



icf Bulletin

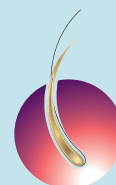
RICERCA SCIENTIFICA E INFORMAZIONE VETERINARIA

L' allergia molecolare

Dr.ssa Chiara Noli DVM, Dip ECVD

Immagini gentilmente concesse dal Dr. Thierry Olivry, Nextmune

 nextmune Italy



ICF
Evolution of
Knowledge

L' allergia molecolare

Dr.ssa Chiara Noli, DVM, Dip ECVD

Le allergie sono una comune condizione medica che colpisce milioni di persone e di animali domestici in tutto il mondo, in cui il sistema immunitario del soggetto allergico produce IgE nei confronti di sostanze usualmente innocue, quali pollini, muffe, acari, epiteli e veleni di imenotteri. Queste IgE si legano sulla superficie dei mastociti nella cute e in altri organi bersaglio, quali il tratto gastroenterico nel cane e l'albero respiratorio nelle persone. Quando il paziente viene a contatto con l'allergene, le IgE specifiche per quell'allergene causano la degranolazione mastocitaria e la reazione allergica, causando sintomi che vanno da lievi irritazioni a reazioni gravi e potenzialmente mortali, quali ad esempio gli shock anafilattici.

Con i progressi della scienza medica la nostra comprensione delle allergie si è evoluta, soprattutto grazie all'allergologia molecolare. Questo campo esamina i dettagli molecolari degli allergeni, offrendo approcci diagnostici e terapeutici più precisi.

I test allergologici tradizionali

I test allergologici sono test intradermici o sierologici che identificano la presenza di IgE allergene-specifiche. Nei test tradizionali, per l'identificazione delle IgE, vengono utilizzati allergeni "interi", quali pollini in toto, preparati da colture di acari o da colture di muffe. Questi estratti sono variabili in composizione e non sono mai puri, ad esempio possono contenere molecole del terreno di coltura degli acari o delle muffe, e sono poco standardizzabili nella loro composizione. Inoltre, le molecole riconosciute dagli anticorpi possono essere una minima parte dell'allergene "intero" ed essere presenti in quantità troppo piccole per dare una risposta positiva nei test, ad esempio il veleno di una vespa nell'estratto di vespa intera. Infine, gli estratti crudi e intrinsecamente impuri possono produrre risultati ambigui o fuorvianti a causa della reattività crociata. Ciò significa che un individuo potrebbe risultare positivo per un allergene a causa di una somiglianza con un altro allergene al quale è sensibilizzato, non perché è realmente allergico all'allergene testato (Chruszcz et al, 2018; Zhu et al, 2022).

La nomenclatura degli allergeni

Un allergene "intero" è generalmente denotato dal nome del genere, seguito da quello della specie, ad esempio *Dermatophagoides farinae* o Der f. Le singole molecole allergeniche di ogni allergene

"intero" vengono indicate da un numero, in ordine cronologico di identificazione o per affinità molecolare ad allergeni affini di altre specie. Ad esempio, il primo allergene molecolare identificato per l'acaro della polvere di casa *Dermatophagoides farinae* è il Der f 1, mentre il suo analogo funzionale per l'acaro *Dermatophagoides pteronyssinus* è Der p1. La nomenclatura ufficiale è contenuta nel sito web www.allergen.org.

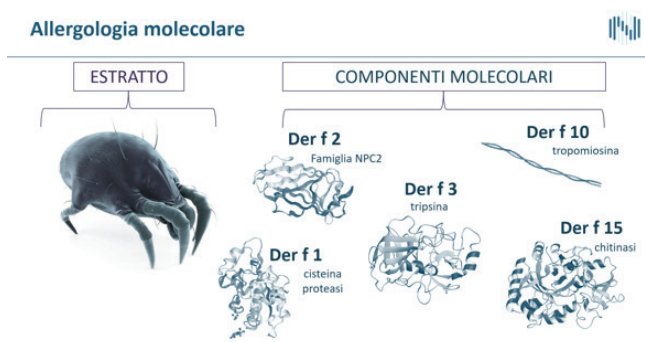


Figura 1. Tipologie di allergeni: a sinistra un estratto "intero", a destra le sue principali componenti molecolari.

L'ascesa dell'allergologia molecolare

L'allergologia molecolare studia le molecole specifiche degli allergeni che causano reazioni allergiche. Invece di testare la reattività nei confronti di un allergene "intero", i test molecolari possono individuare la reattività a una specifica proteina di un allergene. In genere le proteine testate nei test molecolari sono gli allergeni maggiori, cioè le molecole più frequentemente riconosciute dai soggetti allergici. Queste possono però rappresentare solo una piccolissima parte dell'estratto "intero", quale l'1-2%, e i test molecolari per la loro specifica identificazione risultano dunque molto più sensibili (Koch et al. 2023).

Cosa contiene un estratto "intero" di allergene?



Figura 2. Il contenuto di un estratto "intero" di acaro della polvere è variegato: oltre a più di 10.000 molecole dell'acaro vi sono anche feci e terreno di coltura, tanto che gli allergeni responsabili della reazione costituiscono solo una minima percentuale dell'estratto (1-2%).

Gli altri vantaggi dell'allergologia molecolare

Oltre ad una maggiore sensibilità, e quindi affidabilità, nell'identificare gli allergeni responsabili della produzione di IgE da parte del soggetto testato, i test molecolari offrono altri vantaggi (Barber et al, 2021). Ad esempio, il fatto che gli allergeni molecolari utilizzati nel test siano ricombinanti sintetizzati e non estratti da allergeni "interi", permette una elevata standardizzazione dei test, i cui risultati risultano dunque molto precisi.

