

38° CONGRESO ARGENTINO de PEDIATRÍA



La Niñez de Hoy
DESAFÍO, OPORTUNIDAD Y ESPERANZA

Enfermedades alérgicas en Pediatría: lo que el pediatra debe conocer

Parte II

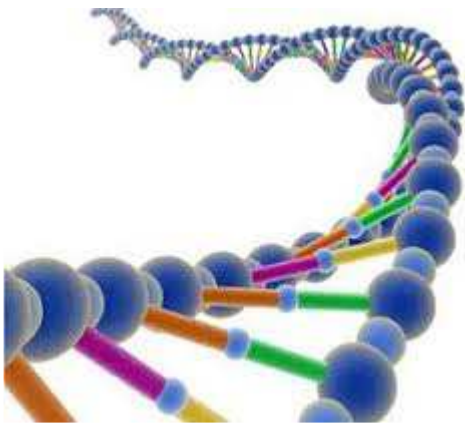
Terapias con biológicos en
enfermedades alérgicas



Claudio A S Parisi
Hospital Italiano de Buenos Aires
Secciones Alergia Pediátrica y Adultos



Definición y características de los biológicos



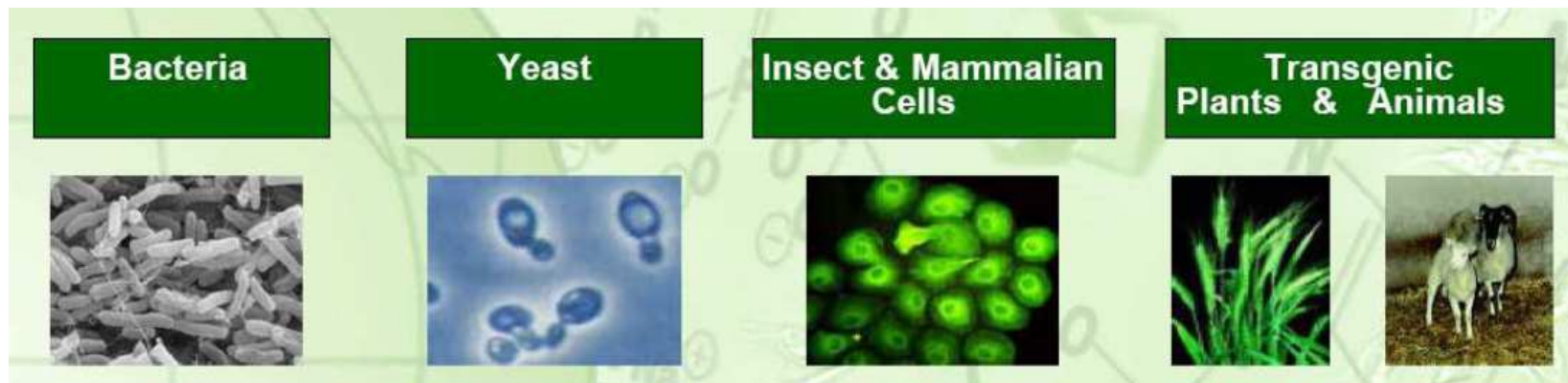
The degree of clarity or sharpness of an image which a televised image or broadcast signal is received on a TV screen.

def·i·ni·tion n. 1. The teacher gave definitions of the new words. 2. The clarity of an image (picture) on a TV screen.

Biofármaco

“ Medicamento elaborado con materiales de origen biológico tales como los microorganismos, órganos o tejidos de origen vegetal o animal, las células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares biotecnológicos (sustratos celulares sean o no recombinantes incluidas las células primarias) ”

Un **biológico** es todo medicamento producido por un ser vivo

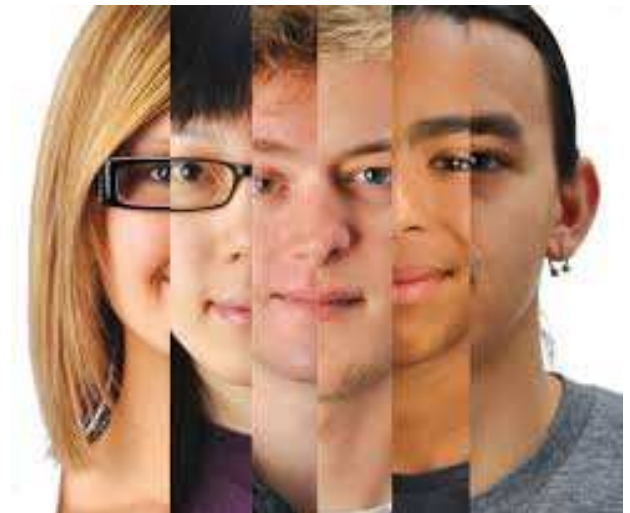


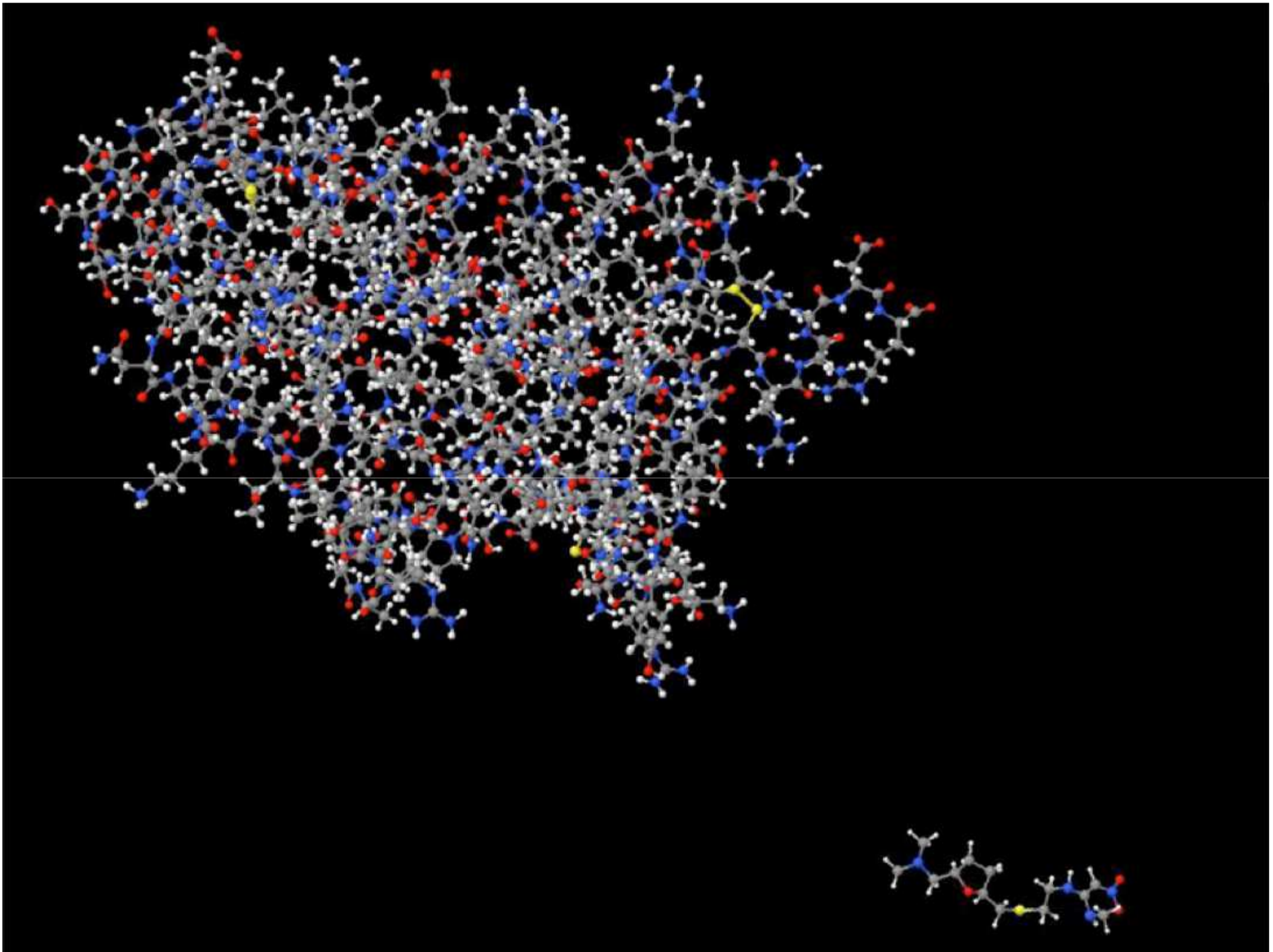
Interferones, Insulina, Hormona del crecimiento, Anticuerpos monoclonales ...

