

Allergenius

Allergenius is an expert system which helps identify allergies based on Ige values.

The project began at the end of 2009, when the availability of ISAC 112, an allergen microarray developed and marketed by Thermo-Fisher Immunodiagnosics (formerly Phadia Srl) changed the diagnostic approach to allergic diseases.

Previously, the detection of sensitization to one or more allergens was performed using crude allergen extracts and only a small number of molecular allergists were able to use the recombinant allergen components. The developed microarray allowed the identification of IgE specifically targeted against 112 different allergenic components.

These components represent inhalants and foods and their sources are of animal or vegetable origin; furthermore, these components can be divided into harmless and potentially dangerous allergens. Finally, many of these molecules can be considered "genuine" components (involved in "specific" sensitization) or cross-reacting components, involved in "cross" allergic reactions.

The large number of interactions between these different components have been described in detail in books and scientific articles and are continually revised. For the interpretation of a single microarray, the X-Plain module associated by Thermo Fisher with the ISAC standard report constitutes an exhaustive explanation of the real characteristics of each component.

However, the allergy science community has recognized that there are many features of ISAC results that may have additional value. For example, the relationship between sIgE and/or skin test (SPT) results and ISAC results, the identification of the primary sensitizer.

The associations of clinical symptoms or syndromes correlated with a specific component, sensitization, etc. Furthermore, the ratios between genuine and cross-reactive allergens have been recognized as relevant in the "expected" outcome of immunotherapy administered to the patient.

For the above reasons, an expert system was developed, called Allergenius. Allergenius generated a report based primarily on ISAC results, integrated with SPT or sIgE results, the patient's clinic and age. Furthermore, Allergenius indicated the dangerous molecules, the potentially associated syndromes, the frequency of a given IgE profile and the (possible) discrepancies between sIgE or SPT and ISAC results. A basic indication for patient therapy was also provided, starting from hygiene recommendations, up to drugs and specific immunotherapy. Finally, using a calculation algorithm indicated, based on the frequency of sensitization towards genuine and cross-reactive components, the probability of success of allergy immunotherapy.

The first version of Allergenius was made available in 2014 for the interpretation of ImmunoCAP ISAC, the Thermo-Fisher allergens micro-array which contained 112 components.

In 2017, MADx, an Austrian company, developed ALEX. ALEX was characterized by the presence of 282 allergens (of which, 157 were allergen extracts and 125 were molecular components). ALEX is suitable for the description of an extended IgE profile, including inhalants, food, hymenoptera venoms and latex. MADx's molecular allergy test (ALEX²) is now the leading blood test in its category and is characterised by the widest range of allergens tested (up to 300), providing a comprehensive picture of patients' sensitisation status. MADx has set a remarkable benchmark in allergy diagnostics by delivering more molecular test results than the entire industry combined.

The presence of both allergens and relevant component onto the same chip allows for example, the immediate identification of genuine sensitizations and of the presence of IgE specific for potentially dangerous components. By the use of specific algorithm, Allergenius suggests the use of specific Allergen ImmunoTherapy (AIT, the so-called vaccine for allergies) on the basis of the patient's IgE profile.

In 2017, Dr Melioli approached LPA seeking help in linking Allergenius with ALEX. Giovanni Melioli has spent his professional life as MD, as researcher and as pharma-industry advisor. He started his professional carrier as virologist at the S. Martino Hospital/University of Genova, then moved to the National Cancer Institute in Genova working in the field of Cancer Cellular Immunotherapy and finally he was Director of the Dept. of Experimental Medicine at the G Gaslini Pediatric Teaching Institute in Genova. In this period, he started his activity in the field of molecular allergy diagnostics and in the computer supported diagnosis in medicine. In his professional carrier, he published 172 papers in international journals (Medline), his h-index is 36, the number of citations is 6144 (Google scholar). He retired few years ago and continued his activity in the field of expert systems and as advisor of private companies active in the field of therapy and diagnostics.



