



Adjuvanzen

Die spezifische Immuntherapie (SIT) vermindert die Sensitivität gegen individuelle Allergene und ist derzeit die einzige krankheitsmodifizierende Therapie. Induziert werden neben blockierenden Antikörpern regulatorische T-Zellen und B-Zellen. Die Aktivität von Mastzellen, Basophilen und Eosinophilen wird supprimiert [1]. Die Wirksamkeit der SIT ist von der verabreichten Allergenmenge abhängig. Ob dabei der kumulativen Allergendosis oder der Peakdosis eine höhere Bedeutung zukommt, ist nicht sicher. In großen Studien ist mit sublingualer Immuntherapie mit unterschiedlichen Allergenen eine Wirksamkeit über Placebo bei Verwendung optimaler Allergendosierungen im Bereich von etwa 20 und 30 % erreichbar [2–5]. Eine weitere Steigerung der Dosis erhöht die Wirksamkeit der Therapie nicht. Optimale Allergendosierungen können auch für die subkutane Immuntherapie definiert werden [6]. Um einen dauerhaften Therapieeffekt erreichen zu können, ist nach heutiger Vorstellung eine Therapie über einen Zeitraum von zumindest 3 Jahren notwendig.

Die nur 3-malige Applikation hochimmunogener Impfstoffe aus Krankheitserregern (Bakterien und Viren) ermöglicht dagegen eine lang anhaltende Protektion. Die Einführung von Adjuvanzen, die als Immunmodulatoren Impfstoffen zugesetzt werden, hat die Wirksamkeit von Impfungen erhöht und eine wirksame Immunisierung gegen verschiedene Erreger erst ermöglicht [7, 8]. Die Verwendung von Adjuvanzen in der spezifischen Immuntherapie hat ebenfalls das Ziel, die Wirksamkeit einer Behandlung zu erhöhen und nach Möglichkeit die Behandlungsdauer wesentlich zu verkürzen. Im Prinzip können 3

unterschiedliche Mechanismen definiert werden. Diese sind:

- Verzögerung der Allergenfreisetzung und damit andauernde Immunstimulation durch Verwendung von Freisetzungverzögerern,
- Stimulation des Immunsystems durch Adjuvanzen,
- Verwendung von Vektorsystemen, um Allergene an Zielzellen zu bringen.

Freisetzungverzögerung

Aluminium. Aluminiumsalze sind klassische Adjuvanzen zur Verzögerung der Allergenfreisetzung. Ursprünglich wurden sie unter der Vorstellung eingeführt, dass die verzögerte Allergenfreisetzung die Nebenwirkungsinzidenz verringert und eine anhaltende Stimulation des Immunsystems die Wirksamkeit der subkutanen spezifischen Immuntherapie (SCIT) erhöht. In Mausexperimenten konnte allerdings gezeigt werden, dass die antigenspezifische T- und B-Zell-Antwort eines Allergens nicht verloren geht, wenn die Injektionsstelle bereits wenige Stunden nach Injektion operativ entfernt wird [9]. Aluminiumsalze selbst haben immunstimulierende Eigenschaften und aktivieren das angeborene Immunsystem [10]. Tierexperimentell war die Induktion allergenspezifischer IgG-Antikörper sogar stärker von der Aluminiumkonzentration als von der Allergenkonzentration abhängig [11]. Die klinische Wirksamkeit solcher Allergenextrakte, die eine verminderte Allergenkonzentration, aber eine erhöhte Aluminiummenge enthalten, konnte bislang aber nicht belegt werden [12].

Schon länger wird über den Einsatz von Aluminiumsalzen diskutiert – einerseits aufgrund von Nebenwirkungen

einer tatsächlich hohen Aluminiumbelastung, andererseits da experimentelle Daten eine Modulation des Immunsystems in Richtung einer TH2-Antwort durch Aluminiumsalze zeigen [13, 14]. Das Paul-Ehrlich-Institut sieht in seiner Bewertung die im Rahmen einer 3-jährigen SCIT aufgenommene Aluminiummenge (bei SCIT 8 Injektionen/Jahr) als Beitrag zur lebenslangen Akkumulation von Aluminium im Organismus als gering an. Wörtlich heißt es: „derzeit liegen keine Gründe vor, die Praxis der Anwendung von zugelassenen Therapieallergenen, die mit Aluminium adjuvantiert sind, zu ändern“ [15].

