

Storia dell'allergia: dalle reagine alla filaggrina

History of allergy: from reagin to filaggrin

Alfredo Tursi*, Mauro Minelli°

*già Ordinario di Allergologia e Immunologia Clinica dell'Università degli Studi di Bari

°Direttore U.O. "IMID Unit" - P.O. Campi Salentina, ASL/Lecce

Riassunto

La storia dell'allergia inizia ai primi dell'800 con Bostock (1819 - rinite stagionale) e poi Blackley (1873 - primi test cutanei). Seguirono poi Quincke (1882 - Edema di Quincke), Richet e Portier, Arthus (1901 - concetto di anafilassi) e von Pirquet (1904 - concetto di allergia).

K. Praustnitz e H. Kustner (1921) dimostrarono che una sensibilizzazione poteva essere trasferita passivamente da un soggetto allergico a uno sano, identificando la sostanza responsabile del trasporto passivo come REAGINA.

La scoperta delle IgE (1966-67), da parte di Hishizaka e contemporaneamente di Johansson, dette nuovo impulso all'allergologia che divenne adulta. Seguirono poi le scoperte di:

- a) rapporti IL-4/IFN- γ e Th1-Th2 nel sistema di produzione delle IgE;
- b) citochine di cellule immunologiche e flogistiche;
- c) perfezionamento delle procedure diagnostiche e terapeutiche;
- d) immunogenetica dell'Atopia;
- e) aspetti molecolari dell'Atopia.

Parole chiave: Reagina, IgE, atopia, T-helper, filaggrina, claudina

Summary

The history of allergy began in the early 19th century with Bostock (1819 - seasonal rhinitis) and then Blackley (1873 - early skin test). Then followed Quincke (Quincke's edema - 1882), Richet and Portier, Arthus (1901 - concept of anaphylaxis) and von Pirquet (1904 - concept of allergy).

K. Praustnitz and H. Kustner (1921) showed that sensitivity could be passively transferred by a person allergic to a healthy, identifying the substance responsible for the passive transport as reagin.

The discovery of IgE (1966-67) by Hishizaka and simultaneously by Johansson gave new impetus to allergology, which became adult. Next came the discoveries:

- a) Th1-Th2 and IL-4/IFN- γ relationships in the system of production of IgE;*
- b) cytokines of the immune and inflammatory cells;*
- c) improvement of diagnostic and therapeutic procedures;*
- d) immunogenetics of atopy;*
- e) molecular aspects of atopy.*

Key words: reagin, IgE, atopy, T-helper, filaggrin, claudin

STORIA DELL'ALLERGIA: FASE EMPIRICA

La storia dell'allergia inizia ai primi dell'800 con Bostock (1819) che studiò la sua personale rinite stagionale e poi Blackley (1873) che dimostrò su sé stesso il ruolo dei pollini praticando sul suo braccio i primi test cutanei "ante litteram"; nel 1878 Paul Ehrlich descrive per la prima volta le Mast cells. Seguirono poi Quincke (Edema di Quincke - 1882), Richet e Portier, Arthus (concetto di anafilassi, 1901). Il termine di "allergia" fu proposto, nel 1904, da C. von Pirquet, per

indicare una modificazione della capacità di reagire dell'organismo.

K. Praustnitz e H. Kustner (1921) dimostrarono che una sensibilizzazione poteva essere trasferita passivamente da un soggetto allergico a uno sano, e quindi identificarono la sostanza responsabile del trasporto passivo chiamandola "REAGINA".

A.F. Coca e R.A. Cooke designarono nel 1923 con il termine di 'atopia' quel gruppo di affezioni a incidenza familiare caratterizzate da sensibilizzazione nei

confronti di sostanze (allergeni) comunemente presenti nell'ambiente, innocue per la popolazione generale. Infatti, il termine 'atopia', secondo il significato greco, sta a indicare manifestazioni con caratteristiche insolite (fuori posto).

Negli anni seguenti molti ricercatori tentarono di identificare e caratterizzare gli anticorpi "reaginici" responsabili delle manifestazioni allergiche o atopiche. Inizialmente furono identificate come gamma-A (IgA), perché migravano nella banda delle alfa-globuline (Ishizaka K. et al. 1965). Ricerche successive dimostrarono che essi non appartenevano né alla classe IgA, né alla classe IgG (Ishizaka K, Ishizaka T. 1966).

