

13. Ottobre ,

I meccanismi dell'allergia dalle barriere epiteliali al microbioma

*Potranno tagliare tutti i fiori
ma non fermeranno mai l'allergia.*

L'identificazione dei meccanismi coinvolti nelle malattie allergiche si sono tradotti in trattamenti efficaci, in particolare negli ultimi 5 anni, con l'introduzione di terapie aggiuntive attualmente in valutazione in studi clinici avanzati. Dedicheremo parte di questa settimana ad una rilettura di questi meccanismi.



Risposte immunitarie aberranti a sostanze innocue portano a **reazioni di ipersensibilità**, che sono state classificate in quattro tipi da **Gell e Coombs**:

tipo1: reazioni citotossiche mediate da immunoglobuline E (IgE)

tipo2: reazioni citotossiche mediate da IgG/IgM

tipo3: immunocomplesso- mediata

tipo4: cellulo-mediata

Alcune reazioni di ipersensibilità possono comportare più di un tipo di reazione

Le reazioni **1 2 3** si verificano in pochi secondi entro **poche ore**, mentre le reazioni di **tipo 4** hanno un **periodo di latenza da 2 a 3 giorni**.

In particolare, la **reazione di ipersensibilità di tipo 4** coinvolge le cellule **T helper 1 (TH1)**, **TH2**, **TH17**, **citotossiche** e **sottogruppi misti**, in cui **TH2** e reazioni miste possono svolgere un ruolo nell'infiammazione allergica.

Le allergie sono anche classificate come **IgE-mediate**, **non-IgE-mediate** o **miste**.

Le malattie allergiche più comuni e ben studiate sono le **malattie atopiche**, che hanno meccanismi fisiopatologici sottostanti comuni e si pensa che siano mediate, almeno in parte, dalle **IgE**. Le comuni malattie atopiche comprendono la rinite allergica, la dermatite atopica, l'asma allergico e l'allergia alimentare

Negli ultimi decenni, la prevalenza dei disturbi allergici associati alle IgE è aumentata in tutto il mondo

La prevalenza dell'allergia alimentare (FA) è in aumento in alcune aree del globo, evidenziando la necessità di strategie migliori per la prevenzione, la diagnosi e la terapia. Negli ultimi decenni, abbiamo fatto grandi passi avanti nella comprensione delle cause e dei meccanismi alla base degli AF, sollecitando aggiornamenti delle linee guida. Linee guida precedenti raccomandavano di evitare i comuni allergeni alimentari durante la gravidanza e l'allattamento e di ritardare l'introduzione di alimenti allergenici nei bambini di età compresa tra 1 e 3 anni. Le recenti linee guida per la prevenzione delle allergie raccomandano il consumo di una dieta sana e diversificata senza eliminare o aumentare il consumo di alimenti allergenici durante la gravidanza o l'allattamento. L'introduzione precoce di alimenti allergenici è raccomandata dalla maggior parte delle linee guida per la prevenzione delle allergie dopo un periodo di allattamento al seno esclusivo (6 mesi [Organizzazione mondiale della sanità] o 4 mesi [Accademia europea di allergologia e immunologia clinica]). Sono state sviluppate nuove diagnosi per l'AF con una disponibilità varia di questi test in diversi paesi. Infine, il primo farmaco immunoterapico orale per l'AF è stato approvato dalla Food and Drug Administration statunitense e dall'Agenzia europea per i medicinali nel 2020.

Sampath V et al. Food allergy across the globe. J Allergy Clin Immunol. 2021 Dec;148(6):1347-1364.

La prevalenza globale:
rinite allergica: 29,4%
dermatite atopica: 26,1%
asma: 3,4%
allergia alimentare: 10%

Numerose indagini nazionali e internazionali riportano una crescente prevalenza di IgE sieriche totali e specifiche negli ultimi decenni

Il cambiamento climatico, il riscaldamento globale e l'aumento delle concentrazioni di inquinanti ambientali stanno alterando il *metaesposoma* (definito come le esposizioni ambientali totali che colpiscono tutti i sistemi viventi e i loro genomi).

