

Sabine Altrichter^{1,2,3,4}

Ein europäisches Netzwerk für IgE-medierte Autoimmunität und Autoallergie – die ENIGMA Initiative

Kolkhir P, Altrichter S, Badloe FMS, Belasri H, Charles N, De Vriese S et al. The European Network for IgE-Mediated Autoimmunity and Autoallergy (ENIGMA) initiative. *Nat Med.* 2024;30(4):920–2.

¹ Abteilung für Dermatologie und Venerologie, Kepler Universitätsklinikum, Linz, Österreich

² Zentrum für medizinische Forschung, Johannes Kepler Universität, Linz, Österreich

³ Institut für Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland.

⁴ Fraunhofer-Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP, Immunologie und Allergologie, Berlin, Deutschland

Chronische Entzündungskrankheiten betreffen Millionen von Menschen und haben große Auswirkungen auf individueller, Haushalts-, Gesundheitssystem- und makroökonomischer Ebene. Viele Faktoren tragen zu chronischen Entzündungen bei, darunter vor allem fehlerhafte Immunreaktionen, die bei allergischen und Autoimmunerkrankungen beobachtet werden. Autoimmunerkrankungen wie der systemische Lupus erythematoses (SLE) gehören zu den 20 häufigsten Todesursachen bei jungen Frauen¹. Allergische Erkrankungen, z.B. atopische Dermatitis und Asthma, und nicht-allergische chronisch-entzündliche Hauterkrankungen, z.B. chronische spontane Urtikaria (CSU), betreffen insgesamt bis zu 30% der Weltbevölkerung und haben erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten und verringern die Produktivität in Schule und Beruf².

Die aktuellen Behandlungsmöglichkeiten zielen meist darauf ab, die Symptome der Entzündung zu lindern, anstatt ihr Fortschreiten zu verhindern, zu verlangsamen oder sie zu heilen. Therapieunterbrechungen führen meist zum Wiederauftreten der Symptome. In einigen Fällen sind entzündungshemmende Medikamente lebenslang erforderlich, um chronische Entzündungen zu kontrollieren. Auch internationale Leitlinien empfehlen für die schrittweise Behandlung dieser Erkrankungen nach wie vor einen „One-size-fits-all“- und „Trial-and-Error“-Ansatz, obwohl die verfügbaren Behandlungen bei beträchtlichen Teilpopulationen von Patienten nur begrenzt wirksam oder mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sein können. Wirksame und sichere gezielte Behandlungen, einschließlich krankheitsmodifizierender und kurativer Therapien, fehlen noch immer und werden für viele entzündliche

Sabine Altrichter^{1,2,3,4}

The European Network for IgE-Mediated Autoimmunity and Autoallergy - the ENIGMA Initiative

Kolkhir P, Altrichter S, Badloe FMS, Belasri H, Charles N, De Vriese S et al. The European Network for IgE-Mediated Autoimmunity and Autoallergy (ENIGMA) initiative. *Nat Med.* 2024;30(4):920–2.

¹ Department of Dermatology and Venerology, Kepler University Hospital, Linz, Austria

² Center for Medical Research, Johannes Kepler University, Linz, Austria

³ Institute of Allergology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany.

⁴ Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Immunology and Allergology, Berlin, Germany

Chronic inflammatory diseases affect millions of people and have a major impact at the individual, household, health system, and macroeconomic levels. Many factors contribute to chronic inflammation, most notably faulty immune responses observed in allergic and autoimmune diseases. Autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE) are among the top 20 causes of death in young women¹. Allergic diseases, such as atopic dermatitis and asthma, and non-allergic chronic inflammatory skin diseases, such as chronic spontaneous urticaria (CSU), collectively affect up to 30% of the global population and have a significant impact on patients' quality of life, reducing their productivity at school and work².

