetti essenziali del problema^{22 23}. Nella realtà dell'impiego clinico esistono comunque situazioni nelle quali l'opzione delle ivlg può diventare una via obbligata. Si tratta di casi relativamente rari ma non eccezionali. È necessario per questo scopo ribadire i punti critici nell'uso off-label: si tratta della prescrizione di un farmaco con modalità differenti da quelle ufficialmente indicate e il trattamento, sebbene legale e ammesso, viene praticato spesso in assenza di evidenze adeguate, anche occasionali. Sull'*American Journal of Health-System Pharmacy*²⁴ è stato recentemente pubblicato un lavoro proprio con la finalità di valutare gli studi su impiego unlabeled di ivlg ad alte dosi. Su 138 clinical trial sono stati identificati 10 con uso labeled (635 pazienti) e 128 trial (6781 pazienti) in uso off-label!

Tra le più rigorose revisioni della letteratura in merito si ritiene utile fare riferimento a quanto pubblicato in *Transfusion Medicine and Hemotherapy* del 2009²⁵, che mette in evidenza gli aspetti pratici sull'uso delle ivlg segnalando alcuni punti essenziali (Tab. I) sull'efficacia del trattamento con ivlg (per dettagli fare riferimento alla citazione bibliografica, precisando che il lavoro ha prodotto la classificazione delle raccomandazioni e ha sviluppato la revisione nell'ambito della posizione legale della *Cross-Sectional Guidelines* riferita alla *German Guide for Therapy and Blood Components and Plasma Derivatives*).

Tab. I. Sintesi delle raccomandazioni per uso delle ivlg.

<i>Cross-Sectional Guidelines - German Guide for Therapy and Blood Components and Plasma Derivatives</i>
Punti rilevanti (labeled e off-label):
• Uso delle ivlg nelle immunodeficienze primitive: forte raccomandazione
• ivlg in casi di leucemia linfatica cronica e mieloma multiplo con difetto secondario nella produzione di anticorpi e rischio clinico elevato di contrarre infezioni: forte raccomandazione
• Impiego delle ivlg in individui cronicamente immunosoppressi, pazienti dopo trapianto di cellule staminali e soggetti con neoplasia che sviluppano un difetto secondario nel deficit di anticorpi con alto rischio clinico di contrarre infezioni: raccomandazione media/forte (dati acquisiti da studi senza gruppo di controllo ma con risultati convincenti)
• Uso delle ivlg in età pediatrica con infezione da HIV e aumentata suscettibilità alle infezioni batteriche malgrado trattamento con HAART: forte raccomandazione
• Impiego delle ivlg nella porpora trombocitopenica autoimmune prima di interventi invasivi: forte raccomandazione
• ivlg in somministrazione prenatale in caso di alloimmunotrombocitopenia fetale/neonatale: in questo caso l'applicazione è <i>off-label</i> e manca evidenza di studi significativi (probabilmente utile in casi individuali)
• ivlg in porpora post-trasfusionale: forte raccomandazione ma uso <i>off-label</i>
• ivlg in sindrome di Guillain-Barré e nella sindrome di Kawasaki: forte raccomandazione
• Somministrazione possibile (ma <i>off-label</i>) in soggetti con anemia aplastica nei quali il trattamento immunosoppressivo non ha avuto successo e in pazienti con sindrome di Lyell
• Sostanzialmente non dimostrata utilità delle ivlg in quadri settici (valutazione opportuna di singoli casi)
• ivlg in corso di sclerosi multipla con ricadute: forte/media raccomandazione (<i>off-label</i>)
• ivlg in corso di polineuropatia infiammatoria demielinizante: forte/media raccomandazione (<i>off-label</i>)
• ivlg in corso di neuropatia multifocale motoria con blocchi di conduzione: forte/media raccomandazione (<i>off-label</i>)
• ivlg in sindrome miastenica: uso <i>off-label</i> , ma consigliato (raccomandazione media/forte) in malati con miastenia gravis e sindrome miastenica di Lambert-Eaton in riesacerbazione

Sviluppi potenziali riguardanti l'impiego delle ivlg sulla base di nuove conoscenze

La produzione di sempre nuovi aggiornamenti²⁶ per quanto riguarda l'uso delle ivlg risponde a una esigenza oggettiva: le ivlg sono un prodotto "naturale" della nostra specie, esprimono una tappa critica del processo evolutivo e somministrate anche in condizioni di gravi patologie, sebbene non prive di effetti collaterali, sono in sostanza un prodotto di facile impiego purchè si rispettino alcune procedure corrette di applicazione²⁷. Recenti acquisizioni dimostrano come l'estensione del ruolo ivlg nei quadri patologici da disregolazione sia ancora più ampia di quanto ritenuto possibile anche nel recente passato. Esistono evidenze, per esempio, che le ivlg modulano il segnale BCR attraverso il CD22 con induzione dell'apoptosi dei linfociti B maturi^{28 29} e che le ivlg sono in grado di sopprimere il processo infiammatorio attraverso un meccanismo coinvolgente le cellule T_{H2}³⁰.

