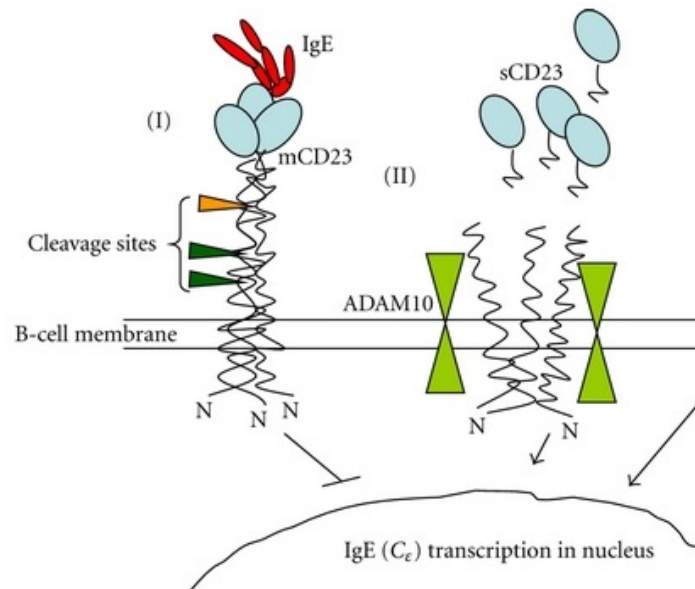


# Recettore a bassa affinità per le IgE: FcεRII o CD23

FcεRII (CD23)

**B cells**<sup>143</sup>, T cells, NK cells, monocytes, macrophages, **follicular dendritic cells**<sup>143</sup>, Langerhans cells, bone marrow stromal cells, neutrophils, eosinophils, platelets<sup>1,3,17</sup> and airway<sup>20</sup> and **intestinal**<sup>144,145</sup> epithelial cells.

Regulation of IgE production<sup>1</sup>, killing of intracellular pathogens (*Leishmania major*<sup>146</sup> and *Toxoplasma gondii*<sup>26</sup>) or tumor cells<sup>28</sup>, facilitated antigen presentation<sup>1</sup> and transport of IgE and antigens across the epithelium<sup>19,144</sup>.

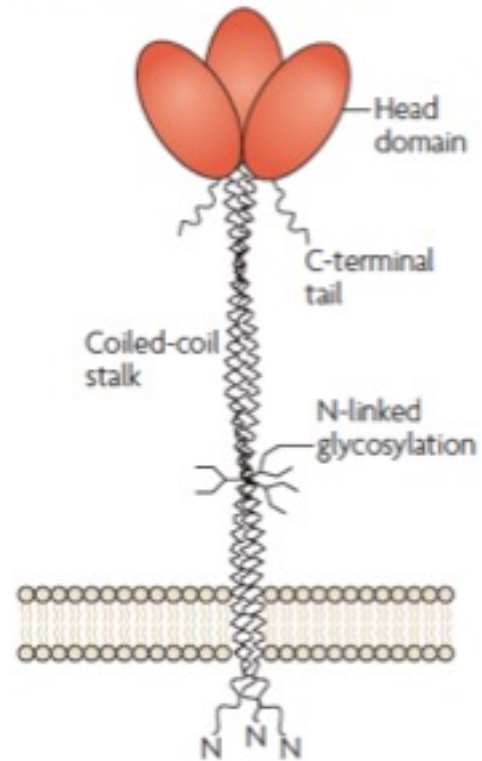


Il recettore a bassa affinità per le IgE è denominato FcεRII o CD23.

CD23 è una lectina che può essere legata alla membrana o in forma solubile.

Il CD23 viene rilasciato dalla membrana per azione della metallo proteasi ADAM10.

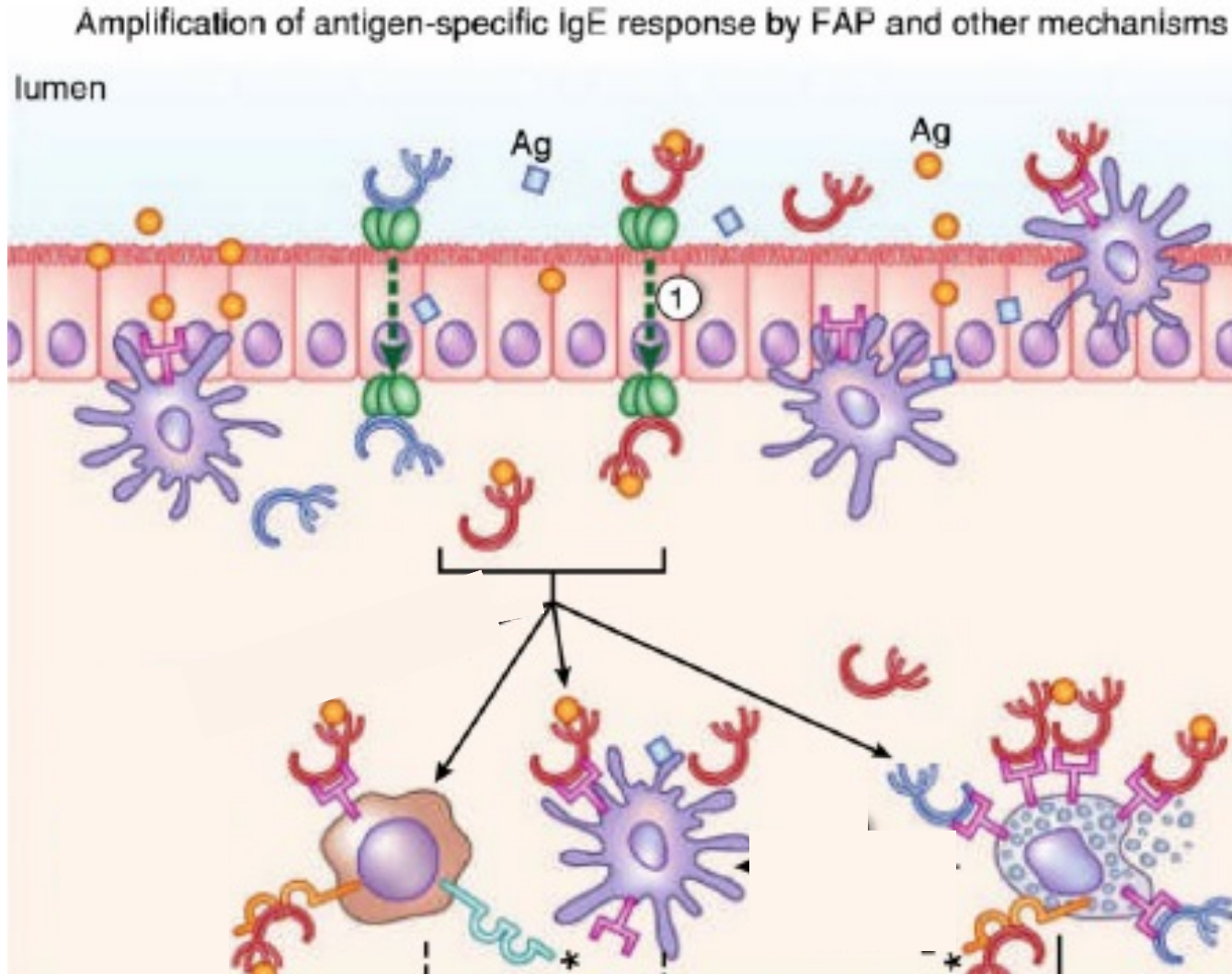
a Membrane-bound CD23



Il CD23 espresso in membrana presenta tre domini lectinici responsabili del legame con le IgE.

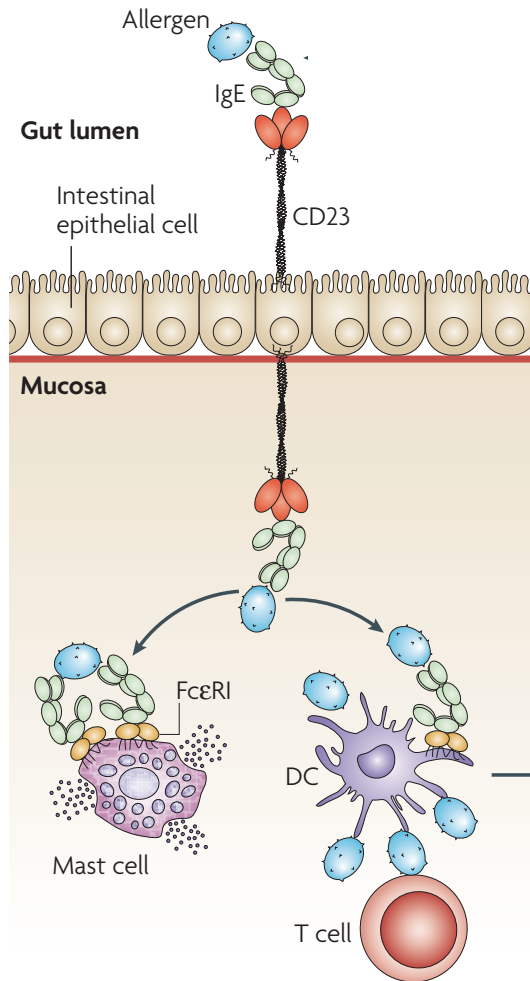
Il CD23 è espresso dalle cellule B, cellule epiteliali.

# Amplificazione della risposta immune agli allergeni mediata dal CD23



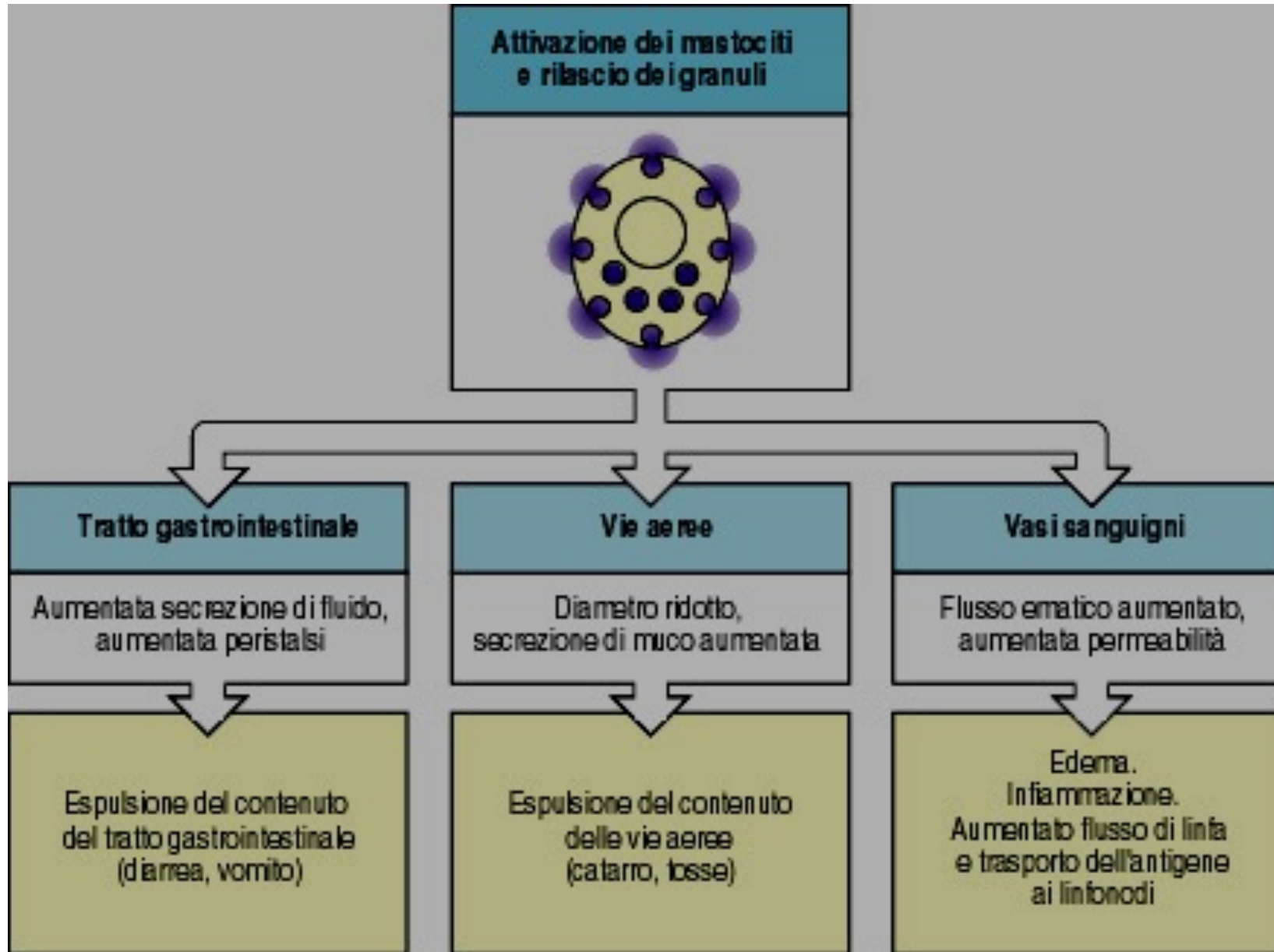
L'espressione di CD23 sulle cellule epiteliali favorisce il passaggio delle IgE o dei complessi Ag-IgE dal lume intestinale o del tratto respiratorio alla mucosa sottostante mediante transitosi (1). Questi complessi possono legare l'FcεRI espresso dai mastociti e macrofagi. Le IgE sensibilizzano i mastociti e sostengono la reazione allergica .

## Amplificazione della risposta immune agli allergeni mediata dal CD23



Le IgE e i complessi Ag-Ig legandosi all'FcεRI espresso dai monociti e dalle cellule dendritiche facilitano la presentazione degli antigeni.

