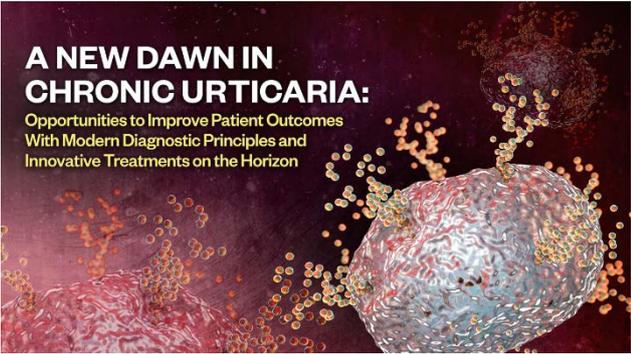
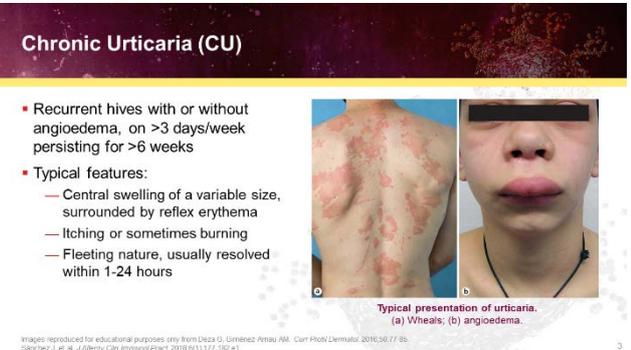


# UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti con principi diagnostici moderni e trattamenti innovativi

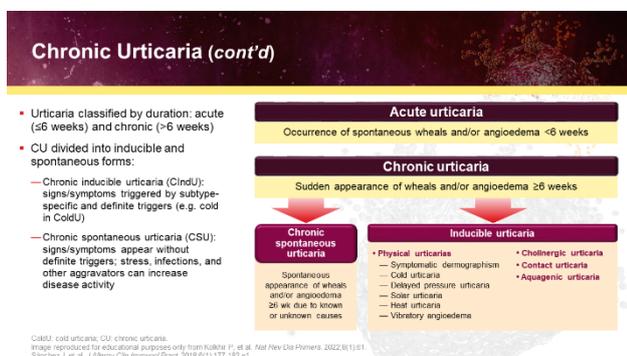
Aggiornamenti recenti sui processi immunologici che contribuiscono al carico della CU: cosa devono sapere gli operatori sanitari?

<p>1</p>		<p>Benvenuti a una nuova alba nell'orticaria cronica: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti grazie a moderni principi diagnostici e a trattamenti innovativi.</p>
<p>2</p>		<p>Saranno illustrati i recenti aggiornamenti sui processi immunologici che contribuiscono al carico della CU: cosa devono sapere gli operatori sanitari?</p>
<p>3</p>	 <p><b>Chronic Urticaria (CU)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Recurrent hives with or without angioedema, on &gt;3 days/week persisting for &gt;6 weeks</li> <li>▪ Typical features:             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Central swelling of a variable size, surrounded by reflex erythema</li> <li>— Itching or sometimes burning</li> <li>— Fleeting nature, usually resolved within 1-24 hours</li> </ul> </li> </ul> <p>Typical presentation of urticaria. (a) Wheals; (b) angioedema.</p>	<p>L'orticaria cronica non è una malattia pericolosa per la vita, ma ha un impatto molto elevato sulla qualità di vita e presenta importanti comorbidità. In questa attività ci occuperemo dell'impatto sulla qualità di vita. Spiegheremo brevemente l'epidemiologia delle comorbidità associate all'orticaria cronica, per poi concentrarci sui nuovi bersagli dei farmaci in fase di sviluppo e che potrebbero includere quei pazienti che non sono controllati con gli attuali trattamenti a disposizione.</p>

## UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti con principi diagnostici moderni e trattamenti innovativi

Aggiornamenti recenti sui processi immunologici che contribuiscono al carico della CU: cosa devono sapere gli operatori sanitari?

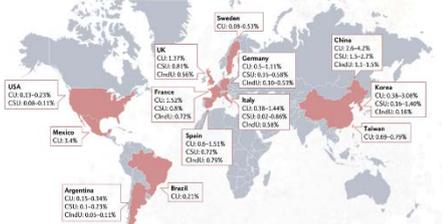
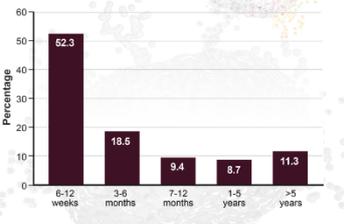
4



Come sapete, e credo che sia stato spiegato nella relazione precedente, l'orticaria viene classificata in orticaria acuta (quando l'eruzione cutanea dura meno di 6 settimane) e orticaria cronica. L'orticaria cronica si distingue anche in orticaria cronica spontanea, che è l'oggetto del mio intervento. Consiste nella comparsa quotidiana, o quasi, di pomfi con o senza angioedema, senza una causa scatenante nota. L'orticaria inducibile, invece, è un tipo diverso di orticaria che consiste nella comparsa di eruzione cutanea, dovuta al contatto della pelle con il fattore scatenante, cioè lo stimolo. La grande differenza tra l'orticaria cronica spontanea e l'orticaria inducibile è che l'orticaria inducibile è principalmente mediata dalla degranolazione dei mastociti e dall'istamina. Quindi, l'eruzione cutanea dura solo 30 minuti, 1 ora, [al massimo] 2 ore e, una volta metabolizzata l'istamina, la manifestazione scompare. L'eruzione cutanea associata all'orticaria cronica spontanea, invece, appare e scompare ogni 24-36 ore, ma la manifestazione cutanea rimane più a lungo. A seconda dello stimolo, l'orticaria inducibile è classificata come dermatografismo, e lo stimolo è il grattamento della pelle; oppure orticaria da freddo, per via del contatto con il freddo; solare; orticaria ritardata da pressione, che è un po' diversa dalle altre, perché di solito compare sotto forma di angioedema e la lesione cutanea appare 6 ore dopo lo stimolo. I raggi del sole (orticaria da calore) e le vibrazioni, per l'angioedema vibratorio, sono il fattore scatenante. Esistono altri tipi di orticaria; uno relativamente frequente è quello chiamato orticaria colinergica, in cui lo stimolo è l'aumento della temperatura

# UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti con principi diagnostici moderni e trattamenti innovativi

Aggiornamenti recenti sui processi immunologici che contribuiscono al carico della CU: cosa devono sapere gli operatori sanitari?

		<p>interna del corpo. Ecco perché questi pazienti, quando fanno esercizio fisico o quando entrano in edifici caldi, manifestano un'eruzione cutanea di solito su tutto il corpo. Ma una volta che il corpo si raffredda, la manifestazione scompare [rapidamente]. Quindi, il quadro dell'orticaria inducibile e dell'orticaria cronica spontanea è completamente diverso.</p>
<p>5</p>	<div data-bbox="331 719 965 1077"> <h3>Prevalence</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Global prevalence of CU varies from 0.13% to 4.2%</li> <li>CSU accounts for over two-thirds of CU cases</li> <li>More prevalent in women than men (2-4:1 ratio)</li> </ul>  <p><small>Chebli. Orticaria inducibile; CSU: orticaria spontanea; orticaria. CU: orticaria cronica. Image reproduced for educational purposes only from Kohler P, et al. Nat Rev Dis Primers. 2022;8(1):1. Gag P, et al. J Invest Allergy Clin Immunol. 2004;14(1):214-202. Sanchez-Engels M, et al. World Allergy Organ J. 2021;14(5):100633. Kohler P, et al. Nat Rev Dis Primers. 2022;8(1):1. Matsuura M, et al. Allergy. 2011;66(3):377-388. Cocca M, et al. J Natl Dermatol Assoc. 2016;51(5):544-552.</small></p> </div>	<p>La prevalenza è interessante perché, a livello globale, tutti gli studi trovano una prevalenza simile in paesi diversi, che va dallo 0,2% al 4%. Ma la cosa più interessante, soprattutto per quanto riguarda l'orticaria cronica spontanea, è che in tutti gli studi la prevalenza nelle donne è tre volte superiore a quella degli uomini, e questo è in linea con la base autoimmune di questa malattia che tratteremo più avanti.</p>
<p>6</p>	<div data-bbox="331 1283 965 1641"> <h3>Time to Symptom-Free Recovery</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Approximately 70% of CU patients are expected to experience symptom-free recovery within 6 months</li> <li>For the remaining 30%, achieving symptom relief can be a prolonged and complex process</li> <li>The chance of no remission after 5 years is 11%, highlighting a need for improved interventions for this population</li> </ul>  <p><small>Image reproduced for educational purposes only from Gag P, et al. J Invest Allergy Clin Immunol. 2004;14(1):214-220.</small></p> </div>	<p>Quanto dura l'orticaria cronica? Si tratta di uno studio che abbiamo condotto su un'ampia popolazione in Spagna, e nel 70% dei casi dura meno di 1 anno. Ma le percentuali più importanti riguardano i pazienti nei quali l'orticaria dura per più di 1 anno. In particolare, il 30% dei pazienti rientrano in questa categoria, mentre alcuni casi persistono tra 1 e 5 anni. Particolarmente importante è l'11% dei pazienti nei quali l'orticaria dura più di 5 anni. Occorre considerare, inoltre, che l'orticaria appare a un certo punto della vita e dopo questi anni scompare completamente. Non abbiamo alcun biomarcatore in grado di prevedere quando l'orticaria cronica o spontanea scompare, ma questo è un dato di fatto nel corso naturale dell'orticaria. E molte volte, si ripresenta dopo 10-15 anni e poi, di</p>

**UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti con principi diagnostici moderni e trattamenti innovativi**

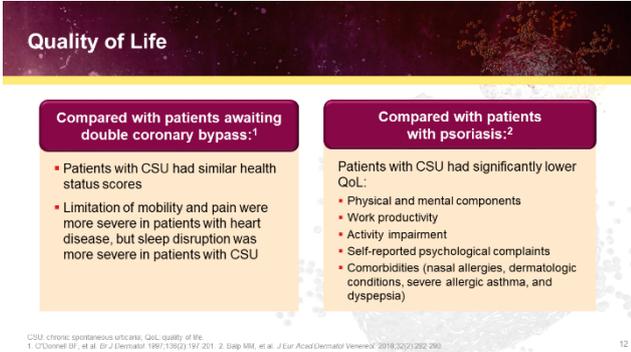
Aggiornamenti recenti sui processi immunologici che contribuiscono al carico della CU: cosa devono sapere gli operatori sanitari?

		nuovo, spontaneamente come era venuta, scompare.
7	<p><b>Physical Burden</b></p> <p>Can vary depending on the severity of the condition and the individual</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Severe itching, hives, and swelling on the skin</li> <li>Pain and discomfort</li> <li>Interference with daily activities</li> <li>Fatigue</li> <li>Loss of sleep</li> </ul>  <p><small>Images obtained from DermNet New Zealand. Chaves M. J Allergy Clin Immunol. 2003;112(3):694-672.</small></p>	<p>Il principale impatto per i pazienti affetti da orticaria cronica spontanea è il prurito. Il prurito è molto forte e interferisce soprattutto con il sonno notturno. Questo è il motivo per cui molti medici prescrivono ai pazienti affetti da orticaria cronica spontanea antistaminici sedativi al momento di coricarsi. E sottolineo sempre che i pazienti affetti da orticaria non soffrono di insonnia, ma di prurito. Quindi è molto meglio la notte aumentare la dose degli antistaminici non sedativi di seconda generazione per controllare il prurito anziché prescrivere un antistaminico sedativo, perché in questo modo il giorno dopo il paziente oltre al prurito avrebbe sonnolenza a causa dell'antistaminico.</p>
8	<p><b>Comorbidities: Skin Disorders</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DPU — Up to 36% of patients with CIndU</li> <li>Dermatographism — Up to 35% of patients with CIndU</li> </ul>  <p><small>CIndU: chronic inducible urticaria; CIndS: delayed pressure urticaria. Images obtained from DermNet New Zealand. Kohler P, et al. Nat Rev Dis Primers. 2022;8(1):61.</small></p>	<p>Esistono tre tipi di comorbidità da tenere in considerazione nell'orticaria cronica spontanea. Il primo è che molte volte l'orticaria cronica spontanea coesiste con un'orticaria inducibile, soprattutto con l'orticaria ritardata da pressione e il dermatografismo. È frequente vedere che nei pazienti controllati con omalizumab l'orticaria spontanea scompare. Ma l'orticaria fisica, in passato nota come orticaria inducibile, persiste. Quindi, l'orticaria inducibile rimane e non è molto ben controllata come l'orticaria cronica spontanea. Il fatto che un paziente presenti due tipi di orticaria cronica spontanea più un'orticaria inducibile è un marcatore clinico di gravità e di cattiva risposta, soprattutto agli antistaminici.</p>



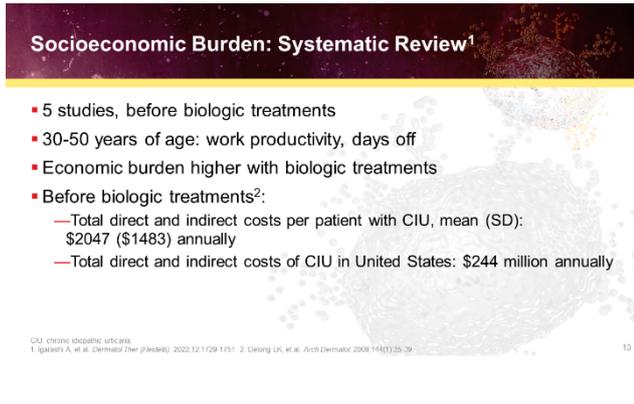
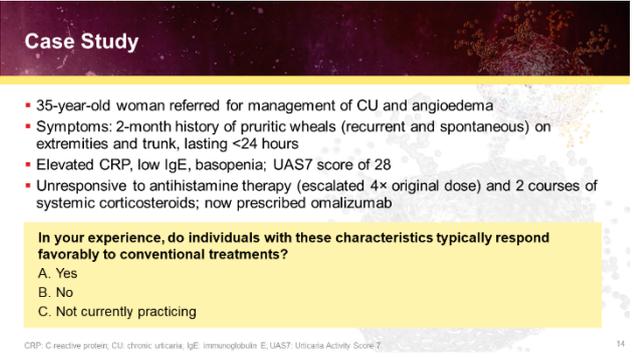
## UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti con principi diagnostici moderni e trattamenti innovativi

Aggiornamenti recenti sui processi immunologici che contribuiscono al carico della CU: cosa devono sapere gli operatori sanitari?

11	 <p><b>Comorbidities: Psychiatric Disorders</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Almost one-third of CU patients have at least 1 underlying psychiatric disorder</li><li>▪ Associated with severity, duration, and psychological functioning</li><li>▪ Most common:<ul style="list-style-type: none"><li>— Sleep disorders</li><li>— Anxiety</li><li>— Mood disorders: depressive or dysthymic disorder</li><li>— PTSD</li><li>— OCD</li><li>— Substance abuse disorder</li></ul></li><li>▪ Need for multidisciplinary approach</li></ul> <p><small>CU: chronic urticaria; OCD: obsessive compulsive disorder; PTSD: post-traumatic stress disorder; Konstantinou GN, Konstantinou GN. Clin Transl Allergy. 2019;9:42.</small></p>	<p>Il terzo gruppo di disturbi associati all'orticaria cronica spontanea è quello dei disturbi psichiatrici, perché l'impatto emotivo di questa malattia è molto elevato. Nella relazione precedente, il professore ha spiegato il percorso di questi pazienti che si rivolgono a diversi specialisti e cercano una causa della comparsa di questa eruzione cutanea quotidiana e del prurito, l'angioedema. A volte percepiscono che il trattamento non sta funzionando e questo provoca molta ansia. Inoltre questi pazienti hanno un cattivo sonno, non riposano. Quindi, c'è la tempesta perfetta perché si trovino con un alto indice di disturbi psichiatrici. Abbiamo condotto uno studio in Spagna su un'ampia popolazione di pazienti affetti da orticaria cronica spontanea rispetto ad altre malattie allergiche e abbiamo scoperto che i pazienti affetti da orticaria cronica spontanea erano quelli con il maggiore impatto di tipo psichiatrico sulla qualità di vita, anche più dell'asma o della dermatite atopica. Non bisogna dimenticare inoltre che questi pazienti si sottopongono a molte visite, per cui l'orticaria spontanea di lunga durata causa loro molto stress.</p>
12	 <p><b>Quality of Life</b></p> <p><b>Compared with patients awaiting double coronary bypass:<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Patients with CSU had similar health status scores</li><li>▪ Limitation of mobility and pain were more severe in patients with heart disease, but sleep disruption was more severe in patients with CSU</li></ul> <p><b>Compared with patients with psoriasis:<sup>2</sup></b></p> <p>Patients with CSU had significantly lower QoL:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Physical and mental components</li><li>▪ Work productivity</li><li>▪ Activity impairment</li><li>▪ Self-reported psychological complaints</li><li>▪ Comorbidities (nasal allergies, dermatologic conditions, severe allergic asthma, and dyspepsia)</li></ul> <p><small>CSU: chronic spontaneous urticaria; QoL: quality of life. 1. O'Donnell DF, et al. Br J Dermatol 1997;136(2):197-201. 2. Sapp M, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(2):282-286.</small></p>	<p>Ci sono due studi che riguardano la qualità di vita rispetto ad altre malattie, dai quali emerge che trattandosi di una malattia non pericolosa per la vita o che potrebbe rispondere all'istamina, agli antistaminici, noi medici a volte potremmo rischiare di trascurare la qualità di vita carente di questi pazienti. Il primo studio è piuttosto vecchio, condotto nel Regno Unito da O'Donnell, ma ha rilevato dati molto interessanti e sorprendenti, ovvero che la qualità di vita è simile nei pazienti che hanno subito un doppio bypass coronarico. Ma mi piace ancora di più questo recente</p>

## UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti con principi diagnostici moderni e trattamenti innovativi

Aggiornamenti recenti sui processi immunologici che contribuiscono al carico della CU: cosa devono sapere gli operatori sanitari?