ALEX (Allergy Xplorer) was the first ELISA based in-vitro multiplex allergy test which allowed simultaneous measurements of total IgE (tIgE) and specific IgE (sIgE) against a large number of allergen extracts and molecular allergens. Multiplex testing provides a comprehensive picture of a patient's sensitisation profile by simultaneously detecting IgE to multiple allergen extracts and molecular allergens in one single assay run.

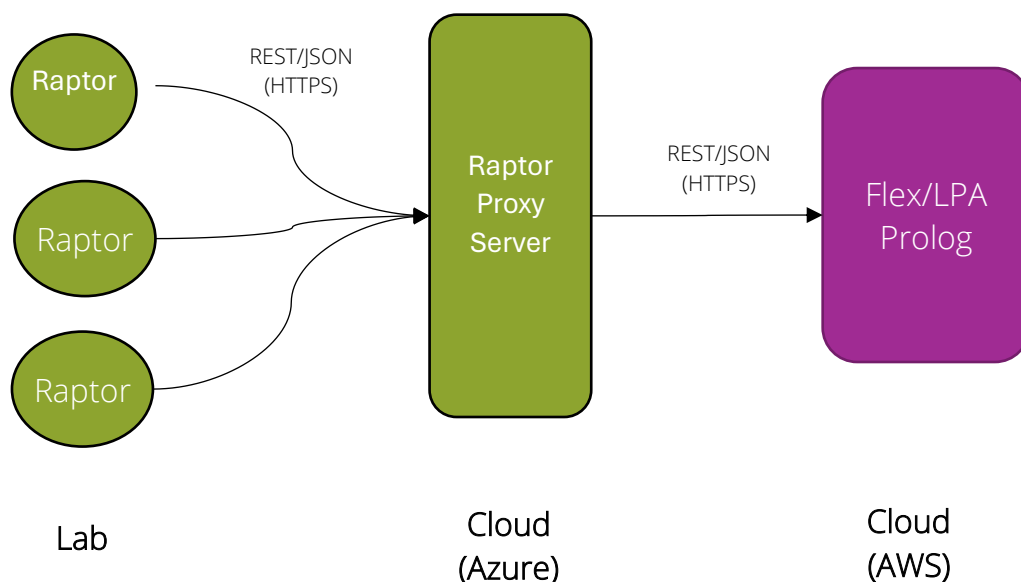
The results were quite complex and in the form of a long list of numerical values.

Dr Melioli, and his team, had developed a set of interpretation rules which were encoded using the Flex expert system. These rules were derived from the literature and specialized databases and related the values of the various IgE assays with various allergies and sensitivities. The rules resulted in Allergenius, an innovative allergen detection technology that changed the way allergens are identified in food products. Developed by Dr Melioli, and his team of leading allergologist and computer scientists, Allergenius employed advanced molecular techniques to detect allergenic proteins with high sensitivity and specificity.

Flex was selected as the rules are represented in the Flex/KSL using an English-like syntax, which allows non-professional programmers to update the code. The expert system used frames to help represent the knowledge and families of allergens.

Allergenius was first validated using artificial and real life cases and passed all in silico validations. Then, the opinions of allergists with experience in molecular diagnostics were compared with the ES reports. The Allergenius reports included all of the allergists' opinions and considerations, as well as any additional information.

The expert system was hosted on a web-server which the front end system, Raptor, invoked as a REST service.



LPA and the contractors from MadX defined a JSON representation to communicate the patient's IgE values from the skin test to the back end engine.

LPA build a test harness to test various combinations of input vales and the corresponding JSON.

Raptor provided numerical allergy measurements to Flex, which in turn returned a textual interpretation and diagnosis (HTML text snippets) to be embedded into the patient report generated by Raptor. Raptor did not send any personal data to Flex.

Test API ALEXGenius

Questa pagina puÃ² essere utilizzata per testare l'API REST di Allergenius. Inserisce l'input specificato (JSON) nell'URL specificato, quindi legge la risposta e la stampa. Formatta anche gli snippet html di output in una pagina. Immettere il nome del report (l'impostazione predefinita Ã¨ main, le altre opzioni sono brevi e lunghe), main Ã¨ il nuovo sistema di report piÃ¹ veloce.

