FARESTAIE
INSTITUTO DE ANALISIS

Fundación Wiener lab.
Al servicio de la Bioquímica por la Salud del Hombre

EL LABORATORIO EN LAS HIPERSENSIBILIDADES Y LAS ALERGIAS

MENDOZA
Dia 1 SEGUNDA
HORA

MARIA PATRICIA GENTILI

BIOQUIMICA

ESPECIALISTA EN INMUNOLOGIA CLINICA

JEFA DEL AREA INMUNOLOGIA FARES TAIE LABORATORIO

PROFESORA ADJUNTA DE INMUNOLOGIA CLINICA CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD FASTA

SECRETARIA CIENTIFICA DEL CENTRO DE BIOQUIMICOS IX DISTRITO

7. HIPOTESIS GENETICA

Gen de la Inmunoglobulina E (IgE):

IL4: Este gen codifica para la interleucina 4, una citocina crucial en la diferenciación de linfocitos T hacia el fenotipo Th2, que favorece la producción de IgE. Variantes en este gen se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar alergias.

Receptores de Interleucinas:

IL13: Las variaciones en este gen pueden aumentar la producción de IgE y están asociadas con el asma.

IL5: Involucrada en la activación y proliferación de eosinófilos

Genes de Citoquinas y sus Receptores:

TNF-α (Tumor Necrosis Factor-alpha): Participa en la inflamación y la respuesta inmune. Variantes en su gen pueden influir en la susceptibilidad a enfermedades alérgicas.

IFNG: Codifica para interferón gamma, que tiene un papel en la modulación de la respuesta inmune.

GENES ASOCIADOS A ALERGIAS

Genes de MHC (Complejo Mayor de Histocompatibilidad):

HLA: pueden influir en cómo el sistema inmune presenta alérgenos, afectando la respuesta inmune. Por ejemplo, se ha asociado el alelo HLA-DR con un aumento en el riesgo de alergias.

Genes relacionados con la función de la barrera epitelial:

FLG (Filagrina): Este gen es crucial para la integridad de la barrera cutánea. Mutaciones en FLG están asociadas con eczema y, secundariamente, con un mayor riesgo de desarrollar alergias.

Efecto de los Eosinófilos:

CCR3: Este gen codifica un receptor de quimiocinas que atrae eosinófilos al sitio de inflamación alérgica. Variantes en este gen pueden influir en la gravedad de las reacciones alérgicas.

Polimorfismos en Genes de Detoxificación:

GST (Glutation S-Transferasa): Variantes en estos genes pueden influir en la capacidad del organismo para detoxificar agentes alérgenos y otros compuestos ambientales, afectando así la respuesta alérgica.

GENETICA

- Los estudios realizados en gemelos, monocigóticos y dicigóticos, han reafirmado el componente genético, puesto que la concordancia en los gemelos monocigóticos (que presentan idéntica carga genética) es superior a la de los gemelos dicigóticos.
- Ello implica que existe un componente hereditario, pero que además hay otros factores asociados que participan en el desarrollo .

- El patrón de herencia de las enfermedades alérgicas es el de las enfermedades genéticas complejas, en las cuales los factores genéticos y ambientales influyen no solamente en el desarrollo de la sensibilidad mediada por IgE, sino también en el desarrollo ulterior de síntomas clínicos a diferentes niveles, como la piel, la nariz o el pulmón.

GENETICA

Es de destacar que el incremento observado en la prevalencia de enfermedades alérgicas no es primariamente genético, sino que es debido a los cambios drásticos en las condiciones ambientales y en el estilo de vida moderna que hacen que una vulnerabilidad genética se manifiesta.

La detección de interacciones moleculares entre los genes susceptibles y los desencadenantes ambientales y la identificación de factores epigenéticos como una potencial fuente de herencia oculta serán las mayores tareas para los próximos años.

Principales estudios de asociación en genoma completo (GWAS) en las enfermedades alérgicas

CROMOSOMA	GEN	FUNCIÓN	FENOTIPO ASOCIADO
1q23	FCERIA	Subunidad alfa del receptor de alta afinidad para la IgE	IgE total
2q12	ILR1	Implicado en la función de los linfocitos T colaboradores	Eosinofilia Asma
5q12	PDE4D	Regulación de la contractilidad del músculo liso de las vías respiratorias	Asma infantil
5q22	WDR36	Implicado en el ciclo celular, la transmisión de señales, la regulación génica y la apoptosis	Eosinofilia Asma
5q23	RAD50	Implicado en la reparación y división celulares	IgE Eccema atópico Asma
6q23	MYB	Supervivencia, proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas	Eosinofilia Asma
9q21	TLE4	Diferenciación de los linfocitos B	Asma infantil
9q24	IL33	Activación de mastocitos y linfocitos Th2	Eosinofilia

			Asma
10q22	CTNNA3	Adhesión intercelular mediada por la cadherina E	Asma inducida por isocianatos
11q13	EMSY	Remodelación de la cromatina	Dermatitis atópica
17q12	ORMDL3	Desconocida	Asma de inicio en la infancia
17q21	GSDMB	Posiblemente implicada en la transmisión de señales de TGF-beta	Asma infantil

Genes relacionados con la alergia, identificados mediante clonación posicionaly ligamiento en genoma completo

GEN	DENOMINACIÓN	FENOTIPO ASOCIADO
ADAM33	Desintegrina y metaloproteasa 33	Asma
CHI3LI	Similar a quitinasa-1	Asma
DPP10	Dipeptidildepeptidasa 10	Asma
HLA-G	Complejo principal de histocompatibilidad clase I, G	Asma
PHF11	Proteina digitiforme PHD 11	Asma
PTDGR	Receptor de la prostaglandina D2	Asma
PLUAR	Receptor de uroquinasa, activador del plasminógeno	Asma
PCDH1	Protocadherina 1	Hiperreactividad bronquial
COL29AI	Colágeno tipo XXIX, alfa 1	Dermatitis atópica

GENETICA

Las investigaciones epidemiológicas y genéticas han proporcionado evidencia firme acerca de la existencia de determinantes genéticos de enfermedades atópicas con una herencia reportada hasta del 80%.

Las enfermedades atópicas son rasgos poligénicos complejos, influenciados por múltiples genes; la identificación de los genes causantes se ve obstaculizada por fenotipos diferentes, locus heterogéneos, penetrancia incompleta e interacción con factores no genéticos desconocidos.

MIGRACIÓN

La migración de un país a otro implica la exposición a un nuevo conjunto de contaminantes y alérgenos, cambios en las condiciones de alojamiento, alimentación y acceso a servicios médicos

Cambios en la Exposición a Alérgenos: pueden experimentar un cambio en su exposición a alérgenos específicos al trasladarse a un nuevo entorno.

Esto incluye diferentes tipos de polen, alérgenos domésticos (como ácaros y moho) y contaminantes ambientales.

Estos cambios pueden llevar a nuevas sensibilizaciones o exacerbar condiciones existentes.
Por ejemplo, un migrante de una región rural a un entorno urbano puede enfrentarse a una mayor exposición a contaminantes atmosféricos y menos a alérgenos naturales.

ENTALES

FACTORES SOCIO-ECONÓMICOS

El asma y otras enfermedades atópicas se concentran más en los niveles socioeconómico bajos, ya que también soportan una carga desproporcionada de exposición a condiciones subóptimas y ambientes no saludables (por ejemplo, condiciones físicas, sociales y psicológicas).

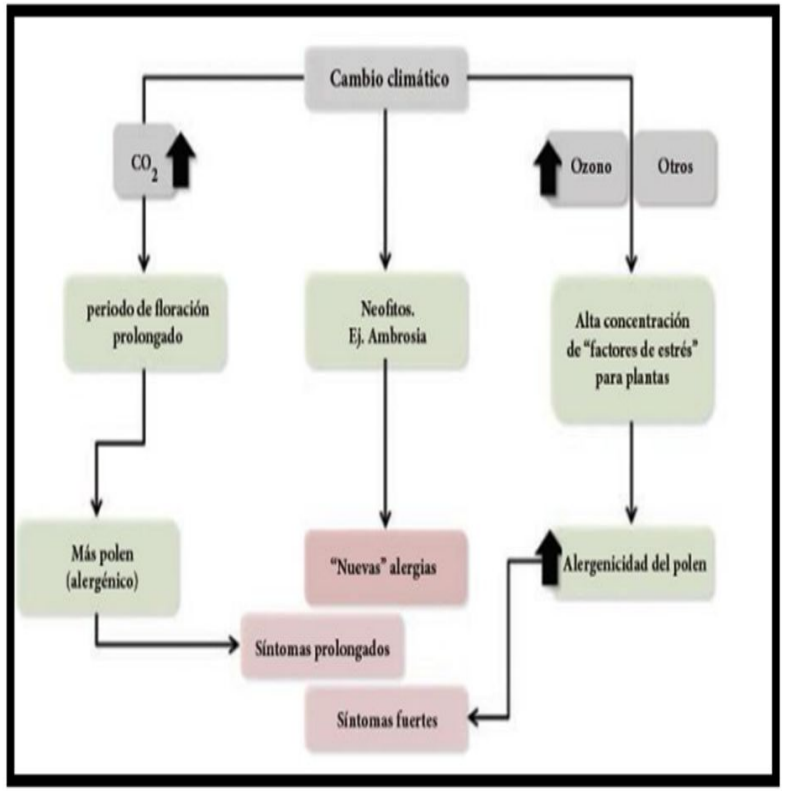
FACTORES CLIMÁTICOS Y CALENTAMIENTO GLOBAL

Son factores emergentes en el estudio de las enfermedades alérgicas.