Tyrosin. Aktuell sind in Deutschland Allergenextrakte erhältlich, bei denen Allergene zur Verzögerung der Freisetzung an mikrokristallines Tyrosin gebunden sind [16]. In präliminären tierexperimentellen Studien wurden immunstimulatorische Effekte von Tyrosin belegt [17]. Da Tyrosin eine Aminosäure darstellt, die in den meisten Proteinen vorkommt, gilt die Verwendung des Moleküls als Adjuvans als unbedenklich, was auch in zahlreichen Untersuchungen gut belegt werden konnte [18].

Kalziumphosphat. An Kalziumphosphat gebundene Allergene zur SIT sind in Deutschland derzeit nicht verfügbar, die Substanz gilt ebenfalls als unbedenklich. Erfahrungen liegen insbesondere aus der Verwendung als Adjuvans für Impfstoffe vor [19, 20].

Experimentelle Freisetzungverzögerer. Liposomen und virusähnliche Partikel („virus-like particles“, VLP) bieten auf der einen Seite die Möglichkeit einer verzögerten Allergenfreisetzung und auf der anderen Seite die Möglichkeit,

eingeschlossene bzw. gekoppelte Allergene als Vektoren an Zielstrukturen wie dendritische Zellen zu transportieren.

Immunstimulanzen

Krankheitserreger stimulieren das angeborene Immunsystem durch „pathogen-associated molecular patterns“ (PAMPs), die von Toll-like-Rezeptoren, die zu den „pattern-recognition receptors“ (PRRs) zählen, erkannt werden. Durch Genregulation beeinflusst die Aktivierung von Toll-like-Rezeptoren die Expression von Zytokinen und Chemokinen und steigert Phagozytose und Antigenpräsentation [21, 22]. Bei der immunologischen Abwehr von Pathogenen werden dabei im Sinne einer Mustererkennung nicht nur einzelne Moleküle als vielmehr komplette Pathogene erkannt, die dann effektiv ausgeschaltet werden können. Gleichzeitig führen proinflammatorische Signale zu Entzündung und Aktivierung der adaptiven Immunität (erworbene Immunantwort). Immunglobuline, regulatorische T- und B-Zellen sind Bestandteile des immunologischen Gedächtnisses, sodass es zu einer schnellen und effektiven Immunantwort bei erneutem Kontakt mit dem Erreger kommt.

PRRs identifizieren damit Gefährdung für den Organismus und initiieren eine humorale und zelluläre Immunabwehr. Ohne gleichzeitige Aktivierung von PRRs ignoriert das Immunsystem Allergene, die es für primär harmlos hält. Hohe Immunogenität bedeutet in der Regel gleichzeitig verminderte Tolerabilität, hohe Tolerabilität damit aber eher geringe Immunogenität.

» PRRs initiieren eine humorale und zelluläre Immunabwehr

Die Immunantwort auf hochgereinigte, wenig immunogene Allergene kann durch die gleichzeitige Aktivierung von Toll-like-Rezeptoren gesteigert werden [23]. Damit können kostimulatorische Signale die durch Allergene induzierte Immunantwort beeinflussen. In Analogie zu Impfstoffen eröffnen sich damit Optionen für eine möglicherweise effek-

tivere SIT bei gleichzeitiger Verkürzung von Therapieprotokollen.

Probiotika. Die additive Anwendung probiotischer Bakterien zur SIT zielt auf die Aktivierung des Immunsystems durch bakterielle Bestandteile ab. Verwendet wurden in einzelnen Studien Probiotika, die den Effekt einer SIT steigern konnten.

In einer klinischen Studie an Patienten mit Hausstaubmilbenallergie fand sich ein anhaltender Effekt nach 6-monatiger SCIT mit einem Hausstaubmilbenextrakt nur bei Kombination mit Verabreichung eines probiotischen Keims (*Clostridium butyricum*). Während die SCIT alleine regulatorische T-Zellen induzierte, konnten nur im Blut der Patienten, die mit SCIT plus Probiotika behandelt wurden, auch regulatorische B-Zellen nachgewiesen werden [24].

