

Tropomiosinas e reatividade cruzada

Crossreactivity of tropomyosin

Isabel Ruguê Genov¹, Dirceu Solé²,
Ana Beatriz Rossetti Santos³, Luisa Karla de Paula Arruda⁴

Resumo

Objetivo: Apresentar e discutir a relevância da tropomiosina como panalérgeno e implicações clínicas de sua reatividade cruzada.

Métodos: Revisão da literatura que aborda aspectos bioquímicos e moleculares da tropomiosina como alérgeno presente em ácaros, baratas, camarão, lagosta, caracol e helmintos, em particular *Ascaris lumbricoides* e *Schistosoma mansoni*. Buscou-se enfatizar a relevância desta família de proteínas como panalérgenos em estudos clínicos que analisaram as implicações da hipótese de reatividade cruzada desta proteína, levando à sensibilização do paciente infectado por helminto e ao reconhecimento e apresentação da tropomiosina, tornando-o igualmente sensibilizado a ácaros, baratas e outras fontes de tropomiosina de invertebrados, aumentando a chance de desenvolvimento de atopia e doenças alérgicas, particularmente asma.

Resultados: A superfamília das tropomiosinas é considerada a mais prevalente fonte de alérgenos alimentares de origem animal. Existe alta homologia de sequência quando comparamos separadamente tropomiosinas de seres vertebrados e invertebrados, porém esta homologia torna-se baixa quando comparadas as sequências de grupos vertebrados *versus* invertebrados. Estudos apontam que existem diferentes desfechos para indivíduos parasitados quanto ao aumento da prevalência de doenças alérgicas. O mesmo para indivíduos sob imunoterapia específica para ácaros em indivíduos com alergia alimentar a tropomiosina.

Conclusões: Tropomiosinas são proteínas altamente conservadas entre invertebrados e induzem resposta IgE mediada. Quanto maior a distância evolucionária dos seres vivos, menor a homologia de sequência de suas tropomiosinas (vertebrados *versus* invertebrados). Existe fundamento para a reatividade cruzada das tropomiosinas. Mais estudos são necessários para avaliar se a reatividade cruzada entre tropomiosinas de invertebrados é clinicamente relevante, de forma a permitir recomendações precisas aos pacientes.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(3):89-95 tropomiosina, reatividade-estabilidade, imunoterapia, asma, hipersensibilidade alimentar, helmintíase.

Abstract

Objective: To present and discuss tropomyosin relevance as a pan allergen and the implication of its cross reactivity.

Methods: Review of the literature from the biochemical and molecular aspects of tropomyosin as an allergen present in mite, cockroach, shrimp, lobster, snail and helminthes, particularly *Ascaris lumbricoides* and *Schistosoma mansoni*. Here we aimed to remark the relevance of this protein family as pan allergens in clinical trials which analyzed the implications of the cross reactivity hypothesis, where a patient infected by helminthes would be at risk to develop sensitivity to other tropomyosin sources, especially from mites and cockroaches, enhancing the odds of atopy and allergic diseases development, particularly asthma.

Results: Tropomyosin superfamily is considered the most prevalent source of animal food allergen. There is a high homology sequence when tropomyosins are compared within the vertebrate group and invertebrate group, but there is a low sequence homology when vertebrate tropomyosin is compared to invertebrate tropomyosin. Clinical trials were inconsistent to confirm that helminthiasis would increase the prevalence of allergic diseases and there are different outcomes for tropomyosin food allergic patients that undergo immunotherapy.

Conclusions: Tropomyosins are highly conserved proteins among invertebrates and induce IgE antibody responses. The higher tropomyosin evolutionary distance the lower the degree of sequence identity (vertebrates vs invertebrates). Tropomyosins provide support for IgE crossreactivity. Further studies are necessary to evaluate whether the immunologic crossreactivity among invertebrate tropomyosins is clinically relevant, and to allow precise recommendations to allergic patients.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(3):89-95 Tropomyosin, reactivity-stability, immunotherapy, asthma, food hypersensitivity, helminthiasis.

1. Doutoranda, Departamento de Pediatria, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP
2. Professor Titular Livre-docente, Departamento de Pediatria, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP
3. Doutora em Imunologia, Pós-Doutorado no Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Imunologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo - USP
4. Professora Associada Livre-docente, Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Imunologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP.

Artigo submetido em 18.01.2009, aceito em 17.08.2009.

Artigo de revisão

A tropomiosina é uma proteína conhecida por ser um importante alérgeno e potente sensibilizador não apenas quando administrada pela via inalatória, mas também quando ingerida. Foi identificada em alérgenos inalantes, como ácaros e baratas, e igualmente em alérgenos alimentares animais, como camarão, lagosta, caranguejo e outros, sendo responsável por reatividade cruzada entre moluscos e crustáceos, encontrando-se presente também em parasitas, como *Anisakis simplex* e *Schistosoma*¹.

Caracteriza-se por ser uma proteína participante da contração muscular de seres vertebrados e invertebrados e

sua estrutura com cadeias em alfa-hélice de dupla-fita paralelas com torção tipo mola se apresenta nos dois grupos de seres vivos.

Recentemente, Jenkins *et al*² analisaram alérgenos alimentares de origem animal em relação às superfamílias a que pertenciam, chegaram à conclusão de que a grande maioria destes alérgenos poderia ser incluída em ao menos uma de três grandes famílias: as tropomiosinas, as proteínas da família da parvalbumina (com domínio hélice-alça-hélice) e as caseínas. O restante dos alérgenos alimentares de origem animal pode ser incluído em uma lista de outras 14 superfamílias menos importantes (Figura 1).

