

XXIV Congresso Nazionale
Società Italiana di Pediatria
Preventiva e Sociale

BAMBINI DI VETRO

12 - 15
Settembre
2 0 1 2
Grand Hotel
Vanvitelli
Caserta



Possibilità di
prevenzione mediante
antiossidanti,
acidi grassi,
e, perché no,
immunomodulatori

Daniele Ghiglioni
Melloni Pediatria Milano

Caserta 13 settembre 2012



1. L'allergia tra genetica e prevenzione
2. La prevenzione con gli antiossidanti
3. La prevenzione con gli acidi grassi
4. La prevenzione con gli immunostimolanti

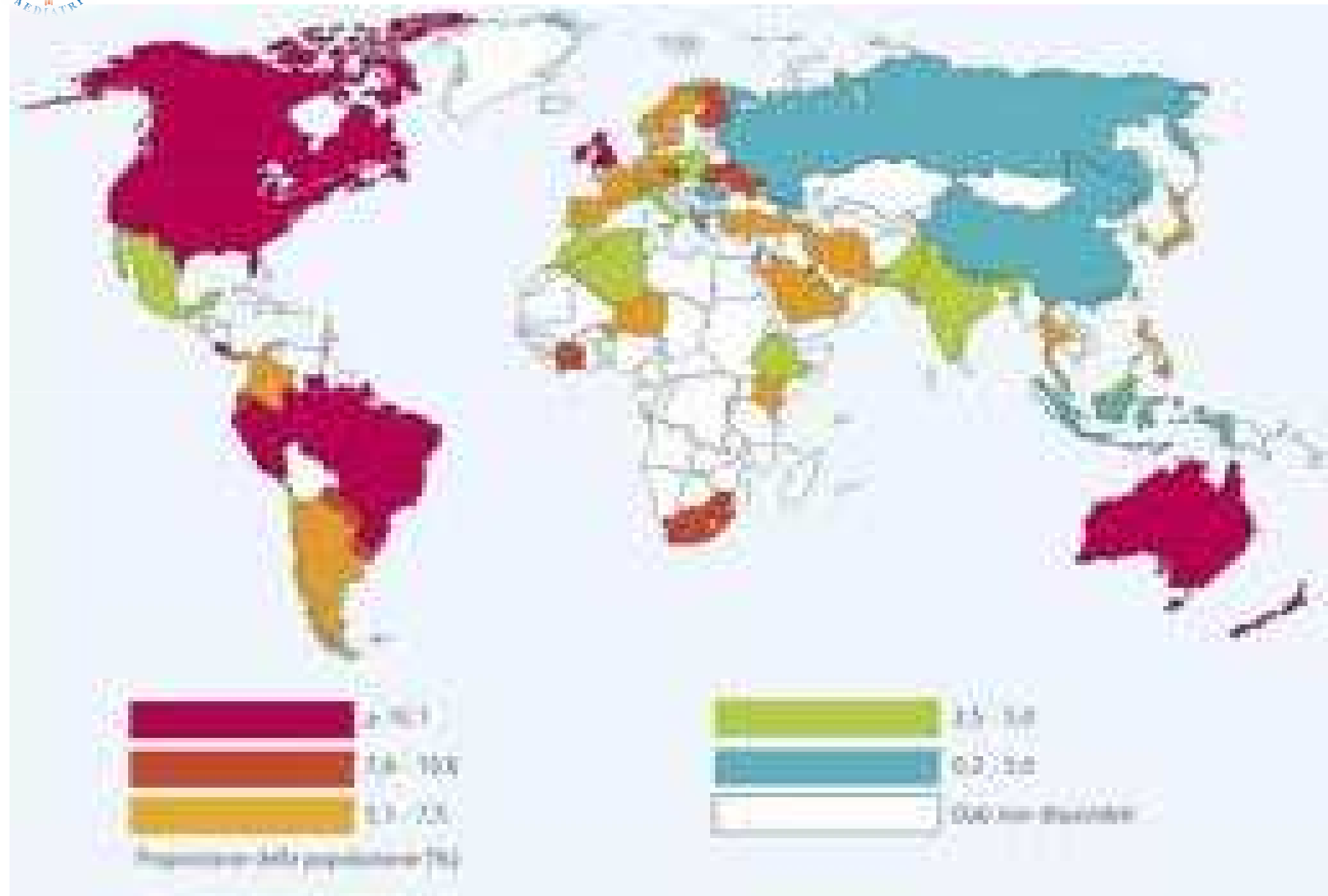


Le origini dell'atopia

1. L'allergia tra genetica e prevenzione
2. La prevenzione con gli antiossidanti
3. La prevenzione con gli acidi grassi
4. La prevenzione con gli immunostimolanti



PREVALENZA DELL'ALLERGIA





Tratti Semplici (Mendeliani) versus Complessi

Tratti Mendeliani

- Esempio: CF
- Raro
- Singolo gene
- Mutazioni gravi
- Effetto fenotipico evidente

Tratti complessi

- Esempio: asma, allergia
- Comune
- Molti geni
- Mutazioni lievi
- Effetto fenotipico lieve (interazione gene-ambiente)

migliaia e milioni di fattori di rischio distinti agiscono in concordanza nella produzione del fenotipo allergico.





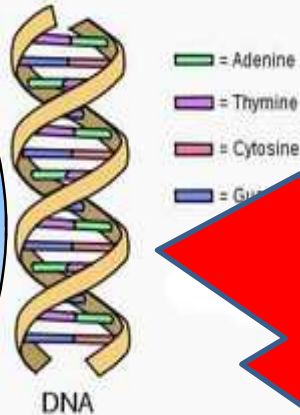
Nuovi geni correlati a suscettibilità per asma individuati dalla clonazione posizionale o dall'ampia associazione genomica

- DPP10 (Dipeptidyl protease 10)2q14
- PHF11 (B cell transcription factor)13q14
- SPINK5 (Serine protease inhibitor Kazal-type 5, LEKT1)...5q31
- GPRA-A (G-protein receptor 154, neuropeptide S receptor).....7p15
 - HLA-G (Human lymphocyte antigen G).....6p21
 - MUC8 (Mucin 8).....12q23-qter
 - Filaggrin (filament-aggregating protein).....1q21
- ADAM33 (A disintegrin and metaloprotease 33).....20p13
 - Chitinase 3-like-1 (YKL-40)
 - PCDH-1 (Protocadherin-1).....5q31
 - ORMDL3 (ORM1-like3).....7q24
 - GSDLG (Gasdermin-like gene).....7q24

Szczepankiewicz A, Holgate ST. Association analysis of brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms in asthmatic families. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;149:343-9

FATTORI GENETICI

Predisposizione:
Asma, atopia,
iperreattività
bronchiale



FATTORI AMBIENTALI

Materni prenatali
Allergeni
Infezioni respiratorie
Fumo di tabacco
Inquinanti
Prematurità
Fattori dietetici