Solo negli anni 1966-67, grazie agli studi del gruppo di ricerca di K. e T. Hishizaka, fu possibile definire le caratteristiche fisico-chimiche, biologiche e immunologiche delle reagine. Questi studiosi dimostrarono l'esistenza di una nuova classe di anticorpi (immunoglobuline), responsabile delle manifestazioni allergiche nell'uomo (Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. 1966; Ishizaka K, Ishizaka T., 1967); ciò in accordo con la caratterizzazione, da parte degli svedesi S.G.O. Johansson e H. Bennich, di una proteina mielomatosa atipica (Johansson SG, Bennich H. 1967). Questa nuova classe di immunoglobuline fu denominata IgE.

STORIA DELL'ALLERGIA: FASE SCIENTIFICA

La scoperta delle IgE, la quasi contemporanea dimostrazione del ruolo della Mastcellula nella reazione IgE mediata e la realizzazione dei metodi di dosaggio delle IgE diede l'avvio a tutta una serie di ricerche e di nuove conoscenze nell'ambito dei meccanismi immunologici dell'Allergia.

Nel 1986, R.L. Coffman e T. Mosmann, e W.E. Paul e F.D. Finkelman scoprirono l'importanza di alcune citochine, e, in particolare, dell'interleuchina-4 (IL-4) e dell'interferone-gamma (IFN- γ), dotate di effetti rispettivamente favorenti e inibenti nella regolazione della sintesi delle IgE nel topo. Successivamente è stato dimostrato il ruolo fondamentale di queste citochine nella regolazione della sintesi di IgE nell'uomo. La scoperta che la produzione di queste citochine era sostenuta da sottoclassi diverse di linfociti T, e, in particolare, quella della IL-4 da parte dei linfociti Th2, ha consentito di attribuire a questi ultimi un ruolo centrale non solo nella regolazione della sintesi degli anticorpi IgE, ma anche nei fenomeni responsabili della flogosi allergica.

In un crescendo logaritmico le successive ricerche misero in evidenza i recettori delle mastcellule, i

numerosi mediatori della flogosi, le molecole di adesione, i complessi rapporti tra sistema immune, sistema neurologico e sistema endocrino, fino allo sviluppo dei metodi monoclonali e delle sonde molecolari e agli studi sulla immunogenetica dell'atopia e sui meccanismi di regolazione della sintesi di IgE.

IMMUNOFLOGOSI ALLERGICA

La "classica" flogosi allergica rappresenta il risultato di una reazione IgE-mediata avviata dall'allergene verso il quale un soggetto "atopico", quindi geneticamente predisposto, è sensibilizzato; questa a sua volta è la causa diretta patogenetica della Immunoflogosi con conseguente sintomatologia clinica nella sede in cui è avvenuto l'incontro tra il "fattore scatenante" allergene ed il "complesso reattivo" IgE-mastcellula (MC).

Sia la reazione immediata, che la successiva flogosi cronica che caratterizzano la patogenesi delle reazioni allergiche, sono dovute ad una disregolata e prevalente risposta Th2-like agli allergeni, con iperproduzione di anticorpi IgE conseguente alla cooperazione T/B linfociti e alle funzioni regolatorie esercitate dalle citochine.

Nella patologia allergica si verifica quasi sempre una carenza di alcune citochine (soprattutto della IL12), che può rallentare il processo di passaggio e maturazione da TH2 a TH1, provocando un accumulo di cellule TH2 che comporta lo sbilanciamento del rapporto TH2/TH1 a favore delle prime, il tutto coadiuvato da IL5 e altre citochine. In questo processo intervengono in modalità complesse le cellule T-helper-Reg, che costituiscono una famiglia eterogenea di cellule T ad attività regolatoria, composta da popolazioni di cellule T sia naturali che inducibili, diverse tra loro nello sviluppo, specificità e meccanismi d'azione (T-reg CD4+-CD25+, T-reg Tr1 Th3, Th-17). Le variazioni quantitative e qualitative dei vari sub-sets T-helper sono da una parte regolate geneticamente e dall'altra fortemente influenzate dal micro-ambiente in cui si svolge la flogosi, oltre che dall'intervento del Sistema Emopoietico.

Sono numerosi e intercorrelati i vari elementi molecolari che intervengono nella flogosi:

a) i fattori di amplificazione biologica della flogosi (complemento, fibrinolisi, coagulazione, chinine), b) i prodotti del metabolismo dell'ac. Arachidonico, c) le citochine, classe eterogenea di proteine secretorie prodotte da vari tipi di cellule flogistiche e non solo da linfociti, che fungono da segnali intercellulari autocrini, paracrini ed endocrini, e costituiscono un fenomeno di

breve durata, autolimitato senza accumulo nella cellula,

d) le ICAM, molecole di adesione intercellulare, responsabili dell'adesione cell to cell con la finalità di trasmettere informazioni e stimoli delle funzioni cellulari,

