Il significato delle immunoreazioni di 1 tipo e la fisiopatologia delle immunoglobuline E

Commento a

1) "Allergic Host Defenses" Noah W. Palm, Rachel K. Rosenstein and Ruslan Medzhitov Nature 2012 484(7395): doi:10.1038/nature11047.)
2) "Immunoglobulin E response in health and disease beyond allergic disorder Luc Colas, Antoine Magnan Sophie Brouard allergy 2022 Jun;77(6):1700-1718.doi: 10.1111/all.15230. Epub 2022 Feb 1.

Roberto Polillo

"Tutto ciò che è razionale è reale, tutto ciò che

è reale è razionale"

F. Hegel

Premessa sul significato biologico dell'allergia: processo disadattivo dell'evoluzione o meccanismo protettivo?

A differenza delle risposte immunitarie la cui finalità e razionalità è immediatamente evidente: la protezione del self da fattori esterni e potenzialmente dannosi, non altrettanto si può dire per le risposte di tipo allergico, che essendo rivolte verso allergeni tendenzialmente innocui come pollini o alimenti, si trasformano in un altrettanto evidente danno per l'organismo

Il modello disadattivo

Per i sostenitori di tale modello tradizionale di allergia, nei vertebrati la risposta allergica, mediata da una particolare classe di anticorpi le IgE o reagine (tabella 1) si sarebbe sviluppata originariamente come protezione verso elminti e parassiti con i quali esisteva un rapporto *simil-simbiotico* a partire da circa 400 milioni di anni, quando i vermi iniziarono a colonizzare la terra e si insediarono nei tessuti dei tetrapodi.

(Joseph A. Jackson, Ida M.Friberg, Susan Little and Janett E. Bradley Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: Immunity against helminths and immunological

phenomena in modern human populations: coevolutionary legacies? 2008 Immunology, 126, 18–27)

Successivamente la risposta si sarebbe conservata fino a noi per un vero e proprio *errore* del processo evolutivo a causa del quale allergeni innocui (pollini, polveri, alimenti) sono "scambiati" per componenti dei metazoi.

Una tale risposta invece di essere protettiva per l'ospite (a differenza di quanto avviene nei confronti degli elminti) ha effetti nocivi e potenzialmente fatali come nel caso delle reazioni anafilattiche e per tali motivi l'allergia sarebbe una risposta patologica e "disadattiva" del processo evolutivo.

Il modello proposto tuttavia non riesce a spiegare la ragione per cui un meccanismo così fortemente dannoso per l'ospite si sarebbe mantenuto immutato nel corso dell'evoluzione di milioni di anni. Esso inoltre non tiene in considerazione una serie di elementi evidenziati da Palm e collaborati riportati in nota con cui si evidenziano i punti deboli di tale paradigma

Tabella 1: caratteristiche delle IgE a raffronto con le IgG (Colas et al. Allergy 2022)

	IgE	IgG
Concentrazione	50-200 ng/ml	1-10 mg/ml
Origine	IgY: Antenato comune	
Emivita	Libere:2 giorni	Le IgG hanno emivita di 20 giorni
	Legate a FCeR1: 9-12 settimane	
Catena pesante	4 domini e 7 siti di glicosilazione	Tre domini; un sito di glicosilazione Minore solubilità
Caratteristiche funzionali	Si legano a FcRI (CD21) presente su basofili e mastcellule inducendo degranulazione	
	FCeRI: Recettore ad alta affinità è presente come tetramero abg2 su mastcellule e basofili e come trimetro ab2 su monociti, cellule dendritiche, eosinofili e piastrine. FCeRI interagisce con IgE tramite il dominio Ce3 delle IgE	

La visione alternativa: l'allergia come componente difensiva del sistema immunitario

Nella prospettiva alternativa di Palm, l'allergia deve essere invece rappresentata come uno specifico sistema difensivo dell'organismo nei confronti di una classe diversificata di agenti esterni potenzialmente dannosi, non limitata a quelli di tipo parassitario.

