



Regulação da síntese de IgE

Regulation of IgE synthesis

Alexsandro F. Zavadniak¹, Nelson A. Rosário²

Resumo

Os anticorpos da classe IgE estão associados às doenças atópicas, principalmente a rinite alérgica, asma e dermatite atópica, mas também estão relacionados aos mecanismos de defesa imunológica contra parasitas. A regulação da síntese de IgE é fundamental para o estudo da prevenção e tratamento das doenças alérgicas.

O mecanismo de troca de classe (*switch*) é o principal mecanismo regulatório da síntese de IgE. A via clássica ou dependente de células T está relacionada à IL-4, IL-13 ou ambas durante a ligação de CD40 com o ligante de CD40; a via alternativa, por sua vez, não requer a interação com células T, mas necessita da presença de IL-4. A troca de classe é ainda regulada negativamente por outros mecanismos.

O tratamento das doenças mediadas por IgE envolve estes mecanismos relacionados à troca de classe, inclui produtos que reduzem os níveis de IgE e diminuem portanto, a inflamação alérgica.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(2):65-72 IgE, regulação de IgE, síntese de IgE.

Abstract

IgE antibody is associated with atopic disease, namely allergic rhinitis, asthma and atopic dermatitis but also involved in normal host immune response against parasitic infection. The regulation of IgE antibody development is central to the study of the prevention or treatment of atopic disease.

The major regulatory step in IgE synthesis is the regulation of IgE class-switch recombination. The classical or T cell-dependent pathway of IgE synthesis involves the presence of IL-4, IL-13 or both during ligation of the CD40-CD40 ligand; in contrast, the alternative pathway does not require T-cell interaction but does require the presence of IL-4. IgE class switching is negatively regulated by several mechanisms.

Current and novel therapies to prevent IgE mediated disease take advantage of those specific mechanisms required for IgE class switching, including development of drugs that reduce IgE levels, thereby reducing allergic inflammation.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(2):65-72 IgE, IgE regulation, IgE synthesis

1. Especialista em Alergia e Mestre em Pediatria, Universidade Federal do Paraná
2. Professor Titular de Pediatria e Coordenador do Curso de Especialização em Alergia Pediátrica, Universidade Federal do Paraná.

Artigo submetido em 28.12.2004, aceito em 15.03.2005

Introdução

A imunoglobulina E (IgE) está normalmente presente em níveis muito baixos no plasma e é produzida por plasmócitos nos tecidos linfóides associados à mucosa. Aproximadamente 50% da IgE total está no compartimento intravascular, e sua meia-vida é de um a cinco dias no sangue periférico. A concentração de IgE sérica é a menor dentre as cinco classes ou isotipos de imunoglobulinas humanas (0-0,0001 g/L, correspondente a 0,004% das imunoglobulinas séricas) e depende da idade do indivíduo. O nível de IgE é baixo no cordão umbilical (<4,8 ng/dL) e aumenta com a idade até os 10 a 15 anos de vida, com diminuição da segunda à oitava décadas. Aqueles com predisposição a alergias demonstram um aumento precoce e mais pronunciado da IgE¹.

Pacientes alérgicos apresentam níveis séricos elevados de IgE total e específica a antígenos que ativam estas doenças. A maioria da IgE produzida está ligada no receptor de alta afinidade, FcεR1, em mastócitos e basófilos. A ligação cruzada da IgE nos mastócitos por antígenos específicos resulta na liberação local de mediadores inflamatórios,

enzimas e citocinas que promovem as manifestações clínicas da atopia².

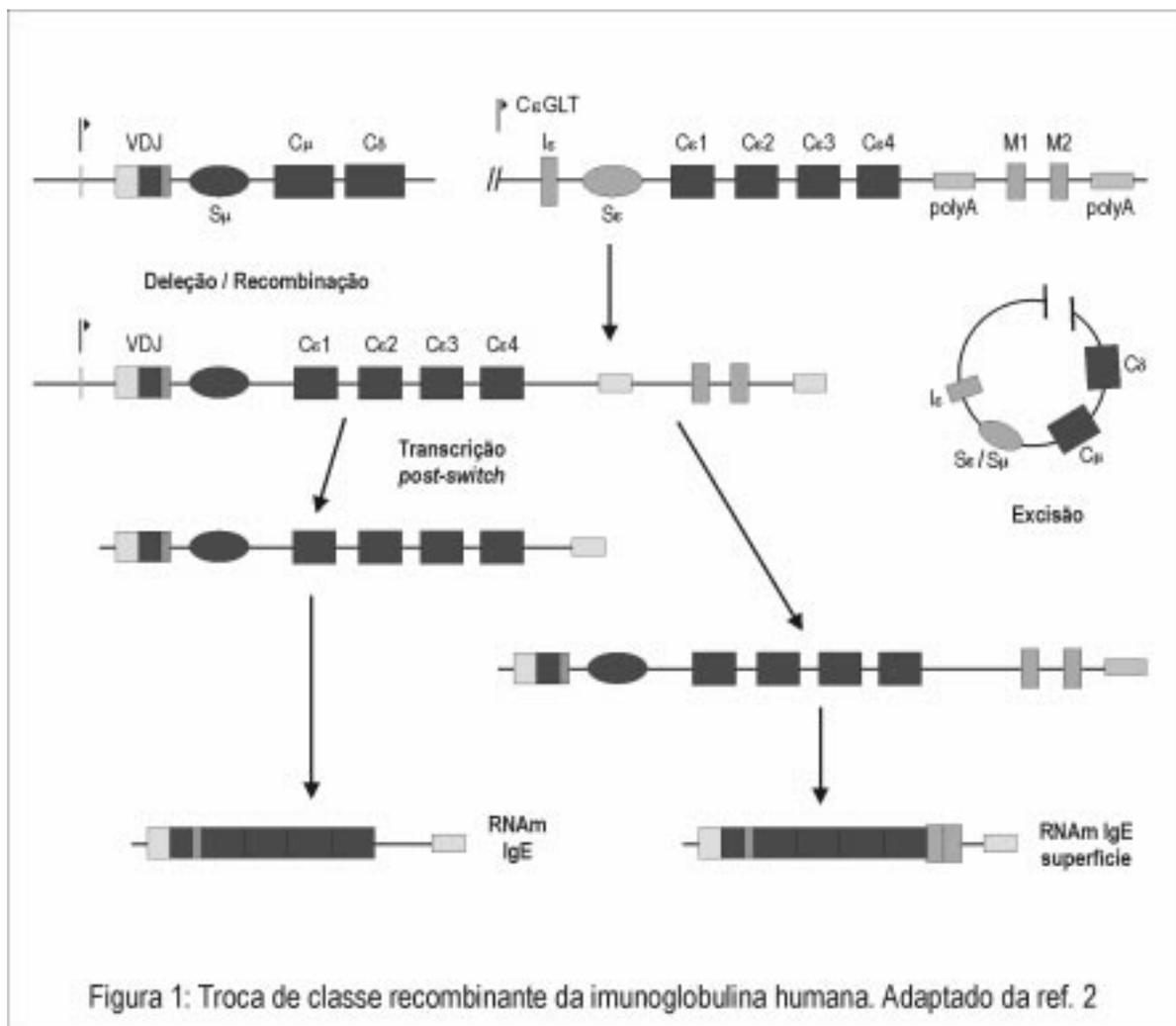
O receptor de baixa afinidade de IgE, CD23 ou FcεRII, é expresso por várias células do sistema imunológico, incluindo células B. A IgE ligada ao CD23 facilita a captação do alérgeno pelas células B, o que aumenta a apresentação às células T e conseqüentemente as respostas imunológicas secundárias².

