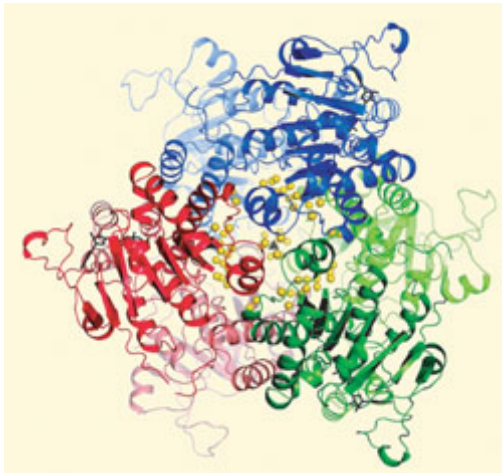


Proteine di accumulo dei semi



La famiglia delle storage proteins è costituita da un gruppo eterogeneo di proteine quali le 11S globuline, le 2S albumine e le 7S viciline, largamente rappresentate nella maggior parte dei semi allergenici (1,2) La sensibilizzazione alle storage proteins è importante nel caso di allergia ad arachidi, soia, noci, semi di cereali. Hanno una struttura chimica molto stabile al calore e alle proteasi (allergeni alimentari classe 1), per tale motivo la sensibilizzazione IgE vs le storage proteins presenti ad esempio in arachidi, soia, noci o semi è considerata un importante fattore rischio per gravi reazioni sistemiche. Una storia di anafilassi da ingestione di semi di sesamo,

di girasole, mostarda o noce in pazienti non sensibilizzati alla pesca o ad altre Rosacee (esclusa la mandorla) suggerisce una ipersensibilità alle seed storage proteins. Esse sono di gran lunga il primo allergene alimentare responsabile di gravi reazioni anafilattiche nell'adulto mentre nel bambino sono il terzo allergene alimentare dopo latte e uova.

Il rilievo di IgE vs Ara h 1, Ara h 3, Ara h 6 e soprattutto Ara h 2, può essere considerato come un markers di sensibilizzazione "genuina" (3,4). La sensibilizzazione a queste componenti dell'arachide può dar luogo anche ad un certo grado di crossreattività, come quella di Ara h 1 con altra frutta a guscio e legumi come lenticchie, piselli e Gly m 5 dalla soia (5,6). Altra crossreattività è tra Ara h 2 e lupino e altra frutta a guscio come mandola e noce del Brasile (7) e tra Ara h 3 e soia, piselli e noci (8,9). L'Ara h 8 è, invece, una proteina PR-10, termolabile, Bet v 1 omologa ed è, quindi, un marker di sensibilizzazione primaria attraverso pollini come la betulla o l'ontano. In un recente studio condotto in UK la positività all'Ara h 2 sembra essere il più importante predittore di allergia clinica all'arachide (11). Da sottolineare che, nell'area del Sud Europa, la frequenza di sensibilizzazione ai classici allergeni maggiori dell'arachide Ara h 1, Ara h 2, e Ara h 3 è bassa, mentre un ruolo importante è ricoperto dall'Ara h 9, membro dell'importante famiglia delle LTP probabilmente perché in questa popolazione il consumo di arachidi è basso mentre è frequente il riscontro di sensibilizzazione all'LTP contenuta nella frutta fresca (12,13,14).

L'Ara h 5 è una profilino.

Noce brasiliana

Il suo allergene maggiore è il Ber e 1, una proteina di deposito (2S albumina): IgE specifiche vs Ber e 1 si riscontrano nell'80% dei pazienti positivi all'estratto intero della noce brasiliana (15). Il Ber e 1 si ritrova anche nella soia transgenica. Possiede un certo grado di termoresistenza e può provocare episodi di anafilassi.

CCD (Cross-reactive carbohydrate determinants)

Esistono molte controversie riguardo il ruolo dei Determinanti Carboidrati Cross-reattivi (CCD) nelle sindromi polline-alimenti con cross reattività fra alimenti e pollini (16,17). Questi CCD sono presenti sulle glicoproteine dei vegetali quali sedano, pomodoro, arachide e patata, in ambrosia, coda di topo e polline di betulla (18). In realtà è in atto un grosso dibattito sul fatto se questi CCD possano causare sintomi clinici. In uno studio di van der Veen e van Ree (16), 29 su 32 pazienti con allergia alle graminacee, IgE positivi per arachidi, skin prick test negativi per arachide e senza

sintomi orali dopo ingestione di esse, presentano IgE cross reattive per i CCDs. Dopo ulteriori analisi, queste IgE cross reattive mostrano una scarsa attività biologica. In un altro studio, il 20% dei soggetti con allergia multipla ai pollini hanno dimostrato di possedere IgE cross reattive per CCDs (19). Altri studi hanno riportato che i soggetti allergici al sedano e al polline di Cipresso presentano IgE contro epitopi carboidrati che sembrano essere condivisi dalla bromelina (20). Un CCD test può essere particolarmente utile in 4 situazioni:

- 1) sensibilizzazione ad alimenti piante derivati
- 2) sensibilizzazione al latex in un paziente allergico ai pollini senza fattori rischio occupazionali
- 3) in soggetti positivi ai test per veleno di imenotteri (21)
- 4) in soggetti con sintomi respiratori perenni per lo scarafaggio in assenza di dimostrabile esposizione ai suoi allergeni (22).

Ana c 2 (bromelina) e MUXF3 sono i markers per la sensibilizzazione ai CCD.

