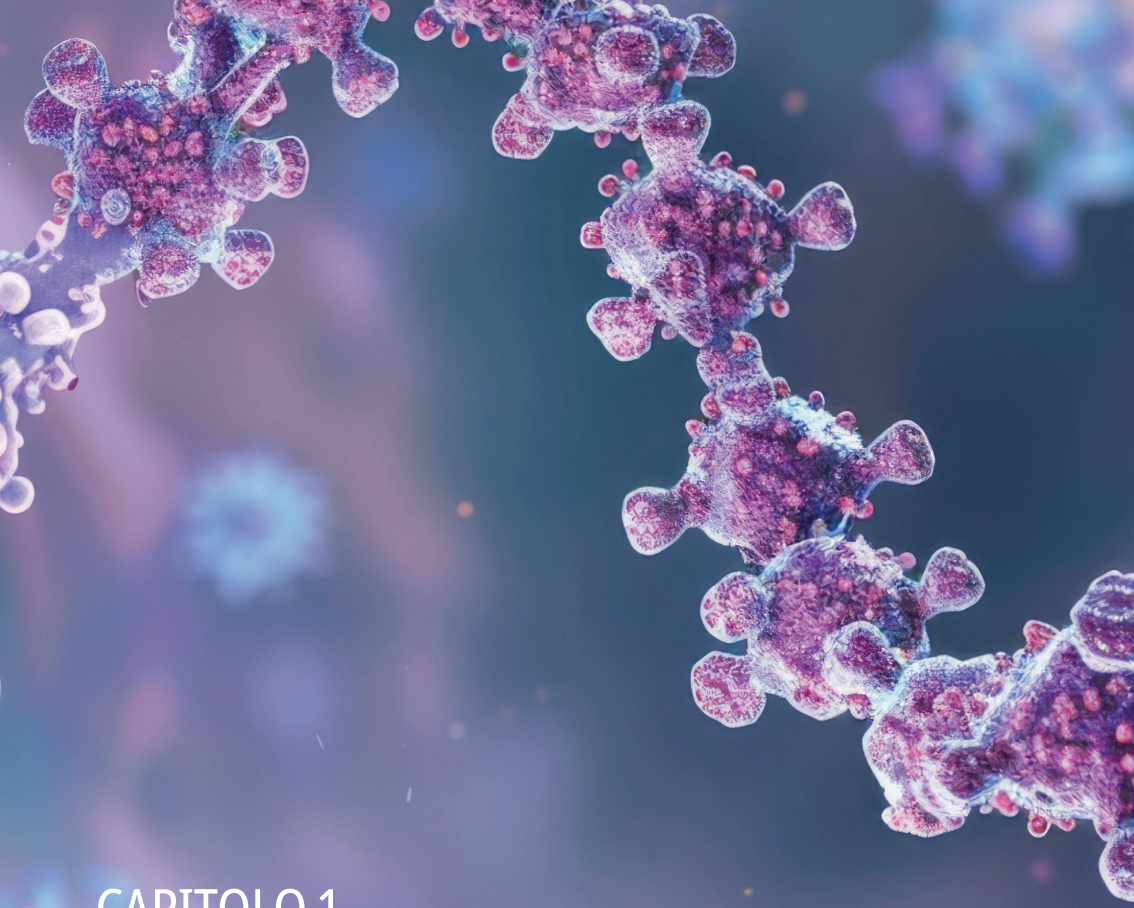