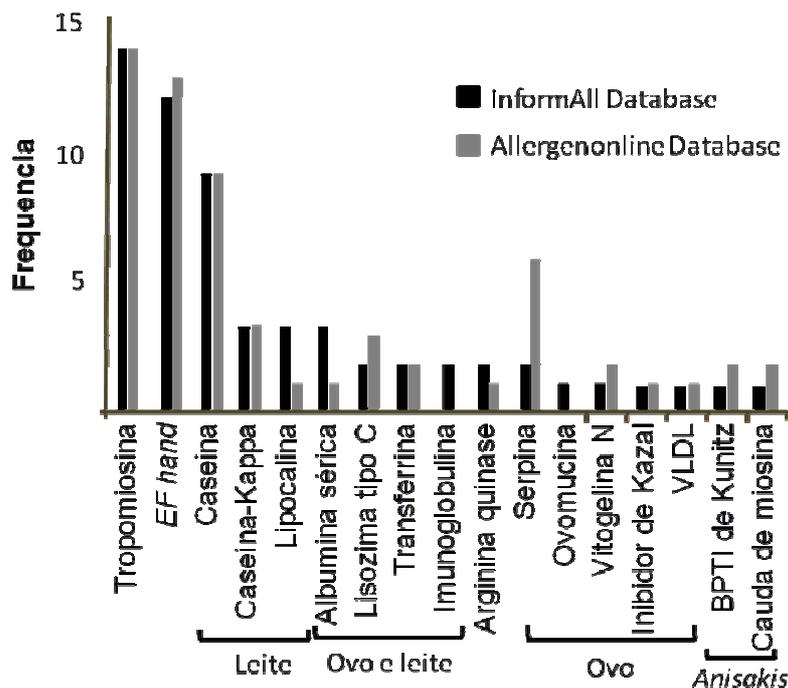


Figura 1 - Distribuição dos alérgenos alimentares de origem animal em famílias. Alérgenos tomados dos banco de dados de versão 2.1 do InformAll (www.foodallergens.ifr.ac.uk; barras escuras) ou versão 5.0 do FARRP (www.allergenonline.com; barras cinzas). Nomes de família atribuídos separadamente daqueles de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), arginina quinase e ovomucina, que representam proteínas com múltiplos domínios diferentes. BPTI, inibidor de tripsina pancreática bovina. (adaptado de Jenkins et al, J Allergy Clin Immunol. 2007; 120(6):1399-405).

Mas seriam todas as tropomiosinas consideradas alergênicas para o ser humano? Nos mamíferos foram descritas quatro tipos de tropomiosinas musculares. Em geral, as seqüências das tropomiosinas nos seres vertebrados, sejam mamíferos, aves ou peixes, são ao menos 90% idênticas a pelo menos uma das tropomiosinas humanas. Nenhuma das tropomiosinas de vertebrados mostrou-se alergênica. Em contraste, as tropomiosinas que estão presentes nos invertebrados, sejam eles pertencentes ao grupo de artrópodes (especialmente insetos e crustáceos), nematódeos e crustáceos, são extremamente alergênicas. Portanto, aparentemente existe uma divisão muito clara entre tropomiosinas consideradas não-alergênicas (pertencente ao grupo de vertebrados) e tropomiosinas alergênicas (pertencente ao grupo de invertebrados).

Na tabela 1, verificamos que as tropomiosinas dos grupos de vertebrados apresentam um alto grau de identidade com a análoga humana, o que não acontece com a tropomiosina de invertebrados, o que indica a existência de uma maior distância evolucionária deste último grupo quando

comparado com a tropomiosina de vertebrados. Isso poderia tornar a tropomiosina de invertebrados mais alergênica para o ser humano.

Estudo anterior³ demonstrou que a tropomiosina é um alérgeno importante em camarões e outros crustáceos como nas lagostas *Panulirus stimpsoni* (*Pan s 1*) e *Homarus americanus* (*Hom a 1* e *Hom a TMs*) e em outros invertebrados como a barata *Periplaneta americana* (*Per a 7*) e nos ácaros (*Der p 10* e *Der f 10*) (Tabela 2). Dentre as tropomiosinas de invertebrados, a homologia de suas seqüências chega a ser superior a 80%, assim como observado quando comparamos a homologia de seqüência entre as tropomiosinas do grupo de vertebrados. No entanto, quando comparamos a homologia de seqüência de tropomiosinas de vertebrados e invertebrados, esta chega a ser da ordem de 58% ou inferior. Isto poderia explicar a reatividade cruzada IgE-mediada observada em algumas ocasiões entre tropomiosinas de alérgenos inalantes (ácaros e baratas) com tropomiosinas caracterizadas como alérgenos alimentares (camarão, lagosta)(tabela 2).

Tabela 1 - Percentual de identidade das tropomiosinas relativa àquelas do ser humano (*Homo sapiens*) e camarão (*Metapenaeus ensis*), ordenadas por similaridade a tropomiosina (TPM1) do ser humano.

