

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IV

Maggio 2001

numero 5

IL PUNTO SU

L'asma

Giorgio Bartolozzi

Parte prima**I LINFOCITI**

All'esame della biopsia della mucosa delle vie aeree, in pazienti durante un episodio acuto di asma dopo l'inalazione dell'allergene, si riscontra un gran numero di linfociti, la maggior parte dei quali mostra sulla superficie indicatori di attivazione.

Le cellule T CD4 positive vengono spesso suddivise in base al profilo di citochine prodotte. Schematicamente si possono distinguere due gruppi principali:

- il tipo 1 (Th1) che produce interleuchina 2 e interferon-g, elementi essenziali per i meccanismi di difesa cellulare
- il tipo 2 (Th2) che producono citochine (IL-4, -5, -6, -9 e -13) che mediano le reazioni allergiche#/I#

Fra questi tipi cellulari c'è una reciproca inibizione, per cui le citochine del tipo Th1 inibiscono la produzione di citochine Th2 e viceversa.

Anche le cellule CD8 possono essere classificate in un modo simile, secondo il loro profilo citochinico (Tc1 e Tc2). Queste osservazioni suggeriscono che, almeno nei topi, l'infiammazione allergica (asmatica) deriva da un meccanismo Th2-mediato. Molte osservazioni confermano questo punto di vista:

- di recente alte concentrazioni di mRNA per GASTA-3, un fattore di trascrizione confinato alle cellule Th2 sono state trovate nelle biopsie bronchiali di pazienti con asma.
- nei pazienti con asma, la maggior parte delle cellule, ottenute con il liquido di lavaggio bronco-alveolare, contengono mRNA per l'IL-3, l'IL-4, IL-5 e per il fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi.
- l'IL-4 e l'IL-5 furono ritrovate soprattutto nelle cellule T: al contrario l'interferon gamma era presente a concentrazioni simili nei soggetti asmatici e nei soggetti controllo. Campioni biotipici della mucosa bronchiale da pazienti con asma allergica sintomatica o con asma non allergica contengono aumentate concentrazioni di RNA messaggero per l'IL-4 e IL-5.
- Ugualmente sembra che la mucosa bronchiale di pazienti con asma contenga un eccesso di cellule Th2 attivate, indipendentemente dalla sensibilizzazione allergica del paziente. E' risultato evidente che l'IL-4 può contribuire all'infiammazione allergica con meccanismi diversi da quella della regolazione della sintesi di IgE.

L'idea che l'infiammazione allergica nell'asma derivi da uno sbilanciamento fra cellule TH1 e Th2 attira l'attenzione sulla citochina di origine Th-1. Poiché l'interferon-g inibisce la sintesi di IgE e la differenziazione alle cellule precorritrici alle cellule Th2, una mancanza d'interferon-g induce la via delle citochine Th-2 a promuovere l'infiammazione allergica. Le prove ricavate da studi in vivo tuttavia sono in contrasto con questa ipotesi: per esempio la quantità d'interferon-g è elevata nel siero di pazienti con asma grave durante la fase acuta dell'attacco, come nel supernatante di colture non stimolate e nel liquido di lavaggio bronchiale dopo carico con un allergene. D'altra parte l'interferon-g aumenta non soltanto l'espressione del CD69, HLA-DR e la molecola 1 di adesione cellulare (tutti indicatori dell'attivazione cellulare) sugli eosinofili, ma anche la sopravvivenza degli eosinofili. Questi e altri dati suggeriscono che l'interferon-g contribuisce all'attivazione degli eosinofili e probabilmente all'aumento dell'infiammazione. Per questa ragione la definizione dell'infiammazione allergica nell'asma come una malattia Th2-mediata, è troppo semplicistica.

Chemochine umane, importanti nell'asma

Chemochine**Origine**

Cellule

Recettori**Funzione****CXC (a)**

GRO-a, GRB-b

GRO-g

- monociti, macrofagi
- fibroblasti
- cellule endoteliali
- cellule epiteliali
- neutrofili
- cellule T
- neutrofili
- basofili
- fibroblasti
- cellule endoteliali
- cellule T
- CXCR2**
- chemotassi, attivazione
- chemotassi, attivazione
- fattore di crescita

Interleuchina 8

- monociti, macrofagi
- cellule T
- cellule B
- eosinofili
- cellule epiteliali
- cellule endoteliali
- fibroblasti
- neutrofili
- basofili
- cellule T
- cellule B
- cellule endoteliali
- cheratinociti

