

Documenti dalle nostre Commissioni Review

Future prospettive nel trattamento dell'orticaria cronica

A cura della Commissione Orticaria della SIAIP

Domenico Minasi¹, Fernanda Chiera², Sara Manti³, Amelia Licari⁴

¹UOC Pediatria, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria; ²UOC Pediatria, Dipartimento Materno -Infantile, Ospedale San Giovanni di Dio, Crotona; ³UOC Broncopneumologia Pediatrica e Fibrosi Cistica, Ospedale San Marco, Università di Catania; ⁴S.C. Pediatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia

ABSTRACT

L'orticaria cronica (OC) è una patologia caratterizzata dalla presenza di pomfi, con o senza angioedema, di durata temporale uguale o superiore alle sei settimane. L'OC ha una prevalenza stimata tra lo 0,5 e il 5% nella popolazione generale e <1% in età pediatrica. L'OC ha notevole impatto sulla qualità di vita dei soggetti affetti poiché i sintomi (prurito, dolore, edema) possono essere molto disturbanti e incidere negativamente sulle attività quotidiane e sulla qualità del sonno. Alcuni soggetti sono refrattari agli attuali approcci terapeutici o rispondono in modo incompleto. Le recenti acquisizioni sui meccanismi patogenetici dell'OC hanno guidato la sperimentazione e lo sviluppo di nuovi farmaci biologici che hanno come bersaglio gli specifici pathways molecolari responsabili dei sintomi nei soggetti refrattari alle terapie di II e III linea.

In questo articolo vengono riportate le terapie attualmente in fase di sviluppo per il trattamento dell'OC e vengono altresì indicati i possibili target terapeutici per trattamenti futuri.

PAROLE CHIAVE: orticaria cronica, farmaci biologici, terapia

CORRISPONDENZA

Domenico Minasi

domenico.minasi@tiscali.it

Conflitto di interessi: gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Come citare questo articolo: Commissione Orticaria della SIAIP, a cura della. Minasi D, Chiera F, Manti S, et al. Future prospettive nel trattamento dell'orticaria cronica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(03):3-9. <https://10.53151/2531-3916-1>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

INTRODUZIONE

L'orticaria cronica (OC) è una patologia caratterizzata dalla presenza di pomfi, con o senza angioedema, di durata temporale uguale o superiore alle sei settimane. Il quadro clinico dell'OC include la forma idiopatica, nota anche con il nome di orticaria cronica spontanea (OCS), e quella inducibile (OCI).

L'OC è una patologia relativamente comune nell'adulto e nel bambino. La sua prevalenza è in aumento anche se con evidenti differenze nelle diverse aree geografiche. È infatti più frequente in Asia e in America Latina, meno frequente nel Nord America e in Europa¹. Nell'età pediatrica, la prevalenza dell'OC è inferiore all'1%, senza differenze tra soggetti di sesso maschile e femminile. In Italia il dato complessivo si attesta intorno allo 0,8% e raggiunge un picco pari all'1,34% nella fascia di età compresa tra 12 e 17 anni².

L'OC è una patologia complessa con un impatto considerevole sulla qualità di vita del bambino e della sua famiglia, e per la quale non esiste un trattamento definitivo. Tutte le diverse opzioni terapeutiche attualmente raccomandate sono infatti finalizzate solo al controllo e alla prevenzione della sintomatologia.

L'obiettivo della terapia della OCS è rappresentato dal raggiungimento del completo controllo dei sintomi cutanei, che deve essere periodicamente valutato attraverso score e questionari validati, come l'*Urticaria Activity Score* (UAS), il CU-Q2oL (questionario per la qualità di vita dei pazienti con orticaria cronica) e il test di controllo dell'orticaria (*Urticaria Control Test*, UCT)³.

La terapia standard della OCS è basata sull'utilizzo di antistaminici anti H1 di seconda generazione alla dose standard, una volta al giorno. In caso di mancato o scarso controllo delle lesioni dopo 2-4 settimane, la frequenza della somministrazione degli antistaminici può essere aumentata fino a 4 volte al giorno. Tuttavia, molti pazienti continuano a presentare lesioni orticarioidi nonostante la terapia antistaminica ottimizzata. In questi casi le linee guida italiane consigliano di implementare lo schema terapeutico con l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale anti-IgE omalizumab, unico farmaco biologico approvato per il trattamento della OCS refrattaria a partire dai 12 anni di età. Nei pazienti con persistenza dell'orticaria (fino al 30% dei casi) nonostante la terapia con omalizumab per 6 mesi, è raccomandato il ricorso alla prescrizione di ciclosporina per via orale in aggiunta agli antistaminici anti H1 di seconda generazione, sebbene gli effetti avversi di questo farmaco sulla pressione arteriosa e sulla funzione renale impongano dei valori basali normali e un monitoraggio nel tempo (ogni 4-6 settimane)^{3,4}.

