

Extractos alergénicos de hongos. Inmunoterapia en pacientes sensibilizados

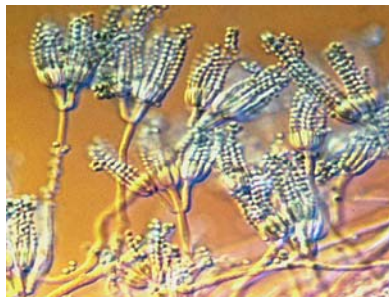
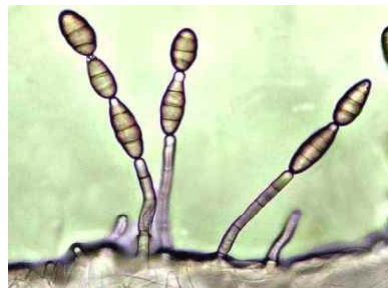
Dr. Jerónimo Carnés

Dpto. de I+D
Laboratorios LETI S.L.

Sesión Clínica Interhospitalaria AlergoMurcia
Murcia 22/01/08

Dr Carnés
Enero 2008

www.alergomurcia.com



Dr Carnés
Enero 2008

www.alergomurcia.com

Alergia a hongos

- Mecanismos inmunológicos mediados por reacciones de hipersensibilidad tipo I, II, III y IV
- Manifestaciones clínicas tipo I:
 - Rinitis alérgica
 - Asma alérgico
 - Dermatitis atópica
- Manifestaciones clínicas tipo II, III y IV:
 - Micosis broncopulmonar alérgica
 - Sinusitis alérgica
 - Neumonitis por hipersensibilidad
 - Micotoxinas

Dr Carnés
Enero 2008

www.alergomurcia.com

Principales alergenos de hongos Ascomicotas

Desconocida	Alt a 1, Cla h 2, Asp f 2, Asp f 4, Asp f 9, Asp f 15, Asp f 16, Asp f 19,
Heat shock protein	Alt a 3, Asp f 12, Pen c 19
Disulfide isomerase	Alt a 4
Ribosomal protein P2	Alt a 5, Cla h 5, Asp f 8, Fus c 1
Enolase	Alt a 6, Cla h 6, Cur I 2, Asp f 12, Pen c 22
YCP4 Protein	Alt a 7, Cla h 7
Mannitol dehydrogenase	Alt a 8, Cla h 8
Aldehyde dehydrogenase	Alt a 10, Cla h 10
Acid ribosomal protein P1	Alt a 12, Cla h 12
Glutathione-S-transferase	Alt a 13
Vacuolar serine protease	Cla c 9, Cla h 9, Asp f 18, Pen ch 18
Serine protease	Cur I 1, Pen ch 13, Pen b 13, Pen c 13, Tri r 4, Epi p 1
Cyclophilin	Asp f 17
Thioredoxin	Asp f 28, Asp f 29, Fus c 2
Mn Superoxide dismutase	Asp f 6,
Alcohol dehydrogenase	Cand a 1
Peroxisomal protein	Cand a 3
Cytochrome c	Cur I 3

