

INTERNATIONAL

NOTIZIARIO ALLERGOLOGICO

ISSN 2038-2553

2025 • Vol. 43 • n. 1

**Il ruolo dei miRNA in allergologia
The role of miRNAs in allergology
El papel de los miRNA en alergología**

**L'allergia al veleno di imenotteri
Allergy to Hymenoptera venom
Alergia al veneno de himenópteros**

**Il polline oltre gli allergeni
Pollen beyond allergens
El polen más allá de los alérgenos**



SCOPRI GLI IMENOTTERI: RISCHI E ALLERGIE
DISCOVER HYMENOPTERA: RISKS AND ALLERGIES
DESCUBRE HYMENOPTERA: RIESGOS Y ALERGIAS

NOTIZIARIO ALLERGOLOGICO

2025 • Vol. 43 • n. 1

DIRETTORE RESPONSABILE
EDITOR IN CHIEF • DIRECTOR EDITORIAL
Gianni Mistrello

REDAZIONE
EDITORIAL STAFF • REDACCIÓN
Lorenzo Romagnoli

PROGETTO GRAFICO
GRAPHIC DESIGN • DISEÑO GRÁFICO
Maura Fattorini

STAMPA
PRINT • IMPRENTA
Àncora Arti Grafiche
via Benigno Crespi, 30 - 20159
Milano, Italia • Milan, Italy



AMMINISTRAZIONE
ADMINISTRATION • ADMINISTRACIÓN

Lofarma S.p.A.
*Viale Cassala 40, 20143
Milano, Italia • Milan, Italy*
tel. +39 02 581981
fax +39 02 8322512
e-mail: redazione@lofarma.it
www.lofarma.it
www.lofarma.com

Registrazione Tribunale di Milano n. 306 dell'
1.8.1980
Pubblicazione quadrimestrale

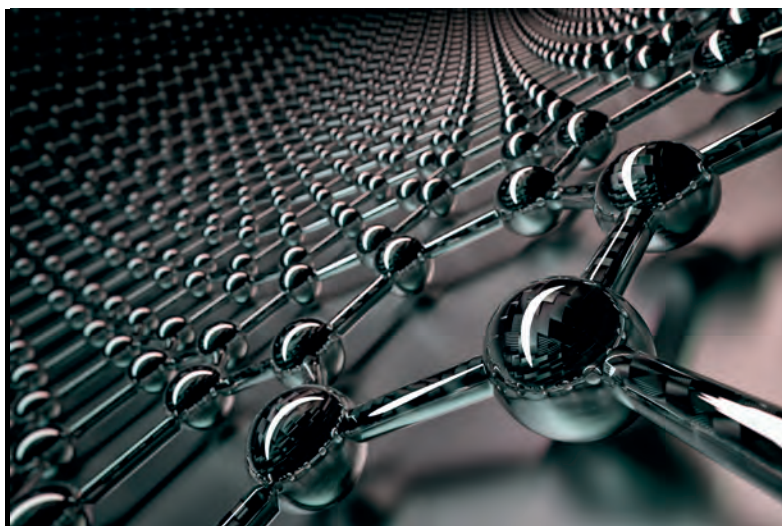
Registration with the Court of Milan n. 306 of
1.8.1980
Four-monthly publication

Registro en el Tribunal de Milán n. 306 de 1.8.1980
Publicación cuatrimestral

Il Notiziario Allergologico è on-line su
The Notiziario Allergologico is on-line at
El Notiziario Allergologico está en-línea en

www.lofarma.it

COPERTINA • COVER • PORTADA



Scopri la storia dell'immagine di copertina a pagina 138

Discover the story of the cover image on page 139

Descubre la historia de la imagen de portada en la página 140

INDICE

Notiziario Allergologico, 2025 Vol. 43, n. 1

EDITORIALE

2

Gianni Mistrello



AGGIORNAMENTI

Il ruolo dei miRNA in allergologia: presente e futuro

4

Dr. Richard Borrelli

L'allergia al veleno di imenotteri

14

Dr.ssa Elisa Boni

Il polline oltre gli allergeni: interazioni ambientali ed effetti sull'epitelio respiratorio

24

Benedetta Biagioni, Lorenzo Cecchi



RECENSIONI

Anafilassi dopo applicazione cutanea di olio di argan

37

Las Marinas Alvarez M.D. et al.

Maschere facciali fai da te: attenzione agli allergeni nascosti

39

Ertugrul A. et al.

Allergie alimentari: che ruolo giocano barriera cutanea e fattori ambientali?

40

Cook-Mills, Joan M.

La componente autoimmune nell'insufficienza cardiaca potrebbe aprire la strada a terapie vaccinali preventive

42

Martini E. et al.



LOFARMA ACADEMY

Franco Frati

Angioedema ereditario

45

Dr.ssa Gatti Roberta

Allergia agli acari della polvere

46

Dr. D'Onofrio Mario

Notiziario Allergologico

VERSIONE PDF

Il **Notiziario Allergologico** nasce e vive da oltre quarant'anni.

Oggi diventa internazionale con una nuova veste grafica che prevede la traduzione di tutti i contenuti in tre lingue. La finalità rimane immutata se non implementata: promuovere la cultura allergologica offrendo ai lettori la possibilità di un approfondimento e di un aggiornamento su varie tematiche allergologiche anche rivolte al futuro, grazie alla competenza e autorevolezza degli autori degli articoli pubblicati. Il carattere divulgativo degli articoli contribuisce a rendere gli stessi fruibili da un vasto numero di specialisti non solo allergologi ma anche pneumologi, pediatri, dermatologi etc.



ITALIANO



EDITORIALE

a cura di Gianni Mistrello

Le cellule staminali non esisterebbero, il cervello e i muscoli non si svilupperebbero, le cellule non si dividerebbero e così anche molto altro... in altre parole il caos, se non esistessero i microRNA (miRNA). Essi sono dei piccoli RNA (21-25 nucleotidi) non codificanti per proteine, ma che giocano un ruolo chiave nella regolazione dell'espressione genica e conseguentemente nel controllo di un gran numero di meccanismi cellulari. La loro scoperta ha "fruttato" ai due ricercatori (Victor Ambros e Gary Ruvkun) il premio Nobel 2024 per la medicina. L'articolo che segue rappresenta un approfondimento sul ruolo di queste molecole, in particolare nelle allergopatie. L'autore (Dr. Borrelli, Università degli studi di Torino) inizia il suo articolo con un apprezzato richiamo alla genetica di base, con particolare riferimento allo schema di produzione dei miRNA. Successivamente, si concentra sui possibili meccanismi che stanno alla base della risposta infiammatoria generata da un allergene e sulle modalità mediante le quali i miRNA sono in grado di regolare sia l'infiammazione iniziale che la sua persistenza nel tempo. Tra i numerosi miRNA studiati, alcuni emergono come protagonisti fondamentali nella regolazione delle risposte immunitarie di tipo allergico quali l'asma bronchiale, l'oculorinite allergica e la dermatite atopica. Più recentemente, numerosi studi hanno messo in evidenza una correlazione tra specifici livelli di espressione di determinati miRNA e sviluppo e severità delle malattie allergiche. Per

questo motivo, essi potrebbero, in un futuro non lontano, essere impiegati non solo come biomarcatori diagnostici, ma anche come possibile bersaglio nello sviluppo di strategie terapeutiche rivoluzionarie.

