

## **Fungal exposome, human health, and unmet needs: A 2022 update with special focus on allergy**

Joana Vitte, Moïse Michel, Andrei Malinowski, Marco Caminati, Adeyinka Odebode, Isabella Annesi-Maesano, | Davide Paolo Caimmi, Carole Cassagne, Pascal Demoly, | Enrico Heffler, Estelle Menu, Bright I, Nwaru, Youssouf Sereme, | Stéphane Ranque, Monika Raulf, Wojciech Feleszko, Christer Janson, Carmen Galán, the EAACI Task Force on Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis

*Allergy. 2022 November;77:3199–3216.*

### **Abstract**

Gli esseri umani ogni giorno ingeriscono, inalano e toccano migliaia di funghi. L'ubiquità e la diversità del regno fungino, riflessi dalla sua complessa tassonomia, sono in netto contrasto con la nostra scarsa conoscenza intorno alla sua distribuzione, agli effetti patogeni e all'impatto effettivo a livello ambientale e individuale. Qui viene presentata una overview sulle caratteristiche salienti dei funghi come attori permanenti dell'esposoma umano e determinanti fondamentali sulla salute visti attraverso la lente dell'allergia a miceti e altre reazioni di ipersensibilità agli stessi. La migliorata conoscenza dell'esposoma fungino getta una nuova luce sulla epidemiologia delle malattie da ipersensibilità correlate ai miceti, al loro substrato immunologico, ai metodi utilizzabili al momento e ai biomarkers di miceti ambientali e di interesse medico. Sono anche descritti i bisogni insoddisfatti e sono sottolineati gli approcci potenziali alle prospettive future

### **Riassunto**

Il regno fungino è un componente intrinseco dell'ambiente globale e uno dei più importanti contributori alla salute del pianeta. I funghi rappresentano anche una delle maggiori cause di malattia inclusa ipersensibilità di tipo I, III, e IV.

Il regno fungino comprende eucarioti eterotrofici ubiquitari che possiedono chitina nelle loro pareti cellulari, si nutrono per osmosi e sono specializzati nella decomposizione e nel riciclo di materiale organico. Il regno animale e fungino condividono un antenato comune e i funghi mantengono relazioni simbiotiche intra e inter-regni come ad esempio alghe e licheni.

La sistematica fungina è complessa ma le tecnologie genomiche hanno supportato un aggiornamento estensivo della classificazione e della tassonomia del regno fungino dal 2011 con una iniziativa chiamata "one fungus, one name" per cui si usa un solo nome per specie anche se la tassonomia è ancora in progress e rimane

instabile. I funghi possono essere unicellulari come i lieviti o multicellulari, capaci di formare filamenti (ife). Si calcola che le specie fungine siano 3,8 milioni, molte delle quali ancora sconosciute.

Come risultato, gli esseri umani sono esposti ai miceti ogni giorno per tutta la vita. Per quanto i funghi presentino profili molecolari associati a patogeni (PAMPs) che sono ligandi per recettori della componente immunologica innata (PRRs), la maggior parte delle interazioni tra fungo e ospite umano non danno origine a malattia. Inoltre una malattia da miceti è spesso associata a ospiti suscettibili. L'infezione è spesso associata a immunodeficienze mentre l'ipersensibilità di tipo I si presenta soprattutto nei soggetti allergici. In base all'abilità di un dato micete di crescere alla temperatura umana (funghi termotolleranti) o no (funghi mesofilici) lo screezio patogenetico nell'ospite umano sarà sia di tipo infettivo che allergico o solo allergico. Tipici esempi di patologie importanti da funghi termotolleranti sono *Aspergillus fumigatus* e *Candida albicans* mentre *Alternaria alternata* e *Cladosporium herbarum* sono tipicamente mesofilici.

La terza forma di patologia da miceti è causata dalle micotossine, piccole molecole prodotte dai funghi per alimentarsi, potenzialmente pericolose se ingerite nei cibi di stoccaggio contaminati. Inoltre i funghi rilasciano composti organici volatili (VOC), di cui attualmente ne sono stati scoperti circa 400 il cui impatto sulla salute umana è ancora controverso.

Quindi i funghi sono costituenti chiave dell'esposoma umano, di cui distinguiamo un esposoma esterno e un esposoma interno.

