

Gli Allergeni Molecolari : un plus nella diagnostica allergologica

Eleonora Savi

Responsabile U.O.s. Allergologia Ospedale G .Da Saliceto AUSL Piacenza

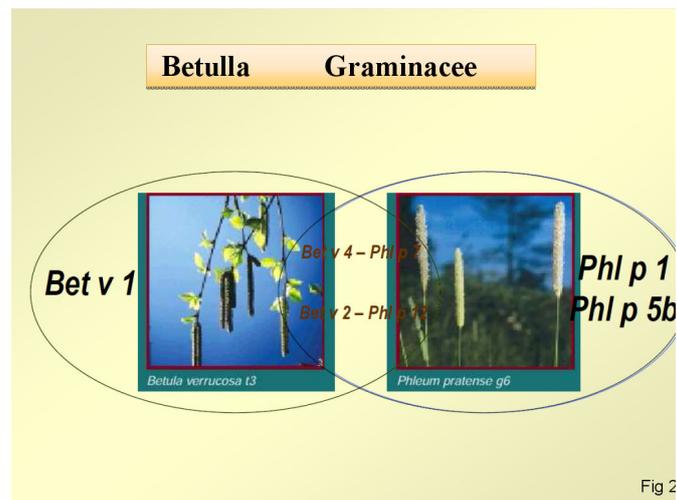
Dalla fine degli anni '60 , momento storico per la scoperta degli anticorpi IgE responsabili delle reazioni allergiche , la diagnostica allergologica si è basata sulla ricerca nel sangue (RAST) e nella cute (Prick) delle IgE verso le fonti allergeniche in toto ,pollini,acari,alimenti,muffe .Queste fonti contengono però un mosaico di molecole alcune di esse soggette a deterioramento durante il processo produttivo degli estratti e pertanto non più presenti nei diagnostici .

La diagnostica allergologica molecolare(Component Resolved Diagnosis C.R.D.) permette di evidenziare le sensibilizzazioni ,cioè la presenza di anticorpi IgE ,verso le singole componenti ,cioè le molecole, che costituiscono la fonte allergenica . Come vedremo in alcuni esempi , una diversa sensibilizzazione ,pur per lo stesso allergene ,ha importanti implicazioni cliniche: alcune molecole sono più rilevanti nell'elicitare una reazione allergica grave ,altre meno,alcune definite “pan allergeni” sono invece comuni a più fonti diverse pollini e alimenti, mentre altre molecole sono presenti in più fonti con elevata omologia di struttura che le porta a essere riconosciute dalle stesse IgE : cross reattività cliniche . La CRD è quindi una diagnostica di terzo livello che si colloca come approfondimento di quanto rilevato con i prick e il RAST : non mette in luce nuove sensibilizzazioni ma chiarisce il significato clinico di quanto già emerso nelle fasi diagnostiche precedenti , fornendo informazioni prognostiche.

Conoscere verso quale componente molecolare il paziente ha prodotto le IgE ci fornisce indicazioni importanti soprattutto nei pazienti che ai prick test ci appaiono polisensibilizzati a vari pollini **Fig 1**



la presenza di IgE verso l'allergene "maggiore" o meglio peculiare di quella fonte Phl p1,p5 delle graminacee, Bet v1 della betulla, Parj2 di parietaria etc discrimina i veri sensibilizzati dai pazienti con IgE verso un pan- allergene comune a quasi tutti i pollini (profilina). **Fig2**



Ancora maggiore è il ruolo della C.R.D. nello studio delle allergie alimentari poiché a secondo della loro struttura (allergeni lineari o conformazionali) alcune molecole vengono denaturate dalla cottura, dal succo gastrico, dalla conservazione, come le PR10 e in parte le Profiline: epitopi conformazionali.

