

G. Bruttman



REVIEW

## RIASSUNTO

L'utilizzo delle uova di quaglia in terapia antiallergica risale al 1978, anno in cui Truffier pubblicò in Francia i propri studi sull'argomento. La ricerca nello stesso campo è stata molto prolifica fin dal 1947, quando Lineweaver e Coll. scoprirono l'ovomucoide, una frazione dell'albumine di uovo di gallina. Successivamente, nel 1969, Feeney e Coll. dimostrarono che l'ovomucoide dell'albumine d'uovo di quaglia giapponese è il più efficace inibitore della tripsina umana, enzima proteasico appartenente alle serin-proteasi, sia rispetto all'ovomucoide di altre 12 specie aviarie studiate, sia di quello di altri inibitori vegetali naturali della tripsina. Nel 1971, Liu e Coll. dimostrarono la presenza nell'uovo di quaglia dell'ovoinibitore, inibitore della tripsina e delle serin-proteasi omologhe.

La tripsina umana, come la maggior parte delle serin-proteasi, induce l'attivazione degli eosinofili e la liberazione dei mediatori dell'infiammazione, notoriamente marcatori allergici, mediante i recettori di membrana, i PARs (Recettori Attivati da Proteasi). Numerosi allergeni esplicano intensa azione serin-proteasica omologa. La reazione allergica è un circolo vizioso in cui l'infiammazione può essere sia endogena (tripsina e serin-proteasi omologhe endogene ed esogene) sia esogena (inalazione o contatto con allergeni ad azione serin-proteasica). L'Autore, dopo aver tracciato una dettagliata descrizione dell'attività infiammatoria della tripsina umana e delle serin-proteasi endogene ed esogene, chiarisce il concetto di infiammazione allergica diretta per azione della tripsina o delle serin-proteasi sui recettori PAR2 degli eosinofili e indiretta mediante degranolazione delle cellule immunitarie (mastociti, basofili) secondaria a conflitto allergene-IgE, inducente la liberazione di mediatori chimici, istamina e serin-proteasi e di mediatori chemiotattici d'attrazione degli eosinofili.

Alla luce delle attuali ricerche, benché siano stati individuati molti inibitori delle serin-proteasi, si ritiene che l'ovomucoide di uovo di quaglia giapponese sia il più efficace inibitore dei processi allergici; il suo impiego farmacologico si rivela senza dubbio molto interessante.

**PAROLE CHIAVE** OVOMUCOIDE, UOVO DI QUAGLIA, INFIAMMAZIONE ALLERGICA, ATTIVITA' INIBENTE

# L'OVOMUCOIDE DI UOVO DI QUAGLIA GIAPPONESE SPECIE B. MINA E' EFFICACE INIBITORE DELL'INFIAMMAZIONE ALLERGICA

STATO DELL'ARTE AL 2004

THE OVOMUCOID OF JAPANESE QUAIL B.MINA SPECIES EGG WHITE: AN EFFECTIVE ALLERGIC INFLAMMATION INHIBITOR

THE STATE OF THE ART UP TO 2004

## INTRODUZIONE

L'utilizzo di uova di quaglia in "nutritherapia" risale ad un'antica tradizione.

In Francia, a questo "rimedio" si asso-

cia il nome di Truffier, medico della Francia sud-occidentale, che dedicò gran parte della propria ricerca alla terapia antiallergica "curando" con uova di quaglia intere; pubblicò i risultati dei propri studi nel 1978 [24].

**SUMMARY:** The use of quail eggs in treating allergic diseases dates back to 1978, when Dr. Truffier published his study research on this topic in France. Research studies in this field have been very fruitful ever since 1947, when Lineweaver and his Colleagues found out ovomucoid, i.e. a part of the hen's egg white. In 1969 Feeney and his Colleagues proved that the ovomucoid of a Japanese quail egg white is the most effective inhibitor of human trypsin, a proteinase enzyme belonging to serine proteinase family, among another 12 avian species ovomucoids and other natural vegetable trypsin inhibitors. In 1971, Liu and his Colleagues proved the existence of the ovoinhibitor, inhibitor both of trypsin and serine-like proteases.

Human trypsin, as most serine proteases, involves activation and release of inflammation mediators of eosinophils, which are commonly known as allergic markers, through membrane receptors, PARs (Protease Activated Receptors). A great number of allergens actively act as serine-like proteases. An allergic reaction is a sort of vicious circle where

inflammation can be either endogenous (endogenous and exogenous trypsin and serine-like proteases) or exogenous (inhalation or contact with serine-like protease allergens). After describing the inflammatory activity of human trypsin and endogenous and exogenous serine-like proteases in details, the Author clarifies the concept of direct and indirect allergic inflammation. It is direct when trypsin and serine proteases act on PAR2 receptors; it is indirect when immune cells (mast cells or basophils) degranulate as a consequence of an allergen-IgE conflict, thus releasing chemical mediators, i.e., histamine and serine proteases and chemotaxis mediators of eosinophil attraction.

On the basis of recent research studies, although there are different serine protease inhibitors, the ovomucoid of Japanese quail egg seems to be the most effective inhibitor of allergic process and its use in the pharmacological field will no doubt be extremely fruitful.

**KEY WORDS:** OVOMUCOID, QUAIL EGG, ALLERGIC INFLAMMATION, INHIBITORY ACTIVITY

## RICERCA SCIENTIFICA

La ricerca scientifica è stata altrettanto proficua.

Nel 1947, Lineweaver e Coll. hanno isolato una nuova frazione dall'albume di uovo di gallina che hanno denominato "ovomucoide" [11].