Questi effetti ambientali globali sono fattori chiave che inducono più allergie de novo, asma e disordini immunologici, oltre ad aumentare la gravità in quelli con malattie preesistenti influenzando le risposte immunitarie della prima infanzia, il microbioma e le barriere dei tessuti superficiali.

Da oltre 100 anni, la gestione personalizzata degli allergeni specifici delle malattie allergiche contribuisce allo sviluppo della medicina di precisione. In quanto disciplina medica generale, gli studi di medicina di precisione hanno introdotto **biomarcatori**, fenotipi, endotipi, genotipi, regiotipi e teratipi delle malattie allergiche. Studi di *multiomica*, analisi di big data e biologia dei sistemi hanno dimostrato la complessità e la variabilità dinamica delle malattie allergiche tra individui e tra regioni.

Sono stati fatti *passi importanti* nella comprensione del meccanismo alla base delle malattie atopiche. Ciò ha portato a importanti cambiamenti nelle linee guida per la prevenzione delle allergie alimentari, allo sviluppo di terapie biologiche e inibitori di piccole molecole e miglioramenti nei protocolli di immunoterapia, compreso l'uso di coadiuvanti biologici e probiotici. In particolare stiamo cominciando a ricostruire i meccanismi cellulari di tolleranza immunitaria utilizzati per il trattamento delle reazioni allergiche, nonché il ruolo della genetica, dell'epigenetica, della barriera epiteliale, del microbioma, delle infezioni virali, dell'ambiente e dei cambiamenti climatici nella patogenesi delle reazioni allergiche.

MECCANISMI DI TOLLERANZA IMMUNITARIA E ALLERGIA

Studi cellulari su animali e in vitro hanno fornito informazioni sui *meccanismi molecolari* alla base della tolleranza e delle reazioni allergiche nelle *malattie IgE-mediate*. Una sana tolleranza immunitaria agli allergeni è un processo attivo in cui le cellule *T regolatorie (T reg)* svolgono un ruolo centrale, con la loro disregolazione che contribuisce alla sensibilizzazione allergica e alla malattia allergica come riassunto nelle figure seguenti:

Le *cellule dendritiche* possono catturare gli antigeni e quindi migrare verso i linfonodi drenanti dove inducono la differenziazione delle cellule *T naïve* in *cellule T reg* e facilitano il loro ritorno nell'intestino.

Il team del *Swiss Institute of Allergy and Asthma Research di Davos* coordinato da **Mubecell Akdis**



ha chiaramente dimostrato che cellule *T reg* possono inibire l'infiammazione allergica TH2-dipendente e ridurre la **degranolazione dei mastociti**, attraverso la produzione di **interleuchina-10 (IL-10)**, **fattore di crescita trasformante- β (TGF- β)** e **IL-35**

-Akdis M et al. [Role of interleukin 10 in specific immunotherapy.](#) *J Clin Invest.* 1998 Jul 1;102(1):98-106.

-Akdis M, et al. [Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells.](#) *J Exp Med.* 2004 Jun 7;199(11):1567-75.

Inoltre che La soppressione delle **risposte TH2** coinvolge le **cellule regolatorie B (B reg)**

-Satitsuksanoa P et al. [Regulatory Immune Mechanisms in Tolerance to Food Allergy.](#) *Front Immunol.* 2018 Dec 12;9:2939.