Come vedremo in seguito, i pollini non sono l'unica potenziale causa di allergia. Con l'avvicinarsi della bella stagione si tende a passare più tempo all'aria aperta e può quindi capitare di essere punti da insetti pungitori. In particolare, gli Apidi (api) e i Vespidi (vespe, calabroni), noti come imenotteri, sono gli insetti con maggior impatto allergologico. Da sottolineare che nella maggior parte dei casi le reazioni causate dalle loro punture rimangono circoscritte a livello locale, e si riconducono a un effetto tossico del veleno iniettato tramite i loro aculei. In una certa percentuale dei casi tali reazioni possono assumere però un carattere sistemico ed essere causa di specifiche allergie alle componenti presenti nel veleno e, per i soggetti sensibilizzati, tradursi in esiti fatali. Un *update* esaustivo sul problema è l'oggetto dell'articolo della Dr.ssa Boni (Ospedale Maggiore, Bologna); l'autrice inizia il suo contributo evidenziando che le manifestazioni cliniche conseguenti alle punture di imenotteri possono essere di varia entità, e per questa ragione sono state classificate in base al livello di gravità. Dopo una serie di spunti sulla tassonomia, morfologia ed entomologia dei vari imenotteri (in particolare, le vespe si distinguono in due tipi: *vespula* e *polistes*), la Dr.ssa Boni sottolinea l'importanza di sottoporsi, quando un sog-

getto sviluppa una reazione locale estesa e di lunga durata a seguito di una puntura, a un'accurata visita specialistica. Lo specialista allergologo, una volta raccolte le informazioni dal "malcapitato" per identificare l'insetto pungitore, procederà con l'esecuzione di specifici test allergologici cutanei (*prick test*), ovvero di laboratorio (ce ne sono vari), arrivando così a una corretta diagnosi. In occasione dell'anamnesi è altrettanto importante che lo specialista valuti anche eventuali fattori di rischio (per es. soggetti affetti da mastocitosi sistemica, ovvero esposti a rischio di numerose punture come gli apicoltori). Le informazioni che ne deriveranno sono basilari per lo specialista che potrà così valutare il grado di rischio e impostare un'adeguata strategia terapeutica basata sull'impiego di farmaci quali antistaminici, antinfiammatori ovvero adrenalina (terapia d'urgenza) o di specifici vaccini antiallergici (immunoterapia specifica, AIT) che rappresenta l'unica forma di prevenzione efficace in grado di proteggere il paziente nel caso sia vittima di nuove punture. L'articolo si conclude con qualche cenno sul meccanismo d'azione della AIT e sulle indicazioni da seguire per l'esecuzione della stessa.

Gli autori dell'articolo conclusivo (Dr.ssa Biagioni e Dr. Cecchi, Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze) hanno scelto un titolo che già di per sé risulta molto accattivante, una sorta di invito a leggerne il contenuto. In effetti, l'articolo è denso di spunti molto interessanti, alcuni del tutto originali (almeno per il sottoscritto). Generalmente

quando si tratta di pollini ci si riferisce (come del resto fanno inizialmente gli stessi autori) alla diverse specie vegetali che lo producono, alla loro struttura e dimensione, alla gamma di allergeni in esso presenti e al ruolo di questi ultimi nel sensibilizzare prima ed elicitare poi, nei soggetti così sensibilizzati, specifiche reazioni immunologiche associate allo sviluppo delle allergie respiratorie. In aggiunta, anche l'aspetto legato all'importanza dei molteplici fattori ambientali che influenzano la concentrazione atmosferica e l'allergenicità dei pollini rientra tra gli argomenti trattati nell'articolo. Tra questi fattori vengono citati il cambiamento climatico e l'inquinamento atmosferico, e discusse le modalità mediante i quali gli stessi sarebbero in grado di incrementare sia il rischio di un aumento nella popolazione dei tassi di sensibilizzazione delle malattie allergiche, ovvero dell'esacerbazione della sintomatologia nei pazienti sensibilizzati. Risulta particolarmente interessante l'approfondimento da parte degli autori dei meccanismi con cui il polline interagisce con l'epitelio respiratorio, evidenziando il ruolo chiave giocato dal Ripoptosoma, un complesso proteico che, se attivato, induce l'apoptosi delle cellule epiteliali e stimola la secrezioni di particolari mediatori immunitari (allarmine) che amplificano la risposta allergica. Queste recenti acquisizioni degli effetti del polline sull'immunità stanno migliorando le conoscenze sulle cause che determinano lo sviluppo delle malattie allergiche, aprendo la strada a strategie terapeutiche innovative.



Il ruolo dei miRNA in allergologia: presente e futuro

Dr. Richard Borrelli

MD, SCDU Immunologia e Allergologia,
AO Mauriziano,
Dipartimento di Scienze Mediche,
Università degli Studi di Torino

1. Introduzione

Il DNA, Acido Desossiribonucleico, è l'elemento fondamentale che contiene l'informazione genetica e si trova in forma condensata all'interno del nucleo della cellula. È costituito da nucleotidi (A-T-C-G), che in sequenza producono sia porzioni codificanti (ovvero direttamente coinvolte nella codifica per la trascrizione delle proteine) sia non-codificanti, con funzione regolatoria sulla trascrizione (1). La trascrizione del DNA è infatti il primo passo del processo che porta alla sintesi delle proteine; avviene nel nucleo, dove un segmento di DNA, il gene, viene copiato in una molecola di Acido Ribonucleico (altrimenti noto come RNA), in un tipo specifico denominato messaggero (mRNA) grazie a un enzima denominato RNA polimerasi; tale elemento riconosce una sequenza specifica, il promotore, e avvia la sintesi di mRNA complementare al filamento stampo di DNA; l'mRNA così formato viene dunque a contenere l'informazione genetica necessaria per la sintesi proteica (2). Infatti, l'mRNA così formato lascia il nucleo per raggiungere i ribosomi nel citoplasma, ove

si lega per la lettura dei codoni, ovvero sequenze di tre nucleotidi; ogni codone codifica per un amminoacido specifico, che viene trasportato al ribosoma dall'RNA di trasporto (tRNA). Il tRNA possiede un anticodone complementare a quello sull'mRNA (che era a sua volta complementare al DNA), garantendo quindi che l'amminoacido corretto venga incorporato nella catena proteica in formazione. Gli amminoacidi così selezionati vengono legati tra loro da legami peptidici, formando una catena polipeptidica. Questo processo prosegue fino al raggiungimento di un codone di stop, che segna la fine della sintesi proteica e la produzione del prodotto finale: la proteina (3).

Tuttavia, esistono numerosi altri tipi di RNA che, pur non partecipando direttamente alla trascrizione, svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione di questa attività; tra questi spiccano i miRNA, di cui approfondiremo il ruolo nel corso di questo articolo.

I miRNA (abbreviazione di microRNA) sono molecole di RNA a singolo filamento, lunghe circa 22 nucleotidi, che

modulano l'espressione genica a livello post-trascrizionale attraverso l'appaiamento con sequenze complementari di mRNA (4). Furono scoperti nel 1993 in un nematode, un organismo vermiforme di nome *Caenorhabditis elegans* (5) e da allora sono stati approfonditi in numerosi altri organismi e specie, tra cui l'essere umano. All'interno degli organismi eucarioti, i miRNA hanno mostrato numerosi ruoli nella regolazione di vari processi fisiologici e patologici, tra cui sviluppo, crescita, differenziazione, risposta immunitaria e adattamento allo stress (6).

Il meccanismo di produzione e funzionamento dei miRNA inizia nel nucleo della cellula, dove i geni specifici dei miRNA vengono trascritti in lunghe molecole precursori chiamate pri-miRNA (Figura 1) (7).

Questi precursori, caratterizzati da una tipica struttura a forcina, vengono poi riconosciuti da un complesso proteico che li taglia per produrre molecole più corte chiamate pre-miRNA, che vengono trasportati dal nucleo al citoplasma (8).

Qui i pre-miRNA subiscono un ulte-



riore processo di maturazione grazie a un enzima (denominato Dicer), che li taglia nuovamente per ottenere la forma finale: un miRNA maturo a doppio filamento. A questo punto, uno dei due filamenti, chiamato filamento guida, viene incorporato in un complesso multiproteico noto come RISC, mentre l'altro filamento, considerato non funzionale, viene eliminato; è qui che il complesso RISC, guidato dal miRNA, diventa operativo e pronto a svolgere il suo compito regolatorio (9).

Il miRNA guida individua specifici mRNA bersaglio basandosi sulla complementarità tra la sua sequenza e quella del messaggero; una volta stabilita questa connessione, il miRNA può portare a due risultati diversi. Se la complementarità tra miRNA e mRNA è quasi perfetta, l'RNA messaggero viene degradato, impedendo del tutto la sintesi della proteina corrispondente; se invece la complementarità è parziale, l'mRNA non viene degradato, ma la sua traduzione viene bloccata, lasciando il messaggero inattivo nel citoplasma. In entrambi i casi però, il risultato sarà una riduzione dell'espressione genica e quindi l'inibizione del suo bersaglio (8, 9).

Questo sistema consente ai miRNA di regolare l'attività cellulare in modo preciso e mirato, influenzando contemporaneamente un gran numero di geni; un singolo miRNA può infatti legarsi a più mRNA diversi, così come un mRNA può essere bersaglio di più miRNA. Tale complessa rete di interazioni permette di eseguire un controllo altamente sofisticato dei processi cellulari.