Il sistema immunitario infatti è chiamato a fronteggiare una serie variegata di agenti potenzialmente dannosi che vanno dai microscopici virus a RNA ai vermi (le cui dimensioni possono superare diversi metri), dai batteri ai xeno biotici e veleni nei confronti dei quali ha dovuto elaborare un complesso sistema di difesa. Un sistema, che per essere efficace si è evolutivamente differenziato in due diversi moduli operativi.

- L'immunità nei confronti di batteri, virus, funghi e protozoi è detta di **tipo 1°** e si esprime attraverso il killing diretto dei patogeni e delle cellule infettate. Le cellule attivamente coinvolte sono i linfociti Helper Th1, i linfociti Th 17, i linfociti citotossici e gli anticorpi prodotte sono quelli dotati di potere opsonizzante appartenenti alle classi G, M e A.

- L'immunità nei confronti di macro-parassiti (elminti, ed ectoparassiti come zecche, mosche e zanzare) è detta **di tipo 2°** (allergico) e consiste principalmente nelle difese di barriera (cute, ed epiteli interni) e nella espulsione di parassiti. Le cellule principalmente coinvolte sono i Linfociti Th2, le cellule epiteliali, le cellule linfoidi naturali (ILCs), gli eosinofili, i basofili, i mastociti, i macrofagi attivati alternativamente e le immunoglobuline prodotte sono di classe IgG 1 e di IgE (tabella 2)

Tabella2: I due bracci della risposta immune

	Tipo 1°	**Tipo 2° o allergico**
Agenti infettivi inducenti	Virus, batteri, funghi e protozoi	Elminti, parassiti

Stimoli ambientali non infettivi	No	Allergeni, veleni, xeno biotici, tossici, liquidi ematofagi
Sensing pathways	PAMPS (Pathogen Associated molecular patterns)	Attività e effetti sulle cellule tissutali dell'ospite
Effetto prodotto	Killing microorganismi e cellule infettate	Espulsione, incapsulamento dei parassiti, eliminazione allergene/tossico attraverso rinorrea, tosse, diarrea
Cellule coinvolte	Th1, Th17, CTL	Cellule epiteliali, Th2, ILCs, Eosinofili, Basofili Macrofagi. Mastcellule
Citochine prodotte	IL2, IFNg, TNFb	IL4, IL5, IL 9, IL13
Classe di Immunoglobuline	IgA, IgG, IgM	IgE, IgG1

Le funzioni di questo secondo braccio dell'immunità, tuttavia non possono essere limitate per Palm alla difesa nei confronti degli elminti; l'immunità di tipo 2° infatti si è evoluta per fronteggiare altri agenti ambientali potenzialmente nocivi, nei confronti dei quali l'immunità di tipo 1° non mostra efficacia e per rispondere a tali necessità si è articolata in due differenti moduli operativi (tabella 3)

Tabella 3: i Moduli operativa dell'immunità di tipo 2: citochine prodotte ed effetti indotti

Modulo operativo	**Citochine prodotte**	**Effetti**
ILC/Th2	IL4/IL9/IL13	Iperplasia globet cells e secrezione mucosa
	IL4/IL9/KGF* (?)	Iperplasia dei cheratinociti e ispessimento epidermide
	IL4/IL13	Attivazione macrofagi per via alternativa
Mastcellule/Basofili	Eparina e proteasi	Degradazione, neutralizzazione e detossificazione veleni
	Istamina	Stimolazione fibre C (prurito)
	Istamina e prostaglandine	Vasodilatazione (edema)

	Istamina e prostaglandine	Contrazione mucolo liscio (tosse, starnutazione, diarrea a e vomito)

*KGF (fattore di crescita dei cheratinociti)

Ovviamente non tutto procede secondo un piano di totale razionalità e, nella visione di Palm, l'anafilassi è un evento patologico, una devianza rispetto all'equilibrio omeostatico, causata da un eccesso di difesa né più né meno di quanto avviene nello shock endotossinico da Gram negativi o, si potrebbe aggiungere, nella tempesta citochinica scatenata da COVID 19.

