

Allergie e intolleranze alimentari

Maurizio Romano
Dipartimento di Scienze della Vita
Università di Trieste
Via A. Valerio, 28
Tel: 040-3757316
e-mail: mromano@units.it



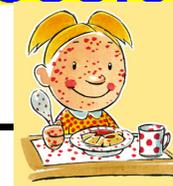
Reazioni avverse agli alimenti



Tossiche

- Tossine da pesci (sgombrotossine)
- Aflatossine (funghi)
- Cianuri (nel nocciolo di alcuni frutti)
- Solanina (patate crude)
- Tossine batteriche (salmonella, shigella, campylobacter ecc.)

NON Tossiche



Allergie Immunomediate

Ig E - mediate

Allergie alimentari

Non Ig E - mediate

- Celiachia
- S. Sistemida da Nickel

Intolleranze NON immumediate

Enzimatiche

Lattosio, Favismo

Farmacologiche

Istamina, Tiramina

Idiopatiche

Additivi

Tipi di reazioni avverse agli alimenti

- **Reazioni allergiche** propriamente dette dovute a meccanismi immunologici e dose-indipendenti (mediate dalle Ig E)
- **Reazioni da intolleranza** da deficit enzimatici (es. deficit di lattasi con intolleranza al latte)
- **Reazioni pseudo-allergiche** dovute a meccanismi extraimmunologici e dose-dipendenti (farmaci e alimenti liberatori di istamina)



Allergie alimentari

- ❖ **Mediata da IgE:** sono mediata da IgE, che scatenano una risposta immunitaria e infiammatoria nell'organismo in risposta all'assunzione di specifici alimenti.
- ❖ **Sintomi rapidi:** I sintomi si manifestano entro pochi minuti dall'assunzione dell'alimento responsabile, con un intervallo che va da 2-3 minuti fino a 30-120 minuti.
- ❖ **Manifestazione in età:** possono manifestarsi già in età pediatrica con una tendenza alla regressione, oppure insorgere in età adulta con una tendenza alla persistenza nel tempo.
- ❖ **Prevalenza:** Le allergie alimentari colpiscono circa il 5% dei bambini al di sotto dei 3 anni e circa il 4% degli adulti, rappresentando una condizione diffusa che richiede attenzione e gestione adeguata.

ELENCO DEI 14 ALLERGENI ALIMENTARI

<p>ARACHIDI E DERIVATI</p> <p>Snack confezionati, creme e condimenti in cui vi sia anche in piccole dosi</p> 	<p>CROSTACEI</p> <p>Marini e d'Acqua Dolce: gamberi, scampi, aragoste, granchi, e simili</p> 
<p>FRUTTA A GUSCIO</p> <p>Mandorle, nocciolo, noci comuni, noci di acagiù, noci pecan, anacardi e pistacchi</p> 	<p>GLUTINE</p> <p>Cereali: grano, segale, orzo, avena, farro, kamut, inclusi ibridati derivati</p> 
<p>LATTE E DERIVATI</p> <p>Ogni prodotto in cui viene usato il latte: yogurt, biscotti, torte, gelato e creme varie</p> 	<p>LUPINI</p> <p>Presenti in cibi vegan sottoforma di: arrosti, salamini, farine e similari</p> 
<p>MOLLUSCHI</p> <p>Canestrello, cannolicchio, capasanta, cozza, ostrica, patella, vongola, tellina ecc</p> 	<p>SENAPE</p> <p>Si può trovare nelle salse e nei condimenti, specie nella mostarda</p> 
<p>PESCE</p> <p>Prodotti alimentari in cui è presente il pesce, anche se in piccole percentuali</p> 	<p>SEDANO</p> <p>Sia in pezzi che all'interno di preparati per zuppe, salse e concentrati vegetali</p> 
<p>SESAMO</p> <p>Semi interi usati per il pane, farine anche se lo contengono in minima percentuale</p> 	<p>ANIDRIDE SOLFOROSA E SOLFITI</p> <p>Cibi sott'aceto, sott'olio e in salamoia, marmellate, funghi secchi, conserve ecc</p> 
<p>SOIA</p> <p>Prodotti derivati come: latte di soia, tofu, spaghetti di soia e simili</p> 	<p>UOVA E DERIVATI</p> <p>Uova e prodotti che le contengono come: maionese, emulsionanti, pasta all'uovo</p> 

Alimeta
Consulenza HACCP per le Attività



Woods Eur J Clin Nutr 2001
Sampson J Allergy Clin Immunol 2004
Allen KJ. Immunol Allergy Clin N Am. 2012

Allergie alimentari: domande chiave

- Domande chiave a cui bisogna ancora dare risposta per garantire la sicurezza alimentare sono:
 - ❖ Esiste una dose soglia di scatenamento per l'alimento allergenico o per gli ingredienti da esso derivati?
 - ❖ Esposizione a "basse dosi", all'alimento o alle proteine allergeniche da esso derivate, può provocare una reazione allergica?
 - ❖ Tutti gli ingredienti provenienti da quell'alimento rappresentano un rischio per la vita di individui sensibilizzati?
 - ❖ Ci sono altre fonti nascoste di allergeni?

Dose soglia



Regulatory Toxicology and Pharmacology

Volume 117, November 2020, 104751



Can we define a level of protection for allergic consumers that everyone can accept?

Charlotte B. Madsen ^a  , Myrthe W. van den Dungen ^b, Stella Cochrane ^c, Geert F. Houben ^{d, e}, Rebecca C. Knibb ^f, André C. Knulst ^e, Stefan Ronsmans ^g, Ross A.R. Yarham ^h, Sabine Schnadt ⁱ, Paul J. Turner ^j, Joseph Baumert ^k, Elisa Cavandoli ^l, Chun-Han Chan ^h, Amena Warner ^m, René W.R. Crevel ^{k, n}

Show more 

+ Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104751>

Get rights and content

Under a Creative Commons [license](#)

 Open access

Allergie alimentari: dose soglia

“L’EFSA (European Food Safety Authority) e altre organizzazioni scientifiche (ILSI Europe) stanno valutando i dati riportati in letteratura per arrivare a proporre soluzioni adeguate in merito alla dose minima o sul livello soglia in grado di scatenare una reazione negli individui più sensibili.”

- **Dose soglia:** I livelli "soglia" **non sono definiti** per la maggior parte degli allergeni alimentari. Per alcuni, come **uovo, arachidi e latte possono variare notevolmente da individuo a individuo**, da pochi milligrammi a qualche grammo.
- **Etichettatura:** al momento non è possibile basare sul livello soglia le regole di etichettatura degli alimenti, ad eccezione dell'**anidride solforosa e dei solfiti che hanno un limite di 10 mg/kg o 10 mg/l espressi come SO₂**.
- **Rischio e proteine allergeniche:** rischio associato agli ingredienti derivati da fonti allergeniche dipende dalla quantità di proteine allergeniche presenti nell'ingrediente, dalla natura della proteina e dal livello di utilizzo dell'ingrediente nella preparazione del cibo.

*Soglia di sicurezza degli allergeni. Esse possono essere definite a due livelli, ossia **soglie individuali e soglie per popolazione**.*

- **Soglia individuale:** *quantità massima di allergene che può essere tollerata da un soggetto allergico.*
- **Soglia per popolazione:** *quantità massima di allergene che può essere tollerata da un'intera popolazione (o da un sottogruppo rappresentativo) di soggetti con allergia alimentare.*

Fattori che possono modificare la dose soglia per le allergie alimentari

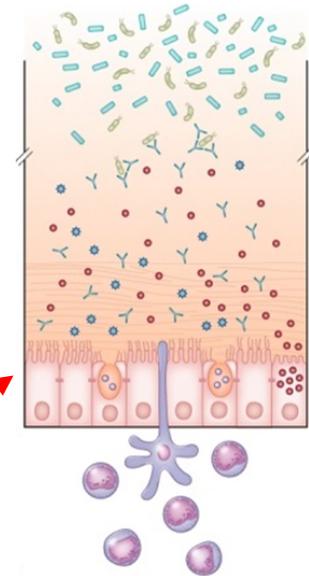
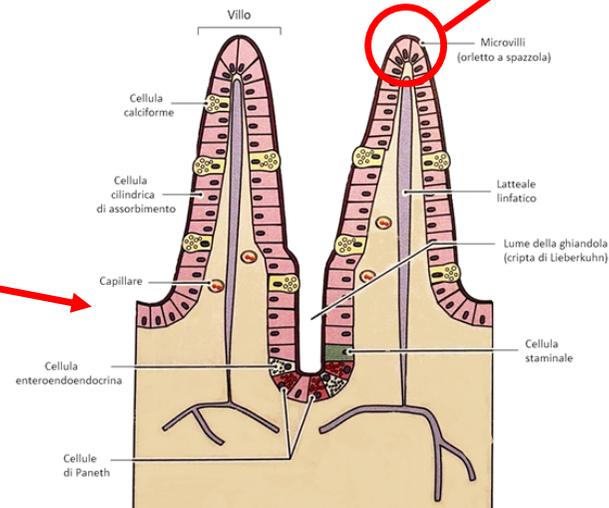
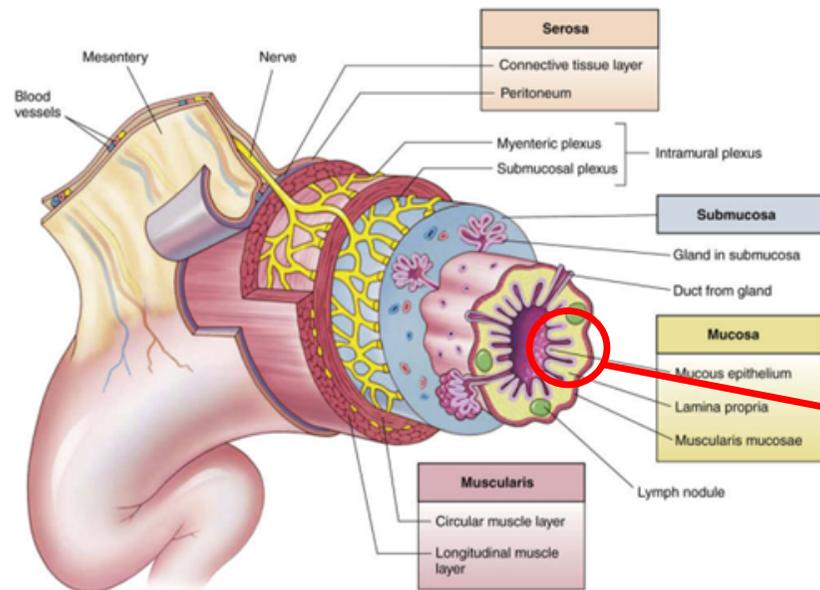
- ❖ Variazione della permeabilità intestinale.
- ❖ Manipolazione degli alimenti che può aumentare l'allergenicità.
- ❖ Presenza di glicoproteine allergeniche in alimenti come latte, uova, pesce, crostacei, arachidi, soia, pomodori, grano e noci.
- ❖ Additivi alimentari (lisozima d'uovo, alfa-amilasi funginea e proteine addensanti).
- ❖ Reazioni non mediate da IgE che possono essere confuse con allergie alimentari.
- ❖ Intolleranze alimentari dovute a farmaci e additivi alimentari.
- ❖ Contaminazioni accidentali di allergeni negli alimenti.

Ruolo delle Variazioni di Permeabilità Intestinale per le Allergie Alimentari

Le variazioni nella permeabilità intestinale possono favorire lo sviluppo di allergie alimentari, evidenziando l'importanza di mantenere l'integrità della barriera intestinale attraverso scelte dietetiche adeguate e il controllo dello stress per prevenire tali problematiche.

- ❖ **Permeabilità Intestinale:** si riferisce all'incapacità dell'intestino di controllare il passaggio di antigeni alimentari e patogeni nel flusso sanguigno. Questo fenomeno può essere causato da diversi fattori come **eccessi alimentari, presenza di tossine negli alimenti e stress prolungato**.
- ❖ **Sintomi:** intestino irritabile, costipazione / diarrea, stanchezza cronica, ansia, e ipotiroidismo.
- ❖ **Prevenzione e Trattamento:** è consigliabile ridurre il consumo di zuccheri raffinati e cibi fermentati, adottare una dieta adatta per ripristinare il microbiota intestinale e assumere fermenti lattici mirati. Inoltre, una dieta basata su vegetali, frutta e cibi integrali può essere efficace per migliorare l'integrità mucosale e ridurre la permeabilità intestinale.
- ❖ **Allergie Alimentari:** sono spesso legate a ipersensibilità verso allergeni presenti in vari alimenti. Il trattamento per le allergie alimentari consiste nell'eliminare dalla dieta gli alimenti che scatenano reazioni avverse.

La barriera intestinale



- Antimicrobial products secreted by Paneth cells
- Antimicrobial goblet cell products
- Bacteria
- Y Secretory IgA secreted by enterocytes (bind to bacteria)

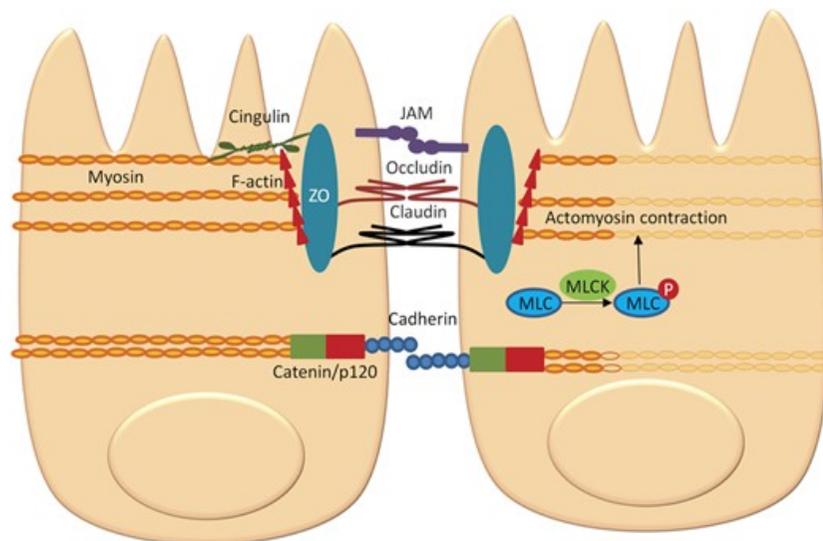
La barriera intestinale

La barriera intestinale è un sistema complesso che regola la permeabilità intestinale attraverso diversi elementi strutturali e cellulari.

- ❖ **Strato di Muco:** il primo livello di difesa per l'epitelio intestinale è costituito dallo strato di muco, che forma un **gel protettivo che riveste la mucosa, proteggendola dall'acidità e dai batteri intestinali.**
- ❖ **Parete Intestinale:** attraverso i ripiegamenti della parete intestinale come le pliche circolari, i villi e i microvilli, si ottiene una vasta superficie che favorisce l'assorbimento dei nutrienti.
- ❖ **Epitelio Intestinale:** ricopre i villi, è monostratificato e composto da diverse cellule specializzate
 - Enterociti
 - Cellule caliciformi mucipare
 - Cellule di Paneth
 - Cellule enteroendocrine
 - Cellule M
 - Cellule a ciuffo
- ❖ **Componenti della Barriera Intestinale:** è un **ecosistema complesso** che include non solo le cellule della parete intestinale, ma anche il **microbiota intestinale, enzimi digestivi, ormoni, neurotrasmettitori e il sistema vascolare intestinale.**
- ❖ **Ruolo Protettivo:** svolge funzioni cruciali come la digestione e l'assorbimento dei nutrienti, la regolazione del metabolismo, la funzione di barriera e la regolazione immunitaria.

Giunzioni Intercellulari nella Regolazione della Permeabilità Intestinale

- ❖ Le **giunzioni serrate (tight junctions, TJ)** sono fondamentali nella regolazione della permeabilità intestinale, controllando il passaggio di sostanze tra le cellule epiteliali.
- ❖ Con le **giunzioni aderenti** (adherens junctions, AJ) e le **giunzioni comunicanti** contribuiscono a mantenere l'integrità della barriera intestinale e a regolare la permeabilità paracellulare.
- ❖ **Alterazioni nelle giunzioni intercellulari**, in particolare nelle **giunzioni serrate**, possono portare a una **maggiore permeabilità intestinale** e favorire condizioni come la sindrome dell'intestino permeabile.



- **Giunzioni strette o occludenti**
(tight junctions; zonulae occludens)
- **Giunzioni ancoranti o aderenti**
(anchoring junctions; zonulae adherentes)
- **Giunzioni comunicanti**
(gap junctions; o maculae communicantes)

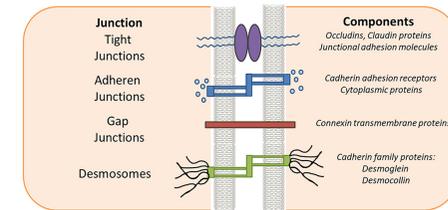
❖ **Condizioni normali:** le cellule epiteliali sono connesse da due principali tipi di giunzioni intercellulari: **le giunzioni serrate (tight junctions, TJ) e le giunzioni aderenti (adherens junctions, AJ)**, che regolano la permeabilità paracellulare attraverso gli spazi intercellulari.

❖ **TJ e le AJ sono ben definite e distribuite nelle barriere epiteliali:** le **TJ si trovano nella parte apicale**, mentre le **AJ sono localizzate nella parte basolaterale sotto le TJ**, entrambe connesse al citoscheletro di actina.

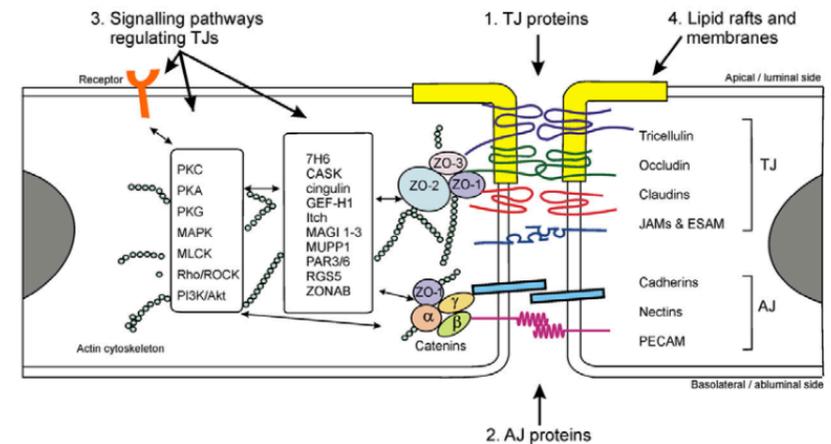
❖ Queste giunzioni sono composte da proteine come **zonuline, claudine, occludina**, che formano canali per la diffusione selettiva di liquidi e nutrienti.

❖ Una **barriera epiteliale danneggiata perde la sua selettività**, consentendo l'ingresso di patogeni, proteine e metaboliti di scarto, aumentando i livelli d'infiammazione nell'organismo.

❖ Questo sistema complesso di giunzioni intercellulari svolge un ruolo cruciale nel mantenimento dell'integrità della barriera intestinale e nella regolazione della permeabilità, influenzando direttamente la salute dell'organismo.



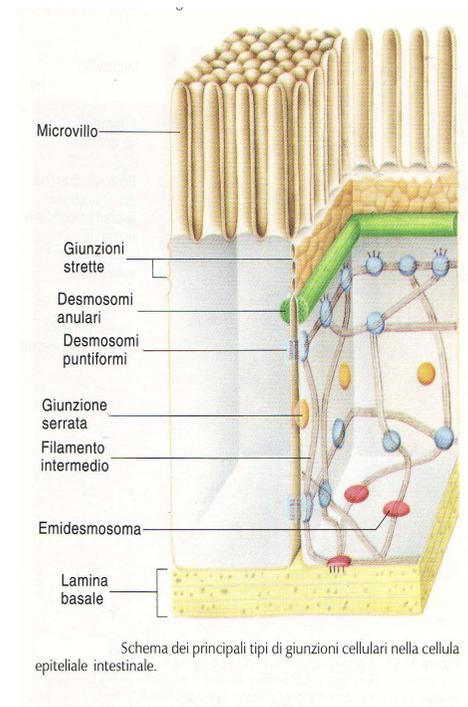
Front. Physiol., 23 January 2019 | <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01942>



Giunzioni cellulari

Proteine coinvolte nella regolazione della permeabilità delle TJ intestinali

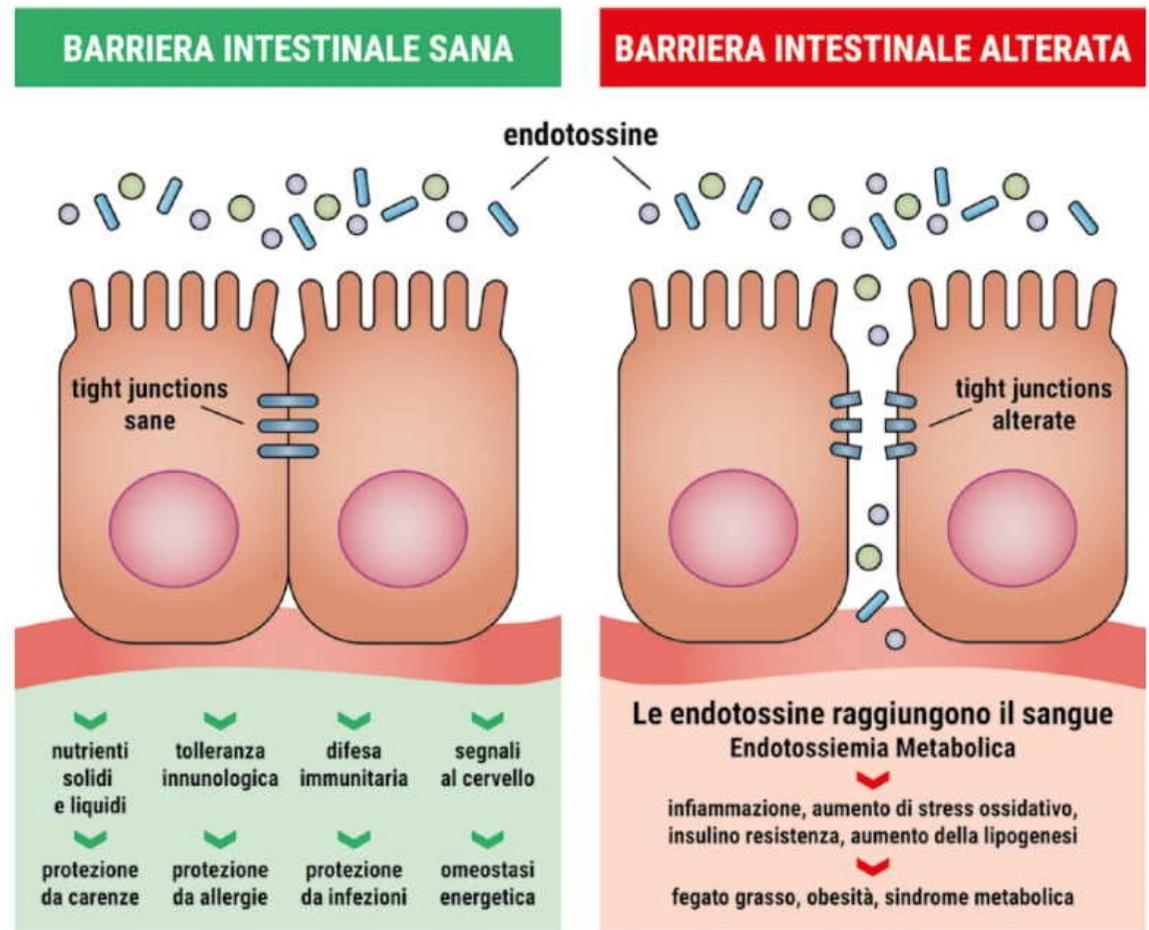
- ❖ **Occludine**: proteine transmembrana che interagiscono con altre proteine della giunzione serrata per stabilizzare la barriera epiteliale.
- ❖ **Claudine**: famiglia di proteine transmembrana che formano complessi con l'occludina e con altre claudine per regolare la permeabilità della giunzione serrata.
- ❖ **Proteine ZO** (zonula occludens): localizzate nella parte interna della membrana e formano un ponte tra le proteine transmembrana come l'occludina e le claudine ed il citoscheletro della cellula.
- ❖ **Proteine di ancoraggio alla cingulina** (**JAM**, junctional adhesion molecules): sono coinvolte nella formazione e nel mantenimento della giunzione serrata e regolano la permeabilità attraverso interazioni con altre proteine della giunzione serrata.
- ❖ **Proteine del citoscheletro**: l'actina e la miosina svolgono un ruolo importante nella regolazione della permeabilità della giunzione serrata.
- ❖ **Proteine regolatrici della chinasi**: proteina chinasi C (PKC) e proteina chinasi A (PKA), sono coinvolte nella regolazione della permeabilità della giunzione serrata attraverso la fosforilazione e la modulazione delle proteine strutturali della giunzione serrata.



