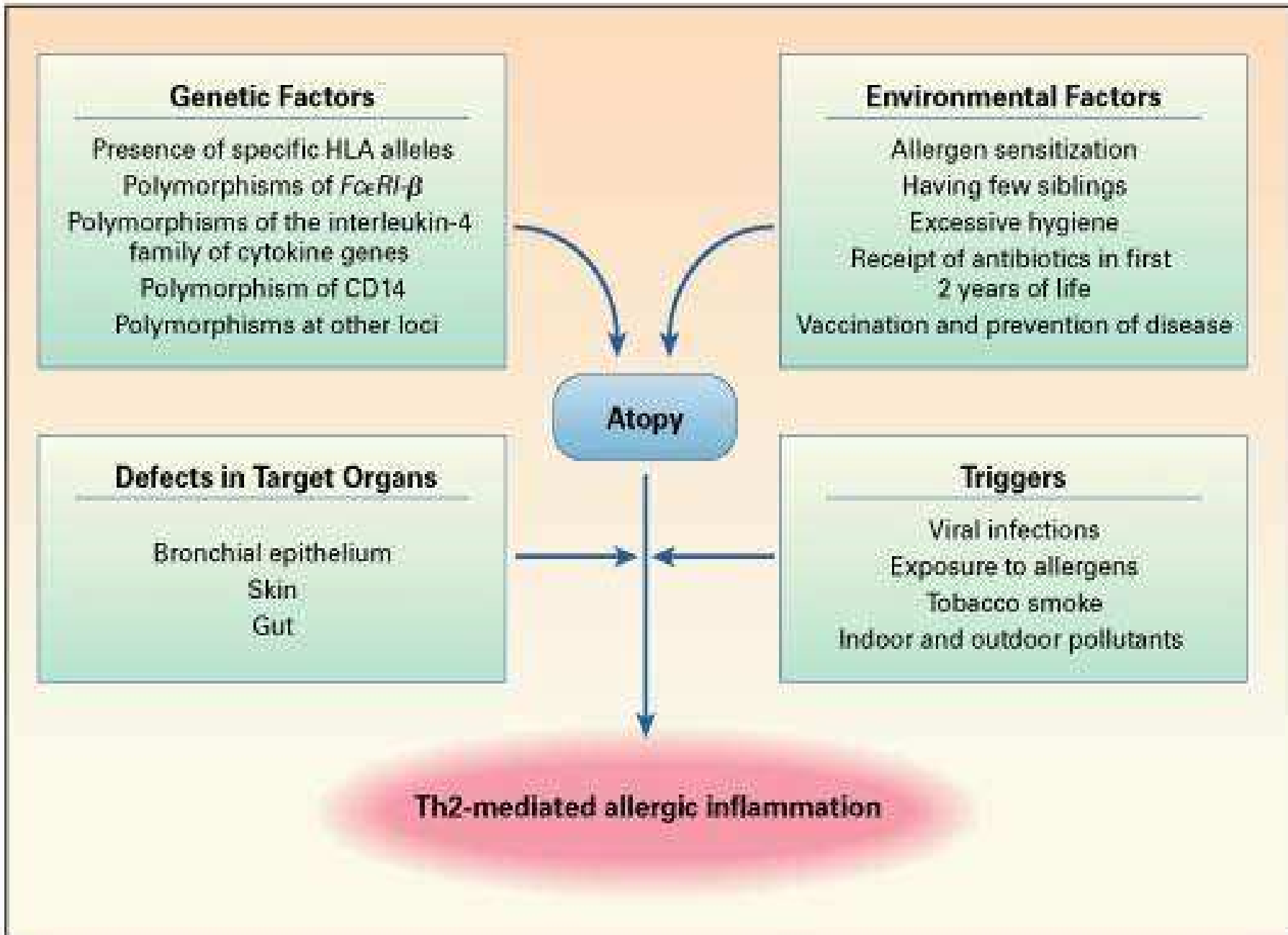
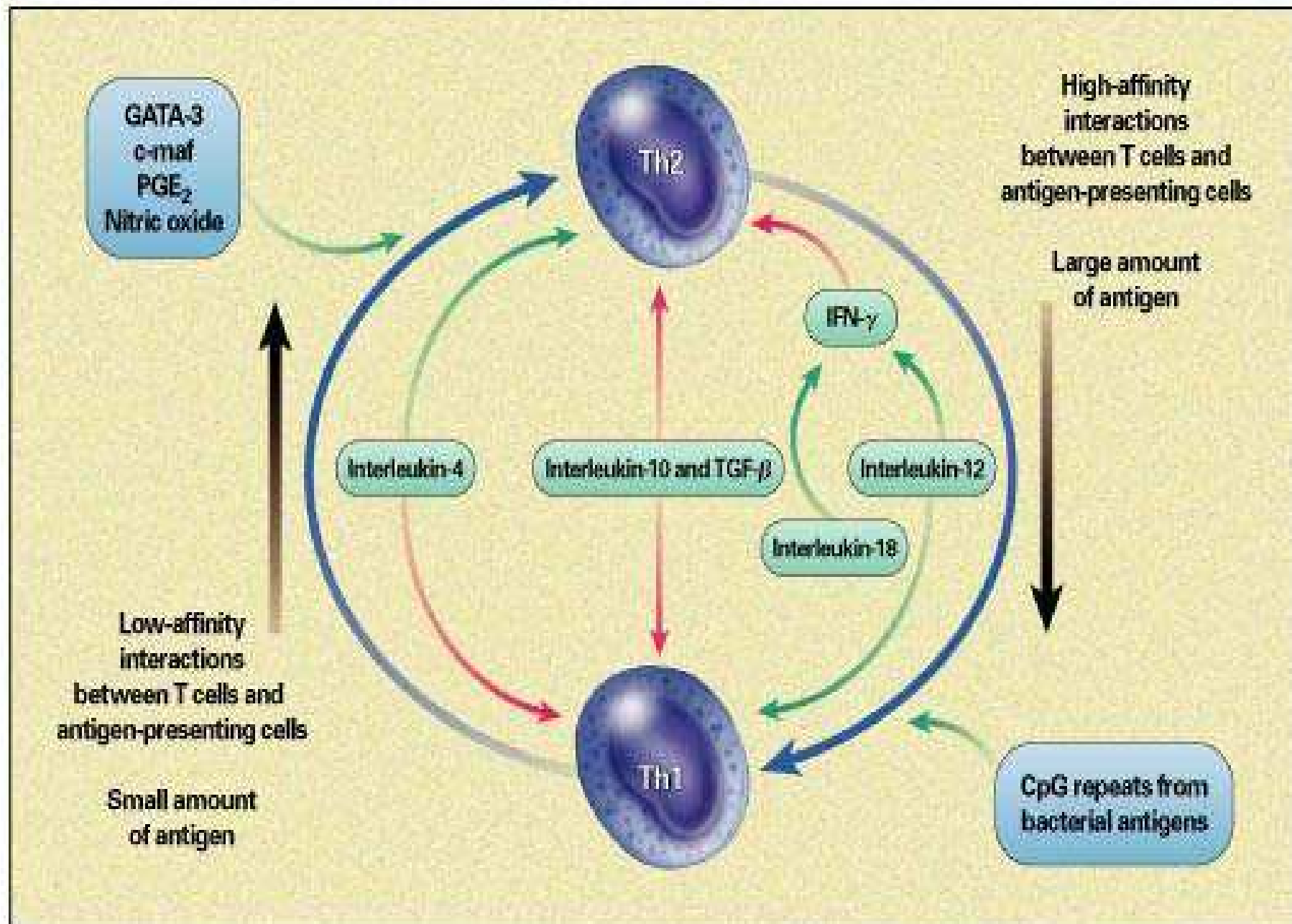