Le **cellule T reg** promuovono la produzione di IgA da parte delle cellule B, che ha dimostrato di abilitare i microbi benefici nell'intestino ma secondo **Loh W del Allergy and Immune Disorders, Murdoch Children's Research Institute, di Melbourne**



non sembra essere essenziale per prevenire le allergie alimentari

Mancano prove di alta qualità basate sul gold standard delle sfide alimentari orali per determinare la prevalenza delle allergie alimentari. Tuttavia, gli studi che utilizzano misure surrogate di allergia alimentare, come l'utilizzo del servizio sanitario e la storia clinica, insieme all'immunoglobulina E (IgE) specifica per allergene, forniscono dati convincenti che la prevalenza dell'allergia alimentare è in aumento sia nei paesi occidentali che in quelli in via di sviluppo. Nei paesi occidentali, è stato riportato che l'allergia alimentare diagnosticata da challenge raggiunge il 10%, con la massima prevalenza osservata tra i bambini più piccoli. Vi sono anche prove crescenti di una crescente prevalenza nei paesi in via di sviluppo, con tassi di allergia alimentare diagnosticata in Cina e in Africa che sono simili a quelli dei paesi occidentali. Un'osservazione interessante è che i bambini di origine asiatica o africana nati in un ambiente occidentale sono a maggior rischio di allergia alimentare rispetto ai bambini caucasici; questa intrigante scoperta sottolinea l'importanza delle interazioni genoma-ambiente e prevede futuri aumenti delle allergie alimentari in Asia e in Africa mentre la crescita economica continua in queste regioni. Mentre l'allergia al latte di mucca e all'uovo sono due delle allergie alimentari più comuni nella maggior parte dei paesi, si possono osservare diversi modelli di allergia alimentare nelle singole regioni geografiche determinate dai modelli di alimentazione di ciascun paese. Studi più solidi che indagano la prevalenza delle allergie alimentari, in particolare in Asia e nei paesi in via di sviluppo,

Loh W et al. *The Epidemiology of Food Allergy in the Global Context*. Int J Environ Res Public Health. 2018 Sep 18;15(9):2043.

È stato anche dimostrato che gli **anticorpi IgG4** svolgono un ruolo nello sviluppo della tolleranza verso gli allergeni

van de Veen W et al. *IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses*. J Allergy Clin Immunol. 2013 Apr;131(4):1204-12.

E che le **cellule T reg** inducono IgG4 nelle **cellule B e le stesse cellule B reg** sono i principali produttori di IgG4

Cevhertas L et al. *IL-10 induces IgG4 production in NOD-scid Il2rynull mice humanized by engraftment of peripheral blood mononuclear cells*. Allergy. 2021 Nov;76(11):3525-3529.

Tuttavia, alcuni individui sviluppano reazioni allergiche aberranti ad allergeni innocui mediati da **IgE, mastociti e basofili**. Queste reazioni allergiche IgE-mediate includono una fase di sensibilizzazione, una fase di attivazione e una fase effettrice. Si pensa che la sensibilizzazione sia facilitata sulle superfici della barriera (come la pelle, il tratto gastrointestinale o il tratto respiratorio) con una maggiore permeabilità dovuta alla perdita di integrità della barriera, o

dall'esposizione a fattori dannosi della barriera epiteliale, vale a dire, una lesione chimica, o il presenza di una mutazione con perdita di funzione del gene della *filaggrina*

Graham MT et al. *Temporal Regulation by Innate Type 2 Cytokines in Food Allergies. Curr Allergy Asthma Rep. 2016 Oct;16(10):75. doi: 10.1007/s11882-016-0656-z. PMID: 27771884.*

Questo processo iniziale porta alla sensibilizzazione all'allergene. Durante la fase di attivazione, un'ulteriore esposizione agli allergeni specifici porta alla reticolazione degli anticorpi IgE legati al recettore Fcε 1 (FcεR1) e alla successiva degranolazione dei mastociti e dei basofili. Durante la fase effettrice finale, molteplici mediatori proinfiammatori mediano le reazioni allergiche attraverso la produzione di muco, vasodilatazione, contrazione della muscolatura liscia, stimolazione dei nocicettori e altri effetti infiammatori

-Calzada D et al. *Immunological Mechanisms in Allergic Diseases and Allergen Tolerance: The Role of Treg Cells. J Immunol Res. 2018 Jun 14;2018:6012053.*

-Sampath V et al *Newly identified T cell subsets in mechanistic studies of food immunotherapy. J Clin Invest. 2019 Apr 1;129(4):1431-1440.*

Sebbene il ruolo delle **IgE** nelle reazioni allergiche sia chiaro, la sua funzione evolutiva è stata discussa. Più recentemente **Thomas Marichal** del *Department of Pathology, Stanford University School of Medicine,*



ha ipotizzato un ruolo protettivo evolutivo.