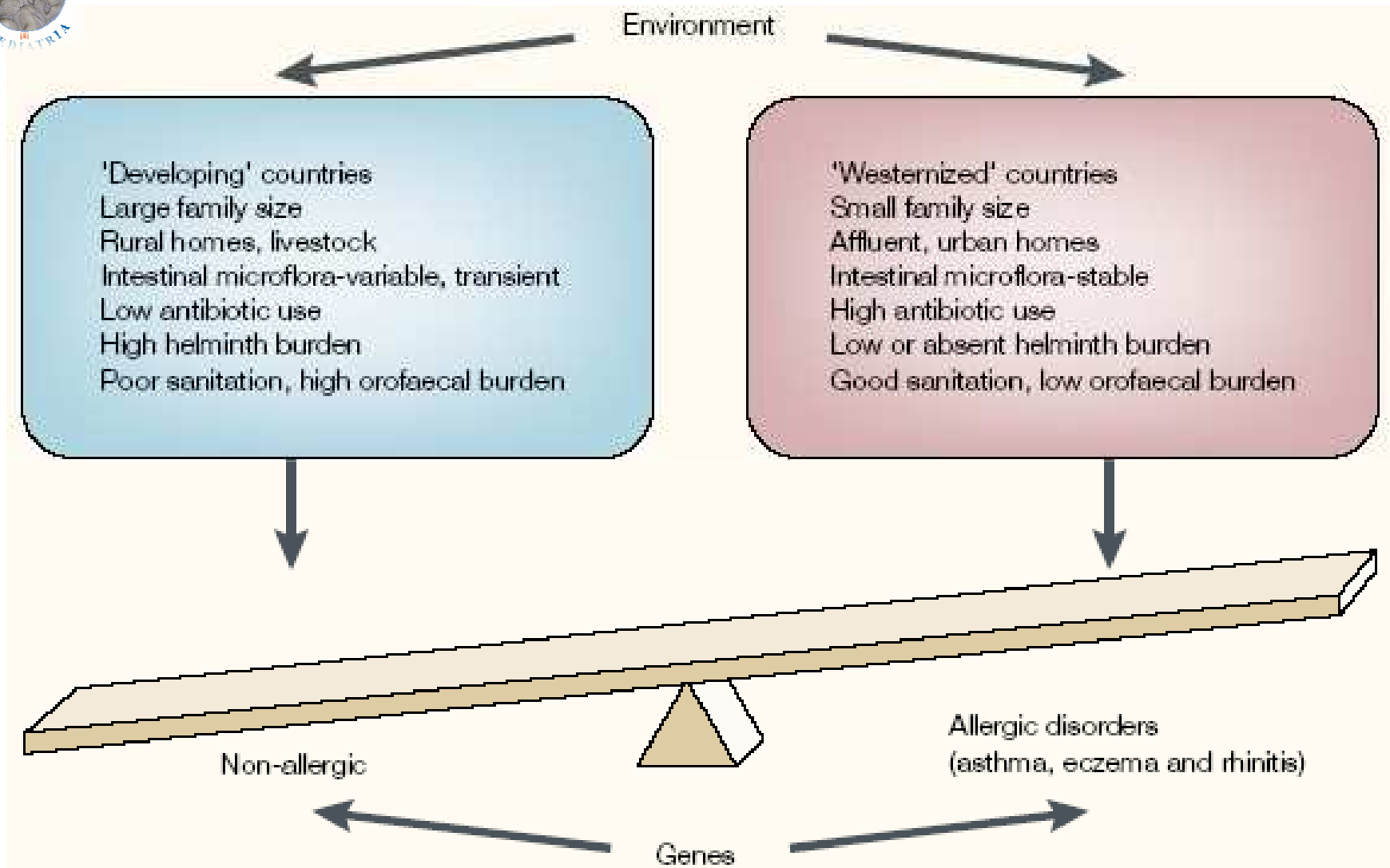
MALATTIA ATOPICA:

- più o meno precoce
a seconda della gravità delle mutazioni genetiche
e dell'intervento dell'ambiente



Ipotesi igienica

L'ipotesi dell'igiene propone che, a seguito delle moderne pratiche di salute pubblica, le persone che vivono nel mondo industrializzato sono soggette a una carenza di stimolazione immunitaria microbica, che le rende vulnerabili allo sviluppo di ipersensibilità allergiche e a malattie associate.

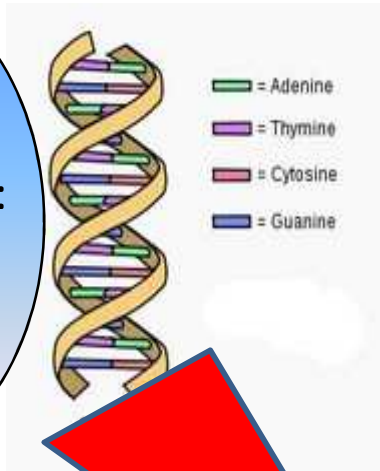


Wills-Karp M. The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis.
Nat Rev Immunol. 2001; 1:69-75



FATTORI GENETICI

Predisposizione:
Asma, atopia,
iperreattività
bronchiale



Alterazione dei geni di
molecole del sistema
immunitario

FATTORI AMBIENTALI

Materni prenatali
Allergeni
Infezioni respiratorie
Fumo di tabacco
Inquinanti
Prematurità
Fattori dietetici

alterazione del sistema

Treg che favorisce il
sistema Th2 a scapito
del sistema Th1.

MALATTIA ATOPICA:

- più o meno precoce
a seconda della gravità delle mutazioni genetiche
e dell'intervento dell'ambiente



**FATTORI
GENETICI**

Predisposizione
Asma, atopie
ipertensione

Alterazione
molecole
immunitarie

i cambiamenti ambientali
possono determinare
modificazioni a carico del
sistema immunitario a
prescindere dalla
predisposizione genetica!

**RI
LI**

i

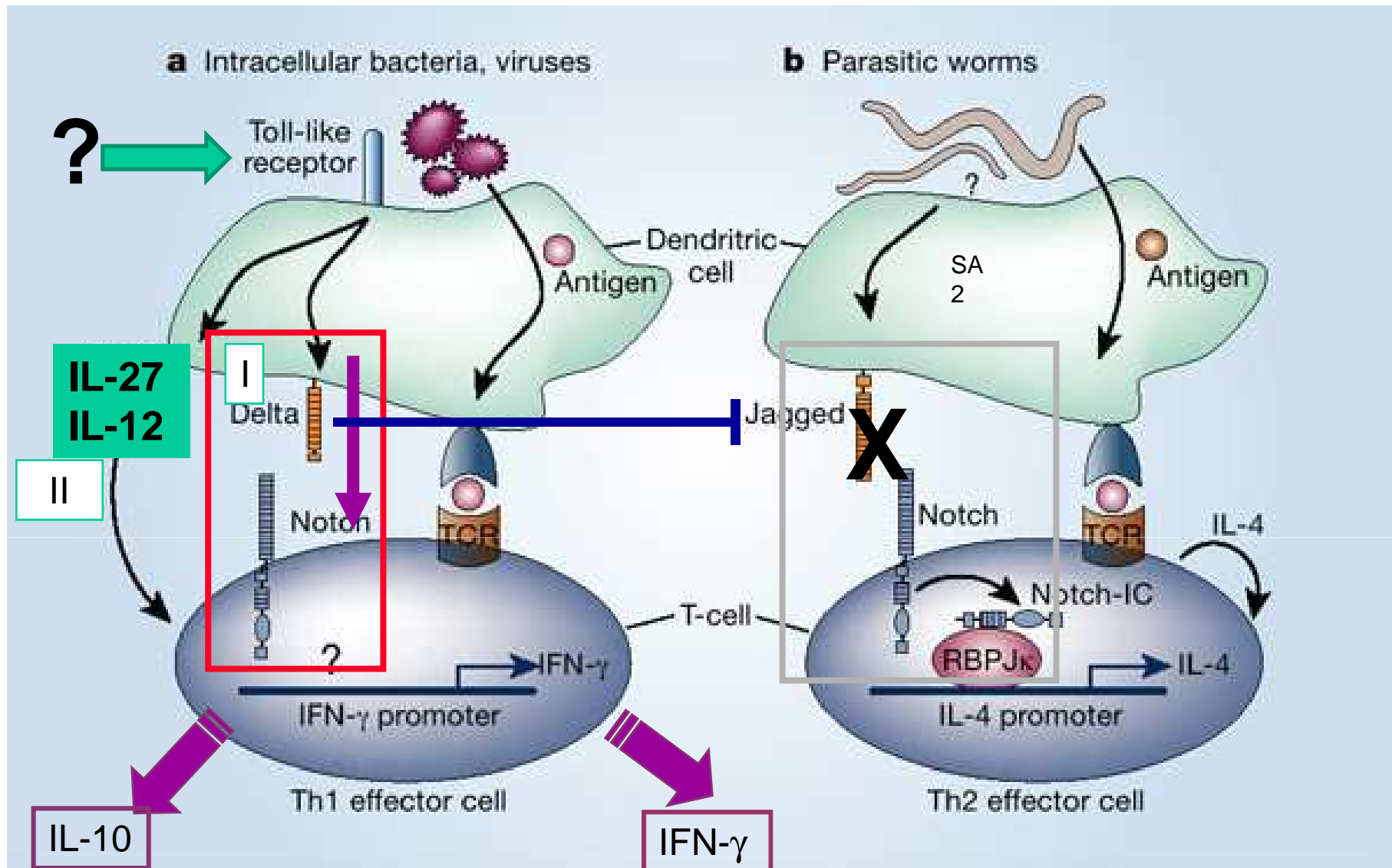
...ce
a seconda delle mutazioni genetiche
e dell'intervento dell'ambiente



TLRa come immunostimolanti Th1

- TLRa sono gli stimoli esogeni in grado di condizionare l'ambiente tessutale grazie alla loro capacità di stimolare Pattern Recognition Receptors PRR/TLR (=CD14 e TLR) o le cellule epiteliali o le DC mucosali sottoepiteliali;
- Gli effettori innati (ILC, cellule NKT) e adattivi (cellule Th) sono molto sensibili alle condizioni ambientali a causa del loro elevato grado di plasticità;

TLRa, cellule epiteliali o DC, modificano selettivamente il substrato ambientale e reindirizzano le risposte allergene-specifiche Th a un pattern citochinico più protettivo IFN- γ /IL-10.