Ruolo della Zonulina-1 nelle Giunzioni Serrate e nella Permeabilità Intestinale

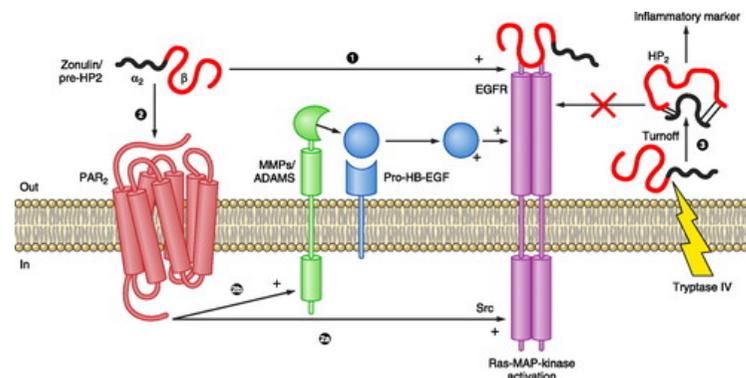
- ❖ **Zonulina**: proteina prodotta dalla mucosa intestinale danneggiata che regola le giunzioni strette degli enterociti, influenzando la permeabilità intestinale.
- ❖ **Zonulina-1: indicatore della permeabilità intestinale** e dei processi infiammatori correlati.

- ❖ **Modula in modo reversibile** le giunzioni che costituiscono la barriera intestinale, svolgendo un ruolo cruciale nella regolazione della permeabilità dello strato epiteliale dell'intestino tenue.
- ❖ **Agisce dilatando gli interstizi tra le cellule intestinali**, regolando così la permeabilità intestinale e influenzando la comparsa di patologie come la celiachia, il morbo di Crohn e la sindrome dell'intestino irritabile.



Ruolo della Zonulina-1 nelle Giunzioni Serrate e nella Permeabilità Intestinale

- ❖ **Zonulina (ZO-1)**: proteina associata alle giunzioni strette intestinali che, in condizioni fisiologiche, lega le proteine delle giunzioni strette (occludina, claudine) stabilizzandole e mantenendo l'integrità della barriera intestinale.
- ❖ **Trigger ambientali (disbiosi intestinali, glutine, lattice e stress) => attivano => recettori toll-like (TLR)** presenti sulle cellule epiteliali intestinali.
- ❖ L'attivazione dei recettori TLR può innescare la cascata di segnalazione che porta all'**attivazione della proteina chinasi C (PKC)**.
- ❖ La **PKC** fosforila la zonulina (**ZO-1**), provocando il suo distacco dalla Tight junction (TJ).
- ❖ La zonulina rilasciata attiva due recettori di superficie, **PAR2 (Protease-Activated Receptor 2)** ed il recettore per l'EGF (**EGFR**), innescando una cascata di trasduzione del segnale che porta all'attivazione della **proteina chinasi A (PKA)**.
- ❖ L'attivazione di PKA porta alla **fosforilazione di proteine delle giunzioni strette come occludina e claudine => distacco di occludina e claudine => apertura delle TJ intestinali => aumenta lo spazio intercellulare e di conseguenza la permeabilità paracellulare intestinale.**
- ❖ L'aumento della permeabilità intestinale permette il passaggio di molecole più grandi attraverso la barriera intestinale, contribuendo a processi patologici come malattie autoimmuni, allergie alimentari e infiammazione intestinale.





Proteasi "alimentari" & permeabilità intestinale

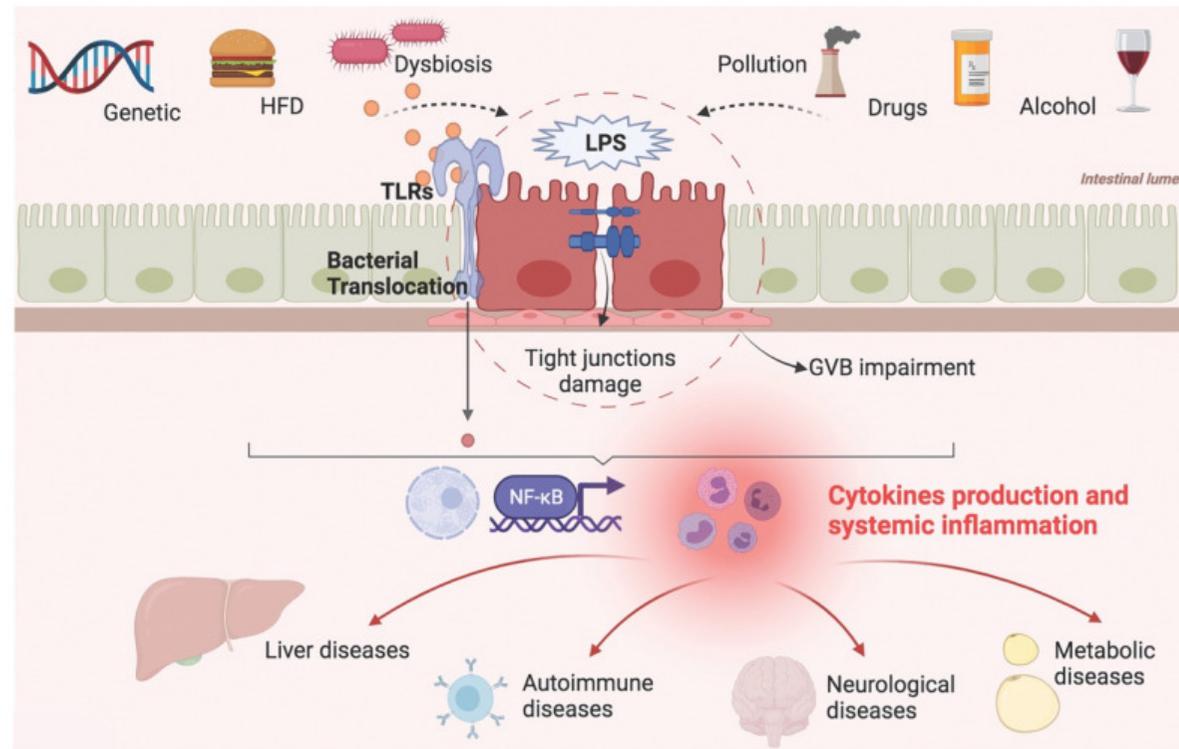
Legame consolidato tra gli allergeni "alimentari" e la degradazione della barriera epiteliale.



- ❖ Nel processo di digestione, le particelle alimentari vengono decomposte da proteasi pancreatiche ed intestinali in tripeptidi, dipeptidi e singoli amminoacidi.
- ❖ Quando la funzione di barriera intestinale non è compromessa, viene indotta una **tolleranza orale** contro questi peptidi solubili che possono attraversare l'epitelio in modo selettivo e regolato.
- ❖ **In individui possibilmente geneticamente suscettibili**, proteine parzialmente o non digerite possono comunque raggiungere la mucosa dove provocano un segnale infiammatorio invece di tolleranza.
- ❖ Evidenza che due proteasi possano influenzare direttamente la barriera intestinale:
 - **Cistein proteasi dell'actinidina (Act d1)** del **kiwi** può indurre una perdita di funzione della barriera intestinale "attaccando" le proteine della giunzione stretta, occludina e ZO-1.
 - **Cistein proteasi Der p1**, presente nelle **feci** dell'acaro **Dermatophagoides pteronyssinus**, può "attaccare" le proteine della giunzione stretta (occludina e ZO-1) nelle **cellule epiteliali polmonari e nella mucosa intestinale**, facilitando la presentazione degli allergeni, scatenando asma ed alterazione delle permeabilità intestinale.
 - Le proteasi possono attivare il recettore PAR2 (Protease-Activated Receptor 2).

Alterazione della barriera intestinale

- ❖ Alterazioni della funzione di barriera permettono il passaggio di elementi luminali nel circolo, determinando il rilascio di citochine pro-infiammatorie.
- ❖ Eccessiva stimolazione del sistema immunitario => patologie intra- + extra-intestinali.



Leaky Gut Syndrome

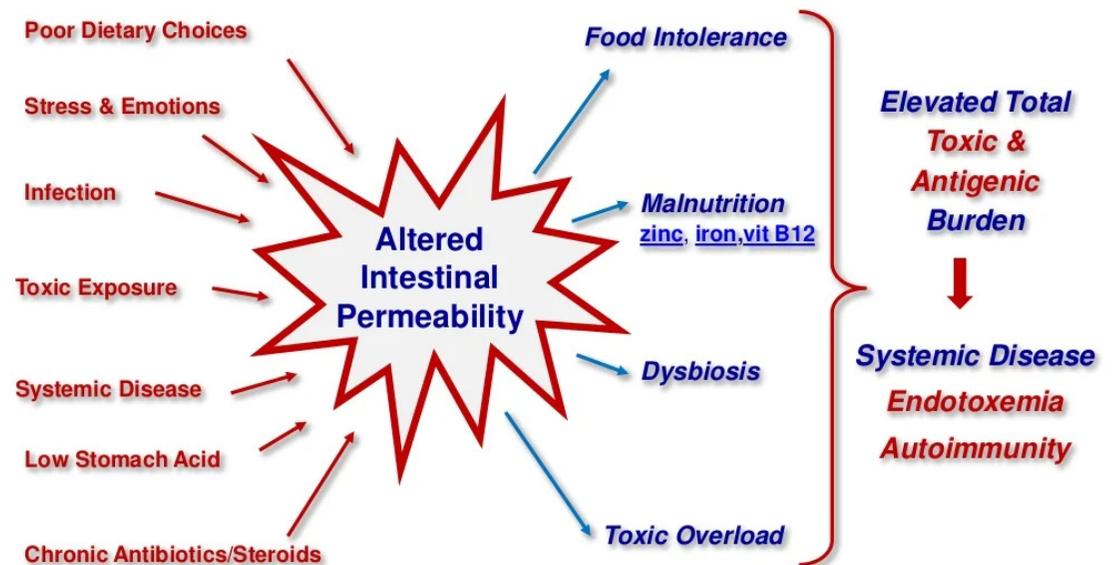
Leaky gut = alterazione della permeabilità intestinale

Che cosa causa l'alterazione nella permeabilità intestinale?

Le principali cause di un'alterazione della funzionalità della barriera intestinale che si accompagna con l'attivazione della zonulina sono:

- ❖ **cambiamento nella composizione del microbiota (disbiosi);**
- ❖ **uso dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS);**
- ❖ **chemio- e radio-terapici;**
- ❖ **alcol;**
- ❖ **stress;**
- ❖ **infiammazione sistemica;**
- ❖ **infezioni.**

↑ Intestinal Permeability Pathophysiology



Malattie infiammatorie
croniche intestinali

Morbo celiaco

Malattie autoimmuni

Malattie metaboliche

Implicazioni cliniche della Leaky Gut
Syndrome

Malattie
cardiovascolari

Cancro

Malattie respiratorie

Malattie del sistema
nervoso

Intolleranze e allergie
alimentari



**ALLERGIE
ALIMENTARI**

**Sintomi e
quadri clinici**

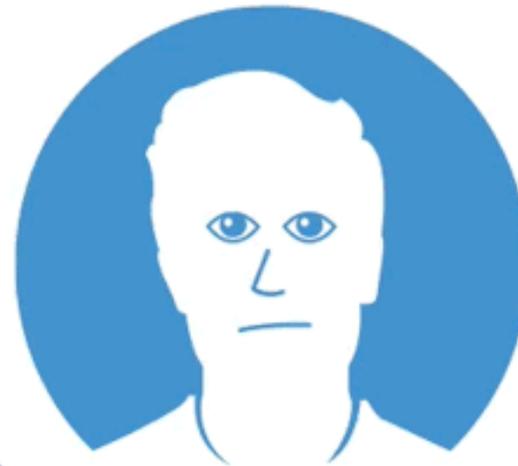
COLD or ALLERGIES?

Aches & Pains?

Runny Nose?

Sneezing?

Cough?



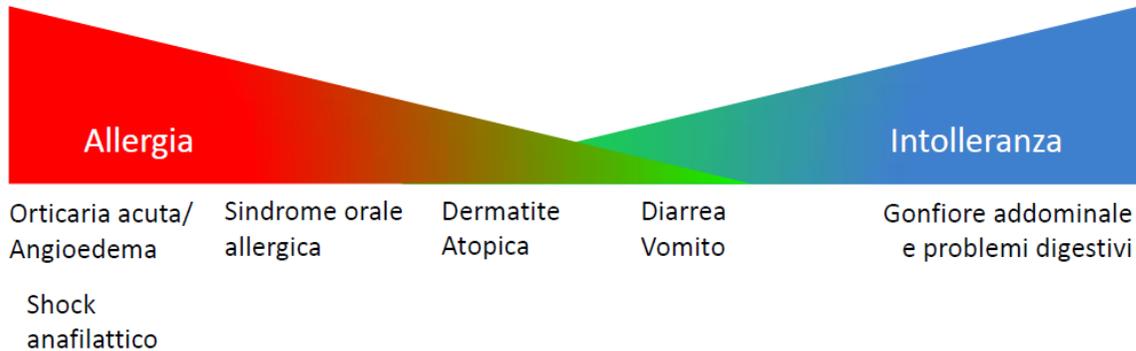
Congestion?

Itchy Eyes?

Sore Throat?

Sintomi e quadri clinici

Conoscere i diversi quadri clinici che ne possono derivare, caratteristici di ogni età, permette di indirizzare il paziente verso il più corretto iter diagnostico.



Quadri clinici più comuni suggestivi di allergia e intolleranza alimentare

- **Ampio spettro di manifestazioni cliniche** (da lievi fino a shock anafilattico)
- **Latenza:** da pochi minuti a poche ore (precocità in relazione alla gravità)
- **SEDI:** Interessamento di più organi e apparati
- Nel bambino associazione più che causalità con dermatite atopica nel bambino
- Gravità dipende da tipo di proteina verso cui il soggetto sviluppa anticorpi IgE:

termo- e gastro- labilità => **reazioni locali e/o lievi**
termo- e gastro- resistenza => **reazioni sistemiche e/o gravi**

Sindrome orale allergica

- Cross-reattività tra pollini e alimenti, causata cioè da allergeni ubiquitari (proteine termo- e gastro-labili) nel mondo vegetale
- Edema, prurito e/o bruciore localizzati al cavo orale, in genere a risoluzione spontanea
- Alimenti più frequentemente in causa: mela, pera, pesca, carota, melone
- La cottura dell'alimento determina l'inattivazione dell'allergene responsabile e consente l'assunzione dell'alimento senza alcuna reazione.



Come nasce un'allergia

- ❖ Ad ogni pasto assumiamo migliaia di particelle diverse:
ognuna è un potenziale **allergene** => nei soggetti **predisposti** => **reazione allergica**
- ❖ **Principali allergeni** => **proteine e glicoproteine**
- ❖ In condizioni fisiologiche, la barriera gastrointestinale impedisce l'assorbimento degli antigeni alimentari grazie a:

azione chimica dei succhi digestivi + azione meccanica della mucosa intestinale
- ❖ **Barriera immunologia** blocca la penetrazione di eventuali sostanze estranee ingerite grazie alla produzione di **IgA specifiche**
- ❖ In condizioni fisiologiche, il **sistema immunitario** impara a riconoscere le varie molecole alimentari come innocue e sviluppa nei loro confronti la **tolleranza**
- ❖ In alcuni soggetti, a causa di un'anomala relazione tra il sistema immunitario intestinale ed alcune sostanze alimentari verso le quali non si è instaurata o si è **interrotta la tolleranza**, si sviluppano **allergie alimentari**

Come nasce un'allergia

- ❖ Affinché l'allergia si sviluppi è necessario che l'organismo si sensibilizzi nei confronti dell'allergene. La sensibilizzazione prevede:
 - ✓ **Primo contatto con l'allergene** (di solito una proteina) che avviene a seguito di assunzione diretta, in quantità anche piccolissima, dell'alimento con produzione di IgE specifiche
 - ✓ **Secondo contatto** con l'allergene induce il suo riconoscimento da parte delle IgE specifiche
 - ✓ **Presenza di mastociti** (cellule tissutali) e **cellule basofile** (del sangue) che, quando sono a contatto con le IgE, rilasciano istamina o altre sostanze come leucotrieni e prostaglandine, provocando i sintomi allergici.

Tipi di allergeni:

1) Allergeni stabili o sequenziali

Allergenicità è legata alla successione degli aminoacidi nel segmento proteico

- Arachidi, merluzzo, β -lattoglobulina del latte, ovoalbumina dell'albume d'uovo: sono resistenti al calore

2) Allergeni labili o conformazionali

Allergenicità è legata alla struttura della proteina

- **Effetto della cottura** sull'allergenicità delle proteine **può variare** a seconda dell'alimento e del tipo di allergia alimentare.
- **Perdita di allergenicità: Frutta, verdura, carni**
- **Acquisto allergenicità: Latte, uova, pesce, crostacei e noci.**

Dal concetto di "allergia ad alimenti" al concetto di "allergia alle proteine allergeniche degli alimenti"

La diagnostica a componenti risolti (CRD) nelle allergie alimentari è un approccio utilizzato per caratterizzare i componenti molecolari di ogni allergene coinvolto in una risposta IgE specifica (sIgE) mediata.

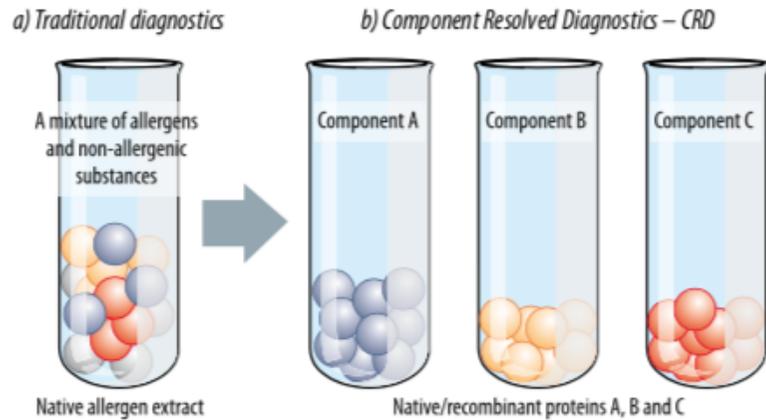
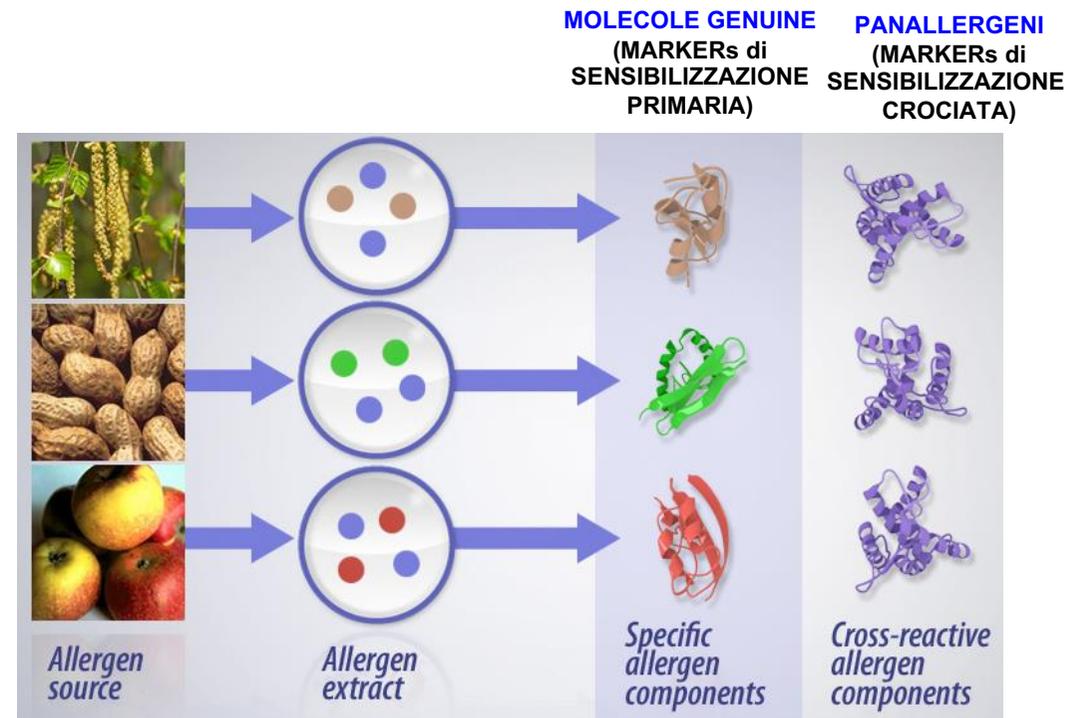
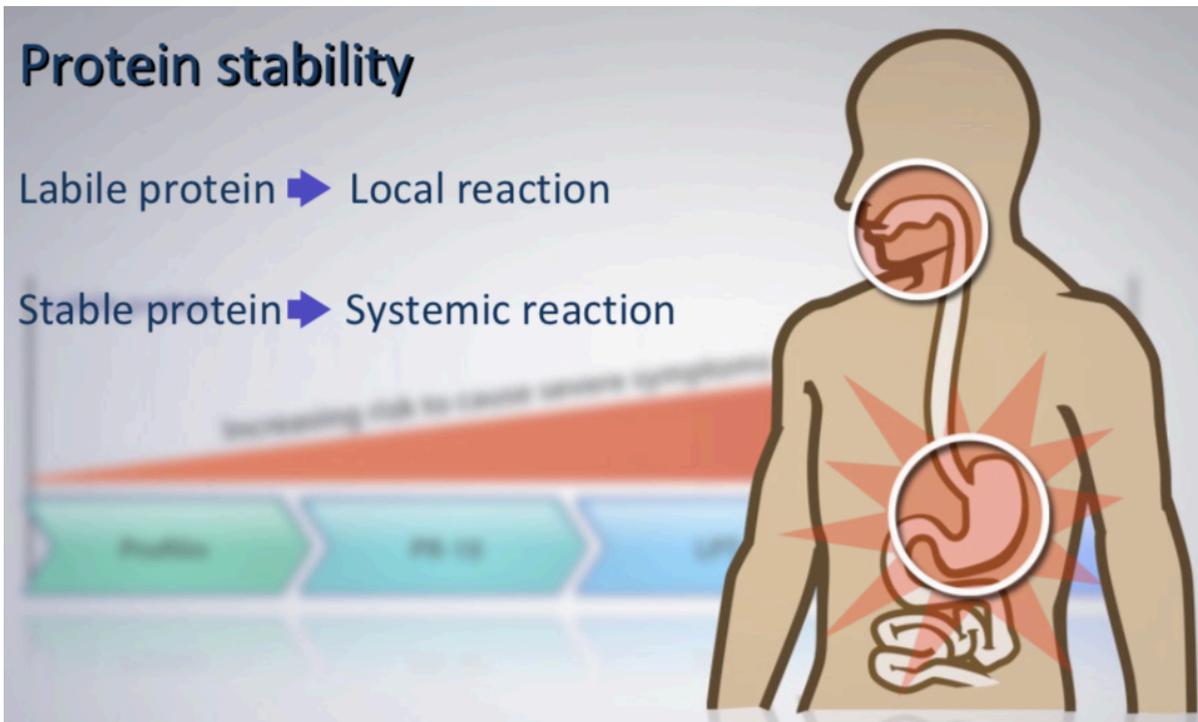


Figure 1. Different allergen compositions in tests for traditional diagnostics (a) vs. tests for Component Resolved Diagnostics (b).