Tipos de Biológicos

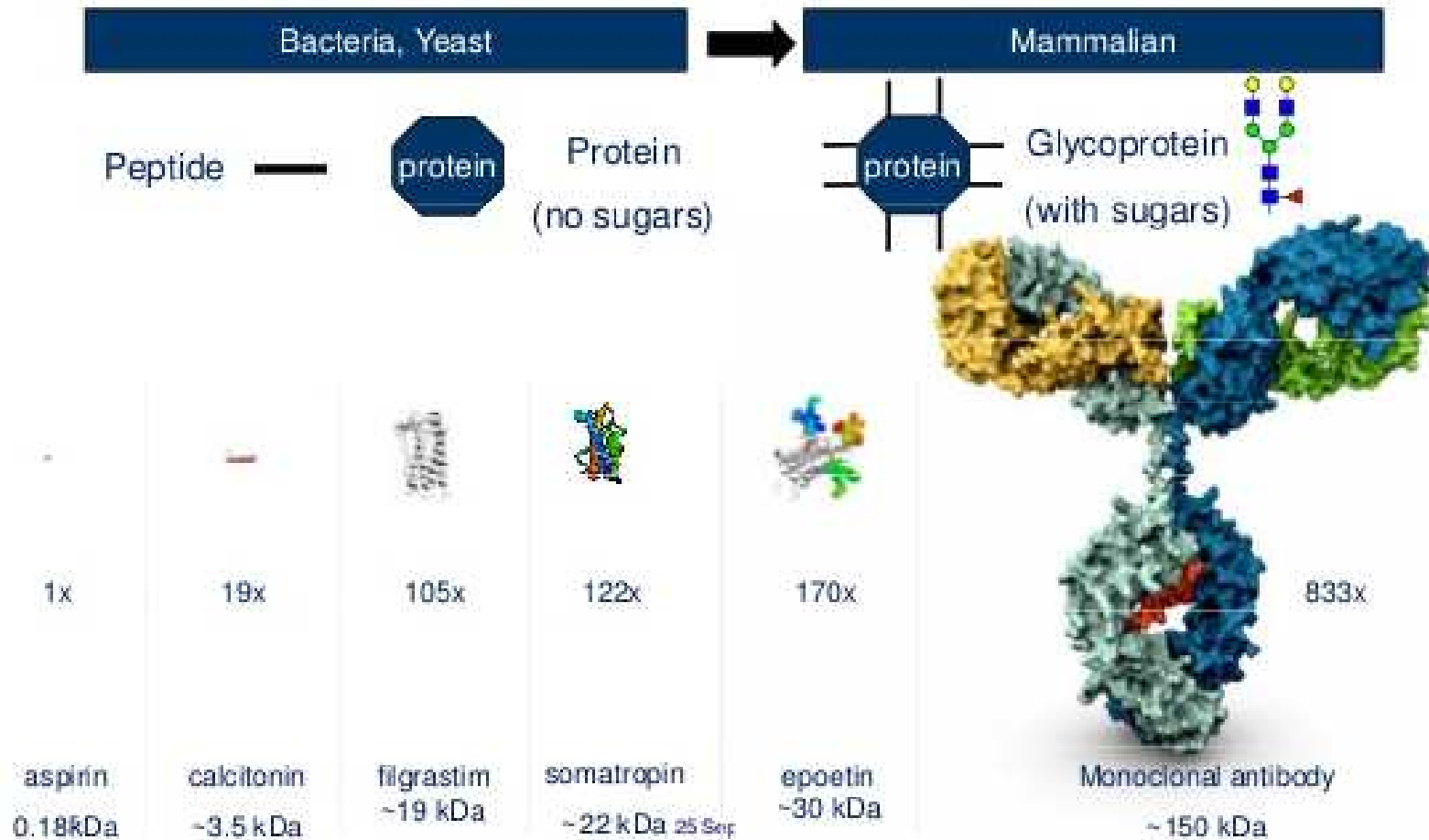
Table 1 Description of biotherapeutic agent classes		
Biotherapeutic Class	Description	Examples of FDA-Licensed Products
Monoclonal antibodies	Antibodies created from a single clonal line designed to target a specific epitope	<i>Chimeric:</i> infliximab (anti-TNF) <i>Humanized:</i> omalizumab (anti-IgE), mepolizumab (anti-IL5) <i>Human:</i> adalimumab (anti-TNF), canakinumab (anti-IL1B), ustekinumab (anti-IL23/13)
Cytokines	Small secreted proteins involved in cell-cell signaling, used either in natural form or via recombinant DNA technology to serve as competitive inhibitors	<i>Natural:</i> interferons (α , β , γ) <i>Recombinant:</i> anakinra (recombinant IL-1RA)
Fc fusion proteins	Proteins consisting of the Fc domain of IgG (generally IgG1) fused to a ligand or peptide antigen, produced by recombinant genetic engineering	<i>Competitive inhibition:</i> Etanercept, rilonacept <i>Direct receptor stimulation:</i> Alefacept, romiplostin

Diferencias entre fármacos y biológicos

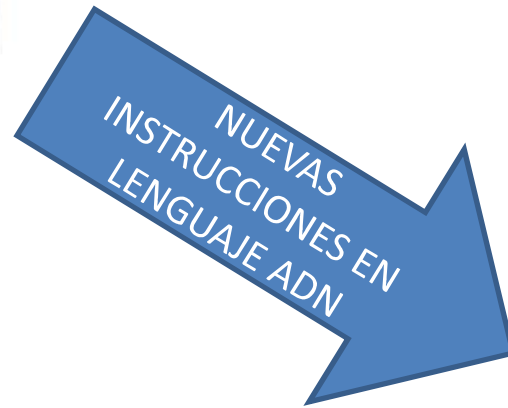
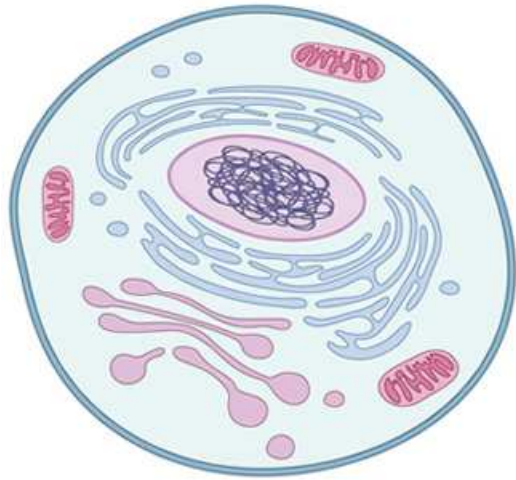




Los biológicos son de mayor **tamaño y complejidad** que las drogas tradicionales



Mientras los fármacos son productos sintéticos, los biológicos son producidos por técnicas de genética molecular



Biológicos Actuales:
Productos recombinantes!

¿Cómo se producen los anticuerpos monoclonales??

Dr Milstein, Dr Jerme

Premio nobel en “*medicina y fisiología*” en 1984 «*por las teorías sobre la especificidad en el desarrollo y control del sistema inmunitario y el descubrimiento del principio de producción de anticuerpos monoclonales*».

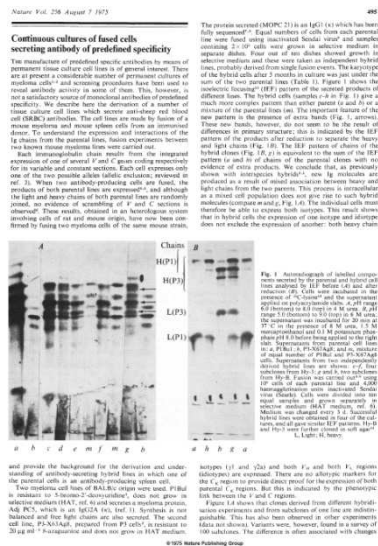


Fig. 1 Immunoelectrophoresis of hybridoma cell lines. The antigen is rabbit anti-mouse IgG (a) and sheep anti-mouse IgG (b). The antigen wells are at the top. The wells for the parental lines are HGP1, LIP1, and LIP2. The hybridoma lines are HGP1, LIP1, and LIP2. The antigen is rabbit anti-mouse IgG (a) and sheep anti-mouse IgG (b). The antigen wells are at the top. The wells for the parental lines are HGP1, LIP1, and LIP2. The hybridoma lines are HGP1, LIP1, and LIP2.

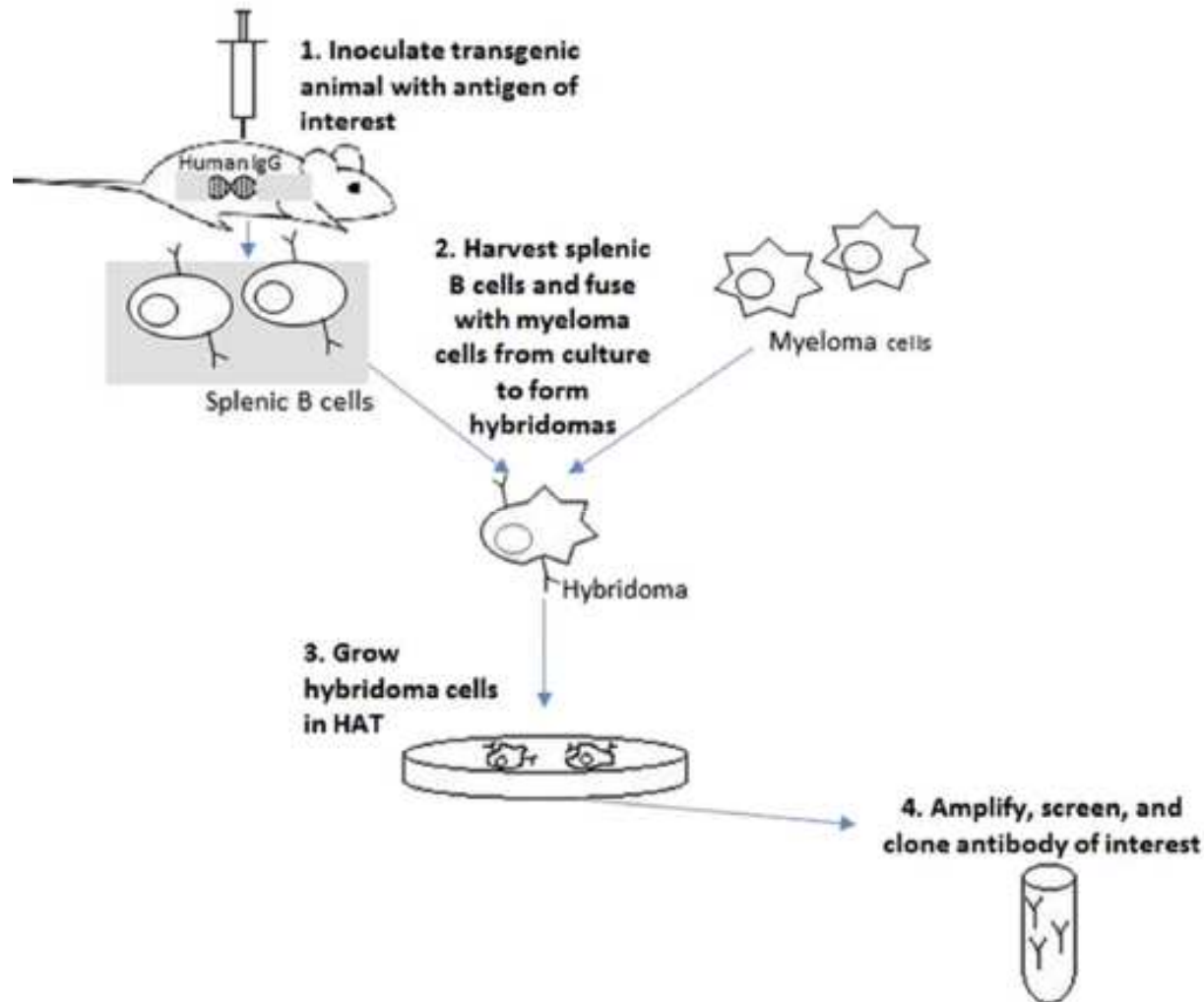
CÉSAR MILSTEIN

Nació el 8 de octubre de 1927.

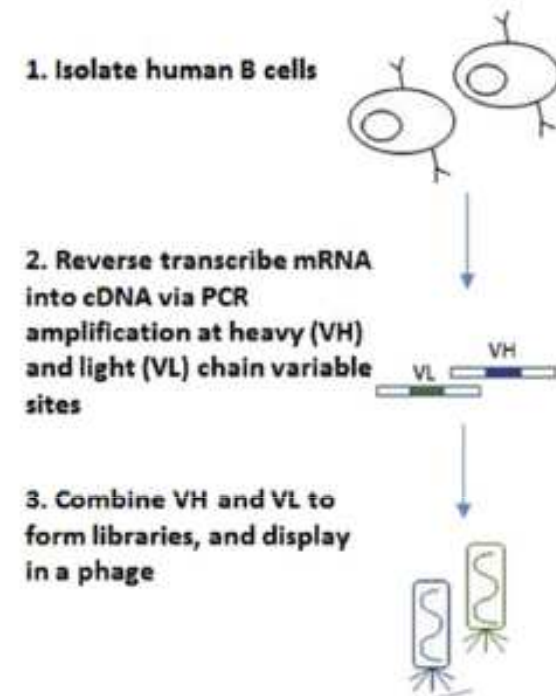
Ganó el Premio Nobel en Fisiología y Medicina de 1984 por el desarrollo de la técnica de hybridoma para la producción de anticuerpos monoclonales.