CXCR1**CXCR2**

- chemotassi, attivazione
- chemotassi, inibizione della liberazione di istamina
- chemotassi, inibizione della liberazione di IL-4
- chemotassi, inibizione della liberazione di IgE
- promozione dell'angiogenesi
- chemotassi, espressione dell'HLA-DR

CC (b)**eotassina**

- cellule epiteliali
- cellule endoteliali
- eosinofili
- fibroblasti
- macrofagi
- eosinofili
- basofili
- cellule Th2

CCR3

- chemotassi
- chemotassi, attivazione
- chemotassi

eotassina 2

- monociti, basofili
- cellule T in riposo
- eosinofili

CCR3

- chemotassi, attivazione

MCP-1

- monociti
- eosinofili
- cellule epiteliali
- cellule endoteliali
- fibroblasti
- mastzellen
- monociti
- basofili
- cellule T
- cellule natural killer

CCR2**CCR10**

- chemotassi
- attivazione
- chemotassi, inibizione delle citochine tipo Th1, differenziazione delle cellule CD4+ in Th1
- chemotassi, attivazione
- chemotassi, attivazione

MCP-2

- fibroblasti
- cellule natural killer
- cellule dendritiche
- cellule T, eosinofili, basofili

CCR2

- chemotassi, attivazione
- chemotassi, attivazione
- chemotassi

MCP-3

- monociti
- cellule epiteliali
- monociti
- eosinofili
- basofili
- cellule Natural Killer
- cellule dendritiche

CCR1**CCR3****CCR10**

- chemotassi
- chemotassi
- chemotassi, attivazione
- chemotassi, attivazione
- chemotassi, attivazione

MCP-4

- cellule epiteliali	- cellule T
- cellule endoteliali	- cellule Natural Killer
- eosinofili	- cellule dendritiche
- monociti	- megacariociti
- basofili	- cellule B
CCR2	CCR5
CCR3	CCR8
- chemotassi, attivazione	- chemotassi
- chemotassi	- chemotassi, attivazione
- chemotassi, attivazione	- chemotassi
MDP	Aumentata produzione di IgE e IgG4
- macrofagi	MPF-3 alfa
- monociti originati da cellule dendritiche	- linfociti
- timo	- monociti
- polmoni	- cellule mononucleate
- monociti	- cellule T
- cellule Natural Killer	CCR6
- monociti	- chemotassi
- eosinofili	- chemotassi
CCR4	MIP-3 beta
- chemotassi	- tessuto linfoide
- chemotassi	- cellule B attivate
- chemotassi	- cellule T attivate
- chemotassi, cambiamento di forma	CCR7
MIP-1 alfa	- chemotassi
- cellule mononucleate	- adesione alla molecola 1 di adesione endoteliale (ICAM1)
- cellule endoteliali	- chemotassi
- cellule del muscolo liscio	PARC
- cellule T	- Polmone
- cellule B	- cellule T
- cellule Natural Killer	?
- basofili	- chemotassi
- cellule dendritiche	RANTES
CCR1	- cellule T
CCR5	- monociti
- chemotassi, differenziazione dei T CD4 a Th1	- piastrine
- aumentata produzione di IgE e IgG4	- eosinofili
- chemotassi, attivazione	- cellule epiteliali
- chemotassi	- cellule endoteliali
- chemotassi	- cellule dendritiche
MIP-1 beta	- eosinofili
- cellule mononucleate	- cellule T
- cellule endoteliali	- monociti

- basofili
- cellule Natural Killer
- cellule B
- CCR1
- CCR3
- CCR5
- chemotassi
- chemotassi
- chemotassi
- chemotassi
- chemotassi, attivazione
- aumentata produzione di IgE e IgG4

TARC

- tessuto linfoide
- cellule mononucleate
- linfociti
- cellule Natural Killer attivate

XCR1

- chemotassi
- chemotassi, attivazione

Chemochine C (gamma), linfotactine

- cellule T CD8+
- cellule T gamma delta epiteliali
- cellule Natural Killer
- linfociti
- cellule Natural Killer attivate

XCR1

- chemotassi
- chemotassi, attivazione

Chemochine CX3C, fractalchine

- cellule endoteliali
- monociti
- cellule T

CX3CR1

- chemotassi, adesione alla fractalina, legata all'endotelio
- chemotassi, adesione alla fractalina, legata all'endotelio

