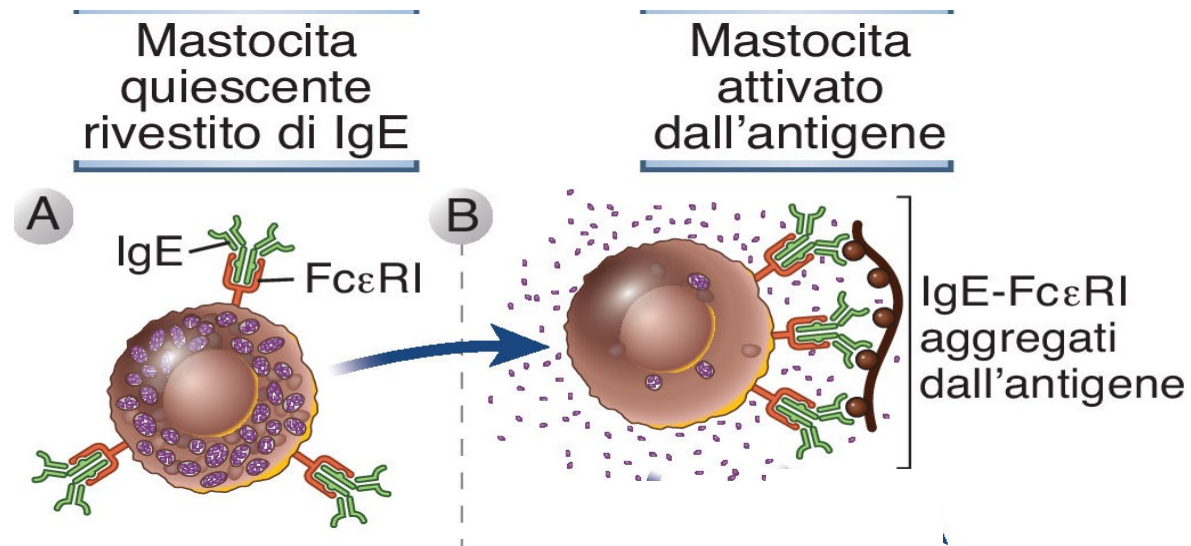
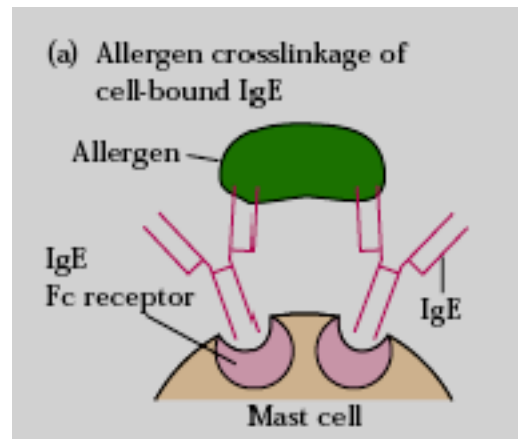


Nelle reazioni allergiche l'attivazione dei mastociti è dovuta alla aggregazione dei recettori $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ in seguito alla interazione fra allergene-IgE



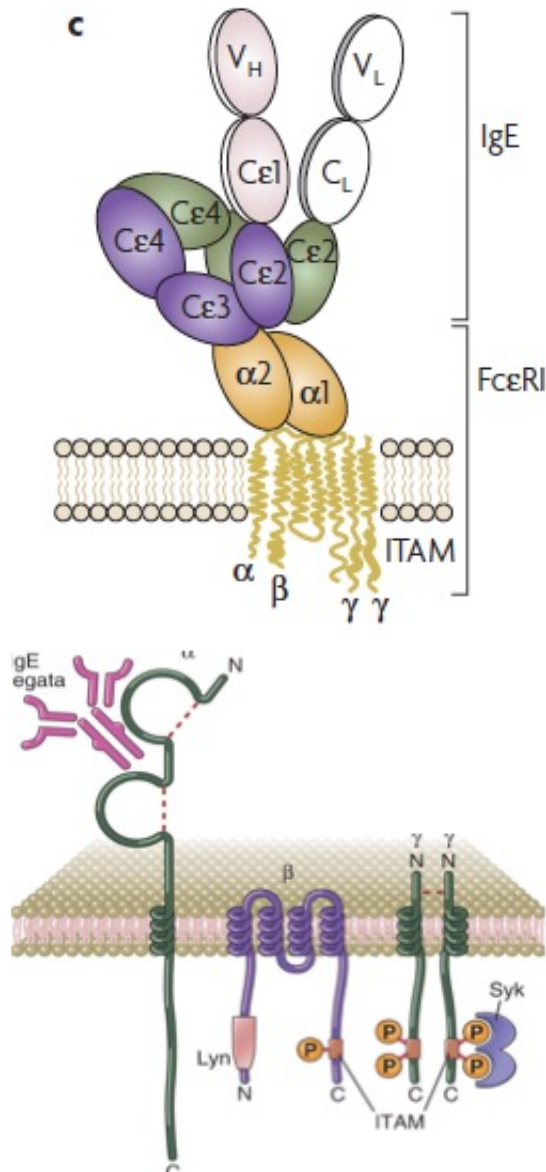
In che modo l'allergene interagendo con le IgE legate al mastocita determina l'attivazione del mastocita?



La degranulazione dei mastociti mediata dalle IgE ha inizio quando un allergene lega 2 o più IgE (crosslinking).

Allergeni monovalenti non sono in grado di indurre degranulazione

Recettore ad alta affinità per le IgE: FcεRI



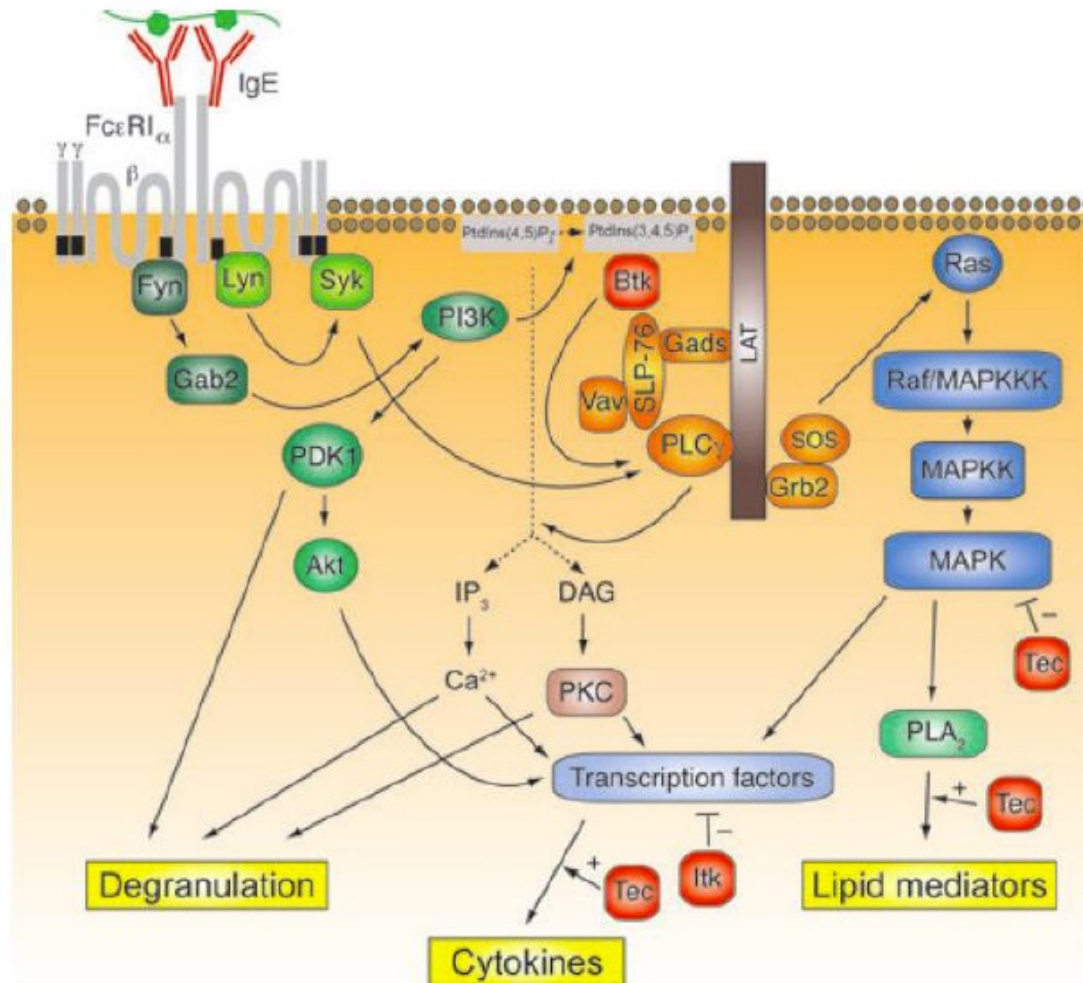
I mastociti e i basofili esprimono il recettore ad alta affinità per le IgE che è composto da tre subunità polipetidiche: catena α , catena β e l'omodimero $\gamma\gamma$.

Catena α = appartenente alla superfamiglia delle Ig presenta due domini Ig like nella porzione extracellulare e lega con alta affinità i domini CH3 e CH4 delle IgE.

Catena β = attraversa la membrana 4 volte contiene un motivo ITAM.

Dimero $\gamma\gamma$ si estende nella regione intracitoplasmatica e presenta sequenze ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif: YXXL/I(x)₆₋₈YXXL/I).

Attivazione dei mastociti: eventi biochimici



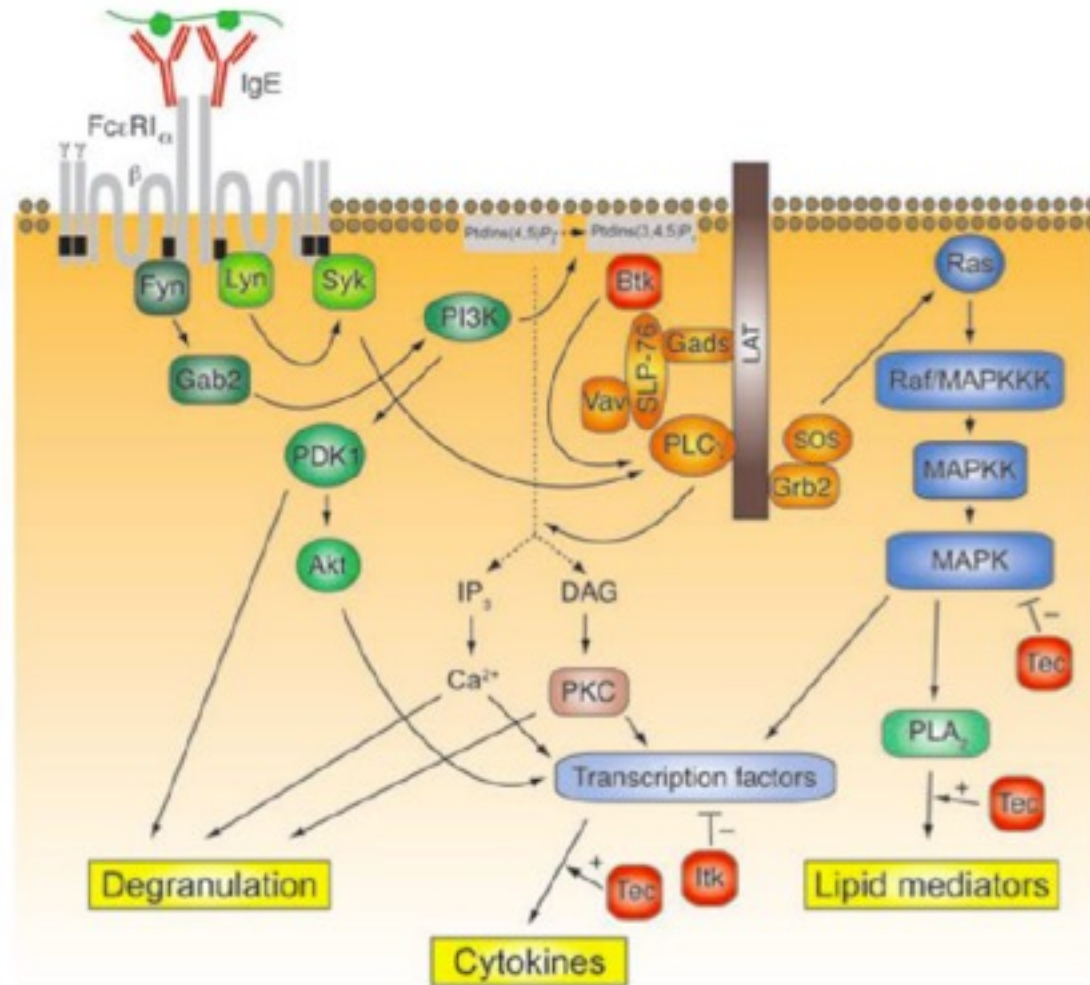
L'aggregazione degli FcεRI in seguito al legame fra l'antigene e le IgE determina l'attivazione dei mastociti con conseguente:

- i) secrezione dei granuli,
- ii) produzione dei mediatori lipidici,
- iii) sintesi di citochine.

L'aggregazione degli FCεR permette:

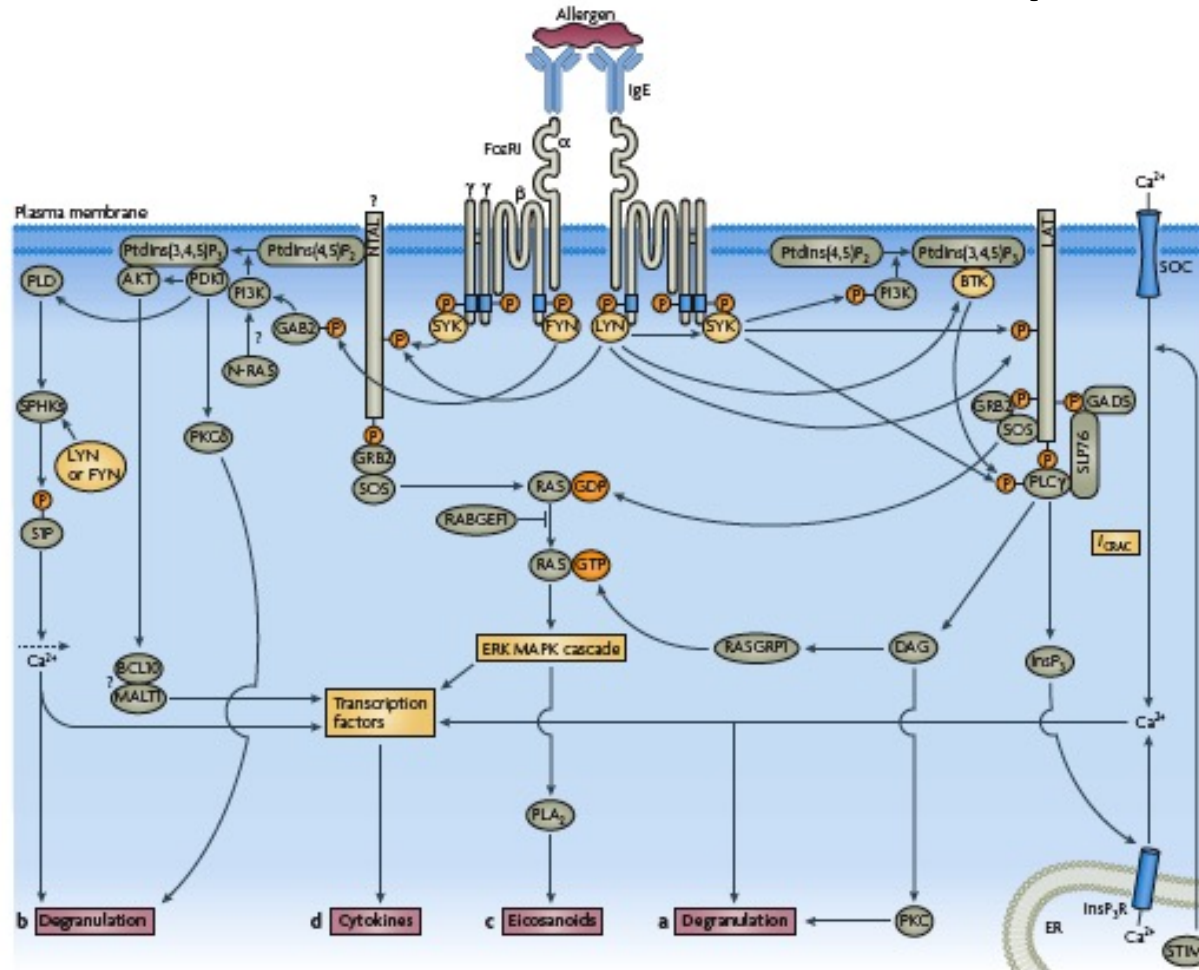
- i) la fosforilazione delle sequenze ITAM delle catene β e γ del recettore
- ii) l'attivazione a valle delle tirosin chinasi che fosforilano proteine adattatrici che coordinano l'attivazione di distinte vie di segnalazione.