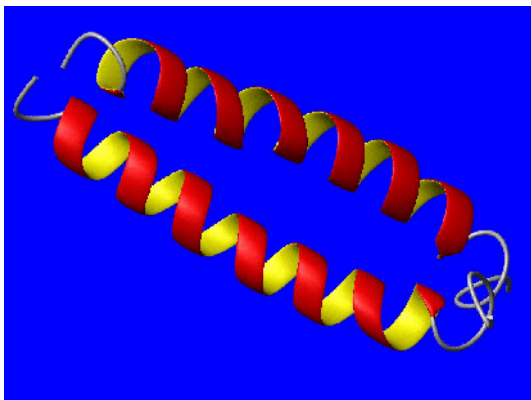
Thaumatococcus-like Protein



Le Thaumatin-like proteins (TLPs) sono delle proteine di 30kDa appartenenti al gruppo 5 delle pathogenesis-related proteins. Sono proteine dotate di attività antifungina e si accumulano rapidamente in condizioni di stress della pianta cui forniscono anche resistenza al freddo e alla siccità (23). Nelle piante sono sintetizzate in seguito a stress biotici e abiotici e in rapporto ad un certo stadio dello sviluppo della pianta, in particolare durante la maturazione della frutta (24). A causa della loro struttura rigida formata dai ponti disolfuro, sono resistenti al trattamento termico e alla degradazione proteolitica (25). Sono state ritrovate in diversi frutti, come la ciliegia (Pru av 2), mela (Mal d 2), kiwi (Act d 2—kiwi verde e Act c 2—kiwi gold), arancia, uva e

peperone (Cap a 1). Nel polline del cedro di montagna (Jun a 3) e nel cipresso (Cup a 3), le proteine Thaumatin-like sono state identificate come allergeni inalanti. Anche se sembrano resistenti alle proteasi e alla denaturazione indotta da calore o Ph non sono state descritte importanti reazioni allergiche da esse scatenate (25).

Tropomiosine



Sono proteine altamente conservate presenti in tutte le cellule eucariotiche. Sono importanti come allergeni alimentari identificati nei crostacei, molluschi e nel parassita del pesce, l'*Anisakis simplex*, e quali allergeni inalanti negli acari e negli scarafaggi. Esse sono altamente cross reattive.

La capacità delle IgE di legarsi con le tropomiosine persiste anche dopo trattamento con calore o dopo digestione enzimatica.

L'esposizione a sorgenti allergeniche contenenti

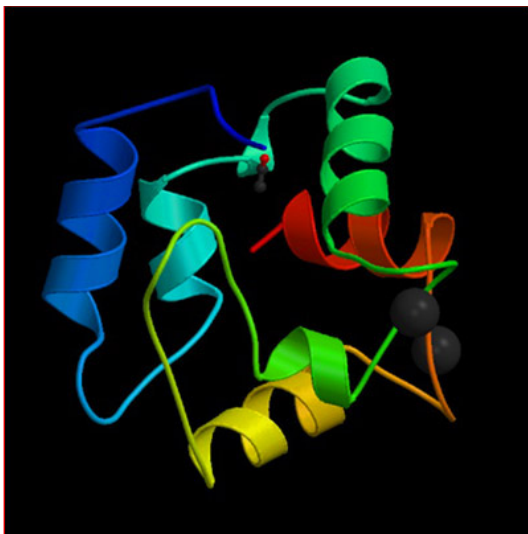
queste proteine si verifica su base giornaliera dato che queste proteine sono largamente presenti nel regno animale.

La frequenza di sensibilizzazione all'allergene tropomiosina Der p 10, varia nei diversi paesi, è estremamente alta in Giappone (80%) e Zimbabwe (55%), bassa in Europa (26).

Senza il profilo molecolare delle IgE è impossibile determinare se un paziente allergico all'acaro è sensibilizzato a questo tipo di allergene (Der p 10) o agli allergeni "genuini" dell'acaro (es Der p 1, Der p 2).

La tropomiosina del gambero, Pen a 1, è stata prodotta come proteina ricombinante. Il Pen a 1 è di notevole importanza allergologica dato che in circa l'80% dei soggetti sensibilizzati al gambero marrone è stata evidenziata reattività IgE al Pen a 1. In un recente lavoro è stato evidenziato che la specificità delle IgE per la tropomiosina del gambero (92.8%) è più alta di quella delle IgE per il gambero (75%) e dello skin prick test (64.2%). Anamnesi positiva e livelli di IgE specifiche sono molto efficaci nel predire la risposta al TPO (27).

Parvalbumine



Le parvalbumine sono considerate l'allergene maggiore del pesce.

Gad c 1 del merluzzo (28) e Cyp c 1 della carpa (29) sono le maggiori parvalbumine del pesce e rappresentano in generale dei markers di sensibilizzazione ad esso (30). Il Gad c 1 è un allergene molto stabile. Il contatto con merluzzo per ingestione o inalazione di vapori cotti determina sintomi allergici come sindrome allergica orale, orticaria generalizzata, angioedema faciale e anafilassi. Riportati anche wheezing e broncospasmo grave. Il contatto con merluzzo fresco può determinare anche dermatite allergica, orticaria, anafilassi (28). Il Cyp c 1, estratto

ricombinante della parvalbumina di carpa, contiene il 70% degli epitopi presenti nell'estratto naturale del merluzzo, del tonno e del salmone. In un recente lavoro (31) in un soggetto che accusava vomito e dolori addominali da ingestione di pesce e carne di pollo, il prick test e il dosaggio delle IgE specifiche per il pesce e il pollo non evidenziavano alcuna risposta positiva, mentre sono state evidenziate IgE specifiche per le parvalbumine ricombinanti (rCyp c 2, rGad c 1). La sensibilizzazione alle parvalbumine potrebbe allora giocare un ruolo centrale nell'associazione fra allergia al pesce e al pollo nel soggetto considerato. Di recente, infatti, l'alfa parvalbumina è stata identificata quale allergene della carne di pollo, coinvolta in reazioni allergiche che non cross reagiscono con uovo o piume. L'identità della proteina di carpa una nota beta-parvalbumina con l'alfa-parvalbumina del pollo varia tra il 50 e il 60% (<http://www.expasy.ch/>). Probabilmente l'omologia tra le parvalbumine di diverse specie può rappresentare un legame biologico perduto in alcuni allergeni del pesce e della carne (32). Quindi IgE specifiche per la beta-parvalbumina dovrebbero essere testate non solo quando lo SPT o le IgE vs l'estratto totale di pesce sono già positivi, ma anche come tests di prima linea in vitro in caso di reazioni avverse indotte dal pesce.