Tuttavia, va riconosciuto a Feeney e Coll. il merito di aver dimostrato nel 1969 che **l'ovomucoide dell'albume di uovo di quaglia giapponese inibisce l'attività della tripsina umana**, mentre l'ovomucoide dell'uovo di gallina non esercita alcuna azione sullo stesso enzima, appartenente al gruppo delle serin-proteasi [6].

L'ovomucoide dell'albume di uovo di quaglia specie *B.Mina* è una glicoproteina con peso molecolare di 28 kDA. Una nuova specie, la quaglia giapponese *B.Mina*, è stata ottenuta mediante ibridazioni della specie europea *Coturnix coturnix coturnix* con la specie giapponese *Coturnix coturnix japonica* che si differenzia dalle specie stipi-

ti per una consistente quantità di albume.

A completamento dei propri studi, Feeney mise a confronto l'attività dell'ovomucoide di uovo di quaglia con quella di altre specie aviarie, concludendo che **l'ovomucoide di uovo di quaglia è il più efficace inibitore della tripsina umana** tra tutte le 12 specie considerate.

Successivamente completò lo studio paragonando l'attività dell'ovomucoide di uovo di quaglia ad alcuni inibitori vegetali della tripsina, giungendo all'ulteriore considerazione che l'ovomucoide di uovo di quaglia è uno dei più efficaci inibitori della tripsina umana (TAB. 1).

Nel 1971, Liu e Coll. hanno scoperto che l'albume di uovo di quaglia contiene un altro inibitore, l'ovoinibitore, glicoproteina a peso molecolare 40 kDA dotata di attività anti-tripsina che agisce anche sull' $\alpha$ -chimotripsina, la *subtilisina* (enzima batterico isolato da *Bacillus subtilis*) e la proteinasi fungina (isolata da *Aspergillus orizae*) [12] (TAB. 2). Liu

cercò di definire il meccanismo d'azione di questo ovoinibitore:

– la metilazione degli aminoacidi dell'ovoinibitore non esercita alcuna azione sull'effetto inibitore della tripsina, dell' $\alpha$ -chimotripsina, della subtilisina e la proteinasi fungina;

– contrariamente, se si fa agire su questo stesso ovoinibitore l'1,2-cicloesanedione, un reagente dell'arginina, si annulla l'attività anti-tripsina.

L'ovoinibitore dell'albume di uovo di quaglia è un inibitore di tipo ARGININA-TRIPSINA.

**Questo raggruppamento aminoacidico (arginina) agisce supportando l'attività inibente della tripsina.** L'ovomucoide associato all'ovoinibitore dell'albume di uovo di quaglia giapponese specie *B.Mina* agisce come efficace inibitore della tripsina e delle serin-proteasi omologhe.

TAB. 1

Attività anti-tripsina degli inibitori naturali	
Con 2 $\mu$ g di inibitore per 1 $\mu$ g di tripsina umana, la percentuale di inibizione della tripsina umana è:	
● Inibitore della tripsina bovina	< 10%
● Ovomucoide di uovo di gallina	< 10%
● Soia "AA"	< 10%
● Piselli secchi	35%
● Soia	68%
● Fagioli	70%
● Fagioli bianchi	72%
● Ovomucoide di uovo di quaglia	76%
● Inibitore di Kunitz	99%

TAB. 2

Attività degli ovoinibitori
L'attività degli ovoinibitori contenuti nell'albume di uova di alcune specie aviarie è stato calcolata in rapporto alla capacità inibitrice dell'albume d'uovo di gallina su una proteasi fungina (da <i>Aspergillus orizae</i> ):
<b>Quaglia: 150-200%</b>
Struzzo: 50%
Pinguino: 40%
Anatra: 20%
Tacchino: 20%

## LA TRIPSINA

La tripsina umana viene prodotta dal pancreas esocrino. E' costituita da un insieme di molecole con una comune caratteristica, quella di essere riconosciute dai diversi anticorpi costituitisi per contrastare la tripsina cationica umana o tripsina-1. Si tratta della serin-proteasi: gli anglosassoni fanno riferimento ai suoi omologhi denominandoli "proteasi tripsin-omologhe". La tripsina esercita intensa attività proteolitica, che si esplica a livello dei legami carbossilici della **lisina** e dell'**arginina**.

La maggior parte della secrezione pancreatica transita in duodeno, benché se ne rintracci una piccola parte nel siero, ove perviene attraverso i vasi linfatici e venosi. **La tripsina serica rappresenta, pertanto, un transito casuale dell'enzima nel torrente circolatorio.** La tripsina non può circolare nel torrente ematico isolatamente: è legata ad alcuni inibitori proteasici endogeni, come l' $\alpha_1$ -antitripsina ( $\alpha_1$ AT) e l' $\alpha_2$ -macroglobulina. La tripsina dosabile nel sangue di un individuo sano, è in concentrazione variabile tra 140 e 400 ng/l; tale concentrazione è più bassa nel bambino rispetto all'adulto (FIGG. 1, 2, 3).

## L'ATTIVITA' INFIAMMATORIA DELLA TRIPSINA UMANA

La tripsina, come la maggior parte delle serin-proteasi, induce attivazione e liberazione di mediatori infiammatori degli eosinofili tramite i recettori di membrana, i PARs (Recettori Attivati da Proteasi). Questi recettori sono 4; le serin-proteasi agiscono preferibilmente sui PAR2 [14, 18] (FIGG. 4, 5, 6, 7).