Seleziona la lingua

Rapporto:

Inserisci JSON:

Uscita JSON:

Snippet HTML risultanti:

Figure 1 Initial empty test harness

Test API ALEXGenius

Questa pagina può essere utilizzata per testare l'API REST di Allergenius. Inserisce l'input specificato (JSON) nell'URL specificato, quindi legge la risposta e la stampa. Formatta anche gli snippet html di output in una pagina. Immettere il nome del report (l'impostazione predefinita è "main", le altre opzioni sono brevi e lunghe), main è il nuovo sistema di report più veloce.

Seleziona la lingua ▼

Rapporto:

Inserisci JSON:

```
{
  "unique_identifiser": "identifiser130",
  "language": "it",
  "patient": {
    "age": 42,
    "gender": "female",
    "environment": "maritime",
    "symptoms": [
      {
        "name": "asthma",
        "value": []
      },
      {
        "name": "rhinitis",
        "value": [
          "seasonal",
          "perennial"
        ]
      }
    ]
  }
}
```

Inviare

Uscita JSON:

Snippet HTML risultanti:

Figure 2 Initial JSON input for selected test case

Test API ALEXGenius

Questa pagina pu² essere utilizzata per testare l'API REST di Allergenius. Inserisce l'input specificato (JSON) nell'URL specificato, quindi legge la risposta e la stampa. Formatta anche gli snippet html di output in una pagina. Immettere il nome del report (l'impostazione predefinita ² main, le altre opzioni sono brevi e lunghe), main ² il nuovo sistema di report pi¹ veloce.

Seleziona la lingua

Rapporto:

Inserisci JSON:

```
{
  "unique_identifier": "identif130",
  "language": "it",
  "patient": {
    "age": 42,
    "gender": "female",
    "environment": "maritime",
    "symptoms": [
      {
        "name": "asthma",
        "value": []
      },
      {
        "name": "rhinitis",
        "value": [
          "seasonal",
          "perennial"
        ]
      }
    ]
  }
}
```

Uscita JSON:

```
"{"note_for_user":"","note_for_invoicing":"","costs_in_euro":1,"report":[
{"name":"general_considerations","value":"<h2><font color=#1E8DC6>
face=arial>CONSIDERAZIONI GENERALI</h2></font color=#1E8DC6><br/>Il test 2
positivo e 2 stata rilevata una sensibilizzazione specifica verso allergeni o componenti molecolari.
Sono state osservate le seguenti sensibilizzazioni: inalanti, cibi, componenti genuini,
componenti cross-reattive, pan-allergeni, come definite in <a
href=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24090398>(PMID: 24090398) </a>. <br/><br/> Lo
```

Snippet HTML risultanti:

general_considerations

Figure 3 Returned results as JSON string

Test API ALEXGenius

Questa pagina puÃ² essere utilizzata per testare l'API REST di Allergenius. Inserisce l'input specificato (JSON) nell'URL specificato, quindi legge la risposta e la stampa. Formatta anche gli snippet html di output in una pagina. Immettere il nome del report (l'impostazione predefinita Ã¨ main, le altre opzioni sono brevi e lunghe), main Ã¨ il nuovo sistema di report piÃ¹ veloce.

Seleziona la lingua

Rapporto:

Inserisci JSON:

```
{
  "unique_identifiser": "identifiser130",
  "language": "it",
  "patient": {
    "age": 42,
    "gender": "female",
    "environment": "maritime",
    "symptoms": [
      {
        "name": "asthma",
        "value": []
      },
      {
        "name": "rhinitis",
        "value": [
          "seasonal",
          "perennial"
        ]
      }
    ]
  }
}
```

Uscita JSON:

```
"{"note_for_user":"", "note_for_invoicing":"", "costs_in_euro":1, "report": [
  {"name": "general_considerations", "value": "\<h2><font color=\u0022#1E8DC6\u0022
face=\u0022arial\u0022>CONSIDERAZIONI GENERALI</h2></font color=\u0022#1E8DC6\u0022><br/>l1 test Ã
positivo e Ã stata rilevata una sensibilizzazione specifica verso allergeni o componenti molecolari.
\u0000\u0000A Sono state osservate le seguenti sensibilizzazioni: inalanti, cibi, componenti genuini,
componenti cross-reattive, pan-allergeni, come definite in <a
href=\u0022https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24090398\u0022>(PMID: 24090398) </a>. <br/><br/> Lo
```