# Manifestazioni clinicopatologiche delle malattie allergiche

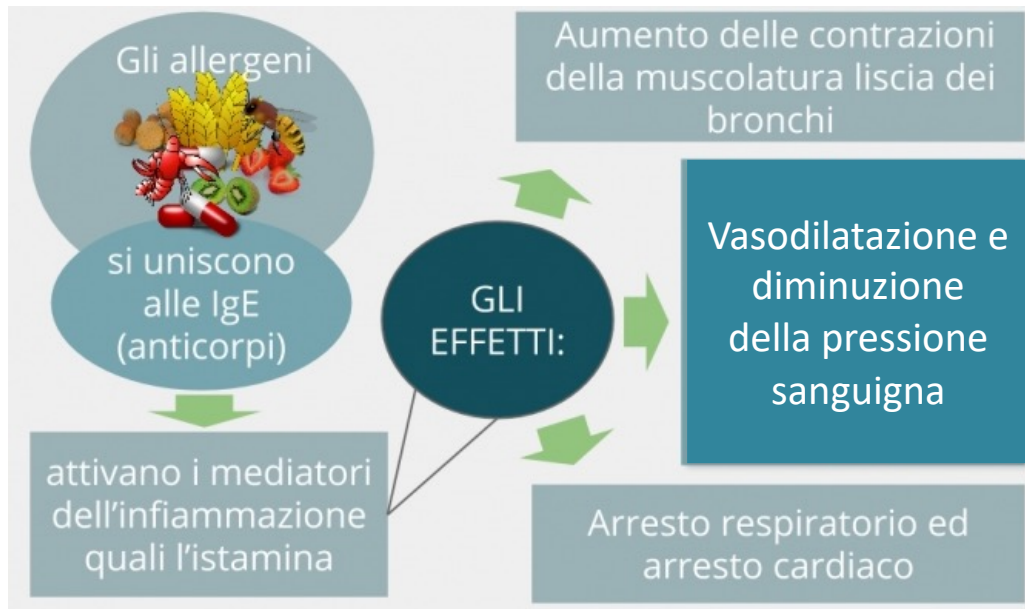


Gli effetti delle reazioni allergiche mediate da IgE variano in base al sito di attivazione dei mastociti e al livello di cronicizzazione del processo infiammatorio.

I tessuti più comunemente esposti agli allergeni sono la mucosa del tratto gastrointestinale dell'apparato respiratorio, il circolo sanguigno. I mastociti sono abbondanti a livello cutaneo e delle mucose del tratto respiratorio e gastrointestinale.

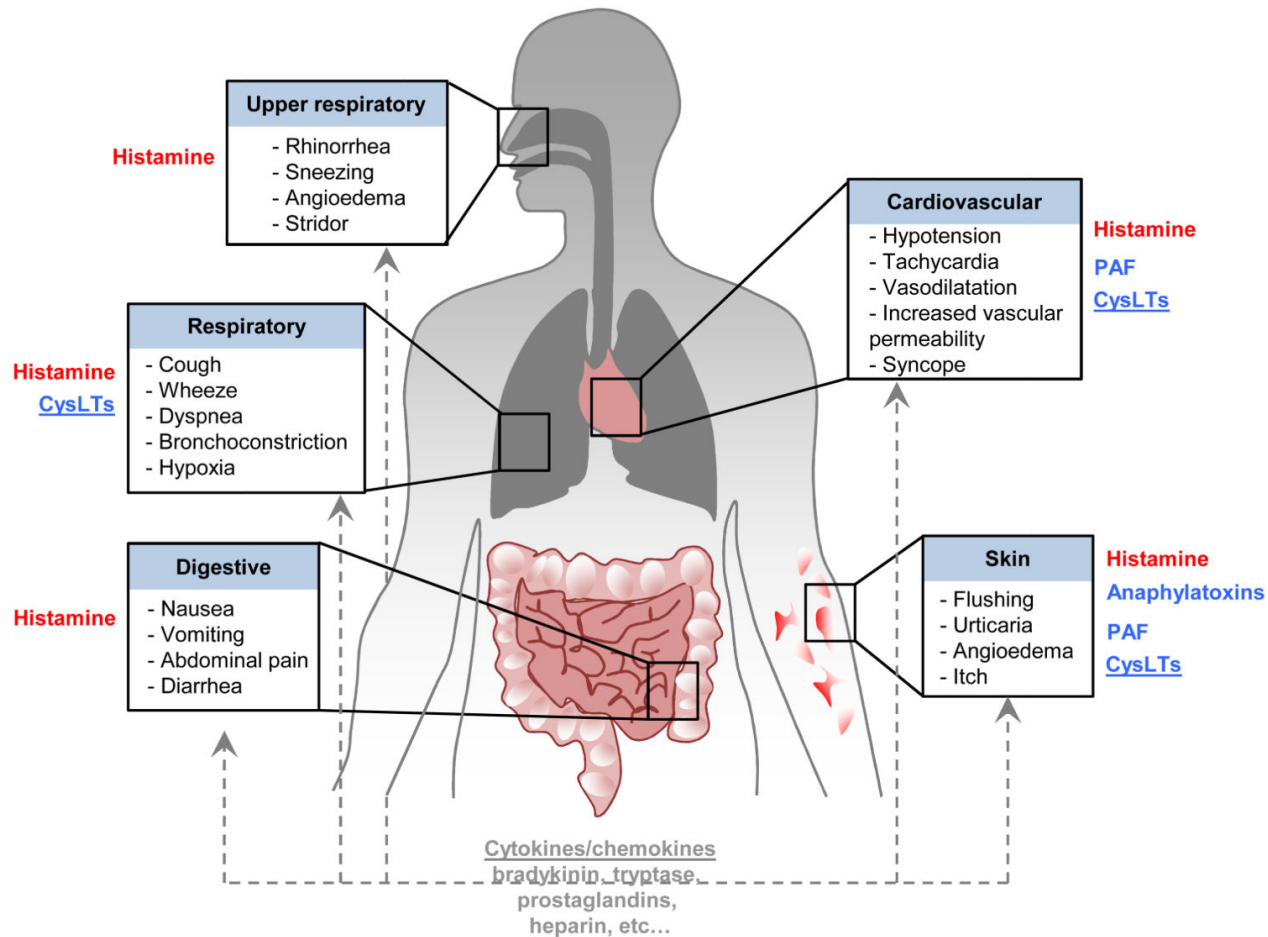
Le reazioni allergiche includono la rinite allergica, l'asma bronchiale, la dermatite atopica, l'allergia ai cibi, l'anafilassi.

# Anafilassi sistemica



L'anafilassi è una reazione di ipersensibilità immediata di tipo sistemico grave e che può causare la morte. Nel corso dell'anafilassi elevate quantità di mediatori sono rilasciate dai mastociti nel circolo sanguigno. Ciò causa la rapida riduzione del tono dei vasi e perdita di fluidi con conseguente caduta della pressione e collasso cardiocircolatorio. Tali mediatori sono anche responsabili della contrazione della muscolatura liscia che nel tratto respiratorio causa costrizione delle vie respiratorie. L'anafilassi si sviluppa entro pochi secondi e al massimo 1 ora dall'esposizione all'allergene.

# Manifestazioni cliniche dell'anafilassi sistemica



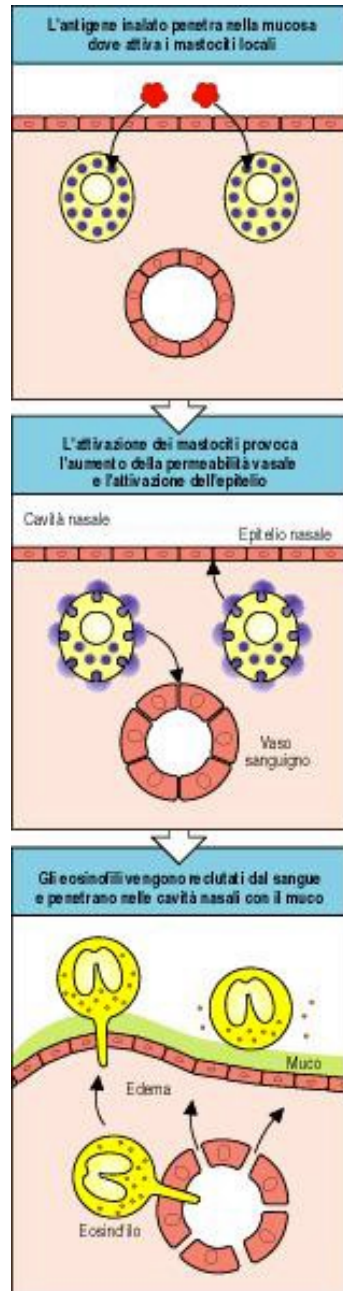
Nello shock anafilattico gli effetti a livello cardiovascolare sono accompagnati da costrizione delle vie aeree superiori e inferiori, alterazioni intestinali e orticaria.

I mediatori responsabili dell'anafilassi sistemica includono l'istamina e il fattore di attivazione delle piastrine (PAF).

Nello shock anafilattico la morte è generalmente causata da asfissia. L'anafilassi è la causa di morte di circa 160 persone l'anno negli Stati Uniti. I potenziali allergeni possono essere introdotti attraverso punture di insetto, iniezione di farmaci o assorbimento attraverso gli epiteli. Il trattamento per l'anafilassi è rappresentato dalla somministrazione di adrenalina che agisce rilassando la muscolatura liscia bronchiale e riducendo la vasodilatazione.

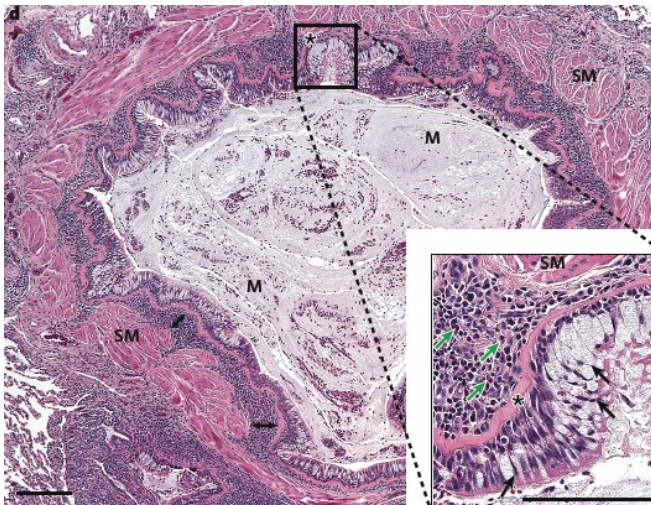
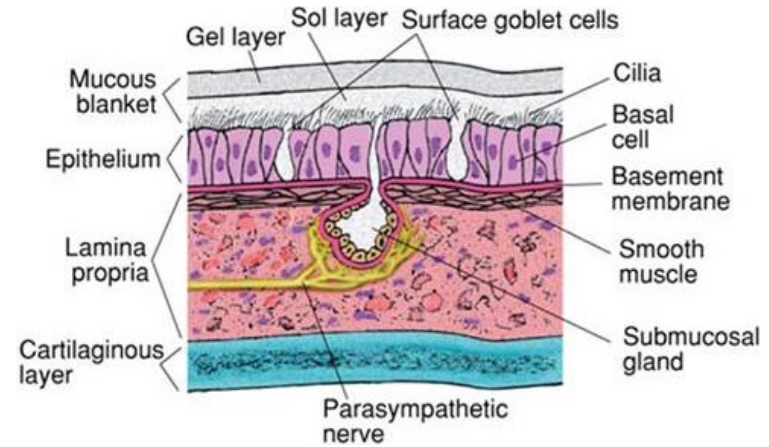
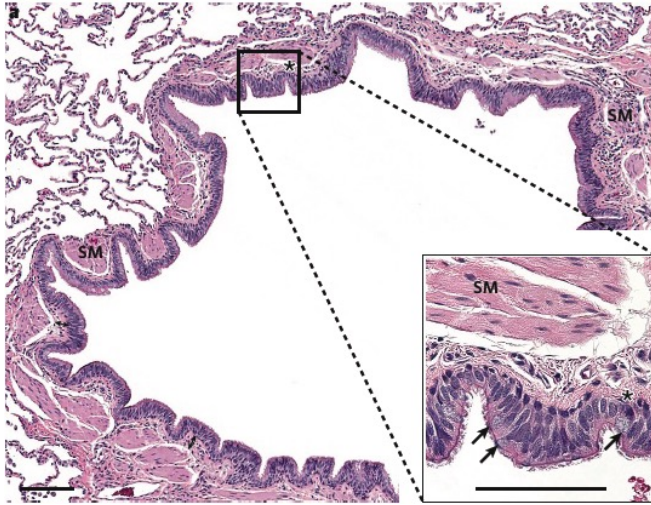


# Rinite allergica



La rinite allergica anche chiamata raffreddore da fieno è la malattia allergica più comune. Essa è provocata da una reazione di ipersensibilità immediata localizzata nelle vie aeree superiori in seguito ad inalazione di allergeni (allergeni che diffondono nella mucosa nasale attivando i mastociti). La rinite allergica è caratterizzata da edema delle mucose, infiltrato leucocitario con elevata componente eosinofila, secrezione mucosa, tosse, starnutazione.

# Asma bronchiale allergico



L'asma bronchiale allergico è una malattia infiammatoria cronica causata dalla continua o ripetitiva esposizione ad un allergene. L'asma è una malattia caratterizzata da ostruzione reversibile delle vie aeree, da iper-reattività bronchiale, e infiammazione.

Questa infiammazione si associa ad un rimodellamento del tessuto con conseguente alterazione della funzione dell'organo.

Le modificazioni tissutali nell'asma interessano tutti gli strati delle vie aeree.