Il contributo alla comprensione del significato delle IgE nel lavoro di Luc Colas et al

Il secondo articolo di Luc Colas, Antoine Magnan Sophie Brouard *"Immunoglobulin E response in health and disease beyond allergic disorders"*, problematizza il ruolo delle IgE e affronta in modo esaustivo il loro possibile significato biologico, rafforzando una visione alternativa sul ruolo delle IgE e sollevando ben motivati dubbi sulla teoria disadattiva che abbiamo prima ricordato.

La produzione di IgE in condizioni omeostatiche

La prima parte delle review è dedicata a illustrare il meccanismo di produzione di IgE in condizioni omeostatiche

In tali condizioni essa è strettamente regolata e mantenuta su un basso livello di concentrazione al fine di evitare condizioni cliniche potenzialmente fatali come shock anafilattico o deleterie risposte iper-reattive di tipo Th2

La regolazione a livello dei tessuti linfatici e dei tessuti periferici

La regolazione della produzione delle IgE segue due percorsi diversi a seconda che si tratti degli organi secondari linfatici (LND, MALT e tessuto splenico), dove può avvenire con una modalità di tipo *intrinseco* e di tipo *estrinseco,* o degli organi periferici come epiteli e tessuti

A) Regolazione a livello di organi secondari linfatici (SLO)

a.1) di tipo intrinseco

La produzione primaria di IgE avviene attraverso il meccanismo di *class switch recombination* (CSR) con cui una catena pesante di tipo γ o μ viene sostituita da una di tipo ε senza alterazione della specificità nei confronti dell'antigene.

Il CSR si verifica su B cell Naive (CD19+, CD24+, CD38+, IgM+, IgD+) nella zona T-B degli organi secondari linfatici (LND, MALT e tessuto splenico) prima della formazione del centro germinativo e a seguito di precisi eventi a) attivazione del BCR, b) legame con CD40, c) cognate reaction con CD4+Th, d) presenza nel microambiente di determinate citochine (IL4, IL13 e IL9)

Due tipi diversi di CSR

Il CSR consiste in un riarrangiamento intra-cromosomico del locus codificante per la catena pesante della IG che porta allo switching isotipico da IgM-IgD a IgG o in alternativa a IgA o IgE con conseguente cambio della funzionalità della IG senza alterazione della specificità verso l'antigene. Il processo di CSR richiede l'attivazione di numerosi enzimi tra cui AID, UNG e APE1 che si legano a specifiche regioni introniche nel ruolo di donatori o accettori (regioni Sd e Sa)

IgE CSR può realizzarsi con due diverse modalità

a) di tipo diretto con switching da Sμ a Sε: è più frequente di quella indiretta e genera short-live plasmacellule con produzione di IgE a bassa affinità e tendenza ad apoptosi

b) di tipo indiretto con switching da Sμ a Sγ e successivamente Sε: è meno frequente e genera short-live plasmacellule con produzione di IgE ad alta affinità e ridotta mobilità

Il risultato complessivo del processo è tuttavia la formazione di IgE+B Linfociti fragili con tendenza all'apoptosi che evolvono in short-live plasmacellule con bassa o nessuna capacità di sintetizzare IgE.

a.2) di tipo estrinseco

La regolazione di IgE CSR è fortemente regolata dalla presenza di Linfociti follicolari Tfh e di IgE solubili leganti FceRII a bassa affinità presente su B+cell

Il ruolo multitasking dei Linfociti follicolari Tfh

- In condizioni fisiologiche i Tfh non consentono alle IgE+B cell un livello di iper-mutazione somatica sovrapponibile a quello delle IgG+B cell e da questo deriva un minore livello di affinità per l'antigene nell' anticorpo da queste prodotto
- In topi affetti da asma e allergia alimentare è presente un particolare subset di Tfh chiamata Tfh-13 in grado di produrre una maturazione ad alta affinità nelle IgE rispetto ai controlli sani o affetti da infezione da elminti. I Thf-13 esprimono alti livelli dei fattori di trascrizione GATE3 e Bcl-6, alti livelli delle citochine IL4 e IL 13 e bassi livelli di IL21: la combinazione di tali IL stimola la CSR di tipo indiretto
- Un ulteriore sub set di Tfh sarebbe in grado di produrre neuritina o IL10 con effetti inibenti l'attività di Thf-13