Gli eosinofili sono marcatori che intervengono nei processi fisiopatologici delle malattie allergiche. Nel corso di reazione allergica, la liberazione dei fattori chemiotattici induce la migrazione degli eosinofili dal sangue ai tessuti.

La tripsina e le serin-proteasi omologhe, ad eccezione della trombina, attivano i recettori PAR2 con conseguente liberazione dei mediatori dell'infiammazione degli eosinofili [1].

Per confermare l'attività serin-proteasica della tripsina, alcuni Autori hanno utilizzato *in vitro* un inibitore chimico [AEBF,4-(2-amino etil)-benzene sulfonil fluoride] rilevando la soppressione della reattività cellulare degli eosinofili.

Gli eosinofili umani incubati con tripsina producono un anione perossido. La produzione di questo anione raggiunge un determinato livello per 5 nM di tripsina: si raggiunge solo il 70% di tale livello utilizzando 100 nM di PAF, uno dei più potenti stimolatori di eosinofili [18].

Questi studi sono particolarmente interessanti per comprendere il ruolo dell'attivazione degli eosinofili nell'ambito delle patologie allergiche.

► Occorre notare che numerosi allergeni, quali acari, pollini, muffe, etc., non sono proteine inerti, bensì dotati, al contrario, di consistente attività serin-proteasica.

L'infiammazione, che può essere endogena (tripsina e serin-proteasi omologhe) o esogena (inalazione o contatto con allergeni aventi attività serin-proteasica) è un vero e proprio *circolo vizioso*.

– L'ovomucoide dell'albume di uovo di quaglia giapponese è efficacissimo inibitore delle serin-proteasi e può rappre-



FIG. 1

sentare un'ulteriore possibilità di interruzione del *circolo vizioso* dell'infiammazione.

## LE SERIN-PROTEASI

Le serin-proteasi appartengono ad una delle più importanti famiglie proteasiche. Sono enzimi proteolitici e pro-infiammatori. Intervengono in numerosi processi fisiopatologici e contribuiscono a mantenere l'omeostasi. Vengono regolate da alcuni inibitori specifici che mantengono l'equilibrio proteasi-anti-proteasi. La rottura di questo equilibrio implica lesioni tissutali irreversibili e contribuisce ad aumentare i diversi processi infiammatori [4].

Alcuni recenti studi hanno dimostrato che numerosi allergeni sono serin-proteasi. Ciò spiega la presenza di una componente infiammatoria in tutte le patologie allergiche e giustifica l'espressione "*infiammazione allergica*".

L'origine delle serin-proteasi è varia. Si possono distinguere schematicamente un'origine esogena ed una endogena.

### 1. SERIN-PROTEASI ENDOGENE

Sono pancreatiche e cellulari:

- il pancreas esocrino umano secerne *tripsina*;
- i mastociti T liberano essenzialmente *triptasi*, omologa della *tripsina*;
- i mastociti TC contengono 4 proteasi: *triptasi*, *cimasi*, *catepsina G* e *carbossipeptidasi*;
- i neutrofili contengono soprattutto *elastasi*.

Tutte queste serin-proteasi sono **omologhe** della tripsina [4, 7, 12, 28].

### 2. SERIN-PROTEASI ESOGENE

Sono enzimi ubiquitari reperibili negli acari, pollini, muffe, scarafaggi, alimenti, alcuni farmaci, microrganismi (virus, batteri), parassiti.

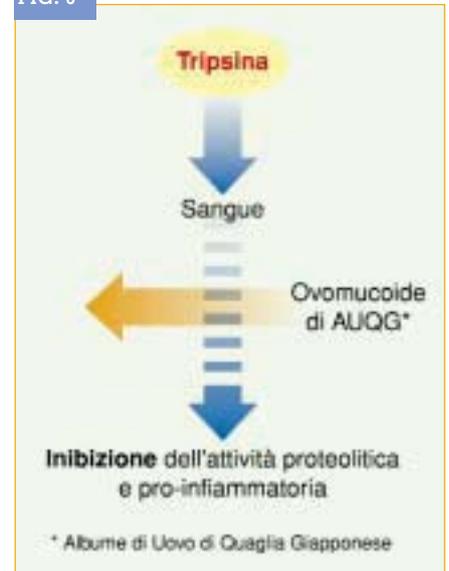
Nelle patologie allergiche le serin-proteasi liberate sono sia esogene che endogene. Nelle allergie IgE-dipendenti, che rappresentano il 95% delle patologie allergiche, i mastociti o i basofili liberano contemporaneamente nel flusso ematico:

- istamina;
- serin-proteasi;
- interleuchina 4(IL4) [7, 17, 19, 25].