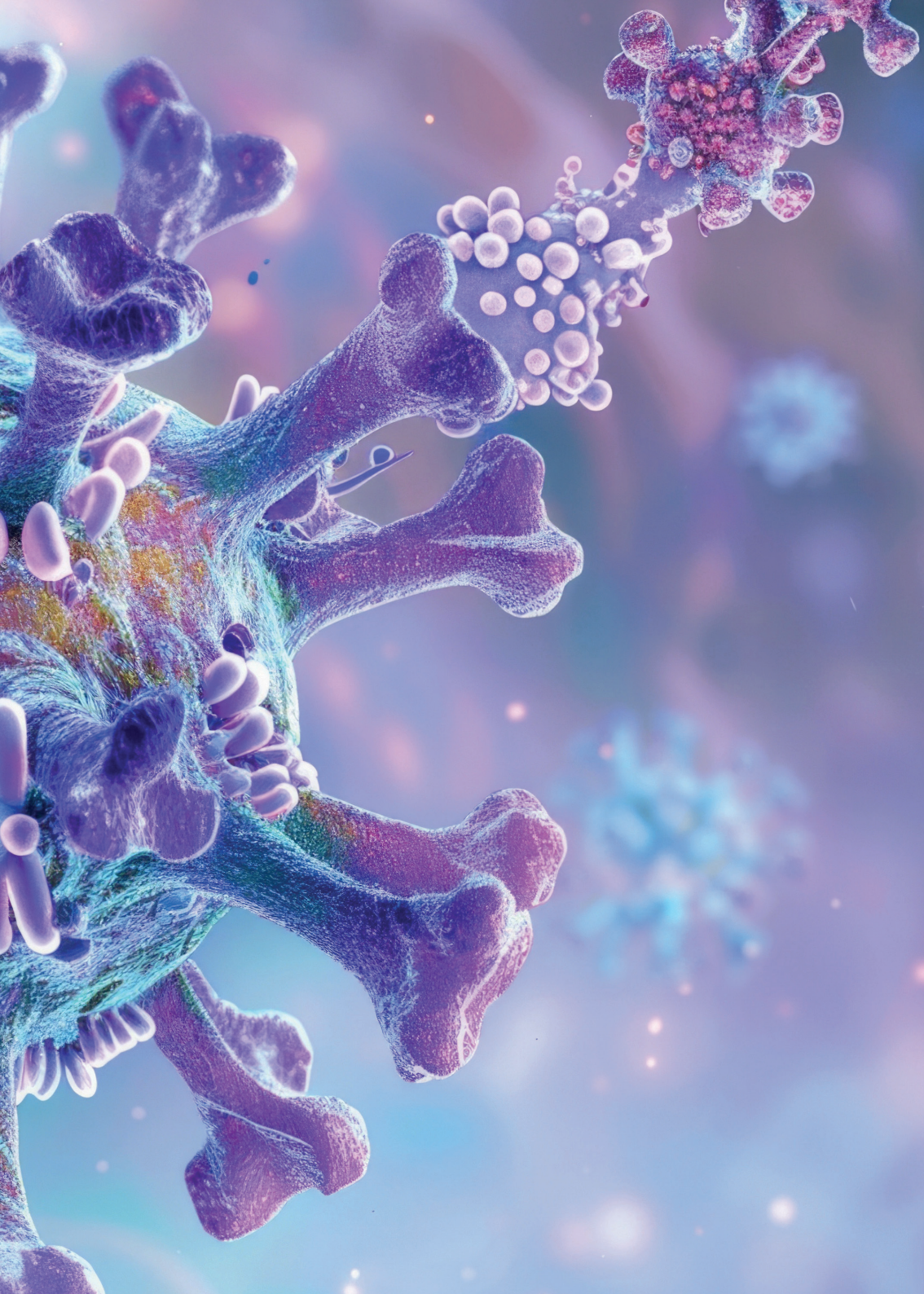