Ruolo delle IgE solubili leganti FceRII a bassa affinità presente su B+cell

Le IgE monomeriche possono legarsi al recettore a bassa affinità per le IgE, FcRII (CD 23) presente sulle Bcell dove esercitano un loop negativo sulla sintesi di IgE

B) La regolazione delle IgE all'infuori di SLO e nei tessuti periferici

In condizioni omeostatiche il legame di IgE a FceRI su mast-cellule e basofili in **assenza di antigene** induce una internalizzazione dl complesso con sua lisi da parte degli enzimi lisosomiali

In **presenza antigene** e in condizioni di flogosi il legame tra IgE a FceRI sulle stesse cellule può non indurre degranulazione per fenomeni di induzione di inibizione con due diversi meccanismi

- Presenza di complessi IgD/antigene che si legano ai recettori inibitori galectina 9 e CD44
- Presenza di autoanticorpi IgG leganti sia IgE libere (come omalizumab) che IgE legate a FceRI

La produzione di IgE a livello delle mucose: un fenomeno naturale che viene potenziata da un deficit immunitario (Th1 e Th17) o disfunzione del microbioma

A livello tissutale e mucosale la costante produzione di IgE a basso-intermedio grado di affinità (onde evitare incontrollata flogosi di tipo Th2) e la mancanza di long-live plasmacellule sono fenomeni fisiologici, ancora non completamente chiariti dal punto di vista fisiopatologico. Una ipotesi chiama in causa autoantigeni non ancora identificati, mentre un'altra attribuisce alla IgE la funzione di mantenere una tolleranza nei confronti di autoantigeni slatentizzati in corso di danni tissutali (ustioni). Uno studio condotto applicando degli xenobiotici carcinogeni sulla cute di topi ha dimostrato una forte produzione policlonale di IgE in grado di prevenire il danno tissutale. Un'ipotesi quest'ultima che confermerebbe per le IgE un ruolo protettivo.

Altri studi sui topi hanno dimostrato che antigeni monovalenti legati a IgE erano in grado di stimolare la proliferazione di cellule CD4+ a cui faceva poi seguito la delezione dei CD4+ antigeni specifici, l'attivazione di Treg tramite la via IDO e un effetto inibitore sulla degranulazione delle mast-cellule

Il livello di IgE è inoltre in chiara relazione a due specifiche condizioni la cui presenza è in grado di determinare una vera sindrome da Iper-IgE

- La mancanza/ disfunzione di microbioma come si osserva nei topi germ-free nelle prime 5 settimane di vita con ripristino della fisiologica concentrazione delle IgE a seguito di colonizzazione intestinale da parte del microbiota o trapianto di microbiota fecale.
- I deficit della immunità di tipoTh1/ Th17 (PID) e Treg (IPEX) come si osserva in diverse condizioni: oligoclonalità del recettore TCR, deficit della pathway di glicosilazione delle proteine e delle vie di trasduzione del segnale (deficienza di STAT3 e DOCK 8); alterazione del *signaling* TCR/ citochine (mutazione di ZAP-70); deficit o mutazione di FOXp3 e compromissione dei Treg

Nel loro complesso questi dati attestanti un aumento importante delle IgE In presenza di deficit immunitari e disfunzione del microbiota rendono ragione dell'evidenza clinica che neonati, con tali deficit o con bassa diversità del microbiota alla nascita, presentano un rischio aumentato di sviluppare malattie atopiche da dis-regolazione della produzione di igE.

Il ruolo delle IgE nella presentazione facilitate dell'antigene (FAP)

Le IgE sono in grado di facilitare la presentazione di antigeni; il modello più studiato è quello relativo agli allergeni e si evidenzia nella pratica clinica allergologica dal rilievo, nei pazienti allergopatici, della facilità a stabilire nuove sensibilizzazioni, passando dalla mono a poli-sensibilizzazione.