SOMMARIO

Parole chiave

- miRNA • espressione genica • infiammazione • risposta immunitaria
- allergia • Th2 • biomarcatori

Acronimi

- mRNA RNA messaggero
- tRNA RNA di trasporto
- miRNA microRNA
- pri-miRNA RNA precursore primario
- pre-miRNA RNA precursore maturo
- RISC RNA-Induced Silencing Complex
- NF- κ B Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
- NLRP3 NOD-like receptor family pyrin domain containing 3
- TLR4 Toll-like receptor 4
- TRAF6 TNF Receptor Associated Factor 6
- LTB4 Leucotriene B4
- LTC4 Leucotriene C4
- LTD4 Leucotriene D4

I miRNA sono piccole molecole di RNA non codificante che regolano l'espressione genica, influenzando profondamente la risposta immunitaria nelle reazioni allergiche; sono infatti in grado di modulare la differenziazione dei linfociti T, la produzione di citochine e l'attivazione di cellule effettrici come mastociti ed eosinofili. MiR-155 e miR-21, ad esempio, che sono incrementati nei pazienti con allergie, promuovono la risposta Th2, favorendo l'infiammazione allergica, mentre miR-146a e miR-223 svolgono un ruolo anti-infiammatorio e si dimostrano ridotti nei quadri patologici. La loro espressione alterata nei pazienti allergici offre nuove opportunità diagnostiche e apre la strada a terapie mirate; strategie innovative come l'uso di antagomiR per bloccare miRNA pro-infiammatori o mimici per ripristinare miRNA regolatori, insieme a sistemi di veicolazione basati su nanotecnologie, stanno infatti emergendo come potenziali trattamenti. I miRNA rappresentano quindi una promettente frontiera per la diagnosi e la terapia personalizzata delle allergie.

2. Sistema immunitario e allergie

Al fine di meglio comprendere il ruolo dei miRNA nelle allergopatie è prima necessario introdurre i suoi possibili mecca-

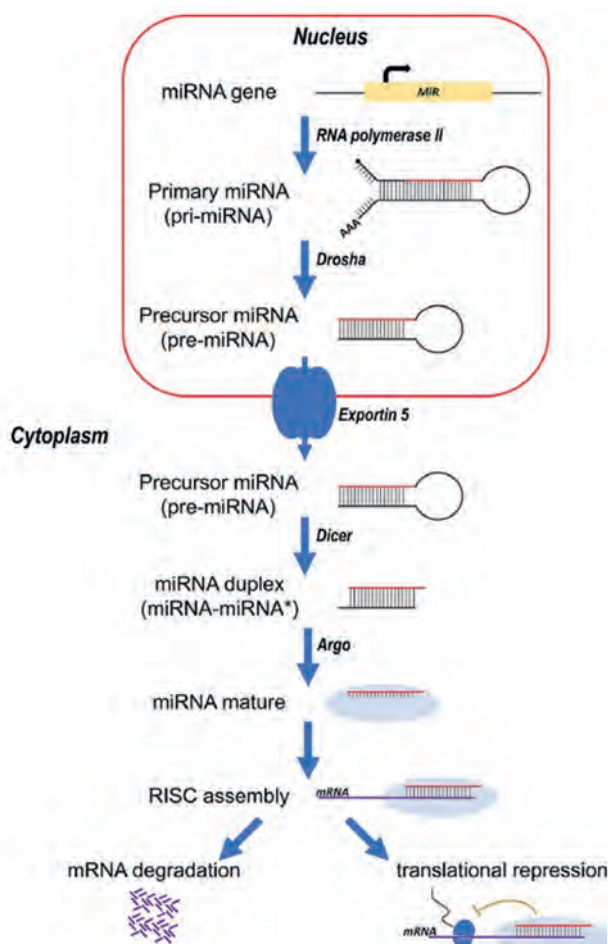
nismi bersaglio, ovvero tutti quei processi che inducono una risposta infiammatoria originata da un allergene, così come i meccanismi da esso prodotti.

La definizione di allergene è quella di



Figura 1

Schema di produzione dei miRNA



(7)

la maggior parte degli individui, in chi è allergico vengono riconosciute come potenzialmente pericolose dal sistema immunitario, che le tratta erroneamente come agenti patogeni. Questo comportamento porta a una risposta immunitaria sproporzionata, che provoca i sintomi caratteristici delle allergie, quali prurito, gonfiore, starnuti, difficoltà respiratorie e, nei casi più gravi, anafilassi.

La risposta allergica è un processo estremamente complesso, che coinvolge diverse cellule del sistema immunitario, molecole infiammatorie e mediatori chimici. Si tratta di una serie di eventi strettamente coordinati, che si articolano in due fasi principali: la fase di sensibilizzazione e la fase di risposta effettiva (11). La fase di sensibilizzazione rappresenta il primo incontro tra il sistema immunitario e l'allergene. Questa fase non provoca ancora sintomi clinici evidenti, ma crea le condizioni per lo sviluppo di reazioni allergiche in futuro. Si verifica quando una persona predisposta, geneticamente o per fattori ambientali, entra in contatto con un allergene attraverso la pelle, le vie respiratorie o il tratto gastrointestinale; gli allergeni riescono infatti a penetrare nell'organismo superando le barriere epiteliali, che dovrebbero normalmente fungere da prima linea di difesa contro sostanze estranee. Una volta oltrepassate queste barriere, gli allergeni vengono immediatamente riconosciuti e catturati da un tipo di cellule altamente specializzate del sistema immunitario chiamate cellule dendritiche. Le cellule dendritiche svolgono un ruolo cruciale nella fase iniziale della risposta immunitaria, poiché agiscono

una sostanza normalmente innocua per la maggior parte delle persone, ma che in individui predisposti è in grado di scatenare una risposta eccessiva ed esacerbata del sistema immunitario, nota come reazione allergica. Gli allergeni possono essere proteine, glicoproteine

o, in alcuni casi, glucidi presenti in una vasta gamma di materiali ambientali, inclusi il polline, gli acari della polvere, i peli o le scaglie di animali domestici, determinati alimenti, le punture di insetti o anche alcuni farmaci (10). Sebbene queste sostanze siano innocue per



identificando l'allergene, processandolo internamente ed esponendolo dunque sulla propria superficie mediante un sistema di molecole definito "complesso maggiore di istocompatibilità" (MHC di classe II). Questo processo, noto come presentazione dell'antigene, è essenziale per attivare le cellule effettrici del sistema immunitario; infatti, una volta eseguita l'elaborazione dell'antigene (in questo caso l'allergene), le cellule dendritiche migrano nei linfonodi più vicini, ove avviene l'interazione con i linfociti T naive, ossia linfociti ancora non specializzati; tali linfociti T naive, una volta esposti all'allergene presentato dalle cellule dendritiche, si differenziano in una sottopopolazione specializzata di linfociti chiamata Th2 (T helper di tipo 2), dai quali prende il nome l'omonimo tipo di infiammazione definita "flogosi T2" (figura 2) (12).

I linfociti Th2 sono centrali nella risposta allergica, poiché responsabili di gran parte dei processi che portano all'infiammazione associata alle allergie; questa condizione viene raggiunta poiché i Th2 rilasciano diverse interleuchine (IL), molecole segnale con attività infiammatoria (13). Tra le interleuchine prodotte dai linfociti Th2, le più importanti sono:

- L'interleuchina-4 (IL-4) è una citochina fondamentale nella regolazione della risposta immunitaria di tipo Th2 e svolge un ruolo cruciale nell'attivazione dei linfociti B. In presenza di IL-4, infatti, i linfociti B vengono indotti a differenziarsi in plasmacellule, cellule effettrici specializzate

nella sintesi e secrezione di immunoglobuline E (IgE). Le IgE, una volta prodotte, si legano ai recettori ad alta affinità presenti sulla superficie di mastociti e basofili. Successivamente, al contatto con l'allergene specifico, le IgE mediano l'attivazione di mastociti e basofili, innescando la degranulazione e il rilascio di mediatori infiammatori responsabili della sintomatologia allergica (14).

- L'interleuchina-5 (IL-5), che favorisce la maturazione e il reclutamento degli eosinofili, un tipo di cellula coinvolta nella risposta infiammatoria cronica. Gli eosinofili rilasciano proteine tossiche che hanno la capacità di amplificare il danno tissutale e di aggravare l'infiammazione prodotta (15).
- L'interleuchina-13 (IL-13), che agisce in sinergia con l'IL-4 per incrementare la produzione di IgE e per la produzione esacerbata di muco nelle vie respiratorie (16).

Nelle figure 3 e 4 si possono osservare i meccanismi mediati da tali interleuchine (17, 18).

Questo legame tra IgE e FcεRI porta alla stabilizzazione del recettore sulla membrana cellulare, predisponendo (ovvero "sensibilizzando") i mastociti e i basofili a riconoscere rapidamente e specificamente l'allergene; i mastociti e i basofili così sensibilizzati fungono da effettori primari della risposta allergica immediata. Tali cellule contengono granuli citoplasmatici ricchi di mediatori

preformati, tra cui istamina, triptasi, chinasi e altri enzimi proteolitici; inoltre, sono in grado di sintetizzare *ex novo* mediatori lipidici, come leucotrieni (LTB4, LTC4, LTD4) e prostaglandine (PGD2), nonché citochine e chemochine pro-infiammatorie (19).