PNAS 105:3497, 2008

Notch regulates IL-10 production by T helper 1 cells

Sascha Rutz, Marko Janke, Nadine Kassner, Thordis Hohnstein, Manuela Krueger, and Alexander Scheffold*



Attivazione cellulare e differenziazione

Esiste una capacità del feto **di adattarsi all'ambiente**

dettata non soltanto dalla sua costituzione genetica, ma **dal modo in cui i geni sono attivati o repressi durante la sua formazione.** Protagoniste di questi meccanismi sono le proteine del DNA – gli istoni – che dettano la accensione e lo spegnimento dei geni mediante processi biochimici (soprattutto di metilazione)



epigenetici

mutazioni genetiche e ambiente



1. L'allergia tra genetica e prevenzione
2. La prevenzione con gli antiossidanti
3. La prevenzione con gli acidi grassi
4. La prevenzione con gli immunostimolanti



Stress ossidativo

numerosi agenti esogeni chimici e fisici,
tra cui polveri minerali, ozono, ossidi di azoto,
radiazioni ultraviolette e ionizzanti
e fumo di tabacco



perossidazione dei lipidi di membrana,
esaurimento di NAD e NADP (nicotinamide adenin-dinucleotide)
aumentano gli ioni calcio intracellulari,
compaiono interruzioni del citoscheletro,
danni del DNA.

Antiossidanti e polmone

Grazie alla sua ampia superficie e all'afflusso di sangue, **il polmone è suscettibile al danno ossidativo in virtù di una miriade di forme di ossigeno attivate e radicali liberi.**

Come parte della loro normale fisiologia e contro attacchi esterni messi in atto da vari microrganismi e prodotti chimici, **i sistemi biologici continuano a generare forme reattive di ossigeno/azoto per combattere questi agenti e a loro volta sono esposti agli effetti deleteri di queste forme reattive.**

Le forme di radicali liberi possono essere prodotte dalle **reazioni metaboliche endogene** (ad esempio dal trasporto degli elettroni mitocondriali durante la respirazione o durante l'attivazione dei fagociti) **o esogene**, come inquinanti o fumo di sigaretta.



Antiossidanti non-enzimatici del polmone

Table 1

Antioxidant constituents of plasma and epithelial lining fluid

Antioxidant	Plasma, μmol	Epithelial lining fluid, μmol
Ascorbic acid	40	100
Glutathione	1.5	100
Uric acid	300	90
Albumin-SH	500	70
Alpha-tocopherol	25	2.5
β -carotene	0.4	–



Antiossidanti enzimatici del polmone

Table 2

Antioxidant enzymes of the lungs, their localization, functions and their involvement in different lung diseases

Enzyme	Molecular weight (kD)	Lung localization	Function	Diseases
Cu,ZnSOD	17–28	Bronchial, alveolar epithelium, macrophages, fibroblasts, pneumocytes	Scavenges $O_2^{\bullet-}$	Allergic alveolitis, sarcoidosis, chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, hypoxia
EC-SOD	135	Bronchial epithelium, macrophages, neutrophils, vascular walls, pneumocytes	Scavenges $O_2^{\bullet-}$	Usual interstitial pneumonia, desquamative interstitial pneumonia, sarcoidosis, alveolitis, lung cancer
Mn,SOD	88	Bronchial epithelium, macrophages, neutrophils, vascular walls, pneumocytes	Scavenges $O_2^{\bullet-}$	Asthma, smoking, sarcoidosis, interstitial lung diseases
Catalase	240	Macrophages, fibroblasts, pneumocytes	Hydrogen peroxide to water	Hyperoxia, acatalesima, lung parenchymal diseases, asthma
Glutathione peroxidase	85	Lavage cells, epithelium, macrophages, other lung cells	Organic hydroperoxides to organic hydroxides	Ozone toxicity, chronic obstructive pulmonary disease, adult respiratory distress syndrome, asthma, cystic fibrosis
Heme Oxygenase-1	30–33	Alveolar, bronchial epithelium, macrophages, inflammatory cells of lungs	Heme to carbon monoxide, biliverdin	Fibrosis, interstitial pneumonias, interstitial lung diseases, emphysema, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis
Peroxiredoxin	17–28	Alveolar, bronchial epithelium, macrophages	Antioxidant, signaling, hydrogen peroxide breakdown	Alveolitis, chronic obstructive pulmonary disease, acute respiratory distress syndrome, hyperoxia, lung cancer
Thioredoxin	10–12	bronchial epithelium, macrophages	Transcriptional modulation, thiol-dithiol exchange, Prot-S-S-Prot to Prot-SH	Idiopathic pulmonary fibrosis, cystic fibrosis, lung cancer
Glutaredoxin	11	Alveolar, bronchial epithelium, macrophages	Prot-S-S-Prot to Prot-SH	Sarcoidosis, alveolitis, fibroid lung diseases
Glutamate Cysteine ligase-catalytic subunit	73	Alveolar, bronchial epithelium, macrophages	Synthesis of glutathione (first rate-limiting step)	Chronic obstructive pulmonary disease, smoking, lung cancer