El aumento de los niveles de dióxido de carbono (CO_2) y el prolongamiento de los períodos de vegetación están asociados con una mayor producción y dispersión de polen alergénico, lo que contribuye a una mayor carga de exposición a los aeroalérgenos.

Prolongación de las estaciones de floración: El aumento de las temperaturas y la concentración de CO_2 promueven el crecimiento de plantas alergénicas como las gramíneas y árboles como el abedul, prolongando sus periodos de polinización y aumentando la carga de polen en el aire.

Expansión de plantas invasoras alergénicas: La propagación agresiva de neófitos como Ambrosia artemisiifolia en Europa central y sureste ha generado nuevas sensibilizaciones en poblaciones previamente no expuestas.



ALERGENOS

Una molécula no proveniente de un parásito capaz de desencadenar un mecanismo de hipersensibilidad

Son moléculas capaces de inducir la producción de anticuerpos IgE específicos en individuos predispuestos.

Estas moléculas resultan inocuas para la mayoría de los individuos y solo aquellos susceptibles responden de forma anormal, desarrollando una reacción alérgica.

Aunque no está claro el mecanismo por el que un antígeno se transforma en un alérgeno, se sabe que hay factores que pueden influir en esta transformación como la estabilidad, solubilidad, conformación molecular, características bioquímicas, concentración o facilidad para acceder al sistema inmune

ALERGENO :NATURALEZA-ESTRUCTURA-FUNCIÓN

- PRINCIPALMENTE SON PROTEINAS Y GLICOPROTEÍNAS
- NO TIENEN UNA ESTRUCTRA O FUNCIÓN COMUN A TODOS LOS ALERGENOS
- DIVERSIDAD DE ESTRUCTURAS (α-hélice, β-plegada y la mayoría tienen ambas estructuras secundarias)
- DIVERSIDAD DE FUNCIONES BIOLÓGICAS (proteasas, reserva, unen ligandos, defensa, estructural, etc)
- TIENEN ESTRUCTURAS Y FUNCIONES SIMILARES A UNA PROTEÍNA NO ALERGENICA
- A PESAR DE LA GRAN DIVERSIDAD QUE PRESENTAN GENERAN REACCIONES SIMILARES Y SE PUEDEN AGRUPAR EN FUNCION DE PATRONES DE PLEGAMIENTOS QUE DEFINEN FAMILIAS Y SUPERFAMILIAS DE PROTEINAS (tienen patrones de plegamientos comunes)

ALERGENOS PROPIEDADES BIOQUÍMICAS

- Inocuos
- Ampliamente distribuídos en la naturaleza
- PM menor de 70 kDa
- Aún en muy pequeñas cantidades pueden inducir una reacción alérgica (pg-ng/m3 de aire)
- Carga superficial negativa
- Solubles en medios acuosos (baja hidrofobicidad)
- Sufren modificaciones post-traduccionales (glicosilación , fosforilación y formación de puentes S-S) que determina conformaciones muy particulares, y en general les incrementa la estabilidad, biodisponibilidad e inmunogenicidad

ALERGENOS PROPIEDADES BIOQUÍMICAS

Deben ser capaces de entrecruzar al menos 2 moléculas de IgE (multivalentes)

Haptenos: necesitan unirse a alguna proteína ,sin ayuda de una proteína trasportadora no podrán, por sí solos, inducir una respuesta alérgica. Ej :Haptenos (drogas) o macromoléculas (proteínas, hidratos de carbono)

CUALQUIER SUSTANCIA INMUNOGÉNICA PUEDE SER UN ALERGENO

Rasgos evolutivos y sus propiedades intrínsecas los definen y restringen en cuanto al espectro de potenciales alergenos existentes en la naturaleza

- ALERGENO: cualquier sustancia capaz de desencadenar una reacción alérgica (natural o sintética)

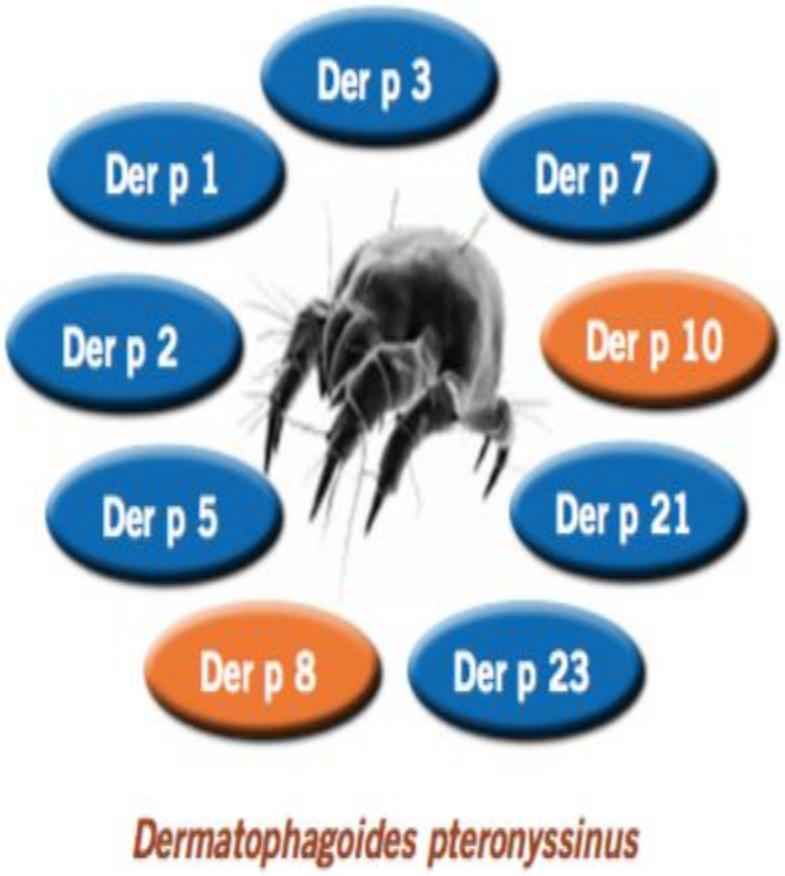
- ALERGENO COMPLETO: sustancia capaz de inducir la sensibilización y luego generar la reacción alérgica frente a exposiciones posteriores y repetitivas

- ALERGENO INCOMPLETO: sustancia únicamente capaz de reaccionar con los elementos del sistema inmune para inducir la reacción alérgica
- ALERGENO ALIMENTARIO: sustancia capaz de inducir y desencadenar una reacción alérgica que ingresa por ingestión

ALERGENOS

WHO y la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS) tienen un subcomité de nomenclatura de los alérgenos, establecieron un sistema de nomenclatura formal para dar un nombre científico a los alérgenos: WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-committee.

Para nombrarlos, se utilizan las 3 primeras letras del género al que pertenecen, seguidas por una letra (dos, en ocasiones), que indican el nombre de la especie, y finalmente un número que muestra el orden de identificación del alérgeno; p. ej.: Der p 1; Der (género: Dermatophagoides), p (especie: pteronyssinus), 1 (primero identificado en el grupo)



COFACTORES ASOCIADOS A LA ALERGENICIDAD

Concentración adecuada, contexto adecuado

- Exposición a un individuo atópico

Influencia de los hábitos de vida y de la dieta (población)

- Ejercicio, alcohol, etc

CLASIFICACIÓN DE LOS ALERGENOS

Frente a la gran diversidad de alergenos identificados (superan los 500) estos pueden ser clasificados en base a:

- fuente alergénica de donde provienen
- vía de ingreso al organismo
- características estructurales
- función biológica

FAMILIAS DE PROTEÍNAS

ALERGENOS

Son moléculas capaces de inducir la producción de anticuerpos IgE específicos en individuos predispuestos.

Estas moléculas resultan inocuas para la mayoría de los individuos y solo aquellos susceptibles responden de forma anormal, desarrollando una reacción alérgica.

Aunque no está claro el mecanismo por el que un antígeno se transforma en un alérgeno, se sabe que hay factores que pueden influir en esta transformación como la estabilidad, solubilidad, conformación molecular, características bioquímicas, concentración o facilidad para acceder al sistema inmune

ALERGENO

A las sustancias o partículas que producen una reacción alérgica

Por lo general son proteínas derivadas de plantas, animales, hongos y bacterias; aunque también pueden ser químicos simples, metales, medicamentos hormonales o biológicos y vacunas, entre otros.

ALERGENO

más comunes para el ser humano son: alimentos, ácaros del polvo, cucarachas, pólenes, hongos (mohos), caspa y proteínas de animales, picaduras (venenos) de insectos, medicamentos y hule látex.

NOMENCLATURA

se identifican de acuerdo con la normativa de la International Union of Immunological Societies (IUIS).

Para cada uno de los alérgenos se utilizan las tres primeras letras del género, la primera de ellas en mayúscula, seguido de la primera letra en minúscula de la especie, acompañado de un número arábigo que indica el orden de caracterización, por ejemplo, Phl p 1 es el primer alérgeno caracterizado de esta especie.

Las variantes naturales pueden ir precedidas de la letra n y las recombinantes de la r, por ejemplo, r Phl p 12.