" STABILITA' " dell'ALLERGENE & MANIFESTAZIONI CLINICHE



STABILITA' PROTEICA
↔
SEVERITA' dei SINTOMI



Classificazione degli allergeni

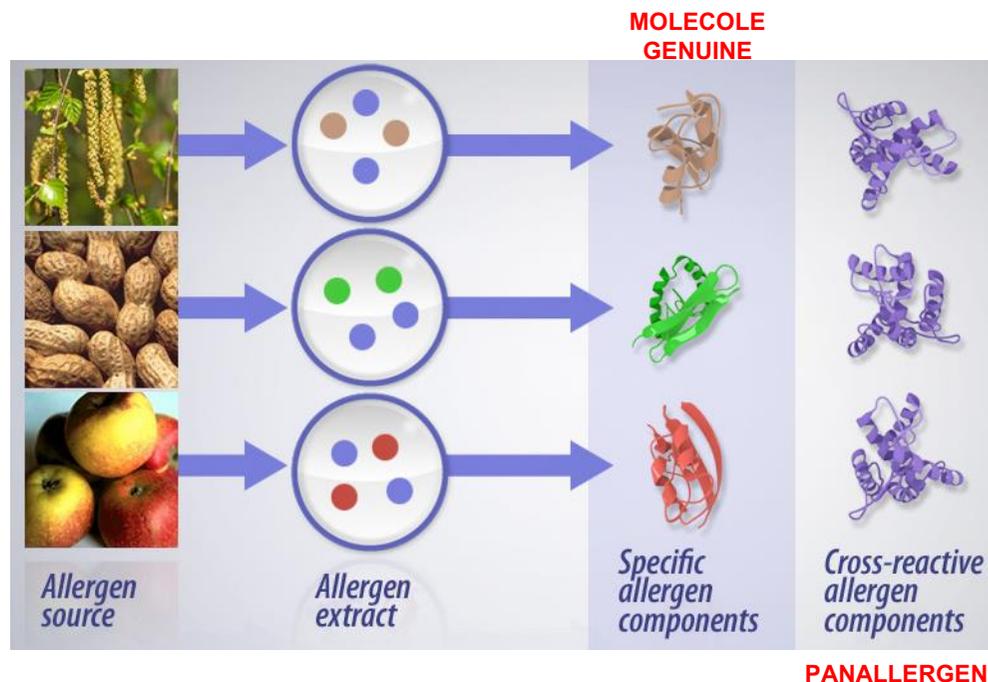
Markers di sensibilizzazione primaria - "Allergeni genuini"

SPECIE SPECIFICI

Proteine contenute in fonti allergeniche tassonomicamente correlate
(Veri marcatori di una determinata fonte allergenica).

Markers di cross-reattività – "Panallergeni"

Proteine molto simili, presenti in differenti famiglie botaniche o animali non necessariamente correlate tassonomicamente.



Molecular diagnosis in allergy.
Sastre J. Clin Exp Allergy 2010; 40: 1442-60.

Molecular allergology approach to
allergic diseases in the paediatric age.
Alessandri C. et al. IJP 2009; 35: 29

Classificazione degli allergeni

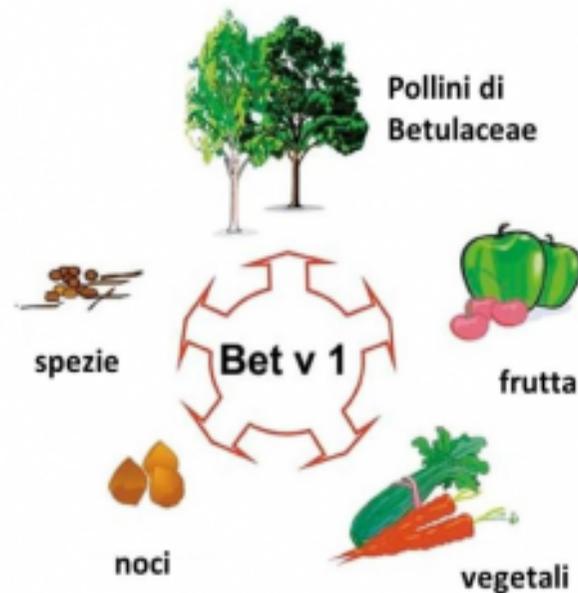
La lista di tali molecole è costantemente aggiornata nella:

[Official list of allergens \(http://www.allergen.org/\)](http://www.allergen.org/)

approvata da World Health Organization + International Union of Immunological Societies (WHO/IUIS) Allergen Nomenclature

betulla verrucosa

Bet v 1



La sigla che le contraddistingue è ottenuta usando:

- **Prime tre lettere del genere** (seguite da)
- **Una singola lettera** indicante la **specie** (e da)
- **Un numero** (corrisponde alla cronologia della purificazione allergenica).

Classi di proteine

- La maggior parte degli allergeni alimentari vegetali appartiene a solo **4 famiglie strutturali**.
- Strutture filogeneticamente conservate possono avere un ruolo nel determinare cross-sensibilizzazione/reazione.

Protein family	Sensitivity to heat & proteases	Examples of plant food allergen sources	Clinical expression
PR-10 proteins (Bet v 1 homologues)	Sensitive*	<i>Betulaceae</i> : hazelnut* <i>Rosaceae</i> : e.g. apple, cherry, peach <i>Apiaceae</i> : e.g. carrot, celery*, fennel, parsley <i>Fabaceae</i> : e.g. peanut*, soybean*, mungbean	Mainly OAS*
nsLTGs (non-specific Lipid Transfer Proteins)	Stable	<i>Betulaceae</i> : hazelnut <i>Rosaceae</i> : e.g. apple, cherry, peach Other: maize, peanut, barley, grape, cabbage	Systemic reactions common
Profilins (Bet v 2 homologues)	Sensitive	Profilins are widely distributed in plants Typically: citrus fruits, melon, banana, tomato	Mainly OAS**
Storage proteins (2S albumins, 7S/11S globulins)	Stable	Kernels/nuts/seeds: e.g. peanut/soybean, tree nuts, seeds, cereals	Systemic reactions common
CCDs (Cross-reactive Carbohydrate Determinants)	Stable	CCDs are widely distributed in plant food CCD allergenicity has been proposed for celery, tomato and zucchini	**

* Bet v 1 homologues in hazelnut, celery, peanut & soybean have been found to be partially heat stable and systemic reactions exist.

** IgE antibodies to profilins and CCDs are in general considered to have less clinical relevance than to other allergen components, but should not be neglected.

LABILI

- **Profiline** (panallergeni)
- **Cross-reactive Carbohydrate Determinants (CCDs)**
- **PR-10 + omologhi di Bet v1**

STABILI

- Lipid Transfer Protein (LTP)
- Sieroalbumine
- Parvolbumine
- Storage protein
- Tropomiosine

PROFILINE

- ❖ Panallergeni con grande **omologia e cross-reattività** anche tra specie vegetali scarsamente correlate (tra pollini, e tra pollini e alimenti).
- ❖ Positività nel 20-40% dei pz con pollinosi Bet-v2 (Marker).
- ❖ Sono proteine citosoliche di 12-15 kDa contenute nelle cellule eucariote.
- ❖ Le profiline delle piante rivestono un importante ruolo nella loro crescita e germinazione.
- ❖ Le profiline mostrano ampia omologia (70-85%) e cross-reattività con specie vegetali anche non botanicamente correlate (sia tra i pollini, ma anche tra pollini e alimenti vegetali e lattice).
- ❖ Caratteristiche:
 - **GASTROLABILI:** Degradate dalla digestione proteolitica
 - **TERMOLABILI:** degradate dalla cottura
 - Sintomi: **spesso silenti**; **SOA** da alimenti crudi e freschi.
- ❖ Basta testare una proteina marker (Bet v 2) per diagnosticare o escludere la sensibilizzazione alle profiline.

■ Bet v2	betulla
■ Mal d4	mela
■ Pru p4	pesca
■ Ara h5	arachide
■ Hev b8	lattice
■ Api g4	sedano
■ Cuc m2	melone
■ Fra a4	fragola

PATHOGENESIS- RELATED PROTEINS (PR-10)

- ❖ Le **Pathogenesis-Related Proteins** costituiscono una serie di **14 famiglie, non correlate tra loro**, e comprendenti molti allergeni ubiquitari presenti nel regno vegetale.
- ❖ Al numeroso gruppo di proteine PR-10 appartiene l'allergene maggiore della betulla (**Bet v 1**) a cui è sensibile più del 95% degli allergici al [polline di betulla](#).
- ❖ Caratteristiche:
 - **GASTROLABILI:** Degradate dalla digestione proteolitica
 - **TERMOLABILI:** degradate dalla cottura
 - Sintomi: **solitamente locali** (Sindrome orale Allergica-SOA) da alimenti crudi e freschi (tolleranza succhi del commercio).
- ❖ Durante la stagione di fioritura è stato documentato a livello della mucosa intestinale di soggetti allergici alla betulla, un aumento di eosinofili, mastociti e cellule dendritiche che si associano ad esofagite eosinofila e sintomi gastro-intestinali.
- ❖ Utile testare le IgE verso i marker (Bet v 1) e (Mal d 1).

PR- 9	Peroxidase	Strengthening of plant cell wall
PR- 10	Ribonuclease-like proteins (RLP)	
PR- 11	Endochitinase	Cell wall chitin of fungi
PR- 12	Defensin	Antifungal and antibacterial activity
PR- 13	Thionin	Antifungal and antibacterial activity
PR- 14	Lipid-transfer proteins	Antifungal and antibacterial activity
PR- 15	Oxalate oxidase	Produce H ₂ O ₂ that inhibits microbes and also stimulates host defense
PR- 16	Oxalate oxidase-like with super dismutase activity	Produce H ₂ O ₂

Lipid Transfer Protein (LTP) – Proteine di trasferimento lipidico

- ❖ Proteine di trasporto dei monomeri di cutina e suberina verso lo strato esterno delle piante. Contenute sia:
 - nella buccia della frutta fresca (Rosacee), in particolare nella peluria, possono indurre sensibilizzazioni anche per via respiratoria o per contatto. **I pazienti sensibilizzati in genere hanno buona tolleranza per la frutta sbucciata**
 - nella frutta secca.
- ❖ LTP sono altamente omologhe e giocano un importante ruolo nella embriogenesi e nella germinazione. Tale funzione rende ragione della alta omologia in specie vegetali anche evolutivamente divergenti: presentano un grado variabile ma elevato di omologia (dal 35 al 95%) anche tra vegetali non botanicamente correlati.
- ❖ Caratteristiche:
 - **GASTRORESISTENTI**
 - **TERMORESISTENTI** (non degradate dalla cottura)
 - Sintomi: **spesso sistemici** e reazioni severe (pesca)
- ❖ Sono responsabili del ~ 60% dei casi di allergia alimentare a frutta e verdura.
- ❖ Possono causare reazioni sistemiche

Diagram showing protein structures and their similarity percentages:

- Pru p 3
- Par j 2 (27% similarity)
- Cor a 8 (59% similarity)

Famiglia delle Rosaceae

Marker →

- Pru p 1, Pru p 3, Pru p 4 (Peach)
- Pru ar 1, Pru ar 3, Pru ar 4 (Apricot)
- Pru d 1, Pru d 3 (Dark plum)
- Pru av, Pru av 3, Pru av 4 (Cherry)
- Mal d 1, Mal d 3, Mal d 4 (Apple)
- Pyr c 1, Pyr c 3, Pyr c 4 (Pear)

Frutta & Noci

Frutta

- **Rosaceae**
 - Pera
 - **Pesca** (Pru p 3)
 - Ciliegia
 - Albicocca
 - Prugna
 - Mela

Noci

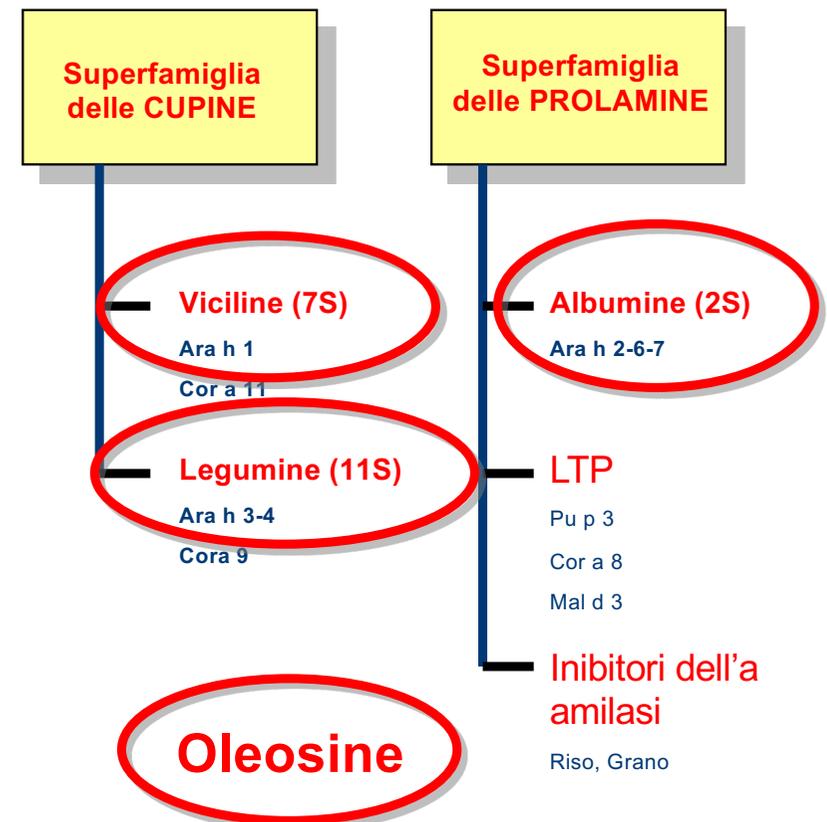
- Noce
- **Nocciola *** (Cor a 8)
- Mais
- Semi di sesamo
- Semi di girasole
- Birra (LTP dell'orzo, stabilizzante per fermentazione)
- Uva
- Arachidi (Ara h 9)
- Senape

Proteine di deposito

- La famiglia delle proteine di deposito è composta da vari tipi di proteine appartenenti a due superfamiglie: **Prolamine e Cupine**. La loro definizione si basa spesso sul coefficiente di sedimentazione: le globuline 7S e 11S appartengono alle CUPINE, le albumine 2S e le proteine di trasferimento lipidico appartengono invece alle PROLAMINE.
- Le prime sono contenute nei semi di molte piante e comprendono le globuline della soia, dell'arachide, dell'anacardo e della noce. Alle cupine appartengono anche la legumina della nocciola e della mandorla, la cui tostatura non influisce sulla capacità allergenica e sul pericolo di scatenare reazioni gravi.
- **Sensibilizzazione per via gastrointestinale e respiratoria**

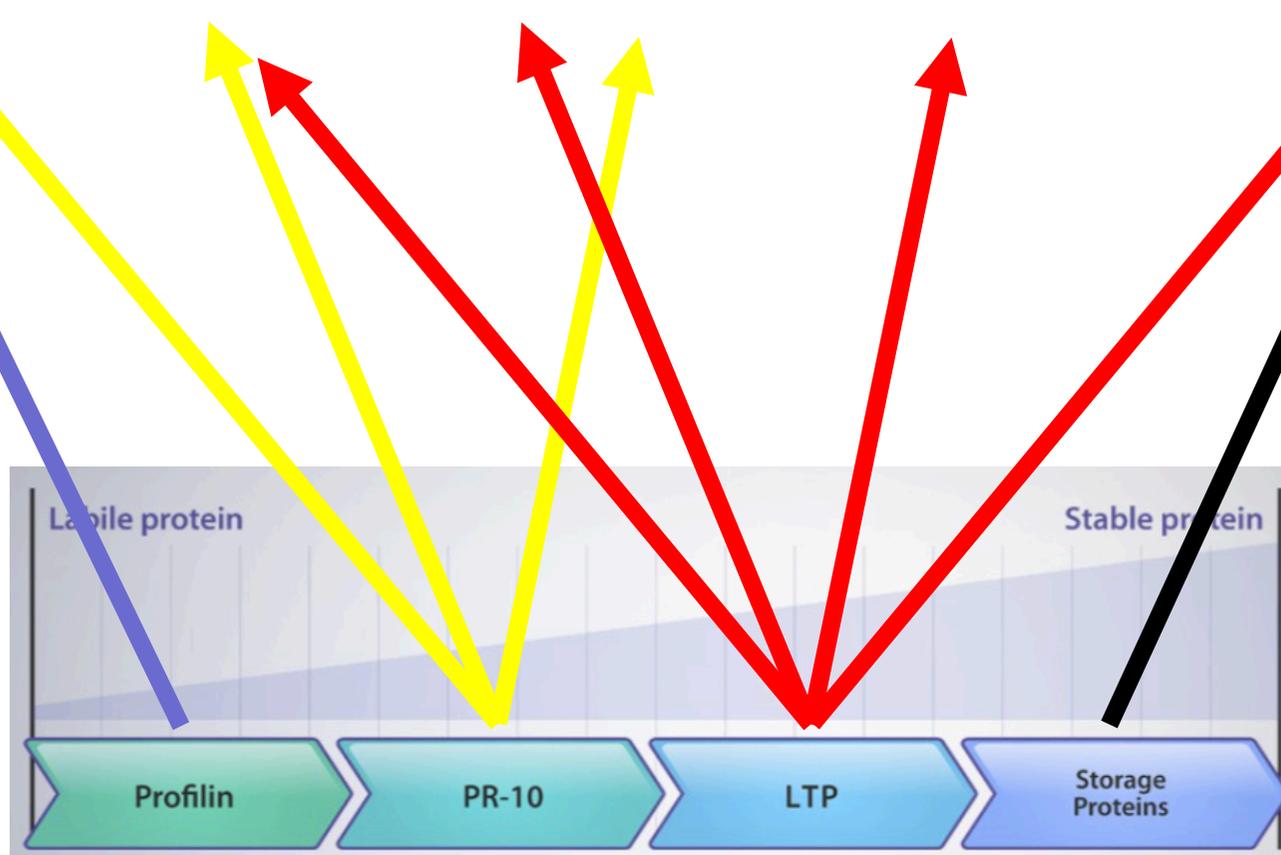
❖ Caratteristiche:

- **GASTRORESISTENTI**
- **TERMORESISTENTI** (non degradate dalla cottura)
- Sintomi: **spesso sistemici e reazioni severe**



Manifestazioni cliniche

QUADRI CLINICI



Allergeni negli Alimenti di origine vegetale

Proteine termo- e gastro- labili

Pru p1	Pr 10
Pru p4	Profilina
MUXF3	CCD

Proteine termo- e gastro- stabili

Frutta fresca	Pesca Mela	Pru p3 Mal d3	LTP
Frutta secca	Nocciola Arachide	Cor a 9 Cor a 14 Ara h1 Ara h2 Ara h3 Jug r1	Proteine di deposito
	Nocciola Arachide Noce	Cor a8 Ara h9 Jug r3	LTP
Soia		Gly m5 Gly m6	Proteine di deposito
Grano		Tri a14	LTP
		Tri a19 Gliadina	ω 5 gliadina α, β, γ, ω

Allergie & reazioni crociate

ALLERGENI CROSS-REATTIVI Profilassi alimentare nelle allergie

Pollini e alimenti possono "incrociare" i loro effetti allergici: alcuni cibi inducono anche sintomi respiratori e viceversa, l'inalazione di pollini può dare anche reazioni intestinali. Fra gli alimenti che crociano si devono escludere solo quelli che effettivamente causano qualche disturbo (ad esempio la sindrome orale allergica, problemi gastroenterici, orticaria, etc.), altrimenti il rischio è quello di impoverire inutilmente la dieta del Paziente.