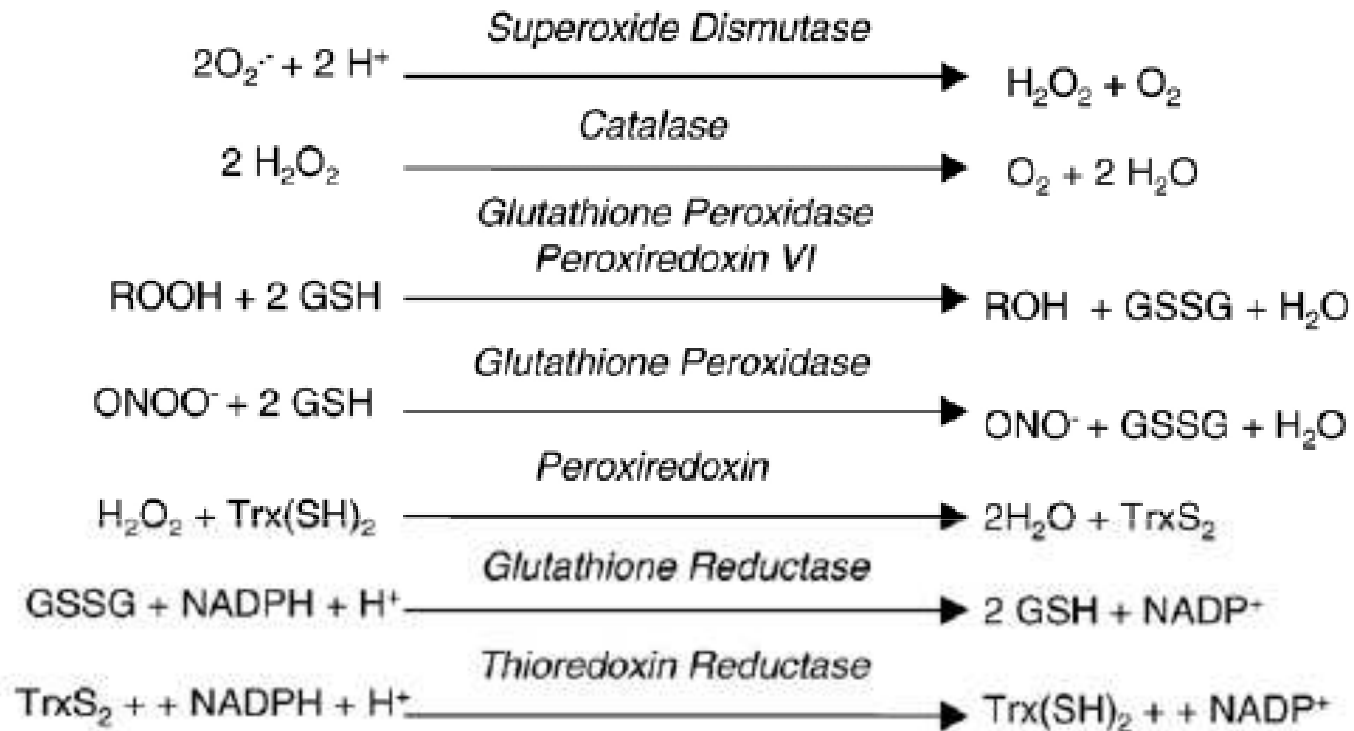
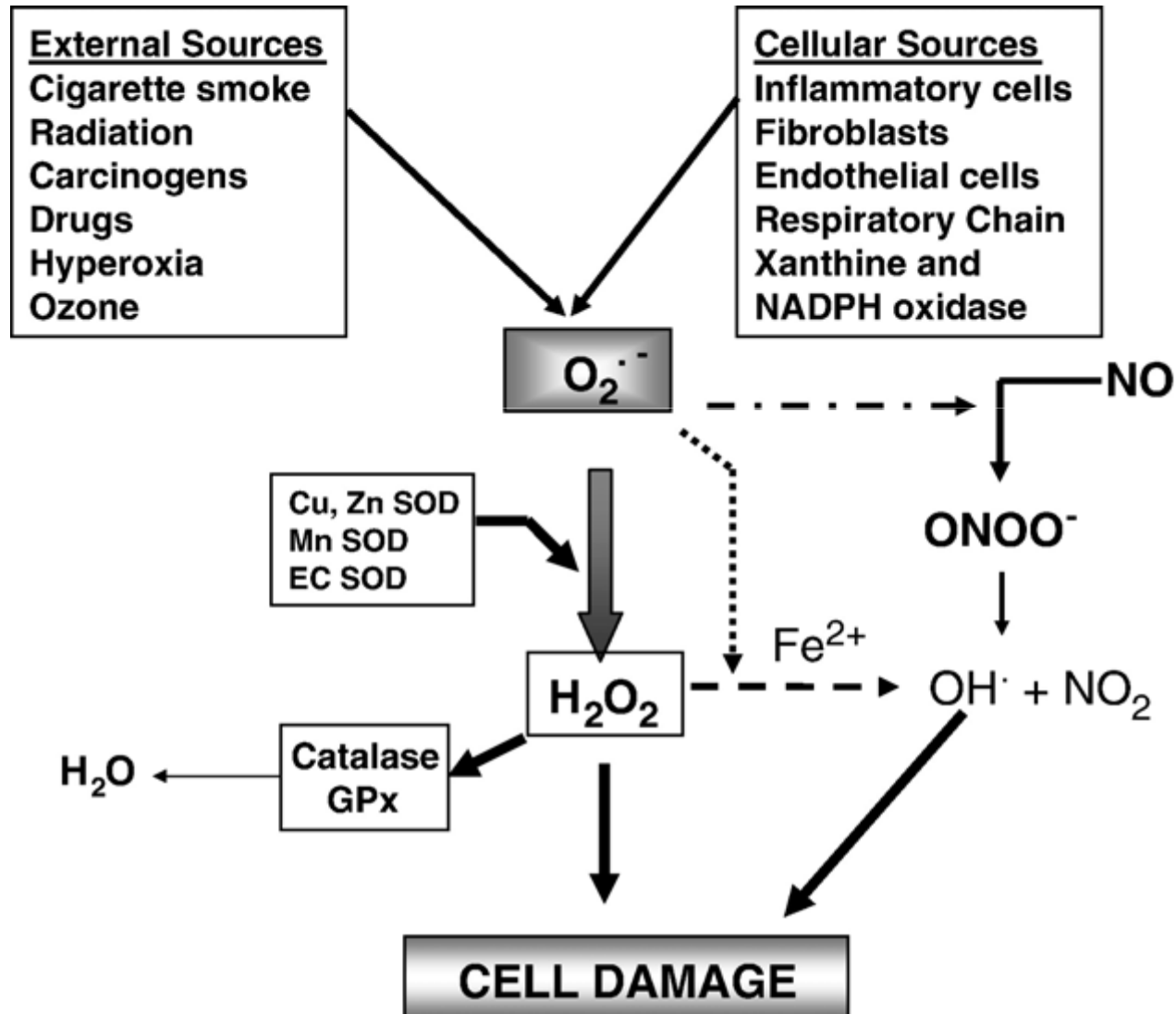


Fig. 2. Enzymatic degradation of reactive oxygen species. Superoxide anion is dismutated by SODs and H_2O_2 by various enzymatic antioxidants. $\text{O}_2^{\bullet -}$ = superoxide anion, H^+ = hydrogen ion, H_2O_2 = hydrogen peroxide, ROOH = lipid hydroperoxides, ROH = lipid alkoxides, ONOO^- = peroxynitrite, NADPH = reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP^+ = oxidized nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, $\text{Trx}(\text{SH})_2$ = reduced thioredoxin, TrxS_2 = oxidized thioredoxin.

Generazione cellulare di forme di ossigeno attivato e sistemi di difesa antiossidanti.
 Forma attivata intracellulare di O_2 \bullet^- = anione superossido, NO = ossido nitrico,
 H_2O_2 = perossido d'idrogeno, $\bullet OH$ = radicale idrossilico, NO_2 = biossido di azoto, $ONOO^-$ =
 perossinitrito, Fe^{2+} = ione ferroso, GPx = glutatione-perossidasi.





Meccanismi di protezione

I maggiori **sistemi antiossidanti** sono il
glutathione (GSH)

I **sistemi anti**
catalasi e
contro

I recettori
alcuni
glutathione
nell'aria
Questi
specifici

**Alterazioni dell'equilibrio tra
ossidanti e antiossidanti
può condurre ad una varietà di
malattie respiratorie come
l'asma, la Sindrome da Distress
Respiratorio Acuto (ARDS), la
malattia polmonare cronica
ostruttiva e la fibrosi polmonare
idiopatica.**

vi.
più fine e

Il fumo di tabacco

L'emissione di fumo di sigaretta contiene più di 1017 composti organici reattivi per boccata, quali:

monossido di carbonio,
nicotina,
ammoniaca,
formaldeide,
acetaldeide,
crotonaldeide,
acroleina, N-nitrosammine,
benzo (a) pirene,
benzene,
isoprene,
etano,
pentano

e altri composti genotossici e cancerogeni organici.

Le concentrazioni di questi composti reattivi sono stati rilevati nel liquido di rivestimento epiteliale dopo inalazione di fumo.

SOD

Superossido-dismutasi (SOD) è sostanzialmente presente in ogni cellula del corpo e ha dimostrato di giocare un ruolo importante nel proteggere cellule e tessuti contro lo stress ossidativo. Tutte le forme di SOD (3) agiscono con un comune meccanismo di mutazione di anione superossido in un perossido di idrogeno meno potente, come mostrato nella seguente equazione:



Interazioni SOD

Catalasi e glutathione perossidasi riducono ulteriormente perossido di idrogeno a H₂O. L'aumento di perossido di idrogeno inattiva lentamente CuZn-SOD. Pertanto, catalasi e glutathione perossidasi, riducendo il perossido di idrogeno, conservano SOD; e SOD, riducendo superossido, a sua volta conserva catalasi e glutathione perossidasi. Un basso livello stabile dello stato di SOD, di glutathione perossidasi, e di catalasi, nonché di superossido e di perossido di idrogeno sono quindi mantenuti da un meccanismo di feedback.

