



Immunologia molecolare

Volume 61, numero 2, ottobre 2014, pagine 163-173

Revisione

Pseudoallergia correlata all'attivazione del complemento: una reazione da stress nel sangue innescata da nanomedicine e prodotti biologici

Janos Szebeni  [Mostra altro](#)  Condividere  Citare<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.06.038> [Ottieni diritti e contenuti](#) 

Punti salienti

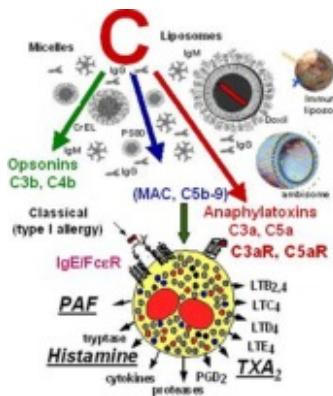
- Fatti sorprendenti sulla rilevanza clinica della pseudoallergia correlata all'attivazione del complemento (CARPA), una reazione di ipersensibilità ai farmaci più moderni.
- Prove dell'attivazione di C attraverso tutti e tre i percorsi e una tetrade di cambiamenti fisiologici nei suini che modellano la reazione umana.
- Descrizione del probabile meccanismo patologico della CARPA che coinvolge molteplici vie di segnalazione ed effettivi con doppio "colpo" iniziale.
- Uno schema di test in vitro e in vivo che consente di valutare il potenziale CARPAgenico dei farmaci.
- Proposta di una notevole analogia tra la classica reazione da stress e CARPA.

Astratto

L'iniezione endovenosa di una varietà di farmaci potenziati da nanotecnologie (liposomiali, micellari, coniugati a polimeri) e a base proteica (anticorpi, enzimi) può causare reazioni di ipersensibilità (HSR), note anche come reazioni da infusione, o reazioni anafilattoidi. Il meccanismo molecolare dei sintomi allergici da lievi a gravi può variare da caso a caso ed è per lo più sconosciuto; tuttavia, in molti casi una causa principale, o fattore contribuente, è l'attivazione del sistema del complemento (C). La rilevanza clinica delle HSR correlate all'attivazione del C, una pseudoallergia non IgE-mediata (CARPA), risiede nella sua imprevedibilità e nell'occasionale esito letale. Di conseguenza, esiste un'esigenza medica non soddisfatta di sviluppare test di laboratorio e modelli animali che quantifichino la CARPA. Questa revisione fornisce informazioni di base sulla CARPA: una breve storia, problemi di nomenclatura, incidenza, classificazione dei farmaci reattogeni e dei sintomi, e i meccanismi di attivazione del C attraverso diverse vie. Si sottolinea che il rilascio di mastociti indotto da anafilotoxina potrebbe non spiegare completamente le gravi reazioni; anche un "secondo colpo" sulle cellule che mediano l'allergia potrebbe contribuire. Nell'affrontare la crescente richiesta di test CARPA, la revisione valuta i test e i modelli animali disponibili e propone un possibile algoritmo per lo screening di farmaci reattogeni e pazienti ipersensibili. Infine, viene proposta un'analogia tra CARPA e la classica reazione da stress, suggerendo che CARPA rappresenti una reazione da "stress ematico", una lotta sistemica dell'organismo contro agenti biologici e chimici dannosi attraverso l'asse anafilotoxina/mastociti/sistema circolatorio, in analogia alla lotta dell'organismo contro lo stress fisico ed emotivo attraverso l'asse ipotalamo/ipofisi/surrene. In entrambi i casi, la

risposta a un'ampia varietà di effetti nocivi viene incanalata in un modello uniforme di cambiamenti fisiologici.