FIG. 2



FIG. 3



\* Albume di Uovo di Quaglia Giapponese

FIG. 4

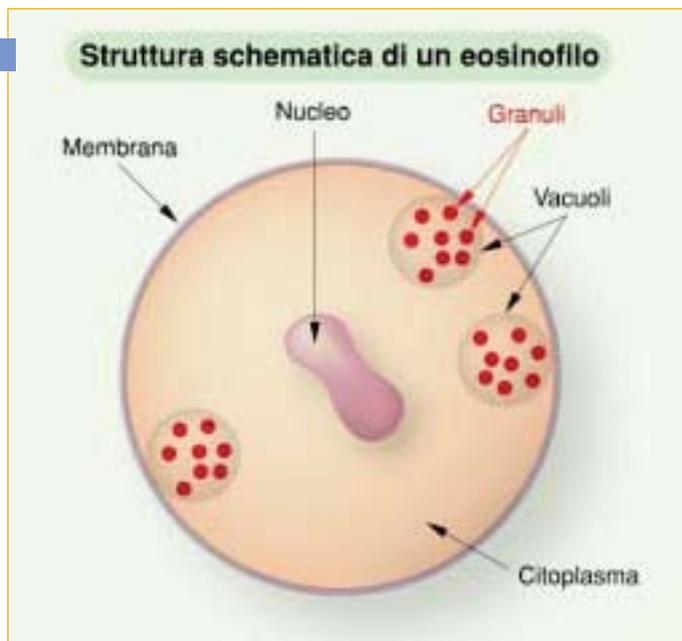
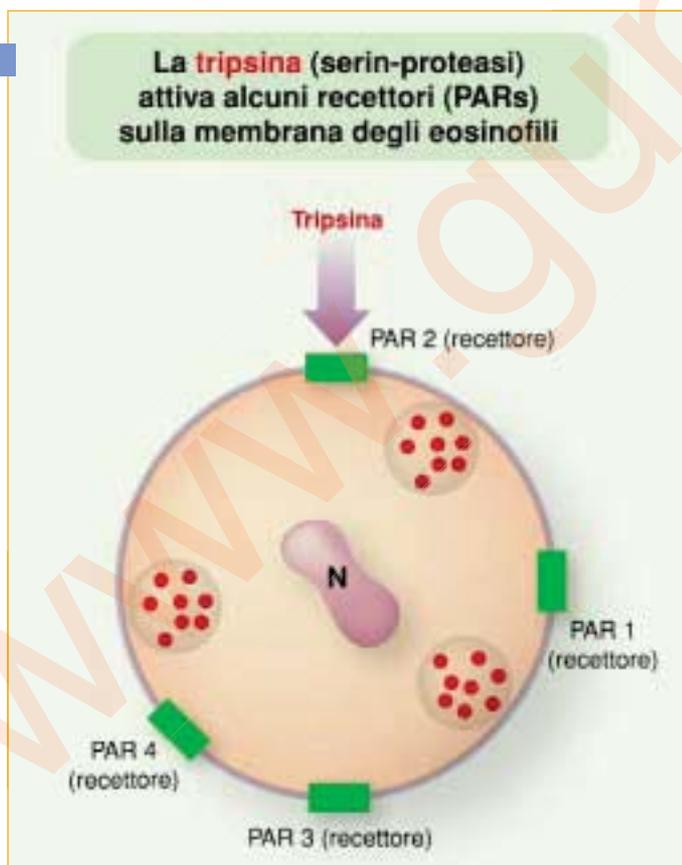


FIG. 5



L'organismo di un individuo atopico viene *invaso* da enormi quantità di mediatori chimici tanto da rompere l'equilibrio della bilancia proteasi-anti-proteasi. Alcune proteasi esogene agiscono direttamente sui tessuti poiché l'organismo umano non è dotato di inibitori specifici [8, 13].

### 3. SERIN-PROTEASI DEI POLLINI

Bagarozzi e Coll., Widmer e Coll. hanno recentemente confermato che i pollini trasportati attraverso i voli aerei sono contraddistinti da attività serin-proteasica dominante [9]. In un primo studio, gli Aut. cit. hanno

analizzato l'azione dei pollini su substrati costituiti da catene di aminoacidi classici. Essendo le serin-proteasi enzimi proteolitici, gli Autori hanno voluto verificare se i pollini potessero rompere le catene aminoacidiche in un punto ben preciso, prerogativa degli enzimi. Gli Aut. cit. hanno studiato 7 diversi pollini [1, 26].

Per misurare l'attività proteasica dei pollini, gli Aut. cit. hanno preparato i pollini da analizzare diluiti in siero fisiologico. La quantità eccedente è stata posta su microplacche impregnate di substrato [9, 27].

I risultati relativi a ciascun polline sono indicati in **TABB. 3 e 4**.

Nel **diffusato di polline di fieno** (Poa) la rottura preferenziale avviene sull'arginina e la lisina in posizione P1; questa posizione riflette l'attività svolta dalla tripsina sullo stesso substrato aminoacidico.

Pertanto i pollini contengono serin-proteasi in grado di indurre lesioni tissutali e infiammazione seguita da liberazione di mediatori infiammatori.

Questi studi, oltre a rivestire notevole interesse dal punto di vista biologico, formalizzano l'utilizzo di inibitori appropriati.

### 4. SERIN-PROTEASI DEGLI ACARI

Numerosi studi hanno confermato che alcuni allergeni degli acari della polvere domestica sono enzimi proteolitici [1, 5, 21].

Si tratta essenzialmente di una cistein-proteasi (Der p 1) e di due serin-proteasi, tripsina (Der p 3) e chimotripsina (Der p 6).

Der p 3 è stata isolata dalle deiezioni di *Dermatophagoides pteronyssinus*. La comparazione delle sequenze N-terminali di Der f 3 e Der p 3 ha mostrato che queste sono identiche alle serin-proteasi, alla tripsina e alla chimotripsina di molti Vertebrati ed Invertebrati; nel 50-70% dei casi esiste analogia strutturale [1].

Altri studi enzimatici hanno confermato che alcuni allergeni di gruppo 3 corrispondono alla tripsina. Gli allergeni simil-chimotripsina di Der p 6 e Der f 6

hanno identica struttura nel 60-70% dei casi e nel 60% circa dei casi struttura analoga a quella di Der f 3.