Transgenic mouse model



Phage display model

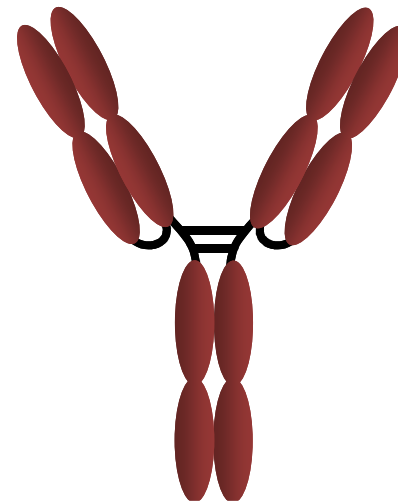


Formation of monoclonal antibodies. HAT, hypoxanthine-aminopterin-thymidine; mRNA, Messenger RNA; PCR, polymerase chain reaction.

Anticuerpos Monoclonales de RATÓN: O-mab

1986: Muromonab Orthoclone OKT3 (Ortho Biotech)

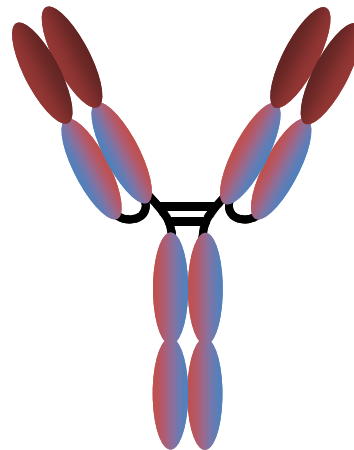
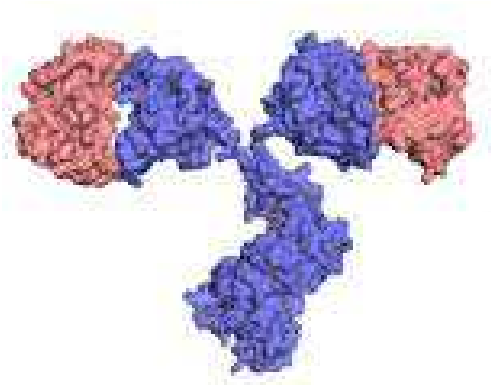
RECHAZO: INMUNOGENICOS
SEGURIDAD!
RÁPIDO CLEARANCE
NO FUNCIONES EFECTORAS



Anticuerpos Monoclonales QUIMERICOS: -XImab

80's; 90's: Rituximab, Infliximab

Región constante humana

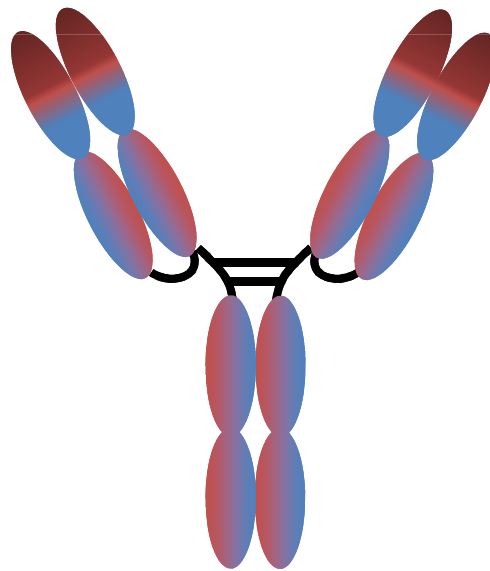


Anticuerpos Monoclonales HUMANIZADOS: -ZUmab

90's: Ixekizumab

95% Humanos

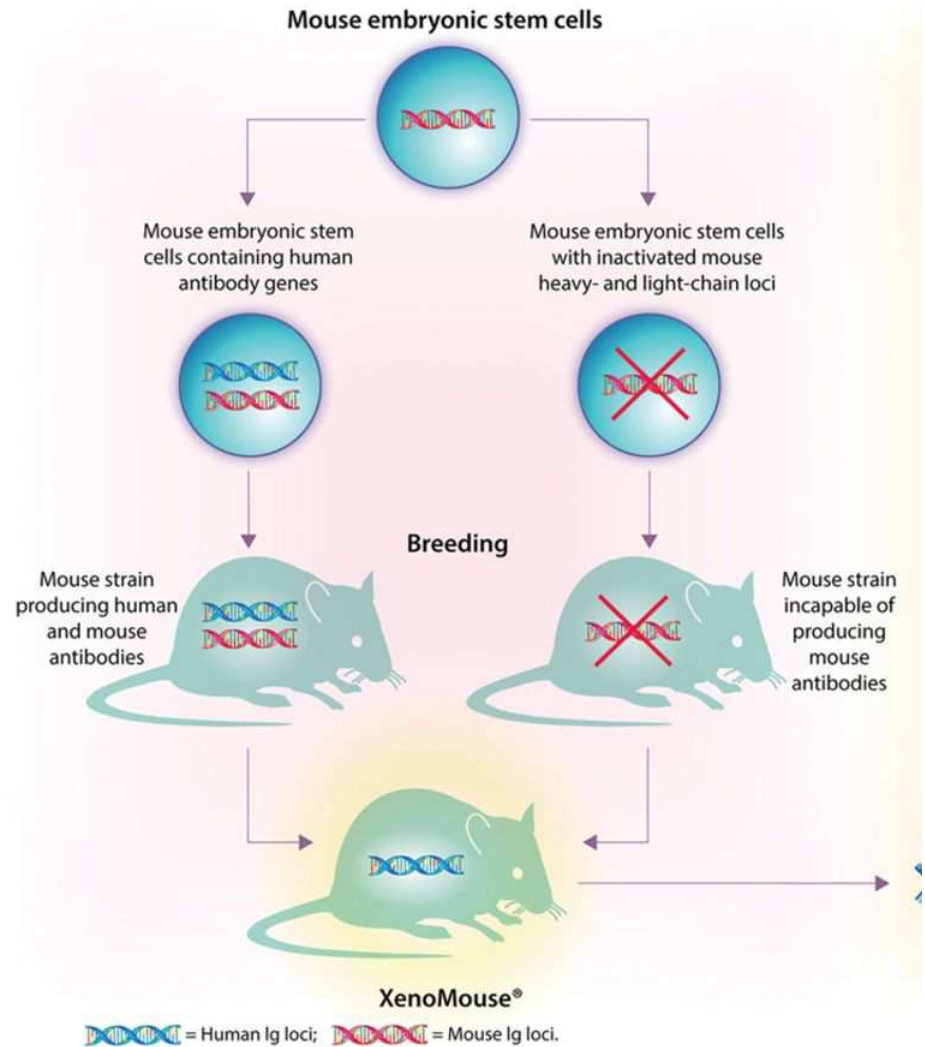
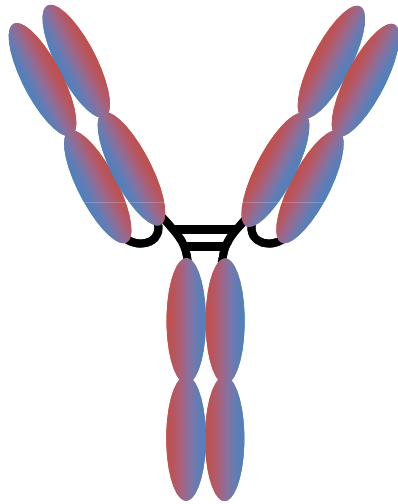
(menor inmunogenicidad)