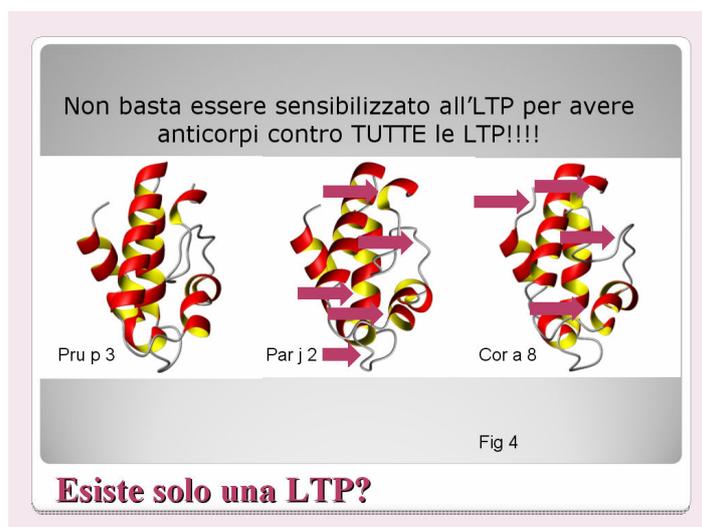
Gli epitopi lineari invece sono termo-gastro-cronostabili, l'anticorpo IgE riconosce nella sequenza amminoacidica il sito di legame. L'elevata temperatura (tostatura) non denatura la struttura dell'allergene anzi talvolta esalta l'allergenicità di alcune molecole determinando la formazione di trimeri come è per l'Ara h1 dell'arachide, la beta-lattoglobulina del latte, la LTP del grano. Nel caso specifico del grano si verifica una reazione chimica tra zuccheri e proteine nota come reazione di Maillard questa comporta una maggior concentrazione dell'allergene nella crosta e la formazione della tipica "doratura" dell'alimento cotto che ne caratterizza piacevolmente il sapore e il profumo. Altre molecole invece riducono parzialmente l'allergenicità come ovoalbumina dell'uovo se cotta su matrice di grano.

Questo ci indica che pazienti apparentemente uguali, in quanto sensibilizzati alla stessa fonte allergenica, possono, a secondo della molecola verso cui hanno IgE, tollerare o meno il frutto cotto e avere reazioni modeste di prurito al cavo orale o reazioni allergiche gravi e generalizzate. Facendo alcuni esempi possiamo osservare che il paziente allergico alla pesca **Fig 3**



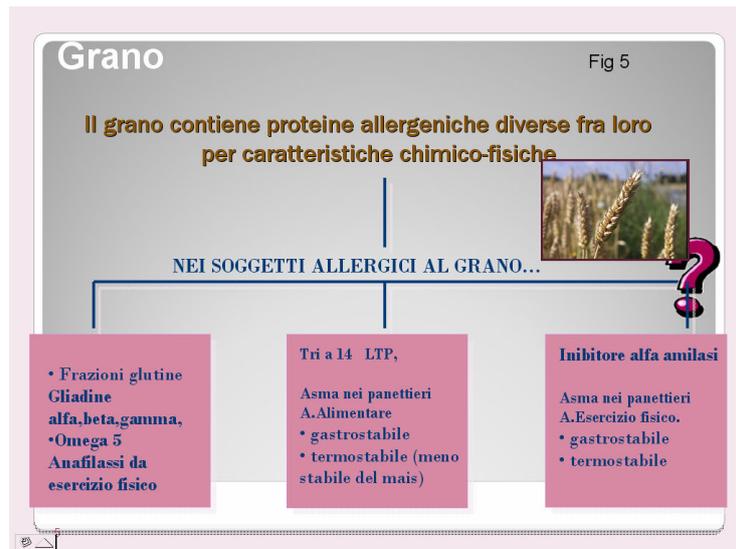
non tollera la pesca cruda ne cotta (confettura) se possiede IgE verso LTP(Lipid Transfer Protein), proteina stabile al calore e al succo gastrico, mentre tollererà l'alimento commerciale (te alla pesca, succo, marmellata) se le sue IgE per la pesca sono rivolte verso componente PR10 o la Profilina labili al calore