El número de alérgenos caracterizados ha ido aumentando progresivamente, de tal manera que se han creado bases de datos con toda la información referente a los diferentes alérgenos, con actualizaciones periódicas: www.allergen.org o www.allergome.org.

ALERGENOS

La mayor parte de los alérgenos son proteínas solubles y glicoproteínas.

Suelen ser, por tanto, cadenas de aminoácidos que se pliegan tomando una conformación espacial, lo que implica que unas partes de la proteína quedan en situación de mayor accesibilidad para ser reconocidas por el sistema inmune y que frecuentemente son grupos polares hidrofílicos de la cadena de aminoácidos.

ALERGENOS

Se denomina sensibilizador primario a una proteína capaz de instruir al sistema inmunitario para iniciar la producción de anticuerpos IgE.Un pre-requisito absoluto para designar una molécula como alérgeno es que se una a anticuerpos IgE específicos.

Sin embargo, no toda proteína que cumpla con esta condición es también capaz de instruir al sistema inmunitario para la producción de estos anticuerpos IgE, y por ende ser un sensibilizador primario.

Los alérgenos pertenecen a un número más bien limitado de familias de proteínas.

No existe un denominador común único para la alergenicidad .

ALERGENOS

Las propiedades endógenas potencialmente pro-alergénicas de una proteína no se pueden ver aisladamente del individuo expuesto a ella y del contexto de la exposición, que incluye el momento y la dosis de exposición y la presencia de co-factores que pueden actuar como adyuvantes pro- alergénicos o anti-alergénicos .

Se ha mencionado frecuentemente a la glicosilación como marcador per se de alergenicidad, pero no se ha encontrado evidencia convincente para sustentar esta afirmación generalizada.

Algunas propiedades de las proteínas, tales como tipos específicos de glicosilación y combinación con lípidos, parecen determinar su papel como alérgenos a través de su interacción con el sistema inmune innato

ALERGENOS

Se clasifican en diferentes familias de proteínas de acuerdo con su estructura y función biológica.

Dentro de estas familias, los componentes moleculares comparten propiedades, como la estabilidad-inestabilidad frente al calor y la digestión, la reactividad cruzada o el riesgo de reacciones alérgicas.

Actualmente, se han identificado gran cantidad de componentes moleculares de distintas fuentes alergénicas, y la lista va aumentando paralelamente al avance científico y al mejor conocimiento de la fisiopatología alérgica.

Estos componentes alergénicos podemos clasificarlos en dos grupos: los especie específicos o de sensibilización primaria y los de reactividad cruzada.

PANALÉRGENOS

Algunas son moléculas ubicuas en la naturaleza (panalérgenos) cuya estructura se ha mantenido en la escala evolutiva de diferentes especies y son la causa de la reactividad cruzada.

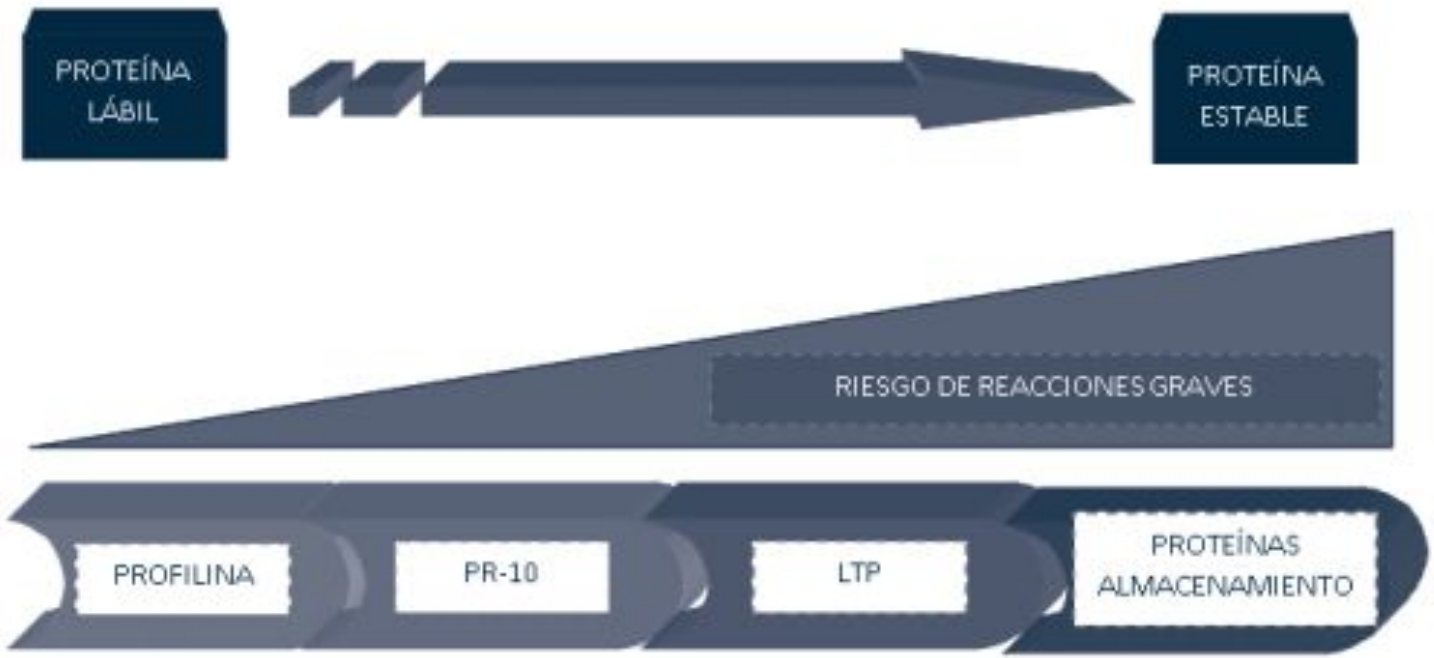
PANALERGENOS

Tabla 1. Principales familias de proteínas alergénicas: panalérgenos

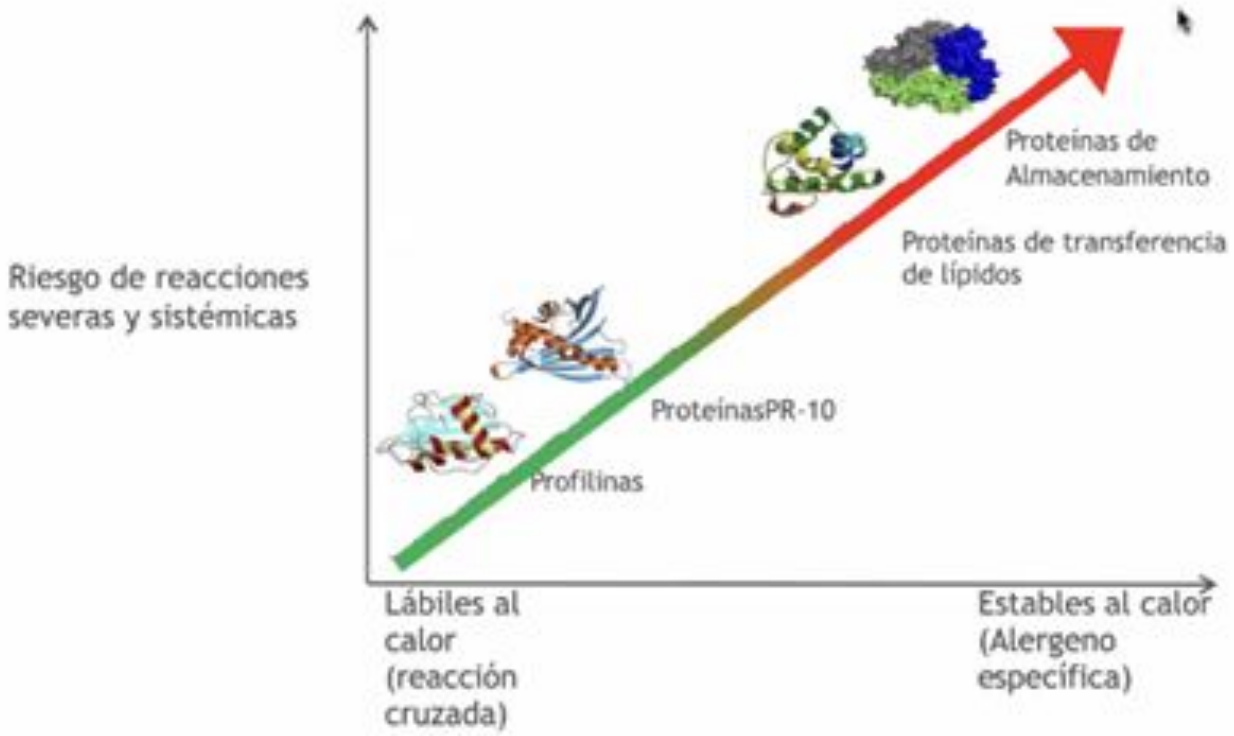
Alérgeno	Función	Características	Localización	Reactividad cruzada
Profilinas	Proteína del citoesqueleto de las células eucariotas	Termolábil	Casi todas las plantas (pólenes y alimentos)	Pólenes y alimentos
Polcalcina	Unión al calcio		Polen de gramíneas, árboles y malezas	Polisensibilizados a pólenes
Homólogos Bet v 1	Proteínas relacionadas con la patogénesis (PRP)	Termolábil. No resiste digestión enzimática ni pH gástrico	Alérgeno mayor del polen de abedul, frutas, frutos secos	Polen de abedul y manzana
Tropomiosina	Músculo de las células eucariotas	Termoestable	Alérgeno mayor de los crustáceos	Marisco, ácaros, insectos y anisakis
Albúmina	Proteína sérica		Leche, carne, epitelios	Epitelios y carnes de mamíferos
Lipocalina	Proteína transportadora		Roedores, leche (BLG), epitelios	Epitelios de animales
LTP	Proteína de transferencia de lípidos	Termoestable. Resiste proteólisis	Rosáceas, pólenes	Anafilaxia por alimentos
Vicilinas	Proteínas de depósitivo	Termoestable. Resiste proteólisis	Legumbres y frutos secos	Legumbres, frutos secos y especias
Quitinasas	Proteínas de defensa	Termolábil. Resiste proteólisis	Látex, fruta, vegetales	Síndrome látex-frutas