TUTTI I TIPI DI ALLERGIA CIBI DA EVITARE

- Alimenti ricchi di istamina**
- formaggi fermentati (es. brie e gorgonzola)
 - bevande fermentate (vino e birra)
 - crauti
 - insaccati di maiale (salumi crudi come saliccia, salame e mortadella)
 - tonno, alici, sardine, salmone (freschi o surgelati)
 - uova di pesce, crostacei, frutti di mare

Alimenti liberatori di istamina

- uova di gallina (in part. l'albume)
- molluschi
- fragole
- pomodori crudi
- cioccolato e derivati
- alcool
- caffè
- noci, nocchie, mandorle, arachidi
- lenticchie, fave

ALLERGIA ALLE GRAMINACEE CIBI DA EVITARE

- melone
- pomodoro
- anguria
- arancia (agrumi)
- kiwi
- albicocca
- ciliegia
- pesca
- mandorla
- prugna
- frumento
- mais

ALLERGIA ALLE URTICACEE CIBI DA EVITARE

- gelso (moracee)
- basilico
- ortica
- melone
- ciliegia

ALLERGIA AGLI ACARI CIBI DA EVITARE

- molluschi
- gamberi
- lumache
- latte vaccino

ALLERGIA AL NICHEL CIBI DA EVITARE

- cibi in scatola
- aringhe e ostriche
- fagioli
- asparagi
- cipolle
- spinaci
- pomodori
- melanzane
- piselli
- funghi
- granturco
- farina di grano intero
- pere (fresche / cotte)
- rabarbaro
- the
- cacao e cioccolato
- lievito in polvere

ALLERGIA AL LATTICE CIBI DA EVITARE

- castagna
- banana
- kiwi
- noce
- nocciola
- melone
- pomodoro

ALLERGIA ALLE COMPOSITE CIBI DA EVITARE

- sedano
- anguria
- melone
- camomilla
- olio di girasole
- prezzemolo
- tarassaco
- banana
- carota
- arachide
- mela
- zucca
- cicoria
- castagna
- peperone
- nocciola
- finocchio
- anice
- mango

ALLERGIA ALLE BETULLE CIBI DA EVITARE

- mela
- pera
- pesca
- albicocca
- prugna
- carota
- banana
- mandorla
- finocchio
- noce
- nocciola
- sedano
- patata
- fragola
- kiwi
- ciliegia
- prezzemolo
- frutta secca



SE SEI ALLERGICO A:	REAZIONE CROCIATA:	RISCHIO:	SE SEI ALLERGICO A:	REAZIONE CROCIATA:	RISCHIO:
UN LEGUME Arachide	ALTRI LEGUMI Fagioli, piselli	5%	UN CEREALE Frumento	ALTRI CEREALI Orzo, segale	20%
UNA NOCE Noce	ALTRE NOCI Anacardi, nocciole	37%	POLLINI Betulla, ambrosia	FRUTTA/ VERDURA Mela, pesca	55%
UN PESCE Salmone	ALTRI PESCI Pescespada, sogliola	50%	PESCA	ALTRE ROSACEAE Mela, ciliegia, pera	55%
UN CROSTACEO Gamberetto	ALTRI CROSTACEI Granchio, aragosta	75%	MELONE	ALTRI FRUTTI Anguria, banana, avocado	92%
LATTE VACCINO	CARNE DI MANZO	10%	LATTICE Guanti	FRUTTA Kiwi, banana, avocado	35%
LATTE VACCINO	LATTE DI CAPRA	92%	FRUTTA Avocado, kiwi, banana	LATTICE Guanti	11%
LATTE VACCINO	LATTE DI CAVALLA	4%			

Fonte: Sicherer SH, Clinical implications of cross-reactive food allergens. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 881-90

Intolleranze alimentari

INTOLLERANZE ALIMENTARI 90 ALIMENTI



AROMI
e SPEZIE
- Cannella
- Cacao
- Maggiorana
- Noce nera
- Pepe nero
- Pepe verde
- Prezzemolo

BEVANDE
- Caffè
- Tè

CARNI e UOVA
- Agnello
- Coniglio
- Maiale
- Manzo
- Pollo
- Tacchino
- Uova

CEREALI
- Avena
- Frumento (grano)
- Mais
- Orzo integrale
- Riso
- Segale

FRUTTA
- Ananas
- Arancia
- Avocado
- Banana
- Fragola
- Limoni
- Mela
- Melone
- Pompelmo
- Pera
- Pesca
- Prugna
- Uva
- Olive

LATTICINI
- Burro
- Ricotta
- Formaggi stagionati
- Formaggi sfusi
- Latte vaccino
- Yogurt

LEGUMI
- Ceci
- Fagioli borlotti
- Fagioli di Lima
- Fagioli di soia
- Lenticchie
- Piselli

LIEVITI
- Lievito per torte
- Lievito di birra

PESCI,
CROSTACEI
e MOLLUSCHI
- Aragosta
- Calamari
- Gamberetti
- Merluzzo
- Nasello
- Salmone
- Sardine
- Sogliola
- Tonno
- Trota
- Molluschi

SEMI
- Arachidi
- Mandorle
- Noce di cola
- Semi di senape
- Semi di girasole

ZUCCHERO
- Zucchero comune
- Zucchero di canna
- Miele
- Malto

VERDURA
e TUBERI
- Aglio
- Asparagi
- Bietole
- Broccoli
- Carciofi
- Carote
- Cavolfiore
- Cavolo
- Cetrioli
- Cipolla
- Fagiolini
- Funghi
- Lattuga
- Melanzana
- Patate
- Patate dolci
- Pomodori
- Sedano
- Spinaci
- Zucca

€ 130,00

▪ **Intolleranza alimentare:** agisce in relazione alla quantità di alimenti non tollerati ingeriti e con un fenomeno di accumulo nell'organismo di cosiddette "tossine".

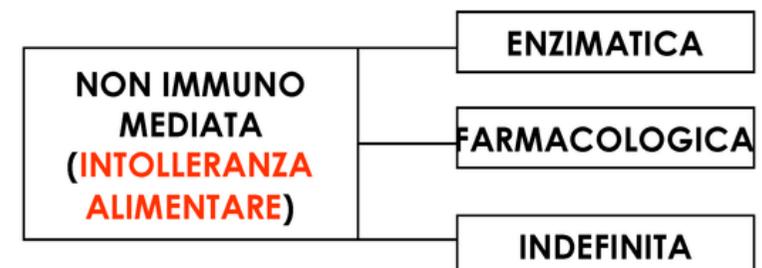
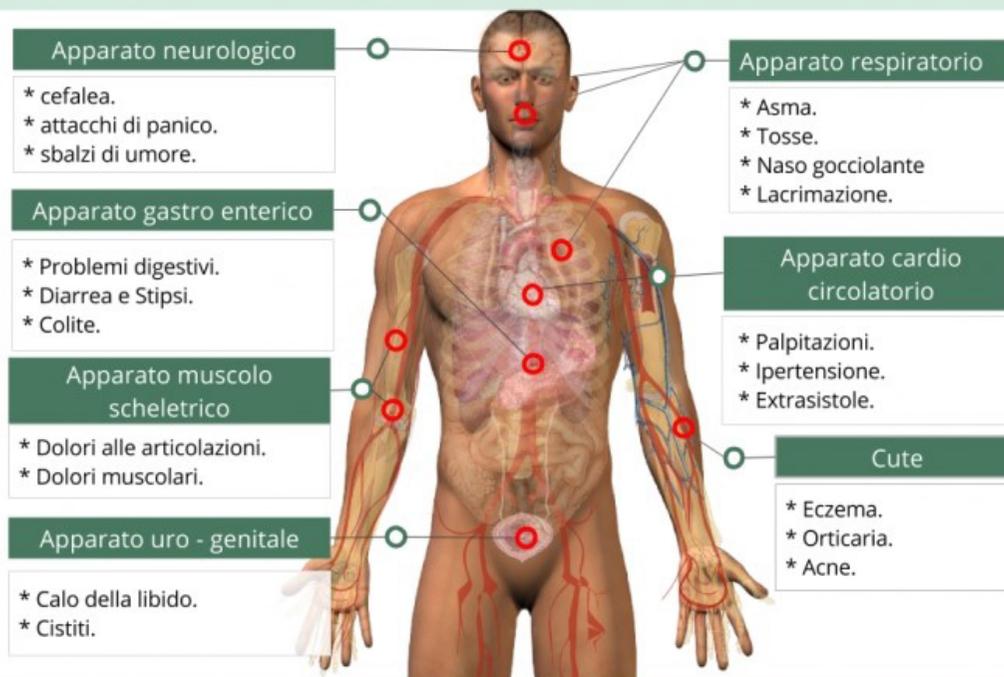
▪ **Sempre legata alla quantità di alimento assunto (dose-dipendente).**

▪ Determinata da **molecole che sono farmacologicamente attive**, oppure da **disfunzioni dell'apparato digerente o delle catene enzimatiche deputate all'assorbimento attivo dei principali costituenti alimentari.**

- **Non è mediata da IgE**
- **Non coinvolge direttamente il sistema immunitario**
- **Sintomi spesso sovrapponibili a quelli delle allergie**

Intolleranze alimentari

■ Sintomi delle intolleranze alimentari:



Intolleranze alimentari

Intolleranze farmacologiche

molecola	cibi in cui è presente	sintomi dell'intolleranza
amine vasoattive		
istamina	pesci della famiglia degli scombridi, altri pesci di mare non ben refrigerati, alcuni formaggi, vini rossi, estratto di lievito birra	nausea, vomito, diarrea, crampi intestinali, vampate di calore, sensazione di bruciore e formicolio in bocca, orticaria, abbassamento della pressione, mal di testa, palpitazioni cardiache
tiramina	formaggi Camembert e Cheddar, estratto di lievito, vini rossi, aringhe marinate, salse derivate dalla soia	mal di testa, aumento della pressione, palpitazione, vampate di calore, sudorazione, nausea, vomito
feniletilamina	vino rosso, cioccolato	
altre sostanze		
caffeina	caffè e bevande commerciali	ansia, attacchi di panico
capsicina	peperoncino	eritemi, bruciore della pelle
miristicina	noce moscata	calore e rossore della pelle, nausea, vomito, secchezza della bocca, palpitazioni, allucinazioni
acolo etilico	bevande alcoliche	calore e rossore della pelle, nausea, vomito, tachicardia, abbassamento della pressione, sonnolenza, coma

Intolleranze da additivi

additivo	cibi in cui è presente	sintomi della reazione
antiossidanti		
solfiti, butilidrossianisolo, butilidrossitولene	molte bevande (vino, birra, succhi di frutta), formaggi, frutta secca, salse, crostacei	asma, rinosinusite vasomotoria, prurito, orticaria, angiodema
conservanti		
sorbati, benzoati, p-idrossibenzoati	molte bevande, formaggi, marmellate, salse, pesce in scatola, prodotti da forno preconfezionati	asma
nitrito e nitrato di sodio	carni salate, stagionate, essiccate, in scatola	mal di testa, vasodilatazione al viso
esaltatori di sapidità		
glutammato di sodio	carni in scatola, alimenti preconfezionati, dadi per brodo, piatti tipici della cucina orientale	sindrome del ristorante cinese (mal di testa, senso di costrizione al torace, nausea, sudorazione, bruciore alla parte posteriore del collo)
dolcificanti		
aspartame		mal di testa, orticaria
sorbitolo	caramelle, gomme da masticare	dolore addominale, flatulenza, diarrea
addensanti	dolci, caramelle, gelati, creme, budini, formaggi molli, condimenti commerciali	eczemi, asma, rinite, orticaria

Intolleranze enzimatiche

DEGRANULATORI MAST-CELLULE

Latte
Bianco
uovo
Pesci
Pomodori
Cioccolata
Fragole
Molluschi
Ananas

4 alimenti ricchi di istamina



Pseudoallergie

CONTENENTI ISTAMINA

Formaggi fermentati
(1000-1300µg/gr)

Cibi inscatolati
(10-350µg/gr)

Crauti
(160µg/gr)

Pomodori
(22µg/gr)

Crostacei
Tonno, acciuga, Spinaci
Insaccati, Vino, birra

Tabella 1. Contenuto di amine biogene in alimenti.

Table 1. Contents of biogenic amines in different foods.

Alimenti Istamina	Tiramina	Amine biogene (mg/kg – mg/L)	Limite per l'istamina
Prodotti della pesca		nd	100-400 (normativo)
Sgombro	1-1788		
Aringa	1-479		
Sardina	nd-2000		
Tonno	nd-402		
Formaggi			
Gouda	10-900	10-900	-
Camembert	0-1000	0-4000	
Cheddar	0-2100	0-1500	
Emmental	5-2500	0-700	
Svizzero	4-2500	0-700	
Parmigiano	10-581	0-840	
Prodotti della carne			
Salami	0-654	nd-1237	
Prosciutto	38-217	123-618	
Vegetali			
Crauti	0-229	2-951	10 (suggerito)
Spinaci	30-60		
Melanzane	26		
Ketchup	22		
Bevande alcoliche			2 (suggerito)
Vino bianco	nd-10	1-8	
Vino rosso	nd-30	nd-25	
Champagne	670		

Modificato da Maintz e Novak (2007).

Intolleranza all'ISTAMINA

- ❖ **Dose soglia di istamina:** La dose soglia di istamina per la comparsa dei sintomi di intolleranza varia da persona a persona, ma è consigliabile evitare concentrazioni superiori a 100-200 mg/kg nei prodotti ittici per prevenire intossicazioni in individui sensibili.
- ❖ **Alimenti ricchi di istamina:** Alcuni alimenti ricchi di istamina da evitare includono pomodori, crauti, spinaci, conserve, ketchup, salsa di soia, pesce in scatola, agrumi, kiwi, lamponi, noci, crostacei, albume d'uovo, carne di maiale, caffè e patate.
- ❖ **Resistenza al calore dell'istamina:** L'istamina è resistente al calore e si inattiva solo con un trattamento termico prolungato a temperature elevate. Per disattivare completamente l'istamina, è necessario esporla a una temperatura di 116 ° C per almeno 90 minuti.
- ❖ **Sintomi dell'intolleranza all'istamina:** I sintomi dell'intolleranza all'istamina possono includere disturbi gastroenterici (diarrea, dolori addominali), mal di testa, eruzioni cutanee, prurito, orticaria, asma, difficoltà respiratorie e altri sintomi correlati che compaiono circa 45 minuti dopo l'assunzione di cibi contenenti istamina.
- ❖ **Trattamento con vitamina C e B6:** La vitamina C e B6 possono essere utilizzate nel trattamento dell'intolleranza all'istamina. La **vitamina C agisce come cofattore dell'enzima diamina ossidasi (DAO)**, coinvolto nella degradazione dell'istamina, mentre **la vitamina B6 contribuisce al metabolismo energetico e alla normale funzione del sistema immunitario**. Integrare la dieta con queste vitamine può favorire la riduzione dei sintomi legati all'intolleranza all'istamina.

Sindrome Sgombroide (Histamine Fish Poisoning)

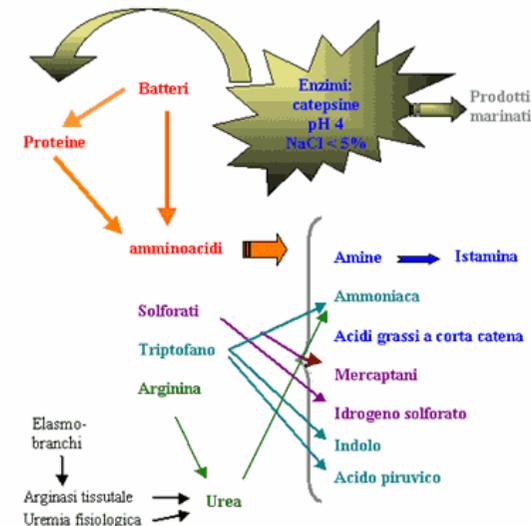


- ❖ Pesce (**Tonno, Sgombro, Sardine, Aringhe, Acciuga**) conservato in maniera inopportuna.
- ❖ **Causa:** la formazione di istamina avviene per la decarbossilazione dell'istidina da parte di enzimi batterici derivati da contaminanti Gram negativi presenti nei pesci conservati in modo inadeguato o per troppo tempo.

❖ Livelli di Istamina:

- Sgombro: 676 mg/100g
- Tonno: 1500 mg/100g

- ❖ **Sintomi:** i sintomi della sindrome sgombroide includono prurito, eruzioni cutanee, difficoltà respiratorie, tachicardia, mal di testa e affanno.



- ❖ **Tempi:** la sindrome sgombroide può manifestarsi entro 20-30 minuti dall'assunzione del cibo contaminato e i sintomi tendono a risolversi entro poche ore. È importante prestare attenzione alla corretta conservazione e manipolazione dei pesci per evitare questa forma di intossicazione alimentare
- ❖ **Trattamento:** in caso di sintomi lievi, l'assunzione di antistaminici per via orale può essere sufficiente. Per sintomi più intensi, è consigliabile consultare un medico.
- ❖ **Prevenzione:** una corretta conservazione del pesce è fondamentale per prevenire la formazione di istamina. Cuocere, affumicare, congelare o sigillare i cibi non è sempre efficace nel proteggere dall'intossicazione.

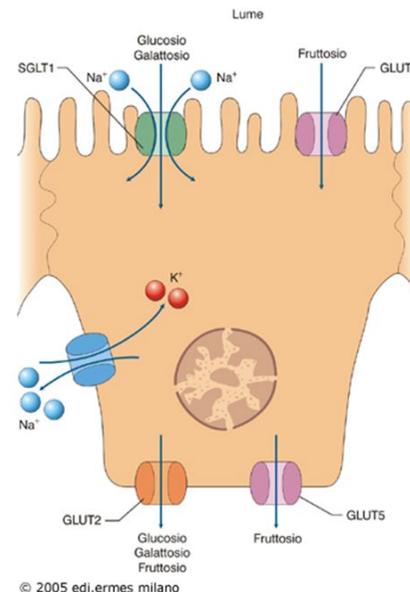
Intolleranza al e Malassorbimento del Fruttosio

Intolleranza al Fruttosio

- **Rara patologia ereditaria** causata dall'assenza dell'enzima necessario per **metabolizzare il fruttosio, fruttosio-1,6-difosfato aldolasi, codificato dal gene ALDOB (9q31.1)**.
- Si trasmette con **modalità autosomica recessiva**: il figlio eredita il gene alterato (mutato) da entrambi i **genitori che sono portatori sani** per cui non manifestano alcun sintomo ma, a ogni concepimento, **hanno un rischio del 25% di avere un bambino malato**.
- Il deficit di questo enzima determina l'accumulo del fruttosio nel fegato, nei reni e nel piccolo intestino.
- Per la diagnosi è necessaria l'analisi di un campione di tessuto epatico.

Malassorbimento del Fruttosio

- Tutti i monosaccaridi (tra cui il fruttosio) sono assorbiti nel digiuno ed immessi nel circolo portale.
- Il fruttosio viene assorbito dagli enterociti per **diffusione facilitata da un carrier specifico (GLUT5)** che si trova sulla membrana apicale;
- Sulla **membrana basolaterale** si trova invece un altro carrier (**GLUT2**) che immette il fruttosio in circolo.
- GLUT5 ha un $K_m=5-10$ mmol/L, quindi si satura facilmente => l'ingestione di grossi quantitativi di fruttosio può essere seguita da disturbi intestinali quali gonfiore e dolore addominale, diarrea.



Glucosio e galattosio sono trasportati attraverso meccanismi di *trasporto attivo* e competono l'uno con l'altro per l'utilizzo del trasportatore.

Il fruttosio viene assorbito per *diffusione facilitata*.

Il glucosio derivato dalla digestione di amido e lattosio è assorbito nell'intestino solo per *co-trasporto con Na⁺*.

Altre intolleranze farmacologiche

Sono causate dall'effetto farmacologico delle sostanze contenute negli alimenti elencati e possono provocare una serie di sintomi che vanno da lievi a moderati, a seconda della sensibilità individuale e della quantità di sostanza consumata

- **Tiramina:** in formaggi stagionati, vino, birra, lievito di birra, aringhe. L'intolleranza può causare reazioni quali mal di testa, ipertensione e palpitazioni.

- **Caffeina:** nel caffè, tè, cola e alcuni integratori. Può causare sintomi come ansia, irritabilità, tremori e palpitazioni.

- **Alcool:** in varie bevande alcoliche come birra, vino e liquori. L'intolleranza può causare sintomi come mal di testa, nausea, vomito e malessere generale.

- **Solanina:** nelle patate e in alcune altre piante della famiglia delle solanacee. L'intolleranza può causare disturbi gastrointestinali, mal di stomaco e altri sintomi digestivi.

- **Teobromina:** nel tè e nel cioccolato. L'intolleranza può provocare sintomi come irritabilità, nervosismo e disturbi gastrointestinali.

- **Triptamina:** nei pomodori, prugne e alcune altre piante. L'intolleranza può causare mal di testa, disturbi gastrointestinali e altri sintomi simili a quelli dell'allergia alimentare.

- **Feniletilamina:** nel cioccolato. Può causare sintomi come mal di testa, palpitazioni e nervosismo.

- **Serotonina:** in banane e pomodori. L'intolleranza può causare sintomi gastrointestinali come diarrea, nausea e vomito, oltre a possibili variazioni dell'umore.

- **MAO (Monoamino ossidasi):** metabolizzazione di ammine biogene come la **tiramina e la triptamina**. Varianti genetiche che influenzano l'attività della MAO possono aumentare il rischio di intolleranze alimentari legate a queste sostanze.

- **CYP1A2 (Citocromo P450 1A2):** metabolizzazione della **caffeina** e di altri composti presenti nel caffè e nel tè. Polimorfismi genetici che influenzano l'attività del CYP1A2 possono determinare la tolleranza individuale alla caffeina.

- **ALDH (Aldeide deidrogenasi):** metabolizzazione dell'**alcool**. Varianti genetiche che influenzano l'attività dell'ALDH possono determinare la tolleranza individuale all'alcool e il rischio di intolleranze associate al suo consumo.

- **P450 3A4 (Citocromo P450 3A4):** metabolizzazione di molti composti presenti nel **cioccolato e in altre bevande**. Polimorfismi genetici che influenzano l'attività del P450 3A4 possono influenzare la risposta individuale alla **teobromina** e ad altri composti.

- **DAO (Diamino ossidasi):** metabolizzazione di **ammine biogene come la tiramina e la triptamina**. Varianti genetiche che influenzano l'attività della DAO possono aumentare il rischio di intolleranze alimentari.

- **SERT (Trasportatore della serotonina):** regola i livelli di serotonina nel corpo. Varianti genetiche che influenzano l'attività del SERT possono influenzare la risposta individuale alla serotonina presente negli alimenti.

Intolleranze da meccanismi non definiti

- ❖ Le intolleranze da meccanismi non definiti riguardano reazioni avverse a determinati **additivi e sostanze bioattive** senza un chiaro meccanismo immunologico alla base.
- ❖ **Additivi Alimentari:** Reazioni avverse possono essere provocate da additivi come nitriti, benzoati e solfiti, per i quali non è stato dimostrato un meccanismo immunologico.
- ❖ **Valutazione Clinica:** Prima di prescrivere una dieta di eliminazione definitiva, è importante valutare l'importanza clinica di queste intolleranze attraverso diete di esclusione e reintroduzione.
- ❖ **Sostanze Bioattive:** Salicilati, glutammati e amine possono determinare un'attivazione diretta, non immunomediata, dei mastociti, con liberazione di leucotrieni ad azione vasodilatatoria e stimolanti il muscolo liscio.
- ❖ **Sintomi Gastrointestinali:** L'attivazione dei canali TRP sulla membrana cellulare dei neuroni del sistema nervoso periferico enterico può determinare sintomi gastrointestinali quali diarrea, vomito, meteorismo, ipersensibilità luminale e dolori addominali.
- ❖ **Dieta a Basso Contenuto di Salicilati:** Non sembra aver dato risposte cliniche soddisfacenti a causa della difficoltà di standardizzazione.
- ❖ Queste intolleranze richiedono un approccio attento e personalizzato per la diagnosi e la gestione, data la complessità dei meccanismi coinvolti e la varietà delle sostanze che possono scatenare reazioni avverse.

