

# La diagnosi molecolare nelle allergie da alimenti vegetali.

**Renato Rossi**  
**Rete di Allergologia Regione Piemonte**  
**Rivarossa Team Alba (CN)**



Negli ultimi anni l'impiego di tecniche di biologia molecolare ha consentito di migliorare notevolmente la conoscenza degli allergeni e di studiarne il ruolo nelle allergie alimentari. Il nuovo approccio molecolare alla diagnosi allergologica, viene definito **"Food Component Resolved Diagnosis"** (FCRD). L'allergia alimentare può essere indipendente dalla sensibilizzazione ad aeroallergeni (sensibilizzazione primaria) o da essa dipendere (sensibilizzazione secondaria). Nelle sensibilizzazione primarie il processo avviene per ingestione. Nelle forme secondarie l'allergene pollinico introdotto per inalazione induce la produzione di IgE specifiche in grado di riconoscere molecole omologhe presenti in alimenti di origine alimentare. Un quadro clinico prototipico di sensibilizzazione secondaria è rappresentato dalla sindrome orale allergica.

L'utilizzo di metodiche di biologia molecolare, permette di individuare, nel singolo paziente, un profilo di sensibilizzazione basato su componenti specifici, piuttosto che su un estratto-allergenico le cui differenti componenti non sono definite. Questo approccio diagnostico consente di:

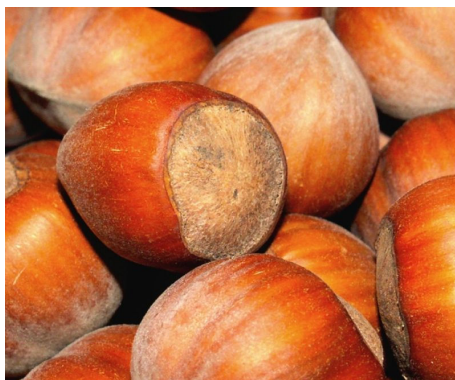
1. Discriminare tra cross-reazioni e co-sensibilizzazioni, soprattutto per i componenti del regno vegetale ("*plant food allergy*")
2. Valutare il rischio di reazioni gravi, nell'eventualità di un contatto futuro con l'allergene
3. Stabilire con maggior precisione le norme di prevenzione.

Le quattro famiglie di allergeni vegetali più importanti coinvolte nelle allergie alimentari sono di seguito riportate:



### ***Proteine di trasferimento lipidico (LTPs)***

Le LTPs sono piccole proteine termostabili, gastroresistenti, presenti nella buccia della frutta appartenente alla famiglia delle *Rosacee* (soprattutto pesca), ma anche delle *Betulacee* (nocciola) ed in altri alimenti vegetali (arachide, mais, orzo, uva, verza, etc.). Le LTPs sono in grado di scatenare gravi reazioni (anafilassi, orticaria, asma) anche dopo assunzione di cibi o bevande sottoposti a cottura o processati industrialmente. La sensibilizzazione ad LTP è stata riscontrata prevalentemente nei soggetti delle regioni dell'Europa del Sud, in maniera indipendente dalla sensibilizzazione verso pollini.



### ***Proteine di deposito***

La famiglia delle proteine di deposito è costituita da un gruppo eterogeneo di proteine appartenenti a due superfamiglie differenti: le *Cupine* e le *Prolamine*. Esse sono spesso designate in base al coefficiente di sedimentazione: le globuline 7S e 11S appartengono alle *Cupine*; le Albumine 2S appartengono alle *Prolamine*.

Le proteine di deposito sono gli allergeni predominanti dei semi e del guscio (è da ricordare che nella frutta con guscio sono presenti anche proteine Bet v 1-omologhe, Profiline e LTP, ma in concentrazioni nettamente minori) e la loro struttura chimica è notevolmente stabile al calore e alle proteasi. Tra le proteine di deposito le albumine 2S (a cui appartengono ad es. Ber a 1, Ara h 2), sono dotate di una maggiore stabilità che si traduce in una maggiore rilevanza clinica.

La polisensibilizzazione ai semi oleosi dovuta a cross-reattività è un fenomeno comune e sembra crescere con l'età.

Il rischio di sviluppare sintomi è correlato con i livelli di IgE specifiche e la severità sembra essere correlata con la co-sensibilizzazione a proteine di deposito diverse. Pertanto, i pazienti con alti livelli di IgE specifiche per le proteine di deposito dovrebbero essere esclusi dai test di provocazione. La sensibilizzazione verso le proteine di deposito dovrebbe essere considerata un importante marker di possibile reazione sistemica grave.

Nell'ambito delle proteine di deposito nel grano sono stati identificati numerosi allergeni: Tri a 18; Tri a 19, una gliadina, conosciuta come  $\omega$ -gliadina "veloce", responsabile dei quadri di anafilassi correlata all'esercizio fisico; Tri a chitinasi, coinvolta nella sindrome latex-frutta; Tri a LTP, legata a reazioni sistemiche caratteristiche di questo gruppo di allergeni.



### ***PR-10***

L'allergene maggiore della betulla, Bet v 1, appartiene al numeroso gruppo di proteine vegetali indicate come proteine di patogenesi-10 (proteine PR = *pathogenesis related proteins*). Gli omologhi di Bet v 1 sono localizzati principalmente nella polpa della frutta della famiglia delle *Rosacee* (mela, pesca, pera, etc), delle *Apiacee* (sedano, finocchio, carota)



e delle *Fabacee* (arachide, soia).