Chitinasi e glucanasi

Sono importanti per comprendere il profilo dei soggetti allergici al latex. Il sito web IUIS elenca 13 allergeni del rubber latex naturale caratterizzati a livello molecolare.

Hev b 1, Hev b 3, Hev b 4, Hev b 5 (proteina strutturale), Hev b 6 sono i maggiori allergeni riconosciuti dai soggetti sensibilizzati al latex (33). La sensibilizzazione a Hev b 1, Hev b 3, Hev b 5 e Hev b 6 viene associata con una primaria allergia al latex (34,35). L'Hev b 1 (rubber elongation factor) è il maggiore allergene del Latex: i bambini sottoposti ad interventi chirurgici multipli o con spina bifida sono sensibilizzati ad esso nel 50-100% dei casi, mentre gli operatori sanitari lo sono solo per il 10-50% (36,37). Hev b 3 (small rubber particle protein) è un allergene minore del latex, ma strettamente correlato all' Hev b 1(38,39). L'Hev b 5 (acidic protein) è spesso associato con l'allergia occupazionale al latex (40); esso possiede una significativa omologia con kiwi e patata (41). L'Hev b 6 (heveina) è un allergene maggiore del latex con prevalenza del 70–90% nei soggetti ad esso allergici(42,43). E' il principale allergene sensibilizzante gli operatori sanitari ed è associato con la cosiddetta sindrome frutta-lattice (latex–avocado–kiwi–banana–castagna)(44), infatti esso possiede omologia di sequenza con Hev b 11, una chitinasi che può crossreagire con le chitinasi presenti in alcuni frutti esotici. La percentuale dei pazienti con allergia al lattice, che soffre anche di allergia alimentare, si aggira tra il 21 e il 58%. Gli alimenti maggiormente coinvolti sono la banana, il kiwi, l'avocado, la castagna, la patata, il pomodoro, la papaia, l'ananas, il frutto della passione, il mango, il fico (45).

Il quantitativo di allergeni in essi contenuto aumenta significativamente se gli alimenti vengono sottoposti a trattamenti con etilene per accelerarne la maturazione. Le chitinasi di classe I perdono le loro proprietà allergiche sia in vivo che in vitro dopo trattamento per 15 minuti a 100°C e ciò spiega come mai la sindrome lattice-frutta sia correlata solo al consumo di frutta cruda (46).

L'Hev b 8 (profilina) non è associata con una allergia primaria al latex, infatti è un panallergene della famiglia delle profiline per cui la sua rilevanza clinica è scarsa. Infatti i soggetti reattivi a Hev b 8 possono, in genere, essere sottoposti ad interventi chirurgici in ambiente normale (non latex free)(47).

Allergeni molecolari delle graminacee

L'allergenicità dei pollini di graminacee è da attribuire a un numero limitato di proteine che viene rapidamente liberato dai granuli pollinici dopo l'idratazione a contatto con le mucose. Ad oggi sono stati identificati e descritti 11 gruppi di allergeni. Gli allergeni maggiori delle graminacee sono definiti sulla base di criteri di "frequenza" (prevalenza di IgE specifiche) e di "potenza" (livello medio di IgE specifici); essi sono riconosciuti dalle IgE nella maggioranza dei pazienti allergici e inducono un livello elevato di IgE nella popolazione allergica, in associazione ai sintomi.

Phl p 1 (Beta-Expansin Protein) e Phl p 5 (ribonucleasi) sono gli allergeni maggiori delle graminacee, essi contribuiscono a più dell'80% dell'allergenicità dei pollini di graminacee. Il dosaggio delle IgE specifiche vs Phl p 1 e/o Phl p 5 può essere usato come marker di sensibilizzazione alle graminacee, esso associato ad una storia clinica suggestiva e ad prick test positivo, può essere usato non solo come marker di conferma di sensibilizzazione ai pollini di graminacee ma anche di indicazione dell'immunoterapia specifica (48). Il Phl p 4 (Berberine) è un marker di sensibilizzazione alle graminacee nonpooideae. Il Phl p 6 è contenuto nella graminacee pooideae. Gli allergeni dei gruppi 1, 2, 5 e 6 sono espressi solo sulle graminacee, non in altre piante per cui stanno ad indicare una sensibilizzazione genuina alle graminacee. Phl p 7 (calcium-

binding protein) e/o Phl p 12 (profilina) sono markers di crossreattività per cui se un paziente presenta IgE vs queste componenti ma non vs Phl p 1 e/o Phl p5, probabilmente è stato primariamente sensibilizzato da qualche altro polline (49,50). In tal caso l'immunoterapia per graminacee non è raccomandata e sarà necessario identificare il polline sensibilizzante primario. Solo nei pazienti che presentano anche positività alla betulla vengono eseguiti Bet v 4 e Bet v 2, essendo queste molecole fortemente cross-reattive rispettivamente con allergeni minori delle graminacee e cioè Phl p 7 (calcium-binding protein) e Phl p 12 (profilina). Definire il quadro molecolare IgE per le graminacee sembrerebbe, quindi, utile per la scelta dell'immunoterapia specifica (ITS). I pazienti IgE positivi a Phl p 1 e Phl p 5 hanno buone possibilità di risposta protettiva dopo ITS, mentre la risposta è scarsa in caso di positività al solo Phl p 7 e Phl p 12.