L'esposoma esterno è formato da particelle inquinanti, sia naturali (acqua, suolo, piante in disfacimento) che antropiche (alimenti, fabbricati, mobili). Al momento, in studi culturali indipendenti in Nord America sono stati raccolti dalle abitazioni oltre 1000 filotipi fungini ma al momento quelli presenti in ogni campione appartengono ai taxa *Cladosporium*, *Toxicladosporium* e *Alternaria*. In ogni caso l'esposizione fungina indoor riveste l'importanza maggiore a livello patologico, influenzata soprattutto dall'umidità e dalla temperatura e dal tempo trascorso in casa.

L'esposoma interno è rappresentato dal micobiota che fa parte del microbiota umano onnipresente a livello mucosale e cutaneo, caratterizzato probabilmente da cross talk tra le varie componenti in una forma di commensalismo utile all'uomo. E' ancora da definire quali siano le specie stanziali e quelle solo di transito e quando si determina una disbiosi patologica.

Per quanto apparentemente per lo più innocui, i funghi possono dare vari tipi di manifestazioni cliniche anche gravi: **infezioni** (per lo più negli ospiti compromessi) e **reazioni di ipersensibilità** di tipo I, III e IV secondo la classificazione di Gell e Coombs coinvolgendo vari meccanismi immunologici come per esempio immunità di tipo 2 innata e adattativa e coinvolgere vari distretti dell'organismo.

Sono stati identificati vari allergeni fungini sensibilizzanti (il solo aspergillo ne ha 38).

Possono essere colpite le **alte vie aeree** con **Rinosinusite allergica da funghi (AFRS)** con IgE specifiche per allergeni fungini nel 50% dei casi per lo più verso aspergillo, alternaria e candida e riscontrabile per lo più in climi tropicali.

Per quanto riguarda le **basse vie aeree**, i funghi sono responsabili di:

- **asma allergica** con frequente sensibilizzazione soprattutto a alternaria, capace di dare asma grave nei bambini, talvolta cladosporium e aspergillo. La sensibilizzazione a funghi termotolleranti (candida e aspergillo) che possono colonizzare il polmone danno origine a forme di asma grave difficilmente controllabile. L'asma professionale è stata associata a una grande varietà di esposizione a funghi tra cui i saccaromiceti
- **micosi broncopolmonare allergica (ABMP)** indotta tipicamente da *Aspergillus f.* e definita in questo caso **aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA)** forse la più grave forma di asma di difficile trattamento. Talvolta oltre al riscontro di IgE specifiche si possono trovare IgG specifiche come criterio minore. Altri funghi, anche in associazione, possono essere causa di ABMP. Si parla poi di forme di asma severa con sensibilizzazione fungina detta anche fungal asthma o SAFS
- **polmonite da ipersensibilità (HSP)** malattia polmonare interstiziale di tipo infiammatorio con formazione di granulomi e scatenata principalmente da IgG antigene specifiche che causa raramente ostruzione bronchiale ma per lo più una sindrome restrittiva.

**Dermatite atopica.** La più importante relazione tra dermatite atopica e funghi è rappresentata dalla presenza di *Malassezia sympodialis* e *Malassezia furfur* in grado di indurre infiammazione cutanea e risposte immunologiche di tipo 2. I pazienti con dermatite atopica presentano una disbiosi batterica e fungina in cui la malassezia può esacerbare i sintomi con maggiore severità della dermatite con rilevazione anche di IgE specifiche verso gli antigeni Mala s 11 e Mala s 13. Nonostante la migliorata conoscenza e i migliori metodi diagnostici a disposizione, la diversità e l'abbondanza dell'esposoma fungino determinano ancora **unmet needs** sugli effetti della salute umana.

Ci sono unmet needs di tipo scientifico soprattutto per le poche specie correlabili alle patologie umane e agli scarsi presidi terapeutici e di tipo tecnico (identificazione dei funghi, identificazione cultura e produzione in quantità sufficienti).

Un'ovvia necessità è la standardizzazione delle metodiche diagnostiche già esistenti con possibilità di diagnostica molecolare multiplex per i diversi esposomi fungini.