Snippet HTML risultanti:

general_considerations

CONSIDERAZIONI GENERALI

Il test Ã positivo e Ã stata rilevata una sensibilizzazione specifica verso allergeni o componenti molecolari. Sono state osservate le seguenti sensibilizzazioni: inalanti, cibi, componenti genuini, componenti cross-reattive, pan-allergeni, come definite in [\(PMID: 24090398\)](#).

Lo score totale per la quota dei componenti molecolari in questo test Ã 5006.0 kUA/L, delle quali 4497.0 kUA/L sono relative a componenti genuine, mentre 509.0 kUA/L sono relative a pan-allergeni o componenti cross-reattivi. La frazione di componenti genuine Ã 89.8%, corrispondenti al Fenotipo II [\(PMID: 23703065\)](#), caratterizzato da una sensibilizzazione prevalente a componenti inalanti genuini. La frequenza di questo fenotipo Ã del 16% ed Ã associata a buoni risultati dopo immunoterapia [\(PMID: 20981399\)](#).

total_ige_intervals

Le IgE circolanti erano 9400 IU/ml. Il valore IgE totali risulta in eccesso rispetto al limite superiore di riferimento per l'etÃ del paziente. Questo Ã un risultato compatibile con la presenza di IgE specifiche positive.

functional_family

BREVE RIASSUNTO

ALEX ha identificato una sensibilizzazione alle [Graminacee](#) che, perÃ, potrebbe essere anche sostenuta da componenti cross-reattivi o da pan-allergeni. Per questo motivo potrebbe non essere del tutto genuina. Se i sintomi del paziente hanno una stagionalitÃ - o se la sintomatologia si accentua al momento dell'impollinazione da graminacee, Ã probabile che non si tratti solo di una sensibilizzazione alle graminacee ma si tratti di una vera allergia. Per alcune indicazioni terapeutiche di primo livello [clicca qua](#)

ALEX ha identificato una sensibilizzazione agli [Alberi](#) che, perÃ potrebbe essere sostenuta anche da componenti cross-reattivi o da pan-allergeni, e per questo motivo potrebbe non essere genuina. Se i sintomi del paziente hanno una stagionalitÃ - o se la sintomatologia si accentua al momento dell'impollinazione degli alberi, Ã probabile che non si tratti solo di una sensibilizzazione agli alberi ma si tratti di una vera allergia. Per alcune indicazioni terapeutiche di primo livello [clicca qua](#)

ALEX ha identificato una sensibilizzazione apparentemente genuina agli [inalanti da pelo animale](#). Se i sintomi del paziente non hanno una stagionalitÃ - o se la sintomatologia si accentua frequentando animali domestici o animali di fattoria, Ã

Figure 4 Results with text report

Approach Taken:

1. Labs use a local Raptor installation. Each installation has a unique license key.
2. When a lab chooses to generate a report (chooses to accept the resulting costs) Raptor sends a request to a proxy server. There, the license will be checked (“is this lab allowed to generate reports”), the number of reports will be stored for invoicing.
3. The proxy server forwards the request to Flex (without license details).
4. Flex returns the result (response time max. ~30 seconds).
5. The proxy server forwards the result to Raptor. The entire process should take max. ~30 seconds, but typically much less (several seconds).
6. Raptor embeds the result into its report for the lab.
7. The proxy will allow reports on what lab requested how many reports. This data can be used for invoicing the labs.

All communication was based on HTTPS and a flat REST/JSON API, to keep the data structures and communication protocols as simple as possible as well as flexible for future changes.

Reports were long and detailed, often over 30 pages in length.

Reports were made available in a number of languages such as Italian, Croatian, French, German.