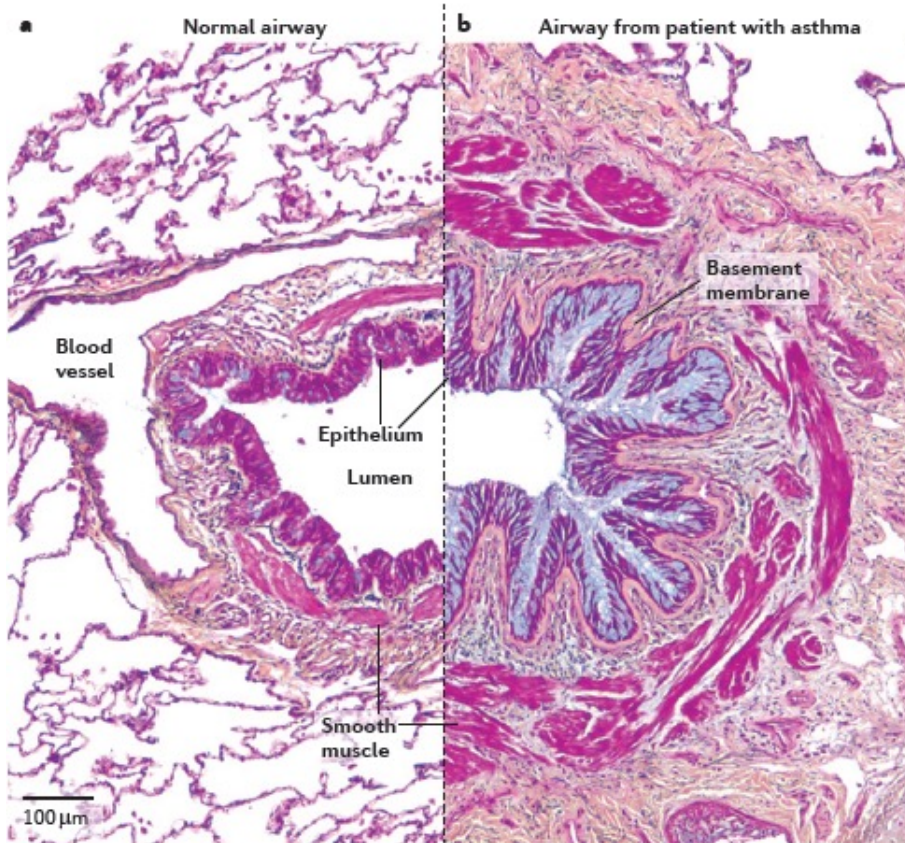


L'asma bronchiale allergico tende ad apparire nell'infanzia ed è associato a risposte Th2.

Questa forma di asma è indotta dall'incontro con allergeni ambientali come i pollini, l'acaro della polvere, i peli degli animali.

In seguito al contatto con gli allergeni i linfociti Th2 producono le citochine di tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) che causano un accumulo di un elevato numero di eosinofili nella parete delle vie aeree, l'overproduzione di muco e la produzione di IgE da parte dei linfociti B allergene specifici.

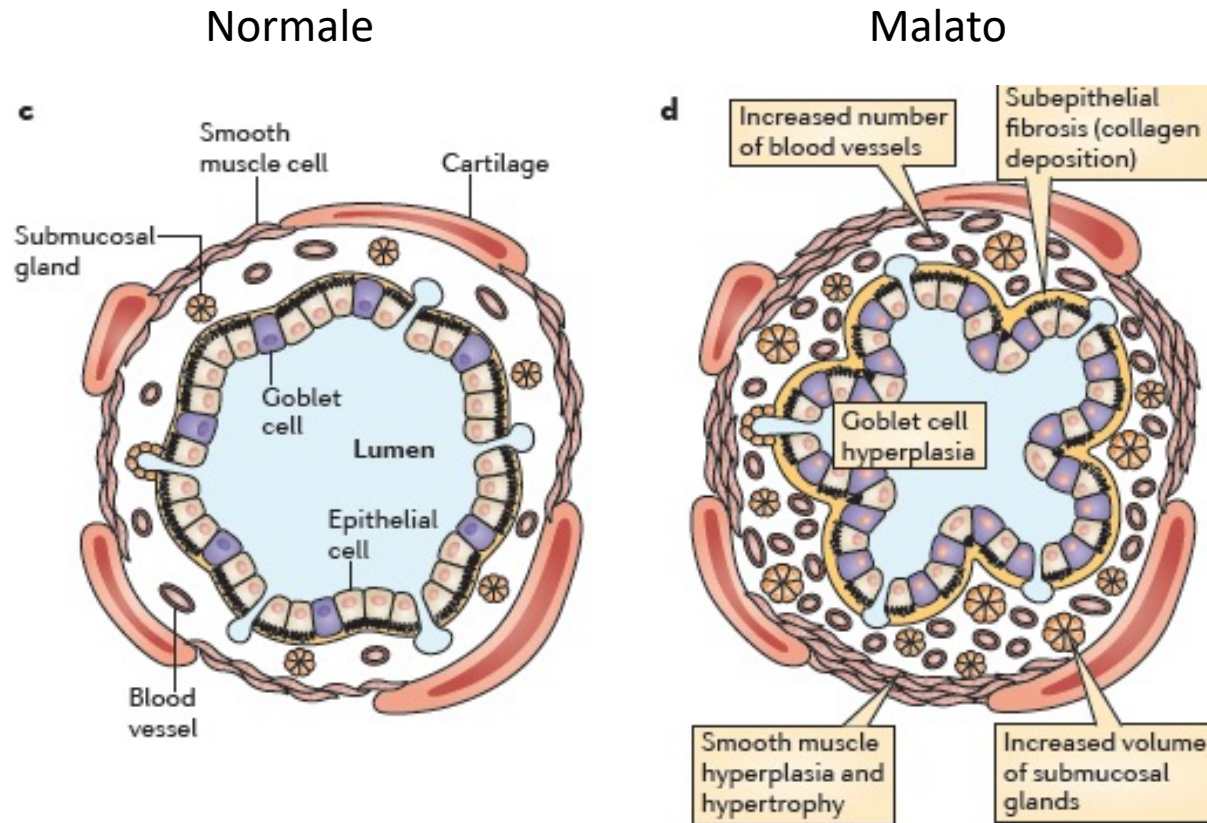
## Caratteristiche dell'asma allergico



Nella maggior parte dei casi il trattamento con broncodilatatori reverte l'ostruzione delle vie aeree nell'asma bronchiale. Questo è causato da una riduzione del diametro delle vie aeree.

Nei casi più gravi di asma bronchiale il trattamento con broncodilatatori non normalizza l'ostruzione. In questi casi avviene un rimodellamento tissutale caratterizzato da: i) un aumento delle dimensioni e del numero delle cellule muscolari; ii) aumento delle cellule del goblet; iii) fibrosi sub-epiteliale

# Rimodellamento tissutale nell'asma allergico



- Aumento delle cellule del goblet

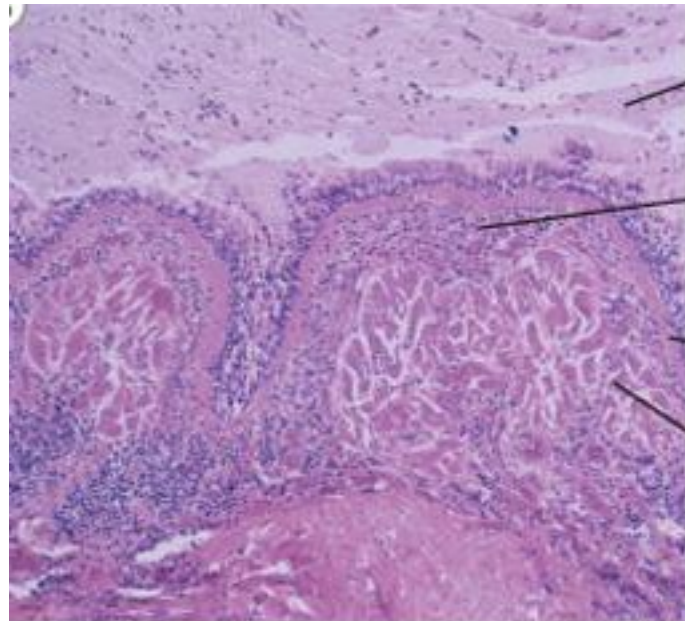
- Aumento delle dimensioni e del numero di cellule muscolari (iperplasia e ipertrofia delle cellule muscolari lisce (SM))

- fibrosi sub-epiteliale

- Infiltrazione di linfociti ed eosinofili nella mucosa

Figure 2 | Airway pathology in asthma. Airway structures in medium-sized healthy airways (part a; a schematic representation is depicted in part c) and in a patient with asthma (part b; a schematic representation is depicted in part d). The airways in asthma show considerable structural remodeling, including goblet cell hyperplasia, subepithelial fibrosis and increases in smooth muscle volume. Figure parts a and b republished with permission of Dove Medical Press, from the *Journal of Asthma and Allergy*. Clinical update on the use of biomarkers of airway inflammation in the management of asthma, Wadsworth, S., Sin, D. and Dorscheid, D., 4, 2011; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

## Cellule coinvolte nella risposta infiammatoria all'allergene nell'asma



Excessive mucus secretion

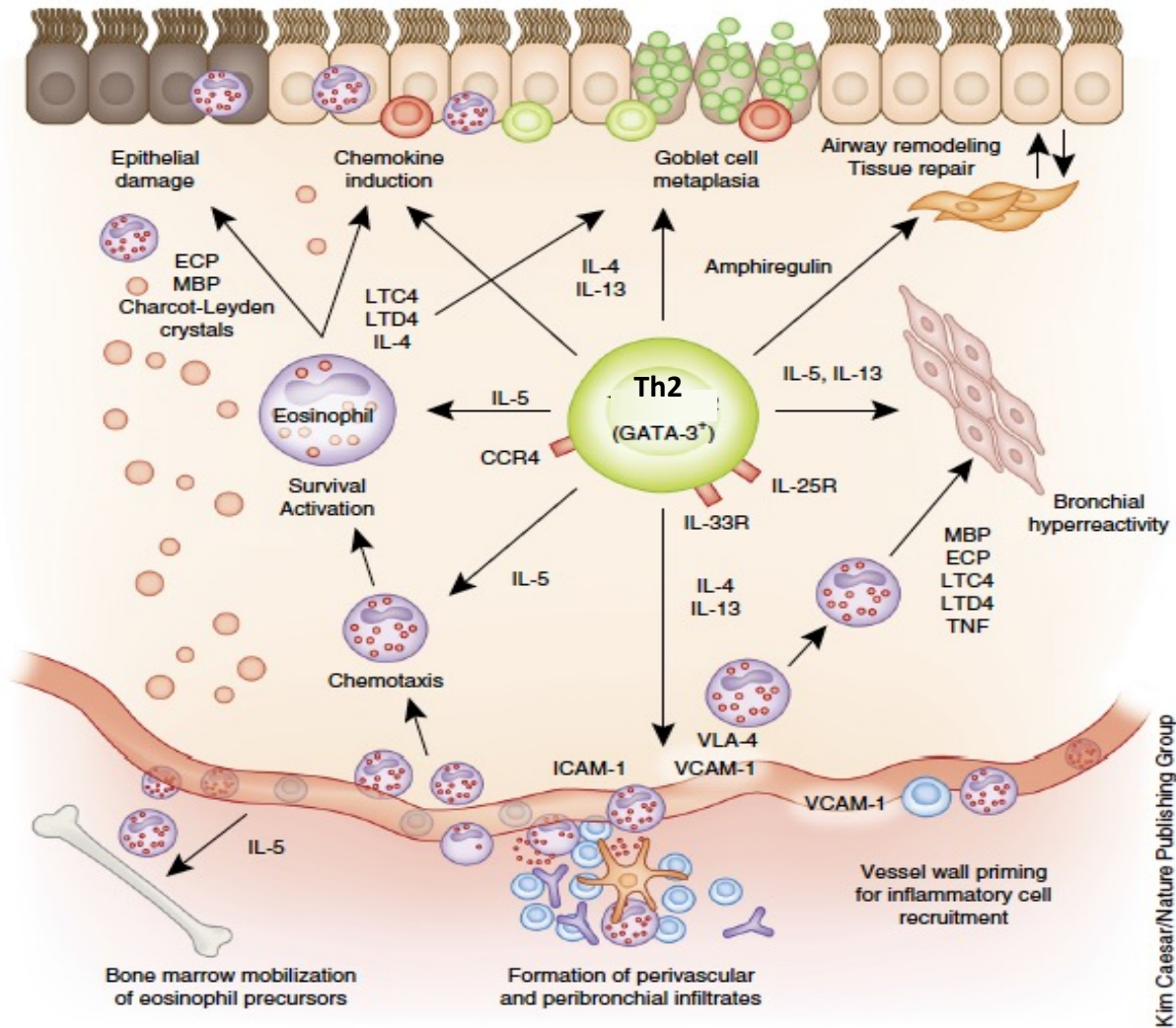
Submucosal inflammatory infiltrate with lymphocytes and eosinophils

Thickened basement membrane

Smooth muscle cell hypertrophy

Le cellule coinvolte nella risposta infiammatoria nell'asma allergico includono i linfociti Th2, gli eosinofili, mastociti e basofili.