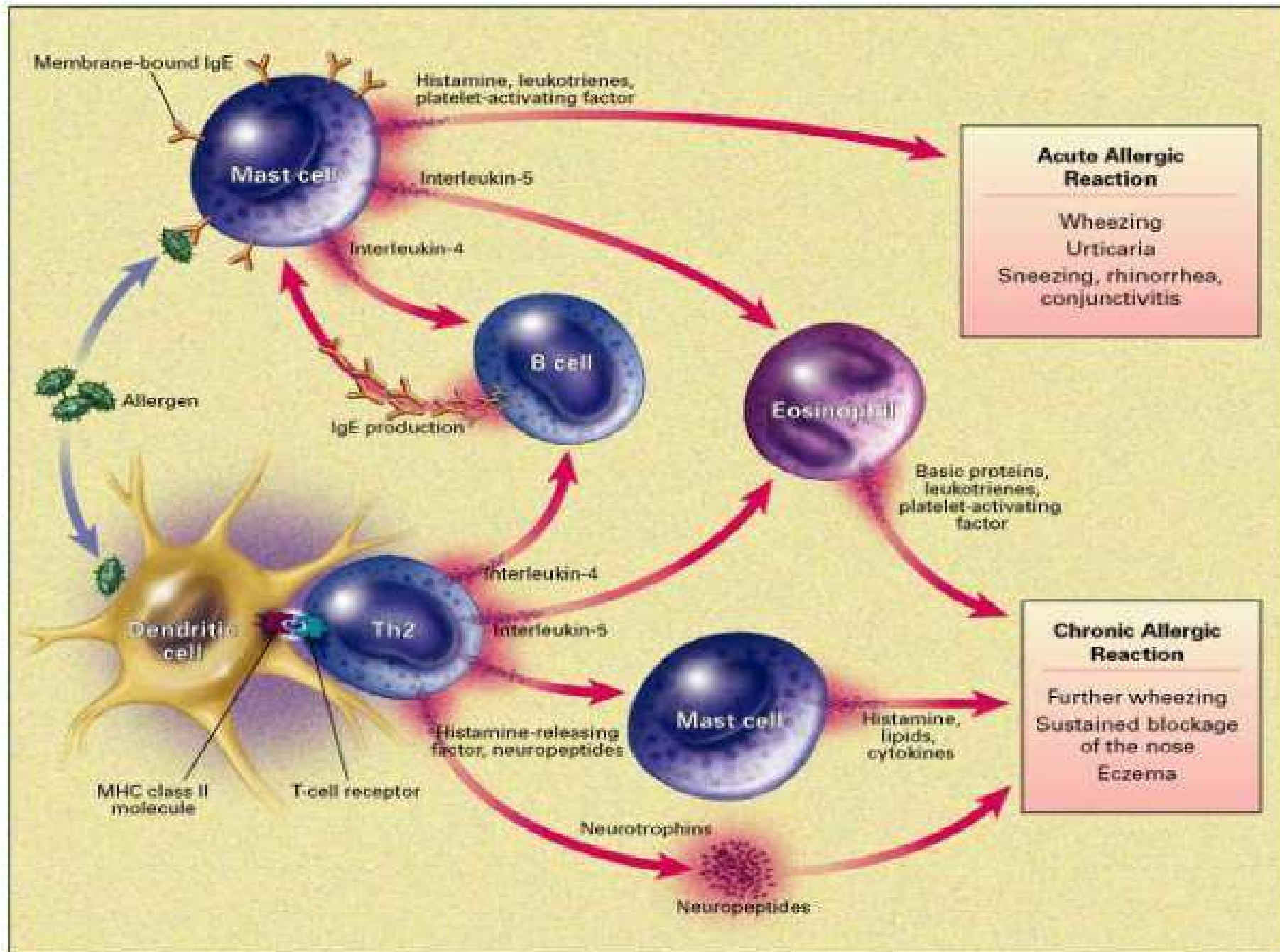