Durante la fase di sensibilizzazione, il legame tra le IgE e il recettore FcεRI induce una stabilizzazione funzionale del complesso recettore-ligando, rendendo mastociti e basofili pronti a rispondere in modo esacerbato e rapido a un futuro contatto con lo stesso allergene. Al successivo incontro, infatti, l'allergene si legherà a più IgE già associate al recettore FcεRI, e tale fenomeno fungerà da segnale critico per avviare una cascata di eventi intracellulari che culminerà nella degranulazione dei mastociti e dei basofili, con il rilascio immediato dei mediatori preformati dai granuli e la sintesi *de novo* dei mediatori lipidici e delle citochine. Questi mediatori rilasciati, come l'istamina, causano vasodilatazione, aumento della permeabilità vascolare e contrazione della muscolatura liscia, che si traducono dal punto di vista clinico in prurito, edema, broncocostrizione e nelle altre manifestazioni tipiche della risposta allergica. Contemporaneamente, le citochine e i leucotrieni attraggono altre cellule infiammatorie, come eosinofili e neutrofilii, perpetuando l'infiammazione e aggravando la sintomatologia (20).

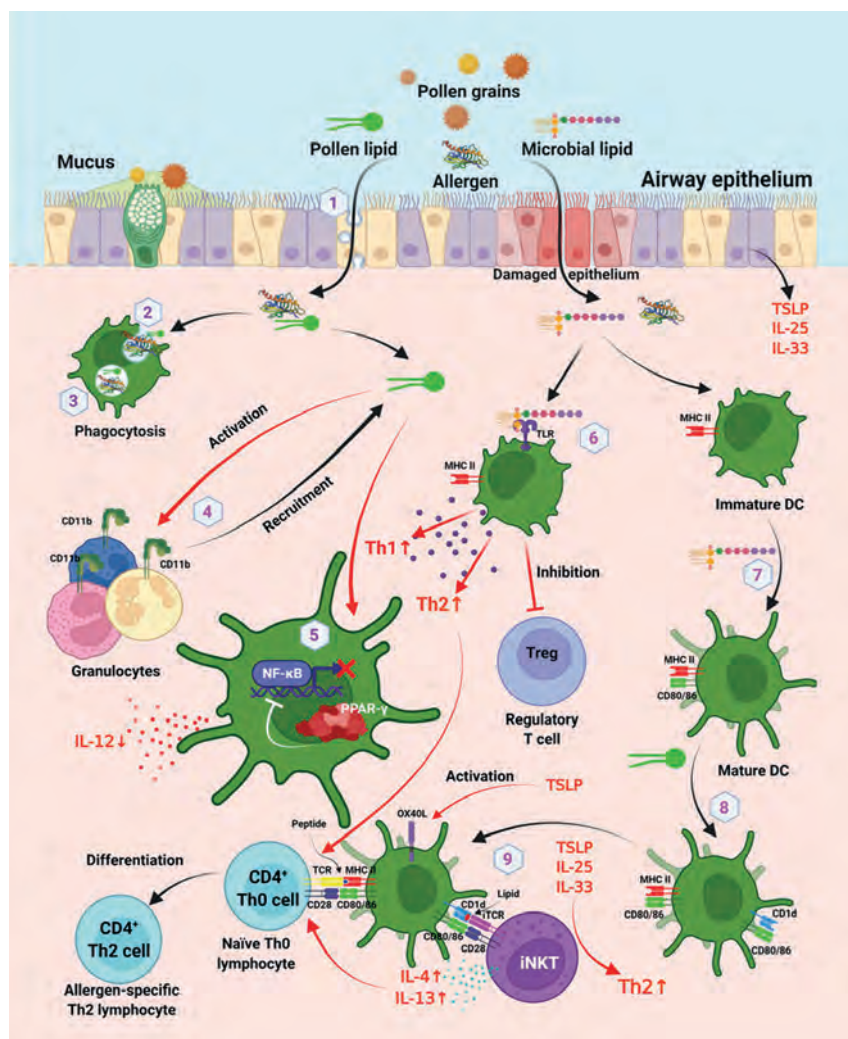
3. Il ruolo dei miRNA nelle allergopatie

Per comprendere il ruolo dei miRNA nelle allergie è necessario analizzare come essi interagiscono con i principali



Figura 2

Meccanismo di riconoscimento dell'allergene e di produzione della flogosi T2



(12)

attori della risposta immunitaria associata alle allergie. Le malattie allergiche, tra le quali ricordiamo l'oculorinite allergica, sono caratterizzate dalla risposta

descritta poc'anzi, ovvero di tipo Th2, nonché dall'attivazione di mastociti, eosinofili e delle altre cellule infiammatorie che portano tanto alla produzione

di IgE quanto al rilascio dei mediatori come l'istamina.

I miRNA sono coinvolti in ogni fase di questo processo, regolando sia l'infiammazione nella sua fase iniziale sia la sua persistenza nel tempo. Ricordando, infatti, quanto descritto nell'introduzione al presente articolo sul meccanismo di funzionamento dei miRNA, sono possibili tre scenari differenti nel contesto patologico delle allergie. Nel primo caso vi può essere una diminuzione dei miRNA relativi ai meccanismi di controllo; tale condizione produce una diminuzione della capacità di bloccare o inibire la produzione degli elementi pro-infiammatori, portando a un'esacerbazione dei loro livelli. Nel secondo scenario possiamo trovare un aumento dei miRNA relativi ai meccanismi di soppressione della risposta infiammatoria; in tale contesto, gli aumentati valori dei microRNA producono una ridotta capacità dei sistemi antinfiammatori di esercitare la loro funzione di controllo sulla genesi e sullo sviluppo del quadro infiammatorio, determinando quindi un ambiente prono al perpetrarsi della flogosi. In ultimo, vi è lo scenario in cui i miRNA inficiano i meccanismi di differenziazione; in tale contesto, si assiste a una modifica della possibilità da parte delle cellule di differenziarsi in risposte differenti da quella T2, prediligendo quindi lo sviluppo di tale via e favorendo l'attività dei suoi meccanismi effettori (21).

Gli studi condotti negli ultimi anni hanno permesso di identificare una serie di miRNA strettamente legati alle allergopatie, ponendo l'accento sul loro



ruolo cruciale sia nel determinare la risposta allergica sia nel fornire potenziali bersagli per la diagnosi e il trattamento. I miRNA non sono semplicemente regolatori secondari, ma partecipano attivamente a tutte le fasi della risposta immunitaria, influenzando molteplici aspetti della patologia allergica.

Tra i numerosi miRNA studiati, alcuni emergono come protagonisti fondamentali nella regolazione delle risposte immunitarie di tipo allergico.

Il miR-155 è uno dei miRNA più studiati nel contesto delle allergie; esso regola direttamente la differenziazione dei linfociti T naive verso le sottopopolazioni Th2. L'iperespressione di miR-155 è stata associata a un aumento della produzione di citochine quali IL-4, IL-5 e IL-13, le quali, come indicato in precedenza, sono correlate alla genesi e al mantenimento della risposta allergica (22). Studi condotti su modelli animali hanno dimostrato che la riduzione dell'espressione di miR-155 porta a una significativa riduzione della capacità dei linfociti di differenziare verso le popolazioni Th2, nonché di produrre un'efficace risposta allergica; tale condizione suggerisce che il blocco di miR-155 possa essere considerato un bersaglio terapeutico utile a modulare l'infiammazione T2 (23, 24). Inoltre, più studi hanno evidenziato che la terapia corticosteroidica topica somministrata a livello nasale non solo espliciti i suoi già noti effetti antinfiammatori, ma contribuisca proprio a ridurre significativamente i livelli di miR-155, confermando in maniera empirica tale ipotesi (25).

Il miR-21 è un altro tra i miRNA più ri-

levanti nella patogenesi delle allergopatie. In diversi studi è stato infatti verificato che miR-21 sia incrementato nelle cellule dendritiche, nei linfociti T e nei mastociti dei pazienti affetti da allergopatie. Il suo ruolo è duplice: da un lato favorisce lo spostamento della risposta infiammatoria verso un fenotipo T2, mentre dall'altro è in grado di inibire i meccanismi antinfiammatori, come la differenziazione dei linfociti verso un fenotipo regolatorio (T regolatori, o Treg, 22). È stato altresì dimostrato che in pazienti nei quali vi sia stata un'anafilassi i livelli di tale miRNA fossero incrementati, mentre negli studi su modello animale con cavie deficitarie per miR-21 vi era una ridotta probabilità di sviluppare eosinofilia o reazioni allergiche (27). Queste funzioni rendono il miR-21 un elemento cruciale nel mantenere e amplificare l'infiammazione associata alle allergie, nonché un possibile biomarker da valutare nel campo di ricerca sulle allergopatie.