Ein zusätzlicher Effekt bei kombinierter Gabe von *Lactobacillus rhamnosus* GG und einer SLIT mit Graspollentabletten fand sich in einer Studie an Kindern. In dieser Studie konnte eine verstärkte Induktion von CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-Zellen (regulatorische T-Zellen) durch die kombinierte Therapie im Vergleich zur alleinigen SLIT nachgewiesen werden [25].

Eine hohe Wirksamkeit fand sich auch bei Kombination einer SLIT mit Erdnussproteinen und probiotischen Keimen [26].

Eine Empfehlung für die Kombination SIT plus probiotische Bakterien kann aufgrund der derzeitigen Datenlage keinesfalls gegeben werden. Zunächst müssen ausreichend große Studien durchgeführt werden, die den Effekt klar belegen müssen.

Toll-like-Rezeptoragonisten. Intensiver untersucht ist die gezielte Beeinflussung des Immunsystems durch Toll-like-Rezeptoragonisten, die die Antwort des Immunsystems gegen Allergene modulieren können [22, 27].

TLR4-Agonisten (Monophosphoryl Lipid A). Kommerziell sind in Deutschland Allergenextrakte verfügbar, denen Monophosphoryl Lipid A (MPL), ein nichttoxisches Lipopolysaccharid (LPS)-Derivat aus *Salmonella Minnesota* R595

[28], als Adjuvans zugefügt werden. Lipopolysaccharide sind Hauptbestandteile der äußeren Membran gramnegativer Bakterien, die über den TLR4-Rezeptor NF-κB aktivieren und das Immunsystem in Richtung TH1-Immunantwort polarisieren können. Die Effektivität der SCIT mit Allergoiden in Kombination mit MPL ist in einer Reihe von Studien untersucht worden [22]. In einer Phase-IIb-Studie an Ragweed-Pollenallergikern wurde belegt, dass die klinische Wirksamkeit der SIT durch kombinierte Gabe von Allergoid plus MPL wirksamer ist als die alleinige Immuntherapie mit dem Allergoid [29].

Tierexperimentell wird der tolerogene Effekt oraler Langerhans-Zellen durch Stimulation von TLR4-Rezeptoren erhöht, was einerseits die Induktion von Toleranz durch Mundschleimhautkontakt mit Allergenen (wegen der bakteriellen Besiedlung der Mundschleimhaut) erklären kann und möglicherweise für die Erhöhung der Wirksamkeit der SLIT Anwendung finden kann [30].

TLR9-Agonisten (CpG Motive). Die Aktivierung des TLR9-Rezeptors durch bakterielle CpG-Oligodeoxynukleotide führt zur Immunmodulation, die durch die Produktion von Zytokinen wie Interferon-γ, TNF-α, IL-12 und IL-18 charakterisiert ist. Daneben werden unter anderem antigenpräsentierende Zellen und B-Zellen aktiviert [31]. TLR9-Aktivierung triggert eine proinflammatorische TH1-Immunantwort [32].

In einer Phase-II-Studie an 25 Ragweed-Pollenallergikern waren 6 Injektionen mit einem Konjugat aus Amb a 1 (Ragweed-Pollen-Majorallergen) und CpG-Oligodeoxynukleotiden hochwirksam. Die Patienten der Verumgruppe waren während der auf die Therapie folgenden Pollensaison weitgehend beschwerdefrei [33]. In der späteren Phase-III-Studie konnte das Ergebnis aber wohl nicht reproduziert werden.

In einer Phase-I/IIa-Studie an 20 Patienten mit Hausstaubmilbenallergie wurde die Therapie mit einem konventionellen Hausstaubmilbenextrakt in Kombination mit CpG in einem Bakteriophagencapsid (QbG10) untersucht. Bei

Überprüfung im konjunktivalen Provokationstest fand sich meist eine komplette Toleranz nach der Behandlung. Der von Patienten angegebene Symptomscore sank von 10,5 Punkten vor der Therapie auf 1,5 Punkte 2 Wochen nach Abschluss der Behandlung [34].

Andere Adjuvantien. Konjugate und Kombinationen aus Allergenen und anderen Toll-like-Rezeptoragonisten sind im Stadium tierexperimenteller Studien. So konnte in Experimenten an Mäusen die Immunantwort auf Bienengiftallergene in Kombination mit unterschiedlichen TLR-Agonisten in Richtung einer TH1-Immunantwort gedrängt werden [35].