Le allergie sono ampiamente considerate risposte immunitarie di tipo 2 indirizzate in modo errato, in cui gli anticorpi immunoglobulina E (IgE) vengono prodotti contro uno qualsiasi di un'ampia gamma di antigeni apparentemente innocui. Tuttavia, i componenti dei veleni degli insetti possono anche sensibilizzare gli individui a sviluppare gravi reazioni allergiche associate alle IgE, inclusa l'anafilassi fatale, in seguito alla successiva esposizione al veleno. Abbiamo scoperto che i topi iniettati con quantità di veleno di api simile a quello che potrebbe essere somministrato in una o due punture hanno sviluppato una specifica risposta immunitaria di tipo 2 che ha aumentato la loro resistenza alla successiva sfida con quantità potenzialmente letali del veleno. I nostri dati indicano che gli anticorpi IgE e il recettore IgE ad alta affinità, FcεRI, erano essenziali per tale resistenza acquisita al veleno delle api.

Marichal T et al *A beneficial role for immunoglobulin E in host defense against honeybee venom. Immunity. 2013 Nov 14;39(5):963-75.*

La ricerca attuale suggerisce che i mastociti e le risposte immunitarie di tipo 2 correlate alle IgE possono migliorare la difesa dell'ospite contro alcune tossine velenose, come il veleno delle api mellifere o una delle principali tossine del veleno delle api mellifere e che questo secondo **Philippe Stark** del *Laboratory of Infection Biology, Department of Medicine I dell'Università di Vienna*



può funzionare, in parte, attraverso effetti degli anticorpi IgE sull'efficienza disintossicante dei mastociti

In contrasto con i loro ruoli chiaramente definiti nelle malattie allergiche, le funzioni fisiologiche degli anticorpi Immunoglobulina E (IgE) e dei mastociti (MC) rimangono enigmatiche. Recenti ricerche supportano l'ipotesi della tossina, dimostrando che le MC e le risposte immunitarie di tipo 2 correlate alle IgE possono migliorare la difesa dell'ospite contro alcune sostanze nocive, incluso il veleno delle api. Tuttavia, i meccanismi attraverso i quali gli MC possono interferire con la tossicità da BV sono sconosciuti. In questo studio, abbiamo valutato il ruolo delle IgE e di alcuni prodotti MC nella disintossicazione da BV mediata da MC.