Eventi precoci nella trasduzione dell'FcεRI



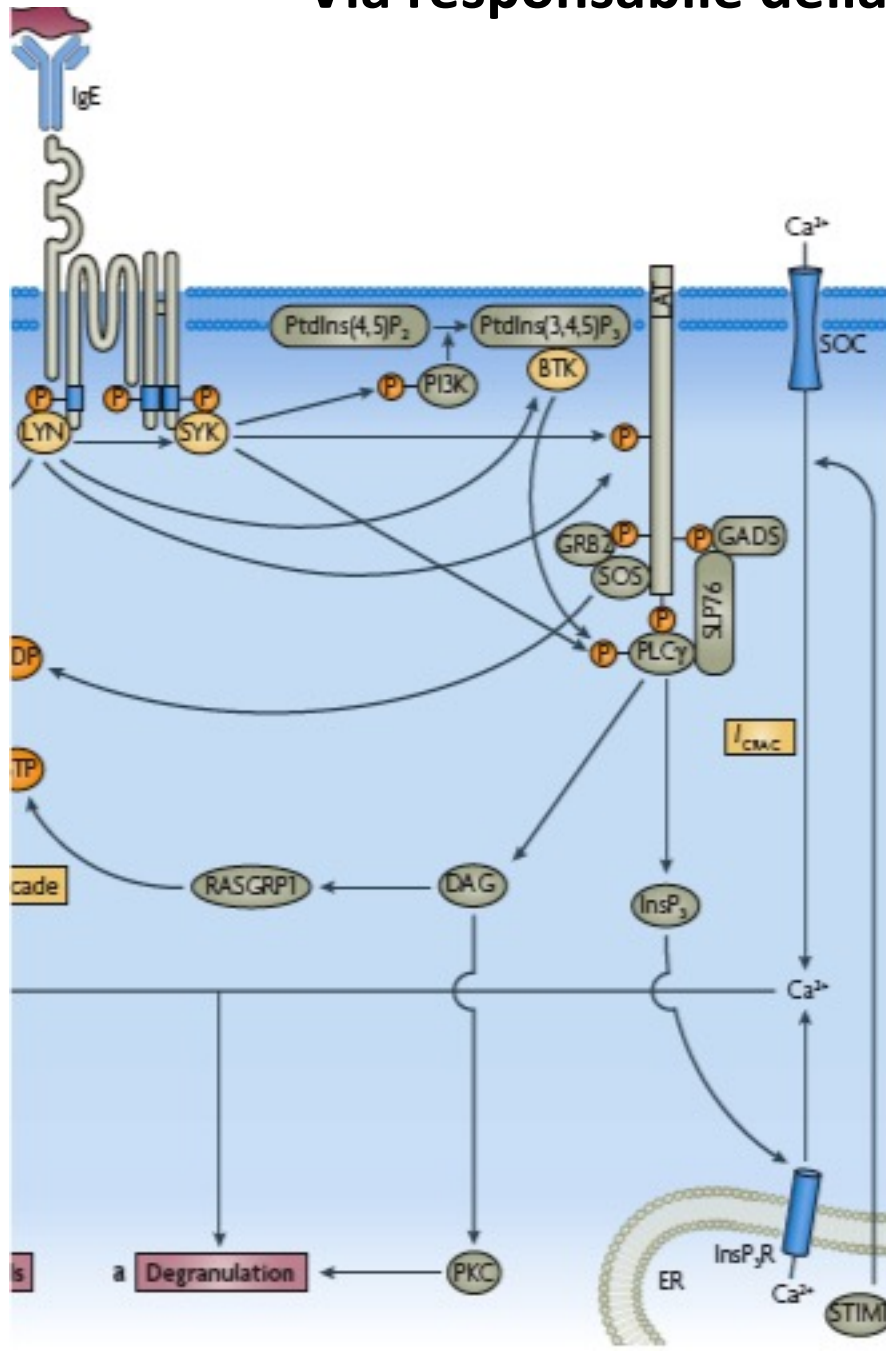
Gli eventi precoci indotti dalla aggregazione degli FcεRI includono la fosforilazione delle sequenze ITAM presenti sulle catene beta e gamma del recettore da parte della src chinasi lyn. La fosforilazione delle ITAM media il reclutamento della tirosin chinasi SYK sulle sequenze ITAM delle catene gamma.

Attivazione delle vie responsabili della degranulazione e della sintesi dei mediatori lipidici



SYK attivata fosforila la molecola adattatrice LAT (Linker for the activation of T cells) che in questo modo è in grado di legare diverse proteine di segnalazione quali la fosfolipasi C γ (PLC γ) e la molecola adattatrice Grb2 permettendo l'attivazione della PLC γ e della via di Ras responsabili della degranulazione e dell'attivazione della fosfolipasi A₂ (responsabile dell'idrolisi dei fosfolipidi di membrana e della liberazione di acido arachidonico da cui sono sintetizzati prostaglandine e leucotrieni) rispettivamente.

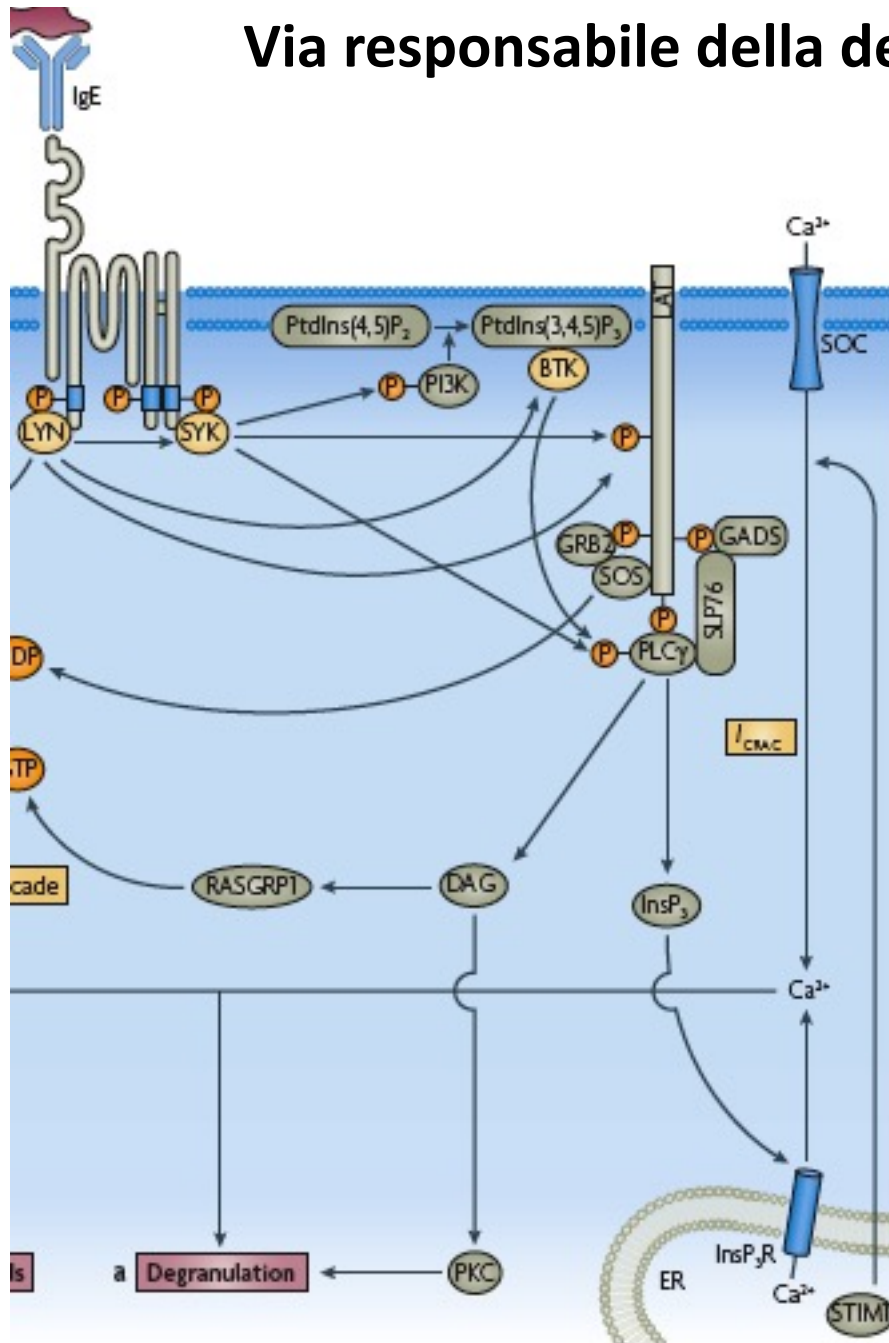
Via responsabile della degranulazione



Il reclutamento su LAT fosforilata di GADS, SLP76 e PLCγ determina l'attivazione di quest'ultima. PLCγ fosforilata scinde il fosfatidil inositolo bifosfato in IP3 e DAG.

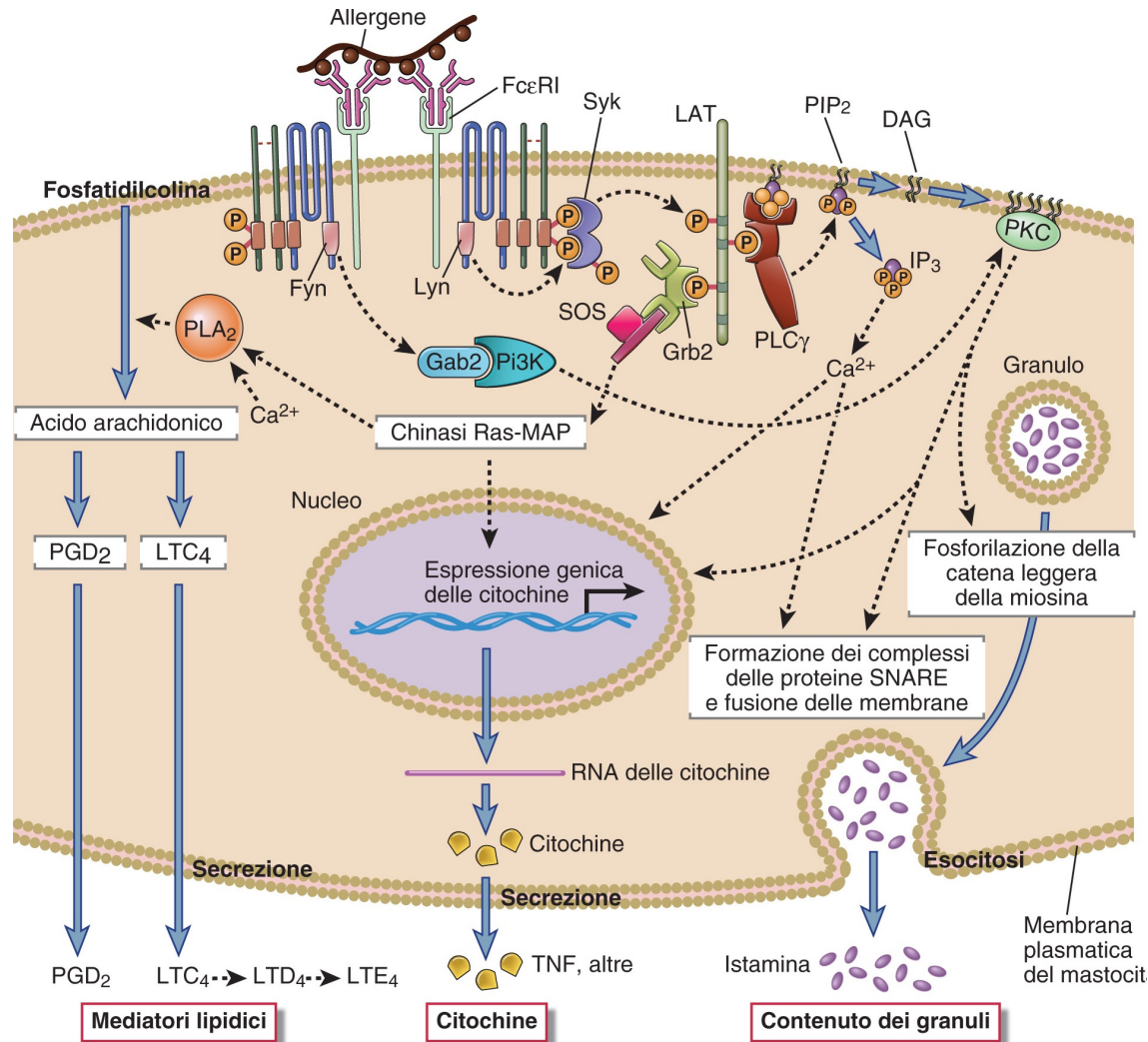
L'IP3 media il rilascio di calcio dal reticolo endoplasmatico, aumentando i livelli di Ca²⁺ intracellulare mentre il DAG attiva la PKC. La fosforilazione delle catene della miosina da parte della PKC porta al disassemblaggio dei complessi actina miosina presenti sotto la membrana plasmatica permettendo ai granuli di entrare in contatto con la membrana plasmatica.

Via responsabile della degranulazione



La deplezione di Ca^{++} dai compartimenti cellulari determina un influsso di Ca^{++} extracellulare. La deplezione di Ca^{++} è rilevata dalle proteine STIM (stromal interaction molecule 1) le quali attivano i canali ionici di membrana denominati SOC.

Degranulazione



La fusione delle membrane dei granuli con la membrana plasmatica è mediata dall'interazione fra proteine SNARE. La formazione dei complessi fra proteine SNARE è regolata da diverse proteine accessorie. L'aumento dei livelli di calcio e l'attivazione della PKC mediano la fusione dei granuli con la membrana plasmatica.

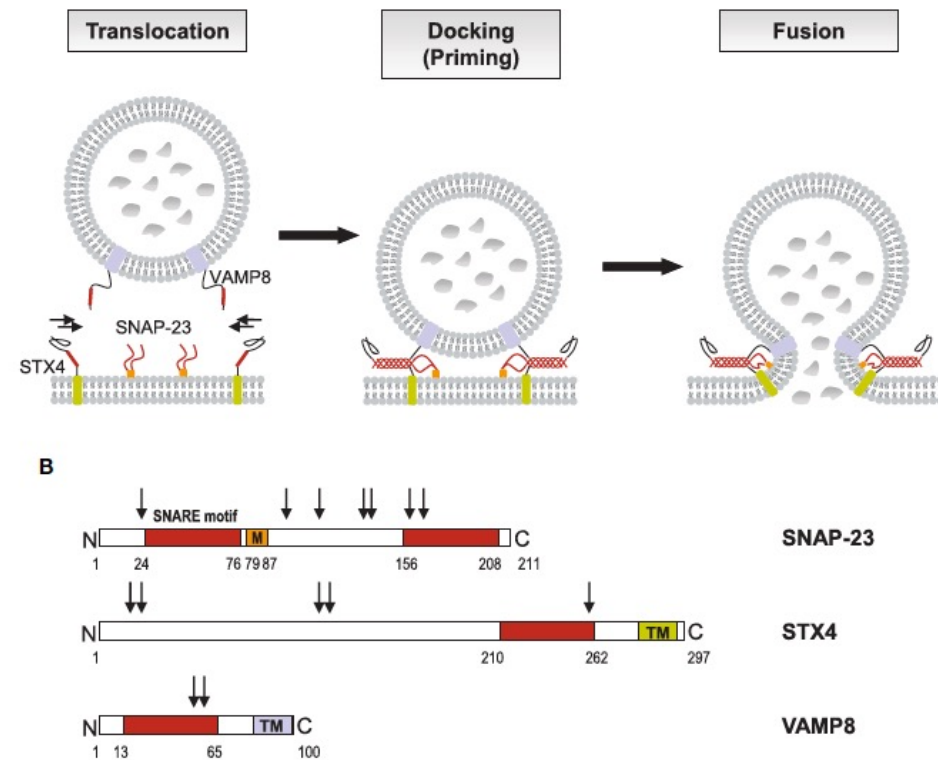


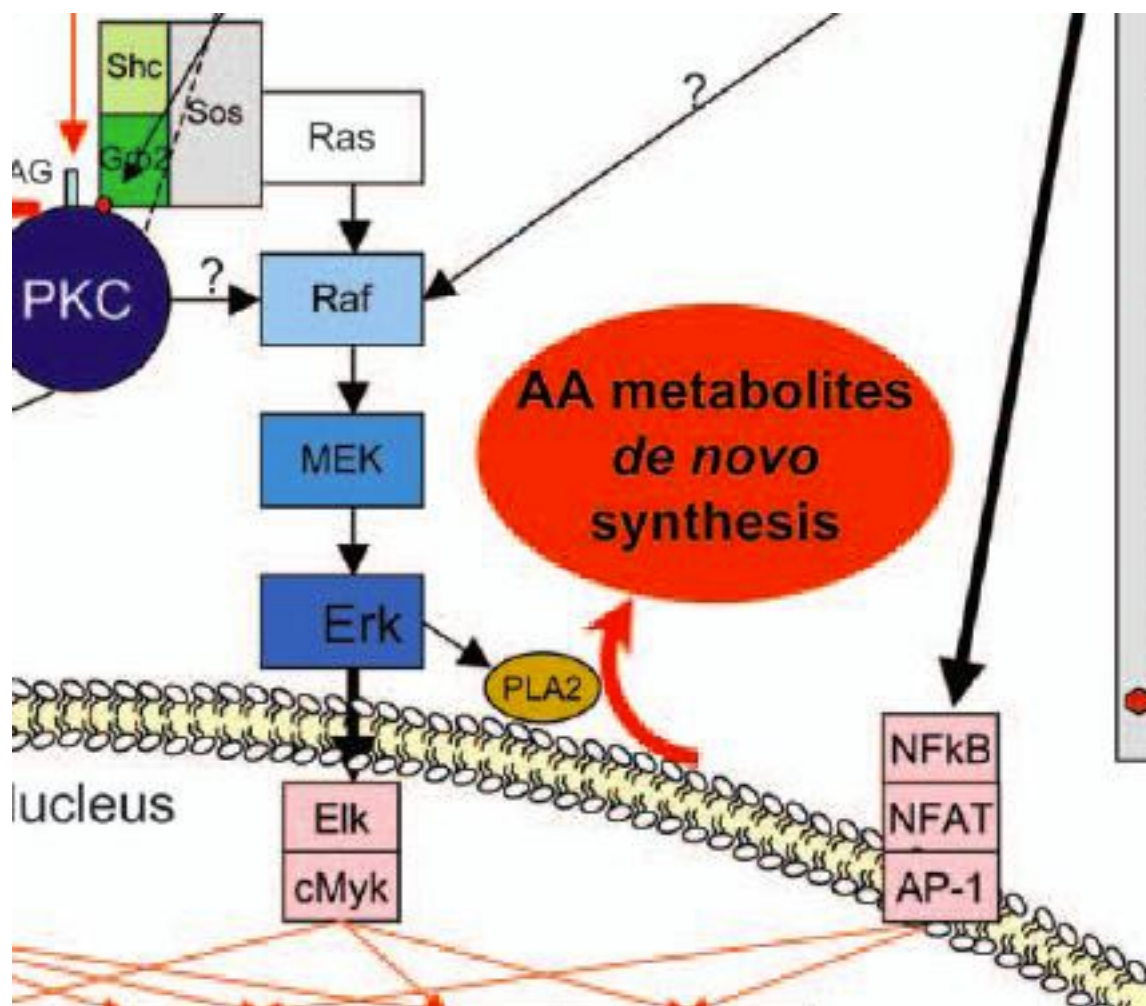
FIGURE 2 | SNARE catalyzed granule fusion in mast cells.