## Ruolo centrale dei Th2 nell'asma allergico

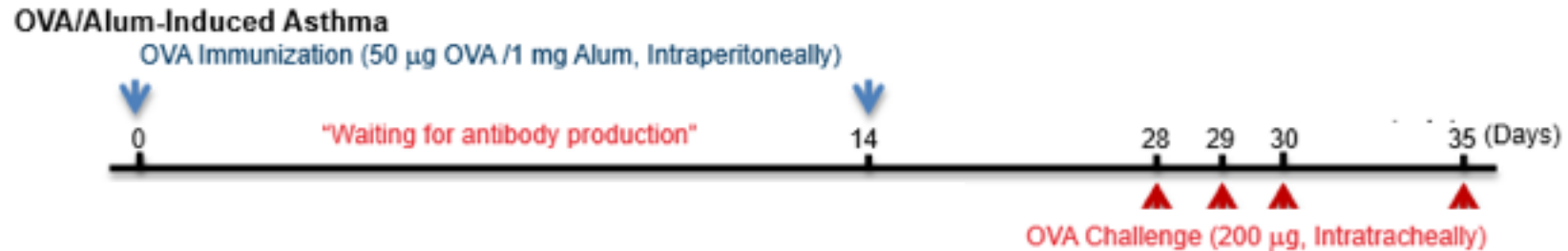


Il concetto che l'asma allergico è una malattia causata dai linfociti Th2 deriva da diverse osservazioni:

- i) I linfociti Th2 specifici per l'allergene e le citochine associate a questi linfociti sono presenti nel lavaggio broncoalveolare dei pazienti asmatici e dei topi con asma allergico eosinofilo.
- ii) Nei pazienti affetti da asma allergico si osserva un accumulo di linfociti Th2 nelle vie aeree. Il numero di linfociti Th2 presenti nelle vie aeree correla con la gravità della malattia.
- iii) Linfociti Th2 allergene specifici produttori IL-4, IL-5, IL-13 e IL-9 circolanti sono presenti nel sangue dei pazienti con asma allergico.
- iv) Nel modello murino dell'asma indotto dalla inalazione dell'antigene OVA (ovalbumina) nell'animale precedentemente sensibilizzato per via intraperitoneale è stato dimostrato che la deplezione dei linfociti T CD4+ blocca lo sviluppo dell'asma. Invece il trasferimento adottivo di linfociti Th2 specifici per l'antigene induce lo sviluppo di asma.

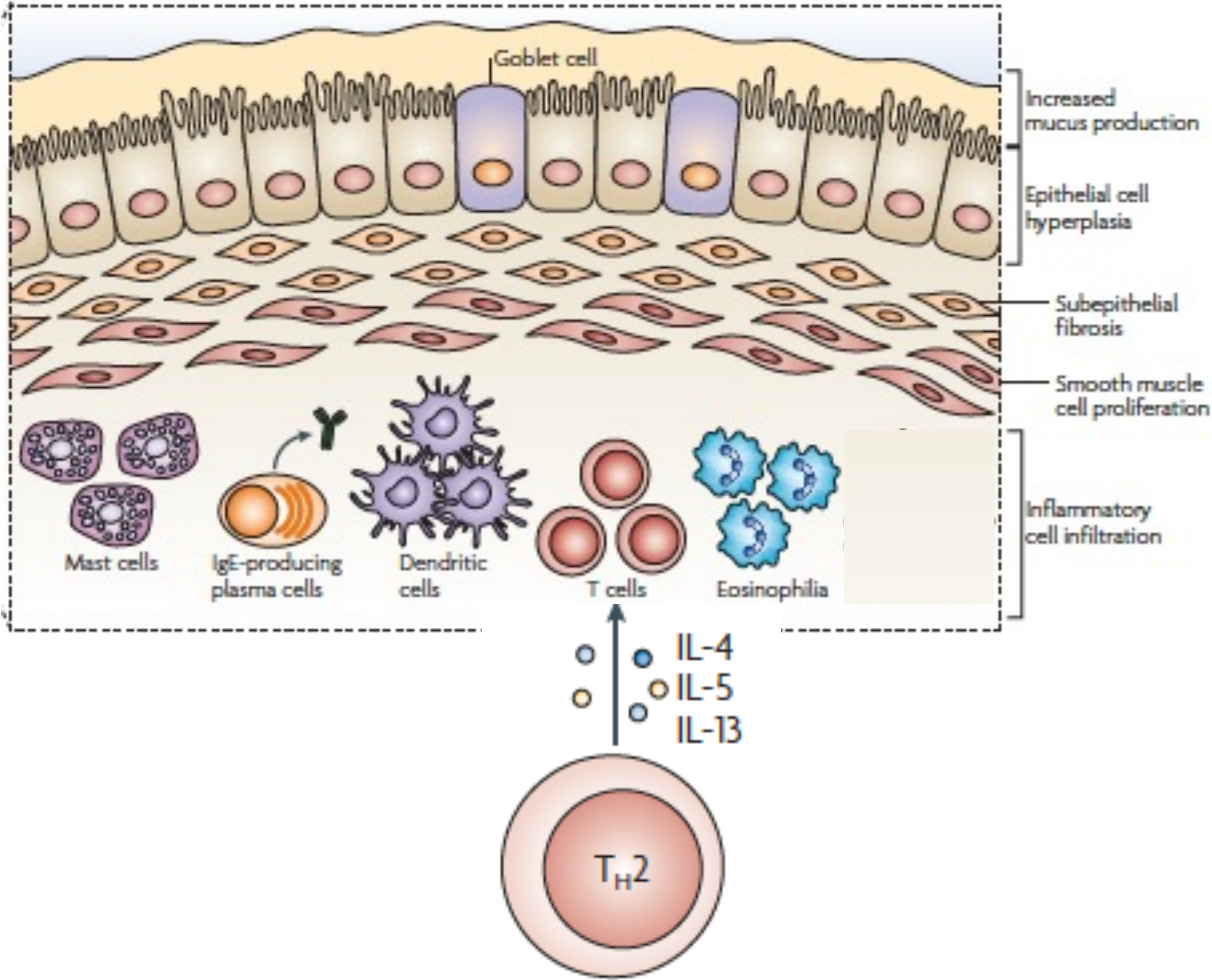
## Modello murino di asma allergico

Mice are intraperitoneally immunized with OVA adsorbed to an aluminum hydroxide adjuvant (Alum) on days 0 and 14. During this sensitization phase, the mice produce anti-OVA IgE antibodies which bind IgE receptors on mast cells. After this sensitization, the mice are intratracheally challenged with OVA, resulting in OVA cross-linked IgE on mast cells, leading to degranulating mast cells. Mice then develop clinical features of asthma.



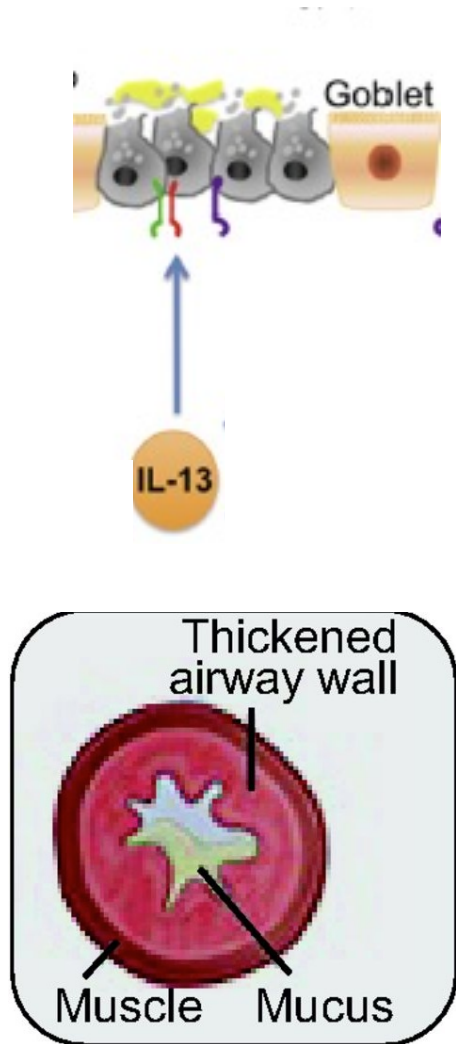


# Ruolo delle citochine prodotte dai linfociti Th2 nella patogenesi dell'asma allergico



I linfociti Th2 attraverso la secrezione di L'IL-4, l'IL-5 e l'IL-13 mediano molte delle modificazioni tissutali patologiche, caratteristiche dell'asma bronchiale allergico

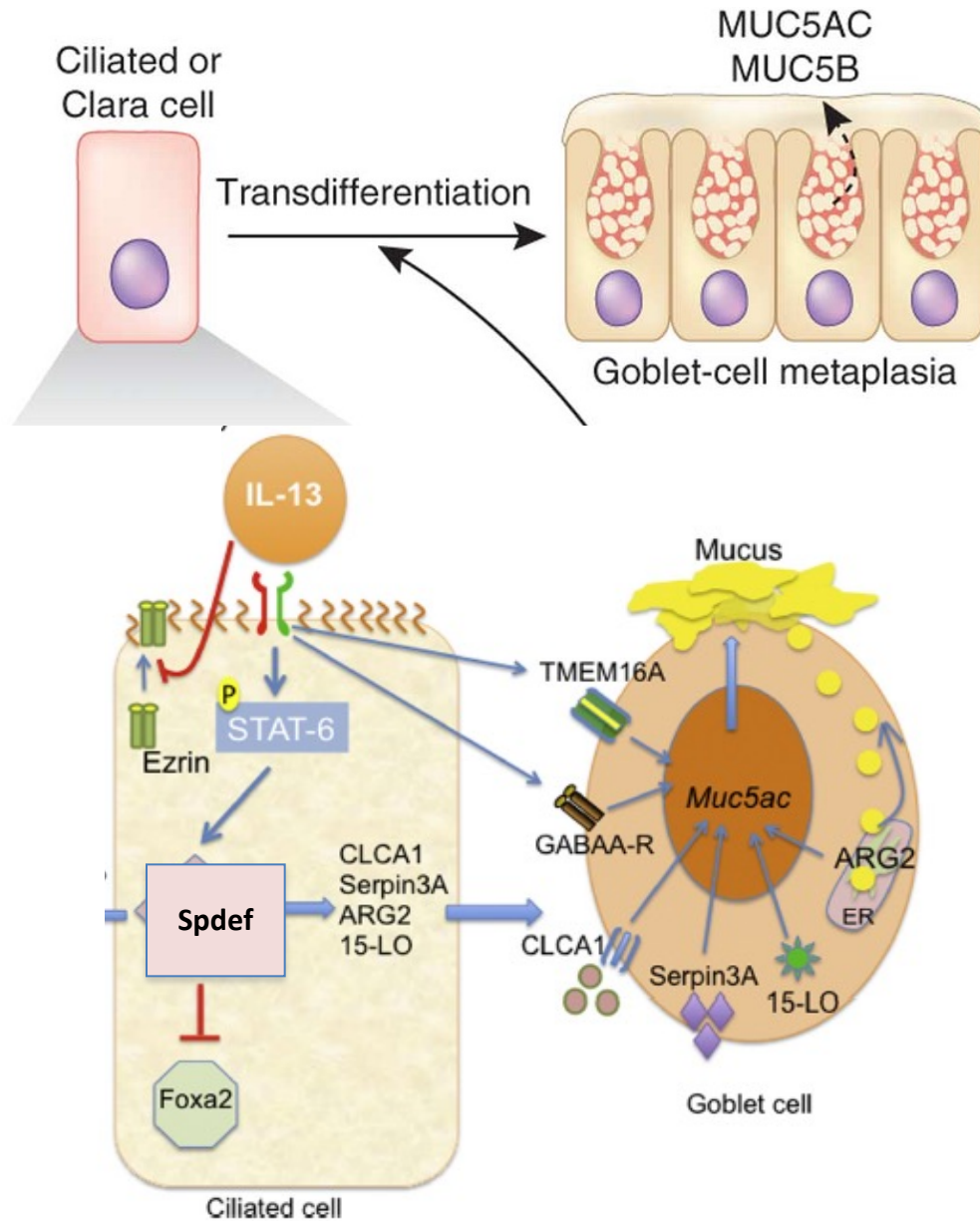
## Regolazione della secrezione di muco e delle funzioni delle cellule epiteliali da parte dell'IL-13



L'eccessiva produzione di muco caratterizza l'asma bronchiale allergico. L'estesa formazione di tappi di muco è stata associata ad episodi fatali di asma. L'aumento di cellule secernenti muco è un fenomeno mediato dai linfociti Th2. Diverse evidenze sperimentali indicano che l'IL-13 è implicata nella aumentata produzione di muco nell'asma allergico.

- Il trasferimento di linfociti Th2 nel polmone di topo induce l'aumento di cellule produttrici muco.
- tale effetto si osserva anche se vengono trasferiti linfociti Th2 non in grado di produrre IL-4.
- Il blocco dell'IL-13 nei topi *in vivo* previene l'aumento di cellule produttrici muco
- Al contrario la somministrazione di IL-13 *in vivo* mima gli effetti dell'esposizione all'allergene.