Allergeni molecolari della parietaria

Sono rappresentati essenzialmente da Par j 1, una proteina 12 kDa della famiglia delle LTP (lipid transfer protein), Par j 2, un proteina 9 kDa sempre della famiglia delle LTP, Par j 3, una profilina 14 kDa, Par j 4, una proteina calcium binding. Una glucanasi è stata isolata dal polline di *P. judaica*. Par j 1 ed Par j 2 sono gli allergeni maggiori, infatti il Par j 1, induce risposta IgE nel 95% dei pazienti allergici alla *P. judaica*, mentre il Par j 2.0101 lega le IgE in circa l'82% dei pazienti allergici alla *P. judaica* (51). Una significativa ma bassa crossreattività antigenica della parietaria è stata dimostrata con: *Mercurialis annua*, *Olea europaea*, *Fraxinus elatior*, *Ricinus communis*, *Salsola kali*, e *Artemisia vulgaris* (52). La profilina della Parietaria mostra solo una limitata crossreattività con le profiline di betulla e graminacee: meno del 50% dei pazienti sensibilizzati alla profilina di betulla e graminacee crossreagisce con la profilina della Parietaria (53). Per quanto attiene la sensibilizzazione vs diversi pollini Asero et al (54) hanno studiato duecento adulti allergici ai pollini (101 uomini, 99 donne, età media 34 anni) che sono stati sottoposti a SPT con 9 pollini presenti nell'area geografica dello studio e ad alcuni panallergeni. L'ipersensibilità ai panallergeni è stata rilevata tramite SPT con polcalcina di palma e profilina. Le allergie a betulla e/o cipresso, parietaria e/o assenzio e/o artemisia, sono state associate con 3 periodi sintomatici, rispettivamente, da tardo febbraio a metà maggio, da fine aprile a metà luglio e da metà agosto a fine settembre. Sedici (8%) pazienti hanno reagito alla polcalcina di palma, 7/7 (100%) riconoscevano la polcalcina delle graminacee Phl 7 in vitro. Clinicamente solo 4 (25%) hanno avuto sintomi in tutti e 3 i periodi stagionali. Quaranta (20%) pazienti hanno reagito alla profilina, 32 (80%) reagivano al cipresso, e 22 (55%) alla parietaria. Solo il 4 (10%) pazienti hanno avuto sintomi durante tutti e 3 i periodi stagionali. Sei pazienti (3%) sono cosensibilizzati sia alla polcalcina che alla profilina. Da questo studio si evince che la rilevanza clinica di una ipersensibilità ai panallergeni è spesso limitata. Da sottolineare che i soggetti allergici alla profilina non riconoscono né la parietaria, né il cipresso. La Par j 2 è una LTP, ma la cross-reattività con frutta e vegetali con LTP sembra essere molto limitata (55,56).

Alternaria (Alternaria alternata)

La sensibilizzazione all'alternaria è un importante fattore rischio per lo sviluppo e la persistenza di asma sia nei bambini che negli adulti (57,58). L'Alt a 1 (acidic glycoprotein) è un allergene maggiore che viene riconosciuto in circa l'80–100% dei pazienti allergici all'alternaria (59,60). L'Alt a 6 appartiene alla famiglia delle proteine enolasi e può dare cross reattività con differenti specie di muffe.

Aspergillus (Aspergillus fumigatus)

Asp f 1, 2, 3, 4 e 6 sono le principali componenti allergeniche dell'Aspergillus fumigatus. L'ipersensibilità agli antigeni di questa muffa è spesso sottovalutata. Essa è responsabile di alcune malattie allergiche respiratorie, la più importante delle quali è l'aspergillosi broncopulmonare (ABPA).

Asp f 1 (Robotoxin – mitogiline), Asp f 2 (ASPND1), Asp f 3 (perioxosomal protein) e soprattutto Asp f 4 e Asp f 6 sono stati riportati come markers specifici dell'aspergillus (61,62,63). Asp f 1 e Asp f 2 sono stati identificati come gli allergeni maggiori dell' A. fumigatus. Asp f 6 che fa parte della famiglia delle manganese superossido dismutasi può dare luogo a cross-reattività con altre specie di muffe(64). Le IgE specifiche anti-Asp f 6 sarebbero in grado di identificare il 99% dei soggetti con asma da aspergillo (65).

Acaro

Lo studio molecolare degli acari maggiori della polvere di casa ha individuato due molecole di interesse allergologico e cioè Der p 1 e Der p 2 (66). Più dell'80-90% dei soggetti allergici all'acaro della polvere hanno IgE per una o entrambe queste componenti (67,68) per cui essi sono utilizzati come markers di sensibilizzazione specifica ed indicatori di utilità dell'immunoterapia per acaro (69). Il Der p 10 è una tropomiosina ma solo il 10% dei soggetti allergici all'acaro possiede IgE vs la tropomiosina. Anche la positività IgE per gli allergeni molecolari degli acari dipende dall'area geografica della popolazione: in Italia e in Francia circa il 95% dei soggetti allergici agli acari hanno IgE positive per Der p 1 e Der p 2 e il 10% per il Der p 10, mentre in Austria e Svezia la positività per Der p 10 risulta intorno al 18% (69). Uno studio ha evidenziato come l'esposizione alla tropomiosina dell'acaro può sensibilizzare il soggetto alla tropomiosina del gambero (70). Potenzialmente i soggetti con IgE vs Der p 10 possono avere un maggior rischio di reazioni allergiche ai crostacei e molluschi, agli insetti e ai parassiti (70,71). La sensibilizzazione alla tropomiosina risulta evidente in quei pazienti allergici agli acari che presentano, oltre ai sintomi respiratori, una sintomatologia a livello cutaneo ed a volte sistemica in seguito all'ingestione di crostacei o molluschi. Di norma, gli acari rappresentano la fonte primaria di sensibilizzazione: uno studio pediatrico ha evidenziato che un terzo dei soggetti allergici agli acari risultavano sensibilizzati alle lumache pur non essendo mai venuti in contatto con esse (72).

Anisakis (Anisakis simplex)

L' Anisakis è un parassita dei pesci che può causare gravi reazioni in caso di ingestione di pesce crudo infetto (73,74). Le larve che invadono la mucosa gastrointestinale rilasciano proteine coinvolte nell'anisakiasi e possono indurre sintomi IgE mediati. Gli allergeni Ani s 1 e Ani s 4 sono utili per la diagnosi di sensibilizzazione alle larve del genere Anisakis ma la sieropositività per Ani s 1 ha una limitata valutazione diagnostica nel discriminare i pazienti con storia di consistenti sintomi gastrointestinali da anisakiasi (75). Circa il 12% dei pazienti con storia clinica compatibile con anisakiasi gastrointestinale riconoscono l' Ani s 5 quale unico allergene (76). L' Ani s 2 e l'Ani s 3 (tropomiosina) sono i maggiori allergeni dell'A. simplex avendo una estesa cross-reattività con altre tropomiosine da nematodi e invertebrati (77).