Una terza serin-proteasi è stata evidenziata in estratti di *D. pteronyssinus*, *D. farinae* e *Euroglyphus maynei*. Gli allergeni simil-tripsina di gruppo 3 sono identici alla totalità degli allergeni di *D. farinae* e di *D. pteronyssinus*.

Queste nuove conoscenze prospettano importanti implicazioni terapeutiche [1, 3, 6].

#### 5. SERIN-PROTEASI DELLE MUFFE

Shen e Coll. hanno sottolineato l'importanza delle serin-proteasi delle muffe, allergeni aerei responsabili dell'asma bronchiale allergica [20].

Questi Autori hanno dimostrato che le serin-proteasi rappresentano gli allergeni principali tra i Generi esaminati: *Penicillium* e *Aspergillus*.

I risultati dei loro studi hanno consentito di individuare un inibitore delle serin-proteasi, atossico ed attivo sugli omologhi della tripsina [20].

#### 6. ALTRE SERIN-PROTEASI

Sarebbe troppo lungo elencare tutte le altre serin-proteasi.

Ne citiamo alcune importanti:

- bromelina dell'ananas;
- papaina della papaia
- ficina del fico;
- actinidina del kiwi [15, 16];
- serin-proteasi farmacologiche:

anche in questo caso, l'elenco sarebbe lungo. Occorre ricordare **gli effetti collaterali** che si osservano in corso di chemionucleolisi e reazioni crociate tra numerosi alimenti e farmaci [16, 22].

#### L'OVOMUCOIDE DELL'ALBUME DI UOVO DI QUAGLIA GIAPPONESE

La struttura e l'attività dell'ovomucoide dell'albumine di uovo di quaglia suscitano notevole interesse grazie alla forte attività anti serin-proteasica.

L'ovomucoide di quaglia giapponese esiste in due diverse forme. Bogard ha dimostrato che esiste in forma di serina

