

## Papel da IgG4 na resposta alérgica mediada por IgE

*A dosagem da IgG4 pode ter papel no monitoramento de pacientes recebendo imunoterapia*

As Imunoglobulinas da classe IgG, em humanos, são classificadas em 4 subclasses e exibem características individuais para propriedades biológicas de ligação a antígenos. São identificadas, segundo a ordem decrescente de concentração, como se segue: IgG1 (60,3 - 71,5%), IgG2 (19,4 - 31,0%), IgG3 (5,0 - 8,4%) e IgG4 (0,7 - 4,2%). Embora a IgG4 tenha um percentual menor em relação às demais, pode atingir até 75% do total de IgG após exposição crônica a um antígeno, como na imunoterapia com alérgenos e também em indivíduos saudáveis que possuem gatos e apicultores. Está demonstrado cientificamente que a IgG4 associa-se intimamente com a produção de IgE e tem relevância para o estudo das doenças alérgicas.

### Imunoterapia para alergias

O primeiro relato descrevendo a imunoterapia foi publicado em 1911, quando Noon descreveu que a injeção subcutânea de um extrato de pólen suprimiu os sintomas induzidos por alérgenos. Desde então, a imunoterapia com alérgenos tem sido usada na prática médica para tratar com sucesso a hipersensibilidade a muitos alérgenos, incluindo ácaros, grama e pólenes de árvores, veneno de insetos e pêlos. A imunoterapia com alérgeno é apropriada para pacientes que sofrem de doenças alérgicas mediadas por imunoglobulina E (IgE), como a rinite alérgica sazonal, a rinite perene, a asma alérgica, anafilaxia a veneno de insetos.

Através de diferentes mecanismos de interação com antígeno e células (mastócitos e basófilos), a IgG4 exerce um papel imuno modulador com atividade anti-inflamatória.

A regulação negativa da resposta alérgica em um paciente submetido à imunoterapia com alérgenos é atribuído ao aumento de IgG1, IgG4 e IgA, e também à diminuição de IgE. Esta alteração está ligada a reduções significativas no número de células T, basófilos, eosinófilos e neutrófilos. Os anticorpos IgG4 também bloqueiam a histamina dependente de IgE, induzida por alérgenos nos basófilos. A imunoterapia com alérgeno resulta em redução de longo prazo nos níveis séricos da IgE específica para o alérgeno. Reduções significativas na resposta de fase inicial também foram demonstradas.

#### Características antiinflamatórias de IgG4

A troca do braço de Fab leva a anticorpos funcionalmente monovalentes. Isso impede a formação de complexos imunes.

Baixa afinidade para ativação de receptores Fcγ.

Não fixa complemento.

Atua como um anticorpo bloqueador para competir com IgE por ligação alérgica.

Supressão directa de mastócitos e basófilos por ligação cruzada de FcεRI e FcγRIIb com IgE e IgG4.

A utilização da IgG4 mostra-se promissora em diversos aspectos, dentre eles, a facilidade de determinação, por ser um marcador sérico.

### Aplicações clínicas

A imunoterapia com alérgeno (AIT) é um tratamento eficaz para alergia e rinoconjuntivite com ou sem asma. O padrão-ouro de eficácia da AIT é a avaliação de sintomas clínicos e medicamentos durante a exposição a alérgenos. Em 2014 e 2015 a Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) conduziu uma força-tarefa sobre "Biomarcadores para monitoramento da eficácia clínica da imunoterapia com alérgenos", através de uma revisão no Pubmed. Vários biomarcadores foram avaliados, mas existem apenas algumas conclusões sobre a relação entre biomarcadores e dados clínicos (resposta *versus* não resposta). O estudo conclui que a IgG4 pode ser mais efetiva para monitorar o tratamento, um marcador de "compliance":

■ Uma dosagem sérica baixa de IgG4 é, potencialmente, um marcador preditivo negativo e a falha na indução de IgG4 também pode ser indicativa de inadequação à adesão ao tratamento.

■ Recomenda-se usar IgG4 específico em vez de IgG total como um biomarcador para avaliar a resposta imunológica à AIT seja na pesquisa clínica e ou no desenvolvimento de medicamentos.

Mais estudos, especialmente comparando efeitos locais com efeitos sistêmicos ainda são necessários para desenhar conclusões concretas, bem como delinear melhor o papel de outras imunoglobulinas.

Na prática, a dosagem da IgG4 pode ter papel no monitoramento de pacientes recebendo imunoterapia sublingual e ou subcutânea, onde há muitas desistências ou falhas de adesão pelo paciente. Outra aplicação seria a avaliação, de modo indireto, da potência dos extratos fornecidos pela indústria farmacêutica. A resposta seria o acompanhamento da progressão das doses prescritas de imunoterapia, através da coleta de soro antes do início do tratamento e o seguimento com a dosagem de IgG4 em uma periodicidade variável até um ano.

No Brasil, está disponível a avaliação da IgG4 para aeroalérgenos, como ácaros e pólen. Nestes pacientes, a imunoterapia sublingual tem sido usada, inclusive por pediatras.

### Metodologia de Quantificação

Não há valores de referência definidos e recomenda-se a determinação antes e após a AIT. O ensaio mede na faixa de 0.07–30 mgA/l e utiliza apenas 40µL de soro. O Lab Rede, disponibiliza a dosagem de IgG4 específica através da metodologia ImmunoCAP (Thermo-Fisher®). Exemplos: ácaros do pó domiciliar (IgG4 para Der p1 e Der p2), e pólen (Cyn D1, Phlp SB, Phl p1).

#### Assessoria Científica Lab Rede

#### Referências

1. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, Jensen-Jarolim E, Knol EF, Kleine-Tebbe J, Bohle B, Chaker AM, Till SJ, Valenta R, Poulsen LK, Calderon MA, Demoly P, Pfaar O, Jacobsen L, Durham SR, Schmidt-Weber CB. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI position paper. *Allergy* 2017;72:1156–1173.
2. Van de Veen, Willem et al. Role of IgG4 in IgE-mediated allergic responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1434-1435
3. James, L.K, Till, J.S. Potential Mechanisms for IgG4 Inhibition of Immediate Hypersensitivity Reactions. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(3):23.