Current treatment options mostly alleviate the symptoms of inflammation rather than prevent, slow down, or halt its progression. Interruptions in treatment usually lead to a recurrence of symptoms. In some cases, anti-inflammatory medication is required for life to control chronic inflammation. International guidelines also continue to recommend a one-size-fits-all, trial-and-error approach for the stepwise treatment of these conditions, although available treatments may have limited efficacy or significant side effects in substantial subpopulations of patients. Effective and safe targeted treatments, including disease-modifying and curative therapies, are still lacking and urgently needed for many inflammatory diseases. Our limited knowledge of the underlying causes

Erkrankungen dringend benötigt. Unser begrenztes Wissen über die zugrundeliegenden Ursachen und die Pathophysiologie schränkt die Entwicklung von Behandlungen, die zu einer Veränderung oder Heilung der Krankheit führen, stark ein.

IgE-Antikörper werden klassischerweise mit der Entwicklung von Allergien in Verbindung gebracht werden. Neuere Forschungsergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass IgE-Autoantikörper gegen Autoantigene, d.h. IgE-vermittelte Autoimmunität, auch bei entzündlichen Erkrankungen vorhanden sind (siehe Abbildung 1) und mit hoher Krankheitsaktivität und schlechter Prognose einhergehen³. Bei der Autoallergie führt die Vernetzung von IgE-Autoantikörpern zur Aktivierung von Immunzellen, die v.a. den hochaffinen IgE-Rezeptor FcεRI tragen, darunter Mastzellen und Basophile, und so chronische und wiederkehrende Entzündungen auslösen. IgE-Autoantikörper wurden bei bis zu 80% der Patienten mit Hautkrankheiten wie bullösem Pemphigoid und CSU sowie bei einer Reihe von Autoimmunerkrankungen, z.B. SLE, gemischten Bindegewebserkrankungen und rheumatoider Arthritis, nachgewiesen³. Während der Beitrag von IgE bei vielen dieser Erkrankungen noch im Detail erforscht werden muss, ist das Anti-IgE Omalizumab bisher das einzige von der FDA zugelassene Biologikum zur Behandlung von CSU⁴. Bei SLE wird das Vorhandensein von IgE-Anti-dsDNA auch mit einer hohen Krankheitsaktivität in Verbindung gebracht, insbesondere mit Lupusnephritis⁵. Darüber hinaus spielen IgE-Autoantikörper auch bei dem klassisch allergischen Formenkreis zugeordneten Erkrankungen wie z.B. Asthma, möglicherweise eine wichtige und nicht redundante Rolle⁶.

Die Forschung auf dem Gebiet ist jedoch durch gewisse Hürden eingeschränkt. So sind z.B. die vorhandenen Tests für IgE-Autoantikörper nicht standardisiert oder allgemein verfügbar. Um die Forschung auf dem Gebiet voranzutreiben, hat ein interdisziplinäres Konsortium aus Allergologen, Immunologen, Dermatologen und IgE-Biologen die Initiative European Network for IgE-Mediated Autoimmunity (ENIGMA) ins Leben gerufen. Ziel von ENIGMA ist es, Experten aus der

and pathophysiology severely limits the development of treatments that lead to disease modification or cures.

IgE antibodies are classically associated with the development of allergies. However, recent research suggests that IgE autoantibodies against autoantigens, i.e. IgE-mediated autoimmunity, are also present in inflammatory diseases (see Figure 1) and are associated with high disease activity and poor prognosis³. In autoallergy patients, the cross-linking of IgE autoantibodies leads to the activation of immune cells that primarily carry the high-affinity IgE receptor FcεRI, including mast cells and basophils, thus triggering chronic and recurrent inflammation. IgE autoantibodies have been detected in up to 80% of patients with skin diseases such as bullous pemphigoid and CSU, as well as in a number of autoimmune diseases such as SLE, mixed connective tissue disease, and rheumatoid arthritis³. While the contribution of IgE in many of these diseases still needs to be explored in detail, the anti-IgE omalizumab is so far the only FDA-approved biologic for the treatment of CSU⁴. In SLE, the presence of IgE anti-dsDNA is also associated with high levels of disease activity, and particularly in lupus nephritis⁵. In addition, IgE autoantibodies may also play an important and non-redundant role in diseases classified as classic allergic diseases, such as asthma⁶.