# Azione dell'IL-13 nella ipersecrezione di muco



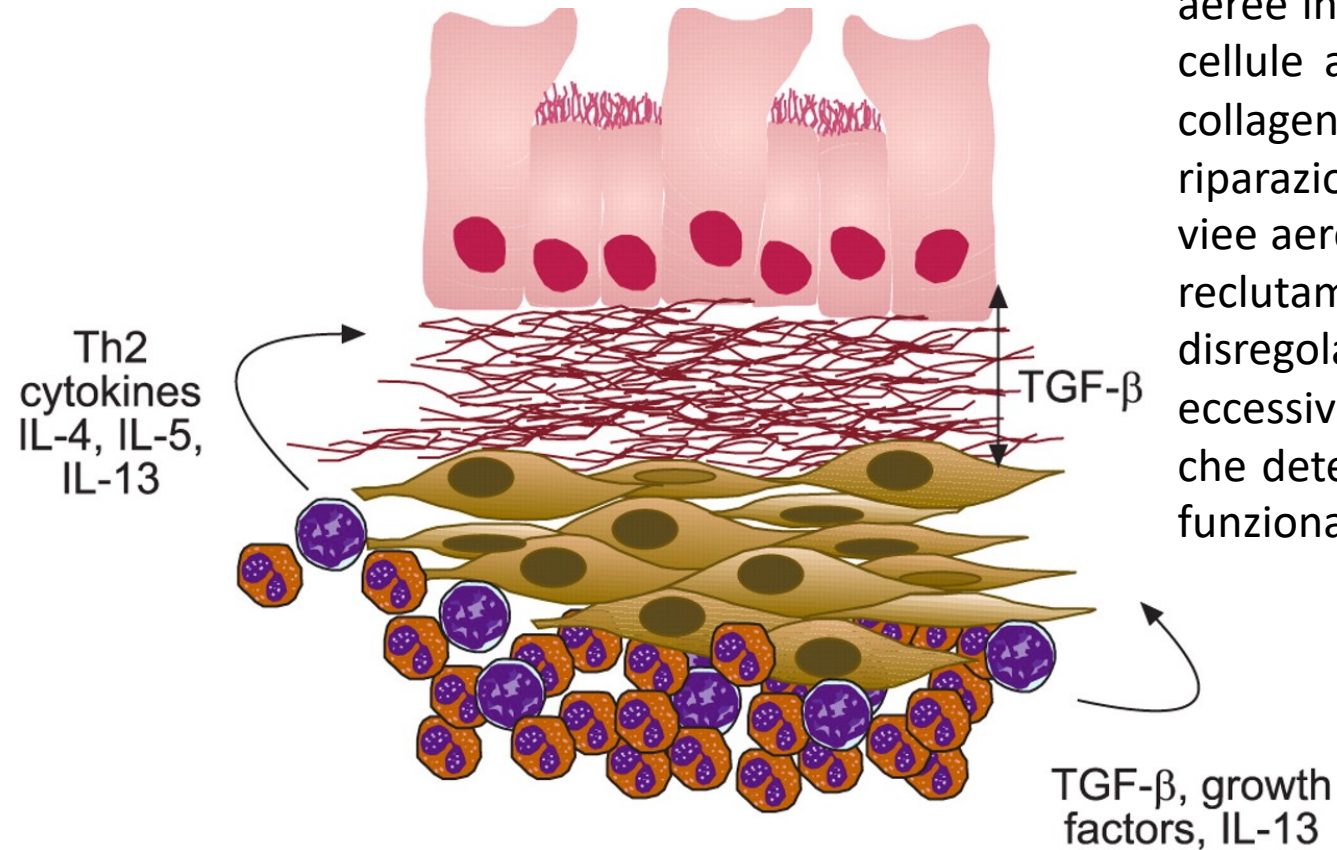
L'IL-13 media la transizione delle cellule epiteliali delle vie aeree in cellule del goblet attraverso l'azione coordinata di diversi fattori trascrizionali.

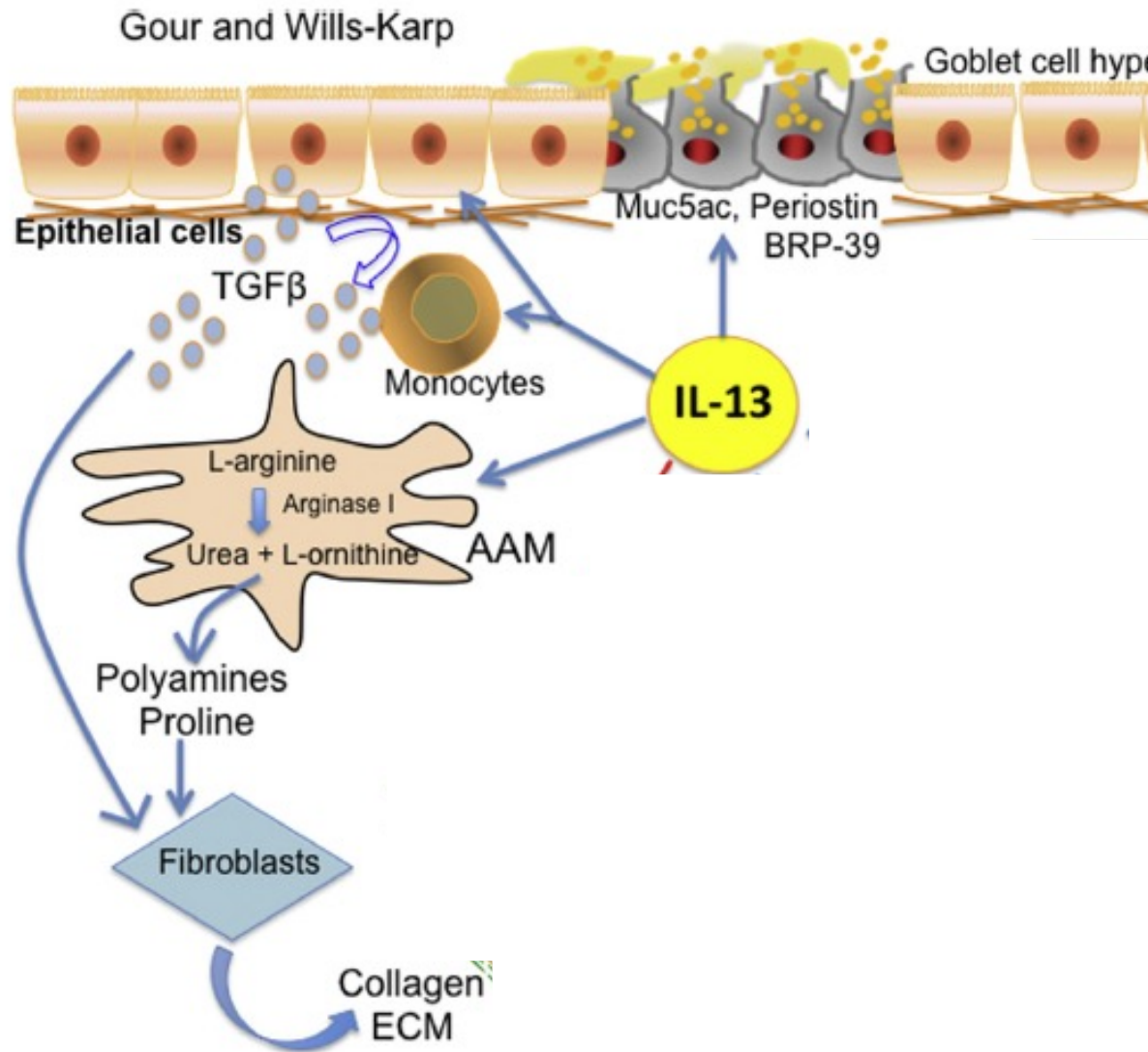
L'IL-13 induce l'espressione del fattore trascrizionale Spdef che a sua volta inibisce Foxa2. Foxa2 è richiesto per il mantenimento del normale differenziamento dell'epitelio delle vie aeree.

Spdef regola anche l'espressione di altri geni responsabile della ipersecrezione di muco.

## IL-13 media la fibrosi sub epiteliale

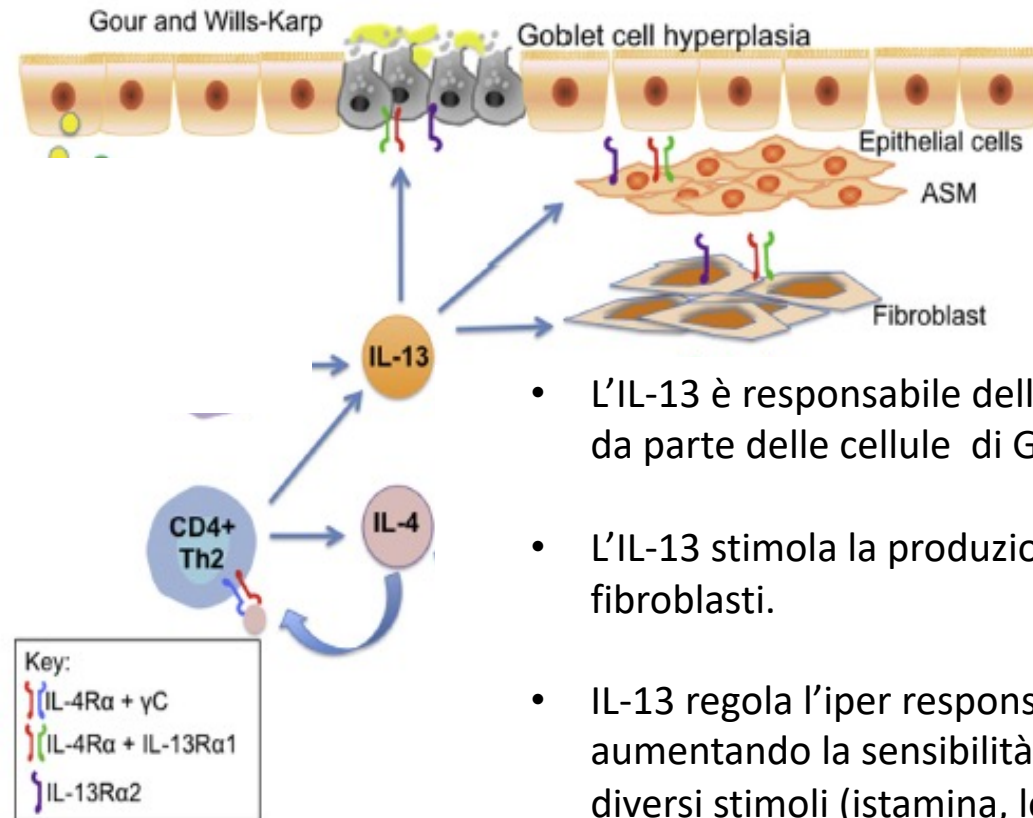
La fibrosi subepiteliare è una delle componenti che caratterizza l'asma allergico. Normalmente i fibroblasti sono reclutati nella regione sub-epiteliale delle vie aeree in risposta ad un danno. Tali cellule attraverso la secrezione di collagene contribuiscono alla riparazione del tessuto lesa. Nelle vie aeree asmatiche si osserva un reclutamento eccessivo e disregolato dei fibroblasti, una eccessiva produzione di collagene che determina una riduzione della funzionalità polmonare.



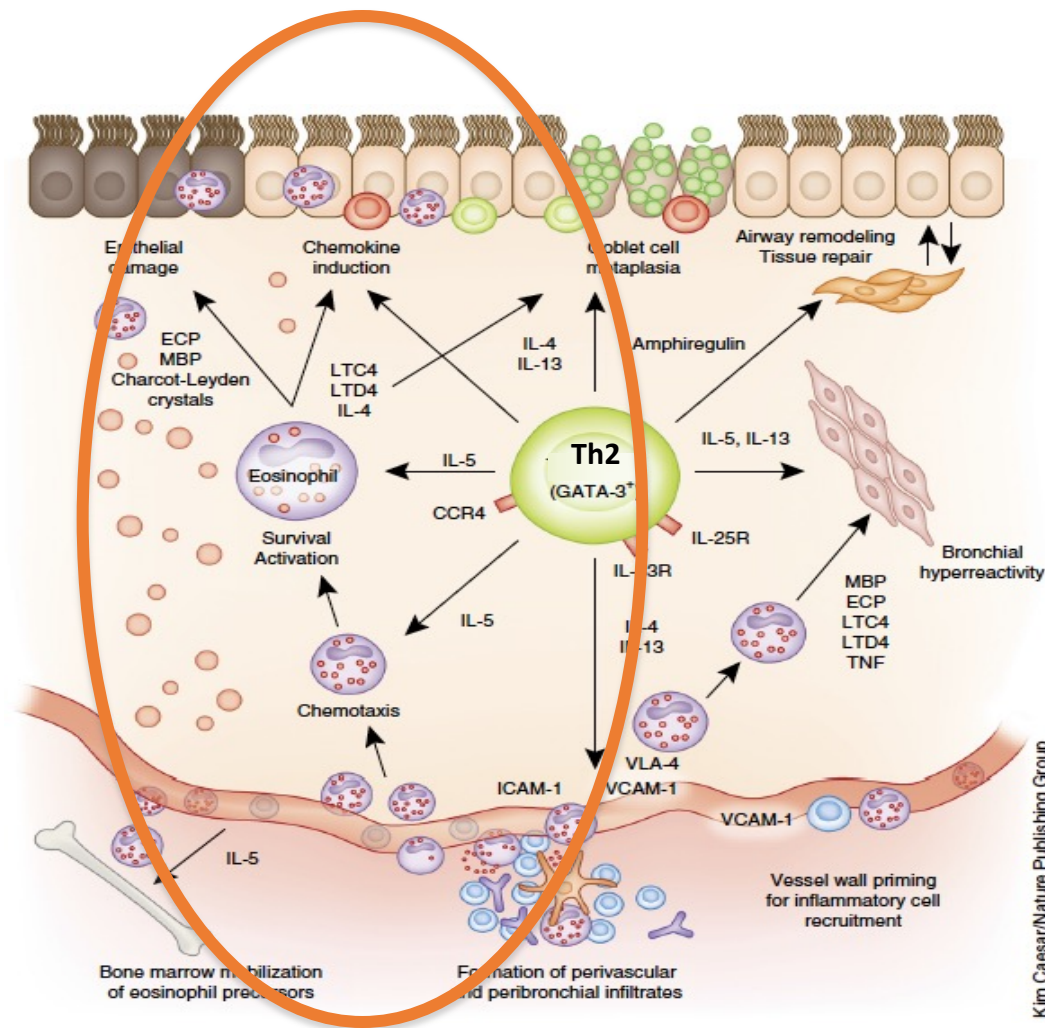


IL-13 induce l'espressione del fattore pro-fibrotico TGFβ nelle cellule epiteliali e nei monociti/macrofagi. Il TGFβ stimola i fibroblasti a produrre collagene. Nei monociti/macrofagi l'IL-13 induce l'espressione di Arginasi che idrolizza L-arginina in Urea e L-Ornitina che è un metabolita necessario per la sintesi di poliammine e prolina richiesti per la sintesi di collagene.

