

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BARI
CORSO DI LAUREA IN INFERMIERE
Allergologia e Immunologia Clinica
AA 2020/2021

MALATTIE ALLERGICHE



Dr JB LOBREGGIO

Cenni Storici

- Ippocrate aveva già individuato come causa di alcune allergie l'ingestione di latte vaccino.
- Lucrezio affermava: "quello che per un individuo è cibo, può essere veleno per un altro".
- Nei sec. XIV e XIX venivano trovati rapporti tra asma e oculo-rinite.
- Nel 1901 Richet con la collaborazione di Portier scoprirono il fenomeno della **ANAFILASSI**.



**Clemens von Pirquet
Cesenatico
(1874-1929)**

**Medico viennese che introdusse
il termine**

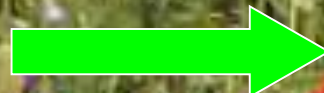
“ALLERGIA”

Che cos'è l'allergia?

Anomala reattività dell'organismo verso sostanze eterologhe (allergeni), innocue per i soggetti normali

αλλοσ εργον

α τοποσ



reazione abnorme



fuori posto

Reazioni di ipersensibilità

Reazione fisiologica



**EFFETTO
PROTETTIVO**

Reazione eccessiva



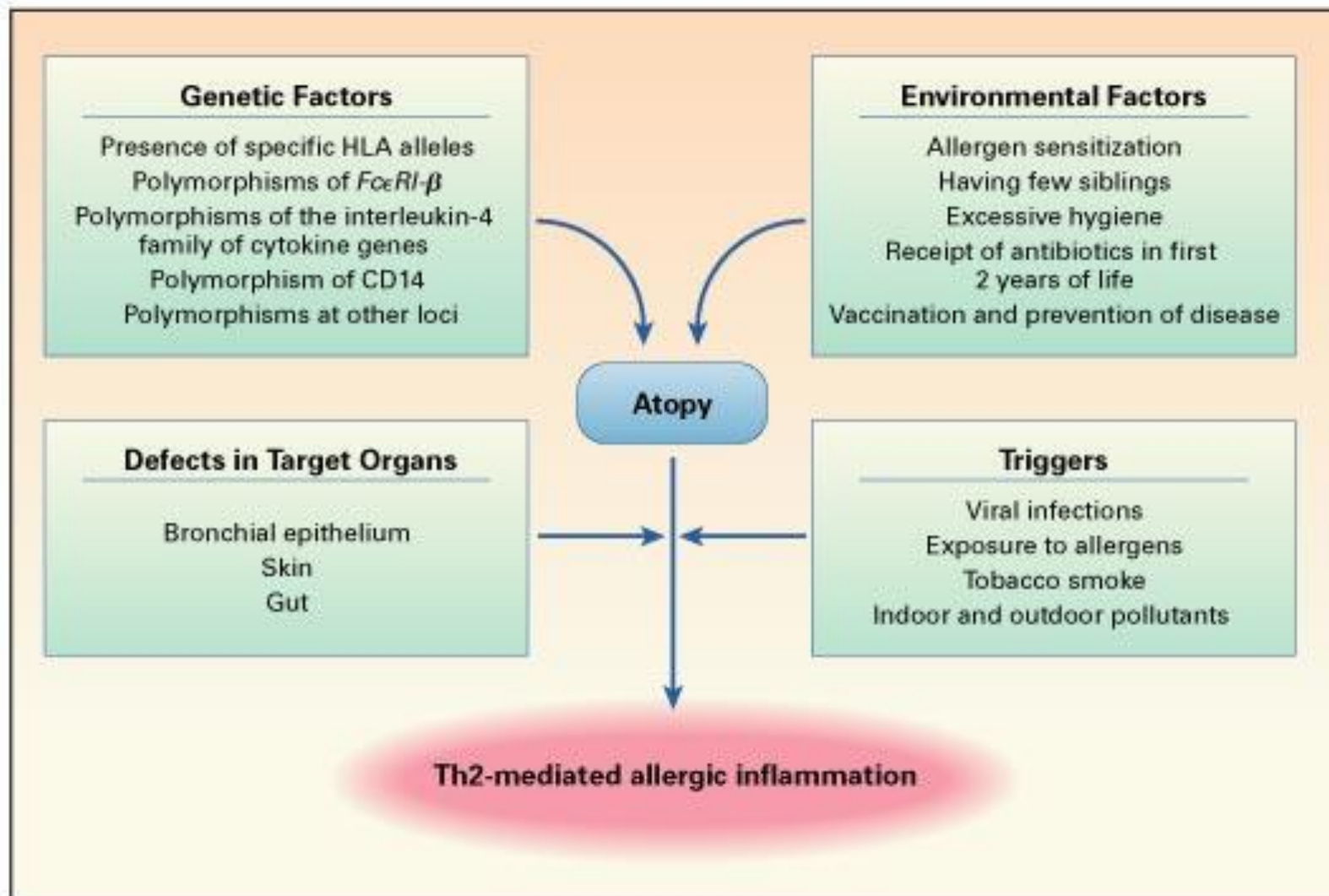
DANNO

Una risposta in eccesso del Sistema Immunitario si può tramutare in danno a carico dell'ospite

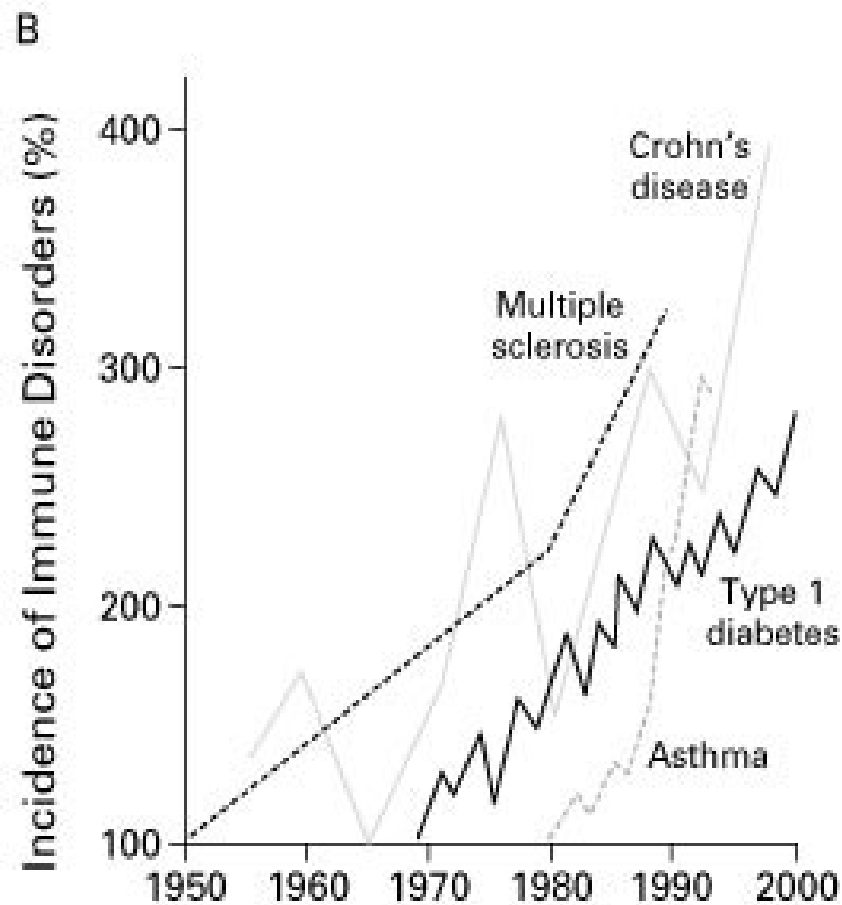
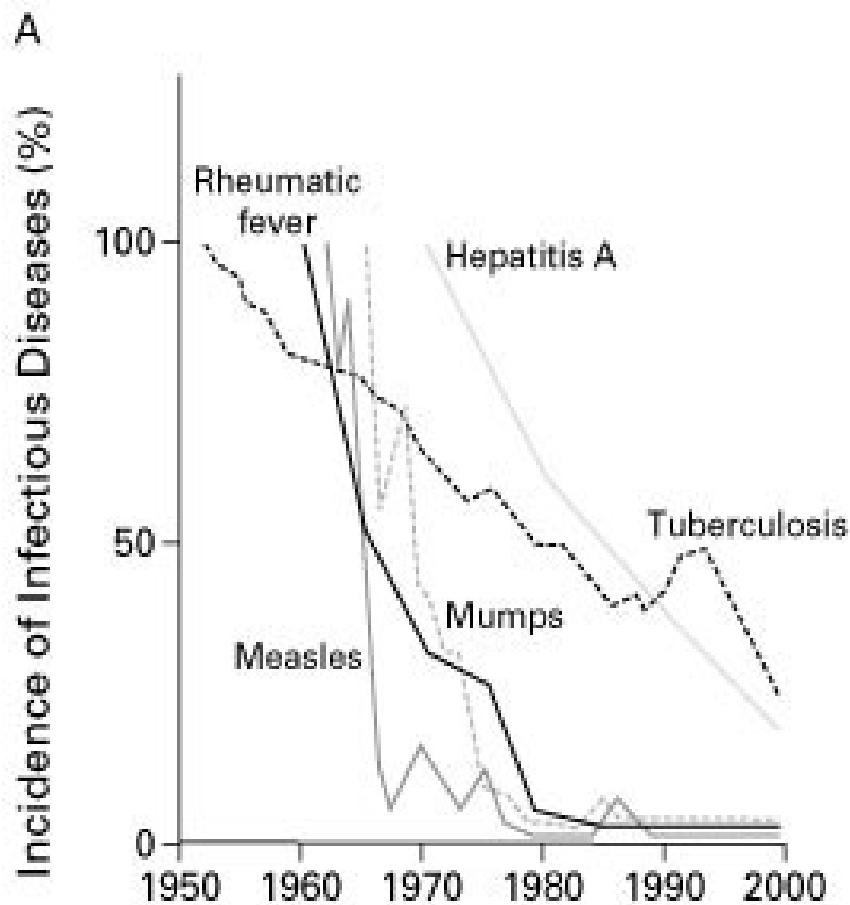
Gli italiani colpiti da allergia sono circa 9 milioni, ma il dato è destinato a salire, in particolare tra i bambini e gli adolescenti. Sotto accusa lo stile di vita “occidentale”, caratterizzato da un eccesso di igiene che non educa il sistema immunitario a rispondere correttamente agli stimoli.

Un italiano su cinque soffre di un'allergia, piu' o meno grave. I sintomi variano dalla rinite all'asma, dalle congiuntiviti alle forme alimentari. Inoltre, le dermatosi allergiche rappresenterebbero oltre il 70% delle patologie infiammatorie della cute e oltre il 90% delle malattie cutanee a patogenesi immunitaria. A guardare questi dati si potrebbe parlare di una vera malattia a carattere sociale, con caratteristiche di cronicita' e ingravescenza, e con uno sviluppo drammaticamente progressivo.

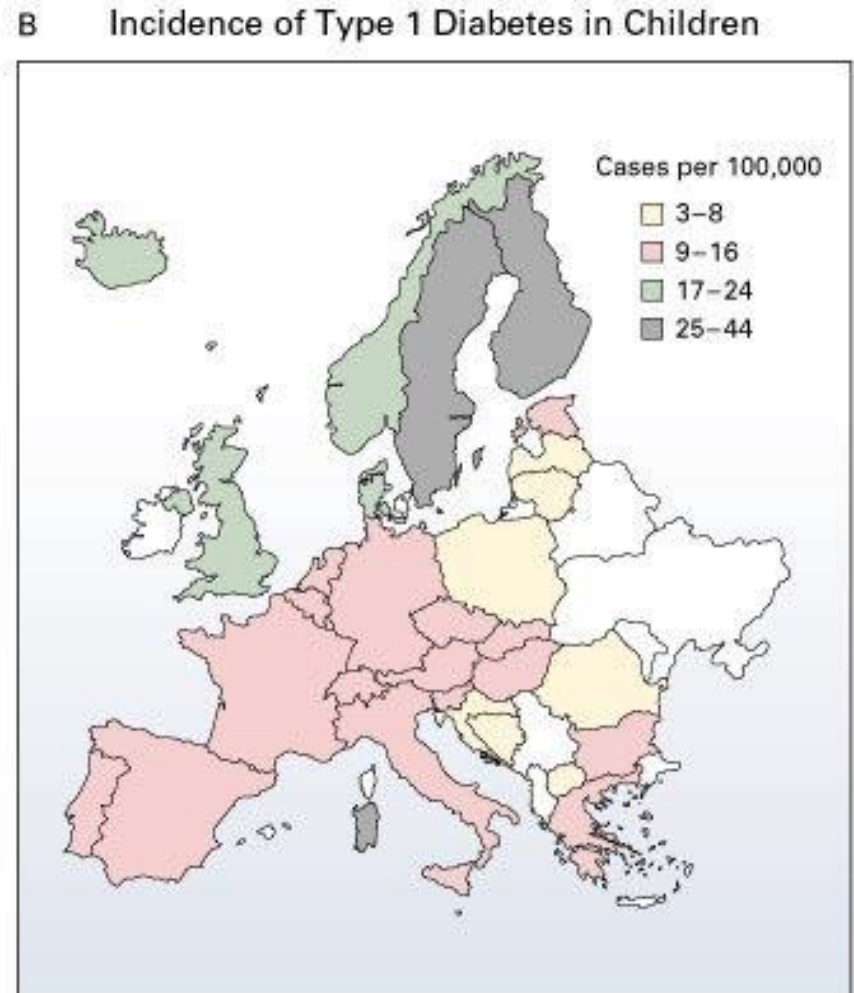
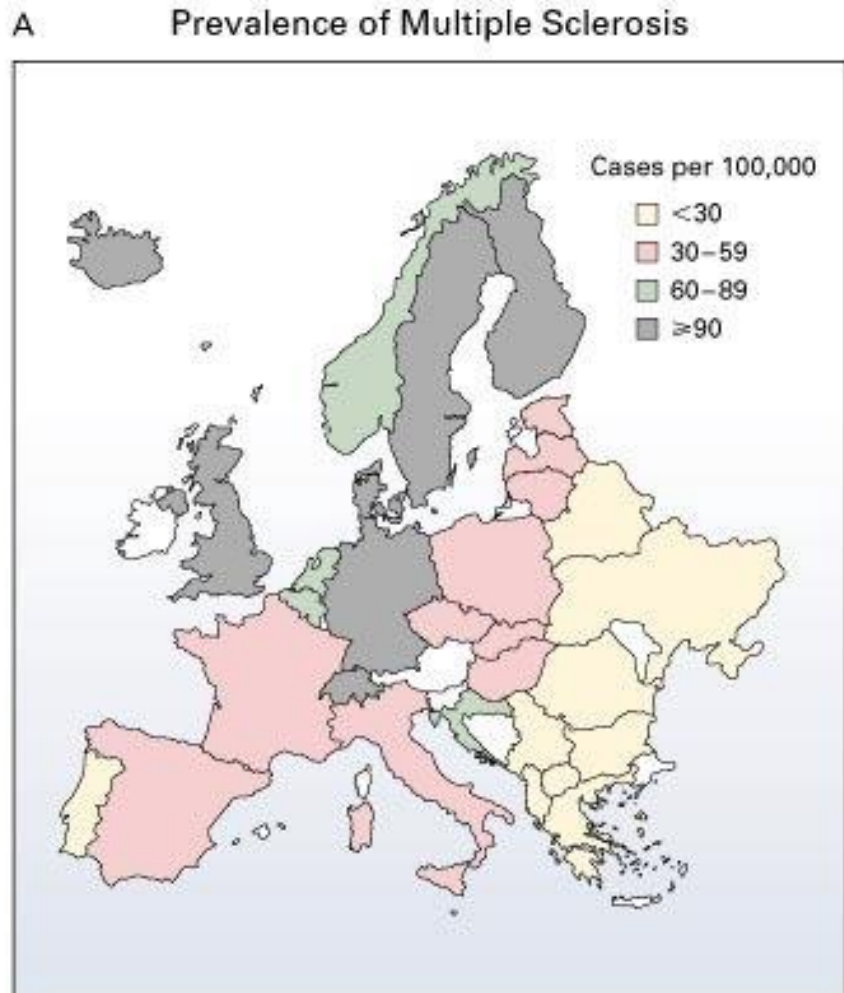
Factors Influencing the Development of Atopy and Allergic Inflammation Mediated by Th2 Cells (Atopic Allergic Disease)



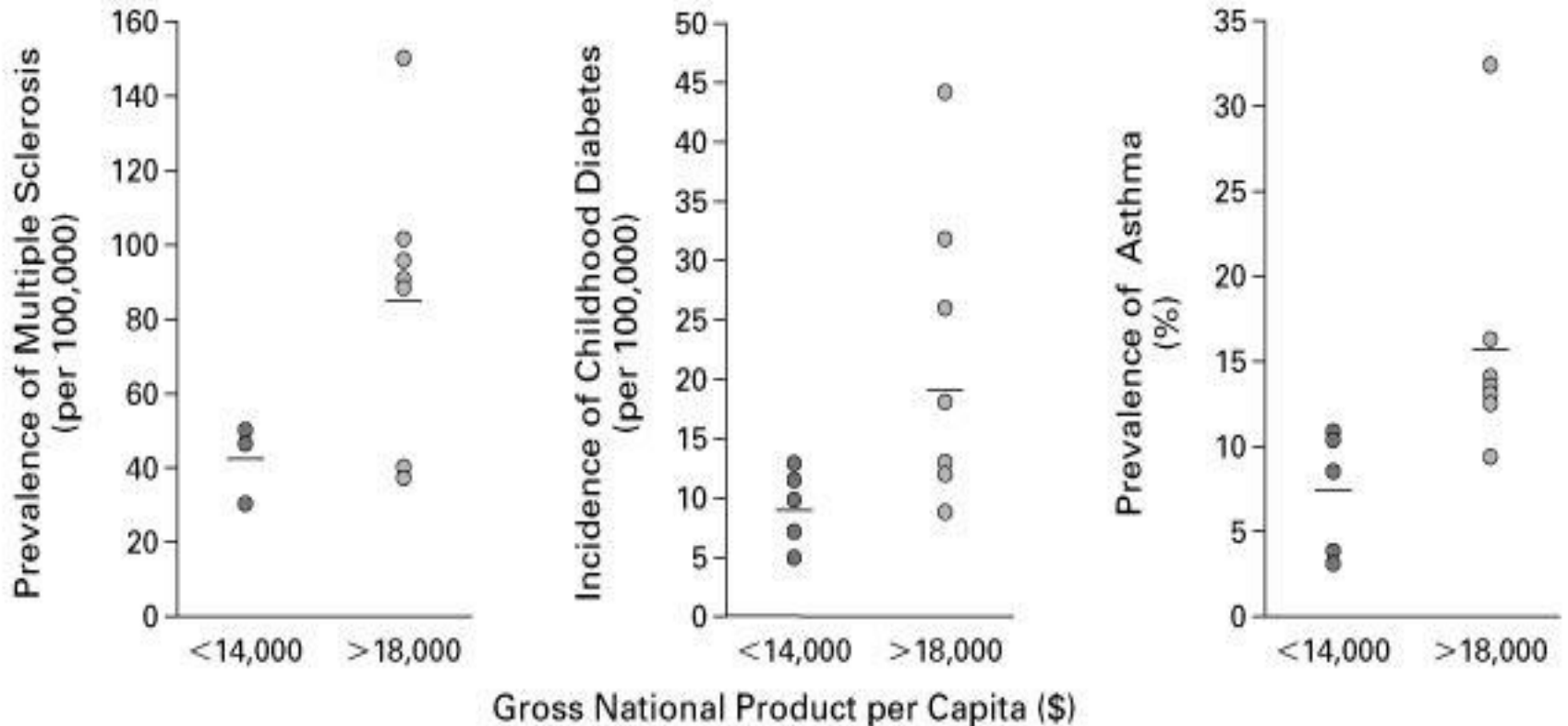
Inverse Relation between the Incidence of Prototypical Infectious Diseases (Panel A) and the Incidence of Immune Disorders (Panel B) from 1950 to 2000.



The North–South Gradient in the Prevalence of Multiple Sclerosis (Panel A) and the Incidence of Type 1 Diabetes Mellitus (Panel B) in Europe.



The Frequency of Multiple Sclerosis, Type 1 Diabetes Mellitus, and Asthma in 12 European Countries According to the Gross National Product per Capita.



FATTORI AMBIENTALI

- **Inquinamento outdoor**

- industriale
- civile

- **Inquinamento indoor**

- **Agenti microbici** (VRS, CMV, Rinovirus...)

Fattori di rischio per la comparsa di atopìa

- ◆ PRENATALI
- ◆ POSTNATALI
- ◆ AMBIENTALI (INDOOR E OUTDOOR)
- ◆ INFETTIVI
- ◆ ALTRI

Inquinanti outdoor



Industriali: SO₂

NO₂

O₃

Particolato diesel

Metalli

Additivi-conservanti

Possono agire

- ✓ **alterando la barriera mucosa e/o la reattività locale**
- ✓ **aumentano lo spettro di sostanze allergeniche**
- ✓ **adiuvanti**

Inquinanti outdoor

Civili: NO₂

benzene

particolato diesel

piante di arredo urbano

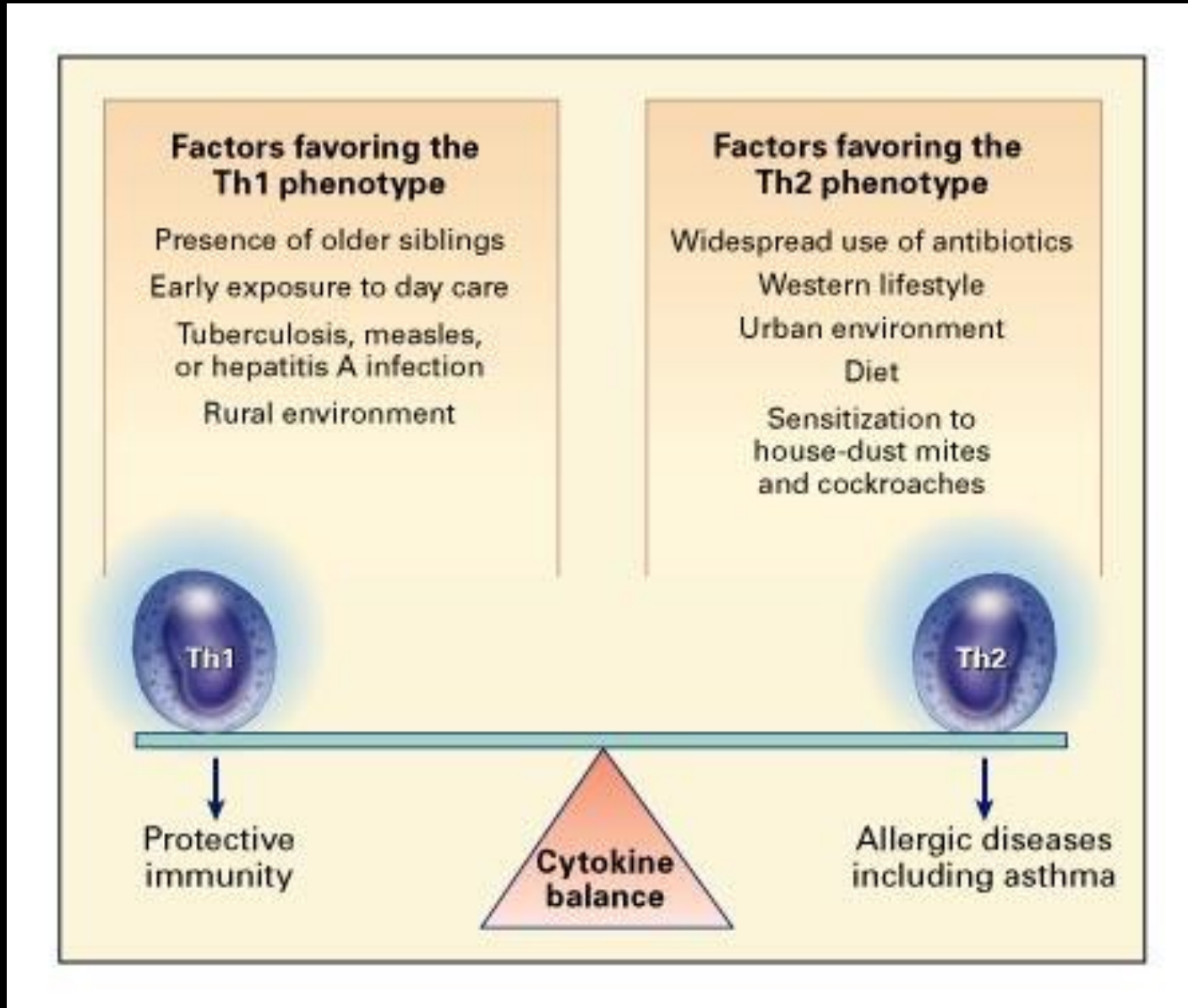
Inquinanti indoor

- **Scarsa ventilazione**
- **Aumento del tempo di confinamento**
- **Fumo di tabacco**
- **Tappeti-tende-moquettes**
- **Animali**
- **Cucine a gas**
- **Arredi, colle, vernici etc.**