Additivi alimentari

"Sostanze prive di potere nutritivo impiegate a scopo non nutritivo, che si aggiungono in qualsiasi fase della lavorazione alla massa o alla superficie degli alimenti per conservarne nel tempo le caratteristiche chimiche, per evitarne l'alterazione spontanea, per impartire loro o esaltarne favorevolmente particolari caratteristiche di aspetto, sapore, odore e consistenza." (D.M. 31/3/65)

GLI ADDITIVI NELLE ETICHETTE SI RICONOSCONO DA UNA SIGLA FORMATA DA UNA "E" SEGUITA DA UN NUMERO

Ecco gli additivi più comuni:

Conservanti (E 200 - 299)	Antiossidanti (E 300 - 321)	Emulsionanti (E 322)
E 211 - Sodio benzoato	E 300 - Acido L-ascorbico	(E 322) Lecitine
E 210 - Acido benzoico	E 301 - Sodio L-ascorbato	
E 200 - Acido sorbico	E 307 - Alfa tocoferolo	
E 202 - Potassio sorbato	E 310 - Propile gallato	
E 201 - Sodio sorbato	E 320 - Butil-idrossi-anisolo	
E 223 - Sodio metabisolfito	E 321 - Butil-idrossi-toluene	

Addensanti	Dolcificanti	Aromi
E 400 - Sodio alginato	E 420 - Sorbitolo	(non hanno
E 406 - Agar-agar	E 421 - Mannitolo	sigle particolari)
E 407 - Carragenine	E 967 - Illtolo	Naturali
	E 954 - Saccarina	Natural-identici
	E 951 - Aspartame Sintetici	

Per additivo alimentare si intende ai sensi del Reg. 1333/2008

"qualsiasi sostanza abitualmente non consumata come alimento in sé e non utilizzata come ingrediente caratteristico di alimenti, con o senza valore nutritivo, la cui aggiunta intenzionale ad alimenti per uno scopo tecnologico nella fabbricazione, nella trasformazione, nella preparazione, nel trattamento, nell'imballaggio, nel trasporto o nel magazzinaggio degli stessi, abbia o possa presumibilmente avere per effetto che la sostanza o i suoi sottoprodotti diventino, direttamente o indirettamente, componenti di tali alimenti".

COLORANTI (E 100-199)

Naturali	Sintetici
E 100 Curcumina	E 102 Tartrazina
E 120 Cocciniglia	E 104 Giallo di chinolina
E 140 Clorofille e clorofilline	E 110 Giallo arancio
E 160 e/f Carotenoidi	E 122 Azorubina
E 161 Xantofille	E 127 Eritrosina
E 162 Rosso di betola	E 124 Rosso cocciniglia
E 150 Caramello	E 131 Blu patent
E 163 Antociani	E 151 Nero brillante
	E 132 Indigotina

Reazioni ai solfiti: intolleranza o allergia?

- ❖ I solfiti sono tra i nove allergeni alimentari più diffusi, ma la reazione comune dell'organismo non è considerata una vera allergia.
- ❖ Circa lo **0.05-1% della popolazione ha problemi legati ai solfiti**, con una correlazione con l'asma in circa il 5% dei soggetti asmatici.
- ❖ Solo una **piccola parte della popolazione risulta positiva al test per l'allergia cutanea ai solfiti** con coinvolgimento del sistema immunitario.
- ❖ Il contatto dei **solfiti alimentari con l'acidità gastrica** può generare **anidride solforosa**, un gas che può causare broncospasmi nei soggetti asmatici.
- ❖ Anche persone non asmatiche possono sviluppare **intolleranza ai solfiti a causa di un deficit dell'enzima necessario per degradarli**.
- ❖ Le reazioni si manifestano di solito entro **15-30 minuti dopo il consumo** e possono variare in intensità da persona a persona.
- ❖ I sintomi delle reazioni ai solfiti vanno da lievi a gravi e includono problemi respiratori, asma, edemi, problemi digestivi, pressione bassa, eruzioni cutanee e altri.
- ❖ I solfiti sono più presenti nel **vino bianco** rispetto al rosso, che è meglio conservato grazie ai tannini naturali e all'alto grado alcolico.

**IL TEST MOLECOLARE GENOMA
INTOLLERANZA AI SOLFITI**

RAPIDO INDOLORE AFFIDABILE

Il test genetico GENOMA è di facile esecuzione, non doloroso e non invasivo: prevede il semplice prelievo della saliva tramite kit da noi fornito; I tempi di risposta sono rapidi (circa 7 giorni), il referto completato da una relazione tecnica dettagliata con consigli terapeutici per la vostra salute.

Vengono analizzate quattro mutazioni del gene SUOX Solfito Ossidasi (Q364X, S370S, S370Y e Cod.381del TAGA) e due del gene CBS (C699T e T1080C) coinvolte nella attività di detossificazione dei solfiti nel nostro organismo.

Tali polimorfismi provocando carenze importanti tra cui quella di vitamina B12 ed uno squilibrio nel metabolismo dell' omocisteina nel sangue vengono anche associati ad un rischio ridotto di insorgenza di patologie coronariche.

In caso di SUOX e CBS alterati andrebbero evitati oltre ai cibi con solfiti gli alimenti ricchi in zolfo, gli integratori come il GSH, MSM, NAC, nonché monitorati con molta cautela alcuni farmaci utilizzati come antipertensivi, antibiotici o chelanti.

Un nostro esperto sarà a vostra disposizione per ulteriori informazioni o chiarimenti.

**INTOLLERANZA
AI SOLFITI**

Scopri i tuoi geni
Conosci te stesso

MAGENOMA[®]
Molecular Genetics Laboratory

E:	
220	Anidride solforosa
221	Solfito di sodio
222	Bisolfito di sodio
223	Metabisolfito di sodio
224	Potassio metabisolfito
227	Bisolfito di calcio
228	Bisolfito di potassio



Intolleranze alimentari: Lattosio





Intolleranze alimentari: Lattosio



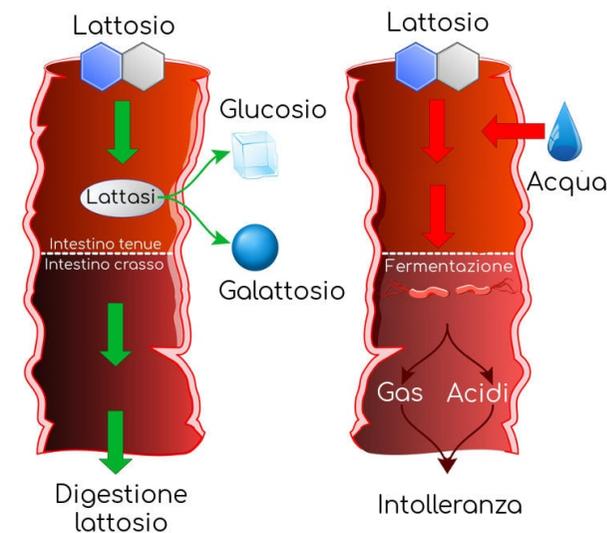
- ❖ La **lattasi** è un enzima che si trova sulla **mucosa della prima parte dell'intestino** e che serve a spezzare il **lattosio** (zucchero composto da due molecole: il **glucosio** e il **galattosio**) in zuccheri più facilmente assorbiti.
- ❖ Coloro che non hanno o hanno in scarsa quantità quest'enzima non digeriscono il lattosio che richiama acqua nell'intestino, è digerito dai batteri intestinali in acido lattico e provoca diarrea acquosa e acida.
- ❖ Il lattosio che si trova nel latte, è scisso durante la preparazione dei formaggi o digerito dai fermenti lattici durante la fermentazione dello yogurt.
- ❖ **Pertanto chi presenta deficit di lattasi non può bere latte, ma può mangiare i formaggi e lo yogurt.**

TABELLA 1: Contenuto di lattosio nel latte e alcuni suoi derivati.

ALIMENTO (100g)	CONTENUTO DI LATTOSIO (g)
LATTE VACCINO INTERO	4.8
LATTE VACCINO PARZIALMENTE SCREMATO	4.9
LATTE VACCINO MAGRO (SCREMATO)	4.9
LATTE DI CAPRA	4.2
LATTE DI BUFALA	4.9
LATTE IN POLVERE INTERO	35.1
LATTE IN POLVERE MAGRO	50.5
YOGURT	3-4
RICOTTA FRESCA VACCINA	4.0
RICOTTA ROMANA DI PECORA	3.2
FORMAGGINI	6
FORMAGGI FRESCHI (CRESCENZA, CAPRINO, MOZZARELLA)	1-3
EMMENTHALER E FORMAGGI A SEMIDURA	0.1
PARMIGIANO REGGIANO, GRANA PADANO E FORMAGGI A PASTA DURA	0
LATTE UMANO	7.0

Tutti i mammiferi neonati possiedono la **lattasi**, che nell'intestino tenue, svolge questo compito.

Alla fine dello svezzamento, quando cambia la dieta, per la maggior parte delle persone la produzione dell'enzima cala e tra i cinque e i dieci anni cessa quasi del tutto (con un meccanismo e per quali ragioni evolutive non ancora ben compresi).



Intolleranza al Lattosio

- ❖ Sino a circa 40 anni fa si pensava che tutti gli adulti producessero normalmente la lattasi e si parlava di deficienza della lattasi per chi non era in grado. Ora si sa che è esattamente il contrario e che i primi studi avevano generalizzato una situazione tipicamente europea: **solo il 35% degli esseri umani adulti ha la capacità di metabolizzare il lattosio.**
- ❖ **Europa:** la persistenza della lattasi è la situazione comune con punte dell'89%-96% in Scandinavia e nelle isole Britanniche e % via via più basse andando verso sud (solo il 15% in Sardegna).
- ❖ **India:** nel nord la % di adulti che produce lattasi è del 63%, diminuendo fino al 23% al sud.
- ❖ **Popolazioni native americane:** la persistenza della lattasi é molto rara.
- ❖ **Africa:** tribù dedite alla pastorizia mostrano alti livelli di persistenza dell'enzima mentre popolazioni non pastorali hanno percentuali molto più basse.

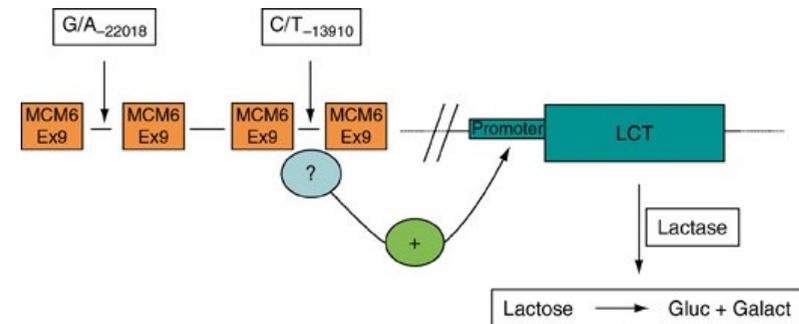
TABELLA 2: Epidemiologia dell'ipolattasia primaria acquisita⁶

POPOLAZIONE	PREVALENZA
NORD-EUROPEI	2-15%
AMERICANI CAUCASICI	15%
ITALIANI	40-50%
ARABI	20-75%
INDIANI D'AMERICA	80-100%
ASIATICI	95-100%
NERI AMERICANI	60-80%
ABORIGENI AUSTRALIANI	85%

Genetica dell'intolleranza al Lattosio

- ❖ **Lattasi-persistenza:** la capacità di digerire il lattosio in età adulta, nota come lattasi-persistenza, è determinata geneticamente. Le persone con lattasi-persistenza continuano a produrre l'enzima lattasi, che è necessario per digerire il lattosio anche dopo l'infanzia.
- ❖ **Lattasi non persistenza:** le persone con lattasi non persistenza, che è la condizione più comune in tutto il mondo, producono meno o nessuna lattasi in età adulta, rendendoli intolleranti al lattosio.
- ❖ **Polimorfismi genetici:** l'intolleranza al lattosio è associata a specifici polimorfismi genetici che influenzano l'espressione del gene che codifica per l'enzima lattasi. Tra i polimorfismi più studiati ci sono il **SNP-13910** e il **SNP-22018**, che sono associati alla lattasi-persistenza o alla lattasi non persistenza in diverse popolazioni.
- ❖ I **polimorfismi genetici C/T-13910 e G/A -22018** influenzano l'attività enzimatica rispetto alla digestione del lattosio. Si stima che gli **intolleranti abbiano solo il 10% dell'attività enzimatica rispetto a coloro che possono assorbire il lattosio senza problemi.**
- ❖ **Ereditarietà:** la predisposizione all'intolleranza al lattosio è ereditata dai genitori. Se entrambi i genitori hanno lattasi non persistenza, è probabile che il figlio erediti la stessa condizione.

13910	22018	INTOLLERANZA
C/C	G/G	SI
C/C	A/A oppure G/A	SI sintomatologia lieve
T/T oppure C/T	A/A oppure G/A	NO



Intolleranze alimentari: carenza di G6PD

Cos'è il deficit di G6PD?

•Il deficit di G6PD o favismo è una condizione determinata dalla carenza dell'enzima **glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (G6PD)**, importante in una via metabolica minore del glucosio. Questa via metabolica è uno dei modi in cui l'organismo utilizza il glucosio disponibile, ed è importante soprattutto nei globuli rossi maturi per proteggere la membrana cellulare dai danni ossidativi causati da numerosi farmaci e sostanze.

Come si manifesta la malattia?

•Si manifesta con emolisi, cioè rottura della membrana dei globuli rossi e conseguente rilascio di emoglobina. Per questo motivo si può instaurare un'anemia di tipo emolitico.

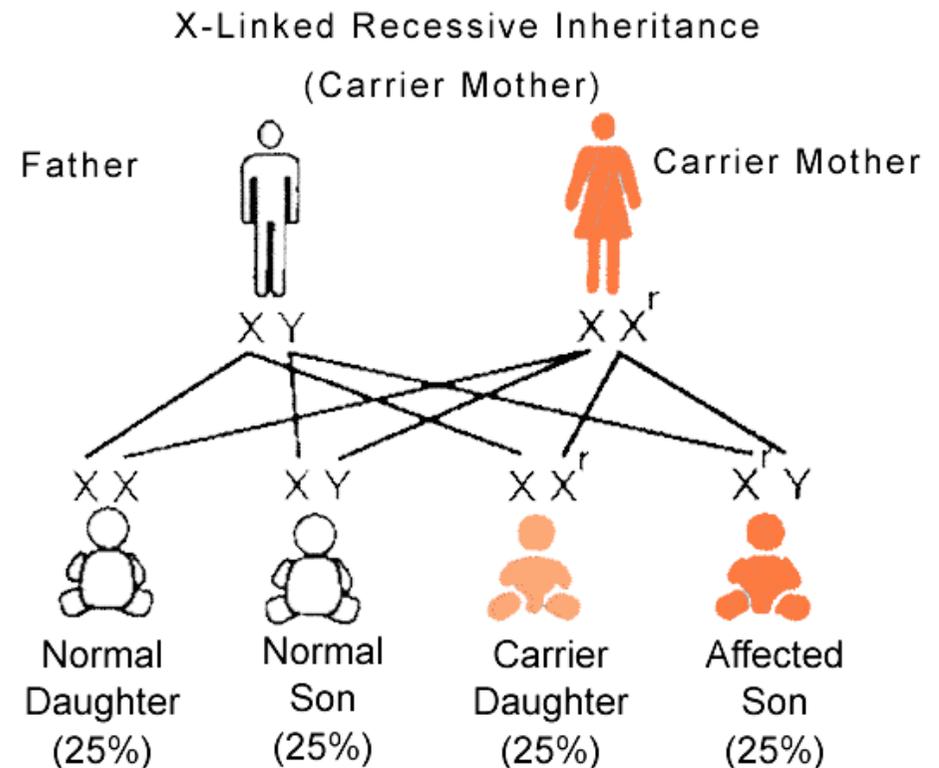
Perché si manifestano i sintomi della malattia?

•Nelle persone affette da deficit di G6PD, a causa dell'insufficiente attività dell'enzima G6PD i globuli rossi diventano estremamente sensibili allo stress ossidativo.

Intolleranze alimentari: carenza di G6PD

A cosa è dovuto il deficit enzimatico?

- Il gene codificante per l'enzima G6PD si trova sul **cromosoma X**.
- Esistono numerose varianti di questo gene che portano alla produzione di G6PD con diverso grado di attività.
- Le forme che causano manifestazioni patologiche sono caratterizzate da una grave riduzione dell'attività enzimatica.
- Le varianti di G6PD vengono distinte in 5 classi a seconda del livello di attività enzimatica e delle manifestazioni cliniche: la classe 1 comprende le varianti con minore attività enzimatica e che presentano emolisi cronica (le forme più gravi ma anche più rare). All'aumentare della classe aumenta il livello di attività di G6PD e le manifestazioni cliniche sono meno gravi. I soggetti portatori di varianti di classe 2 o 3 manifestano l'emolisi solo in seguito ad esposizione a fattori scatenanti.

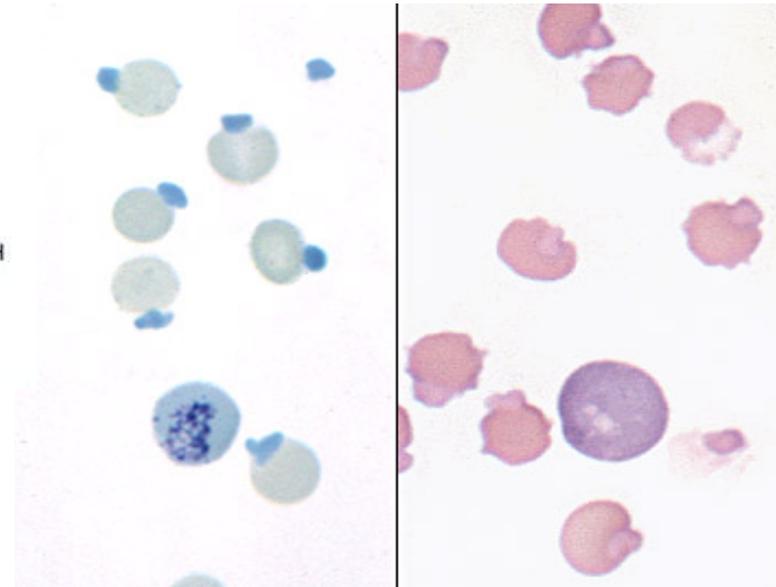
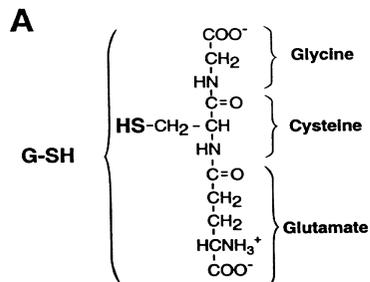
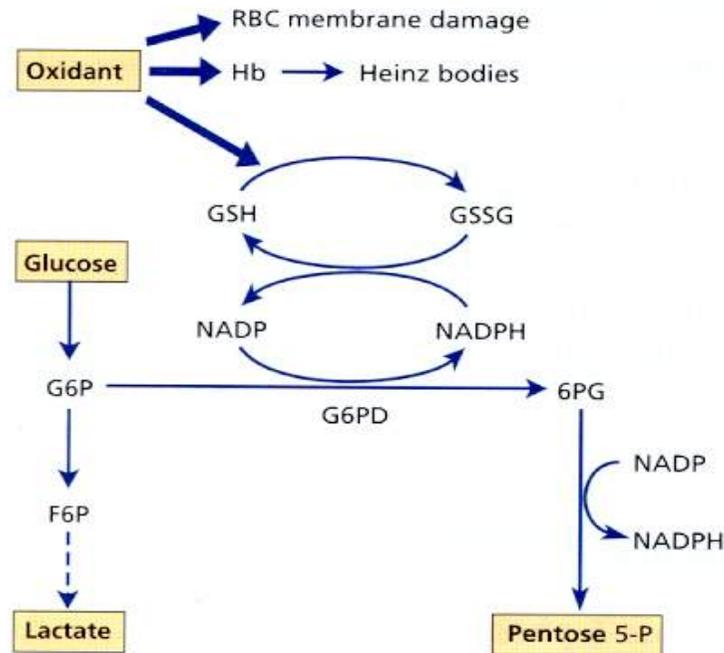
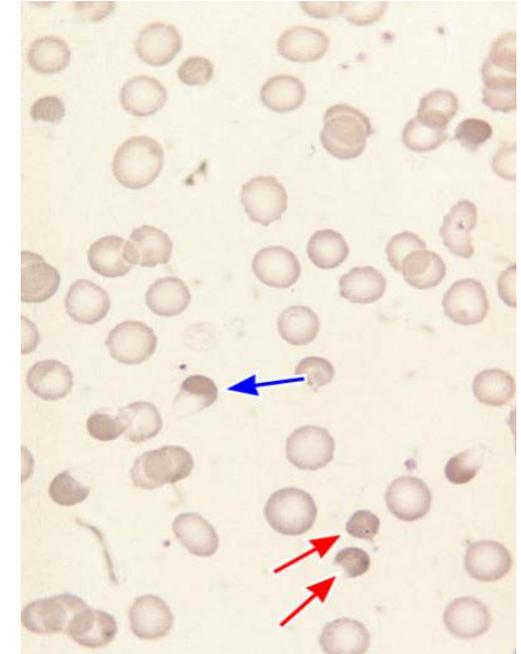


Esiste una terapia per il deficit di G6PD?

- Non esiste attualmente una terapia in grado di restituire funzionalità all'enzima G6PD nelle persone affette; pertanto i portatori del difetto devono evitare accuratamente tutte le sostanze che possono causare crisi emolitiche.

Deficienza di Glucosio- 6-Fosfato Deidrogenasi (G6PD)

- ❖ G6PD è importante per la rigenerazione del Glutatione (antiossidante).
- ❖ Alterazioni nello shunt dell'esoso monofosfato o nel metabolismo del glutatione che siano legate ad una ridotta od assente attività enzimatica, diminuiscono la capacità di autoprotezione del gloulo rosso rispetto alle lesioni ossidative di membrana e conducono ad una anemia emolitica.