Altri pazienti, invece, non possono essere trattati in modo ottimale con tali opzioni terapeutiche a causa degli effetti collaterali dei farmaci o per la presenza di altre malattie concomitanti. Questo rende evidente la necessità di ricercare nuove terapie efficaci e sicure. Di seguito vengono riportate le terapie attualmente in fase di sviluppo per il trattamento dell'OC e vengono, altresì, indicati i possibili target terapeutici per trattamenti futuri.

FISIOPATOLOGIA

La fisiopatologia dell'OC non è ancora ben conosciuta ma l'attivazione e la degranulazione di mastociti e basofili da parte di diversi *trigger* e il successivo rilascio di istamina, proteasi, citochine e metaboliti dell'acido arachidonico (prostaglandina D₂ [PGD₂] e leucotrieni C₄, D₄ ed E) giocano un ruolo decisivo nella comparsa dei sintomi.

Sebbene anche altri tipi di cellule infiammatorie siano coinvolte nella fisiopatologia di quest'affezione, le biopsie cutanee eseguite sulle lesioni cutanee in corso di OC rivelano la presenza di infiltrati misti peri-vascolari di monociti, neutrofili, eosinofili, linfociti CD4+, e di diverse citochine (interleuchina [IL] 4, IL-5 e interferone-gamma [IFN-γ], IL-33, IL-25 e linfopoietina timica stromale [TSLP]). I mastociti rappresentano i primi effettori dell'OC e i prodotti della loro degranulazione sono determinanti nello sviluppo delle lesioni cutanee. Questi mediatori provocano infatti vasodilatazione, aumento della permeabilità vascolare e stimolazione delle terminazioni nervose sensoriali che determinano edema interstiziale con rigonfiamento della cute, arrossamento e prurito⁵.

In caso di OCS, l'attivazione e la degranulazione di mastociti e basofili è essenzialmente determinata da alterati segnali intracellulari o da fenomeni autoimmuni. Nel primo caso, la liberazione di mediatori può verificarsi per un'inappropriata attivazione di alcune molecole, quali le tirosinchinasi citoplasmatiche Syk (*Spleen Tyrosine Kinasi*) e Btk (*Bru-ton Tyrosine Kinasi*), che esercitano un ruolo chiave nella trasduzione dei segnali a valle del recettore ad alta affinità per le IgE (FcεRI); oppure, per l'inibizione dell'attività regolatoria di altre molecole, come l'en-

zima intracellulare con attività fosfatase SHIP1 (*Src homology 2 [SH2] domain-containing inositol-5-phosphatase 1*)⁶. In merito ai fenomeni autoimmuni, negli ultimi anni sono stati indentificati due possibili meccanismi: 1) l'autoimmunità di tipo 1, detta anche "auto-allergia", in cui auto-antigeni (ad es. anti tireoperossidasi, tireoglobulina, esotossine stafilococciche, IL-24) presenti prevalentemente a livello cutaneo reagiscono con autoanticorpi IgE presenti su mastociti e basofili; 2) l'autoimmunità di tipo IIb, in cui autoanticorpi di tipo IgG o IgM legano antigeni sulla superficie delle cellule target (Fig. 1). Entrambi i meccanismi causano il rilascio di mediatori vasoattivi⁷.

TERAPIE EMERGENTI PER IL TRATTAMENTO DELL'OC

Nuove opportunità terapeutiche sono attualmente in fase di studio per offrire ai pazienti con OCS alternative aggiuntive agli antistaminici e a omalizumab.

Considerato che le mastocellule sono le cellule effettrici essenziali nell'orticaria, le terapie emergenti sono principalmente rivolte a inibire gli effetti dei segnali che guidano l'attivazione di queste cellule, compresi quelli intracellulari, oppure a inattivare le stesse cellule mediante la stimolazione dei recettori inibitori. I recettori di attivazione o inibizione e le molecole di segnale obiettivo di farmaci attualmente in fase di studio o sviluppo per il trattamento della OC sono indicati nella Figura 2.

Nuovi anticorpi anti-IgE

Ligelizumab

Ligelizumab è un nuovo anticorpo monoclonale anti-IgE, di tipo IgG1κ umanizzato ricombinante, con un'alta affinità per dominio Cε3 delle IgE. Una volta legate a ligelizumab, le IgE non sono in grado di legare i recettori IgE ad alta affinità sui mastociti e sui basofili. Pertanto, l'attivazione di queste cellule bersaglio viene inibita e viene impedito il rilascio dei mediatori responsabili dei sintomi clinici. Confrontando i dati *in vitro* con omalizumab, ligelizumab ha un'affinità quasi 50 volte maggiore per le IgE umane ed è più efficace nel bloccare la degranulazione IgE-dipendente dei mastociti. I test di attivazione dei basofili e i test ELIFAB hanno rivelato che ligelizumab inibisce il legame delle IgE alle cellule effettrici senza sostituire le IgE legate al recettore⁸. In un modello murino, ligelizumab ha evidenziato anche una maggiore inibizione della produzione di IgE da parte delle cellule B rispetto a omalizumab, ma si è dimostrato meno potente nell'inibizione delle interazioni IgE:CD23⁹.