Ein Konjugat aus Gruppe-2-Hausstaubmilbenallergen und einem modifizierten Adenin (TLR7-Agonist) beeinflusst die durch Hausstaubmilbenallergen ausgelöste Entzündung der Luftwege im Mausexperiment [36].

Glykokonjugate zeigen ebenfalls immunstimulatorische Eigenschaften, binden aber nicht an Toll-like-Rezeptoren. Synthetisch hergestellte Mannobiose konnte in Zellexperimenten die birkenpolleninduzierte IL-4-Synthese hemmen [37].

Galectin-9 (Gal-9), ein β -Galactosid-bindendes Protein, hat im Mund regulatorische Effekte im Sinne einer Expansion regulatorischer T-Zellen und verstärkter TGF- β -Wirkung [38]. Im Mausversuch konnte durch die sublinguale Therapie mit Hausstaubmilbenextrakt in Kombination mit Gal-9 eine Wirkung auf das allergische Asthma erzielt werden.

Vitamin D hat immunstimulatorische Eigenschaften und fördert die Migration dendritischer Zellen und die Entwicklung regulatorischer T-Zellen [39]. Die Vitamin-D-Supplementierung in Kombination mit spezifischer Immuntherapie hatte gegenüber alleiniger Immuntherapie positive Effekte, die allerdings nicht signifikant waren [40].

Vektoren

Antigenpräsentierende Zellen nehmen Allergene auf, wandern in Lymphknoten, präsentieren Epitope auf der Oberfläche und initiieren die Immunantwort.

Hautarzt DOI 10.1007/s00105-017-3935-2
© Springer Medizin Verlag Berlin 2017

R. Brehler

Adjuvantien

Zusammenfassung

Geschätzt wird, dass etwa 5 % aller Patienten, die prinzipiell von einer spezifischen Immuntherapie (SIT) profitieren können, tatsächlich einer SIT unterzogen werden. Dabei ist die SIT derzeit die einzige kurative Therapie mit der Toleranz bei individueller Allergie, insbesondere gegen Aeroallergene und Insektengifte, erzeugt werden kann. Therapeutika, mit denen in möglichst kurzen Therapieprotokollen Allergien hochwirksam und sicher behandelt werden können, sind das Ziel neuer Entwicklungen. Adjuvantien sind pharmakologische und/oder immunologische wirksame Moleküle, die die spezifische immunologische Antwort gegen Antigene

modifizieren können. In der Impftechnologie werden Adjuvantien bereits breit eingesetzt, um die Immunogenität hochgereinigter, wenig immunstimulierender Antigene zu erhöhen. Dabei können Adjuvantien auf eine verlängerte Antigenexposition oder eine Modulation der Immunantwort abzielen oder auch als Vektorsysteme dienen, mit denen Allergene und Adjuvantien gezielt an Zielzellen transportiert werden können.

Schlüsselwörter

Allergie · Allergenspezifische Immuntherapie · Immunstimulation · Vektorsysteme · Antigene

Adjuvants

Abstract

It is estimated that only 5% of all patients who can principally benefit from specific immunotherapy (SIT) undergo this treatment. SIT represents the only curative treatment for allergic disorders and efficacy has been demonstrated with various allergens. There is an urgent demand for the development of safe preparations with enhanced efficacy achievable by only a few administrations. Adjuvants are pharmacological or immunological acting molecules modifying the specific immunological response to allergens. In vaccine technology, adjuvants

are broadly used to enhance immunogenicity of highly purified antigens with low immune stimulating activity. Adjuvants may target to a retarded allergen release, a modulation of the immune system, or can be used as vector systems to transport allergens and adjuvants effectively to target cells.

Keywords

Allergy · Allergen immunotherapy · Immunostimulation · Vector systems · Antigens

Die Wirksamkeit einer Immuntherapie dürfte insbesondere auch von der Allergenmenge abhängig sein, die den Lymphknoten erreicht. Bei intralymphatischer Allergenapplikation zeigen wenige Injektionen sehr geringer Allergengmengen klinische Wirksamkeit [41]. Nach subkutaner Applikation von Allergenen finden sich auch bei Untersuchung nach 25 h nur geringe Allergengmengen im Lymphknoten, überwiegend verbleibt injiziertes Allergen am Ort der Injektion.