Le LTP sono una famiglia presente in molti tipi di frutta (rosacee, solanacee) ma anche frutta secca (noci, arachide) e verdura (pomodoro, lattuga, asparago, verza), cereali (orzo, mais, grano). Ci si chiede se una sensibilizzazione alla molecola LTP debba escludere dalla dieta tutti gli alimenti che la contengono, visto la pericolosità dell'allergene. Non si hanno certezze in merito a questo quesito, una indicazione sul rischio di reazione potrebbe derivare dal considerare il dato quantitativo di IgE del paziente per LTP ma anche la omologia di struttura delle varie LTP: molto simili nell'ambito delle rosacee circa 90% ma invece bassa, circa del 50%, tra rosacee e grano. **Fig4**

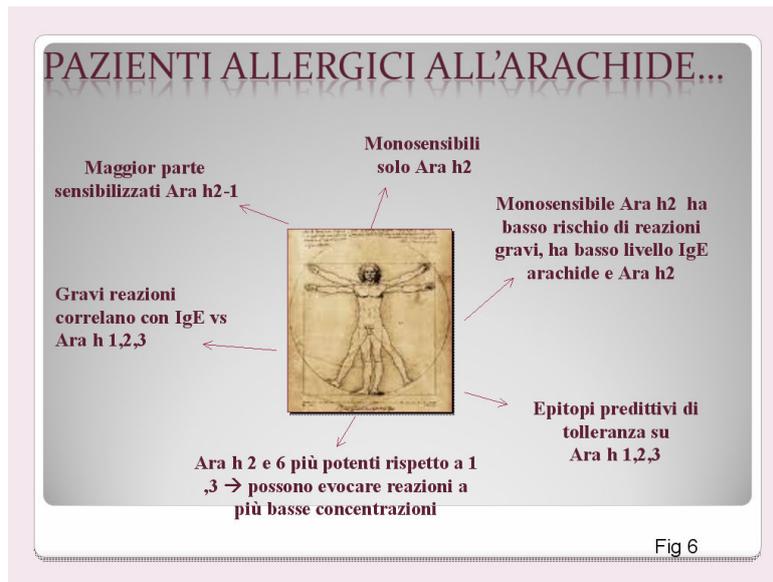


Si è osservato che LTP è anche un allergene che può dare sintomi respiratori se inalato per esempio dalla foglia e dalla buccia della pesca che ne sono ricche, inoltre LTP del grano può indurre l'asma dei panettieri.

Siamo per ora in grado di identificare IgE verso tre importanti allergeni del grano gastro e termoresistenti: Omega 5 gliadin, inibitore alfa amilasi, LTP. Sono in grado di scatenare nei pazienti sensibilizzati asma da inalazione di farina (LTP, inibitore dell'alfa amilasi) anafilassi da esercizio fisico se l'ingestione dell'alimento è seguito entro 2-4 ore da attività fisica (Omega 5 gliadina, inibitore alfa amilasi). **Fig 5**



Pazienti allergici all'arachide si sensibilizzano inizialmente alla molecola Ara h2 una albumina 2 S (prolamina) molto stabile al calore: la presenza di IgE per tale molecola è considerato marker di rischio anafilattico all'ingestione ma anche all'inalazione di arachidi. Il rischio aumenta se il paziente sviluppa nel tempo le sue IgE anche per Ara h1,3 pure molecole molto stabili al calore della famiglia delle cupine (rispettivamente viciline e legumine). Minor rischio di reazione anafilattica se le IgE sono rivolte verso Ara h8 una PR 10 omologa al Bet v1, allergene maggiore della betulla, o alla Ara h5 una profilina. **Fig 6**



Nel gamberetto sono stati identificati 13 allergeni stabili alla cottura e presenti anche nei vapori di bollitura ,possono quindi indurre reazioni asmatiche nei sensibilizzati:

Pen a1 tropomiosina presente in tutti i crostacei di mare e di fiume ,molluschi ,anisakis,ha un'elevata omologia di struttura con un allergene minore del dermatophagoides Der p 10.

Lit v2 arginina chinasi, calcium binding protein del sarcoplasma

Lit v3 20- kDa allergene maggiore del gamberetto . E' presente sia nella fonte cruda che bollita : i sieri di pazienti adulti hanno maggior reazione con estratto crudo(a differenza che per altre proteine del gamberetto) i sieri dei bambini reagiscono più con l'estratto bollito .**Fig7**