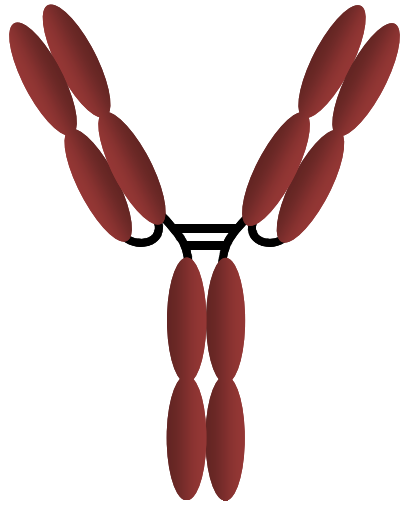


Anticuerpos Monoclonales HUMANOS: -Umab

2000's: Adalimumab; Secukinumab

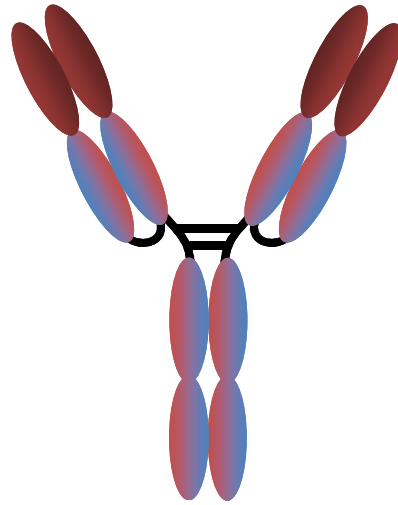
100% Humanos





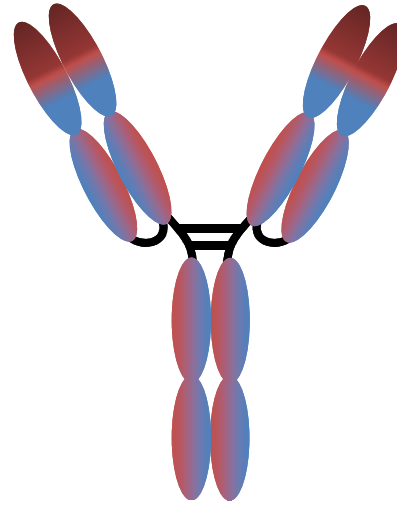
Murino

0%



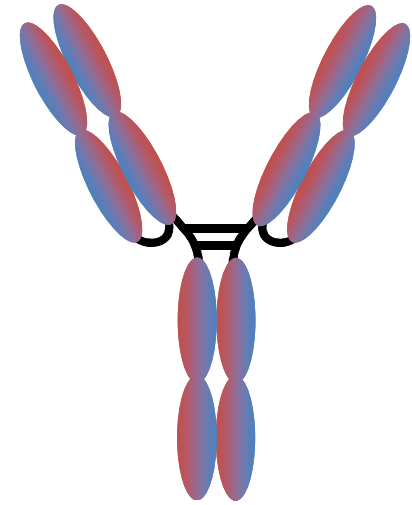
Quimérico

75%



Humanizado

95%



Humano

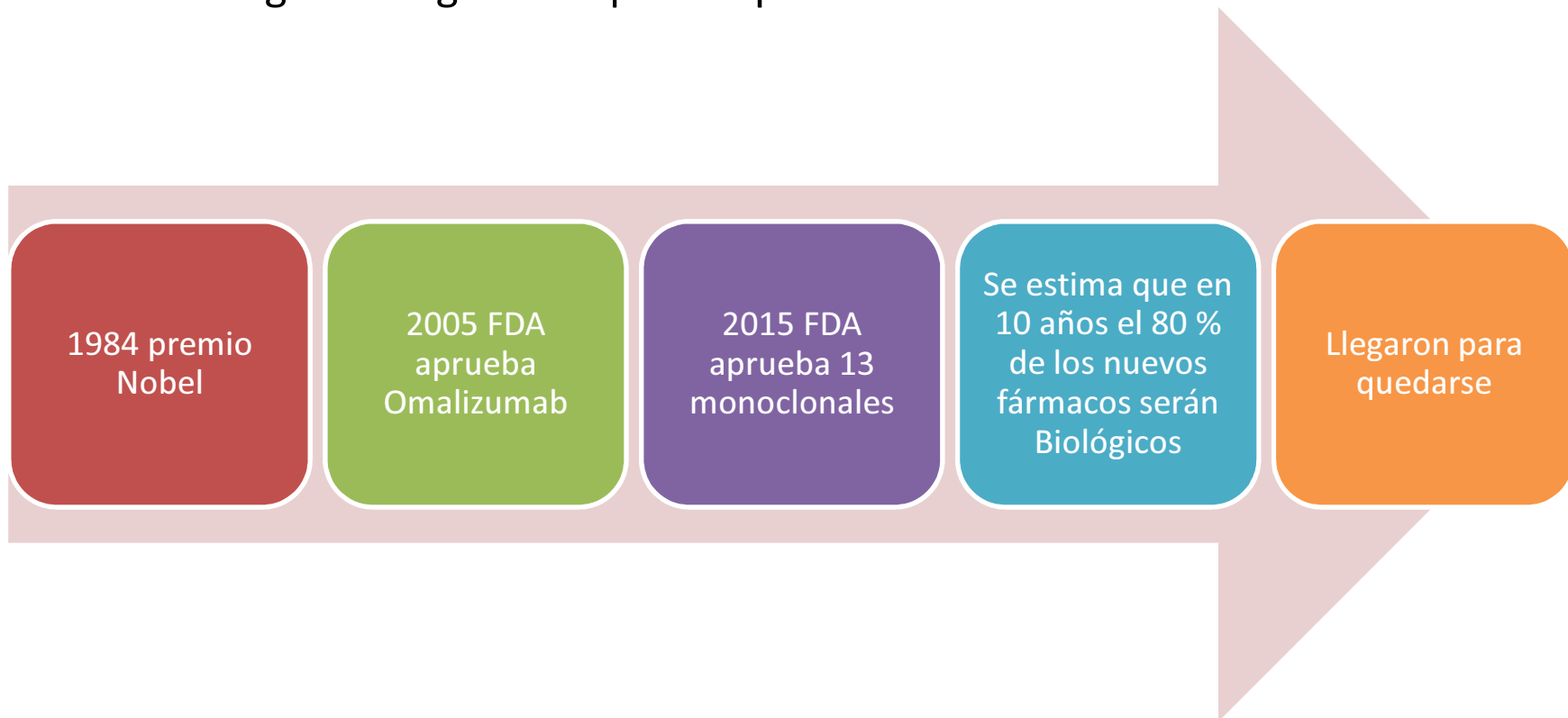
100%

Inmunogenicidad

Vida Media en Suero

Resumen Biológicos

- ✘ Medicamento Biológico no hace referencia sólo a anticuerpos monoclonales
- ✘ Su complejidad es mayor a los fármacos tradicionales
 - ✘ Diferente farmacocinética
- ✘ Perfil de seguridad igual o superior que los medicamentos tradicionales



Si no hay 2 personas iguales ¿cómo podemos imaginar que una misma enfermedad se va a expresar de igual manera en dos personas diferentes ?



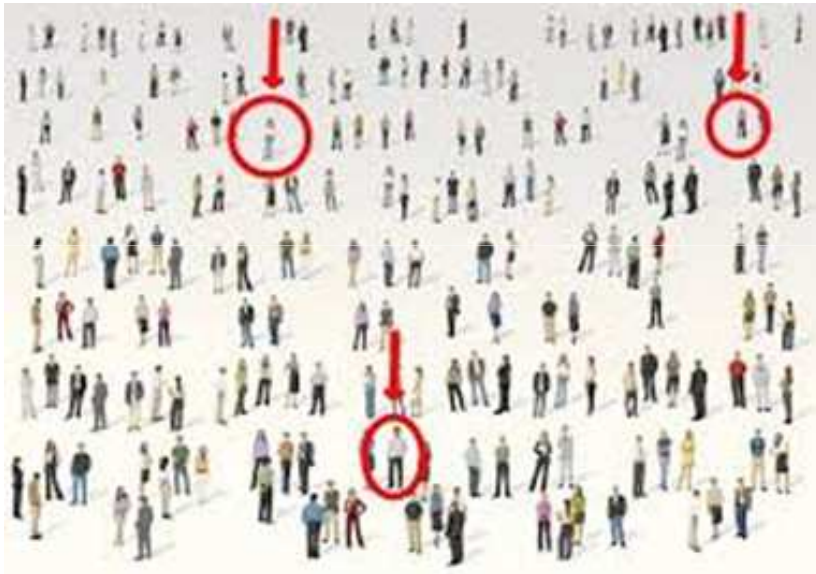
Definiciones



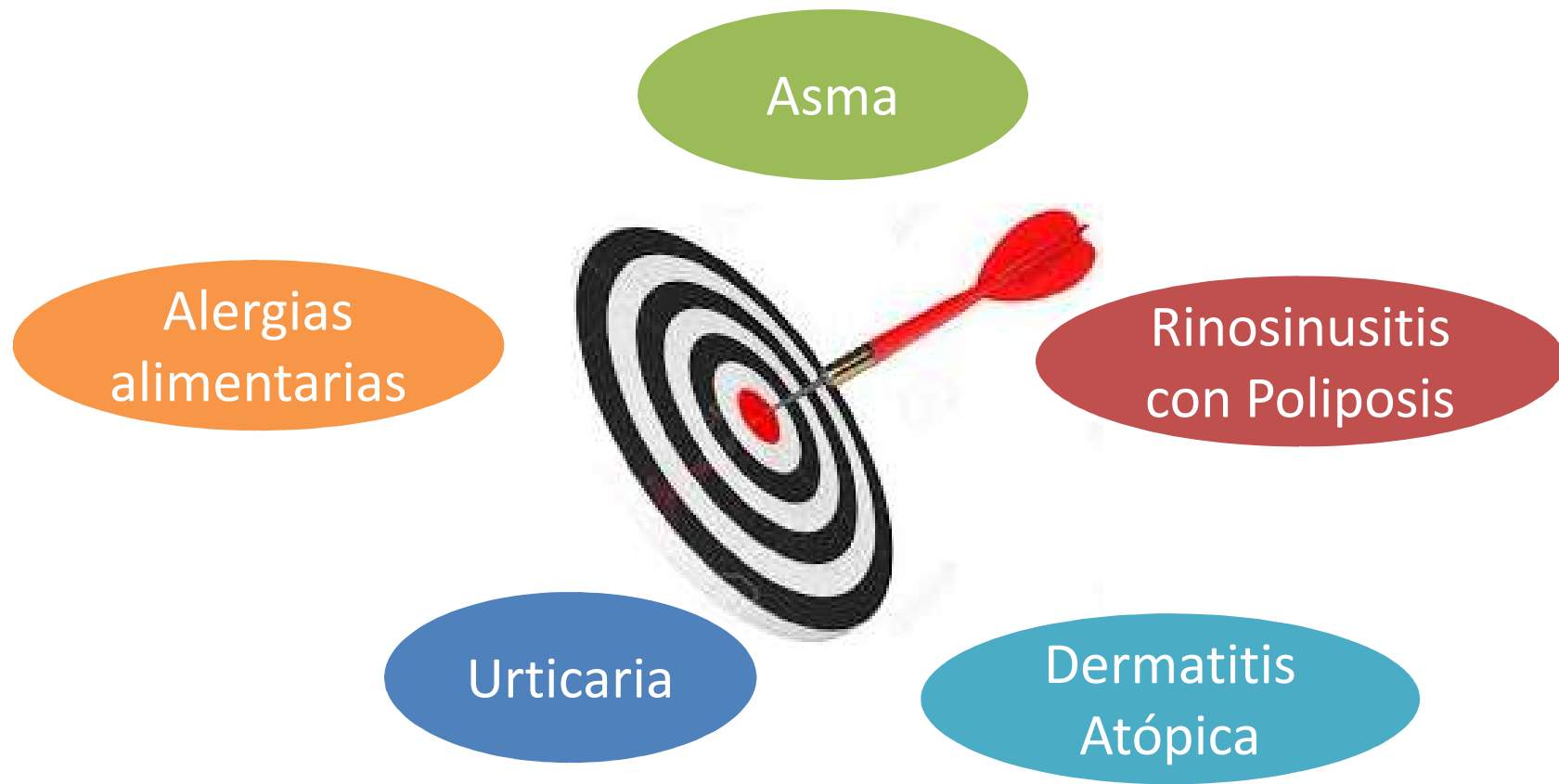
- ✘ **Fenotipo:** Características observables de un organismo que son producto de la interacción entre la carga genética y el medio ambiente, es la manifestación visible del genotipo en un determinado medio ambiente ¹
- ✘ **Endotipo:** es el camino biológico específico que explica las propiedades del fenotipo.² Mecanismo funcional o fisiopatológico.

1. Merriam- Webster s Collegiate Dictionary 11th edition 2008
2. Anderson GP. Lancet 2008;372:1107-19
3. Collins FC et al. NEJM 2015;372:793-795

Medicina de precisión



Es un enfoque emergente para el tratamiento y la prevención de las enfermedades que toma en cuenta la variabilidad individual en genes, medio ambiente y estilo de vida de cada persona.