## L'IL-13 media molte delle caratteristiche patologiche dell'infiammazione allergica



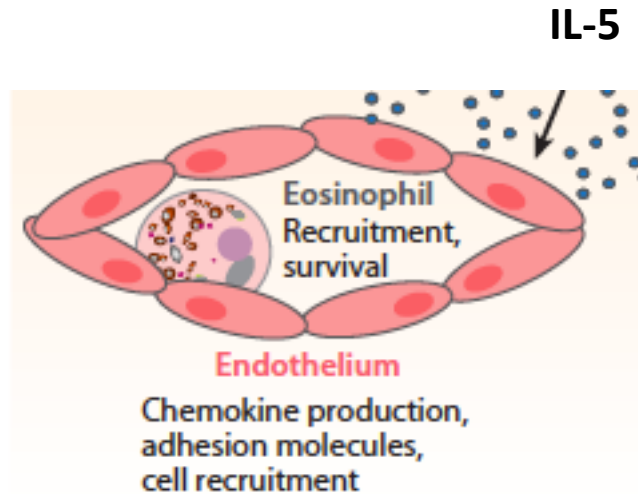
## Ruolo dell'IL-5 nell'asma allergico



Kim Caesar/Nature Publishing Group

L'IL-5 svolge un ruolo essenziale nell'eosinofilia che caratterizza la reazione infiammatoria nell'asma allergico.

# Azione dell'IL-5 sugli eosinofili



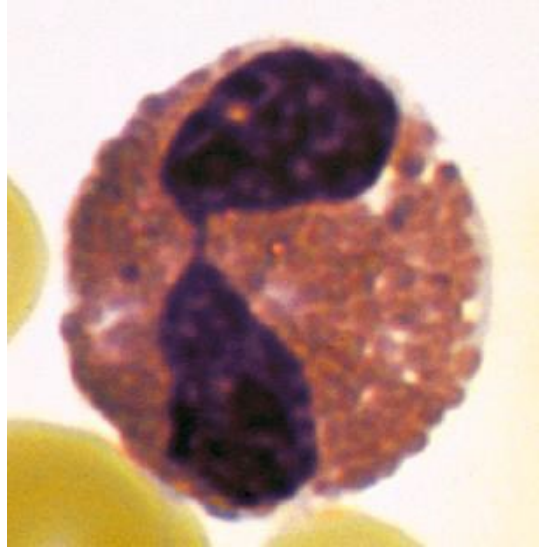
**L'IL-5 negli eosinofili regola:**

- la crescita
- la maturazione
- il differenziamento
- la sopravvivenza e l'attivazione.

l'IL-5 media la mobilitazione degli eosinofili dal midollo osseo nel circolo.



# Gli eosinofili

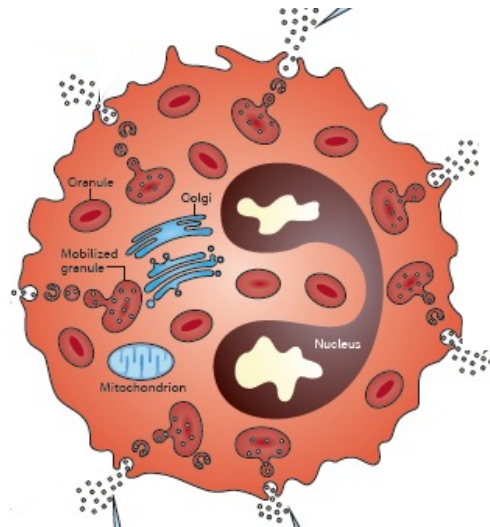


Gli eosinofili sono granulociti di derivazione midollare presenti nel sangue. La maturazione di tali cellule è indotta dal GM-CSF, l'IL-3, l'IL-5. Nel citoplasma presentano diversi granuli che contengono proteine cationiche tossiche che hanno la funzione di distruggere microorganismi o parassiti= proteina basica maggiore e proteina cationica.

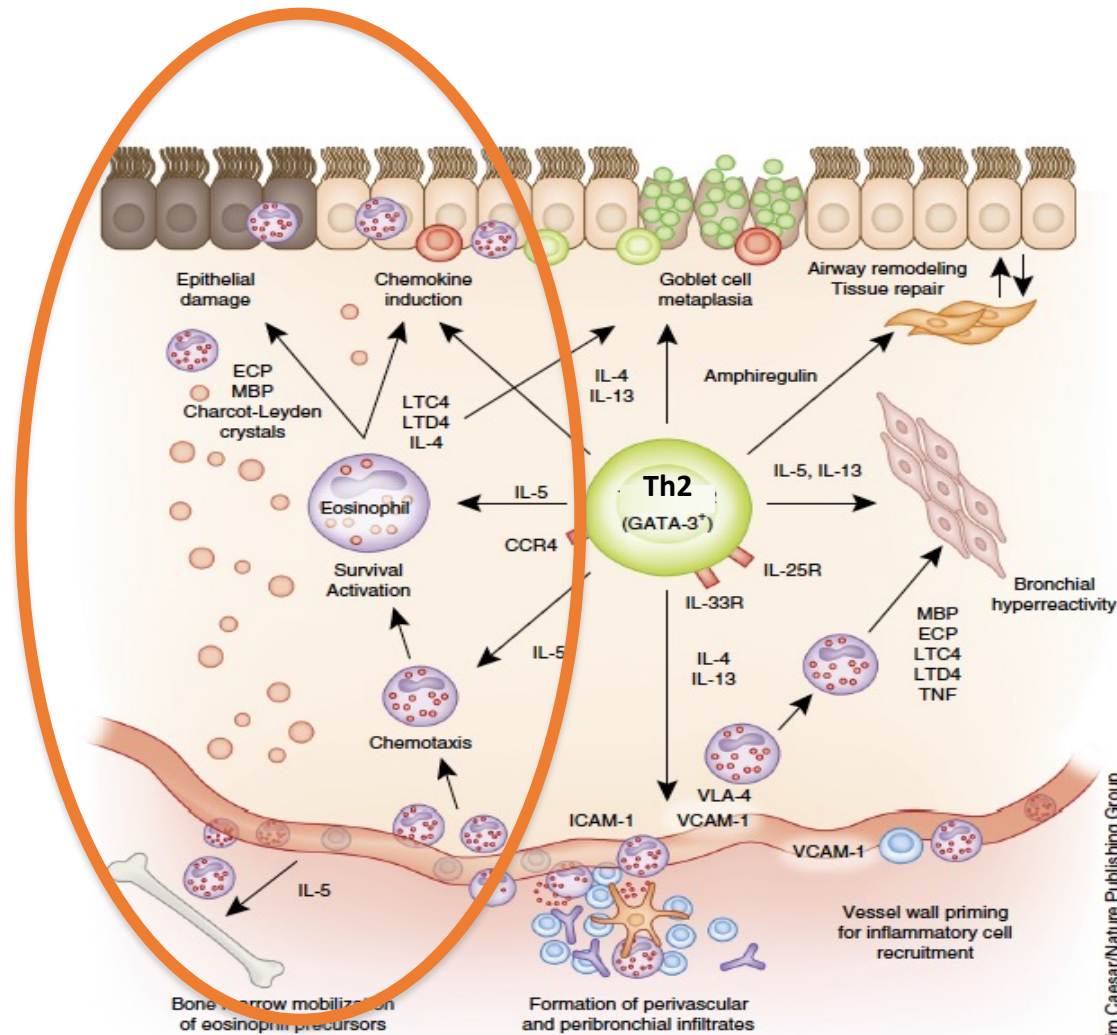
Gli eosinofili attivati sintetizzano prostaglandine, leucotrieni e citochine amplificando la risposta infiammatoria.

Alcuni eosinofili sono presenti nei tessuti periferici e si localizzano specialmente nella sottomucosa del tratto respiratorio, gastroenterico e genito-urinario.

In seguito ad attivazione gli eosinofili rilasciano il contenuto dei granuli e mediatori infiammatori.



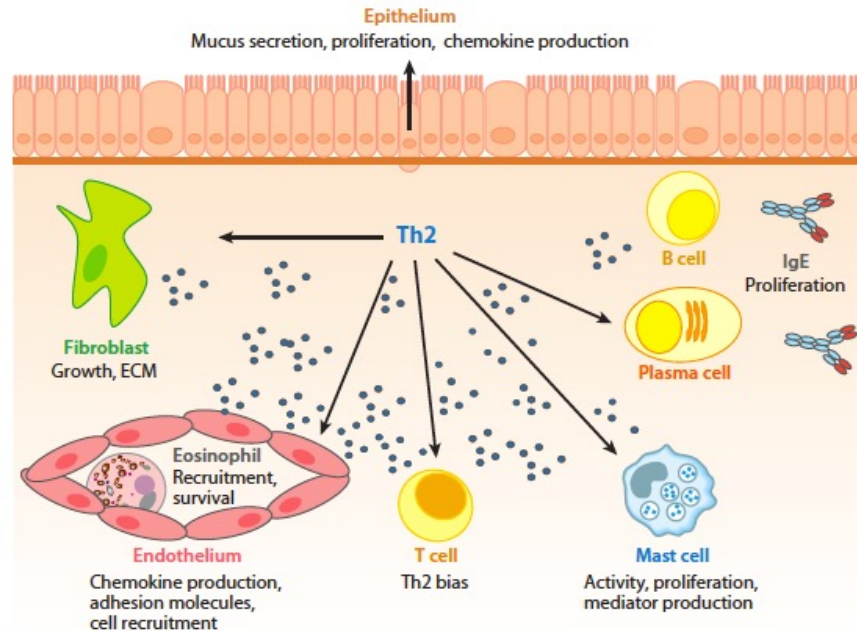
# Ruolo degli eosinofili nell'asma allergico



Kim Caesar/Nature Publishing Group

In seguito ad attivazione da parte dell'IL-5 gli eosinofili rilasciano il contenuto dei granuli e secernono mediatori dell'infiammazione. Il rilascio delle proteine tossiche danneggia il tessuto polmonare. Gli eosinofili attivati sintetizzano prostaglandine, leucotrieni e citochine amplificando la risposta infiammatoria.

## Alcune funzioni delle citochine secrete dalle cellule Th2:



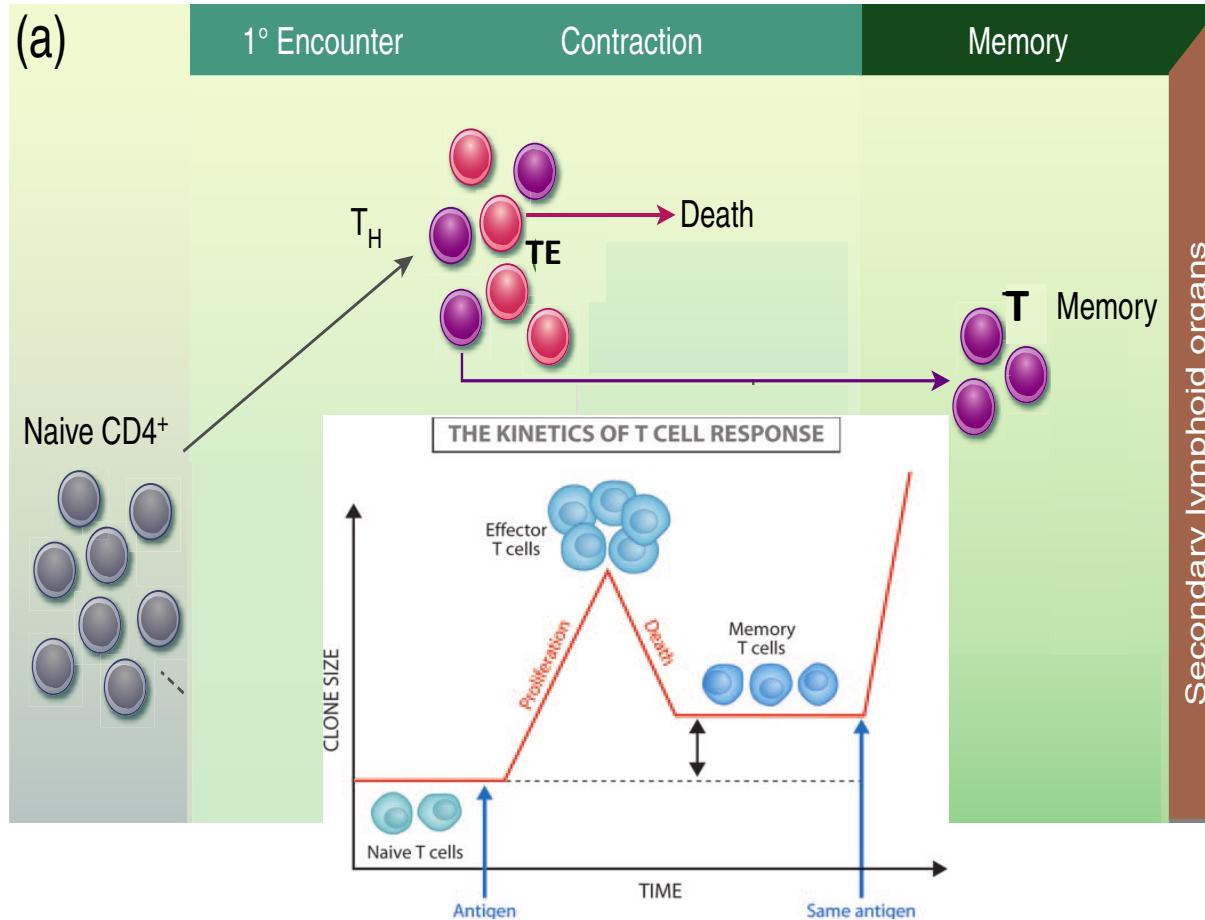
**Figure 2**

The possible effect of T helper-2 (Th2) cytokines on various cells in the lung and the cytokines' potential role in asthma. Abbreviations: ECM, extracellular matrix; IgE, immunoglobulin E.