ALERGENOS

Figura 2. Gravedad de las reacciones según proteína implicada



ALERGENOS

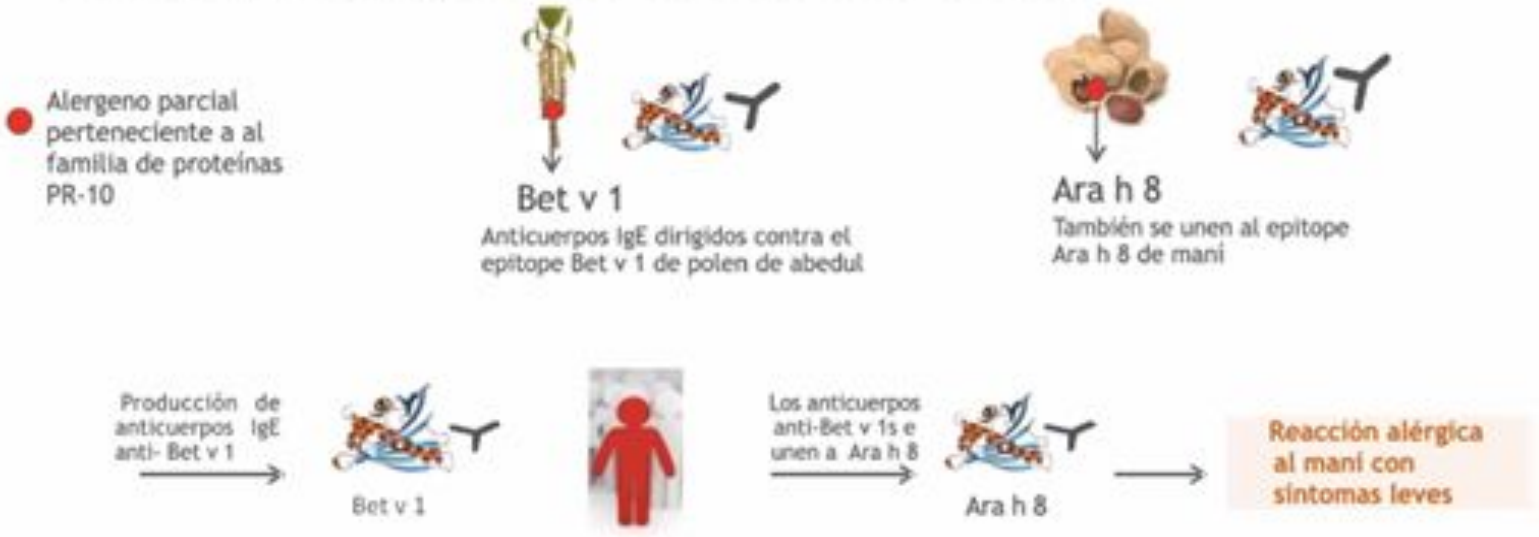

Riesgo de reacciones severas y sistémicas
Proteínas de Almacenamiento
Proteínas de transferencia de lípidos
ProteínasPR-10
Profilinas
Lábiles al calor (reacción cruzada)
Estables al calor (Alergeno específica)

ALERGENOS

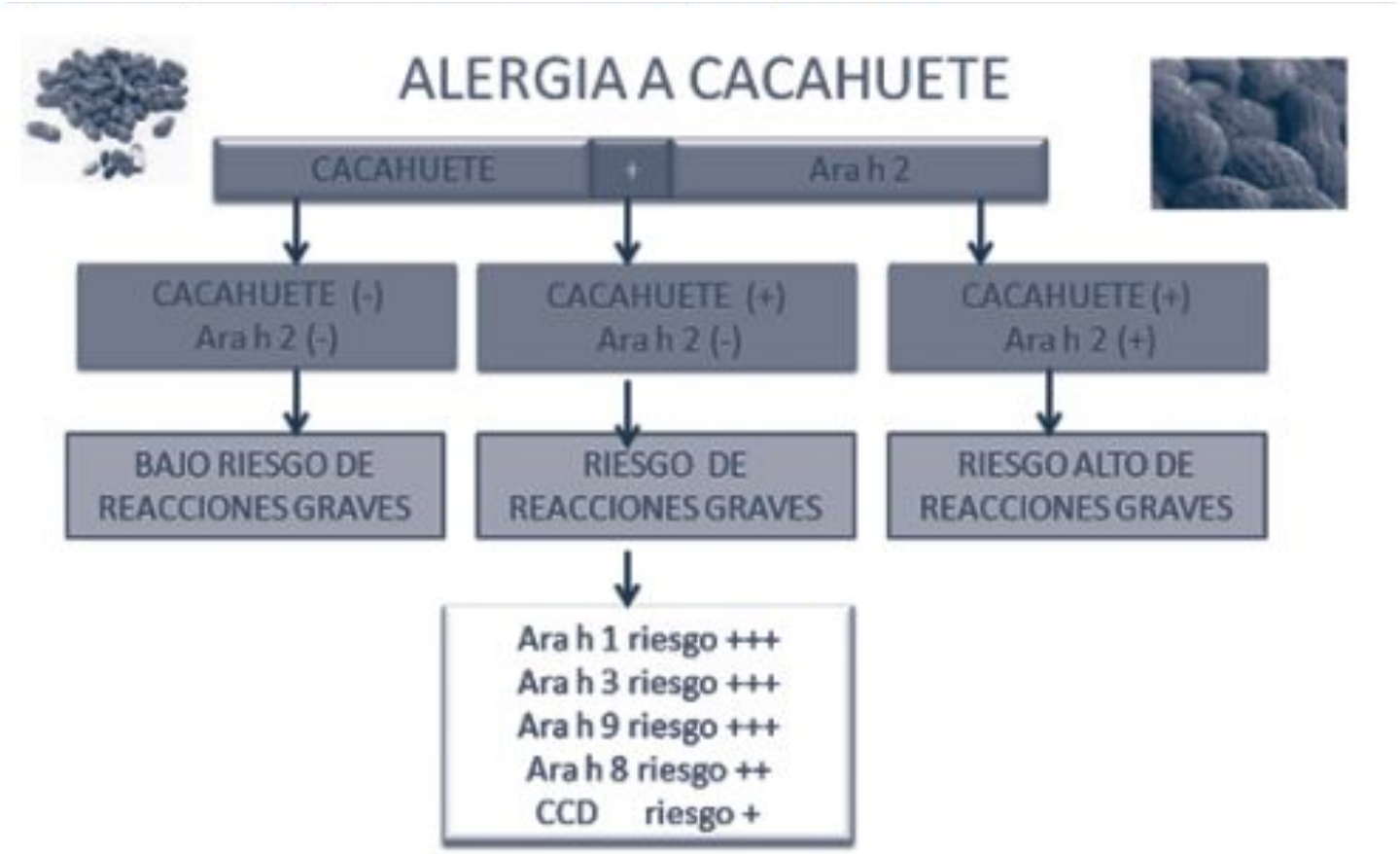
Familia de proteínas	Tipo/Fuente	Características	Beneficios
PR-10-proteínas	Homólogos Bet v1 (Polen de árboles, plantas, comida)	Lábil al calor Fuerte reactivadad cruzada Síntomas clínicos leves (oral allergy syndrome "OAS")	Marcadores de reacción cruzada con síntomas leves
Profilinas	Panalergeno* (Polen, plantas comestibles, látex)		
Polcalcinas	Panalergeno (Polen)		
Proteínas de transferencia de lípidos	Panalergeno en plantas comestibles	Estables al calor Resistentes a la digestión Reacciones sistémicas severas	Marcadores de reacciones sistémicas severas
Almacenamiento proteínas	Semillas, nueces, legumbres		

ALERGENOS

- Homologías estructurales entre diferentes alergenos parciales de una misma familia de proteínas pueden provocar reacciones cruzadas.



ANTÍGENO


ALERGIA A CACAHUETE
CACAHUETE
+
Ara h 2
CACAHUETE (-)
Ara h 2 (-)
CACAHUETE (+)
Ara h 2 (-)
CACAHUETE (+)
Ara h 2 (+)
BAJO RIESGO DE REACCIONES GRAVES
RIESGO DE REACCIONES GRAVES
RIESGO ALTO DE REACCIONES GRAVES
Ara h 1 riesgo +++
Ara h 3 riesgo +++
Ara h 9 riesgo +++
Ara h 8 riesgo ++
CCD riesgo +

ANTÍGENO

ALERGIA A HUEVO

CLARA DE HUEVO + OVOMUCOIDE

- CLARA (-) OVOMUCOIDE (-) → BAJO RIESGO DE REACCIONES GRAVES
- CLARA (+) OVOMUCOIDE (-) → RIESGO DE REACCIONES GRAVES → Posible tolerancia al huevo cocinado
- CLARA (+) OVOMUCOIDE (+) → RIESGO ALTO DE REACCIONES GRAVES → Mayor riesgo de persistencia de la alergia al huevo

ALERGENOS

Una fuente de alérgenos puede contener uno o más componentes alergénicos, siendo estos tanto componentes alergénicos específicos como de reactividad cruzada.