CAPITOLO 1

Introduzione alle malattie allergiche



INTRODUZIONE ALLE MALATTIE ALLERGICHE

Col termine "ipersensibilità" in campo immunoallergologico si definisce una risposta indesiderata, e/o dannosa che deriva da una disfunzione delle cellule tissutali o da una reazione anomala del sistema immunitario. L'"allergia" è una reazione anomala o esagerata a stimoli esogeni che coinvolge vari possibili tipi di reazioni di ipersensibilità, i quali comprendono meccanismi mediati da anticorpi, da cellule del sistema immunitario, meccanismi legati a specifici tessuti o processi metabolici, con conseguente sviluppo di sintomi respiratori, cutanei, oculari, gastrointestinali e altri sintomi, fino all'anafilassi.

Storicamente, secondo la classificazione di Coombs e Gell che risale all'inizio del XX secolo, le reazioni allergiche sono suddivise in base alla risposta immunitaria in quattro tipi principali di reazioni da ipersensibilità:

- Ipersensibilità di tipo I (Ipersensibilità immediata): ipersensibilità mediata da anticorpi IgE, che attivano i mastociti e i basofili, determinando il rilasciando di istamina e altri mediatori. Ne sono esempio le allergie alimentari, la rinite allergica, l'asma allergica, l'anafilassi.
- Ipersensibilità di tipo II (Ipersensibilità citotossica): ipersensibilità mediata da anticorpi IgG o IgM che legano antigeni presenti sulla superficie cellulare, attivando il complemento e portando alla lisi cellulare. Ne sono esempio l'anemia emolitica autoimmune, la sindrome di Goodpasture, alcune reazioni trasfusionali.
- Ipersensibilità di tipo III (Ipersensibilità da immunocomplessi): ipersensibilità dovuta alla formazione di immunocomplessi che si depositano nei tessuti, attivando il complemento e provocando flogosi. Ne sono esempio la malattia da siero, alcuni aspetti fisiopatologici del lupus eritematoso sistemico e dell'artrite reumatoide.
- Ipersensibilità di tipo IV (Ipersensibilità ritardata): ipersensibilità mediata da linfociti T che rilasciano citochine, attirando macrofagi e causando danno tissutale. Ne sono esempio la dermatite allergica da contatto, alcuni tipi di rigetto del trapianto.

La crescita esponenziale degli strumenti diagnostici di precisione delle ultime decadi, tra cui la diagnostica molecolare, le tecniche di ingegneria genetica ed epigenetica, le tecnologie "omiche", l'imaging e le nanotecnologie, oltre a un più vasto accesso dei pazienti a cure sanitarie in setting specializzati, hanno portato a una grande quantità di nuovi dati che consentono una caratterizzazione più approfondita delle malattie. Sono quindi stati identificati nuovi endotipi di malattia per diverse patologie allergiche, che hanno portato all'identificazione di percorsi patogenetici e metabolici e dei relativi biomarcatori. Pertanto l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) ha recentemente proposto, tramite un apposito Position Paper, una revisione della tassonomia delle malattie allergiche, al fine di

darne una migliore categorizzazione, pur rispettando la classificazione precedente di Gell e Coombs.

Nella proposta del Position Paper EAACI le reazioni di ipersensibilità sono state estese a nove diversi tipi, che riflettono la complessità dei meccanismi immunitari coinvolti e che comprendono meccanismi mediati da anticorpi (I-III), meccanismi mediati da cellule (IVa-c), meccanismi indotti dai tessuti (V-VI) e risposta diretta a sostanze chimiche (VII), come di seguito riportato più in dettaglio nel testo e in figura.

Tipo I-III: Meccanismi mediati da anticorpi:

- **Tipo I:** Reazioni immediate (allergiche), come l'anafilassi, in cui gli anticorpi IgE legano allergeni specifici, portando alla degranulazione dei mastociti e dei basofili.
- **Tipo II:** Citotossicità anticorpo-dipendente, in cui gli anticorpi (IgG o IgM) si legano a cellule bersaglio, attivando il complemento e conducendo alla distruzione cellulare. Un esempio è l'anemia emolitica autoimmune.
- **Tipo III:** Reazioni da immunocomplessi, dove complessi antigene-anticorpo depositati nei tessuti attivano il complemento e causano infiammazione, come nella malattia da siero.

Tipo IVa-c: Meccanismi mediati dalle cellule:

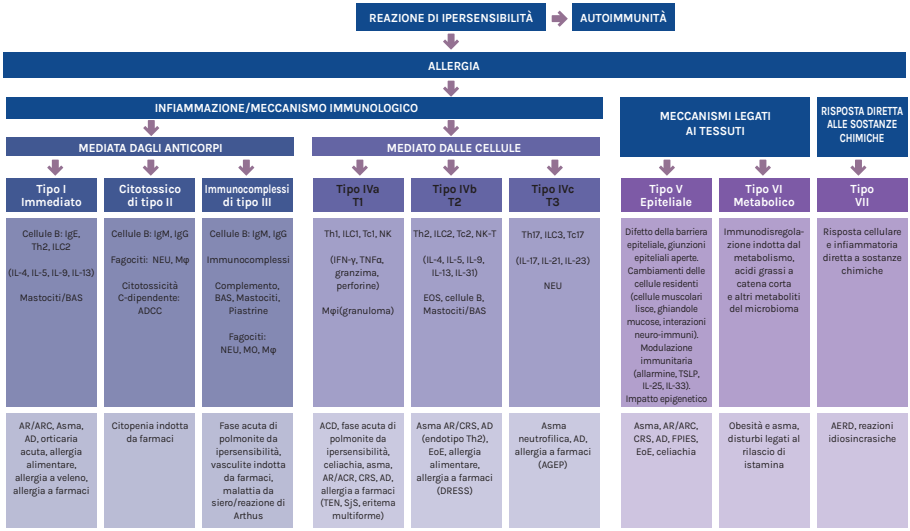
- **Tipo IVa:** Coinvolge la risposta dei linfociti T helper di tipo 1 (Th1), caratterizzata da una risposta infiammatoria mediata da macrofagi e linfociti T. Un esempio è la dermatite da contatto.
- **Tipo IVb:** Legata ai linfociti Th2, che contribuiscono a condizioni come l'asma allergico e la dermatite atopica.
- **Tipo IVc:** Include la citotossicità mediata da linfociti T citotossici (Tc), coinvolta in malattie come la dermatite da contatto e il rigetto di trapianti.

Tipo V-VI: Meccanismi legati ai tessuti, indotti da difetti della barriera epiteliale e dalla disfunzione metabolica:

- **Tipo V:** Reazioni legate a difetti della barriera epiteliale, che portano a una maggiore permeabilità e conseguente infiammazione.
- **Tipo VI:** Disregolazione immunitaria indotta dal metabolismo, che include condizioni come il diabete di tipo 1.

Tipo VII: Risposte dirette a sostanze chimiche:

Questo tipo riguarda la risposta infiammatoria diretta verso sostanze chimiche, indipendente da anticorpi o cellule specifiche, ma piuttosto coinvolgente l'attivazione di vie infiammatorie innate.



Tipi di ipersensibilità allergica secondo la classificazione EAACI.
ACD, allergic contact dermatitis; AD, atopic dermatitis; ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity; AERD, aspirin-exacerbated respiratory diseases; AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis; AR, allergic rhinitis; ARC, allergic rhinoconjunctivitis; B, B lymphocytes; BAS, basophil; CRS, chronic rhinosinusitis; DRESS, severe drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; EoE, eosinophilic oesophagitis; EOS, eosinophil; FPIES, food protein-induced enterocolitis syndrome; IFN-γ, interferon-gamma; Ig (E, G, M), immunoglobulin (type E, G, M); IL, interleukin; ILC1/2/3, innate lymphoid cells type 1/2/3; MO, monocyte; Mφ, macrophage; NEU, neutrophils; NK, natural killer cell; NK-T, natural killer T cell; SJS, Stevens-Johnson syndrome; T1/T2/T3, type 1/2/3 immune response; Tc1/2/17, T cytotoxic lymphocyte type 1/2/17; TEN, toxic epidermal necrolysis; Th, T helper lymphocytes; TLSP, thymic stromal lymphopoietin; TNF-α, tumour necrosis factor-alpha.

Dati epidemiologici e studi di coorte ci mostrano che le malattie allergiche sono in continua crescita.

Secondo i più recenti studi di prevalenza la **rinite allergica** colpisce fino al 30% della popolazione mondiale, con una prevalenza in Europa e negli Stati Uniti che varia dal 10% al 30%.

L'**asma** colpisce ad oggi circa 300 milioni di persone nel mondo, una significativa percentuale delle quali presenta una componente patogenetica allergica. Questi numeri sono destinati ad aumentare progressivamente, secondo i trend rilevati nelle ultime decadi.

L'**allergia alimentare** è anch'essa in costante aumento: circa il 6-8% dei bambini sotto i 3 anni e il 3-4% degli adulti soffre di allergie alimentari, con un'incidenza in aumento nei paesi industrializzati.