Viren und kleine Partikel (<200 nm) werden nach peripherer Injektion rasch in Lymphknoten drainiert. Größere Partikel (500–2000 nm) werden überwiegend nach Aufnahme durch Makrophagen und dendritische Zellen in Lymphknoten transportiert [41]. Die

Inkorporation von Allergenen in „virus-like particle“ (VLP) oder Nanopartikel verzögert nicht nur die Allergenfreisetzung, sondern führt insbesondere zu einer effizienten und schnellen Drainage in Lymphknoten. Zusätzlich kommt es durch die VLPs selbst zu einer Aktivierung des angeborenen und erworbenen Immunsystems. Damit stellen VLPs ideale „Nano-Vakzinsysteme“ dar, die selbst keine infektiösen Eigenschaften aufweisen, dem Immunsystem aber Moleküle gezielt präsentieren und das Immunsystem aktivieren. Auch können in Nanopartikel inkorporierte Allergene und Immunstimulanzien vor Zerstörung geschützt werden.

Neben VLPs kommen auch Liposomen, modulare Allergentransporter

(MAT), Carbohydratpartikel und polymere Nanosphäre in experimentellen Ansätzen zur Anwendung [14, 42].

Fazit für die Praxis

- Aluminium ist das häufigste in der SCIT eingesetzte Adjuvans. Es wirkt vermutlich insbesondere durch immunstimulatorische Eigenschaften.
- In der Impftechnologie haben verschiedene Immunstimulanzen als Adjuvanzen Einzug gefunden.
- Die Verwendung solcher Immunstimulanzen und insbesondere die Verwendung von Vektorsystemen, die Allergene und möglicherweise Adjuvanzen effizient und schnell zu Zielstrukturen des Immunsystems transportieren, sind Optionen, die Effizienz der spezifischen Immuntherapie zu steigern, und das mit wesentlich kürzeren Therapieprotokollen.
- Da bei effizienter Stimulierung des Immunsystems durch Adjuvanzen die Allergenmenge möglicherweise verringert werden kann, wird gleichzeitig eine bessere Verträglichkeit diskutiert.
- Ziel ist und bleibt die Induktion dauerhafter Toleranz gegen individuelle Allergene.
- Nach experimentellen Untersuchungen von Adjuvanzen sind Dosisfindungsstudien extrem aufwendig, da die optimale Dosierung des Adjuvans und die optimale Dosierung des Allergens bestimmt werden müssen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. R. Brehler

Klinik für Hautkrankheiten, Ambulanz für Allergologie, Berufsdermatologie und Umweltmedizin, Universitätsklinikum Münster Von-Esmarch-Str. 58, 48149 Münster, Deutschland
r.brehler@uni-muenster.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R. Brehler gibt an, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt folgende potenzielle Interessenkonflikte offen: Vortragstätigkeit: ALK, All-