Abstract grafico



[Scarica: Scarica l'immagine ad alta risoluzione \(134 KB\)](#)

[Scarica: Scarica l'immagine a grandezza naturale](#)

Introduzione

Nell'ampio elenco di patologie che coinvolgono un'attivazione anomala del complemento (C), le reazioni avverse ai farmaci (ADR) mediate da C rappresentano un campo relativamente trascurato nella ricerca sul C. Ciò è in contrasto con la rilevanza clinica del fenomeno, considerando l'elevata percentuale stimata (>77%) di reazioni non medicate da IgE tra tutte le reazioni di ipersensibilità (HSR) ai farmaci (Demoly et al., 1999). Queste reazioni pseudoallergiche colpiscono, secondo diverse statistiche, fino a 500 mila pazienti ogni anno negli Stati Uniti (Lazarou et al., 1998, Adkinson et al., 2002). La pseudoallergia può avere diversi meccanismi (tra cui la stimolazione intracellulare diretta dei mastociti, l'iperosmosi, l'esercizio fisico) e l'esatta percentuale di CARPA all'interno della pseudoallergia non è nota; una frazione anche molto inferiore al 77% (su 500.000 pazienti) implica comunque una malattia acuta mediata da C nell'ordine di decine di migliaia negli Stati Uniti, o proporzionalmente inferiore in altri Paesi. Per questo motivo, sebbene la CARPA non sia un argomento di grande interesse in complementologia clinica, il numero di pazienti che ne sono affetti potrebbe essere maggiore, o almeno paragonabile a quello di molte altre patologie in cui l'attivazione del C è di primaria importanza.

Le reazioni di ipersensibilità non solo causano un carico fisico e psichico a pazienti e professionisti, ma rappresentano anche un notevole onere logistico e finanziario per il sistema sanitario. Una stima a questo proposito indica fino a 1 miliardo di dollari all'anno come costo delle HSR in regime di ricovero e ambulatoriale negli Stati Uniti (Adkinson et al., 2002). Inoltre, le HSR imprevedibili stanno diventando una preoccupazione importante per le aziende farmaceutiche, poiché le agenzie regolatorie sottolineano sempre più la necessità

di nuovi test di tossicità non standard che consentano di prevedere le conseguenze immunitarie avverse dei nanomedicinali e di altri farmaci "d'avanguardia". Un esempio recente è la raccomandazione del Comitato per i Medicinali per Uso Umano dell'Agenzia Europea per i Medicinali di "utilizzare test di reattogenicità immunitaria in vitro e in vivo, come i test del complemento (e/o di attivazione di macrofagi/basofili) e il test per CARPA" nel caso di prodotti liposomal (generici) (Agenzia Europea per i Medicinali, 2013). In precedenza anche la Federal Drug Administration (FDA) statunitense aveva espresso la necessità di effettuare test C in vitro e in vivo per garantire l'assenza di rischi significativi per le HSR (Hastings, 2002).

L'obiettivo di questa revisione era quello di riassumere le informazioni di base sulla CARPA, fornendo un aggiornamento sui più recenti progressi in questo campo. In conclusione, viene proposta una nuova teoria che analizza il fenomeno da una nuova prospettiva, rappresentando l'equivalente immunitario della celebre teoria dello stress (Selye, 1955, McQuillan, 2008).

Accesso tramite la tua organizzazione

Verifica l'accesso al testo completo effettuando l'accesso tramite la tua organizzazione.

[Accedi tramite la tua organizzazione](#)

Frammenti di sezione

Contesto storico

Lo studio dell'attivazione di C come causa di HSR affonda le sue radici nei lavori di Hugli et al. degli anni '80 e '90, in cui descrissero le strutture e le funzioni delle anafilotoxine, principalmente C3a e C5a, e ne chiarirono il ruolo in alcune patologie (Hugli, 1984, Marceau et al., 1987, Mousli et al., 1992). Da questi studi seminali abbiamo appreso che C3a e C5a sono regolatori a basso peso molecolare straordinariamente efficienti della funzione degli organi cardiovascolari e autonomi, e che il loro ...