Espécies	Alergenicidade*	Seqüência do código de acesso	Percentual de identidade	
			TPM1 humana	Camarão TPM Met e 1
TPM1 humana (<i>Homo sapiens</i>)	Não	P09493	100	52
Galinha (<i>Gallus gallus</i>)	Não	P04268	95	55
Sapo (<i>Rana esculenta</i>)	Não	P13105	94	53
Atum (<i>Thunnus tonggol</i>)	Não	BAD01050	93	53
Ostra (<i>Crassostrea gigas</i>)	Cra g 1	Q95WY0	44	54
Abalone (<i>Haliotis diversicolor</i>)	Hal d 1 †	Q9GZ71	54	59
Caramujo (<i>Helix aspersa</i>)	Hel as 1	O97192	55	60
Lagosta (<i>Panulirus stimpsoni</i>)	Pan s 1	O61379	53	98
Caranguejo (<i>Charybdis feriatius</i>)	Cha f 1	Q9N2R3	54	81
Camarão cinza (<i>Metapenaeus ensis</i>)	Met e 1	Q25456	52	100
Parasita do arenque (<i>Anisakis simplex</i>)	Ani s 3	Q9NAS5	58	69

* Uso de nomes da OIUIS (Official International Union of Immunological Sciences) (www.allergen.org) a não ser marcado por †. [Adaptado de Jenkins JA *et al*, J Allergy Clin Immunol 2007, 120(6): 1399-1405]

Tabela 2 - Identidade de seqüência de *Pen a 1* com outras tropomiosinas alergênicas e não-alergênicas.

	<i>Pen a 1</i>	<i>Met e 1</i>	<i>Hom a 1</i>	<i>HomaTMs</i>	<i>Pan s 1</i>	<i>Per a 7</i>	<i>Der f 10</i>	<i>Der p 10</i>	<i>GalaTM</i>	<i>GalgβTM</i>	<i>SaltTM</i>	<i>OryaTM</i>
<i>Met e 1</i>	99											
<i>Hom a 1</i>	98	98										
<i>HomaTMs</i>	93	93	94									
<i>Pan s 1</i>	98	98	98	94								
<i>Per a 7</i>	82	82	81	82	82							
<i>Der f 10</i>	81	81	82	83	81	80						
<i>Der p 10</i>	81	81	81	82	81	80	98					
<i>GalgαTM</i>	58	58	58	58	58	55	58	58				
<i>GalgβTM</i>	54	54	54	55	54	51	55	55	85			
<i>SaltTM</i>	54	54	54	54	54	51	53	53	89	82		
<i>OrycaTM</i>	56	56	56	57	56	54	58	58	96	84	88	
<i>OrycβTM</i>	55	55	56	56	56	53	57	57	95	84	88	99

Crustacea: *Metapenaeus ensis* (Met e 1, no.Q25456), *Homarus americanus* (Hom a 1, no.AAC48288), *H. americanus* tropomiosina muscular lenta (HomaTMs, no. AAS98885), *Panulirus stimpsoni* (Pan s 1, no. O61379); Insecta: *Periplaneta americana* (Per a 7, no. AAD19606, Q9UB83); Arachnida: *D.pternonyssinus*, *D.farinae* (ácaros domésticos, Der p 10, no. AAB69424, Der f 10, no.Q23939); Vertebrata: *Gallus gallus* (alfa -tropomiosina GalgαTM, CAA41056), *Oryctolagus cuniculus* (Coelho, OrycaTM, P58772), *Salmo trutta* (salmão, SaltTM, no. CAA91251). (Adaptado de Reese *et al*, Clin Exp Allergy 2006; 36; 517-24)

De fato, há uma base molecular para a reatividade cruzada da tropomiosina. Há poucos anos, Ayuso *et al*⁴ identificaram os epítomos de ligação da IgE na tropomiosina do camarão. Sereda *et al*⁵ ao alinharem as seqüências destes cinco epítomos presentes no camarão (*Peneaus aztecus* - *Pen a 1*) com os presentes em parasitas (figura 2) observaram haver um alto grau de homologia de seqüência, sendo observado até mesmo que para alguns epítomos a seqüência chegava a ser 100% idêntica. A tropomiosina é caracterizada pela repetição destes epítomos ao longo de sua estrutura tridimensional, o que a torna uma molécula capaz de realizar de modo simultâneo a ligação cruzada de vários anticorpos da classe IgE, levando à agregação eficiente do receptor de IgE na superfície de basófilos e mastócitos sensibilizados e, desta forma, a degranulação celular eficiente.

Quando falamos em parasitoses, muitos fatores devem ser considerados. Um tópico que merece especial atenção é o debate que coloca a infecção por parasitas, particularmente helmintos, como potenciais protetores ou favorece-

dores ao desenvolvimento das doenças alérgicas. É sabido que a prevalência das doenças alérgicas e asma na América Latina, incluído o Brasil, é elevada, comparável à prevalência observada em países desenvolvidos do mundo, como Estados Unidos da América, Reino Unido e Austrália⁶. No entanto, diferentemente destes, a infecção com parasitas em nosso meio é muito comum.

A maioria dos indivíduos que apresentam infecção por helmintos desenvolve respostas Th2 muito fortes, caracterizadas por níveis elevados de IgE sérica total, eosinofilia tecidual, e produção acentuada de interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13 pelos linfócitos T⁷. Paradoxalmente, esta resposta Th2 não está sempre associada ao aumento de reações alérgicas nos órgãos efetores. Algumas infecções por parasitas têm sido associadas a baixas taxas de sensibilização a alérgenos acompanhadas pela proteção do desenvolvimento de doenças alérgicas⁸⁻¹⁰. Esta proteção aparentemente ocorre como resultado da expansão de células T regulatórias e aumento da produção de IL-10¹¹.

