



Caro Direttore,

...(omissis), questa paziente, madre di tre figli con grave rinite poliallergica mal curata nel suo paese di origine, ha i sintomi più gravi quando la concentrazione di polline si fa più alta e scompaiono, ma non del tutto, quando la stagione dei pollini finisce.

Neanche l'omalizumab (N.d.R.: anticorpo mononucleare umanizzato anti-IgE ottenuto con la tecnica del DNA ricombinante che si lega al recettore specifico FcεRI presente sulle IgE umane) che le avevo prescritto ha prodotto effetti sostanziali.

Mi sono allora rivolta ad Ovix cps con risultati a cui io stessa ho stentato a credere. Ora la malata, che sto curando anche con Colostro Noni e terapia drenante profonda del connettivo, sta molto meglio ed ha ripreso a lavorare quotidianamente nel suo negozio di frutta e verdura... (omissis).

Dr.ssa S. Andreoli

Email 7/5/2015

Cara Dottoressa,

grazie per avermi scritto e segnalato il caso della sua paziente, trattato ed – in buona parte – ben controllato con **Ovix**.

– L'omalizumab è un farmaco "intelligente" ed efficace che produce risultati positivi nel 70-75% dei casi oggetto di sperimentazione (Casale *et al.*, 2001; Bartolozzi, 2002).

Gli anticorpi anti-IgE inibiscono la degranulazione (*leggi* rottura della membrana delle vescicole contenenti agenti proinfiammatori) dei basofili e – quindi – l'immissione in circolo di istamina.

– Il Prof. Jacques Benveniste fu in grado di dimostrare non solo che gli anticorpi anti-IgE bloccavano la degranu-

lazione basofila, ma che lo stesso fenomeno era ottenibile anche con **diluizioni altissime**, molto oltre il Numero di Avogadro, di siero anti-IgE (Davenas *et al.*, 1988).

Solo 3 pagine su *Nature* sentenziarono la condanna all'ostracismo scientifico di Benveniste. Il brillante ricercatore francese aveva semplicemente avuto il coraggio di affermare quello che aveva osservato sperimentalmente, senza essersi reso conto di aver premuto il bottone "sbagliato", nel luogo "sbagliato", al momento "sbagliato"... e così fu accusato di frode scientifica e – da quel momento – ignorato ed osteggiato dal *milieu* accademico che lo aveva apprezzato e sostenuto.

La via di somministrazione dell'omalizumab è – tuttavia – poco pratica: solo iniettiva sottocutanea.

Inoltre, per la sua prescrizione corretta, il paziente deve aver presentato ripetute esacerbazioni asmatiche gravi (acutizzazione dell'asma tale da richiedere l'utilizzo di farmaci nonostante l'assunzione di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria + un beta-2-agonista a lunga azione per via inalatoria). Inoltre il farmaco viene utilizzato prevalentemente nella profilassi delle forme di asma dovute ad allergia e nel trattamento dell'orticaria cronica.

– Questo non è il caso della sua paziente (rinite, non asma), né quello di moltissimi altri allergici.

L'uso di **Ovix**, in questi pazienti, è ben indicato anche perché – diversamente dai classici farmaci anti-allergici causali o sintomatici – non espone ad effetti collaterali ed è di facile gestione, anche in trattamento per relativamente lunghi periodi di tempo.

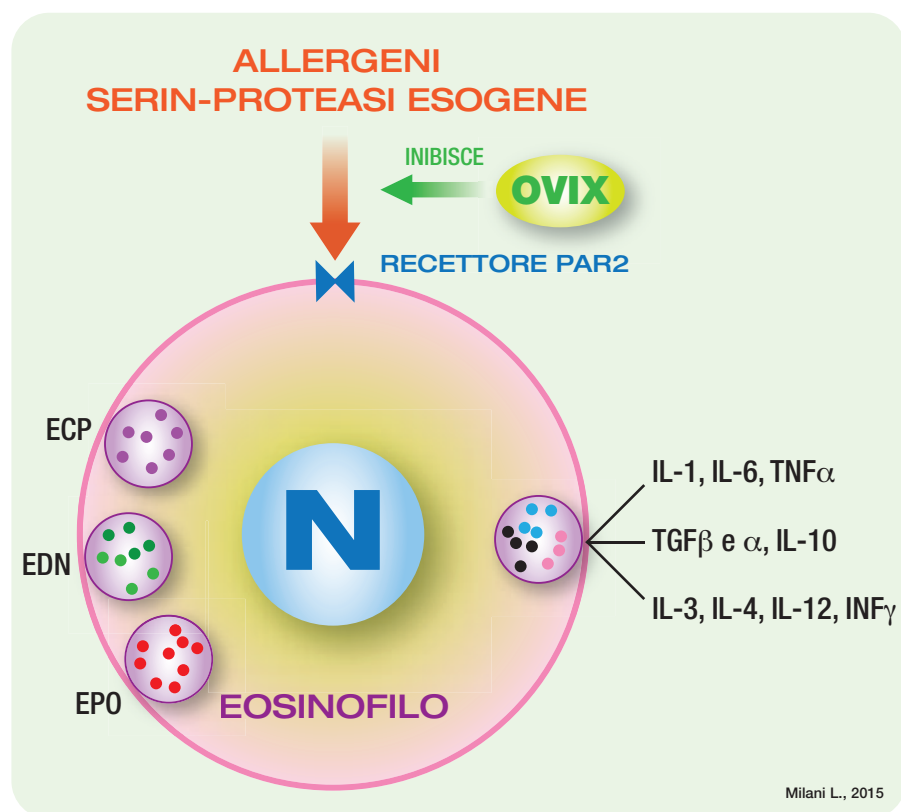
Le controindicazioni sono rare ed occasionali.