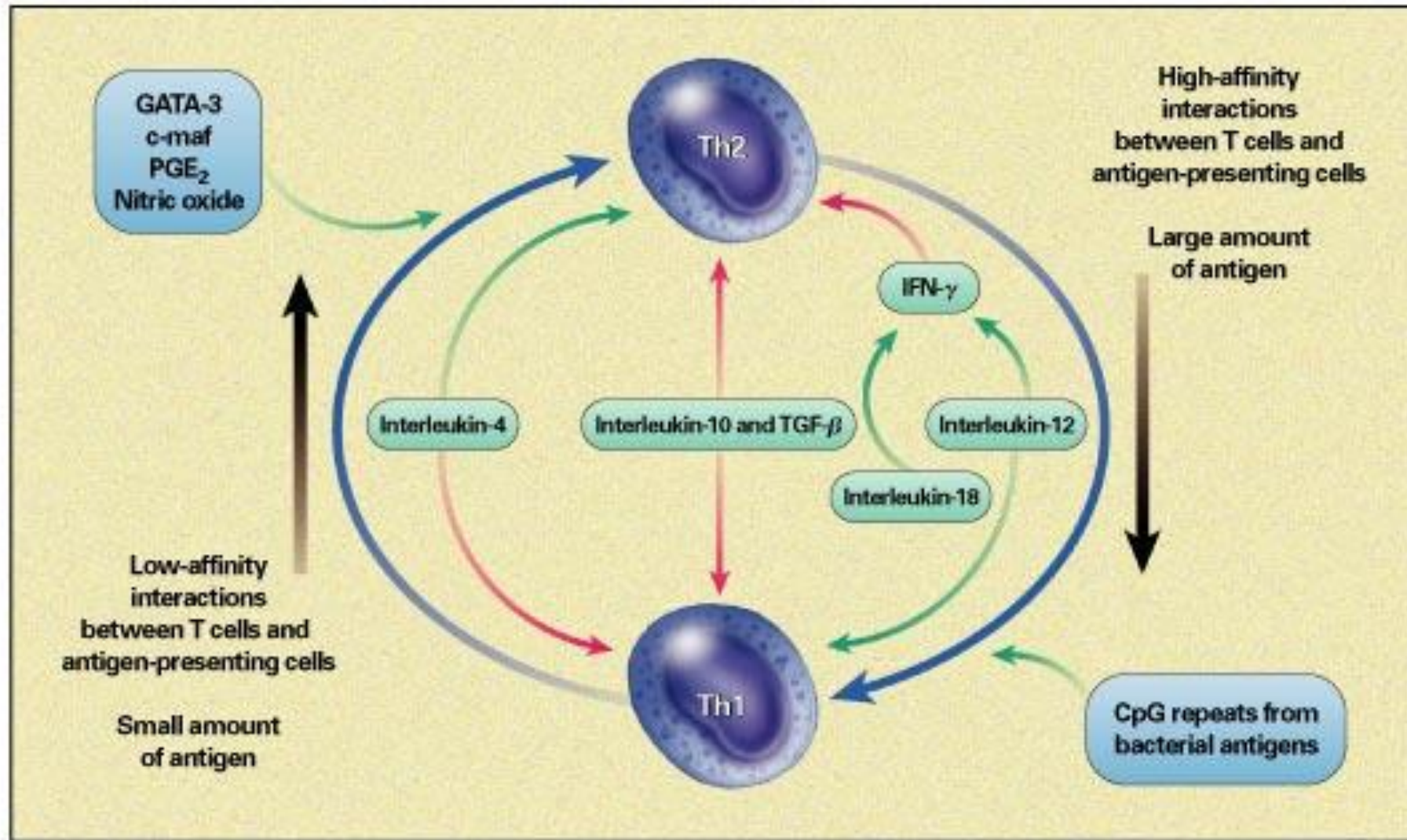
**SINDROME DELLA
CASA MALATA**



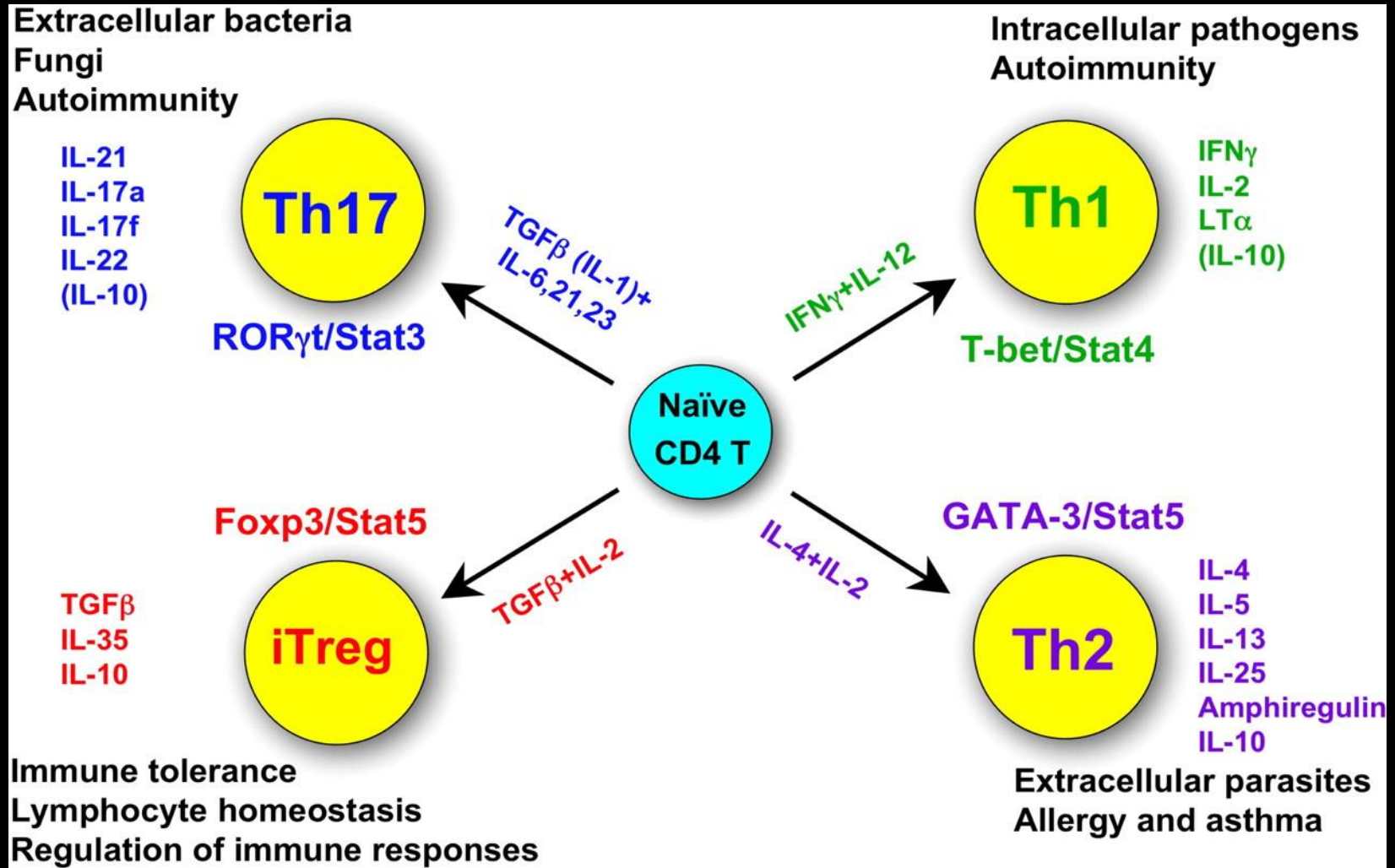
The Importance of Establishing a Balance between Th1-Type and Th2-Type Cytokine Responses



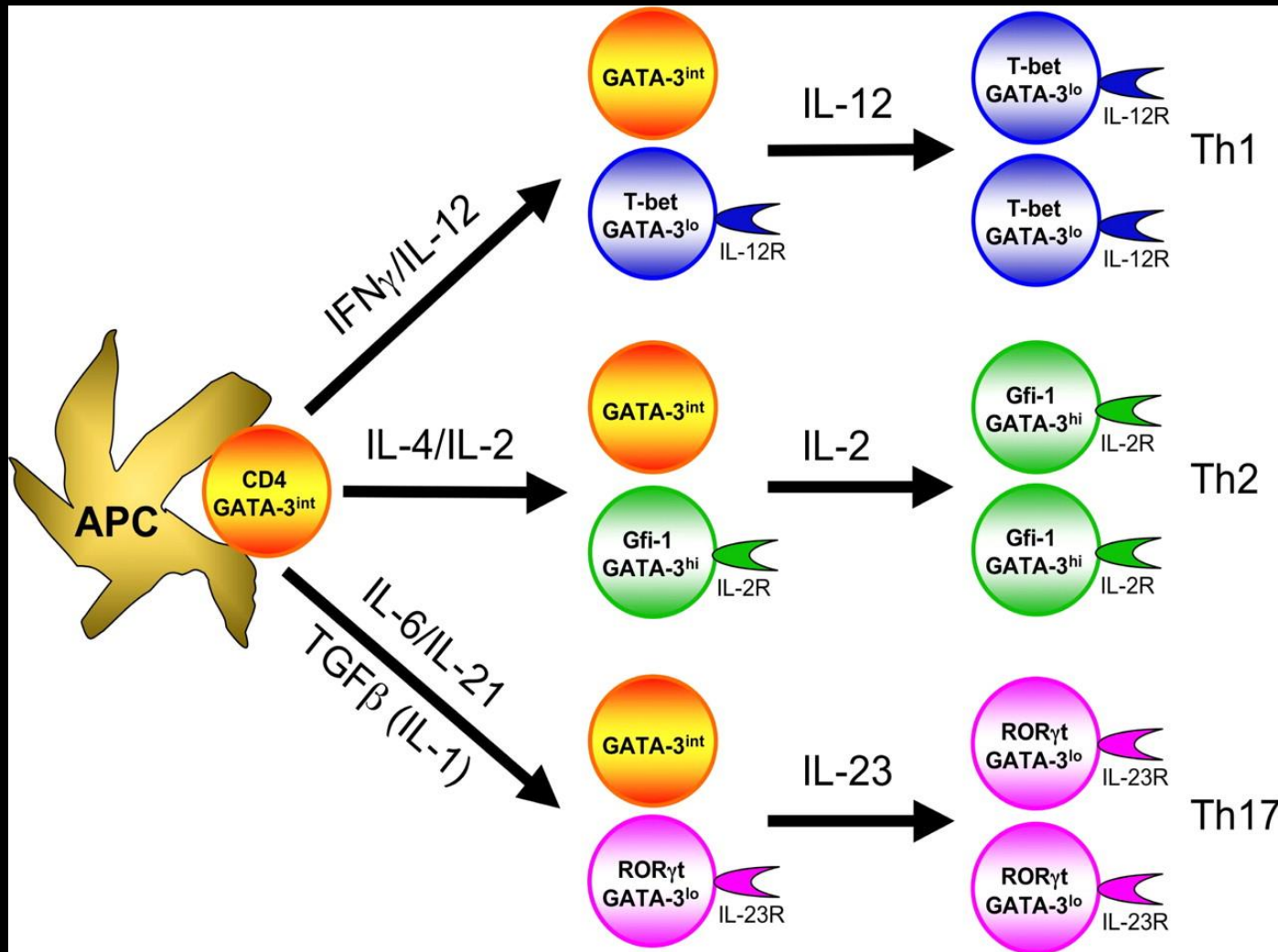
Immunologic and Cellular Factors Regulating the Expression of Th1 and Th2 Cells



Summary of the 4 CD4 T helper cell fates: their functions, their unique products, their characteristic transcription factors, and cytokines critical for their fate determination.



T-cell differentiation involves instructive differentiation as well as selective expansion of differentiated cells. The cytokines critical for the differentiation of each lineage instruct activated CD4 T cells to express their master transcription factors, T-bet for Th1, GATA-3 for Th2 and ROR γ t for Th17, as well as other lineage specific factors, IL-12R for Th1, Gfi-1 for Th2 and IL-23R for Th17. In many instances, only a portion of cells expresses the indicated transcription factors and adopts the differentiated phenotype. Such differentiated cells express the factors that determine responsiveness to particular cytokines, IL-12 for Th1, IL-2 for Th2 and IL-23 for Th17 cells, thus leading to selective expansion of those differentiated cells.



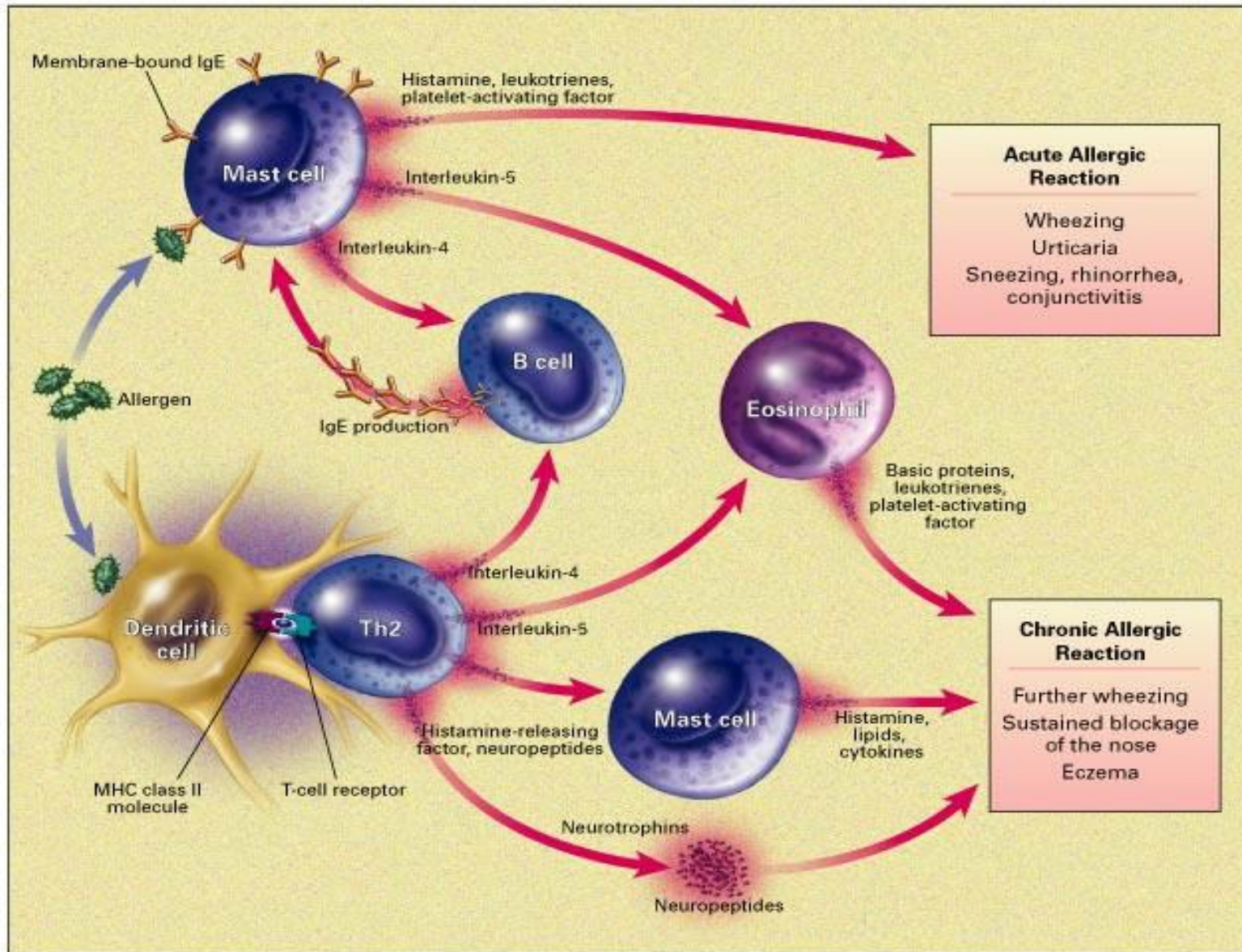
Zhu, J. et al. Blood 2008;112:1557-1569

The Role of Cytokines Produced by Th2 Cells in Chronic Allergic Inflammation

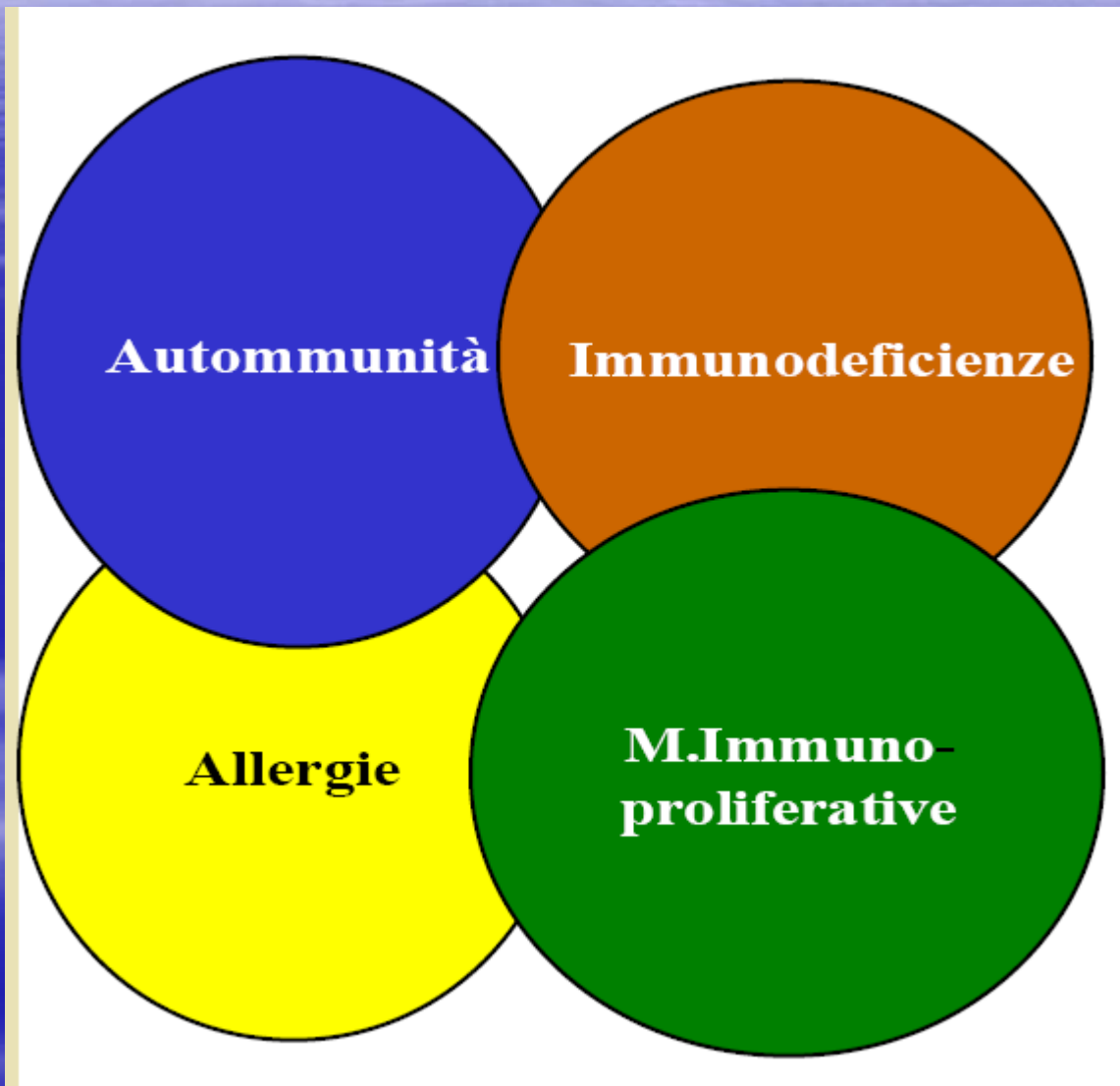
TABLE 1. THE ROLE OF CYTOKINES PRODUCED BY Th2 CELLS IN CHRONIC ALLERGIC INFLAMMATION.

EVENT	Th2-TYPE CYTOKINES INVOLVED	OTHER FACTORS INVOLVED
Production of IgE	Interleukin-4, interleukin-9, and interleukin-13	Interferon- γ , interleukin-12, and interleukin-18
Development and accumulation of eosinophils and basophils	Interleukin-4, interleukin-5, interleukin-9, and interleukin-13	Interleukin-3, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, eotaxin-1, eotaxin-2, eotaxin-3, RANTES, monocyte chemotactic protein 3, monocyte chemotactic protein 4, and vascular-cell adhesion molecule 1
Development of mast cells	Interleukin-4, interleukin-9, and interleukin-13	Interleukin-3 and stem-cell factor
Airway hyperresponsiveness	Interleukin-9 and interleukin-13	Interleukin-11 and growth factors involved in remodeling
Overproduction of mucus	Interleukin-4, interleukin-9, and interleukin-13	Histamine, leukotriene C ₄ , leukotriene D ₄ , substance P, and calcitonin-gene-related peptide

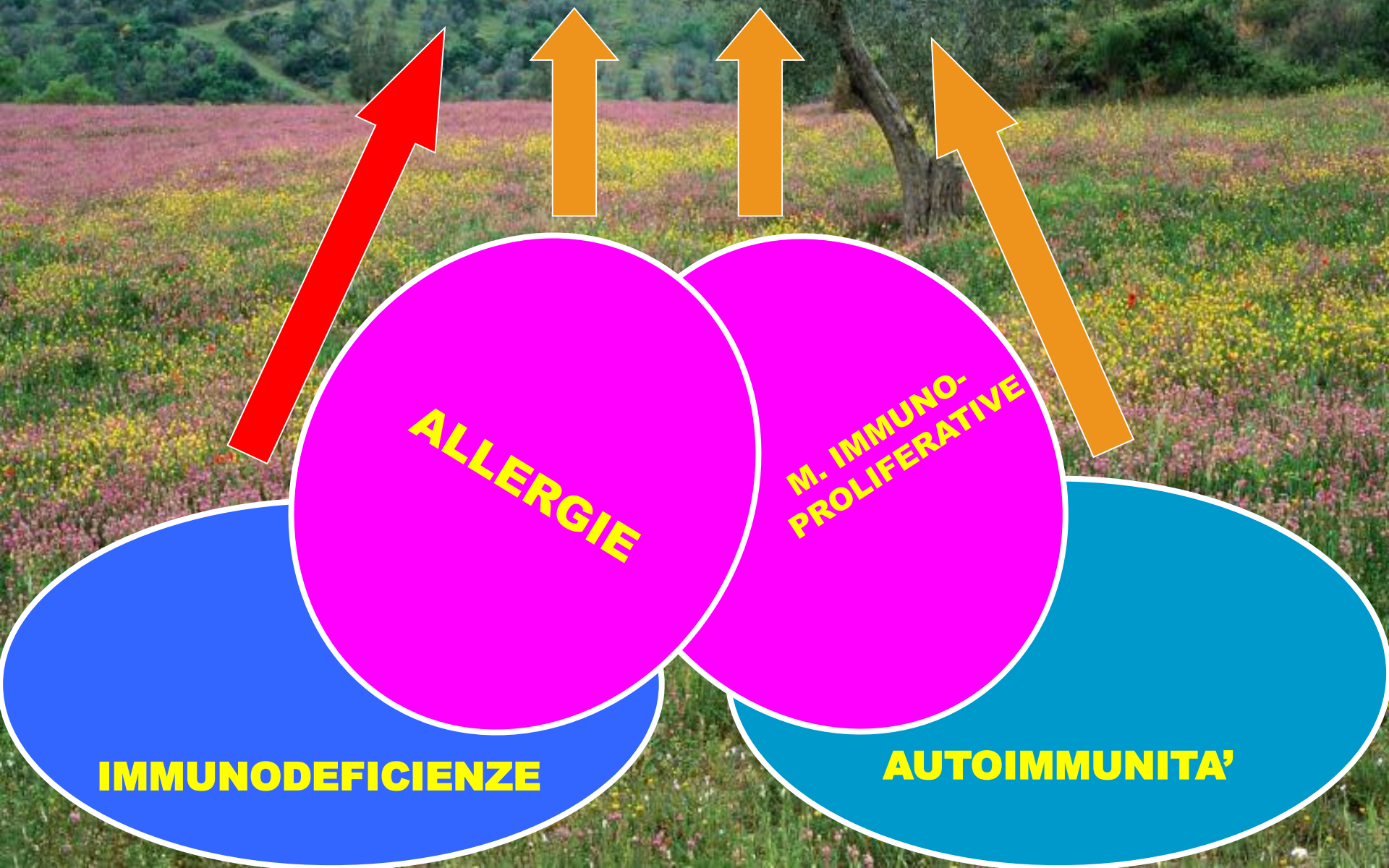
Pathways Leading to Acute and Chronic Allergic Reactions



Le Allergie costituiscono assieme all'Autoimmunità alle Immunodeficienze ed alle M. Immuno-proliferative i fondamentali elementi dell'Immunopatologia



DISREGOLAZIONE MECCANISMI DI CONTROLLO (CITOKINE)



IPERSENSIBILITA'



CLASSIFICAZIONE

GELL & COOMBS 1963

....ancora valida....

Ipersensibilità

Tipo I

- Ipersensibilità Immediata o Anafilassi

Tipo II

- Ipersensibilità mediata da anticorpi citotossici

Tipo III

- Ipersensibilità mediata da immunocomplessi

Tipo IV

- Ipersensibilità di tipo ritardato o cellulo-mediata

Quattro tipi di ipersensibilità

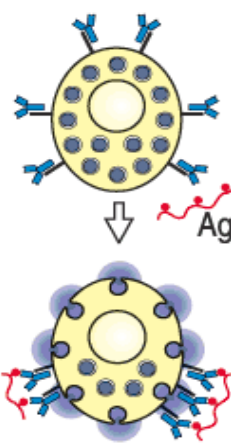
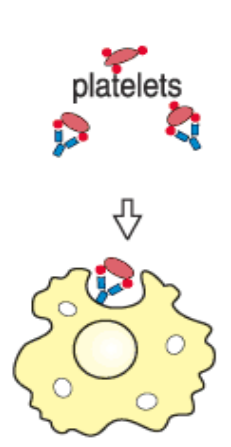
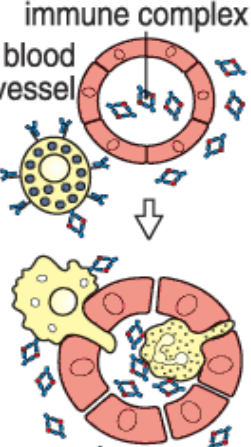
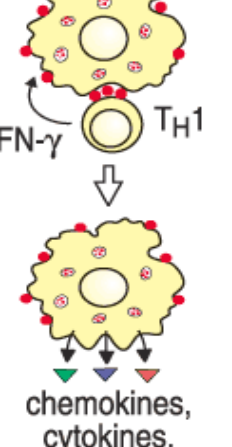
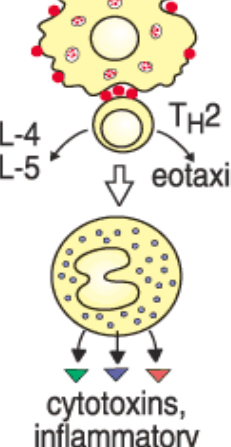
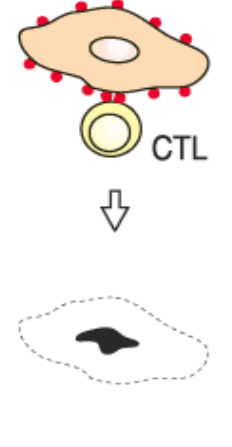
	Type I	Type II	Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	TH1 cells	TH2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	FcR ⁺ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophil activation	Cytotoxicity
						
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

Fig 12.2

IPERSENSIBILITA'

I TIPO

- **IgE mediata**

- **Atopia**

- **Rinite**
- **Asma**
- **Orticaria**
- **Allergie alimentari**
- **Shock allergico**

IPERSENSIBILITA'

I TIPO

- **IgE mediata**

- **Atopia**

- ❖ **Il concetto di atopia non è del tutto chiaro: si mescolano geni, ambiente, plasticità recettoriale.**
- ❖ **L'atopico ha una predisposizione a sviluppare allergie.**

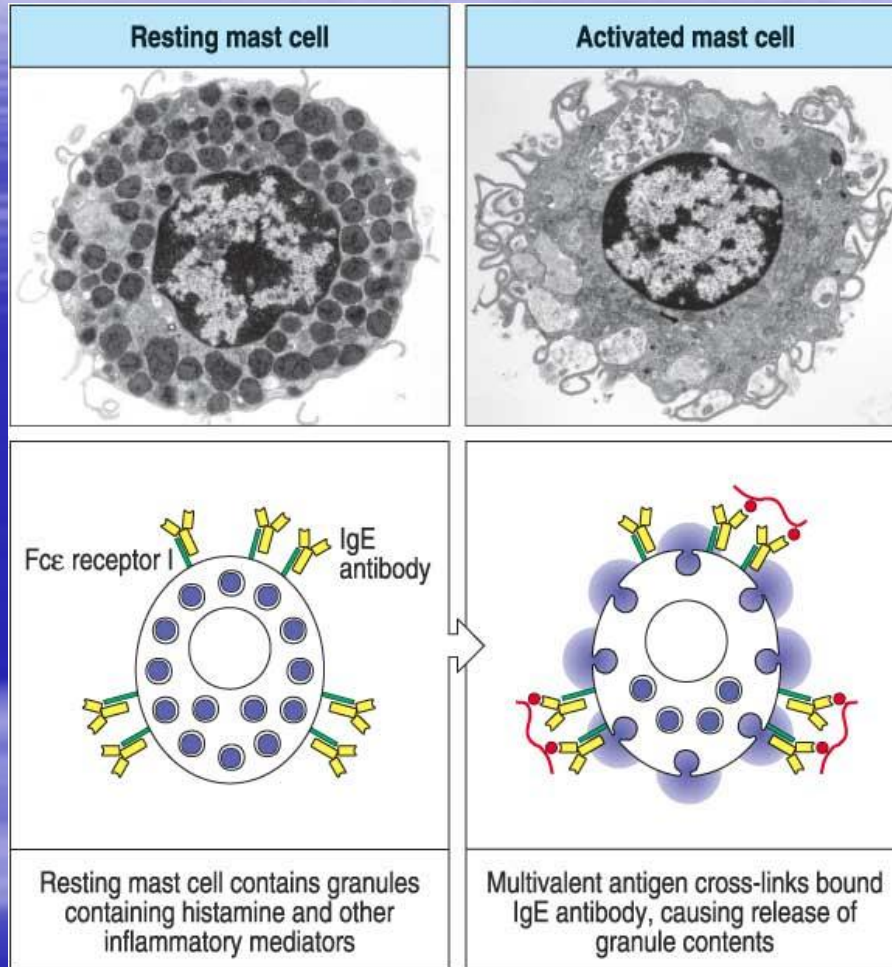
Ipersensibilità di tipo I o anafilassi

E' causata dalle IgE che possono legarsi alle superfici cellulari dei Mastociti e dei Basofili mediante la porzione Fc

I Mastociti si trovano in prossimità dei vasi sanguigni e contengono granuli lisosomiali ricchi di **ISTAMINA**, **EPARINA**, enzimi proteolitici, fattori chemiotattici ed attivanti, leucotrieni e prostaglandine.