(A) Secretion of mediators requires fusion of vesicle and plasma membranes. Upon activation through FcεRI secretory granules translocate to and dock at the plasma membrane where the t-SNAREs SNAP-23 and STX4 together with the v-SNARE VAMP8 form stable tetrameric complexes of bundled helices bringing the lipid bilayers into a close distance to catalyze membrane fusion. The SNARE motifs of SNAP-23, STX4, and VAMP8, which become highly organized in the four helical bundle during the formation of the trans-SNARE complex are highlighted in color. **(B)** The primary structure of human SNAP-23, STX4,

and VAMP8 as adapted from Hong (2005) is shown with SNARE motifs for each protein in like colors. STX4 and VAMP8 have C-terminal transmembrane domains (TM), whereas the linker domain of SNAP-23, which connects the two SNARE motifs, has a membrane anchor domain, consisting of palmitoylated cysteine residues (M). Numbers indicate protein or domain boundaries, arrows indicate potential phosphorylation sites (<http://www.phosphosite.org>). Phosphorylation of mouse SNAP-23 on Ser⁹⁵ and Ser¹²⁰ was found to modulate regulated mast cell exocytosis (Hepp et al., 2005), whereas phosphorylation of STX4 was not altered during secretion in RBL cells (Pombo et al., 2001).

Via responsabile della sintesi dei mediatori lipidici

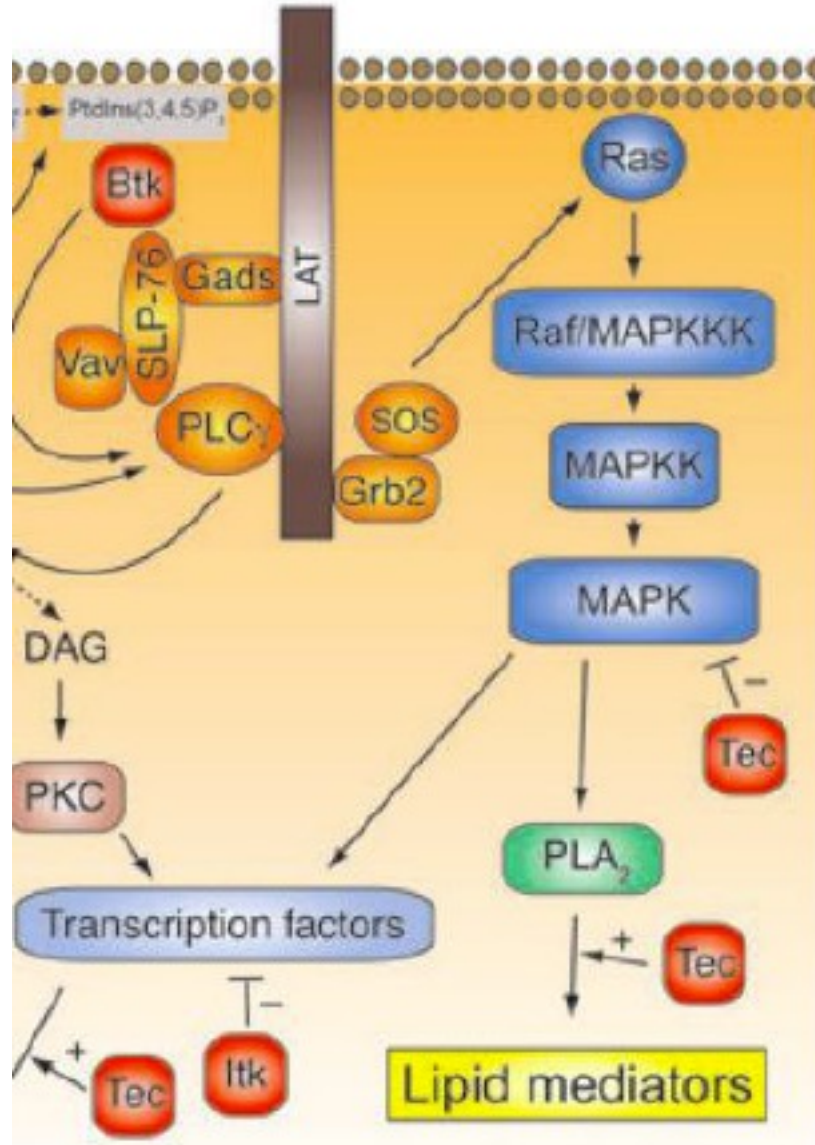
La sintesi dei mediatori lipidici (prostaglandine, leucotrieni) è controllata dall'attivazione della fosfolipasi A2 citoplasmatica



L'attivazione della fosfolipasi A2 richiede la fosforilazione dell'enzima da parte della MAP chinasi Erk e l'aumento della concentrazione citoplasmatica di calcio.

La PLA2 scinde i lipidi di membrana liberando acido arachidonico.

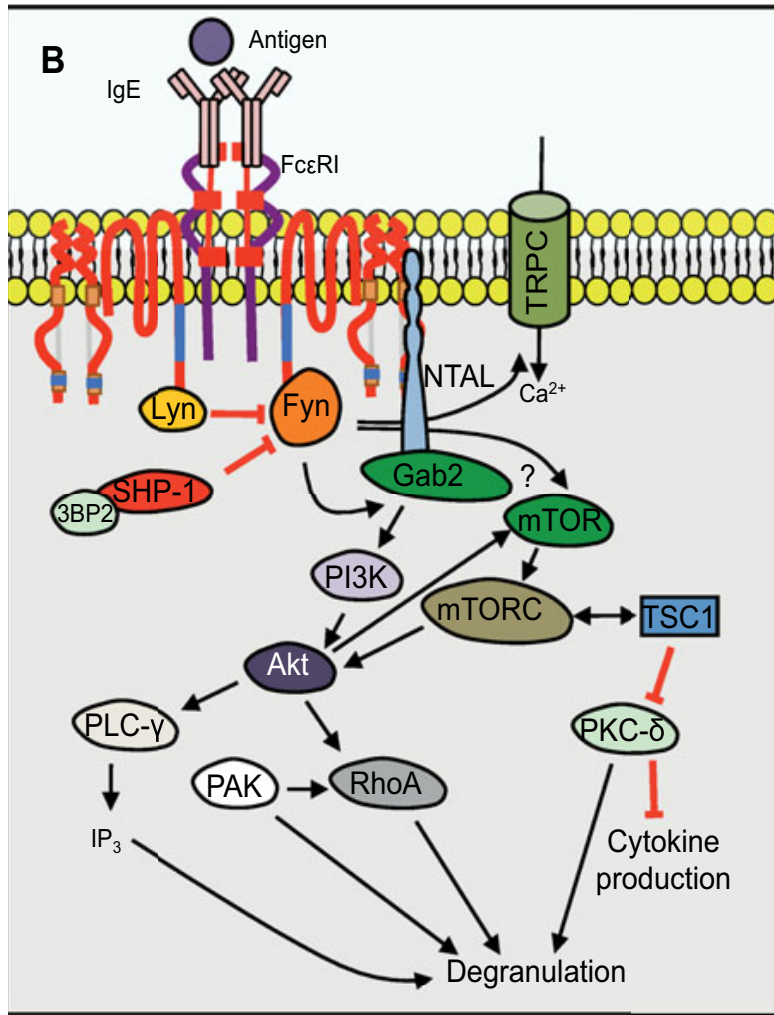
Via responsabile della sintesi dei mediatori lipidici



Il meccanismo di attivazione di Ras coinvolge le proteine adattatrici LAT e Grb2. Una volta associata LAT, Grb2 recluta uno scambiatore GTP/GDP (SOS) generando la forma attiva di Ras. Ras attiva la famiglia di enzimi MAP chinasi.

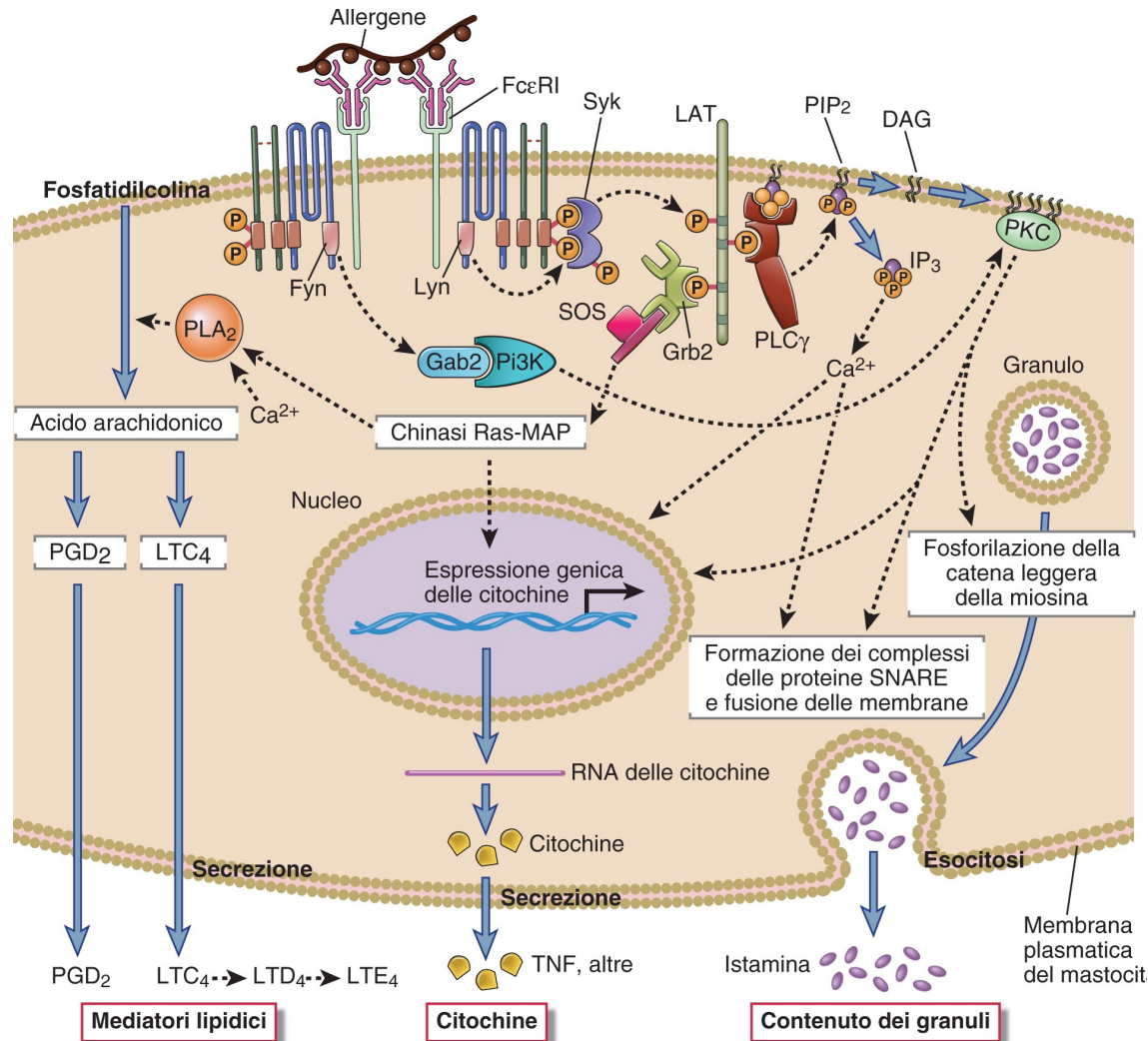
La cascata di chinasi attivata da Ras determina l'attivazione di Erk che fosforila PLA₂.

Via complementare responsabile della degranulazione



Un secondo pathway coinvolto nella degranulazione dei mastociti è mediato dalla chinasi Fyn e dalla proteina GAB2. In seguito all'aggregazione dei recettori FcεRI, la attivazione di Fyn attiva la PI3K attraverso la formazione di un complesso multiproteico costituito anche da GAB2. La PI3K è cruciale nella propagazione della cascata di Fyn attraverso l'attivazione di Akt, la produzione di PIP3 (fosfatidil inositolo trifosfato) con conseguente reclutamento di diverse proteine alla membrana necessarie per attivare la PLCγ.

Induzione della trascrizione delle citochine nei mastociti attivati

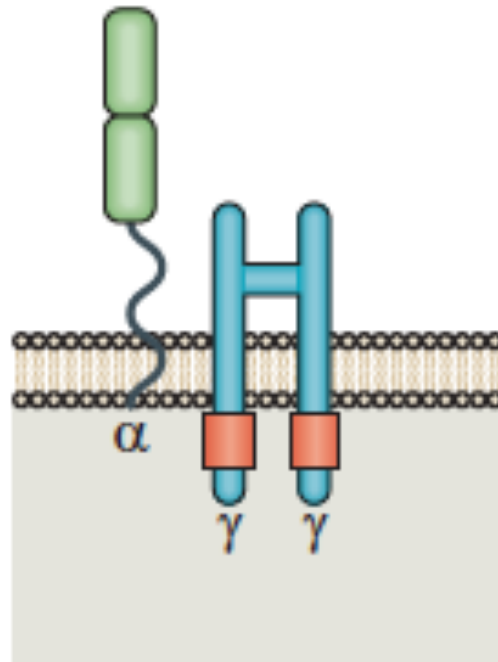


In risposta all'aggregazione dell'FcεRI si ha la traslocazione nucleare di fattori trascrizionali quali NF-κB, N-FAT, AP-1. Tali fattori sono responsabili della trascrizione di diverse citochine quali l'IL-4, IL-5, TNF-α.

Forma trimerica ($\alpha\gamma\gamma$) del recettore ad alta affinità per le IgE (Fc ϵ RI)

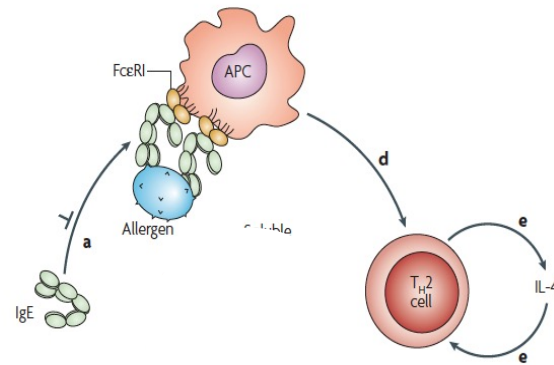
Fc ϵ RI (humans)

Dendritic cells
and macrophages



La forma trimerica dell'Fc ϵ RI può essere espressa da una varietà di altre cellule quali: macrofagi, cellule dendritiche, eosinofili, piastrine e neutrofili. Questo recettore legato alle IgE aiuta la presentazione dell'antigene da parte delle cellule presentanti l'antigene.

Ruolo dell'FcεRI nella presentazione dell'antigene



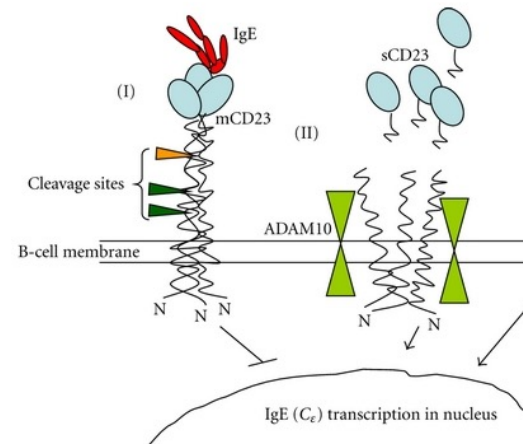
L'interazione delle IgE con l'FcεRI espresso dalle cellule dendritiche (Langerhans e altre) facilita la cattura dell'antigene favorendo l'attivazione dei linfociti nella sottomucosa o nei linfonodi.

Recettore a bassa affinità per le IgE: FcεRII o CD23

FcεRII (CD23)

B cells¹⁴³, T cells, NK cells, monocytes, macrophages, **follicular dendritic cells**¹⁴³, Langerhans cells, bone marrow stromal cells, neutrophils, eosinophils, platelets^{1,3,17} and airway²⁰ and **intestinal**^{144,145} epithelial cells.

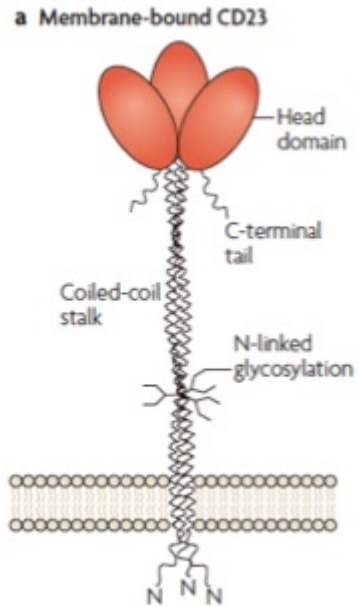
Regulation of IgE production¹, killing of intracellular pathogens (*Leishmania major*¹⁴⁶ and *Toxoplasma gondii*²⁶) or tumor cells²⁸, facilitated antigen presentation¹ and transport of IgE and antigens across the epithelium^{19,144}.



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.