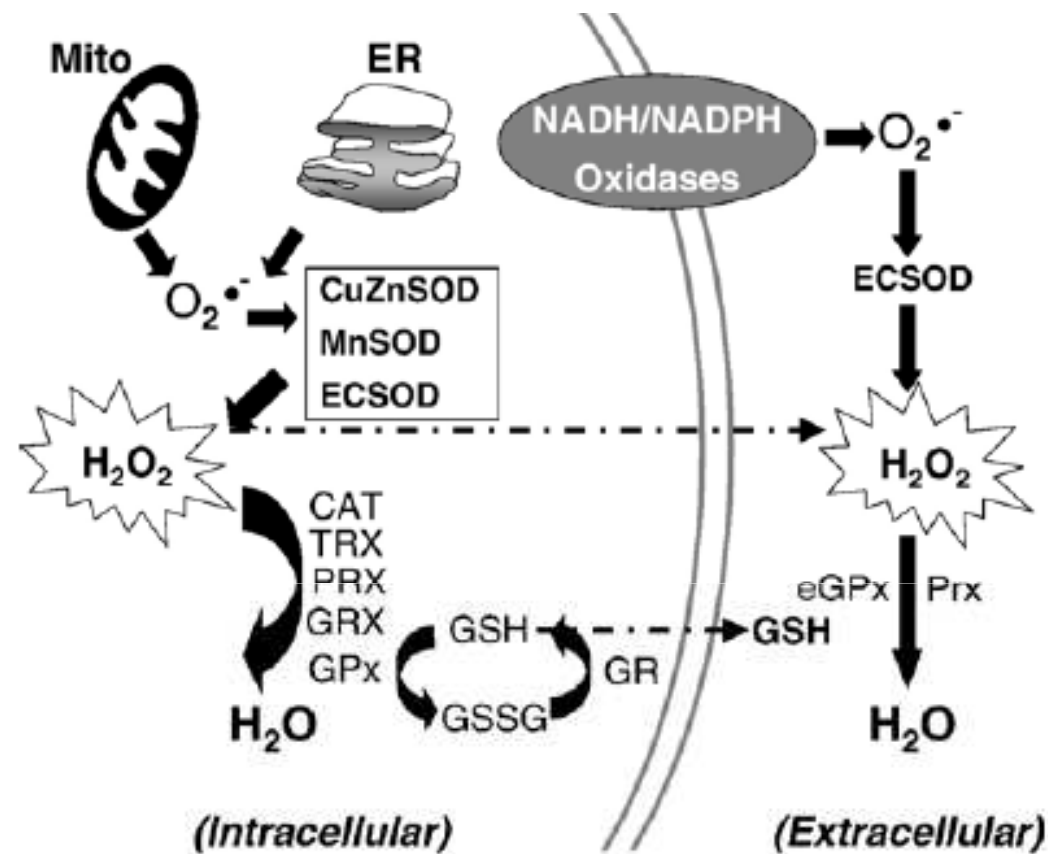


Fig. 3. Intracellular and extracellular distribution of various antioxidant enzymes and their interrelationship. Trx=thioredoxin, Prx=peroxiredoxins, Grx=Glutaredoxin, Gpx=glutathione peroxidase, GSH=reduced glutathione, GSSG=oxidized glutathione, GR=glutathione reductase, eGPx=extracellular glutathione peroxidase, $O_2^{\bullet-}$ =superoxide anion, H_2O_2 =hydrogen peroxide.

Superossido dismutasi extracellulare

La Superossido dismutasi extracellulare (ECSOD) è il principale SOD extracellulare dei fluidi polmonari e spazi interstiziali dei polmoni in ratti e nell'uomo.

Maggiore localizzazione dell'enzima è stato trovato nella matrice extracellulare, prevalentemente attorno ai vasi sanguigni più grandi, alle vie aeree, e intorno alle regioni alveolare e capillare. ECSOD in combinazione con il glutathione perossidasi costituiscono la prima linea di difesa importante contro gli ossidanti inalati.

Squilibrio ossidanti/antiossidanti nell'asma

Table 3. Evidence for a relationship between systemic oxidant-antioxidant balance and severity/airway obstruction in asthmatics.

Marker	Outcome parameter	Correlation/association	Reference
Blood neutrophil superoxide generation	FEV1	Negative	Kanazawa <i>et al.</i> (1991)
Plasma Isoprostanes	Asthma Severity	Negative	Wood <i>et al.</i> (2000)
Plasma total antioxidant capacity (FRAP/TEAC)	FEV1	Positive	Nadeem <i>et al.</i> (2003); Katsoulis <i>et al.</i> (2003)
Plasma SOD	FEV1	Positive	Comhair <i>et al.</i> (2005)
Platelet GSH-Px	Asthma Severity	Negative	Picado <i>et al.</i> (2001)
Serum Thioredoxin	FEV1	Negative	Yamada <i>et al.</i> (2003)
Plasma TBARS	FEV1, FVC	Negative	Nadeem <i>et al.</i> 2005; Ochs-Balcom <i>et al.</i> (2006)
Red cell glutathione	FEV1	Negative	Nadeem <i>et al.</i> (2005); Ochs-Balcom <i>et al.</i> (2006)

SOD: superoxide dismutase, FEV1: forced expiratory volume in 1st second, FVC: forced vital capacity, FRAP: ferric reducing antioxidant power, GSH-Px: glutathione peroxidase, TBARS: thiobarbituric acid reactive substances, TEAC: trolox equivalent antioxidant capacity.



Studi osservazionali di diete con antiossidanti nell'asma

Studi epidemiologici condotti finora hanno dimostrato che l'assunzione con la dieta di vitamina C o l'acido ascorbico nel siero sono correlati positivamente con la funzione ventilatoria nei bambini e negli adulti

Gilliland et al. 2003, Hu e Cassano, 2000; Britton et al.1995; Schwartz e Weiss, 1994

Nel First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) l'assunzione con la dieta di vitamina C è stato associato positivamente con il FEV1 negli adulti, con una media di 40mL di FEV1 di differenza tra i soggetti con i terzili più alti e più bassi di assunzione di vitamina C

Schwartz e Weiss, 1994



Studi osservazionali di diete con antiossidanti nell'asma

La dieta con vitamina C è stata meno frequentemente associata con asma e wheezing nei bambini e negli adulti.

Rubin et al. 2004; Harik-Khan et al. 2004; Bodner et al. 1999; Soutar et al. 1997

In uno studio caso-controllo in adulti, l'acido ascorbico nel siero è stato negativamente associato con l'insorgenza nell'età adulta di respiro sibilante, con un aumento di SD in acido ascorbico sierico che è associato con una riduzione del 40% di insorgenza in età adulta di respiro sibilante

Bodner et al. 1999

Bassi livelli di vitamina C nel plasma sono risultati associati indipendentemente con asma grave.

Misso et al. 2005

In uno studio caso-controllo l'assunzione con la dieta di vitamina C è stata correlata negativamente con la probabilità di reattività delle vie aeree alla metacolina negli adulti

Soutar et al. 1997



Studi osservazionali di diete con antiossidanti nell'asma

- Vitamina E

La vitamina E è la difesa principale liposolubile a differenza della vitamina C.

Gli studi hanno costantemente dimostrato associazioni benefiche tra dieta con vitamina E e la funzione ventilatoria.

Gilliland et al. 2003; Schünemann et al. 2001; Butland et al. 2000, Hu e Cassano, 2000

Alcuni hanno dimostrato associazioni benefiche con asma e atopia nei confronti di un danno di membrana indotto da ossidanti.

Fogarty et al. 2000; Hijaziet al. 2000; Bodner et al. 1999; Troisi et al. 1995



Studi osservazionali di diete con antiossidanti nell'asma

Associazioni benefiche sono state dimostrate tra di carotenoidi l'assunzione con la dieta e la funzione respiratoria, asma diagnosticata, e i sintomi respiratori

Harik-Khan et al. 2004; Rubin et al. 2004; Gilliland et al. 2003, Hu e Cassano, 2000; Schünemann et al. 2001.

Due analisi dei dati NHANES III di bambini di età compresa tra 4-17 anni hanno dimostrato associazioni negative tra asma e livelli sierici di alfa-carotene e beta-carotene.

Harik-Khan et al. 2004; Rubin et al. 2004.

Aumentati livelli sierici di alfa-carotene e beta-carotene sono stati associati rispettivamente con riduzioni del 13% e 20% della prevalenza dell'asma. Dieta e livelli sierici di beta-carotene sono risultati positivamente associati con FEV1 negli adulti partecipanti allo studio NHANES III.

Hu e Cassano, 2000.



Studi osservazionali di diete con antiossidanti nell'asma

Table 4. Evidence for a relationship between nonenzymatic antioxidant supplementation and asthma/EIA in randomized controlled trials.