Il miR-146a è, come i precedenti, un miRNA fortemente implicato nella regolazione della risposta infiammatoria; esercita tale azione tramite l'inibizione di molecole ad attività pro-infiammatoria (come NF-κB e le citochine pro-infiammatorie). Negli studi su modelli animali si è verificata una riduzione dei suoi livelli, fattore che compromette i meccanismi di controllo che agiscono per ridurre l'infiammazione; inoltre, tale meccanismo è stato verificato negli umani tanto nelle allergopatie mediate da allergeni inalanti (come pollini o acari della polvere) quanto nei pazienti affetti da dermatite atopica (28).

In ultimo, va descritta l'importanza del miRNA 223 (miR-223), in quanto agisce in modo trasversale su più bersagli cellulari, tra cui macrofagi e cellule epiteliali. Fisiologicamente, ha il ruolo di inibitore dell'espressione di geni pro-infiammatori, come NLRP3 e NF-κB, attenuando il rilascio di citochine e chemochine coinvolte nelle allergie, tra cui IL-1β, IL-6 e IL-8 (29). Studi recenti collegano tuttavia una riduzione dei suoi livelli a condizioni allergiche quali asma e rinite allergica, evidenziandone inoltre il ruolo nella regolazione dell'iperreattività bronchiale e nella produzione di muco (30). Oltre a tali prodotti, i ridotti livelli di miR-223 sono stati anche correlati allo sviluppo di forme più severe di dermatite atopica (31). Questi risultati ne suggeriscono l'impiego come biomarcatore e potenziale target terapeutico nelle patologie allergiche, come dimostrato da vari studi in corso.

4. I miRNA come biomarcatori diagnostici

Uno degli aspetti più promettenti dei miRNA è il loro utilizzo come biomarcatori diagnostici. La loro stabilità nei fluidi corporei, come plasma, siero e saliva, li rende strumenti ideali per diagnosi non invasive. Numerosi studi recenti hanno messo in relazione gli specifici profili di espressione dei miRNA rispetto allo sviluppo e alla severità delle malattie allergiche:

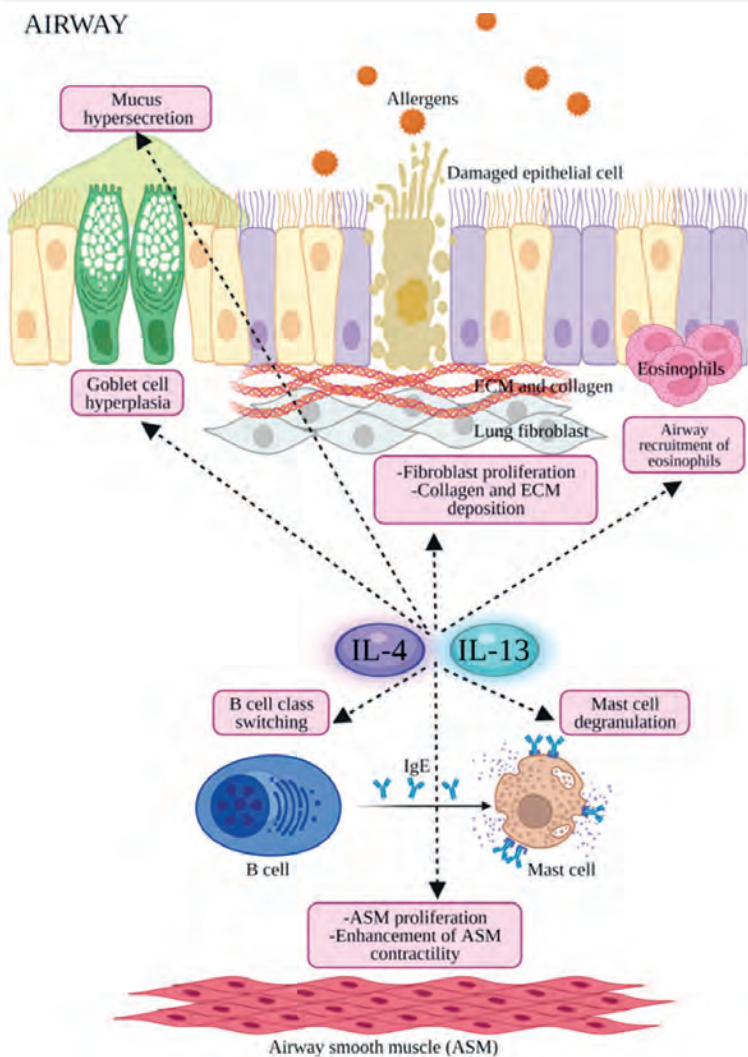
- **Asma bronchiale T2-high e oculorinite allergica:**

MiR-21 e miR-155 sono costantemente sovraespressi nei pazienti con ocu-



Figura 3

Ruolo dell'IL-4 e dell'IL-13



metodo non invasivo per valutare non solo il livello di infiammazione sistemica, ma anche la gravità della malattia, offrendo uno strumento complementare per la stratificazione dei pazienti e il monitoraggio della risposta terapeutica.

• Dermatite atopica:

MiR-223 e miR-146a sono stati identificati come marcatori di infiammazione cronica nei pazienti affetti da dermatite atopica (AD). MiR-223, noto per il suo ruolo nella regolazione della risposta immunitaria innata, può modulare l'attivazione di neutrofili e macrofagi e influenzare l'espressione di mediatori infiammatori come il NLRP3 e il NF- κ B, entrambi implicati nella patogenesi della AD. MiR-146a, d'altra parte, agisce come un modulatore negativo delle vie proinfiammatorie, sopprimendo i segnali mediati da NF- κ B e riducendo la produzione di citochine come IL-6 e TNF- α . L'alterazione di questi miRNA nei pazienti con AD evidenzia il loro potenziale non solo come biomarcatori della malattia, ma anche come bersagli terapeutici per attenuare l'infiammazione cronica associata.

5. Il potenziale terapeutico dei miRNA

Accanto al loro ruolo diagnostico, i miRNA rappresentano un'interessante frontiera terapeutica. Le strategie attualmente in fase di sviluppo includono:

• Inibizione dei miRNA (antagomiR)

Gli antagomiR sono molecole sintetiche progettate per legarsi speci-

lorinite allergica e/o asma bronchiale T2-high, condizioni caratterizzate da un'infiammazione mediata dalla risposta immunitaria di tipo 2 (T2). Questi microRNA sono strettamente associati

all'attivazione delle vie infiammatorie legate a citochine chiave come IL-4, IL-5 e IL-13, tipiche delle malattie allergiche. La loro quantificazione nei campioni ematici potrebbe rappresentare un

(17)



ficamente a un miRNA e bloccarne l'attività. Ad esempio, l'inibizione di miR-21 in modelli animali di asma ha dimostrato di ridurre significativamente l'infiammazione delle vie aeree e la produzione di citochine Th2 (32). Similmente, gli antagomiR diretti contro miR-155 sono in fase di studio per il trattamento delle malattie allergiche croniche (33).

• Mimici dei miRNA

I mimici dei miRNA sono molecole che imitano la funzione di miRNA ridotti o assenti nei pazienti. Nel caso delle allergie, l'uso di mimici di miR-146a potrebbe ristabilire la tolleranza immunologica e ridurre l'infiammazione cronica (34).