Attualmente, ligelizumab viene sviluppato esclusivamente per il trattamento della OCS. I risultati del primo RCT di fase 2b (NCT02477332) in OCS iniziato a maggio 2016 hanno dimostrato che ligelizumab è sicuro ed efficace al dosaggio di 72 mg e 240 mg¹⁰.

Nel controllo delle manifestazioni cutanee dell'OC, ligelizumab ha mostrato risultati superiori a omalizumab per quanto riguarda la valutazione dell'UAS7. I primi risultati del follow-up post-trattamen-

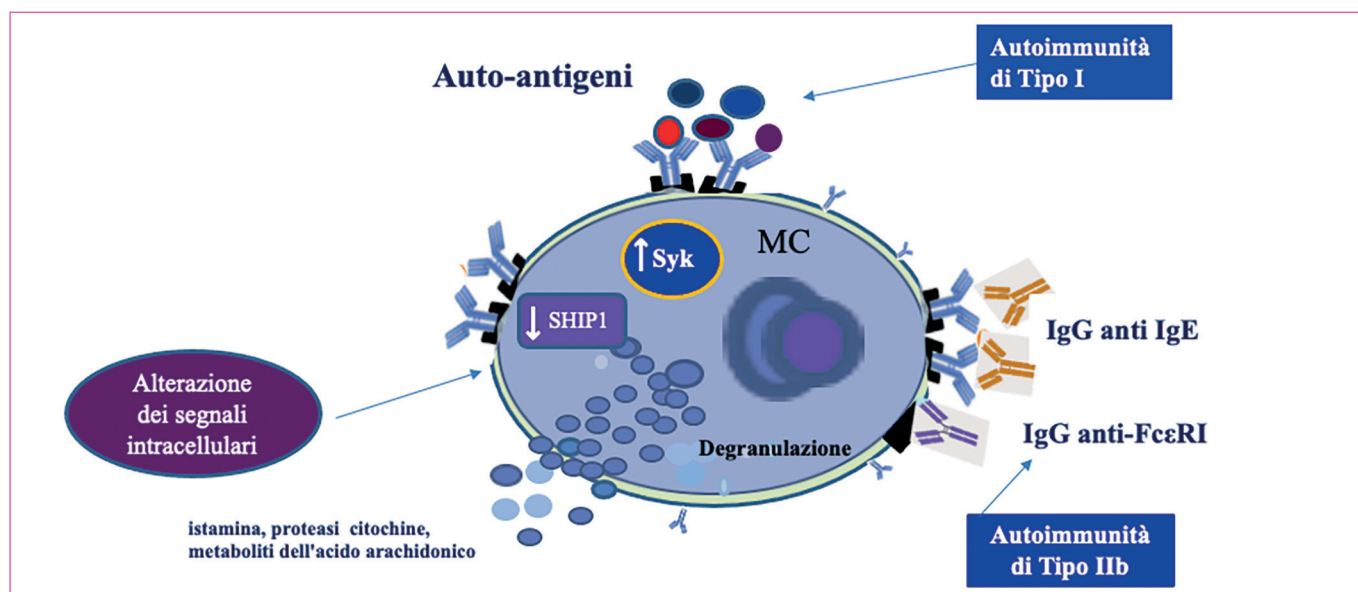


FIGURA 1. Possibili meccanismi alla base dell'orticaria cronica: difetti dei segnali intracellulari e fenomeni autoimmuni. Nel primo caso, l'inappropriata attivazione di molecole come *Spleen tirosin chinasi* (Syk) o *Bruton tirosin-kinasi* (Btk) o l'inibizione di molecole con attività regolatoria negativa, tra cui l'inositolo fosfatasi (SHIP1), promuovono la degranulazione spontanea dei mastociti. Nel secondo caso, l'attivazione dei mastociti e dei basofili è mediata da auto anticorpi IgG o IgE. Nell'autoimmunità di tipo I, autoanticorpi di classe IgE sono rivolti contro auto antigeni. Nell'autoimmunità di tipo IIb, molecole di IgG, ma anche IgM, sono dirette contro la porzione Fc delle IgE o contro FcεRI.