È – tuttavia – buona norma accertarsi che il paziente non abbia presentato fenomeni allergici dopo l'ingestione di uova. Il Centro Allergie Alimentari della Regione Veneto riporta una stima di 55.000 allergici di età < 18 anni prevalentemente

a latte vaccino, soia, uova, arachidi e nocciole, dati confermati anche dalla prevalenza a livello mondiale (Husain *and* Schwartz, 2013).

Quindi si impone una attenta anamnesi.





Milani L., 2015

TAB. 1

I mediatori ECP (*Eosinophil Cationic Protein*); EDN (*Eosinophil Derived Neurotoxin*); EPO (*Eosinophil Per Oxydase*) contenuti nelle vescicole all'interno dell'eosinofilo vengono liberati dopo stimolo allergenico e producono infiammazione allergica quando le serin-proteasi degli allergeni si ancorano al proprio recettore PAR2 (*Protease Activated Receptor 2*). Gli eosinofili secernono, inoltre:

- citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6, TNF α)
- citochine anti-infiammatorie (TGF β e α , IL-10)
- citochine immunoregatorie (IL-3, IL-4, IL-12, INF γ).

► OviX inibisce le serin-proteasi degli allergeni e – così – la cascata pro-allergica è bloccata o fortemente attenuata.

– Nota:

Le citochine indicate a dx della Tabella sono raffigurate all'interno di una vescicola solo per resa grafica.

– Le citochine non sono contenute in vescicole, bensì sono libere nel citoplasma delle cellule sintetizzanti.

► OviX è un nutraceutico a base di omogenato di albume di uovo di quaglia e Zinco gluconato. Ogni compressa contiene rispettivamente 10 mg e 4,3 mg.

– Nel 1967 il medico francese di Rochefort, Jean-Claude Truffier, aveva osservato empiricamente che gli allevatori di quaglie ed i componenti le loro famiglie erano pressoché immuni da fenomeni respiratori allergici stagionali e che presentavano sporadiche manifestazioni di atopia cutanea.

Il consumo di uova di quaglia crude per minimizzare gli effetti della rinite stagionale e dell'atopia cutanea è già riportato in Medicina Tradizionale Cinese da Jacques Roi [*Traité des Plantes Médicinales Chinoises* (1955)], da Him-che Yeung [*Handbook of Chinese Herbs and Formulas* (1985)], autori che trattano nei propri testi anche dell'utilizzo terapeutico di prodotti di origine animale, e dalla Etnomedicina del sud-est asiatico (Dr. Nelson Gomez – Manila, Filippine; *comunicazione personale*, 2012).

– In Europa il consumo di uova di quaglia crude per la terapia della rinite e dell'asma allergiche era diffuso, soprattutto in Russia e in Polonia.

Il Dr. Truffier, che i francesi e la tradizione letteraria scientifica indicano come lo “scopritore” dell'effetto anti-allergico delle uova di quaglia, non è stato il primo nella scoperta.

Lo stesso Dr. Truffier ebbe a scrivere, cito: “...nell'antichità le uova di quaglia erano note per avere proprietà terapeutiche antiallergiche.

Oggi l'attività antiallergica delle uova di quaglia è stata dimostrata da studi clinici effettuati su grandi numeri di pazienti”.

Al Dr. Truffier va – comunque – riconosciuto il merito di aver compreso l'importanza di queste esperienze, averle “riprese” e – soprattutto – di aver coordinato, all'epoca, più di 200 allergologi (Pedrali, 1995).

I risultati di questo trattamento empirico condotto per 11 anni furono pubblicati (Truffier, 1978) in una breve comunicazione di 4 pagine su *La Clinique*, rivista francese per medici di medicina generale.

– Il protocollo del Dr. Truffier prevedeva il consumo di 6 uova di quaglia al mattino a digiuno x 9 giorni, seguito da interruzione di 9 giorni, 6 uova al mattino x altri 9 giorni e da una terapia di consolidamento di 6 giorni (5.000 casi trattati; 70% ≈ migliorati).

La terapia *in toto* – consistente in 150 ≈ uova di quaglia nell'arco di un mese – clinicamente efficace, non era esente da ovvii quanto prevedibili effetti indesiderati, quali ipercolesterolemia, aumento ponderale, nausea mattutina, etc.

Questa “scoperta” di cui al tempo si occupò anche la stampa francese a larga tiratura, venne successivamente controllata attraverso esperimenti mirati in più di 1000 casi monitorati da al-

lergologi, pediatri e medici di medicina generale, alcuni in doppio cieco, altri vs placebo, sotto la direzione del Prof. George Bruttman, noto allergologo clinico e ricercatore di Grenoble. – I risultati finali di questi studi evidenziavano che l'**estratto purificato** di uova di quaglia migliorava notevolmente i sintomi allergici e che il prodotto aveva ottima tollerabilità e *compliance* (Bruttman, 1995).

Già nel 1947, Linenweaver and Murray avevano isolato dall'albume di uovo di gallina una frazione – denominata **ovomucoide** – contenente una **tripsina, inibitore della tripsina**. Il dato è stato confermato 20 anni dopo da Feeney et Al. (inibizione della tripsina umana) su uova di un ibrido geneticamente stabile (varietà B-Mina) di 2 sottospecie di quaglia: quaglia europea [*Coturnix coturnix* (L., 1758) ssp. *coturnix*] X quaglia giapponese [*Coturnix (coturnix) japonica* Temminck & Schlegel, 1849].

