

# 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.

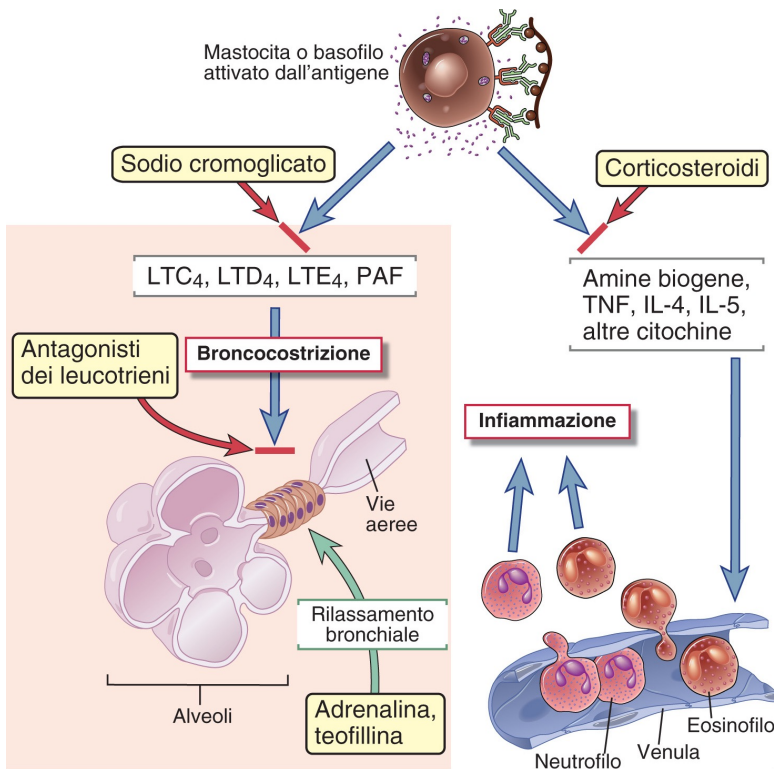
**Cromoni** (sodio cromoglicato): sono in grado di alleviare i sintomi della rinite e dell'asma allergico, probabilmente inibiscono la degranolazione dei mastociti.

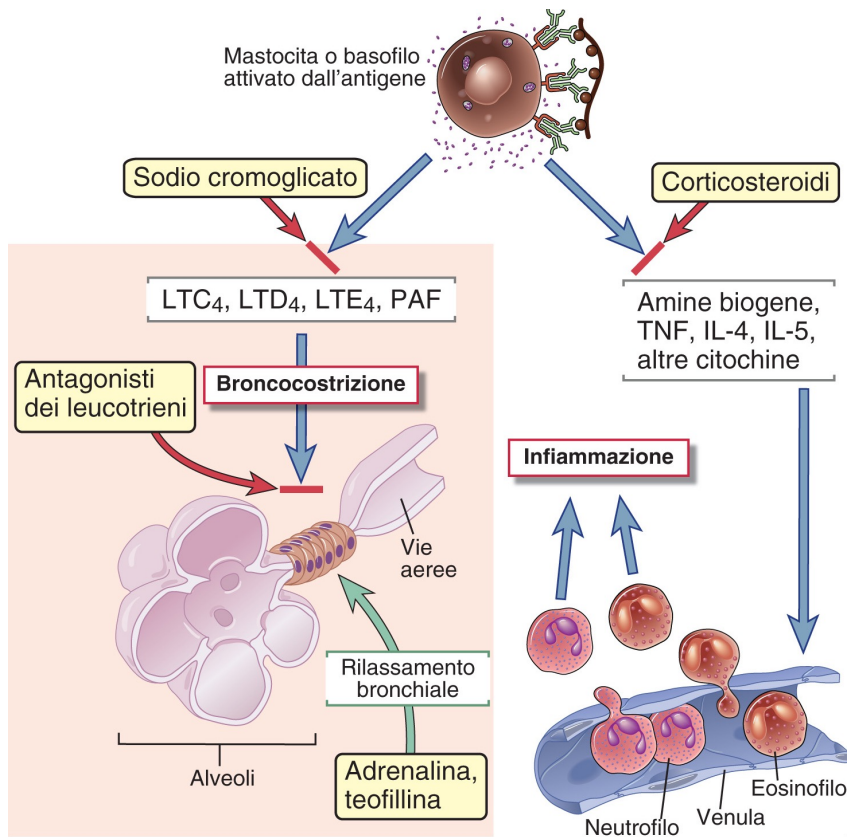
Nel trattamento dell'asma sono impiegate:

**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.





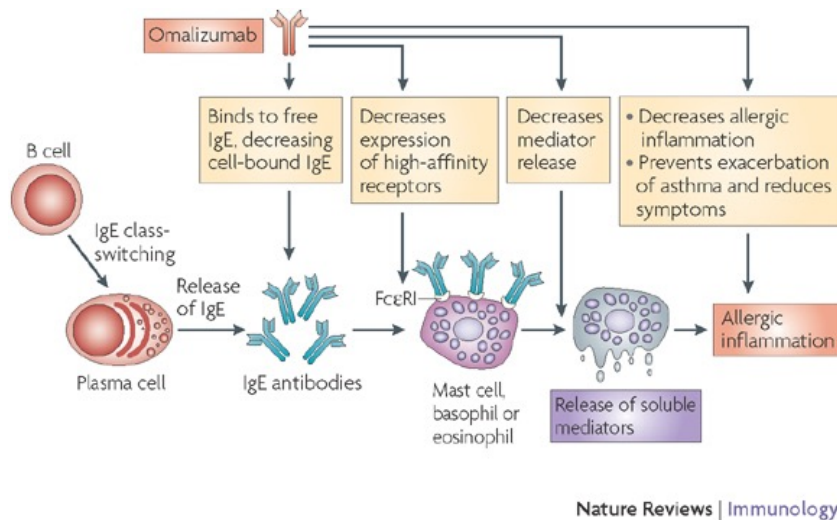
**Agonisti  $\beta_2$  adrenergici:** agiscono attivando l'adenilato ciclasi che aumenta i livelli di AMPc inibendo la contrazione delle cellule muscolari lisce.

**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
---	----------------	-----	----------	---	--



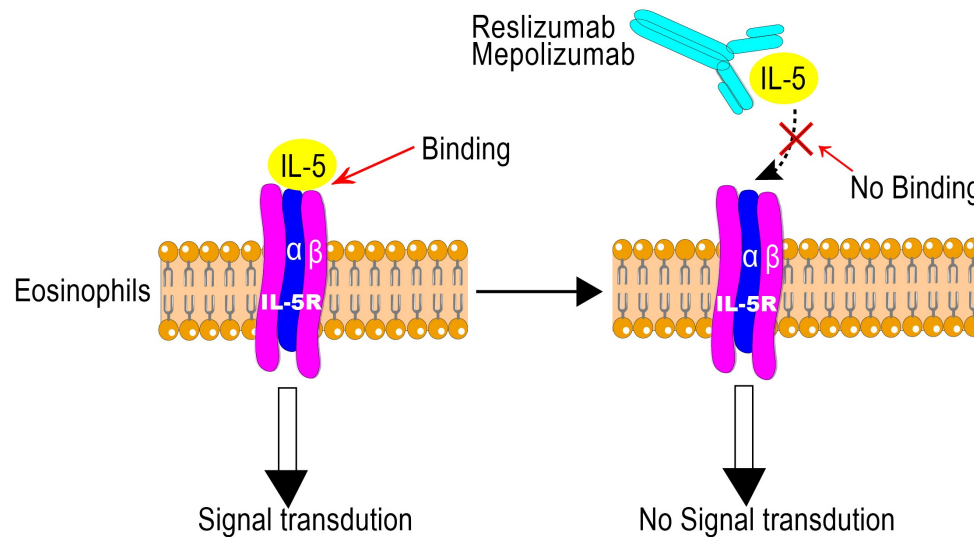
Somministrazione sottocutanea

Omalizumab è stato approvato nel 2003 nei casi di asma allergico persistente da moderato a grave.

Un altro 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.

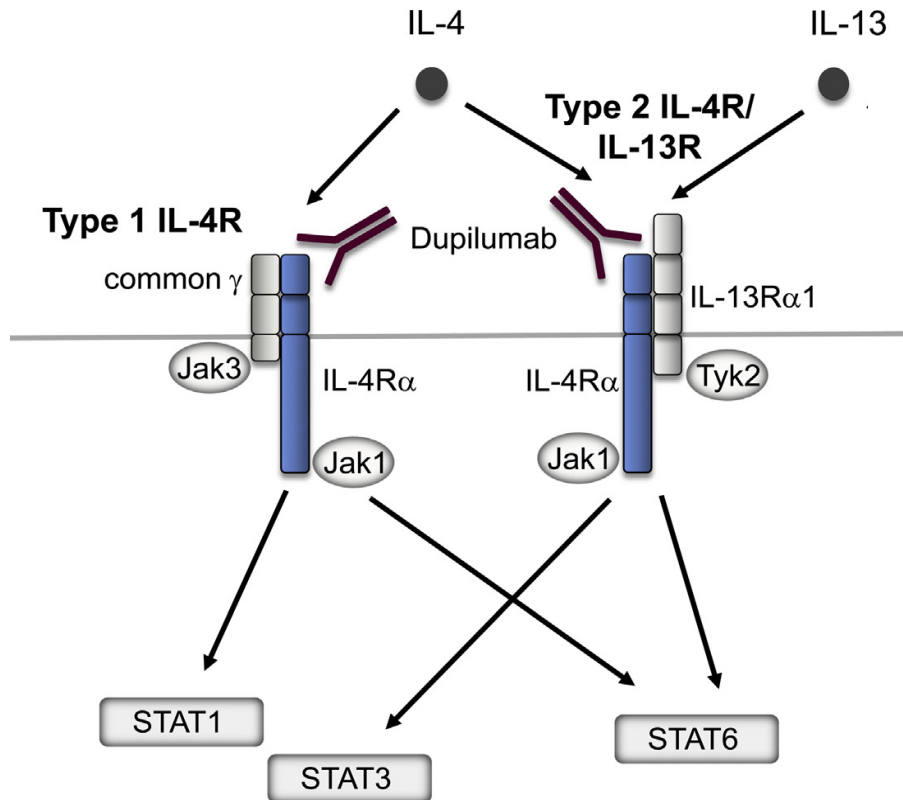
# Immunoterapia delle reazioni allergiche: Anticorpi anti-IL-5



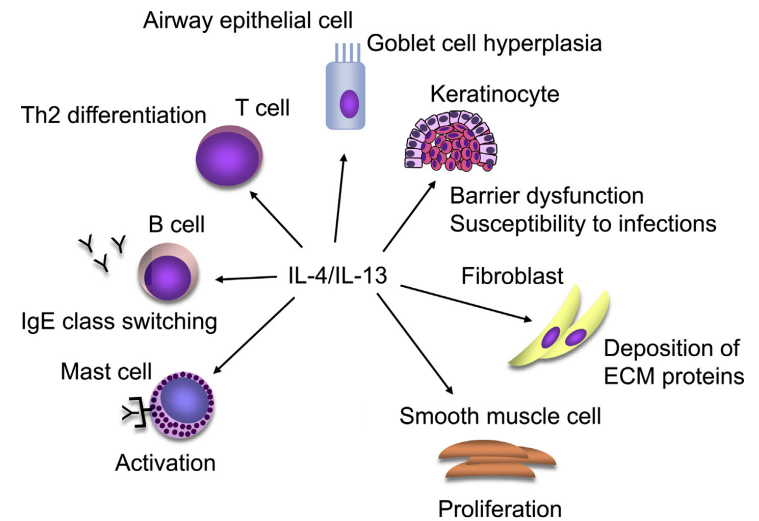
Il Mepolizumab (IgG1) e il Reslizumab (IgG4) riconoscono e bloccano l'IL-5. Questi anticorpi bloccano le riacutizzazioni e le emergenze nei casi di asma eosinofilo resistente al trattamento con i corticosteroidi. Il mepolizumab è stato approvato nel 2015.

# Immunoterapia delle reazioni allergiche: Anticorpi anti-IL-4 e IL-13

## Il Dupilumab



## Azione dell'IL-4 e IL-13



Il Dupilumab è un anticorpo monoclonale umano di isotipo IgG4 che riconosce l'IL-4R $\alpha$  e che blocca la segnalazione indotta dall'IL-4 e dall'IL-13.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/66599/2023  
EMA/H/C/004390

## Dupixent (*dupilumab*)

Sintesi di Dupixent e perché è autorizzato nell'Unione europea (UE)

### **Cos'è Dupixent e per cosa si usa?**

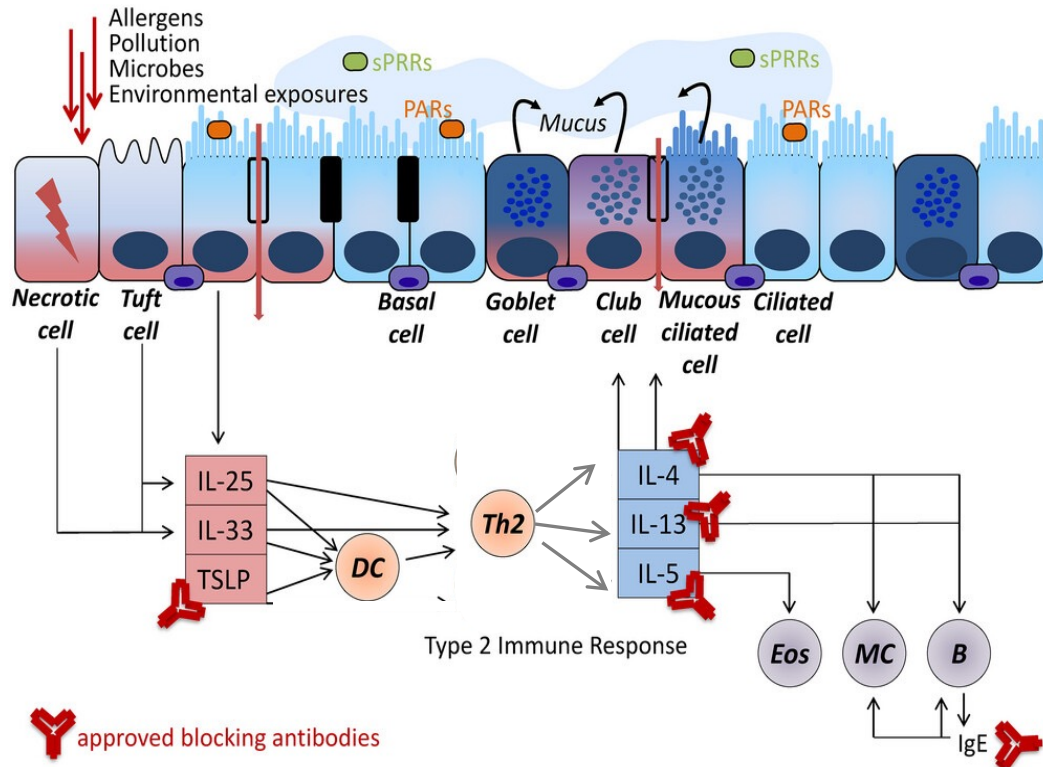
Dupixent è un medicinale usato per trattare:

- dermatite atopica da moderata a severa (nota anche come eczema atopico, in cui la pelle è pruriginosa, rossa e secca) nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni quando i trattamenti applicati sulla pelle non sono sufficienti o appropriati. Il medicinale può essere somministrato anche a pazienti di età compresa tra sei mesi e 12 anni se la loro affezione è grave;
- asma grave in pazienti di età pari o superiore a sei anni il cui asma non è adeguatamente controllato da una terapia combinata appropriata (corticosteroidi somministrati per inalazione assieme a un altro medicinale usato per la prevenzione dell'asma). Dupixent è aggiunto al trattamento di mantenimento ed è destinato unicamente ai pazienti con un tipo di infiammazione delle vie aeree denominata "infiammazione di tipo 2";
- infiammazione del naso e dei seni nasali associata a escrescenze (polipi) che ostruiscono le vie aeree nel naso (rinosinusite cronica con poliposi nasale). È usato negli adulti in aggiunta al trattamento locale con corticosteroidi qualora altri trattamenti non siano stati sufficientemente efficaci;

Il dupilumab è disponibile sottoforma di penne o siringhe pre-riempite con una soluzione iniettabile sottopelle generalmente nella coscia o nella pancia.

# Bersagli delle risposte di tipo 2 approvati nella terapia con gli anticorpi

Epithelial-immune cell interactions in allergic diseases



L'anticorpo monoclonale anti-TSLP (tezepelumab) ha dimostrato efficacia in studi clinici per il trattamento dell'asma ed è stato approvato dalla FDA e dall'EMA nel 2022.

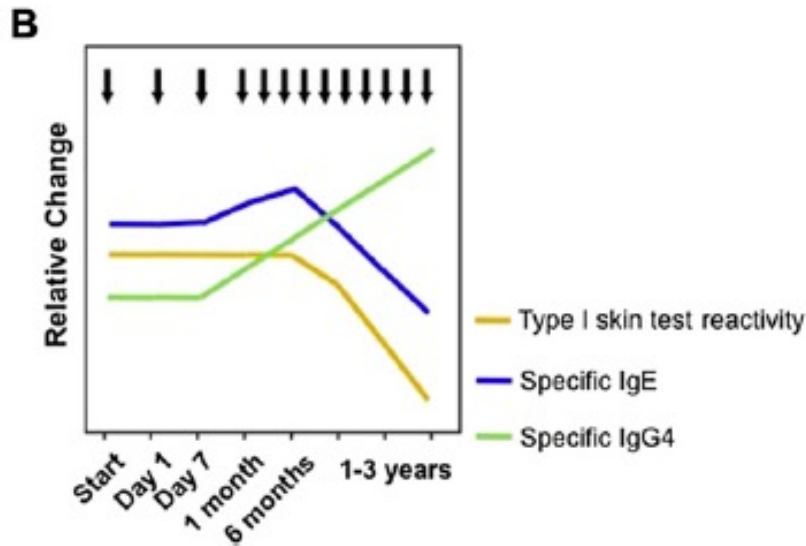
## Immunoterapia delle reazioni allergiche (AIT)

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.

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.

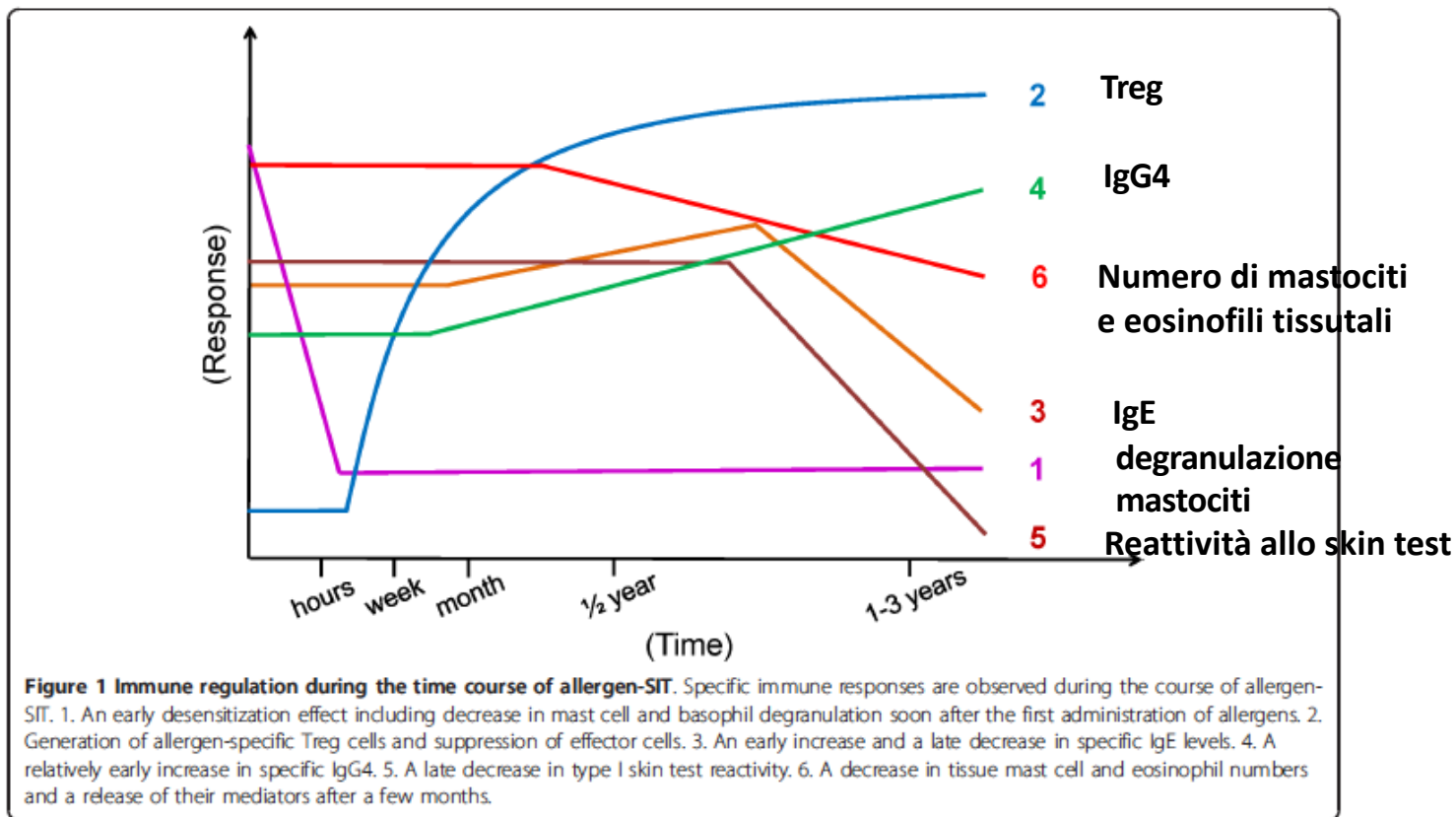
Questo trattamento consiste nella somministrazione di piccole ma crescenti quantità di allergene per via sottocutanea o sublinguale.

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.

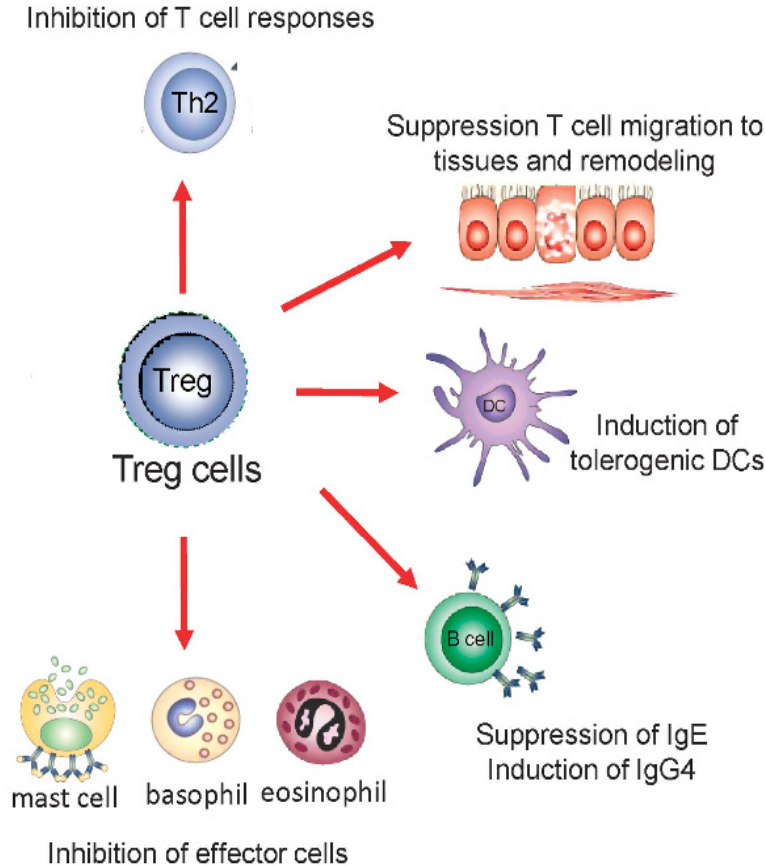




# Risposta immunitaria durante l'immunoterapia allergene specifica



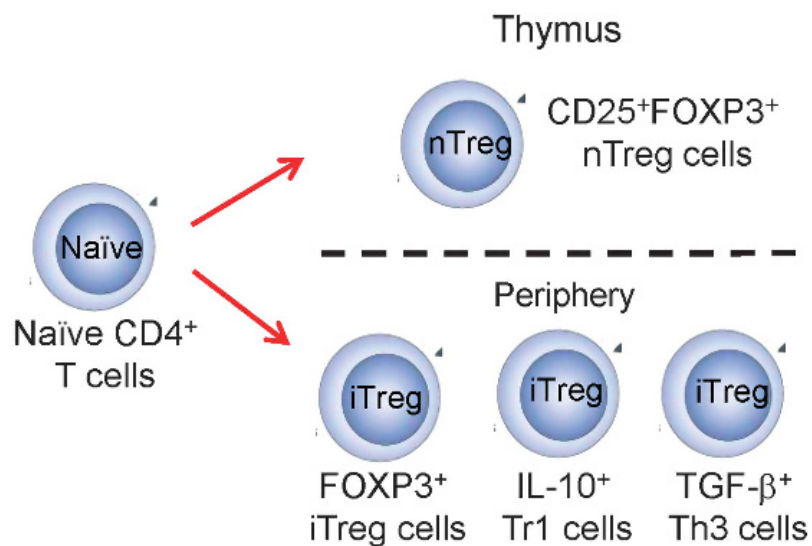
# Meccanismi alla base della soppressione dell'infiammazione allergica nell'AIT



Studi nel modello animale hanno dimostrato che i linfociti T regolatori svolgono un ruolo essenziale nella induzione e nel mantenimento della tolleranza all'allergene. Dopo qualche settimana dall'inizio della immunoterapia si osserva una induzione preferenziale di linfociti T regolatori.

I Treg sono una sottopopolazione suppressiva di linfociti T che in condizioni normali mantengono la tolleranza verso gli autoantigeni prevenendo la reattività verso il proprio organismo.

# Ruolo delle Treg nell'AIT



Le cellule regolatorie possono originare direttamente dal timo e prendono il nome di natural Treg T CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> o possono essere indotte in periferia in condizioni tollerigeniche (assenza di una forte attivazione dell'immunità innata).

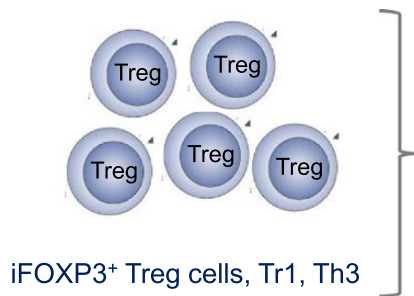
FOXP3 è il principale fattore di trascrizione responsabile della generazione delle Treg.