ergopharma, Almirall, AstraZeneca, Bencard, GSK, Dr. Pfleger, Leti, Novartis, Pierre Fabre, Pohl Boskamp, Siemens, Stallergenes, Thermo-Fischer. Beratertätigkeit: Allergopharma, Bencard, Leti, Novartis. Klinische Studien: Allergopharma, Bencard, Leti, Novartis, Circassia.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Şahin E, Bafaqeeh SA, Güven SG, Çetinkaya EA, Muluk NB, Coşkun ZO et al (2016) Mechanism of action of allergen immunotherapy. *Am J Rhinol Allergy* 30:1–3
2. Durham SR, Creticos PS, Nelson HS, Li Z, Kaur A, Meltzer EO et al (2016) Treatment effect of sublingual immunotherapy tablets and pharmacotherapies for seasonal and perennial allergic rhinitis: Pooled analyses. *J Allergy Clin Immunol* 138:1081–1088.e4
3. Demoly P, Emminger W, Rehm D, Backer V, Tommerup L, Kleine-Tebbe J (2016) Effective treatment of house dust mite – induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol* 137:444–451.e8
4. Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, Yoshida Y, Kakudo S, Masuyama K (2016) House dust mite sublingual tablet is effective and safe in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 29. doi:10.1111/all.12996
5. Okubo K, Masuyama K, Imai T, Okamiya K, Stage BS, Seitzberg D et al (2016) Efficacy and safety of the SQ house dust mite SLIT-tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. doi:10.1016/j.jaci.2016.09.043
6. Pfaar O, Nell MJ, Boot JD, Versteeg SA, van Ree R, Roger A et al (2016) A randomized, 5-arm dose finding study with a mite allergoid SCIT in allergic rhinoconjunctivitis patients. *Allergy* 71:967–976
7. De Gregorio E, Rappuoli R (2014) From empiricism to rational design: a personal perspective of the evolution of vaccine development. *Nat Rev Immunol* 14:505–514
8. Banday AH, Jeelani S, Hruby VJ (2015) Cancer vaccine adjuvants – recent clinical progress and future perspectives. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 37:1–11
9. Hutchison S, Benson RA, Gibson VB, Pollock AH, Garside P, Brewer JM (2012) Antigen depot is not required for alum adjuvanticity. *FASEB J* 26:1272–1279
10. Liang F, Loré K (2016) Local innate immune responses in the vaccine adjuvant-injected muscle. *Clin Transl Immunol* 5:e74
11. Rask C, Lund L, Lund G, Heydenreich B, Wurtzen P, Bellinghausen I et al (2012) An alternative allergen:adjuvant formulation potentiates the immunogenicity and reduces allergenicity of a novel subcutaneous immunotherapy product for treatment of grass-pollen allergy. *Clin Exp Allergy* 42:1356–1368
12. Kleine-Tebbe J, Walmar M, Bitsch-Jensen K, Decot E, Pfaar O, de Rojas DHF et al (2014) Negative clinical results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy of two doses of immunologically enhanced, grass subcutaneous immunotherapy despite dose-dependent immunological response. *Clin Drug Investig* 34:577–586
13. Jensen-Jarolim E (2015) Aluminium in allergies and allergen immunotherapy. *World Allergy Organ J* 8:7
14. Chesné J, Schmidt-Weber CB, Esser von-Bieren J (2016) The use of adjuvants for enhancing allergen immunotherapy efficacy. *Immunol Allergy Clin North Am* 36:125–145
15. PEI. No Title. <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2014/ablage2014/2014-01-21-sicherheitsbewertung-von-aluminium-in-therapieallergenen.html>. Zugriffen: 24.01.2017
16. Rosewich M, Lee D, Zielen S (2013) Pollinex Quattro: an innovative four injections immunotherapy in allergic rhinitis. *Hum Vaccin Immunother* 9:1523–1531
17. Leuthard D, Weiss S, Freiburger SN, Duda A, Heath MD, Skinner MA, Kramer MF, Kundig T, Johansen P (2016) Microcrystalline tyrosine as an adjuvant in allergy immunotherapy: a mouse study. *Allergy* 71:325
18. Baldrick P, Richardson D, Wheeler AW (2002) Review of L-tyrosine confirming its safe human use as an adjuvant. *J Appl Toxicol* 22:333–344
19. Masson J-D, Thibaudon M, Bélec L, Crépeaux G (2016) Calcium phosphate: a substitute for aluminum adjuvants? *Expert Rev Vaccines*. doi:10.1080/14760584.2017.1244484
20. Jones S, Asokanathan C, Kmiec D, Irvine J, Fleck R, Xing D et al (2014) Protein coated microcrystals formulated with model antigens and modified with calcium phosphate exhibit enhanced phagocytosis and immunogenicity. *Vaccine* 32:4234–4242
21. Tang D, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, Lotze MT (2012) PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev* 249:158–175
22. Aryan Z, Holgate ST, Radzioch D, Rezaei N (2014) A new era of targeting the ancient gatekeepers of the immune system: toll-like agonists in the treatment of allergic rhinitis and asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 164:46–63
23. Di Pasquale A, Preiss S, Tavares Da Silva F, Garçon N (2015) Vaccine Adjuvants: from 1920 to 2015 and Beyond. *Vaccines (Basel)* 3:320–343
24. Xu L-Z, Yang L-T, Qiu S-Q, Yang G, Luo X-Q, Miao B-P et al (2016) Combination of specific allergen and probiotics induces specific regulatory B cells and enhances specific immunotherapy effect on allergic rhinitis. *Oncotarget*. doi:10.18632/oncotarget.10946
25. Jerzynska J, Stelmach W, Balcerak J, Woicka-Kolejwa K, Rychlik B, Blauz A et al (2016) Effect of Lactobacillus rhamnosus GG and vitamin D supplementation on the immunologic effectiveness of grass-specific sublingual immunotherapy in children with allergy. *Allergy Asthma Proc* 37:324–334
26. Tang MLK, Ponsonby A-L, Orsini F, Tey D, Robinson M, Su EL et al (2015) Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 135:737–744.e8
27. Palomares O, Yaman G, Azkoc AK, Akkoc T, Akdis M, Akdis CA (2010) Role of Treg in immune regulation of allergic diseases. *Eur J Immunol* 40:1232–1240
28. Wheeler AW, Marshall JS, Ulrich JT (2001) A Th1-inducing adjuvant, MPL, enhances antibody profiles in experimental animals suggesting it has the potential to improve the efficacy of allergy vaccines. *Int Arch Allergy Immunol* 126:135–139
29. Patel P, Holdich T, Fischer von Weikersthal-Drachenberg KJ, Huber B (2014) Efficacy of a short course of specific immunotherapy in patients with