– L'uovo di quaglia giapponese si differenzia sostanzialmente da quello della sottospecie europea – oltre che per alcune caratteristiche cromatiche – anche per la maggiore quantità di albume (*ratio* albume/tuorlo).

L'ovomucoide di quaglia è una glicoproteina dal peso molecolare di 35 KDa ca.

La pubblicazione di Feeney et Al. (1969) è molto interessante poiché non solo meglio definisce ed approfondisce il concetto di allergia, ma anche quello anticipatore ed attuale di **infiammazione allergica**.

L'Aut. cit. dimostrò – inoltre – che l'ovomucoide dell'albume dell'uovo dell'ibrido non solo è **il più efficace inibitore della tripsina umana** tra le 12 specie aviarie considerate [è l'unico ovomucoide di specie aviarie **inibente la tripsina umana** (Takahashi et Al., 1994)], ma che è **il più efficace tra i noti inibitori naturali**.

– Considerando = 100% l'attività dell'Inibitore di Kunitz: soia = 68%; fagioli = 70%; fagioli bianchi = 72%; **ovomucoide di uovo di quaglia = 76%**.

La tripsina umana è stata isolata e caratterizzata per la prima volta da Travis and Roberts nel 1962.

La tripsina è una **proteasi** sintetizzata e secreta dal pancreas nella forma di un precursore inattivo (tripsinogeno).

Il tripsinogeno viene attivato nella mucosa duodenale e dalla tripsina stessa (*feed-back* di rinforzo).

– L'albume di uova di quaglia ibridizzata contiene anche un altro inibitore, il cosiddetto **ovoinibitore**.

► L'associazione di questi 2 inibitori (ovomucoide + ovoinibitore) è efficace **blocker della tripsina** e delle **serin-proteasi omologhe della tripsina**.

Le serin-proteasi omologhe della tripsina sono essenzialmente le triptasi dai mastociti T, la carbossipeptidasi dai mastociti TC,

la cimas, la catepsina G e l'elastasi dai neutrofili (Liu et Al., 1971; Katunuma and Kido, 1988; Witko-Sarst and Descamps-Latscha, 1994).

Queste sono anche definite serin-proteasi **endogene**.

Le serin-proteasi **esogene** sono ubiquitarie ma reperite – soprattutto – nei pollini, peli animali, muffe, acari, insetti, alimenti, parassiti, virus, batteri ed alcuni farmaci di sintesi.

La tripsina, come molte altre serin-proteasi, promuove l'attivazione e successiva liberazione di mediatori pro-infiammatori dagli eosinofili (Mike et Al., 2001; Schmidlin and Bunnet, 2001) che – come noto – intervengono nei processi fisiopatologici delle malattie allergiche e nelle infestazioni parassitarie.

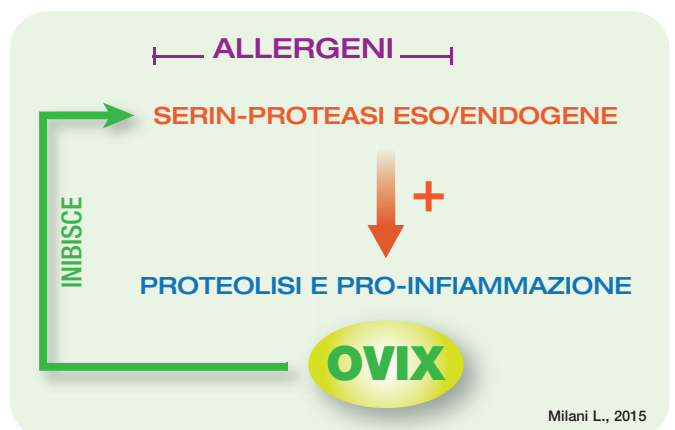
Moltissimi allergeni quali pollini, muffe, acari, etc. sviluppano potente attività serin-proteasica: anzi numerosi allergeni **sono** serin-proteasi, a miglior chiarimento che in tutte le malattie allergiche vi è una più o meno marcata componente flogistica, il che giustifica e sostanzia la dizione "infiammazione allergica" (TAB. 1).

Come detto, i pollini sono essenzialmente serin-proteasi (Widmer et Al., riportati in Laurent et Al., 1994), ovviamente anche quelli trasportati con i voli aerei, così come gli acari (Steward et Al., 1959; De Blay et Al., 2000, le muffe [Generi *Pennicilium* e *Aspergillus* (Shen et Al., 1999)], gli antigeni dei parassiti.

– Nell'infiammazione allergica le serin-proteasi liberate sono eso-endogene.

► Ovix le inibisce entrambe, ma è soprattutto inibitore delle serin-proteasi **esogene** (TAB. 2).

Il 90%≈ di tutte le allergie è IgE-dipendente.