**Le prospettive future** sono indirizzate su tre linee concomitanti:

- identificazione di altre specie rilevanti dal punto di vista patologico e una migliore conoscenza delle interazioni con la risposta immune dell'ospite
- studio di biomarkers innovativi per una profilazione individuale della risposta immune umana

- analisi statistiche e interpretazione epidemiologica per predire gli effetti di una esposizione fungina persistente sulla salute, tenendo conto dei cambiamenti climatici

### **Commento**

Questo articolo è molto bello e completo sotto tutti gli aspetti riguardo la nostra conoscenza sui funghi e ci dà uno spaccato su un regno a sé stante totalmente distinto da quello animale e vegetale, enorme e poco conosciuto nonostante una via ancestrale comune documentata ancora adesso nella simbiosi con vegetali come i polidiffusi licheni.

Nel devoniano (400 milioni di anni fa) i funghi giganti di cui si stanno studiando i fossili sono stati la forma più imponente di vita sulla terra per 40 milioni di anni (il genere homo è comparso 2 milioni di anni fa). Ora, anche se meno evidenti, rappresentano una forma di vita persistente, viva, ampiamente estesa, intensamente collegata anche al mondo vegetale (wood wide web) e dotata di svariate capacità benefiche del tutto o quasi sconosciute. Sfortunatamente c'è anche un lato oscuro sulla nostra salute: la capacità di infettare o di suscitare reazioni ipersensibilità.

A parte il bellissimo approfondimento culturale/patologico questo articolo ci mette di fronte ad un argomento freudianamente forse un po' rimosso dagli allergologi, soprattutto per la scarsità di metodi diagnostici a disposizione e la conoscenza effettiva dei miceti allergizzanti. Talvolta intravediamo che ci potrebbe essere qualcosa di non raggiungibile dal punto di vista diagnostico soprattutto in casi di asma grave che potrebbe essere una SAFS ma resta un'ipotesi talvolta difficile da confermare.

Sicuramente in presenza di una positività all'aspergillo non restiamo indifferenti e approfondiamo al massimo il nostro sforzo diagnostico con tecniche di imaging, di laboratorio e con la collaborazione con lo pneumologo nel dubbio di ABPA, malattia inclusa tra quelle rare nelle nostre regioni (vedi Orphanet) ma diffusa in India. Soprattutto gli allergologi coinvolti con pazienti affetti da fibrosi cistica fanno quanto sia importante questa sensibilizzazione non così rara in questi pazienti.

Al contrario l'allergia all'alternaria è un riscontro abbastanza comune nei nostri pazienti (soprattutto in monosensibilizzazione nei bambini) che però possono presentare anche asma importante e che fortunatamente non sono colonizzati perché è una muffa mesofila ma non per questo meno sensibili all'allergene.

Le possibilità di diagnostica in vivo sui miceti sono nettamente diminuite (molto raramente però una positività cutanea a m3 è innocente!) ma fortunatamente il pannello allergenico molecolare a disposizione è essenzialmente in accordo con quanto rilevato dagli studi sulle muffe indoor del Nord America che vede Alternaria, Aspergillo, Cladosporium e Candida in pole position.

Sfortunatamente non sappiamo quello che non sappiamo e forse altri miceti potrebbero essere correlati a patologie delle alte e delle basse vie respiratorie che non possiamo immaginare e di conseguenza testare e quindi trattare e a questo sono rivolte le ricerche più avanzate sul campo come evidenziato dall'articolo.

Però nell'editoriale che commenta questo articolo ci dicono che è meglio prevenire che curare e quindi consigliano una prevenzione primaria di tipo ambientale con soprattutto deumidificazione e controllo della temperatura nelle case e possibilmente anche nelle scuole, prevenzione che gli allergologi consigliano da tempo e di cui cercano di far capire l'importanza anche in caso di altre allergie a miceti, anche se non è sempre facile spiegare questo tipo di allergia. Non è quindi un argomento nuovo, anzi, ma è bene ricordarlo nella pratica poliedrica e sfaccettata dell'allergologo.

*I funghi sono ovunque, ma è facile non notarli. Sono dentro e fuori di noi. Anche mentre leggete questo, stanno modificando il flusso della vita, come fanno da milioni di anni.*

*da M. Shel Drake*