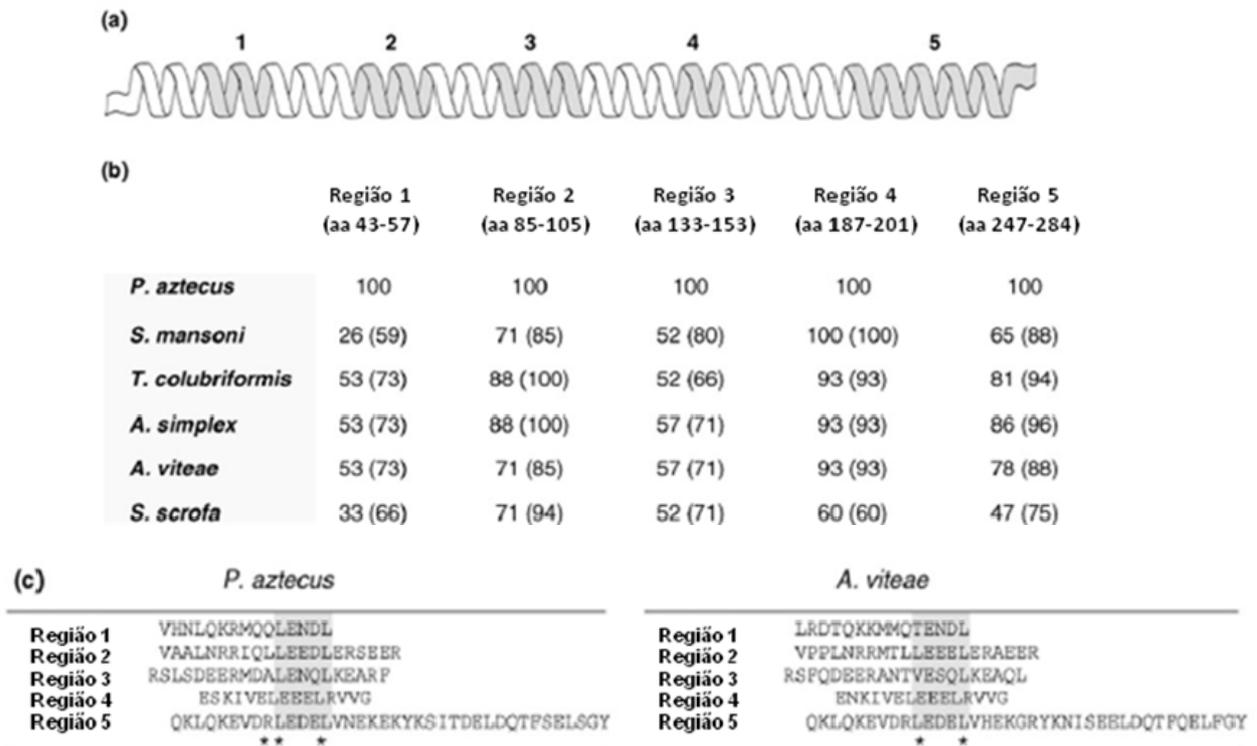


Figura 2 - A base molecular da reatividade cruzada entre tropomiosinas de invertebrados. Regiões da tropomiosina de camarão (*Peneaus aztecus*) imunodominantes para IgE. (a) Regiões de 1 a 5, como descrito por Ayuso *et al.*, estão evidenciadas em azul. (b) Percentual de identidade (primeiro número) e similaridade (baseado na presença da mesma posição em duas moléculas de tropomiosina diferentes de aminoácidos que compartilham propriedades químicas semelhantes – por ex.: básica, ácida, polar ou apolar) de aminoácidos (segundo número) entre regiões indutoras de IgE em seqüências de tropomiosina de muitas espécies comparadas com *P.aztecus*. (c) Alinhamento de regiões indutoras de IgE da tropomiosina de *P. aztecus* comparadas com alinhamento correspondente de regiões de *A. viteae*. Números de acesso no GenBank das seqüências: *P.aztecus* DQ151457, *Schistosoma mansoni* A60607, *A. viteae* AF000607, *T.colubriformis* J04669, *A. simplex* Y19221, *Sus scrofa* X66274. Asteriscos indicam aminoácidos idênticos. (Adaptado de Trends Parasitol 2008 Jun;24(6):272-8.)

Yazdanbakhsh *et al*¹² observaram que em comunidades rurais da África havia prevalência baixa de asma, bem como de reatividade cutânea a alérgenos inalatórios, porém elevada produção de IL-10 em indivíduos cronicamente infectados por helmintos. Já Araújo *et al*¹³ e Medeiros *et al*¹⁴ verificaram que em comunidades do nordeste brasileiro havia associação negativa entre infecção causada por *S. mansoni* e positividade ao teste cutâneo e gravidade de asma, com altos níveis de produção de IL-10 e baixos níveis de IL-4 e IL-5 ao estímulo de *Dermatophagoides pteronyssinus*. Em crianças no Equador¹⁵⁻¹⁶, a infecção por geohelmintos mostrou-se protetora para reatividade ao teste cutâneo e asma induzida por exercício.