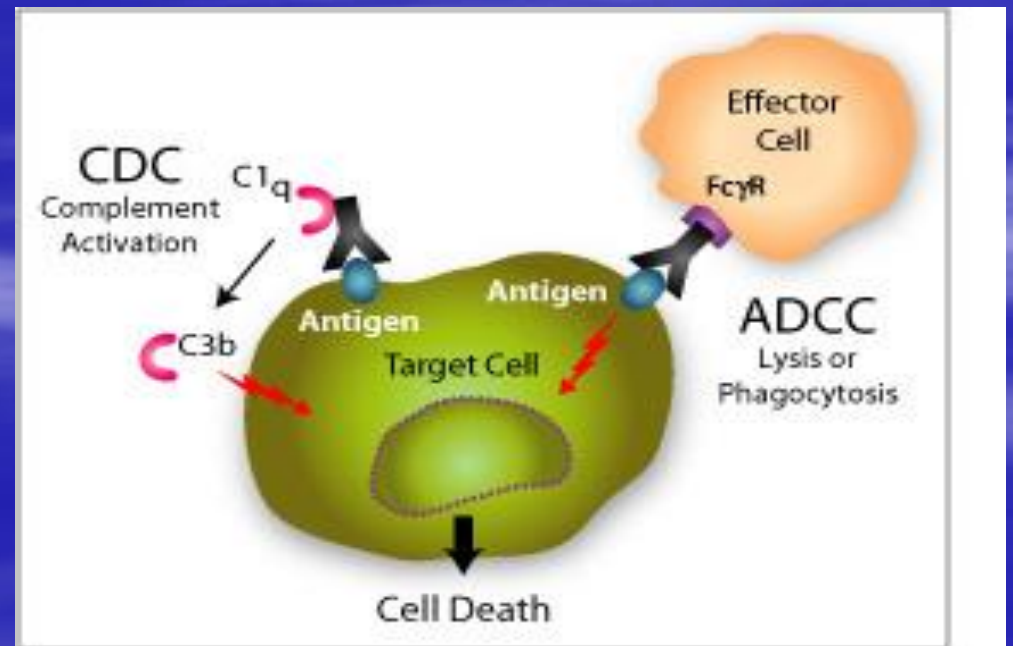
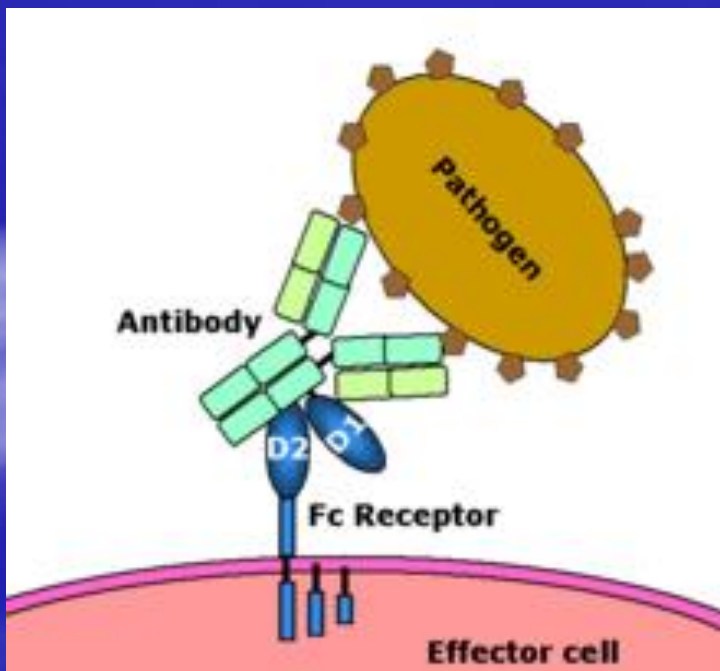
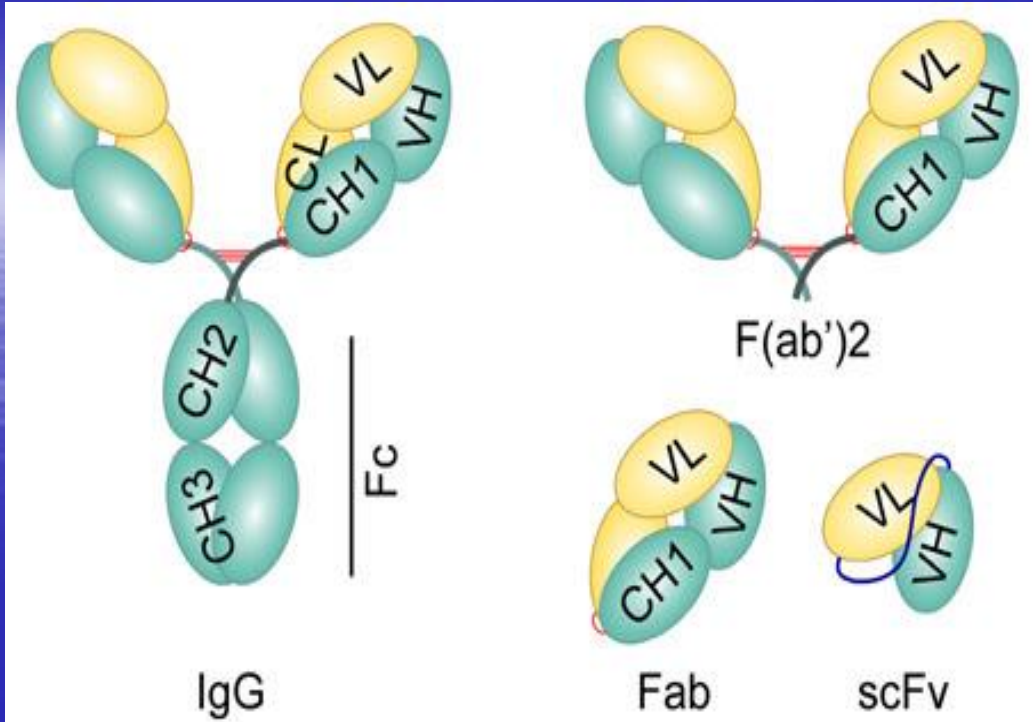
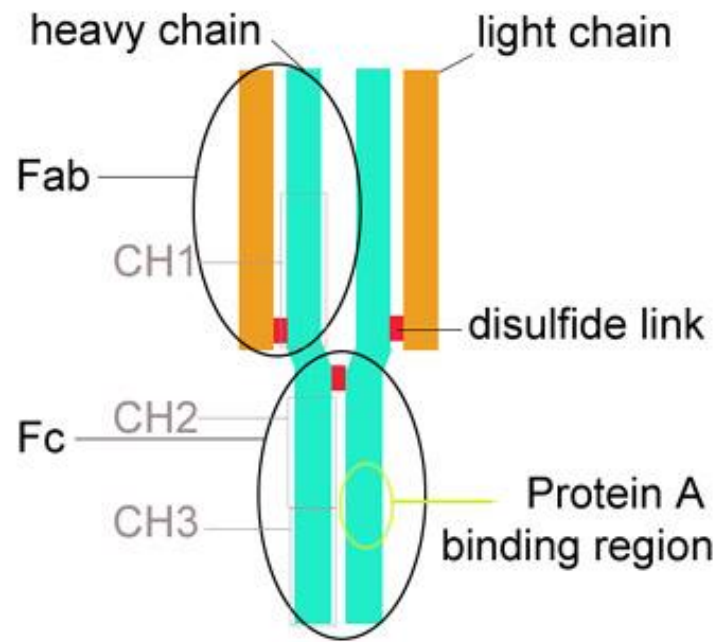
Il rilascio di tali sostanze determina una contrazione della muscolatura liscia delle pareti bronchiali e delle cellule endoteliali dei vasi. Si sviluppa una reazione infiammatoria.

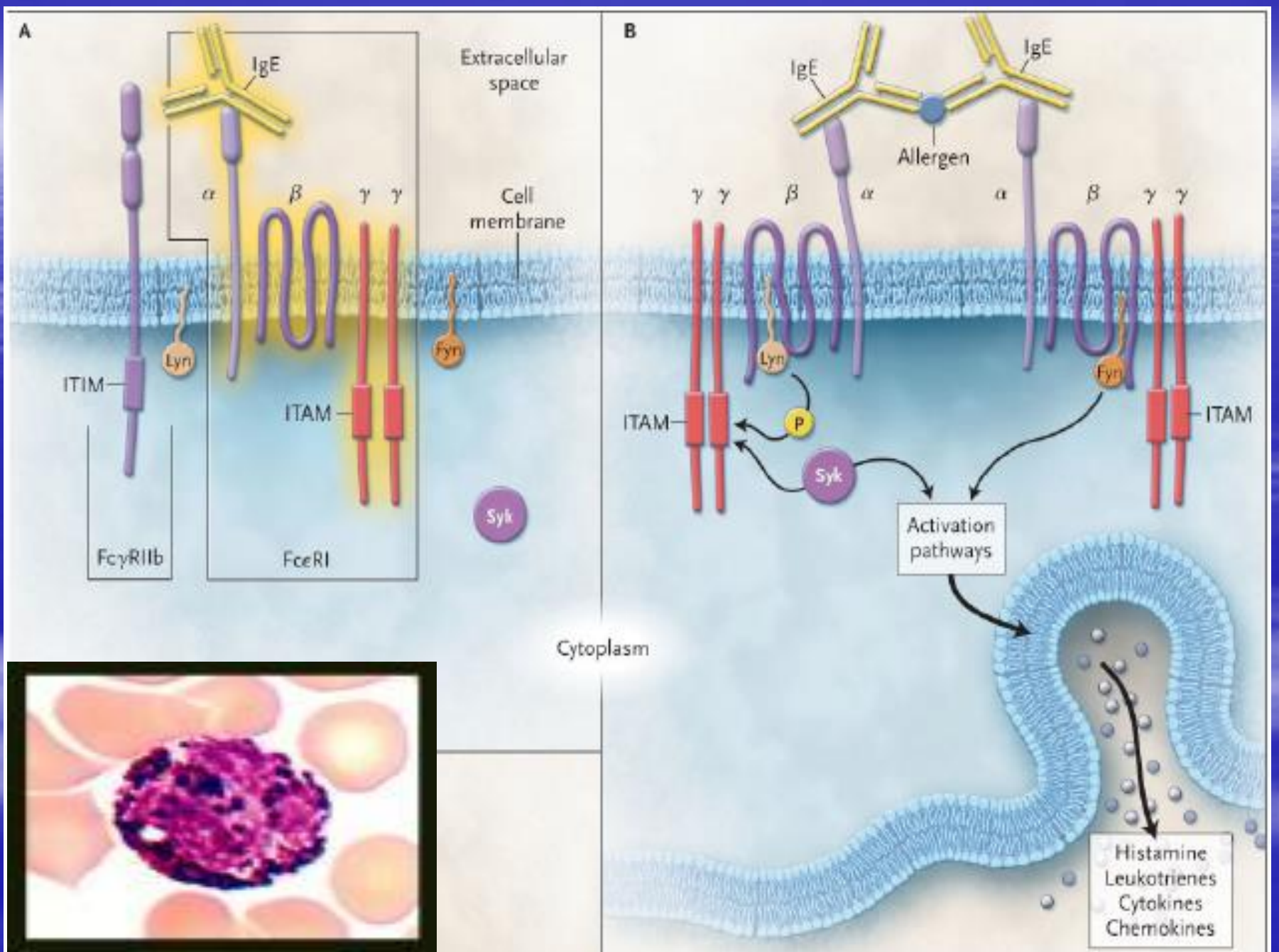
Degranulazione dei Mastociti attivata dall'antigene (allergene): legame tra FcεR ed IgE

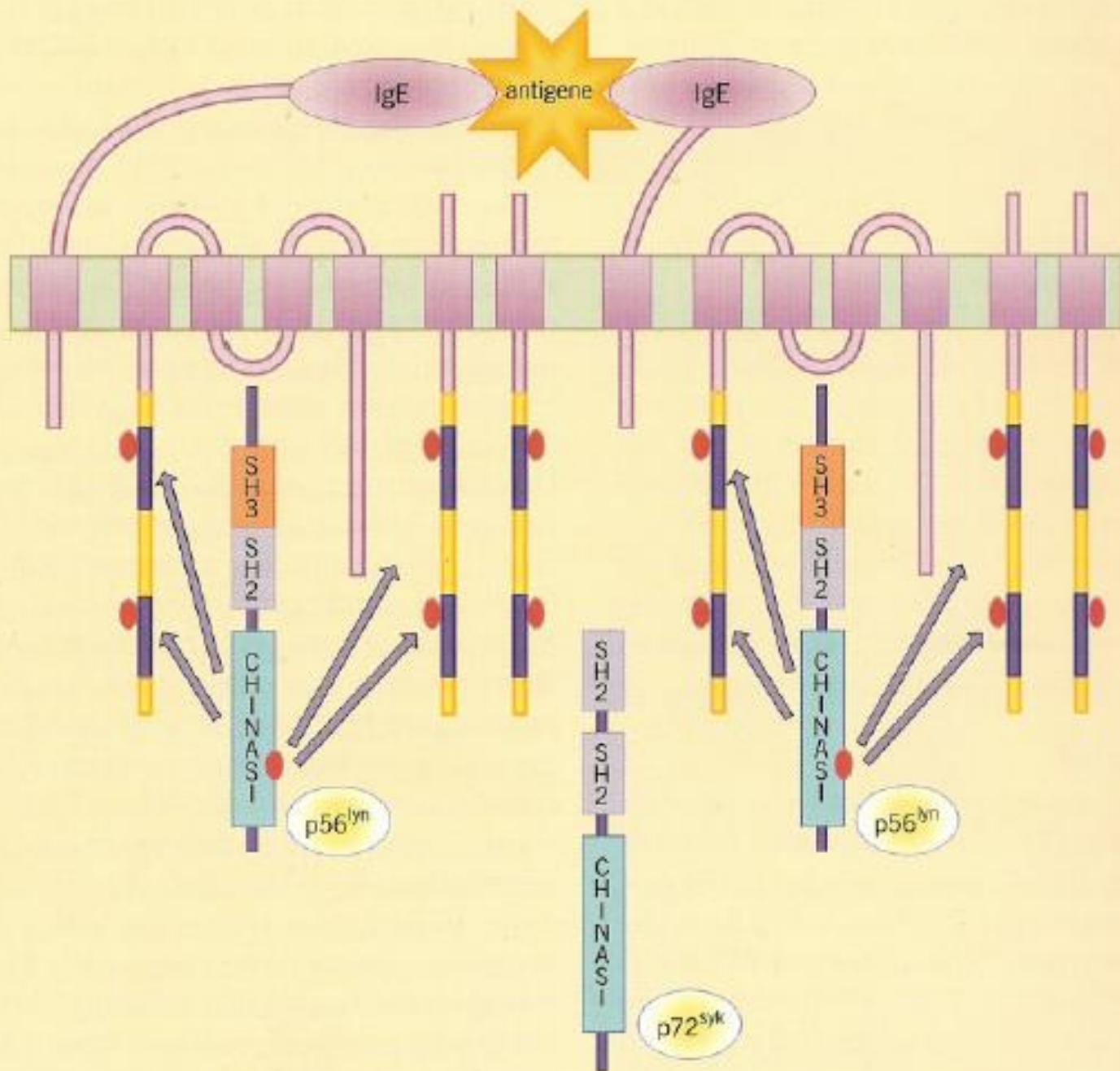


Le IgE sono prodotte dal tessuto linfoide al primo contatto con un allergene. Quando interviene una seconda esposizione l'antigene si combina con le IgE precedentemente prodotte e legate ai mastociti tramite la regione Fc, provocando il rilascio dei mediatori chimici contenuti.

Fig 9.35 © 2001 Garland Science

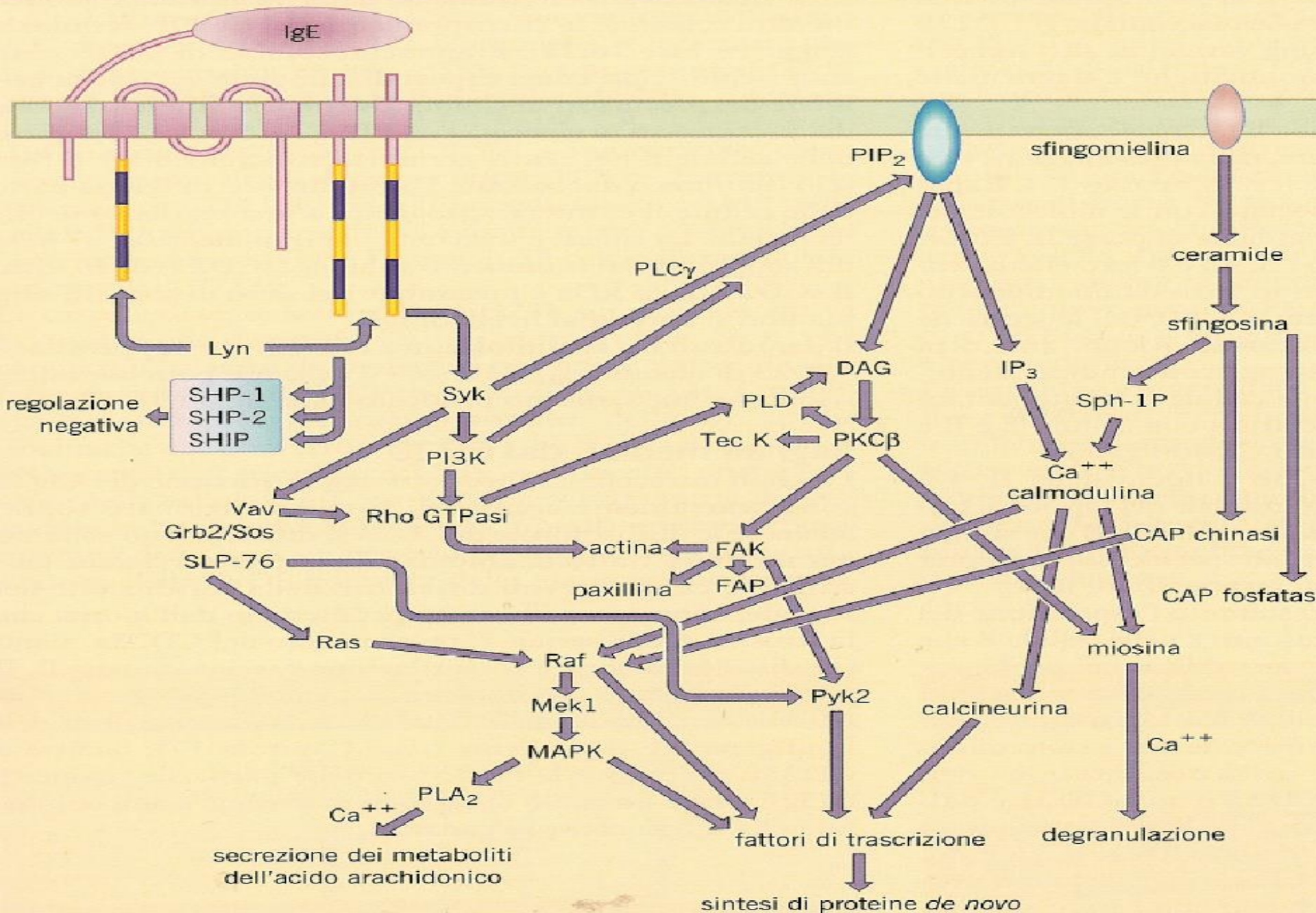






b

Attivazione mastocitaria IgE-FcεRI-dipendente



Composti rilasciati dai Mastociti

Pre-formati e
in granuli

Class of product	Examples	Biological effects
Enzyme	Tryptase, chymase, cathepsin G, carboxypeptidase	Remodel connective tissue matrix
Toxic mediator	Histamine, heparin	Toxic to parasites Increase vascular permeability Cause smooth muscle contraction
Cytokine	IL-4, IL-13	Stimulate and amplify T _H 2 cell response
	IL-3, IL-5, GM-CSF	Promote eosinophil production and activation
	TNF- α (some stored preformed in granules)	Promotes inflammation, stimulates cytokine production by many cell types, activates endothelium
Chemokine	MIP-1 α	Attracts monocytes, macrophages, and neutrophils
Lipid mediator	Leukotrienes C4, D4, E4	Cause smooth muscle contraction Increase vascular permeability Stimulate mucus secretion
	Platelet-activating factor	Attracts leukocytes Amplifies production of lipid mediators Activates neutrophils, eosinophils, and platelets

Sintetizzati
dopo
l'attivazione

Fig 12.10 © 2001 Garland Science

Quali sono le caratteristiche degli antigeni?

Features of inhaled allergens that may promote the priming of T _H 2 cells that drive IgE responses	
Protein	Only proteins induce T-cell responses
Enzymatically active	Allergens are often proteases
Low dose	Favors activation of IL-4-producing CD4 T cells
Low molecular weight	Allergen can diffuse out of particle into mucus
High solubility	Allergen can be readily eluted from particle
Stable	Allergen can survive in desiccated particle
Contains peptides that bind host MHC class II	Required for T-cell priming

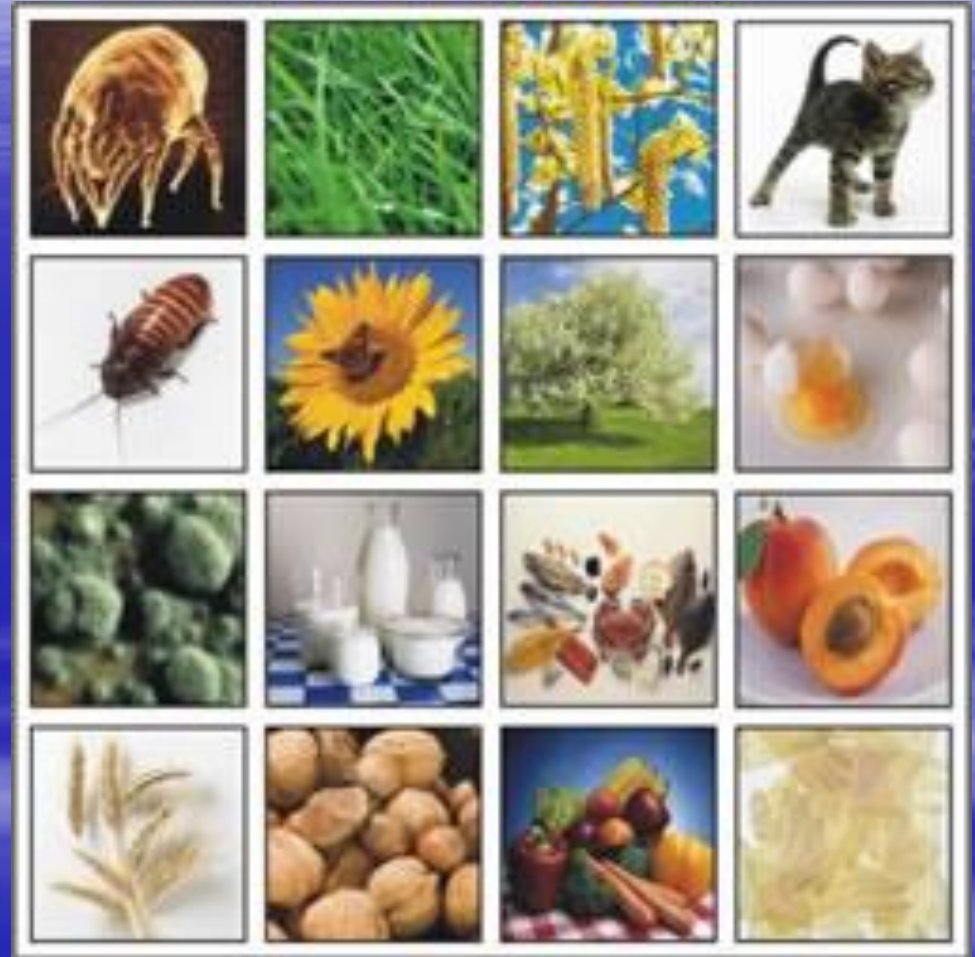


Fig 12.3 © 2001 Garland Science

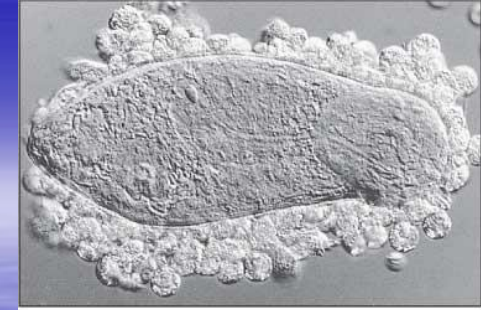
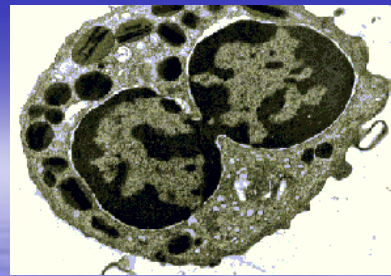
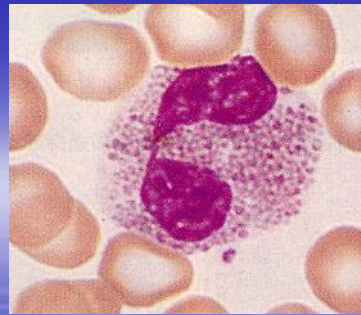