Allergia e autoimmunità

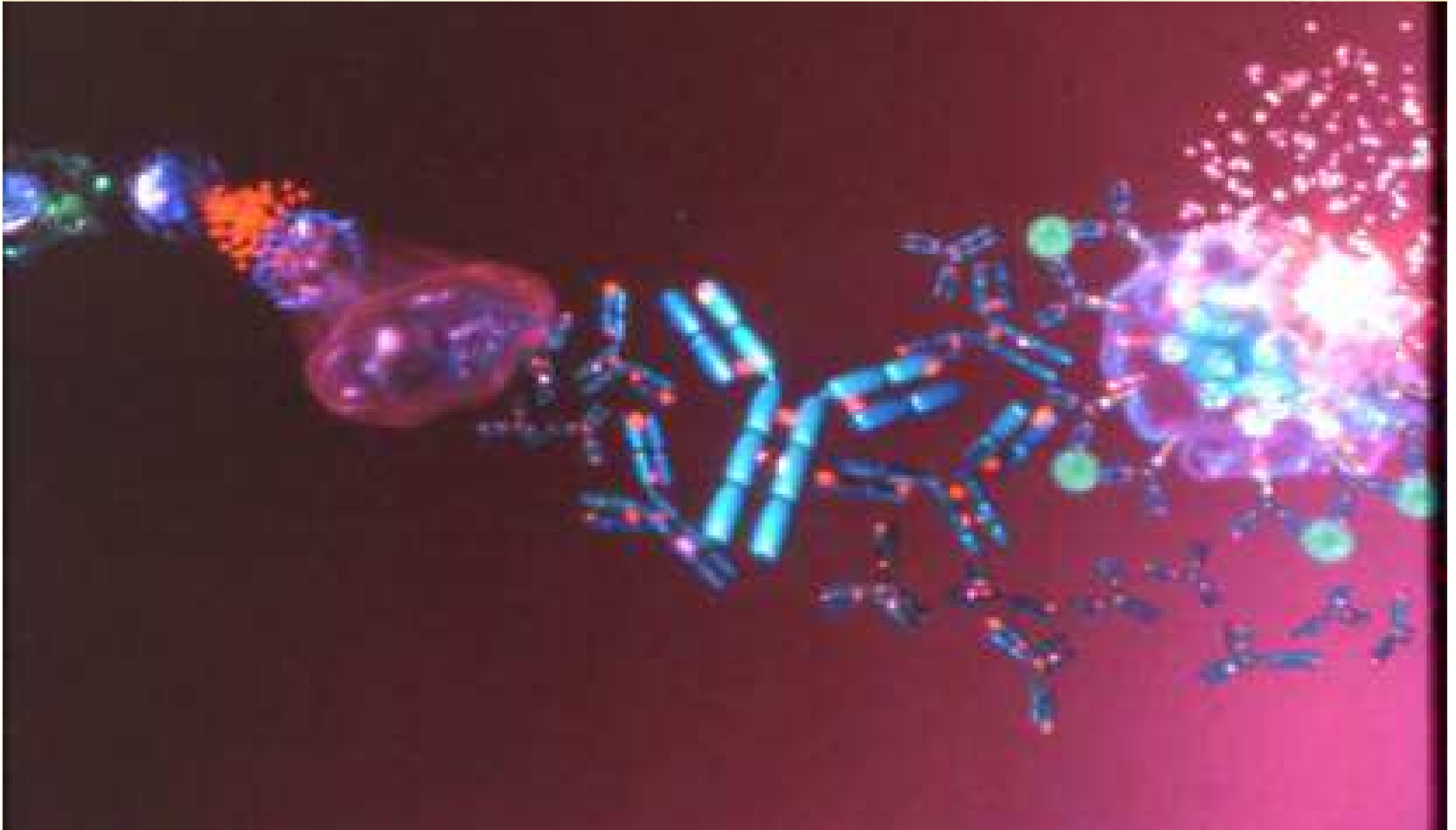
Le novità utili







Trimerico Ag/IgE/R-IgE



Factors favoring the Th1 phenotype

Presence of older siblings
Early exposure to day care
Tuberculosis, measles,
or hepatitis A infection
Rural environment



↓
Protective
immunity

Factors favoring the Th2 phenotype

Widespread use of antibiotics
Western lifestyle
Urban environment
Diet
Sensitization to
house-dust mites
and cockroaches



↓
Allergic diseases
including asthma

Cytokine
balance

Autoantigeni e IgE

- La risposta e il legame delle IgE agli autoantigeni è stata osservata in vitro, mediante metodiche immunoenzimatiche e Western Blot.
- In vivo gli autoantigeni sono capaci di indurre forti reazioni allergiche negli individui sensibilizzati, come nel caso dell'enzima manganese superossido dismutasi (MnSOD), il quale provoca lesioni eczematose sulla cute indenne dei pazienti con dermatite atopica.

Mimetismo allergico

- Questo fenomeno poggia sul mimetismo molecolare tra autoantigeni e allergeni ambientali, da cui dipende la esacerbazione delle malattie atopiche croniche.
- È evidente, dunque, che la componente autoreattiva gioca un ruolo patogenetico decisivo nella insorgenza e, soprattutto, nel mantenimento dell'eczema.

Dati osservazionali

- In uno studio condotto su 69 soggetti con malattie infiammatorie della pelle (sp. dermatite atopica) è stata valutata la presenza di IgE specifiche, prodotte contro la MnSOD ricombinante di origine umana e fungina, oltre alla risposta IgE-specifica verso *Aspergillus fumigatus* e *Malassezia sympodialis*.
- Le metodiche di studio comprendevano: ELISA, prick test, patch test e saggi di proliferazione PBMC.

MnSOD crociata

- È stato dimostrato che la sensibilizzazione verso la MnSOD umana può essere indotta dalla reattività crociata con quella fungina (da *aspergillus* e *malassetia*), mediante il mimetismo molecolare.
- Le conclusioni conducono a pensare, che l'esposizione ai funghi ambientali possa indurre una risposta linfocitaria di tipo B la quale, indirizzandosi verso la MnSOD fungina, coinvolge anche quella umana.

Sclerodermia

- La sensibilizzazione al nickel è un problema emergente e la causa più comune di dermatite da contatto. Somministrando la sostanza per via orale e sottocutanea, nei ratti Brown Norway, si osserva la comparsa di ANA ad alto titolo in un significativo numero di animali, rispetto al controllo.
- Anche gli anticorpi anti-Scl70 si positivizzano, insieme a modificazioni sclerotiche della pelle, ma solo nei ratti trattati per via orale. Questo fenomeno ha fatto ipotizzare un ruolo del nickel nella genesi della sclerosi cutanea in soggetti suscettibili.

LES

- I pazienti con LES possono esprimere un alto titolo di IgE totali e anticorpi antinucleari IgE (ANA-IgE).
- In un importante studio, 92 pazienti con lupus sistemico sono stati valutati per la eventuale presenza di ANA-IgE, rispetto a un gruppo di controllo di 68 persone in salute.
- Solo i pazienti con LES mostravano tali anti-nucleo, nel 31,5% dei casi, senza che questo aspetto fosse in relazione con una specifica reattività nei confronti di allergeni.