Deficienza di Glucosio- 6-Fosfato Deidrogenasi (G6PD)

- ❖ Farmaci come la primachina, le sulfonamidi e i nitrofurani possono scatenare una crisi emolitica in individui carenti di G6PD
- ❖ L'esposizione a questi farmaci porta all'ossidazione del glutatione (GSH) a glutatione, generando H_2O_2 che porta all'ossidazione del gruppo eme e dei gruppi sulfidrilici delle catene globiniche, causando la formazione di corpi di Heinz e diminuendo la deformabilità degli eritrociti
- ❖ Questo processo può provocare una crisi emolitica caratterizzata da emoglobinemia, emoglobinuria e diminuzione dell'ematocrito dopo un intervallo di 2-3 giorni da esposizione ai farmaci
- ❖ I portatori della carenza di G6PD non mostrano emolisi se non vengono a contatto con agenti ossidanti, e la gravità della crisi non è proporzionale alla quantità di cibo ingerito, ma dipende da fattori individuali e dalla preparazione dell'alimento

Sostanze e Farmaci da evitare

- Acetanilide (Analgesico e antipiretico – non più usato)
- Acido acetilsalicilico (Analgesico e antipiretico)
- Acido nalidixico (Chemioterapico, antibatterico): betaxina, nalidixim, naligram, nalissina, neg gram, uralgin, uriflor, urogram, uropan
- Blu di metilene (Terapia metaemoglobinemia; Evidenziatore fistole; In pazienti con metaemoglobinemia): methylene bleu, panatone, desmoid jilleu, desmoid pillen, urolene bleu, vitablue
- Blu di toluidina (Evidenziatore tumori)
- Cloramfenicolo (Antibiotico)
- Doxorubicina (Antitumorale): adriblastina
- Fenazopiridina (Analgesico urinario): pyridium
- Fenilidrazina (Anti-policitemia – non più utilizzato)
- Furazolidone (Chemioterapico, antibatterico): furazone, ginecofuran, tricofur
- Naftalina (Antitarme; Usata in passato come antielmintico e nel trattamento della pediculosi e della scabbia): scent. off.
- Niridazolo (Antielmintico): ambilhar
- Nitrofurantoina (Chemioterapico, antibatterico): cistofuran, furadantin, furedan, furil, nitrofur, urolisa, macrodantin, neofuradantin
- Primachina (Antimalarico): primaquine, primachina, plasmachina, cloroquina
- Sulfacetamide (Chemioterapico, antisettico astringente, sedativo): minims sulfacet, prontamid, sulfacetamide sod, brumeton, visiblefarite, autcomix, chemyterral, cosmiciclina
- Sulfametoxazolo (Chemioterapico, antisettico, sedativo): gantanol, abacin, bacterial, bactrim, chemitrim, cusaprim, gantrim, isotrim, medixin, streptoplus, suprin valeas, trim, pulmotrim
- Sulfanilamide (Chemioterapico): exoseptoplus, solfanilamide, otocaina
- Sulfapiridina (Chemioterapico; pazienti non responsivi al dapone nelle dermatiti erpetiformi; la sulfapiridina è un componente della sulfasalazina): salazopyrin en, salisulf, daganan
- Tiazole sulfone (Antilebbra)
- Trinitrotoluene (Esplosivo)

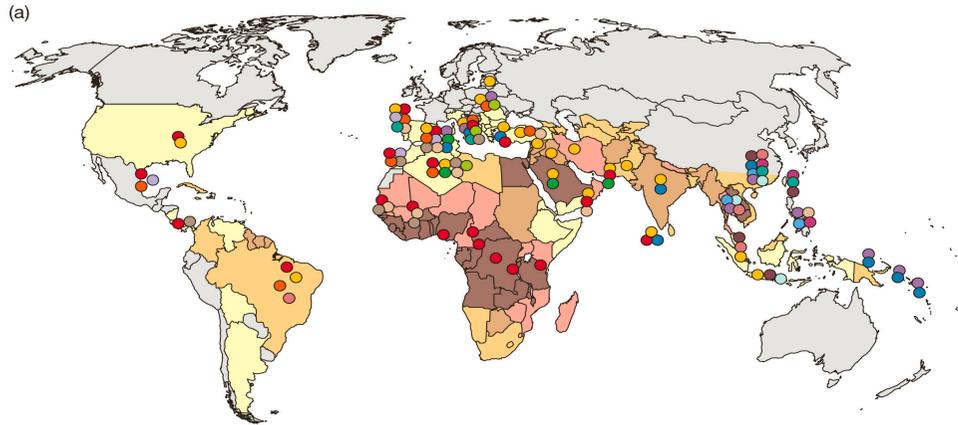
Sostanze e Farmaci che a dosi terapeutiche non causano crisi emolitiche

- Acido ascorbico (vitamina C, usare con cautela)
- Acido para-aminobenzoico (vitamina H)
- Aminopirina [amidopirina] (antipiretico analgesico)
- Antazolina (antistaminico-decongestionante nasale)
- Antipirina (antipiretico analgesico)
- Benzexolo (antiparkinsoniano)
- Chinidina (antiaritmico)
- Chinina (antimalarico; usare con cautela)
- Clorguanidina (antimalarico)
- Colchicina (antiaritmico)
- Difendramina (antistaminico)
- Fenacetina (antipiretico analgesico)
- Fenilbutazone (antipiretico analgesico)
- Fenitoina (anticonvulsivante)
- Isoniazide (chemioterapico anti-TBC)
- L-dopa (antiparkinsoniano, usare con cautela)
- Menadione Na bisolfito (vitamina)
- Menaptone (vitamina K, usare con cautela)
- Paracetamolo, Flurbiprofene (antipiretico analgesico)
- Pirimetamina (antimalarico, antipneumocisti; come antitossoplasmosi usare con cautela)
- Plobenecid (antigottoso)
- Procaïnamide idrocloruro (antiaritmico)
- Streptomina (Antibiotico)
- Sulfacina (chemioterapico)
- Sulfadiazina (chemioterapico; usare con estrema cautela)
- Sulfaguanidina (chemioterapico)
- Sulfamerazina (chemioterapico)
- Sulfametossipiridazina (chemioterapico)
- Sulfisoxazolo (chemioterapico)
- Trimetoprim (chemioterapico)
- Tripelenamina (antistaminico)
- Vitamina K (vitamina)

Fonti: Ernest Beutler, M.D., Prof. Lucio Luzzatto, Prof. P. Marradi, Istituto Superiore di Sanità.

Le informazioni di tipo sanitario contenute in queste pagine non possono in alcun modo intendersi come sostitutive del proprio medico curante. Nonostante gli sforzi fatti per assicurarsi che queste informazioni, e quelle contenute nel sito del Fivismo, siano corrette e aggiornate, né gli autori del pieghevole, né l'Associazione Italiana Fivismo - Deficit di G6PD possono garantire che non ci siano degli errori, delle incompiutezze e delle omissioni. L'Associazione Italiana Fivismo - Deficit di G6PD e i suoi affiliati non possono in alcun modo ritenersi responsabili di eventuali effetti negativi diretti o indiretti derivanti dall'uso di queste informazioni.

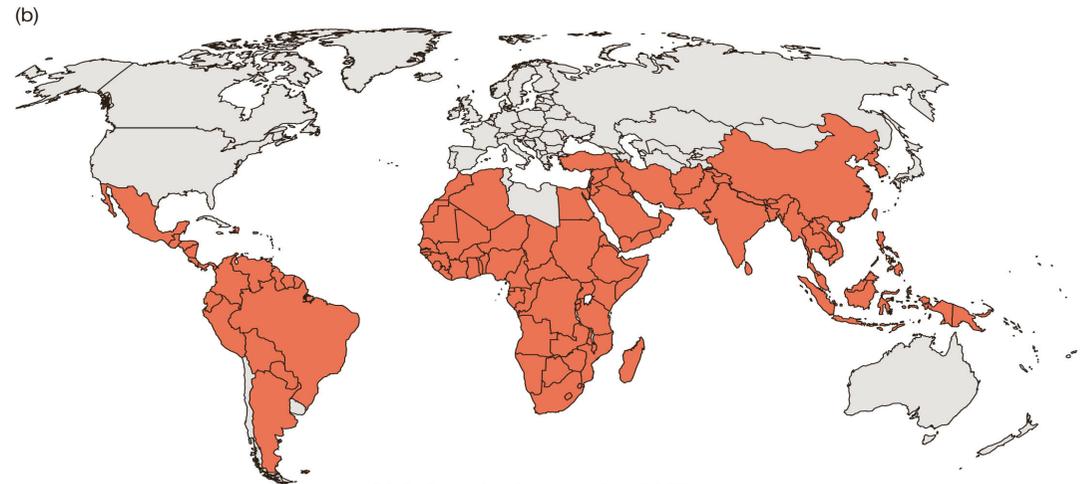
Deficienza di Glucosio- 6-Fosfato Deidrogenasi (G6PD)



Nel mondo circa 200 milioni di persone sono affette da deficit di G6PD che allo stato eterozigote fornirebbe alle donne una resistenza superiore alla malaria.

In alcune popolazioni la frequenza è elevata:

- Curdi** **62%**
- Negri Americani** **11%**
- Sauditi** **13%**
- alcuni villaggi della Sardegna** **30%**
- Italia continentale** **0,4%**



Malaria endemic countries, 2000

No malaria

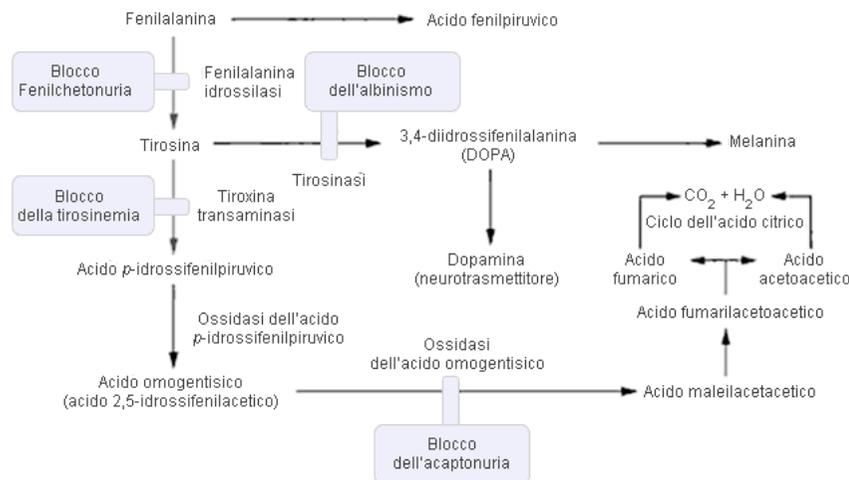
Endemic malaria, risk limited to certain areas

Copyright © 2004 Pearson Prentice Hall, Inc.

Intolleranze alimentari: Fenilchetonuria

Intolleranze alimentari: Fenilchetonuria

- ❖ **Fenilchetonuria (P.K.U.):** malattia metabolica ereditaria autosomica recessiva, la cui frequenza varia tra i diversi gruppi etnici.
- ❖ ~1 ogni 15.000 nascite (da 1 su 4.500 in Irlanda, a 1 su 13.000 in Norvegia, a 1 su 100.000 circa in Finlandia, nella popolazione Turca è 1 su 2600, in Italia, 1 su 10.000)
- ❖ La fenilchetonuria compromette il metabolismo della fenilalanina e in particolare la sua conversione in tirosina
- ❖ Comporta elevati livelli urinari di fenilalanina e di alcuni derivati (fenilpiruvato, fenilacetato, fenil lattato e fenilacetilglutamina).
- ❖ La complicanza più grave della fenilchetonuria è costituita dal ritardo mentale.

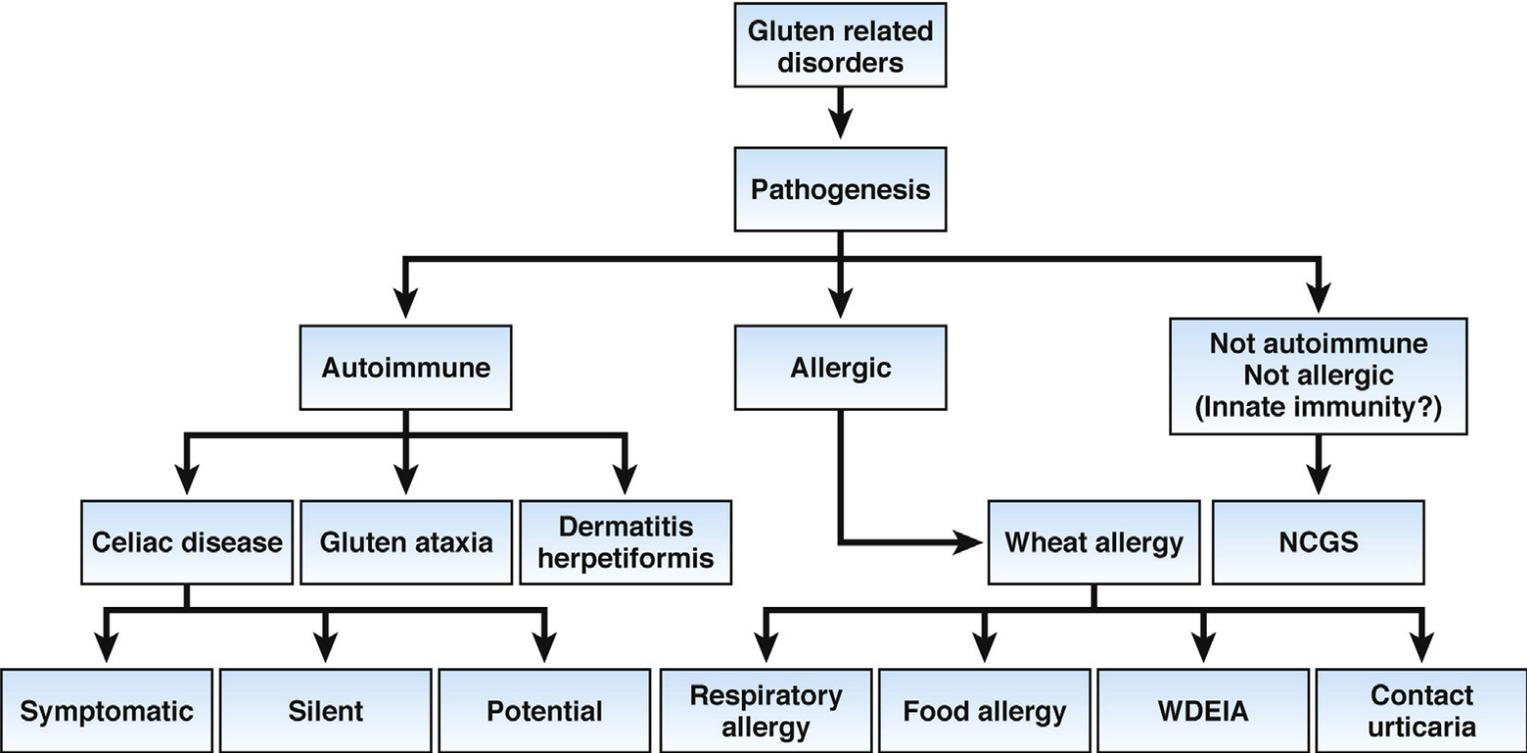


Sapropterin Kuvan



- **Kuvan:** farmaco a base del principio attivo **Sapropterina Dicloridrato**, appartenente alla categoria degli **Metabolici trattamento dell'iperfenilalaninemia (HPA)**.
- **Sapropterina dicloridrato** è una copia sintetica di **6R-BH₄, tetraidrobiopterina (BH₄)**, **cofattore enzimatico presente naturalmente nell'organismo umano**, che agisce in associazione all'enzima fenilalanina-idrossilasi (PAH) per la metabolizzazione della fenilalanina (Phe) in tirosina.
- **Dati clinici suggeriscono che sapropterina dicloridrato** riduce significativamente i livelli di Phe nel sangue nei pazienti che rispondono alla BH₄.

Spettro delle patologie correlate al glutine



Malattia Celiaca - Intolleranza al glutine

- La **malattia celiaca** è una **enteropatia immuno-mediata** (o patologia sistemica) causata da una **reazione alle gliadine** del grano e alle proteine analoghe solubili in alcool (prolamine) di **Grano, Segale, Orzo** in soggetti geneticamente predisposti.
- **Dato il meccanismo con cui si sviluppa, la celiachia è anche una malattia autoimmune**



La celiachia

I NUMERI

180 mila
gli italiani con diagnosi di celiachia

400 mila
gli italiani che sono celiaci ma
che non sanno di esserlo (stima)



280 mila
donne

10 mila
le nuove diagnosi ogni anno in Italia

Negli ultimi dieci anni si è passati da

60 mila (2007)

180 mila (oggi)

Fonte: Aic (Associazione italiana celiachia)

GLI EQUIVOCI

1 persona su 10
pensa che gluten free
significhi più salutare



3 persone su 10
pensano che gluten free
faccia dimagrire



IL MERCATO

320 milioni
il valore del mercato
dei prodotti gluten free

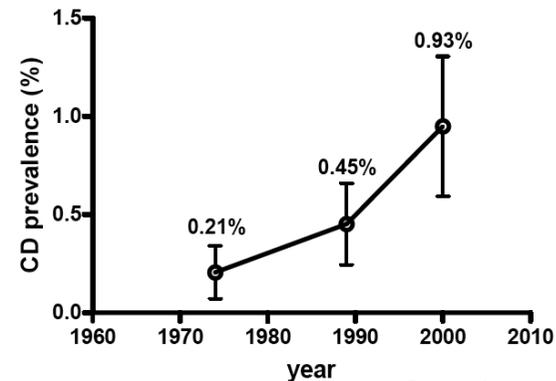
1 prodotto gluten free su **3**
è acquistato
da chi non ne ha bisogno

250 milioni
i soldi spesi per l'assistenza
dei celiaci*

*rimborso dei prodotti alimentari
senza glutine da parte dell'SSN

centimetri

Increased prevalence over time in USA
(in line with other autoimmune diseases)



Durante gli ultimi 35 anni la reale prevalenza di malattia è raddoppiata ogni 15 anni

Catassi, et al. Ann Int Med 2010

Glutine

Orzo



Farro



Frumento



Segale



Il glutine non è presente

RISO



SESAMO



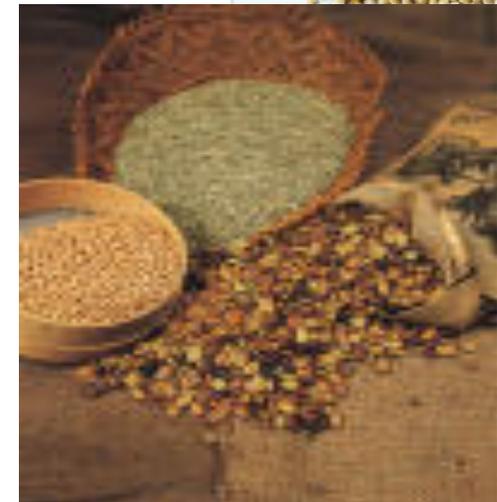
MIGLIO



MAIS



LEGUMI



ALIMENTI: Carne, pesce e uova



- **Tutti i tipi di carne e pesce**
- **Pesce conservato: al naturale, sottolio, affumicato o surgelato**
- **Uova**
- **Prosciutto crudo**



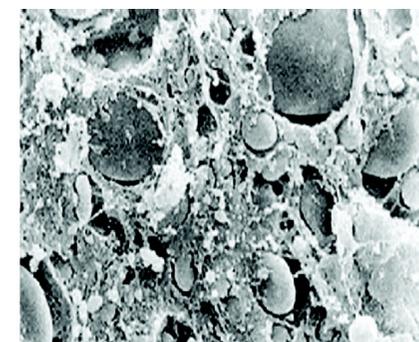
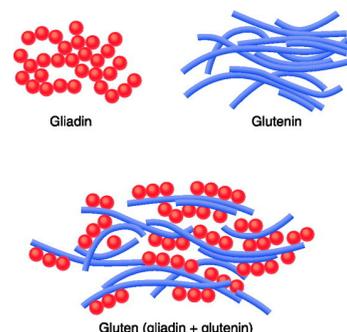
- **Salumi (salsiccia, cotechino, zampone, p.cotto, spek, bresaola, wurstel, coppa, pancetta, mortadella, salame)**
- **Sughi pronti del commercio tipo ragù di carne**
- **Piatti pronti o precotti di carne o pesce**



- **Carne in scatola conservata**
- **Carne o pesce impanati, infarinati o cucinati con salse e sughi addensati con farina**
- **Pesce surgelato precotto e pronto da cuocere o friggere**

Glutine

- ❖ Il termine "**glutine**" deriva dal latino [**gluten** , **colla**] una sostanza che si ricavava quando l'amido veniva liberato dalla farina.
- ❖ "Glutine" : complesso di proteine di cereali contenenti prolamine tossiche nella celiachia.
- ❖ **Prolamine: parte proteica dei cereali (insolubili in acqua e in alcol puro; solubili nelle miscele acqua-alcol).**
- ❖ I diversi tipi di prolamine contengono diversi aminoacidi e **quanto più alto è il contenuto di prolina e glutamina tanto più quella prolamina (quindi, il cereale che la contiene sarà tossico per il paziente).**
- ❖ I livelli più elevati di prolina e glutamina sono in **grano, orzo e segale.**

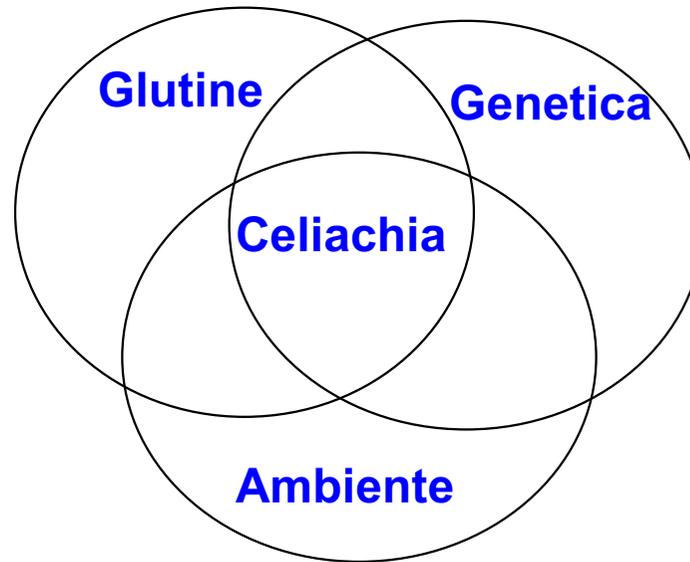


CEREALE	TIPO DI PROLAMINA	COMPOSIZIONE IN AMINOACIDI DELLE PROLAMINE				TOSSICITA' NELLA MALATTIA CELIACA
		Alanina	Leucina	Prolina	Glutamina	
Grano	a - Gliadina			17-23%	36%	++++
Orzo	Ordeina			17-23%	36%	++
Segale	Secalina			17-23%	36%	++
Avena	Avenina			<5%	<30%	+
Mais	Zeina	Alto	Alto	-	Basso	-
Miglio	-	Alto	Alto	-	Basso	-
Riso	-	Alto	Alto	-	Basso	-



Patogenesi della malattia celiaca

Glutine (grano, orzo, segale, avena?): presenza di specifica sequenza aminoacidica che determina la sensibilizzazione della lamina propria dei linfociti.



Genetica:

- ✓ 2-5% di parenti di 1° grado di celiaci sono celiaci-sintomatici
- ✓ 10% di parenti di 1° grado di celiaci asintomatici
- ✓ Associazione con i fenotipi HLA:

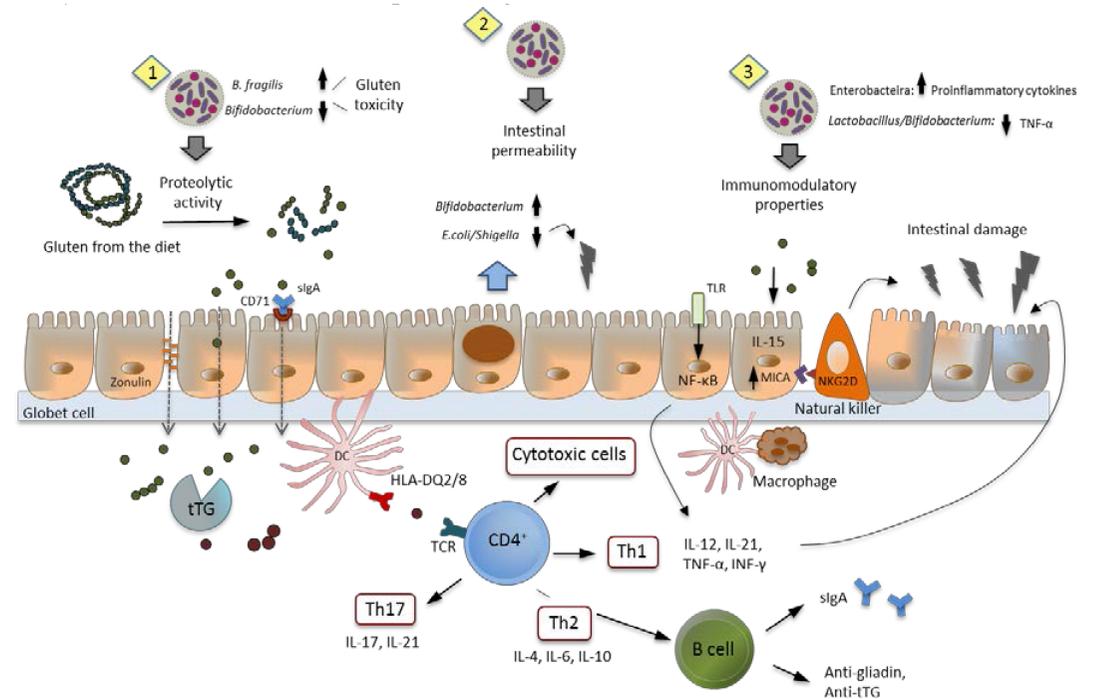
oltre il 90% dei pazienti celiaci presenta la molecola HLA DQ2/DQ8.