Nomenclatura

Un problema nel campo delle CARPA è la mancanza di una nomenclatura coerente. Pertanto, le reazioni allergiche da farmaci (HSR) sono anche chiamate allergia ai farmaci, ma i termini reazione da infusione, reazione anafilattica, reazione anafilattoide, HSR idiosincratica o non immune sono spesso usati come sinonimi per indicare le reazioni rapide e inaspettate. Il termine raccomandato dal Comitato di Revisione della Nomenclatura dell'Organizzazione

Mondiale delle Allergie, "HSR non allergica" (Johansson et al., 2003), appare contraddittorio, poiché allergia e ipersensibilità sono ...

Farmaci che causano CARPA

La Tabella 1 elenca i farmaci CARPAgenici più noti, classificati in base alla struttura chimica. È opportuno notare che i farmaci liposomiali e gli anticorpi, sebbene le reazioni che causano non siano chiaramente IgE-mediate, non sono ancora voci standard in vari elenchi di farmaci pseudoallergenici, in parte perché la loro reattogenicità è emersa solo negli ultimi dieci anni circa, il che non ha lasciato tempo sufficiente per l'attenzione sulla loro classificazione. ...

Sintomi, classificazione e approcci attuali per prevenire la CARPA

La Tabella 2 mostra i sintomi della pseudoallergia (e, quindi, della CARPA), classificati in base agli apparati coinvolti. Sono coinvolti la maggior parte dei principali apparati e la maggior parte dei sintomi è tipica dell'allergia, sebbene nella pseudoallergia si manifestino solitamente alla prima esposizione e la loro intensità diminuisca, anziché aumentare, con l'esposizione ripetuta. Nonostante quest'ultima differenza nella cinetica, la classificazione della pseudoallergia e della vera allergia nei gruppi "Grado I-IV" è simile e si basa sugli organi coinvolti. ...

Attivazione del complemento da parte di farmaci reattogeni in vitro

L'attivazione del complemento come possibile causa di HSR è stata riconosciuta da tempo nel caso di reazioni causate da mezzi di contrasto radiologici (Merk e Goerz, 1983), analgesici (aspirina, farmaci pirazolonici) e anestetici (Althesin) (Radford et al., 1982). La recente "rinascita" del concetto è il risultato dei tentativi di comprendere la causa sottostante le HSR a due moderni farmaci antitumorali, Taxol (Szebeni et al., 2000a, Szebeni et al., 2000b, Szebeni et al., 2000c, Chanan-Khan et al., 2003) e ...

Manifestazioni di CARPA negli animali

A causa della specificità specifica e individuale delle risposte immunitarie ad antigeni e allergeni, l'uso di modelli animali nello studio dell'immunogenicità dei farmaci è molto limitato (Brinks et al., 2011). Tuttavia, questo non vale per il CARPA, poiché la risposta C agli antigeni estranei è un processo filogeneticamente antico e altamente conservato, che si verifica in molte specie animali. Tuttavia, come discusso in dettaglio in una precedente revisione, diversi animali mostrano una diversa sensibilità ai farmaci CARPAgenici (Szebeni et al. ...

La catena delle attivazioni molecolari e cellulari

Considerando insieme il decorso temporale e i sintomi della CARPA con i ben noti effetti delle anafilotoxine sulle cellule del sangue (*che causano attivazione di globuli bianchi e piastrine con successiva aggregazione, formazione di leucotrombo e microembolia polmonare*) e sulle cellule secretorie mediatici dell'allergia (*mastociti, basofili e macrofagi tissutali*), inducono la secrezione di numerosi mediatori infiammatori vasoattivi altamente efficaci (" *allergomedine* "), che poi attivano le cellule effettive autonome (*cellule endoteliali, cellule lisce*)

Test CARPA

Considerata la crescente attenzione rivolta al CARPA da parte delle autorità regolatorie dei farmaci (Hastings, 2002; FDA, 2013), lo sviluppo di test standard e validati in vitro e in vivo per la quantificazione e la predizione del CARPA rappresenta un obiettivo importante nella tossicologia sperimentale. I test C sono elencati tra i test di emocompatibilità richiesti dalle agenzie regolatorie per l'approvazione di dispositivi medici (ad esempio, protesi endovascolari, shunt, anelli, patch, valvole cardiache, pompe a palloncino, stent, pacemaker, ...