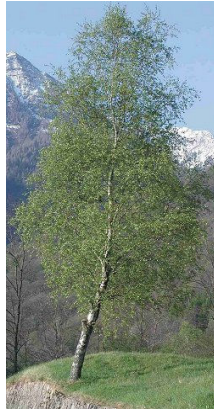
Oltre la metà dei pazienti allergici alla betulla (50-90%) riferisce manifestazioni cliniche in relazione all'assunzione o al contatto con taluni alimenti vegetali, ed il rischio di sviluppare sintomi varia in funzione della concentrazione di IgE specifiche per Bet v 1.

In particolare, la sensibilizzazione per Bet v 1 è strettamente correlata con l'insorgenza di sindrome orale allergica che compare dopo ingestione di nocciola o *Rosacee* (mela, pesca, ciliegia).

Le proteine omologhe di Bet v 1 sono particolarmente sensibili al calore ed alla digestione da parte di proteasi; per tale motivo i sintomi di cui sopra si verificano principalmente con alimenti freschi e sono perlopiù limitati al contatto con la mucosa orale. Per lo stesso motivo, i cibi cotti o processati industrialmente (come i succhi di frutta) sono generalmente tollerati dai soggetti con sensibilizzazione a Bet v 1.

Tuttavia, gli omologhi di Bet v 1 contenuti nelle nocciole, sedano, arachide e soia sono più stabili al calore ed alla digestione delle corrispondenti proteine presenti nelle *Rosacee*. Ciò spiegherebbe

perché sono state documentate reazioni di tipo sistemico dopo ingestione di cibi appartenenti alla famiglia delle *Apiacee* e *Fabacee* in soggetti con sensibilizzazione a Bet v 1. Recentemente è stato documentato che allergeni Bet v 1 correlati possono peggiorare la dermatite atopica perché la proteina denaturata nello stomaco conserva la capacità di stimolare i linfociti attraverso i peptidi lineari residui.



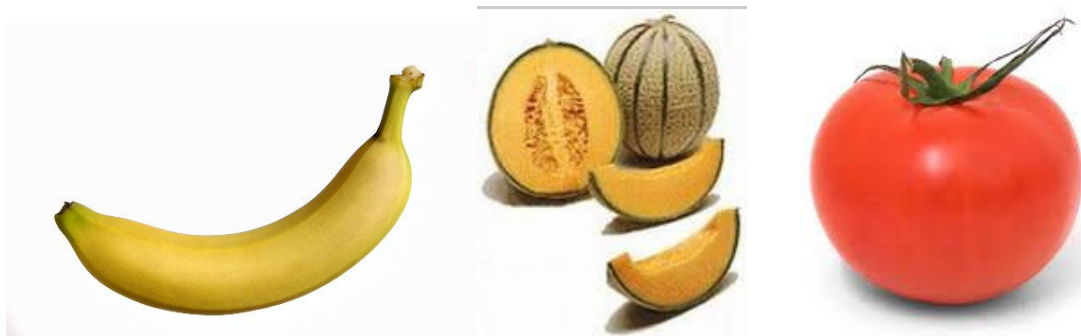
È da sottolineare che la sensibilizzazione a Bet v 1, nei soggetti allergici alla betulla, mostra un gradiente discendente Nord-Sud: nelle regioni del Nord Europa ricche di betulle, i soggetti allergici alla betulla mostrano quasi invariabilmente sensibilizzazione a Bet v 1, in molti casi isolata. Nell'Europa del Sud, invece, la positività alla betulla riflette più spesso una sensibilizzazione a PR-10 di altre specie polliniche (ad esempio il nocciolo) o ad altri componenti non Bet v 1-omologhi. Questi soggetti del Sud Europa (compresi soggetti Italiani, specialmente nelle regioni meridionali), specialmente se mostrano una bassa sensibilizzazione verso la famiglia PR-10 ed un'elevata sensibilizzazione verso le *Rosacee*, devono essere indagati attentamente perché a maggior rischio di reazioni sistemiche, dovute a sensibilizzazione nei confronti di altre componenti molecolari (come LTP e proteine di deposito).

### **Profiline**

Le profiline sono allergeni ad impatto clinico minore, che mostrano ampia omologia e cross-reattività (sia tra i pollini, ma anche tra pollini e alimenti vegetali o latex), presenti in molte specie vegetali anche non botanicamente correlate. Le profiline identificate all'agosto del 2010 sono 103 ([www.allergome.org](http://www.allergome.org)).

In Italia la prevalenza di sensibilizzazione alle Profiline nei soggetti con allergia ai pollini varia dal 30 al 55%, ed è maggiore nelle aree geografiche dove predominano le graminacee.

Le profiline sono termolabili, sensibili alle proteasi e danno luogo prevalentemente a sindrome orale allergica, mentre rarissime sono le reazioni gravi. Gli alimenti che evocano sintomi più frequentemente sono i seguenti: banana, melone, anguria, pomodoro, carota, sedano.



Poiché questa famiglia di proteine mostra una così elevata omologia, comunemente vengono utilizzati per la diagnosi *in vitro* alcune profiline come Bet v 2, Phl p 12 e Pru p 4.

**In conclusione** vale la pena citare altre famiglie di allergeni come le taumatine presenti nelle Rosacee (mela, ciliegia, pesca), kiwi e banana; e le chitinasi, presenti in diversi alimenti vegetali (avocado, banana, pomodoro, frutto della passione, papaya, mango, fagiolo e grano) cross-reattive con l'allergene omologo del lattice della gomma (Hev b 6).

La diagnosi verso i componenti allergeni si effettua in vitro con tecniche come l'ImmunoCAP o l'ImmunoCAP-ISAC.