Esistono anche popolazioni di cellule T regolatorie che non esprimono FOXP3 e che includono:

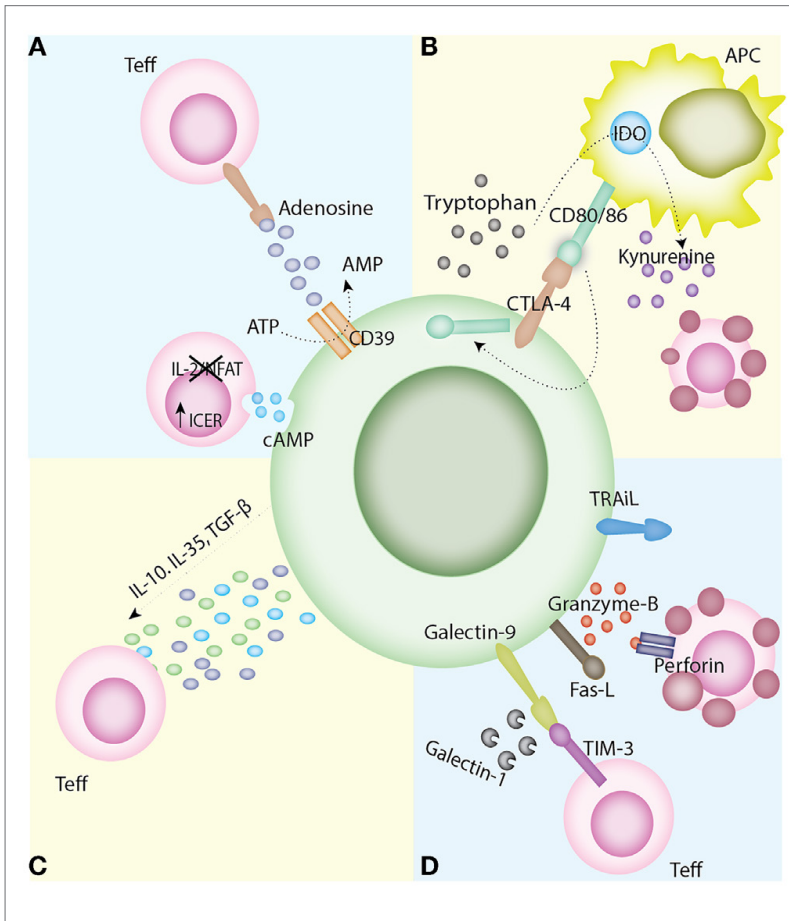
**cellule Tr1** , popolazione di cellule T attivate nella periferia dopo stimolazione da parte dell'antigene in presenza di IL-10 esprimenti LAG-3 e CD49b, FOXP3<sup>-</sup> producono elevati livelli di IL-10.

**Th3** che differenziano sempre in periferia e mediano la soppressione mediante la secrezione di TGF-β;

# Meccanismi di soppressione della risposta immune da parte delle Treg

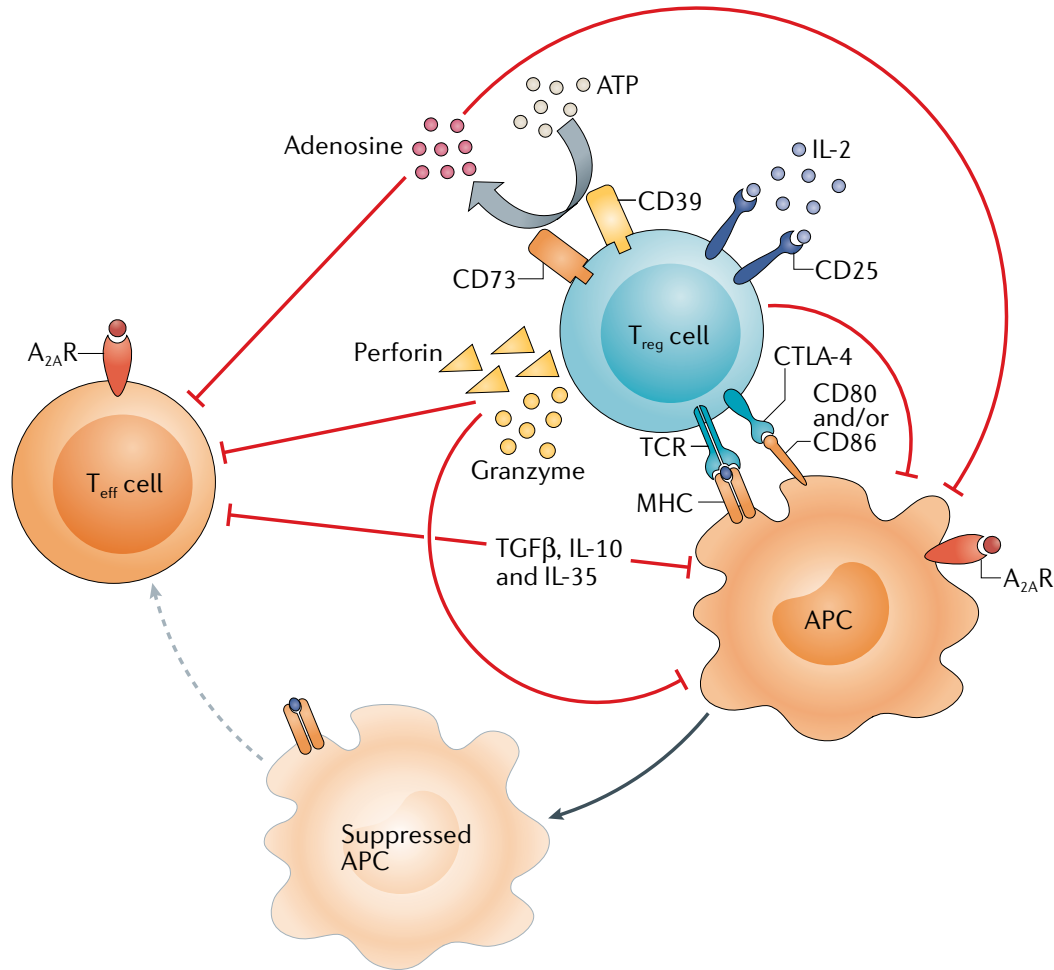


- Inhibitory cytokines
  - IL10
  - TGF- $\beta$
  - IL-35
- Cytolysis
  - Granzyme B/A
  - CD25
- Metabolic disruption
  - cAMP
  - Adenosine
  - CD39/CD73
  - CTLA-4/LAG-3
- Targeting DCs
  - PD1
  - HR2

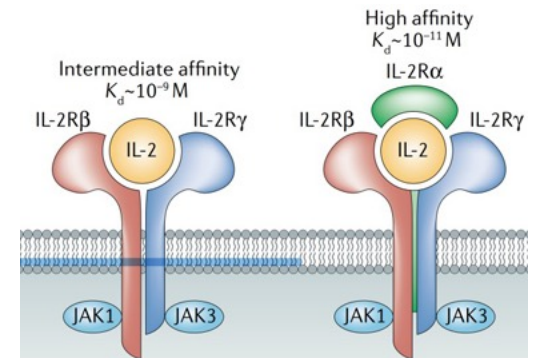


- Le T reg producono citochine inibitorie (IL-10, TGF- $\beta$ , IL-35) per i linfociti T e le cellule dendritiche.
- Le Treg rilasciano elevati livelli di ATP che è convertito dal CD39 e CD71 ad adenosina che interferisce con l'attivazione delle cellule T.
- Le Treg producono elevati livelli di cAMP che viene trasferito alle cellule T e blocca la trascrizione di IL-2
- Le Treg esprimono costitutivamente CTLA4 e modulano la maturazione e le funzioni delle APC mediante l'interazione CTLA-4 con le molecole B7
- Le Treg sono in grado di indurre apoptosi delle cellule bersaglio attraverso la secrezione di Granzyme B/A e perforine.

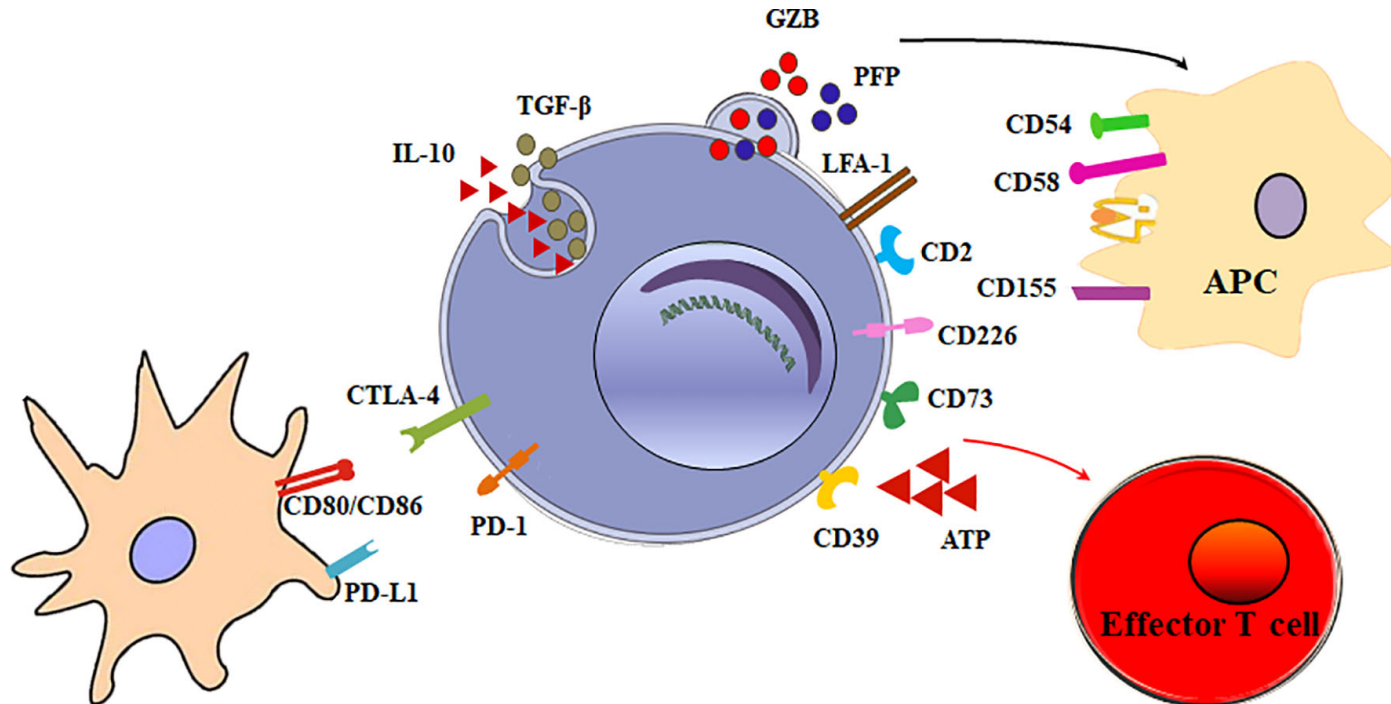
# Meccanismi di immunosoppressione mediati dalle Treg



Le Treg esprimono elevati livelli del recettore ad alta affinità dell'IL-2 (CD25). Per questo le Treg deprivano di IL-2 le altre cellule T.

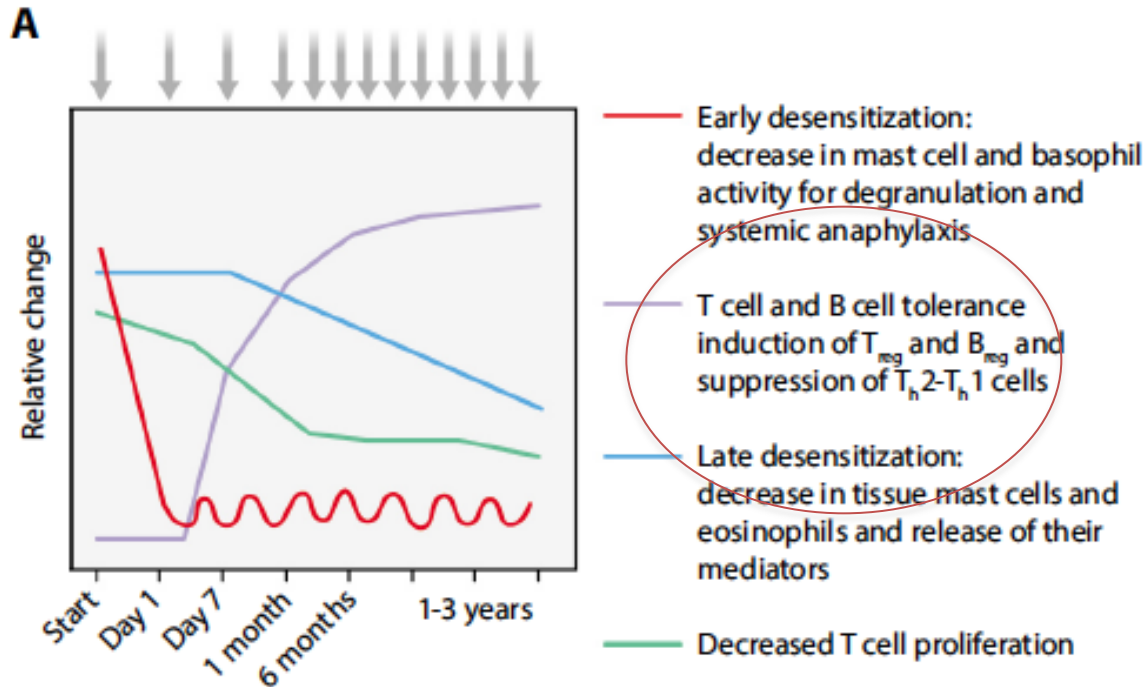


# Meccanismi di immunosoppressione delle Tr1



**FIGURE 2** | Multiple suppressive mechanisms of Tr1 cells in immune responses. The mechanisms of Tr1 cells to inhibit effector cells include: (1) Tr1 cells exert their suppressive function primarily *via* the secretion of IL-10 and TGF-β. (2) Tr1 cells contact and suppress other effector cells through inhibitory receptors, including CTLA-4 and PD-1. (3) Tr1 cells selectively kill myeloid APCs *via* secretion of Granzyme B and perforin to inhibit effector T cells. (4) CD39 and CD73 on Tr1 cells produce adenosine which increase intracellular cAMP levels and disrupts effector T cell metabolism.