Asma e acari

- L'allergia alla polvere può essere associata a una risposta linfocitaria verso uno dei più importanti patogeni del tratto naso-faringeo, *haemophilus influenzae*.
- Durante la convalescenza delle riacutizzazioni dell'asma, in questi casi, le IgE anti-*haemophilus* aumentano nel 60% dei bambini, con una riduzione dei RAST specifici per la polvere.
- La spiegazione di questo fenomeno risiede, evidentemente, nel mimetismo molecolare tra allergeni e patogeni

IgE anti-batteriche

- Le infezioni batteriche del tratto respiratorio, dunque, sono frequentemente associate a una ostruzione delle vie aeree, soprattutto con *haemophilus influenzae* e *streptococcus pneumoniae*.
- Uno studio condotto su 190 adulti asmatici, metteva in risalto la presenza di IgE specifiche, per uno o entrambi i batteri, in circa il 30% dei soggetti.

Bronchite cronica

- Un altro studio include 12 pazienti ospedalizzati con esacerbazioni acute di bronchite cronica. 8 di questi soggetti presentavano una infezione della basse vie aeree con haemophilus influenzae, 3 con streptococcus pneumoniae e 1 con entrambi.
- Tutti mostravano la presenza, nel siero, di IgE specifiche anti-batteriche. Questi risultati indicherebbero una componente allergica nelle riacutizzazioni batteriche delle bronchiti croniche.

Pertosse

- Analogamente, valutando il siero di 20 bambini con la pertosse, è stato notato un aumento delle IgE totali, nei pazienti fra i 3 e i 12 anni, a differenza di quanto si verifica nei bimbi più piccoli.
- Tale incremento non è stato studiato con IgE specifiche per il batterio, ma il suo significato nella genesi dell'allergia risulta evidente.

IgE anti-superantigeni

- Le tossine di staphylococcus e streptococcus spp. possiedono una attività superantigenica e sono state implicate nelle condizioni infiammatorie della dermatite atopica, psorasi e asma.
- È possibile individuare IgE specifiche di tali tossine, anche nei soggetti che manifestano sinusite cronica e poliposi nasale, con una percentuale decisamente più alta per gli staphilococchi, rispetto agli streptococchi.

Anti-TSST-1 IgE

- I superantigeni rappresentano, pertanto, un importante strategia, con la quale gli agenti infettivi stimolano la risposta immunitaria, ivi compresa quella allergica.
- È stato dimostrato, che la TSST-1 (toxic shock syndrome toxin-1), tra le tossine stafilococciche più importanti, è in grado di indurre la sintesi di IgE specifiche in vitro, tramite una coordinazione tra cellule T e B.

Job e staphylococcus

- 4 bambini, al di sotto di un anno di vita, con iper-immunoglobulinemia E presentavano una eruzione papulo-vescicolare ed eosinofilia.
- In tutti i casi, è stata dimostrata la presenza di IgE specifiche per staphylococcus aureus, tanto che gli autori propongono questo rilievo come un indicatore precoce di infezione, ossia prima che questa si manifesti nella sua evoluzione più profonda.

Toxoplasma

- Interessanti sono le osservazioni sulla toxoplasmosi. In uno studio condotto su 29 soggetti adulti, è stato dimostrato che 25, (86%), durante la fase acuta della infezione, sviluppavano IgE specifiche verso il parassita, parallelamente alla produzione di una risposta IgM e IgG.
- Nei casi di gravidanza le IgE, oltrepassando la placenta, persistevano nel figlio fino a un anno di vita.

IgE e gravidanza

- Il latte materno è un fluido complesso, ricco di componenti nutritive e non, compresi i fattori anti-microbici, immunoglobuline, citochine e sostanze anti-infiammatorie.
- In uno studio condotto su un bambino di 10 mesi e sulla madre, che lo allattava, sono stati osservati i titoli di IgE e IgG per il parvovirus B19, sia nel latte materno, sia nel siero di ambedue, mediante ELISA e western blot.

IgE nel latte

- Si è visto, che le IgE totali nel latte e nel siero erano trascurabili (18 UI/ml nella madre e 4,3 UI/ml nel bimbo), anche se le IgE anti-parvovirus erano presenti in ambedue i sieri (tenendo presente che il lattante non era mai stato infettato con il virus).
- L'aspetto interessante della questione è che, mentre la madre mostrava una risposta IgG anti-parvovirus nel siero, il latte non conteneva tali anticorpi e nemmeno il siero del figlio.
- Sembra chiaro, da tali osservazioni, che il passaggio di IgE, attraverso il latte, comporta una predisposizione atopica nel bambino al seno.

B19

- La possibilità che una risposta anti-parvovirus determini una suscettibilità alle allergie è provata da un altro studio.
- In un bambino atopico di 8 anni è stato osservato il decorso della infezione in fase acuta e dopo 14 e 210 giorni. Il titolo di IgE, che prima del contagio era di 150 UI/ml, sale a 14 giorni fino a 256.
- Tale aumento era legato alla produzione di IgE anti-parvovirus B19, con persistenza nei 6 mesi successivi all'evento acuto e una aumentata espressione di linfociti B CD23+, deputati alle risposte allergiche.

EBV e allergie

- Partendo da queste considerazioni, acquista una sempre maggiore rilevanza il potenziale legame tra allergie e infezioni.
- Su 46 pazienti allergici, positivi per EBNA (antigene nucleare di EBV), 11 avevano una evidenza clinica e sierologica per una forma cronica attiva di infezione, con un significativo aggravamento della risposta agli allergeni specifici, dimostrabile con aumento dei RAST.

EBV cronico e allergia

- Nel lavoro si pone l'accento sul ruolo dell'allergia nella genesi della cronicità di EBV, mentre si dovrebbe riflettere sul contrario, ossia sul ruolo della persistenza virale nell'aggravamento dell'allergia.
- Tali considerazioni trovano conferma nella esistenza e nel significato delle IgE anti-EBV, dimostrate con ELISA, in pazienti con asma bronchiale.

Th1 e Th2

- Molte infezioni virali respiratorie inducono risposte infiammatorie Th1, caratterizzate da una generazione di linfociti T secernenti IFN- γ , il quale inibisce lo sviluppo e la proliferazione dei Th2.
- Ci si aspetterebbe, dunque, che tali infezioni mediano una protezione nei confronti di reazioni allergiche, quali l'asma bronchiale.