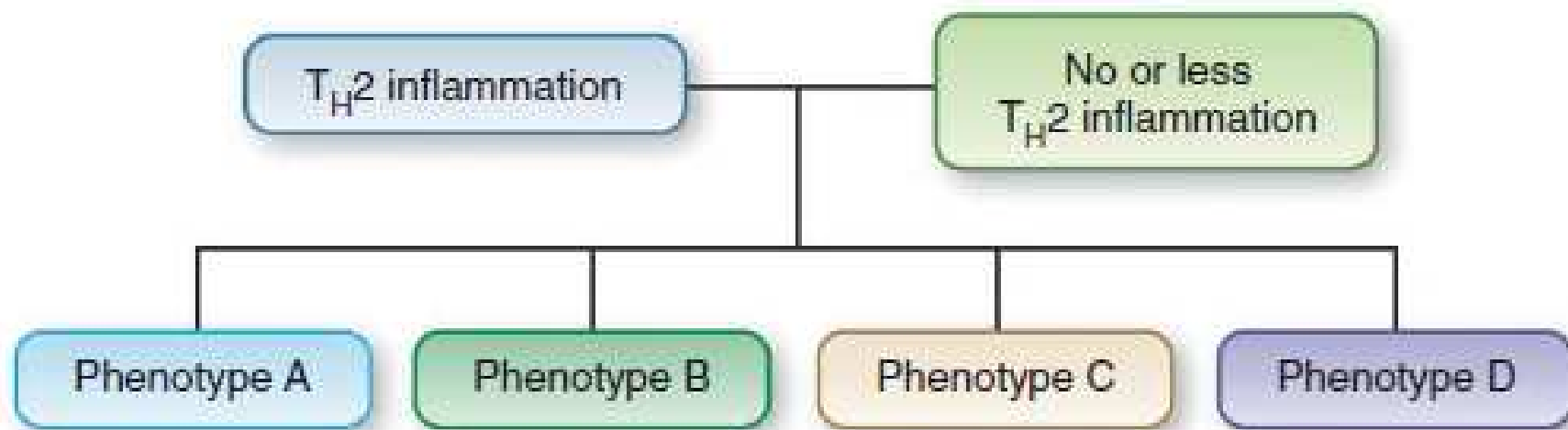
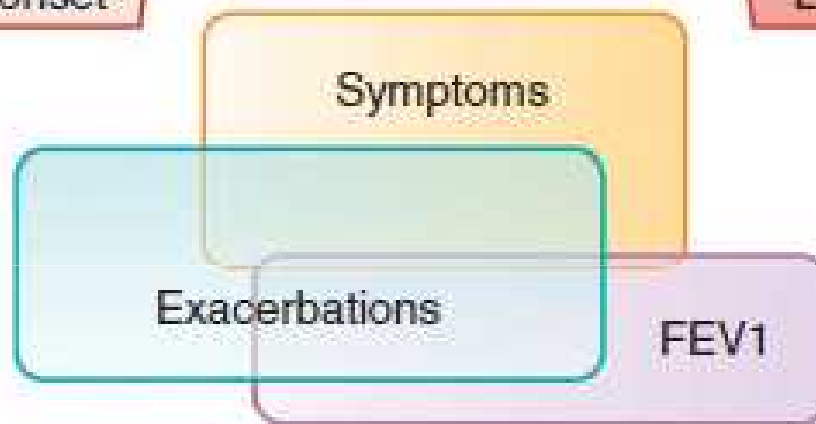
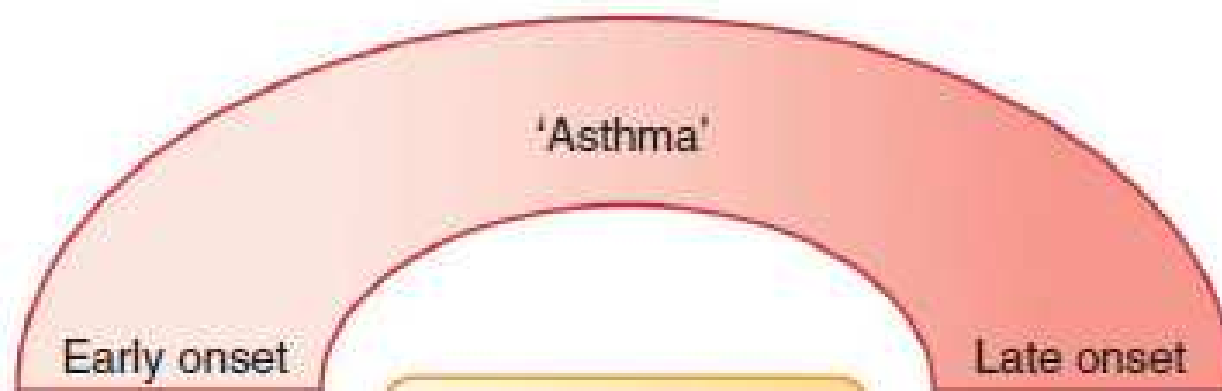


Terapias con biológicos en enfermedades alérgicas

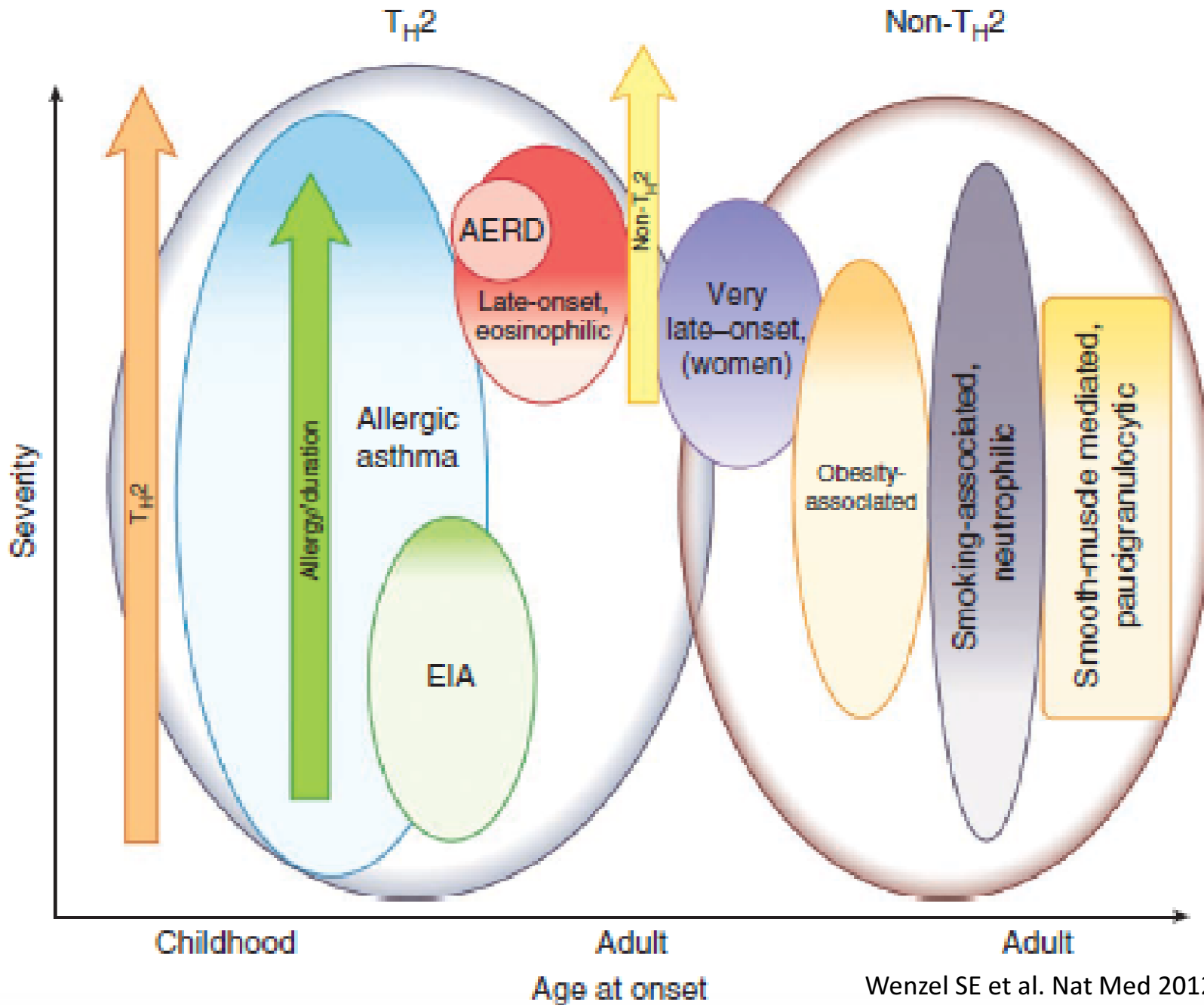


Asma

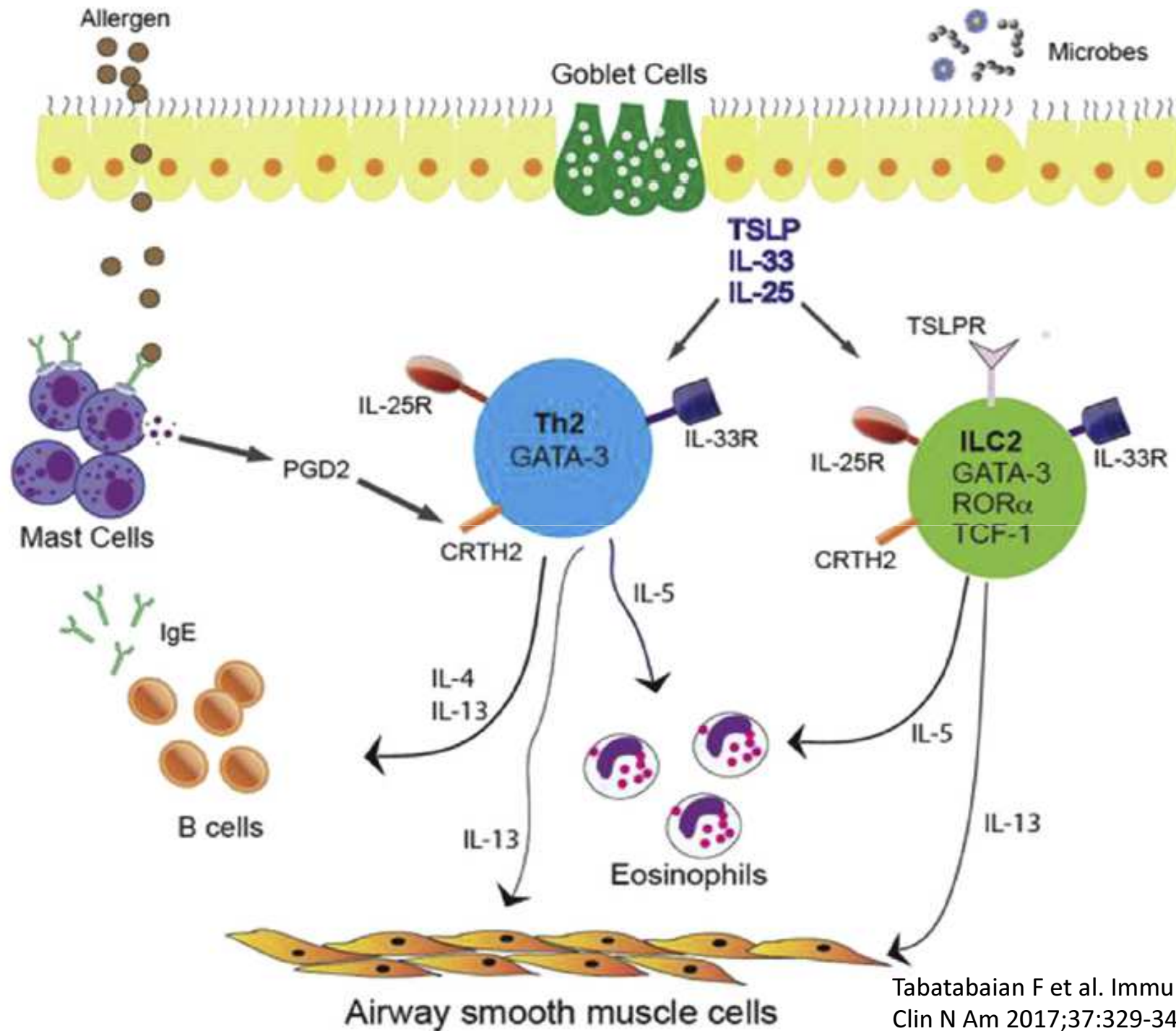




Debbie Maizels



Debbie Maizels



Tabatabaian F et al. Immunol Allergy Clin N Am 2017;37:329-343

CRTH2

IL4

IL5



GATA 3

TSLP

IL13

Biomarcadores

- ✘ Característica objetivamente medible y evaluable como un indicador de procesos biológicos normales, patogénicos o de respuesta al tratamiento.
- ✘ La mayoría de los biomarcadores son utilizados solo en investigación
- ✘ Debe ser reproducible