However, research in this area is limited due to certain hurdles. For example, the existing tests for IgE autoantibodies are not standardized or generally available. To advance research in the field, an interdisciplinary consortium of allergists, immunologists, dermatologists, and IgE biologists has launched the European Network for IgE-Mediated Autoimmunity (ENIGMA) initiative. The aim of ENIGMA is to bring together experts from around the world to identify, summarize, highlight, and evaluate the existing unmet needs and unanswered questions in

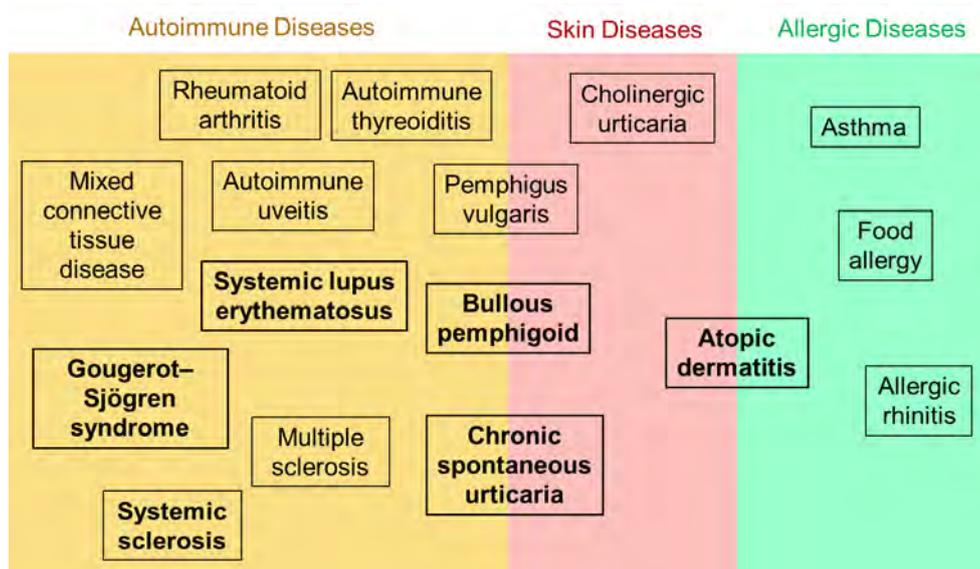


Abbildung 1. Überblick über Erkrankungen, bei denen IgE Autoantikörper beschrieben wurden.

Bei den fett hervorgehobenen Erkrankungen wurden bisher 3 oder mehr IgE-Autoantigene beschrieben.

Figure 1. Overview of diseases related to IgE autoantibodies. Diseases where IgE autoantibodies have been described in the literature. Three or more IgE autoantigens have been identified and characterized up until now for the diseases labelled in bold text.

ganzen Welt zusammenzubringen, um den bestehenden ungedeckten Bedarf und die unbeantworteten Fragen im Bereich der IgE-vermittelten Autoimmunität und Autoallergie zu ermitteln, zusammenzufassen, hervorzuheben und zu bewerten. Die fünf wichtigsten Forschungsfragen sind:

1. Was sind die ersten Stadien der IgE-Autoimmunität und Autoallergie und was treibt die frühe Entwicklung von IgE-Autoantikörpern an?
2. Wie entwickeln sich IgE-Autoimmunität und IgE-Autoallergie im Laufe der Zeit?
3. Wie lassen sich die wichtigsten Autoantigene identifizieren und die wichtigsten Arten von IgE-Autoantikörpern für jede Krankheit bestimmen?
4. Welche pathogene Rolle und Bedeutung haben „IgE gegen sich selbst“, und welcher Zusammenhang besteht zwischen IgE-Autoantikörpern und klinischen Merkmalen, einschließlich der Schwere der Erkrankung?
5. Welche Behandlungen können das Fortschreiten von Krankheiten, die durch IgE-Autoimmunität und Autoallergie verursacht werden, aufhalten oder sie heilen?