CRD e Allergia Alimentare

Latte

Bos d 4, 5, 6, 8 e lattoferrina.

La maggior parte dei bambini con APLV sono sensibilizzati per più proteine del latte, non esiste una sola componente allergenica responsabile per l'allergia.

I maggiori allergeni del latte sono le caseine (es Bos d 8), le beta lattoglobuline (es. Bos d 5) e le alfa-lattoglobuline (es Bos d 4), altre proteine minori sono: l'albumina sierica bovina (Bos d 6), la lattoferrina bovina (Bos d lactoferrin) etc (78,79).

Allergia all'Uovo

Sono stati identificati 5 allergeni maggiori dell'uovo, denominati Gal d 1–5 (66) e cioè l'ovomucoide (Gal d 1), l'ovalbumina (Gal d 2), l'ovotransferrina (Gal d 3), il lisozima (Gal d 4) (v fig 1) e l'alfa livetina (Gal d 5). L'Ovomucoide, una glicoproteina di 28 kDa che comprende 186 aminoacidi, è la proteina immunodominante del bianco d'uovo; essa è gastro e termoresistente (80). L'ovalbumina, invece è instabile all'azione del calore e della digestione gastrica. Il lisozima è un allergene nascosto che rappresenta il 3,5% delle componenti dell'albumina dell'uovo. E' spesso utilizzato nelle preparazioni alimentari, in particolare come conservante e additivo in alcuni tipi di formaggi a pasta dura, per prevenire la formazione di colonie batteriche. Il lisozima rappresenta un rischio per i pazienti allergici alle uova non essendo, di norma, segnalato adeguatamente tra i componenti delle confezioni. L'albumina sierica del pollo (Gal d 5) si ritiene sia implicata nella patogenesi della sindrome "bird-egg" (81).

Altri allergeni del rosso d'uovo sono: la vitellenina (apovitellenina I) e l'apoproteina B (apovitellenina VI), ma il loro ruolo non è chiaro. Prodotti industriali alimentari spessi contengono la lecitina dell'uovo come emulsionante, ma l'ingestione di tracce di lecitina dell'uovo non è probabilmente sufficiente ad innescare reazioni allergiche (82).

| Allergen | Common name | Constitute* (%) | Mw (kDa) | pI | Carbohydrate (%) | IgE binding activity | | Allergenic activity |
|----------|---------------------------|-----------------|----------|------|------------------|----------------------|--------------------------|---------------------|
| | | | | | | Heat-treated | Digestive enzyme-treated | |
| Gal d 1 | Ovomucoid | 11 | 28 | 4.1 | ~25 | Stable | Stable | +++ |
| Gal d 2 | Ovalbumin | 54 | 45 | 4.5 | ~3 | Unstable | Unstable | ++ |
| Gal d 3 | Ovotransferrin/conalbumin | 12 | 76.6 | 6.0 | 2.6 | Unstable | Unstable | + |
| Gal d 4 | Lysozyme | 3.4 | 14.3 | 10.7 | 0 | Unstable | Unstable | ++ |

*Percent of egg white proteins.

Fig 1 - da Benhamou AH et al (83)

Allergia uovo e tolleranza

I bambini con alti livelli di IgE vs l'ovomucoide meno verosimilmente tollerano le uova rispetto ai soggetti che sviluppano tolleranza, i quali presentano livelli più bassi. Alcuni soggetti allergici alle uova sono capaci di tollerare uova ben cotte (84). Ciò è in gran parte dovuto agli epitopi termolabili dell'ovalbumina che riducono significativamente il loro legame alle IgE dopo denaturazione indotta dal calore (85). In un recente studio Kato et al (86) hanno dimostrato una marcata riduzione della solubilità dell'ovomucoide quando il bianco d'uovo è mescolato con farina di frumento e glutine e poi riscaldato a 180°C per 20 minuti, mimando il processo di panificazione.

L'immunoblotting suggerisce che l'ovomucoide polimerizza e forma complessi ad alto peso molecolare con il glutine conducendo all'aggregazione e alla insolubilizzazione dell'ovomucoide. Il siero di bambini con allergia persistente alle uova riconosce più epitopi lineari sull'ovomucoide (87). Sono stati individuati 4 siti di legame per le IgE sequenziali sull'ovomucoide che servono a differenziare i bambini con allergia persistente alle uova rispetto a quelli con allergia transitoria. La presenza di IgE specifiche vs epitopi sequenziali può essere utile per screenare l'allergia persistente alle uova (83).

Stato dell'arte e nuovi orizzonti nella diagnosi e terapia dell'allergia alle uova

Significative differenze negli anticorpi IgE vs ovomucoide sono state ritrovate nei pazienti in base alla reattività all'uovo crudo o cotto, bassi livelli di IgE vs ovomucoide sono associati con la tolleranza alle uova cotte (80). In più la quantificazione degli anticorpi per l'ovomucoide può essere utile nel guidare il medico nel decidere se eseguire il challenge con alimento oppure no. Recenti dati pubblicati hanno suggerito che una concentrazione di IgE vs ovomucoide più alta di circa 11 kUA/l (*positive decision point*) indica un alto rischio di reagire ad uovo trattato con calore (e anche all'uovo crudo). Una concentrazione più bassa, di circa 1 kUA/l (*negative decision point*) fa pensare ad un basso rischio di reazione ad uova trattate con calore, anche in pazienti che possono reagire all'uovo crudo(88).

Sindrome dell'asma/anafilassi dipendente da esercizio fisico (WDEIA)

Una particolare forma clinica di allergia al grano è la WDEIA o Wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. E' una reazione allergica che si manifesta alcune ore dopo l'ingestione del grano ma solo se il soggetto si sottopone ad esercizio fisico.

Cause: Attivazione delle transglutaminasi tissutali, un enzima responsivo allo stress che catalizza la formazione di cross-legami proteici irreversibili e che può portare alla formazione di grossi complessi allergenici con grano capaci di elicitare una reazione anafilattica nella mucosa intestinale durante l'esercizio fisico(89).