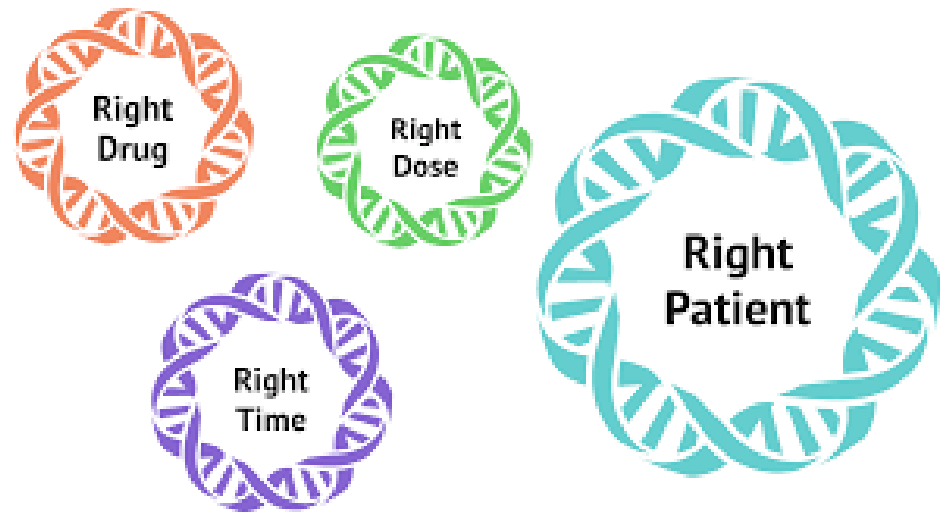


TABLE I. Asthma biomarkers guiding tailored treatment approaches

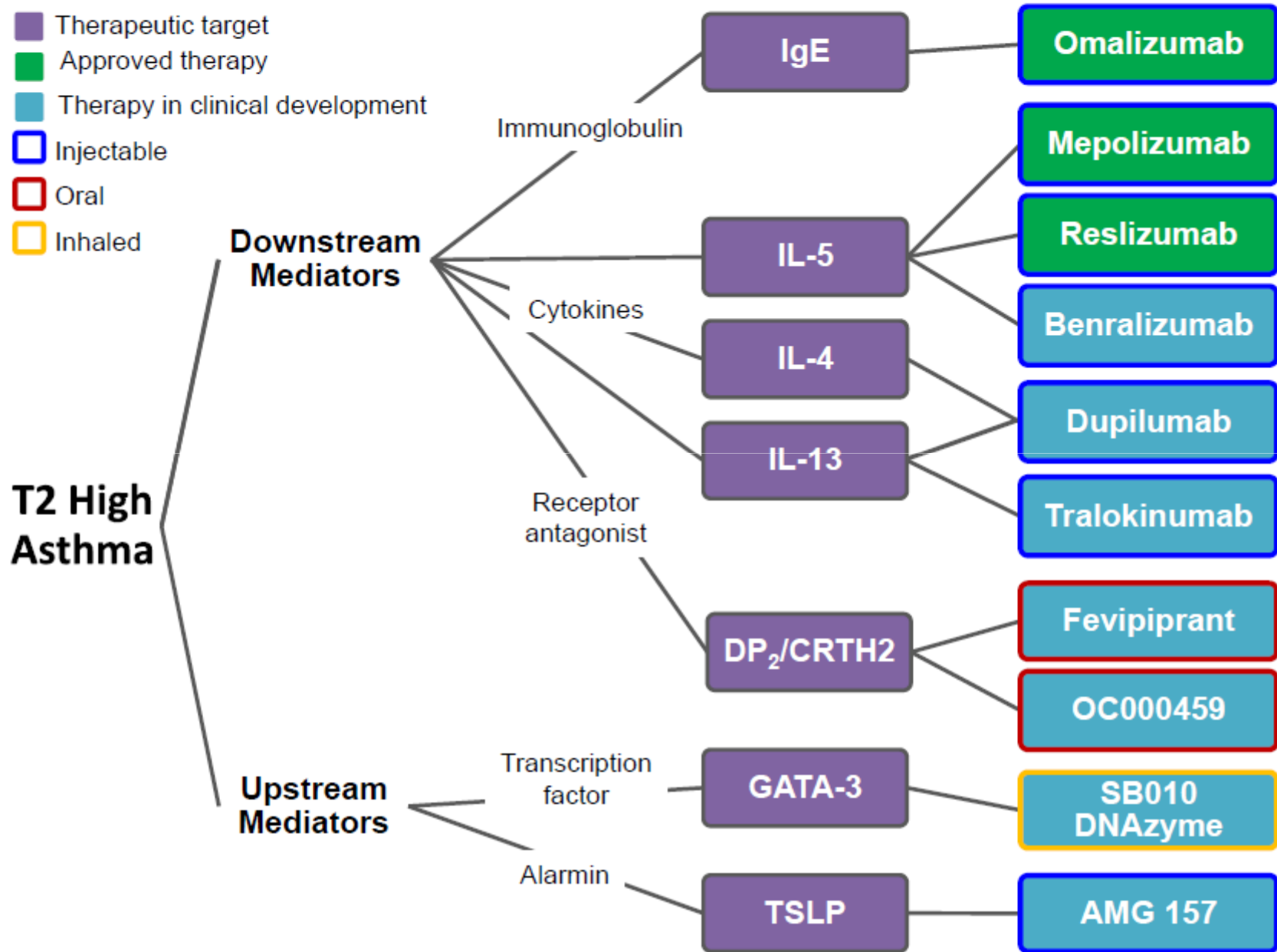
Biomarker	Treatment expected to produce a response	Associations	Comments (point of care, variability/fluctuation)
Blood			
Eosinophils	Anti-IL-5	Exacerbations	Easily available
	Anti-IgE	LF decrease	Significant fluctuation
	Anti-IL-4/IL-13	Fixed airway obstruction	
	Corticosteroids		
	CRTH2 antagonists		
Specific IgE	Anti-IgE	Exacerbations	
	AIT	AHR (AIT)	
Periostin DPP-4	Anti-IL-13	LF decline	Research type
		Exacerbations	Assay dependent
Induced sputum			
Eosinophils	Anti-IL-5	Exacerbations	Research type
	ICS		Significant fluctuation
IL-13	Anti-IL-13	Unknown	Research type
Exhaled breath			
FENO	Anti-IL-5	Exacerbations, LF decrease	Easily available
	Anti-IgE		Significant fluctuation
	Anti-IL-13		
	ICS		
Metabolomics (VOC)	ICS	Unknown	Research type

There is significant overlap between biomarkers used to predict response to different endotype-driven strategies. In addition, few biomarkers are easily available, most are subject to significant fluctuation, and none are validated and qualified.

AIT, Allergen immunotherapy; *DPP-4*, dipeptidyl peptidase 4; *ICS*, inhaled corticosteroids; *LF*, lung function; *VOC*, volatile organic compounds.

TABLE I. Approved and emerging biologic therapies for the treatment of severe asthma²

Approved in the United States and Europe				
Biologic	Mechanism	Requirements (per FDA)	Dosing	Efficacy
Omalizumab ⁶⁻⁹	Binds to IgE Decreases expression of FcεR1	Subjects ≥6 y old with moderate-to-severe persistent asthma inadequately controlled on ICSs Positive skin test result or <i>in vitro</i> reactivity to a perennial aeroallergen	75-375 mg SC Q 2 or 4 wk, based on serum total IgE and body weight	Reduces exacerbations (~40%; 60% if blood eosinophils ≥300 cells/μL) Improves quality of life
Mepolizumab ¹⁰⁻¹²	Binds to IL-5	Subjects ≥12 y old with severe asthma with an eosinophilic phenotype as add-on maintenance treatment	100 mg SC Q 4 wk	Reduces exacerbations (~47%-53%; 79% if blood eosinophils ≥500 cells/μL) Improves FEV ₁ (~0.100 L; 0.132 L if blood eosinophils ≥500 cells/μL)
Reslizumab ¹³⁻¹⁶	Binds to IL-5	Subjects ≥18 y old with severe asthma with an eosinophilic phenotype as add-on maintenance treatment	3 mg/kg IV Q 4 wk	Reduces exacerbations (~50%-60%) Improves FEV ₁ (~0.100-0.160 L; 0.270 L in subgroup analysis from 1 study) ¹⁴