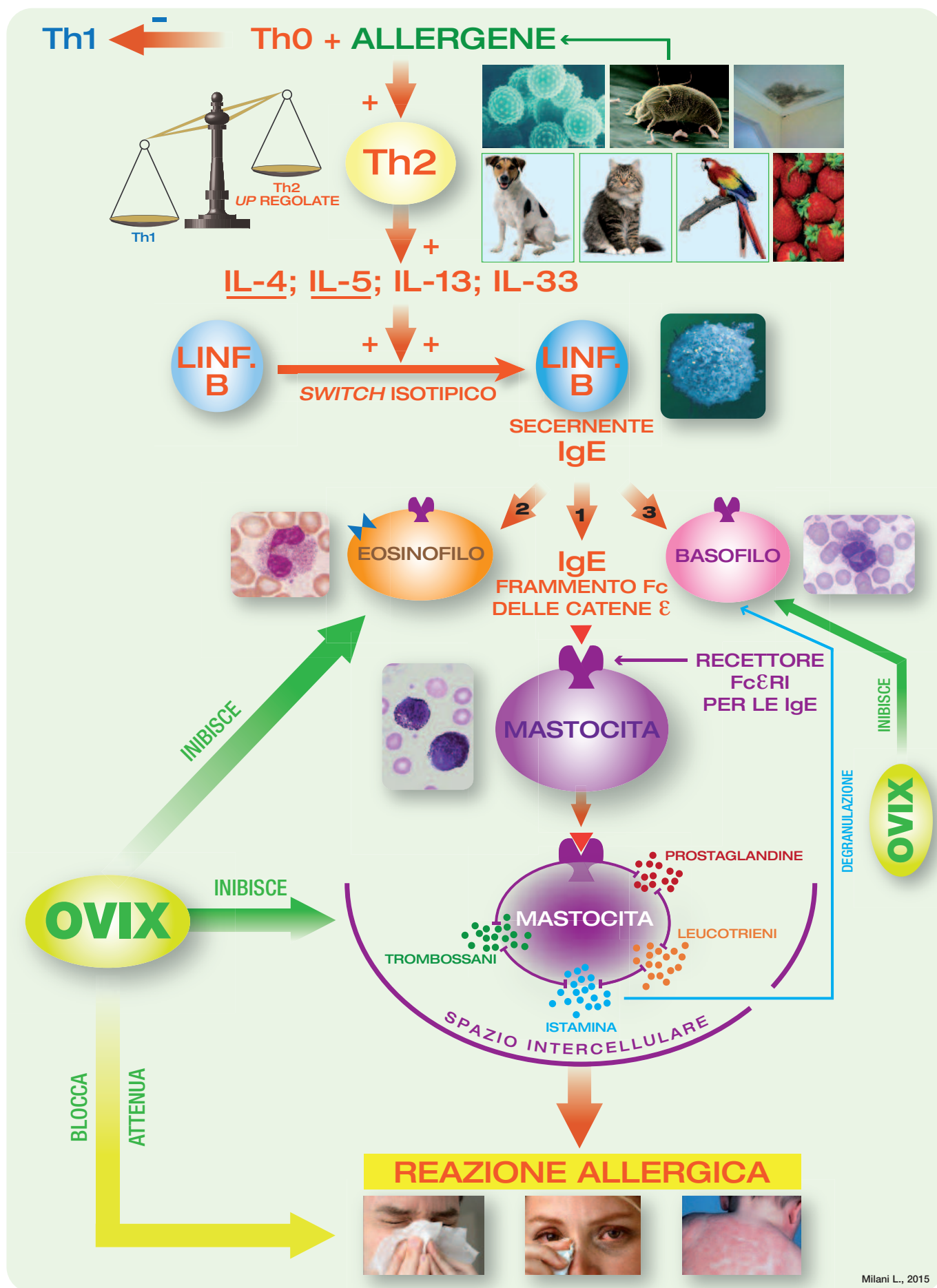


Milani L., 2015

TAB. 2

L'attività anti-tripsina (anti serin-proteasi) di Ovix è stata testata (Vergnaud et Al., 2007) su:

- 1) tripsina umana
- 2) elastasi umana
- 3) tripsina bovina
- 4) elastasi suina.



TAB. 3

Dopo la stimolazione prodotta da un allergene vegetale, animale e/o chimico di sintesi, le Th0 (*naïve*) si differenziano nel morfotipo Th2 (*up* regolazione). Le Th2 secernono prevalentemente IL-4 e IL-5, ma anche – cruciali per l'evento iper-reattivo allergico – IL-13 e IL-33.

Queste 4 citochine agiscono promuovendo lo *switch* isotipico da linfocita B in linfocita B secernente IgE.

– A propria volta le IgE secrete presentano la propria “chiave”-ligando-assetto elettromagnetico Fc presente sulle catene epsilon (ε) alla “serratura”-recettore-assetto elettromagnetico presente sui mastociti, il recettore Tipo I per il frammento Fc delle catene epsilon (FcεRI); FcεRI è presente anche su eosinofili e basofili.

I mastociti sono – così – indotti alla propria lisi liberando istamina, leucotrieni, prostaglandine e trombossani.

L'istamina liberata induce i basofili alla degranulazione e la conseguente messa in circolo di ulteriore istamina e di citochine pro-infiammatorie.

– Nell'individuo allergico a contatto con l'allergene specifico tutti questi eventi concatenati e a cascata avvengono in brevissimo lasso di tempo e mirano all'eliminazione dello stressore-allergene provocando infiammazione: vasodilatazione (rinite, congiuntivite, eczema allergico) [*rubor, calor*], edema (bronco costrizione, asma) [*tumor*], aumento delle secrezioni nasali e congiuntivali (rinite, congiuntivite) [*fluor*], prurito [*dolor*], ed alterazioni delle funzioni respiratorie per edema delle mucose e bronco-costrizione [*functio-laesa*].

– I mastociti attivati producono triptasi (serin-proteasi omologhe della tripsina), enzimi litici specifici delle catene proteiche. Le triptasi rompono le proteine degli involucri dell'istamina all'interno del mastocita.

► **Ovix** (ovomucoide+ovoinibitore) – tra gli altri effetti – inibisce le serin-proteasi dei mastociti impedendo – così – alle “vescicole-contenitori” dell'istamina di aprirsi e all'istamina di svolgere il proprio effetto pro-infiammatorio.