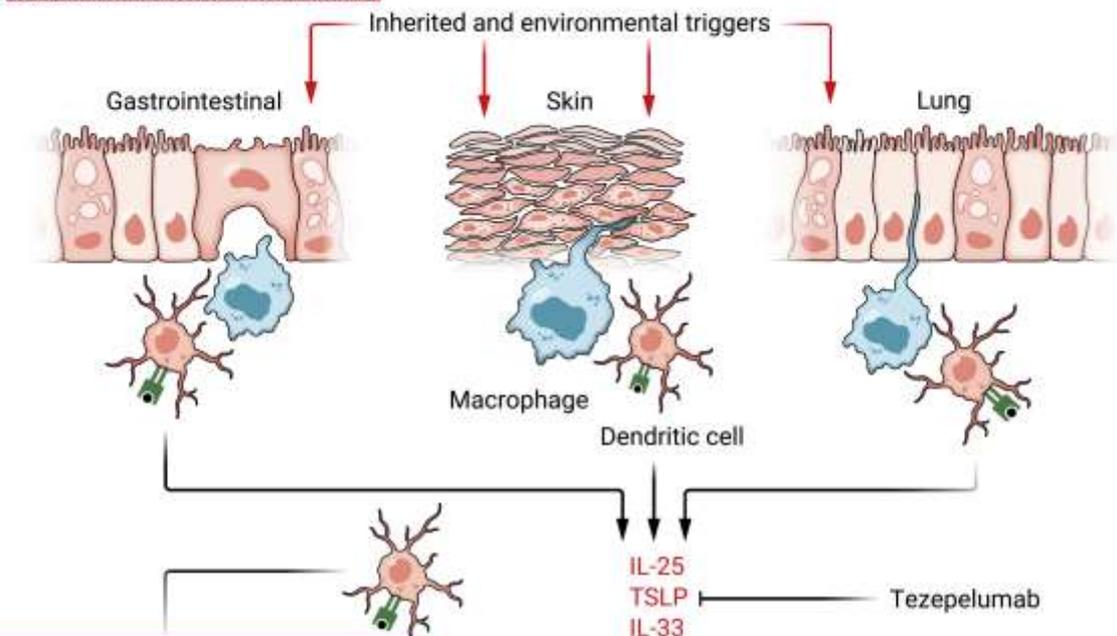
Abbiamo applicato microscopia di fluorescenza in vitro e in vivo, e citometria a flusso, saggi di tossicità basati su fibroblasti e spettrometria di massa per studiare la disintossicazione IgE-mediata della citotossicità BV da topi e MC umani in vitro. Le strategie farmacologiche per interferire con l'eparina derivata da MC e le proteasi hanno contribuito a definire l'importanza di specifici meccanismi di disintossicazione.

Le IgE specifiche del veleno hanno aumentato la degranolazione e le risposte delle citochine delle MC al BV in vitro. La sensibilizzazione passiva del siero ha migliorato la degranolazione MC in vivo. I MC murini o umani attivati da IgE hanno mostrato un potenziale potenziato per la disintossicazione del BV sia dalla degradazione proteolitica che dall'interferenza correlata all'eparina con la tossicità. I mediatori rilasciati da MC umani attivati da IgE hanno degradato in modo efficiente più tossine BV.

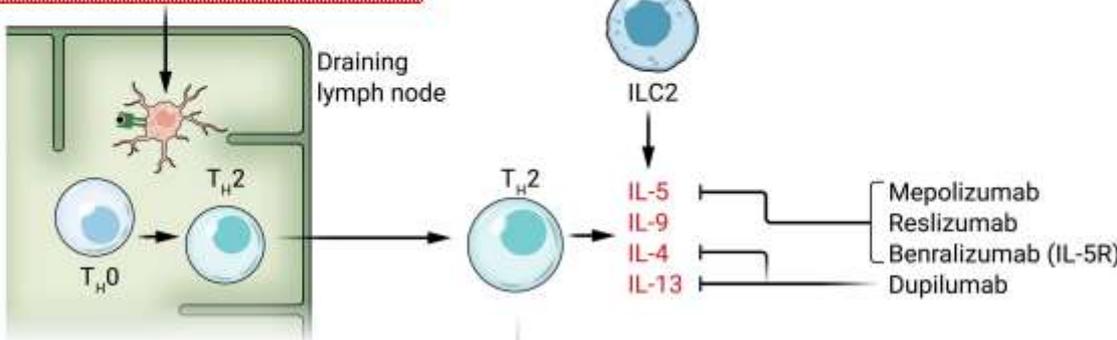
I nostri risultati rivelano entrambi che la sensibilizzazione IgE migliora la capacità del MC di disintossicare BV e assegna anche un'attività di neutralizzazione della tossina efficiente all'eparina e alle proteasi derivate da MC. Il nostro studio evidenzia quindi la potenziale importanza di IgE, MC e particolari prodotti MC nella difesa contro BV.