• Veicolazione mirata mediante nanoparticelle

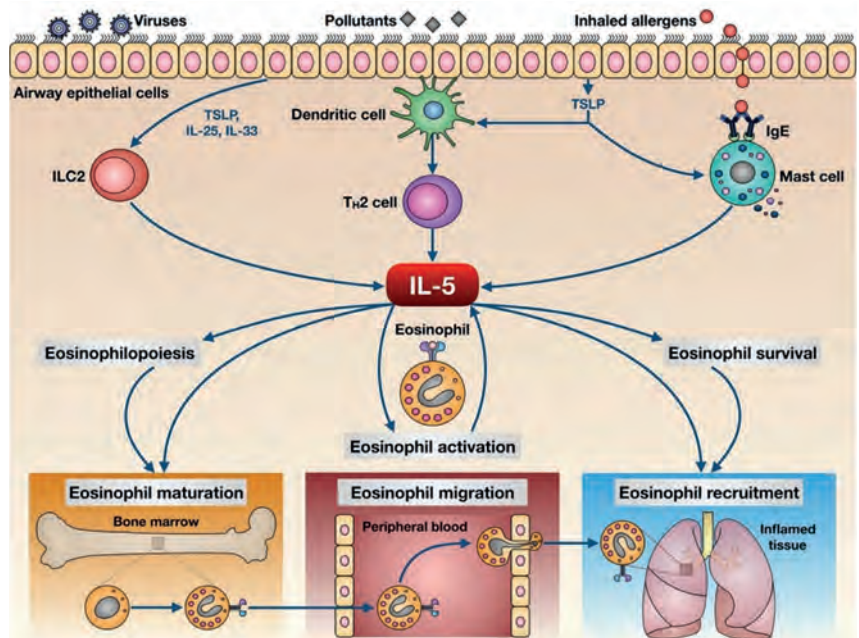
Una delle sfide principali nell'uso terapeutico dei miRNA è rappresentata dalla loro veicolazione specifica ai tessuti bersaglio. Recenti progressi nella nanotecnologia hanno permesso lo sviluppo di nanoparticelle (ovvero particelle con dimensione nell'ordine dei nanometri, o 10^{-9} metri) in grado di trasportare miRNA o antagomiR direttamente alle cellule immunitarie coinvolte nella risposta allergica, riducendo gli effetti collaterali sistemici (35).

6. Conclusioni

I miRNA rappresentano una frontiera emergente e promettente nella comprensione, diagnosi e trattamento delle malattie allergiche. Come discusso in questo articolo, il loro ruolo non si li-

Figura 4

Ruolo dell'IL-5



(18)

mita a quello di regolatori passivi, ma si estende alla modulazione attiva dei processi infiammatori e immunologici alla base delle allergopatie. La loro capacità di regolare l'espressione genica in modo specifico e versatile li rende strumenti preziosi per comprendere i meccanismi patogenetici di condizioni complesse, tra i quali annoveriamo l'asma bronchiale, l'oculorinite allergica e la dermatite atopica.

Dal punto di vista diagnostico, i miRNA offrono vantaggi significativi rispetto ai biomarcatori tradizionali. La loro stabilità nei fluidi corporei, unita alla possibilità di misurare profili di

espressione specifici in modo non invasivo, apre la strada a nuove metodiche per la stratificazione dei pazienti e il monitoraggio della malattia. Ad esempio, come indicato nella sezione precedente, miR-21 e miR-155 si configurano come biomarcatori chiave per l'infiammazione T2, mentre miR-223 e miR-146a evidenziano il loro potenziale diagnostico nelle patologie caratterizzate da infiammazione cronica, come la dermatite atopica. Questi profili espressivi non solo consentono di individuare la presenza di una malattia, ma possono anche fornire informazioni sulla sua gravità e sull'efficacia



dei trattamenti in corso.

L'aspetto terapeutico dei miRNA rappresenta un ulteriore campo di ricerca particolarmente interessante. Strategie come l'uso di antagomiR e mimici dei miRNA dimostrano la possibilità di intervenire direttamente sui meccanismi patogenetici delle allergie, modulando l'espressione di geni chiave coinvolti nei processi infiammatori. L'inibizione di miR-21 o miR-155 in modelli pre-clinici, ad esempio, ha mostrato risultati promettenti nella riduzione dell'infiammazione e nella modulazione della risposta immunitaria di tipo Th2. Al contempo, il ripristino dell'espressione di miRNA con funzione regolatoria, come miR-146a, potrebbe contribuire a ristabilire la tolleranza immunologica

e ridurre l'infiammazione cronica.

Tuttavia, uno degli ostacoli principali rimane la veicolazione mirata dei miRNA ai tessuti bersaglio. Le recenti innovazioni nella nanotecnologia, come l'uso di nanoparticelle, hanno aperto nuove possibilità per superare questa sfida. Questi sistemi avanzati di somministrazione promettono di aumentare l'efficacia terapeutica dei miRNA riducendo al minimo gli effetti collaterali sistemici, migliorando così l'applicabilità clinica di questi approcci.

Nonostante i progressi significativi, molte questioni restano aperte. È necessario approfondire ulteriormente la comprensione delle interazioni complesse tra i miRNA e i loro bersagli molecolari, nonché sviluppare strumenti

diagnostici e terapeutici più precisi e standardizzati. Inoltre, il passaggio dalla ricerca preclinica all'applicazione clinica richiede rigorosi studi clinici per valutare la sicurezza, l'efficacia e la fattibilità economica di questi interventi.

In conclusione, i miRNA rappresentano una pietra miliare nella medicina di precisione, offrendo un potenziale senza precedenti per trasformare il panorama della gestione delle malattie allergiche. Con l'avanzare della ricerca e l'integrazione delle nuove tecnologie, i miRNA potrebbero diventare strumenti essenziali nella diagnosi e nel trattamento personalizzato, migliorando significativamente la qualità della vita dei pazienti affetti da allergie e altre condizioni immunologiche.



Bibliografia

1. Travers A, Muskhelishvili G. DNA structure and function. *The FEBS Journal*. 2015;282(12):2279–95.
2. Mortimer SA, Kidwell MA, Doudna JA. Insights into RNA structure and function from genome-wide studies. *Nat Rev Genet*. 2014;15(7):469–79.
3. Minchin S, Lodge J. Understanding biochemistry: structure and function of nucleic acids. *Essays in Biochemistry*. 2019;63(4):433–56.
4. Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(4):1202–7.
5. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75(5):843–54.
6. Naeli P, Winter T, Hackett AP, et al. The intricate balance between microRNA induced mRNA decay and translational repression. *The FEBS Journal*. 2023;290(10):2508–24.
7. Venneri M, Passantino A. MiRNA: what clinicians need to know. *European Journal of Internal Medicine*. 2023;113:6–9.
8. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, et al. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms



Bibliografia

- of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol.* 2018;9:402.
9. Zeng Y. Principles of micro-RNA production and maturation. *Oncogene.* 2006;25(46):6156–62.
 10. Mari A. When does a protein become an allergen? Searching for a dynamic definition based on most advanced technology tools. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(7):1089–94.
 11. Boonpiyathad T, Sözen ZC, Sattitsuksanoa P, et al. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin Immunol.* 2019;46:101333.
 12. Guryanova SV, Finkina EI, Melnikova DN, et al. How Do Pollen Allergens Sensitize? *Front Mol Biosci.* 2022;9:900533.
 13. Wang J, Zhou Y, Zhang H, et al. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions. *Sig Transduct Target Ther.* 2023;8(1):138.
 14. Perkins C, Wills-Karp M, Finkelman FD. IL-4 induces IL-13-independent allergic airway inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2006;118(2):410–9.
 15. Kouro T, Takatsu K. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. *International Immunology.* 2009;21(12):1303–9.
 16. Wills-Karp M. IL-12/IL-13 axis in allergic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2001;107(1):9–18.
 17. Nur Husna SM, Md Shukri N, Mohd Ashari NS, et al. IL-4/IL-13 axis as therapeutic targets in allergic rhinitis and asthma. *PeerJ.* 2022;10:e13444.
 18. Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, et al. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. *Front Physiol.* 2019;10:1514.
 19. Kanagaratham C, El Ansari YS, Lewis OL, et al. IgE and IgG Antibodies as Regulators of Mast Cell and Basophil Functions in Food Allergy. *Front Immunol.* 2020;11:603050.
 20. Borriello F, Iannone R, Marone G. Histamine Release from Mast Cells and Basophils. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;241:121–39.
 21. Weidner J, Bartel S, Kılıç A, et al. Spotlight on microRNAs in allergy and asthma. *Allergy.* 2021;76(6):1661–78.
 22. Hammad NM, Nabil F, Elbehedy EM, et al. Role of MicroRNA-155 as a Potential Biomarker for Allergic Rhinitis in Children. Giovannetti E, curatore. *Canadian Respiratory Journal.* 2021;2021:1–7.
 23. Zhou H, Li J, Gao P, et al. miR-155: A Novel Target in Allergic Asthma. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10):1773.
 24. Wang X, Chen Y, Yuan W, et al. MicroRNA-155-5p is a key regulator of allergic inflammation, modulating the epithelial barrier by targeting PKI α . *Cell Death Dis.* 2019;10(12):884.
 25. Daniel E, Roff A, Hsu MH, et al. Effects of allergic stimulation and glucocorticoids on miR-155 in CD4+ T-cells. *Am J Clin Exp Immunol.* 2018;7(4):57–66.
 26. Lu TX, Munitz A, Rothenberg ME. MicroRNA-21 Is Up-Regulated in Allergic Airway Inflammation and Regulates IL-12p35 Expression. *The Journal of Immunology.* 2009;182(8):4994–5002.
 27. Lu TX, Fabry V, Lim E, et al. MicroRNA-21 Deficiency Leads to an Attenuated Asthma Response in Mice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2011;127(2):AB220–AB220.
 28. Yang Y, Yin X, Yi J, et al. MiR-146a overexpression effectively improves experimental allergic conjunctivitis through regulating CD4+CD25–T cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2017;94:937–43.
 29. Shi M, Lu Q, Zhao Y, et al. miR-223: a key regulator of pulmonary inflammation. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1187557.
 30. Liao T, Lin C, Chen Y, et al. Reduced MIR 223 increases blood neutrophil extracellular trap and promotes skin inflammation in atopic dermatitis. *Allergy.* 2023;78(12):3252–4.
 31. Yasuike R, Tamagawa-Mineoka R, Nakamura N, et al. Plasma miR223 is a possible biomarker for diagnosing patients with severe atopic dermatitis. *Allergology International.* 2021;70(1):153–5.
 32. Lee HY, Lee HY, Choi JY, et al. Inhibition of MicroRNA-21 by an antagomir ameliorates allergic inflammation in a mouse model of asthma. *Exp Lung Res.* 2017;43(3):109–19.
 33. Paoletti A, Ly B, Cailleau C, et al. Liposomal AntagomiR-155-5p Restores Anti-Inflammatory Macrophages and Improves Arthritis in Preclinical Models of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(1):18–31.
 34. Wang J, Cui Z, Liu L, et al. MiR-146a mimic attenuates murine allergic rhinitis by downregulating TLR4/TRAF6/NF- κ B pathway. *Immunotherapy.* 2019;11(13):1095–105.
 35. Ghafouri-Fard S, Shoorei H, Noferesti L, et al. Nanoparticle-mediated delivery of microRNAs-based therapies for treatment of disorders. *Pathology - Research and Practice.* 2023;248:154667.