## Cellule regolatorie e tolleranza agli allergeni

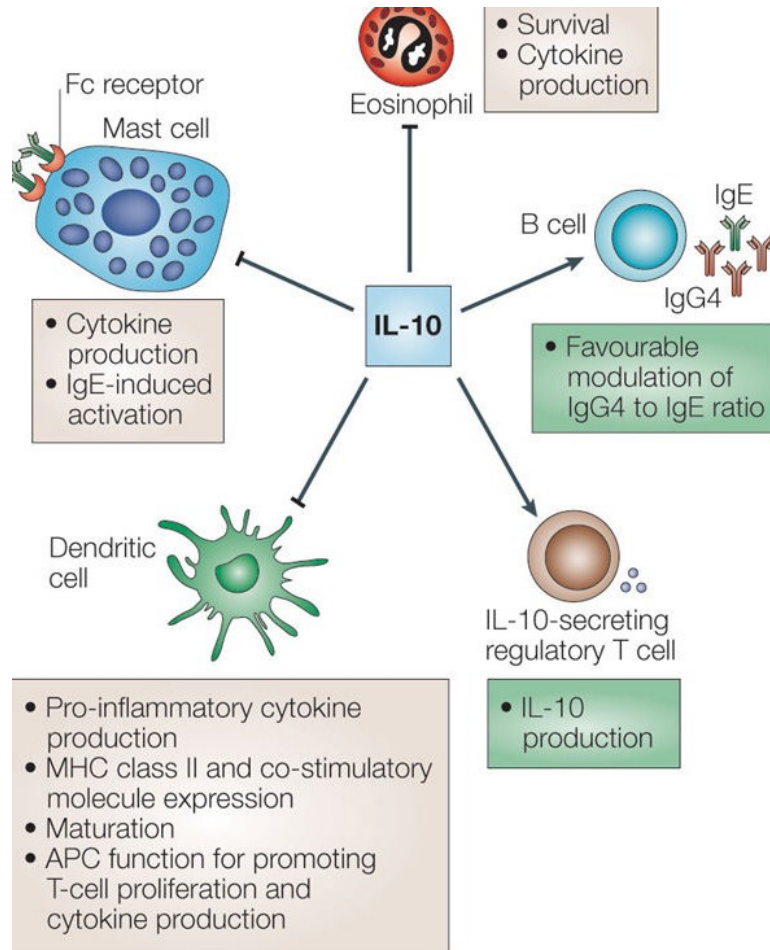


I due subset di cellule T regolatorie inducibili indotte dall'AIT sono le FOXP3+ e le Tr1.

Durante l'AIT l'analisi dei tessuti e della risposta tardiva all'allergene nella cute di individui allergici ha dimostrato un aumento di cellule Treg e un decremento di linfociti Th2 e eosinofili. Inoltre la somministrazione sottocutanea o sublinguale dell'allergene si associa ad un incremento di citochine che mediano la tolleranza (IL-10 TGF- $\beta$ ) prodotte dalle Treg.



## Ruolo dell'IL-10 nell'AIT

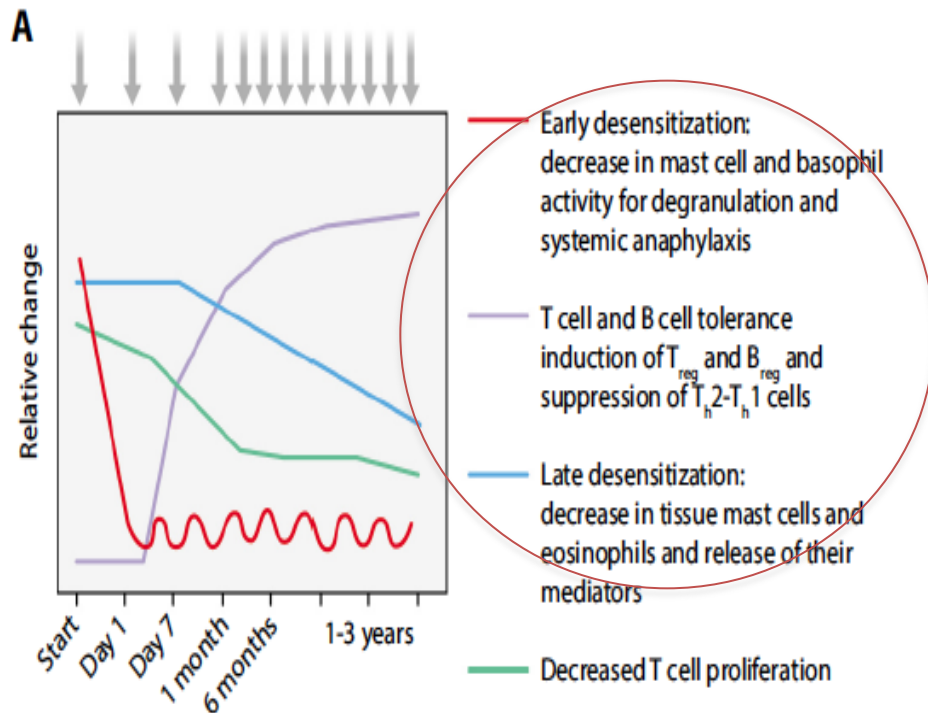


Nel corso dell'AIT le Treg producono IL-10 che downregola:

- l'espressione delle molecole MHC e costimolatorie sulle APC e inibisce la produzione di citochine proinfiammatorie.
- IL-10 riduce la produzione di Th2 e down regola l'attivazione degli eosinofili.
- L'IL-10 down regola l'espressione dell'FcεRI sui mastociti.
- L'IL-10 favorisce la produzione di IgG4.



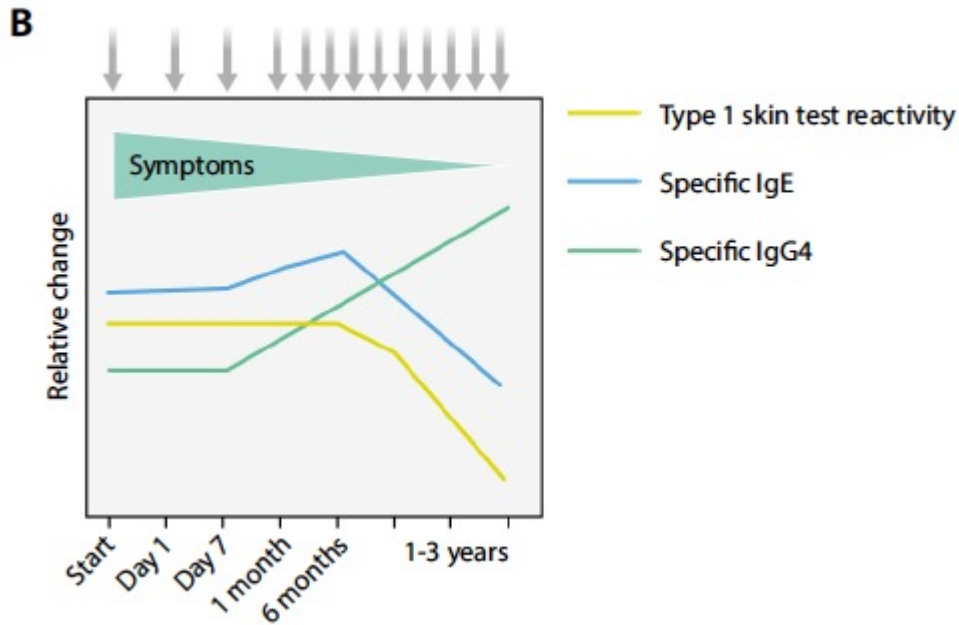
# Modificazioni della risposta anticorpale durante l'AIT



Oltre ad un aumento di Treg nell'AIT si osserva un aumento di una sottopopolazione di linfociti B che producono IL-10 (Breg). L'importanza delle cellule Breg nella tolleranza agli allergeni è stata dimostrata in studi sugli apicoltori. Le cellule B isolate dagli apicoltori che non sviluppano allergia alla fosfolipasi A2 (maggior allergene nel veleno delle api) producono elevati livelli di IL-10 e esprimono elevati livelli di mRNA delle IgG4. Cellule B produttrici IL-10 e IgG4 specifiche sono state evidenziate anche durante l'immunoterapia con il veleno.

Nell'uomo è stato dimostrato che le cellule B esponenti IgG4 derivano da cellule B reg inducibili e produttrici IL-10.

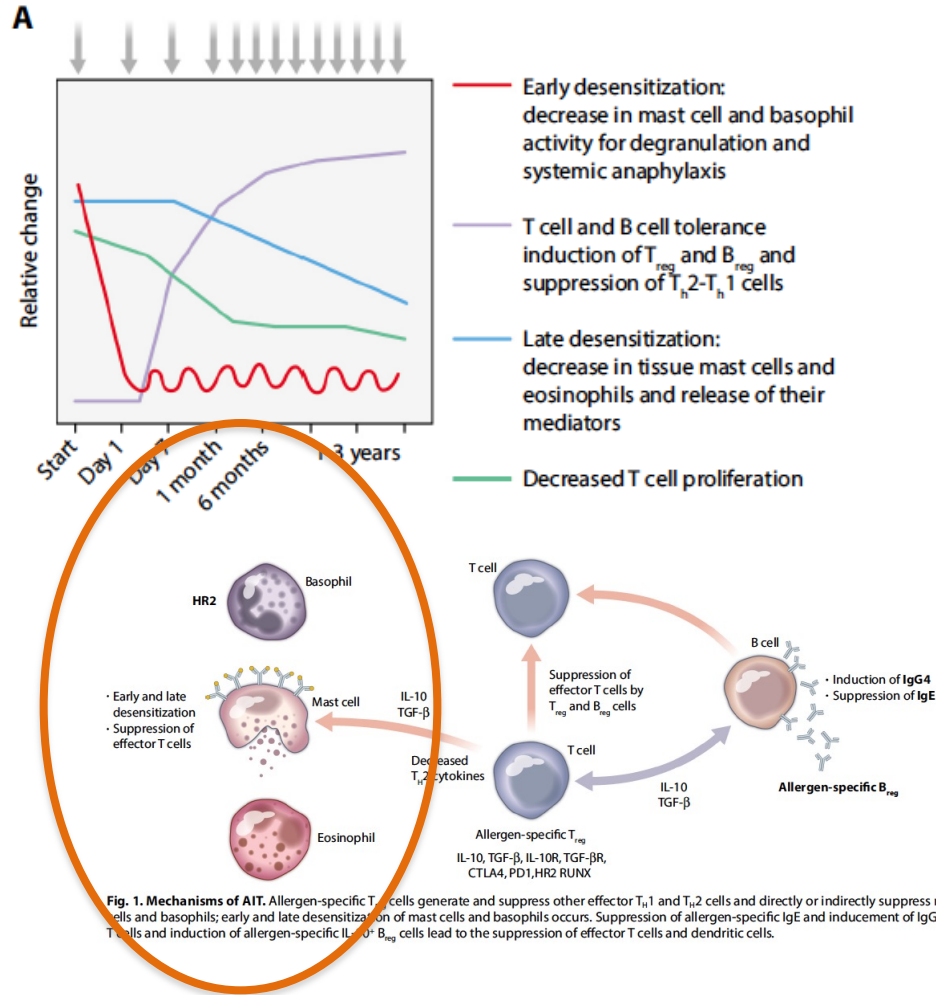
## Modulazione della risposta anticorpale durante l'AIT



Durante l'AIT si osserva un aumento transiente nei livelli di IgE specifiche per l'allergene nel siero. Successivamente a distanza di mesi o anni si osserva una graduale diminuzione delle IgE. Al contrario si sviluppano anticorpi di isotipo IgG4 sin dalle prime somministrazioni dell'allergene. Tali anticorpi possono essere specifici per lo stesso epitopo delle IgE e quindi agire da competitori. Gli anticorpi allergene specifici di isotipo IgG4 agiscono catturando l'allergene prima che esso raggiunga le IgE legate ai mastociti

Le IgG4 non sono in grado di attivare il complemento conferendo a questo isotipo un effetto anti-infiammatorio.

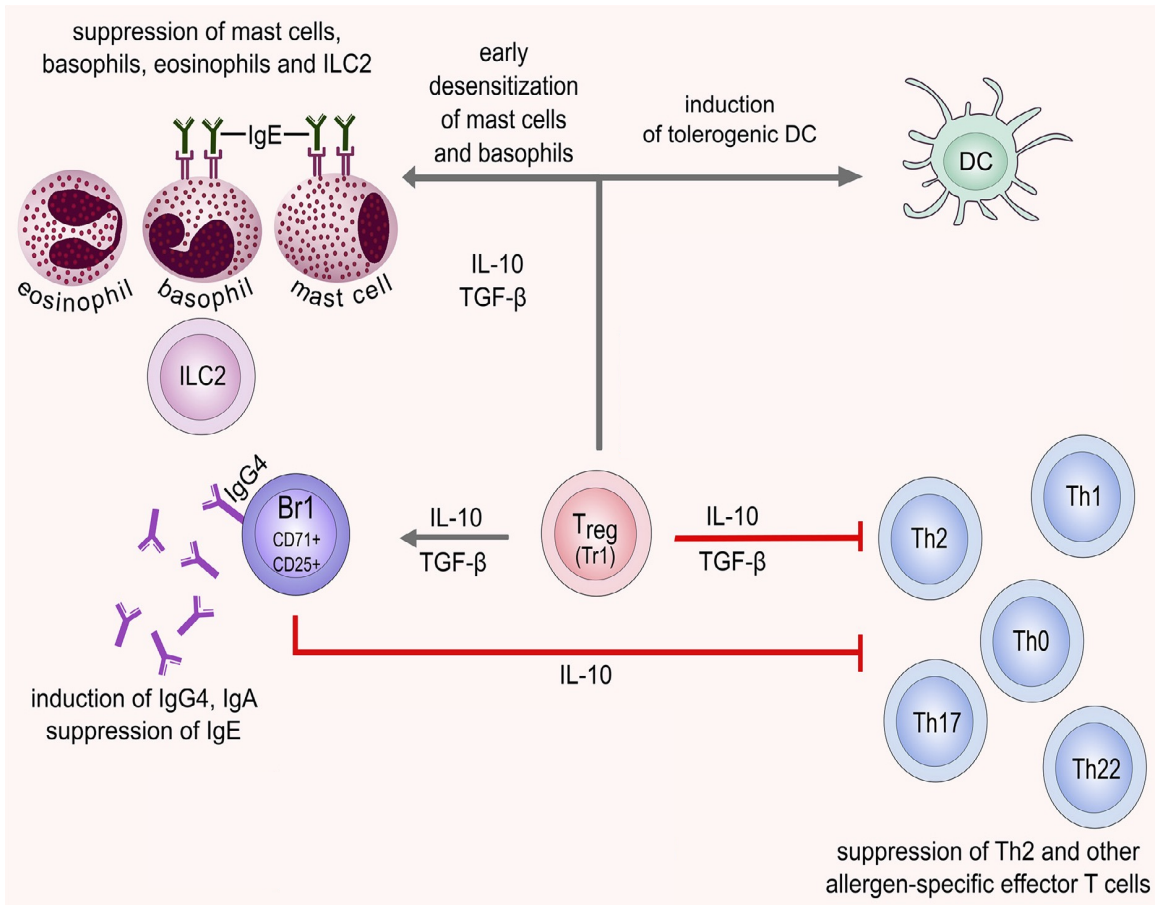
# Effetto dell'AIT sui mastociti basofili e eosinofili



**Fig. 1. Mechanisms of AIT.** Allergen-specific  $T_{reg}$  cells generate and suppress other effector  $T_H1$  and  $T_H2$  cells and directly or indirectly suppress mast cells and basophils; early and late desensitization of mast cells and basophils occurs. Suppression of allergen-specific IgE and induction of IgG4 by  $T_{reg}$  cells and induction of allergen-specific IL-10<sup>hi</sup>  $B_{reg}$  cells lead to the suppression of effector T cells and dendritic cells.