Mas, aparentemente, nem todos os parasitas comportam-se da mesma forma. No Brasil alguns trabalhos estudaram o papel da infecção por *Ascaris lumbricoides* e sua relação com asma e alergia. Este parasita se encontra presente em todo mundo, sendo responsável pela infecção de pelo menos 1,4 bilhões de pessoas¹⁷. No Brasil, é a parasitose mais comum, classicamente responsável pela ativação de linfócitos Th2, produção de níveis elevados de IgE e eosinofilia pulmonar¹⁸, bem como a presença de chiado, conhecida como Síndrome de Löeffler¹⁹. Em nosso país é considerado como causa principal de desnutrição e comprometimento cognitivo na infância.

Em outros locais do globo, como na área rural da China²⁰, crianças que estiveram parasitadas com *Ascaris* mostraram aumento no risco de desenvolverem asma e sensibilização a alérgenos inalatórios. Uma revisão sistemática e metanálise recente, conduzida por Leonardi-Bee *et al*²¹,

mostrou haver um aumento no risco de desenvolvimento de asma nos pacientes que estão infectados por *Ascaris*. Por outro lado, outro estudo conduzido com crianças no Equador²² mostrou que o tratamento repetido com albendazol ao longo de 12 meses não teve qualquer efeito na evolução da atopia ou alergia clínica. Já na Costa Rica²³, onde a prevalência de infecção por helmintos é baixa, a sensibilização ao *Ascaris* em crianças asmáticas mostrou-se importante marcador de atopia grave, bem como de aumento da morbidade e gravidade da doença alérgica. Por outro lado, a infecção por *Ascaris* nas crianças vivendo em áreas rurais do Equador²⁴ não conseguiu demonstrar um papel da IL-10 na modulação negativa das respostas alérgicas.

Comparativamente, pacientes adultos asmáticos sensibilizados a ácaros e infectados com *Ascaris* no Brasil não mostraram produção aumentada de IL-10 após estímulo com antígeno *Der p 1*, resultado este diferente daquele observado nos pacientes infectados com *S. mansoni*, que apresentam uma resposta intensa quanto à produção de IL-10²⁵.

Estudo recente de Santos *et al*²⁶ que empregou anticorpo monoclonal anti-tropomiosina de ácaro (mAb 1A6) confirmou a presença da tropomiosina no tecido de *Ascaris* e de barata *Periplaneta americana*. Na coloração por imunofluorescência observou-se uma forte reatividade destes tecidos com o anticorpo anti-tropomiosina, evidenciando o padrão em bandas tipicamente presente em tecido de músculo esquelético estriado (figura 3).

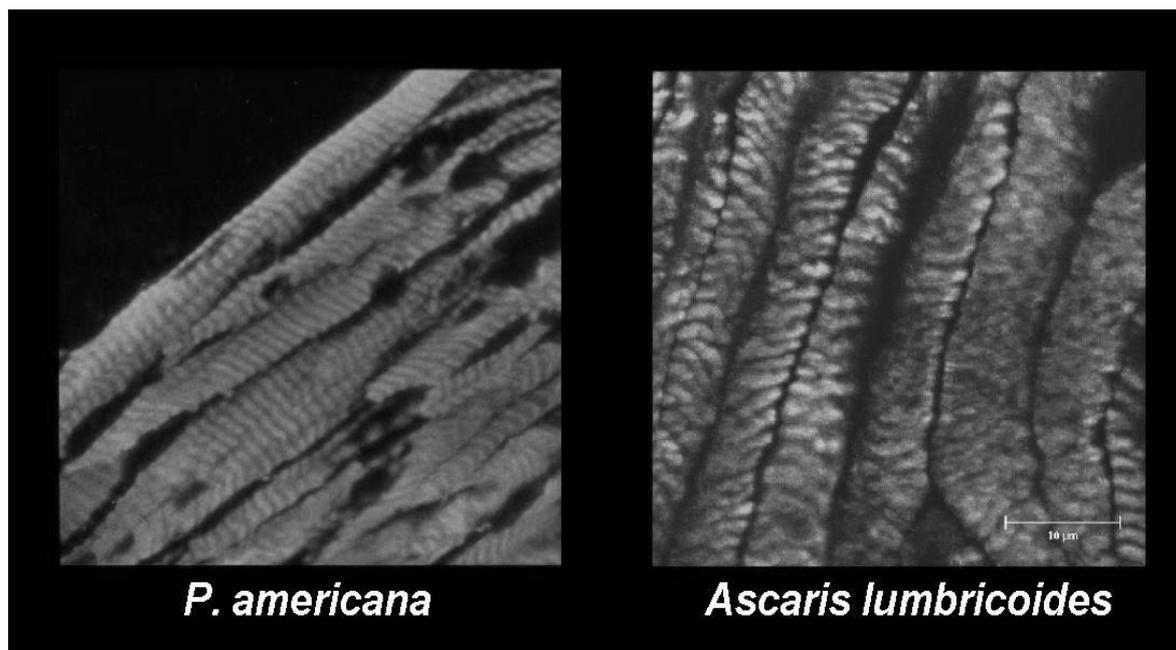


Figura 3 - Coloração por imunofluorescência dos tecidos de *P.americana* e *A.lumbricoides*. Observou-se forte reatividade destes tecidos com o anticorpo anti-tropomiosina, evidenciando o padrão em bandas tipicamente presente em tecido de músculo esquelético estriado.

A clonagem e o sequenciamento da tropomiosina de *Ascaris* mostraram alto grau de identidade com tropomiosinas de outros parasitas e também com a de outros invertebrados, incluindo ácaros, barata e camarão, de aproximadamente 70%, e grau de identidade menor quando comparada à de *Schistosoma mansoni*. O modelo molecular igualmente mostrou alta similaridade da estrutura tridimensional das tropomiosinas de *Ascaris* e barata. Este alto grau de similaridade estrutural poderia embasar a reatividade cruzada imunológica da tropomiosina de *Ascaris* com a de outros invertebrados (especialmente ácaros e baratas).