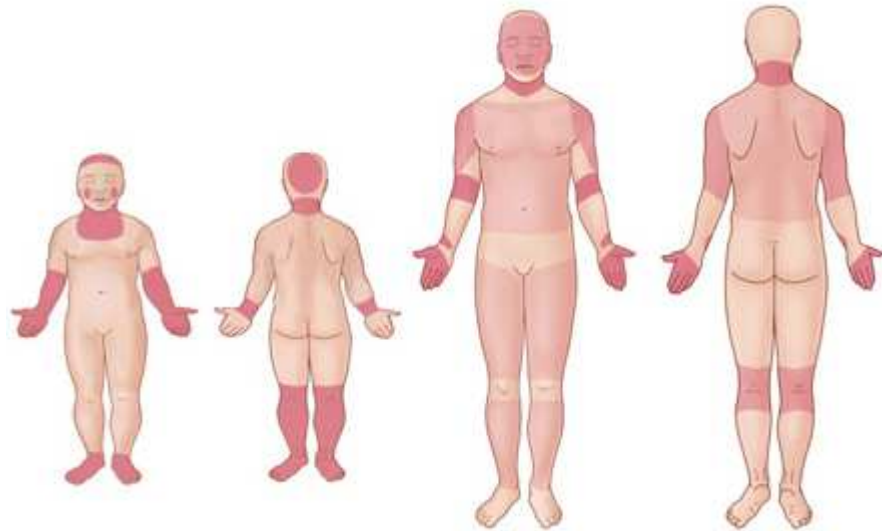


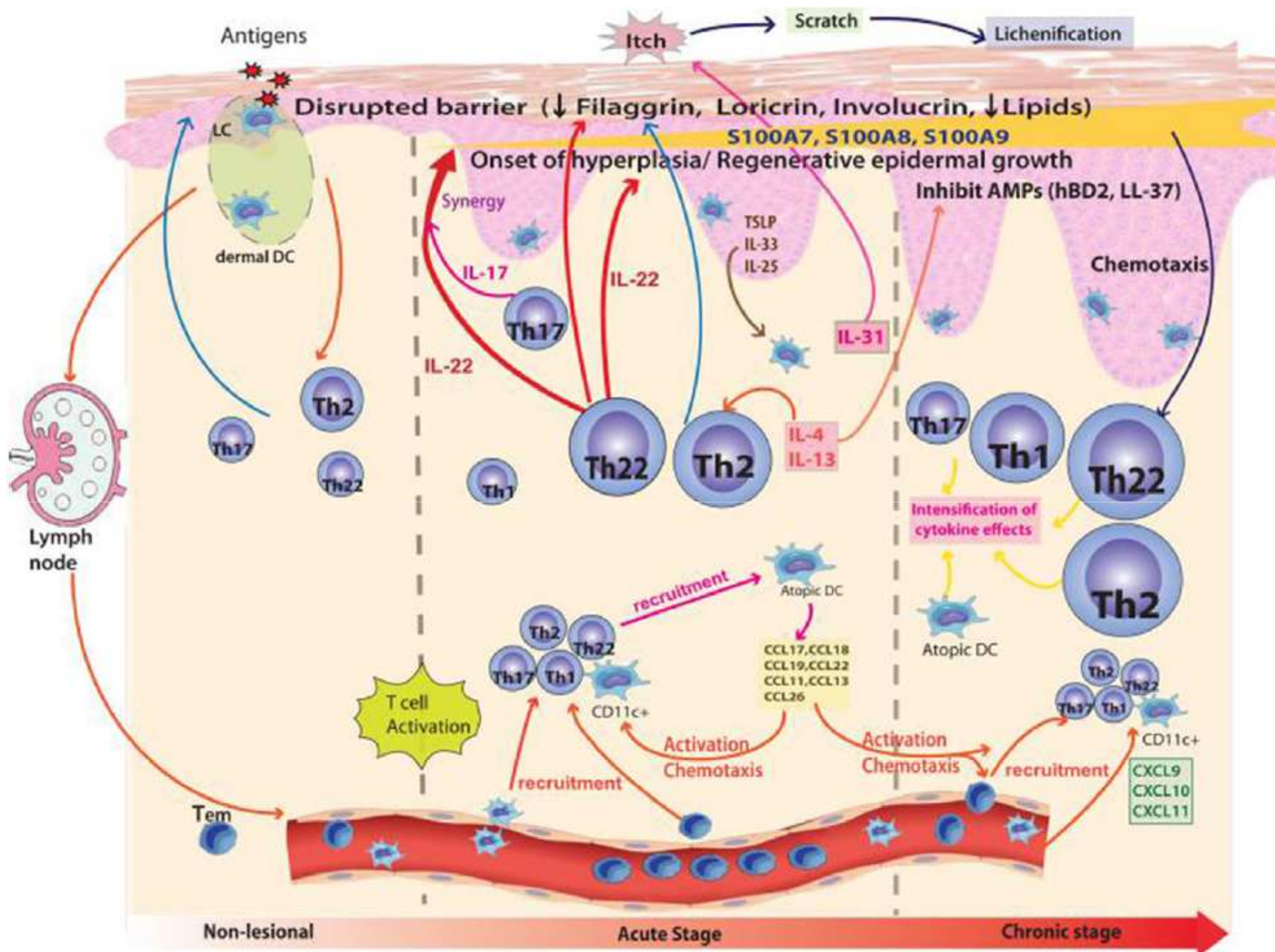
**IMPORTANT
INFORMATION**

Indicados en los casos graves cuando la
terapéutica habitual no controla la enfermedad



Dermatitis atópica





- ✘ **Omalizumab**; buenos resultados en algunos trabajos pequeños.³
- ✘ El Bloqueo de la IL5 no ha sido efectiva, **Mepolizumab**.²
- ✘ Los diferentes trabajos demuestran que el **Dupilumab** resulta en una disminución significativa de la actividad de la enfermedad.¹
- ✘ Otras moléculas posiblemente candidatas son IL17, IL22, IL31, TSLP, IL 25 e IL 33.³

1. Beck LA et al. NEJM 2014; 371:130-139

2. Oldhoff JM et al. Allergy ;60: 693-696

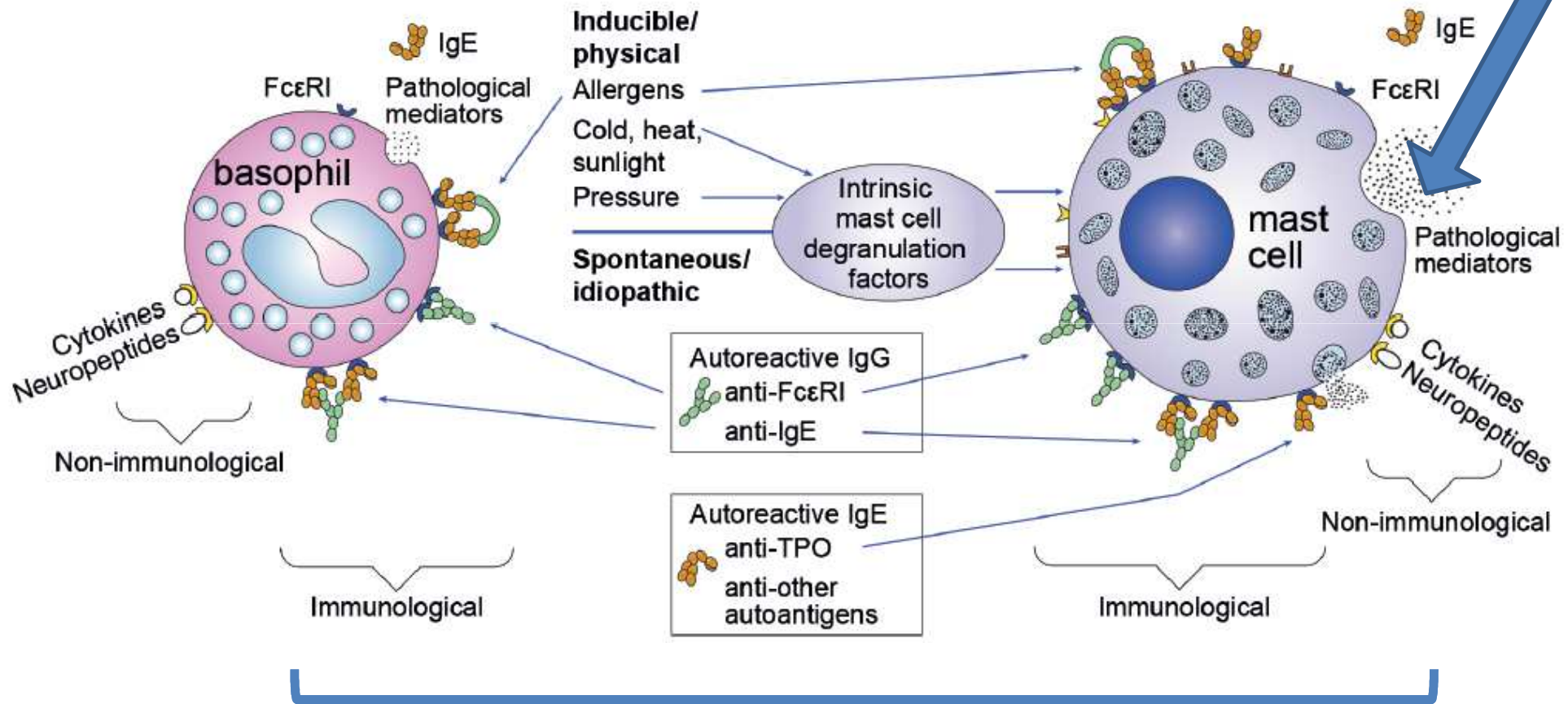
3. Corren J . Immunol Allergy Clin N Am. 2017;37:233-246

Urticaria

Help With
Hives



Anti H1 primera línea de tratamiento



Tercer escalón

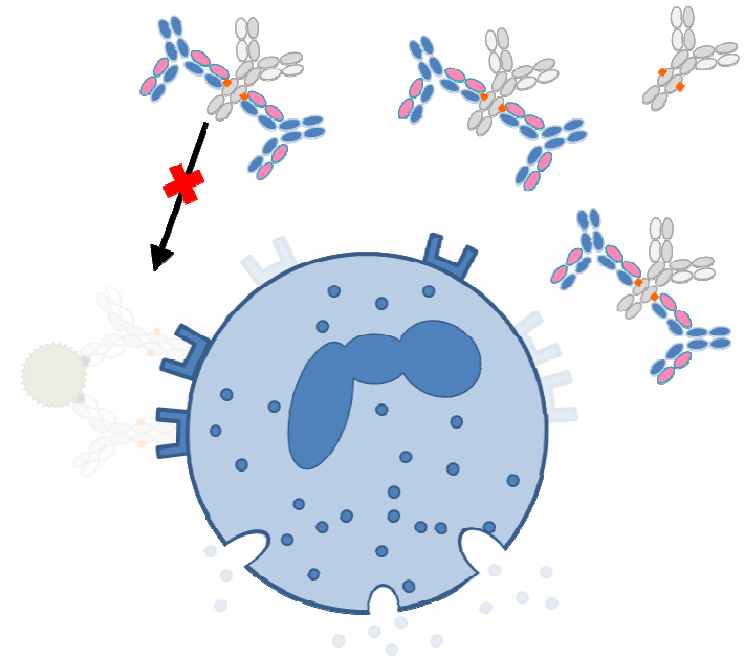
Omalizumab, efectividad

- ✘ Ha demostrado ser muy efectivo en el tratamiento de la UCE tanto en reportes de casos, series de casos y estudios DBPC en pacientes refractarios a los anti histamínicos ^{1,2} y Reciente Meta análisis. ⁸
- ✘ Ha sido reportado como eficaz en urticaria colinérgica (reporte de casos y series) ³, urticaria solar ⁴, urticaria por calor ⁵, dermatografismo ⁶, por presión retardada ⁶
- ✘ Es efectivo en dosis de 150 a 300 mg mensuales independientemente del valor de la IgE

1. Spector SL et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;99:190-93
2. Groffik A et al. Allergy 2011;66:303-305
3. Metz M et al. Allergy 2008;63:247-49
4. Boyce JA. JACI.2006;117:1415-18
5. Guzelbey O et al. Allergy 2008;63:1563-65
6. Bindslev – Jensen C et al. Allergy.2010; 65:138-9
7. Saini S et al. JACI.2011; 128:567-73
8. Zhao ZT et al. JACI 2016;137:1742-1750

Omalizumab, probables mecanismos

- ✘ Reduce la capacidad de degranulación del mastocito mediante la reducción de receptores R ϵ R1 e IgE, tanto como auto antígenos IgE. ¹
- ✘ Parece disminuir in vitro anomalías de la coagulación que reflejan la actividad de la enfermedad.^{1,2}



1. Kaplan AP et al. Allergy 2017;72:519-533
2. Aser R et al. Int Arch Allergy Immunol 2017;172:40-44

Inhibidores de la IL1

- ✘ Se ha utilizado con buena respuesta en los síndromes periódicos asociados a criopirinas, enfermedades auto inflamatorias por frío, Muckle Wells .