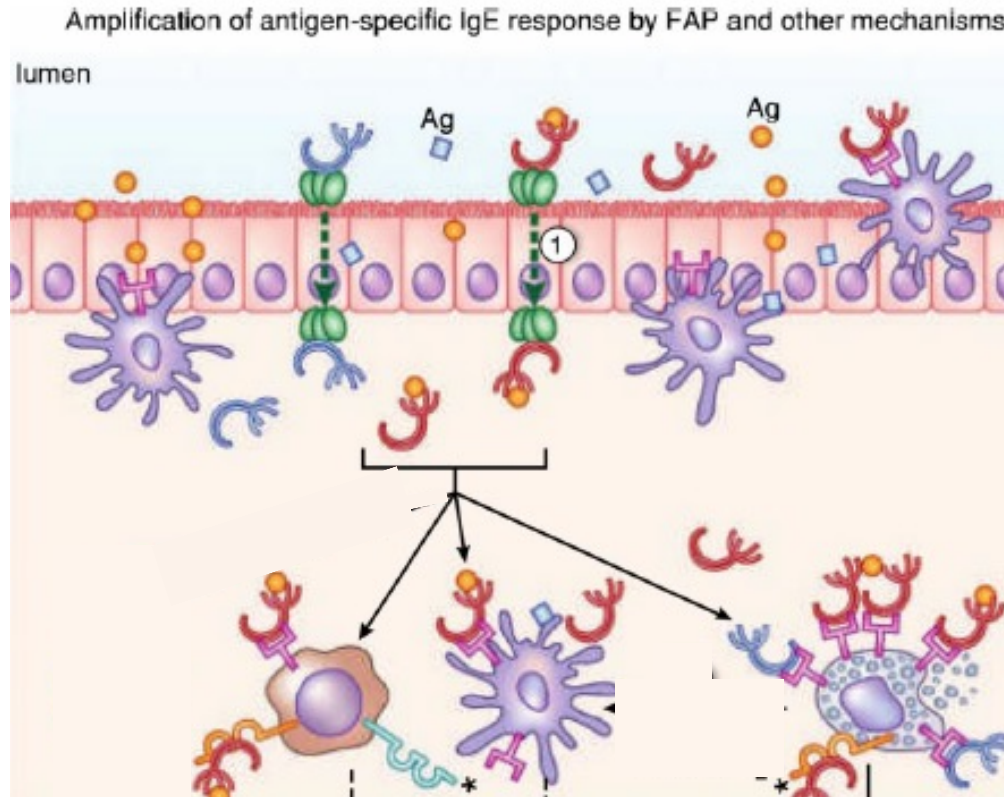
Il CD23 viene rilasciato dalla membrana per azione della metallo proteasi ADAM10.



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

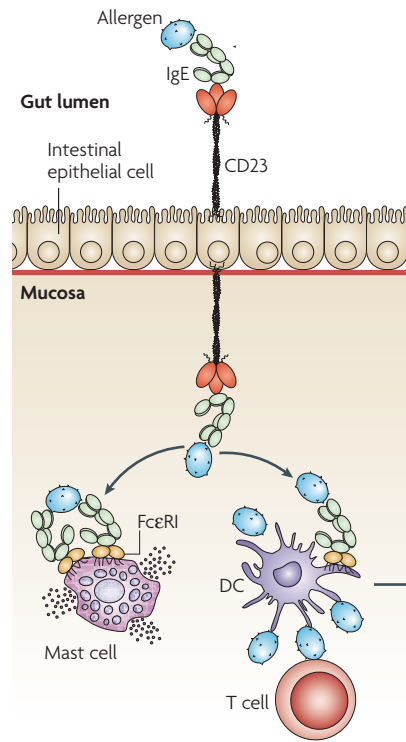
Il CD23 è espresso dalle cellule B, cellule epiteliali.

Amplificazione della risposta immune agli allergeni mediata dal CD23



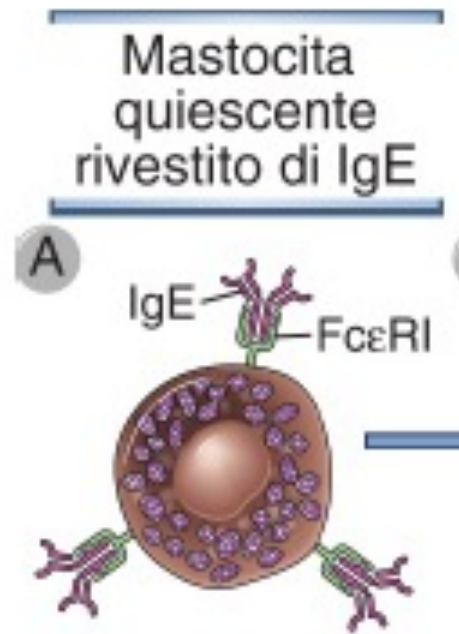
L'espressione di CD23 sulle cellule epiteliali favorisce il passaggio delle IgE o dei complessi Ag-IgE dal lume intestinale o del tratto respiratorio alla mucosa sottostante mediante transitosi (1). Questi complessi possono legare l'FcεRI espresso dai mastociti e macrofagi. Le IgE sensibilizzano i mastociti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

Il legame IgE con l' FcεRI stabilizza l'espressione dell'FcεRI

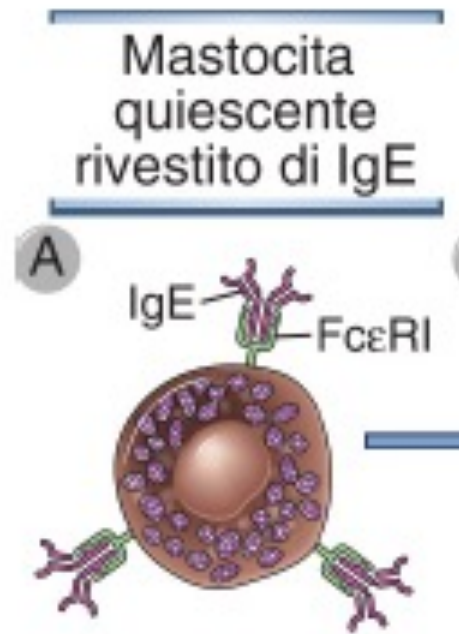


L'interazione dell'FcεRI con le IgE stabilizza l'espressione del recettore sui mastociti e basofili.

Sia nell'uomo che nel modello murino alti livelli di IgE sieriche sono stati correlati ad una aumentata espressione dell'FcεRI di membrana.

Gli alti livelli di espressione del recettore nei mastociti umani sono stati associati ad un aumento della produzione di istamina e di leucotrieni nelle cellule attivate con un anticorpo anti-IgE .

Il legame IgE con l' FcεRI stabilizza l'espressione dell'FcεRI

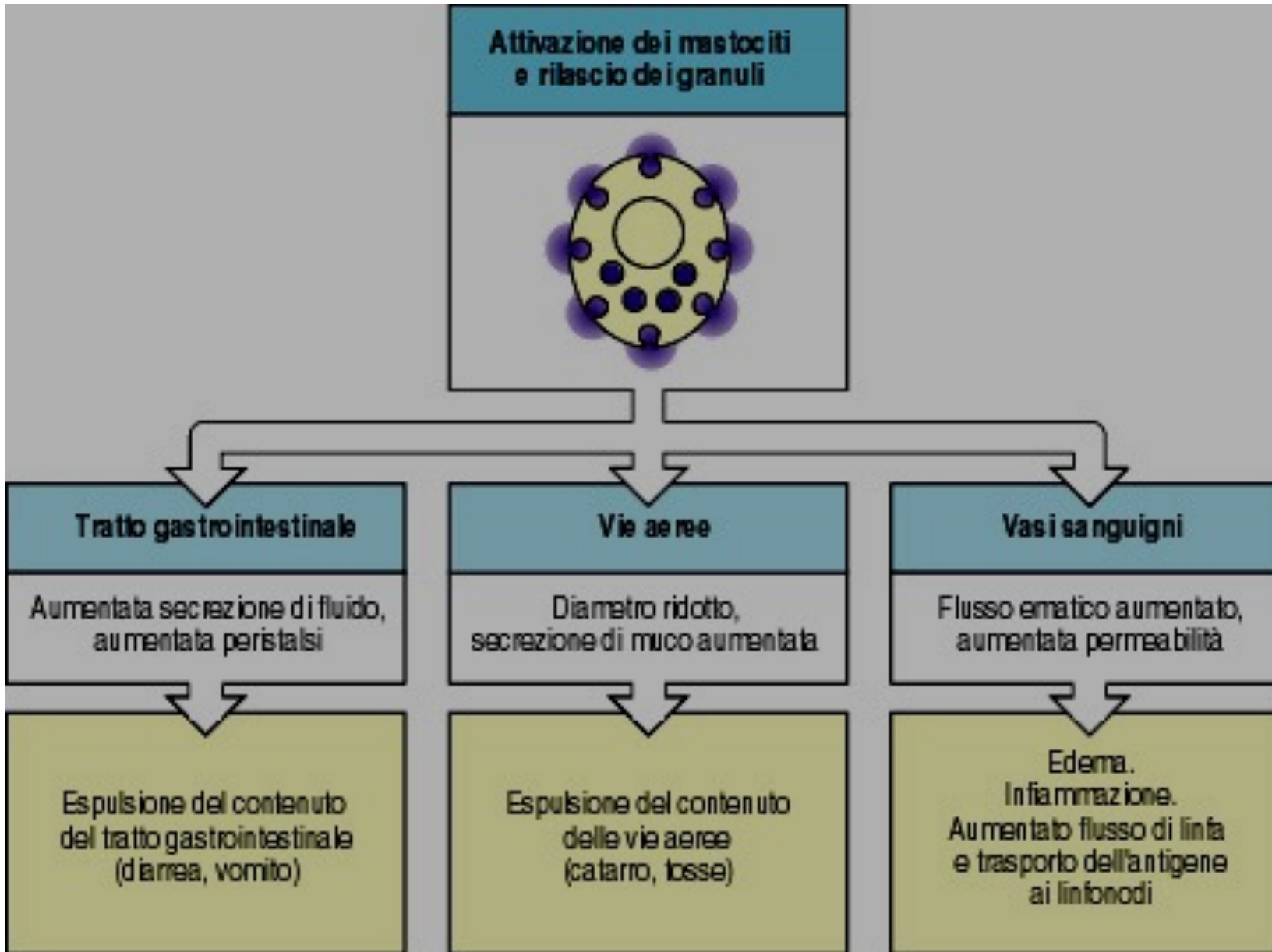


L'interazione dell'FcεRI con le IgE stabilizza l'espressione del recettore sui mastociti e basofili.

Sia nell'uomo che nel modello murino alti livelli di IgE sieriche sono stati correlati ad una aumentata espressione dell'FcεRI di membrana.

Gli alti livelli di espressione del recettore nei mastociti umani sono stati associati ad un aumento della produzione di istamina e di leucotrieni nelle cellule attivate con un anticorpo anti-IgE .

Manifestazioni clinicopatologiche delle malattie allergiche

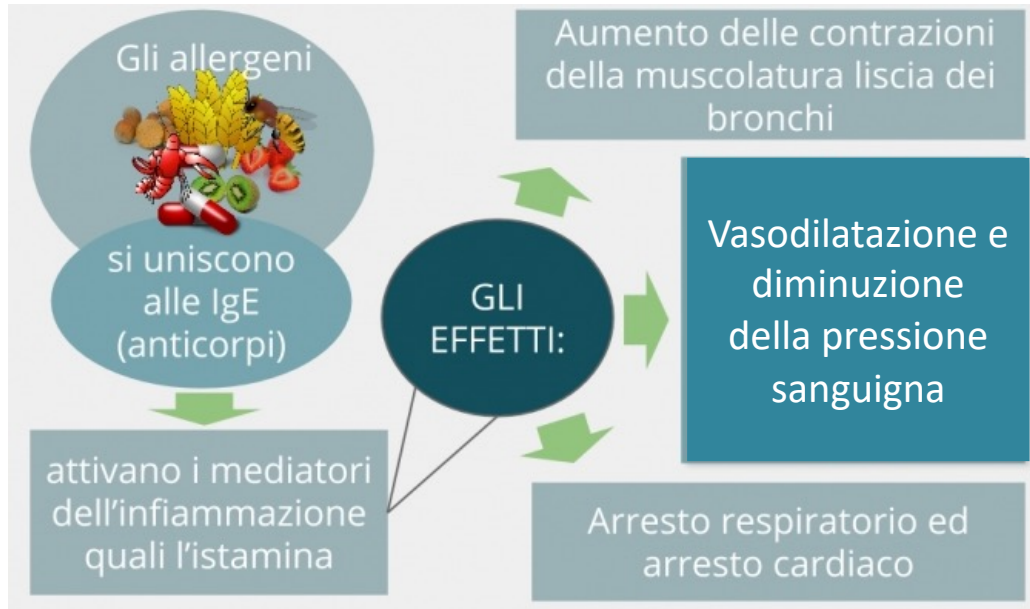


Gli effetti delle reazioni allergiche mediate da IgE variano in base al sito di attivazione dei mastociti e del livello di cronicizzazione del processo infiammatorio.

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.

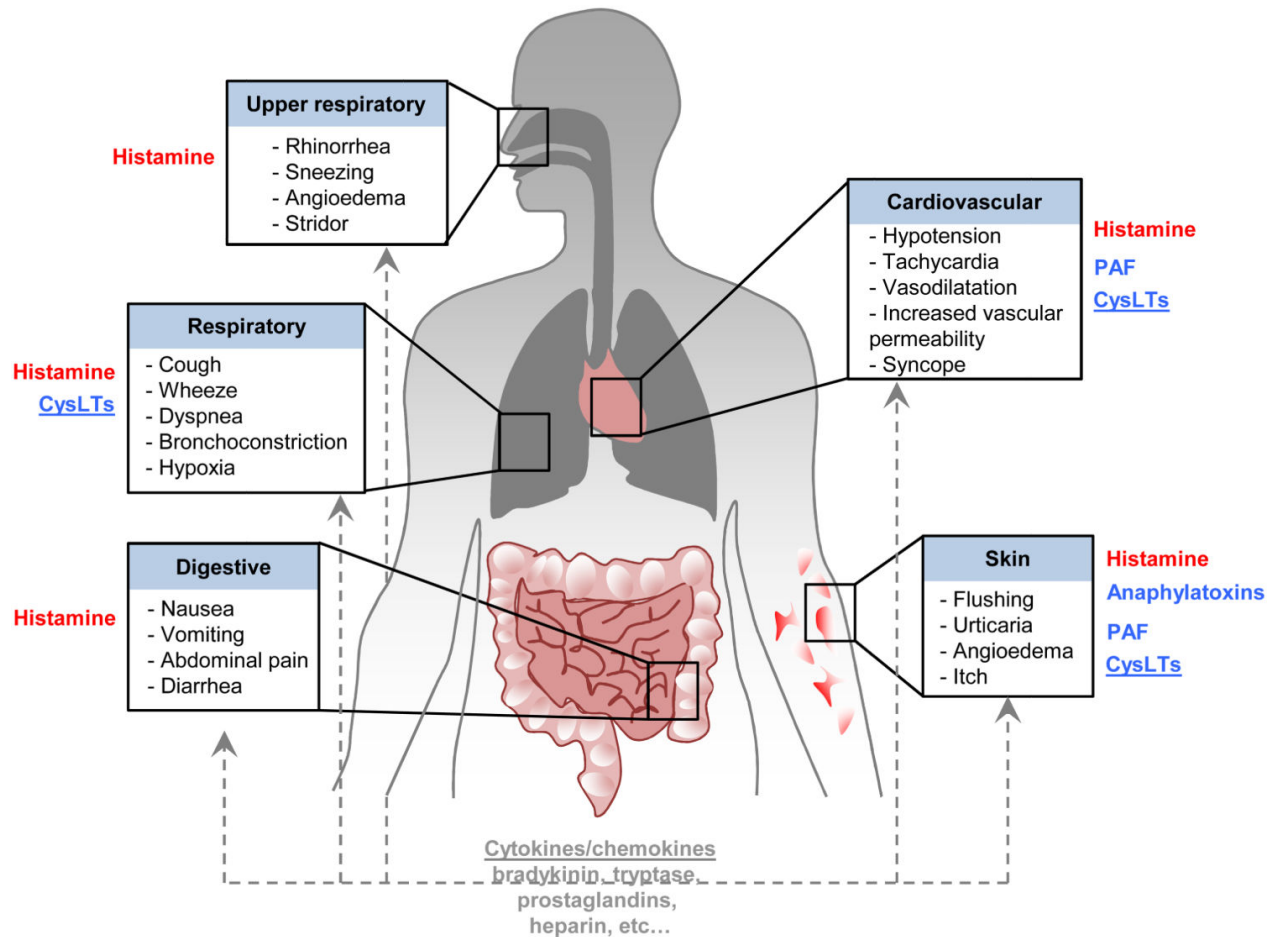
Le reazioni allergiche includono la rinite allergica, l'asma bronchiale, la dermatite atopica, l'allergia ai cibi, l'anafilassi.

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

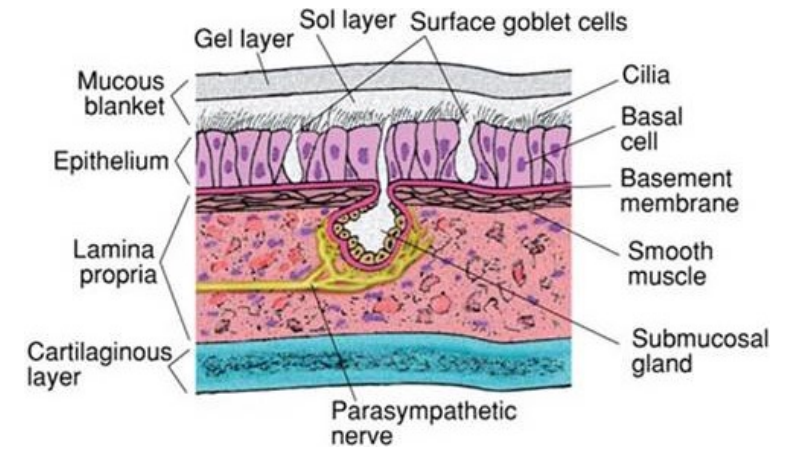
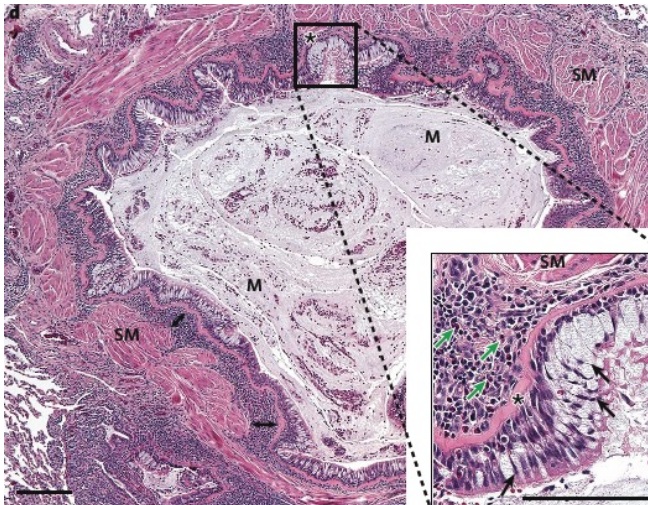
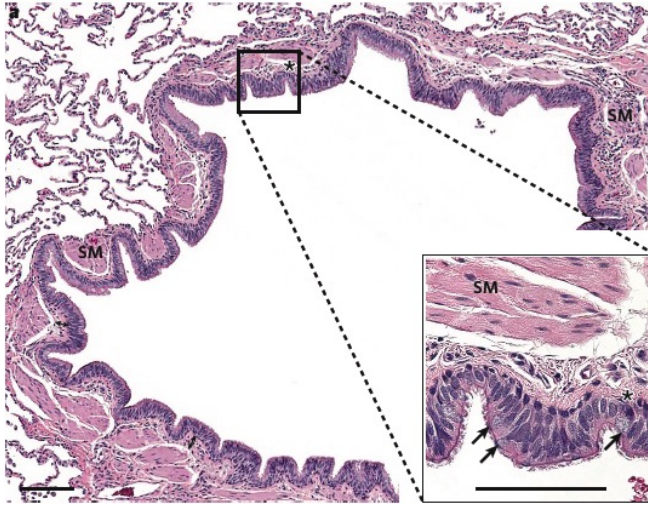


Nello shock anafilattico gli effetti a livello cardiovascolare sono accompagnati da costrizione delle vie aeree superiori e inferiori, alterazioni intestinali e orticaria.