Neste mesmo estudo²⁶, dois grupos de pacientes, um com asma e/ou rinite e outro de crianças vivendo em área de alta endemicidade para infecção por *Ascaris*, tiveram seus níveis de IgE específica para *Periplaneta americana* e *Ascaris lumbricoides* aferidos por meio de ELISA quimérico, usando alérgenos recombinantes. Tais medidas mostraram forte correlação, porém é importante lembrar que no primeiro grupo nenhum paciente encontrava-se infectado por áscaris e no segundo grupo nenhum paciente mostrou reatividade cutânea imediata ao extrato de barata (figura 4).

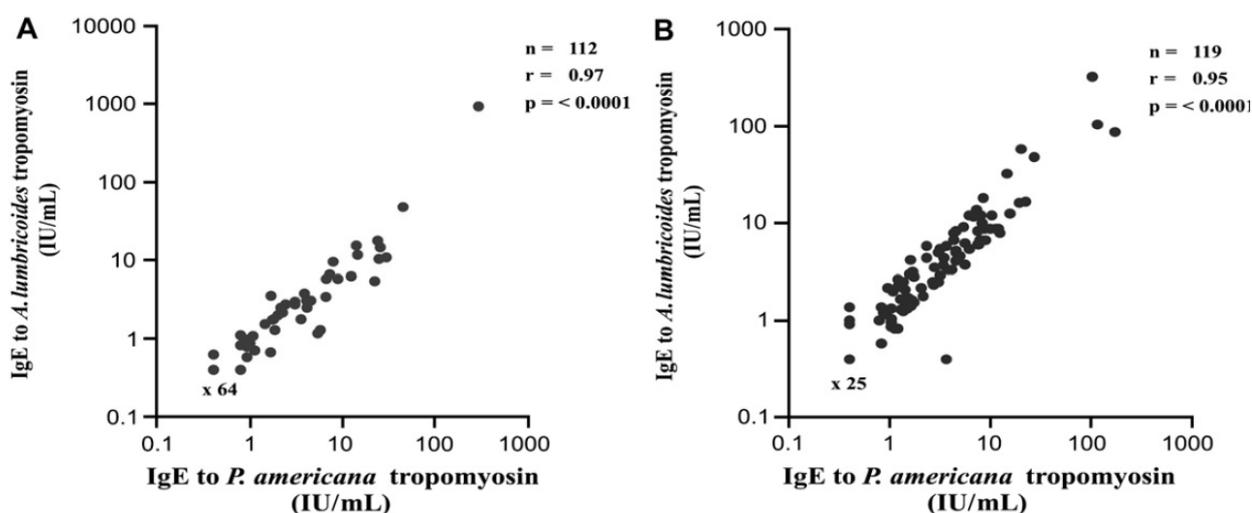


Figura 4 - Níveis de IgE contra tropomiosina de *A.lumbricoides* e *P.americana*. Houve correlação significativa dos níveis de IgE contra tropomiosina de *A.lumbricoides* e *P.americana* no soro de pacientes com asma e/ou rinite de Ribeirão Preto (A) e no soro de crianças residentes em Natal (B), áreas com baixa e elevada prevalência de infecção por *A. lumbricoides*, respectivamente. (Adaptado de Santos *et al*, JACI 2008; 121:1040-6)

A infecção por *A.lumbricoides* ocorre partindo da ingestão acidental de ovos embrionados e maduros, tipicamente contaminando alimentos ou dedos das mãos. Os ovos chegam ao intestino, penetram a mucosa e passam através dos vasos via circulação porta-hepática, chegando finalmente aos pulmões. O estágio L3 larval presente nos pulmões apresenta níveis elevados de tropomiosina (figura 5). De fato, a mais nova hipótese que procura relacionar a infecção por *Ascaris* ao maior risco de desenvolvimento de doenças alérgicas coloca que este parasita no pulmão, uma vez degradado, poderia ter a tropomiosina apresentada por

células dendríticas nos linfonodos, aumentando a transformação de células T “naive” em T efetoras, contribuindo para a expansão e diferenciação deste clone que, periféricamente, seria responsável pela expansão do clone de células B produtoras de IgE anti-tropomiosina. Uma vez que existe alta homologia entre a tropomiosina de *Ascaris*, ácaros e baratas, o indivíduo previamente sensibilizado com este parasita pode apresentar maior risco no desenvolvimento de sensibilização à tropomiosina de fontes inalatórias, contribuindo para inflamação do tecido pulmonar.