I mastociti e i basofili liberano **istamina, serin-proteasi e IL-4** (Schwartz *et Al.*, 1987; Valenta *et Al.*, 1992).

Fisiologicamente un organismo raggiunge la propria omeostasi e la mantiene (allostasi), ottenendo resilienza fisiologica, grazie al bilanciamento tra proteasi ed anti-proteasi.

Le proteasi endogene, come ad esempio l'antitrombina III e la plasmina, svolgono un ruolo cruciale nei meccanismi della coagulazione. La principale antiproteasi fisiologica (90% ≈) è la **α-1-antitripsina (AIAT)**.

Se l'AIAT è deficitaria, essa lascia *campo libero* alle proteasi: è sempre più evidente che l'elastasi dai neutrofili (potente proteasi) non adeguatamente controbalanciata dalla AIAT (come ad esempio nel fumatore cronico) sia la maggior responsabile della distruzione dell'elastina degli alveoli polmonari e provoca enfisema e bronchiectasie.

Soprattutto durante l'infiammazione, si assiste ad un massivo rilascio di proteasi, non bilanciato da adeguata attività anti-proteasica. Le anti-proteasi esogene come la *bromelina* dal gambo di ananas, la *papaina* dalla papaya, le proteasi contenute nei semi germogliati (malto d'orzo), la *ficina* dal fico, l'*actinidina* dal kiwi favoriscono il riassorbimento proteico nell'edema, ad esempio. Sono efficaci anti-edema naturali.

Quando il carico antigenico allergico è massivo, l'attività proteasica prevale su quella anti-proteasica e *scatta* la cascata pro-infiammatoria allergica.

– Ovix agisce soprattutto – **ma non unicamente** – a monte, inibendo le serin-proteasi degli allergeni.

Nella semplicità e nei suoi diversi punti d'attacco della cascata allergica sta la genialità del suo meccanismo d'azione (TAB. 3).

Anche recentemente è stato testato sperimentalmente e pubblicato l'effetto di Ovix in 50 individui sofferenti di rinite allergica (Benichou *et Al.*, 2015).

– Lo studio è randomizzato, doppio cieco, *cross over*, controllato vs placebo.

Ai soggetti in studio è stata data istruzione di masticare lentamente 2 compresse di Ovix dopo stimolo allergenico standardizzato (*mix* di pollini arborei, erbacei, acari della polvere, desquamazione cutanea di cani e di gatti).

La valutazione del valore del Picco del Flusso Inspiratorio Nasale, riconosciuto indicatore della pervietà delle vie aeree superiori, ha evidenziato una significativa e rapida risposta (la più efficace **15 minuti** dopo stimolazione endonasale) in seguito alla somministrazione di Ovix con attenuazione immediata dei sintomi indotti dagli allergeni, confermata dalla percezione di benessere dei soggetti inclusi valutata su scala VAS per:

1) ostruzione nasale; **2)** rinorrea; **3)** lacrimazione; **4)** prurito oculare; **5)** prurito nasale; **6)** starnuti.

L'azione combinata dell'ovomucoide+ovoinibitore è potenziata, in Ovix, dallo Zinco.

– Lo Zinco (**Zn**) entra nella regolazione genica dei linfociti, soprattutto delle cellule *Natural Killer* (immunità aspecifica). Il macrofago è danneggiato dalla carenza di Zn che provoca disregolazione intracellulare, alterata produzione di citochine ed alterata fagocitosi.

Lo Zn, inoltre, è un potente antiossidante, comportandosi – così – da stabilizzatore di membrana (Shankar and Prasad, 1998; Vasto *et Al.*, 2007).

Lo Zn è un fattore essenziale per l'attività di molti enzimi. È incluso in più di 300 metalloproteinasi che non possono svolgere la propria funzione in sua assenza/carenza.

Così lo Zn è essenziale alla funzione della DNA-polimerasi, timidina-kinasi e RNA-polimerasi DNA-dipendente il cui coinvolgimento nella sintesi degli ac. nucleici razionalizza i suoi effetti sulla proliferazione delle cellule linfoidi (Dardenne, 2002).

Negli stati allergici, lo Zn è **efficace regolatore della risposta immunitaria**.

TAB. 4

L'assunzione di **Ovix** deve iniziare **1 o 2 mesi prima** della comparsa delle pollinosi.

Il trattamento deve protrarsi per altri **1-2 mesi** e si deve ripetere ogni anno, prima della stagione dei pollini.

Per le manifestazioni annuali (allergia agli allergeni respiratori domestici) il medico deciderà l'utilità di una posologia di **1 o più cpr/die** in funzione dell'intensità dei sintomi da prevenire o in funzione della presenza o dell'assenza dei sintomi stessi al momento dell'inizio del trattamento.

- Nota: In Medicina biologica, l'approccio terapeutico deve essere necessariamente multimodale.

Solo questo approccio copre la maggior parte dei diversi punti di innesco della cascata fisio-patologica di una malattia. Il medicinale "unico" agisce solo su un aspetto di un fenomeno patologico, mai sul fenomeno patologico nella propria complessità e totalità.



Prevenzione: adulto = 3 cpr/die; 3-12 anni = 1-2 cpr/die.

Coadiuvante *poussés* allergiche: adulto = 6-10 cpr/die; 3-12 anni = 2-3 cpr/die.

Mantenimento: come Prevenzione.

Guna-Interleukin 12 (IL12) 4CH: adulto = 15 gtt x 2/die;
3-12 anni = 8 gtt x 2/die +

Guna-INF γ (Interferon gamma linfocitario) **4CH:** adulto = 15 gtt x 2/die;
3-12 anni = 8 gtt x 2/die.