La desensibilizzazione dei mastociti e dei basofili che è caratterizzata da una diminuzione della degranulazione ha luogo sin dal primo trattamento con AIT e persiste durante tutto il trattamento.

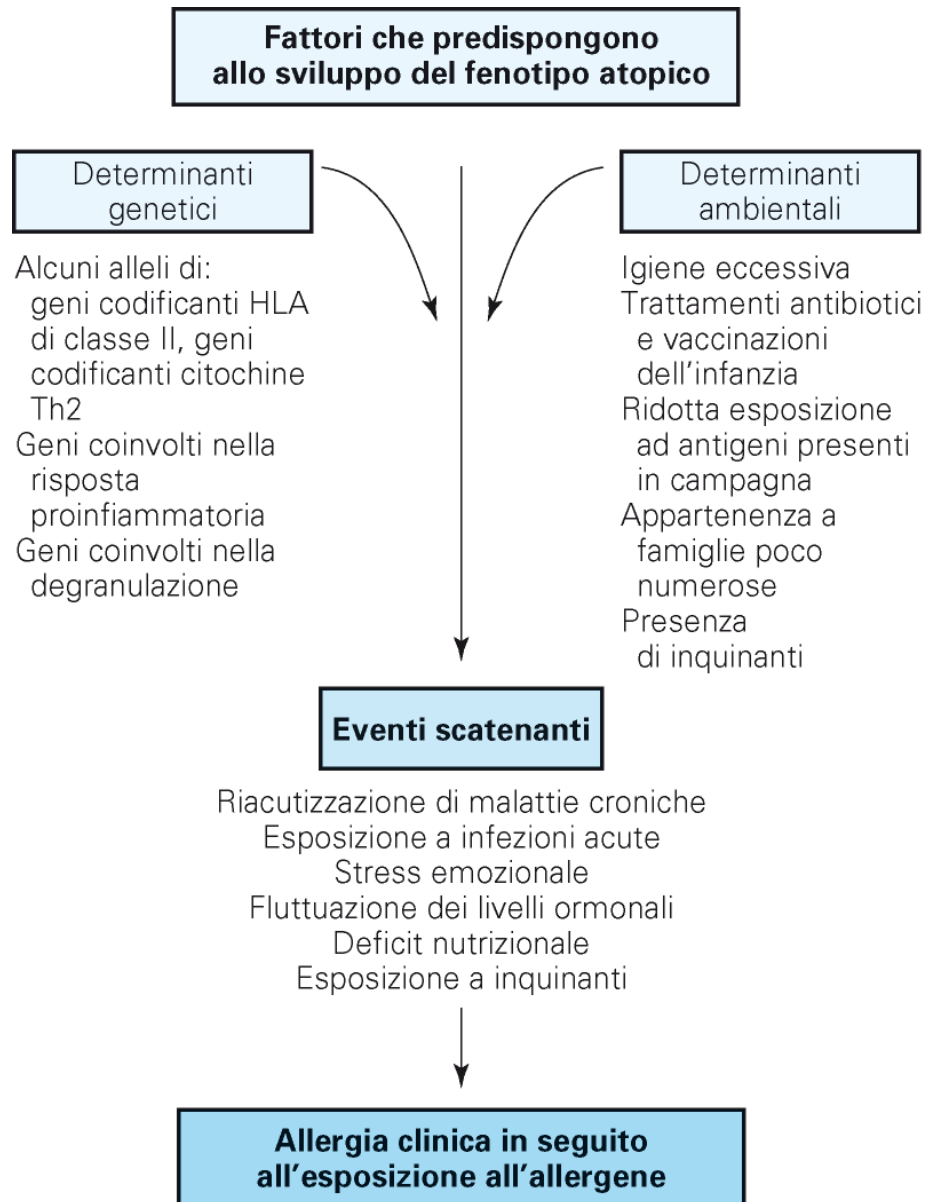
Nei basofili il blocco della attivazione indotta dall' $Fc\epsilon R$  è mediata dalla up-regolazione del recettore 2 dell'istamina HR2.



L'efficacia clinica della AIT è stata dimostrata per l'asma e la rinite allergica. L'AIT resta poco utilizzata a causa

- Lunghezza del trattamento per ottenere la remissione dei sintomi allergici.
- Assenza di risposta in alcuni individui.
- Insorgenza di rare reazioni anafilattiche

# Fattori che contribuiscono allo sviluppo delle allergie



Mentre i fattori ambientali contribuiscono allo sviluppo delle allergie, la tendenza di un individuo a sviluppare una allergia è legata alla suscettibilità genetica dell'individuo.

In una famiglia in cui entrambi i genitori soffrono di una allergia, i figli avranno una possibilità pari al 50% di sviluppare una allergia rispetto ad una probabilità del 19% di figli di famiglie prive di precedenti storie di allergia.

Alleli specifici di alcuni geni polimorfici sono stati associati allo sviluppo di atopia.

# Basi genetiche della predisposizione alle allergie

TABELLA 20.3 Esempi di geni associati ad atopìa e asma

Geni candidati o proteina codificata	Localizzazione cromosomica	Malattia associata	Ruolo putativo nella malattia
Cluster dei geni codificanti per citochine (IL-4, IL-5, IL-13), CD14, recettori $\beta_2$ -adrenergici	5q	Asma	IL-4 e IL-13 promuovono lo scambio delle IgE, mentre IL-5 promuove la crescita e l'attivazione degli eosinofili; CD14 è un componente del complesso recettoriale per l'LPS che, interagendo con il TLR4, può modulare l'equilibrio tra le risposte $T_H1$ e $T_H2$ ; i recettori $\beta_2$ -adrenergici regolano la contrazione della muscolatura liscia bronchiale
MHC di classe II	6p	Asma	Alcuni alleli possono regolare la capacità dei linfociti T di rispondere agli allergeni
Catena $\beta$ dell'Fc $\epsilon$ RI	11q	Asma	Coinvolta nell'attivazione dei mastociti
Fattore della cellula staminale, IFN- $\gamma$ , STAT6	12q	Asma	Il fattore della cellula staminale regola la crescita e la differenziazione dei mastociti; IFN- $\gamma$ contrasta le attività di IL-4; STAT6 trasduce il segnale di IL-4
Catena $\alpha$ del recettore di IL-4	16	Asma	Subunità comune ai recettori per IL-4 e IL-13
ADAM33	20p	Asma	Metalloproteinasi coinvolte nel rimodellamento delle vie aeree
DPP10	2q14	Asma	Peptidasi coinvolta nel controllo dell'attività di citochine e chemochine
PHF11	13q	Asma	Fattore trascrizionale dei geni dei linfociti $T_H1$
ORMDL3	17q	Asma	Risposta da stress del RE
IL-33, "IL-1 receptor-like 1" (recettore per IL-33)	2q	Asma	IL-33 induce la produzione di citochine di tipo 2 da parte di linfociti T, mastociti, eosinofili e ILC
Fosfodiesterasi 4D	5q	Asma	Degrada l'AMPc e regola la contrattilità delle cellule muscolari lisce dell'apparato respiratorio
Filaggrina	1q	Dermatite atopica	Componente dei cheratinociti differenziati importante per il funzionamento della barriera epiteliale

ADAM33, *Disintegrin and metalloprotease domain 33* (proteina); DPP10, *DiPeptidyl Peptidase like 10*, Fc $\epsilon$ RI, recettore Fc $\epsilon$  di tipo I; Ig, immunoglobulina; ILC (*Innate Lymphoid Cells*), cellule linfoidi innate; MHC, complesso maggiore di istocompatibilità; ORMDL3, *Orosomucoid like 3*; PHF11, *Plant Homeodomain Finger protein 11* (proteina); RE, reticolo endoplasmatico; TLR (*Toll-like Receptors*), recettori Toll-like.

Attraverso diversi approcci (clonazione posizionale, caratterizzazione di geni candidati) è stato possibile identificare numerose varianti genetiche che determinano una aumentata suscettibilità all'asma o ad altre malattie atopiche.

In questo modo è stato identificato un locus di suscettibilità all'atopia sul cromosoma 5 in prossimità del gruppo di geni che codifica per l'IL-4, l'IL-5, l'IL-13. Queste citochine sono importanti nella regolazione della produzione delle IgE e nella crescita e differenziamento degli eosinofili.

# Genome wide association studies (GWAS) on allergy and allergic sensitization

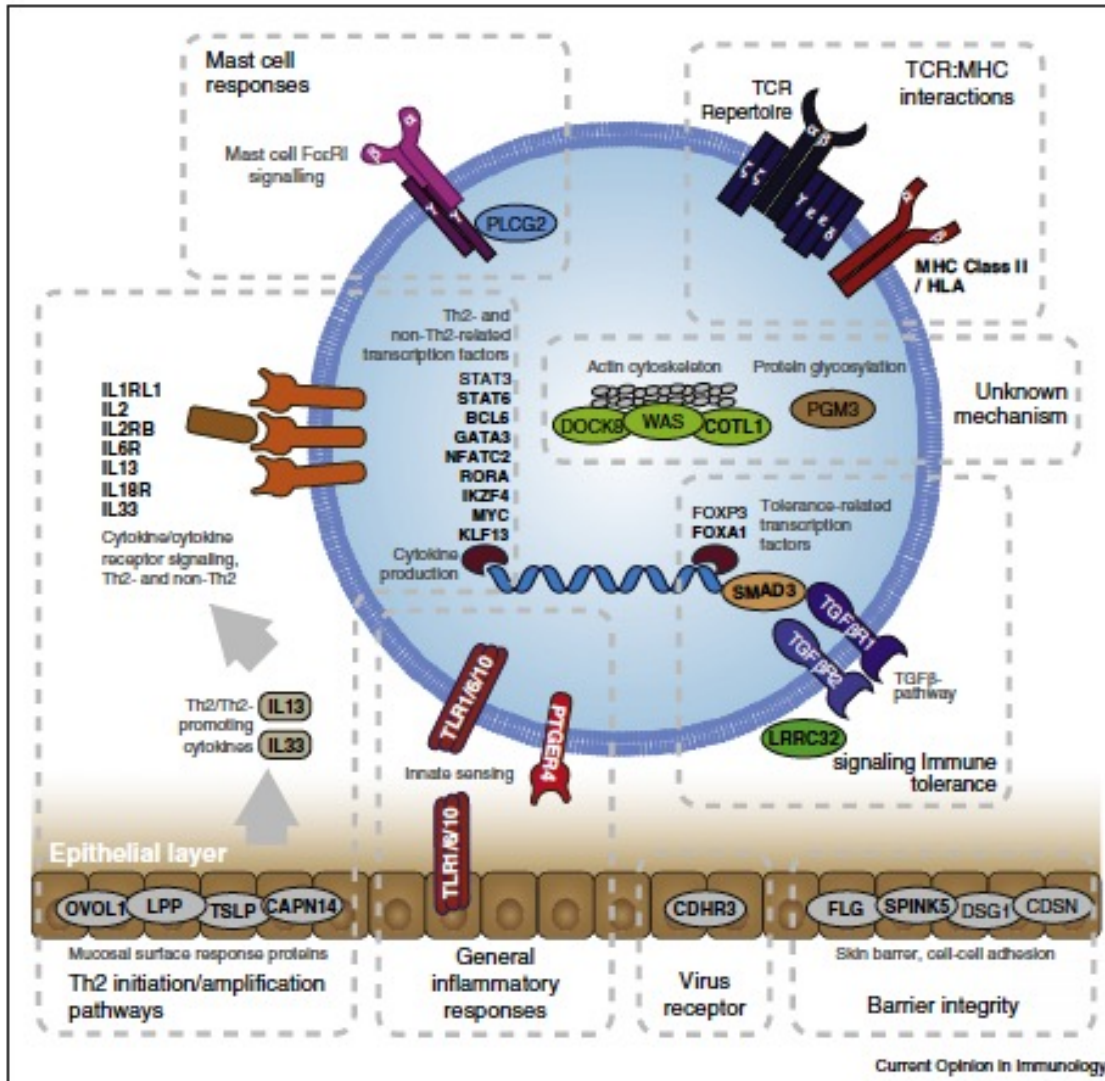
L'introduzione di tecniche che permettono di determinare centinaia di migliaia di varianti genetiche, tipicamente single nucleotide polymorphism (SNP) ha accelerato l'identificazione di loci di suscettibilità alle malattie allergiche.