Los componentes alergénicas especie específicos son más o menos exclusivos de su fuente y solo se encuentran en un número limitado de especies muy cercanas.

La sensibilización a alguno de ellos indica una sensibilización genuina, lo cual significa que la fuente de alérgenos correspondiente es la causa principal de los síntomas clínicos.

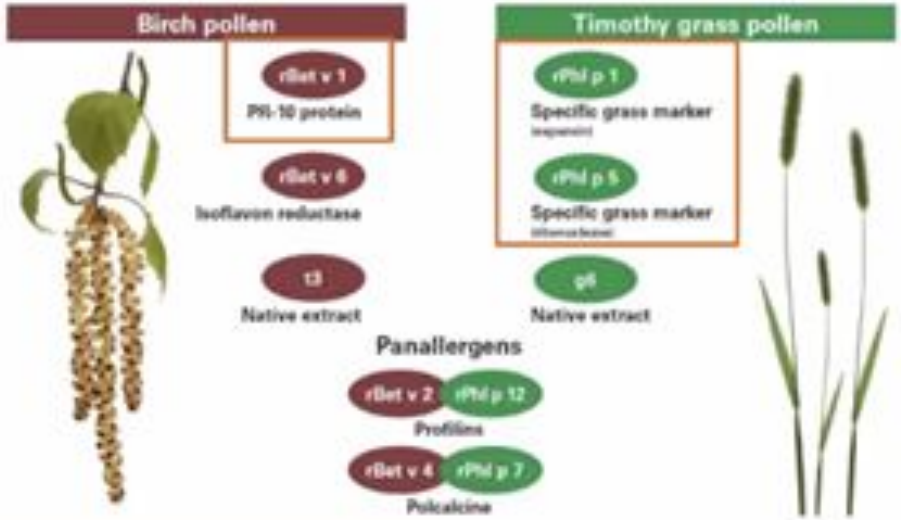
El valor de identificar correctamente los componentes alergénicos específicos es distinguir el sensibilizador principal que induce reacciones limitadas solo ante esa fuente específica.

Por otro lado, muchas moléculas de diferentes fuentes alergénicas comparten epítopos comunes (sitios de unión de anticuerpo), ya que pueden poseer estructura similar al estar presentes generalmente en especies filogenéticamente relacionadas.

ALERGENOS MAYORES Y MENORES

- Alergenos mayores:
Reaccionan en > 50% de pacientes, específicos de ciertas alergias y muy abundante en la fuente de alergenos

- Alegrenos menores:
Reaccionan en < 50% pacientes, disparadores de reacciones cruzadas y poco abundantes en la fuente de alergenos



- Identificación de verdaderos desencadenantes alergénicos
- Crucial para decisión terapéutica

ALÉRGENO MAYOR

Es aquel que es reconocido por más del 50% de los pacientes sensibilizados a la fuente alergénica que lo contiene.

No implica que sea el alérgeno que determine mayor gravedad ni que sea la parte cuantitativamente más importante de la fuente alergénica natural.

ALERGENOS MAYORES Y MENORES

- Crucial para inmunoterapia específica (SIT) y su éxito

Source: Schmid-Grendelmeier, Hautarzt 2010, 61:946-953

REACTIVIDAD CRUZADA

Se produce cuando una respuesta inmune adaptativa a un antígeno en particular hace que reaccione a otros antígenos que están estructuralmente relacionados con el inductor.

La reacción antígeno-anticuerpo se basa en la distribución espacial y la complementariedad de los epítopos con el idiotipo. epítopos, que se componen de fragmentos de 5- 7 aminoácidos se puede lineales o conformacionales, aunque estos últimos son más frecuentes y variable.

El concepto de homología se basa en el hecho de que la similitud de las secuencias observadas entre las moléculas surge de su origen común.

REACTIVIDAD CRUZADA

Por lo tanto, comparten la misma función, por lo que debe conservar el mismo plegamiento global.

Las directrices de la OMS para la predicción de la alergenicidad de una proteína pueden ser considera una reacción cruzada con un alérgeno, si comparten al menos 35% de similitud de secuenciasen un fragmento de 80 aminoácidos o identidad completa con un péptido de 6-8 aminoácidos de un alérgeno.

Sin embargo, dado que para que los mastocitos y basófilos se activen, es necesario que los anticuerpos IgE unidos a los receptores de estas células para reconocer más de dos epítopos con alta afinidad, la reactividad cruzada entre la IgE y las células efectoras es poco probable si la similitud secuencial es inferior al 70%.

Por lo tanto, esun fenómeno inmunológico que tiene manifestación clínica, cuando esto ocurre, es la asociación de 2 o más alergias.

REACTIVIDAD CRUZADA

Por lo tanto, los síndromes de reactividad cruzada (RC) han se ha descrito entre las especies filogenéticamente cercanos, en lo que cuanto más corta la distancia taxonómica, mayor es la probabilidad de la misma.

Sin embargo, RC también ha se han descrito entre especies filogenéticamente distantes.

En estos casos, los alérgenos responsables suelen ser Proteínas Homólogas.

REACTIVIDAD CRUZADA

Cuando una **proteína distinta al alérgenos** que originó la sensibilización genera un resultado positivo tanto in vitro como in vivo.

Esto se basa en la similitud entre la superficie molecular de las **proteínas homólogas**.

Sin embargo se han descrito reacciones cruzadas entre especies no relacionadas filogenéticamente que comparten proteínas altamente conservadas en el reino animal y vegetal (**panalérgenos**).

Se conocen varios alérgenos responsables de reactividad cruzada entre alimentos, que se traduce en alergia asociada a varios miembros de una familia de alimentos relacionada taxonómicamente y también entre especies distantes con distintas vías de exposición como ocurre entre **ácaros y mariscos, pólenes y alimentos vegetales** o entre el **látex y frutas**.

ALÉRGENOS MAYORES Y MENORES

Alergeno mayores : Son aquellos que inducen la formación de IgE contra él en más del 50 % de los pacientes alérgicos a esa fuente.

Por ejemplo, el Fel d 1 del gato lo reconoce un 80 % de los pacientes.

Que sean alérgenos mayores o menores no significa que los primeros sean más potentes.
Hay alérgenos menores que producen reacciones alérgicas muy graves

Alérgenos menores: el 50 % de los pacientes.

Ej :Can f 2 del perro, que lo reconocen solo el 25-33 % de los pacientes alérgicos al perro.

Alérgenos intermedios a los que están presentes en el 50 % de los individuos

ALERGENOS

- Cada anticuerpo está dirigido exclusivamente a un alérgeno (es específico de él)
- De él solo reconoce un reducido grupo de aminoácidos.
- Estos grupos de aminoácidos, críticos en la unión de alérgeno-anticuerpo, se llaman epítopos o determinantes antigénicos (puede estar constituido por aminoácidos consecutivos y, aunque la proteína se altere por alguna razón, podrá seguir produciendo alergia)

EPITOPOS

- EPÍTOPOS LINEALES: se consideran muy estables y suelen causar reacciones de gravedad (algunos alérgenos del mani, la leche y el huevo).
- OTRO TIPO DE EPÍTOPOS FORMADOS POR AMINOÁCIDOS que no son consecutivos y que están en zonas diferentes de la molécula

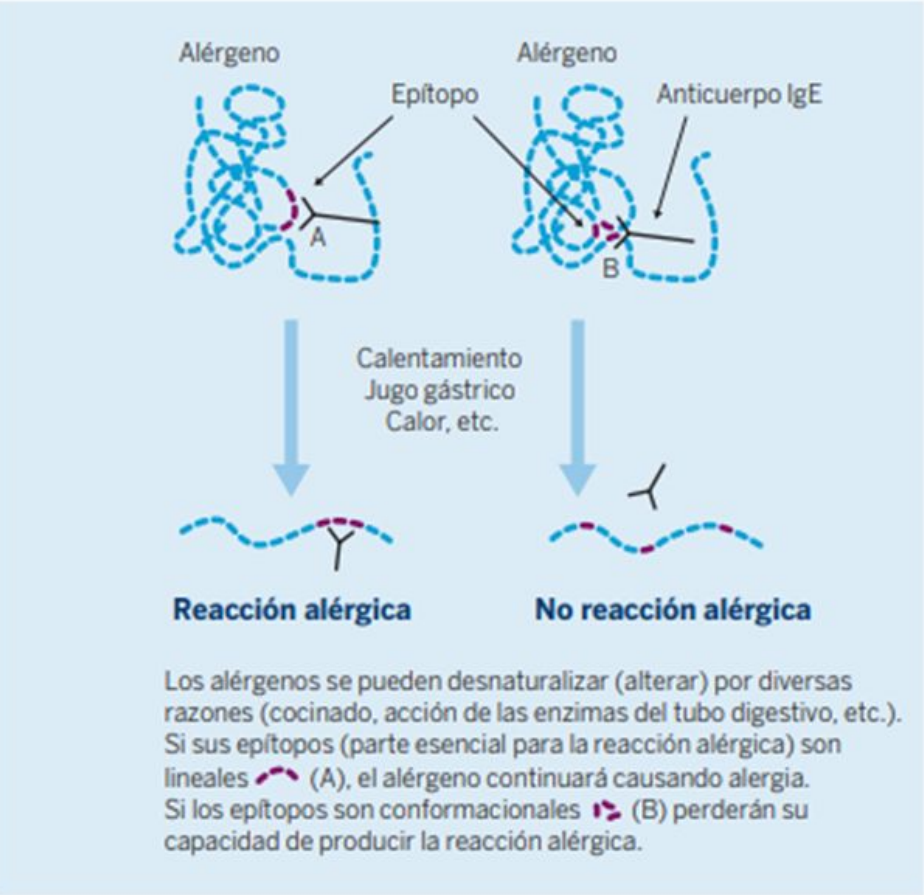


Figura 1. Epítopos lineales y conformacionales

EPÍTOPOS CONFORMACIONALES

Las proteínas están plegadas de manera que sus componentes se agrupan en una configuración tridimensional.