L'**anafilassi**, reazione allergica sistemica potenzialmente fatale, ha una prevalenza stimata tra 0.05% e 2% nella popolazione generale e vede diverse cause allergologiche scatenanti: gli allergeni alimentari rappresentano la causa più comune di anafilassi nei bambini, mentre far-

maci e punture di imenotteri rappresentano le cause più frequenti nella popolazione adulta.

Sia fattori genetici che ambientali contribuiscono a questa "epidemia allergica".

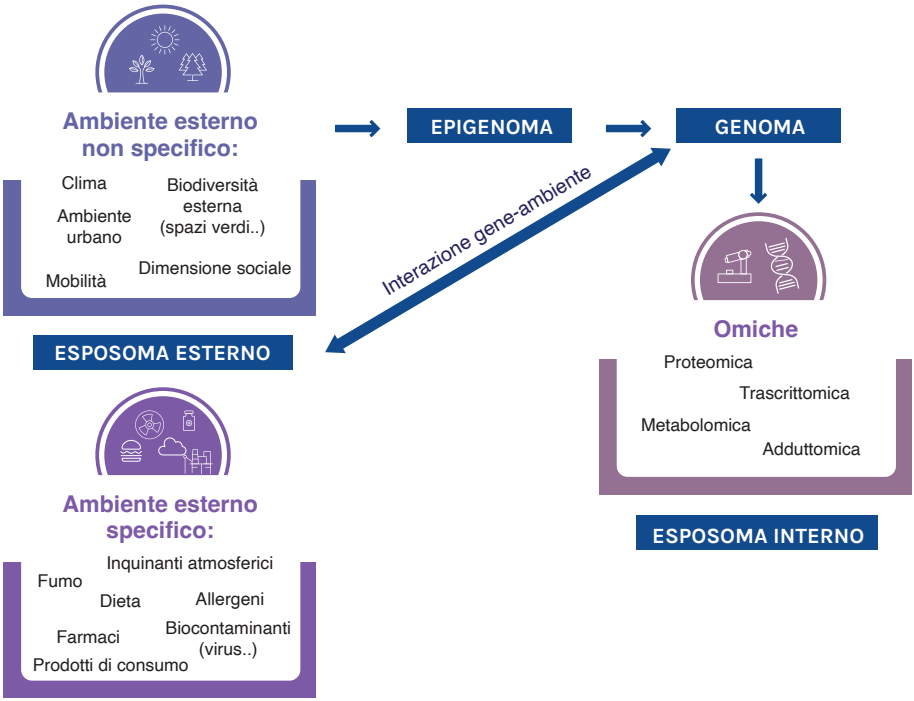
Per quanto riguarda i **fattori genetici**, è ormai noto che presentare una storia familiare positiva per malattie allergiche è uno dei più importanti fattori di rischio per lo sviluppo di allergopatie. Studi sui gemelli hanno fornito le migliori evidenze sull'ereditarietà della predisposizione alle allergie, mostrando una concordanza di poco meno dell'80% nei gemelli monozigoti, rispetto al 20% nei dizigoti.

In presenza di una certa predisposizione genetica, sono però i **fattori ambientali** e le molteplici azioni e interazioni dell'ambiente col soggetto che influenzano in modo determinante la sensibilizzazione agli allergeni, l'espressione di malattia allergica e la sua progressione e severità.

Il termine **"esposoma"** è stato proposto per identificare tutti i fattori ambientali a cui ogni essere umano è esposto nel corso della vita e può essere suddiviso in tre domini principali: di cui due esterni (specifico e non specifico) e uno interno come mostrato nella successiva figura. Il dominio esterno specifico include le esposizioni a fattori ambientali esterni ben definiti che agiscono sul singolo individuo, ossia esposizione a fattori chimici, biologici, occupazionali, il tipo di dieta, l'uso di farmaci e prodotti di consumo. Il dominio esterno non specifico include fattori ambientali più generali come clima, il territorio di residenza, le caratteristiche urbane, spazi verdi, biodiversità e fattori socio-economici. Questi due domini esterni sono ovviamente strettamente correlati tra loro e possono sovrapporsi in larga misura. Il terzo dominio (esposoma interno), invece, è specifico per ciascun individuo e include i processi biochimici che avvengono nell'organismo stesso (metabolici, infiammatori, presenza di xenobiotici, microbioma intestinale, invecchiamento, ecc.) risultanti dall'esposizione esterna in funzione dell'età, del sesso, dello stato di salute, della morfologia e dei fattori genetici. Questi possono essere valutati, ad esempio, misurando metaboliti, proteine, mediatori e applicando i cosiddetti rami "omici" (trascrittomica, proteomica, metabolomica, ecc.).