Paradosso

- In realtà, si verifica il contrario, in quanto tali infezioni aggravano l'asma.
- Studiando gli effetti del virus influenzale A, su topi, è stata dimostrata una diminuzione di IL-5 e IFN- γ , insieme a un aumento della iper-reattività allergica delle vie aeree

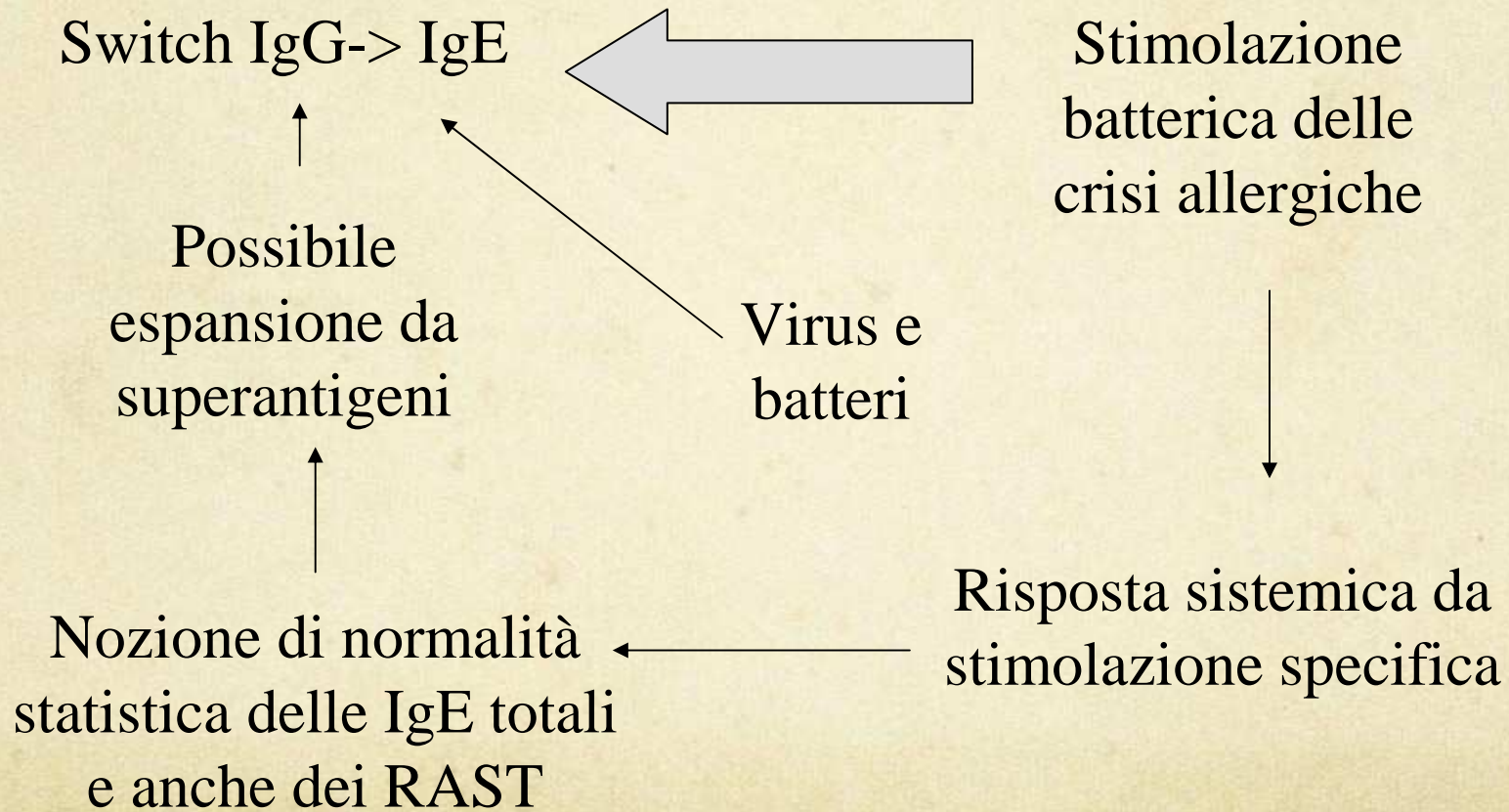
Rotavirus e parietaria

- La reattività crociata tra allergeni di parietaria e la proteina VP4 di rotavirus.
- Studiando il siero di 35 soggetti con positività cutanea alla parietaria, è stato dimostrato che le IgE specifiche per l'allergene Par-1 riconoscono anche la proteina ricombinante VP4 ricombinante del rotavirus

Infezioni e allergie

- A) *Una sindrome allergica può:*
- 1) favorire lo sviluppo di una infezione virale
 - 2) potenziare la sua gravità e sintomatologia
- B) *I processi infettivi possono:*
- 1) favorire la comparsa di una sensibilizzazione allergica
 - 2) condizionare la localizzazione e/o l'evoluzione delle sue manifestazioni cliniche durante lo sviluppo di una sindrome allergica

IgE ANTI-BATTERICHE



EVIDENZA CLINICA

- alla base di ogni valutazione del paziente
- confutazione delle congetture
- esempio nelle infezioni virali connesse a streptococchi (morbillo)
- oltre al riscontro ORL delle infezioni batteriche
- e a quello della presenza di anticorpi anti-s.

IMMUNOREAZIONI TIPO I

- rinite, asma, eczema, orticaria, allergie g-i
- evento indotto dopo minuti/ore dal contatto con allergene
- elementi costitutivi: antigeni, IgE/IgG4, cellule effettrici, mediatori solubili
- etiologia infettiva nel processo base di formazione di IgE (switch da IgG)
- “aggiornamento” indotto da superantigeni

FENOMENI GENERALI

- Risposta Th1 diminuita
- Risposta Th2 aumentata
- Molecular mimicry tra allergeni
- Molecular mimicry anti-IgE mediate dagli agenti infettivi
- Esempio: orticaria indotta dalla risposta su helicobacter pylori o mycoplasma pneumon.

Med J Aust 2002 Sep 16;177(6 Suppl):S50-1

Respiratory infections and asthma.

Isaacs D, Joshi P

What we know: Respiratory viral infections caused by rhinoviruses, coronaviruses, influenza, parainfluenza and respiratory syncytial viruses (RSVs) are important triggers of asthma attacks. Mycoplasma and Chlamydia infections can also provoke asthma attacks, although less commonly.