Este plegamiento es crucial, ya que cualquier cambio en la forma de la proteína, como calor al cocinar o la acidez en el estómago, puede reducir su capacidad para provocar reacciones alérgicas.

Son más lábiles y se encuentran en alérgenos considerados débiles, (diversas frutas y verduras)

fruta :causar reacciones alérgicas cuando se consumen frescas, pero pueden ser toleradas en forma de compota.

ALERGENOS

Hipoalérgenos: utilizando pequeños fragmentos, los pépticos, o creando proteínas de fusión y así mismo transportando los alérgenos encapsulados en micropartículas, podemos optimizar los tratamientos con las vacunas.

Alérgenos recombinantes: se fabrican artificialmente introduciendo material genético en organismos unicelulares, fabrican la proteína que se busca.

alérgenos recombinantes

a través de ingeniería genética, biotecnología

mejorar el diagnóstico y quizás el tratamiento y también se puede llevar a cabo un “estudio por componentes” (con alérgenos purificados), que consiste en averiguar, dentro de una fuente alergénica, como pueden ser los ácaros, cuáles de sus proteínas son las que están causando la alergia.

Prácticamente todos los alérgenos descritos ya han sido clonados, secuenciados y producidos.

La técnica consiste en introducir una secuencia de ADN (material genético) que es el responsable que fabricar el alérgeno que deseamos, en un organismo unicelular, que puede ser una bacteria (Escherichia coli), o una levadura (Pichia pastoris), o células de insecto infectadas con Baculovirus, células de mamífero (COS-1) o sistemas vegetales (hojas de tabaco).

EXTRACTO ALERGÉNICO

alérgenos purificados “nativos

ALERGENOS

Inhalantes

Domésticos

Dermatofagoides
Cucarachas
Hongos
Epitelios
etc.

Estacionales

Arboles
Gramíneas

Alimentarios

Ocupacionales
Alimentos

Leche
Maní
Huevo
Trigo
Kiwi
Soja
Pescados
Mariscos
Frutas
Verduras

Inyectables

Venenos
Drogas

Abeja
Avispa
Hormiga
Escorpión

Antibióticos
Drogas

AAAeIC Asociacion Argentina de Alergia e Inmunologia Clinica

Comité de Alergenos, Pruebas Cutáneas e Inmunoterapia

- INTRODUCCION
- INFORMACION P-PROFESIONALES
- INFORMACION PARA PACIENTES
- DATOS DEL CONTEO DE POLENES
- INTERPRETACION DE LOS DATOS
- ALERTA DE POLENES
- PLANTAS ALERGOGENICAS
- PRONOSTICO
- POLENES EN EL MUNDO
- GLOSARIO - Nuevo
- LISTA DE ALERGENOS- Nuevo
- MITOS Y VERDADES - Nuevo

AEROBIOLOGÍA - Recuento de pólenes

Twittear

Consultas al Comité de Alergenos

Estos semáforos estan midiendo: ARBOLES
Haga click en los semáforos para ver todos los pólenes medidos en cada ciudad.

AAAeIC Asociacion Argentina de Alergia e Inmunologia Clinica

Comité de Alergenos, Pruebas Cutáneas e Inmunoterapia

- INTRODUCCION
- INFORMACION P-PROFESIONALES
- INFORMACION PARA PACIENTES
- DATOS DEL CONTEO DE POLENES
- INTERPRETACION DE LOS DATOS
- ALERTA DE POLENES
- PLANTAS ALERGOGENICAS
- PRONOSTICO
- POLENES EN EL MUNDO
- GLOSARIO - Nuevo
- LISTA DE ALERGENOS- Nuevo
- MITOS Y VERDADES - Nuevo

Detalle del conteo de pólenes del día 26/11/2014

Morus sp.:	1.68 Granos/M3
TOTAL:	*1.68 Granos/M3*

AAAeIC Asociacion Argentina de Alergia e Inmunologia Clinica

Comité de Alergenos, Pruebas Cutáneas e Inmunoterapia

- INTRODUCCION
- INFORMACION P-PROFESIONALES
- INFORMACION PARA PACIENTES
- DATOS DEL CONTEO DE POLENES
- INTERPRETACION DE LOS DATOS
- ALERTA DE POLENES
- PLANTAS ALERGOGENICAS
- PRONOSTICO
- POLENES EN EL MUNDO
- GLOSARIO - Nuevo
- LISTA DE ALERGENOS- Nuevo
- MITOS Y VERDADES - Nuevo

Detalle del conteo de pólenes del día 26/11/20014

:	**1.68 Granos/M3**
:	**0.56 Granos/M3**
TOTAL:	***2.24 Granos/M3***

ALERGIA ALIMENTARIA

Ocho alimentos son responsables del 90% de todas las reacciones alérgicas:

leche

huevo

maní

frutos secos

trigo

Soja

pescados

mariscos.

ALERGENOS

responsables de la mayoría de las reacciones

- ***Niños menores de 3 años***

Leche de vaca

Huevo

Soja

Trigo

- ***Población general***

Maní

Pescado (bacalao, merluza, lenguado, salmón, sardina, atún)

Mariscos (caracoles, almejas, mejillones, ostras, pulpo ,calamar , mejillón)

Frutos secos (nueces, almendra, avellana, pistacho)

ALERGENOS

Los alérgenos más importantes están en la clara del huevo y menos en la yema.

En la leche son la beta-lactoglobulina, la alfa-lactoalbúmina y la seroalbúmina, contenidas en el suero de la leche y las caseínas de la fase sólida.

ALERGENOS

De los mariscos, la más frecuente es a los crustáceos (camarón, jaiba, cangrejo, langosta), aunque es mucho más frecuente en adultos que en niños, y al igual que el pescado suele ser permanente y presentarse reacción cruzada entre todos ellos, incluso se ha demostrado en algunos casos también reacción con ácaros y cucarachas.

¿POR QUÉ UNAS MOLÉCULAS PRODUCEN ALERGIA Y OTRAS NO?

Las características que hacen que una molécula se convierta en un alérgeno no están totalmente definidas.

- No todas las proteínas tienen la capacidad de causar alergia.
- Cuanto más diferentes son las moléculas de nuestro organismo, más capaces son de provocar alergia.
- Las moléculas mayor cantidad de epítopos tendrán más probabilidades de causar reacciones.
- El tamaño y la solubilidad son importantes, especialmente para los alérgenos aéreos (aeroalérgenos) que acceden al organismo a través de las vías respiratorias.
- Deben ser proteínas de 10-60 kilodaltons y ser solubles en agua, pues así se facilita su liberación en la mucosa respiratoria.

¿POR QUÉ UNAS MOLÉCULAS PRODUCEN ALERGIA Y OTRAS NO?

- Las moléculas aerotransportadas tienen origen diverso (polen, esporas, heces de los ácaros) y su tamaño determina el tiempo de permanencia en el aire : grado de exposición del individuo.

- Las partículas de menor tamaño (5-10 μm de diámetro) permanecen en suspensión por tiempos más prolongados que las partículas mayores (10-40 μm), las cuales se sedimentan por acción de la gravedad

CONJUNTIVITIS ALÉRGICA

El término general incluye diferentes entidades clínicas, desde la forma leve pero muy molesta debido a la sensibilización IgE a aeroalergenos; hasta formas de queratoconjuntivitis alérgica donde la inflamación severa, con participación de la córnea, es más difícil de diagnosticar y tratar, y puede conducir a daños permanentes oculares e incluso la pérdida de la visión.

CONJUNTIVITIS ALÉRGICA

El diagnóstico es a través de la historia clínica y la exploración física compatibles, por lo que es, fundamentalmente, un diagnóstico clínico.

En casos dudosos, puede realizarse un prick test cutáneo (el 71% de Conjuntivitis Alérgica Estacional CAP se positiviza a componentes del polvo doméstico y el 84% de Conjuntivitis Alérgica Estacional Perenne CAE, a los diversos pólenes) y un test de IgE en lágrima, que está aumentada en ambos procesos.

La IgE total aumentada en plasma >125 UI/ml se encuentra en el 70% de estos pacientes.

La biopsia conjuntival es poco útil para establecer el diagnóstico.

La presencia de eosinófilos en el frotis conjuntival (citología de impresión ocular) es útil para el diagnóstico de confirmación, aunque su ausencia no lo excluye.

Se pueden medir también en lágrimas la IgE específicas para todos los alérgenos disponibles en sangre.