Os níveis de IgE estão também aumentados nas doenças parasitárias, além de doenças genéticas que afetam o sistema imunológico (ex. síndrome de Wiskott Aldrich, síndrome de hiper IgE). Mesmo nestas condições, no entanto, os níveis de IgE permanecem muito inferiores aos de IgG, o que sugere que a síntese de IgE sofre regulação muito precisa^{1,2}.

Compreender esta regulação da produção de IgE é fundamental para o estudo da prevenção e tratamento das doenças alérgicas. Diversas formas de tratamento têm sido desenvolvidas a partir do conhecimento dos mecanismos específicos para a produção de IgE. Nesta revisão serão apresentados aspectos da regulação da produção de IgE e as possíveis implicações destes conhecimentos nas estratégias de prevenção e tratamento das doenças alérgicas.

Mecanismos de troca de classe (*Class switch recombination*)

Duas etapas de excisão e ligação do DNA são necessárias para a síntese do gene funcional de IgE, e a primeira destas ocorre durante o estágio celular pré-B³. (figura 1)



O locus para cadeia pesada de imunoglobulina contém *clusters* de segmentos de genes variáveis de cadeia pesada (VH), de diversidade (DH) e juncionais (JH) que sofrem rearranjo durante o desenvolvimento das células B. Este processo resulta na reunião de um exon VDJ completo que codifica um domínio de ligação a antígeno VH (*antigen binding VH domain*) capaz de produzir cadeias pesadas μ intactas. Após o rearranjo das cadeias leves, as células B podem produzir anticorpos IgM intactos².

A produção de outras classes de imunoglobulinas com a especificidade antigênica original requer uma segunda etapa de excisão adicional e um processo de reparo, denominado troca recombinante de classe (*class switch recombination, CSR*). Este processo permite que células B apropriadamente estimuladas alterem a classe de anticorpos que produzem enquanto mantêm a especificidade antigênica. Esta etapa envolve a troca precisamente regulada e irreversível dos *CH cassettes* das várias classes para a construção de diferentes cadeias pesadas^{2,3}.

Para troca de classe IgE, este processo envolve a excisão de um largo fragmento de DNA genômico transportado da classe de troca S μ para a sequência S ϵ . A ligação das sequências VDJ ao locus C ϵ origina um gene de cadeia pesada ϵ e uma célula B capaz de produzir anticorpos IgE intactos. Os locais da ligação das isoformas RNA com os exons M1 e M2 codificam a IgE da membrana^{2,3}.

O ponto crítico da ativação induzida pela citidina deaminase (AID) na troca recombinante de classe foi estabele-

cida com a observação que a troca é gravemente afetada em camundongos AID^{-/-} e em pacientes com síndrome da hiper IgM autossômica recessiva a mutações no gene AID⁴.

Regulação da síntese de IgE

A IL-4 e a IL-13 são citocinas tipo Th2 que direcionam respostas imunológicas para o desenvolvimento da inflamação alérgica e aumento da produção de IgE. A IL-5 e a IL-6 podem potencializar a síntese de IgE dependente de IL-4.

Citocinas Th1 geralmente se opõem à resposta Th2 e incluem IL-2, TNF α e interferon γ . O interferon γ inibe a síntese de IgE dependente de IL-4 *in vitro*, e sua produção é induzida por IL-12 e/ou IL-18. Parece que IL-4 e IL-13 são necessárias, mas não suficientes, para a produção de IgE.