Inoltre l'esercizio pare facilitare l'assorbimento di allergeni del grano in circolo dal tratto gastrointestinale (90). Anche l'aspirina e gli inibitori della cicloossigenasi 1 come diclofenac e loxoprofene facilitano l'assorbimento di gliadina, come l'esercizio, nella WDEIA (91). Lo studio molecolare della positività alle farine, di alimenti derivanti da piante appartenenti alla famiglia delle graminacee, ha individuato nell'omega-5-gliadina l'allergene molecolare responsabile della sintomatologia qualora i livelli di IgE siano superiori a 0.85 KU/L (92). Brans R et al (93) hanno di recente descritto 3 casi di WDEIA dimostrando che questa patologia può essere più frequente di quanto descritto.

Conclusione

La possibilità di eseguire la *component resolved diagnosis* è certamente un indubbio progresso nell'ambito della diagnostica allergologica perché permette di meglio inquadrare un soggetto allergico consentendo una più fine diagnosi, anche di gravità dell'allergia stessa, e un miglior approccio terapeutico, specie nell'ambito della prescrizione di un'efficace immunoterapia. Nonostante tutto, però, tuttora una approfondita storia clinica, un accurato esame obiettivo nonché una corretta esecuzione degli skin prick test con estratti commerciali, e in caso di allergia ad alimenti, anche con cibi freschi, ci danno informazioni imprescindibili che fanno da supporto ad una mirata ricerca delle varie componenti allergeniche capaci di indurre sintomi.

Certo non disponiamo di tutte le molecole allergeniche, non conosciamo tutte le molecole responsabili di una data reazione, siamo solo agli inizi di un cammino affascinante, lungo ed impervio, ma abbiamo la fondata speranza che esso ci porti ad una gestione non più empirica e dozzinale del soggetto allergico e magari all'uso ben mirato di estratti desensibilizzanti specifici e, quindi, altamente efficaci per la singola allergia del singolo paziente.

Bibliografia

1. Hauser M, Egger M, Wallner M, Wopfner N, Schmidt G, Ferreira F: Molecular Properties of Plant Food Allergens: A Current Classification into Protein Families. *Open Immunol J* 2008,1:1-12.
2. Radauer C, Bublin M, Wagner S, Mari A, Breiteneder H: Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:847-52) 25
3. Astier C, Morisset M, Roitel O et al. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:250–6.;
4. Koppelman SJ, Wensing M, Ertmann M, Knulst AC, Knol EF. Relevance of Ara h1, Ara h2 and Ara h3 in peanut-allergic patients, as determined by immunoglobulin E Western blotting, basophil-histamine release and intracutaneous testing: Ara h2 is the most important peanut allergen. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:583–9099
5. Wensing M, Knulst AC, Piersma S, O'Kane F, Knol EF, Koppelman SJ. Patients with anaphylaxis to pea can have peanut allergy caused by cross-reactive IgE to vicilin (Ara h 1). *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:420–4.
6. Barre A, Borges JP, Rouge P. Molecular modelling of the major peanut allergen Ara h 1 and other homotrimeric allergens of the cupin superfamily: a structural basis for their IgE-binding cross-reactivity. *Biochimie* 2005; 87:499–506.)16, 17
7. de Leon MP, Drew AC, Glaspole IN, Suphioglu C, O'Hehir RE, Rolland JM. IgE cross-reactivity between the major peanut allergen Ara h 2 and tree nut allergens. *Mol Immunol* 2007; 44:463–71
8. Beardslee TA, Zeece MG, Sarath G, Markwell JP. Soybean glycinin G1 acidic chain shares IgE epitopes with peanut allergen Ara h 3. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123:299–307
9. Barre A, Jacquet G, Sordet C, Culierrier R, Rouge P. Homology modelling and conformational analysis of IgE-binding epitopes of Ara h 3 and other legumin allergens with a cupin fold from tree nuts. *Mol Immunol* 2007; 44:3243–55).
10. Asarjov A, Ostblom E, Ahlstedt S et al. Reported symptoms to peanut between 4 and 8 years among children sensitized to peanut and birch pollen – results from the BAMSE birth cohort. *Allergy* 2009; 65:213–9
11. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol* 125:191–7.
12. Asero R. Detection and clinical characterization of patients with oral allergy syndrome caused by stable allergens in Rosaceae and nuts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83:377–83
13. Krause S, Reese G, Randow S et al. Lipid transfer protein (Ara h 9) as a new peanut allergen relevant for a Mediterranean allergic population. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:771–8.
14. Lauer I, Dueringer N, Pokoj S et al. The non-specific lipid transfer protein, Ara h 9, is an important allergen in peanut. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:1427–37) ex 29.
15. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V et al. Sensitization to the major allergen of Brazil nut is correlated with the clinical expression of allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:1021–7
16. van der Veen MJ, van Ree R: Poor biologic activity of cross-reactive IgE directed to carbohydrate determinants of glycoproteins. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 100: 327– 334
17. Foetisch K, Westphal S, Lauer I, et al. : Biological activity of IgE specific for cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111: 889– 896.
18. Foetisch K, Altmann F, Hausteiner D, Vieths S: Involvement of carbohydrate epitopes in the IgE response of celery-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 1999, 120: 30– 42.
19. Hansen KS, Ballmer-Weber BK, Sastre J et al. Component resolved in vitro diagnosis of hazelnut allergy in Europe. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:1134–41, e1–3.
20. Nettis E, Napoli G, Ferrannini A, Tursi A. IgE-mediated allergy to bromelain. *Allergy* 2001;56(3):257-8
21. Mertens M, Amler S, Moerschbacher BM et al Cross-reactive carbohydrate determinants strongly affect the results of the basophil activation test in hymenoptera-venom allergy *Clin Exp Allergy*, 2010;40, 1333–1345
22. Sastre J Molecular diagnosis in allergy *Clin Exp Allergy*, 2010; 40, 1442–1460
23. Mirodo-Horiuti T, Brooks EG, Goldblum RM: Pathogenesis-related proteins of plants as allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001, 87: 261– 27