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.

Asma bronchiale allergico



•L'asma bronchiale allergico è una malattia infiammatoria cronica causata dalla continua o ripetitiva esposizione ad un allergene. L'asma bronchiale allergico tende ad apparire nell'infanzia ed è associato a risposte Th2. I sintomi dell'asma includono tosse, respiro sibilante, difficoltà respiratoria. Questi sintomi sono causati dall'infiammazione delle vie aeree che causa ipersecrezione di muco, e iper-reattività bronchiale, restringimento e ostruzione delle vie aeree, rimodellamento tissutale. Il restringimento delle vie aeree è dovuto all'infiammazione cronica delle pareti delle vie aeree che si accompagna alla fuoriuscita di plasma, edema, accumulo di cellule infiammatorie (eosinofili, neutrofili, linfociti T, mastociti).

L'iperreattività bronchiale, tendenza della muscolatura bronchiale a contrarsi in risposta ad uno stimolo, causa un restringimento delle vie aeree che può essere revertito dal trattamento con broncodilatatori.

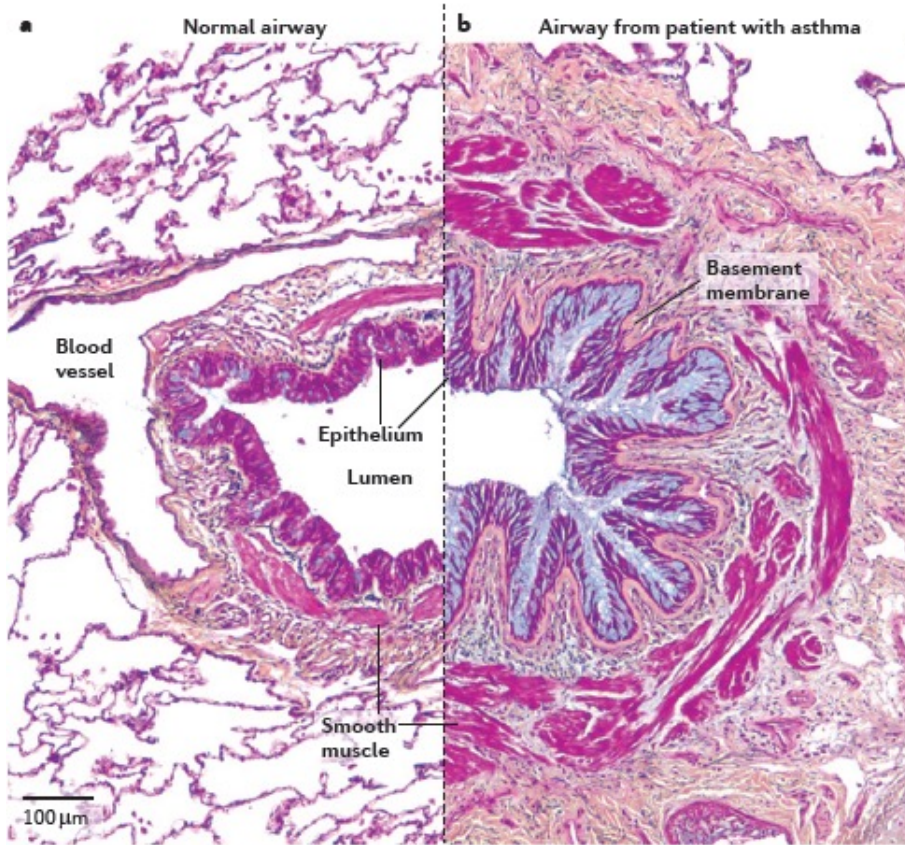
L'asma bronchiale allergico



L'asma bronchiale allergico tende ad apparire nell'infanzia.

Questo tipo di asma causato dal contatto con allergeni è mediato dai linfociti T CD4+ Th2 specifici per l'allergene ed è caratterizzato dalla presenza di IgE allergene specifiche nel siero. In seguito al contatto con gli allergeni i linfociti Th2 producono le citochine di tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13).

Caratteristiche dell'asma allergico



Nella maggior parte dei casi il trattamento con broncodilatatori reverte l'ostruzione delle vie aeree nell'asma bronchiale. Nei casi più gravi di asma bronchiale il trattamento con broncodilatatori non normalizza l'ostruzione. In alcuni casi questo è dovuto alla presenza di tappi di muco.

In altri casi questo è dovuto a 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

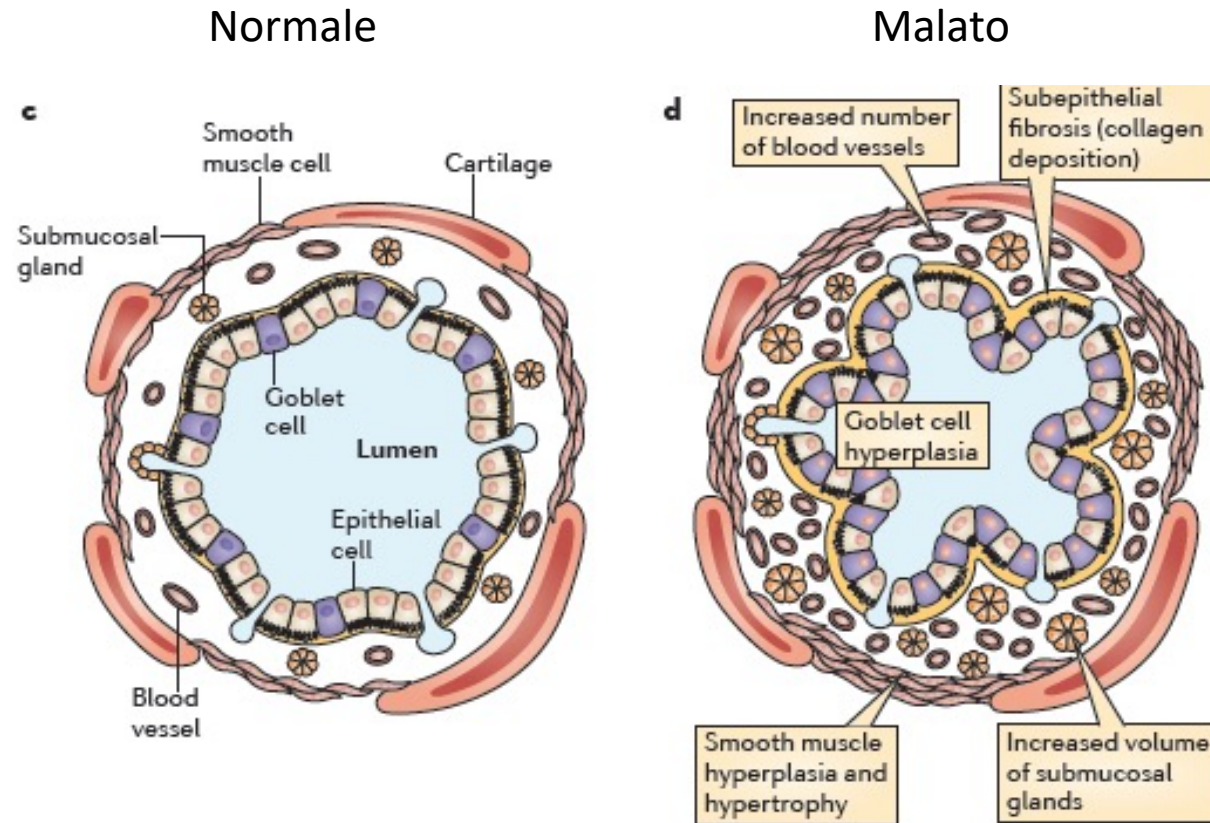
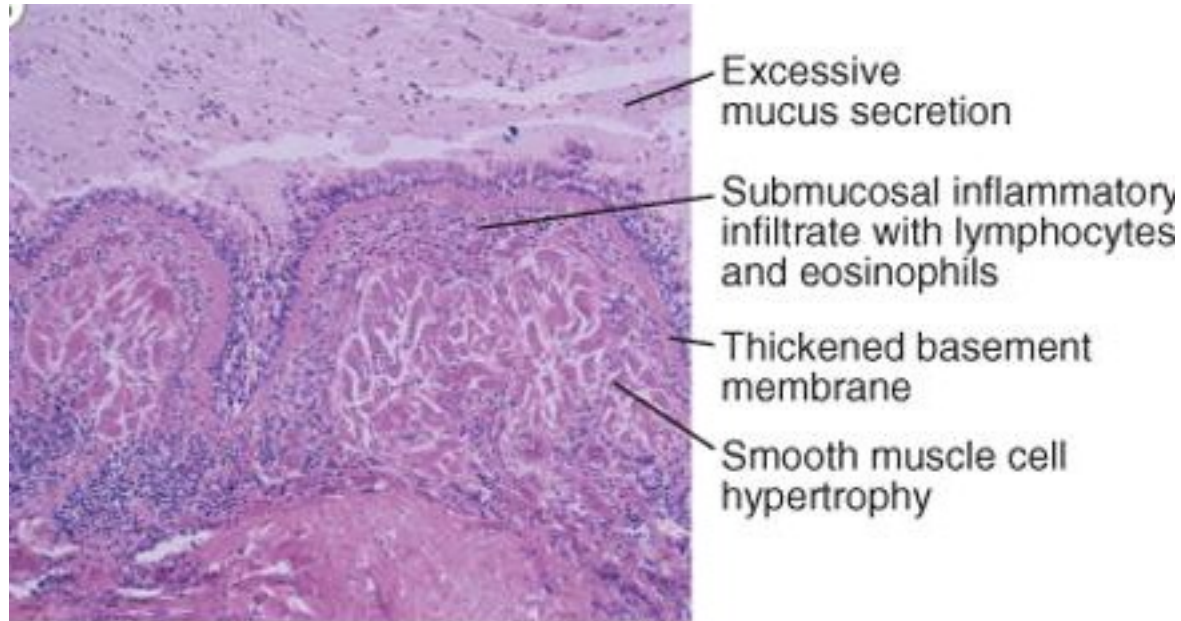


Figure 2 | **Airway pathology in asthma.** Airway structures in medium-sized healthy airways (part a; a schematic representation is depicted in part c) and in a patient with asthma (part b; a schematic representation is depicted in part d). The airways in asthma show considerable structural remodelling, 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.

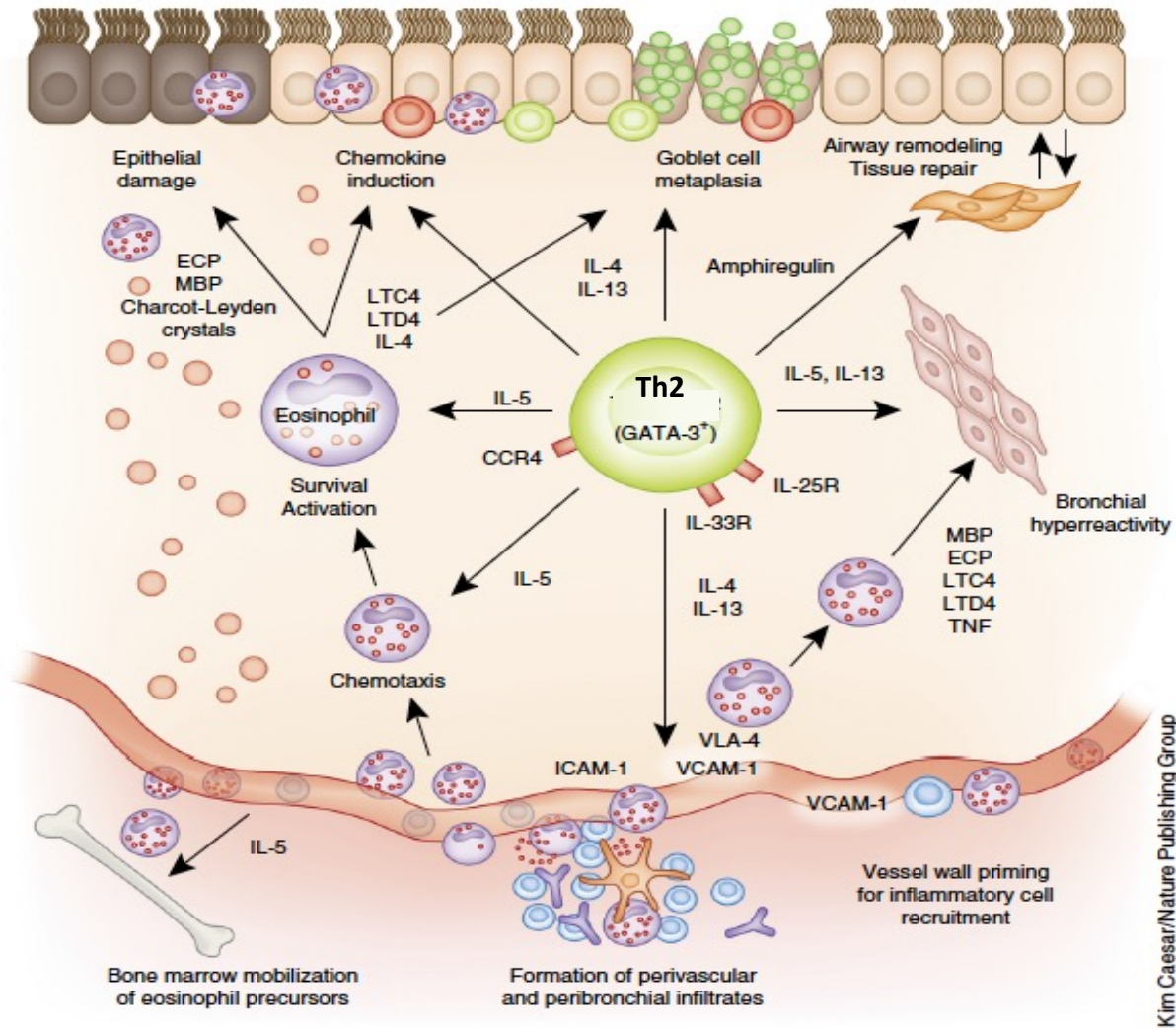
- Aumento delle cellule del goblet
- Aumento delle dimensioni e del numero di cellule muscolari (Iperplasia e Ipertrofia delle cellule muscolari lisce (SM))
- fibrosi sub-epiteliale
- Infiltrazione di linfociti ed eosinofili nella mucosa

Cellule coinvolte nella risposta infiammatoria all'allergene nell'asma



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

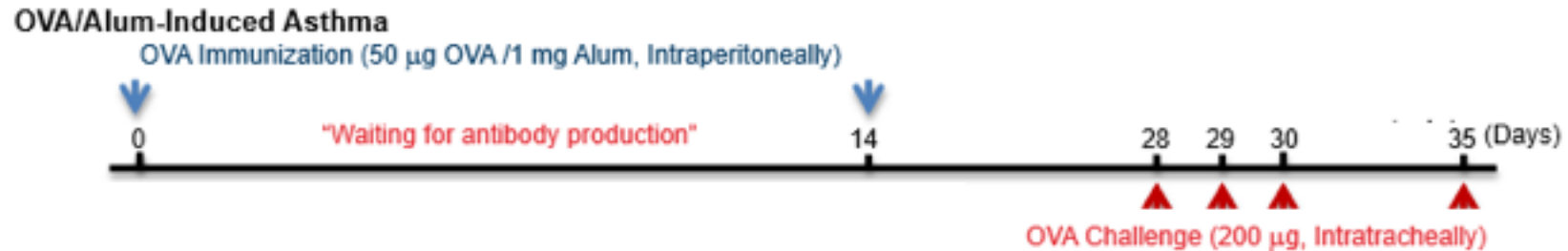


Il concetto che l'asma allergico è una malattia causata dai linfociti Th2 deriva da diverse osservazioni:

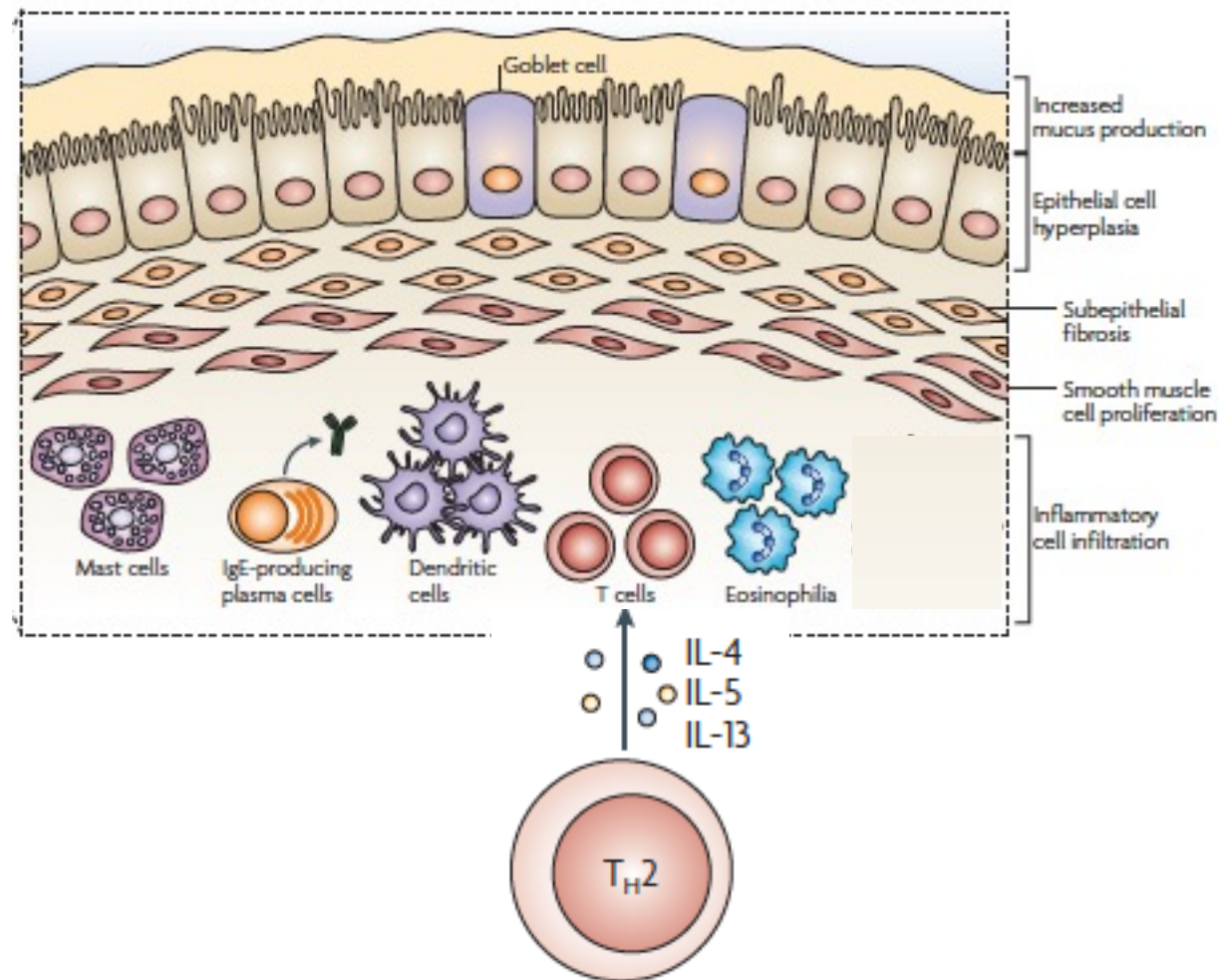
- I linfociti Th2 specifici per l'allergene e le citochine associate a questi linfociti sono presenti nel lavaggio broncoalveolare dei pazienti asmatici e dei topi con asma allergico eosinofilo.
- Nei pazienti affetti da asma allergico si osserva un accumulo di linfociti Th2 nelle vie aeree. Il numero di linfociti Th2 presenti nelle vie aeree correla con la gravità della malattia.
- Linfociti Th2 allergene specifici produttori IL-4, IL-5, IL-13 e IL-9 circolanti sono presenti nel sangue dei pazienti con asma allergico.
- 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.

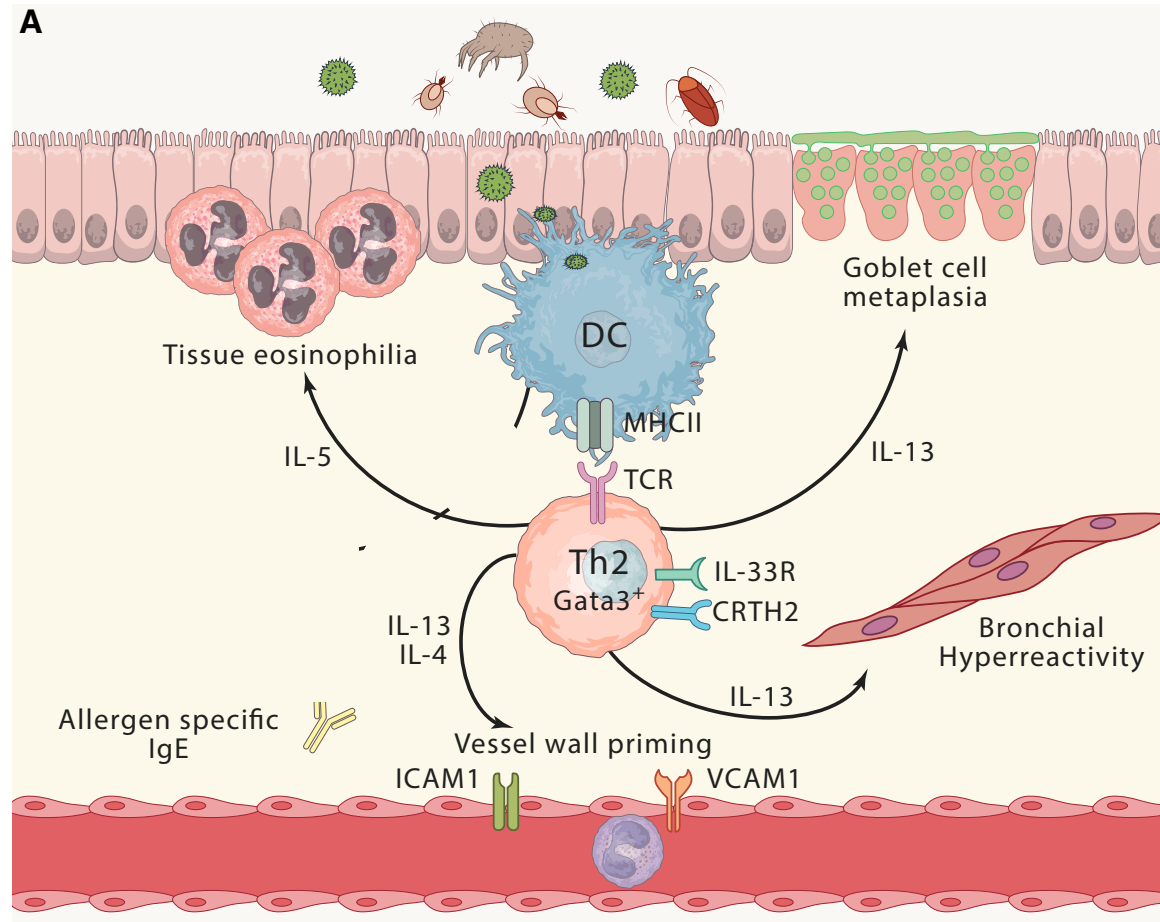


Ruolo delle citochine prodotte dai linfociti Th2 nella patogenesi dell'asma allergico



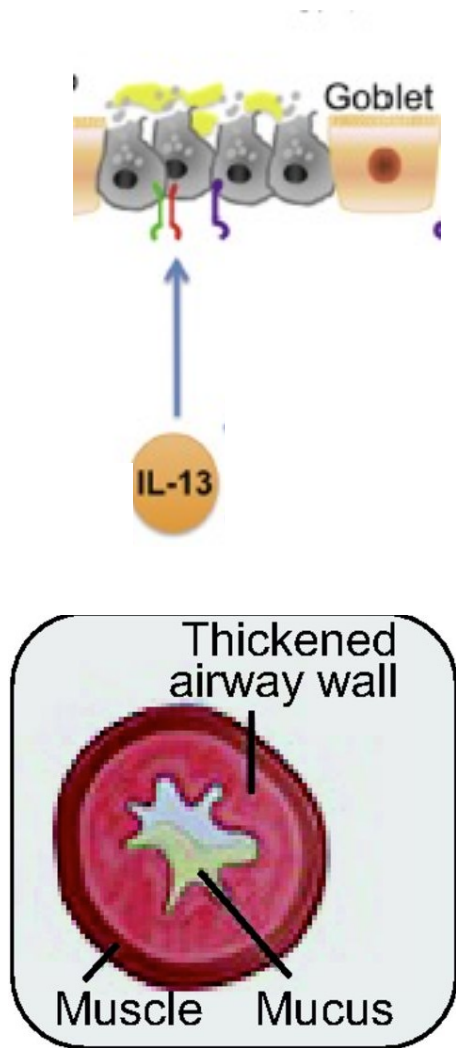
I linfociti Th2 nei tessuti attivati dal riconoscimento dell'allergene presentato dalle cellule presentanti l'antigene attraverso la secrezione di L'IL-4, l'IL-5 e l'IL-13 mediano molte delle modificazioni tissutali patologiche, caratteristiche dell'asma bronchiale allergico.

Attivazione dei Th2 nel tessuto da parte delle APC



Nei tessuti i linfociti Th2 in seguito al riconoscimento dell'allergene associato alle molecole MHC di classe II presentato dalle DC o dai linfociti B producono le citochine IL-4, IL-5, IL-13.

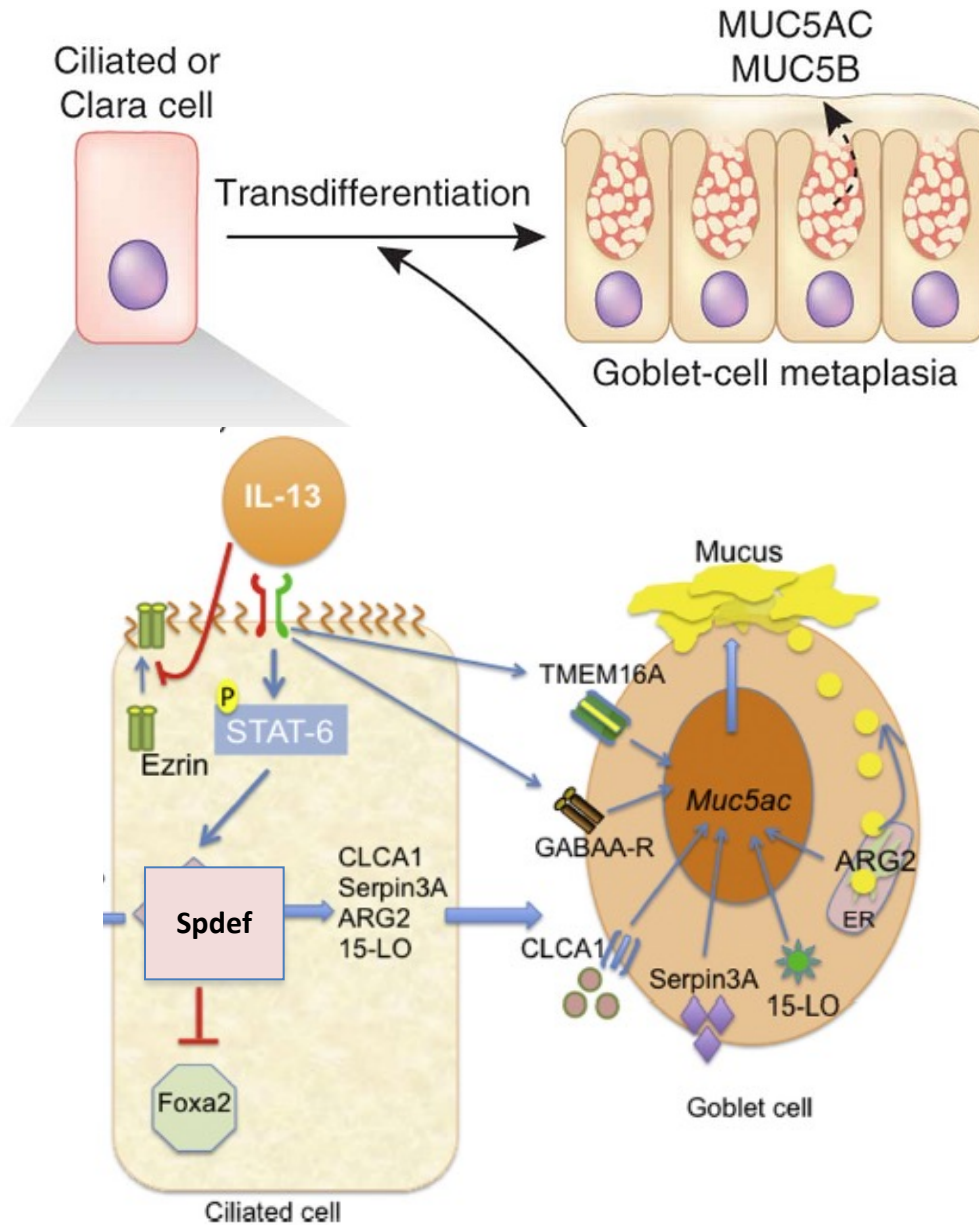
Regolazione della secrezione di muco e delle funzioni delle cellule epiteliali da parte dell'IL-13



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

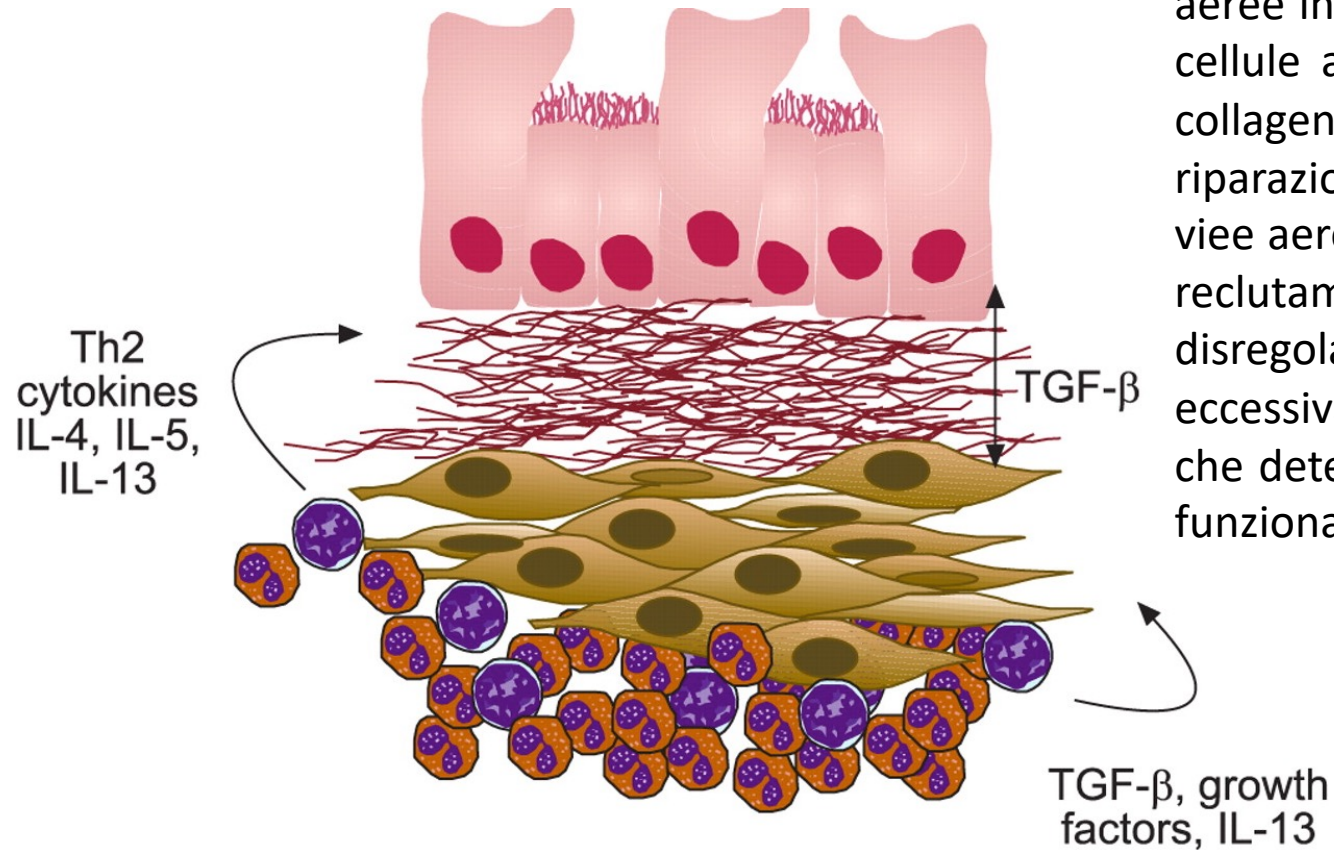


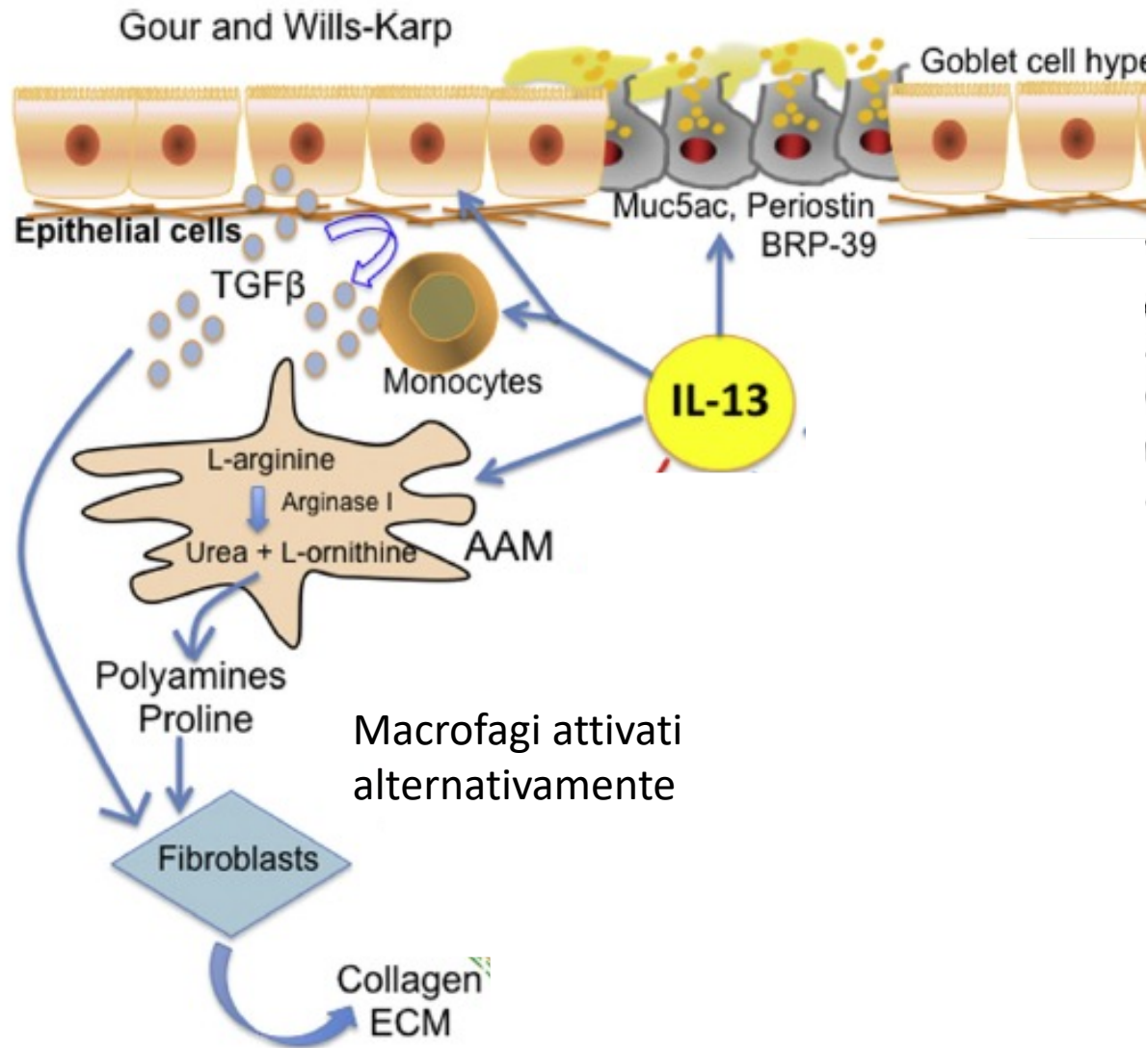
L'IL-13 media la transizione delle cellule epiteliali delle vie aeree in cellule del goblet attraverso l'azione coordinata di diversi fattori trascrizionali.