Fig 9.33 © 2001 Garland Science

Sostanze rilasciate dagli Eosinofili

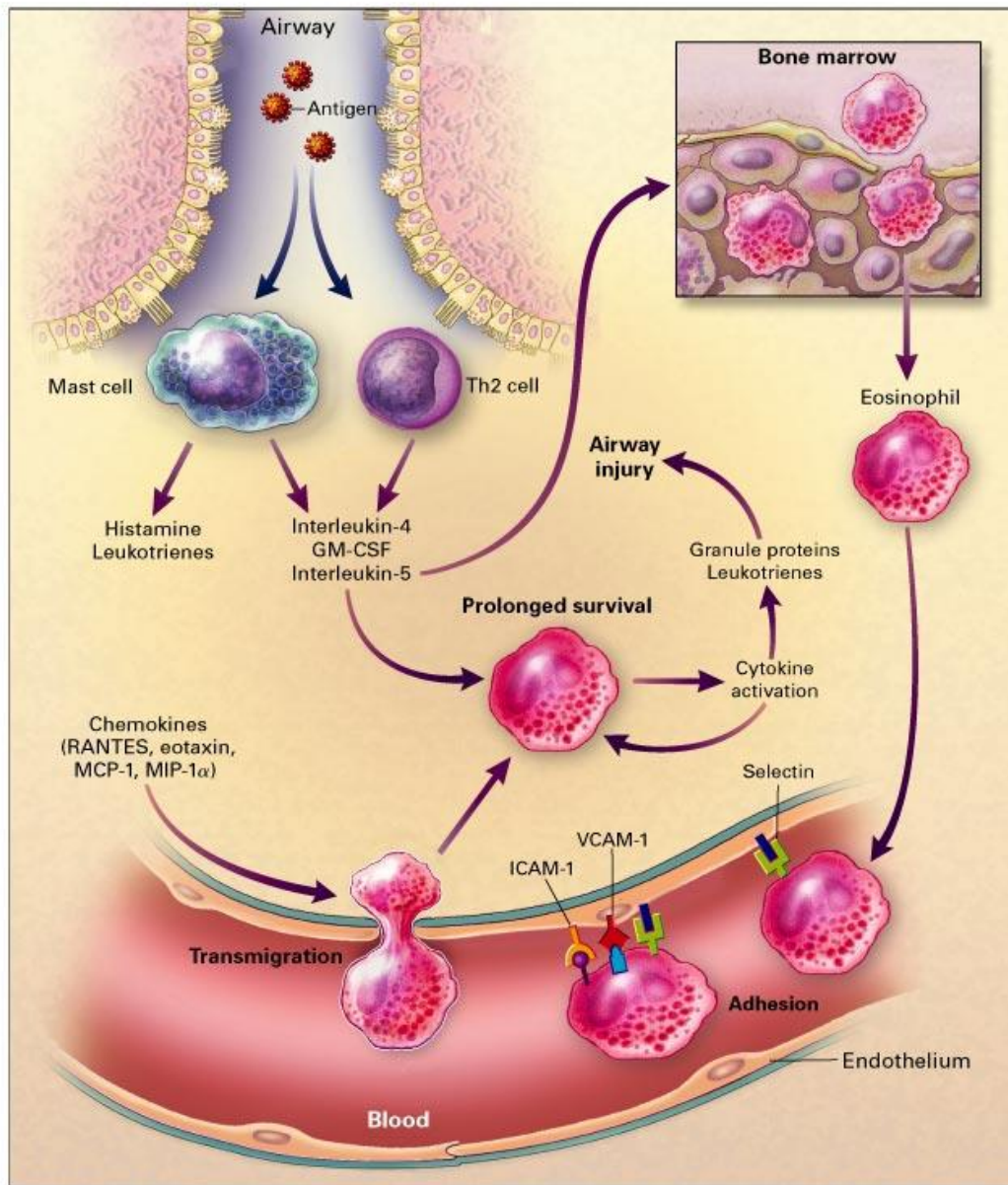
Come i Mastociti, gli **Eosinofili**

hanno recettori $Fc\epsilon$

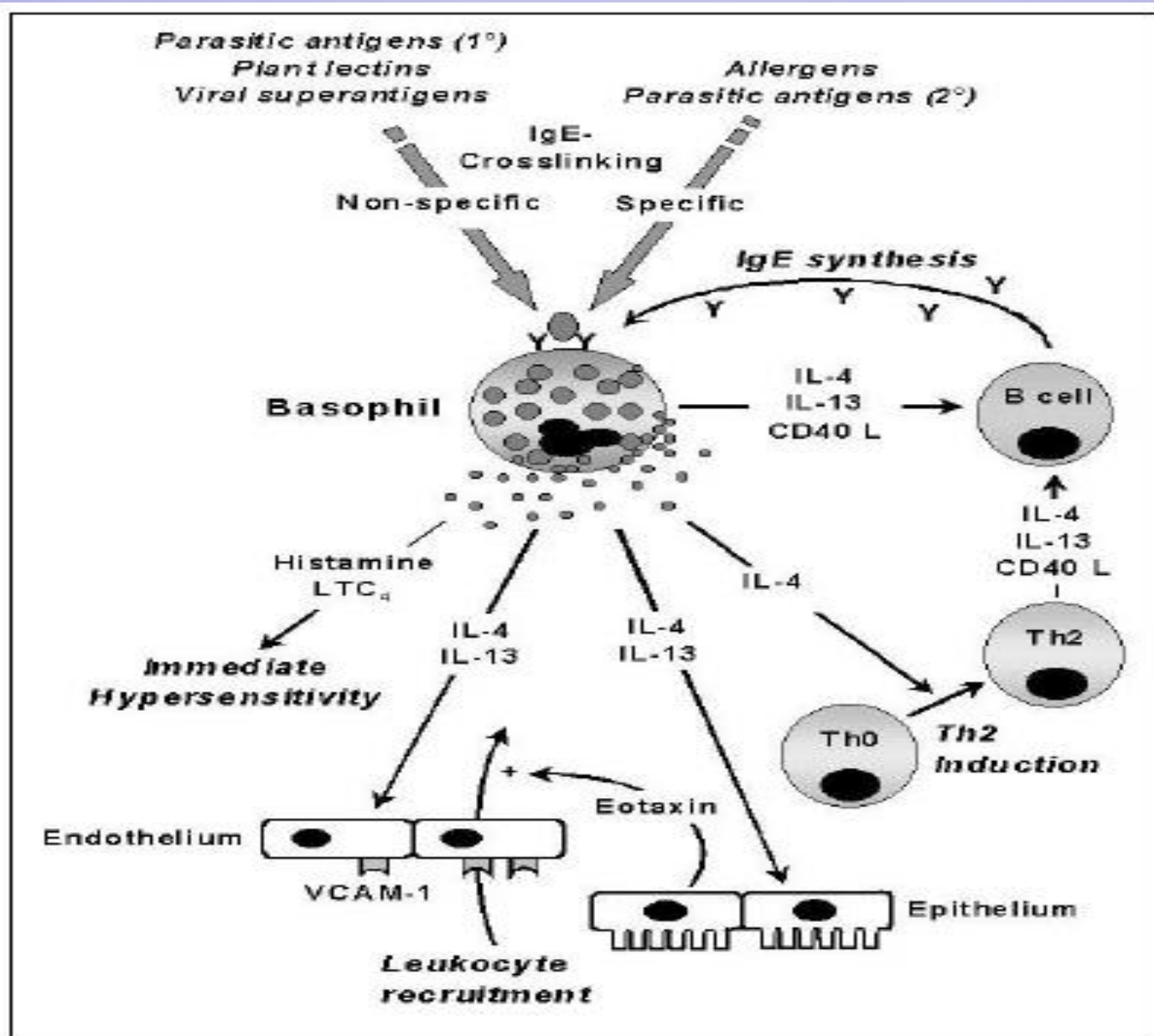
Class of product	Examples	Biological effects
Enzyme	Eosinophil peroxidase	Toxic to targets by catalyzing halogenation Triggers histamine release from mast cells
	Eosinophil collagenase	Remodels connective tissue matrix
Toxic protein	Major basic protein	Toxic to parasites and mammalian cells Triggers histamine release from mast cells
	Eosinophil cationic protein	Toxic to parasites Neurotoxin
	Eosinophil-derived neurotoxin	Neurotoxin
Cytokine	IL-3, IL-5, GM-CSF	Amplify eosinophil production by bone marrow Cause eosinophil activation
Chemokine	IL-8	Promotes influx of leukocytes
Lipid mediator	Leukotrienes C4, D4, E4	Cause smooth muscle contraction Increase vascular permeability Increase mucus secretion
	Platelet-activating factor	Attracts leukocytes Amplifies production of lipid mediators Activates neutrophils, eosinophils, and platelets

Fig 12.12 © 2001 Garland Science

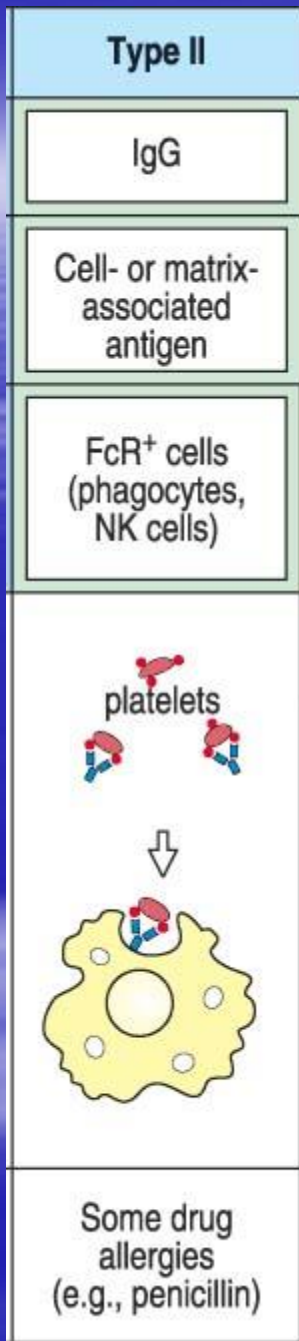
The Role of Eosinophils in Allergic Inflammation



Principali attività biologiche dei basofili



Ipersensibilità di tipo II o Citotossica

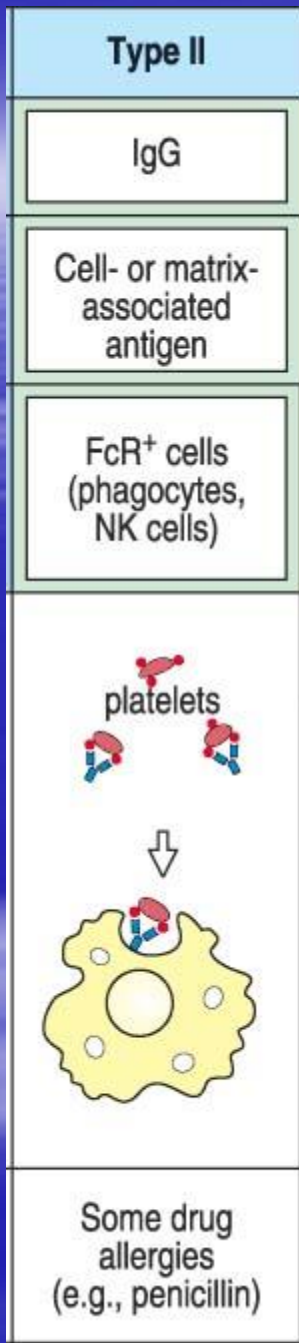


E' una reazione mediata da anticorpi (IgG o IgM) che legano antigeni di superficie delle cellule ospiti.

Risposta immunitaria verso alcuni farmaci (penicillina) dove i farmaci si legano alle membrane cellulari, normalmente dei macrofagi, e gli anticorpi provocano la rimozione di queste cellule.

Apteni - sostanze capaci di rendere antigenica una proteina innocua.

Ipersensibilità di tipo II o Citotossica



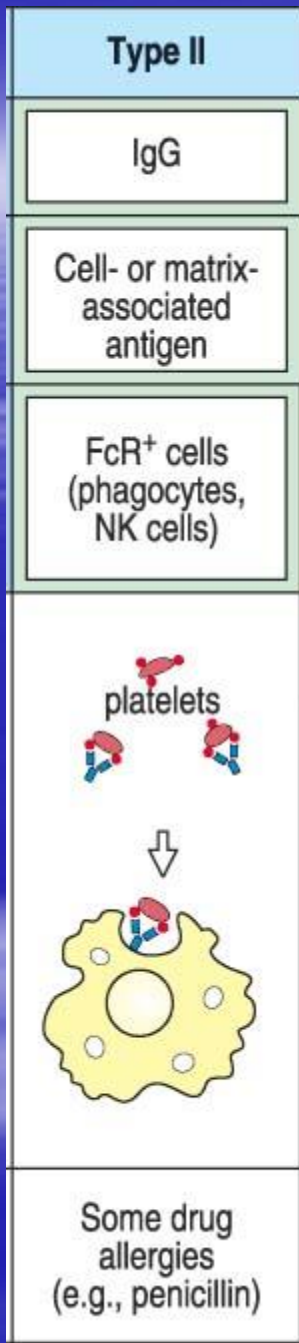
Bersagli comuni sono I Globuli Rossi e le Piastrine.

L'anticorpo complessato all'antigene si lega sulla superficie cellulare fissando ed attivando il complemento.

L'attivazione del complemento porta alla lisi cellulare con conseguente anemia emolitica nel caso dei globuli rossi ed emorragia nel caso delle piastrine.

Altro esempio è la trasfusione di sangue incompatibile.

Ipersensibilità di tipo II



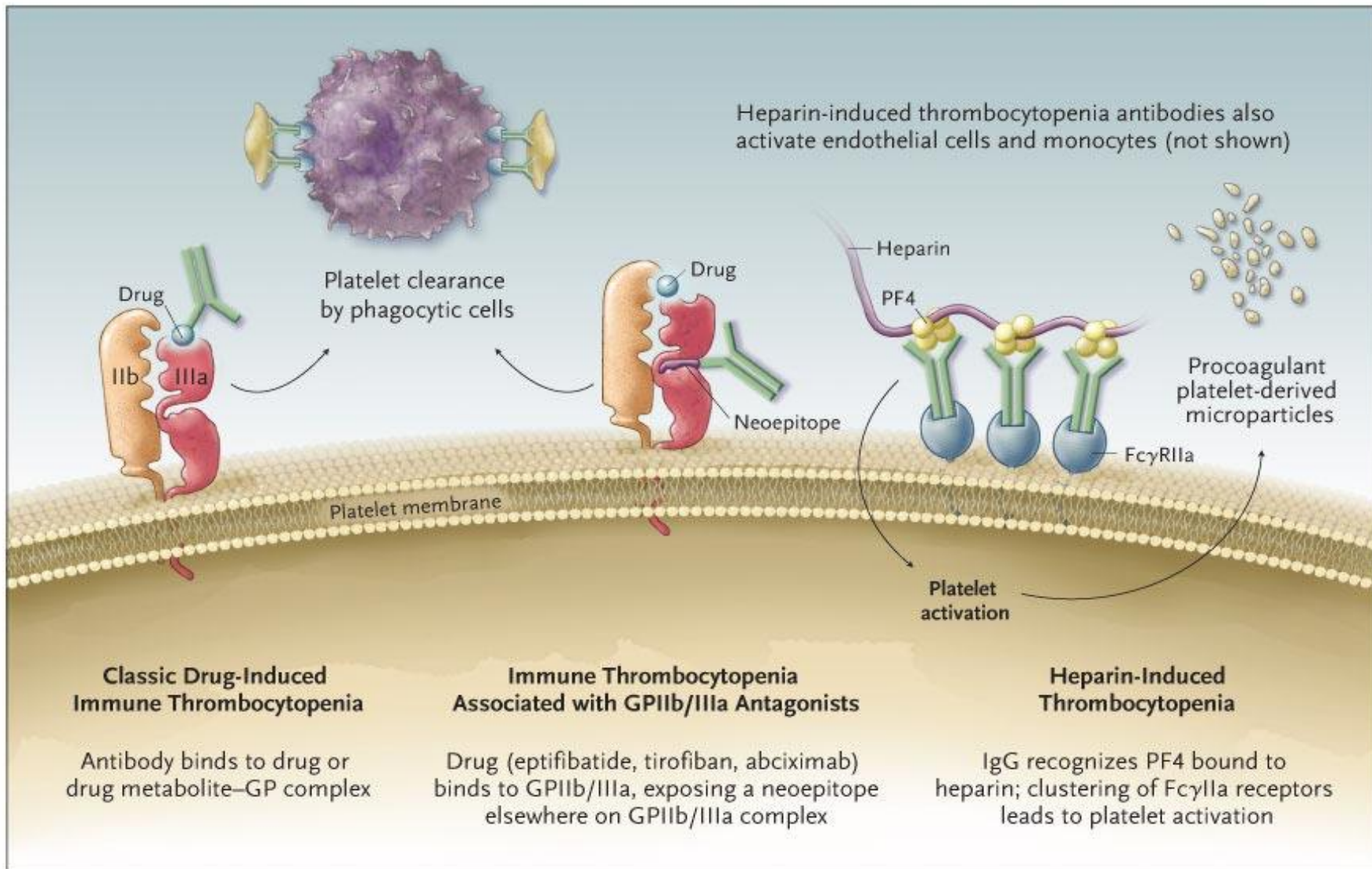
Patologie:

Morbo di Graves – anticorpi legano e stimolano il recettore per il TSH

Febbre reumatica – cross-reattività tra proteine streptococciche e del miocardio.

Anemia perniciosa – anticorpi contro un fattore prodotto dalle cellule della parete gastrica.

Immune-Mediated Thrombocytopenia



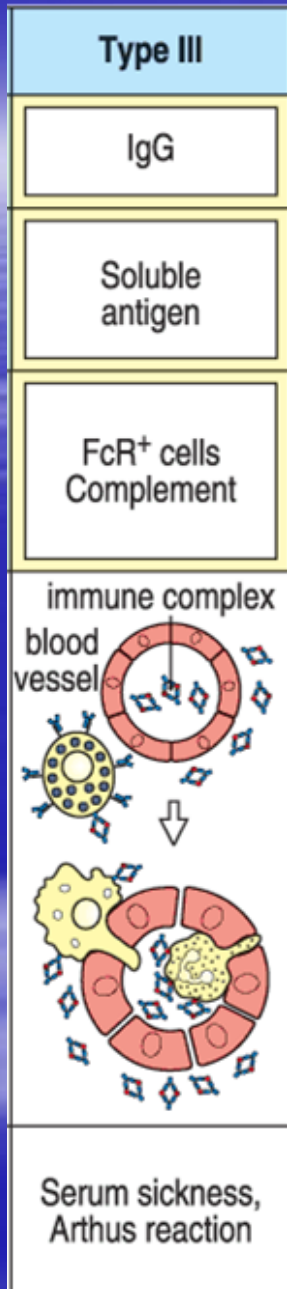
Mechanisms Underlying Drug-Induced Immune Thrombocytopenia

Table 3. Mechanisms Underlying Drug-Induced Immune Thrombocytopenia.*

Classification	Mechanism	Incidence	Examples of Drugs
Hapten-dependent antibody	Hapten links covalently to membrane protein and induces drug-specific immune response	Very rare	Penicillin, possibly some cephalosporin antibiotics
Quinine-type drug	Drug induces antibody that binds to membrane protein in presence of soluble drug	26 cases per 1 million users of quinine per week, probably fewer cases with other drugs	Quinine, sulfonamide antibiotics, nonsteroidal antiinflammatory drugs
Fiban-type drug	Drug reacts with glycoprotein IIb/IIIa to induce a conformational change (neoepitope) recognized by antibody (not yet confirmed)	0.2–0.5%	Tirofiban, eptifibatide
Drug-specific antibody	Antibody recognizes murine component of chimeric Fab fragment specific for platelet membrane glycoprotein IIIa	0.5–1.0% after first exposure, 10–14% after second exposure	Abciximab
Autoantibody	Drug induces antibody that reacts with autologous platelets in absence of drug	1.0% with gold, very rare with procainamide and other drugs	Gold salts, procainamide
Immune complex	Drug binds to platelet factor 4, producing immune complex for which antibody is specific; immune complex activates platelets through Fc receptors	3–6% among patients treated with unfractionated heparin for 7 days, rare with low-molecular-weight heparin	Heparins

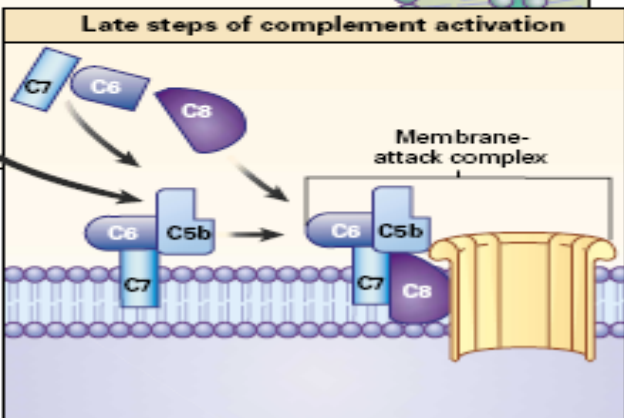
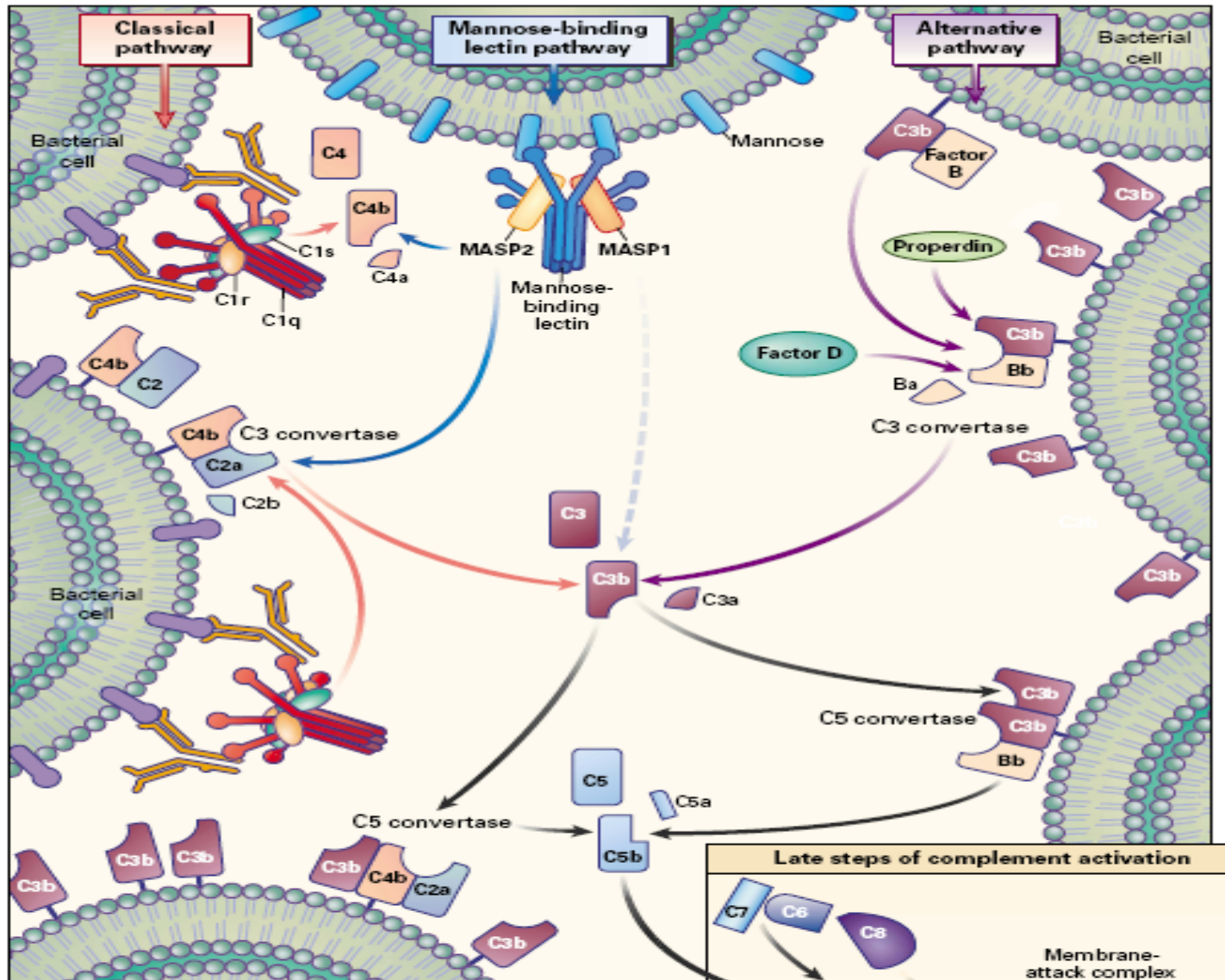
* The information is adapted from Aster.²

Ipersensibilità di tipo III o da immunocomplessi



E' caratterizzata dalla formazione di immunocomplessi che si formano in circolo o a livello delle membrane basali dei vasi.

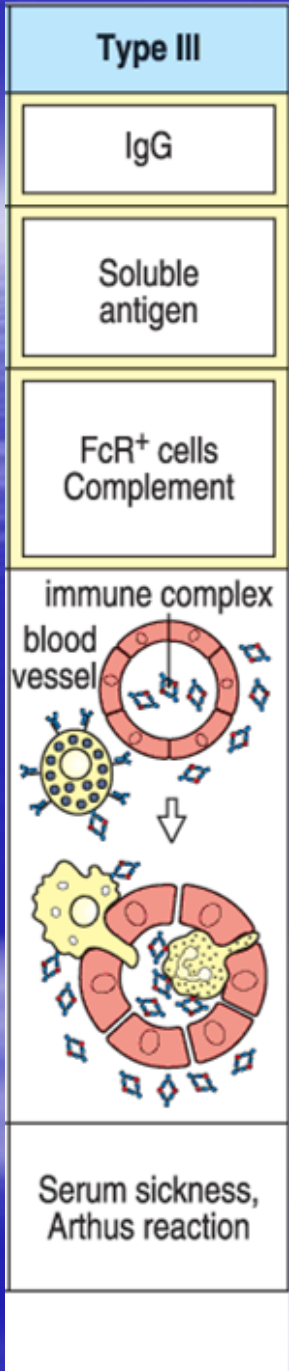
Gli immunocomplessi sono costituiti da antigene, IgG o IgM e complemento.



Ipersensibilità di tipo III o da immunocomplessi

Patologie:

Malattia da siero – segue all'inoculazione di siero contenente antitossina difterica o tetanica. Con l'antitossina il paziente riceve una elevata dose antigenica di Ig di cavallo, producendo Ab contro di essi. Se le Ig di cavallo non vengono eliminate tempestivamente, si legheranno alle IgG ed IgM circolanti che, se non eliminati in tempo, si depositano a livello dei vasi dei glomeruli renali e membrane sinoviali delle articolazioni.