Dr Carnés
Enero 2008

www.alergomurcia.com

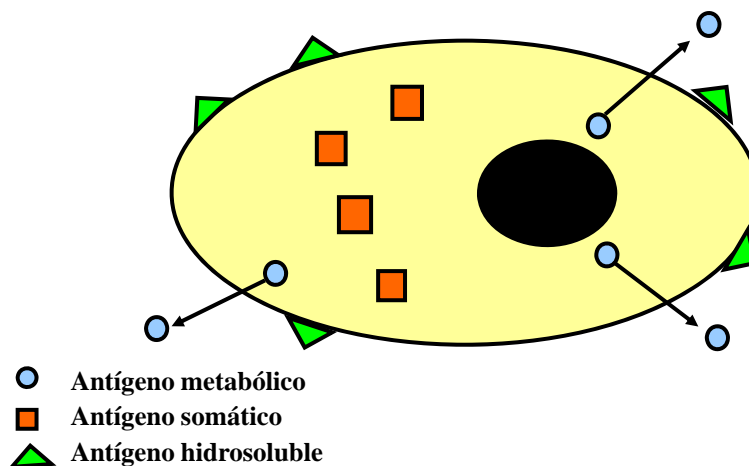
Reactividad cruzada

- Entre hongos.
 - Alergenos comunes con la misma función biológica
- Común entre todas las familias de hongos
 - Serina proteasa vacuolar
 - Proteína de la membrana del peroxisoma
- Entre hongos y otros grupos
 - Enolasa (*Alternaria*, *Cladosporium* y *Dactylis* o *Hevea*)
 - Glutathion-S-Transferasa
- Autoreactividad (hongos y hombre)
 - MnSOD
 - Proteína ribosomal P2

Dr Carnés
Enero 2008

www.alergomurcia.com

Antígenos de hongos



Dr Carnés
Enero 2008

www.alergomurcia.com

Tipos de antígenos en Hongos

→ Antígenos somáticos

- Son intracelulares y corresponden al contenido citoplasmático del microorganismo después de producirse la rotura celular

→ Antígenos metabólicos

- Proceden de los productos extracelulares obtenidos del filtrado del cultivo, en el que se ha desarrollado el hongo

→ Antígenos hidrosolubles

- Tienen su origen en la superficie fúngica de la pared celular

Dr Carnés
Enero 2008

www.alergomurcia.com

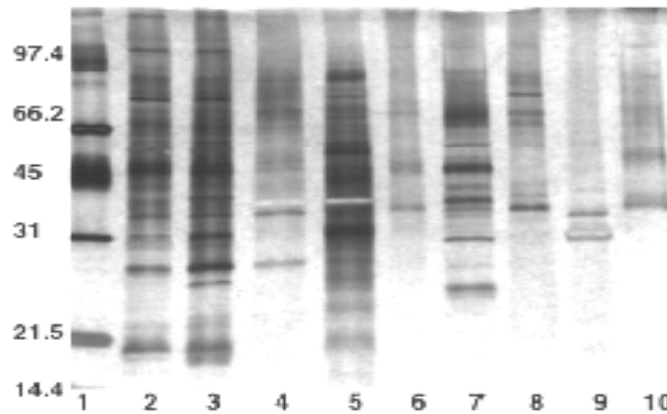
Extractos de hongos

- Hongos son organismos vivos y complejos
- Diferentes estadios y diferentes momentos del ciclo biológico expresan diferentes proteínas
- Heterogeneidad de las proteínas producidas
- Alergenos con características muy diferentes
- Complica la obtención de extractos homogéneos

Dr Carnés
Enero 2008

www.alergomurcia.com

Extractos de *Alternaria alternata* de diferentes proveedores



Líneas: 1.- Estándar; 2 y 3.- Proveedor 1; 4 y 5.- Proveedor 2; 6.- Proveedor 3; 7.- Proveedor 4; 8. Proveedor 5; 9.- Proveedor 6; 10.- Proveedor 7

9

Esch RE. Manufacturing and standardizing fungal allergen products. J Allergy Clin Immunol. 2004 Feb;113(2):210-5.

in

Extractos de *Alternaria alternata* de diferentes proveedores

Proveedor	Peso/vol	Proteína (mg/ml)	Glúcidos (mg/ml)	Alt a1 (µg/ml)	Potencia relativa
1	1:10	0,73	4,27	1,85	1.334
2	1:10	0,19	11,38	2,75	0,246
3	1:10	0,03	17,14	0,04	0,281
4	1:20	0,06	31,3	0,05	0,061
5	1:10	0,15	2,40	0,05	0,581
6	1:5	0,08	33,79	2,04	0,012
7	1:10	0,15	10,96	0,09	0,219

10

Esch RE. Manufacturing and standardizing fungal allergen products. J Allergy Clin Immunol 2004 Feb;113(2):210-5.