CITOLOGÍA DE IMPRESIÓN CONJUNTIVAL

Basada en la aplicación de filtros de acetato de celulosa sobre la superficie ocular, permite obtener muestras de las capas superficiales del epitelio para el consiguiente análisis citológico, inmunocitológico.

Esta metodología permite detectar cambios incipientes en el proceso de metaplasia escamosa, antes de que esta se haga clínicamente evidente e irreversible, y puede ser útil también para estudiar las células caliciformes conjuntivales, cuyo número estaría disminuido en pacientes con ojo seco severo.

Este método, descrito originalmente por Egbert et al. En 1979, ha sido modificado y empleado en el estudio de diversas enfermedades de la superficie ocular.

Es una técnica de utilidad en la evaluación de la superficie ocular en distintas enfermedades.

Entre sus ventajas están el ser una técnica no quirúrgica y mínimamente invasiva, qué ocasiona escasas molestias al paciente

Para ello, tras la instilación de anestesia tópica, se aplican papeles filtros de acetato de celulosa de 5 × 5 mm2 en las zonas de la conjuntiva a estudiar bulbar y palpebral en las distintas zonas de las superficie ocular durante 5 seg hacinedo una leve presión.

Las membranas se fijadas en etanol al 70%, y luego se tiñen con la técnica de Papanicolaou y son evaluadas bajo microscopio.

CITOLOGÍA DE IMPRESIÓN CONJUNTIVAL

¿Cómo se expresan los resultados?

Se emplean diversos sistemas de graduación de la metaplasia escamosa, todos ellos basados en criterios citológicos cualitativos o cuantitativos.

Entre los más conocidos se encuentran los sistemas de Nelson, Tseng, Blades y Oroza.

El sistema de graduación de Nelson considera la densidad, morfología, afinidad tintorial citoplasmática y la relación núcleo/citoplasma de las células epiteliales y caliciformes conjuntivales.

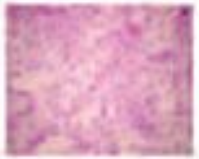
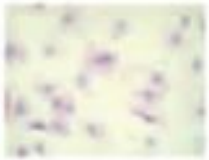
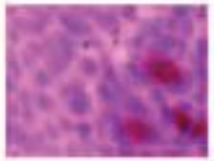
Según este sistema, se pueden distinguir 4 estadios (0 a 3), siendo 0 y 1 normales, y 2 y 3 alterados.

En nuestro laboratorio se emplea este ultimo.

CITOLOGÍA DE IMPRESIÓN CONJUNTIVAL

Esta prueba nos da información sobre el número de células caliciformes, las alteraciones del epitelio corneal como la metaplasia escamosa y la presencia o no de células inflamatorias o eosinófilos, por lo que se puede establecer una buena correlación clínico patológica

Interpretación de exámenes de laboratorio en enfermedades de la superficie ocular

	Ojo seco		Alergia	Penfigoide cicatrizal	Tóxico tópico	Conjuntivitis crónica por clamidia
	Sjögren	No Sjögren				
Citología de impresión	Queratinización	Ausencia o ↓ caliciformes 	Eosinófilos y ↑ caliciformes	Queratinización 	Ruptura uniones intercelulares	Cuerpos de inclusión 

ANAFILAXIA

Reacción sistémica de hipersensibilidad inmediata, potencialmente mortal, que resulta de la liberación súbita y masiva de mediadores por mastocitos y basófilos

ANAFILAXIA /FISIOPATOGENIA

1. **Cuadro mediado por IgE: Reacción anafiláctica**

   Requiere sensibilización previa

   Frente a una exposición al alergeno se entrecruzan las IgE específicas que ha desarrollado el paciente, que están en la superficie de los mastocitos y basófilos

   → Señales intracelulares que provocan degranulación

2. **Cuadro NO mediado por IgE: Reacción anafilactoide**

   Las reacciones anafilactoides son reacciones sistémicas inmediatas que se parecen a la anafilaxia pero no están mediadas por IgE

	Reacciones anafilácticas	Reacciones anafilactoides
¿Se requiere que haya sensibilización?	Sí	No
¿Puede ocurrir una reacción en la primera exposición?	No	Sí
¿Qué tanta exposición se necesita para causar una reacción?	Muy poca	Generalmente más que para la anafilaxia
¿Se puede predecir la reacción con pruebas cutáneas para alergias?	Sí	No

CAUSAS DE ANAFILAXIA

Medicamentos: antibióticos (beta-lactámicos, sulfamidas, tetraciclinas, estreptomicina, otros), algunos AINES (pirazolonas..), fármacos para anestesia gral (relajantes musculares), hormonas (insulina, PTH, ACTH, progesterona), protamina...

Alimentos: pescado, mariscos y crustáceos, leche, huevos, fruta fresca y frutos secos, legumbres, especias y aditivos

Picaduras de insectos

Látex

Parasitosis: Equinococcus granulosus y Anisakis Simplex

Vacunas: Las fórmulas a base de huevo están contraindicadas en pacientes con sensibilidad sistémica grave al huevo. También puede haber reacciones a: Gelatina, Componentes proteicos, Preservativos (timerosal)

Extractos de alérgenos

Componentes sanguíneos o líquidos biológicos: por ejemplo, líquido seminal

Por ejercicio

Sin que haya causas definidas por ejemplo, la anafilaxia idiopática

ANAFILAXIA /SINTOMATOLOGIA

-**síntomas cutáneos** 90% de los casos (+frecuente urticaria y angioedema,luego flushing o eritema generalizado y prurito)
-**síntomas respiratorios**: 40 a 60% (disnea y sibilancias, angioedema laríngeo, rinitis)
-**compromiso del estado general**, síncope e hipotensión: 30 a 35%
-dolor abdominal: 25 a 30% (contracciones uterinas)
-**cefalea**: 5 a 8%
-**dolor retroesternal**: 4 a 6%
-**convulsión**:1 a 2%

Se instalan en forma rápida, aunque esto varía según el alergeno o sustancia causal (fármaco admdo. por vía endovenosa:5 a 10 minutos; si la causa es un alimento, puede tardar hasta 30 minutos)

ANAFILAXIA

Grado	Síntomas de piel	Gastro intestinales	Respiratorios	Circulatorios
I	Prurito Eritema Urticaria/AE*			
II	Lo mismo (no obligatorio)	Náuseas Cólicos	Rinorrea Estridor laríngeo Disnea	Taquicardia (Δ > 20/min) Arritmias
III	Lo mismo (no obligatorio)	Vómitos Diarrea	AE* laríngeo Broncoespasmo Cianosis	Lo mismo más hipotensión
IV	Lo mismo (no obligatorio)	Vómitos Diarrea	Paro respiratorio	Paro cardiovascular

Clasificación de las reacciones inmediatas según gravedad de los síntomas. *AE = Angioedema. (Fuente: Ring J. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999; 17(4): 387-399)

La gravedad de estas reacciones se clasifica en cuatro grados según la sintomatología

Preguntar frecuencia de episodio, tiempo desde el último
Y por los antecedentes familiares y personales

HISTAMINA

Su liberación procede tanto del basófilo como del mastocito: no marcador exclusivo

Sin demasiada utilidad:

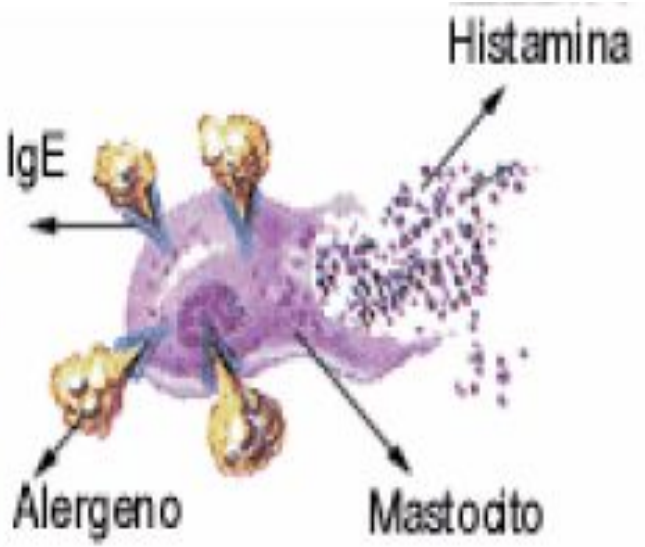
Test no muy sensibles

Puede haber FP por infecciones del tracto urinario (si se mide en orina)

La histamina se puede liberar en desórdenes mieloproliferativos y tumores carcinoides (gástrico)

La medida de la histamina metilada en orina y otros metabolitos puede ser más sensible y específica

Es preciso manejo muy cuidadoso de las muestras para evitar la hemólisis y la degranulación de los basófilos



Vida media de muy pocos minutos, alcanzando niveles máximos, en la circulación periférica, a los 5-10-15 min tras la activación mastocitaria y retornando a los basales a los 30 -60 min, en el caso de que la medicion se haga en orina o se midan sus metabolitos la persistencia es mayor

HISTAMINA

Se puede medir en Plasma o orina

También está presente en los basófilos en cantidades importantes, no es un marcador exclusivo de los mastocitos

Evitar la hemólisis y la degranulación de los basófilos(elevación artificiosa en la circulación).

Técnica compleja y poco fiable ya que se degrada rápidamente (2 minutos).