		<p>studio del team di Zuberbier che confronta la qualità di vita associata all'orticaria cronica spontanea con quella della psoriasi, e ha scoperto che la qualità di vita è più bassa nell'orticaria cronica spontanea [in] tutte queste dimensioni rispetto alla psoriasi. Ritengo che questi dati siano molto significativi e molto espliciti per noi.</p>
13	 <p><b>Socioeconomic Burden: Systematic Review<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5 studies, before biologic treatments</li> <li>30-50 years of age: work productivity, days off</li> <li>Economic burden higher with biologic treatments</li> <li>Before biologic treatments<sup>2</sup>:             <ul style="list-style-type: none"> <li>Total direct and indirect costs per patient with CIU, mean (SD): \$2047 (\$1483) annually</li> <li>Total direct and indirect costs of CIU in United States: \$244 million annually</li> </ul> </li> </ul> <p><small>CIU, chronic idiopathic urticaria. 1. Igarashi A, et al. Dermatol Ther (Hidelb). 2022;12:1729-1751. 2. Desing LN, et al. Arch Dermatol. 2008;144(1):35-39</small></p>	<p>Infine, questa malattia ha anche un impatto sui costi sanitari. Questi dati, che spiego qui, emergono dagli ultimi studi. Tuttavia, entrambi sono stati eseguiti prima che fossero disponibili farmaci biologici per l'orticaria cronica spontanea o di inibitori di BTK (tirosin-chinasi di Bruton), anch'essi costosi. Quindi, credo che questo onere economico, se lo ricalcolassimo ora, sarebbe molto, molto più alto.</p>
14	 <p><b>Case Study</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>35-year-old woman referred for management of CU and angioedema</li> <li>Symptoms: 2-month history of pruritic wheals (recurrent and spontaneous) on extremities and trunk, lasting &lt;24 hours</li> <li>Elevated CRP, low IgE, basopenia; UAS7 score of 28</li> <li>Unresponsive to antihistamine therapy (escalated 4x original dose) and 2 courses of systemic corticosteroids; now prescribed omalizumab</li> </ul> <p><b>In your experience, do individuals with these characteristics typically respond favorably to conventional treatments?</b></p> <p>A. Yes B. No C. Not currently practicing</p> <p><small>CRP, C reactive protein; CU, chronic urticaria; IgE, immunoglobulin E; UAS7, Urticaria Activity Score 7</small></p>	<p>Voglio riportare un caso di studio. Si tratta di una donna di 35 anni che si rivolge alla nostra clinica e lamenta orticaria cronica e angioedema. Riferisce un'anamnesi di 2 mesi di pomfi pruriginosi. Sono ricorrenti e spontanee sugli arti, sul tronco, e durano – per ogni singola eruzione – meno di 24 ore. Presenta un esame del sangue con proteine CR (C-reattive) elevate, un basso valore di IgE con basopenia, un punteggio UAS di 28 e non risponde alla terapia antistaminica, che è già stata aumentata fino a quattro volte rispetto alla dose standard, e a due cicli di corticosteroidi sistemici. E ora le è stato prescritto l'omalizumab. Secondo la vostra esperienza, i soggetti con queste caratteristiche rispondono in genere in modo favorevole al trattamento convenzionale? Sì, no, o nessuna esperienza al momento?</p>

# UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti con principi diagnostici moderni e trattamenti innovativi

Aggiornamenti recenti sui processi immunologici che contribuiscono al carico della CU: cosa devono sapere gli operatori sanitari?

<p>15</p>	<p><b>Limitations of Conventional Treatment</b></p> <p>Start with standard dose 2nd-generation H<sub>1</sub>-AH. If needed: Increase 2nd-generation H<sub>1</sub>-AH dose (up to 4x)<sup>1</sup></p> <p>If inadequate control on high dose<sup>1</sup> after 2-4 weeks or earlier, if symptoms are intolerable</p> <p>Add on to 2nd-generation H<sub>1</sub>-AH: omalizumab<sup>2</sup>. If needed: Increase dose and/or shorten interval<sup>2</sup></p> <p>If inadequate control within 6 months or earlier, if symptoms are intolerable</p> <p>Add on to 2nd-generation H<sub>1</sub>-AH: cyclosporine<sup>3</sup></p> <p>Should be performed under the supervision of a specialist</p> <p>Consider referral to a specialist</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pathophysiology is not well understood, restricting conventional therapies to symptom relief             <ul style="list-style-type: none"> <li>Approximately 40%-55% of patients do not respond to antihistamines, even with maximal doses<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>Only 40% of patients with CSU in clinical trials achieve complete symptom control with anti-IgE therapy<sup>3</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>60% of responders will relapse within 2 months of treatment discontinuation<sup>1</sup></li> </ul> </li> </ul> <p><small><sup>1</sup>Second-line and third-line treatment apply only for CU. *300 mg every 4 weeks. <sup>2</sup>Up to 300 mg every 2 weeks. <sup>3</sup>Up to 5 mg/kg body weight.</small></p> <p><small>Abb: antihistamine; CSU: chronic spontaneous urticaria; CU: chronic urticaria; H<sub>1</sub>: histamine type 1; IgE: immunoglobulin E; 1. Zuberbier T, et al. <i>Allergy</i>. 2022;77(3):791-800. 2. Quillen Aguirre S, et al. <i>Br J Dermatol</i>. 2016;175(6):1163-1165. 3. Kaplan AP. <i>Allergy Asthma Immunol Res</i>. 2017;9(6):e77-80. 4. Marcano AV, et al. <i>J Eur Acad Dermatol Venerol</i>. 2015;33(2):194-204.</small></p>	<p>Queste sono le linee guida per il trattamento, semplici e graduali. Si parte dalla dose standard di antistaminico; se non c'è risposta, si aumenta la dose fino a quattro volte; se non c'è risposta, si passa all'omalizumab; e se non c'è risposta, il passo successivo è la ciclosporina. Come ho detto, sono linee guida chiare, semplici; tuttavia, il tasso di risposta reale con questo trattamento non è del 100%. Innanzitutto, con la dose standard di antistaminici, il tasso di risposta è di circa il 30%. L'aumento della dose di antistaminico potrebbe aumentare la risposta fino al 60%, mentre omalizumab ha naturalmente una risposta molto elevata. Tuttavia, c'è questo</p>
<p>16</p>	<p><b>One in 5 Patients Do Not Achieve Adequate Control With Available Treatments</b></p> <p>% of CSU patients</p> <p>Prior treatment n = 2727   Baseline n = 2727   Month 3 n = 2174   Month 12 n = 1647   Month 24 n = 1278   Overall n = 2727</p> <p>Legend: No treatment, Other, Cyclosporine, Montelukast, Omalizumab, Combination sedative and non-sedative H<sub>1</sub>-AH, Sedative H<sub>1</sub>-AH, On-demand non-sedative H<sub>1</sub>-AH, Lip-dosed non-sedative H<sub>1</sub>-AH, Approved non-sedative H<sub>1</sub>-AH</p> <p><small>Other available treatment options (as defined in 2014 guidelines) were used least. Prior to AWARE enrollment, cyclosporine was prescribed in 2.6% (n=71) of patients, which reduced to 0.3% (n=4) at the end of the observational period. Similarly, montelukast was prescribed for 2.6% (n=77) of patients with CU before enrollment, and prescription reduced to 1.0% (n=24) at month 24. The prescription of sedative AHs were similarly easily prescribed, with 4.1% before enrollment reduced to 3.0% (n=83) after the 2 years of observational period.</small></p>	<p>studio AWARE che, con un campione molto ampio, ha raccolto tutti i tassi di risposta; c'è ancora un 15% di pazienti che non risponde al trattamento disponibile e questi pazienti sono quelli importanti. Inoltre, si parla di risposta parziale o completa. I pazienti affetti da orticaria cronica spontanea devono ottenere una risposta completa. Non possiamo accontentarci di una risposta parziale, di un prurito parziale, di un'eruzione cutanea in alcune parti del corpo, di alcuni giorni con angioedema, questa è considerata una risposta parziale. Inoltre, questo, per la qualità di vita dei pazienti, è davvero negativo. Quindi, abbiamo ancora margini di miglioramento. Abbiamo comunque nuove molecole per offrire ai pazienti attualmente affetti da orticaria spontanea un controllo completo della malattia.</p>

# UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti con principi diagnostici moderni e trattamenti innovativi

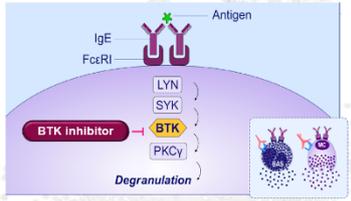
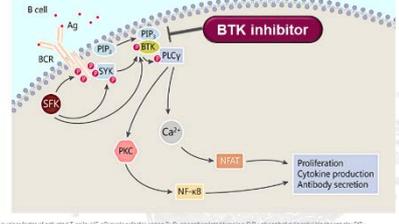
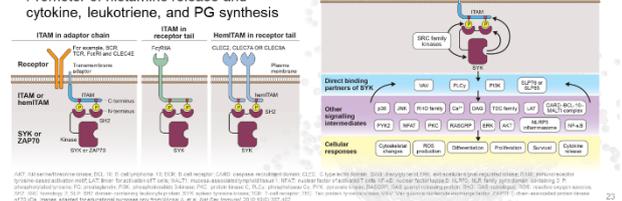
Aggiornamenti recenti sui processi immunologici che contribuiscono al carico della CU: cosa devono sapere gli operatori sanitari?