Antioxidants	Study design	Measured outcome	Observed effects	Reference
Vitamin A/ carotenoids	Double blind placebo-controlled study on 38 patients with EIA	FEV1	Protection against reduction in FEV1 after exercise	Neuman <i>et al.</i> [1999]
	Double blind placebo-controlled study on 20 patients with EIA	FEV1	Protection against reduction in FEV1 after exercise	Neuman <i>et al.</i> [2000]
Lycopene	Randomized crossover trial on 32 asthmatics	Airway inflammation	Reduction in airway inflammation	Wood <i>et al.</i> [2008b]
Vitamin C	Randomized double blind placebo controlled study on eight adults with EIA	FEV1 and Inflammatory markers	Protection against increase in inflammatory markers and reduction in FEV1 after exercise	Tecklenburg <i>et al.</i> [2007]
	Parallel-group, randomized, placebo-controlled study on 92 asthmatics	Corticosteroid use	Modest corticosteroid sparing effects	Fogarty <i>et al.</i> [2006]
	Randomized, placebo-controlled study on 300 asthmatics	FEV1, FVC, BHR	No effect	Fogarty <i>et al.</i> [2003]
Vitamin E	Randomized placebo controlled study on 72 asthmatics	BHR	No effect	Pearson <i>et al.</i> [2004]
Combination of vitamins C and E	Randomized double-blind on 158 asthmatic children	Lung function	Protection against ozone-induced effects	Romieu <i>et al.</i> [2002]
	Randomized double-blind on 117 asthmatic children	Inflammatory markers	Protection against inflammatory response to ozone	Sienra-Monge <i>et al.</i> [2004]
	Double-blind cross over study on 17 asthmatic adults	Ozone-induced BHR	Reduction in BHR to ozone	Trenga <i>et al.</i> [2001]

EIA: exercise-induced asthma, BHR: bronchial hyperresponsiveness, FEV1: forced expiratory volume in 1st second, FVC: forced vital capacity.

New targets for drug development in asthma

Ian M Adcock, Gaetano Caramori, K Fan Chung

Lancet 2008; 372: 1073-87

Anti-ossidanti tra cui N-acetilcisteina e la superossido dismutasi mimetica AEOL 10150 (Aeolus Pharmaceuticals, USA) sono in grado di ripristinare le funzioni di corticosteroidi che sono stati ridotti in seguito al fumo di sigaretta o ad altri stress ossidativi sia nelle cellule primarie umane sia nei modelli animali.



New targets for drug development in asthma

Ian M Adcock, Gaetano Caramori, K Fan Chung

Lancet 2008; 372: 1073-87

Resveratrolo (3,5,4'-triidrossistilbene), un componente del vino rosso, ha proprietà anti-infiammatorie e antiossidanti. Anche se il resveratrolo inibisce il rilascio di citochine da parte dei macrofagi alveolari di pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, non è chiaro se questo avviene grazie alle sue proprietà anti-ossidanti. Tuttavia, questo composto può anche essere utile per i pazienti con asma grave.





- Vi è ora una considerevole evidenza di aumentato stress ossidativo in diverse malattie infiammatorie, che è fondamentale nella patogenesi e nella progressione delle malattie.
- Tuttavia, gli studi clinici fino ad ora non sono riusciti a definire minuziosamente
 - a) il tipo (o le combinazioni) di antiossidanti,
 - b) le modalità,
 - c) il periodo di tempo di trattamento per combattere con successo riacutizzazioni e patogenesi di queste malattie.

Quindi ...

Tutte le varietà principali di malattie infiammatorie del polmone, asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva, la fibrosi polmonare idiopatica, la sindrome da distress respiratorio acuto, le malattie interstiziali del polmone e la displasia broncopolmonare condividono una caratteristica comune di alterato rapporto ossidante/antiossidante.

La localizzazione degli enzimi antiossidanti specifici in vari sotto-compartimenti di tessuto polmonare, in particolare durante le malattie polmonari, rimane in gran parte poco chiara.



...

Gli antiossidanti sono importanti in vivo e in situ come meccanismi di difesa delle cellule contro lo stress ossidativo.

Due classi di antiossidanti sono riconosciuti:

- (a) antiossidanti non enzimatici quali le vitamine E, vitamina C, β -carotene, GSH e
- (b) antiossidanti enzimatici come GSH sistema ossidoriduttivo composto di cistein- ligasi glutammato, glutatione reductasi, glutatione perossidasi, glucosio-6-fosfato deidrogenasi, superossido dismutasi, catalasi, eme ossigenasi-1, perossiredoxine, thioiredoxine e glutaredoxine.



1. L'allergia tra genetica e prevenzione
2. La prevenzione con gli antiossidanti
3. La prevenzione con gli acidi grassi
4. La prevenzione con gli immunostimolanti



n-3 PUFA (olio di pesce)

Studi epidemiologici suggeriscono che l'assunzione con la dieta di omega 3 PUFA in gravidanza e nella prima infanzia può proteggere contro l'asma e le malattie allergiche

n-3 PUFA hanno proprietà anti-infiammatorie

Calvani M. Consumption of fish, butter and margarine during pregnancy and allergy in the offspring: role of maternal atopy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 94–102

Romieu I. Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 518–25

Kull I. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy* 2006;61: 1009–15

Calder PC. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2008; 79: 101–8



n-3 PUFA (olio di pesce)

RCT con utili

RCT

Interventi postnatali con olio di pesce
non hanno dimostrato benefici
consistenti o di lunga durata.

Olsen SF. Fish oil intake compared with olive oil intake in late pregnancy and asthma in the offspring: 16 y of registry-based follow-up from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:167–75

Furuhjelm C. Fish oil supplementation in pregnancy and lactation may decrease the risk of infant allergy. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1461–7

Schoulen B. Cow milk allergy symptoms are reduced in mice fed dietary synbiotics during oral sensitization with whey. *J Nutr* 2009; 139: 1398–1403

Almqvist C. Omega-3 and omega-6 fatty acid exposure from early life does not affect atopy and asthma at age 5 years. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1438–44



n-3 PUFA e allergie infantili nel primo anno di vita

La dieta con acidi grassi polinsaturi n-3 a lunga catena (LCPUFA) come integrazione in donne in gravidanza con un feto ad alto rischio per malattie allergiche

706 neonati

Gruppo di intervento (n = 368): capsule di olio di pesce (900 mg di n-3 LCPUFA tutti i giorni) a partire da 21 settimane di gestazione fino alla nascita.

Gruppo di controllo (n = 338) capsule di olio vegetale senza omega 3 LCPUFA.

End point: malattia allergica IgE mediata (eczema o allergia alimentare con sensibilizzazione) a 1 anno di età.

Palmer DJ, Sullivan T, Gold MS, Prescott SL, Heddle R, Gibson RA, Makrides M. Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first year of life: randomised controlled trial. *BMJ*. 2012 Jan 30;344:e184



n-3 PUFA e allergie infantili nel primo anno di vita

I neonati con malattia allergica IgE-mediata : 9 vs 13%, ns

I bambini con AD e allergia 7 vs 12%, p = 0,06

I neonati con sensibilizzazione per uovo 9 vs 15%, p = 0,02

I bambini con allergia alimentare 17 vs 16%, p = ns

Palmer DJ, Sullivan T, Gold MS, Prescott SL, Heddle R, Gibson RA, Makrides M. Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first year of life: randomised controlled trial. *BMJ*. 2012 Jan 30;344:e184



n-3 PUFA (olio di pesce)

Gli effetti protettivi per le malattie allergiche dell'aumento degli omega 3 PUFA - se del caso - hanno maggiori probabilità di successo in gravidanza;

A causa degli effetti differenti di n-3 PUFA nel periodo prenatale rispetto al corrispondente periodo post-natale, le future revisioni sistematiche dovrebbe esaminare separatamente questi interventi.



1. L'allergia tra genetica e prevenzione
2. La prevenzione con gli antiossidanti
3. La prevenzione con gli acidi grassi
4. La prevenzione con gli immunostimolanti



I farmaci immunostimolanti comprendono

- Lisati batterici (OM-85V, Bronchovaxom, Bronchomunal, LW50020, RU41740...)
- Frazioni ribosomiali batteriche (D53, Immucyral, Ribomunyl..)
- Composti sintetici (Metisoprinolo, Pidotimod)



GLI IMMUNOSTIMOLANTI

BM-85, OM-85 BV (Bronchomunal, Bronchovaxom)

Composizione: estratti liofilizzati di 8 batteri (*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* e *K. Ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e *S. viridans*, *Moraxella catarrhalis*, *Diplococcus pneumoniae*).