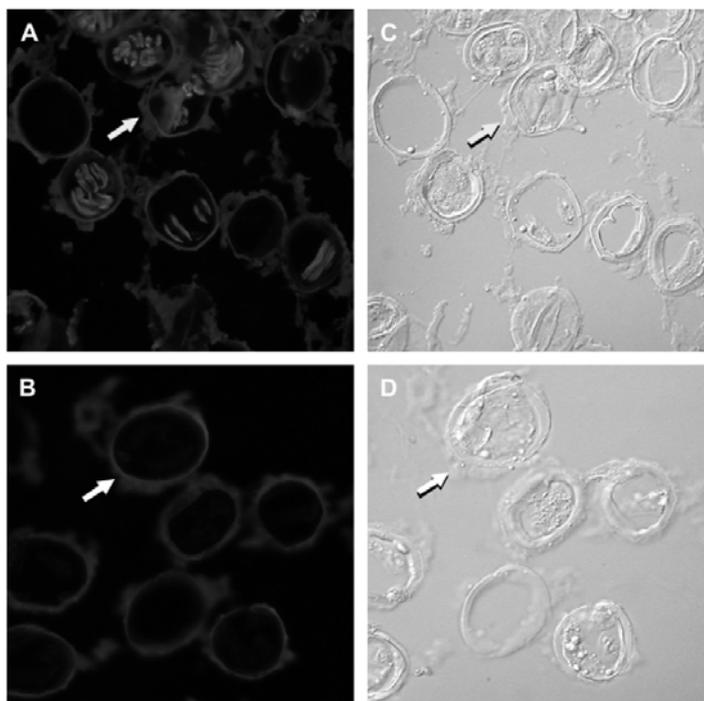


Figura 5 - Reatividade do anticorpo monoclonal 1A6 antitropomiosina com a larva de *A.lumbricoides*. **A**, observada forte reatividade na imunofluorescência de 1A6 no estágio L3 da larva de *A.lumbricoides*. **B**, Cortes controle corados com um anticorpo não específico evidenciaram fluorescência inespecífica da membrana externa do ovo, apesar da presença da larva. **C e D**, Imagens de contraste de interferência diferencial de **A e B**. (Adaptado de Santos *et al*, JACI 2008;121:1040-6.)

Neste sentido, apesar de muitos estudos favorecem o embasamento da reação cruzada imunologicamente mediada pela IgE, quando procuramos investigar na literatura a existência de respostas que especificamente visualizem se esta reação cruzada poderia ter uma maior importância da ótica clínica, constatamos que são poucos os estudos existentes.

Há mais de uma década, van Ree *et al*²⁷ estudaram 17 pacientes que eram sensibilizados a alérgenos de ácaro e que submeteram-se a imunoterapia específica. Mostraram neste estudo que existe uma chance de conversão da resposta imunológica, com o desenvolvimento de IgE específica para caramujo ao longo do período de imunoterapia. Três dos pacientes deste grupo apresentaram também IgE específica para camarão e dois destes últimos mostraram sensibilização à tropomiosina, com o desenvolvimento de teste cutâneo imediato ao camarão e sintomas de síndrome de alergia oral após a ingestão de camarão. Em outro estudo deste mesmo grupo de investigadores²⁸, porém com pacientes sensibilizados a ácaro e caramujo (23 pacientes) e que apresentavam sintomas de asma após o consumo de caramujo, pode-se demonstrar através de ensaios de inibição que o alérgeno sensibilizador primário era o ácaro.

Mais recentemente, Pajno *et al*²⁹ relataram a piora Dramática após contato com alérgeno de caramujo de 4 crianças asmáticas que se submeteram a imunoterapia.

Estes estudos em conjunto apontam haver uma possibilidade de a tropomiosina ser o antígeno envolvido no desenvolvimento de sintomas clínicos relevantes. No entanto, estudo mais recente de Asero *et al*³⁰, avaliou 70 pacientes sensibilizados apenas a ácaros, sem sensibilização a alérgenos de camarão no início do estudo, e que foram submetidos a imunoterapia (31 pacientes) e comparados com controle (39 pacientes). Nas visitas do protocolo, testes cutâneos e um desencadeamento aberto com consumo de camarão foram realizados. Após três anos de seguimento destes pacientes, nenhuma sensibilização a camarão pode ser verificada, possivelmente apontando a existência de outros fatores contra a sensibilização *de novo* a tropomiosina.

Outro estudo muito interessante, conduzido por Fernandes *et al*³¹, que evidencia a relevância clínica da reação cruzada IgE-mediada trata do estudo de judeus ortodoxos. Este grupo de indivíduos segue a dieta *Kosher*, que proíbe a ingestão de frutos do mar. Foram selecionados 9 pacientes que apresentavam reatividade cutânea positiva ao alérgeno de camarão, sendo que três deles também apresen-

tavam IgE específica ao alérgeno principal do camarão (*Pan s 1*). Neste estudo estes resultados foram interpretados como reatividade cruzada ao ácaro e/ou barata, utilizando-se resultados obtidos com teste cutâneo e ensaios de inibição, sugerindo assim que a tropomiosina é a molécula envolvida.

Em conclusão, é importante reforçar que:

- as tropomiosinas são proteínas altamente conservadas entre os invertebrados e responsáveis pela indução de respostas IgE-específicas;
- quanto maior a distância evolucionária das tropomiosinas, menor será o grau de homologia de suas seqüências;
- tropomiosinas fornecem evidência para reação cruzada IgE-mediada;
- mais estudos são necessários para avaliar se a reatividade cruzada entre tropomiosinas de invertebrados é clinicamente relevante, de forma a permitir recomendações mais precisas aos pacientes alérgicos.