Dai dati finora emersi dagli studi di coorte l'esposizione ambientale modella il sistema immunitario specialmente durante la prima infanzia, promuovendo lo sviluppo e la progressione delle malattie allergiche. L'aumento della prevalenza osservato negli ultimi decenni, è spiegato principalmente dal cambiamento di fattori ambientali, piuttosto che dai fattori genetici.

Negli ultimi decenni, numerosi studi epidemiologici e sperimentali hanno evidenziato il ruolo dell'**inquinamento atmosferico** nell'esacerbare e favorire lo sviluppo di condizioni allergiche, come l'asma, la rinite allergica, e le dermatiti atopiche. L'esacerbazione dei sintomi nelle malattie allergiche respiratorie è in particolare influenzato dai livelli di particolato fine



Azioni e interazioni dell'esposoma esterno ed interno

e ozono. Il Particolato fine (PM2.5 e PM10) è composto di particelle di piccole dimensioni che penetrano profondamente nel tratto respiratorio, causando infiammazione e aggravando i sintomi di asma e rinite allergica. L'ozono (O3) a livello del suolo è un forte irritante delle vie aeree, la cui esposizione può peggiorare i sintomi dell'asma e della rinite, aumentando la sensibilità agli allergeni inalati. Bambini e adolescenti sono particolarmente vulnerabili agli effetti dell'inquinamento atmosferico: l'esposizione precoce agli inquinanti può portare a un aumento della prevalenza di malattie allergiche, come l'asma. L'inquinamento atmosferico può infatti alterare la risposta immunitaria, favorendo un'infiammazione di tipo allergico (infiammazione di tipo T2). Alcuni inquinanti agiscono come adiuvanti, potenziando la risposta immunitaria agli allergeni e aumentando la produzione di anticorpi IgE. L'inquinamento può inoltre influenzare la composizione del polline e la sua distribuzione. Gli allergeni pollinici alterati dalle particelle inquinanti possono diventare più potenti, causando quindi reazioni allergiche più severe.

L'inquinamento atmosferico inoltre compromette la funzione della barriera epiteliale delle vie respiratorie, rendendo gli individui più suscettibili alle infezioni che possono a loro volta peggiorare le malattie allergiche, creando un circolo vizioso.

Diversi studi epidemiologici hanno evidenziato che il **cambiamento climatico** sta portando a un aumento dell'incidenza di asma bronchiale, soprattutto tra i soggetti più vulnerabili, come i bambini. Il cambiamento climatico influisce sulle malattie allergiche respiratorie, alterando l'esposoma in modo diretto (attraverso ondate di calore, inondazioni e altri eventi meteorologici estremi), indiretto (agendo sui livelli e la distribuzione degli allergeni, aumentando i danni da inquinamento, modificando la biocontaminazione e l'esposizione microbica) e misto (tramite l'effetto dei temporali sulle concentrazioni atmosferiche di polline e muffe, tramite l'effetto del cambiamento climatico sull'inquinamento atmosferico, sulla concentrazione e potenza allergenica del polline e sulle infezioni respiratorie).