- allergic rhinoconjunctivitis to ragweed pollen. *J Allergy Clin Immunol* 133:121–129.e2
30. Allam J-P, Peng W-M, Appel T, Wenghoefer M, Niederhagen B, Bieber T et al (2008) Toll-like receptor 4 ligation enforces tolerogenic properties of oral mucosal Langerhans cells. *J Allergy Clin Immunol* 121:368–374.e1
 31. Hayashi T, Raz E (2006) TLR9-based immunotherapy for allergic disease. *Am J Med* 119:897.e1–897.e6
 32. Wilson HL, Dar A, Napper SK, Marianela Lopez A, Babiuk LA, Mutwiri GK (2006) Immune mechanisms and therapeutic potential of CpG oligodeoxynucleotides. *Int Rev Immunol* 25:183–213
 33. Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, Balcer-Whaley SL, Khattignavong AP, Lindblad R et al (2006) Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N Engl J Med* 355:1445–1455
 34. Senti G, Johansen P, Haug S, Bull C, Gottschaller C, Müller P et al (2009) Use of A-type CpG oligodeoxynucleotides as an adjuvant in allergen-specific immunotherapy in humans: a phase I/IIa clinical trial. *Clin Exp Allergy* 39:562–570
 35. Johansen P, Senti G, Martinez Gomez JM, Storni T, Beust BR, Wuthrich B et al (2005) Toll-like receptor ligands as adjuvants in allergen-specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 35:1591–1598
 36. Pratesi S, Nencini F, Fili L, Occhiato EG, Romagnani S, Parronchi P et al (2016) Dermatophagoides pteronyssinus group 2 allergen bound to 8-OH modified adenine reduces the Th2-mediated airway inflammation without inducing a Th17 response and autoimmunity. *Mol Immunol* 77:60–70
 37. Rahkila J, Panchadhayee R, Ardá A, Jiménez-Barbero J, Savolainen J, Leino R (2016) Acetylated trivalent mannobioses: chemical modification, structural elucidation, and biological evaluation. *ChemMedChem* 11:562–574
 38. Ikeda M, Katoh S, Shimizu H, Hasegawa A, Ohashi-Doi K, Oka M (2016) Beneficial effects of Galectin-9 on allergen-specific sublingual immunotherapy in a Dermatophagoides farinae-induced mouse model of chronic asthma. *Allergol Int*. doi:[10.1016/j.alit.2016.10.007](https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.10.007)
 39. Palomares O, O'Mahony L, Akdis CA (2011) The many routes of dendritic cells to ensure immune regulation. *J Allergy Clin Immunol* 127:1541–1542
 40. Baris S, Kiykim A, Ozen A, Tulunay A, Karakoc-Aydiner E, Barlan IB (2014) Vitamin D as an adjunct to subcutaneous allergen immunotherapy in asthmatic children sensitized to house dust mite. *Allergy* 69:246–253
 41. Senti G, Johansen P, Kündig TM (2009) Intralymphatic immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 9:537–543
 42. Zhao L, Seth A, Wibowo N, Zhao C-X, Mitter N, Yu C et al (2014) Nanoparticle vaccines. *Vaccine* 32:327–337