L'analisi del profilo IgE di identifierall positive, è stata effettuata in data Thu 01 Mar 2018 at 07:16:14 utilizzando ALEX ([MacroArray Diagnostics GmbH](#)), Vienna, Austria. L'elaborazione dei dati è stata effettuata con Allergenius V10_1, derivato da una sistema esperto già pubblicato ([PMDI: PMC4070085](#)), basato su WebFLex, una shell di sistema esperto di LPA, London (UK) e ingegnerizzato da Phenomix srl, Genova, Italy. ALEX contiene [282 allergeni](#) (159 allergeni estrattivi completi e 123 componenti ricombinanti o altamente purificati), che coprono uno spettro estremamente ampio di famiglie di allergeni noti.

disclaimer

AVVERTENZA: L'OGGETTO E IL CONTENUTO DELL'ALLEGATA COMUNICAZIONE RAPPRESENTA ESCLUSIVAMENTE UNO STRUMENTO A SUPPORTO DELLA DIAGNOSI CHE DOVRA' ESSERE EMESSA DAL MEDICO. I TESTS ESEGUITI IN VITRO SONO IN GRADO DI MOSTRARE ESCLUSIVAMENTE LA SENSIBILIZZAZIONE DEL PAZIENTE A UNO O PIÙ ALLERGENI. LA DIAGNOSI FINALE DEVE ESSERE DI ESCLUSIVA PERTINENZA DEL MEDICO, CONSIDERANDO I RISULTATI DI QUESTO TEST NEL CONTESTO DEI SEGNI E DEI SINTOMI CLINICI DEL PAZIENTE.

general_considerations

CONSIDERAZIONI GENERALI

Il test è positivo e è stata rilevata una sensibilizzazione specifica verso allergeni o componenti molecolari. Sono state osservate le seguenti sensibilizzazioni: inalanti, cibi, componenti [genuine](#), componenti [cross-reattive](#), pan-allergeni, come definite in ([PMDI: 24090398](#)).

CONTACT ALLERGENS

----PLANTAE

-----Magnoliopsida

-----**Lattice** (*Hevea brasiliensis*), lo score è 1.0 kU/mL: la sensibilizzazione a allergeni del Lattice può essere causa di sintomi da allergia da contatto

-----Sono stati trovati alcuni componenti specifici:

-----**Hev b 1**, score = 1.0 kAU/L (*Rubber elongation factor*). E' un componente genuino e per questa ragione, la sensibilizzazione sembra genuina.

-----**Hev b 3**, score = 1.0 kAU/L (*Small rubber particle protein*). E' un componente genuino e per questa ragione, la sensibilizzazione sembra genuina.

-----**Hev b 5**, score = 1.0 kAU/L (*Acid glycoprotein*). E' un componente genuino e per questa ragione, la sensibilizzazione sembra genuina.

-----**Hev b 6_02**, score = 1.0 kAU/L (*Hevein precursor*). E' un componente genuino e per questa ragione, la sensibilizzazione sembra genuina.

-----**Hev b 8**, score = 1.0 kAU/L (*Profilin*). E' un componente panallergenico e per questa ragione, la sensibilizzazione potrebbe non essere genuina.

-----**Hev b 11**, score = 1.0 kAU/L (*Hevein-like, Chitinase*). E' un componente genuino e per questa ragione, la sensibilizzazione sembra genuina.

FOOD ALLERGENS

----ANIMALIA

-----Actinopterygii

-----**Merluzzo** (*Gadus morua*), lo score è 1.0 kU/mL: la sensibilizzazione a allergeni del Merluzzo può essere causa di reazioni sistemiche come orticaria e dermatite atopica.

-----Sono stati trovati alcuni componenti specifici:

-----**Gad m 1**, score = 1.0 kAU/L (*Parvalbumin*). E' un componente resistente alla bollitura, resistente al trattamento acido, resistente alla digestione. E' un componente crossreattivo e per questa ragione, la sensibilizzazione potrebbe non essere genuina.

The system was very successful and used over a prolonged period to handle several thousands of cases. Eventually, the system was replaced when MADx chose to take the interpretation of results in-house with RAVEN.