24. Fils-Lycaon BR, Wiersma PA, Eastwell KC et al A cherry protein and its gene, abundantly expressed in ripening fruit, have been identified as thaumatin-like. *Plant Physiol* 1996;111:269–273
25. Breiteneder H Thaumatin-like proteins -- a new family of pollen and fruit allergens. *Allergy* 2004; 59:479–81
26. Jeong KY, Hong CS, Yong TS. Allergenic tropomyosins and their cross-reactivities. *Protein Pept Lett* 2006; 13:835-845 44
27. Yang AC, Arruda LK, Santos AB et al Measurement of IgE antibodies to shrimp tropomyosin is superior to skin prick testing with commercial extract and measurement of IgE to shrimp for predicting clinically relevant allergic reactions after shrimp ingestion. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(4):872-8
28. Van Do T, Hordvik I, Endresen C, Elsayed S. Characterization of parvalbumin, the major allergen in Alaska pollack, and comparison with codfish allergen M. *Mol Immunol* 2005; 42:345–53
29. Swoboda I, Bugajska-Schretter A, Verdino P et al. Recombinant carp parvalbumin, the major cross-reactive fish allergen: a tool for diagnosis and therapy of fish allergy. *J Immunol* 2002;168:4576–84
30. Ma Y, Griesmeier U, Susani M et al. Comparison of natural and recombinant forms of the major fish allergen parvalbumin from cod and carp. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52 (Suppl. 2):S196–207
31. Agabriel C, Robert P, Bongrand P, et al Fish allergy: in Cyp c1 we trust. *Allergy* 2010; 65:1483-84)
32. Jenkins JA, Breiteneder H, Mills EN Evolutionary distance from human homologs reflects allergenicity of animal food proteins *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1399–1405
33. Yeang HY. Natural rubber latex allergens: new developments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:99–104
34. Posch A, Chen Z, Raulf-Heimsoth M, Baur X. Latex allergens. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:134–40
35. Raulf-Heimsoth M, Rihs HP, Rozynek P et al. Quantitative analysis of immunoglobulin E reactivity profiles in patients allergic or sensitized to natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*). *Clin Exp Allergy* 2007; 37:1657–67
36. Chen Z, Posch A, Cremer R, Raulf-Heimsoth M, Baur X. Identification of hevein (Hev b 6.02) in *Hevea latex* as a major cross-reacting allergen with avocado fruit in patients with latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:476–81
37. Chen Z, Cremer R, Posch A, Raulf-Heimsoth M, Rihs HP, Baur X. On the allergenicity of Hev b 1 among health care workers and patients with spina bifida allergic to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:684–93
38. Yeang HY, Cheong KF, Sunderasan E et al. The 14.6 kd rubber elongation factor (Hev b 1) and 24 kd (Hev b 3) rubber particle proteins are recognized by IgE from patients with spina bifida and latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:628–39.122
39. Durauer A, Cszasz E, Mechtler K, Jungbauer A, Schmid E. Characterisation of the rubber elongation factor from ammoniated latex by electrophoresis and mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2000; 890:145–58
40. Sastre J, Raulf-Heimsoth M, Rihs HP et al. IgE reactivity to latex allergens among sensitized healthcare workers before and after immunotherapy with latex. *Allergy* 2006; 61:206–10
41. Slater JE, Vedvick T, Arthur-Smith A, Trybul DE, Kekwick RG. Identification, cloning, and sequence of a major allergen (Hev b 5) from natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*). *J Biol Chem* 1996; 271:25394–9
42. Sastre J, Fernandez-Nieto M, Rico P et al. Specific immunotherapy with a standardized latex extract in allergic workers: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:985–94
43. Drew AC, Eusebius NP, Kenins L et al. Hypoallergenic variants of the major latex allergen Hev b 6.01 retaining human T lymphocyte reactivity. *J Immunol* 2004; 173:5872–9
44. Diaz-Perales A, Blanco C, Sanchez-Monge R, Varela J, Carrillo T, Salcedo G. Analysis of avocado allergen (Prs a 1) IgE-binding peptides generated by simulated gastric fluid digestion. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:1002–7
45. Pamies R, Oliver F, Raulf-Heimsoth M et al. Patterns of latex allergen recognition in children sensitized to natural rubber latex. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17:55–9
46. Sánchez-Monge R, Blanco C, Perales AD et al Class I chitinases, the panallergens responsible for the latex-fruit syndrome, are induced by ethylene treatment and inactivated by heating *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:190-5
47. Quercia O, Stefanini GF, Scardovi A et al Patients monosensitized to Hev b 8 (*Hevea brasiliensis* latex profilin) may safely undergo major surgery in a normal (non-latex safe) environment. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;41(4):112-6. 53
48. Hejl C, Wurtzen PA, Kleine-Tebbe J, Johansen N, Broge L, Ipsen H. Phleum pratense alone is sufficient for allergen-specific immunotherapy against allergy to pooidae grass pollens. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:752–9.
49. Esch RE. Grass pollen allergens. *Clin Allergy Immunol* 2008;21:107–26
50. Andersson K, Lidholm J. Characteristics and immunobiology of grass pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 130:87–107
51. Vallverdú A, García-Ortega P, Martínez J et al, *Mercurialis annua*: characterization of main allergens and cross-reactivity with other species. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;112:356-64 .57