Le **popolazioni migranti** possono fornire un modello di studio dell'azione dei fattori ambientali sullo sviluppo delle malattie allergiche, in quanto si tratta di popolazioni esposte a repentini cambiamenti ambientali e comportamentali derivanti dall'urbanizzazione, in particolare per un'aumentata esposizione all'inquinamento atmosferico, un maggior tempo trascorso al chiuso, un maggior accesso a antibiotici e medicinali, un'esposizione ad agenti microbici diversi. I migranti provenienti da aree rurali e trasferitisi in aree urbane in paesi industrializzati mostrano all'arrivo più bassa incidenza di malattie allergiche rispetto ai residenti urbani nativi, configurando il cosiddetto "healthy migrant effect". Tale effetto protettivo viene però perso dopo prolungata permanenza nel Paese d'arrivo e nelle generazioni successive, a riprova del peso dell'esposizione ambientale sullo sviluppo di queste patologie.

Un altro importante fattore da considerare nell'ambito dell'aumento delle malattie allergiche è la **biodiversità**, definita come la variabilità tra gli organismi viventi. Da anni è stata evidenziata una connessione tra la perdita di biodiversità e l'aumento delle malattie infiammatorie e la biodiversità stessa è strettamente correlata ad altri fattori ambientali quali il cambiamento climatico e l'inquinamento atmosferico.

Numerosi studi hanno dimostrato che le alterazioni del **microbiota** intestinale durante l'infanzia sono associate alle malattie allergiche. La ridotta esposizione precoce al microbiota ambientale potrebbe predisporre il sistema immunitario verso uno stato predominante di infiammazione Th2, aumentando il rischio di sviluppare allergopatie. Si ritiene che il microbiota moduli le risposte immunitarie attraverso un controllo metabolico, promuovendo la differenziazione linfocitaria in cellule T regolatorie e riducendo l'espressione delle citochine pro-infiammatorie. Non solo il numero, ma anche la varietà dei microbi commensali è rilevante per prevenire o favorire le allergie. Modifiche nella composizione del microbiota intestinale e cutaneo sono state infatti associate a varie condizioni infiammatorie come asma, malattie infiammatorie intestinali, diabete di tipo 1 e obesità. Studi epidemiologici hanno suggerito che l'esposizione a cariche microbiche elevate nella prima infanzia, come uno stile di vita rurale, la presenza di fratelli maggiori e il possesso di animali domestici, possa

proteggere dall'atopia favorendo l'equilibrio Th1/Th2. L'esposizione precoce ai batteri ha infatti un ruolo protettivo, come dimostrato da studi di fondamentale importanza come quello condotto su bambini Amish e Hutteriti, che ha correlato la bassa incidenza di asma nei primi rispetto ai secondi, con i diversi livelli di endotossine della polvere domestica.

Secondo il recente modello di "Epithelial Barrier Hypothesis" l'aumento delle malattie infiammatorie croniche e allergiche, come l'asma, la dermatite atopica, la rinite allergica e le allergie alimentari, avviene attraverso il danno o la disfunzione delle barriere epiteliali, ovvero dei tessuti che rivestono le superfici del corpo a contatto con l'ambiente esterno (cute, vie aeree, tratto gastrointestinale). L'**"ipotesi della barriera"** applicata alle malattie infiammatorie di tipo 2 postula che la disfunzione della barriera epiteliale possa portare allo sviluppo di allergopatie: difatti è stata dimostrata la presenza di barriere epiteliali difettose negli organi interessati da asma, dermatite atopica, rinite allergica, rinosinusite cronica (CRS) ed esofagite eosinofila. I cambiamenti ambientali causati dall'industrializzazione, dall'urbanizzazione e dallo stile di vita occidentale influenzano la barriera epiteliale cutanea, delle vie aeree superiori e inferiori, e della mucosa intestinale. Lo sviluppo di barriere epiteliali permeabili porta a disbiosi microbica e alla traslocazione di batteri verso aree interepiteliali e subepiteliali, causando microinfiammazione tissutale. Numerosi allergeni, patogeni e tossine ambientali possono danneggiare la barriera epiteliale. Questi includono allergeni derivati dagli acari della polvere, alcuni batteri, funghi, virus e tossine contenute in detersivi per il bucato, lavastoviglie e prodotti per la pulizia domestica. Inoltre, tensioattivi, enzimi ed emulsionanti negli alimenti processati, il fumo di sigaretta, il particolato, i gas di scarico diesel, l'ozono, le nanoparticelle e le microplastiche sono sostanze per le quali è stata ampiamente dimostrata la capicità di arrecare danno alla barriera epiteliale.