Muchos alimentos de la dieta o una inadecuada manipulación de la muestra pueden inducir elevaciones de la concentración de histamina, independientemente de la reacción alérgica.

HISTAMINA

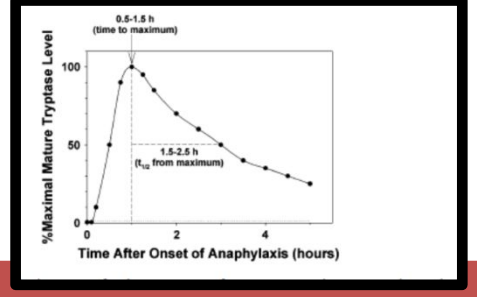
ANTIHISTAMÍNICOS: tratamiento de las enfermedades alérgicas.

actúa como hormona y como neurotransmisor

regular diferentes funciones biológicas

ritmo biológico del sueño, el control del apetito y de la digestión, y el calibre de los vasos sanguíneos.

TRIPTASA SERICA



Proteína mas abundante de los **mastocitos.**

Se libera de forma paralela a la histamina de los mastocitos activados

La cantidad procedente de los basófilos es prácticamente despreciable

No se suele detectar en la circulación hasta **30 minutos después**

Tiene una **vida media in vivo de 2 horas** con niveles pico en la circulación entre 1 a 2 horas tras su liberación

No retornando a niveles basales en la circulación periférica hasta 4-6 horas después

TRIPTASA

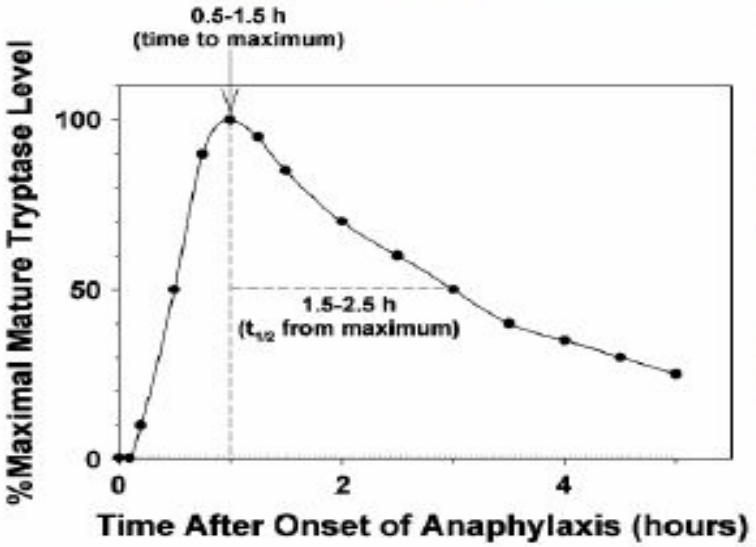
β-Triptasa se encuentra elevada en pacientes con anafilaxia de suficiente severidad para causar hipotensión

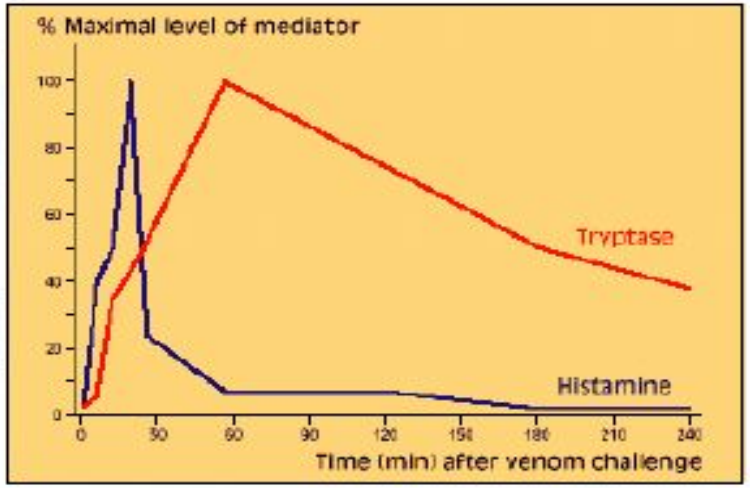
β-Triptasa es liberada desde los mastocitos en paralelo con la histamina, pero difunde más lentamente porque está asociada con proteoglicanos

El pico se produce entre 15-120min (Hist 5min)

Vida media 1.5-2.5 (Hist decrece entre 15-30min)

Oportunidad de determinar triptasa por mayor permanencia, puede det. De mx extraidas 1-6h de comienzo de síntomas comparado con los 15min de la hist.





Triptasa buen indicador de la presencia de descarga masiva de mediadores procedentes de mastocitos

TRIPTASA

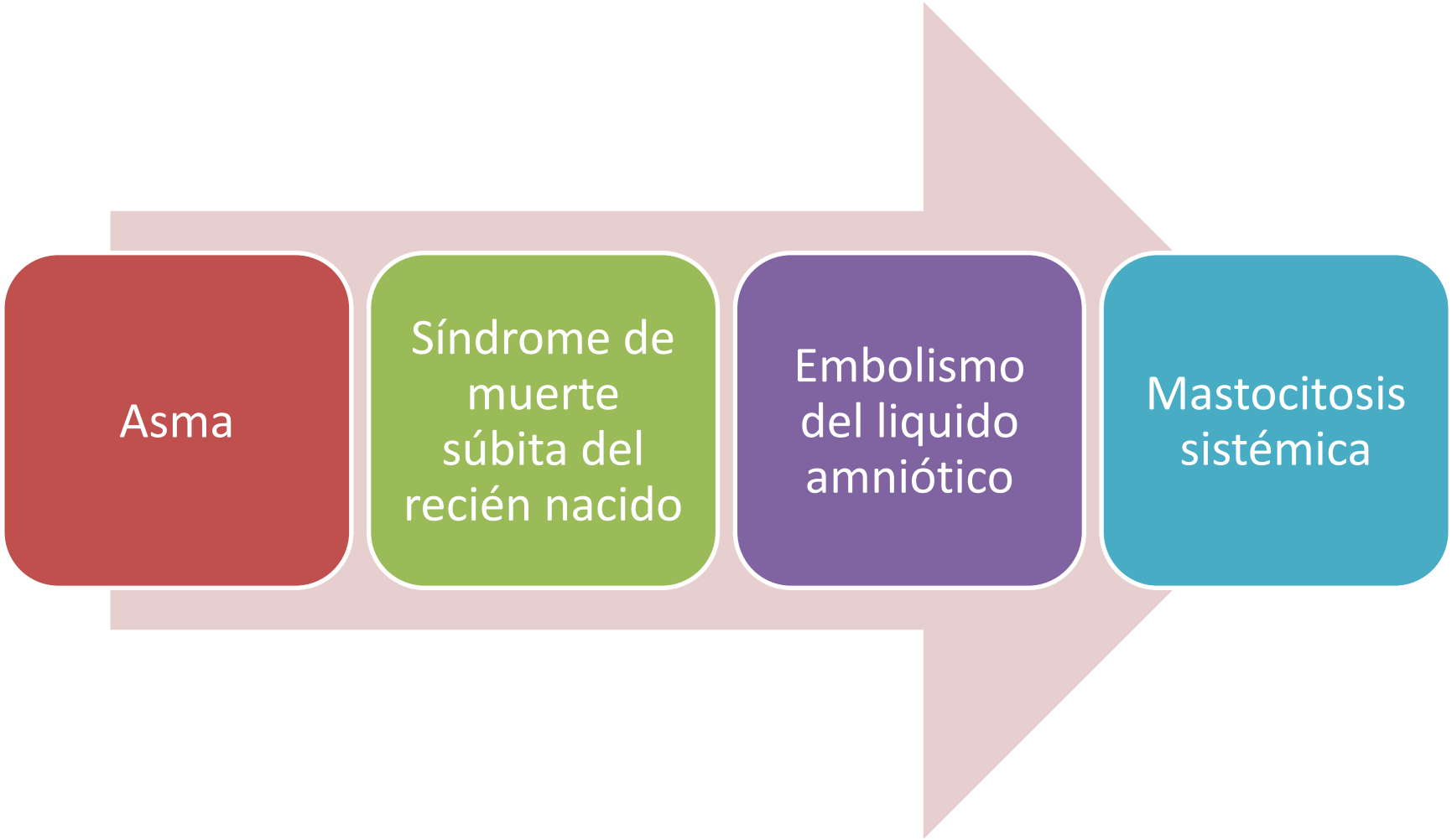
MEDICIÓN

En nuestro caso se utiliza la única técnica comercial disponible par a cuantificar la triptasa que se realiza mediante el sistema UniCAP de Pharmacia, el cual detecta triptasa total (UniCAP Tryptase, Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Sweden), es decir, la αtriptasa y la ßtriptasa (emplea el Ac monoclonal B12)

El método es un fluoroinmunoensayo

Límite de detección < 1ng/ml

ELEVACIONES DE TRIPTASA NO DEBIDA A ANAFILAXIA



TRIPTASA SERICA

Tiene utilidad clínica en las reacciones anafilácticas graves que ocurren en alérgicos al veneno de heminópteros y en pacientes durante una cirugía donde los anestésicos pueden enmascarar el proceso anafiláctico.

Son útiles para la investigación después de una posible reacción anafiláctica durante la anestesia ,las muestras pueden ser obtenidas se 1 a 4 horas tras comienzo de la reacción ,aunque pueden detectarse hasta 3 días post morten