Meccanismo d'azione:

- stimolo dell'immunità non specifica;
- aumento della risposta immunitaria cellulo-mediata;
- aumento delle IgA salivari e broncoalveolari;
- aumento delle IgA, IgM, IgG sieriche;
- attivazione dei fagociti.

D53 (Immucytal, Ribomunyl, Biomunil)

Composizione: proteoglicani di *Klebsiella pneumoniae* e frazioni ribosomiali di 4 batteri: *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*

Meccanismo d'azione:

- stimolo della fagocitosi Fc-R correlata;
 - attivazione delle cellule dendritiche – differenziazione linfociti T
- (Portales et al, BioDrugs. 2006)

RU 41740 (Biostim)

Composizione: glicoproteina estratta da *Klebsiella pneumoniae*

Meccanismo d'azione:

- attivazione ed inibizione dell'apoptosi monocitaria (in vitro)
- stimolo della secrezione di IgG (nel topo)
- riduzione citochine pro-infiammatorie (nel topo)

(Nimier K et al, Int J Immunopharmacol. 1999)

LW50020 (Paspac, Luivac)

Composizione: lisati di 7 batteri: *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *pneumoniae* e *S. mitis*, *Branhamella catarrhalis*

Meccanismo d'azione:

- aumento delle cellule produttrici di IgA nelle placche del Peyer
- aumento delle IgA secretorie e delle IgA specifiche sieriche
- aumento dell'attività fagocitica dei PMN
- aumento dell'attività dei macrofagi alveolari

Pidotimod (Pigitil, Polimod)

Composizione: dipeptide timomimetico di sintesi

Meccanismo d'azione:

- aumento della proliferazione linfocitaria
- stimolazione dell'attività fagocitica dei neutrofili
- inibizione dell'apoptosi dei timociti



Gli immunostimolanti

- Nella prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti ...

... e poi



- Sperimentazioni su topi hanno dimostrato che provocando infezioni da patogeni vivi è possibile prevenire lo sviluppo di malattie respiratorie allergiche nei topi. Inoltre, le cellule T CD4⁺ purificate dalla trachea dei topi trattati con un immunostimolante in commercio (OM-85 BV) sono state dimostrate capaci di conferire protezione contro l'infiammazione delle vie aeree quando trasferite in topi sensibilizzati. In questo lavoro, più estesamente, si documenta una riduzione di iperreattività bronchiale (AHR), infiammazione delle vie aeree e secrezione mucosa.



- topi BALB/cByJ: un ceppo predisposto allo sviluppo di sensibilizzazione e malattia allergica, sono stati trattati quotidianamente con BV o placebo per 13 giorni consecutivi, sensibilizzati intraperitoneo con un allergene di prova (è stato usato il LACK, un antigene della leishmania) potenziato con allume (idrossido di alluminio) e – dopo il tempo di sensibilizzazione di 17 giorni – sono stati sottoposti a challenge con aerosol di LACK o di phosphate-buffered saline (PBS) per 5 giorni (17-21).

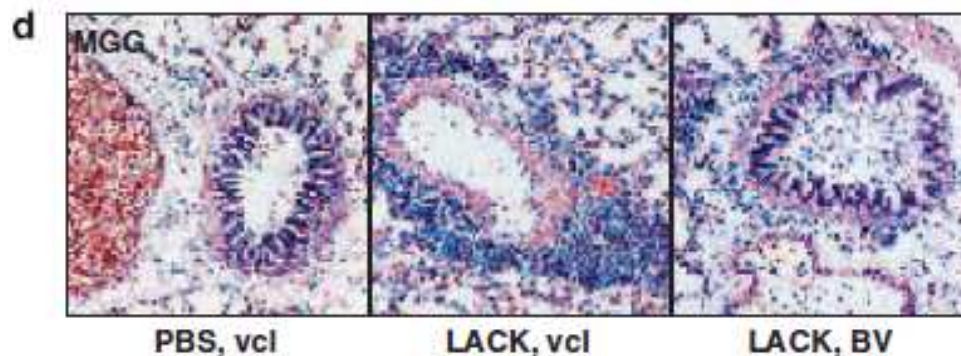
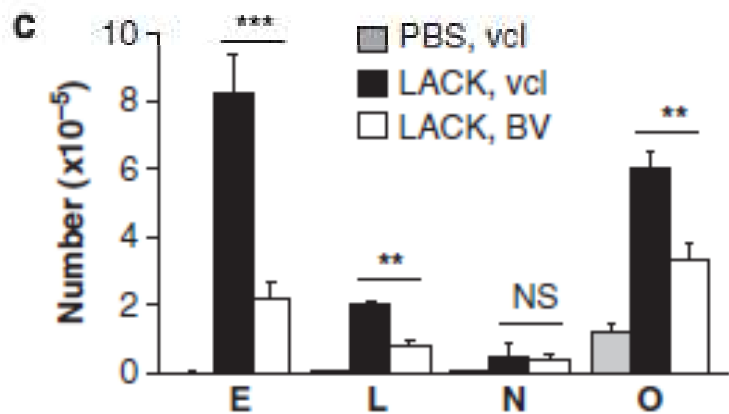
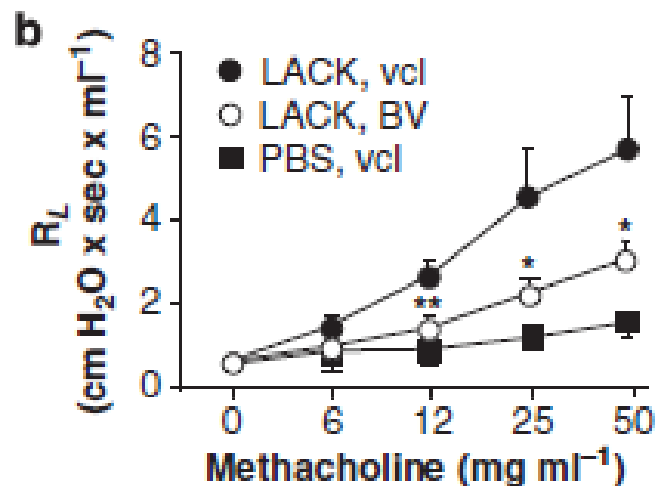
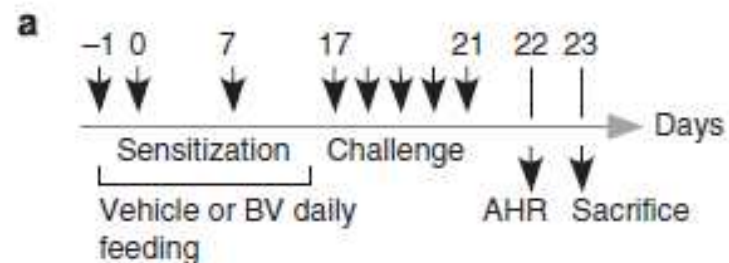


- È quindi stata eseguita una valutazione di iperreattività bronchiale il 22° giorno, un vero challenge alla metacolina con misurazione delle resistenze e della compliance polmonare mediante pletismografia, e gli animali sono poi stati sottoposti a broncolavaggio e sacrificati il 23° per una valutazione dell'istologia bronchiale.

Si è osservato è che:

1. il trattamento protegge gli animali dall'infiammazione allergica delle vie aeree. Gli animali trattati con BV rispetto al placebo non dimostrano aumentata reattività bronchiale (AHR) a stimoli non-specifici come la metacolina, non sviluppano eosinofilia delle vie aeree, non mostrano infiltrazione peribronchiale e perivascolare polmonare, né ipersecrezione mucosa.
2. il BV induce un aumento del numero dei T-reg nella trachea ed anche nella vagina e nella lamina propria dell'intestino
3. il BV induce la conversione a livello intestinale di cellule CD4+ da naïve (foxp3-) a T-reg (foxp3+), cioè favorisce la formazione di cellule tollerogene.