Esistono dati sul ruolo delle ivlg anche nel controllo di alcune fasi della replicazione cellulare e le implicazioni che ne derivano possono fornire nuovi spunti per futura sperimentazione. Un'ulteriore area di ricerca concerne l'azione immunomodulante delle ivlg verso le cellule T regolatorie³¹ e questo aspetto può costitui-

re la base per trattare malattie autoimmuni nelle quale prevalga il ruolo della risposta T mediata. Le cellule T regolatorie sono essenziali per mantenere una stabilità della risposta immunitaria e prevenire malattie autoimmuni: se viene a manifestarsi un difetto delle Tregs o si ha un decremento della risposta funzionale si innescano meccanismi che sono alla base di fenomeni autoimmuni e/o infiammatori. La ricerca sul ruolo delle ivlg verso le cellule Tregs dimostra che questa nuova linea di ricerca è promettente proprio per *ri*-modulare o *ri*-attivare una risposta delle cellule Tregs. Uno dei punti più entusiasmanti nello studio delle ivlg deriva dalla complessità e varietà del sistema di interazioni a vari livelli della risposta immunitaria. Se si ritiene tuttavia di interpretare il ruolo immunomodulante come la semplice sommatoria degli effetti dimostrati *in vitro* e *in vivo* non si è sulla giusta via. Basti riflettere sulla voluminosa produzione della letteratura nella quale si sottolinea in vario modo ora l'uno ora l'altro meccanismo d'azione. Se valutiamo il complesso delle segnalazioni abbiamo, ed è un elenco incompleto, quanto segue: neutralizzazione degli anticorpi anti-idiotipo patogeni, controllo degli antigeni batterici e dei superantigeni, interazione con il complemento, blocco della fagocitosi per formazione di immunocomplessi, aumentato catabolismo delle IgG

(patogene e non patogene) e regolazione del meccanismo Fc/FcR, blocco e/o riduzione della produzione di citochine, possibilità di stimolare l'apoptosi, regolazione della risposta T autonoma e mediata dalle cellule presentanti l'antigene. Del tutto recentemente, anche sulla base di lavori precedenti^{32,33}, altri concetti sono stati elaborati grazie ad osservazioni di notevole consistenza teorica e pratica: nel lavoro di Siedlar et al.³⁴, per esempio, è stato osservato come i monociti periferici (subset CD14+CD16+) con carattere proinfiammatorio siano diminuiti dopo trattamento con ivlg e che ivlg sono in grado di ridurre la produzione di citochine pro-infiammatorie (TNF). Come acutamente Berger sottolinea nel suo editoriale di commento al lavoro di Siedler³⁵ continua il qualche modo il paradosso del ruolo pro-infiammatorio (quindi difensivo) rispetto al significato immunomodulante (quindi anti-infiammatorio) delle ivlg. Ma questo apparente "disordine" è il frutto dell'evoluzione, intesa esattamente con significato darwiniano.

Dobbiamo trarre profitto proprio dalla "casualità" delle osservazioni nell'uso delle ivlg per progettare un loro futuro con un impiego *qualitativo* (scelta del pattern anticorpale adeguato) e *quantitativo* (dosaggio "dedicato", probabilmente a dosi più basse di quanto osservato sino ad oggi) ottimizzato, utilizzando nelle ivlg il ruolo contemporaneo di molecole di difesa e di regolazione biologica.