<p>17</p>	<p><b>Predictors of Treatment Response in CSU</b></p> <p><b>1st and 2nd line of therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>High D-dimer</li> <li>High CRP</li> <li>High UAS/UAS7</li> <li>High QoL-scores</li> <li>Concomitant CINDU</li> <li>Previous treatment with steroids</li> </ul> <p>Nonresponse to sgAHs</p> <p><b>3rd line of therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Low total IgE</li> </ul> <p>Nonresponse to omalizumab</p> <p><b>4th line of therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Positive BHRA</li> <li>Low total IgE</li> </ul> <p>Response to cyclosporine</p> <p>Legend: Yellow circle = Strong level of evidence, Orange circle = Weak level of evidence</p> <p><small>BHRA: basophil histamine release assay; CINDU: chronic inducible urticaria; CRP: C-reactive protein; CSU: chronic spontaneous urticaria; IgE: immunoglobulin E; QoL: quality of life; sgAHs: second-generation H<sub>1</sub>-antihistamine; UAS/U7: Urticaria Activity Score 7. Image reproduced for educational purposes only from Freck, JS, et al. Allergy. 2021;76(10):2985-2991.</small></p>	<p>Disponiamo di biomarcatori per prevedere la risposta ai trattamenti disponibili al momento? Sappiamo che i pazienti con malattia molto grave, con punteggio UAS elevato e con elevati valori di proteina CR e D-dimero, non rispondono agli antistaminici. Ma, cosa ancora più importante, sono stati condotti diversi studi che hanno dimostrato che bassi livelli di IgE, di IgE basali, sono un buon predittore di mancata risposta all'omalizumab e persino alla ciclosporina.</p>
<p>18</p>	<p><b>CSU Pathophysiology: Recognized Components</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Mast Cell Activation</b>: CSU is initiated by improper activation/degranulation of mast cells, leading to histamine release and immune cell recruitment</li> <li><b>Cell Infiltration</b>: Immune cell infiltration perpetuates the cycle of inflammation and hives</li> <li><b>Coagulation and Complement Activation</b>: The coagulation and complement systems may also be activated, leading to tissue damage and exacerbation of inflammation</li> </ul> <p><small>CSU: chronic spontaneous urticaria. Hsieh H, Kaplan AP. J Allergy Clin Immunol. 2022;150(6):1430-1439.</small></p>	<p>Quindi, e questa è l'ultima parte di questa presentazione, pensando alla fisiopatologia dell'orticaria cronica, quali potrebbero essere i nuovi bersagli per controllare questo gruppo di pazienti che altrimenti non sono controllati con i trattamenti attuali? E nell'orticaria cronica tutto inizia con l'attivazione dei mastociti. L'attivazione dei mastociti porta all'infiltrazione di cellule e l'infiltrazione di cellule causa anche l'attivazione dei fattori di coagulazione e del complemento. Quindi si parte da questo percorso [attivazione dei mastociti], chiamato così proprio perché stimola anche i mastociti che attirano altre cellule. Sono molti i possibili bersagli a cui potremmo pensare.</p>
<p>19</p>	<p><b>Mast Cell Activation<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Autoimmune mechanisms for initiation:             <ul style="list-style-type: none"> <li>Type I immunity:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>IgE autoantibodies against molecules such as dsDNA, TF, IL-24, and TPO</li> </ul> </li> <li>Type II immunity:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>Activation of mast cells and basophils by IgG autoantibodies against IgE antibodies and/or FcεRI</li> <li>IgM and/or IgA autoantibodies against FcεRI may also contribute<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>Subpopulation of CSU patients has both types<sup>3</sup></li> <li>Co-expression of multiple autoantibodies</li> </ul> </li> <li>Neuropeptides, complement components, proteases, prostaglandins, and TLR ligands also activate mast cells via corresponding receptors and induce the release of inflammatory mediators</li> </ul> <p><b>Mast Cell Activation Pathway:</b></p> <p>Antigen (Allergen) binds to FcεRI on Mast Cell Basophil. Autoantibody (IgG) against IgE, Autoantibody (IgM) against FcεRI, and Autoantibody (IgA) against FcεRI also bind to FcεRI. This leads to Degranulation (histamine, proteases) and Cytokines (TNFα, IL-4, -5, -6). Degranulation also leads to Lipid mediators (prostaglandins, leukotrienes) and H<sub>2</sub> receptor on Vascular endothelial cells (hyperpermeability). Sensory neuron (itch) is also activated. The final result is Urticaria (edema formation).</p> <p><small>CSU: chronic spontaneous urticaria; CINDU: chronic inducible urticaria; CRP: C-reactive protein; dsDNA: double-stranded DNA; H<sub>1</sub>: histamine type 1; Ig: immunoglobulin; IL: interleukin; IgE: immunoglobulin E; IgG: immunoglobulin G; IgM: immunoglobulin M; IgA: immunoglobulin A; FcεRI: FcεRI receptor; FcγRI: FcγRI receptor; FcγRII: FcγRII receptor; FcγRIII: FcγRIII receptor; TLR: Toll-like receptor; TF: tissue factor; TPO: thyroid peroxidase; UAS: Urticaria Activity Score; UAS7: Urticaria Activity Score 7. Image reproduced for educational purposes only from Freck, JS, et al. Allergy. 2021;76(10):2985-2991.</small></p>	<p>E come si attivano i mastociti? Come ho già detto, l'autoimmunità è un fattore importante nell'orticaria cronica. Molti anni fa, negli anni '50, Lesnoff riportò un elevato numero di pazienti affetti da orticaria cronica che presentavano anche una tiroidite autoimmune. Ciò ha portato il gruppo di Malcom Greaves nel Regno Unito, e poi altri gruppi, a dimostrare che i pazienti affetti da orticaria avevano anticorpi IgG contro il recettore IgE o addirittura contro le IgE (reazione immunitaria di tipo IIb). E ora, negli ultimi anni, è emersa una seconda ipotesi, ovvero</p>



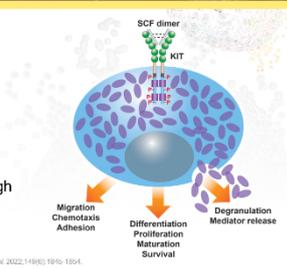
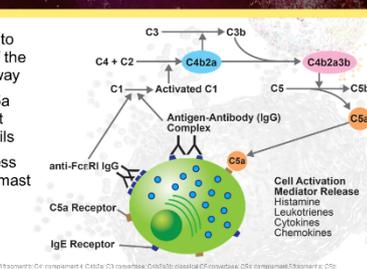
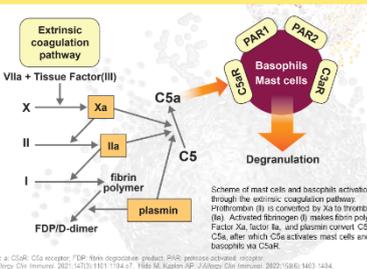
# UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti con principi diagnostici moderni e trattamenti innovativi

Aggiornamenti recenti sui processi immunologici che contribuiscono al carico della CU: cosa devono sapere gli operatori sanitari?