Referências

1. Reese G, Ayuso R, Lehrer SB. Tropomyosin: an invertebrate pan-allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119:247-58.
2. Jenkins JA, Breiteneder H, Mills EN. Evolutionary distance from human homologs reflects allergenicity of animal food proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(6):1399-405.
3. Reese G, Schick Tanz S, Lauer I, Randow S, Lüttkopf D, Vogel L, et al. Structural, immunological and functional properties of natural recombinant Pen a 1, the major allergen of brown shrimp, *Penaeus aztecus*. *Clin Exp Allergy* 2006;36:517-24.
4. Ayuso R, Reese G, Leong-Kee S, Plante M, Lehrer SB. Molecular basis of arthropod cross-reactivity: IgE-binding cross-reactive epitopes of shrimp, house dust mite and cockroach tropomyosins. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:38-48.
5. Sereda MJ, Hartmann S, Lucius R. Helminths and allergy: the example of tropomyosin. *Trends Parasitol* 2008;24(6):272-8.
6. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368:733-743.
7. Carvalho EM, Bastos LS, Araújo MI. Worms and allergy. *Parasite Immunol* 2006; 28:525-34.
8. Fallon PG, Mangan NE. Suppression of Th2-type allergic reactions by helminth infection. *Nat Rev Immunol* 2007;7:220-30.
9. Cooper PJ, Barreto ML, Rodrigues LC. Human allergy and geohelminth infections: a review of the literature and a proposed conceptual model to guide the investigation of possible causal associations. *Br Med Bull* 2006;79-80:203-18.
10. Maizels RM, Yazdanbakhsh M. Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms. *Nat Rev Immunol* 2003;3:733-44.
11. Fallon PG, Mangan NE. Suppression of Th2-type allergic reactions by helminth infection. *Nat Rev Immunol* 2007;7:220-30.
12. Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002 Apr 19;296(5567):490-4.
13. Araujo MI, Lopes AA, Medeiros M, Cruz AA, Sousa-Atta L, Solé D, et al. Inverse association between skin response to aero-allergens and *Schistosoma mansoni* infection. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:145-8.
14. Medeiros M Jr, Figueiredo JP, Almeida MC, Matos MA, Araujo MI, Cruz AA, et al. *Schistosoma mansoni* infection is associated with a reduced course of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:947-51.
15. Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, Ordonez M, Strachan D, Griffin GE, et al. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:995-1000.
16. Cooper PJ, Chico ME, Bland M, Griffin GE, Nutman TB. Allergic symptoms, atopy, and geohelminth infections in a rural area of Ecuador. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:313-7.
17. Crompton DW. *Ascaris* and ascariasis. *Adv Parasitol* 2001;48: 285-375.
18. Culley FJ, Brown A, Girod N, Pritchard DI, Williams TJ. Innate and cognate mechanisms of pulmonary eosinophilia in helminth infection. *Eur J Immunol* 2002;32:1376-85.
19. Cooper PJ, Barreto ML, Rodrigues LC. Human allergy and geohelminth infections: a review of the literature and a proposed conceptual model to guide the investigation of possible causal associations. *Br Med Bull* 2006;79-80:203-18.
20. Palmer LJ, Celedón JC, Weiss ST, Wang B, Fang Z, Xu X. *Ascaris lumbricoides* infection is associated with increased risk of childhood asthma and atopy in rural China. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1489-93.
21. Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(5):514-23.
22. Cooper PJ, Chico ME, Vaca MG, Moncayo AL, Bland JM, Mafía E, et al. Effect of albendazole treatments on the prevalence of atopy in children living in communities endemic for geohelminth parasites: a cluster-randomised trial. *Lancet* 2006;367 (9522):1598-603.
23. Hunninghake GM, Soto-Quiros ME, Avila L, Ly NP, Liang C, Sylvia JS, et al. Sensitization to *Ascaris lumbricoides* and severity of childhood asthma in Costa Rica. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(3):654-61.
24. Cooper PJ, Mitre E, Moncayo AL, Chico ME, Vaca MG, Nutman TB. *Ascaris lumbricoides*-induced interleukin-10 is not associated with atopy in schoolchildren in a rural area of the tropics. *J Infect Dis* 2008;197(9):1333-40.
25. Ponte EV, Lima F, Araújo MI, Oliveira RR, Cardoso LS, Cruz AA. Skin test reactivity and Der p-induced interleukin 10 production in patients with asthma or rhinitis infected with *Ascaris*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(5):713-8.
26. Santos AB, Rocha GM, Oliver C, Ferriani VP, Lima RC, Palma MS, et al. Cross-reactive IgE antibody responses to tropomyosins from *Ascaris lumbricoides* and cockroach. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(4):1040-6.
27. van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH, Garritani MS, Aalberse RC, Bonifazi F. Possible induction of food allergy during mite immunotherapy. *Allergy* 1996; 51(2):108-13.
28. van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH, Pajno GB, Barberio G, Corbetta L, et al. Asthma after consumption of snails in house-dust-mite-allergic patients: a case of IgE cross-reactivity. *Allergy* 1996;51(6):387-93.
29. Pajno GB, La Grutta S, Barberio G, Canonica GW, Passalacqua G. Harmful effect of immunotherapy in children with combined snail and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(4): 627-9.
30. Asero R. Lack of de novo sensitization to tropomyosin in a group of mite-allergic patients treated by house dust mite-specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2005 May; 137(1):62-5.
31. Fernandes J, Reshef A, Patton L, Ayuso R, Reese G, Lehrer SB. Immunoglobulin E antibody reactivity to the major shrimp allergen, tropomyosin, in unexposed Orthodox Jews. *Clin Exp Allergy* 2003;33(7):956-61.

Correspondência:

Isabel Ruguê Genov

Av. Santa Inês, 881 apto. 173 A

02415-001 - Mandaqui - São Paulo - SP

e-mail: isarunov@hotmail.com