Allergy Plex N. 29 o N. 30 o N. 31 (vedi testo): adulto = 8-10 gtt x 3/die;
3-12 anni = 5 gtt x 3/die.

È lo Zn a conferire ad **Ovix** un leggero sapore metallico.

Le allergie (rinite, congiuntivite, asma, dermatite atopica) sono una serie di quadri patologici da sbilanciamento immunitario per **up regulation** del **citotipo Th2** (IL-4, IL-5 alte) (Romagnani, 1994; Humbert *et Al.*, 1997; Chung, 1999).

► In PRM il riequilibrio dei 2 piatti della bilancia Th1-Th2 **non** si realizza **abbassando** il piatto alto (citochine *up-regolate*), bensì **alzando** il piatto basso (citochine *down-regolate*). Nel caso delle allergie è necessario **alzare il piatto Th1** (IL-12, INF γ), il piatto delle citochine oppponenti a quelle *up-regolate*.

Infatti in animali da esperimento resi asmatici artificialmente che esibivano livelli di IL-4 di ≈ 4 volte superiori rispetto ai controlli sani e di IL-5 di ≈ 5 volte (citochine del piatto Th2) la somministrazione di **IL-12 4CH SKA** e di **INF γ 4CH SKA** (citochine del piatto Th1) ha normalizzato i livelli di IL-4 e di

IL-5 ed il numero di eosinofili nel BALF (fluido di lavaggio bronco-alveolare) è passato da 20 $\approx$ a 0! (Gariboldi *et Al.*, 2009).

Il trattamento nutraceutico + la terapia PRM su esposti possono essere completati proficuamente con **Allergy Plex N. 29** (Pollini e Polveri), **Allergy Plex N. 30** (Piume), **Allergy Plex N. 31** (Peli), o altri secondo specifiche necessità.

L'uso terapeutico di IL-12 4CH e di INF γ 4CH, oltre ad essere efficace nella terapia delle forme allergiche, ha importante effetto protettivo anche contro le malattie batteriche e virali.

Le citochine Th1 basse (*down-regolate*) infatti espongono l'allergico a svariate malattie, soprattutto di origine virale (polmoniti, epatiti, ca della *portio* uterina da HPV, etc.).

– Oboki *et Al.* (2001), hanno messo in grande risalto il ruolo di 2 citochine poco conosciute dal largo pubblico medico, anche specialistico: si tratta di **IL-13** e di **IL-33**.

IgE sieriche	Prodotto	N	Media (IU/mL)	SD (IU/mL)	SEM (IU/mL)	P
Esposizione pre-allergenica	Attivo	25	224.44	465.791	93.158	0.272
	Placebo	22	305.36	487.503	103.936	
Esposizione post-allergenica	Attivo	25	224.68	464.643	92.929	0.250
	Placebo	22	307.14	490.131	104.496	

TAB. 5

IgE sieriche - Gruppi attivi e placebo.

La deviazione della grandezza campione è dovuta ai **dropout** e ai dati mancanti.

Test Wilcomox Mann-Whitney.

N = numero dei pazienti; IU = *International Unit*.

Queste avrebbero, con **IL-4** e **IL-5**, un ruolo cruciale nella patogenesi della risposta allergica.

La migliore modalità d'uso in *overlapping* terapeutico con medicinali PRM e *low dose* dinamizzati (SKA per le sole citochine) è esposta in **TAB. 4**.

Ovviamente Oviv può essere utilizzato anche in *overlapping* terapeutico con i farmaci anti-allergici convenzionali, consentendo – così – la netta riduzione dei loro dosaggi e conseguente minimizzazione degli effetti collaterali.

– Una considerazione

Nella sperimentazione clinica di Benichou *et Al.* sull'effetto di Oviv nella rinite allergica indotta sono stati valutati i livelli sierici di IgE (esposizione pre-allergenica ed esposizione post-allergenica).

Da come si evince dai valori in **TAB. 5**, che riporta la **TAB. 4**, pag. 11 dell'articolo (La Med. Biol. 2015/1), non vi è stata alcuna modificazione delle IgE sieriche dei soggetti del Gruppo attivo (Oviv) rispetto ai soggetti del Gruppo controllo (placebo).

– L'*Aut. cit.* conclude, cito: *“sulla base di questi risultati il prodotto attivo non sembra aver impattato il livello di IgE”*.

– Ora, durante la fase di “sensibilizzazione” (**1° contatto**) l'allergene viene riconosciuto dai macrofagi, che trasmettono l'informazione di questo 1° contatto ai linfociti B che – a propria volta – evolvono in plasmociti (plasmacellule) per la produzione di anticorpi che, nel caso dell'allergia, sono le IgE.

Questo primo contatto viene memorizzato, anche per molti anni, dai linfociti T memoria.

– Il **2° contatto** tra l'organismo sensibilizzato e l'allergene induce le IgE fissate sui mastociti ad intervenire.

Le IgE contattano l'allergene, il cui legame determina la cosiddetta “degranolazione mastocitaria” con liberazione – tra gli altri – di istamina → vasocostrizione delle grandi arterie = shock; → vasodilatazione arteriolare = ipotensione; → aumento della permeabilità capillare = edema, bronco-costrizione.

L'effetto globale dell'istamina è quello di sovvertire l'equilibrio della parte non corpuscolare del sangue e l'acqua presente nella matrice extra-cellulare, che – così – si imbibisce di liquidi, il che porta alla formazione di infiammazione ed edema delle mucose.

– Ciò detto, torniamo ad Oviv.