Als ersten Schritt hat die ENIGMA-Initiative die verfügbaren Daten über IgE-Autoantikörper als pathogene Faktoren bei entzündlichen Erkrankungen zusammengetragen und therapeutische Ziele bei CIDs überprüft³ und die nächsten Schritte zur Bearbeitung der weiteren Fragen aufgenommen. ENIGMA wird dafür auch mit anderen Initiativen zusammenarbeiten, die sich auf verschiedene Erkrankungen konzentrieren, z.B. mit dem Netzwerk der Urticaria Centers of Reference and Excellence (UCARE) und der European Task Force on Atopic Dermatitis (EFTAD). Kollegen mit Fachwissen und Interesse an IgE-Autoimmunität und Autoallergie, einschließlich Grundlagenwissenschaftler und klinische Spezialisten sind eingeladen, sich der ENIGMA-Initiative anzuschließen (<https://www.enigma.team>).

Korrespondenz: Sabine.Altrichter@kepleruniklinikum.at

Kommentar:

Mit der weitverbreiteten Verwendung von Omalizumab und neuen Anti-IgE Antikörpern in der Pipeline, sowie den in dieser Initiative geplanten diagnostischen Verbesserungen eröffnet sich ein interessantes Betätigungsfeld für die Medizin. Es ist gut zu sehen, dass Dermatologen hier „auf dem Fahrersitz“ sitzen.

SKINdeep: editors@skinonline.at

Literatur

1. Yen EY, Singh RR. Brief report: lupus—an unrecognized leading cause of death in young females: a population-based study using nationwide death certificates, 2000–2015. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:1251–5.
2. Kolkhir P, Akdis CA, Akdis M, Bachert C, Bieber T, Canonica GW, et al. Type 2 chronic inflammatory diseases: targets, therapies and unmet needs. *Nat. Rev. Drug Discovery* 2023;22:743–67.
3. Charles N, Kortekaas-Krohn I, Kocaturk E, Scheffel J, Altrichter S, Steinert C, et al. Autoreactive IgE: Pathogenic role and therapeutic target in autoimmune diseases. *Allergy* 2023;78(12):3118–35.

the field of IgE-mediated autoimmunity and autoallergy. The five key research questions are:

1. What are the first stages of IgE autoimmunity and autoallergy and what drives the early development of IgE autoantibodies?
2. How do IgE autoimmunity and autoallergy develop over time?
3. How can the major autoantigens be identified and the major types of IgE autoantibodies be determined for each disease?
4. What is the pathogenic role and significance of “IgE against itself”, and what is the relationship between IgE autoantibodies and clinical features, including disease severity?
5. What treatments can halt the progression of diseases caused by IgE autoimmunity and autoallergy or cure them?

As a first step, the ENIGMA initiative has compiled the available data on IgE autoantibodies as pathogenic factors in inflammatory diseases, reviewed therapeutic targets in CIDs³, and taken the next steps to address the remaining questions. ENIGMA will also collaborate with other initiatives focusing on different diseases, such as the Urticaria Centers of Reference and Excellence (UCARE) network and the European Task Force on Atopic Dermatitis (EFTAD). Colleagues with expertise and interest in IgE autoimmunity and autoallergy, including basic scientists and clinical specialists, are invited to join the ENIGMA initiative (<https://www.enigma.team>).

Correspondence: Sabine.Altrichter@kepleruniklinikum.at

Commentary:

With the widespread use of omalizumab and new anti-IgE antibodies in the pipeline, as well as the diagnostic improvements planned, this initiative opens up an interesting field of activity for medicine. It is good to see that dermatologists are “in the driver’s seat”.

SKINdeep: editors@skinonline.at

4. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;128(1):202–9.
5. Dema B, Charles N, Pellefigues C, Ricks TK, Suzuki R, Jiang C, et al. Immunoglobulin E plays an immunoregulatory role in lupus. *J Exp Med* 2014;211(11):2159-68.
6. Kortekaas-Krohn I, Badloe FMS, Herrmann N, Maintz L, De Vriese S, Ring J, et al. Immunoglobulin E auto-antibodies in atopic dermatitis associate with type-2 comorbidities and the atopic march. *Allergy* 2023; 78(12):3178-92.