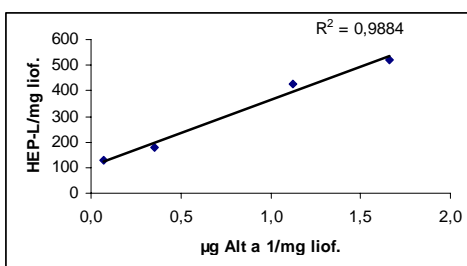
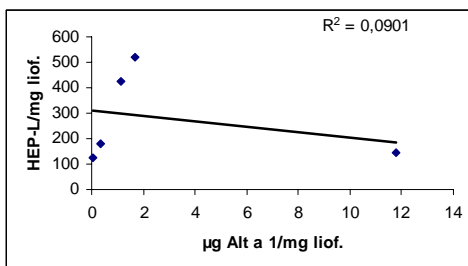
Extractos de *Alternaria alternata* de diferentes proveedores

Cepa	$\mu\text{g Alt a 1/mg liof.}$	HEP-L/mg
Gremec 3057	0.345	
Gremec 2233	0.355	179.9
CBS 603.78	0.070	126.9
CBS 101.13	1.660	521
CBS 103.33	11.80	144
ATCC 116.80	1.127	424.4

Dr Carnés
Enero 2008

www.alergomurcia.com

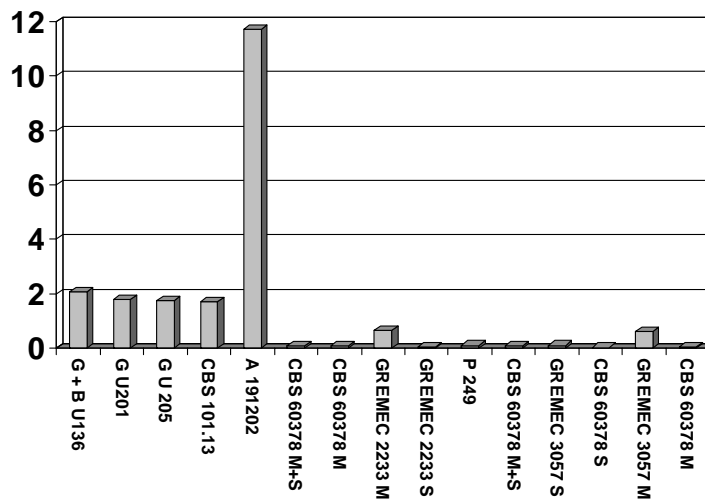
Correlación Potencia biológica-Alergeno mayor



Dr Carnés
Enero 2008

www.alergomurcia.com

Niveles de Alt a 1 en varias cepas



Dr Carnés
Enero 2008

www.alergomurcia.com

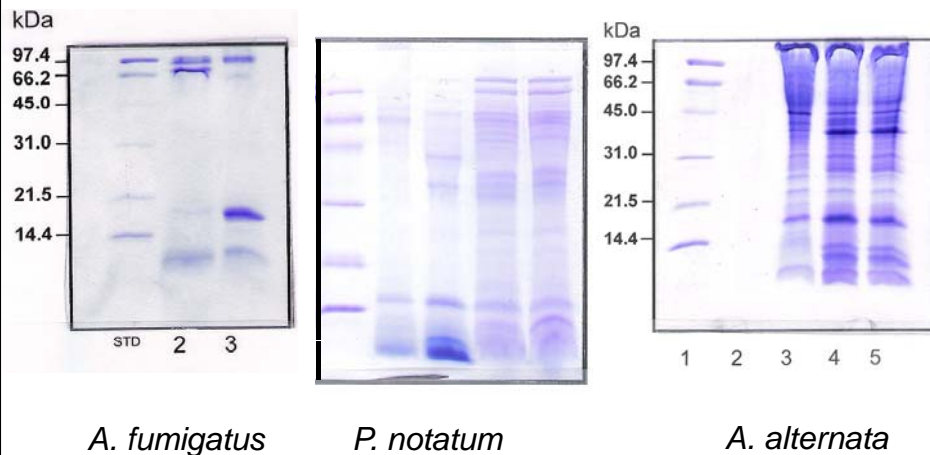
Cultivos en “Botellón”



Dr Carnés
Enero 2008

www.alergomurcia.com

Extractos de Hongos



Dr Carnés
Enero 2008

www.alergomurcia.com

Inmunoterapia con alergenos fúngicos

- Los hongos más alergénicos forman parte de la “flora” atmosférica habitual tanto en forma de alergenos de interior como de exterior
- Es imposible evitar su exposición
- Mayoría de los pacientes presentan sintomatología perenne, más agravada en los meses de verano y otoño
- Variabilidad en la exposición entre regiones, condiciones meteorológicas...