### IL-4

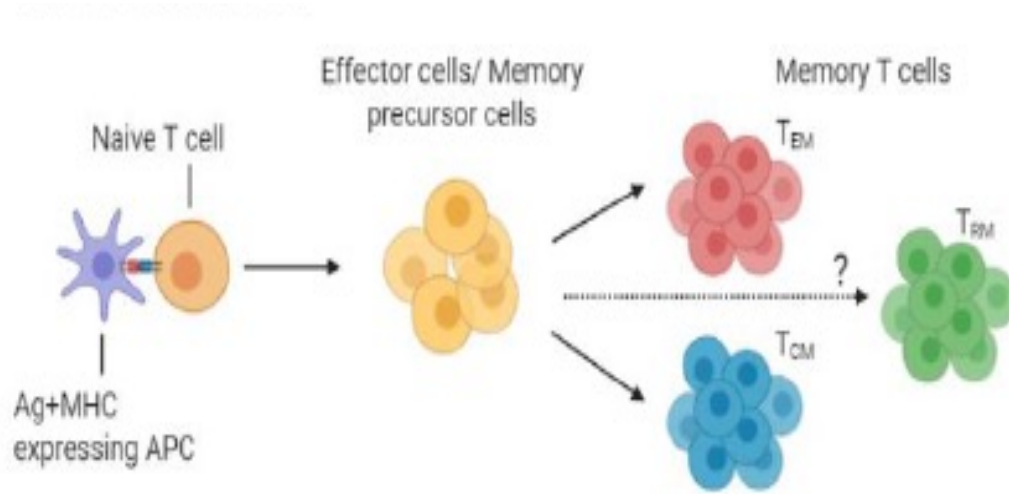
- favorisce lo sviluppo dei linfociti Th2
- promuove l'espressione di V-CAM sull'endotelio
- Aumenta l'espressione dell'MHC di classe II sulle cellule B

# Linfociti T effettori e della memoria



L'interazione con le cellule dendritiche presentanti l'antigene induce una elevata proliferazione dei linfociti T CD4<sup>+</sup> naive e il loro differenziamento in linfociti T effettori TE e linfociti T della memoria. I linfociti TE dopo aver svolto la loro funzione vanno incontro a morte mentre persistono i linfociti T della memoria. I linfociti T della memoria sono cellule non proliferanti che possono essere suddivise in sottopopolazioni in base all'espressione di marcatori di membrana, localizzazione tissutale e caratteristiche funzionali.

## Popolazioni di cellule della memoria



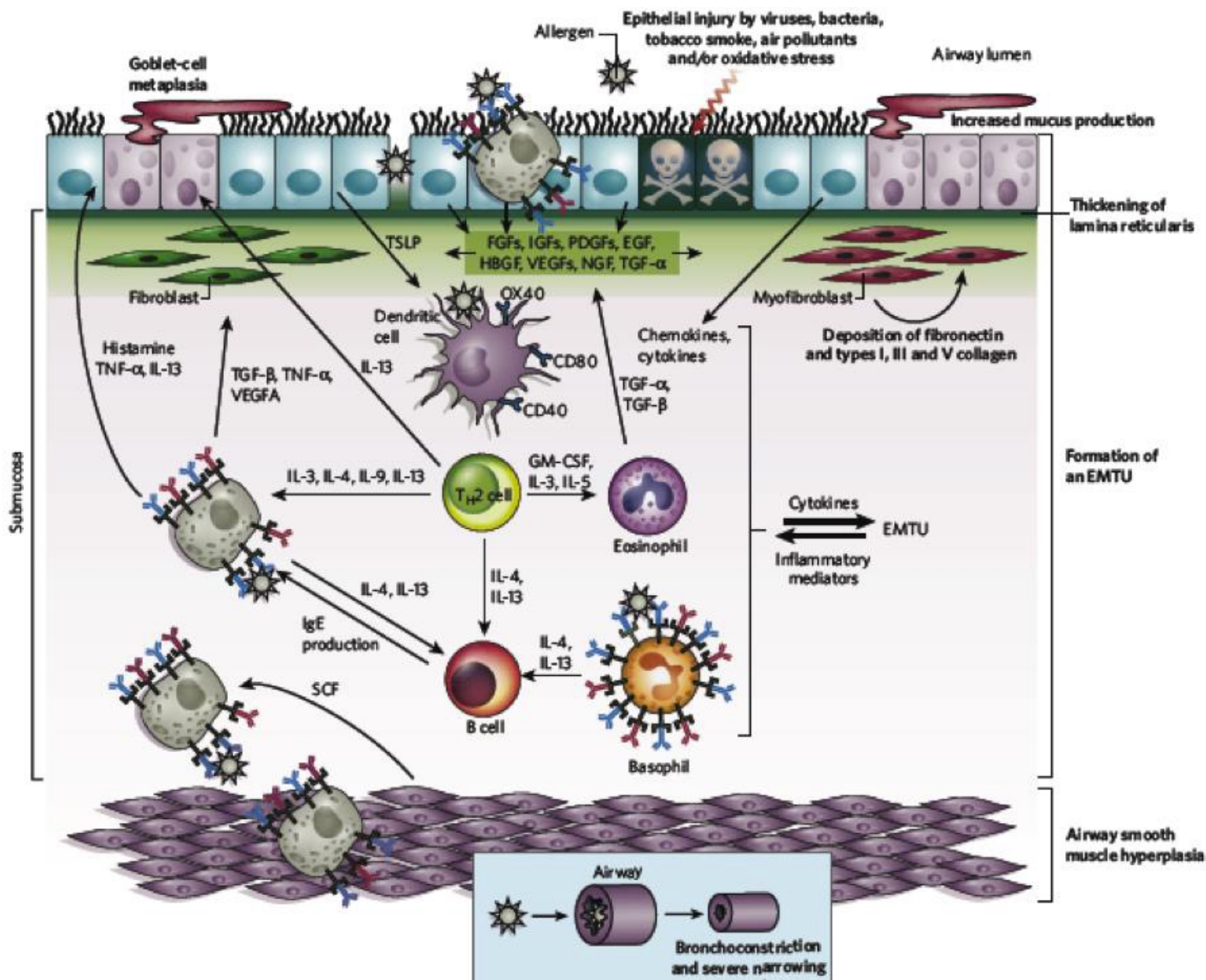
Nell'asma ricco di eosinofili sono stati evidenziati linfociti T residenti della memoria. Queste cellule producono elevati livelli di citochine Th2 e sono riattivate velocemente dopo la ri-esposizione all'allergene.

Le cellule della memoria sono distinte in cellule della memoria centrale (T<sub>CM</sub>), cellule della memoria effettrici (T<sub>EM</sub>) cellule della memoria residenti (T<sub>RM</sub>). Le cellule della memoria centrale ricircolano fra il sangue e i linfonodi, hanno una elevata capacità di proliferare ma ridotta capacità di produrre citochine.

Diversamente i linfociti T<sub>EM</sub> circolano fra il sangue e i tessuti e si localizzano preferenzialmente nei tessuti periferici, hanno capacità di produrre le citochine caratteristiche di ciascuna sottopopolazione (IFN- $\gamma$ , IL-4, e IL-17) e ridotta capacità proliferativa.

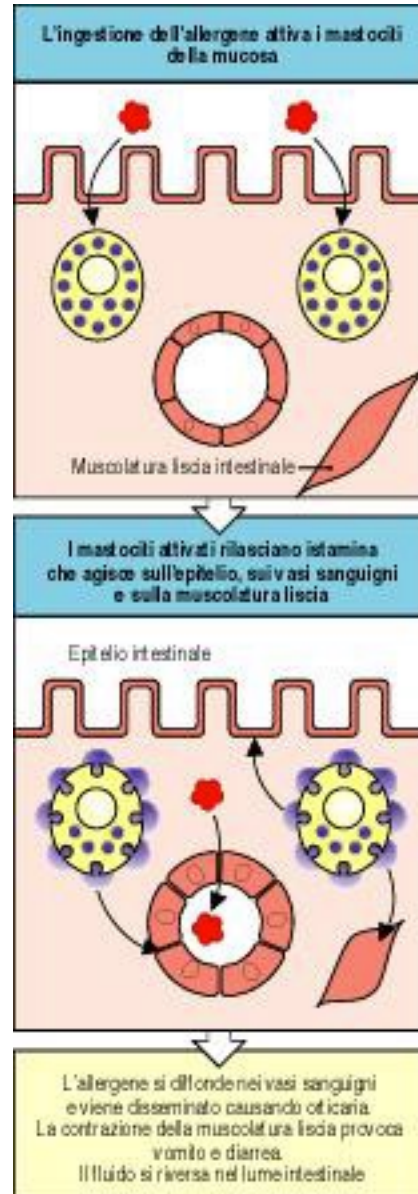
I T<sub>RM</sub> sono linfociti che risiedono nei tessuti.

## Cellule coinvolte nella risposta infiammatoria all'allergene nell'asma



Altre cellule che partecipano al processo infiammatorio nell'asma allergico includono i basofili e le cellule dendritiche.

# Le allergie alimentari



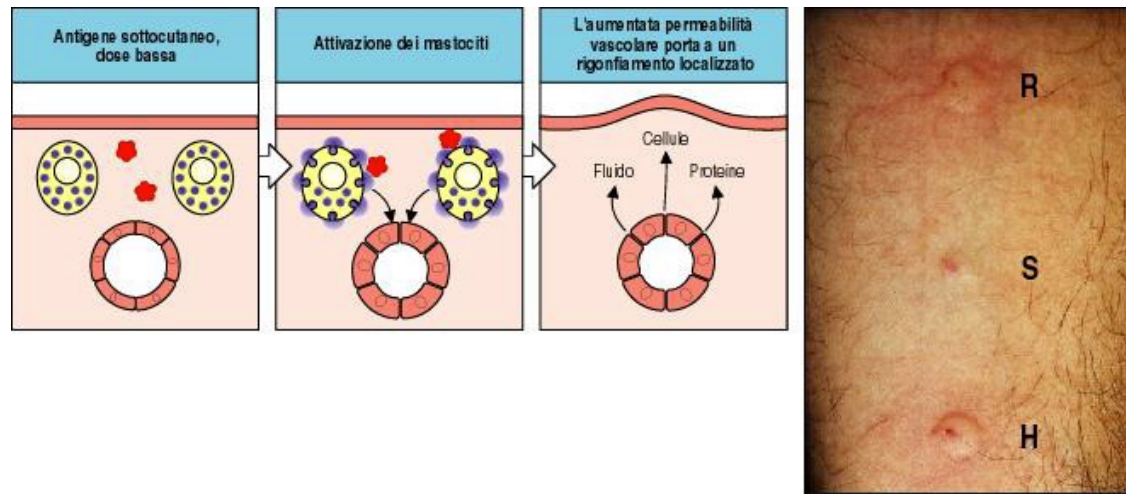
Allergie alimentari. L'ingestione di un allergene in un individuo sensibilizzato determina l'attivazione dei mastociti della mucosa gastrointestinale.

-aumento della permeabilità vasale con passaggio dei fluidi nel lume intestinale

-contrazione della muscolatura liscia dello stomaco e dell'intestino responsabile di vomito e diarrea

Le allergie alimentari si accompagnano a manifestazioni cutanee

# Allergie cutanee: orticaria

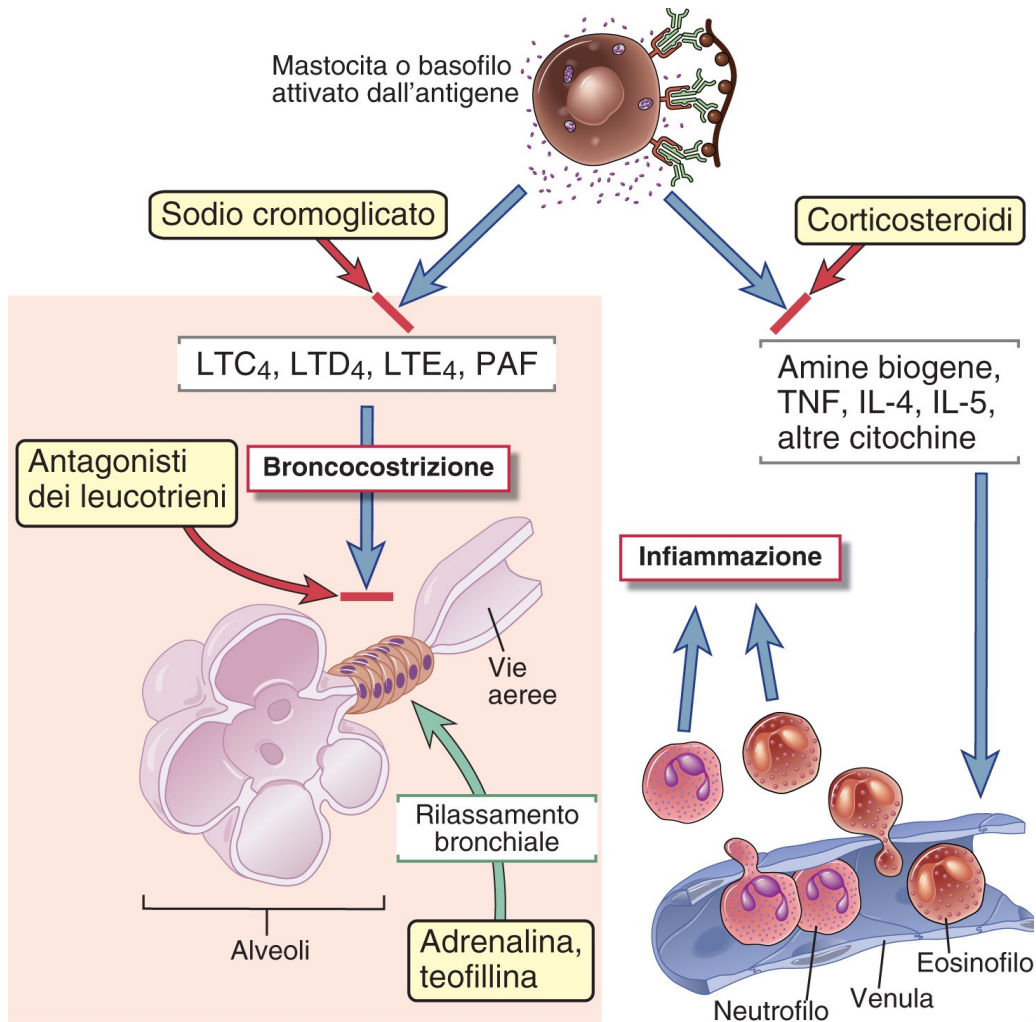


**Orticaria:** questa reazione è essenzialmente simile alla reazione ipersensibile acuta indotta dopo inoculazione intradermica di un allergene. Si può manifestare in risposta ad un contatto diretto con l'allergene o in seguito all'ingresso dell'allergene nel circolo sanguigno. La reazione è mediata dall'istamina.