Respir Res 2000;1(3):129-32

Mimicking microbial 'education' of the immune system: a strategy to revert the epidemic trend of atopy and allergic asthma?

Matricardi PM, Bonini S

Deficient microbial stimulation of the immune system, caused by hygiene, may underly the atopy and allergic asthma epidemic we are currently experiencing. Consistent with this '**hygiene hypothesis**',

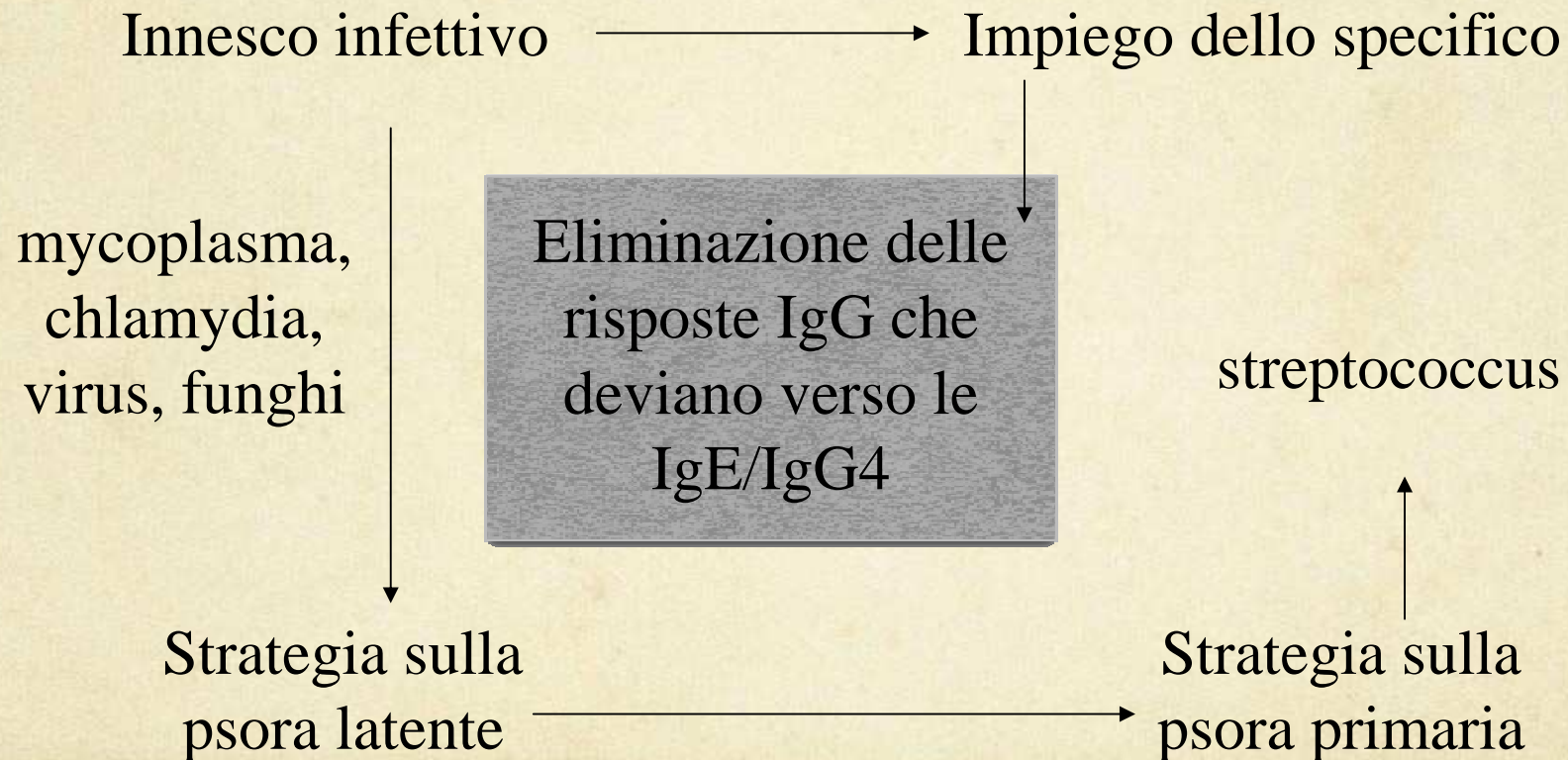
Med Hypotheses 2000 Jul;55(1):40-2

The prevalence of asthma appears to be inversely related to the incidence of typhoid and tuberculosis: hypothesis to explain the variation in asthma prevalence around the world.