Bibliografia

- 1 Tiselius A, Kabat EA. *Electrophoresis of immune serum*. Science 1938;87:416-7.
- 2 Tha-In T, Bayry J, Metselaar HJ, et al. *Modulation of the cellular immune system by intravenous immunoglobulin*. Trends Immunol 2008;29:608-15.
- 3 Germain RN. *An innately interesting decade of research in immunology*. Nature Medicine 2004;10:1307-20.
- 4 Witkop B. *Paul Ehrlich and his magic bullets. Revisited*. Proceedings of the American Philosophical Society 1999;143:540-57.
- 5 De Martino M, Rossi ME, Vierucci A. *Gli anticorpi. Biologia e uso clinico*. Annali Sclavo n. 1 (collana monografica). Siena: Ed. Sclavo SpA 1984.
- 6 Brekke OH, Sandlie I. *Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century*. Nature Rev Drug Discovery 2003;2:52.
- 7 Schroeder HW, Cavacini L. *Structure and function of immunoglobulins*. J Allergy Clin Immunol 2010;125:41-52.
- 8 Abe Y, Gor J, Bracewell DG, et al. *Masking of the Fc region in human IgG4 by constrained X-ray scattering modelling: implications for antibody function and therapy*. Biochem J 2010;432:101-11.
- 9 Cohn EJ. *Blood proteins and their therapeutic value*. Science 1945;101:51-6.
- 10 Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, et al. *Biologic IgG level in primary immunodeficiency diseases. The IgG level that protects against recurrent infections*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:210-2.
- 11 Gardulf A. *Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route*. BioDrugs 2007;21:105-16.
- 12 Hoffmann F, Grimbacher B, Thiel J, et al. *Vivaglobin Study Group Home-based subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy under real life conditions in children and adults with antibody deficiencies*. Eur J Med Res 2010;15:238-45.
- 13 Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. *High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood*. Lancet 1981;1:1228-31.
- 14 Nimmerjahn F, Ravetch JV. *Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin*. Ann Rev Immunol 2008;26:513-33.
- 15 Nimmerjahn F, Ravetch JV. *The anti-inflammatory activity of IgG: the intravenous IgG paradox*. J Exp Med 2007;204:11-5.
- 16 Baerenwaldt A, Biburger M, Nimmerjahn F. *Mechanisms of action of intravenous immunoglobulins*. Exper Rev Clin Immunol 2010;6:425-34.
- 17 Tackenberg B, Jelcic I, Baerenwaldt A, et al. *Impaired inhibitory Fcγ receptor IIB expression on B cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106:4788-92.
- 18 Luzi G, Bongiorno F, Paparo Barbaro S, et al. *Intravenous IgG: biological modulating molecules*. J Biol Regul Homeost Agents 2009;23:1-9.
- 19 Leong H, Stachnik J, Bonk ME, et al. *Unlabeled uses of intravenous immune globulin*. Am J Health Syst Pharm 2008;65:1815-24.
- 20 Kaveri SV, Maddur MS, Hegde P, et al. *Intravenous immunoglobulins in immunodeficiencies: more than mere replacement therapy*. Clin Exp Immunol 2011;164:2-5.
- 21 Luzi G, Paganelli R. *La prescrizione delle immunoglobuline IgG ad alte dosi in malattie del sistema immunitario. Criteri di uso off-label e razionale: critica della ragion pratica*. It J Allergy Clin Immunol 2009;19:65-79.

- ²² Katz U, Zandman-Goddard G. *Update on intravenous immunoglobulins (iVlg) mechanisms of action and off-label use in autoimmune diseases*. *Curr Pharm Des* 2011 [Epub ahead of print]
- ²³ Yong PL, Boyle J, Ballow M, et al. *Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: A working group report of study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology* *Clin Immunol* 2010;135:255-63.
- ²⁴ Leong H, Stachnik J, Bonk ME, et al. *Unlabeled uses of intravenous immune globulin*. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:1815-24.
- ²⁵ *Cross-Sectional Guidelines (German Guide for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives) – Human Immunoglobulins*. *Transfus Med Hemother* 2009;36:449-59.
- ²⁶ Kivity S, Katz U, Daniel N, et al. *Evidence for the use of intravenous immunoglobulins. A review of the literature*. *Clin Rev Allerg Immunol* 2010;38:201-69.
- ²⁷ Paganelli R, Luzi G. *Immunodeficienze*. In: *Strumenti di medicina interna: terapia medica*. Torino: UTET 2010, pp. 1128-1147
- ²⁸ Dussault N, Ducas E, Racine C, et al. *Immunomodulation of human B cells following treatment with intravenous immunoglobulins involves increased phosphorylation of extracellular signal-regulated kinases 1 and 2*. *Inter Immunol* 2008;20:1369-79.
- ²⁹ Seitè JF, Cornec D, Renaudineau Y, et al. *IVIg modulates BCR signaling through CD22 and promotes apoptosis in mature human B lymphocytes*. *Blood* 2010;116:1698-704.
- ³⁰ Anthony RM, Kobayashi T, Fredrick W, et al. *Intravenous gammaglobulin suppress inflammation through a novel TH2 pathway*. *Nature* 2011;475:111-4.
- ³¹ Maddur MS, Othy S, Hegde P, et al. *Immunomodulation by intravenous immunoglobulin: role of regulatory T cells*. *J Clin Immunol* 2010;30 Suppl 1:S4-8.
- ³² Scherberich JE, Nockeher WA. *CD14+ monocytes, CD14+/CD16+ subset and soluble CD14 as biological markers of inflammatory systemic diseases and monitoring immunosuppressive therapy*. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:209-13.
- ³³ Belge KU, Dayyani F, Horelt A, et al. *The proinflammatory CD14+CD16+DR++ monocytes are a major source of TNF*. *J Immunol* 2002;168:3536-42.
- ³⁴ Siedler M, Strach M, Bukowska-Strakowva K. *Preparation of intravenous immunoglobulin diminish the number and proinflammatory response of CD14+CD16++ monocytes in CVID patients*. *Clin Immunol* 2011;139:122-32.
- ³⁵ Berger M. *Another new mechanism of action of IVIG*. *Clin Immunol* 2011;139:105-6.