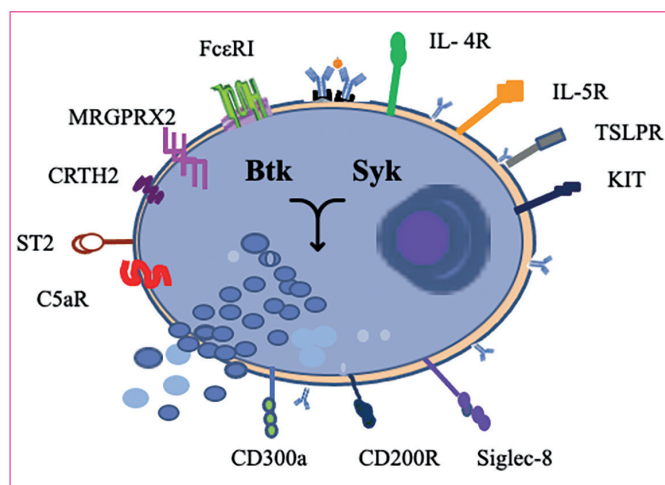


FIGURA 2. Recettori di attivazione o inibizione e molecole di segnale dei mastociti, obiettivi di farmaci attualmente in fase di studio o di possibile sviluppo per il trattamento dell'orticaria cronica.

to e il successivo studio di estensione hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza della dose da 240 mg/4 settimane per un periodo di 1 anno^{11,12}. Nello studio di estensione, ligelizumab al dosaggio di 240 mg ha ottenuto un controllo dei sintomi più prolungato rispetto allo studio principale. Alla settimana 52 nello studio di estensione, il

61,1% (n = 138/226) dei pazienti ha raggiunto UAS7 ≤6. Dopo l'interruzione del trattamento, il tempo mediano di una malattia ben controllata è stato di 28,0 settimane. Questi risultati implicano un effetto di trattamento più lungo di ligelizumab rispetto a omalizumab. Inoltre, i pazienti precedentemente trattati con omalizumab hanno manifestato un aumento superiore al 40% dei tassi di risposta completa dopo 12 settimane di trattamento con 240 mg di ligelizumab, sostenuto per tutto il periodo di trattamento¹².

Non sono stati osservati decessi o eventi avversi gravi correlati a ligelizumab nei pazienti trattati. Analogamente a omalizumab, gli eventi avversi più frequenti sono stati reazioni nel sito di iniezione dopo somministrazione sottocutanea seguite da infezioni del tratto respiratorio e cefalea¹⁰. Al momento non ci sono evidenze di un aumento del tasso di infestazioni parassitarie durante la terapia con ligelizumab, tuttavia gli aspetti di sicurezza devono essere ulteriormente indagati in futuro. La valutazione dell'efficacia e della sicurezza di ligelizumab confrontata con quella di omalizumab in adolescenti e adulti con OC che rimane sintomatica nonostante i trattamenti standard è attualmente in corso in due studi in fase III (NCT03580356, NCT03580369) che hanno reclutato più di 2.000 pazienti in 48 paesi. Un ulteriore studio in fase III in adolescenti e adulti con OC (NCT04210843) sta invece valutando l'efficacia di ligelizumab a diversi dosaggi (72 mg o 120 mg): i risultati sono attesi nel 2022. Altri due studi clinici sono in corso per determinare l'efficacia e sicurezza del farmaco in adulti (NCT03907878) e adolescenti (NCT03437278).

Quilizumab

Quilizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 che lega le IgE legate alla membrana sulle cellule B nel segmento M1, che è assente nelle IgE solubili¹³. Il meccanismo d'azione del quilizumab si basa sulla deplezione dei linfociti B produttori di IgE (IgE-switched) e delle plasmacellule.

In volontari sani e pazienti con rinite allergica o asma lieve, quilizumab ha ridotto i livelli sierici di IgE totali e specifiche per almeno 6 mesi dopo l'ultima dose¹⁴. Nell'unico trial di fase II che ha valutato quilizumab (NCT01987947) nell'OC, i punteggi settimanali di gravità del prurito (ISS) e dell'attività dell'orticaria (UAS7) hanno evidenziato risultati clinici non soddisfacenti nonostante il farmaco abbia ridotto i livelli sierici di IgE di circa il 30% in 20 settimane di trattamento. Dopo 28 settimane dalla sospensione del trattamento con quilizumab, i livelli di IgE non erano comunque tornati ai livelli basali¹⁵.

UB-221

UB-221 è un anticorpo monoclonale di terza generazione IgG1 umanizzato (clone 8D6) capace di legare il dominio Cε3 delle IgE sieriche libere/solubili e bloccare il legame di questi anticorpi al recettore ad alta affinità FcεRI espresso sulla superficie di mastociti, basofili e altre cellule infiammatorie¹⁶.