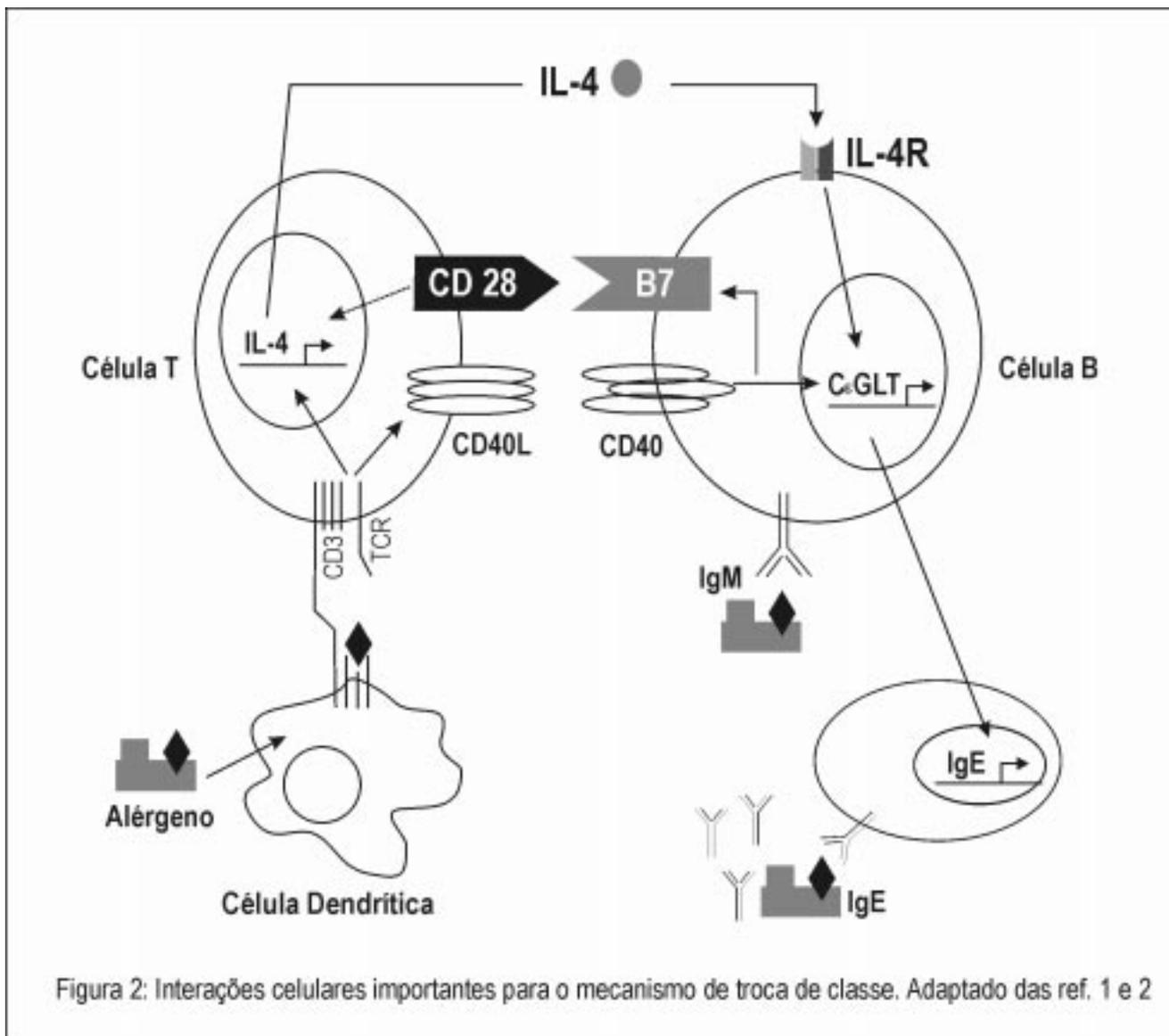
A via clássica para síntese de IgE envolve IL-4, IL-13 e CD40. Citocinas específicas e sinalizadores celulares de superfície (p ex, apresentados pelo receptor de CD40), contribuem na regulação da troca de classe (*isotype switching*) nas células B. Os níveis de regulação comuns para mudanças de todas as classes (isotipos) envolvem a indução da transcrição C ϵ *germline* e a regulação da indução de AID.

Indução da transcrição C ϵ *germline*

Para a síntese de IgE, são necessárias duas etapas de sinalização. A primeira é determinada pelas IL-4 e IL-13, que ativam a transcrição em um locus específico de imuno-

globulina. O segundo sinal é determinado pela ligação de CD40 nas células B, que por sua vez ativa a troca recom-

binante de classe. Ambos os sinais são apresentados às células B pelas células T^{3,5} (figura 2).



O processo se inicia quando um alérgeno liga-se à IgM específica na célula B, que então processa o alérgeno. Quando a célula B, por sua vez, apresenta fragmentos deste alérgeno no contexto de moléculas MHC classe II ao receptor de célula T-complexo CD3 em uma célula Th2, a célula T rapidamente expressa IL-4 e o ligante de CD40 (CD40L, CD154). O CD40L liga-se ao CD40 expresso por linfócitos B. Esta interação resulta na expressão de B7 nas células B, que liga-se ao CD28 na célula T, resultando no estímulo (*upregulation*) da IL-4 derivada de célula T. A IL-4, por sua vez, liga-se ao receptor de IL-4 (IL-4R) no linfócito B, promovendo a transcrição *ε-germline*. A interação CD40-CD40L ativa a recombinação do DNA na região-alvo ϵ , que promove então a secreção da IgE-específica^{3,5,6}.

A transcrição *ε-germline* ativada pela IL-4 se inicia quando esta liga-se ao receptor IL-4R no linfócito B, um heterodímero de uma cadeia α e uma cadeia γ , onde a cadeia γ é comum a IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. Dimerização do receptor de IL-4 pela IL-4 leva a ativação da Janus quinase 1, ligado à cadeia α , e da Janus quinase 3, ligada à cadeia γ .

A cadeia α é então fosforilada para geração de *docking sites* para o sinal de transdução e ativador de transcrição 6 (STAT-6). A fosforilação da tirosina induz a homodimerização de STAT-6, que resulta na translocação de STAT-6 para o núcleo, onde liga-se a elementos promotores IL-4 específicos e ativa a transcrição. Transcrição *germline* e a recombinação de classe de IgE são profundamente alteradas em camundongos com deficiência de STAT-6. Além de STAT-6, os fatores nucleares κB (NF κB) e elementos pró-téticos específicos ativadores de célula B devem estar presentes e funcionantes no promotor ϵ , onde a ativação do NF segue-se a ligação de CD40. O BCL-6, um fator de transcrição, pode reprimir a transcrição *ε-germline*. Camundongos com deficiência de BCL-6 têm troca recombinante de IgE aumentada, e polimorfismos no gene BCL-6 têm sido associados com atopia^{6,7}.