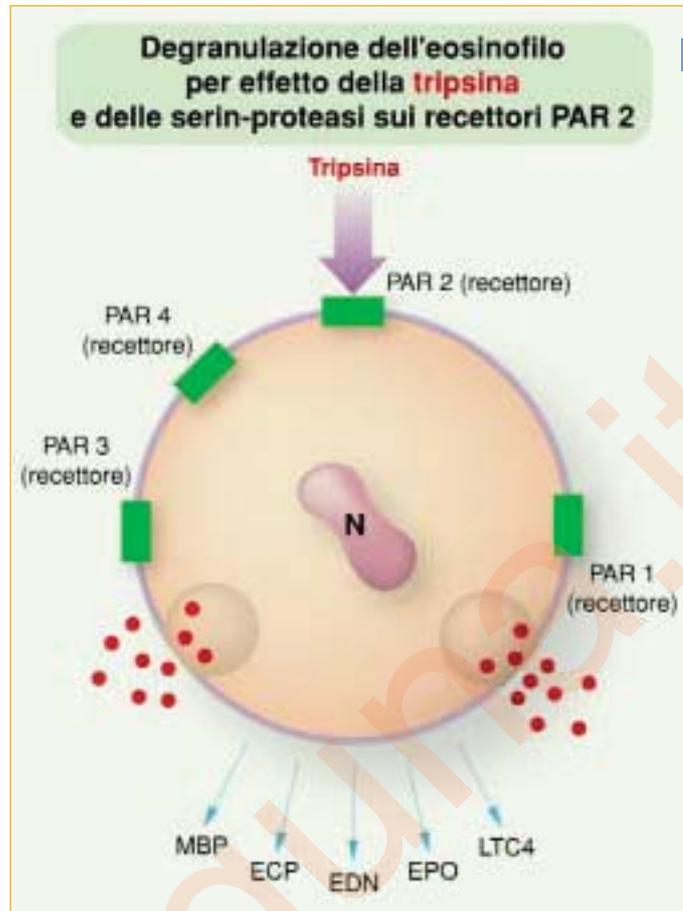


FIG. 6

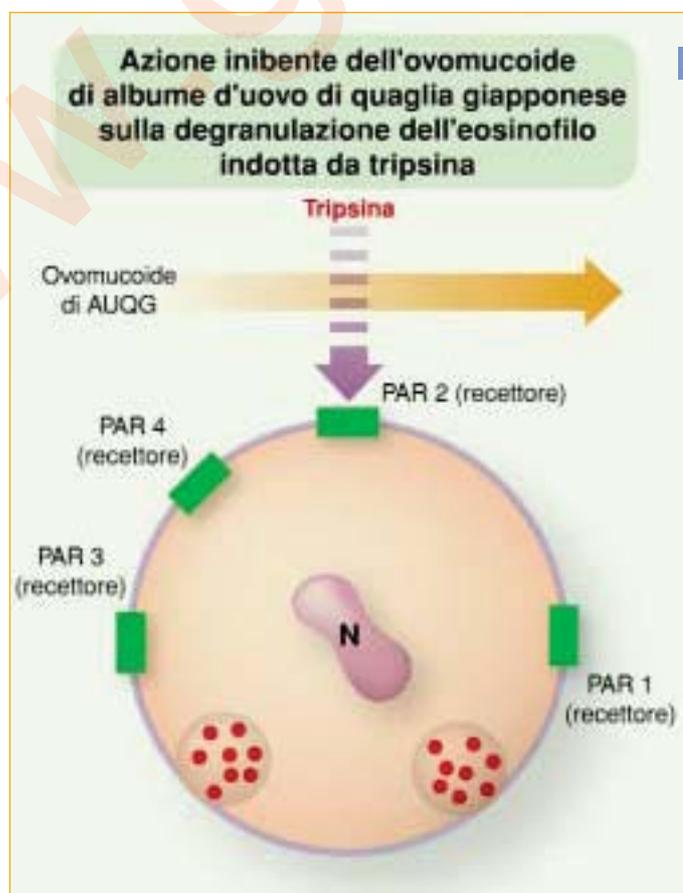
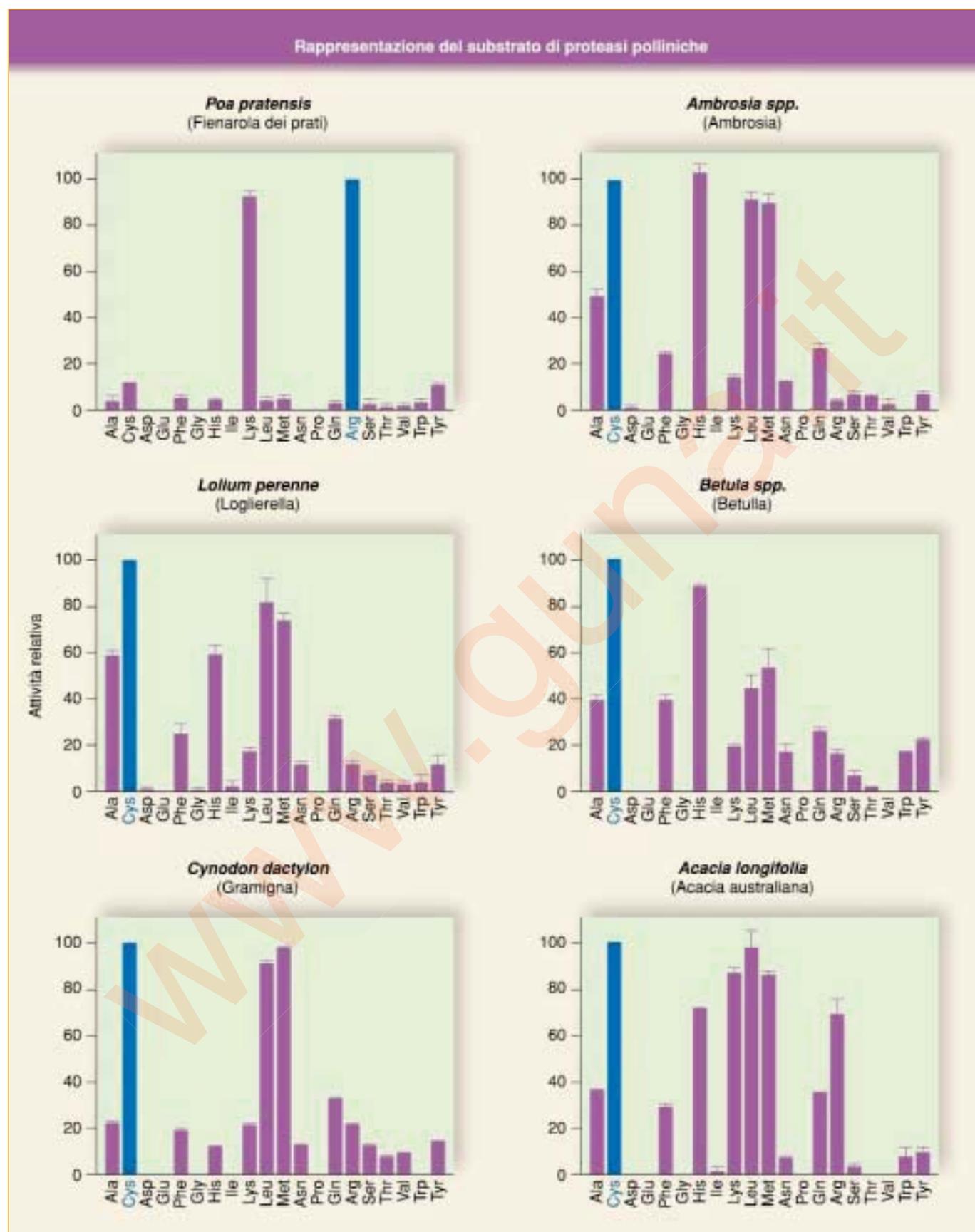


FIG. 7



TAB. 3

Segmentazione di substrati di esteri dipeptidici mediante applicazione di vari pollini. Si osservi l'aminoacido in posizione P<sub>1</sub> di ciascun substrato. L'attività relativa viene normalizzata dall'arginina per il polline di *Poa pratensis* e dalla cisteina per gli altri pollini. I risultati vengono presentati come medi ± SEM di due misurazioni distinte.

TAB. 4

Segmentazione  
relativa dei  
substrati selezionati  
di diluizioni di  
pollini.

	Poa	Ambrosia	Lolium	Betula	Cynodon	Acacia
Alanina	+ -	++	+++	++	+	++
Cisteina	+	++++	++++	++++	++++	++++
Istidina	+ -	++++	+++	++++	+	+++
Lisina	++++	+	+	+	+	++++
Leucina	+	++++	+++	++	++++	++++
Metionina	+	++++	+++	+++	++++	++++
Arginina	++++	+	+	+	++	+++

e di glicina in posizione 162 [2].  
L'ovomucoide inibisce le serin-proteasi secondo meccanismo standard descritto nel 1965 da Finkenstadt e Lakowski e rivisto, nel 1980, da Lakowski e Kato.