UB-221 ha dimostrato la sua capacità di neutralizzare le IgE libere/solubili con un'affinità 8 volte superiore rispetto a quella dell'anticorpo monoclonale anti-IgE attualmente in commercio. Inoltre, UB-221 ha dimostrato di essere più efficace nel down-regolare/ridurre la sintesi di IgE attraverso il legame al recettore CD23 sulla superficie delle cellule B. Uno studio farmacocinetico eseguito nelle scimmie ha dimostrato un'emivita sierica due volte più lunga di UB-221 rispetto a quella di omalizumab. UB-221 non si lega alle IgE già legate da FcεRI e, come omalizumab, neutralizza le IgE senza l'attivazione di mastociti e basofili [17].

Attualmente due studi di fase I (NCT03632291 e NCT04175704) stanno valutando i profili di sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica e farmacodinamica di UB-221 per via endovenosa (0,2 mg/kg a 6-10 mg/kg) in pazienti con OCS non controllata da una adeguata terapia con antistaminici anti H1. Un altro studio (NCT04404023) è invece in corso su volontari sani per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'immunogenicità di una posologia più elevata di UB-221.

UB-221 è anche in fase di sviluppo come terapia biologica per altre allergie IgE-mediate, tra cui asma grave, rinite allergica, allergia alimentare e dermatite atopica grave.

Anticorpi anti-IL5

Benralizumab e mepolizumab

IL-5 può contribuire alla patogenesi dell'OCS sia esercitando effetti diretti sui mastociti cutanei che favorendo il reclutamento di eosinofili e basofili nei siti cutanei di sviluppo del pomfo. L'idea di utilizzare anticorpi monoclonali anti IL-5 nell'OCS nasce dalle attuali conoscenze sul ruolo esercitato dagli eosinofili nella patogenesi della malattia (la

presenza di queste cellule è stata infatti rilevata nella cute di pazienti con OCS a livello sia lesionale che non lesionale) e dall'evidenza che i pazienti con OCS che presentano infiltrati eosinofili cutanei hanno sintomi maggiori. La presenza di eosinopenia ematica rappresenta invece un marker di scarsa risposta al trattamento¹⁸. Due anticorpi monoclonali anti IL-5, benralizumab e mepolizumab, sono stati utilizzati per il trattamento dell'OCS.

Benralizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato di tipo IgG1κ, in grado di legarsi in modo selettivo alla catena α del recettore dell'interleuchina 5 (IL-5R) bloccando l'attivazione di IL-5 /IL5R e delle cellule effettrici. Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che riconosce e blocca l'interleuchina-5 impedendone l'interazione con la catena α del suo recettore (IL-5Rα) e riduce la produzione e la sopravvivenza degli eosinofili.

Due diversi studi sono attualmente in corso per valutare l'efficacia di benralizumab e mepolizumab in pazienti adulti con OCS. In uno studio, benralizumab è stato somministrato a pazienti non responsivi alla terapia con antistaminici una volta al mese per tre mesi (NCT03183024). In un altro studio di fase I (NCT03494881), 20 pazienti di età superiore a 18 anni affetti da OCS sono stati trattati con 200 mg di mepolizumab per via sottocutanea al tempo 0 e dopo 2, 4, 6 e 8 settimane per un totale di 5 dosi. I risultati di entrambi gli studi sono attesi nel 2022.

Dupilumab

Le IL-4 e IL-13 sono due citochine che contribuiscono alla risposta immunitaria di tipo 2 attraverso i loro effetti sulla differenziazione delle cellule T. I livelli di IL-4 e/o IL-13 sono elevati nel siero di pazienti con OCS¹⁹, e, di conseguenza, l'inibizione di queste citochine può essere utile per il trattamento di questi pazienti²⁰. Dupilumab, un anticorpo monoclonale che inibisce il segnale di IL-4 e IL-13 attraverso il blocco della subunità alfa del loro recettore, è attualmente oggetto di uno studio in fase III (NCT04180488) per il trattamento dell'OCS in pazienti che rimangono sintomatici nonostante l'uso di antistaminici anti H1 e che non tollerano o rispondono in modo incompleto a omalizumab (CUPID Study). Lo studio multicentrico, randomizzato in doppio cieco contro placebo ha arruolato 234 pazienti di età compresa tra 6 e 80 anni. L'endpoint primario è rappresentato dalla riduzione dello score UAS7 dopo 24 settimane di trattamento. I risultati sono attesi nei primi mesi del 2022.

Anti-CRTH2

CRTH2

CRTH2 (*Chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells*) è il recettore per la prostaglandina D2 (PGD2) espresso su eosinofili, basofili e cellule linfoidi innate di tipo 2. Gli effetti cellulari dell'attivazione mediante la PGD2 di CRTH2 includono l'attivazione e la chemiotassi di basofili ed eosinofili, la produzione di citochine da parte delle cellule Th2 e cellule linfoidi innate del gruppo 2 (ILC2s), rilascio di proteina cationica eosinofila (ECP) da parte degli eosinofili e aumento del rilascio di istamina indotto da allergeni da parte dei basofili.