Dr Carnés
Enero 2008

www.alergomurcia.com

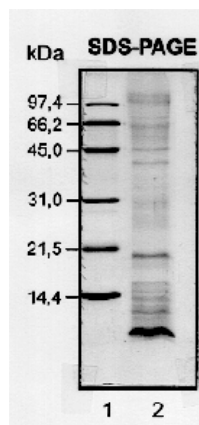
Inmunoterapia con alergen \acute{o} s f \acute{u} ngicos

- Son causantes de trastornos respiratorios al \acute{e} rgicos como rinitis o asma
- La respuesta est \acute{a} mediada por IgE. Demostrado con pruebas *in vivo* e *in vitro*
- Desarrollo de extractos f \acute{u} ngicos, estandarizados y con eficacia cl $\acute{i$ nica
- Diferentes presentaciones para tratamiento

Dr Carn \acute{e} s
Enero 2008

www.alergomurcia.com

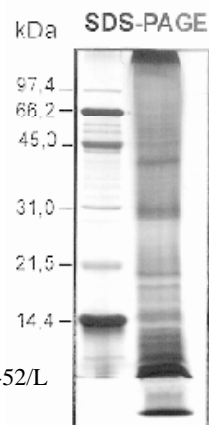
Extracto Cepa Nueva CBS 101.13



1,66 μ g de Alt a 1/mg
de liofilizado

1. Est \acute{a} ndar BioRad Low Range.-
2. *Alternaria alternata* (M+S) U-52/L

Gel A (Coomassie)



Gel B (plata)

Dr Carn \acute{e} s
Enero 2008

www.alergomurcia.com

Extractos fúngicos para inmunoterapia

→ Extractos acuosos

- Administración subcutánea o sublingual
- Elevado número de inyecciones para alcanzar la dosis de mantenimiento
- Riesgos de reacciones adversas (20-40%)

→ Extractos de liberación retardada

- Adsorbidos a diferentes sustancias
- Dosis máximas se alcanzan con menos inyecciones
- Menos riesgos de reacción adversa

Dr Carnés
Enero 2008

www.alergomurcia.com

	Diagnóstico					Tratamiento	
	IDR	PRICK	Provocación			E.H. Retard	TOL
			Bronquial	Conjuntival	Nasal		
<i>Aerobasidium pullulans</i> (<i>Pullularia pullulans</i>)	○	●	○	○	○	●	
<i>Alternaria alternata</i>	○	▲	▲	▲	▲	▲	▲
<i>Aspergillus fumigatus</i>	○	●	○	○	○	●	●
<i>Aspergillus niger</i>	○	●	○	○	○	●	
<i>Botrytis cinerea</i>	○	●	○	○	○	●	
<i>Candida albicans</i>	○	●	○	○	○	●	
<i>Cladosporium herbarum</i>	○	●	●	●	●	●	●
<i>Curvularia lunata</i>	○	●	○	○	○	●	
<i>Fusarium solani</i>	○	●	○	○	○	●	
<i>Helminthosporium halodes</i>	○	●	○	○	○	●	
<i>Merulius lacrymans</i>	○	●	○	○	○	●	
<i>Mucor mucedo</i>	○	●	○	○	○	●	●
<i>Penicillium chrysogenum</i>	○	●	○	○	○	●	●
<i>Penicillium frequentans</i>	○	●	○	○	○	●	
<i>Phoma betae</i>	○	●	○	○	○	●	
<i>Rhizopus nigricans</i>	○	●	○	○	○	●	
<i>Stemphylium botryosum</i>	○	●	○	○	○	●	
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	○	●	○	○	○	●	