CARPA come meccanismo di difesa omeostatico che combatte lo "stress sanguigno"

Gli studi condotti su suini, cani e ratti, in cui abbiamo testato la reattogenicità di un gran numero di farmaci, vettori di farmaci e altre nanoparticelle fino ad oggi, nel corso di 20 anni (Szebeni et al., 1994), hanno portato alla conclusione che la tetrade CARPA è essenzialmente la stessa in tutti gli animali, con ovviamente le caratteristiche specifiche delle specie e le variazioni individuali discusse in precedenza. Le reazioni di Doxil e AmBisome mostrate nelle Fig. 1, Fig. 2, Fig. 3 per i suini, in cui il PAP aumenta e il SAP aumenta o diminuisce entro 2-5 ...

Osservazioni conclusive

I messaggi principali di questa revisione, ovvero che i farmaci moderni, persino i nanomedicinali e i farmaci biologici più avanzati, possono causare reazioni avverse gravi, occasionalmente letali, tramite l'attivazione del C, e che questo fenomeno (CARPA) rappresenta un problema di salute pubblica irrisolto, offrono nuove prospettive alla ricerca di base sull'attivazione del C e sugli effetti dell'anafilotoxina in vivo. I progressi in questo campo offrono nuove speranze a pazienti e medici per prevenire le HSR e alle autorità di regolamentazione dei farmaci per soddisfare meglio le loro esigenze. ...

Divulgazione del conflitto di interessi

L'autore è co-fondatore e CEO di SeroScience Ltd, un'impresa ungherese di ricerca su contratto nel campo della tossicologia immunitaria. ...

Ringraziamenti

L'autore ringrazia per il supporto finanziario l' Agenzia nazionale di sviluppo dell'Ungheria (TECH-08-D1-2008-0030 "NANOMEDI"); e i progetti UE FP7-NMP-2012-LARGE-6-309820 (NanoAthero); FP7-NMP-2012-LARGE-6-310337 (CosmoPhos); NMP.2011.1.2-2 (TransInt); FP-7-HEALTH-2013-Innovation-1 (2013) (602923-2) (TheraGlio) e il supporto al Centro di ricerca e formazione sulla nanomedicina presso l'Università Semmelweis da parte di Gedeon Richter NyRT. ...

[Articoli di numeri speciali](#) [Articoli consigliati](#)

Riferimenti (81)

NFJ Adkinson *et al.*

Rapporto della task force: future esigenze di ricerca per la prevenzione e la gestione delle reazioni di ipersensibilità ai farmaci immunomediate

J. Allergologia Clinica Immunol. (2002)

AJ Bradley *e altri*

Il legame di C1q ai liposomi è dipendente dalla carica superficiale ed è inibito dai peptidi costituiti dai residui 14–26 della catena C1qA umana in modo indipendente dalla sequenza

Biochimica, Bifisica, Acta (1999)

A. Chanan-Khan *et al.*

Attivazione del complemento dopo la prima esposizione alla doxorubicina liposomiale pegilata (Doxil): possibile ruolo nelle reazioni di ipersensibilità

Ann. Oncologa (2003)

J. Descotes *et al.*

La classificazione di Gell e Coombs: è ancora valida?

Tossicologia (2001)

PA Greenberger

Reazioni ai mezzi di contrasto

J. Allergologia. Clinica. Immunol. (1984)

I. Hamad *et al.*

Il poli(etilenglicole) attiva il complemento nel siero umano attraverso percorsi alternativi e lectinici: una causa plausibile per l'anafilassi

Mol. Immunol. (2008)

I. Hamad *et al.*

L'attivazione del complemento mediante nanotubi di carbonio a parete singola peggilati è indipendente dal turnover di C1q e del percorso alternativo

Mol. Immunol. (2008)

I. Hamad *et al.*

I poli(etilenglicole) generano prodotti di attivazione del complemento nel siero umano attraverso un aumento del turnover del percorso alternativo e un processo dipendente da MASP-2

Mol. Immunol. (2008)