L'allergia al veleno di imenotteri

Dr.ssa Elisa Boni

U.O.S. Immunologia Clinica,
Ospedale Maggiore, Bologna

1. Introduzione

L'allergia al veleno degli imenotteri è tra le principali cause di reazioni allergiche fatali nella popolazione europea adulta (1).

Le reazioni sistemiche sono caratterizzate dalla comparsa immediata di manifestazioni cliniche che possono coinvolgere uno o più dei seguenti apparati: muco-cutaneo, respiratorio, gastro-intestinale e cardio-circolatorio. In base alla gravità delle reazioni, si suddividono in 4 gradi secondo la classificazione di Mueller (Tabella 1) (2). Anche le reazioni locali estese (LLR) riconoscono un meccanismo IgE-mediato con delle caratteristiche peculiari tipo *late-phase inflammatory reaction*, e consistono in un edema eritematoso in sede di puntura di diametro maggiore di 10 cm che persiste per almeno 24 ore (3).

L'allergia al veleno degli imenotteri ha un'arma terapeutica altamente efficace che è l'immunoterapia specifica per veleno (VIT), l'unico trattamento in grado di prevenire reazioni sistemiche anche fatali in quegli individui con storia di pregressa reazione generalizza-

ta a una puntura con dimostrata sensibilizzazione IgE-mediata. È quindi da considerarsi una terapia salvavita da garantire a ogni individuo a rischio di reazioni sistemiche potenzialmente fatali (4).

La prevalenza delle reazioni sistemiche è compresa tra lo 0,3-8,9%, più elevata tra gli apicoltori (14-32%). Le LLR interessano il 2,4-26% della popolazione adulta e il 38% degli apicoltori (5, 6). L'incidenza di mortalità è compresa tra lo 0,03 e lo 0,48 di casi per milione di abitanti per anno, che significa che in Italia si verificano circa 15 decessi all'anno. Si tratta di dati sottostimati per la difficoltà di correlare alcune morti improvvise alla puntura di imenotteri.

La prevalenza della sensibilizzazione asintomatica al veleno nella popolazione generale è del 9,3-40,7% (4, 5). La sola sensibilizzazione, che significa quindi in assenza di storia clinica di reazione allergica alla puntura, si associa a un rischio aumentato di sviluppare LLR ma non si associa a un aumentato rischio per reazione sistemica (7). Que-

sto è il motivo per cui i test diagnostici vanno eseguiti solo in bambini o adulti con storia di manifestazioni allergiche alla puntura.

La storia naturale valuta il rischio di reazioni locali o sistemiche successive alla precedente reazione presentata dal paziente: un soggetto che, in seguito a puntura, presenta una LLR ha un rischio limitato di presentare una reazione sistemica alla successiva ripuntura. In caso di reazione sistemica, il rischio di ripresentare una reazione sistemica aumenta in base alla gravità della reazione precedente (tabella 2). Nei bambini la prognosi è solitamente migliore rispetto agli adulti (8-11).

2. Tassonomia, morfologia ed entomologia degli imenotteri di interesse allergologico

Gli imenotteri aculeati di interesse allergologico in Italia si distinguono in Apidae e Vespidae.

La famiglia Vespidae comprende le sottofamiglie Vespinae e Polistinae; esse si differenziano morfologicamente per il



SOMMARIO

Parole chiave

- allergia al veleno degli imenotteri
- immunoterapia specifica per veleni
- test allergologici per veleni

Acronimi

- VIT immunoterapia per veleni
- MS mastocitosi sistemica
- LLR reazioni locali estese
- BAT test di attivazione dei basofili
- CCD *cross-reactive carbohydrate determinants*
- REMA Spanish Network on Mastocytosis

L'allergia al veleno degli imenotteri è tra le principali cause di reazioni allergiche fatali nella popolazione europea adulta.

L'immunoterapia specifica per veleni è l'unico trattamento efficace e sicuro in grado di prevenire reazioni sistemiche potenzialmente fatali nei soggetti allergici. È pertanto indispensabile che tutti i soggetti adulti e bambini con storia di reazione sistemica a una puntura siano inviati a un centro di allergologia specializzato e sottoposti ai test allergologici.

Una volta identificato il veleno responsabile della reazione si può iniziare l'immunoterapia specifica, che nella maggior parte dei pazienti va intrapresa per cinque anni secondo protocolli di induzione e di mantenimento validati.

Sono da considerare poi i vari fattori di rischio, quali per esempio le malattie cardiovascolari e i disturbi clonali dei mastociti, che influenzano la gravità delle reazioni alla puntura, l'eventualità di reazioni avverse all'immunoterapia specifica o ancora il rischio di fallimento terapeutico della terapia desensibilizzante se sospesa.

segmento che unisce torace e addome, di aspetto troncato nelle Vespinae e di forma affusolata nelle Polistinae (figura 1). Nell'ambito della sottofamiglia Polistinae, diffusa in tutto il mondo, in Europa la specie più diffusa è il *P. dominula*, seguito da *P. gallicus* e *P. nimpha*. Il corpo affusolato è di colorazione giallo-nera e di dimensioni di 10-17 mm, ed è caratterizzato dalle lunghe zampe che generalmente sono distese durante il volo. Costruiscono un favo privo di involucro, di dimensioni inferiori ai 10 cm di diametro attaccato per mezzo di un peduncolo a una superficie, e che contiene al massimo un centinaio di individui; si ritrovano di solito in spazi chiusi e ben esposti al sole, per esempio sotto le tegole dei tetti o sotto le lamiere.

Le Vespinae comprendono il genere *Vespa*, *Vespula* e *Dolichovespula*.

Le specie più importanti in Europa del genere *Vespula* sono la *V. germanica*, *V. vulgaris* e *V. rufa*. Le dimensioni variano dagli 11 ai 19 mm e sono di colorazione giallo-nera. I nidi sono composti da diversi favi sovrapposti e protetti da un involucro. Nidificano nel terreno o in soffitte. Le colonie possono raggiungere dimensioni anche di 10.000 individui.

Il genere *Vespa* è rappresentato in Italia da due specie autoctone, la *Vespa crabro* (calabrone europeo) e la *Vespa orientalis*. Da 20 anni è presente in Europa anche la *Vespa velutina* (calabrone asiatico), che dall'Asia sud-orientale ha raggiunto la Francia e da lì l'Italia nord-occidentale (figura 2) (12).

La *Vespa crabro* è caratterizzata da un

corpo tozzo e massiccio di un tipico colore giallo e rosso-ruggine, le cui dimensioni possono raggiungere i 35 mm di lunghezza. Nidifica frequentemente in alberi cavi o in spazi chiusi. Le colonie possono arrivare a 1.000 esemplari.