e) gli NF-kB (nuclear factor-kappaB), famiglia di fattori di trascrizione che regolano nel nucleo i geni chiave coinvolti nelle risposte immuni, nella flogosi, nella apoptosi e nella proliferazione cellulare. Nel citoplasma sono legate a proteine inibitrici della famiglia I-kappaB, che in seguito a vari stimoli attivano l'NF-kB che migrano nel nucleo ad esercitare le loro funzioni,

f) I Toll-like receptors (TLR), recettori di riconoscimento di componenti microbici che mediano la connessione tra la risposta immune innata e quella acquisita; in questo processo è fondamentale l'intervento della IRAK-4 (interleukin-1 receptor-associated kinase 4), molecola intracellulare essenziale per la trasmissione dei segnali nella immunità innata (Suzuki N, Saito T. 2006), che gioca un ruolo fondamentale anche nella immunità adattativa, in particolare diretta verso le cellule T.

Infine svolgono un ruolo fondamentale le interconnessioni (ancora non completamente note nei loro intimi meccanismi) tra sistema immune, sistema neurologico e sistema endocrino.

L'assemblaggio dei sopra descritti "tasselli" nel "puzzle" della reazione IgE-mediata instaura un articolato meccanismo di immunoflogosi che è destinato alla cronicizzazione e rappresenta la base patogenetica delle allergopatie.

PATOGENESI DELLA DERMATITE ATOPICA

La storia naturale della Malattia Allergica sembra seguire un percorso ben definito (marcia allergica) in rapporto all'età, sia nelle diverse manifestazioni sintomatologiche che nell'espressione del pattern di IgE verso allergeni specifici.

I sintomi prevalenti in bambini di età inferiore ai 2-3 anni si manifestano a livello cutaneo e gastrointestinale e successivamente si modificano, con l'avanzare dell'età, in problemi a carico dell'apparato respiratorio. Contemporaneamente si verifica un graduale shift dalle IgE anti-alimenti presenti nei primi anni di vita verso le IgE anti-inalanti.

Numerosi studi hanno messo in evidenza il ruolo di filaggrina, claudina e TSLP nella dermatite atopica, ma anche nelle allergopatie gastrointestinali e respiratorie. La filaggrina è una proteina filamentosa che si lega alle

fibre cheratiniche in tutti i tessuti epiteliali. Nella cute svolge il ruolo della aggregazione dei filamenti di keratina, stadio indispensabile della differenziazione dei keratinociti, allo scopo di formare una rigida barriera nello strato corneo. La mancata o deficitaria mutazione del gene FLG provoca una carenza di filaggrina e quindi una perdita della funzione barriera dello strato corneo.

È nota da tempo la Occludina, una proteina di membrana localizzata alle tight junctions (TJ) dei tessuti epiteliali; le TJ sono responsabili dell'adesione cell-to-cell nei tessuti epiteliali, costituendo la barriera fisica che impedisce il passaggio all'esterno dei soluti. Studi successivi hanno evidenziato la presenza di un'altra proteina di membrana, la Claudin, indispensabile per la funzionalità delle TJ.

A partire dagli anni '90 è stato dimostrato che l'infiammazione nella dermatite atopica risulta anche da danni ereditari e acquisiti di barriera. Infatti gli studi di genetica molecolare mostrano una forte associazione tra mutazioni dei geni FLG (filaggrin) e CLDN (claudin) e dermatite atopica. Il conseguente deficit di queste due proteine (Seguchi T et al. 1967; Alain Taieb 1999, Palmer CN et al. 2006, Mikio Furuse et al 1998, De Benedetto A, et al. 2010), indispensabili per l'integrità della barriera cutanea, permette un facile ingresso di apteni attraverso la barriera alterata con stimolo dello shift Th1 → Th2 immunofenotipico, che a sua volta aggrava ulteriormente la funzione di barriera.

Inoltre recenti studi hanno dimostrato che la Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) è presente in grande quantità nella cute di pazienti con Dermatite Atopica. La TSLP stimola le cellule dendritiche ad esprimere il ligando OX40L che legandosi al recettore OX40 dei linfociti Th2 li attiva con produzione di IL-4, IL-5, e TNF α ; stimola direttamente le mast cells a produrre IL-5, IL-6, IL-13, and GM-CSF; viene così attivata la reazione allergica IgE-mediata.

La carenza di Filaggrin e Claudin (oltre che l'accumulo di TSLP) provoca in seguito anche manifestazioni allergiche gastrointestinali e respiratorie, poiché tutti i tessuti epiteliali hanno una stessa struttura.