KL Hastings

Implicazioni delle nuove linee guida immunotossicologiche FDA/CDER per i farmaci

Int. Immunofarmaco (2002)

SW Jun *et al.*

Sovraespressione dei recettori dell'anafilottossina, del recettore dell'anafilottossina 3a del complemento e del recettore dell'anafilottossina 5a del complemento, nella mucosa nasale di pazienti con rinite allergica persistente lieve e grave

J. Allergologia Clinica Immunol. (2008)

EC Lasser *et al.*

Reattori per materiale di contrasto e complemento

J. Allergologia Clinica Immunol. (1979)

F. Marceau *e altri*

Effetti delle anafilottossine sulla circolazione

Immunofarmacologia (1987)

O. Merkel *e altri*

Attivazione del complemento in vitro e in vivo ed effetti anafilattici correlati associati ai copolimeri a blocchi di polietilenimmina e polietilenimmina-innesto-poli(etilenglicole)

Biomateriali (2011)

G. Milosevits *et al.*

Analisi citofluorimetrica delle strutture sopravescicolari nei liposomi pegilati contenenti doxorubicina

Chimica, Fisica, Lipidi (2012)

SM Moghimi *et al.*

Cascata di attivazione del complemento innescata da nanomedicine ingegnerizzate con PEG-PL e nanotubi di carbonio: le sfide future

J. Rilascio controllato (2010)

SM Moghimi *et al.*

Liposomi stealth e nanoparticelle a lunga circolazione: problemi critici nella farmacocinetica, nell'opsonizzazione e nelle proprietà di legame proteico

Prog. Lipid Res. (2003)

F. Muggia *et al.*

Dati di fase III su Caelyx(R) nel cancro ovarico

Eur. J. Cancer (2001)

F. Roerdink *e altri*

Effetti dei lipidi caricati negativamente sulla fagocitosi dei liposomi opsonizzati dal complemento

Biochimica, Biofisica, Acta (1983)

J. Senior *e altri*

Influenza dell'idrofilia superficiale dei liposomi sulla loro interazione con le proteine plasmatiche e sulla loro eliminazione dalla circolazione: studi con vescicole rivestite di polietilenglicole

Biochimica, Biofisica, Acta (1991)

J. Szebeni *et al.*

Formazione di particelle attivatrici del complemento in soluzioni acquose di taxolo: possibile ruolo nelle reazioni di ipersensibilità

Tirocinante in immunofarmacia. (2001)

J. Szebeni *et al.*

L'interazione dei liposomi con il sistema del complemento: saggi in vitro e in vivo

Metodi Enzimol. (2003)

J. Szebeni *et al.*

Un modello suino di reazioni di infusione mediate dal complemento ai nanosistemi trasportatori di farmaci e ad altri medicinali

Avv. Rev. Somministrazione Farmaci (2012)

J. Szebeni *et al.*

Attivazione del complemento indotta dai liposomi e relativa sofferenza cardiopolmonare nei suini: fattori che promuovono la reattogenicità di Doxil e

AmBisome

Nanomedicina NBM (2012)

J. Szebeni *et al.*

Prevenzione delle reazioni all'infusione di doxorubicina liposomiale peghilata tramite induzione di tachifilassi da parte di vescicole placebo: un modello suino

J. Rilascio controllato (2012)

J. Szebeni *et al.*

Attivazione del complemento da parte di liposomi terapeutici e altri prodotti terapeutici a base di eccipienti lipidici: previsione e prevenzione

Avv. Rev. Somministrazione Farmaci (2011)

J. Szebeni *et al.*

Attivazione del complemento nei ratti da parte di liposomi ed emoglobina incapsulata in liposomi: evidenza di anticorpi anti-lipidi e attivazione di percorsi alternativi

Biochimica. Biofisica. Ricerca. Comune. (1994)

Z. Weiszhár *et al.*

Attivazione del complemento mediante tensioattivi farmaceutici polietossilati: Cremophor-EL, Tween-80 e Tween-20

Eur. J. Pharm. (2012)