Jones PD, Gibson PG, Henry RL

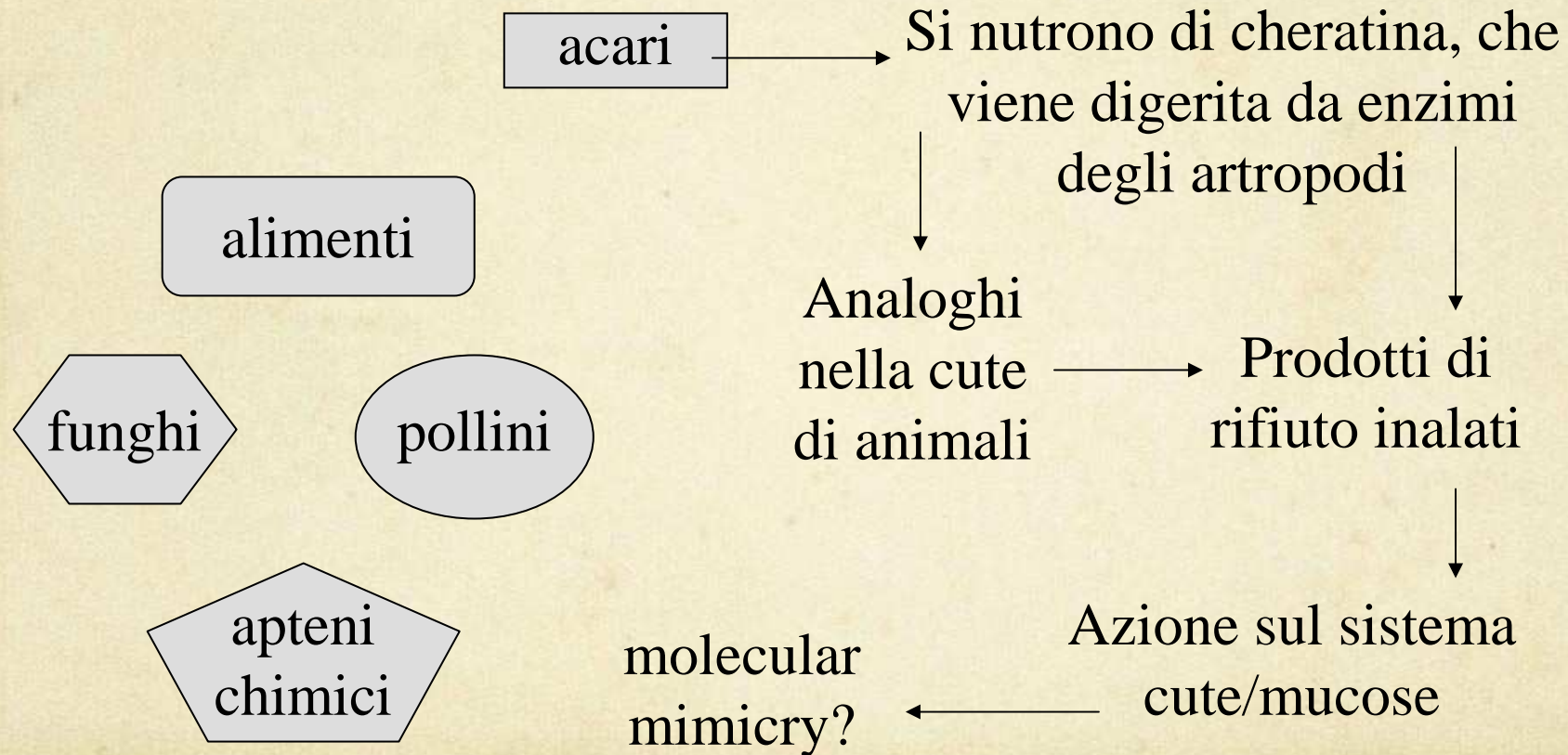
The prevalence of asthma varies widely throughout the world. We now believe that asthma is due to airway inflammation caused by an imbalance of the T-lymphocytes in the airway. The atopy that drives asthma is due to a predominance of Th2 lymphocytes in the airway. This paper links the prevalence of asthma inversely to the prevalence of tuberculosis and enteric infection. We will argue that the reason we observe such marked variations in the prevalence of asthma around the world is the fact that in the developing world there is a survival advantage in the fetal immune response to mature from Th2 to Th1 lymphocyte predominant. A Th1 response is required to combat infectious diseases such as typhoid and tuberculosis.