– Oviv inibisce le serin-proteasi (la maggior parte degli allergeni **sono** serin-proteasi); quindi evita che queste si leghino al recettore PAR2 dell'eosinofilo (vedi **TAB. 1**).

In tal modo l'eosinofilo non viene informato della presenza

delle serin-proteasi e non ha – quindi – la “necessità” di esporre il recettore per le IgE, il frammento FcεRI!

– È normale – quindi che le IgE non si modifichino dopo somministrazione di Oviv.

L'età media dei soggetti inclusi nella sperimentazione di Benichou *et Al.* è di 32 anni (20-58 anni).

Il valore normale in soggetti 21-60 anni è fino a 260 U.I./ml.

Dai valori della **TAB. 5** si evince che questi **non sono diversi** prima e dopo somministrazione di Oviv e che i valori di IgE rientrano nei parametri di normalità (IgE medie pazienti Gruppo Oviv: esposizione **pre**-allergenica = 224, 44 U.I./ml).

– Oviv, come visto, non “lavora” direttamente sulle IgE.

Inoltre nello studio in oggetto i soggetti reclutati erano, cito: *“occasionalmente presentanti sintomi di rinite allergica che non richiedevano cure quotidiane con medicinali anti-allergici”*.

– Le IgE non sono un parametro fedele della gravità dell'allergia, che si basa prevalentemente sulla sintomatologia clinica e non solo sulla positività degli esami di laboratorio.

Questo concetto è condiviso da tutti gli allergologi.

In una meta-analisi di 5 studi clinici controllati in doppio cieco contro placebo (Pedrali, 1995) sono stati inclusi 690 pz sofferenti di asma allergico per acari, piume e peli di animali e di rinite stagionale da polline (Graminacee, Betulacee, Compositae, Gen. Plantago, Gen. Ambrosia).

Dopo terapia con Oviv:

– Giudizio del medico

Oviv : **70% efficace**

Placebo: 13% efficace.

– Giudizio del paziente

Oviv : **72% efficace**

Placebo: 17% efficace.

La **percentuale di efficacia** espressa sia dal medico sperimentatore sia dal paziente è del **70%**, esattamente come aveva indicato il Dr. Truffier nella sua pubblicazione di 35 anni fa, con la sola differenza... che non è più necessario assumere 150 uova crude di quaglia in un mese e – così – evitare di veder aumentare la colesterolemia e l'Indice di Massa Corporea, favorendo l'insorgenza dell'Infiammazione Cronica Sistemica di Basso Grado.

La stessa percentuale di efficacia (70-75%) è garantita anche dall'omalizumab, con la sola differenza... che non è necessario praticarsi iniezioni sottocutanee ed esporsi ad eventuali effetti indesiderati.

Globalizzazione, inquinamento ambientale, svezzamento precoce, insufficiente attività dei meccanismi anti-ossidanti,

eccesso di igiene, dieta povera di pesce (ac. grassi polinsaturi) agiscono tutti da *molla* della predisposizione genetica (polimorfismo genetico della NQ01 e GST), il che razionalizza il perché l'allergia – praticamente sconosciuta nei Paesi in via di sviluppo – sia una vera e propria *epidemia* nei Paesi industrializzati.

– Probabilmente l'Uomo di Giava, oltre a non soffrire di Sindrome metabolica (Milani, 2014),... non soffriva neppure di rinite stagionale.