52. Asero R, Mistrello G, Roncarolo et al Parietaria profilin shows only limited cross-reactivity with birch and grass profilins. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:121-4 5
53. Tinghino R, Barletta B, Palumbo S et al Molecular characterization of a cross-reactive Juniperus oxycedrus pollen allergen, Jun o 2: a novel calcium-binding allergen *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(6 Pt 1):772-7
54. Asero R, Jimeno L, Barber D. Preliminary results of a skin prick test-based study of the prevalence and clinical impact of hypersensitivity to pollen panallergens (polcalcin and profilin). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; Vol. 20(1): 35-38
55. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S. Relationship between peach lipid transfer protein specific IgE levels and hypersensitivity to non-Rosaceae vegetable foods in patients allergic to lipid transfer protein. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92:268–72;
56. Diaz-Perales A, Lombardero M, Sanchez-Monge R et al. Lipid transfer proteins as potential plant panallergens: crossreactivity among proteins of Artemisia pollen, Castanea nut and Rosaceae fruits, with different IgE-binding capacities. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1403–10)
57. Bush RK, Prochnau JJ. Alternaria-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:227–34.
58. Halonen M, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Martinez FD. Alternaria as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1356–61.
59. Unger A, Stoger P, Simon-Nobbe B et al. Clinical testing of recombinant allergens of the mold Alternaria alternata. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 118:220–1
60. Yunginger JW, Jones RT, Nesheim ME, Geller M. Studies on alternaria allergens. III. Isolation of a major allergenic fraction (ALT-I).. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66:138–47.
61. Kurup VP, Shen HD, Banerjee B. Respiratory fungal allergy. *Microbes Infect* 2000; 2:1101–10.
62. Casaulta C, Fluckiger S, Cramer R, Blaser K, Schoeni MH. Time course of antibody response to recombinant Aspergillus fumigatus antigens in cystic fibrosis with and without ABPA. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:217–25
63. Cramer R. Recombinant Aspergillus fumigatus allergens: from the nucleotide sequences to clinical applications. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115:99–114.
64. Kurup VP. Fungal allergens. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:416–23.
65. Hemmann S, Nikolaizik WH, Schöni MH et al Differential IgE recognition of recombinant Aspergillus fumigatus allergens by cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis or Aspergillus allergy. *Allergy. Eur J Immunol* 1998; 28:1155-60
66. Pittner G, Vrtala S, Thomas WR et al. Component-resolved diagnosis of house-dust mite allergy with purified natural and recombinant mite allergens. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:597–603.
67. Fernandez-Caldas E, Puerta L, Caraballo L, Lockey RF. Mite allergens. *Clin Allergy Immunol* 2008; 21:161–82. 166,167
68. Pittner G, Vrtala S, Thomas WR et al. Component-resolved diagnosis of house-dust mite allergy with purified natural and recombinant mite allergens. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:597–603.
69. Weghofer M, Thomas WR, Kronqvist M et al , Weghofer M et al Variability of IgE reactivity profiles among European mite allergic patients *Eur J Clin Invest* 2008 38:959-65
70. Fernandes J, Reshef A, Patton L, Ayuso R, Reese G, Lehrer SB. Immunoglobulin E antibody reactivity to the major shrimp allergen, tropomyosin, in unexposed Orthodox Jews. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:956–61.
71. Aki T, Kodama T, Fujikawa A Aki T et al Immunochemical characterization of recombinant and native tropomyosins as a new allergen from the house dust mite, Dermatophagoides farinae *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(1):74-83.
72. Vuitton DA, Ranc e F, Paquin ML et al Cross-reactivity between terrestrial snails (Helix species) and house-dust mite (Dermatophagoides pteronyssinus). I. In vivo study. *Allergy* 1998;53(2):144-50
73. Lopata AL, Lehrer SB. New insights into seafood allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9:270–7.
74. Sastre J, Lluch-Bernal M, Quirce S et al. A double-blind, placebo-controlled oral challenge study with lyophilized larvae and antigen of the fish parasite, Anisakis simplex. *Allergy* 2000; 55:560–4.
75. Lluch-Bernal M, Sastre J, Fernandez-Caldas E et al. Conjunctival provocation tests in the diagnosis of Anisakis simplex hypersensitivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002; 12:21–4.
76. Caballero ML, Moneo I. Specific IgE determination to Ani s 1, a major allergen from Anisakis simplex, is a useful tool for diagnosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89:74–7
77. Asturias JA, Eraso E, Moneo I, Martinez A. Is tropomyosin an allergen in anisakis? *Allergy* 2000; 55:898–9.
78. Restani P, Ballabio C, Di Lorenzo C, Tripodi S, Fiocchi A. Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events. *Anal Bioanal Chem* 2009; 395:47–56.
79. Wal JM. Bovine milk allergenicity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93:52–11.
80. Tey D, Heine RG. Egg allergy in childhood: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 Jun;9(3):244-50

81. Quirce S, Marañón F, Umpiérrez A, et al Chicken serum albumin (Gal d 5*) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome *Allergy* 2001; 56:754–762
82. Heine RG, Laske N, Hill DJ. The diagnosis and management of egg allergy *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6:145–152
83. Benhamou AH, Caubet JC, Eigenmann PA et al State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy *Allergy* 2010;65:283-289
84. Konstantinou GN, Giavi S, Kalobatsou A, Konstantinou GN et al Consumption of heat-treated egg by children allergic or sensitized to egg can affect the natural course of egg allergy: hypothesis-generating observations. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:414–415 -70
85. Joo K, Kato Y. Assessment of allergenic activity of a heat-coagulated ovalbumin after in vivo digestion *Biosci Biotechnol Biochem* 2006; 70:591–597
86. Kato Y, Watanabe H, Matsuda T. Ovomuroid rendered insoluble by heating with wheat gluten but not with milk casein. *Biosci Biotechnol Biochem* 2000;64:198–201.
87. Jarvinen KM, Beyer K, Vila et al Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy* 2007;62:758–765
88. Ando H, Movérare R, Kondo Y et al Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:583–588
89. Inomata N Wheat allergy *Curr Opin All Clin Immunol* 2009, 9:238–243
90. Palosuo K, Varjonen E, Nurkkala J et al Transglutaminase-mediated cross-linking of a peptic fraction of omega-5 gliadin enhances IgE reactivity in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1386–1392
91. Kozai H, Yano H, Matsuda T, Kato Y. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis in mice is caused by gliadin and glutenin treatments *Immunol Lett* 2006; 102:83–90
92. Matsuo H, Dahlström J, Tanaka A et al Sensitivity and specificity of recombinant omega-5 gliadin-specific IgE measurement for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 2008; 63:233-6
93. Brans R, Ott H, Merk HF. Wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis et al *Hautarzt* 2009;60:956-960