**Eczema:** Questa reazione è caratterizzata da alterazione della barriera epidermica, e infiammazione. L'eczema o dermatite atopica deriva dall'azione delle citochine  $TNF-\alpha$  e  $IL-4$  probabilmente prodotte da mastociti e  $Th2$  che agiscono sull'endotelio venulare promuovendo l'infiammazione.



## Trattamento delle reazioni allergiche



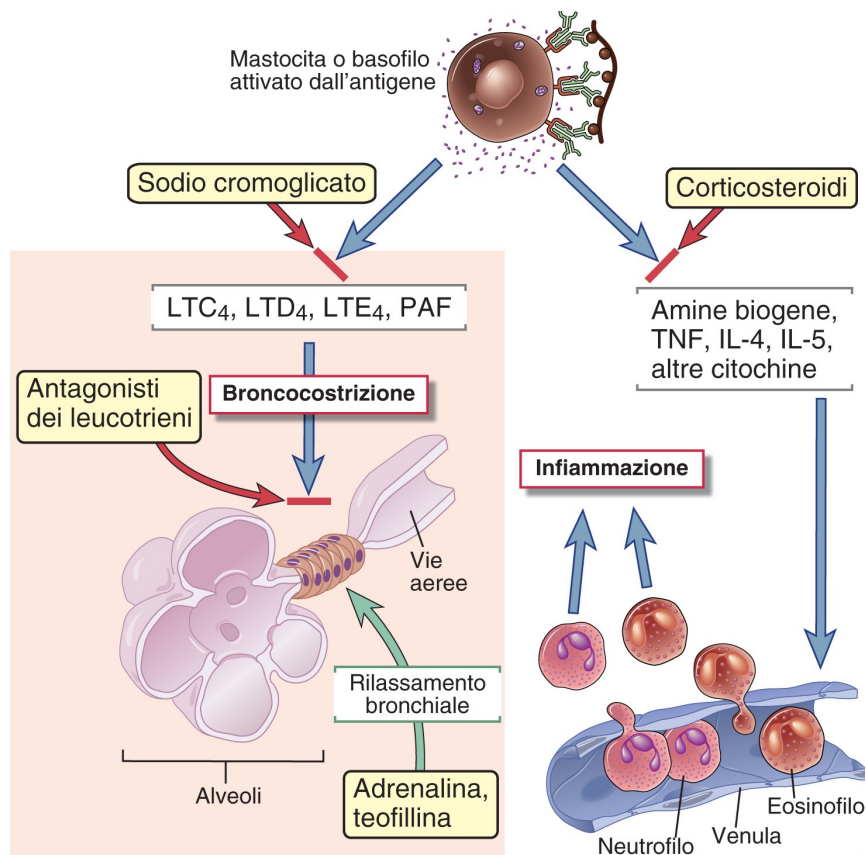
**Antistaminici:** utilizzati nelle reazioni allergiche lievi come l'orticaria o la febbre da fieno; legano i recettori dell'istamina a livello del tessuto interessato e impediscono l'azione dell'istamina.

**Cromoni** (sodio cromoglicato): sono in grado di alleviare i sintomi della rinite e dell'asma allergico, probabilmente inibiscono la degranolazione dei mastociti.

Nel trattamento dell'asma sono impiegati:

**Corticosteroidi:** hanno una azione anti-infiammatoria perché bloccano la sintesi di diverse citochine infiammatorie. Agiscono inibendo diversi fattori trascrizionali coinvolti nella espressione delle citochine.

I corticosteroidi inalati sono i farmaci maggiormente utilizzati nel trattamento dell'asma. Farmaci con pochi effetti collaterali se assunti a dosaggi ridotti.



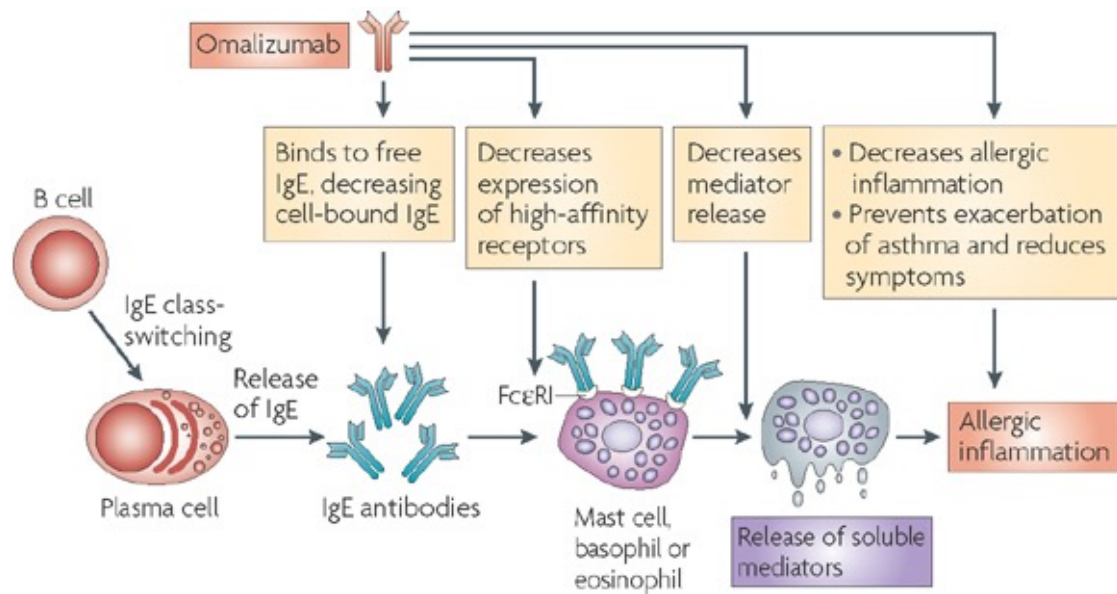
**Agonisti  $\beta_2$  adrenergici:** agiscono attivando l'adenilato ciclasi che aumenta i livelli di AMPc inibendo la contrazione delle cellule muscolari lisce.

**Antagonisti dei recettore dei leucotrieni:** agiscono bloccando il legame di questi mediatori alle cellule muscolari lisce bronchiali prevenendo il bronco spasmo.

**Adrenalina:** farmaco utilizzato nello shock anafilattico e nel broncospasmo grave agisce favorendo la broncodilatazione e la vasocostrizione periferica.

## Immunoterapia delle reazioni allergiche: Anticorpi anti-IgE

Omalizumab (Xolair; Genentech/Roche/Novartis)	Humanized IgG1	IgE	Approved	Moderate to severe persistent allergic asthma	Ligand binding and receptor antagonism, reduces release of allergic response mediators from mast cells and basophils
---	----------------	-----	----------	---	--



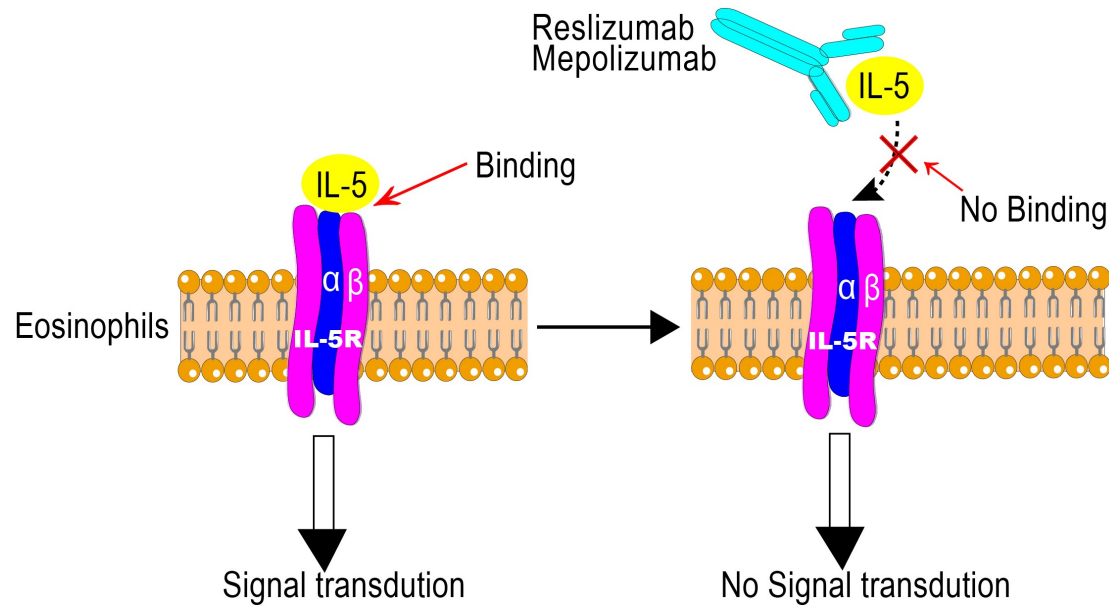
Nature Reviews | Immunology

Somministrazione sottocutanea

Un alto approccio terapeutico prevede l'utilizzo di anticorpi ricombinanti anti-IgE umanizzati in cui all'immunoglobulina umana sono sostituiti CDR1,2,3 murini. Questa terapia è risultata benefica in alcuni pazienti con asma allergico moderato o grave, con riniti allergiche e dermatite atopica. Gli anticorpi anti-IgE umanizzati agiscono:

- legando le IgE libere
- riducendo l'espressione dell'FcεRI sui mastociti.
- riducendo il rilascio di mediatori da parte dei mastociti.

## Immunoterapia delle reazioni allergiche: Anticorpi anti-IL-5

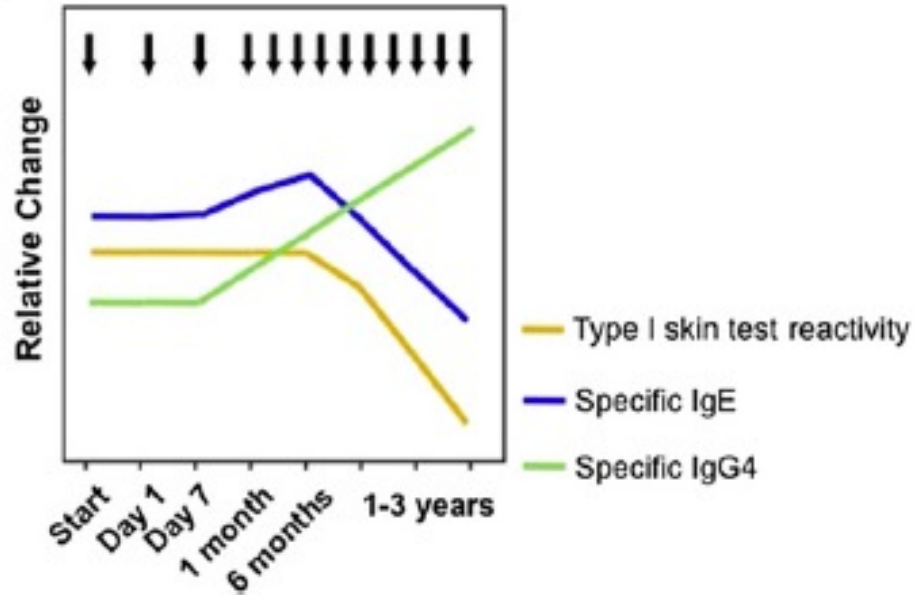


Il Mepolizumab (IgG1) e il Reslizumab (IgG4) riconoscono e bloccano l'IL-5. Questi anticorpi bloccano le riacutizzazioni e le emergenze nei casi di asma eosinofilo resistente al trattamento con i corticosteroidi

## Immunoterapia delle reazioni allergiche (AIT)

La prevenzione e il trattamento di molte malattie che sono causate dalla disregolazione della risposta immunitaria si basano su strategie atte ad indurre la tolleranza all'antigene.

**B**



Nel caso delle allergie in clinica viene usata l'immunoterapia all'allergene (AIT) che si basa sulla induzione della tolleranza ad allergeni quali pollini, acari della polvere e veleni.

Questo trattamento consiste nella somministrazione di piccole ma crescenti quantità di allergene per via sottocutanea o sublinguale.

L'AIT si utilizza nel trattamento di riniti e asma. Oltre a ridurre i sintomi delle reazioni allergiche ha l'obiettivo di modificare il corso della malattia allergica inducendo una tolleranza antigene specifica. I suoi effetti includono: la riduzione di sintomi, la riduzione nell'uso di farmaci e il miglioramento della qualità della vita.