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

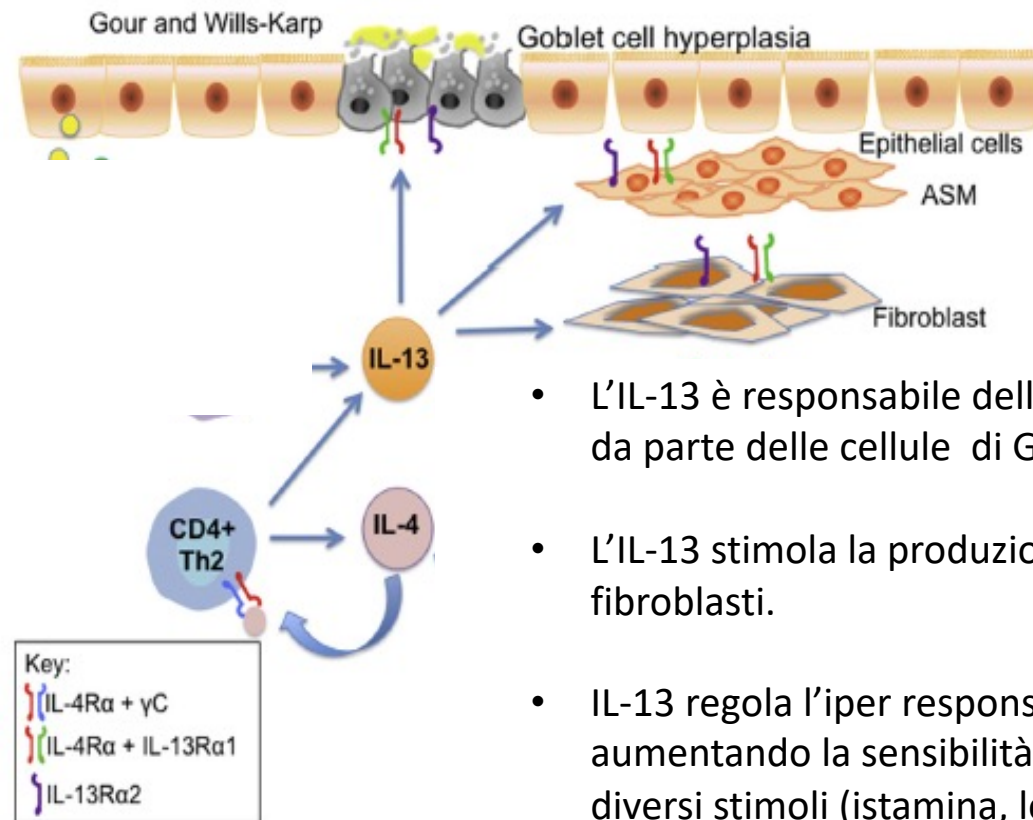
La fibrosi subepiteliare è una delle componenti che caratterizza l'asma allergico. Normalmente i fibroblasti sono reclutati nella regione sub-epiteliale delle vie aeree in risposta ad un danno. Tali cellule attraverso la secrezione di collagene contribuiscono alla riparazione del tessuto lesa. Nelle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





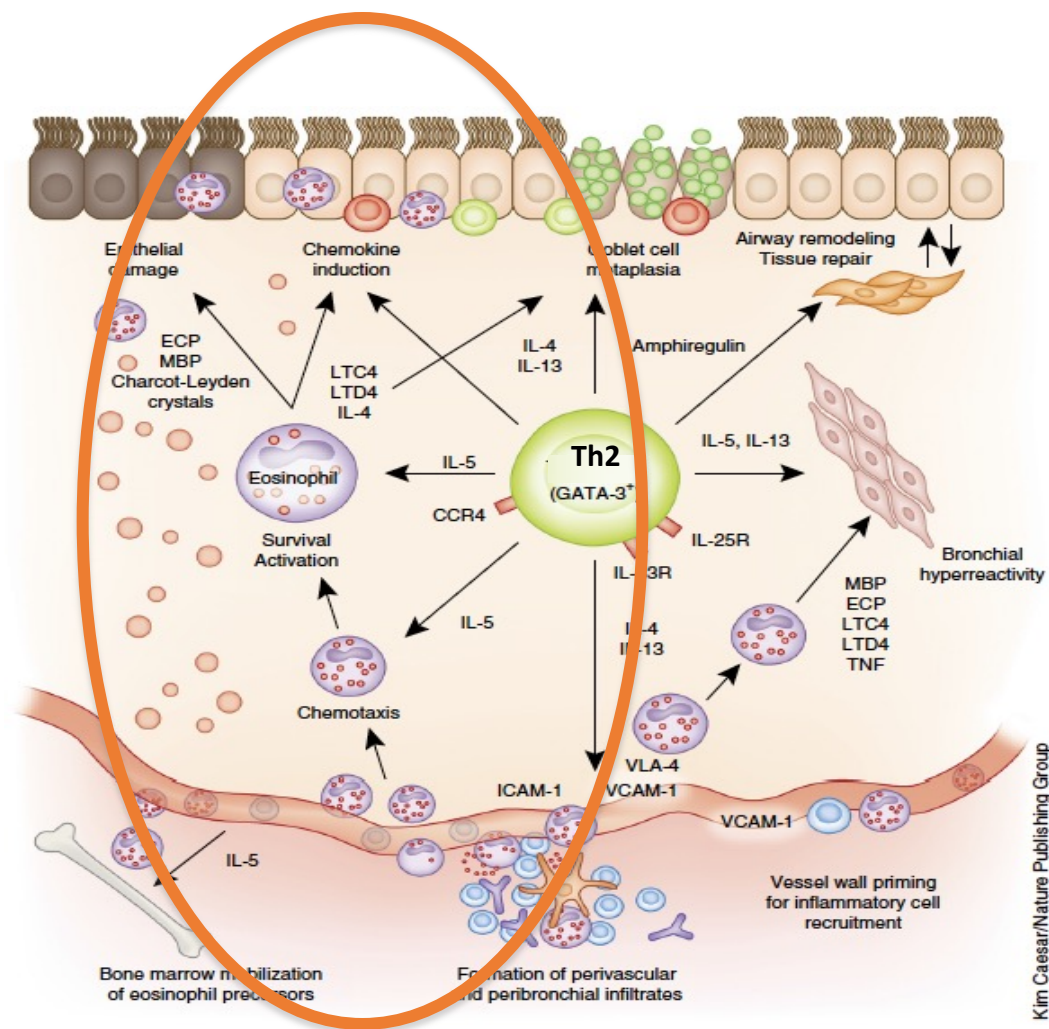
IL-13 induce l'espressione del fattore pro-fibrotico TGFβ nelle cellule epiteliali e nei monociti/macrofagi. Il TGFβ stimola i fibroblasti a produrre collagene. Nei monociti/macrofagi l'IL-13 induce l'espressione di Arginasi che idrolizza L-arginina in Urea e L-Ornitina che è un metabolita necessario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

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



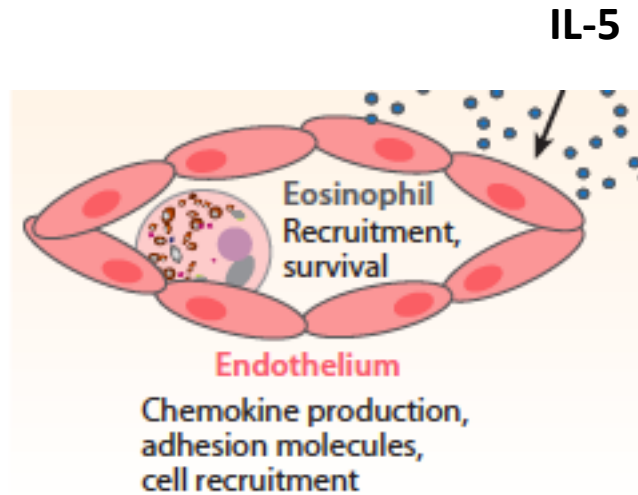
- L'IL-13 è responsabile dell'ipersecrezione di muco da parte delle cellule di Goblet.
- L'IL-13 stimola la produzione di collagene nei fibroblasti.
- IL-13 regola l'iper responsività bronchiale aumentando la sensibilità delle cellule muscolari a diversi stimoli (istamina, leucotrieni)

Ruolo dell'IL-5 nell'asma allergico



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

Azione dell'IL-5 sugli eosinofili

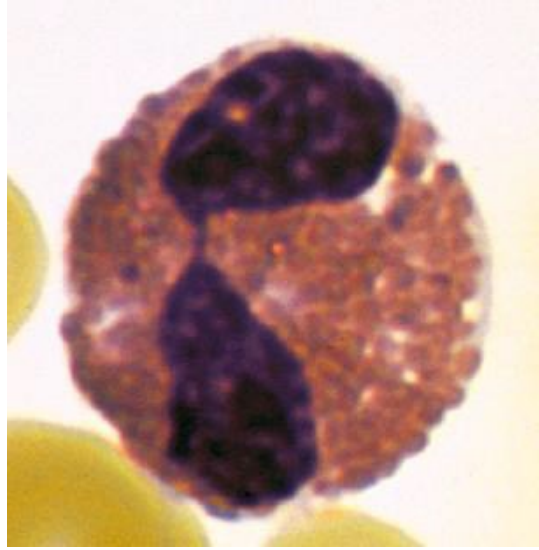


L'IL-5 negli eosinofili regola:

- 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

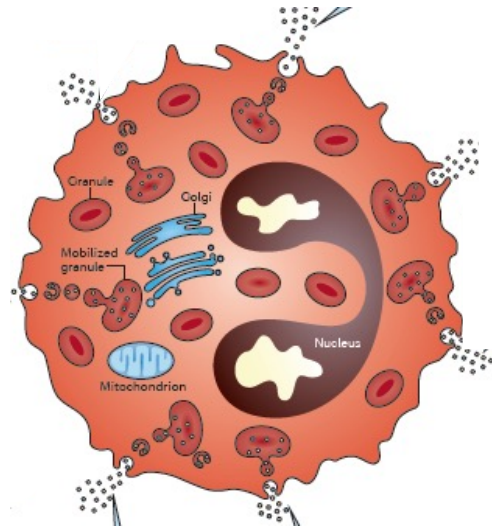


Gli eosinofili sono granulociti di derivazione midollare presenti nel sangue. La maturazione di tali cellule è indotta dal GM-CSF, l'IL-3, l'IL-5. Nel citoplasma presentano diversi granuli che contengono proteine cationiche tossiche che hanno la funzione di distruggere microorganismi o parassiti= proteina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

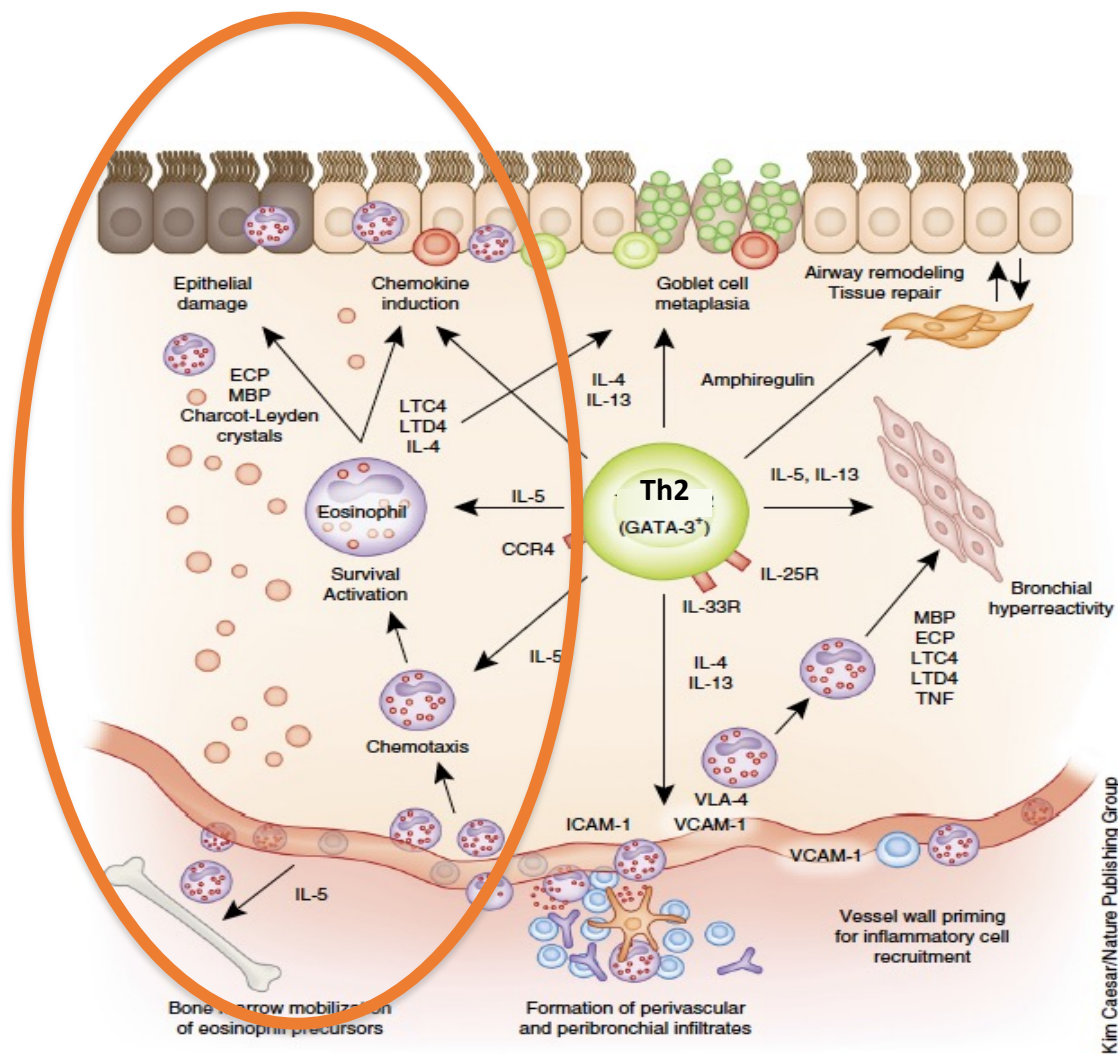
Gli eosinofili attivati sintetizzano prostaglandine, leucotrieni e citochine amplificando la risposta infiammatoria.