<https://doi.org/10.61783/oegdv10308>

Anna Redl, Georg Stary

Langanhaltender Therapieerfolg durch Hemmung von mTOR bei kutaner Sarkoidose

Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, Wien, Österreich

Redl A, Doberer K, Unterluggauer L, Kleissl L, Krall C, Mayerhofer C, et al. Efficacy and safety of mTOR inhibition in cutaneous sarcoidosis: a single-centre trial. *Lancet Rheumatol.* 2024;6(2):e81–e91.

Die kutane Sarkoidose ist eine entzündliche Erkrankung, in der es zur Ansammlung von Immunzellen und Strukturzellen in der Haut kommt, welche sich zu Granulomen organisieren. Das Zusammenspiel dieser Zellen führt zu einer chronischen Entzündung, die zu einer Vielfalt an klinischen Bildern führen kann, unter anderem Papeln, Knoten oder Plaques unterschiedlicher Formen und Farben, die an verschiedensten Regionen des Körpers auftreten können. Diese Hautveränderungen können mit oder ohne Begleitsymptomatik wie z.B. Juckreiz und Schmerzen einhergehen. Bei einer Lokalisation im Gesicht, wie beim Lupus pernio, einer seltenen Unterform der kutanen Sarkoidose, steht vor allem der soziale Leidensdruck im Vordergrund. Die Sarkoidose kann auf die Haut begrenzt sein, oder auch andere Organe wie die Lunge oder die Augen betreffen. Topische oder systemische Glukokortikoide werden als Therapie der 1. Wahl eingesetzt. Kortisonsparende Immunmodulatoren, wie Hydroxychloroquin oder Doxycyclin, oder auch potentere Immunsuppressiva (z.B. Methotrexat oder TNF-Alpha-Hemmer) können ebenso zur Behandlung der kutanen Sarkoidose angewendet werden. Neuere Daten haben auch eine Wirksamkeit von Tofacitinib, einem Jak1/3 Hemmer, gezeigt¹. In unserer klinischen Studie haben wir die Sicherheit und Effektivität von Rapamune® (Sirolimus), einem zugelassenen mTOR-Inhibitor, bei kutaner Sarkoidose in einer topischen und einer systemischen Applikation getestet.

Anna Redl, Georg Stary

Long-lasting therapeutic success through inhibition of mTOR in cutaneous sarcoidosis

Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

CeMM Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria.

Redl A, Doberer K, Unterluggauer L, Kleissl L, Krall C, Mayerhofer C, et al. Efficacy and safety of mTOR inhibition in cutaneous sarcoidosis: a single-centre trial. *Lancet Rheumatol.* 2024;6(2):e81–e91.

Cutaneous sarcoidosis is an inflammatory disease in which immune cells and structural cells accumulate in the skin and organize themselves into granulomas. Interactions among these cells lead to chronic inflammation, which can result in a variety of clinical pictures, including papules, nodules, or plaques, that can display a variety of colors and shapes and can occur in different regions of the body. These skin changes can occur without accompanying symptoms, but can also be accompanied by itching and pain. When localized on the face, as in lupus pernio, a rare subtype of cutaneous sarcoidosis, the main concern is social distress. Sarcoidosis can be limited to the skin or also affect other organs such as the lungs or eyes. Topical or systemic glucocorticoids are used as the first-line treatment of choice. Cortisone-sparing immunomodulators, such as hydroxychloroquine or doxycycline, or more potent immunosuppressants (e.g., methotrexate or TNF-alpha inhibitors) can also be used to treat cutaneous sarcoidosis. Recent data have also shown the efficacy of tofacitinib, a Jak1/3 inhibitor¹. In our clinical trial, we tested the safety and efficacy of Rapamune® sirolimus, an approved mTOR inhibitor, in cutaneous sarcoidosis as a topical and systemic application.