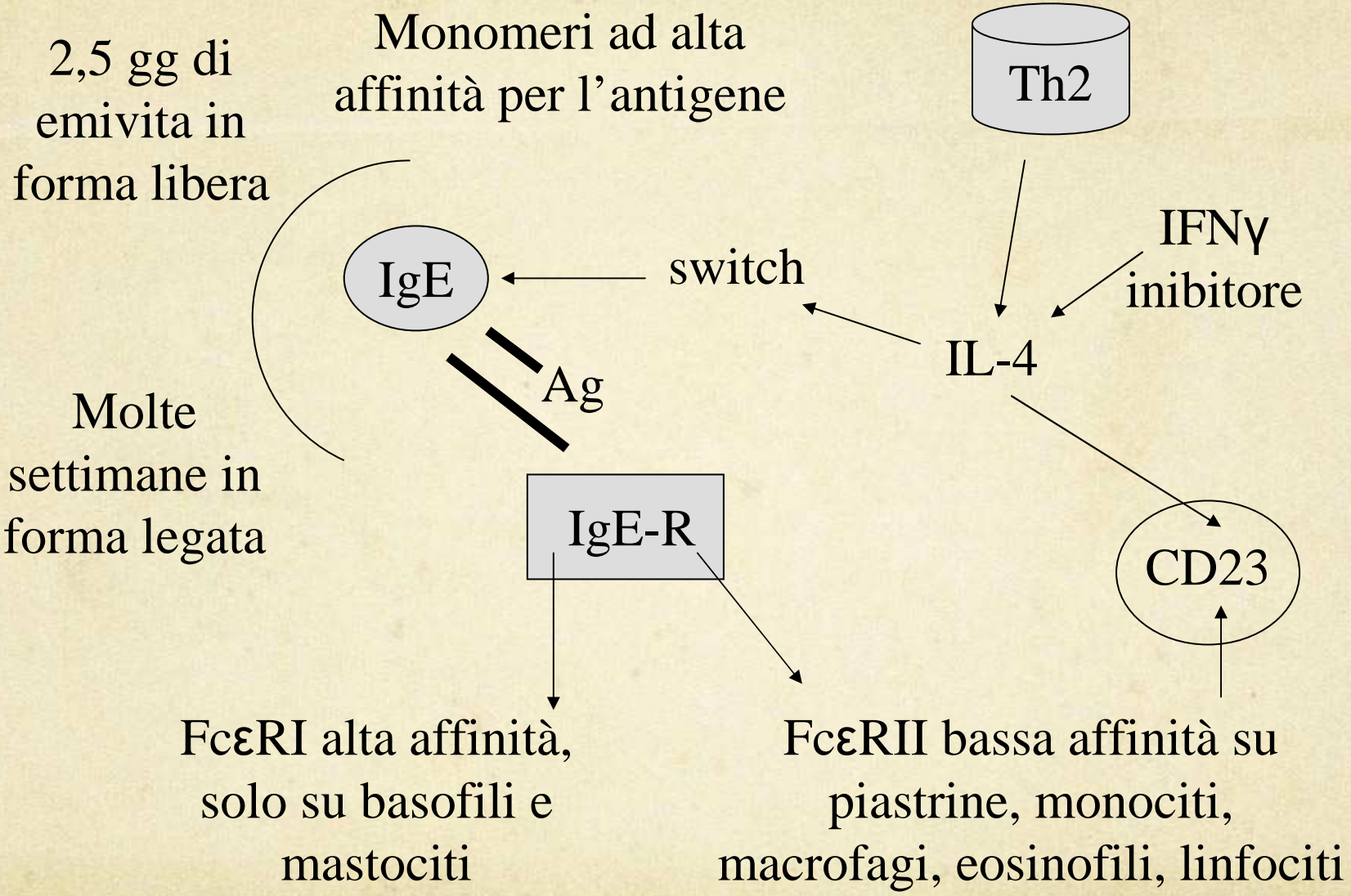
TERAPIA ETIOLOGICA

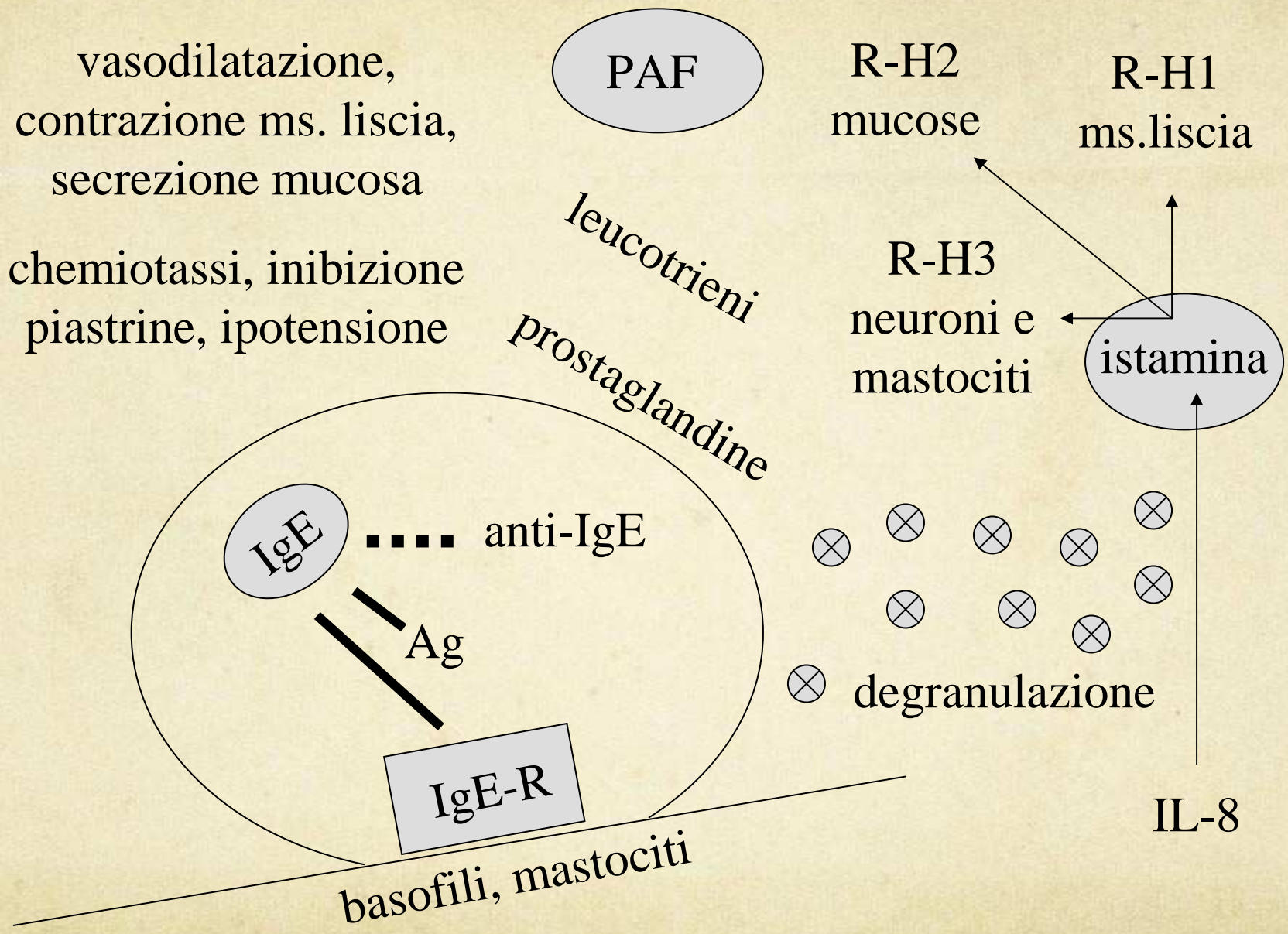


La forma compatta
degli antigeni influenza
lo switch verso IgE

ALLERGENI







AL-1

IL-4 ricombinante, IL-8 ricombinante

PAF ricombinante, Sostanza P ricombinante

Anti-CD23, Anti-IgE

Uso delle potenze crescenti in LM, per
inibire la funzione delle equivalenti
sostanze endogene (da 3LM alla 30LM)

IL-4

- Prodotta dai T-helper
- Recettori espressi su molti tipi cellulari
- GF per mastociti e linfociti B → switch IgE
- Stimola espressione di FcεR
- Potenze crescenti LM (inibitore di funzione)
- Criterio di similitudine strutturale (ricombinante)

IL-8

- Prodotta da molti tipi cellulari
- Regolazione neutrofili
- Permette la migrazione, marginazione e diapedesi
- Stimola la liberazione di istamina
- Potenze crescenti LM
- Criterio di similitudine strutturale (ricombinante)

PATOGENESI PAF ric

- Spasmo muscolatura liscia bronchiale
- Infiltrato eosinofilo e basofilo negli alveoli
- Ipotensione
- Tosse stizzosa, con essudato bronchiale
- Edema nella regione di inoculazione
- Dermatite maculare pruriginosa
- Lesioni vascolari da infiltrato cutaneo

Sostanza P ric

- Neuropeptide rilasciato da cellule nervose , soprattutto a livello delle mucose, dopo la formazione del trimero (Ag/IgE/R-IgE)
- Amplifica la reattività delle mucose sotto stimolo allergenico
- Provoca broncocostrizione
- Stimola la liberazione di istamina da mastociti cutanei
- Uso delle potenze crescenti in LM (inibitori di funzione endogena)
- Criterio di similitudine strutturale

Anti-CD23

- Recettore a bassa affinità IgE, presente su piastrine, monociti, macrofagi, eosinofili, linfo-T, linfo-B, NK
- Immagine interna delle IgE (anti-idiotipo)
- Potenze crescenti, per inibire la funzione
- Criterio di similitudine molecolare

Anti-IgE

- Immagine interna dell'allergene
- Il legame con IgE e IgE-R forma un trimero del tutto analogo a quello naturale delle forme allergiche
- Manifestazioni cliniche identiche
- Potenze crescenti in LM
- Criterio di similitudine molecolare e patogenetico