Além da IL-4, a IL-13 induz a transcrição *ε-germline* em células B. Nestas células, ocorre sinalização pelo receptor tipo II de IL-4, que consiste na cadeia α de IL-4R e uma única cadeia $\alpha 1$ ligante IL-13R⁸.

A interação CD40-CD40L promove a sinalização por quatro proteínas intracelulares pertencentes à família dos fatores associados ao receptor de TNF (*TNF-receptor associated factors; TRAFs*): TRAF2, TRAF3, TRAF5 e TRAF6. Os TRAFs-2, 5 e 6 promovem a dissociação do NFκB do seu inibidor, IκB, e assim permite a translocação de NFκB ao núcleo para uma ação sinérgica com STAT-6 na ativação do promotor Iε^{2, 9, 10}.

Normalmente a ligação de CD40, que ativa o NFκB, tem ação sinérgica com a IL-4/IL-13 na ativação do promotor Iε¹⁰.

Um papel crítico da interação CD40-CD40L na síntese de IgE e na troca recombinante de classe se demonstra em pacientes com a síndrome de hiper-IgM^{3, 5}. Estes pacientes são deficientes em CD40L, e como consequência, suas células B são incapazes de produzir IgA, IgG ou IgE.

Mastócitos e basófilos podem secretar IL-4, IL-13 e expressar algum CD40L. Estas observações então sugerem que estas células podem interagir com células B e estimular a sinalização para síntese ou amplificação de IgE. Por ser a produção destas citocinas por estas células dependente da agregação de FcεRI por IgE antígeno-específica, este mecanismo é mais atraente para amplificação da síntese de IgE. Este mecanismo não parece ser alérgeno-específico, e sim induzir uma resposta policlonal^{1, 5}. Esta hipótese é consistente com a observação que a resposta IgE é policlonal em situações de hiper-IgE.

Regulação da indução de AID.

O NFκB ativado por CD40L tem ação sinérgica com o STAT-6 ativado por IL-4 na indução da expressão do gene AID, que desempenha papel relevante no mecanismo de troca de classe. Isto sugere que a sinergia entre IL-4 e CD40 deve ser necessária para atingir-se um nível suficiente de expressão de AID para que ocorra o mecanismo de troca de classe^{2, 10}.

Vias alternativas de troca de classe

Várias vias independentes de células T para indução da troca de classe para IgE, na presença de IL-4, têm sido descritas:

Corticosteroides: Atuam de maneira dependente de CD40L. A hidrocortisona estimula a expressão de CD40L em células B e T. Há dois elementos responsivos a glicocorticóides (GRE) na região 5' do gene do CD40L que podem ser responsáveis por esta ação^{11, 12}.

BAFF e APRIL: O fator ativador de células B (*B-cell-activating factor belonging to the TNF family, BAFF*) e o ligante indutor de proliferação (*proliferation-inducing ligand, APRIL*) foram descritos como indutores da troca de classe específica de IgE. São expressos principalmente por monócitos e células dendríticas, e sua expressão é regulada por IFN-α, IFN-γ, LPS e CD40L¹³.

Infecção por vírus Epstein-Barr (EBV): Na presença de IL-4, células mononucleares periféricas infectadas por EBV a troca de classe para IgE¹⁴.

Proteína ligadora de C4b (C4b-binding protein, C4BP): Esta proteína regulatória da via clássica do complemento liga-se a CD40 e mimetiza CD40L na estimulação de células B via CD40, além de ação sinérgica com IL-4 na indução da transcrição CεGLT².

Regulação inibitória da mudança de classe

O principal fator na manutenção dos baixos níveis plasmáticos de IgE é o estrito controle do mecanismo de mudança de classe. Este controle é necessário frente aos potencialmente destrutivos e ameaçadores efeitos biológicos da IgE específica a antígenos. A ação controladora é exercida por várias moléculas, cujas ações convergem na regu-

lação da transcrição Cε *germ line* induzida pelas citocinas tipo Th2.

Inibição por citocinas: Várias citocinas regulam a mudança de classe ao inibir: a produção de citocinas Th2, o efeito das citocinas Th2 na transcrição Cε *germ line* (ex: IL-21) ou ambos (ex: IFN-γ)^{2, 15}.

Inibição por receptores de superfície de células B: Enquanto CD40 promove a mudança de classe para IgE, outros receptores de superfície da célula B inibem este processo: receptor de células B (*B cell receptor, BCR*), CD45, antígeno linfócito T citotóxico-4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4*), e o receptor de baixa afinidade de IgE CD23².

Inibição por fatores de transcrição: TGF-β, uma citocina envolvida na supressão do mudança de classe para IgE, induz a expressão do inibidor de ligação do DNA-2 (*inhibitor of DNA binding 2, Id2*), que liga-se ao fator de transcrição E2A e inibe sua interação com o DNA. Sua ação envolve a regulação Th1/Th2 pela regulação das populações de células dendríticas e a supressão da transcrição de genes específicos de células B^{16, 17}.

Regulação do desenvolvimento Th2 e alergia

Estudos sobre fatores genéticos e ambientais que promovem o estímulo Th2 e níveis elevados de IgE em indivíduos alérgicos têm trazido novos conhecimentos no que se refere à regulação da síntese de IgE.