Starkl Pet al *IgE antibodies increase honeybee venom responsiveness and detoxification efficiency of mast cells.* Allergy. 2022 Feb;77(2):499-512.

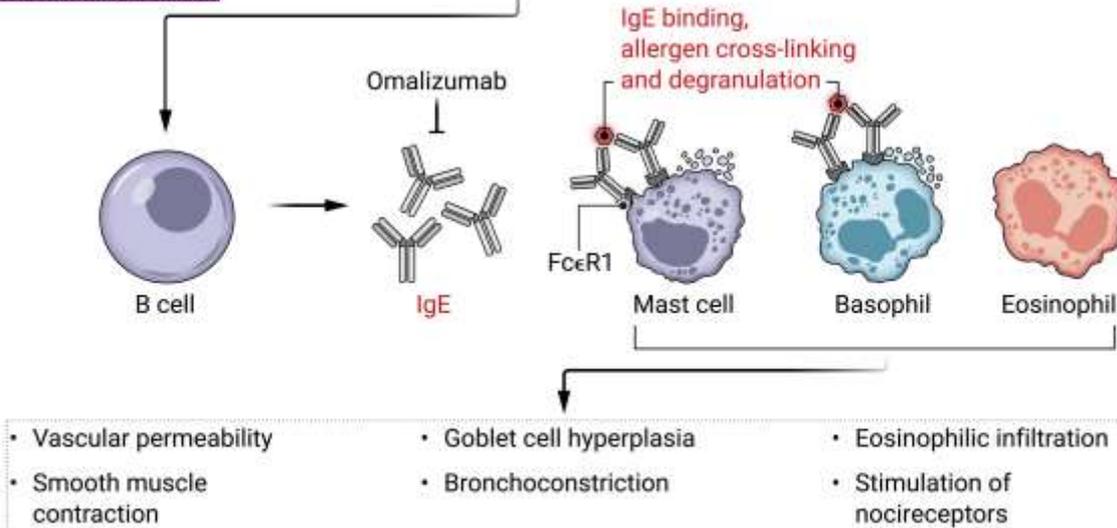
Triggers and epithelial response



Activation and recruitment of cells, production of cytokines



Effector response



Meccanismi molecolari della malattia allergica IgE-mediata.

I difetti epiteliali favoriscono l'ingresso di antigeni, agenti infettivi e altri fattori di stress nei polmoni, nella pelle o nel tratto gastrointestinale.

Questo è seguito da un rilascio di citochine derivate dall'epitelio proinfiammatorio come IL-25, IL-33 e linfopoietina stromale timica (TSLP).

Queste citochine consentono alle cellule dendritiche e ad altre cellule di innescare cellule naïve (TH 0) per diventare T H 2-polarizzate.

TH2 cellule rilasciano citochine proinfiammatorie, come IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13.

Le citochine derivate dall'epitelio attivano anche le cellule linfoidi innate di tipo 2 (ILC2), che rilasciano anche IL-5 e IL-13.

Queste citochine favoriscono il passaggio della classe isotipica delle cellule B alle IgE, che si legano alla superficie delle cellule effettrici come mastociti e basofili attraverso il recettore IgE ad alta affinità FcεR1, portando alla sensibilizzazione. IL-5 favorisce l'eosinofilia nei tessuti e nella circolazione.

In soggetti sensibilizzati, la successiva esposizione agli allergeni provoca la reticolazione delle IgE legate ai recettori FcεR1 su mastociti e basofili sensibilizzati, portando al rilascio di mediatori proinfiammatori preformati e sintetizzati de novo, come istamina, prostaglandine, leucotrieni, citochine e altri.

Questi portano a sintomi di broncocostrizione, aumento della permeabilità vascolare,
da FISHER/ SCIENZA MEDICINA TRASLAZIONALE

to be continued...



Prossimamente:

Dopotutto, l'influenza killer del 1918 non prese di mira i sani Le prove scheletriche mostrano che le persone fragili avevano maggiori probabilità di morire durante la pandemia influenzale