▲ Extracto estandarizado biológicamente (HER,mg) ● Extracto valorado en mg/ml ○ consultar al laboratorio la posibilidad de su preparación

20

Pauta de administración TOL

✿ Pauta de Administración



TOL⁺ forte

Dr Carnés
Enero 2008

www.alergomurcia.com

Pauta de administración Retard

	Vial n°	Dosis (ml)		Intervalo (días)
		Pres. 1-2-3	Pres. 1-2-3-4	
0.01 HEPL/m	0 (opcional)	0,5		7
	1	0,1	0,1	7
	>	0,2	0,2	7
	>	0,4	0,4	7
	>	0,8	0,8	7
0.1 HEPL/m	2	0,1	0,1	7
	>	0,2	0,2	7
	>	0,4	0,4	7
	>	0,8	0,8	7
1 HEPL/m	3	0,1	0,1	7
	>	0,2	0,2	7
	>	0,4	0,4	7
	>	0,8	0,8	7
	>	1		7
10 HEPL/m	>	1		30
	>	1		30
	>		0,1	7
	>		0,2	7
	>		0,4	7
	>		0,5	7
	>		0,5	30
	>		0,5	30
	>		0,5	30
	>		0,5	30

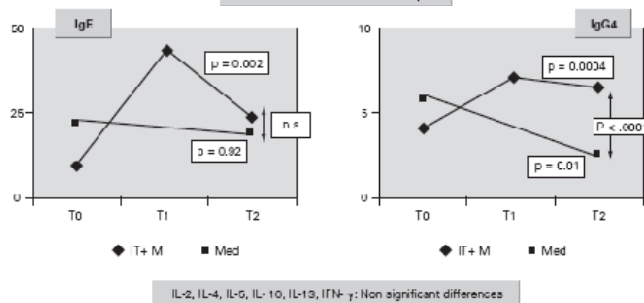
Dr Carnés
Enero 2008

Eficacia y Tolerabilidad

CLINICAL FOLLOW-UP FOR EVALUATION OF THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF AN *ALTERNARIA ALTERNATA* EXTRACT IN CHILDREN

IN VITRO PARAMETERS

T0: Pre-IT T1: Max. dose T2: 1 year



Martínez-Cañavate Burgos A, Valenzuela-Soria A, Rojo-Hernández A. Immunotherapy with *Alternaria alternata*: Present and future. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007 Nov;35(6):259-263.

Dr Carnés
Enero 2008

www.alergomurcia.com

Estudios Doble Ciego Controlado con Placebo

- Horst M. (JACI 1990). *Alternaria alternata*. Reducción significativa en síntomas nasales y medicación. Incremento de IgG específica.
- Dreborg S. (Allergy 1986). *Cladosporium herbarum* en niños. Reducción significativa en medicación y en sensibilidad bronquial y conjuntival.
- Malling HJ. (Clin Exp Allergy 1986). *Cladosporium herbarum* en adultos asmáticos. Mejoría significativa en síntomas.

Dr Carnés
Enero 2008

www.alergomurcia.com

Estudios Doble Ciego Controlado con Placebo

- Tabar AI, Lizaso MT, García BE, Gómez B, Echechipía S, Aldunate MT, Madariaga B, Martínez A. Double-blind, placebo-controlled study of *Alternaria alternata* immunotherapy: Clinical efficacy and safety. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007
- Lizaso MT, Tabar AI, García BE, Gómez B, Algorta J, Asturias JA, Martínez A. Double-blind, placebo-controlled *Alternaria alternata* immunotherapy: *in vivo* and *in vitro* parameters. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007

Dr Carnés
Enero 2008

www.alergomurcia.com

Conclusiones

- Extractos de hongos muestran variaciones importantes en los perfiles antigénico, alérgico y de contenido de alérgeno mayor
- Diferencias significativas entre las mismas cepas
- Extractos optimizados y bien caracterizados
- Importancia y estudio está en aumento
- Pocos estudios clínicos aunque se demuestra su eficacia clínica

Dr Carnés
Enero 2008

www.alergomurcia.com