1. Precisione: identificando i veri allergeni primari, i clinici possono fornire consigli più mirati. Ad esempio, se un paziente è allergico a una proteina presente in un solo tipo di frutto a guscio, potrebbe essere in grado di consumare in sicurezza altri tipi.

2. Ridotta reattività crociata e maggiore specificità: i test molecolari riducono la possibilità di falsi positivi causati da allergeni che reagiscono tra loro.

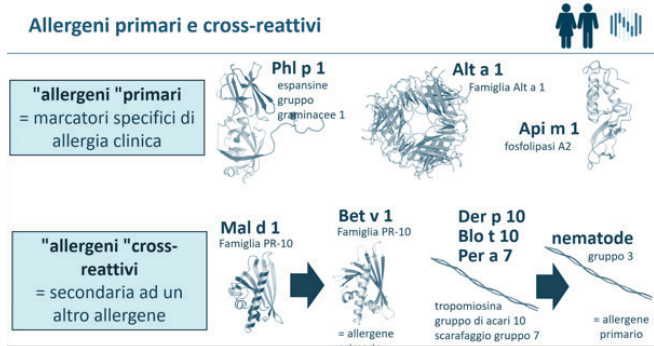


Figura 3. Esempi di allergeni primari (in alto) e di allergeni cross-reattivi (in basso).

3. Terapie iposensibilizzanti migliori: l'identificazione specifica dell'allergene può portare a una migliore selezione degli allergeni con cui allestire le terapie di desensibilizzazione, mirate alle molecole responsabili della reazione (Knyziak-Mędrzycka et al, 2023). Questo può portare a tempi più rapidi per ottenere benefici e a maggiore efficacia della terapia (Tham e Olivry 2022).

Immunoterapia con estratti in toto o singoli componenti

	≥ 50% migliore a 3 m*	tasso di efficacia**
• a base di estratti "interi" acquosi	14-24%	67 %
• a base di estratti interi adiuvati con allume	5-30 %	65 %
• allergene monomolecolare (Der f 2-pullulan)	43-71 %	79 %

* Miglioramento del prurito, delle lesioni cutanee o di entrambi.
 ** % di cani con ≥ 50% di miglioramento delle lesioni cutanee, del prurito o di entrambi

maggiore quantità di allergeni rilevanti = più rapido e maggiore beneficio dell'immunoterapia

Figura 4. Efficacia dell'immunoterapia a seconda del tipo di allergene utilizzato. Gli estratti "interi" danno risultati inferiori agli allergeni molecolari (Tham e Olivry 2022).

Come funzionano i test allergologici molecolari?

Sono diverse le metodiche atte alla esecuzione di test allergologici molecolari (Liz et al, 2023). I test molecolari più all'avanguardia si basano sulla tecnologia "macroarray multiplex quantitativo", una metodica completamente automatizzata che utilizza cartucce contenenti oltre 200 allergeni, di cui due terzi allergeni molecolari altamente standardizzati e un terzo estratti "interi".



Figura 5. Cartuccia Macroarray con cui possono essere testati oltre 200 allergeni "interi" e molecolari.

Nei test utilizzati in medicina veterinaria in genere vengono testate tutte le componenti molecolari descritte come allergeni importanti per gli animali unitamente agli allergeni importanti per l'allergologia umana.

Conclusione

Man mano che la tecnologia continua a progredire, l'allergologia molecolare sta preparando il terreno per una nuova era nella diagnostica delle allergie. Il campo promette una maggiore precisione, una migliore cura del paziente e migliori misure di sicurezza. Sebbene i test tradizionali rimangano utili, l'integrazione di metodi molecolari può fornire un quadro più completo delle sensibilizzazioni allergiche di un paziente. In futuro, man mano che verranno identificate e caratterizzate ulteriori molecole allergeniche, il potenziale della medicina di precisione in allergologia crescerà molto.

Referenze

Barber D, Diaz-Perales A, Escribese MM et al. Molecular allergology and its impact in specific allergy diagnosis and therapy. *Allergy*. 2021; 76(12):3642-3658. doi: 10.1111/all.14969.

Chruszcz M, Kapingidza AB, Dolamore C, Kowal K. A robust method for the estimation and visualization of IgE cross-reactivity likelihood between allergens belonging to the same protein family. *PLoS ONE* 2018; 13(11): e0208276. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208276>

Knyziak-Mędrzycka I, Majsiak E, Cukrowska B. Allergic March in Children: The Significance of Precision Allergy Molecular Diagnosis (PAMD@) in Predicting Atopy Development and Planning Allergen-Specific Immunotherapy. *Nutrients*. 2023;15(4):978. doi: 10.3390/nu15040978.

Koch L, Laipold K, Arzt-Gradwohl L et al. Molecular allergy diagnosis is sensitive and avoids misdiagnosis in patients sensitized to seasonal allergens. *Clin Transl Allergy*. 2023; 13(3):e12231.

Lis K, Bartuzi Z. Selected Technical Aspects of Molecular Allergy Diagnostics. *Curr Issues Mol Biol*. 2023; 45(7):5481-5493.

Tham HL, Olivry T. Determination of the efficacy rate and time-to-efficacy of subcutaneous immunotherapy in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2022 Apr;33(2):155-e44.

Zhu ZL, Wu YX, Zhang ZP, Li S. Analysis of Cross-Reactivity and Allergic Symptoms of 19 Allergens: Results from NHANES 2005-2006. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022; 183(2):176-185.