Questo ovomucoide possiede una forte azione anti-tripsina ed anti-proteasi grazie al peptide Arg 89-Arg 90 [2].

Takahashi e Coll. hanno studiato l'attività inibente dell'ovomucoide dell'albume di uovo di quaglia (O.A.U.Q.G.) col calore e a differenti pH [23].  
Le attività inibenti dell'O.A.U.Q.G. sono state misurate su tripsine di 10 specie animali. I risultati evidenziano che l'O.A.U.Q.G. possiede 3 loci o frammenti in cui solamente il 2° ed il 3° svolgono attività inibente la tripsina. L'O.A.U.Q.G. è un inibitore "bicefalo" della tripsina, comprendente un 1° frammento inattivo ed un 2° e 3° attivi. L'O.A.U.Q.G. è il solo ovomucoide aviario in grado di inibire la tripsina umana [6, 23] (FIG. 8).

Lo studio della stabilità al calore, a diverse temperature, in periodi di tempo variabili, dimostra che l'O.A.U.Q.G. è termostabile.

Questa stabilità fa sì che l'O.A.U.Q.G. resista anche a pH acido dopo un'ora di incubazione.

Queste proprietà fisico-chimiche dell'O.A.U.Q.G. sono molto interessanti dal punto di vista farmacologico.

## CONCLUSIONI

Le patologie allergiche interessano attualmente il 30% della popolazione dei

Paesi industrializzati. Nonostante tutti i consistenti interventi terapeutici, sembra impossibile frenare questa *pandemia*.

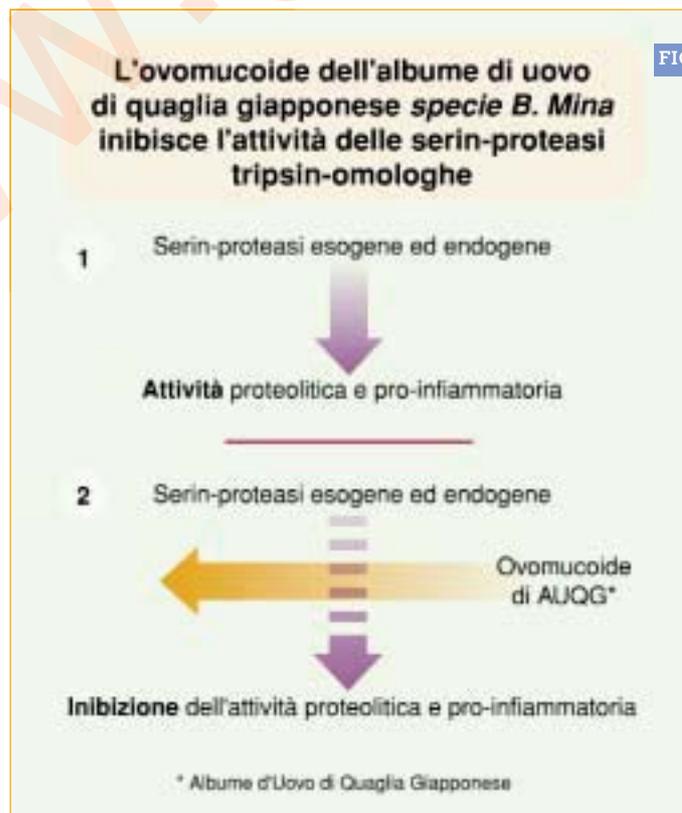
Sulla base delle recenti scoperte che hanno permesso di dimostrare che la maggior parte degli allergeni siano enzimi proteolitici e pro-infiammatori del gruppo delle serin-proteasi, si è potuto definire il concetto di *infiammazione allergica*.

Attualmente si sa che l'infiammazione possa essere "diretta" o "indiretta":

- *diretta*, mediante azione della tripsina o delle serin-proteasi sui recettori PAR 2 degli eosinofili;

- *indiretta*, mediante degranolazione delle immunocellule (mastociti, basofili) secondaria a conflitto allergene-IgE con conseguente liberazione di mediatori chimici: istamina, serin-proteasi e mediatori chemiotattici d'attrazione degli eosinofili.

Esistono numerosi inibitori delle serin-proteasi; tuttavia, sembra che l'O.A.U.Q.G. sia il più efficace: ulteriori sviluppi farmacologici saranno estremamente importanti e utili. ■