Oliver et al. hanno evidenziato una ridotta espressione di CRTH2 su basofili ed eosinofili in pazienti con OCS e ipotizzato che questa condizione fosse secondaria agli effetti *in vivo* della PGD₂²¹. Questo risultato ha recentemente accresciuto l'interesse verso l'uso di antagonisti di CRTH2 quali possibili terapie nella gestione dell'esofagite eosinofila, dell'asma e della rinite allergica²².

AZD1981

AZD1981 è un potente e selettivo antagonista orale del recettore CRTH2. La sua efficacia è stata recentemente valutata in uno studio di fase II condotto in pazienti con OCS di età compresa tra 18 e 65 anni non responsivi alla terapia antistaminica. Dopo 2 settimane di *run-in* con placebo, 4 settimane di terapia in doppio cieco con AZD1981 (al dosaggio di 40 mg per 2 volte/die) o placebo, seguite da 2 settimane di *wash-out* del placebo, i risultati evidenziavano che i punteggi dello score UAS7 diminuivano durante la fase di trattamento per entrambi i gruppi ed erano significativamente ridotti nel gruppo in trattamento con AZD1981. Il trattamento con AZD1981 si associava a un aumento degli eosinofili circolanti e modificava significativamente il cambiamento di forma degli eosinofili mediato da PGD₂²³.

Ulteriori studi sono comunque necessari per valutare ulteriormente la durata e il dosaggio ottimale del trattamento.

Inibitori delle tirosin-chinasi

Le tirosin-chinasi sono proteine che catalizzano la fosforilazione di altre proteine trasferendo un gruppo fosfato dall'ATP ad amminoacidi specifici (tirosina) della proteina da fosforilare. In molte funzioni cellulari agiscono come un interruttore capace di attivare o disattivare, tramite il processo di fosforilazione, la funzione biologica della proteina bersaglio. Le tirosin-chinasi possono essere recettoriali o non recettoriali (citoplasmatiche). Le tirosin-chinasi giocano un ruolo chiave nel processo di trasduzione dei segnali e delle risposte a valle del recettore FcεRI in diversi tipi di cellule, linfociti B, mastociti e macrofagi²⁴. In particolare, la Bruton tirosin-chinasi (Btk) è una tirosin-chinasi non recettoriale essenziale per l'attivazione dei mastociti mediata da FcεRI.

Fenebrutinib (GDC-0853) è un potente e selettivo inibitore di questa tirosin-chinasi e attualmente è in fase di test in uno studio multicentrico in fase II condotto su 134 pazienti adulti con OCS che non rispondono alla terapia con antistaminici (NCT03137069). Fenebrutinib è stato somministrato per via orale a dosaggi diversi (50, 150 and 200 mg) due volte/die per 56 giorni. I risultati non sono ancora noti²⁴. L'efficacia e la sicurezza di un altro inibitore di Btk, LOU064, (remibrutinib) è al momento in fase di valutazione in due studi *dose finding* multicentrici di fase IIb (NCT03926611 e NCT04109313) in pazienti adulti con OCS resistente agli antistaminici. Nel primo studio, LOU064 è stato somministrato a 311 pazienti affetti da OCS per via orale sia ad alto dosaggio che a dosaggio basso e medio, per due volte/die per 85 giorni. Nel secondo studio, condotto su 195 pazienti adulti, LOU064 è stato invece somministrato due volte/die per 52 settimane. I risultati sono attesi per la fine del 2022.

La *Spleen tirosin-chinasi* (Syk) è una protein-chinasi intracellulare

coinvolta nella trasduzione del segnale a valle del recettore Fc²⁴RI di mastocellule e basofili che agisce come promotore del rilascio di istamina e della sintesi di citochine, leucotrieni e PG. Diversamente da SHIP1, che esercita azione inibitoria, Syk ha attività fosfataseca (Fig. 1)²⁵. L'inibizione farmacologica di questa chinasi potrebbe essere di beneficio nel trattamento OCS²⁶.

In un recente studio, un nuovo inibitore di Syk (GSK2646264), somministrato localmente o direttamente nel derma, ha bloccato il rilascio di istamina da mastociti cutanei *in situ*²⁷. GSK2646264, in una formulazione topica in crema, è in fase di valutazione in uno studio randomizzato in doppio cieco finalizzato a verificare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacodinamica e la farmacocinetica della molecola in controlli sani e in pazienti con OCS (NCT02424799). Questo studio è stato già completato, ma i risultati non sono ancora stati pubblicati.

Anti Siglec-8

Siglec-8 è un recettore inibitorio espresso selettivamente su eosinofili e mastociti umani che appartiene alla famiglia delle SIGLECS (*Lectine Immunoglobuline-Like* leganti l'acido Sialico). Rappresenta un nuovo target per il trattamento delle malattie eosinofile gastrointestinali, della congiuntivite allergica grave, della mastocitosi e dell'OCS²⁸.