<p>21</p>	<div data-bbox="336 293 967 645"> <h3>BTK Mediates Mast Cell FcεRI Activation and Signaling</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>BTK plays a crucial role in FcεRI-mediated mast cell activation and B-cell maturation and function</li> <li>BTK inhibitors can prevent IgE-mediated mast cell/basophil degranulation and cytokine generation</li> </ul>  <p><small>SAS: basophil, BTK, Bruton tyrosine kinase, IgE, immunoglobulin E, LYN, LYN proto oncogene, MC, mast cell, PKCγ, protein kinase C gamma, SYK, spleen tyrosine kinase. Image adapted for educational purposes only from Cavallari A, et al. Allergy. 2020; 75(2):300-305.</small></p> </div>	<p>Il prossimo passo che potremmo fare con i nuovi farmaci è che una volta che il mastocita viene attivato attraverso il recettore IgE, questo sarebbe il nostro terzo bersaglio. Diverse molecole segnale, che di solito sono chinasi, si attivano. Si tratta di una cascata di segnali, che si attivano a catena e che sono responsabili della degranulazione dei mastociti. È di particolare interesse la tirosin-chinasi di Bruton e il blocco di queste chinasi; attualmente sono in fase di sperimentazione diversi inibitori di BTK che potrebbero bloccare la degranulazione dei mastociti nell'orticaria.</p>
<p>22</p>	<div data-bbox="336 898 967 1249"> <h3>BTK Mediates B-Cell Antibody Production</h3> <p>BTK inhibitors can also suppress B-cell antibody production</p>  <p><small>Ag, antigen; BCR, B-cell receptor; BTK, Bruton tyrosine kinase; NFAT, nuclear factor of activated T cells; p47, nuclear factor kappa B; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; PLC, phospholipase C gamma; PKC, protein kinase C gamma; SYK, spleen tyrosine kinase; TCR, T-cell receptor; TCRα, T-cell receptor alpha; TCRβ, T-cell receptor beta; TCRγ, T-cell receptor gamma; TCRδ, T-cell receptor delta; TCRε, T-cell receptor epsilon; TCRζ, T-cell receptor zeta; TCRη, T-cell receptor eta; TCRθ, T-cell receptor theta; TCRι, T-cell receptor iota; TCRκ, T-cell receptor kappa; TCRλ, T-cell receptor lambda; TCRμ, T-cell receptor mu; TCRν, T-cell receptor nu; TCRξ, T-cell receptor xi; TCRπ, T-cell receptor pi; TCRτ, T-cell receptor tau; TCRσ, T-cell receptor sigma; TCRφ, T-cell receptor phi; TCRχ, T-cell receptor chi; TCRψ, T-cell receptor psi; TCRω, T-cell receptor omega; TCRθ, T-cell receptor theta; TCRι, T-cell receptor iota; TCRκ, T-cell receptor kappa; TCRλ, T-cell receptor lambda; TCRμ, T-cell receptor mu; TCRν, T-cell receptor nu; TCRξ, T-cell receptor xi; TCRπ, T-cell receptor pi; TCRτ, T-cell receptor tau; TCRσ, T-cell receptor sigma; TCRφ, T-cell receptor phi; TCRχ, T-cell receptor chi; TCRψ, T-cell receptor psi; TCRω, T-cell receptor omega.</small></p> </div>	<p>Ma l'importanza degli inibitori di BTK non è solo quella di bloccare la degranulazione dei mastociti, ma anche quella di bloccare la sintesi degli anticorpi da parte dei linfociti. Quindi, questi farmaci potrebbero andare a toccare due meccanismi importanti nell'orticaria.</p>
<p>23</p>	<div data-bbox="336 1323 967 1675"> <h3>SYK Mediates FcεRI Activation and Signaling</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Intracellular tyrosine kinase involved in the downstream signaling events of several immunoreceptors in a variety of cell types—B lymphocytes, mast cells, and macrophages</li> <li>Promoter of histamine release and cytokine, leukotriene, and PG synthesis</li> </ul>  <p><small>AKT, Akt; BTK, Bruton tyrosine kinase; CCR1, CCR1; CCR2, CCR2; CCR3, CCR3; CCR4, CCR4; CCR5, CCR5; CCR6, CCR6; CCR7, CCR7; CCR8, CCR8; CCR9, CCR9; CCR10, CCR10; CXCR1, CXCR1; CXCR2, CXCR2; CXCR3, CXCR3; CXCR4, CXCR4; CXCR5, CXCR5; CXCR6, CXCR6; CXCR7, CXCR7; CXCR8, CXCR8; CXCR9, CXCR9; CXCR10, CXCR10; CXCR11, CXCR11; CXCR12, CXCR12; CXCR13, CXCR13; CXCR14, CXCR14; CXCR15, CXCR15; CXCR16, CXCR16; CXCR17, CXCR17; CXCR18, CXCR18; CXCR19, CXCR19; CXCR20, CXCR20; CXCR21, CXCR21; CXCR22, CXCR22; CXCR23, CXCR23; CXCR24, CXCR24; CXCR25, CXCR25; CXCR26, CXCR26; CXCR27, CXCR27; CXCR28, CXCR28; CXCR29, CXCR29; CXCR30, CXCR30; CXCR31, CXCR31; CXCR32, CXCR32; CXCR33, CXCR33; CXCR34, CXCR34; CXCR35, CXCR35; CXCR36, CXCR36; CXCR37, CXCR37; CXCR38, CXCR38; CXCR39, CXCR39; CXCR40, CXCR40; CXCR41, CXCR41; CXCR42, CXCR42; CXCR43, CXCR43; CXCR44, CXCR44; CXCR45, CXCR45; CXCR46, CXCR46; CXCR47, CXCR47; CXCR48, CXCR48; CXCR49, CXCR49; CXCR50, CXCR50; CXCR51, CXCR51; CXCR52, CXCR52; CXCR53, CXCR53; CXCR54, CXCR54; CXCR55, CXCR55; CXCR56, CXCR56; CXCR57, CXCR57; CXCR58, CXCR58; CXCR59, CXCR59; CXCR60, CXCR60; CXCR61, CXCR61; CXCR62, CXCR62; CXCR63, CXCR63; CXCR64, CXCR64; CXCR65, CXCR65; CXCR66, CXCR66; CXCR67, CXCR67; CXCR68, CXCR68; CXCR69, CXCR69; CXCR70, CXCR70; CXCR71, CXCR71; CXCR72, CXCR72; CXCR73, CXCR73; CXCR74, CXCR74; CXCR75, CXCR75; CXCR76, CXCR76; CXCR77, CXCR77; CXCR78, CXCR78; CXCR79, CXCR79; CXCR80, CXCR80; CXCR81, CXCR81; CXCR82, CXCR82; CXCR83, CXCR83; CXCR84, CXCR84; CXCR85, CXCR85; CXCR86, CXCR86; CXCR87, CXCR87; CXCR88, CXCR88; CXCR89, CXCR89; CXCR90, CXCR90; CXCR91, CXCR91; CXCR92, CXCR92; CXCR93, CXCR93; CXCR94, CXCR94; CXCR95, CXCR95; CXCR96, CXCR96; CXCR97, CXCR97; CXCR98, CXCR98; CXCR99, CXCR99; CXCR100, CXCR100; CXCR101, CXCR101; CXCR102, CXCR102; CXCR103, CXCR103; CXCR104, CXCR104; CXCR105, CXCR105; CXCR106, CXCR106; CXCR107, CXCR107; CXCR108, CXCR108; CXCR109, CXCR109; CXCR110, CXCR110; CXCR111, CXCR111; CXCR112, CXCR112; CXCR113, CXCR113; CXCR114, CXCR114; CXCR115, CXCR115; CXCR116, CXCR116; CXCR117, CXCR117; CXCR118, CXCR118; CXCR119, CXCR119; CXCR120, CXCR120; CXCR121, CXCR121; CXCR122, CXCR122; CXCR123, CXCR123; CXCR124, CXCR124; CXCR125, CXCR125; CXCR126, CXCR126; CXCR127, CXCR127; CXCR128, CXCR128; CXCR129, CXCR129; CXCR130, CXCR130; CXCR131, CXCR131; CXCR132, CXCR132; CXCR133, CXCR133; CXCR134, CXCR134; CXCR135, CXCR135; CXCR136, CXCR136; CXCR137, CXCR137; CXCR138, CXCR138; CXCR139, CXCR139; CXCR140, CXCR140; CXCR141, CXCR141; CXCR142, CXCR142; CXCR143, CXCR143; CXCR144, CXCR144; CXCR145, CXCR145; CXCR146, CXCR146; CXCR147, CXCR147; CXCR148, CXCR148; CXCR149, CXCR149; CXCR150, CXCR150; CXCR151, CXCR151; CXCR152, CXCR152; CXCR153, CXCR153; CXCR154, CXCR154; CXCR155, CXCR155; CXCR156, CXCR156; CXCR157, CXCR157; CXCR158, CXCR158; CXCR159, CXCR159; CXCR160, CXCR160; CXCR161, CXCR161; CXCR162, CXCR162; CXCR163, CXCR163; CXCR164, CXCR164; CXCR165, CXCR165; CXCR166, CXCR166; CXCR167, CXCR167; CXCR168, CXCR168; CXCR169, CXCR169; CXCR170, CXCR170; CXCR171, CXCR171; CXCR172, CXCR172; CXCR173, CXCR173; CXCR174, CXCR174; CXCR175, CXCR175; CXCR176, CXCR176; CXCR177