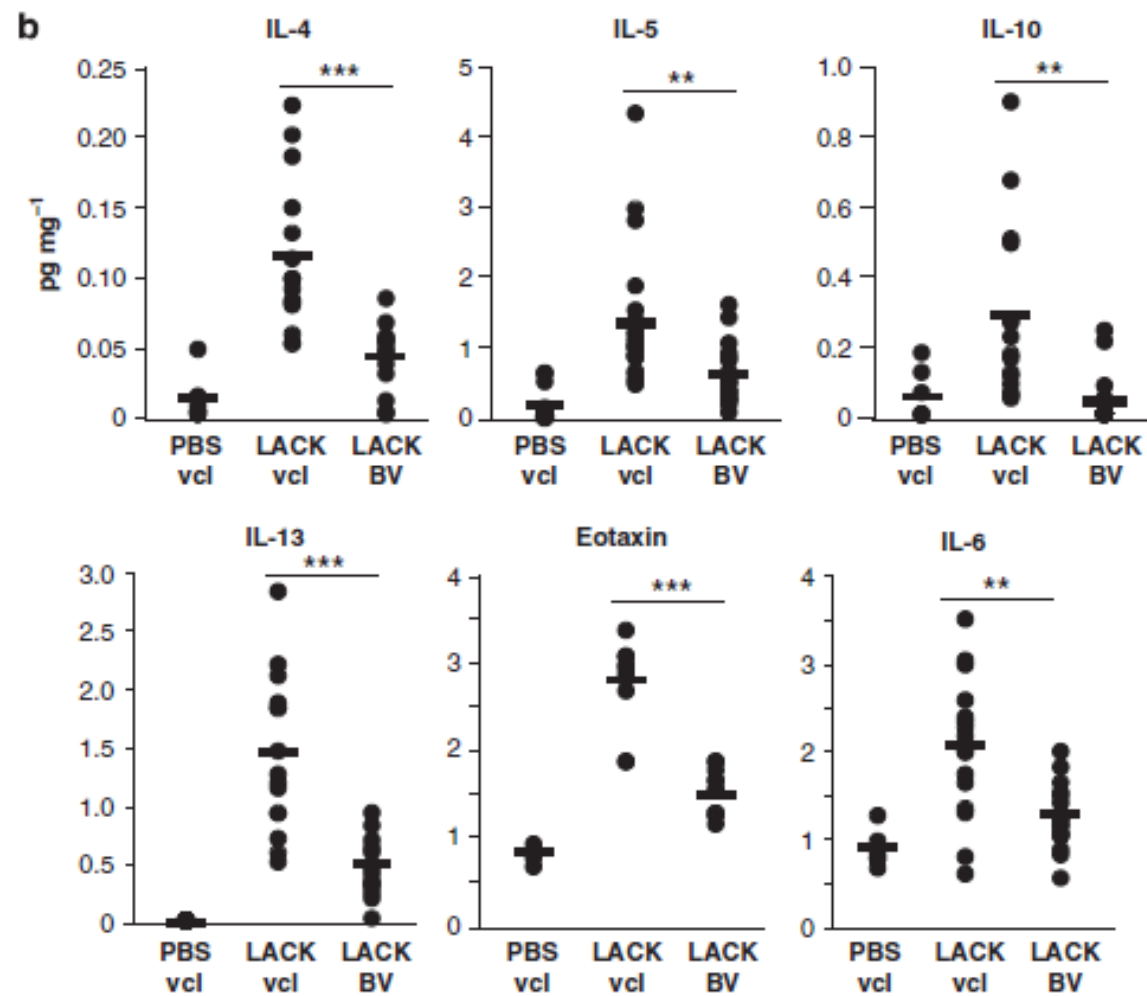
L'infiammazione delle vie aeree in topi trattati con lisato batterico



Navarro S. The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways. *Muc Immunol* 2011; 4:53-65



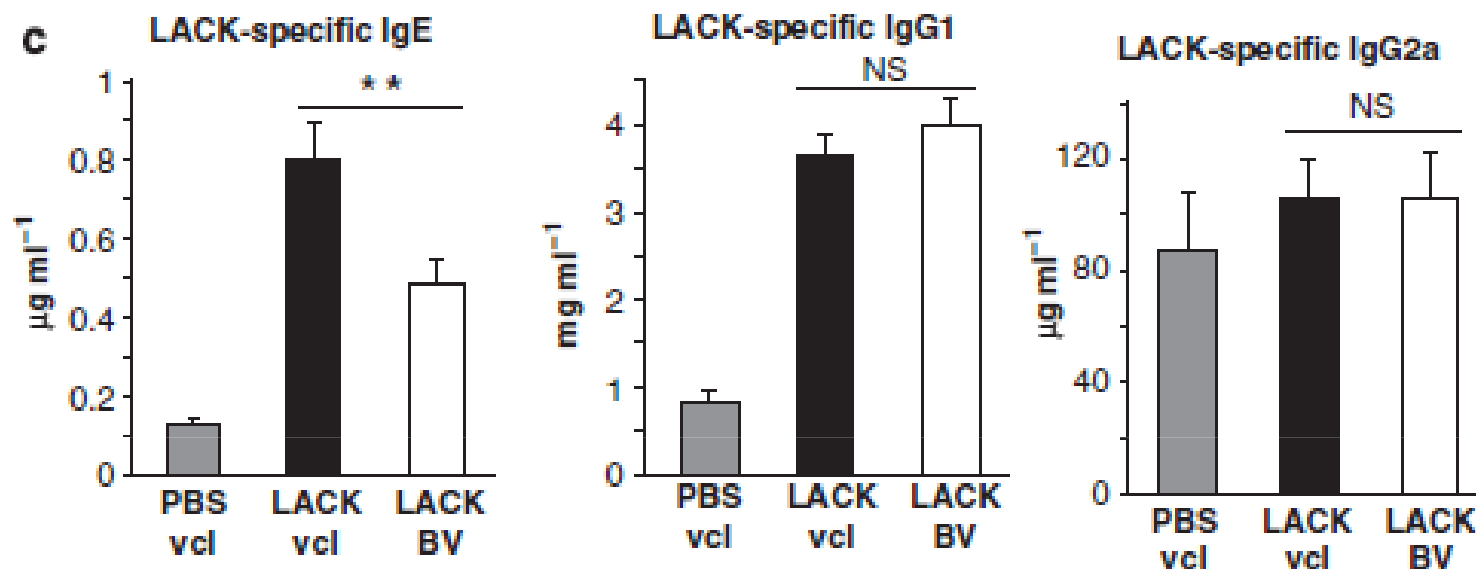
Citochine polmonari in topi trattati con lisati batterici



Navarro S. The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways. *Muc Immunol* 2011; 4:53-65



Immunoglobuline sieriche nei topi trattati con lisati batterici



Pertanto, il trattamento con lisato batterico potrebbe essere una strategia sicura ed efficace per prevenire lo sviluppo di malattie allergiche nei bambini.

Navarro S. The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways. *Muc Immunol* 2011; 4:53-65



D53 è un potente antivirale Toll-like receptor 7/8 agonisti.

D53 è stato proposto per attivare l'immunità innata, ma il contributo del suo contenuto RNA così come il suo potenziale antivirale non è stato studiato.

Cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) provenienti da donatori sani e da adenoidi incubate con
D53 + poli-l-arginina o protamina

l'induzione di citochine quantificate con metodo ELISA.



D53 è un potente antivirale Toll-like receptor 7/8 agonisti

D53 + o poli-L-arginina o protamina

interferone- α (P <0,01) PBMC

IL-12 (P <0,01) PBMC

= TNF- α e IL-6

I'RNA D53 agisce come un agonista di TLR7 e TLR8.

Herberhold S. Delivery with polycations extends the immunostimulant Ribomunyl into a potent antiviral Toll-like receptor 7/8 agonist. Antivir Ther. 2011;16:751-8



Immunostimolanti e allergia

Stimolante studiare la possibilità di agire
con questi preparati sul sistema
immunitario per prevenire l'allergia:
resta da definire

- Quali,
- A chi,
- Quando,
- Come.



Conclusioni

- L'allergia è una malattia di origine multifattoriale:
- Genetica e ambiente si embricano nella sua genesi;
- La modificazione di stili di vita possono modificare la maturazione genetica e quindi i fenotipi allergici agendo come triggers sul sistema immunoregolatore alterandone l'equilibrio;
- Il ruolo preventivo dei diversi fattori ambientali è ancora da studiare e da definire.