Canakinumab ¹

- ✘ Sme. de Schnitzler , anakinra ²

- ✘ Urticaria vasculitis, Canakinumab y anakinra ^{4,5}

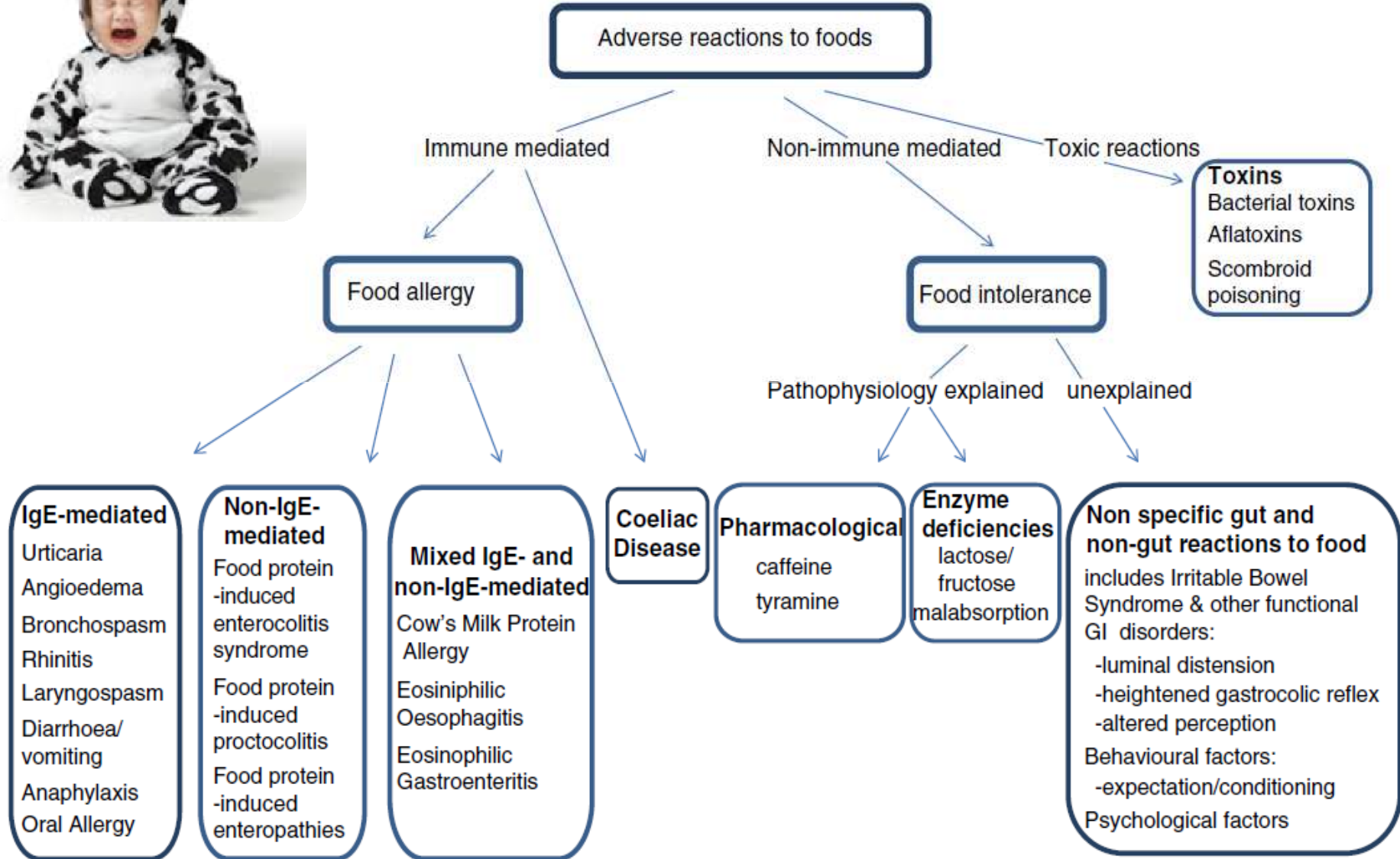
1. Lachmann HJ et al. NEJM. 2009; 360: 2416-2425
2. Schuster C et al. Int J dermatol 2009; 48: 1190-1194
3. Krause K et al. JACI, 2013;132: 751-754
4. Botsios C et al. Scand J Rheumatol 2007;36:236-237

Alergia Alimentaria





Definiciones



Biológicos en AA IgE mediada

- ✘ **Omalizumab:** Ha sido probado solo, para disminuir los síntomas tanto como en combinación con OIT
- ✘ Incrementa la tolerabilidad en pacientes con alergia al maní y APLV. ¹⁻²⁻³⁻⁴
- ✘ Mejora la seguridad en los procedimientos de OIT incrementando el umbral de síntomas(DCPC) ⁵
- ✘ Sin embargo continúa presentándose anafilaxias como efectos adversos en OIT , estudios más grandes se encuentran en realización ⁶

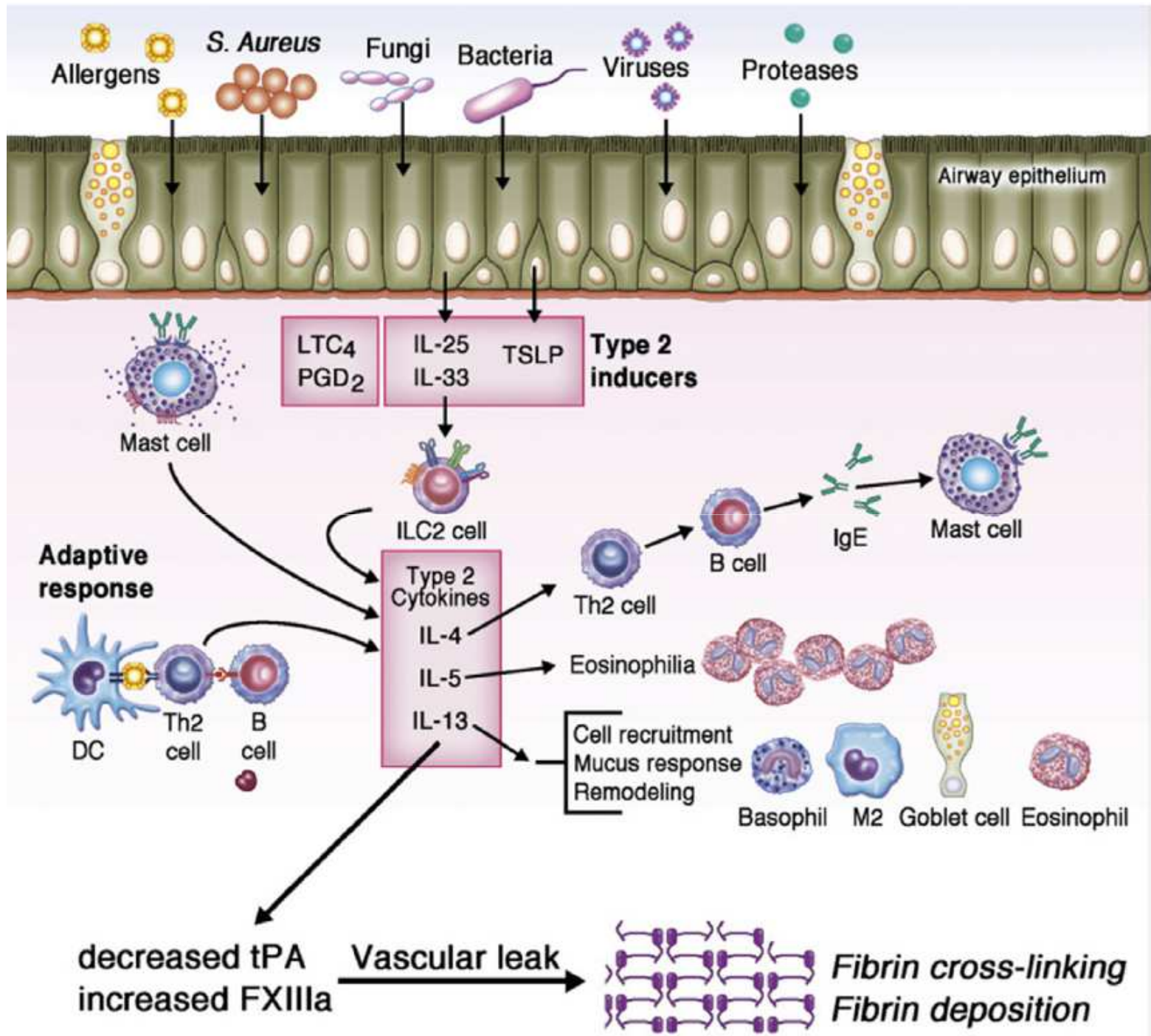
1. Sampson HA et al. JACI, 2011; 127(5):1309-1310
2. Savage JG et al. JACI, 2012;130(5):1123-1129
3. Nadeau KC et al. JACI, 2011;127(6): 1622-1624
4. Schneider LC et al. JACI, 2013; 132(6):1368-1374
5. Wood RA et al. JCAI, 2016;137(4): 1103-1110
6. Pesek RD et al. Curr Allergy Asthma Rep,2016;16(4):28

Biológicos en EoE

- ✘ Solo dos estudios en pediatría , con **mepolizumab¹** y **Reslizumab²**
- ✘ Como la Eosinofilia es la característica fundamental , los Anti IL5 han sido probados
- ✘ Sin embargo no han demostrado producir cambios clínicos ni remisión histológica completa. ³
- ✘ **Omalizumab:** Pocos estudios, una evidencia mejoría de los síntomas ⁴

1. Assa'ad AH et al. Gastroenterology 2011; 141(5): 1593-1604
2. Spergel JM et al. JACI 2012; 129(2):456
3. Otani IM et al. Immunol Allergy Clin N Am. 2017;37:369-396
4. Foughi S et al. JACI, 2007; 120(3): 594-601

Rinosinusitis crónica con poliposis



Corren J.
 Immunol
 Allergy Clin
 N Am.
 2017;37:23
 3-246

- ✘ **Omalizumab:** un trabajo pequeño en pacientes con RSCcP e IgE específica para enterotoxina de *Stafilococco Aureus* mejoró los síntomas y disminuyó el tamaño de los pólipos ¹
- ✘ **Mepolizumab:** trabajo pequeño demostró la reducción del tamaño de los pólipos ²
- ✘ **Dupilumab:** Demostró una significativa mejoría de la RSCcP ³

1. Gevaert P et al. JACI. 2011; 131:110-116
2. Gevaert P et al. JACI. 2011; 128:989-995
3. Bachert C et al. JAMA. 2016;315:469-479

Concluyendo !!!



- ✘ El futuro del tratamiento del asma y otras enfermedades alérgicas involucrará muy probablemente la caracterización de fenotipos y endotipos para determinar el tratamiento adecuado.
- ✘ Con el advenimiento de los biológicos existe una esperanza de que estos pacientes severos tengan opciones alternativas de tratamiento
- ✘ Hoy en día se necesitan mejores métodos para fenotipificar utilizando biomarcadores validados y reproducibles.



GRACIAS