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



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:

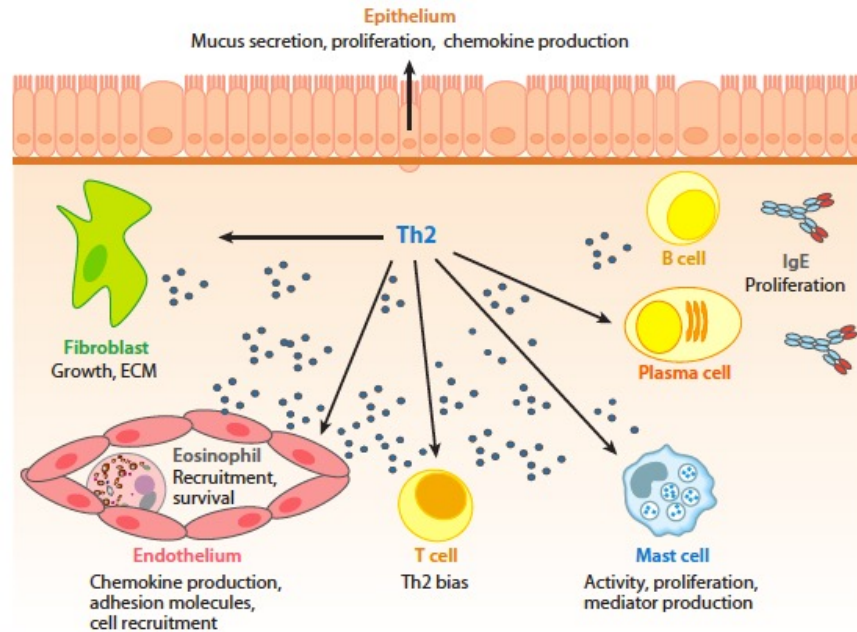


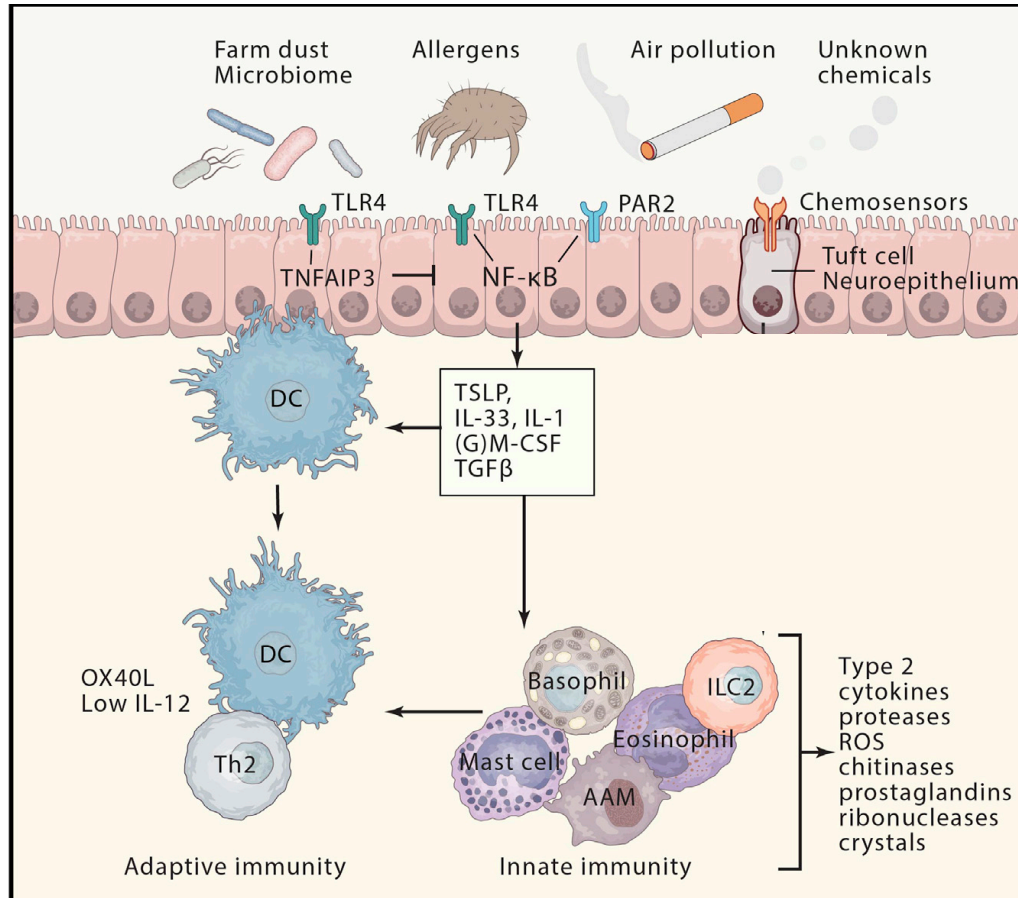
Figure 2

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

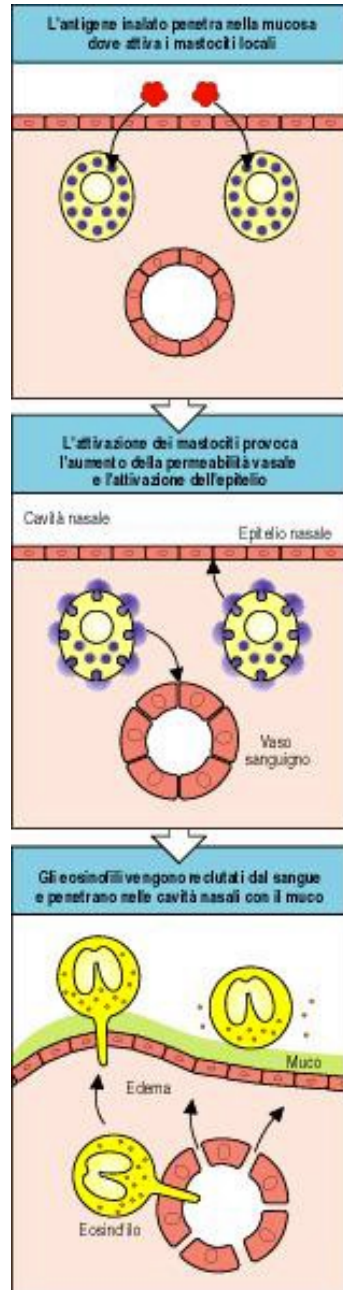
Le cellule dell'immunità innata nell'asma allergico



Le cellule dell'immunità innata contribuiscono all'infiammazione e al danno nell'asma. In particolare i basofili, i mastociti, e le cellule innate linfoidi di tipo 2 (ILC2) producono le citochine di tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-13). Le ILC2s producono elevati livelli di IL-5, IL-13 contribuendo all'infiammazione di tipo 2.

Le ILC2 controllano il numero di eosinofili, il trans-differenziamento delle cellule epiteliali in cellule secernenti muco, l'iper-reattività bronchiale. Le ILC2 sono attivate dal TSLP prodotto dalle cellule epiteliali.

Rinite allergica

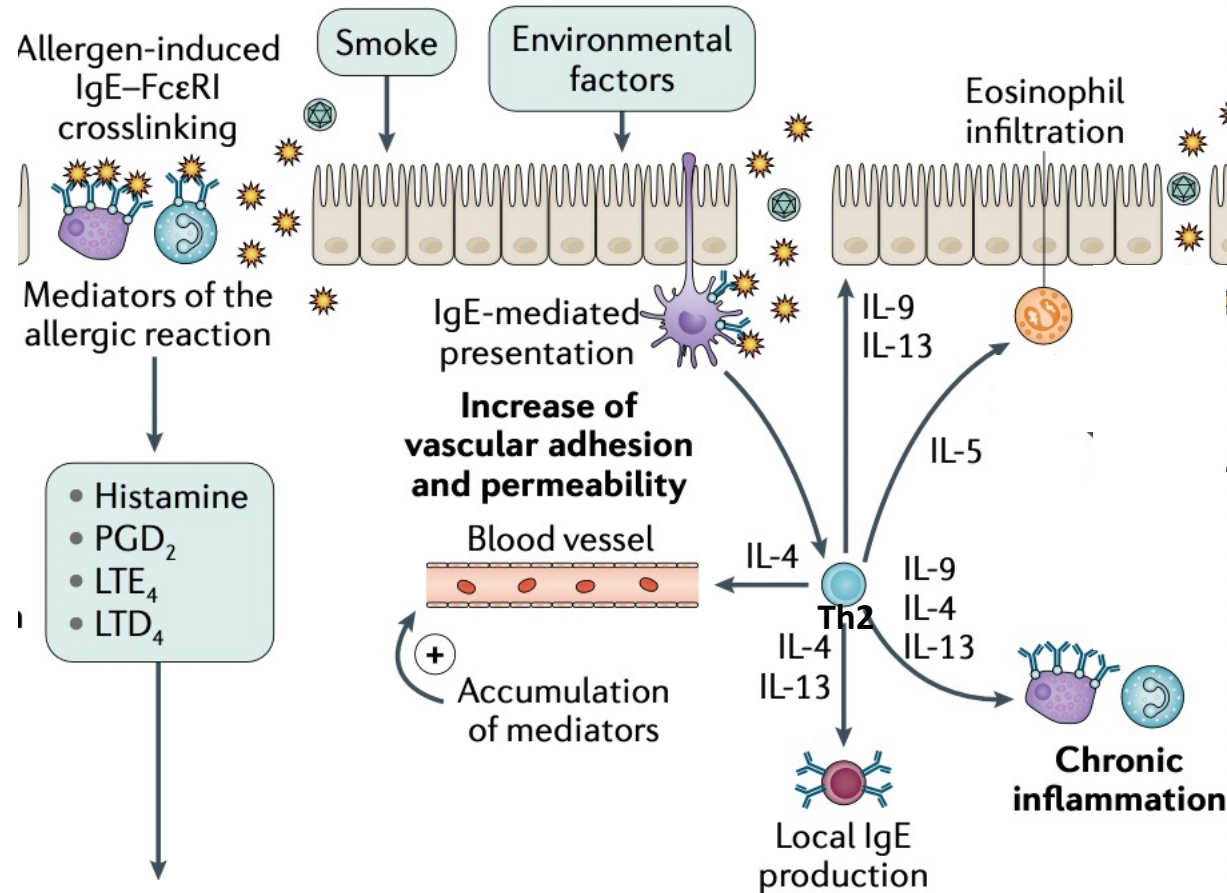


La rinite allergica anche chiamata raffreddore da fieno è la malattia allergica più comune. Ha origine nei primi anni di vita colpendo in Europa il 3% dei bambini di 3 anni e circa il 14% degli adolescenti di 13-14 anni. Essa è provocata da una reazione di ipersensibilità immediata localizzata nelle vie aeree superiori in seguito ad inalazione di allergeni (allergeni che diffondono nella mucosa nasale attivando i mastociti). La rinite allergica si manifesta con starnutazione, tosse congestione nasale, prurito, gocciolamento del naso. Essa è caratterizzata da edema delle mucose, infiltrato leucocitario con elevata componente eosinofila, secrezione mucosa.

Meccanismi alla base della rinite allergica

I sintomi della rinite allergica sono causati dai mediatori che sono rilasciati durante la reazione allergica.

Il contatto dell'allergene con le IgE legate sulla superficie dei mastociti attraverso l'FcεR causa l'attivazione e la degranulazione dei mastociti. Questo determina il rilascio dei mediatori preformati e di nuova sintesi quali l'istamina le prostaglandine i leucotrieni responsabili dei sintomi acuti dell'allergia. Questi mediatori e le citochine prodotte dai mastociti favoriscono il richiamo di Th2, basofili e neutrofili dal circolo sanguigno. Le citochine di tipo 2 che includono IL-4, IL-5, IL-13 possono essere evidenziate nel tessuto e nelle secrezioni nasali degli individui con rinite allergica.

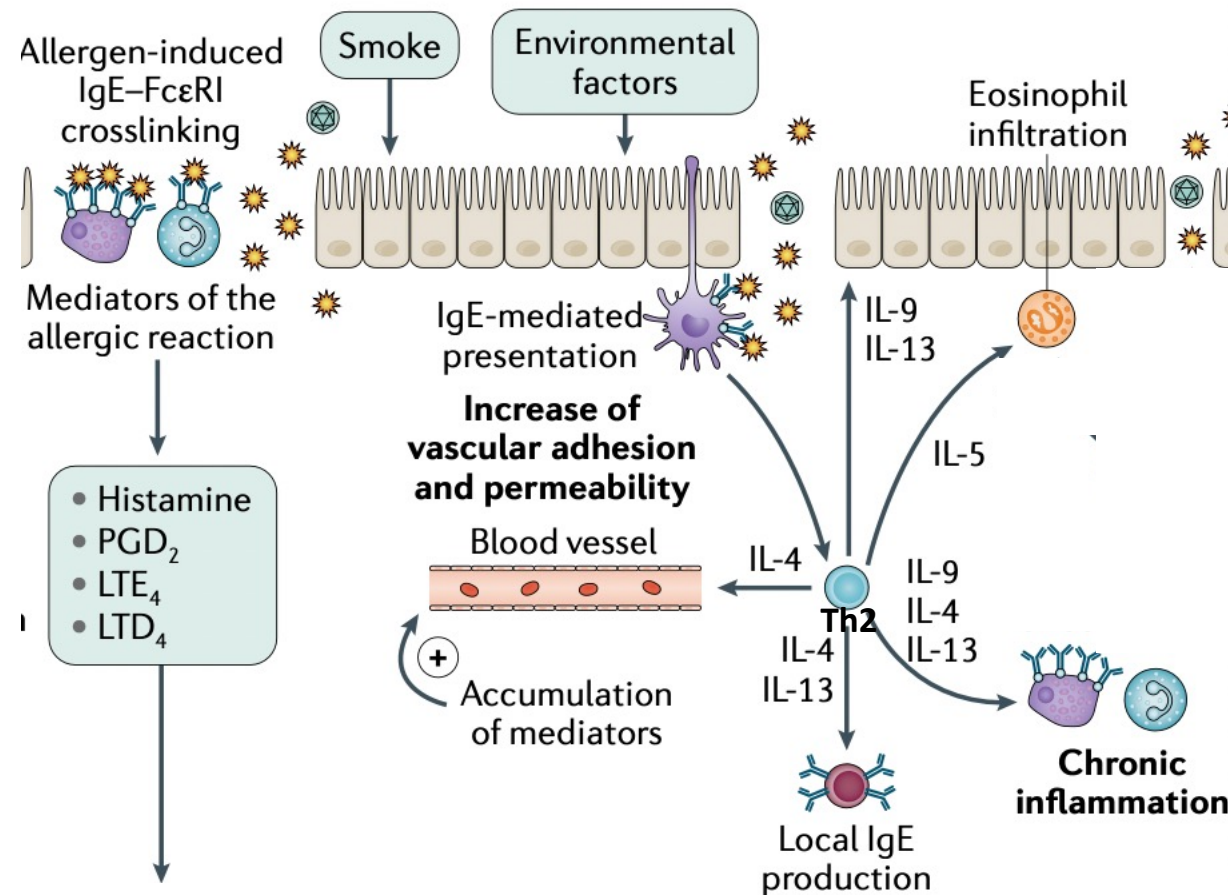


Acute clinical symptoms

- Itch
- Sneezing
- Runny nose
- Nasal congestion (vascular engorgement and oedema)

Meccanismi alla base della rinite allergica

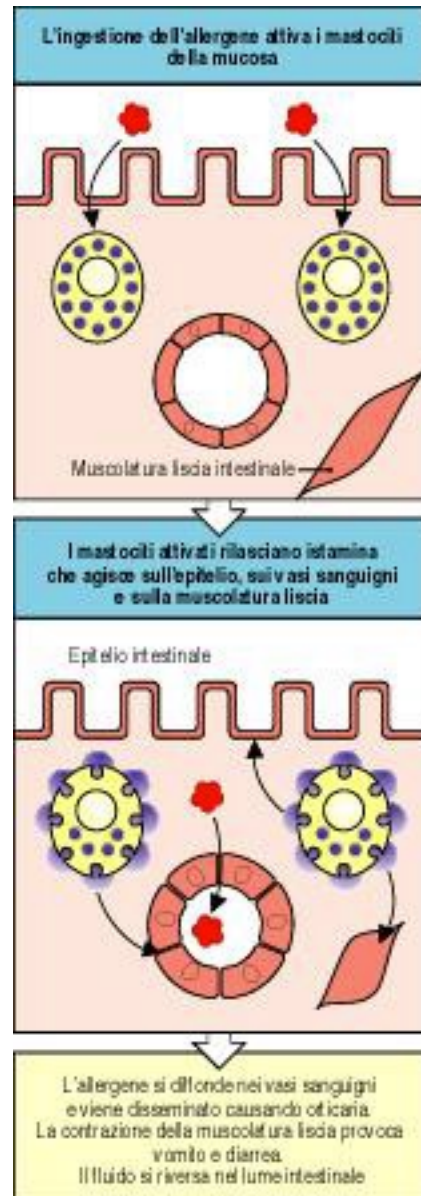
La persistenza dei sintomi in seguito al contatto con l'allergene può dipendere dall'accumulo dei mediatori nella mucosa nasale e dall'attivazione dei Th2 nella mucosa. I linfociti Th2 allergene specifici nel tessuto attivati dal riconoscimento dell'allergene presentato dalle molecole MHC di classe II producono elevati livelli di IL-4, IL-5 e IL-13 che contribuiscono all'aumento della permeabilità dei vasi (IL-4) all'infiltrazione degli eosinofili (IL-5) alla produzione di muco (IL-13). L'IL-4 favorisce la sopravvivenza dei mastociti e aumenta l'espressione dell'FcεR. L'esposizione ripetuta all'allergene comporta l'allergen priming caratterizzato dalla manifestazione dei sintomi in risposta a sempre minori concentrazioni di allergene. Questo può essere causato da un accumulo di mastociti e basofili nel sito della reazione allergica nel naso.



Acute clinical symptoms

- Itch
- Sneezing
- Runny nose
- Nasal congestion (vascular engorgement and oedema)

Le allergie alimentari



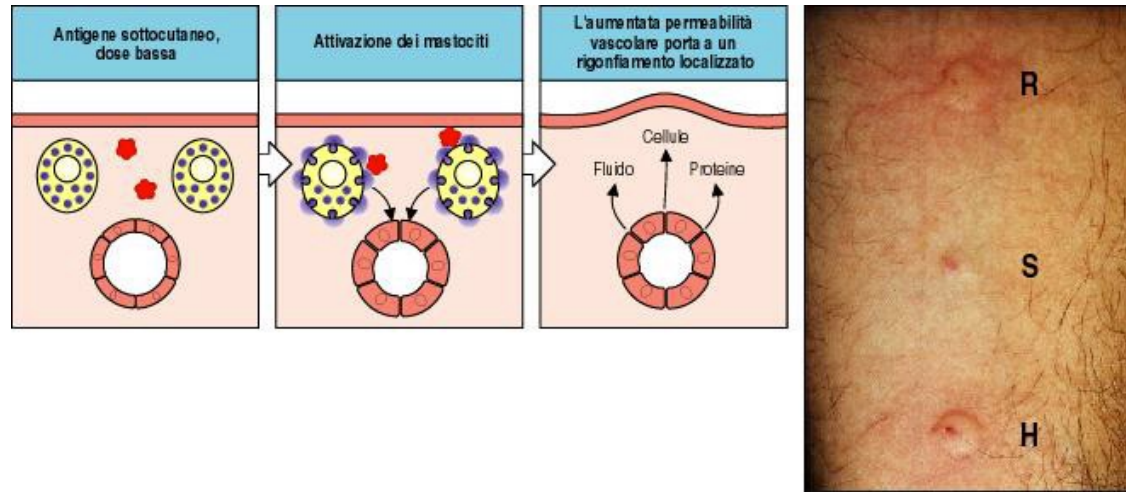
Allergie alimentari. L'ingestione di un allergene in un individuo sensibilizzato determina l'attivazione dei mastociti della mucosa gastrointestinale.

- 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 ponfoide 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 $\text{TNF-}\alpha$ e IL-4 probabilmente prodotte da mastociti e Th2 che agiscono sull'endotelio venulare promuovendo l'infiammazione.