RA Wetsel

Struttura, funzione ed espressione cellulare dei recettori anafilotossinici del complemento

Curr. Opinione Immunol. (1995)

CR Alving *et al.*

Legame degli anticorpi e fissazione del complemento mediante una membrana modello liposomiale

Biochimica (1969)

Istituto nazionale americano per gli standard

Valutazione biologica dei dispositivi medici – Parte 4: Selezione dei test per l'interazione con il sangue

ANSI/AAMI/ISO 10993-4:2002/(R)(Marzo 2009)

V. Brinks *et al.*

Immunogenicità delle proteine terapeutiche: l'uso di modelli animali

Ricerca farmaceutica (2011)

A. Chonn *et al.*

Il ruolo della carica superficiale nell'attivazione delle vie classiche e alternative del complemento da parte dei liposomi

J. Immunol. (1991)

P. Demoly *et al.*

Capacità predittiva del rilascio di istamina per la diagnosi di allergia ai farmaci
Allergia (1999)

L. Dézsi *e altri*

Caratteristiche della pseudoallergia correlata all'attivazione del complemento ai liposomi con diversa carica superficiale e PEGilazione: confronto delle risposte suine e di ratto

J. Rilascio controllato (2014)

Agenzia europea per i medicinali

Documento di riflessione sui requisiti dei dati per i prodotti liposomiali per via endovenosa sviluppati con riferimento a un prodotto liposomiale innovativo
EMA/CHMP/806058/2009/Rev. 02(febbraio 2013)

AA Gabizon *et al.*

RP Garay *et al.*

Anticorpi contro il polietilenglicole in soggetti sani e in pazienti trattati con agenti coniugati con PEG

Opinione di esperti sulla somministrazione di farmaci (2012)

PGH Gell *et al.*

Classificazione delle reazioni allergiche alla malattia sottostante
(1963)

I. Hamad *et al.*

Un'architettura polimerica distinta media il passaggio dei percorsi di attivazione del complemento all'interfaccia nanosfera-siero: implicazioni per l'ingegneria delle nanoparticelle stealth

ACS Nano (2010)

TE Hugli

Struttura e funzione delle anafilotoxine

Seminario primaverile. Immunopatologico. (1984)

Ulteriori riferimenti sono disponibili nella versione integrale del testo di questo articolo.

Citato da (328)

Anticorpi anti-PEG: proprietà, formazione, test e ruolo nelle reazioni immunitarie avverse ai nano-biofarmaci PEGilati

2020, recensioni sulla somministrazione avanzata di farmaci

[Mostra abstract](#) ▾

Nanoparticelle lipidiche per la somministrazione di acidi nucleici: prospettive attuali

2020, recensioni sulla somministrazione avanzata di farmaci

[Mostra abstract](#) ▾

Una nuova serie di aminoacidi lipidici per la somministrazione di mRNA: miglioramento della fuga endosomiale e farmacologia e sicurezza sostenute nei primati non umani

2018, Terapia molecolare

[Mostra abstract](#) ▾

Sistemi di nanoparticelle lipidiche per abilitare le terapie geniche

2017, Terapia molecolare

[Mostra abstract](#) ▾

Nanoparticelle lipidiche per la somministrazione di mRNA ↗

2021, Nature Reviews Materials

Comprensione meccanicistica della formazione della corona proteica in vivo sulle nanoparticelle polimeriche e impatto sulla farmacocinetica ↗

2017, Nature Communications



[Visualizza tutti gli articoli citati su Scopus](#) ↗

☆ Questo articolo appartiene a SI: XXV ICW Rio 2014.

[Visualizza il testo completo](#)

Copyright © 2014 Elsevier Ltd. Tutti i diritti riservati.



Tutti i contenuti di questo sito: Copyright © 2025 Elsevier BV, i suoi licenziatari e collaboratori. Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli relativi al text e data mining, all'addestramento dell'intelligenza artificiale e a tecnologie simili. Per tutti i contenuti ad accesso aperto, si applicano i termini di licenza pertinenti.