Fattori Ambientali

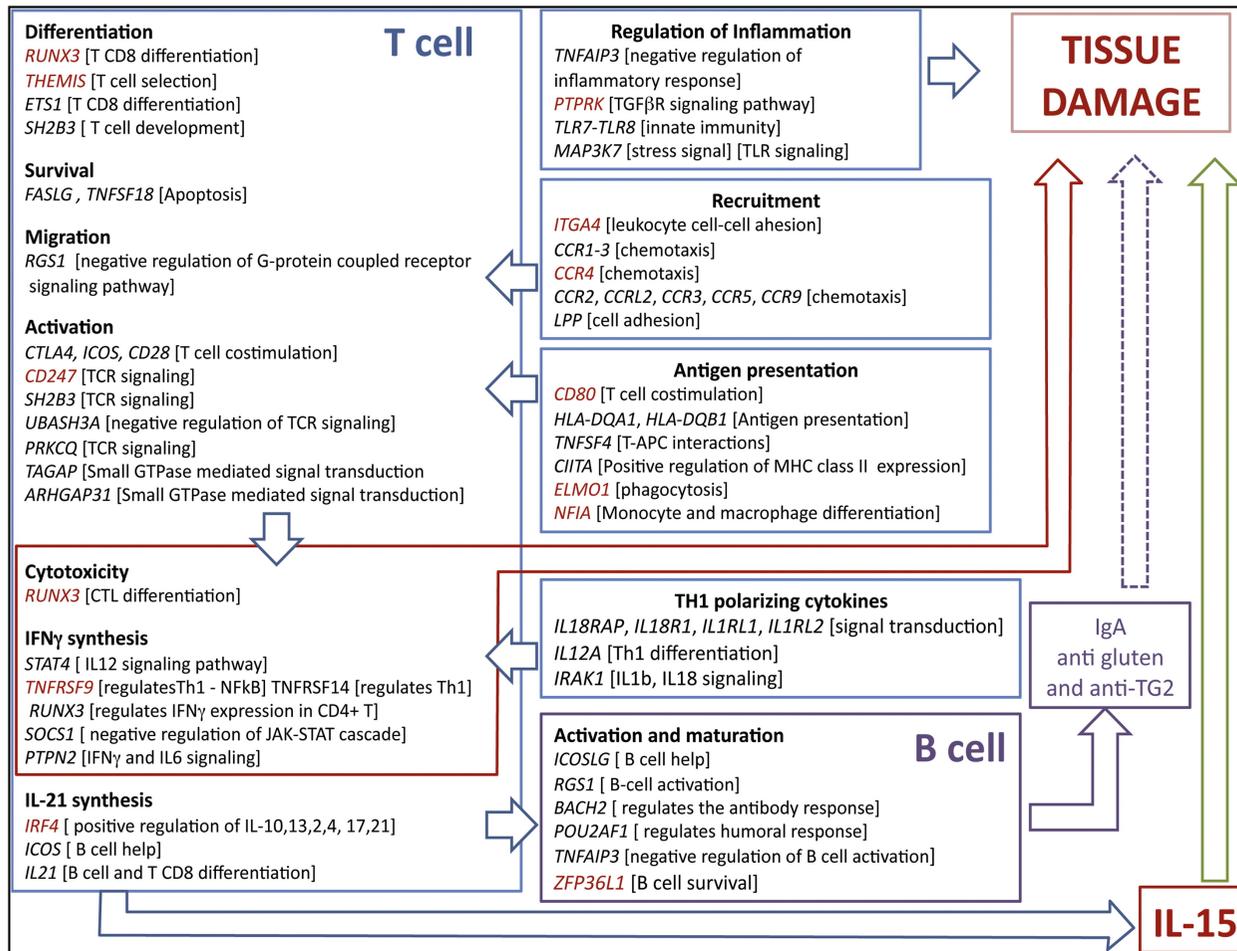
- ✓ 30% di discordanza relativa alla celiachia in gemelli identici
- ✓ 70% di discordanza negli HLA indentici
- ✓ Differente età di esordio nella stessa famiglia
- ✓ Esordio scatenato da interventi chirurgici intestinali, gravidanza, antibiotici, diarrea intercorrente.

Fattori ambientali coinvolti

- 1) Epoca di introduzione del glutine nella dieta
- 2) Allattamento
- 3) Quantità e qualità del glutine
- 4) Infezioni intestinali
- 5) Microbiota intestinale



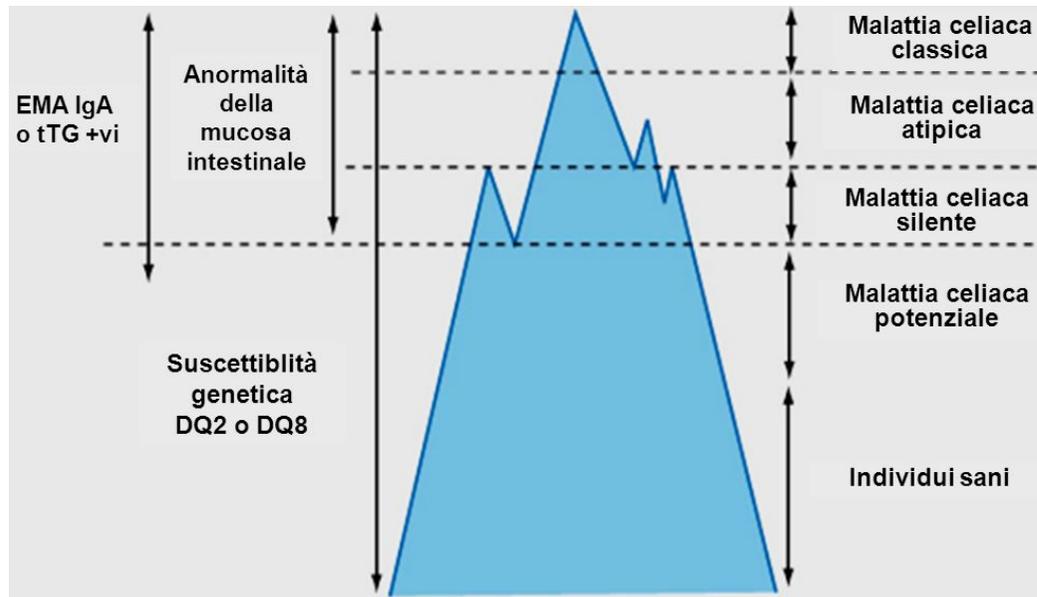
Fattori genetici coinvolti



I geni del complesso di istocompatibilità HLA contribuiscono alla predisposizione genetica per la celiachia attraverso le molecole:

- **HLADQ2** presenti nel 95 % dei celiaci
- **HLADQ8** presenti nel 5%
- I soggetti DQ2 e DQ8 negativi hanno un rischio bassissimo di essere celiaci.
- **~30-40% della popolazione generale presenta l'aplotipo DQ2: solo l'1% sviluppa la celiachia => L' elevato valore predittivo negativo (quasi 100%)**

- I loci non HLA associati al CD sono arricchiti di geni in grado di controllare l'attivazione delle cellule T (segnalazione TCR, presentazione dell'antigene e differenziazione del reclutamento in cellule effettrici) e cellule B.
- Loci specifici per CD sono in rosso. Quelli condivisi con altre malattie autoimmuni (tra cui T1D) sono in nero.
- Sono mostrati gli ipotetici gruppi di geni che possono partecipare all'attivazione delle cellule T, alla citotossicità delle cellule T, alla produzione di IL-21 e alla risposta IgA. E' stata suggerita la possibile interazione tra IL-21 e IL-15 nel danno tissutale



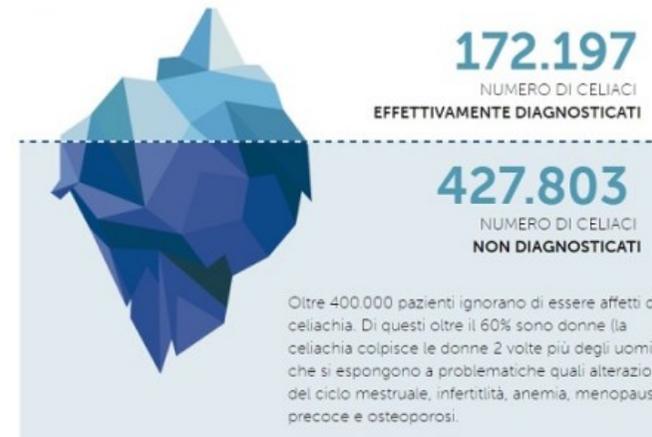
ICEBERG Celiachia

L'ICEBERG DELLA CELIACHIA

In Italia il numero atteso di celiaci è 600.000, l'1% della popolazione.

La celiachia non diagnosticata può portare a problematiche quali fratture spontanee ripetute in uomini e donne, aborti spontanei ripetuti, infertilità, disturbi della gravidanza, carenza di ferro o anemia, fino a complicanze drammatiche tra cui il linfoma intestinale.

In media sono richiesti ancora **6 anni** dall'inizio dei sintomi per arrivare ad una diagnosi.



I DIAGNOSTICATI IN ITALIA PER GENERE:

50.233
Uomini

121.964
Donne

RAPPORTI MASCHI-FEMMINE:

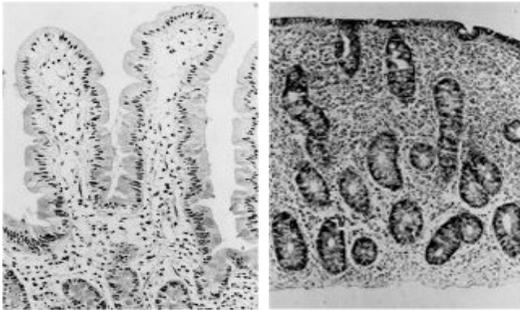
1/2

6 Anni

IN MEDIA PER ARRIVARE A UNA DIAGNOSI

INTESTINO => CLINICA

Processo di atrofia intestinale

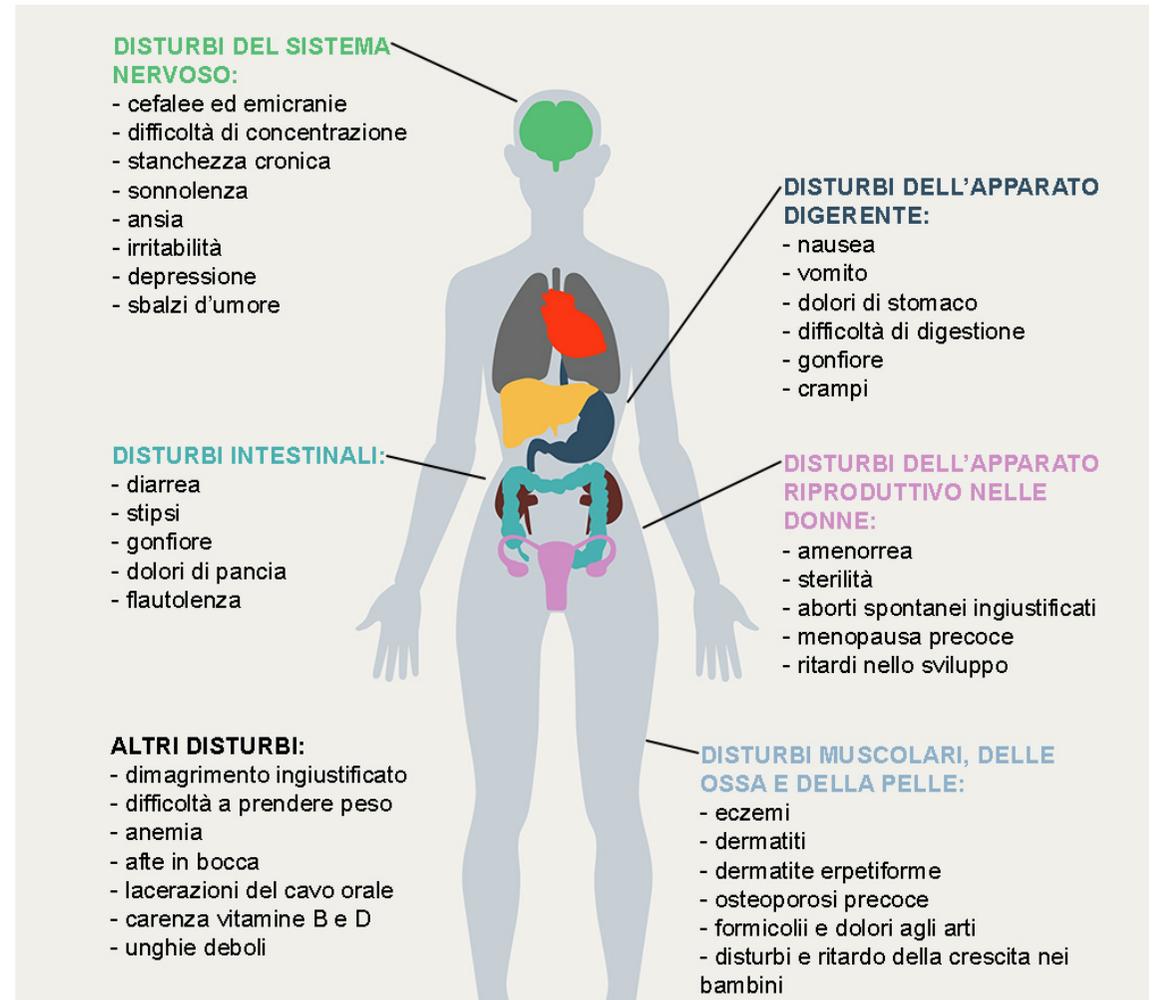


DANNI

- Interessa maggiormente la parte prossimale del piccolo intestino
- La reazione immunitaria comporta:
 - Atrofia del villo
 - Iperplasia delle cripte
 - Infiltrato linfocitario
 - Danno dell'epitelio intestinale

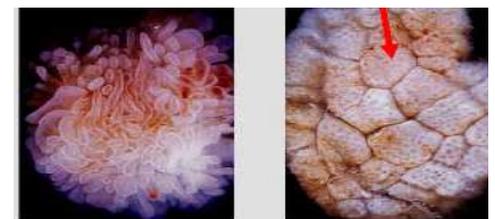
CONSEGUENZE

- Riduzione dell'assorbimento intestinale
- Riduzione della produzione di colecistochinina e secretina
- Riduzione della secrezione pancreaticata



Diagnosi

- Diagnosticare la celiachia solamente su base sintomatologica è difficile in quanto i sintomi sono comuni ad altre patologie.
- **Esame diagnostici 1 livello:**
 - ✓ **IgG anti-gliadina** (non specifici, aumentano con l'età nei soggetti normali/falsi positivi);
 - ✓ **IgA anti-gliadina** (nei bambini sotto i 2 anni sensibilità del 100%);
 - ✓ **Anticorpi Anti-endomisio** (il rivestimento delle fibre reticolari che circonda ogni fibrocellula muscolare liscia);
 - ✓ **IgA anti tTG** (enzima che interviene nei processi di riparazione tissutale mediante cross-link di proteine extracellulari e attiva mediante proteolisi il TGF-beta, coinvolto nella differenziazione dell'ep. intestinale. Eccesso di anti-tGg blocca attivazione del TGF => atrofia).
- **Test di secondo livello:**
 - ✓ **Tipizzazione genomica degli alleli HLA DQ2, DQ8**
- **Nel caso di esito positivo, la diagnosi va accertata con un prelievo attraverso una biopsia intestinale (atrofia dei villi, ipertrofia delle cripte, aumento linfociti intraepiteliali => >40 IEL/ 100 EC).**
- **Non si deve quindi iniziare la dieta aglutinata prima di aver eseguito accertamenti.**
- **I sintomi regrediscono se si segue una dieta priva di glutine.**

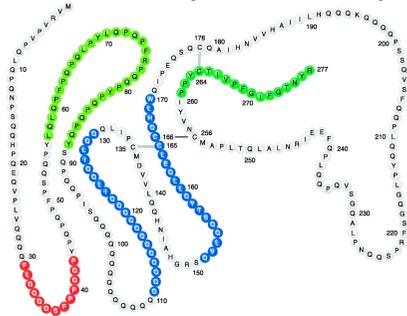


Paziente non
celiaco

Paziente affetto

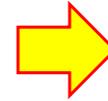
Patogenesi: The Players

Gliadine (200-300 aa)

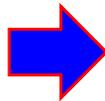
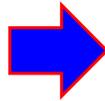


Frammento 31-43

- FLGQQSFPPQQP, trasportato attraverso la mucosa dei pazienti celiaci in quantità 2x rispetto a agli individui sani
- Non ha attività immunogenica nei confronti dei linfociti Th

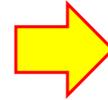


Immunità Innata



Frammento 33-mer

- LQLQPFQPQLPYQPQLFRPQQPYQPQPQPQ corrispondente alla regione 57-89 dell' α -gliadina

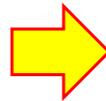


Immunità Acquisita

6 epitopi DQ2-ristretti e parzialmente sovrapposti (dovuti alla presenza di prolina e glutammina)

Transglutaminasi

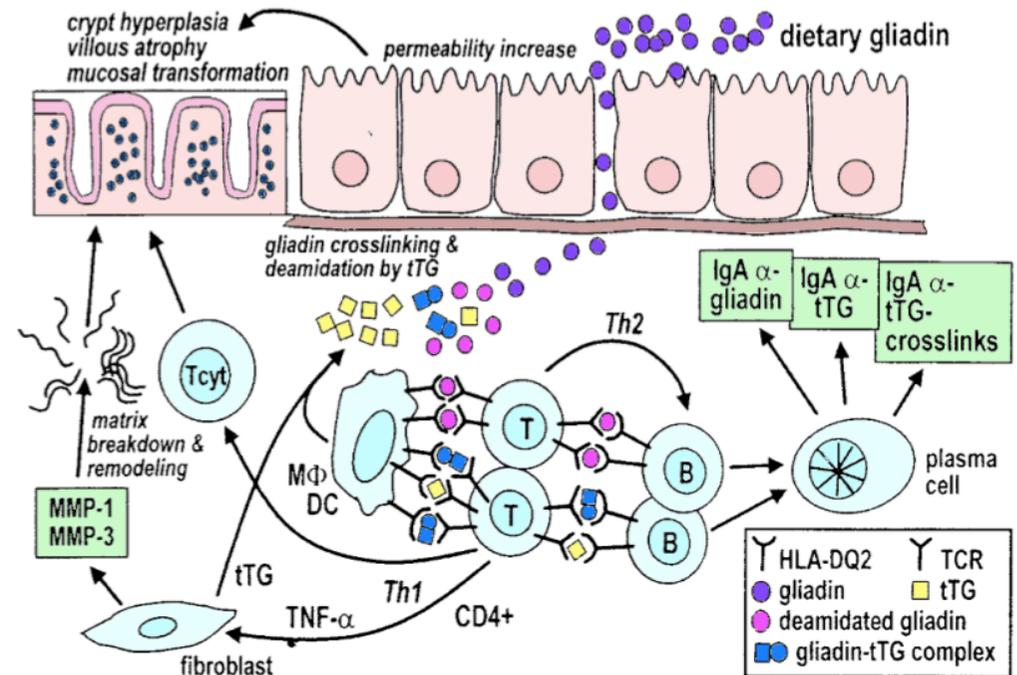
- abbondante sia sulla parte superficiale che sulla parte interna della mucosa intestinale e serve per favorire la cicatrizzazione dei tessuti in caso di danneggiamento
- Modifica la struttura chimica dei peptidi derivati dal glutine che quindi possono essere legati dagli HLADQ2 e DQ8



L'organismo produce anticorpi anti-transglutaminasi, presenti sia nel sangue che sulla mucosa dove contribuiscono alle alterazioni tipiche della celiachia.

Patogenesi - 2

- ❖ Le prolamine, precursori del glutine, sono ricche di prolina.
- ❖ L'uomo non ha enzima capace di rompere il legame endopeptidico che coinvolge questo aa
- ❖ Digestione incompleta delle prolamine => elevata concentrazione di frammenti gliadinici (**frammento 33-mer**).
- ❖ I frammenti gliadinici che non vengono digeriti, vengono trasformati da un enzima trasglutaminasi TG (deaminazione glutamina => acido glutammico) → migliora la presentazione antigenica DQ2/DQ8 a linfociti T CD4+

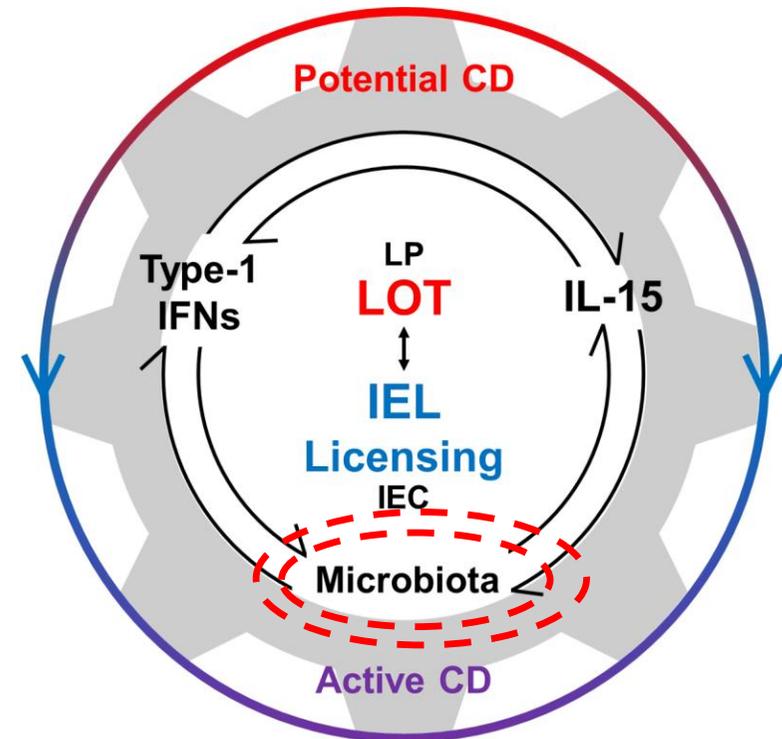


- ❖ Attivazione T-CD4+ → IL15, IL-17 e INF-gamma
→ Reclutamento/attivazione T CD8+/ Macrofagi
→ Danno tissutale → **Alterazione permeabilità intestinale.**
- ❖ Attivazione linfociti B → anticorpi anti-gliadina, anti-transglutaminasi e anti-endomisio.
- ❖ La conseguenza della celiachia non curata porta ad atrofia dei villi intestinali -> malassorbimento.