GRO = oncogene legato alla crescita

CXCR = recettore per le chemochine

CXCR-CK1 = chemochine delle cellule dendritiche

CCR = recettore per le chemochine

CCTh2 = cellula T helper di tipo 2

MCP = proteina chemotattica dei monociti

Th1 = cellula T helper di tipo 1

MDC = chemochina derivata dai macrofagi

MIP = proteina infiammatoria dei macrofagi

PARC = chemochina polmonare, regolante l'attivazione

TARC = chemochina del timo, regolante l'attivazione

XCR = recettore per le chemichine XC

CX3CR = recettore per le chemochine CX3C

SQUILIBRIO FRA CELLULE TH1 E CELLULE TH2 ALL'ORIGINE DELL'ASMA

Sebbene si discuta sull'importanza di uno squilibrio fra cellule Th1 e cellule Th2 in pazienti con asma in atto, non è ancora certo che questo squilibrio sia la causa delle malattie atopiche, inclusa l'asma.

Per l'azione di fattori Th2-trofici di origine placentare, la popolazione di cellule T, presenti nel sangue del cordone ombelicale dei neonati è orientata verso il fenotipo Th2. L'estensione dello squilibrio fra cellule Th1 e cellule Th2 (come è indicato dalla diminuita produzione di interferon-gamma) durante la fase neonatale, può essere utile nel predire il successivo sviluppo delle malattie allergiche, asma compresa. Per ridurre il rischio di asma e di allergie nei primi anni di vita, è stato suggerito che i bambini ad alto rischio per queste condizioni debbono essere esposti a stimoli che condizionino risposte di tipo Th1, per ristabilire il bilancio durante il periodo critico dello sviluppo del sistema immune e del polmone.

L'aumentata prevalenza dell'asma nei Paesi occidentali ha portato alla formulazione dell'ipotesi igienistica. Questa ipotesi si basa sul fatto che il sistema immune del neonato è orientato in senso Th2, per cui necessita di stimoli ambientali opportuni e appropriati per creare una risposta immune bilanciata (Vedi figura). Fra i fattori che aumentano le risposte Th1 mediate e che sono associati a una ridotta incidenza di allergia e di asma, sono:

- le infezioni da *Mycobacterium tuberculosis*
- il virus del morbillo
- il virus dell'epatite A
- l'aumentata esposizione alle infezioni attraverso il contatto con fratelli di età superiore
- la frequentazione di un asilo nido nei primi 6 mesi di vita e
- la riduzione della produzione di interferon gamma, in seguito all'esposizione alle endotossine ambientali o al polimorfismo del recettore principale delle endotossine (CD14) che riduce la risposta alle endotossine.

Il ristabilimento dell'equilibrio fra cellule Th1 e cellule Th2 può essere impedito dalla frequente somministrazione di antibiotici per bocca, con le conseguenti alterazioni della flora gastro-intestinale.

Una recente pubblicazione (**Kalliomaki M et al, Lancet 2001, 357:1076-9**) aggiunge fra i fattori positivi in senso Th1 i probiotici: I probiotici sono rappresentati da colture di batteri della microflora intestinale di soggetti sani: un ceppo, il *Lactobacillus rhamnosus* (*Lactobacillus GG*) ha dimostrato di essere un agente sicuro ed efficace nel trattamento delle

infiammazioni allergiche e dell'allergia ai cibi. In uno studio finlandese, in doppio cieco, randomizzato, contro placebo, è stato somministrato il *Lactobacillus GG*, prenatalmente (per due settimane prima del parto) alle madri, che avevano almeno un parente di primo grado con eczema atopico, rinite allergica o asma, e postnatalmente per 6 mesi ai loro figli. Un eczema atopico venne diagnosticato in 46 di 132 bambini al di sotto dei due anni di età; l'asma venne diagnosticata in 6 di questi bambini e la rinite allergica in uno. La frequenza dell'eczema atopico nel gruppo trattato con probiotici è risultata la metà (23%) in confronto al gruppo trattato con placebo (46%). Viene concluso che il *Lactobacillus GG* è efficace nella prevenzione della malattia atopica precoce in bambini ad alto rischio. Ne segue che la microflora intestinale può essere una sorgente finora inesplorata di immunomodulatori naturali, utili per la prevenzione della malattia atopica. Fra le ipotesi sollevate merita di essere ricordata quella che ritiene che la microflora gastro-intestinale promuova l'immunità di tipo Th1 e di conseguenza sopprima l'infiammazione allergica indotta dai linfociti Th2. La pubblicazione necessita di conferme.

L'"imprinting" immune può iniziare in utero attraverso il passaggio transplacentare di allergeni e di citochine.