Fatores genéticos: Em humanos, está bem demonstrada a tendência familiar no desenvolvimento de respostas a antígenos, o que sugere influências genéticas importantes no desenvolvimento de células T e na produção de IgE. Em humanos, por exemplo, têm sido demonstrada a relação entre os níveis de IgE total e polimorfismos na região 5' e no intron 3 do gene para IL-4, além na região promotora no gene para IL-13¹⁸⁻²⁰.

Vários genes, incluindo fatores de transcrição, atuam no equilíbrio Th1/Th2, incluindo GATA3 (que promove a diferenciação Th2) e T-bet (que promove a diferenciação Th1)^{21, 22}.

Outros estudos sugerem que mutações em moléculas transdutoras de sinais, além dos fatores de transcrição, citocinas e receptores de citocinas, podem predispor alguns indivíduos à atopia².

Alergia e a hipótese da higiene: Famílias numerosas, exposição precoce a creches e a animais domésticos, contato com agentes infecciosos como o da hepatite A (HVA), sarampo e tuberculose têm sido associados a menor incidência de doenças atópicas. Estas observações promoveram a pesquisa de fatores ambientais possivelmente ligados à regulação da produção de IgE²³.

O gene Tim1, membro de uma família de genes que afetam o desenvolvimento de células T, atua como receptor para o HVA. Tim1 é expresso nas células Th2 e o polimorfismo de Tim1 está associado ao desenvolvimento de respostas tipo Th2. Estas observações associadas a proteção da infecção por HVA no desenvolvimento de atopia sugere a interrelação dos fatores genéticos e ambientais^{24, 25}.

Doenças parasitárias: A infestação de um hospedeiro por parasitas induz uma resposta Th2 e o aumento dos níveis séricos de IgE. A maioria da IgE é policlonal e somente uma pequena parte é direcionada contra o patógeno invasor. A saturação de receptores de IgE em células efetoras por IgE policlonal sem atividade relevante à alergia deve desempenhar papel na imunidade contra parasitas ao possibilitar a liberação de grânulos tóxicos por mastócitos e eosinófilos^{26, 27}.

A despeito deste estímulo à resposta Th2 e produção de IgE, estudos sugerem que a infecção parasitária, assim como por patógenos virais e bacterianos, estimulam a produ-

ção de células T regulatórias que atuam, em parte via IL-10, no bloqueio da produção de IgE alérgeno-específica^{28,29}.

Se os parasitas protegem ou provocam o surgimento da atopia ainda é incerto. A relação entre as parasitoses e as doenças alérgicas deve variar conforme o parasita³⁰. Uma associação negativa entre a presença de *Schistosoma mansoni* e positividade ao teste cutâneo foi identificada em comunidades do nordeste brasileiro³¹. Entretanto, em outro estudo, a infecção por *Ascaris lumbricoides* foi identificada como importante fator de risco independente para sibilância, além da relação significativa entre sibilância e teste cutâneo positivo para aeroalérgenos³².

É provável que, ao invés de uma relação causal direta, a exposição precoce a helmintos possa modular as respostas imunológicas. Uma das hipóteses é que a exposição a alérgenos com reatividade cruzada poderia facilitar o desenvolvimento de respostas mediadas por IgE. A tropomiosina de *Ascaris lumbricoides* tem alta similaridade a outras tropomiosinas presentes em ácaros e baratas. A infecção por *Ascaris* teria neste contexto um efeito adjuvante ao desenvolvimento de asma nas crianças parasitadas que desenvolvem respostas do tipo IgE a tropomiosina³⁰.

Implicações terapêuticas

As descobertas recentes sobre o papel da IgE na inflamação alérgica levaram ao desenvolvimento de um anticorpo monoclonal anti-IgE, omalizumabe, capaz de reduzir os níveis de IgE e conseqüentemente seus efeitos inflamatórios³³.

Na pesquisa do anticorpo monoclonal anti-IgE quatro aspectos foram relevantes. Primeiramente, este anticorpo não deveria ligar-se à IgE fixada ao FcεRI (o que causaria a degranulação do mastócito por ligação cruzada ao receptor); em segundo lugar, o complexo IgE-anticorpo anti-IgE deveria ser biologicamente inativo e incapaz de ativar complemento ou depositar-se em tecidos humanos. Além disso, o complexo não deveria ser imunogênico (ou seja, não causar a produção de anticorpos contra si mesmo) e ainda deveria ligar-se à IgE a despeito da especificidade da molécula de IgE³³.

Inicialmente desenvolveu-se um anticorpo monoclonal murino (denominado MAE11 e que não apresenta reação cruzada com o receptor), capaz de ligar-se à porção Cε3 da IgE e promover uma ligação seletiva que previne a ligação da IgE circulante ao FcεRI e que permite assim sua ligação, a despeito da especificidade da IgE³⁴.

Como anticorpos não humanos são altamente imunogênicos, rapidamente consumidos e geralmente têm débil recrutamento de funções efetoras, o passo seguinte foi humanizar o anticorpo MAE11 (rhuMAB-E25), que contém aproximadamente 5% de resíduos não humanos localizados nas regiões determinantes complementares³⁵.

Foi demonstrado que não ocorre distribuição tecidual específica após a administração endovenosa do anticorpo monoclonal, e que o anticorpo monoclonal e o complexo anticorpo-IgE eram excretados primariamente pela via renal³⁴. A eliminação do complexo é mais lenta que a da IgE isolada, com meia-vida de três semanas. Desta forma, a IgE total (complexos IgE com anticorpo monoclonal e IgE livre) geralmente aumenta durante o tratamento com omalizumab, embora os níveis de IgE sejam menores. Não ocorre formação de imunocomplexos com hemácias, e não houve ativação de complemento com omalizumabe³⁶.

Aplicações clínicas

Diversos estudos demonstram eficácia e segurança do omalizumabe no tratamento da asma e rinite alérgica. Há evidências clínicas que este pode ser útil na redução das reações alérgicas a amendoim em indivíduos suscetíveis.