Ipersensibilità di tipo III o da immunocomplessi

Patologie:

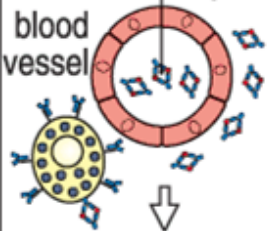
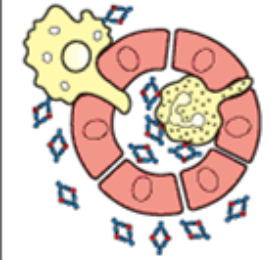
Glomerulonefrite post-streptococcica

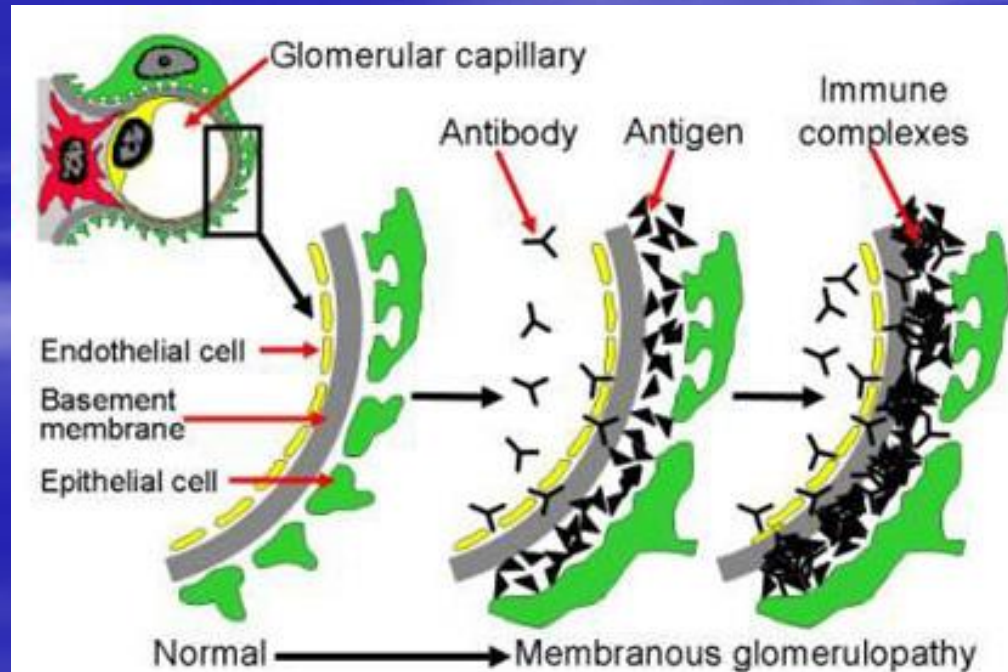
Lupus eritematoso

Poliartrite nodosa

Crioglobulinemia

mista

Type III
IgG
Soluble antigen
FcR ⁺ cells Complement
immune complex blood vessel 

Serum sickness, Arthus reaction



A 38-year-old woman presented with increasing abdominal fullness and a new rash on the lower extremities



Ipersensibilità di tipo IV ritardata o cellulo-mediata

Richiede la presenza di Linfociti T sensibilizzati (da qui il termine cellulo-mediata) ed un antigene.

Si manifesta dopo 24-48 ore dalla stimolazione (da qui il ritardata).

	Type IV		
Immune reactant	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Macrophage activation	Eosinophil activation	Cytotoxicity
	<p>IFN-γ T_H1</p> <p>chemokines, cytokines, cytotoxins</p>	<p>IL-4 IL-5 eotaxin T_H2</p> <p>cytotoxins, inflammatory mediators</p>	<p>CTL</p>
Example of hypersensitivity reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

Ipersensibilità di tipo IV

Viene provocata da alcuni batteri:

- Bacillo tubercolare,
- Salmonella typhi,
- Brucella,
- Virus (morbillo e parotite),
- Funghi
- Punture d'insetto,
- Sostanze chimiche e farmacologiche.

Maculopapular Rash Associated with Flucloxacillin Allergy



	Type IV		
Immune reactant	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Macrophage activation	Eosinophil activation	Cytotoxicity
	<p>IFN-γ T_H1</p> <p>chemokines, cytokines, cytotoxins</p>	<p>IL-4 IL-5 T_H2 eotaxin</p> <p>cytotoxins, inflammatory mediators</p>	<p>CTL</p>
Example of hypersensitivity reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

Alla base della reazione di tipo IV c'è una reazione tra antigene, linfociti T sensibilizzati all'antigene e macrofagi

L'antigene reagisce con un linfocita sensibilizzato stimolando la produzione di citochine (linfocine) che:

- Richiamano monociti e macrofagi,
- Li trattengono nel sito interessato,
- Li attivano.

Ipersensibilità di tipo IV

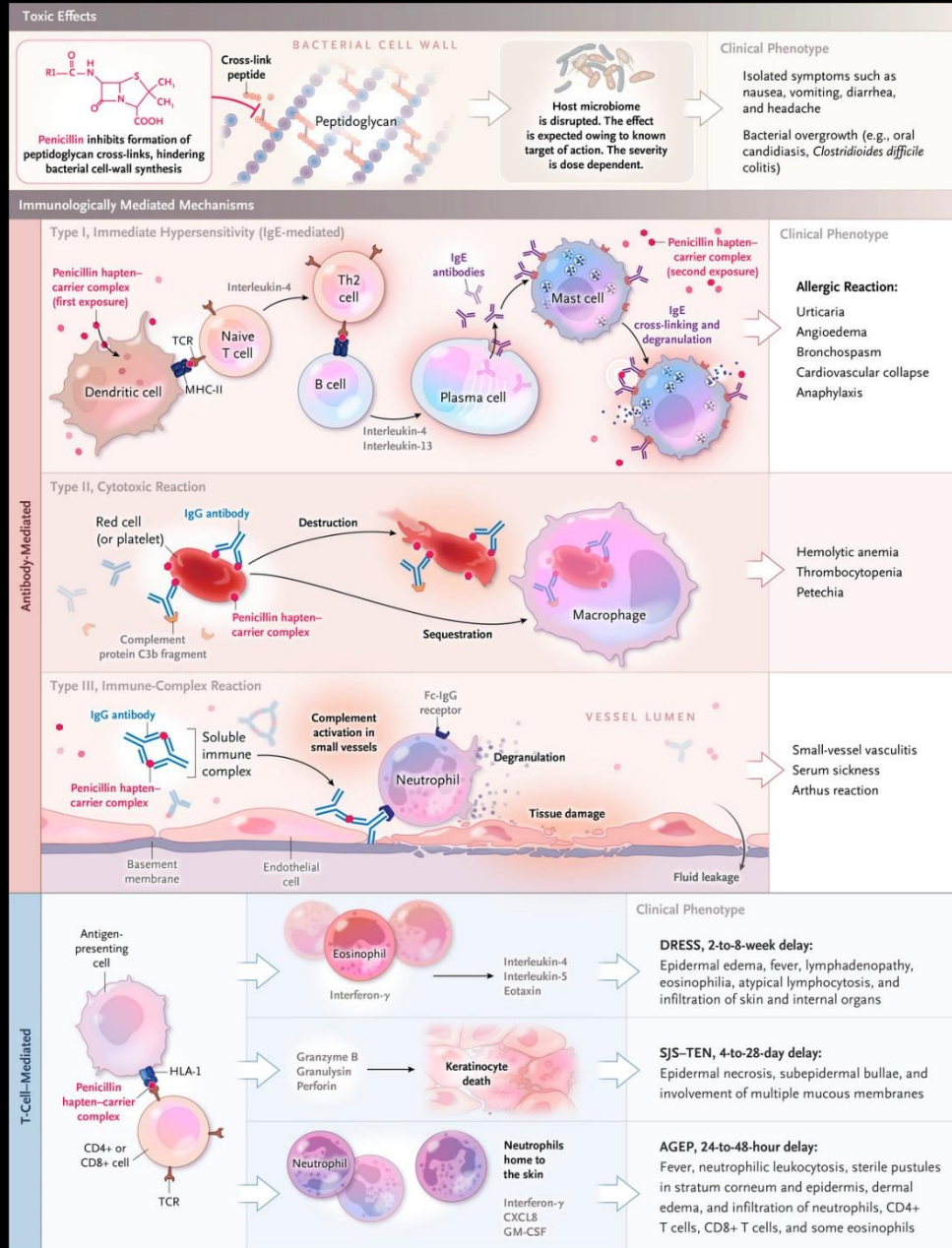
I Macrofagi attivati, rilasciano enzimi lisosomiali e monochine (citochine) che causano:

- la distruzione del tessuto,
- infiammazione
- ulteriore richiamo di Macrofagi.

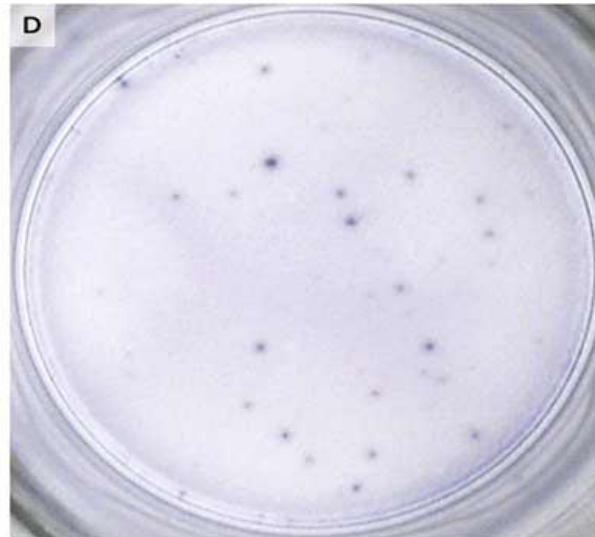
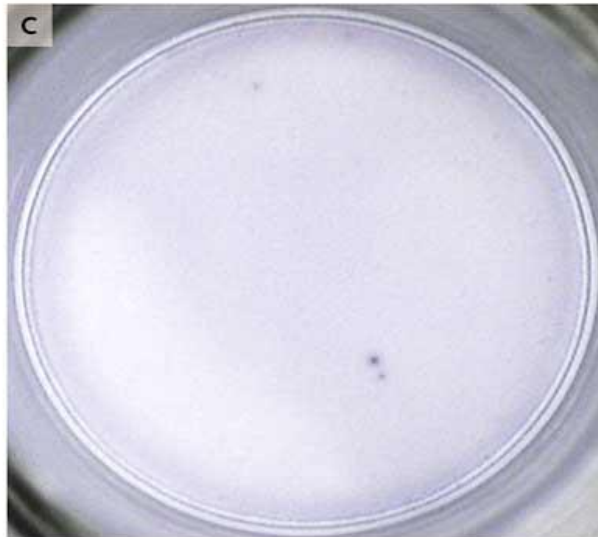
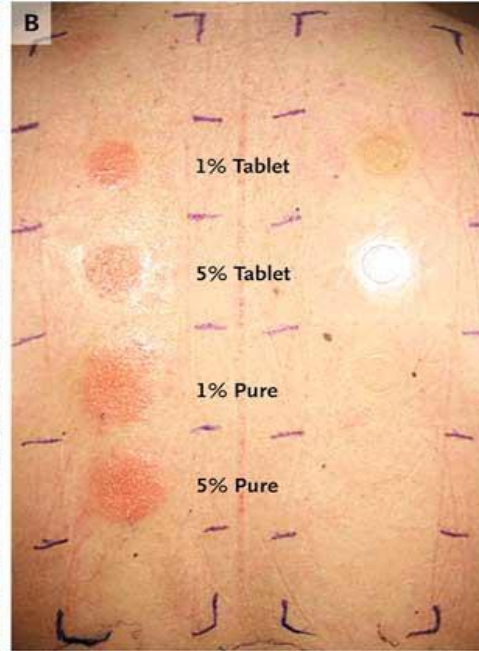
Vantaggi

I Linfociti T sensibilizzati stimolano i macrofagi rendendoli più potenti ed efficaci nella fagocitosi contro i batteri.

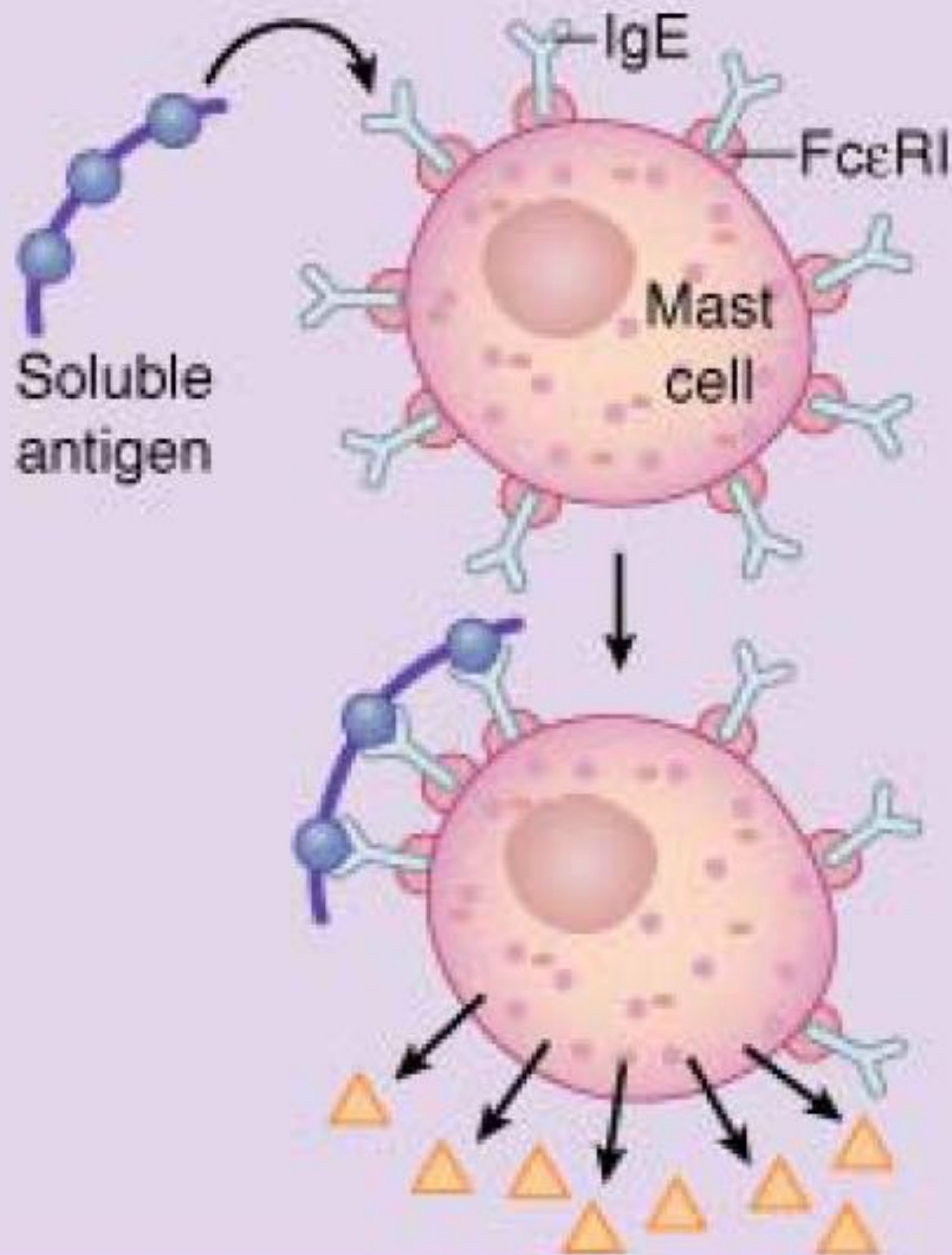
Clinical Manifestations and Mechanisms of Adverse Reactions to Penicillins.



Findings from Examination and Testing of the Patient

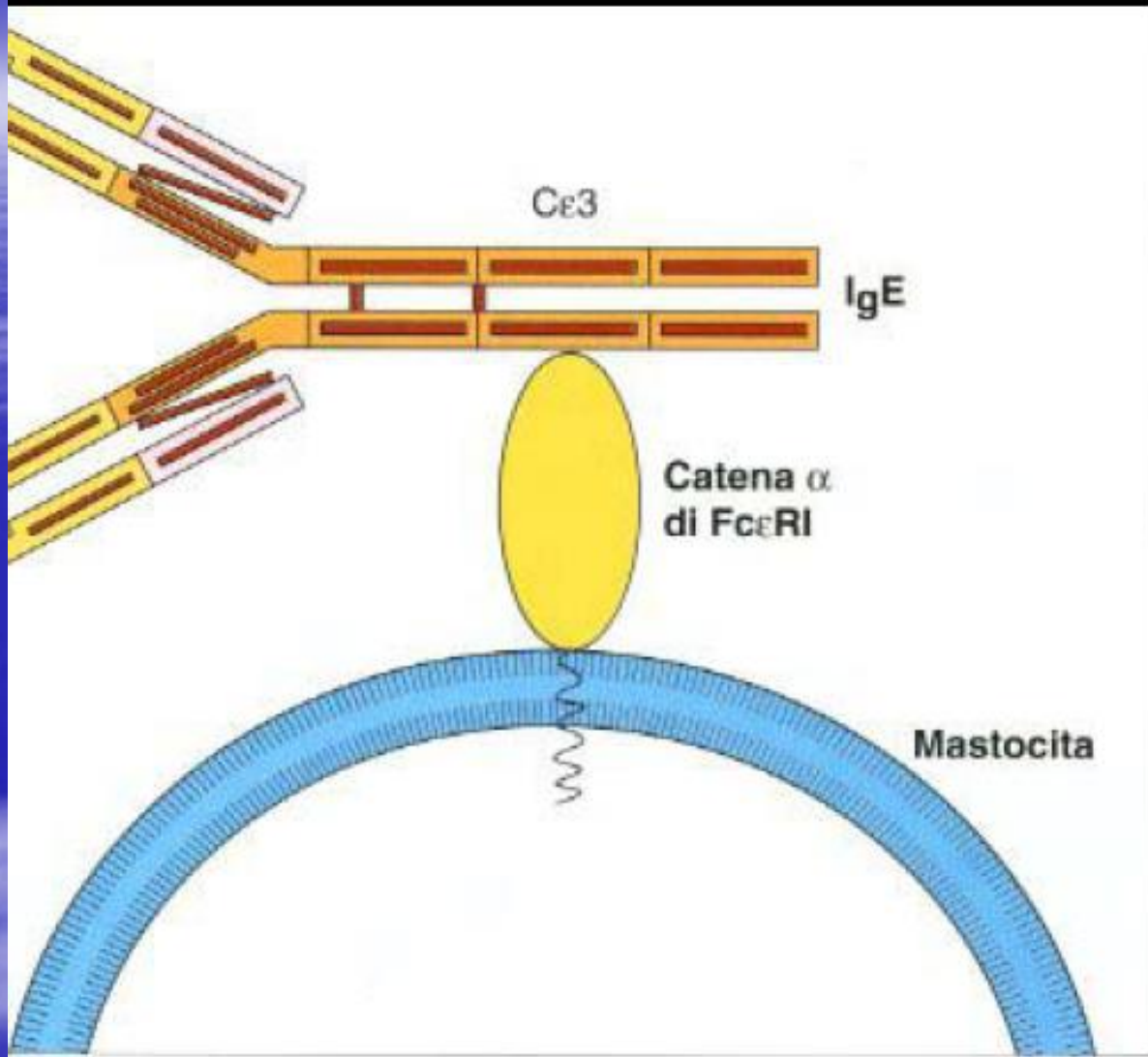


TYPE I



Histamine
Proteolytic enzymes
Cytokines (IL-4, IL-5, TNF- α)
Leukotrienes
Chemokines

Tissue damage

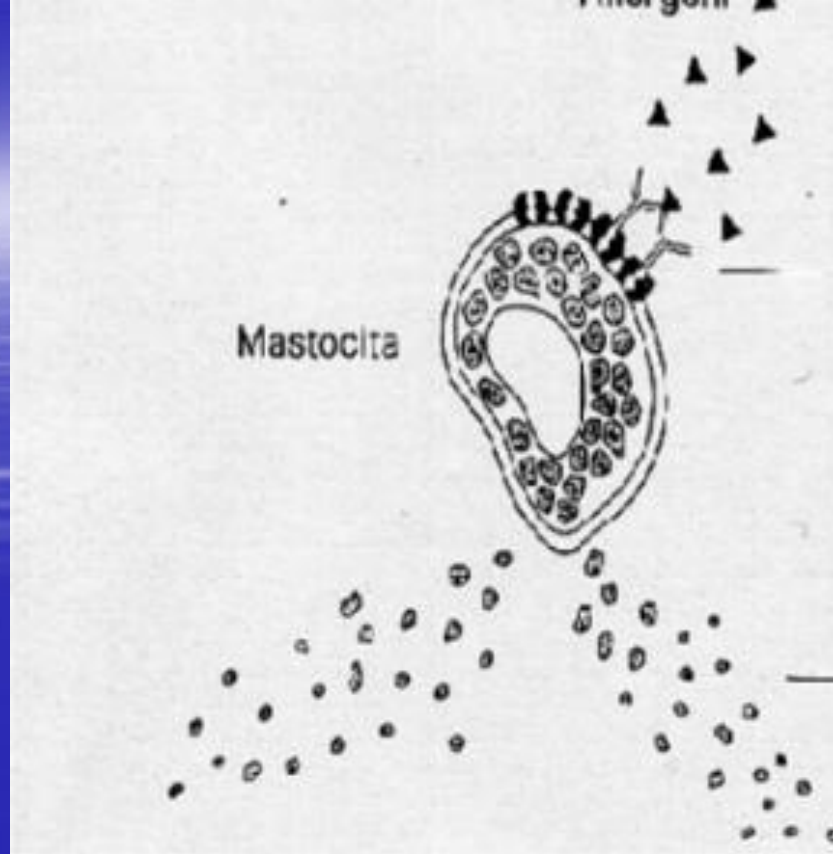


grilletto

spoletta

bomba



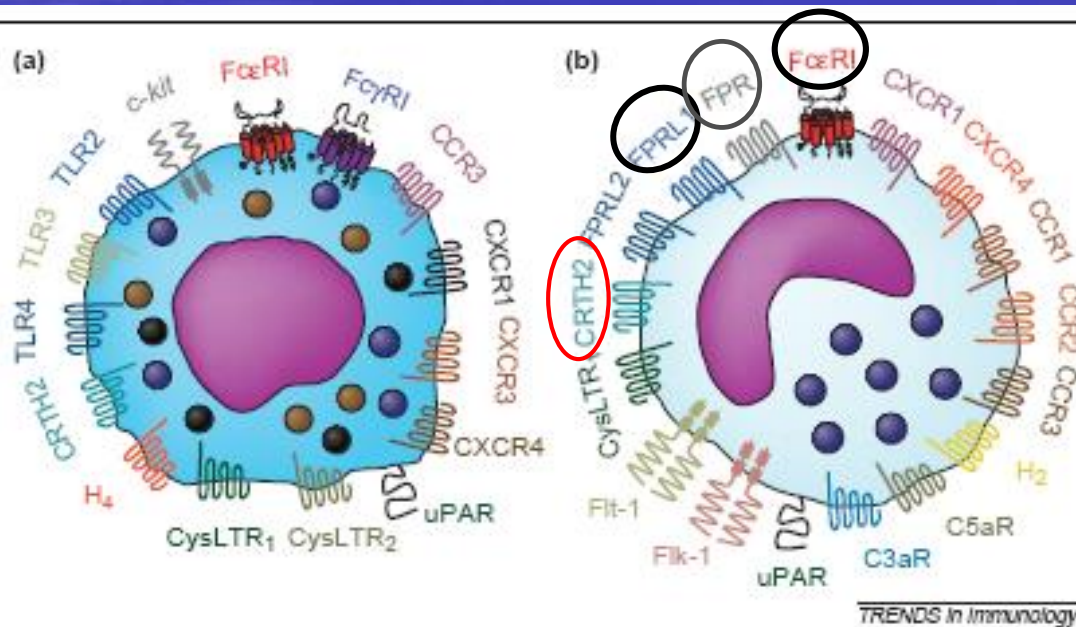


IPERSENSIBILITA' DI I TIPO

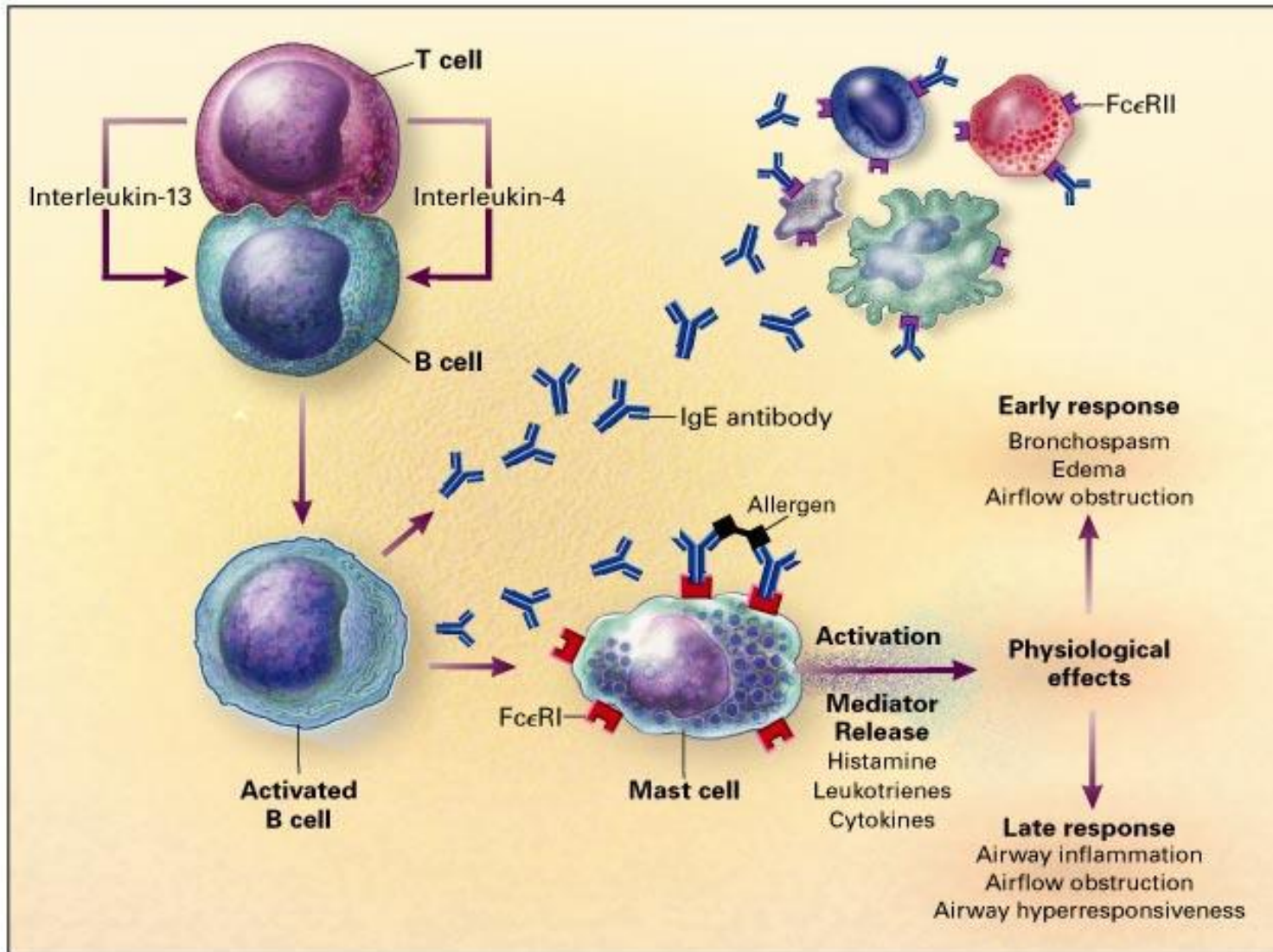


mediatori
infiammazione

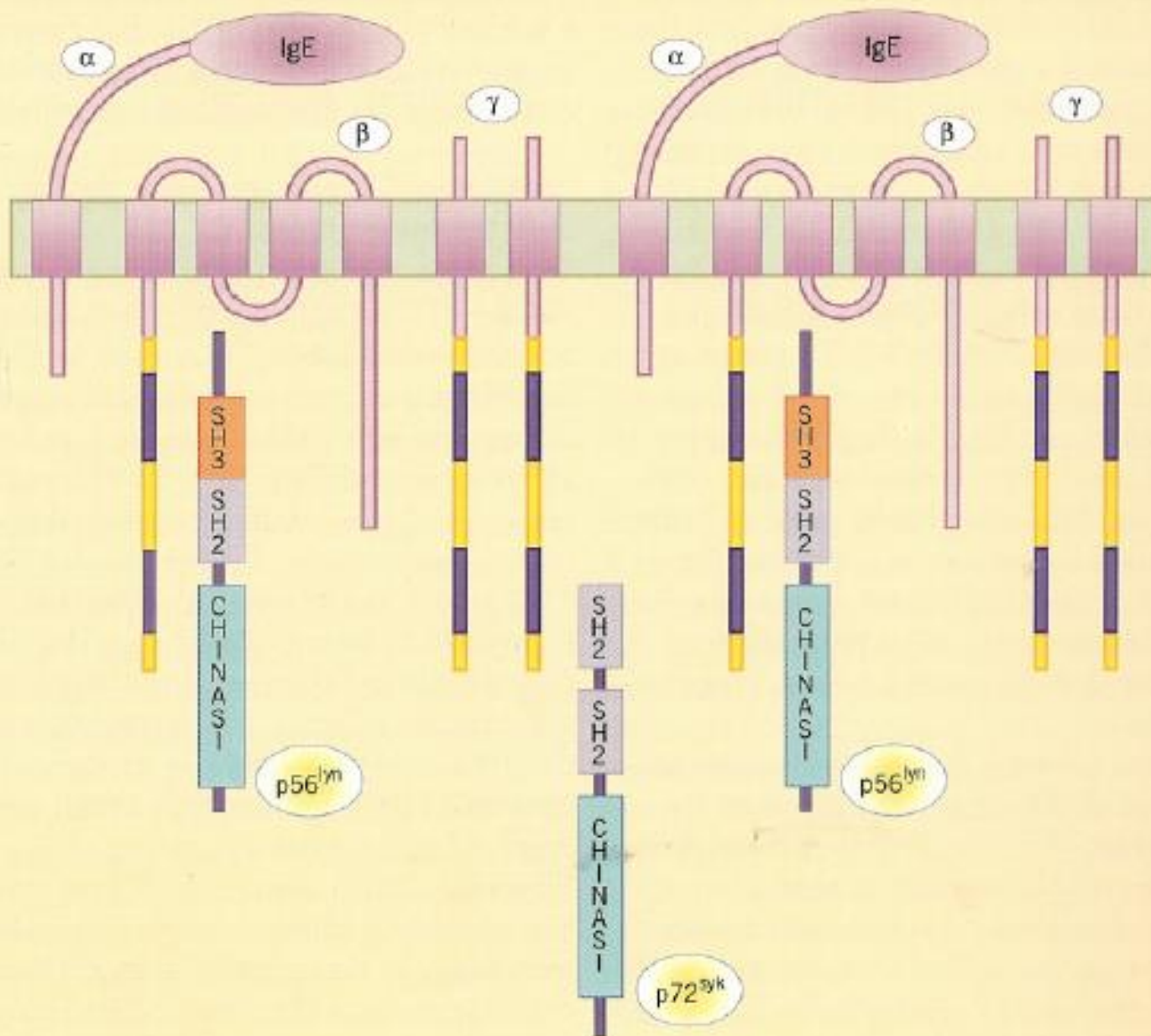
Alcuni recettori di membrana espressi sulle mast-cellule e sui basofili