Cytotoxic activity	aa 31-43
Immunomodulation (33-mer)	aa 57-89
Zonulin release	aa 111-130 + 151-170
IL-8 release	aa 261-277

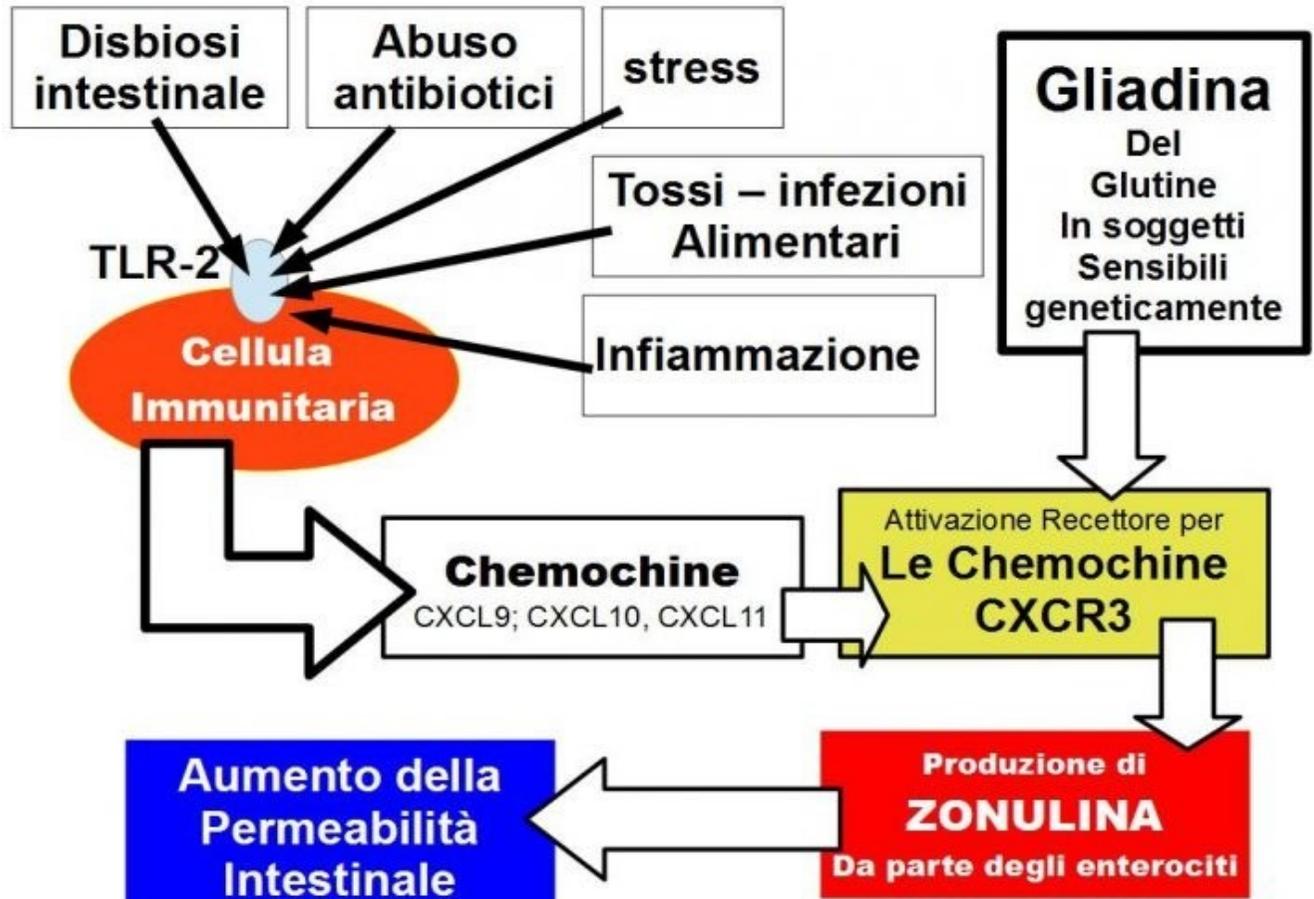
Patogenesi - 3

- ❖ Diversi studi hanno dimostrato che non sono soltanto le malattie autoimmuni dell'intestino, come colite ulcerosa e malattia di Crohn, coinvolgono il **microbiota**.
- ❖ Dati "recenti" dimostrano infatti che anche in questa malattia il microbiota sembra essere molto importante nell'incanalare una risposta immune contro il glutine.
- ❖ Meccanismi ancora non chiariti
- ❖ Alcuni "profili" di microbiota intestinale potrebbero metabolizzare il glutine in maniera protettiva/tossica proteggendo/favorendo lo sviluppo della malattia celiaca



Patogenesi - 4

- ❖ Aumento della disbiosi intestinale, unito all'indebolimento della mucosa protettiva, espone la parete dell'intestino ad un fenomeno pericoloso: l'iperattivazione del sistema immunitario.
- ❖ Questo può indurre alle intolleranze alimentari ed alle malattie dell'intestino (SIBO, Candidosi, Leaky Gut Syndrome, morbo di Crohn e colon irritabile).





= Permesso

Trattamento

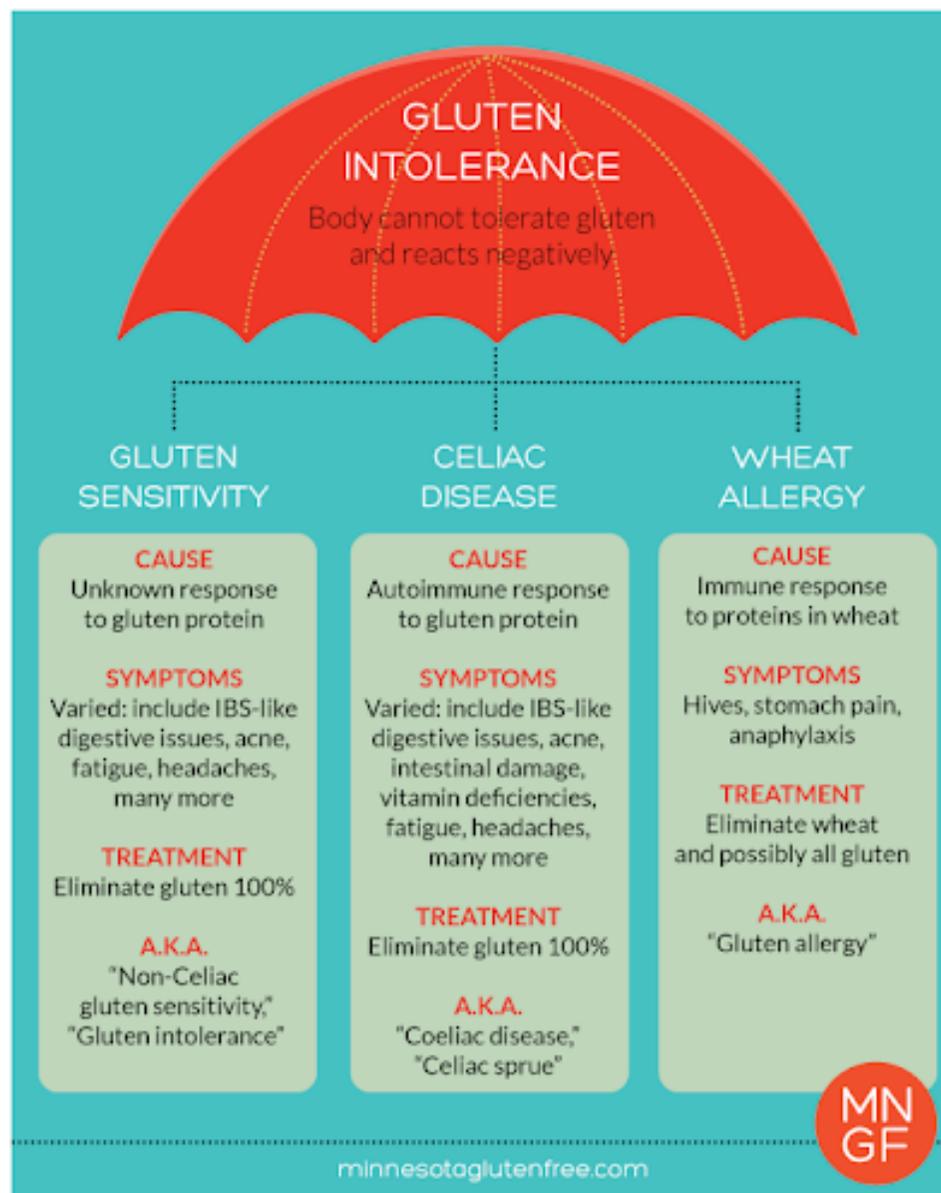
Vietato =



La malattia celiaca non guarisce.

- **Unico trattamento** per evitare la comparsa dei sintomi è una **dieta priva di alimenti che contengono glutine** (altrimenti detta “**gluten free**”) e perciò sprovvista di pane, pasta, cereali, pizza, torte, merendine, ecc.
- La completa esclusione del glutine dalla dieta non è facile da realizzare. L’AIC suddivide gli alimenti nelle tre categorie degli alimenti: «permessi», «a rischio» e «vietati». “L’ABC della dieta del celiaco” (<http://www.celiachia.it/dieta/Dieta.aspx>)
- È fondamentale controllare sempre gli ingredienti in quanto il glutine può essere nascosto nei cibi (come aroma o additivo: conservanti, addensanti, ecc) e perfino in alcuni farmaci (come eccipiente).
- Concentrazione massima di glutine che un celiaco può assumere in un alimento è **20 ppm** (parte per milione). Superata questa soglia un alimento è considerato tossico. Inoltre bisogna evitare che alimenti contenenti glutine entrino a contatto con quelli per celiaci per non contaminare questi ultimi.
- Nelle forme che non rispondono alla sola dieta priva di glutine si ricorre al trattamento immunosoppressivo.
- Data l’irreversibilità della malattia, a seguito della diagnosi del medico specialista, ai soggetti affetti da celiachia è riconosciuto il diritto all’erogazione gratuita dei prodotti dietetici senza glutine. I tetti massimi di spesa sono definiti dal decreto 4 maggio 2006 del Ministero della Salute.

Oltre la Celiachia...



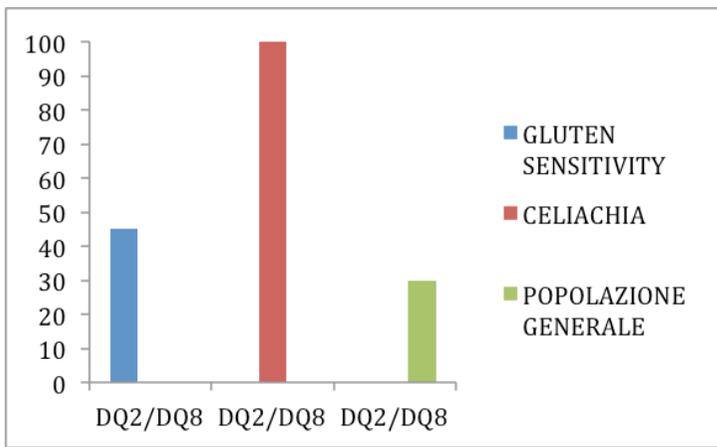
Celiachia e Sensibilità al Glutine non Celiaca

Le differenze

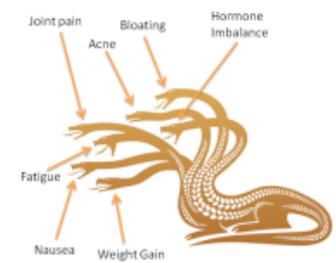
	Che cos'è	Le cause	Sintomi gastrointestinali	Sintomi extraintestinali	Diagnosi	Terapia	Complicanze
CELIACHIA 1% Stima della quota di popolazione con questa intolleranza 150.000 i casi diagnosticati	Intolleranza al glutine su base autoimmune. Colpisce più spesso le donne (2:1 rispetto agli uomini)	Specifici frammenti del glutine attivano il sistema immunitario, che aggredisce proteine dell'organismo, portando, ad esempio, alla scomparsa dei villi intestinali	Diarrea o stitichezza, dolori addominali, gonfiore, meteorismo, difficoltà digestive	Stanchezza cronica, dimagrimento, scarso accrescimento (nei bambini), afte frequenti, anemia, osteoporosi precoce, transaminasi alte, anomalie dello smalto, infertilità, cefalea, dolori articolari e muscolari	Positività agli anticorpi anti-transglutaminasi (anche anti-endomisio e anti-gliadina), presenza di specifici geni che predispongono alla celiachia (HLA-DQ2/DQ8), lesioni intestinali visibili alla biopsia (villi appiattiti)	Va eliminata qualsiasi traccia di glutine dalla dieta, per tutta la vita	Linfomi intestinali, osteoporosi, anemia, sterilità e aborti frequenti; maggiore probabilità di sviluppare altre malattie autoimmuni (tiroidite autoimmune, psoriasi, diabete I)
SENSIBILITÀ AL GLUTINE 1,15% Stima della quota di popolazione che presenta questa condizione	Maggiore sensibilità al glutine, senza segni di celiachia o di allergia al frumento. Colpisce più spesso le donne (5,5:1 rispetto agli uomini); è poco frequente nei bambini	Si ipotizza che in alcune persone ci sia una ridotta soglia di sensibilità al glutine o che la sostanza abbia un maggior effetto fermentante o un'azione più potente a livello del sistema nervoso centrale	Dolori addominali e gonfiore (80% dei casi), meteorismo, diarrea (55%), stipsi (15-20%), reflusso gastroesofageo (15-20%)	Cefalea, stanchezza, mente annebbiata; comuni anche dolori articolari e rash cutaneo, anemia (15-20% dei casi contro il 40% nella celiachia)	Possibile solo dopo aver escluso la presenza di celiachia, allergie e intolleranze alimentari, colon irritabile; non esistono marcatori diagnostici validati. In teoria la diagnosi può essere fatta solo con complessi «test di provocazione», dando il glutine senza che il paziente sappia che lo sta assumendo	Non è chiaro se sia indispensabile l'eliminazione completa del glutine o se possa bastare ridurre le dosi	Non esistono ancora dati sufficienti a stabilire se vi sia un maggior rischio di altre patologie (le prime segnalazioni indicano associazione con alcune malattie autoimmuni, nel 15% dei casi)



CORRIERE DELLA SERA



The Gluten Sensitivity HYDRA



Treating these symptoms with medicine does not resolve the origin of a patient's problem...

Confronto caratteristiche

	Celiachia	Sensibilità al glutine non celiaca	Allergia al grano
Tempo intercorso tra l'esposizione al glutine e manifestazione dei sintomi	Settimane o anni	Ore o giorni	Reazione immediata: poche ore
			Reazione tardiva: poche ore, due giorni massimo
Patogenesi	Autoimmune (immunità innata + adattiva)	Reazione immunologica ignota	Formazione di IgE, IgE-mediata
HLA	HLA DQ2/8 (nel 95% circa dei casi)	Ignota	-
Autoanticorpi	Positività (alta sensibilità e specificità)	Negatività (eccettuati anticorpi anti-gliadina IgA e/o IgG)	Positività
Enteropatia	Tipica	Assente; può verificarsi lieve incremento IEL (scala Marsh 0-1)	Assente
Sintomi	Intestinali ed extra-intestinali	Intestinali ed extra-intestinali	Intestinali ed extra-intestinali
Complicanze	Patologie correlate, complicanze a lungo termine	Nessuna patologia correlata non si conoscono complicanze a lungo termine	Nessuna patologia correlata
Terapia	Alimentazione senza glutine a tempo indeterminato	La dieta va rispettata almeno per uno o due anni	Può essere sufficiente rinunciare occasionalmente agli alimenti contenenti grano
	Soggetto celiaco deve astenersi continuamente dal consumo di alimenti che contengono tracce di glutine	La soglia di tolleranza nei pazienti affetti da NCGS è variabile Apporto di glutine dev'essere calibrato individualmente	Può rendersi necessario assumere cortisone

Patogenesi della NCGS

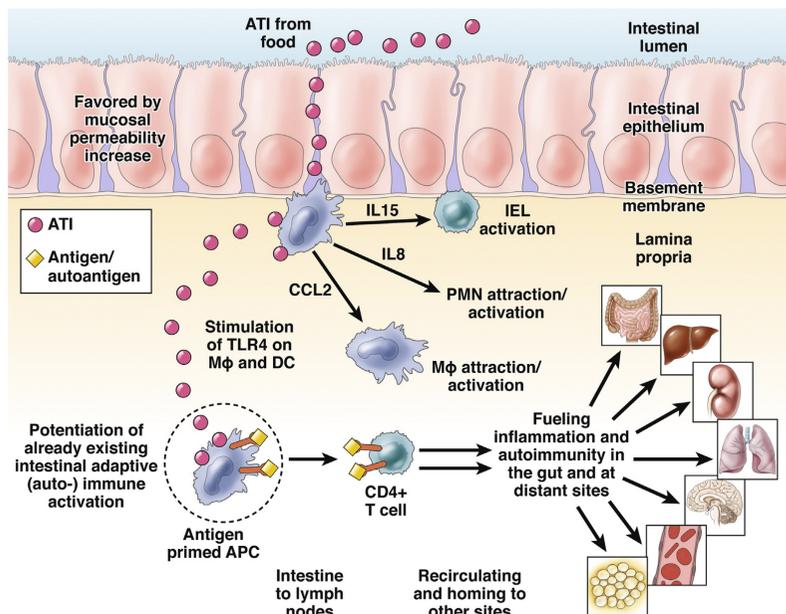


Figure 3. ATIs induce intestinal and extraintestinal adaptive immunity. The mechanisms by which ATIs from gluten-containing cereals are sensed: via TLR4, by lamina propria monocytes, macrophages, and dendritic cells. TLR4 signaling leads to the release of inflammatory cytokines and chemokines. ATIs also are adjuvants for adaptive immune reactions in the intestine and possibly nearby lymph nodes, where they also might promote extraintestinal T-cell responses. This could cause adaptive inflammation in remote organs (see the article by Junker et al⁴⁵). APC, antigen presenting cell; CCL2, chemokine C-C motif ligand; DC, dendritic cell; IEL, intraepithelial lymphocyte.

Table 3. Main Food Sources of ATIs and Gluten

Food sources	ATIs		Gluten	
	Structural class	Bioactivity	Main molecules	Level
Grano, segale, orzo	Cereal type	High	Gliadins, hordeins, secalins, HMW and LMW glutenins	High
Soia, grano saraceno, piselli	Legume lectin and cereal type	Medium (2%–10% of gluten-containing staples)	Prolamines	Low
Amaranto, riso, mais, patate	Knottin, Kunitz, and Thaumatin type	Low (<2% of gluten-containing staples)	Prolamines	Low

Grande interesse è appuntato al momento sui cosiddetti 'fattori anti-nutrizionali' (ANF) del frumento, quali fitati, tannini, amylase/trypsin inhibitors (ATIs) e tanti altri". Queste proteine hanno la funzione specifica di proteggere del frumento dai suoi nemici naturali, ma allo stesso tempo possono rallentare la digestione delle proteine, dei carboidrati e delle molecole presenti nel frumento stesso, oltre che interferire con l'assorbimento di biomolecole (es. ferro e zinco), riducendone la biodisponibilità.

❖ **α-amylase/trypsin inhibitors (ATIs):**

- Proteine vegetali presenti nel grano che costituiscono circa il 2%-4% delle proteine totali del grano moderno, con il glutine che rappresenta l'80%-90%.
- Svolgono un ruolo cruciale nei processi metabolici durante lo sviluppo dei semi e variano tra diverse colture, influenzando l'espressione proteica, l'accessibilità e l'estraibilità.

❖ **Risposte Immunitarie:**

- Le ATI del grano inducono risposte immunitarie innate coinvolgendo monociti, macrofagi e attivando le cellule dendritiche del complesso **TLR4**.
- L'alimentazione con ATI in topi ha dimostrato un aumento del rilascio intestinale e sistemico di IL8, TNF α, e CCL2.

❖ **Attivazione del TLR4:**

- Le ATI del grano sono presenti nel glutine commerciale e resistono alla digestione proteolitica, mantenendo la capacità di attivare il TLR4 durante l'ingestione orale e il passaggio intestinale.
- Le ATI stimolano in modo significativo il TLR4 solo nei cereali contenenti glutine come frumento, segale e orzo.

❖ **Immunità Innata e Specifica:**

- Le ATI sono coinvolte nell'attivazione dell'immunità innata che può portare a una risposta immunitaria specifica.
- Anche se attivano una risposta immunitaria innata dipendente dall'ATI, la maggior parte delle persone che consumano cereali contenenti ATI non sviluppano sintomi.

Future therapie?

Target	Therapeutic agent	Mechanism of action	
Gluten peptides	Prolyl endopeptidases (PEP)	Cleavage of proline-rich and glutamine-rich gliadin peptides in safer sequences	
Zonulin	Zonulin receptor antagonist (AT-1001)	Prevention of epithelial translocation of gluten peptides into the lamina propria	
Interleukin 15	Anti-interleukin 15 antibody (AMG714)	Reduced cytolytic activity of intraepithelial lymphocytes against epithelial cells with consequent decrease of enterocyte apoptosis	
Tissue transglutaminase	Tissue transglutaminase inhibitors	Blockade of deamidation and subsequent immunological potentiation of gluten peptides	
HLA-DQ2/DQ8 molecules	DQ2/DQ8 inhibitors	Blockade of presentation of gluten peptides with consequent silencing of gluten-reactive T cells	
Dendritic cells	Peptide vaccines	Manipulation of dendritic cells in order to make them a vehicle for peptide vaccines	
Interferon γ	Anti-interferon γ antibody (fontolizumab)	Down-regulation of the Th1-mediated inflammatory response	
T cells	Anti CD3 antibody (visilizumab), anti CD4 antibody (dM-T412), anti CD25 antibody (daclizumab)	Silencing of gluten-reactive T cells	
Type 1 regulatory T cells (Tr)	Human recombinant interleukin 10 (Tenovil)	The interleukin-10-mediated expansion of type 1 regulatory T cells may suppress the immune response to gliadin	
Adhesion molecules	Anti-integrin α_4 antibody (natalizumab); anti-integrin α_4/β_7 antibody (MLN-02); integrin α_4 antagonist (T-0047)	Blocking the cognate interaction between integrin α_4/β_7 expressed on lymphocytes and MAdCAM-1 expressed on mucosal endothelial cells may decrease lymphocyte recruitment in the gut	

Celiachia, allergia al frumento, intolleranza al glutine: le differenze, la diagnosi e la gestione

<https://youtu.be/XWICUDF069o?si=MZmb3gmULYcet9ho>