## Bibliografia

1. BAGAROZZI D.A., POTEPA J., TRAVIS J. – Purification and characterization of an arginine-specific peptidase from ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) pollen. *Ann. J. Resp. Cell. Mol. Biol.*, **1998**, 18 : 363-9.
2. BOGARD W.C., KATO I., LASKOWSKI M. – A Ser<sup>162</sup>/Gly<sup>162</sup> Polymorphism in Japanese quail ovomucoid, *J. Biol. Chem.*, **1980**, 255 : 6569-6574.
3. BRADDING P., OKAYAMA Y., HOWARTH P.H., CHURCH M.K., HOGATE S. – Heterogeneity of human mast cells based on cytokine content. *J. Immunol.*, **1995**, 155 : 297-307.
4. BRUTTMAN G. – La pelle, specchio dell'inflamazione allergica: nuovi concetti. *La Med. Biol.*, Ottobre – Dicembre, **2001**, pagg. 23-29.
5. DE BLAY F., CASEL S., PAULI G., BESSOT J.C. – Allergies respiratoires et environnement allergénique domestique. *Rev. Mal. Resp.*, **2000**, 17 : 167-176.
6. FEENEY E.R., MEANS G.E., GIGLER J.-C. – Inhibition of human trypsin, plasmin and thrombin by naturally occurring inhibitors of proteolytic enzymes. *The J. of Biol. Chem.*, **1969**, 244, 8, 1957-1960.
7. KATUNUMA N., KIDO H. – Biological functions of serine proteases in mast cells in allergic inflammation. *J. of Cellul. Biochem.*, **1988**, 38 : 291-301.
8. KING C., SIMPSON R.J., MORITZ R.L., REED G.E., THOMPSON P.J., STEWART A.G. – The isolation and characterization of a novel collagenolytic serine protease allergen (Der p 9) from the dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **1996**, 98 : 739-47.
9. LAURENT J., DECOUX L., ICKOVIC M.R., LE GALL C., SAUVAGET J. – Winter pollinosis in Paris. *Allergy*, **1994**, 49 : 696-701.
10. LI L., LY Y., REDDEL S.W., CHERRIAN M., FRIENDS D.S., STEVENTS R.L., KRILIS S.A. – Identification of basophilic cells that express mast cell granule proteases in the peripheral blood of asthma, allergy and drug-reactive patients. *The Journal of Immunol.*, **1998**, 161 : 5079-5086.
11. LINENWEAVER H., MURRAY C.W. – Identification of the trypsin inhibitor of egg white with ovomucoid, *J. Biol. Chem.*, **1947**, 171 : 565-581.
12. LIU W.H., MEANS G.E., FEENEY E.R. – The inhibitory properties of avian ovomucoid against proteolytic enzymes. *Biochim. Biophys. Acta*, **1971**, 229 : 176-185.
13. MATSUSHIMA K. – *Chemi. Abstr.*, **1959**, 53 : 4381 g.
14. MIKE S., McWILLIAM A.S., KITA H. – Trypsin induces activation and inflammatory mediator release from human eosinophils through protease-activated receptor-2. *J. of Immunol.*, **2001**, 167 : 6615-6622.
15. MONERET-VAUTRIN D.A. – Les allergènes alimentaires et leurs modifications par les technologies agro-alimentaires. *Rev. Fr. Allergol.*, **1997**, 37 (1) : 21-28.
16. MONERET-VAUTRIN D.A., KANNY G., LEMERDY P. – Les allergènes végétaux alimentaires, allergies associées et réactions croisées. *Rev. Fr. Allergol.*, **1997**, 37 (3) : 316-324.
17. PRUD'HOMME G.J., PICIRILLO C.A. – The inhibitory effects of transforming growth factor-beta 1 (TGF- $\beta$ 1) in auto-immune diseases – *J. of autoimmune* – **2000**, 14 (1) : 23-42.
18. SCHMIDLIN F., BUNNET N.W. – Protease-activated receptors: how proteases signal to cells. *Current opinion in Pharmacology*, **2001**, 1 : 575-582.
19. SCHWARTZ L.B., ATKINS P.C., BRADFORD T.R., FLEEKOP P., SHALIT M., ZWEIMAN B. – Release of tryptase together with histamine during the immediate cutaneous response to allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.* **1987**; 80 : 850-5.
20. SHEN H.D., TAM M.F., CHOU H., HAN S.H. – The importance of serin proteinases as aeroallergens associated with asthma – *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **1999**, 119 : 259-264.
21. STEWART G.A., THOMPSON P.J., SIMPSON R.J. – Proteases antigens from house dust mite. *The Lancet*, **1959**, 15 : 154-155.
22. STROBEL S. – Food allergy-role of mucosal immune regulation and oral tolerance: facts, fiction and hypothesis. In : Walter W.A., Hartz P.R., Vershil B.K., Eds – *Immunophysiology of the gut* – San Diego : Academic Press, **1993** : 336-357.
23. TAKAHASHI K., KITAO S., TASHIRO M., ASAO T., KANAMORI M. – Inhibitory specificity against various trypsins and stability of ovomucoid from Japanese quail egg white. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **1994**, 40 : 593-601.
24. TRUFFIER J.C. – Approche thérapeutique de la maladie allergique par ingestion d'oeufs de caille. *La clinique*, **1978**, 22 : 3-6.
25. VALENTA R., DUCHENE M., EBNER C., VALENT P., SILLABER C. – Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. *J. Exp-Med.*, **1992**, 75 : 377-385.
26. WHITTAKER R.G., MANTHEY M.K., LE BROQUE D.S., HAYES P.J. – A microtiter plate assay for the characterization of serine protease by their esterase activity. *Annal. Biochem.*, **1994**, 220 : 238-43.
27. WIDMER F., HAYES P.J., WHITTAKER R.G., KUMAR R.K. – Substrate preference profile of proteases released by allergenic pollens. *Clin. Exp. Allergy*, **2000**, 30 : 571-576.
28. WITKO-SARST V., DESCAMPS-LATSCHA B. – Neutrophil-derived oxidants and proteinases as immunomodulator mediators in inflammation. *Mediators inflamm.*, **1994**, 3 : 257-273.

## Riferimento bibliografico:

BRUTTMANN G. – L'ovomucoide di uovo di quaglia giapponese specie *B. Mina* è efficace inibitore dell'inflamazione allergica. *Stato dell'Arte al 2004*. *La Med. Biol.*, **2005/1**; 35-42.

## Indirizzo dell'Autore:

## Prof. Georges Bruttman

– Già *Expert* di Allergologia c/o il Ministero della Sanità Francese  
 – Membro dell'Accademia delle Scienze di New York  
 17, Rue Augereau  
 38000 Grenoble – F