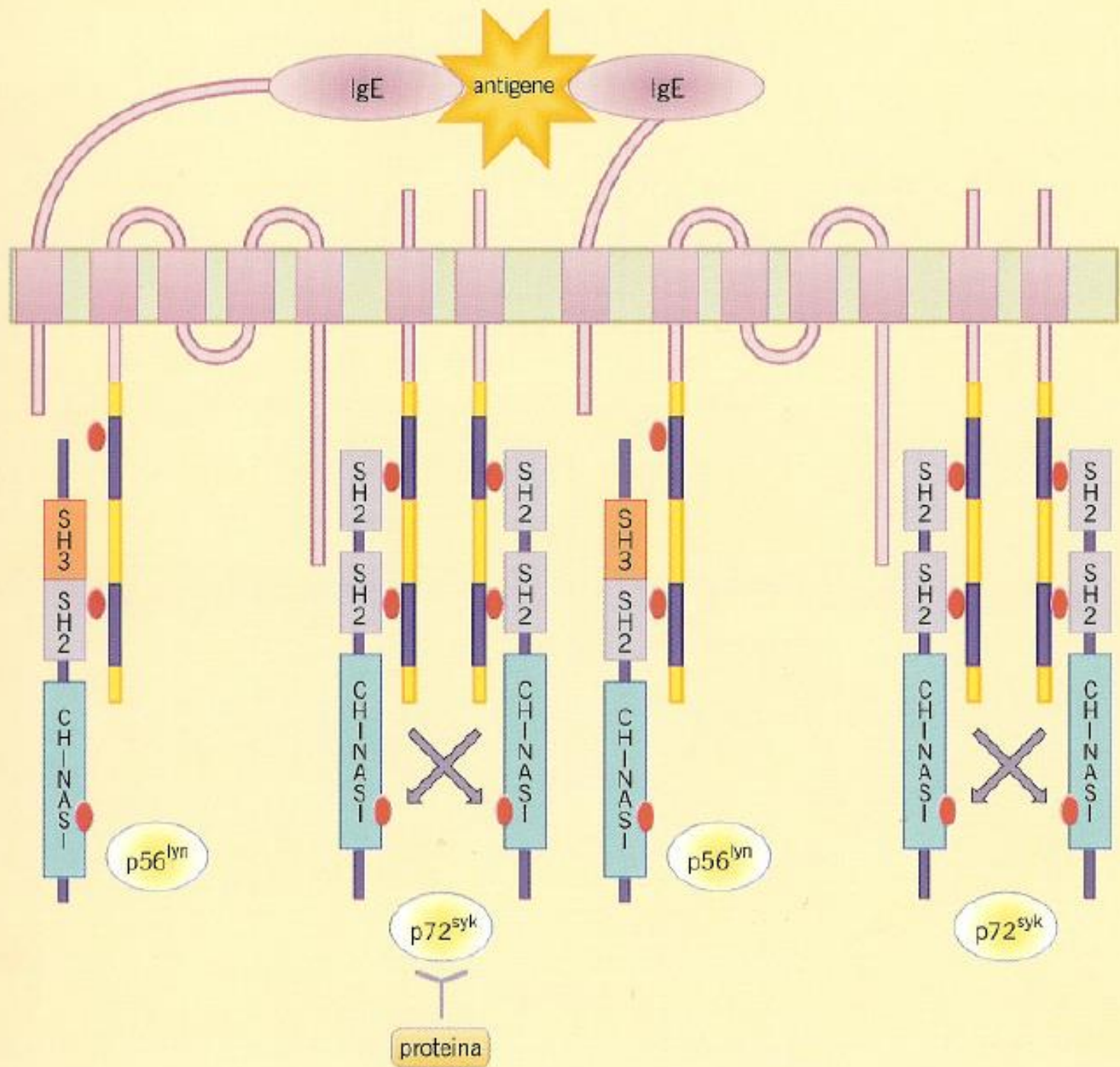


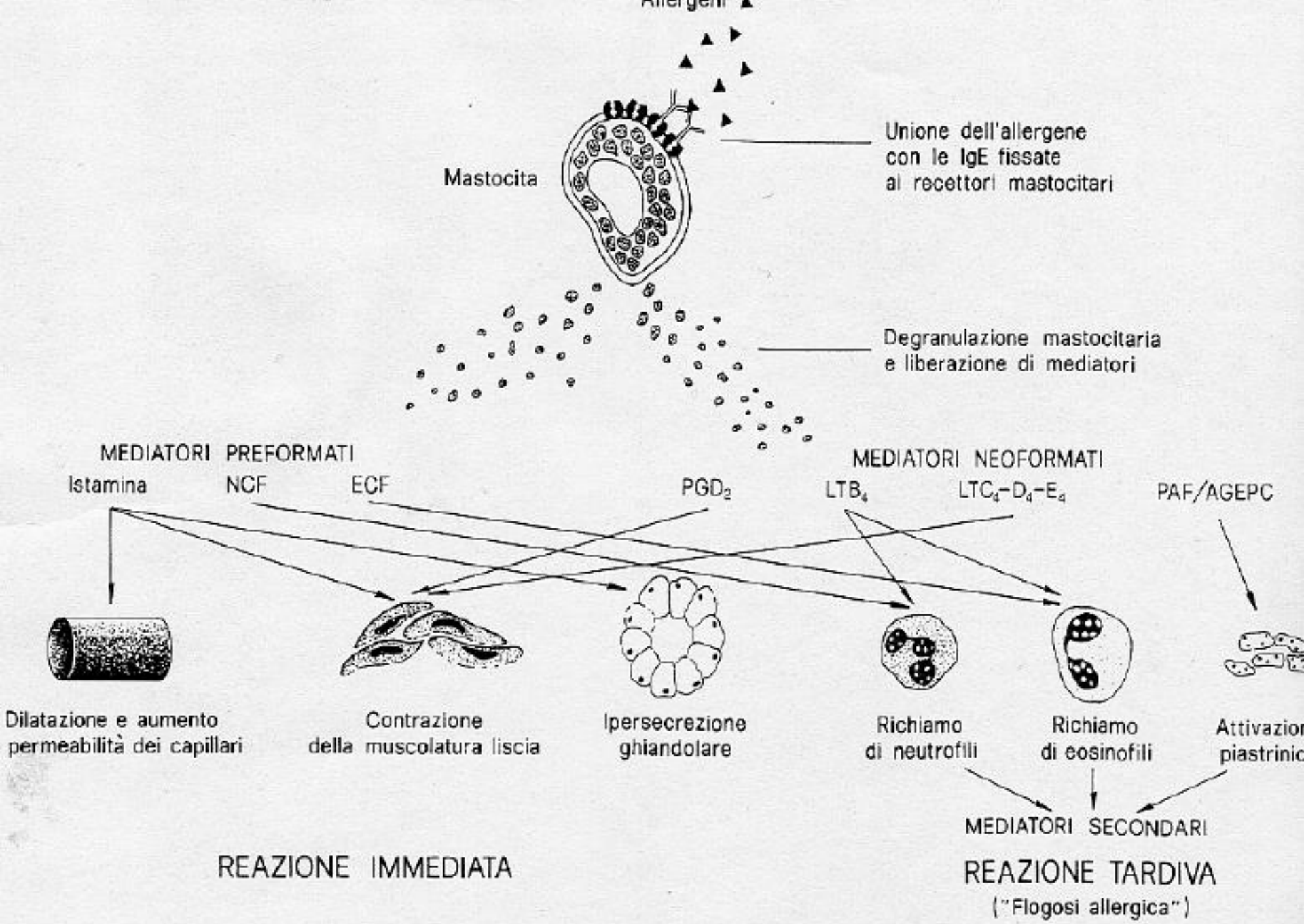
Interactions between CD4 T Cells and B Cells That Are Important in IgE Synthesis



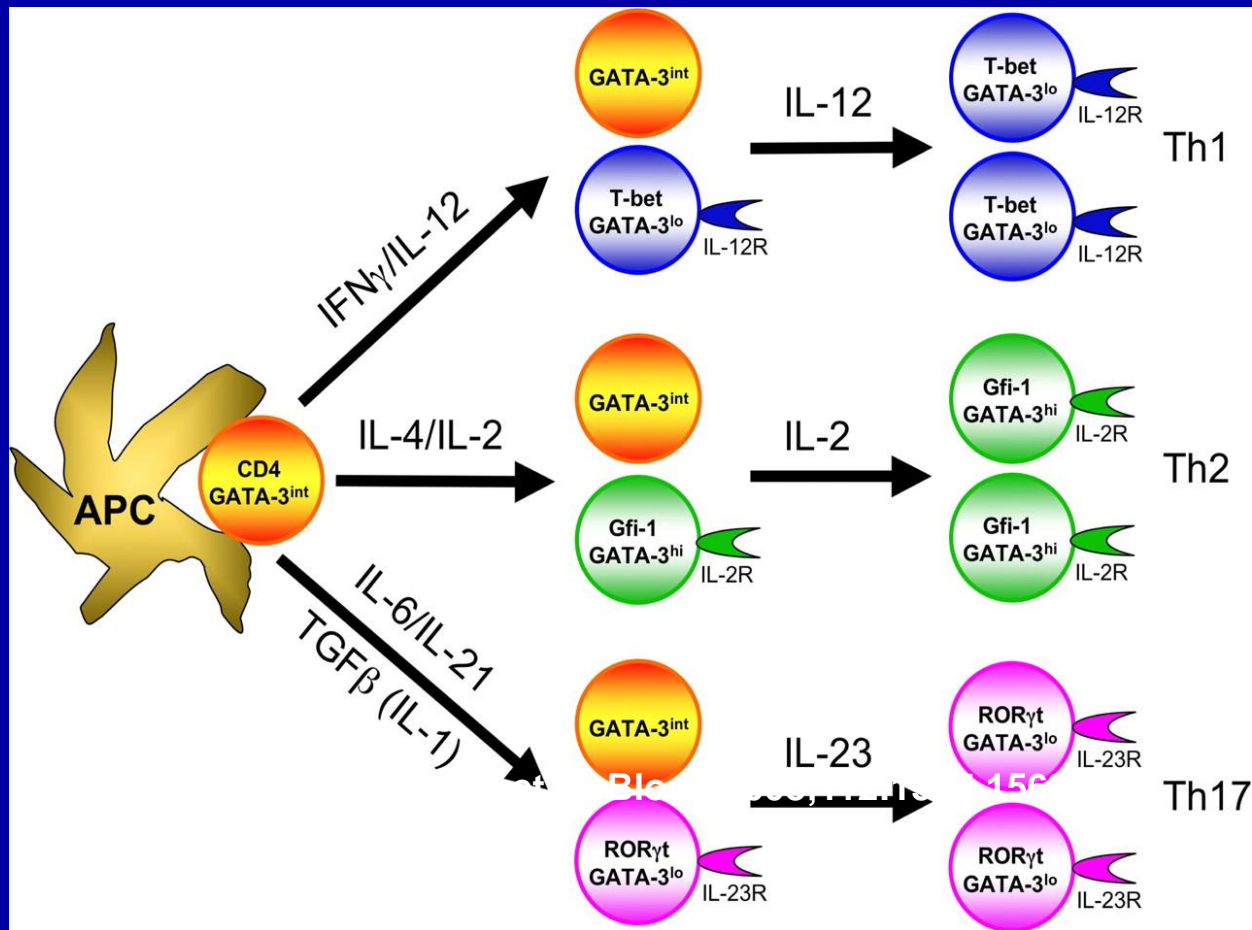
Eventi iniziali di fosforilazione tirosinica FcεRI-dipendente

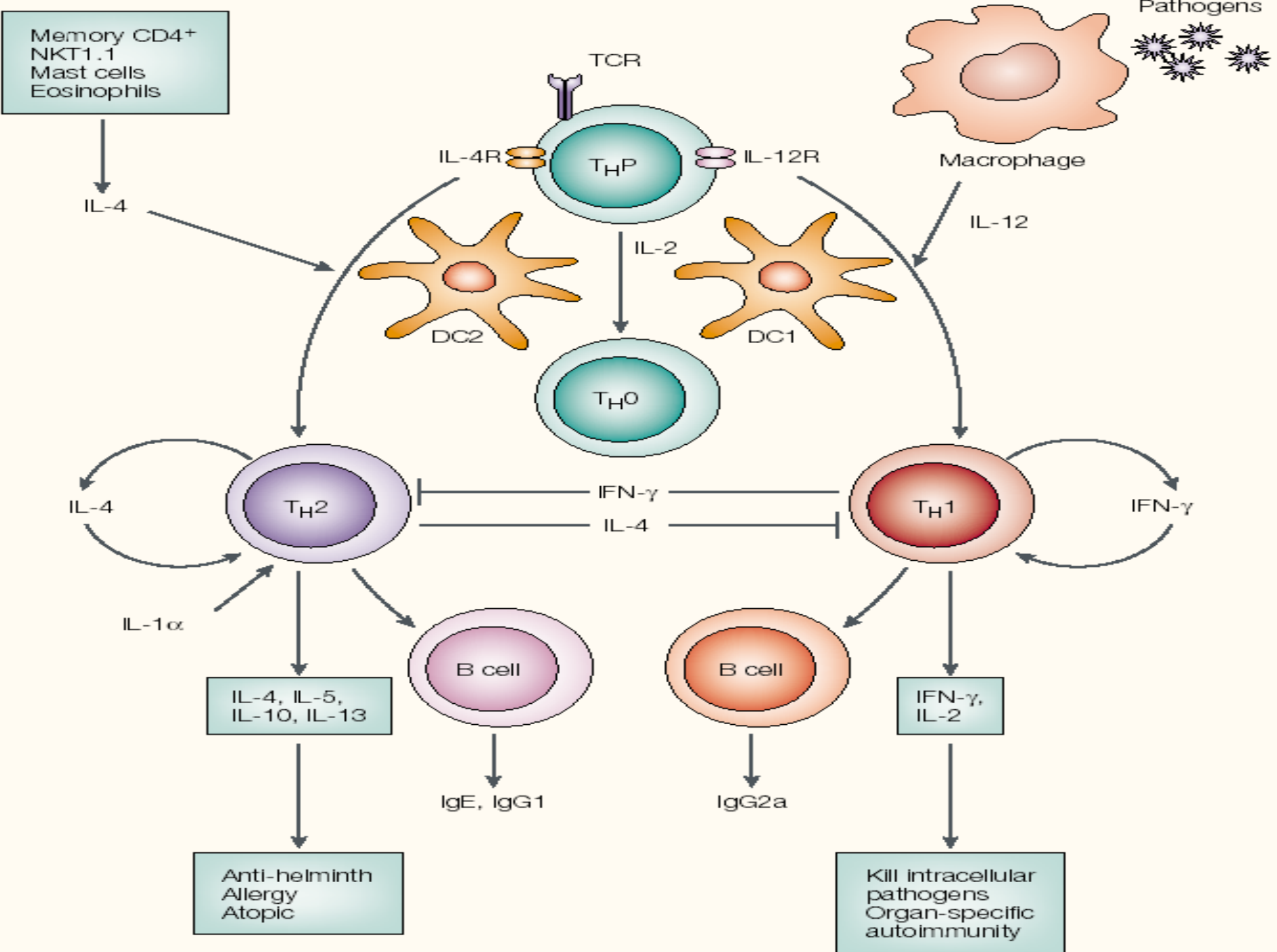






T-cell differentiation involves instructive differentiation as well as selective expansion of differentiated cells. The cytokines critical for the differentiation of each lineage instruct activated CD4 T cells to express their master transcription factors, T-bet for Th1, GATA-3 for Th2 and ROR γ t for Th17, as well as other lineage specific factors, IL-12R for Th1, Gfi-1 for Th2 and IL-23R for Th17. In many instances, only a portion of cells expresses the indicated transcription factors and adopts the differentiated phenotype. Such differentiated cells express the factors that determine responsiveness to particular cytokines, IL-12 for Th1, IL-2 for Th2 and IL-23 for Th17 cells, thus leading to selective expansion of those differentiated cells.