Antolimab (AK002), recentemente rinominato lirentelimab, è un nuovo anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato contro Siglec-8 che inibisce l'attività delle mastocellule e riduce gli eosinofili.

Un recente studio di fase IIa (NCT03436797) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di AK002, somministrato per via endovenosa fino a 3 mg/kg mensilmente per 6 mesi, in 13 pazienti con OCS refrattaria agli antistaminici e in 11 pazienti con OCS refrattaria agli antistaminici e resistente a omalizumab. Nel primo gruppo, dopo 22 settimane di trattamento, il punteggio dello score UAS-7 è diminuito del 75% rispetto a quello basale, mentre nel secondo gruppo il trattamento ha dimostrato benefici solo per alcuni pazienti (6 su 11) e il punteggio medio UAS-7 è diminuito del 50%.

FUTURE DIREZIONI

Negli ultimi anni, la rapida espansione delle conoscenze sulla biologia dei mastociti ha permesso di identificare nuovi possibili obiettivi per future terapie per l'OCS, tra questi:

- *MRGPRX2 (Mas-related G proteincoupled receptor X2)*: è un recettore presente sui mastociti che, se attivato da alcuni fattori (sostanza P, proteina basica maggiore, perossidasi eosinofila), può indurre il rilascio di istamina dai mastociti cutanei. In pazienti con OCS grave, MRGPRX2 è sovra-espresso nei mastociti cutanei e anche la concentrazione sierica di sostanza P risulta aumentata^{29,30};
- *recettore H4 dell'istamina*: presente sui mastociti, eosinofili, basofili e nelle terminazioni nervose sensoriali, è coinvolto nell'infiammazione indotta dall'istamina e nel prurito³¹;
- *recettori inibitori delle mastocellule*: oltre a Siglec-8, i mastociti esprimono altri recettori inibitori inclusi CD200R1, CD300a e FcγRIIb³²;

- *IL-33, IL-25, e TSLP*: citochine derivate dalle cellule epiteliali che avviano l'infiammazione di tipo 2, sono coinvolte nella patogenesi dell'OC³³;
- *Stem Cell Factor*: una citochina prodotta da fibroblasti e cellule endoteliali che si lega al recettore dei mastociti c-KIT(CD117). SCF è il maggiore driver della differenziazione, attivazione, migrazione, proliferazione dei mastociti e la sua neutralizzazione con anti-SCF potrebbe inibire l'attivazione dei mastociti³⁴.

CONCLUSIONI

L'OC è una patologia complessa, talvolta anche grave e scarsamente controllata, con impatto considerevole sulla qualità della vita del paziente e della famiglia e per la quale non esiste un trattamento definitivo.

Antistaminici, omalizumab e ciclosporina sono i farmaci attualmente autorizzati per la terapia della malattia ma ulteriori terapie addizionali appaiono comunque necessarie. In questa prospettiva, negli ultimi anni sono stati fatti progressi significativi e diversi farmaci biologici, quali dupilumab, mepolizumab, benralizumab, ligelizumab, quilizumab e UB-221, sono già in fase sperimentazione clinica. Altre molecole, quali l'antagonista di CRTH2, anticorpo monoclonale verso Siglec-8 (AK002 -lirentelimab), gli inibitori di Btk (fenebrutinib e Lou064) e di Syk sono attualmente in fase di sviluppo.

Nuovi farmaci potrebbero essere realizzati in futuro utilizzando come obiettivi i recettori e i mediatori recentemente identificati nei mastociti (MRGPRX2, H4R, C5a, IL-33, IL-25, LTS, e SCFSCF) al fine di prevenire e controllare i sintomi dell'orticaria e, soprattutto, per modificare la storia naturale della malattia. Ulteriori evidenze saranno comunque necessarie per estendere i nuovi farmaci anche alla popolazione in età pediatrica.