La risposta infiammatoria può essere indotta in conseguenza di un'apertura della barriera epiteliale, portando a un circolo vizioso in cui l'infiammazione subepiteliale stessa continua a mantenere le barriere danneggiate e quindi aperte. Le giunzioni strette epiteliali (tight junctions, "TJs") nell'epitelio mucosale proteggono dall'esposoma, che include allergeni, inquinanti, microbi e i loro enzimi e tossine. L'apertura delle TJs a livello della mucosa facilita il passaggio delle cellule immunitarie e delle molecole pro-infiammatorie dall'epitelio a livello subepiteliale, ma permette contemporaneamente l'ingresso di sostanze estranee nei tessuti più profondi. Nel complesso, in caso di interruzione cronica della barriera epiteliale si verificano una serie di eventi patologici, tra cui disbiosi microbica, traslocazione, colonizzazione e una risposta immunitaria a patogeni opportunistici, con conseguente sviluppo di risposte croniche delle cellule T, in particolare di tipo 2. Alcuni individui presentano una predisposizione genetica dovuta a mutazioni o polimorfismi che rendono la barriera epiteliale più vulnerabile. Ne sono un esempio emblematico le mutazioni della Filaggrina (proteina essenziale per la formazione della barriera cutanea) o altri geni coinvolti nella riparazio-

ne della barriera epiteliale che hanno un ruolo fondamentale nella dermatite atopica, in quanto tali mutazioni causano un'aumentata permeabilità della barriera cutanea, favorendo l'ingresso di allergeni e lo sviluppo di flogosi cronica. Tuttavia anche in questo modello i fattori ambientali rivestono un ruolo fondamentale e questa ipotesi suggerisce la necessità di evitare fattori ambientali scatenanti e di effettuare ulteriori studi sui livelli di esposizione sicuri a sostanze potenzialmente dannose.

La nascita della **diagnostica molecolare in allergologia**, avvenuta negli ultimi decenni grazie ai progressi della biotecnologia e della genetica, rappresenta una svolta significativa nel campo della medicina. Dall'avvento della diagnostica molecolare è stato possibile conoscere più nello specifico la natura biochimica di molti degli allergeni maggiori e minori di diverse fonti allergeniche, sia in ambito respiratorio, che alimentare, che entomologico (come nel veleno di imenotteri). Ciò ha permesso di avere una conoscenza approfondita delle diverse sensibilizzazioni allergiche e delle loro implicazioni cliniche, di quantificare la concentrazione degli allergeni maggiori in determinati ambienti (per quanto riguarda gli aeroallergeni) o in determinate fonti (per quanto riguarda sia gli aeroallergeni che i trofoallergeni) e infine di analizzare nello specifico i diversi profili di sensibilizzazione allergica in diverse popolazioni e di tracciarne le traiettorie nel tempo. Lo studio di questi pattern di sensibilizzazione ha permesso di mettere in relazione la sensibilizzazione a determinati allergeni molecolari con diversi profili di rischio per progressione e/o severità di espressione fenotipica di malattia allergica. Lo studio del molecular spreading, ovvero del processo tramite il quale la risposta immunitaria inizialmente diretta contro un singolo determinante antigenico si espande per includere determinanti aggiuntivi dello stesso antigene o di antigeni diversi, ha permesso di avere informazioni più dettagliate sull'eziopatogenesi e la storia naturale delle malattie allergiche, ponendo nuove prospettive di medicina di precisione e spunti interessanti per strategie di prevenzione. Tuttavia non sono ancora noti i meccanismi specifici che portano dall'esposizione allergenica allo sviluppo dei diversi profili di sensibilizzazione, né tutti i fattori che determinano l'instaurarsi di diversi fenotipi clinici in relazione a una stessa sensibilizzazione allergica. Lo studio dell'allergologia molecolare applicata ai fattori genetici e a quelli di esposizione potrebbe rappresentare la chiave di volta per una comprensione più profonda della malattia allergica e per implementare terapie mirate e misure preventive più efficaci.