Il fenomeno, tuttavia si verifica anche nella facilitazione a sintetizzare nuove classi di anticorpi anche di tipo protettivo di tipo IgG. Nella "toxin hypothesys" è stato dimostrato che le IgE potrebbero svolgere un vero ruolo protettivo; in tale modello topi immunizzati al veleno di vespe erano più resistente nei confronti dell'anafilassi quando sottoposti a challenge; nello stesso modello una precedente sensibilizzazione di tipo IgE nei confronti dello stafilococco aureo incrementava i livelli di IgG rendendo i topi più resistenti alla tossina e facilitava la clearance del batterio.

La presentazione degli antigeni mediata dalle IgE sarebbe dalle 100 alle 1000 volte più efficace rispetto alla via canonica MHC di tipo II mediata.

Particolarmente efficace nel potenziamento delle risposte umorali (IgG e IgM) è il legame IgE /CD23a specie a basse dosi di antigene.

In conclusione si può affermare che le IgE prendono parte importante nel fenomeno della immuno-sorveglianza.

Il potenziale ruolo difensivo delle IgE nella salute e nelle malattie non allergiche

1) Il ruolo delle IgE nella detossificazione di veleni.

   I veleni inducono risposte specifiche di tipo IgG1 e IgE rivolte verso proteine di basso PM. Le IgE specifiche inducono degranulazione di basofili e mast-cellule con la liberazione di enzimi come triptasi e chimasi in grado di indurre clivaggio degli antigeni. La presenza di memory cell di tipo igG1 induce, nel caso di nuova inoculazione del veleno nuova sintesi gi IgE e detossificazione

2) Il ruolo delle IgE nelle infestazioni da elminti

   Nelle infezioni acute IgE specifiche verso componenti dei vermi si legano a basofili, mast-cellule, eosinofili e piastrine inducendo degranulazione con lisi degli elminti per liberazione di mediatori citotossici; nelle forme croniche le IgE contribuiscono alla formazione di granulomi eosinofili che costruiscono un vallo intorno al parassita impedendone il danno tissutale

3) Il ruolo delle IgE nella immuno-sorveglianza verso le neoplasie

   Nelle fasi precoci della crescita neoplastica IgE self-reattive prodotte grazie a IL 4 e $\gamma\delta$ T cell possono avere un ruolo protettivo tramite l'attivazione di basofili e la produzione di anticorpi FAP-IgE mediata. Nelle fasi avanzate sembrerebbe invece che la produzione policlonale di IgE avrebbe un effetto favorente sulla crescita tumorale.

4) Il ruolo delle IgE (autoreattive) nell'autoimmunità

   IgE reattive verso autoantigeni sono state descritte in numerose condizioni cliniche: nel lupus (rivolte contro DS-DNA, SS/B, RNP etc)

nell’orticaria cronica (rivolte verso perossidasi, DS-DNA, IL-24) nel pemfigo, nella dermatite atopica. In tutte queste condizioni la presenza di IgE auto-reattive è associata a un maggiore gravità; il meccanismo responsabile ipotizzato sarebbe la FAP tramite legame con FceR1 e le caratteristiche intrinseche di tale IgE che, essendo ad alta affinità, avrebbero la capacità di legarsi ad autoantigeni multivalenti attivando le cellule effettrici

Conclusioni

La revisione di queste due importanti review evidenzia in modo chiaro l’inadeguatezza di una visione disadattiva dell’allergia. La realtà ha una sua razionalità che spesso è controintuitiva e che ha bisogno di spirito di osservazione, di studi orientati e multidisciplinari.

Non tutto è chiaro sulla fisiopatologia delle IgE ma comincia ad essere evidente che queste, lungi dall’essere un “inciampo” del processo evolutivo giocano invece un ruolo importante nel network di regolazione che caratterizza in nostro sistema immunitario