Leonello Milani

Bibliografia

1. Bartolozzi G. – L'omalizumab (un anticorpo anti-IgE) nella cura della rinite allergica stagionale. *Medico e Bambino*. **2002**; 5(2).
http://www.medicoebambino.com/?id=AP0202_20.html
2. Benichou A.-C. *et al.* – Attenuazione della provocazione nasale indotta da uno stimolo allergenico standardizzato con omogenato di uova di quaglia. *La Med. Biol.*, **2015**/1; 3-12.
3. Bruttman G. – Ovis - Quail egg homogenate: a clinical evaluation. Tradotto in italiano in *La Med. Biol.*, **1995**/2;25-29.
4. Casale T.B. *et al.* – Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. **2001**; 286(23):2956-67.
5. Chung K.F. – Cytokines in asthma. *Thorax*. **1999**; 54(9):825-57.
6. Dardenne M. – Zinc and immune function. *Eur J Clin Nutr*, **2002**. Aug; 56. Suppl. 3:S20-3.
7. Davenas E. *et al.* – Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. *Nature*, **1988**. Jun 30; 333(6176):816-8.
8. De Blay F. *et al.* – Allergies respiratoires et environnement allergénique domestique. *Rev. Mal. Resp.*, **2000**; 23-9.
9. Feeney E.R. *et al.* – Inhibition of human trypsin, plasmin and thrombin by naturally occurring inhibitors of proteolytic enzymes. *The J. of Biol. Chem.*, **1969**, 244, 8, 1957-1960.
10. Gariboldi S. *et al.* – Low dose oral administration of cytokines for treatment of allergic asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. **2009**; vol. 22(6):497-510.
11. Him-che Y. – Handbook of Chinese Herbs and Formulas. Vol. 1. Institute of Chinese Medicine. Los Angeles, **1985**.
12. Humbert S. *et al.* – Relationships between IL-4 and IL-5 mRNA expression and disease severity in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **1997**; 156. 704-8.
13. Husain Z., Schwartz R.A. – *Int. J. Dermatol*, **2013**, 52: 286-294.
14. Katunuma N., Kido H. – Biological functions of serine-proteases in mast cells in allergic inflammation. *J. of Cellul. Biochem.*, **1988**, 38: 291-301.
15. Laurent J. *et al.* – Winter pollinosis in Paris. *Allergy*, **1994**, 49: 696-701.
16. Linenweaver H., Murray C.W. – Identification of the trypsin inhibitor of egg white with ovomucoid. *J. Biol. Chem.* **1947**, 171:565-581.
17. Liu W.H. *et al.* – The inhibitory properties of avian ovoinhibitors against proteolytic enzymes. *Biochem. Biophys. Acta* **229**, **1971**: 176-185.
18. Mazza C. – I sei pilastri della Salute. *Nutraceutica Fisiologica. Il Nuovo Paradigma della nutraceutica*. Nuova Ipsa Ed., **2014**.
19. Mike S. *et al.* – Trypsin induces activation and inflammatory mediator release from human eosinophils through protease-activated receptor-2. *J. of Immunology*, **2001**, 167: 6615-6622.
20. Milani L. – Dall'infiammazione cronica *low-grade* all'infiammazione acuta. La cronobiologia del processo infiammatorio. *La Med. Biol.*, **2014**/4; 3-15.
21. Oboki *et al.* – *Allergy Asthma Immunol Res.*, **2011**, 3: 81-88.
22. Pedrali P. – L'omogenato di uova di quaglia "Ovis": valutazione clinica. *La Med. Biol.*, **1995**/3; 25-9.
23. Roi J. – *Traité des Plantes Médicinales Chinoises*. Encyclopédie Biologique. Editions Paul Lechevalier, Paris; **1955**.
24. Romagnani S. – Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu Rev Immunol*. **1994**; 12:227-57.
25. Schmidlin F., Bunnet N.W. – Protease-activated receptors: how proteases signal to cell. *Current opinion in Pharmacology*, **2001**, 1: 575-582.
26. Schwartz L.B. *et al.* – Release of tryptase together with histamine during the immediate cutaneous response to allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* **1987**; 80: 850-5.
27. Shankar A.H., Prasad A.S. – Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* **1998**; 68 (suppl): 4475-635.
28. Shen H.D. – The importance of serin-proteinases as aeroallergens associated with asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **1999**, 119:259-264.
29. Steward G.A. *et al.* – Proteases antigens from house dust mite. *The Lancet*, **1959**, 15:154-5.
30. Takahashi K. *et al.* – Inhibitory specificity against various trypsins and stability of ovomucoid from Japanese quail egg white. *J. Nutr.Sci. Vitaminol*, **1994**, 40:593-601.
31. Travis J., Roberts R.C. – Human trypsin. Isolation and physical-chemical characterization. *Biochemistry*, **1962**. 8: 2284-9.
32. Truffier J.C. – Approche thérapeutique de la maladie allergique par ingestion d'œufs de caille. *La Clinique* **1978**; 22:3-6.
33. Valenta R. *et al.* – Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. *J. Exp. Med.*, **1992**, 75-377-385.
34. Vasto S. *et al.* – Zinc and inflammatory/immune response in aging. *Ann NY Acad Sci*, **2007** Apr; 1100: 111-12.
35. Vergnaud S. *et al.* – Effetto inibitorio dell'ovomucoide di uovo di quaglia giapponese sull'attività di tripsina ed elastasi umane. *La Med. Biol.*, **2007**/3; 5-13.
36. Witko-Sarst V., Descamps-Latscha B. – Neutrophil-derived oxidants and proteinases as immunomodulator mediators in inflammation. *Mediators Inflamm.*, **1994**, 3: 257-273.

N.d.R.:

Le voci bibliografiche 2, 3, 20, 22 e 35 sono consultabili su www.medibio.it → **La Medicina Biologica**

L'autore ringrazia gli editor dei siti web da cui sono tratte le immagini di

Figg. pag. 73:

Dx: http://cdn-2.esseresani.it/o/orig/uova-di-quaglia-usi-e-proprieta_15ce079d4ac3f56e15d8a560399ba9b4.jpg

Sn: http://spalfarms.com/cms/kcfinder/upload-spalfarm/images/page_visuals/quail_1.jpg

Tab. 3 (thumbnails):

http://invitoallanatura.it/assets/5018464550_1493dfe5d6_b-300x204.jpg

<http://www.bergamopost.it/wp-content/uploads/2014/11/acari-polvere-acarina.jpg>

<http://www.riqualificazioneenergetica.info/wp-content/uploads/muffa.jpg>

<http://www.rossosantana.it/wp-content/uploads/2013/04/Cane.jpg>

<http://www.my-personaltrainer.it/veterinaria/filaria-gatto.jpg>

http://imblog.aufeminin.com/blog/D20080627/186828_769446968_pappa_H100727_L.jpg

http://www.superedo.it/sfondi/sfondi/Frutta%20e%20verdura/Fragole/fragole_9.jpg

http://t1e.westone.wa.gov.au/content/file/969144e-d0d3b-fa04-2e88-8b23de2a630c/1/human_bio_science_3b.zip/content/004_internal_defence/images/pic014.jpg

<http://www.geocities.co.jp/BeautyCare-Venus/3423/eosinophil.jpg>

<http://www.medirabbit.com/EN/Hematology/Cells/fig09.jpg>

http://www.hematologytimes.com/images/article/Mast_cell_leukemia.jpg

<http://kcra-kw.com/en/wp-content/uploads/2011/04/071119170153-large.jpg>

http://www.medicitalia.it/public/uploadedfiles/minforma/antoniopascotto_redeyes.jpg

<http://static.tantasalute.it/tantasalute/fotogallery/625X0/2475/dermatite-atopica.jpg>

– Le Tabb. 1, 2, 3 e 4 sono dell'autore.