Genetic loci associated with allergy and/or allergic sensitization in recent GWAS						
Locus	Nearby genes*	Allergic sensitization(1) <sup>5</sup>	Allergic symptoms(2) <sup>5</sup>	Potential function	Other traits associated with locus <sup>5</sup>	
					Asthma	Eczema Total IgE Autoimmune
2q12.1	<i>IL1RL1/IL18R1</i>	GWS	GWS	Interleukin receptors, IL33-signaling, Th2-response (IL1RL1); pleiotropic immune responses (IL18R1)	●	●
2q33.1	<i>PLCL1</i>	NS	GWS	Phospholipase, intracellular signaling		●
3q28	<i>LPP/BCL6</i>	GWS	GWS	Transcription factor, Th2-differentiation (BCL6); cell-cell adhesion (LPP)		●
4p14	<i>TLR1/6/10</i>	GWS	GWS	Pattern recognition receptor, innate immunity	●	
4q27	<i>IL2/ADAD1</i>	GWS	GWS	Interleukin, T-cell differentiation, Treg maturation		●
5p13.1	<i>PTGER4</i>	*	GWS	Prostaglandin receptor, T-cell signaling, skin immunity		●
5q22.1	<i>SLC25A46/TSLP</i>	GWS	GWS	Cytokine, Th2 immune responses	●	
6p21.32	<i>HLA-DQB1</i>	GWS	GWS	Antigen presenting protein, self tolerance	●	●
6p21.33	<i>HLA-B/MICA</i>	GWS	GWS	Antigen presenting protein, self tolerance		●
8q24.21	<i>MYC/PVT1</i>	GWS	**	Transcription factor, B-cell proliferation and differentiation		●
9p24.1	<i>RANBP6/IL33</i>	NS	GWS	Interleukin, Th2-signaling, Th2 cytokine production	●	
10p14	<i>GATA3</i>	*	GWS	Transcription factor, Th2-differentiation.		
11q13.5	<i>C11orf30/LRRC32</i>	GWS	GWS	Treg expressed, TGFβ signaling	●	●
12q13.3	<i>STAT6</i>	GWS	**	Transcription factor, Th2-differentiation, IL4-response		●
14q21.1	<i>FOXA1/TTC6</i>	NS	GWS	Transcription factor, Treg differentiation		
15q22.33	<i>SMAD3</i>	NS	GWS	Transcriptional factor, TGFβ signaling	●	●
17q12	<i>GSDMB/GSDMA/ORMDL3</i>	NS	GWS	ER Ca <sup>2+</sup> homeostasis and unfolded protein response, sphingolipid metabolism, eosinophil trafficking (ORMDL3); Modulator of mitochondrial oxidative stress (GSDMA)	●	●
20q13.2	<i>NFATC2</i>	NS	GWS	Transcription factor, activated T-cell gene transcription		

Studi GWAS che hanno investigato la sensibilizzazione all'allergene (elevati livelli di IgE specifiche per l'allergene e o prick test positivo) hanno permesso di identificare almeno 18 loci di suscettibilità.



## Potenziali pathway patogenici nelle malattie allergiche



I geni le cui variazioni sono state associate all'asma o all'atopia possono essere distinti in gruppi:

A) geni codificanti molecole associate **all'induzione** delle risposte allergiche attraverso l'attivazione dei linfociti Th2 (MHC).

B) geni per molecole che **regolano il differenziamento e le funzioni effettrici dei linfociti Th2** (GATA-3, STAT6).

C) geni che codificano per chemochine e fattori che **mantengono l'integrità degli epiteli**.



## Genetica delle malattie allergiche e della marcchia atopica

Studi genetici hanno dimostrato l'importanza dei difetti della barriera epiteliale nello sviluppo della dermatite atopica e di altre malattie allergiche.

In particolare **mutazioni in geni che codificano per importanti componenti della barriera epiteliale** (filaggrin, serin peptidasi inhibitor Kazal-type (SPINK5) e corneodesmosin) **sono state associate allo sviluppo di dermatite atopica.**

**Mutazioni della filaggrina causano l'ittiosi volgare** che è un disordine della cheratinizzazione della pelle; mutazioni di SPINK5 e CDSN causano sindromi da esfoliazione della pelle.

# Dermatite atopica

La dermatite atopica (AD) è caratterizzata da lesioni croniche della pelle, eczematose, secche e pruriginose. La dermatite atopica fa parte della triade atopica che include l'asma e la rinite allergica.

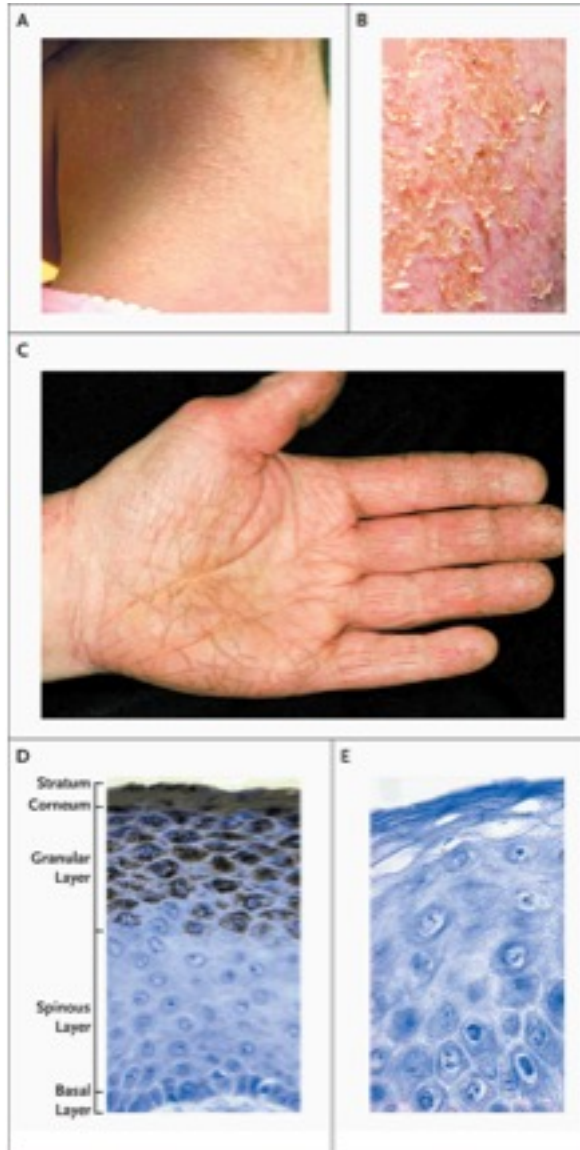
Istologicamente la AD consiste in una iperplasia (aumento del volume di tessuto o di un organo per aumento del numero delle cellule) dell'epidermide, con un infiltrato di linfociti Th2 e cellule dendritiche nel derma superficiale.

L'AD è diagnosticata in base alla morfologia tipica, alla distribuzione delle lesioni della pelle e alla presenza di elevate concentrazioni di IgE nel siero.

Le lesioni nella dermatite atopica sono caratterizzate da elevati livelli di IL-4, IL-5 e IL-13 ed i cheratinociti di queste lesioni esprimono elevati livelli di TSLP, IL33 e IL-25.



# Caratteristiche cliniche dell'ittiosi volgare

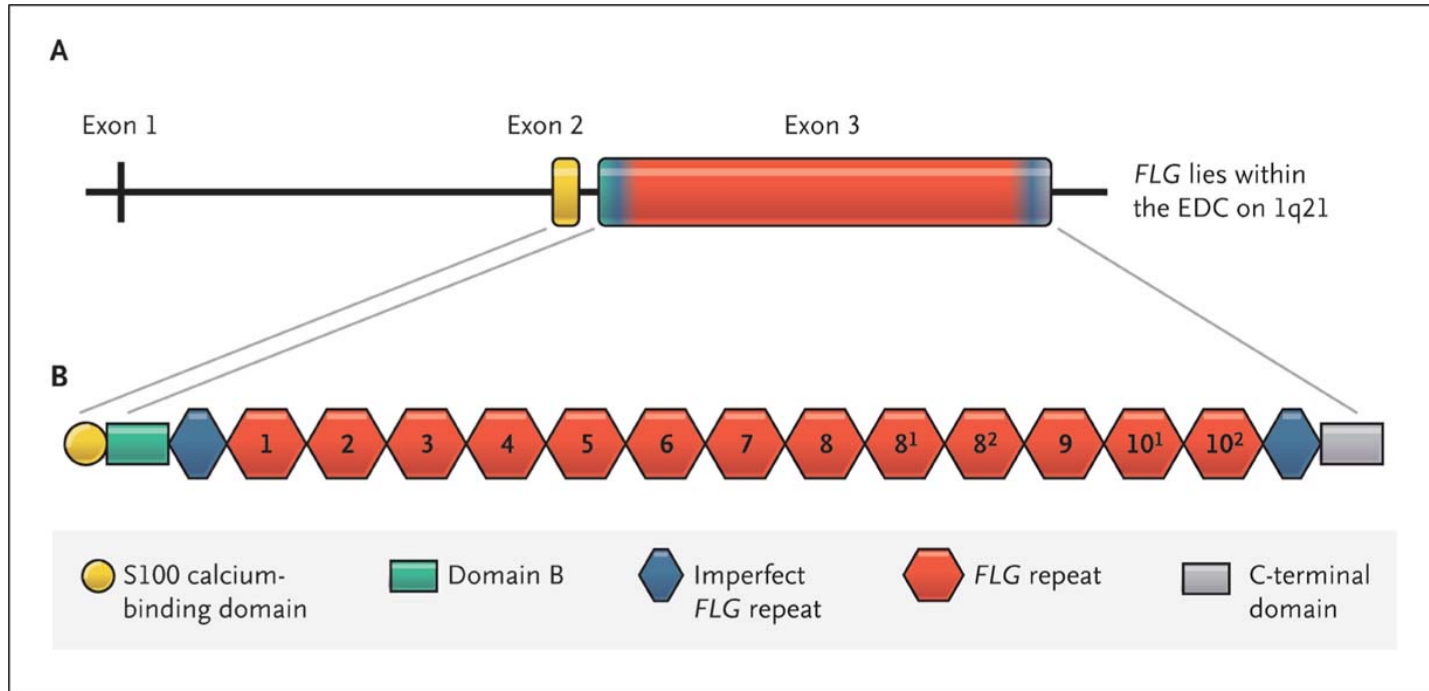


Loss of function mutations in FLG causano l'ittiosi volgare, un disturbo della pelle caratterizzato dalla presenza di squame secche sulla pelle.

Questa patologia è il più frequente disordine della cheratinizzazione con una prevalenza di 1 caso su 250 persone ed è caratterizzata dalla comparsa alla nascita di pelle secca e desquamazione.

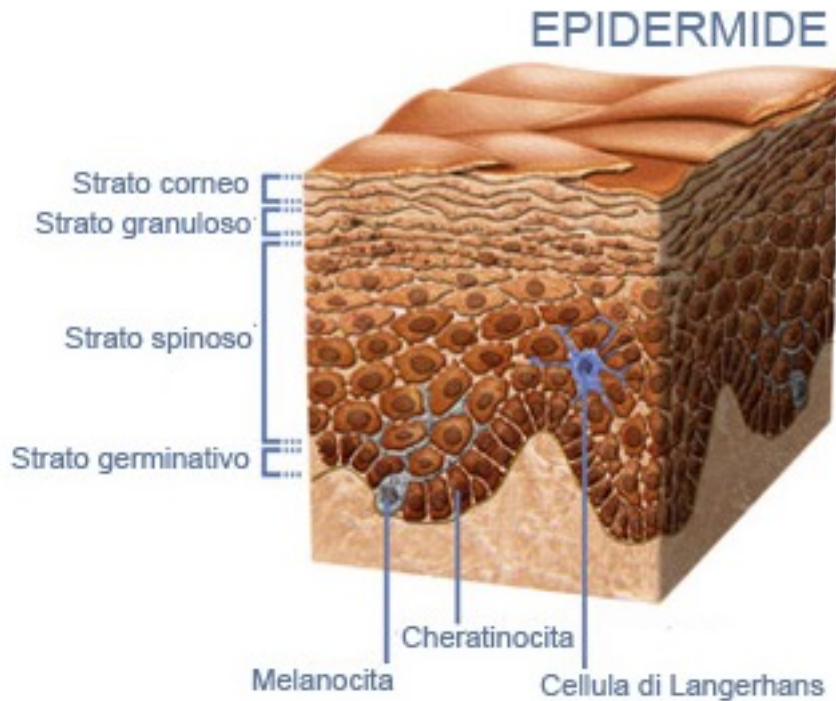
I pazienti affetti da questa malattia non presentano filaggrina nei granuli cheratoialini dei cheratinociti dello strato granuloso dell'epidermide. Le mutazioni del gene della filaggrina sono associate ad un ampio spettro di malattie allergiche.

# Organizzazione del gene e proteina filaggrin



La profilaggrina è una proteina con PM > 400 kDa costituita da una porzione NH<sub>2</sub> terminale in grado di legare il Ca<sup>2+</sup> seguita da 10, 11 o 12 filaggrin repeat che sono in grado di legare la cheratina. La profilaggrina è funzionalmente inattiva e viene tagliata in monomeri di filaggrina durante il differenziamento dei cheratinociti. Il gene codificante la filaggrina è localizzato in un gruppo di circa 60 geni coinvolti nel differenziamento dei cheratinociti e comprende 3 esoni. Il primo esone non è codificante, il secondo codifica una parte del dominio S100 mentre il terzo codifica quasi l'intera proteina.

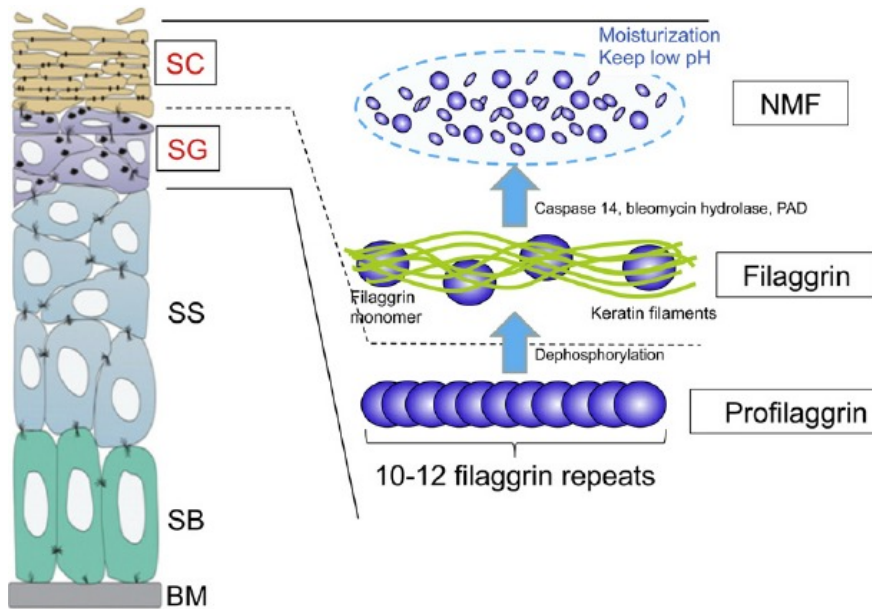
# Struttura dell'epidermide e ruolo della filaggrina



Lo strato corneo rappresenta la prima linea di difesa dell'organismo dall'ambiente esterno. Lo strato corneo rappresenta l'ultimo stadio del processo di differenziamento dei cheratinociti che dallo strato germinativo progrediscono e formano lo strato spinoso e granuloso fino a formare multistrati di corneociti ricchi in lipidi intracellulari.