, CXCR177; CXCR178, CXCR178; CXCR179, CXCR179; CXCR180, CXCR180; CXCR181, CXCR181; CXCR182, CXCR182; CXCR183, CXCR183; CXCR184, CXCR184; CXCR185, CXCR185; CXCR186, CXCR186; CXCR187, CXCR187; CXCR188, CXCR188; CXCR189, CXCR189; CXCR190, CXCR190; CXCR191, CXCR191; CXCR192, CXCR192; CXCR193, CXCR193; CXCR194, CXCR194; CXCR195, CXCR195; CXCR196, CXCR196; CXCR197, CXCR197; CXCR198, CXCR198; CXCR199, CXCR199; CXCR200, CXCR200; CXCR201, CXCR201; CXCR202, CXCR202; CXCR203, CXCR203; CXCR204, CXCR204; CXCR205, CXCR205; CXCR206, CXCR206; CXCR207, CXCR207; CXCR208, CXCR208; CXCR209, CXCR209; CXCR210, CXCR210; CXCR211, CXCR211; CXCR212, CXCR212; CXCR213, CXCR213; CXCR214, CXCR214; CXCR215, CXCR215; CXCR216, CXCR216; CXCR217, CXCR217; CXCR218, CXCR218; CXCR219, CXCR219; CXCR220, CXCR220; CXCR221, CXCR221; CXCR222, CXCR222; CXCR223, CXCR223; CXCR224, CXCR224; CXCR225, CXCR225; CXCR226, CXCR226; CXCR227, CXCR227; CXCR228, CXCR228; CXCR229, CXCR229; CXCR230, CXCR230; CXCR231, CXCR231; CXCR232, CXCR232; CXCR233, CXCR233; CXCR234, CXCR234; CXCR235, CXCR235; CXCR236, CXCR236; CXCR237, CXCR237; CXCR238, CXCR238; CXCR239, CXCR239; CXCR240, CXCR240; CXCR241, CXCR241; CXCR242, CXCR242; CXCR243, CXCR243; CXCR244, CXCR244; CXCR245, CXCR245; CXCR246, CXCR246; CXCR247, CXCR247; CXCR248, CXCR248; CXCR249, CXCR249; CXCR250, CXCR250; CXCR251, CXCR251; CXCR252, CXCR252; CXCR253, CXCR253; CXCR254, CXCR254; CXCR255, CXCR255; CXCR256, CXCR256; CXCR257, CXCR257; CXCR258, CXCR258; CXCR259, CXCR259; CXCR260, CXCR260; CXCR261, CXCR261; CXCR262, CXCR262; CXCR263, CXCR263; CXCR264, CXCR264; CXCR265, CXCR265; CXCR266, CXCR266; CXCR267, CXCR267; CXCR268, CXCR268; CXCR269, CXCR269; CXCR270, CXCR270; CXCR271, CXCR271; CXCR272, CXCR272; CXCR273, CXCR273; CXCR274, CXCR274; CXCR275, CXCR275; CXCR276, CXCR276; CXCR277, CXCR277; CXCR278, CXCR278; CXCR279, CXCR279; CXCR280, CXCR280; CXCR281, CXCR281; CXCR282, CXCR282; CXCR283, CXCR283; CXCR284, CXCR284; CXCR285, CXCR285; CXCR286, CXCR286; CXCR287, CXCR287; CXCR288, CXCR288; CXCR289, CXCR289; CXCR290, CXCR290; CXCR291, CXCR291; CXCR292, CXCR292; CXCR293, CXCR293; CXCR294, CXCR294; CXCR295, CXCR295; CXCR296, CXCR296; CXCR297, CXCR297; CXCR298, CXCR298; CXCR299, CXCR299; CXCR300, CXCR300; CXCR301, CXCR301; CXCR302, CXCR302; CXCR303, CXCR303; CXCR304, CXCR304; CXCR305, CXCR305; CXCR306, CXCR306; CXCR307, CXCR307; CXCR308, CXCR308; CXCR309, CXCR309; CXCR310, CXCR310; CXCR311, CXCR311; CXCR312, CXCR312; CXCR313, CXCR313; CXCR314, CXCR314; CXCR315, CXCR315; CXCR316, CXCR316; CXCR317, CXCR317; CXCR318, CXCR318; CXCR319, CXCR319; CXCR320, CXCR320; CXCR321, CXCR321; CXCR322, CXCR322; CXCR323, CXCR323; CXCR324, CXCR324; CXCR325, CXCR325; CXCR326, CXCR326; CXCR327, CXCR327; CXCR328, CXCR328; CXCR329, CXCR329; CXCR330, CXCR330; CXCR331, CXCR331; CXCR332, CXCR332; CXCR333, CXCR333; CXCR334, CXCR334; CXCR335, CXCR335; CXCR336, CXCR336; CXCR337, CXCR337; CXCR338, CXCR338; CXCR339, CXCR339; CXCR340, CXCR340; CXCR341, CXCR341; CXCR342, CXCR342; CXCR343, CXCR343; CXCR344, CXCR344; CXCR345, CXCR345; CXCR346, CXCR346; CXCR347, CXCR347; CXCR348, CXCR348; CXCR349, CXCR349; CXCR350, CXCR350; CXCR351, CXCR351; CXCR352, CXCR352; CXCR353, CXCR353; CXCR354, CXCR354; CXCR355, CXCR355; CXCR356, CXCR356; CXCR357, CXCR357; CXCR358, CXCR358; CXCR359, CXCR359; CXCR360, CXCR360; CXCR361, CXCR361; CXCR362, CXCR362; CXCR363, CXCR363; CXCR364, CXCR364; CXCR365, CXCR365; CXCR366, CXCR366; CXCR367, CXCR367; CXCR368, CXCR368; CXCR369, CXCR369; CXCR370, CXCR370; CXCR371, CXCR371; CXCR372, CXCR372; CXCR373, CXCR373; CXCR374, CXCR374; CXCR375, CXCR375; CXCR376, CXCR376; CXCR377, CXCR377; CXCR378, CXCR378; CXCR379, CXCR379; CXCR380, CXCR380; CXCR381, CXCR381; CXCR382, CXCR382; CXCR383, CXCR383; CXCR384, CXCR384; CXCR385, CXCR385; CXCR386, CXCR386; CXCR387, CXCR387; CXCR388, CXCR388; CXCR389, CXCR389; CXCR390, CXCR390; CXCR391, CXCR391; CXCR392, CXCR392; CXCR393, CXCR393; CXCR394, CXCR394; CXCR395, CXCR395; CXCR396, CXCR396; CXCR397, CXCR397; CXCR398, CXCR398; CXCR399, CXCR399; CXCR400, CXCR400; CXCR401, CXCR401; CXCR402, CXCR402; CXCR403, CXCR403; CXCR404, CXCR404; CXCR405, CXCR405; CXCR406, CXCR406; CXCR407, CXCR407; CXCR408, CXCR408; CXCR409, CXCR409; CXCR410, CXCR410; CXCR411, CXCR411; CXCR412, CXCR412; CXCR413, CXCR413; CXCR414, CXCR414; CXCR415, CXCR415; CXCR416, CXCR416; CXCR417, CXCR417; CXCR418, CXCR418; CXCR419, CXCR419; CXCR420, CXCR420; CXCR421, CXCR421; CXCR422, CXCR422; CXCR423, CXCR423; CXCR424, CXCR424; CXCR425, CXCR425; CXCR426, CXCR426; CXCR427, CXCR427; CXCR428, CXCR428; CXCR429, CXCR429; CXCR430, CXCR430; CXCR431, CXCR431; CXCR432, CXCR432; CXCR433, CXCR433; CXCR434, CXCR434; CXCR435, CXCR435; CXCR436, CXCR436; CXCR437, CXCR437; CXCR438, CXCR438; CXCR439, CXCR439; CXCR440, CXCR440; CXCR441, CXCR441; CXCR442, CXCR442; CXCR443, CXCR443; CXCR444, CXCR444; CXCR445, CXCR445; CXCR446, CXCR446; CXCR447, CXCR447; CXCR448, CXCR448; CXCR449, CXCR449; CXCR450, CXCR450; CXCR451, CXCR451; CXCR452, CXCR452; CXCR453, CXCR453; CXCR454, CXCR454; CXCR455, CXCR455; CXCR456, CXCR456; CXCR457, CXCR457; CXCR458, CXCR458; CXCR459, CXCR459; CXCR460, CXCR460; CXCR461, CXCR461; CXCR462, CXCR462; CXCR463, CXCR463; CXCR464, CXCR464; CXCR465, CXCR465; CXCR466, CXCR466; CXCR467, CXCR467; CXCR468, CXCR468; CXCR469, CXCR469; CXCR470, CXCR470; CXCR471, CXCR471; CXCR472, CXCR472; CXCR473, CXCR473; CXCR474, CXCR474; CXCR475, CXCR475; CXCR476, CXCR476; CXCR477, CXCR477; CXCR478, CXCR478; CXCR479, CXCR479; CXCR480, CXCR480; CXCR481, CXCR481; CXCR482, CXCR482; CXCR483, CXCR483; CXCR484, CXCR484; CXCR485, CXCR485; CXCR486, CXCR486; CXCR487, CXCR487; CXCR488, CXCR488; CXCR489, CXCR489; CXCR490, CXCR490; CXCR491, CXCR491; CXCR492, CXCR492; CXCR493, CXCR493; CXCR494, CXCR494; CXCR495, CXCR495; CXCR496, CXCR496; CXCR497, CXCR497; CXCR498, CXCR498; CXCR499, CXCR499; CXCR500, CXCR500; CXCR501, CXCR501; CXCR502, CXCR502; CXCR503, CXCR503; CXCR504, CXCR504; CXCR505, CXCR505; CXCR506, CXCR506; CXCR507, CXCR507; CXCR508, CXCR508; CXCR509, CXCR509; CXCR510, CXCR510; CXCR511, CXCR511; CXCR512, CXCR512; CXCR513, CXCR513; CXCR514, CXCR514; CXCR515, CXCR515; CXCR516, CXCR516; CXCR517, CXCR517; CXCR518, CXCR518; CXCR519, CXCR519; CXCR520, CXCR520; CXCR521, CXCR521; CXCR522, CXCR522; CXCR523, CXCR523; CXCR524, CXCR524; CXCR525, CXCR525; CXCR526, CXCR526; CXCR527, CXCR527; CXCR528, CXCR528; CXCR529, CXCR529; CXCR530, CXCR530; CXCR531, CXCR531; CXCR532, CXCR532; CXCR533, CXCR533; CXCR534, CXCR534; CXCR535, CXCR535; CXCR536, CXCR536; CXCR537, CXCR537; CXCR538, CXCR538; CXCR539, CXCR539; CXCR540, CXCR540; CXCR541, CXCR541; CXCR542, CXCR542; CXCR543, CXCR543; CXCR544, CXCR544; CXCR545, CXCR545; CXCR546, CXCR546; CXCR547, CXCR547; CXCR548, CXCR548; CXCR549, CXCR549; CXCR550, CXCR550; CXCR551, CXCR551; CXCR552, CXCR552; CXCR553, CXCR553; CXCR554, CXCR554; CXCR555, CXCR555; CXCR556, CXCR556; CXCR557, CXCR557; CXCR558, CXCR558; CXCR559, CXCR559; CXCR560, CXCR560; CXCR561, CXCR561; CXCR562, CXCR562; CXCR563, CXCR563; CXCR564, CXCR564; CXCR565, CXCR565; CXCR566, CXCR566; CXCR567, CXCR567; CXCR568, CXCR568; CXCR569, CXCR569; CXCR570, CXCR570; CXCR571, CXCR571; CXCR572, CXCR572; CXCR573, CXCR573; CXCR574, CXCR574; CXCR575, CXCR575; CXCR576, CXCR576; CXCR577, CXCR577; CXCR578, CXCR578; CXCR579, CXCR579; CXCR580, CXCR580; CXCR581, CXCR581; CXCR582, CXCR582; CXCR583, CXCR583; CXCR584, CXCR584; CXCR585, CXCR585; CXCR586, CXCR586; CXCR587, CXCR587; CXCR588, CXCR588; CXCR589, CXCR589; CXCR590, CXCR590; CXCR591, CXCR591; CXCR592, CXCR592; CXCR593, CXCR593; CXCR594, CXCR594; CXCR595, CXCR595; CXCR596, CXCR596; CXCR597, CXCR597; CXCR598, CXCR598; CXCR599, CXCR599; CXCR600, CXCR600; CXCR601, CXCR601; CXCR602, CXCR602; CXCR603, CXCR603; CXCR604, CXCR604; CXCR605, CXCR605; CXCR606, CXCR606; CXCR607, CXCR607; CXCR608, CXCR608; CXCR609, CXCR609; CXCR610, CXCR610; CXCR611, CXCR611; CXCR612, CXCR612; CXCR613, CXCR613; CXCR614, CXCR614; CXCR615, CXCR615; CXCR616, CXCR616; CXCR617, CXCR617; CXCR618, CXCR618; CXCR619, CXCR619; CXCR620, CXCR620; CXCR621, CXCR621; CXCR622, CXCR622; CXCR623, CXCR623; CXCR624, CXCR624; CXCR625, CXCR625; CXCR626, CXCR626; CXCR627, CXCR627; CXCR628, CXCR628; CXCR629, CXCR629; CXCR630, CXCR630; CXCR631, CXCR631; CXCR632, CXCR632; CXCR633, CXCR633; CXCR634, CXCR634; CXCR635, CXCR635; CXCR636, CXCR636; CXCR637, CXCR637; CXCR638, CXCR638; CXCR639, CXCR639; CXCR640, CXCR640; CXCR641, CXCR641; CXCR642, CXCR642; CXCR643, CXCR643; CXCR644, CXCR644; CXCR645, CXCR645; CXCR646, CXCR646; CXCR647, CXCR647; CXCR648, CXCR648; CXCR649, CXCR649; CXCR650, CXCR650; CXCR651, CXCR651; CXCR652, CXCR652; CXCR653, CXCR653; CXCR654, CXCR654; CXCR655, CXCR655; CXCR656, CXCR656; CXCR657, CXCR657; CXCR658, CXCR658; CXCR659, CXCR659; CXCR660, CXCR660; CXCR661, CXCR661; CXCR662, CXCR662; CXCR663, CXCR663; CXCR664, CXCR664; CXCR665, CXCR665; CXCR666, CXCR666; CXCR667, CXCR667; CXCR668, CXCR668; CXCR669, CXCR669; CXCR670, CXCR670; CXCR671, CXCR671; CXCR672, CXCR672; CXCR673, CXCR673; CXCR674, CXCR674; CXCR675, CXCR675; CXCR676, CXCR676; CXCR677, CXCR677; CXCR678, CXCR678; CXCR679, CXCR679; CXCR680, CXCR680; CXCR681, CXCR681; CXCR682, CXCR682; CXCR683, CXCR683; CXCR684, CXCR684; CXCR685, CXCR685; CXCR686, CXCR686; CXCR687, CXCR687; CXCR688, CXCR688; CXCR689, CXCR689; CXCR690, CXCR690; CXCR691, CXCR691; CXCR692, CXCR692; CXCR693, CXCR693; CXCR694, CXCR694; CXCR695, CXCR695; CXCR696, CXCR696; CXCR697, CXCR697; CXCR698, CXCR698; CXCR699, CXCR699; CXCR700, CXCR700; CXCR701, CXCR701; CXCR702, CXCR702; CXCR703, CXCR703; CXCR704, CXCR704; CXCR705, CXCR705; CXCR706, CXCR706; CXCR707, CXCR707; CXCR708, CXCR708; CXCR709, CXCR709; CXCR710, CXCR710; CXCR711, CXCR711; CXCR712, CXCR712; CXCR713, CXCR713; CXCR714, CXCR714; CXCR715, CXCR715; CXCR716, CXCR716; CXCR717, CXCR717; CXCR718, CXCR718; CXCR719, CXCR719; CXCR720, CXCR720; CXCR721, CXCR721; CXCR722, CXCR722; CXCR723, CXCR723; CXCR724, CXCR724; CXCR725, CXCR725; CXCR726, CXCR726; CXCR727, CXCR727; CXCR728, CXCR728; CXCR729, CXCR729; CXCR730, CXCR730; CXCR731, CXCR731; CXCR732, CXCR732; CXCR733, CXCR733; CXCR734, CXCR734; CXCR735, CXCR735; CXCR736, CXCR736; CXCR737, CXCR737; CXCR738, CXCR738; CXCR739, CXCR739; CXCR740, CXCR740; CXCR741, CXCR741; CXCR742, CXCR742; CXCR743, CXCR743; CXCR744, CXCR744; CXCR745, CXCR745; CXCR746, CXCR746; CXCR747, CXCR747; CXCR748, CXCR748; CXCR749, CXCR749; CXCR750, CXCR750; CXCR751, CXCR751; CXCR752, CXCR752; CXCR753, CXCR753; CXCR754, CXCR754; CXCR755, CXCR755; CXCR756, CXCR756; CXCR757, CXCR757; CXCR758, CXCR758; CXCR759, CXCR759; CXCR760, CXCR760; CXCR761, CXCR761; CXCR762, CXCR762; CXCR763, CXCR763; CXCR764, CXCR764; CXCR765, CXCR765; CXCR766, CXCR766; CXCR767, CXCR767; CXCR768, CXCR768; CXCR769, CXCR769; CXCR770, CXCR770; CXCR771, CXCR771; CXCR772, CXCR772; CXCR773, CXCR773; CXCR774, CXCR774; CXCR775, CXCR775; CXCR776, CXCR776; CXCR777, CXCR777; CXCR778, CXCR778; CXCR779, CXCR779; CXCR780, CXCR780; CXCR781, CXCR781; CXCR782, CXCR782; CXCR783, CXCR783; CXCR784, CXCR784; CXCR785, CXCR785; CXCR786, CXCR786; CXCR787, CXCR787; CXCR788, CXCR788; CXCR789, CXCR789; CXCR790, CXCR790; CXCR791, CXCR791; CXCR792, CXCR792; CXCR793, CXCR793; CXCR794, CXCR794; CXCR795, CXCR795; CXCR796, CXCR796; CXCR797, CXCR797; CXCR798, CXCR798; CXCR799, CXCR799; CXCR800, CXCR800; CXCR801, CXCR801; CXCR802, CXCR802; CXCR803, CXCR803; CXCR804, CXCR804; CXCR805, CXCR805; CXCR806, CXCR806; CXCR807, CXCR807; CXCR808, CXCR808; CXCR809, CXCR809; CXCR810, CXCR810; CXCR811, CXCR811; CXCR812, CXCR812; CXCR813, CXCR813; CXCR814, CXCR814; CXCR815, CXCR815; CXCR816, CXCR816; CXCR817, CXCR817; CXCR818, CXCR818; CXCR819, CXCR819; CXCR820, CXCR820; CXCR821, CXCR821; CXCR822, CXCR822; CXCR823, CXCR823; CXCR824, CXCR824; CXCR825, CXCR825; CXCR826, CXCR826; CXCR827, CXCR827; CXCR828, CXCR828; CXCR829, CXCR829; CXCR830, CXCR830; CXCR831, CXCR831; CXCR832, CXCR832; CXCR833, CXCR833; CXCR834, CXCR834; CXCR835, CXCR835; CXCR836, CXCR836; CXCR837, CXCR837; CXCR838, CXCR838; CXCR839, CXCR839; CXCR840, CXCR840; CXCR841, CXCR841; CXCR842, CXCR842; CXCR843, CXCR843; CXCR844, CXCR844; CXCR845, CXCR845; CXCR846, CXCR846; CXCR847, CXCR847; CXCR848, CXCR848; CXCR849, CXCR849; CXCR850, CXCR850; CXCR851, CXCR851; CXCR852, CXCR852; CXCR853, CXCR853; CXCR854, CXCR854; CXCR855, CXCR855; CXCR856, CXCR856; CXCR857, CXCR857; CXCR858, CXCR858; CXCR859, CXCR859; CXCR860, CXCR860; CXCR861, CXCR861; CXCR862, CXCR862; CXCR863, CXCR863; CXCR864, CXCR864; CXCR865, CXCR865; CXCR866, CXCR866; CXCR867, CXCR867; CXCR868, CXCR868; CXCR869, CXCR869; CXCR870, CXCR870; CXCR871, CXCR871; CXCR872, CXCR872; CXCR873, CXCR873; CXCR874, CXCR874; CXCR875, CXCR875; CXCR876, CXCR876; CXCR877, CXCR877; CXCR878, CXCR878; CXCR879, CXCR879; CXCR880, CXCR880; CXCR881, CXCR881; CXCR882, CXCR882; CXCR883, CXCR883; CXCR884, CXCR884; CXCR885, CXCR885; CXCR886, CXCR886; CXCR887, CXCR887; CXCR888, CXCR888; CXCR889, CXCR889; CXCR890, CXCR890; CXCR891, CXCR891; CXCR892, CXCR892; CXCR893, CXCR893; CXCR894, CXCR894; CXCR895, CXCR895; CXCR896, CXCR896; CXCR897, CXCR897; CXCR898, CXCR898; CXCR899, CXCR899; CXCR900, CXCR900; CXCR901, CXCR901; CXCR902, CXCR902; CXCR903, CXCR903; CXCR904</small></p></div>	

# UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti con principi diagnostici moderni e trattamenti innovativi

Aggiornamenti recenti sui processi immunologici che contribuiscono al carico della CU: cosa devono sapere gli operatori sanitari?

<p>24</p>	<h3>c-KIT: Mast Cell Proliferation, Survival, and Differentiation</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Binding of SCF to c-KIT activates signaling pathways leading to cell proliferation, survival, differentiation, and migration</li> <li>Mast cells express high levels of c-KIT even after differentiation, distinguishing them from other mature immune cells</li> <li>SCF/c-KIT induces mast cell migration and invasion into specific tissues through SCF chemotaxis</li> </ul>  <p><small>P: phosphorylated tyrosine; SCF: stem cell factor. Image reproduced for educational purposes only from [Saito M, et al. J Allergy Clin Immunol. 2022;149(6):1816-1824. Kim KH, et al. Mol Cell Biochem. 2022. doi: 10.1007/s11010-022-04567-3]</small></p>	<p>Ma i mastociti, come si sa, hanno molti recettori diversi. Uno dei recettori più importanti dei mastociti è il recettore ligando per lo stem cell factor, il fattore delle cellule staminali, ovvero c-KIT. Perché c-KIT non solo attiva la via di segnalazione, ma è anche responsabile della proliferazione, della sopravvivenza e della differenziazione dei mastociti. I livelli di c-KIT sono correlati a molte azioni dei mastociti e causano anche la migrazione dei mastociti, quindi il blocco di questo recettore è il quarto possibile bersaglio per il trattamento dell'orticaria.</p>
<p>25</p>	<h3>Complement Activation</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>IgE-FcεRI interaction leads to IgG1 and IgG3 activation of the classical complement pathway</li> <li>C5a generated, binds to C5a receptor on cutaneous mast cells and peripheral basophils</li> <li>Cutaneous mast cells express C5a receptor, but mucosal mast cells do not</li> </ul>  <p><small>C3: complement 3; C3a: complement 3 fragment; C3b: complement 3 fragment; C4: complement 4; C4a: C4 membrane bound; C4b: C4 membrane bound; C4b2a: C4b2a complex; C5: complement 5; C5a: complement 5 fragment; C5b: complement 5 fragment. Image reproduced for educational purposes only from [Yasuo T, et al. J Allergy Clin Immunol. 2022;149(6):1816-1824. Yasuo T, et al. J Allergy Clin Immunol. 2022;149(6):1816-1824.]</small></p>	<p>E il complemento? Nel terzo livello parliamo di complemento, e in un articolo pubblicato con Kaplan abbiamo illustrato come gli autoanticorpi IgG appartengano al sottotipo IgG1. Quando si legano a distanza ravvicinata, attivano il complemento e, attivando il complemento, formano il C5a che attiva i mastociti. Quindi il C5a è un altro</p>
<p>26</p>	<h3>Activation of Coagulation and Fibrinolysis</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Occurs despite the absence of thrombosis or bleeding</li> <li>Elevated levels of D-dimer and fibrinogen degradation products and prothrombin I and II, reflecting fibrin formation and digestion by plasmin</li> </ul>  <p><small>Scheme of mast cells and basophil activation through the extrinsic coagulation pathway. Prothrombin (II) is converted by Xa to thrombin (IIa). Activated thrombin (IIa) makes fibrin polymer. Factor Xa, factor IIa, and plasmin convert C5 to C5a, after which C5a activates mast cells and basophils via PAR.</small></p>	<p>possibile bersaglio. Come è noto, le cellule endoteliali e gli eosinofili, attraverso il fattore tissutale, sono responsabili dell'attivazione delle vie di coagulazione estrinseca, che è responsabile dell'aumento dei livelli del dimero. E, cosa interessante, non è accompagnata da trombosi o emorragie. E anche qui si è formato il C5a. Quindi, se bloccassimo il C5a, potremmo avere questa doppia azione.</p>

# UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti con principi diagnostici moderni e trattamenti innovativi

Aggiornamenti recenti sui processi immunologici che contribuiscono al carico della CU: cosa devono sapere gli operatori sanitari?

<p>27</p>	<h3>Activation of Coagulation and Fibrinolysis (cont'd)</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Putatively initiated by high levels of tissue factor via eosinophils, monocytes, or by endothelial cells in response to VEGF</li> <li>Activated coagulation and fibrinolytic factors (factor VIIa, factor Xa, and plasmin) cleave C5 into C5a</li> </ul> <p><small>C5aR: complement 5 receptor; C5aR2: complement 5 receptor 2; C5aR3: complement 5 receptor 3; C5aR4: complement 5 receptor 4; IL: interleukin; MBP: major basic protein; NECP: mast cell eozinophilic cationic protein; PAF: platelet activating factor; SCF: stem cell factor; TSLP: thymic stromal lymphopoietin; VEGF: vascular endothelial growth factor. Image modified for educational purposes only from Ferrer M, Côté T. Transl Allergy. 2015;6:30.</small></p>	<p>Quindi, se bloccassimo il C5a, potremmo avere questa doppia azione.</p>
<p>28</p>	<h3>Cellular Infiltration</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reflects inflammatory disease with several players</li> <li>Perivascular infiltrate with CD4+ T lymphocytes, neutrophils, mast cell basophils, and eosinophils</li> <li>Resembles late phase allergic reactions</li> </ul> <p><small>C1: complement 1; C5a: complement 5 fragment a; C5aR: C5a receptor; CD4: cluster of differentiation 4; IL: interleukin; MBP: major basic protein; MECP: mast cell eozinophilic cationic protein; PAF: platelet activating factor; SCF: stem cell factor; TSLP: thymic stromal lymphopoietin; VEGF: vascular endothelial growth factor. Image modified for educational purposes only from Ferrer M, Côté T. Transl Allergy. 2015;6:30.</small></p>	<p>E poi c'è l'infiltrazione cellulare. Ci sono diverse cellule che potrebbero essere bloccate e questa è un disegno che ho fatto per un articolo sulle alterazioni immunologiche nell'orticaria cronica spontanea.</p>
<p>29</p>	<h3>Cellular Infiltration: Role of IL-4 and IL-13</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Play a major role in type 2 inflammation and atopic conditions such as AD</li> <li>Produced by Th2-polarized T cells, granulocytes, and monocytes/macrophages</li> <li>Activate Th2 T-cell differentiation, M2 macrophage polarization, MHCII expression, B-cell and plasma cell differentiation, and amplify IgE production</li> <li>IL-4 levels elevated in patients with CSU compared to controls</li> </ul> <p><small>AD: atopic dermatitis; C1: complement 1; C5a: complement 5 fragment a; C5aR: C5a receptor; CD4: cluster of differentiation 4; IL: interleukin; MBP: major basic protein; MECP: mast cell eozinophilic cationic protein; MHCII: major histocompatibility complex class II; PAF: platelet activating factor; SCF: stem cell factor; TSLP: thymic stromal lymphopoietin; VEGF: vascular endothelial growth factor. Image modified for educational purposes only from Ferrer M, Côté T. Transl Allergy. 2015;6:30.</small></p>	<p>Ma vorrei sottolineare che esiste un ruolo anche per IL-4 e IL-13, che attivano sia i mastociti che i basofili; anche questo bersaglio potrebbe essere interessante.</p>
<p>30</p>	<h3>Cellular Infiltration: Basopenia and Eosinopenia</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Activated basophils and eosinophils are recruited to skin lesions, lowering peripheral blood counts</li> <li>Correlated with high disease activity and poor response to treatment</li> <li>Siglec-8 – inhibitory receptor found on mast cells, basophils, eosinophils             <ul style="list-style-type: none"> <li>Activation on eosinophils leads to apoptosis, while on mast cells, activation leads to inhibition of mediator response</li> </ul> </li> </ul> <p><small>ADCC: antibody-dependent cellular cytotoxicity; Siglec: sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin. Sanchez-Ruiz M, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(8):964-971. Guilan CE, et al. Clin Exp Allergy. 2003;33(1):137-141. Kulkarni P, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(1):118-125. de, Hise M, Kaplan AP. J Allergy Clin Immunol. 2022;150(6):1453-1464. Schmitt J, et al. Allergol Immunol. 2021;116(2):268-275. Image modified for educational purposes only from Abticher S, et al. AAAI. 2020 Annual Meeting.</small></p>	<p>E infine un'altra molecola, pensando al meccanismo dell'orticaria cronica, potrebbe essere questo recettore inibitorio Siglec-8. Finora abbiamo parlato di bloccare i recettori attivanti, i recettori Ig, le molecole di segnalazione, ma che dire degli inibitori attivanti? E questo è il caso di Siglec-8 che potrebbe anche portare all'apoptosi degli eosinofili. Inoltre, nelle biopsie di orticaria cronica spontanea abbiamo riscontrato la presenza di eosinofili, per cui il targeting di Siglec-8, che</p>

**UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti con principi diagnostici moderni e trattamenti innovativi**

Aggiornamenti recenti sui processi immunologici che contribuiscono al carico della CU: cosa devono sapere gli operatori sanitari?

		<p>causa l'apoptosi degli eosinofili, potrebbe essere un altro bersaglio.</p>
<p>31</p>		<p>Nella prossima presentazione, saranno trattate tutte queste molecole, quindi qui mostrerò solo il riassunto e le cose che abbiamo spiegato finora: targeting del recettore IgE, C5a, c-KIT, Siglec-8, IL-4, IL-13, e naturalmente tutte le molecole di segnalazione BTK, SYK, tirosin-chinasi.</p>
<p>32</p>		<p>Grazie mille per l'attenzione e questa è la seconda presentazione sull'orticaria cronica spontanea.</p>