Memory CD4⁺
NKT1.1
Mast cells
Eosinophils

IL-4

TCR

IL-4R

T_{HP}

IL-12R

Macrophage

Pathogens

IL-12

DC2

DC1

IL-2

T_{H0}

T_{H2}

T_{H1}

IFN- γ

IL-4

IL-4

IFN- γ

IL-1 α

B cell

B cell

IgE, IgG1

IgG2a

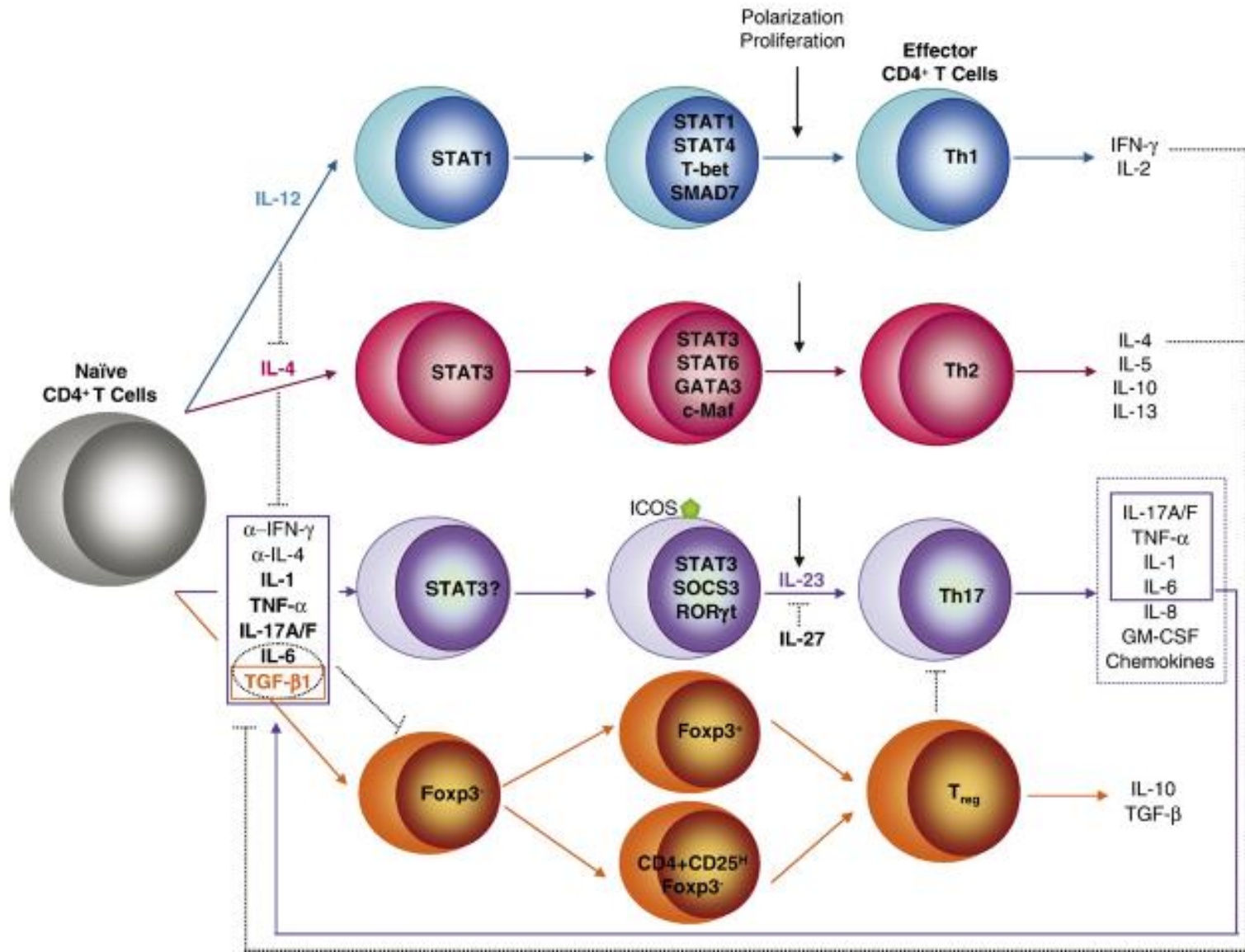
IL-4, IL-5,
IL-10, IL-13

IFN- γ ,
IL-2

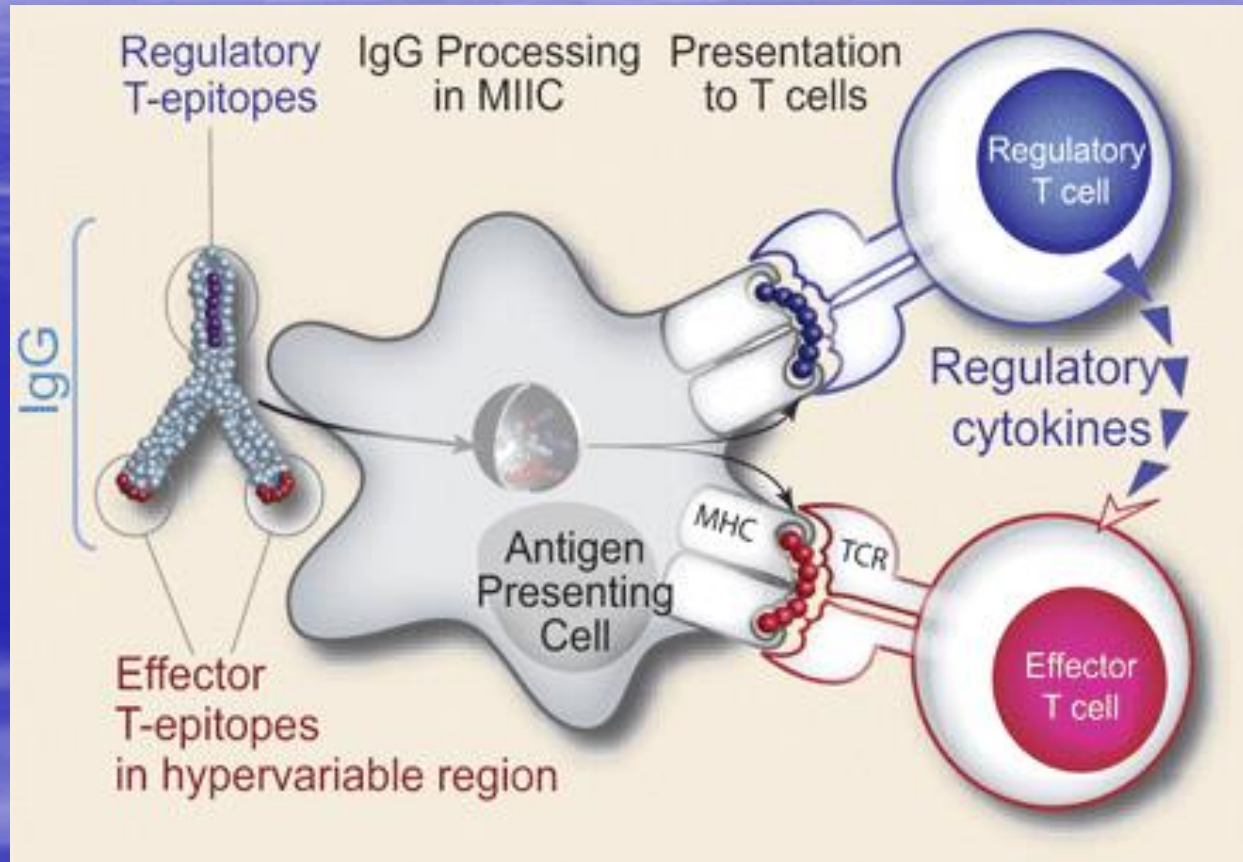
Anti-helminth
Allergy
Atopic

Kill intracellular
pathogens
Organ-specific
autoimmunity

Differenziazione linfociti T CD4+

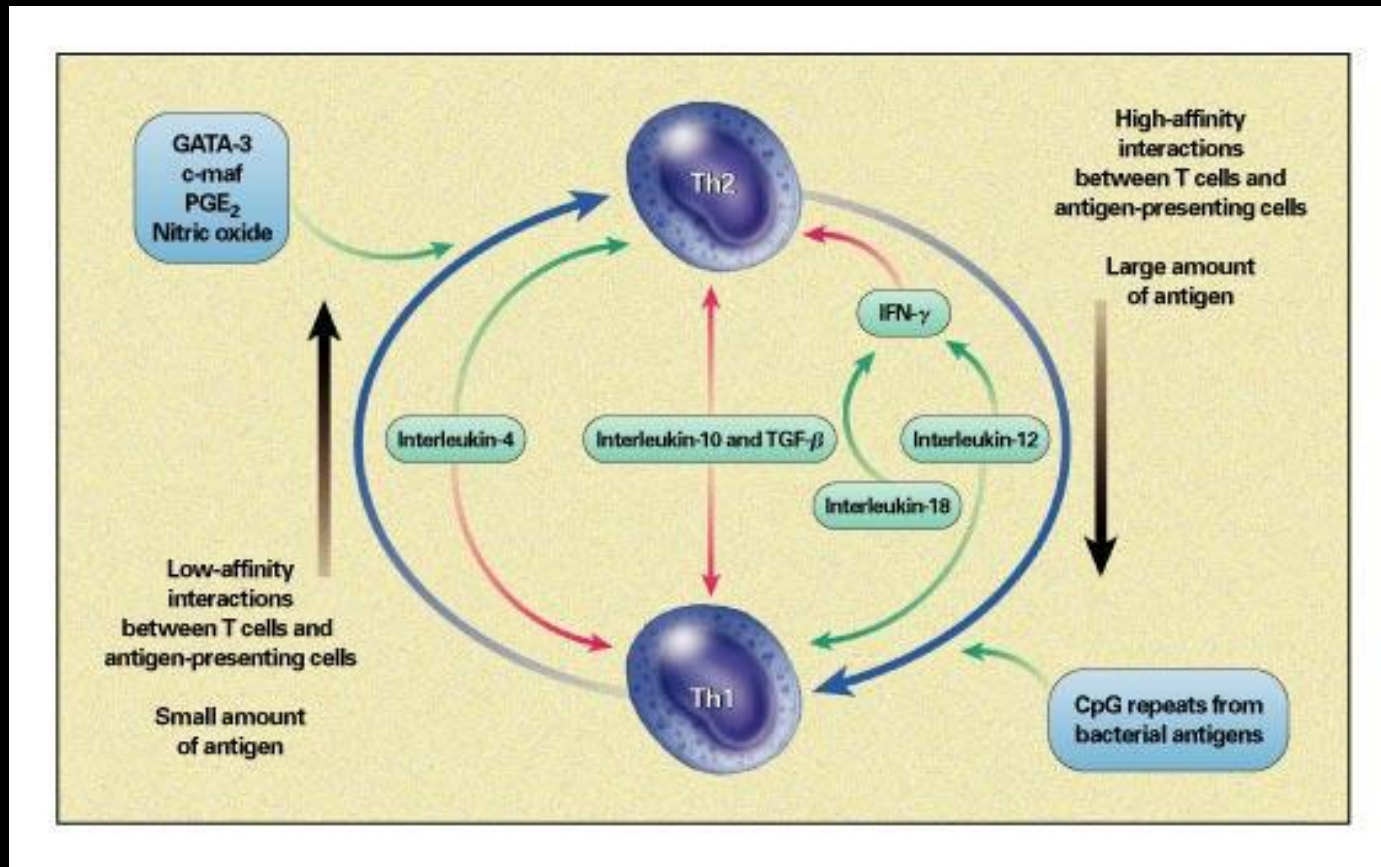


No Caption Found



Caspi, R. R. Blood 2008;112:3003-3004

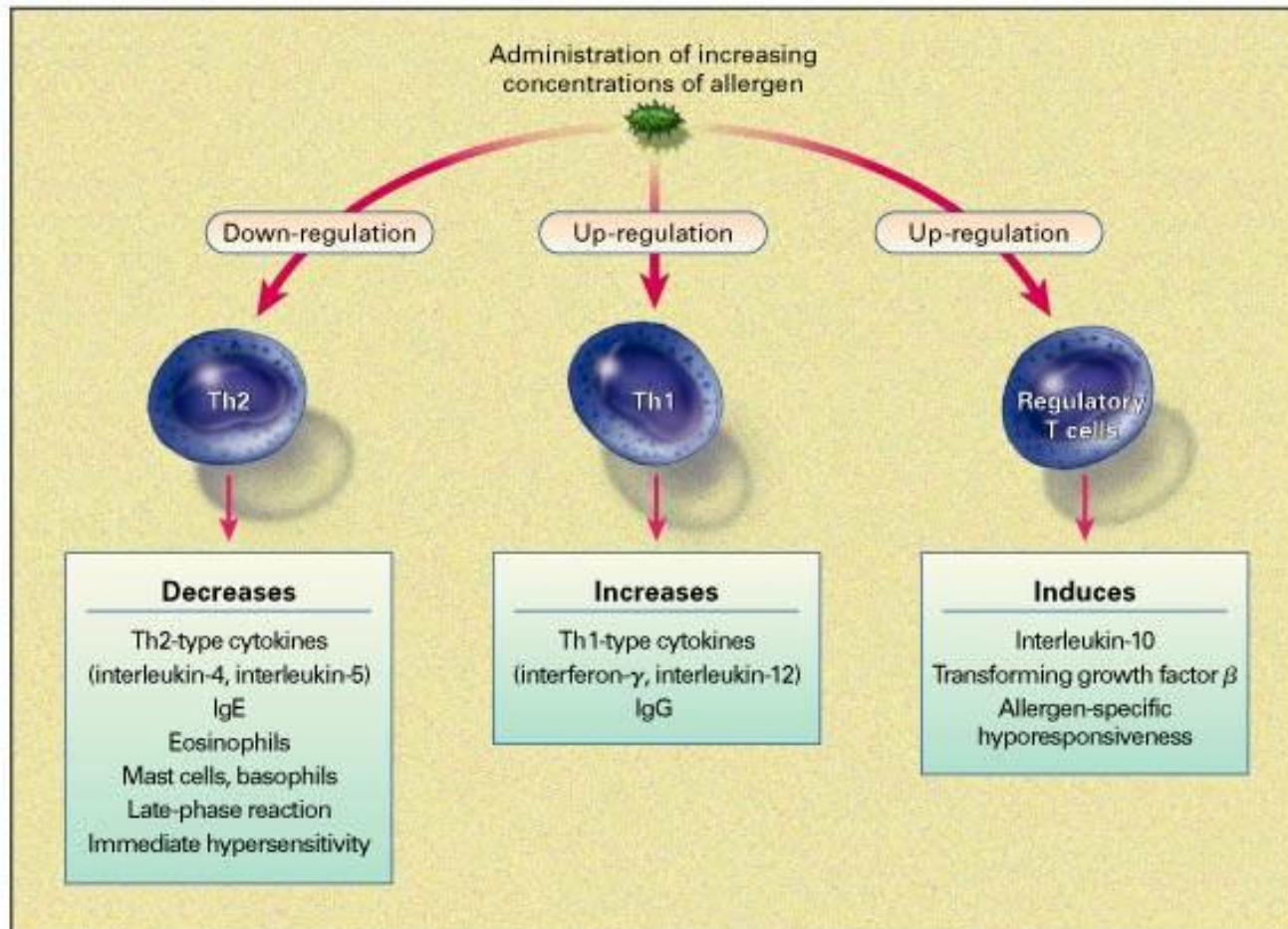
Immunologic and Cellular Factors Regulating the Expression of Th1 and Th2 Cells



Kay A. N Engl J Med 2001;344:30-37



Proposed Mechanisms of Specific Immunotherapy (Hyposensitization or Desensitization)

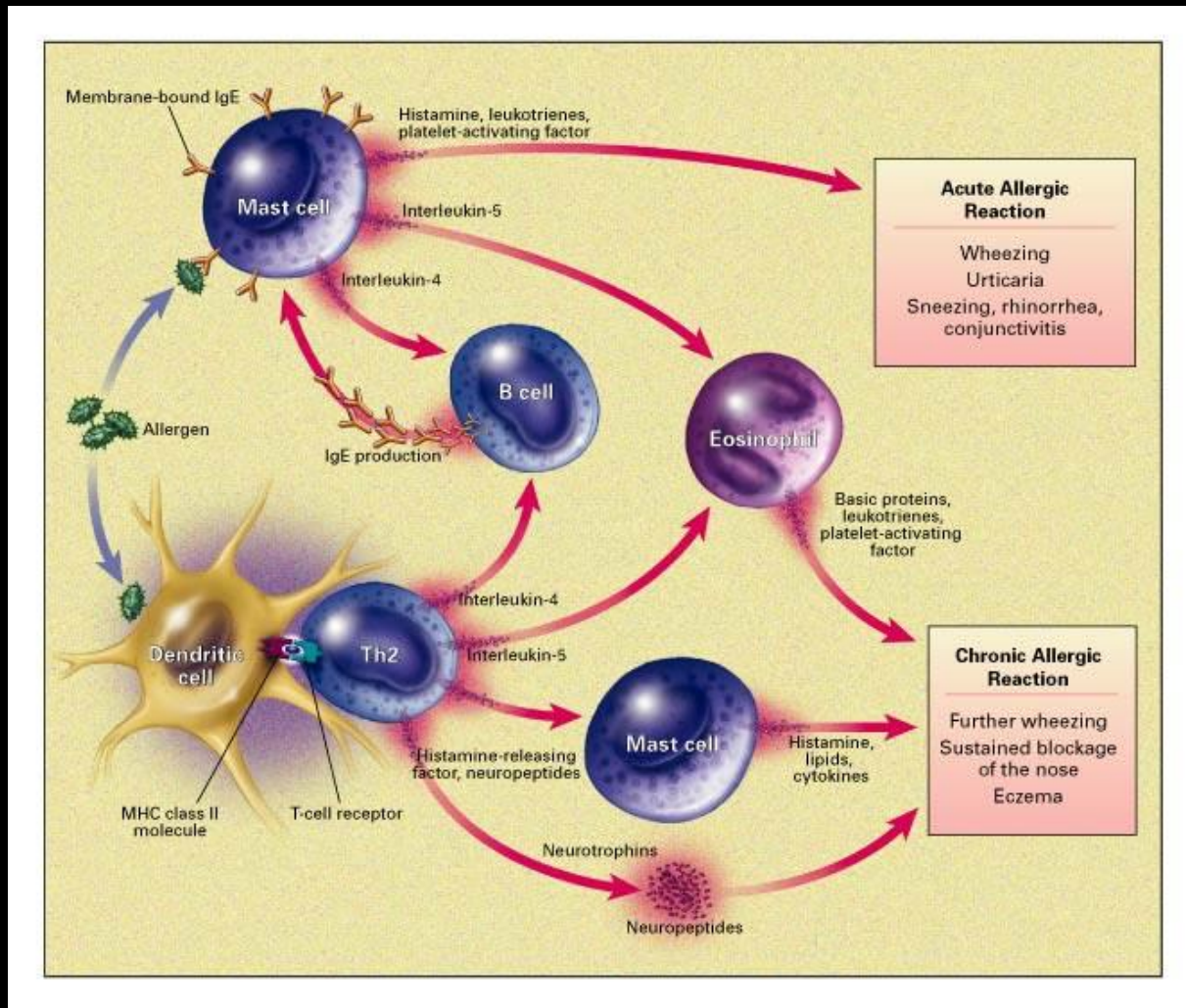


Kay A. N Engl J Med 2001;344:109-113



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Pathways Leading to Acute and Chronic Allergic Reactions

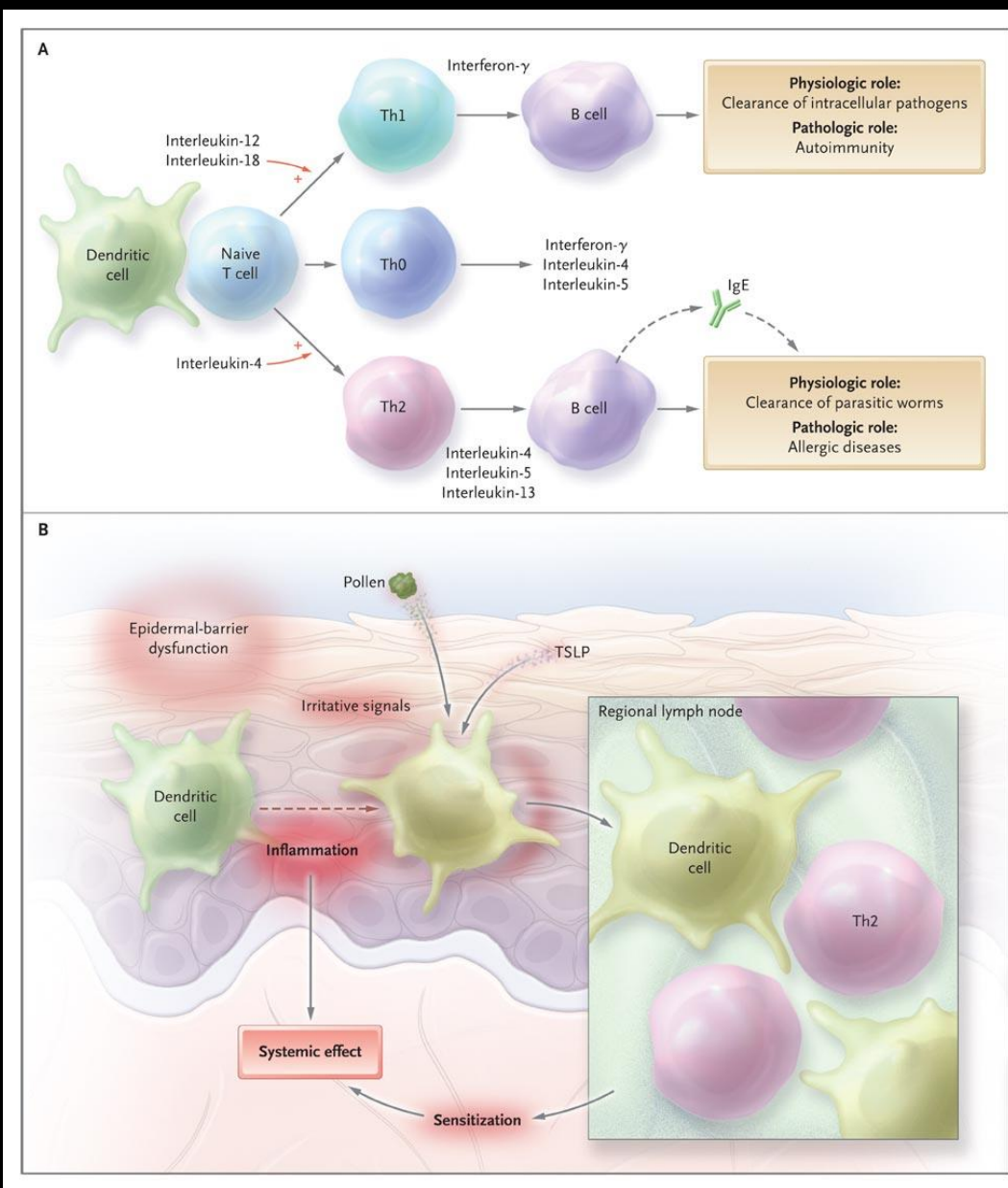


Kay A. N Engl J Med 2001;344:30-37

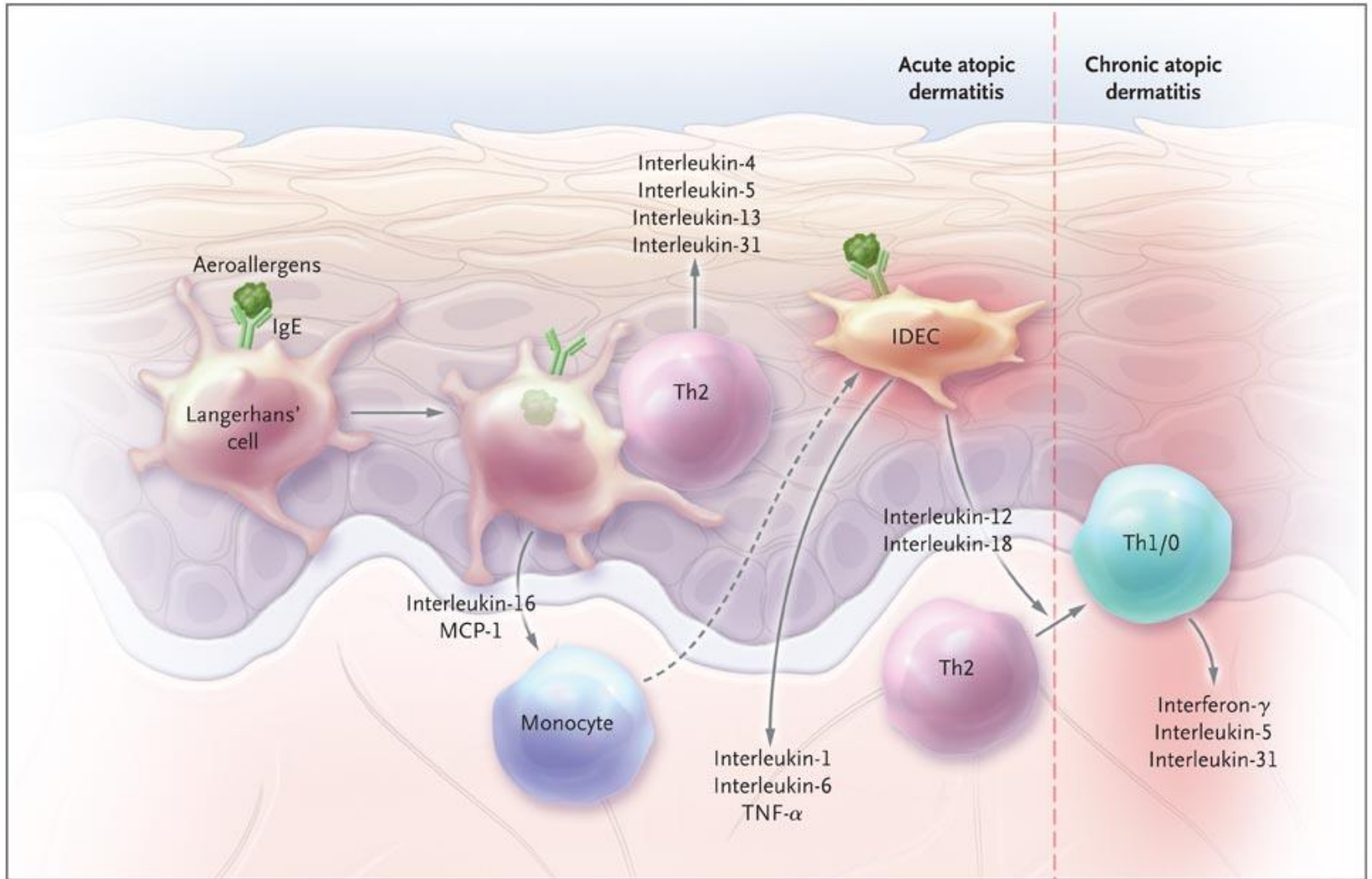


The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

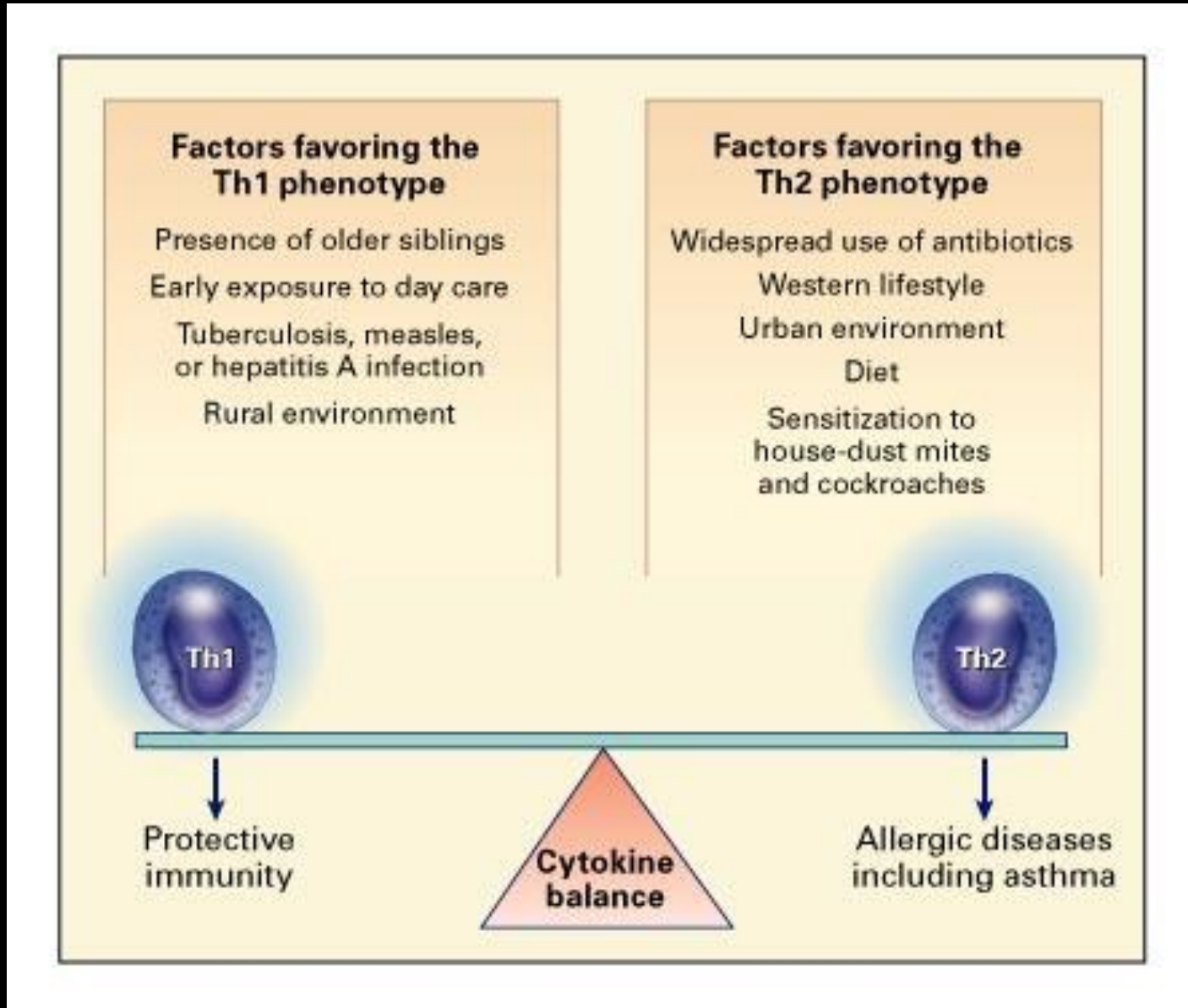
The Th1-Th2 Paradigm and Its Role in Allergy and the Skin as the Site of Initiation for Sensitization



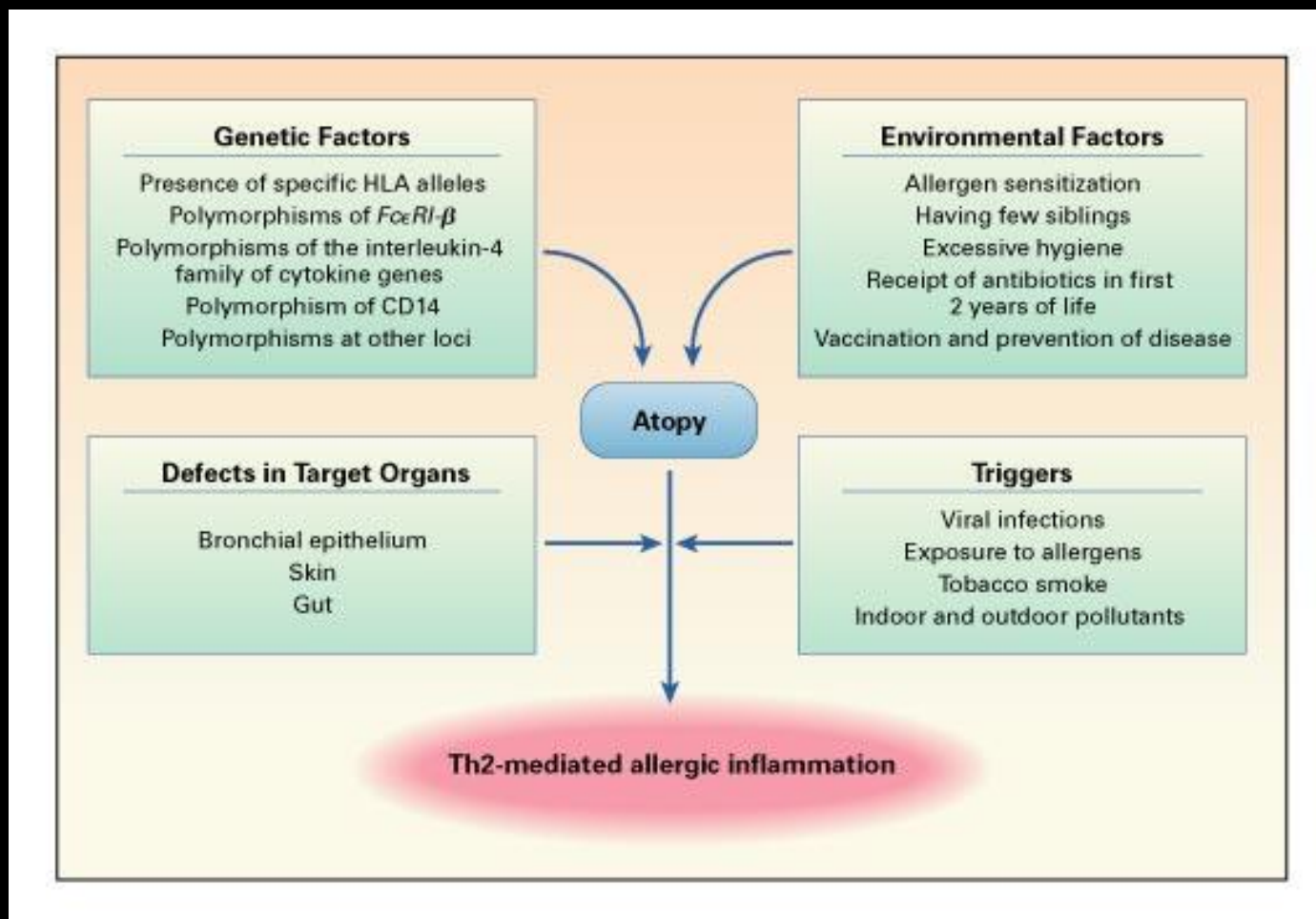
Acute and Chronic Phases of IgE and T-Cell-Mediated Atopic Dermatitis



The Importance of Establishing a Balance between Th1-Type and Th2-Type Cytokine Responses



Factors Influencing the Development of Atopy and Allergic Inflammation Mediated by Th2 Cells (Atopic Allergic Disease)



Kay A. N Engl J Med 2001;344:30-37



I protagonisti della infiammazione allergica



Mediatori preformati (granulo-associati)

- Istamina
- Fattori chemiotattici per neutrofili (NCF-A) ed eosinofili (ECF)
- Idrolasi (β -glicuronidasi, etc.)
- Proteoglicani (eparina, condroitinsolfato, etc.)