No momento o omalizumabe está indicado no tratamento de adultos e adolescentes acima de doze anos de idade com asma persistente moderada a grave, com sensibilidade demonstrada a aeroalérgenos, cujos sintomas não estão controlados com corticoterapia inalatória³³.

Os primeiros estudos com omalizumabe demonstraram redução da resposta alérgica imediata e tardia a alérgenos^{37,38}. Um estudo clínico fase 2 subsequente comparou os efeitos do omalizumabe em dose baixa e alta em relação a placebo quando administrado a 317 indivíduos com asma moderada a grave. Demonstrou-se redução dos escores diários da asma bem como a redução da dose de corticóide oral pelo grupo que utilizou omalizumabe, especialmente na dose de 5,8 µg/kg/ng de IgE/mL³⁹.

Após estes estudos iniciais, quatro estudos de fase 3 randomizados, duplo cegos e controlados com placebo avaliaram os efeitos do omalizumabe administrado por via subcutânea no tratamento de pacientes com asma moderada a grave. Nestes estudos, após um período de *run-in* de quatro a seis semanas com corticóide, os indivíduos foram randomizados para utilizar placebo ou omalizumabe a cada quatro semanas por um período de 28 semanas. Após as primeiras 16 semanas, seguiu-se uma fase de redução do corticóide de doze semanas e os pacientes eram mantidos na menor dose de corticóide por quatro semanas. Somados, estes estudos avaliaram um total de 1317 pacientes de 12 a 76 anos⁴⁰⁻⁴² e 334 crianças de seis a doze anos⁴³.

Em resumo, a eficácia do omalizumabe no tratamento da asma foi demonstrada ao reduzir a resposta imediata e tardia à provocação com alérgeno, diminuir as crises e as visitas hospitalares de urgência, além das doses de corticóides utilizadas. Demonstrou-se ainda melhora dos escores noturnos e de qualidade de vida dos pacientes tratados³³.

Um aspecto importante diz respeito à utilidade do omalizumabe no tratamento de pacientes asmáticos com alto risco de crises graves que necessitam visitas hospitalares de urgência, hospitalizações ou ambos. A utilização do omalizumabe associado à corticoterapia neste subgrupo de pacientes permitiu a redução da porcentagem de pacientes que apresentaram ao menos um episódio de crise significativa: 18% (24/135), em comparação a 35% (42/119) com placebo. Os autores estimaram que para cada 100 pacientes de alto risco tratados com omalizumabe por um ano, seriam prevenidas 87 a 136 crises significativas⁴⁴.

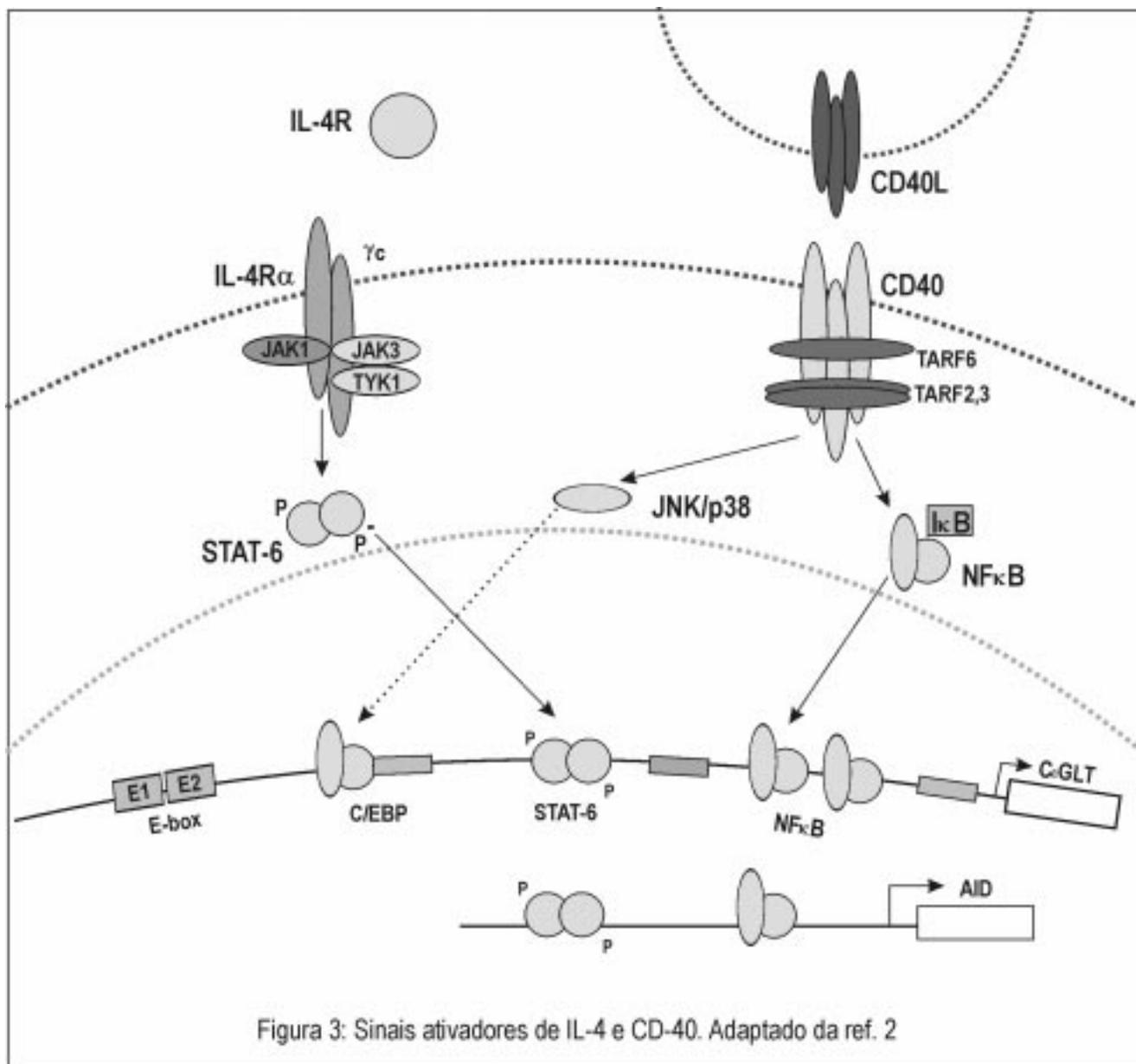
Do ponto de vista das influências sobre marcadores inflamatórios, o omalizumabe reduz a liberação de histamina pelos basófilos, a eosinofilia plasmática e a resposta cutânea imediata, quando comparado com placebo. Quanto às interleucinas, ocorre uma tendência de redução da IL-5 e IL-8, mas a única com redução significativa é IL-13. A terapia anti-IgE se associa a redução da eosinofilia tissular e no escarro, além da diminuição de linfócitos T (CD3+, CD4+ e CD8+) e linfócitos B^{45,46}.