Queste osservazioni hanno creato grande interesse, ma risultati discordanti hanno impedito ai ricercatori di trarre sicure e forti conclusioni sulla validità dell'ipotesi igienistica.

La relazione con l'asma della sensibilizzazione allergica è confermata dall'evoluzione della malattia nel bambino di qualche anno. La maggioranza dei bambini con asma ha il prick test positivo per gli estratti di proteine degli acari della polvere di casa, delle blatte, degli animali domestici, dei funghi, dell'alternaria. Ma in un bambino di 6 anni la sensibilizzazione all'alternaria si associa a una, significativamente ridotta, frequenza di asma all'età di 11 anni (9% di quelli sensibilizzati contro 39% di quelli non sensibilizzati). Inoltre è evidente che lo sfondo genetico determina la base per uno squilibrio delle citochine, che promuovono la formazione di IgE, mentre gli allergeni nell'ambiente determinano la specificità della risposta anticorpale. E ancora, la sensibilizzazione verso alcuni allergeni, come quelli delle blatte e l'alternaria, può aumentare il rischio di morbidità in relazione all'asma, all'arresto respiratorio durante le crisi di asma e forse allo sviluppo di asma.

BILANCIO DELLE CITOCINE

Fattori favorenti il fenotipo Th1 • Presenza di fratelli più vecchi • Tubercolosi, morbillo o infezione da epatite A • Ambiente rurale Immunità protettiva	Fattori favorenti il fenotipo Th2 • Uso frequente di antibiotici • Stile di vita occidentale • Ambiente cittadino • Dieta • Sensibilizzazione agli acari e alle blatte Malattie allergiche, inclusa l'asma Figura	
---	---	--

- Importanza del bilancio fra risposte alle citochine di tipo Th1 e Th2

Numerosi fattori incluse le alterazioni nel numero o nel tipo d'infezioni nella prima parte della vita, l'uso frequente di antibiotici, l'adozione dello stile di vita occidentale, e le ripetute esposizioni agli allergeni, possono interessare il bilancio fra risposte citochimiche tipo Th1 e tipo Th2, con conseguente aumento delle risposte immuni tipo Th2, che infine portano all'espressione delle malattie allergiche e dell'asma.

RIMODELLAMENTO DELLE VIE AEREE NELL'ASMA

La velocità della riduzione della funzione polmonare con l'età è maggiore negli adulti con asma che negli adulti senza asma. La possibilità di ricostituire la funzione polmonare nella maggior parte dei pazienti con asma dipende dalla precocità del suo riconoscimento e del suo trattamento.

Il rimodellamento delle vie aeree in corso di asma comporta l'ispessimento della parete delle vie aeree, con aumento del tessuto della sottomucosa, dell'avventizia e del muscolo liscio. Questi aspetti sono diversi nell'asma e nelle malattie costrittive croniche del polmone, nell'asma allergica e non allergica e variano con la gravità dell'asma.

TERAPIA

Negli ultimi 10 anni il trattamento dell'asma si è basato sulla soppressione a lungo termine dell'infiammazione delle vie aeree, insieme alla sospensione dei sintomi, con broncodilatatori ad azione veloce (principalmente β -agonisti per inalazione). I corticosteroidi inalati sono i farmaci più efficaci per il controllo sintomatico dell'asma e il miglioramento della funzione polmonare, ma i loro effetti collaterali potenziali, quando usati in dosi crescenti, hanno portato all'uso di terapie aggiuntive. Il trattamento insieme con β -agonisti a lunga azione, della teofillina e degli antagonisti dei leucotrieni hanno mostrato di aiutare il controllo dell'asma, mentre riducono le dosi di corticosteroidi inalati, quando siano necessarie.

D'altra parte, quando usati da soli o insieme con altre terapie, i corticosteroidi non sempre riducono l'infiammazione delle vie aeree nei pazienti con asma. Per questa ragione, sono in uso o sono in sviluppo altre vie che modulino le risposte infiammatorie mediate immunologicamente, associate alle IgE. L'immunoterapia convenzionale con allergeni può essere efficace in alcuni casi.

Sono molto studiati i vaccini a DNA e altri metodi molecolari di down-regulation delle risposte antigene-specifiche, mediate dalle cellule Th2. Sono in studio agenti diretti a diminuire

la produzione di IgE, agendo sull'interleuchina-4 e sulle IgE stesse, attraverso l'uso di un anticorpo umanizzato ricombinante monoclinale (omalizumab) che blocca l'interazione fra IgE e mastcellen e basofili.