Mediatori neoformati (membrano-derivati)

- PAF
- PGD_2 , PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, TXA_2
- Leucotrieni (LTB_4 , LTC_4)

Citochine (IL-4, IL-13, IL-5, IL-8, IL-1 α , IL-3, IL-10, TNF- α , GM-CSF)

ALLERGIE

PATOGENESI MULTIFATTORIALE

- **FATTORI GENETICI**
- **FATTORI AMBIENTALI**
- **FATTORI FAVORENTI E CONCORRENTI**

ALLERGIE

PATOGENESI MULTIFATTORIALE

**-IL SOGGETTO ALLERGICO PRODUCE
PIU' IgE nei confronti degli allergeni**

- disregolazione proliferazione linfociti

- alterazione apoptosi linfociti e Pc

Le reazioni IgE-mediate non sono nate per nuocere, costituiscono un'importante meccanismo di difesa nei confronti di elminti e protozoi

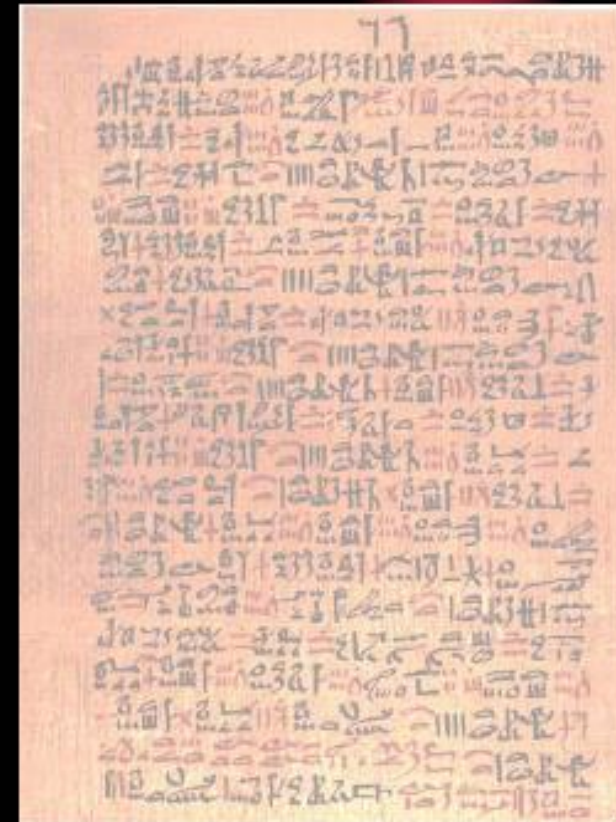
L' ALLERGIA costituisce l'aspetto patologico, che si traduce in un danno con quadri clinici diversi secondo gli organi interessati

- ✓ **SHOCK ALLERGICO**
- ✓ **RINO-CONGIUNTIVITE**
- ✓ **ASMA**
- ✓ **ORTICARIA**
- ✓ **ALLERGIE INTESTINALI**
- ✓ **ALTRI**

Allergie: la nuova epidemia ?



- **Nei paesi industrializzati 5-20 % popolazione**
 - **USA 7 %**
 - **Australia 11- 14 %**
 - **Italia 7-10 %**



*Ebers Papyrus,
rimedi per l'asma*

PREVALENZA DELLE MALATTIE ALLERGICHE

- ❑ Studi clinici condotti in diversi paesi mostrano un costante incremento.
- ❑ Questo incremento riguarda paesi con stile di vita “occidentale”.
- ❑ Vista la variabilità dei sintomi e della età di comparsa è difficile da quantificare.

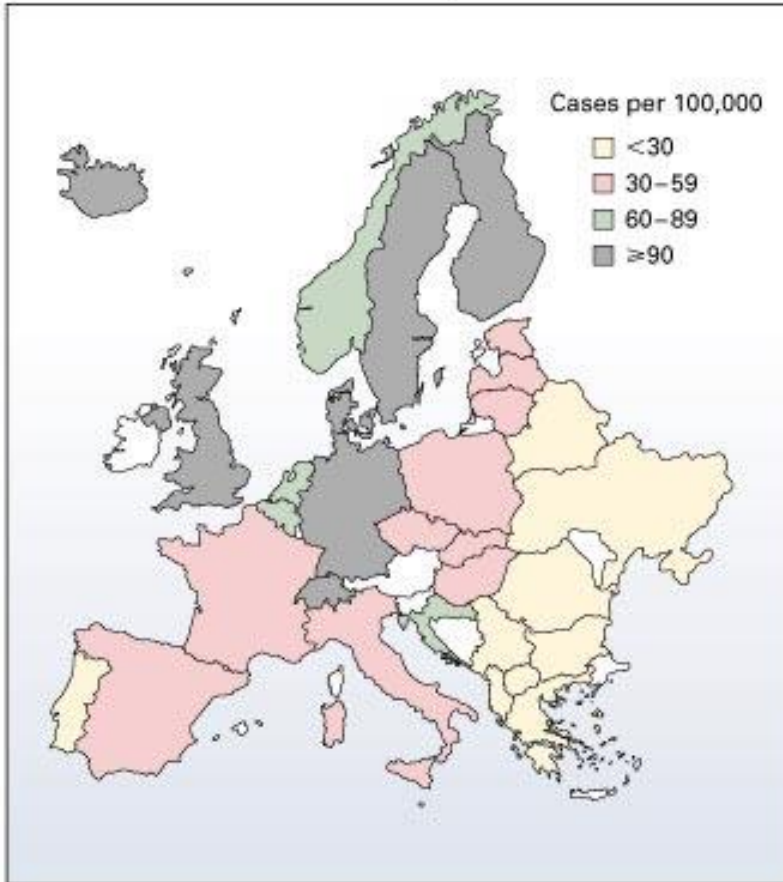
Bambini più sani, per questo sempre più allergici



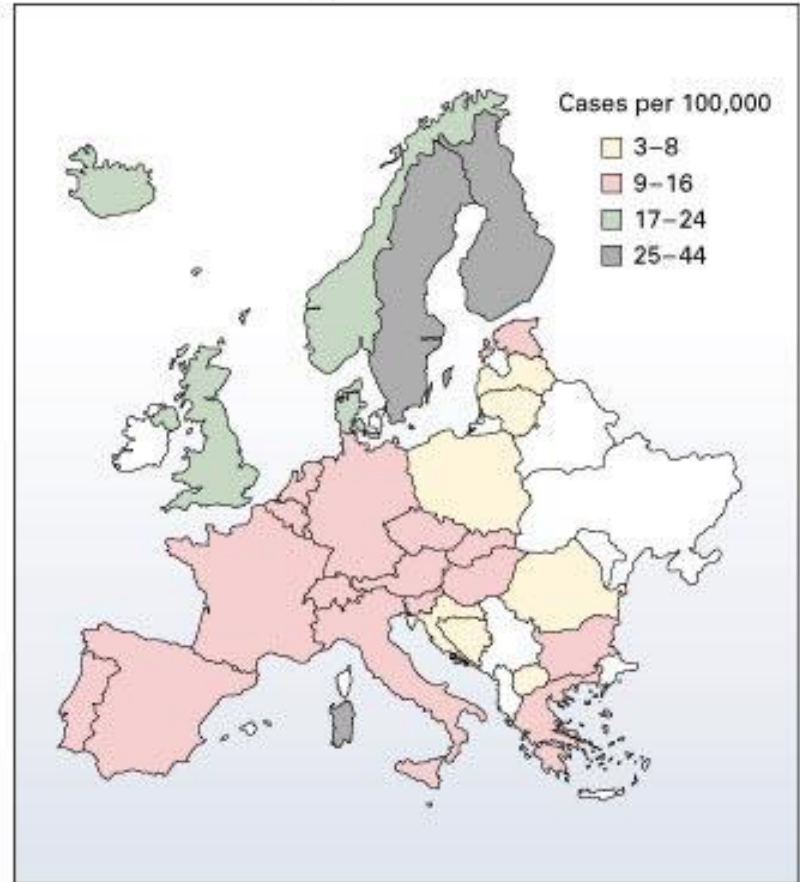
- Allergia malattia, del Benessere.
- Oggi quattro bambini su dieci sono affetti da allergie, la colpa è del nostro stile di vita.
- Case sigillate e riscaldate, vaccini, antibiotici, e una migliore alimentazione.
- In questo modo il sistema immunitario non affetto da problematiche di difesa si rivolge verso le allergie.
- Quindi più sani e più allergici.

The North-South Gradient in the Prevalence of Multiple Sclerosis (Panel A) and the Incidence of Type 1 Diabetes Mellitus (Panel B) in Europe

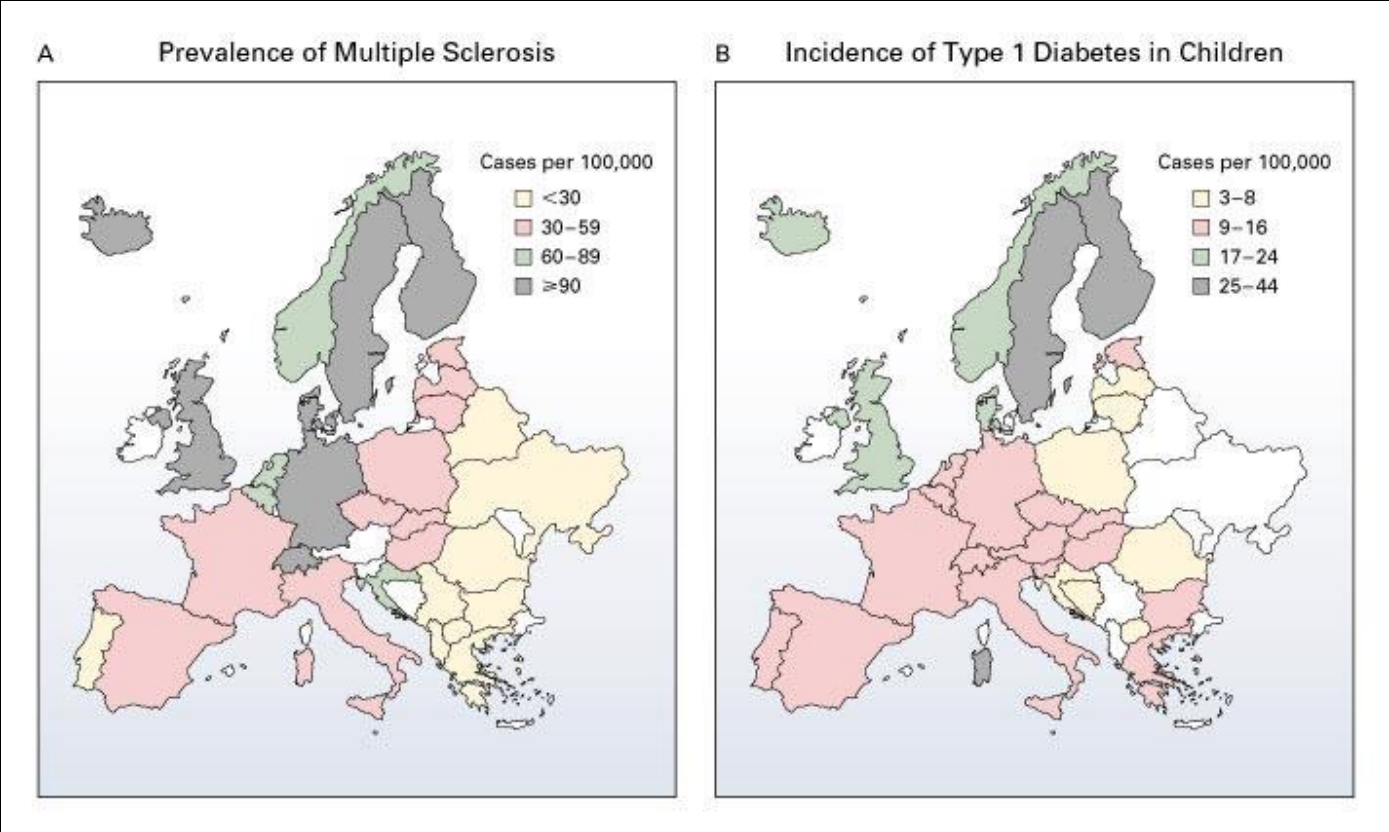
A Prevalence of Multiple Sclerosis



B Incidence of Type 1 Diabetes in Children



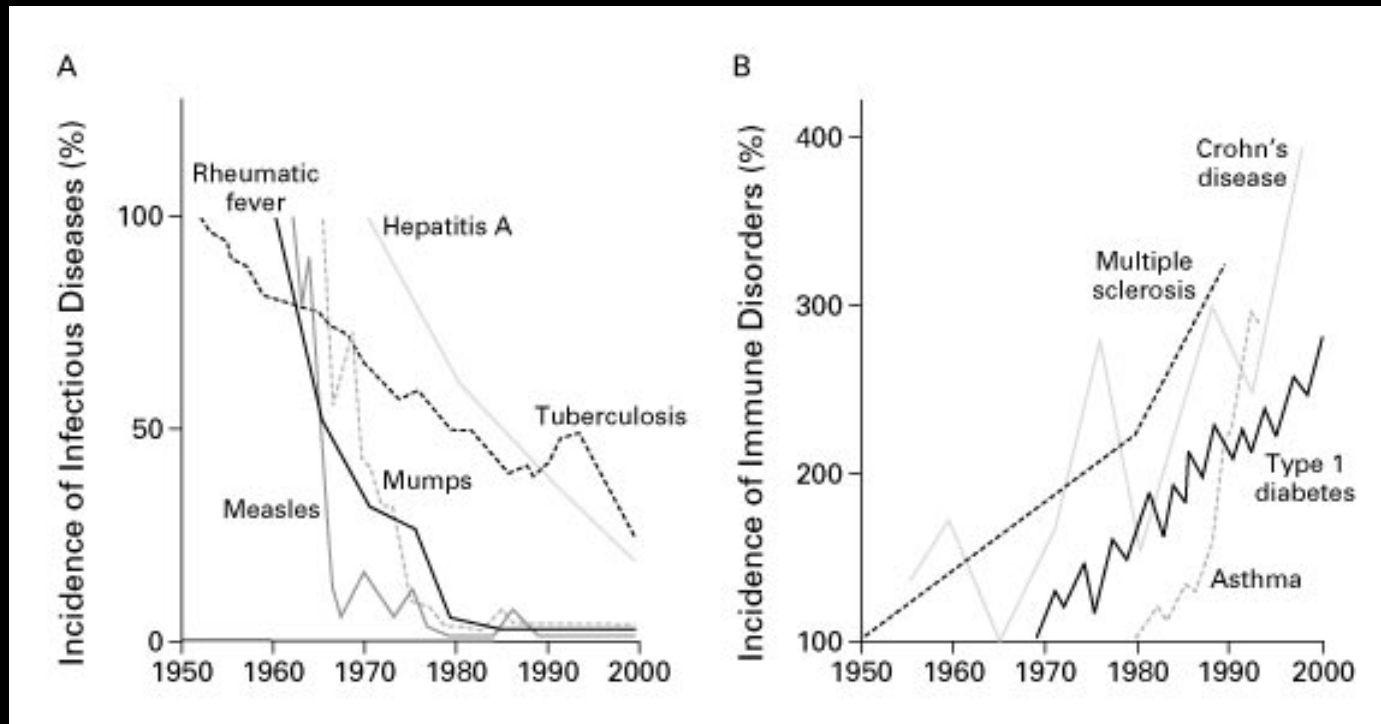
The North-South Gradient in the Prevalence of Multiple Sclerosis (Panel A) and the Incidence of Type 1 Diabetes Mellitus (Panel B) in Europe



Bach J. N Engl J Med 2002;347:911-920



Inverse Relation between the Incidence of Prototypical Infectious Diseases (Panel A) and the Incidence of Immune Disorders (Panel B) from 1950 to 2000



Bach J. N Engl J Med 2002;347:911-920



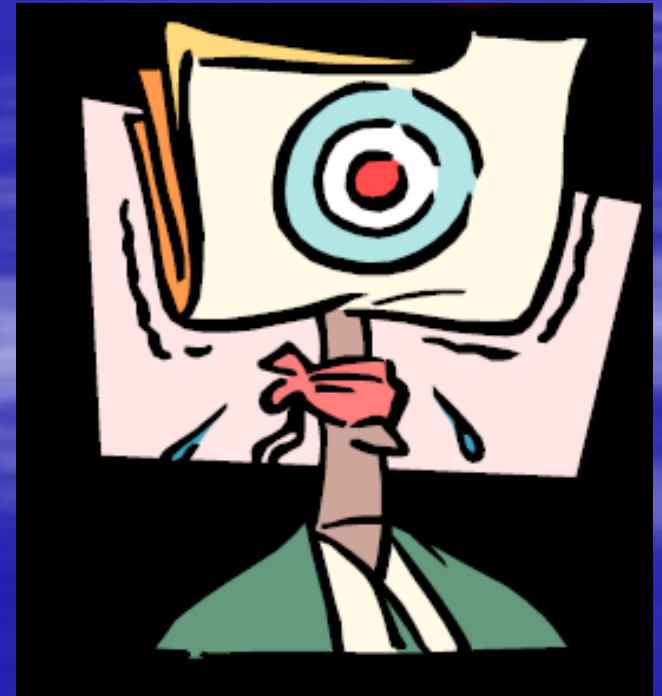
Fino alla prima guerra mondiale, anche nei paesi ricchi, gli uomini vivevano in un ambiente molto “sporco” da un punto di vista microbiologico: basti pensare all’approssimazione dei bagni dei nostri nonni, alla gran quantità di cavalli, asini, galline ed altre bestie nelle strade delle nostre città e dei nostri paesi.

15kV

X3,300


5µm

*Una pacchia per
l'instancabile sistema
immunitario, tutti quei
microbi con cui
combattere....*



Dopo la seconda guerra mondiale, la “grande crisi”: il sistema immunitario rischia la disoccupazione. Antibiotici sempre più potenti, efficacissimi vaccini, condizioni igieniche (bagni, pulizia personale, fogne, ecc) quasi perfette.

Insomma, un sistema immunitario cassaintegrato.

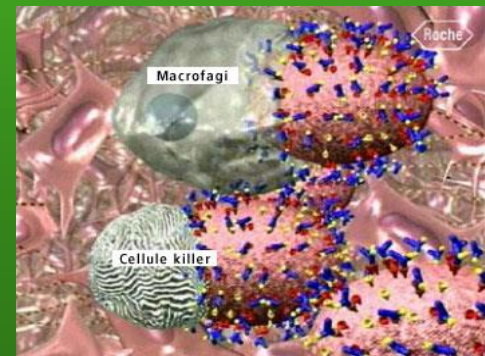
A 3D molecular model of a protein complex, likely a viral capsid, shown in a top-down view. The structure is highly symmetrical and composed of multiple subunits. The subunits are colored in shades of green, yellow, and brown. The overall shape is roughly spherical with a complex, faceted surface. A central region is highlighted in a semi-transparent purple box containing text. A scale bar is located in the bottom left corner.

Ma il sistema, nella sua complessità, è dotato anche di una grande “intelligenza”: lo spettro della disoccupazione lo spinge a cercarsi altri bersagli, diversi da microbi e virus.

10 nm

**Noi le chiamiamo “allergeni”,
quelle sostanze che, innocue per le
persone sane, causano, in quelle con
la predisposizione per le allergie, un
sacco di guai: asma, rinite,
orticaria, dermatiti.**

**Ma per il sistema immunitario sono
“il nemico da battere”**



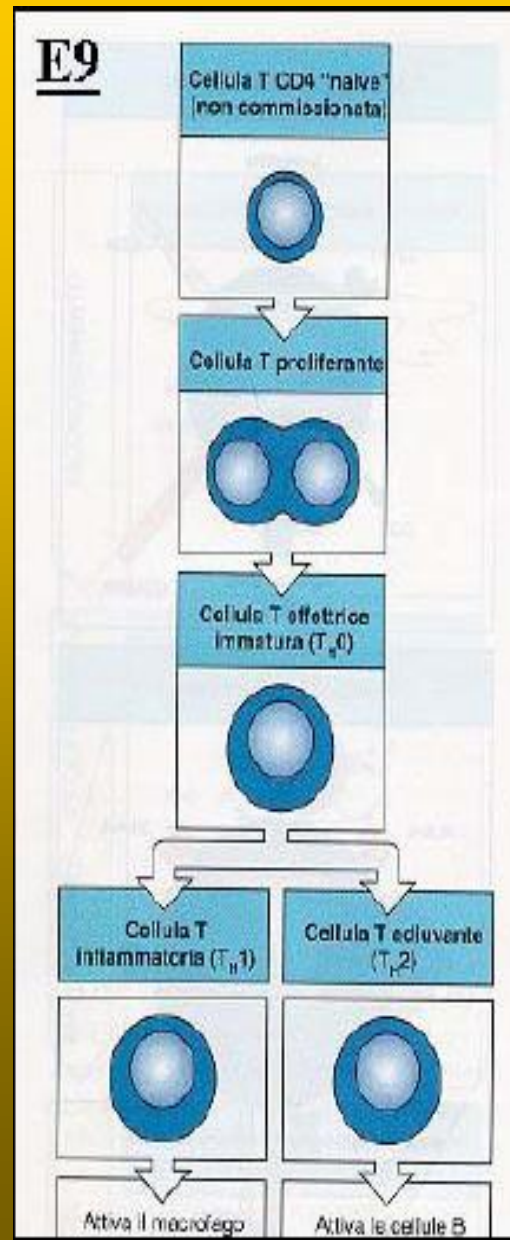
ALLERGIE: i protagonisti

Fattori genetici

- IgE, meccanismi di regolazione
- Allergeni
- Mastociti
- Organi in cui si verificano le reazioni

Il paradigma TH1-TH2

TNF
IFN γ



IL-4
IL-5
IL-13

Th1

- Per spiegare questo strano paradosso, bisogna rifarsi allo sviluppo del sistema immunitario che avviene attraverso due strade. La prima passa attraverso speciali globuli bianchi, i linfociti **Th1**, che vengono attivati soprattutto dal contatto con batteri.

Th2

- La seconda ha per protagonisti i **Th2**, la cui attività può essere stimolata da parassiti, come la tenia o i vermi dei bambini.

Th1-Th2

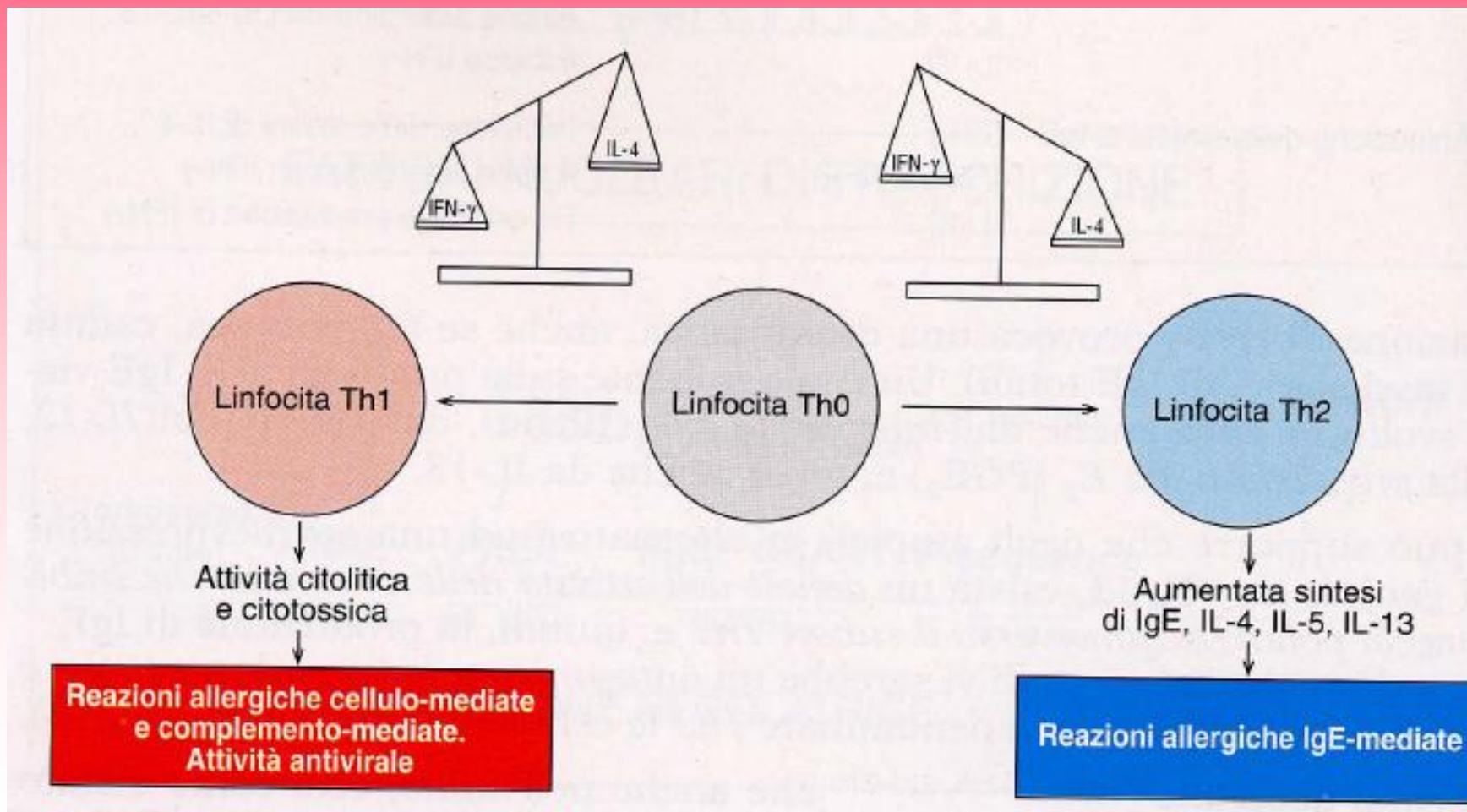
- Il miglior controllo delle malattie infettive pediatriche, verificatosi negli ultimi anni, ha determinato un calo dello stimolo nella produzione di Th1 e cio' ha portato a uno sviluppo eccessivo dei Th2.

- Sarebbe proprio questo squilibrio che, a fronte di una diminuzione delle comuni infezioni dei bambini, determinerebbe un aumento del rischio di allergia, perché il relativo eccesso di **Th2** favorirebbe la produzione di sostanze solubili: le interleuchine -4, -5, -9, -10, -13, che sono responsabili, direttamente o indirettamente delle principali alterazioni fisiopatologiche caratteristiche delle malattie allergiche (produzione delle IgE da parte dei linfociti B e quindi liberazione dei mediatori infiammatori da parte dei mastociti, infiltrazione di cellule eosinofile, ipersecrezione di muco, fenomeni di fibrosi).

- **Un ruolo particolare in questo processo e' svolto dalle cellule dendritiche, presenti in gran numero sulla cute e nelle mucose, dove tra le cellule dell'immunita' naturale sono le piu' importanti sentinelle nei confronti di qualsiasi agente estraneo che turba l'omeostasi dell'organismo.**

- **Esse lo intercettano, lo metabolizzano e ne trasportano i componenti nel linfonodo piu' vicino dove li presentano al linfocita T CD4+ helper vergine, affinche' esso lo riconosca mediante il recettore specifico presente sulla sua superficie e quindi cominci ad attivarsi, cioe' a proliferare e a differenziarsi in una cellula attrezzata a combattere lo stesso agente estraneo, penetrato nell'organismo.**

Il Paradigma TH1-TH2 nelle Allergie



Ma non solo TH2.....

La produzione di IgE viene amplificata

A. dalla IL4 prodotta da NK

B. dai mastociti ed eosinofili attivati

NB: questo significa che la terapia corretta può controllare la iperproduzione di IgE.....



Grazie per la Vostra Attenzione