No tratamento da rinite alérgica, os estudos com omalizumabe têm demonstrado redução dos escores de gravidade diária e no uso de antihistamínicos, além da melhora na qualidade de vida e efeito inibitório sobre a piora de sintomas sazonais durante estações pólnicas. Estudos randomizados, duplo cegos e controlados com placebo foram conduzidos no tratamento da rinite sazonal (*ragweed*, *birch*) e perene (ácaros, cães e gatos)³³.

Uma perspectiva promissora de utilização do omalizumabe foi sugerida por um estudo que o administrou a indivíduos polissensibilizados (*birch*, *grass*) associado ao uso de imunoterapia específica. A terapia combinada reduziu em 48% os sintomas durante as duas estações pólnicas e sugere que a adição do omalizumabe com a imunoterapia específica reduz os sintomas induzidos pelo alérgeno, independente da sua natureza e da eficácia da imunoterapia⁴⁷.

Outra perspectiva de utilização do anticorpo anti-IgE tem sido demonstrada na alergia alimentar. Em um estudo com 84 pacientes com hipersensibilidade a amendoim foi utilizado o TNX-901, um anticorpo com propriedades biológicas semelhantes às do omalizumabe. Ocorria um aumen-

to no limiar de sensibilidade ao amendoim, evidenciada por prova de provocação oral. Embora promissora, a utilização do anticorpo anti-IgE a pacientes com alergia alimentar ainda não pode ser indicada até que novos estudos confirmem estes resultados⁴⁸.



O objetivo da utilização do omalizumabe é a redução dos níveis séricos de IgE livre. Os melhores resultados clínicos foram obtidos com níveis inferiores a 25 ng/mL ou 10,4 UI/mL. Para estes níveis serem obtidos, a dosagem depende dos níveis iniciais de IgE (UI/mL) e do peso (kg), com dose mínima de 0,016 mg/kg (UI/mL) de IgE por quatro semanas em doses fracionadas como necessário. O nível de IgE total (livre mais a ligada) aumenta com o tratamento em virtude da formação de complexos IgE-omalizumabe. Como as medidas de IgE livre só estão disponíveis em protocolos de pesquisa, a medida de IgE total não tem utilidade após o início do tratamento³³.

Os efeitos adversos com o omalizumabe têm sido classificados como leves e moderados quanto sua gravidade. Os

mais comuns incluem: fadiga, artralgias, tonturas, prurido, dermatite e reações nos locais de aplicação. Não têm sido identificadas doenças por imunocomplexos IgE - anti-IgE ou ativação do complemento^{33,49}.

As recomendações do FDA (Food and Drug Administration) alertam para malignidade e anafilaxia. Neoplasias malignas ocorreram em 0,5% (20/4127) dos pacientes tratados com omalizumabe e em 0,2% (5/4127) dos pacientes tratados com placebo. A frequência de neoplasias inferior ao previsto no grupo controle pode, contudo, ter influenciado a discrepância entre os dois grupos. Anafilaxia ocorreu duas horas após a administração do omalizumabe em três (<0,1%) dos pacientes, o que determina a observação dos pacientes após a aplicação, com equipamento e

peçoos preparados para o tratamento de reações sistêmicas, à maneira como são recomendados os cuidados pós aplicação de imunoterapia específica³³.