Bibliografia

- 1 Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: systematic review with meta-analysis. *Allergy* 2020;75:423-432.
- 2 Balp MM, Weller K, Carboni V, et al. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:630-636.
- 3 Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73:1393-1414.
- 4 Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr* 2019;45:101.
- 5 Kay AB, Clark P, Maurer M, et al. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ("idiopathic") urticaria. *Br J Dermatol* 2015;172:1294-302.
- 6 Johal KJ, Saini SS. Current and emerging treatments for chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125:380-387.
- 7 Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol* 2019;10:627.
- 8 Arm JP, Bottoli I, Skerjanec A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of QGE031 (ligelizumab), a novel high-affinity anti-IgE antibody, in atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 2014;44:1371-1385.
- 9 Gasser P, Tarchevskaya SS, Guntern P, et al. The mechanistic and functional profile of the therapeutic anti-IgE antibody ligelizumab differs from omalizumab. *Nat Commun* 2020;11:165.
- 10 Maurer M, Giménez-Arnau AM, Sussman G, et al. Ligelizumab for chronic spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2019;381:1321-1332.
- 11 Bernstein JA, Baker D, Maurer M, et al. Ligelizumab achieves sustained control of chronic spontaneous urticaria symptoms of hives, itch and angioedema: 1-year treatment results. *Allergy* 2019;74(S106):21.
- 12 Soong W, Metz M, Bernstein JA, et al. Long-term treatment with ligelizumab achieves prolonged symptom control in patients with chronic spontaneous urticaria during the post-treatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:AB341.
- 13 Brightbill HD, Lin YL, Lin Z, et al. Quilizumab is an afucosylated humanized anti-M1 prime therapeutic antibody. *Clin Anti-Inflam Anti-Allergy Drugs* 2014;1:24-31.
- 14 Scheerens H, Putnam W, Zheng Y, et al. Treatment with MEMP1972A, an anti-M1 prime monoclonal antibody, reduced serum IgE in healthy volunteers and patients with allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:A6791.
- 15 Harris JM, Cabanski CR, Scheerens H, et al. A randomized trial of quilizumab in adults with refractory chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1730-1732.
- 16 Shiung YY, Chiang CY, Chen JB, et al. An anti-IgE monoclonal antibody that binds to IgE on CD23 but not on high-affinity IgE.Fc receptors. *Immunobiology* 2012;217:676-83.
- 17 Wedi B, Traidl S. Anti-IgE for the Treatment of chronic urticaria. *Immunotargets Ther* 2021;10:27-45.
- 18 Kay AB, Ying S, Ardelean E, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low-level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol* 2014;171:505-511.
- 19 Caproni M, Cardinali C, Giomi B, et al. Serological detection of eotaxin, IL-4, IL-13, IFN-gamma, MIP-1alpha, TARC and IP-10 in chronic autoimmune urticaria and chronic idiopathic urticaria. *J Dermatol Sci* 2004;36:57-9.
- 20 Lee JK, Simpson RS. Dupilumab as a novel therapy for difficult to treat chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1659-1661.e1.
- 21 Oliver ET, Sterba PM, Devine K, et al. Altered expression of chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T(H)2 cells on blood basophils and eosinophils in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:304-306.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.004>
- 22 Marone G, Galdiero MR, Pecoraro A, et al. Prostaglandin D₂ receptor antagonists in allergic disorders: safety, efficacy, and future perspectives. *Expert Opin Investig Drugs* 2019;28:73-84. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1555237>
- 23 Oliver ET, Chichester K, Devine K, et al. Effects of an oral CRTh2 antagonist (AZD1981) on eosinophil activity and symptoms in chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;179:21-30.
- 24 Crawford JJ, Johnson AR, Misner DL, et al. Discovery of GDC-0853: a potent, selective, and noncovalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Early Clinical Development. *J Med Chem* 2018;61:2227-2245.

- ²⁵ Saini SS, Paterniti M, Vasagar K, et al. Cultured peripheral blood mast cells from chronic idiopathic urticaria patients spontaneously degranulate upon IgE sensitization: Relationship to expression of Syk and SHIP-2. *Clin Immunol* 2009;132:342-348.
- ²⁶ Geahlen RL. Getting Syk: spleen tyrosine kinase as a therapeutic target. *Trends Pharmacol Sci* 2014;35:414-422.
- ²⁷ Barker MD, Liddle J, Atkinson FL, et al. Discovery of potent and selective Spleen Tyrosine Kinase inhibitors for the topical treatment of inflammatory skin disease. *Bioorg Med Chem Lett* 2018;28:3458-3462.
- ²⁸ Kiwamoto T, Kawasaki N, Paulson JC, et al. Siglec-8 as a drugable target to treat eosinophil and mast cell-associated conditions. *Pharmacol Ther* 2012;135:327-336.
- ²⁹ Vena GA, Cassano N, Di Leo E, et al. Focus on the role of substance P in chronic urticaria. *Clin Mol Allergy* 2018;16:24.
- ³⁰ Metz M, Krull C, Hawro T, et al. Substance P is upregulated in the serum of patients with chronic spontaneous urticaria. *J Invest Dermatol* 2014;134:2833-2836.
- ³¹ Thurmond RL. The histamine H4 receptor: from orphan to the clinic. *Front Pharmacol* 2015;6:65.
- ³² Karra L, Levi-Schaffer F. Down-regulation of mast cell responses through ITIM containing inhibitory receptors. *Adv Exp Med Biol* 2011;716:143-159.
- ³³ Johal KJ, Saini SS. Current and emerging treatments for chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125:380-387.
- ³⁴ Okayama Y, Kawakami T. Development, migration, and survival of mast cells. *Immunol Res* 2006;34:97-115.