La matrice dello strato corneo è costituita da proteine e lipidi organizzati in doppi-strati lamellari.

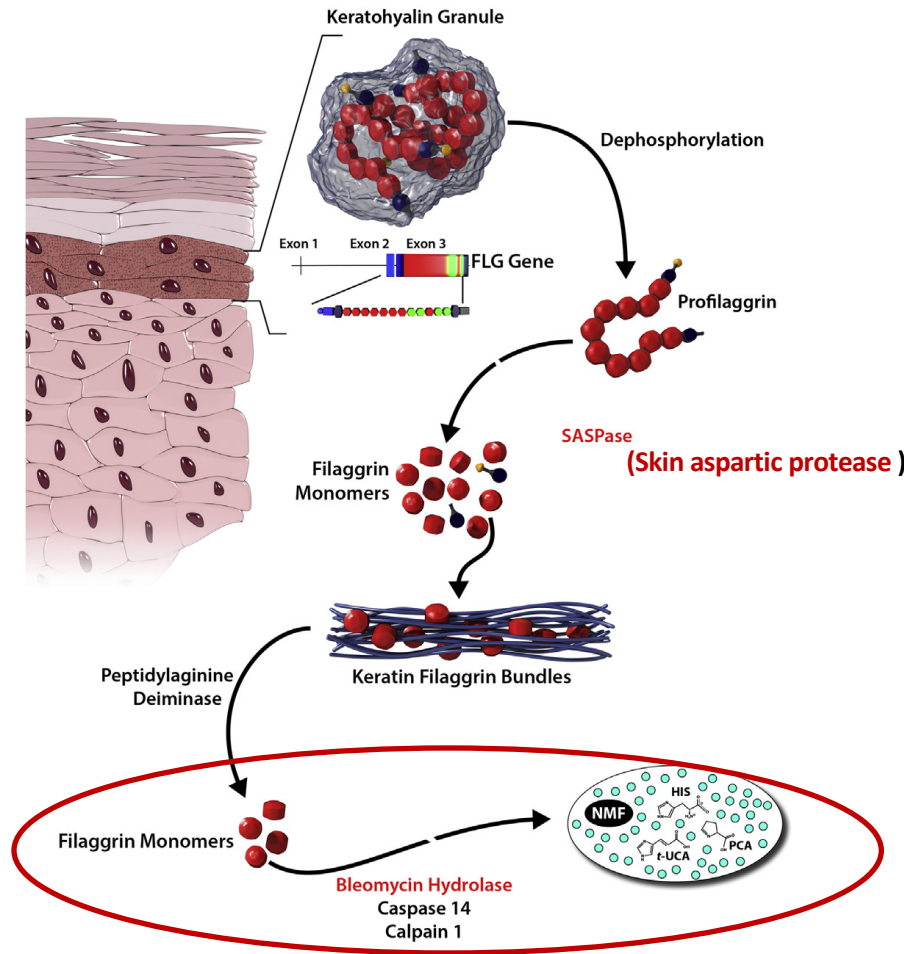
# Funzioni della filaggrina e processamento della proteina



SB: strato basale; SS: strato spinoso; SG: strato granuloso; SC: strato corneo

La profilaggrina rappresenta la maggior componente dei granuli cheratoialini delle cellule dello strato granuloso dell'epidermide. Nella zona di transizione fra lo strato granuloso e lo strato corneo le cellule dello strato granuloso daranno origine allo strato corneo che è costituito da cheratinociti anucleati, appiattiti e strettamente impilati (squame). Nella zona di transizione la profilaggrina viene trasformata, ad opera di proteasi, in monomeri di filaggrina che legano la cheratina organizzandola in fasci contribuendo alla integrità dello strato corneo e favorendo il collasso e l'appiattimento delle cellule squamose.

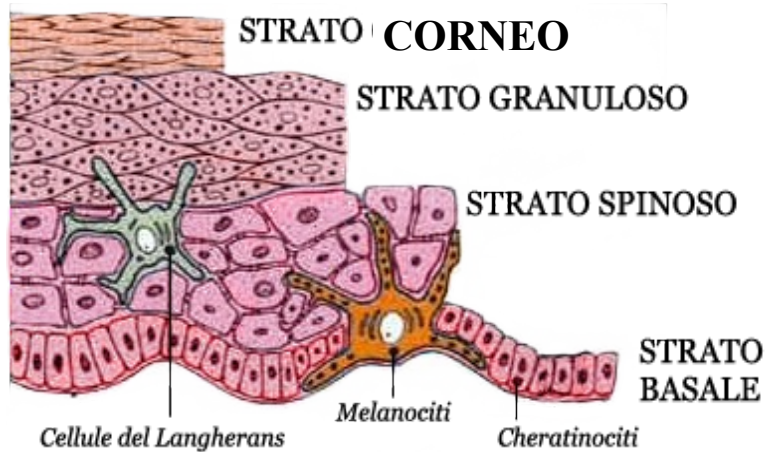
# Funzioni della filaggrina e processamento della proteina



Nello strato più esterno la filaggrina viene degradata in aminoacidi. Tali aminoacidi fanno parte dei fattori idratanti naturali/natural moisturizing factors (NMF). Tali fattori contribuiscono al mantenimento del pH acido della pelle e al suo effetto anti-microbico.



# Ruolo della profilaggrina e la filaggrina nel mantenimento della struttura e della funzione di barriera della pelle



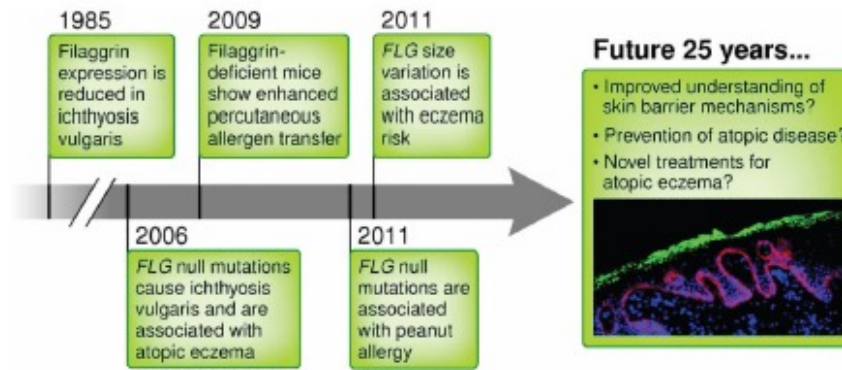
La profilaggrina, la filaggrina e gli aminoacidi che ne derivano contribuiscono alla struttura dell'epidermide e alla sue funzioni di barriera e difensive.

**Table 1** Effects of Filaggrin Deficit on the Epidermal Barrier.

	Biochemical and Structural Repercussions	Consequences
Skin surface	Increased pH Increased activity of certain proteases	Increased adhesion and proliferation of staphylococci Release of epithelial proinflammatory mediators
Corneal layer	Decreased concentration of natural moisturizing factor Decreased density of corneodesmosomes and of tight intercellular junctions Abnormal architecture of the extracellular lipid matrix	Xerosis Altered barrier function Increased exposure to allergens
Stratum granulosum-stratum corneum transition region	Altered maturation and excretion of the lamellar bodies Altered aggregation of keratin intermediate filaments	Altered barrier function Increased exposure to allergens
Stratum granulosum	Decreased number of keratohyalin granules	-



# Mutazioni nella filaggrina aumentano il rischio di sviluppare dermatite atopica



**Figure 1.**  
Historical perspective on filaggrin research  
Insert shows immunohistochemical staining of human epidermis, with filaggrin in green, basal-specific keratin 5 in red and nuclei stained blue.

• Nel 2006 identificazione di mutazioni loss of function nel gene FLG (filaggrina) in individui affetti da ittiosi volgare (IV).

• Molte delle famiglie irlandesi affette da IV mostravano una alta incidenza di malattie allergiche come dermatite atopica, febbre da fieno, asma.

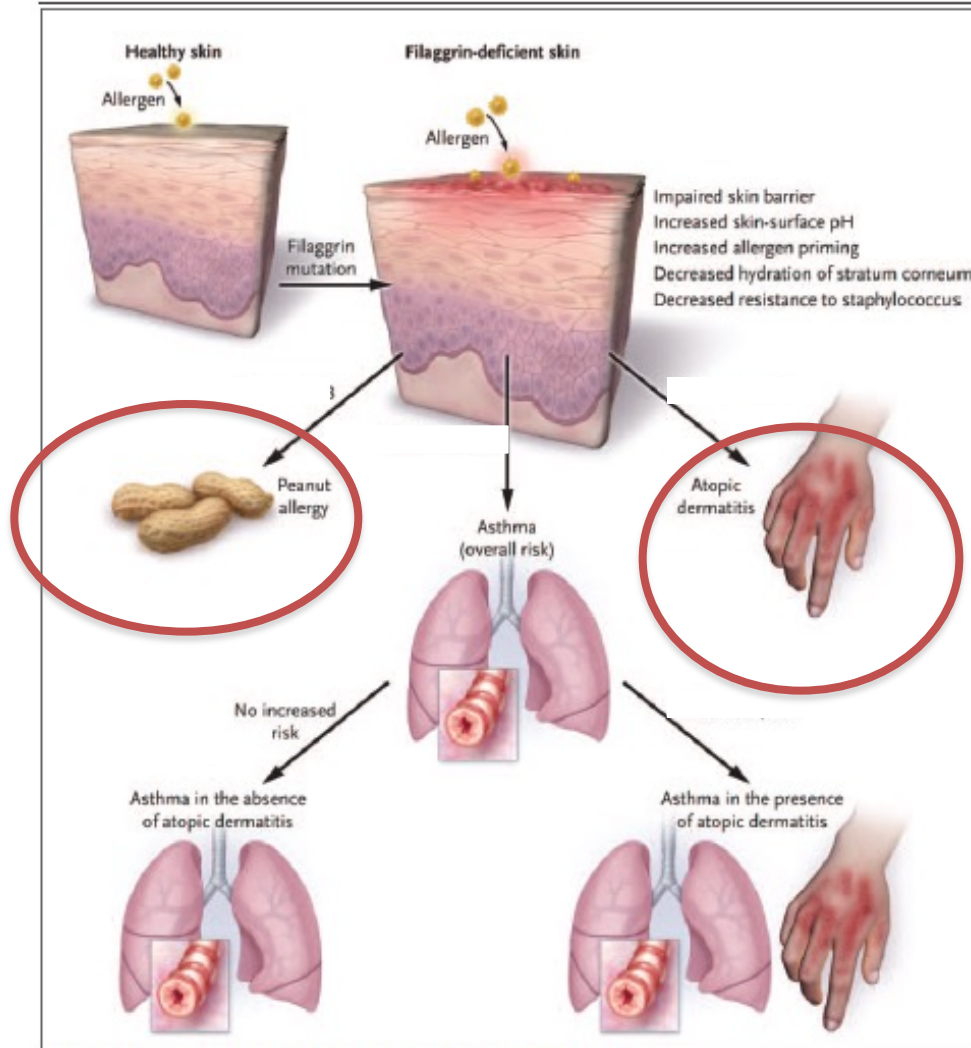
• Dimostrazione che la presenza di mutazioni loss of function della FLG conferiscono un alto rischio di sviluppare AD. Questa associazione è stata poi confermata in altri 30 studi.

• Nel modello murino "flaky tail" deficiente nella filaggrina è stato dimostrato che la deficienza in filaggrina permette il passaggio dell'allergene attraverso l'epidermide inducendo una risposta immune Th2. Questi studi hanno confermato l'ipotesi che l'alterazione della barriera epiteliale induce risposte Th2 verso l'allergene.

## **Mutazioni della filaggrina sono associate allo sviluppo di dermatite atopica**

- mutazioni nel gene della filaggrina umano rappresentano il maggiore fattore di rischio nello sviluppo di dermatite atopica.
- La dermatite atopica colpisce circa l'11% dei bambini negli Stati Uniti e circa il 25% nel Regno Unito.
- La dermatite atopica è caratterizzata da alterazioni della barriera epidermica, infiammazione cutanea, presenza di una risposta immune di tipo 2 sistemica frequente colonizzazione da parte di *Staphylococcus aureus*.
- La dermatite atopica è la più frequente malattia infiammatoria cronica della prima infanzia e rappresenta spesso lo stadio iniziale di quella che viene definita "atopic march" che si manifesta con il successivo sviluppo di allergie, allergie ad alimenti, riniti allergiche e asma allergico.

## Malattie associate a mutazioni della filaggrina

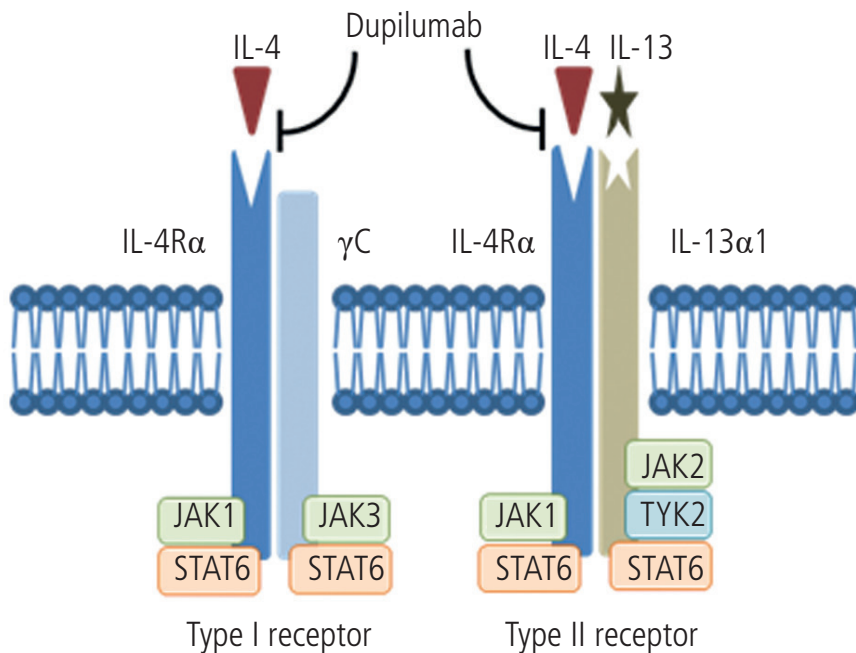


Le mutazioni “loss of function” della filaggrina oltre alla dermatite atopica conferiscono il rischio di sviluppare nel tempo anche altre malattie allergiche. Alcuni studi hanno riportato una forte associazione con lo sviluppo di allergie alimentari, di rinite allergica e con l’asma allergico.