Referências

- Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2): S486-94.
- Geha RS, Jabara HH, Brodeur SR. The regulation of IgE class switch recombination: balancing immune function and disease. AAAAI 61st Meeting. Handouts on CD-ROM 2005: 4714.
- Oettgen HC, Geha RS. IgE regulation and roles in asthma pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 429-40.
- Muramatsu M, Kinoshita K, Fagarasan S, Yamada S, Shinkai Y, Honjo T. Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell* 2000; 102: 553-63.
- Verelli D. The regulation of IgE synthesis. *Clin Allergy Immunol* 2002; 16: 179-96.
- Gould HJ, Beavil RL, Vercelli D. IgE isotype determination: ϵ -germline gene transcription, DNA recombination and B-cell differentiation. *Br Med Bull* 2000; 56: 908-24.
- Adra CN, Gao PS, Mao XQ, Baron BW, Pauker S, Miki T et al. Variants of B cell lymphoma 6 (RCL6) and marked atopy. *Clin Genet* 1998; 54: 362-4.
- Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, McKenzie AN, Menon S, Zurawski G et al. Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3730-4.
- Iciek LA, Delphin SA, Stavnezer J. CD40 cross-linking induces Ig epsilon germline transcripts in B cells via activation of NF-kappaB: synergy with IL-4 induction. *J Immunol* 1997; 158: 4769-79.
- Messner B, Stutz AM, Albrecht B, Peiritsch S, Woitschlager M. Cooperation of binding sites for STAT6 and NF kappa B/rel in the IL-4 induced up-regulation of the human IgE germline promoter. *J Immunol* 1997; 159: 3330-7.
- Jabara HH, Ahern DJ, Vercelli D, Geha RS. Hydrocortisone and IL-4 induce IgE isotype switching in human B cells. *J Immunol* 1991; 147: 1557-60.
- Jabara HH, Brodeur SR, Geha RS. Glucocorticoids upregulate CD40 ligand expression and induce CD40L-dependent immunoglobulin isotype switching. *J Clin Invest* 2001; 107: 371-8.
- Litinskiy MB, Nardelli B, Hilbert DM, He B, Schaffer A, Casali P et al. DCs induce CD40-independent immunoglobulin class switching through BlyS and APRIL. *Nat Immunol* 2002; 3: 822-9.
- Jabara HH, Schneider LC, Shapira SK, Alfieri C, Moody CT, Kieff E et al. Induction of germ-line and mature C epsilon transcripts in human B cells stimulated with rIL-4 and EBV. *J Immunol* 1990; 145: 3468-73.
- Xu L, Rothman P. IFN-gamma represses epsilon germline transcription and subsequently down-regulates switch recombination to epsilon. *Int Immunol* 1994; 6: 515-21.
- Kusunoki T, Sugai M, Katakai T, Omatsu Y, Iyoda T, Inaba K et al. Th2 dominance and defective development of a CD8+ dendritic cell subset in Id-2-deficient mice. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 136-42.
- Sugai M, Gonda H, Kusunoki T, Katakai T, Yokota Y, Shimizu A. Essential role of Id2 in negative regulation of IgE class switching. *Nat Immunol* 2003; 4: 25-30.
- Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR, Ghosh B, Freidhoff LR, Ehrlich-Kautzky E et al. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* 1994; 264: 1152-6.
- Rosenwasser LJ. Genetics of atopy and asthma: promoter-based candidate genes studies for IL-4. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 61-4.
- Graves PE, Kabesch M, Halonen M, Holberg CJ, Baldini M, Fritsch C et al. A cluster of seven tightly linked polymorphisms in the IL-13 gene is associated with total serum IgE levels in three populations of white children. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 506-13.
- Ouyang W, Löhning M, Gao Z, Assenmacher M, Ranganath S, Radbruch A et al. Stat6-independent GATA-3 autoactivation directs IL-4-independent Th2 development and commitment. *Immunity* 2000; 12: 27-37.
- Robinson DS, Lloyd CM. Asthma: T-bet a master controller? *Curr Biol* 2002; 12: 322-4.
- Kemp A, Björkstern B. Immune deviation and the hygiene hypothesis: a review of the epidemiological evidence. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 74-80.
- McIntire JJ, Umetsu SE, Akbari O, Potter M, Kuchroo VK, Barsh GS et al. Identification of Tapr (an airway hyperreactivity regulatory locus) and the linked Tim gene family. *Nat Immunol* 2001; 2: 1109-16.
- Locarnini AS. A virological perspective on the need for vaccination. *J Viral Hepat* 2000; Suppl 1: 5-6.
- Svetic A, Madden KB, Zhou XO, Lu P, Katona IM, Finkelman FD. A primary intestinal helminthic infection rapidly induces a gut-associated elevation of Th2-associated cytokines and IL-13. *J Immunol* 1993; 150: 3434-41.
- Yazdanbakhsh M, Kretsinger PG, van Ree R. Allergy, parasites and the hygiene hypothesis. *Science* 2002; 297: 490-4.
- Ferreira MB, da Silva SL. Atopy and helminths. *Allerg Immunol (Paris)* 2002; 34: 10-2.
- Tezuka H, Imai S, Muto R, Furuhashi Y, Fujita K. Recombinant dirofilaria immitis polyprotein that stimulates murine B cells to produce nonspecific polyclonal immunoglobulin E antibody. *Infect Immun* 2002; 70: 1235-44.
- Arruda LK. EORD: Asthma Environment - Allergens, viruses and parasites as risk factors for asthma in Latin America. AAAAI 61st Meeting. Handouts on CD-ROM 2005: 3603.
- Medeiros M, Figueiredo JP, Almeida MC, Matos MA, Araújo MI, Cruz AA et al. *Schistosoma mansoni* infection is associated with a reduced course of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 947-51.
- Arruda LK. Asthma and parasites: new insights. *Curr Allergy and Asthma Rep* 2003; 3: 273-4.
- Poole JA, Matangkasombut P, Rosenwasser LJ. Targeting the IgE molecule in allergic and asthmatic diseases: review of the IgE molecule and clinical efficacy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 114: S375-85.
- Shields RL, Whether WR, Zioncheck K, O'Connell L, Fendly B, Presta LG et al. Inhibition of allergic reactions with antibodies to IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 308-12.
- Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, Porter JP, Gorman CM, Fendly BM et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol* 1993; 151: 2623-32.
- Fox JA, Hotaling TE, Struble C, Ruppel J, Bates DJ, Schoenhoff MB. Tissue distribution and complex formation with IgE of a na anti-IgE antibody after intravenous administration in cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279: 1000-8.
- Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1828-34.
- Boulet LP, Chapman KR, Côté J, Kaira S, Bhagat R, Swystun VA et al. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1835-40.
- Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMab-E25 study group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1966-73.
- Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 184-90.
- Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Resp J* 2001; 18: 254-61.
- Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 632-8.
- Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001; 108: E36.
- Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, Fox H, Liu J, Castellsague J. Efficacy of omalizumab, a anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Curr Med Res Opin* 2001; 17: 233-40.

45. Noga O, Hanf G, Kunkel G. immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;131:46-52.
46. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:583-93.
47. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, Schawer U, Kamin W, Von Berg A et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:274-80.
48. Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW, Schneider LC, Wortel CH et al. Effects of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003;348:986-93.
49. Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:154-9.

Correspondência:
Dr Nelson Rosário
Rua Julia Wanderley, 657
80430-030 - Curitiba - PR
E-mail: nelsonrosario@ufpr.br