STORIA DELL'ALLERGIA: IL FUTURO

Immunodiagnostica: realizzazione di allergeni ricombinanti ottenuti mediante tecniche di DNA: questi sono caratterizzati a livello molecolare e immunochimico, altamente purificati, facili da standardizzare, e permettono diagnosi e terapia ottimali; infatti utilizzati in gel elettroforesi (microarray) contro il siero del

paziente permettono di ottenere un preciso profilo diagnostico (tailored diagnosis).

Immunoterapia: Anticorpi anti-IgE (Omalizumab); peptidi stimolatori delle cellule T-allergene specifiche; allergeni ricombinanti; CpG-DNA allergeni-coniugati; anticorpi monoclonali contro allergeni definiti dal profilo specifico.

Immunoregolazione: Utilizzo futuro, se non futuribile, di cellule staminali allo scopo di normalizzare la cellularità patologica Th1-Th2.

Ingegneria genetica: Rimozione delle proteine allergeniche da piante e alimenti allergizzanti; ipotetico obiettivo di sostituzione dei geni responsabili dell'allergia con geni "sani".

Una curiosità finale: un link fra il (tra-) passato remoto ed il futuro: presso il Biotechnology & Biological Sciences Research Council-U.K. viene studiata una molecola essenziale al sistema immunitario del pollo (la immunoglobulina IgY), simile alle IgE per la struttura, ma alle IgG per la funzione (Taylor A.I. et al 2008).

lo studio delle IgY, definito come un fossile vivente, permetterebbe di tracciare l'evoluzione delle reazioni allergiche fin da 160 milioni di anni fa e fare luce sull'origine e le cause delle reazioni allergiche

nell'uomo; le differenze evolucionistiche fra anticorpi ancestrali e recenti consentirebbero di progettare farmaci FUTURI più mirati contro le allergie.

CONCLUSIONI

La notevole complessità del processo immunoflogistico dell'allergia supporta fortemente il concetto che le malattie allergiche non sono una patologia d'organo, bensì una chiara patologia sistemica, nella quale sono coinvolti vari sistemi come gli apparati neurologico ed endocrino, i sistemi di amplificazione biologica della flogosi (complemento, fibrinolisi, coagulazione, chinine), e soprattutto il sistema immune.

Infine il sistema emopoietico è largamente interessato sia per la produzione che la migrazione nelle sedi di flogosi di precursori staminali delle cellule immunologiche ed infiammatorie richieste dal processo flogistico, che si accasano ("homing") negli apparati interessati dalla flogosi, determinando una proliferazione "in loco" di cellule immunocompetenti che portano alla cronicizzazione della infiammazione e quindi a tutte le fasi successive della immunoflogosi.

Bibliografia

- Alain Taieb. *Hypothesis: from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders*, Contact Dermatitis, 1999; 41: 177-180.
- De Benedetto A, et al., *Tight junction defects in patients with atopic dermatitis*, J Allergy Clin Immunol. 2010 Dec 15.
- Ishizaka K, Ishizaka T, Lee EH, Fudenberg H., *Immunochemical properties of human gamma-A isohemagglutinin. I. Comparisons with gamma-G and gamma-M-globulin antibodies*, J Immunol. 1965 Aug;95(2):197-208.
- Ishizaka K, Ishizaka T., *Physicochemical properties of reagenic antibody. 1. Association of reagenic activity with an immunoglobulin other than gamma-A or gamma-G globulin*, Allergy. 1966 Mar;37(3):169-85
- Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. *Physico-chemical properties of human reagenic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reagenic activity*. J Immunol. 1966 Jul;97(1):75-85
- Ishizaka K, Ishizaka T., *Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reagenic activity*, J Immunol. 1967 Dec;99(6):1187-98
- Johansson SG, Bennich H. *Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin*. Immunology. 1967 Oct;13(4):381-94
- Mikio Furuse et al, *Claudin-1 and -2: Novel Integral Membrane Proteins Localizing at Tight Junctions with No Sequence Similarity to Occludin*, JCB, 1998, 141, 1539-1550
- Palmer CN et alia, *Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis*, Nat Genet. 2006, 38:441-6.
- Seguchi T et alia, *Decreased expression of filaggrin in atopic skin*, Arch Dermatol Res 1996; 288: 442-446.
- Suzuki N, Saito T., *IRAK-4 a shared NF-kappaB activator in innate and acquired immunity*. Trends Immunol. 2006, 27(12):566-72.
- Taylor A.I. et al, *Avian IgY binds to a monocyte receptor with IgG-like kinetics despite an IgE-like structure*. J. Biol. Chem., 2008, 283, 16384-16390.

• *Corrispondenza:* Alfredo Tursi
già Ordinario di Allergologia e Immunologia Clinica
Università degli Studi di Bari
E-mail: altur@libero.it