**Figure 4. Filaggrin Haploinsufficiency and Increased Risk of Several Complex Traits.**

Filaggrin haploinsufficiency is defined as a 50% reduction in the expression of the filaggrin protein. The odds ratios are for the risk of peanut allergy, asthma, or atopic dermatitis as compared with the risk in the absence of filaggrin mutation. The odds ratios listed for atopic dermatitis and asthma are from meta-analyses involving several thousand patients. *FLG* mutations confer an overall risk of asthma of 1.5, but this risk is restricted to patients with atopic dermatitis. The odds ratio for the complex phenotype of asthma plus atopic dermatitis is 3.3. The odds ratio for peanut allergy is based on the only available data, from a single study.

# L'inibizione del recettore dell'IL-4 e dell'IL-13 blocca la dermatite atopica



L'importanza dell'IL-4 e l'IL-13 nello sviluppo della dermatite atopica è stata dimostrata dalla risoluzione dell'infiammazione nei pazienti con AD grave o moderata dopo trattamento con dupilumab. Il dupilumab è un anticorpo che si lega alla catena alfa dei recettori per l'IL-4 e l'IL-13. Oltre a causare infiammazione l'espressione cronica di IL-4 e IL-13 predispongono alle infezioni da parte di *Staphylococcus aureus* in questi pazienti. L'IL-4 e l'IL-13 favoriscono la colonizzazione batterica inibendo la produzione di peptidi antimicrobici e l'immunità protettiva Th17.

## Fattori ambientali nello sviluppo delle malattie atopiche

- A partire dalla metà del 1900 l'incidenza delle malattie atopiche è notevolmente aumentata nei paesi maggiormente industrializzati. Nei paesi occidentali le allergie sono 20 volte più comuni rispetto ai paesi a basso reddito.
- Per spiegare tale aumento è stata proposta "l'ipotesi dell'igiene". Tale teoria è stata formulata nel 1989, dopo uno studio che aveva dimostrato una relazione inversa fra il numero di fratelli e il tasso di malattie allergiche in un individuo. Proponendo che un ridotto numero di fratelli e alti standard igienici determinassero una riduzione di cross-infezioni con conseguente aumento dello sviluppo di malattie allergiche.
- I dati a maggior sostegno della Teoria dell'Igiene derivano da studi sui bambini cresciuti nelle fattorie che dimostrano come crescere in tali ambienti, dove è aumentata l'esposizione ai microrganismi, protegge dallo sviluppo di asma.

# Effetto dell'esposizione all'ambiente rurale sullo sviluppo delle malattie allergiche

Table 1 | Studies primarily investigating the effect of childhood farm exposures

Country	Age	Asthma	Wheeze	Hay fever diagnosis	Hay fever symptoms	Atopic dermatitis	Atopic sensitization	AHR	Refs
<i>Europe</i>									
Switzerland	6–15	↓	↓	↓	↓	↓	↓	–	5
Finland	18–24	↓	–	↓	–	–	–	–	59
Austria, Germany, the Netherlands, Sweden and Switzerland	5–13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	–	60
Southern Germany	5–7	↓	↓	↓	↓	↓	–	–	8
Sweden	7–8	↓	–	–	↓	↓	–	–	61
Austria	8–11	–	–	–	–	–	↓	–	62
Austria	8–10	↓	↓	↓	↓	↔	↓	–	6
Denmark	17–26	↓	↓	↓	–	–	↓	↓	63
The Netherlands	20–70	↓	–	↓	–	–	–	–	64
Germany	18–44	↓	↓	↓	–	–	↓	↓	65
Finland	20–44	–	–	–	–	–	↓	–	66
UK	4–11	↓	–	↓	–	↓	↓	–	14
Northern Germany	18–44	↓	–	↓	–	↓	–	–	67
Eastern Finland	6–13	–	–	–	–	–	↓	–	68
Sweden	17–20	↓	–	↓	–	↓	–	–	69
Austria, Germany and Switzerland	6–13	↓	–	–	↓	–	↓	–	3
Tyrol, Austria	6–10	↓	–	–	–	–	–	–	70
Gothenburg, Sweden	16–20	↓	↑	–	–	–	–	–	71
West Gothia, Sweden	16–75	–	–	–	↓	–	–	–	72
Turku, Finland	18–25	↓	–	–	–	–	–	↓	73
Belgium, France, the Netherlands, Sweden and New Zealand	20–44	↓	↓	–	↓	–	↓	–	74
<i>Australasia</i>									
Australia	7–12	↓ or ↓	↓ or ↓	↓	–	↓	–	–	75
New Zealand	7–10	↓	↓	↓	–	↓	↓	–	15
New Zealand	5–17	↓	↓	↓	–	↓	–	–	9
New Zealand	25–49	↓	↓	–	↓	↓	–	–	24
<i>North America</i>									
Canada	0–11	↓	–	–	–	–	–	–	76
British Columbia, Canada	8–20	↓	↓	↓	–	↓	–	–	77
USA	20–88	↓	–	–	–	–	–	–	78
Quebec, Canada	12–19	↓	↓	–	–	–	↓	↓	79
Wisconsin, USA	4–17	↓	↓	↓	–	–	–	–	80
Iowa, USA	0–17	↓	↓	–	–	–	↓	↓	81
Iowa, USA	6–14	↓	↓	–	–	–	–	–	82

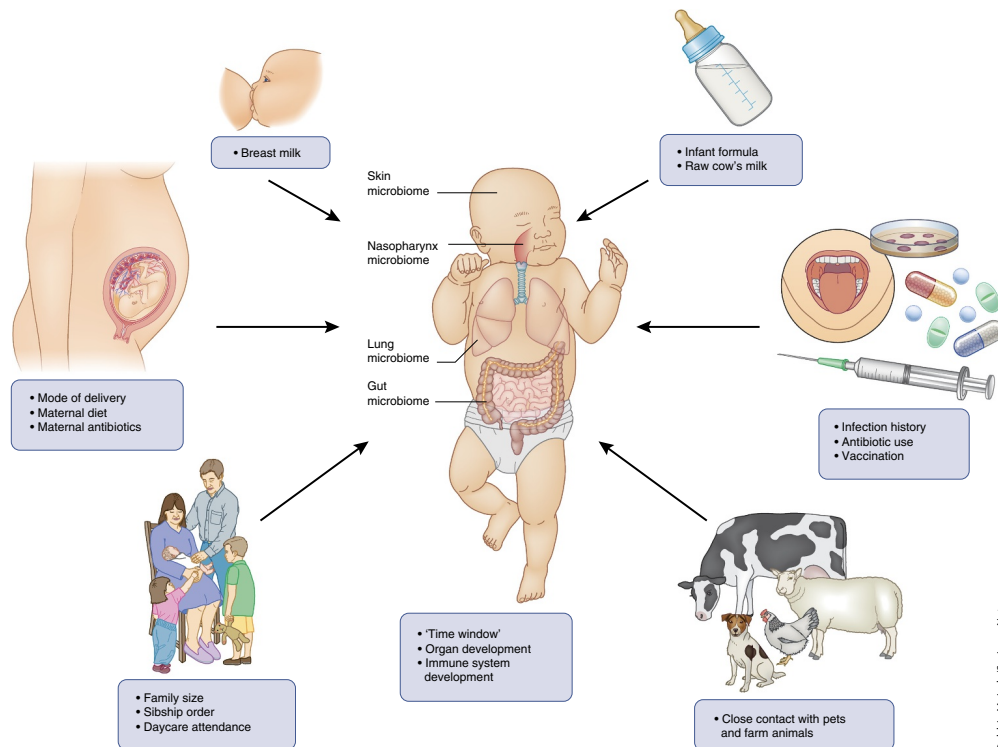
See Supplementary information S1 (table) for an extended version of this table. ↓, reduction in risk not reaching statistical significance; ↓↓, reduction in risk reaching statistical significance; ↑, increase in risk not reaching statistical significance; ↔, no farm effect; –, not determined; AHR, airway hyperresponsiveness.

Studi epidemiologici in popolazioni con stesso substrato etnico, ma cresciuti in diverse condizioni ambientali hanno dimostrato una forte riduzione nello sviluppo di malattie allergiche (asma allergico in età scolare) in bambini cresciuti in ambienti rurali rispetto ai bambini cresciuti nelle città.

L'ambiente rurale favorisce il contatto con elevate dosi di allergeni, materiale di origine vegetale e animale, batteri, funghi.

Anche fattori della nutrizione come il consumo di latte di mucca non processato sono essenziali nella protezione dall'asma.

# Meccanismi di protezione



**Figure 1** Protective and risk factors for allergy development in early life. Many of the risk factors for allergic disease affect the microbiome of the skin, nasopharynx, lung and gut, particularly in a critical window in the early postnatal period when these organs, as well as the immune system, are still developing. Infections can have both protective and detrimental effects on allergy. Often these factors occur together, so the absence of one protective factor does not necessarily mean that allergic disease will ensue. Also, many risk factors are associated. Antibiotic use is hard to disentangle from infection history.

Debbie Maitzel/Springer Nature

Il sistema immunitario dei neonati è immaturo ed inclinato allo sviluppo di risposte Th2.

La maturazione della risposta immune avviene verso i 3 anni in seguito all'esposizione ai microbi ambientali e al microbiota.

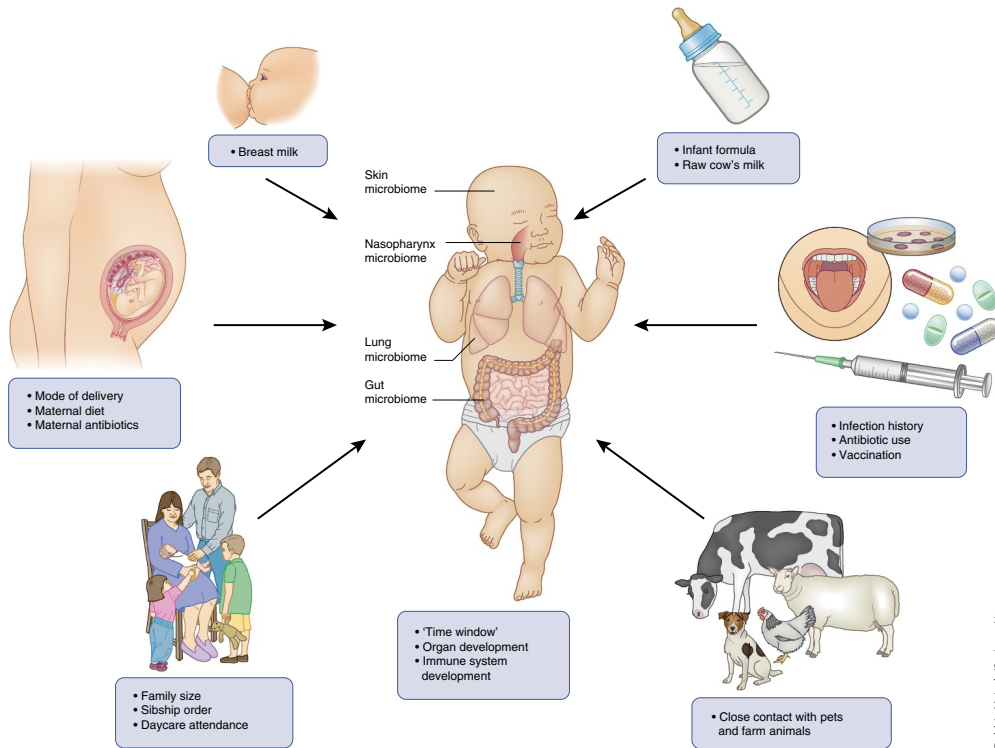
I commensali nell'intestino per esempio stimolano lo sviluppo dei linfociti T reg che sono responsabili della tolleranza agli antigeni negli alimenti.

La crescita in ambienti rurali si associa ad un'elevata diversità del microbiota intestinale.

La riduzione della diversità del microbiota nei paesi industrializzati potrebbe essere dovuta al tipo di allattamento, al contenuto di fibre nella dieta della madre e del figlio, alla presenza di animali.



# Lo stile di vita occidentale causa disbiosi



Debbie Maizels/Springer Nature

**Figure 1** Protective and risk factors for allergy development in early life. Many of the risk factors for allergic disease affect the microbiome of the skin, nasopharynx, lung and gut, particularly in a critical window in the early postnatal period when these organs, as well as the immune system, are still developing. Infections can have both protective and detrimental effects on allergy. Often these factors occur together, so the absence of one protective factor does not necessarily mean that allergic disease will ensue. Also, many risk factors are associated. Antibiotic use is hard to disentangle from infection history.

Diversi fattori protettivi o di rischio per lo sviluppo di allergie sono stati identificati. Studi recenti suggeriscono che l'aumento di malattie allergiche nei paesi occidentali possa essere dovuto a una riduzione della diversità del microbioma e questo potrebbe essere dovuto al tipo di allattamento, al contenuto di fibre nella dieta della madre e del figlio, alla presenza di animali.

Cambiamenti del microbioma dell'intestino, della pelle e del naso sono stati associati con la dermatite atopica, l'asma e allergie alimentari. Ipotesi «old friends».