La *Vespa orientalis* è una specie presente nelle regioni meridionali dell'Italia, anche se da anni la sua presenza è documentata in regioni più a nord come il

Lazio e persino il Friuli-Venezia Giulia. Ha forma e dimensioni simili a quelle del calabrone europeo, ma la colorazione è quasi completamente rosso-ruggine con la parte finale dell'addome occupata da una banda gialla intensa.

La *Vespa velutina* è simile al nostro calabrone ma di dimensioni inferiori, è più scura, ha una banda giallo-arancione verso il pungiglione e una stretta linea gialla più chiara vicino al vitino. Le estremità



Tabella 1

Classificazione del grado di reazione sistemica secondo Mueller

| Grado | Sintomi |
|-------|---|
| I | orticaria, malessere, ansia |
| II | sintomi precedenti più angioedema, nausea, vomito, diarrea |
| III | sintomi precedenti più dispnea (edema laringeo) |
| IV | sintomi precedenti più ipotensione o shock con perdita di coscienza |

Adattato da: J Asthma Res. 1966;3(4):331-3 (2)

delle zampe sono gialle. Formano in primavera nidi primari sferici di piccole dimensioni, attaccati tramite un peduncolo e con un foro nella sua parte inferiore. Successivamente, rifondano nidi secondari di dimensioni fino a 90 cm di forma piriforme con un'entrata laterale, anche ad altezze notevoli come nelle cime degli alberi. Possono contenere dai 6.000 ai 12.000 individui.

Tra gli apidi, *l'Apis mellifera* è considerato l'insetto più utile all'uomo per i suoi prodotti e indispensabile per l'impollinazione di numerose piante.

Le api utilizzano il loro pungiglione per difendere il favo; essendo seghettato, a differenza dell'aculeo dei vespidi e del bombo, che è liscio, resta infisso nella pelle del nemico, eviscerando e determinando la morte dell'ape. Il veleno continua a essere riversato nella cute, pompato dal serbatoio delle ghiandole velenifere.

Le punture da parte del bombo sono estremamente rare; infatti, la sensibilizzazione e l'allergia al suo veleno posso-

no essere considerate una conseguenza dell'esposizione professionale di lavoratori nelle serre, oppure in chi lavora negli allevamenti di questi impollinatori.

3. Diagnosi dell'allergia al veleno di imenotteri

Gli strumenti diagnostici di cui disponiamo sono l'anamnesi, i test cutanei, il dosaggio delle IgE specifiche, la diagnostica molecolare, il test di attivazione dei basofili (BAT) e il test di CAP-inibizione.

Lo *sting challenge* con l'insetto ritenuto responsabile della reazione non ha indicazione nel percorso diagnostico ma può essere un valido strumento per verificare l'efficacia della VIT, una volta che questa è stata intrapresa.

L'anamnesi apporta dati utili per definire il tipo di reazione presentata, il numero di punture e il tempo di comparsa dei sintomi. Questo rende possibile distinguere inoltre le reazioni IgE-mediate dalle reazioni tossiche.

Le informazioni circa la situazione in

cui è stata ricevuta la puntura rendono più facile il riconoscimento dell'insetto: la descrizione morfologica se possibile, il volo se notturno che è proprio della Vespa crabro. La posizione e la descrizione del nido danno importanti indizi: l'aver calpestato il foro d'ingresso di un nido sotterraneo fa sospettare la *Vespula*, se proveniente da un nido in un albero cavo è molto probabile che si tratti della V. crabro; l'essere punti mentre si mangia o si bevono bevande zuccherine è tipico della *Vespula*; o ancora, dentro un frutto colto dall'albero ci sarà una *Vespula* o un calabrone.

Con l'anamnesi si identificano anche i fattori di rischio rappresentati dall'esposizione frequente alle punture (professione, hobby) e le comorbidità. Tra queste ultime, la mastocitosi sistemica (MS) è strettamente correlata all'allergia al veleno di imenotteri: interessa infatti dal 1 al 8% dei pazienti con allergia ai veleni, e la puntura di imenottero è il principale trigger di anafilassi nei pazienti affetti da MS (13, 14). Per tale ragione, il dosaggio sierico della triptasi basale va valutato in ogni paziente. Tuttavia, la *bone marrow mastocytosis*, che è la forma più frequentemente diagnosticata nei pazienti con storia di anafilassi alle punture, è caratterizzata da valori di triptasi basale nella norma e senza interessamento cutaneo di mastocitosi. Si caratterizza invece, in caso di puntura di imenottero, da una reazione anafilattica tipica: solo coinvolgimento del sistema cardio-circolatorio senza sintomi cutanei (15). Per tale ragione, anche in presenza di triptasi basale nella norma, va valutato il REMA score



(tabella 3) che, se maggiore o uguale a 2, identifica quei pazienti meritevoli di valutazione ematologica (16). Alcuni dati sembrerebbero suggerire che la coesistenza di mastocitosi e alfa-triptase-mia ereditaria si associ a un maggior rischio di reazioni anafilattiche gravi, ma studi più recenti non sembrerebbero confermarlo. Sono pertanto necessari ulteriori studi a riguardo (17).

3.1 I test allergologici

La diagnostica per il veleno di imenotteri ha una duplice finalità: confermare il meccanismo IgE-mediato alla base della reazione e identificare il veleno responsabile. Per i test cutanei e il dosaggio delle IgE specifiche sono disponibili i veleni di ape, bombo, *Polistes*, *Vespula* e *V. crabro*.

I test cutanei prevedono prick test con veleno purificato acquoso alla concentrazione di 100 mcg/ml seguito dall'intradermoreazione alla concentrazione di 0,1 mcg/ml e quindi alla concentrazione di 1 mcg/ml (9, 18).

La positività dei test cutanei e/o del dosaggio delle IgE specifiche a più veleni si riscontra in circa un paziente su due e non sempre riflette la sensibilizzazione genuina, ma è spesso causata da componenti cross-reattive (19).

La cross-reattività tra i veleni è determinata da:

- omologia di sequenza tra allergeni maggiori espressi nei diversi veleni (per esempio Ves v 5 e Pol d 5 sono allergeni maggiori rispettivamente di *Vespula spp* e *Polistes dominula*, e hanno un'omologia di sequenza di circa il 60%; lo stesso si può dire per Ves v 1



Tabella 2

La presentazione clinica della reazione alla puntura indica il rischio di reazione alla ripuntura

| Grado | Rischio di reazione sistemica alla ripuntura |
|---------------------------|--|
| Reazione locale estesa | 5-24% |
| Sistemica di grado I | 10-20% |
| Sistemica di grado II | 20-40% |
| Sistemica di grado III-IV | 40-79% |

e Pol d 1, con omologia di sequenza del 30-55%) (20-22);

- omologia di sequenza tra allergeni espressi nei diversi veleni che non hanno generalmente rilevanza clinica;
- Presenza di IgE verso i CCD responsabili di cross-reattività in vitro.

I CCD sono componenti carboidratiche ubiquitarie e sono il risultato di una modificazione post-traslazionale delle proteine (glicosilazione). In uno studio del 2013, Ebo descrisse che il 20% dei pazienti allergici ai pollini e il 20% dei pazienti con allergia genuina ai veleni, in particolare *A. mellifera*, sono sensibilizzati ai CCD. Nel veleno d'ape diversi allergeni sono glicosilati, mentre nel veleno di *Vespula* il fenomeno è presente in misura minore e lo stesso risulta assente nel veleno di *Polistes* (23, 24).

L'utilizzo di allergeni specie-specifici CCD-free (come gli allergeni ricombinanti espressi nell'*E. coli*) e la disponibilità di marcatori di CCD (es. MUXF) aumenta l'accuratezza del test

permettendo di distinguere le reali sensibilizzazioni dalle sensibilizzazioni dovute a molecole cross-reattive (22), apportando quindi ulteriori elementi per una corretta diagnosi in caso di positività a diversi veleni (figura 3) (25). È stato inoltre dimostrato che in caso di duplice positività di Ves v 5 e Pol d 5, quando il valore di uno è doppio rispetto all'altro, quello con maggiore positività può essere considerato come l'allergene responsabile della reazione permettendo la corretta scelta dell'estratto per la VIT (26).

Le molecole allergeniche degli imenotteri di interesse allergologico sono descritte nella tabella 4 (25).

Tra i pazienti allergici al veleno d'ape, gli allergeni maggiori più frequentemente individuati sono la fosfolipasi A2 (Api m 1) e l'icarapina (Api m 10). Gli allergeni maggiori di *Vespula vulgaris* e *Polistes dominula* sono la fosfolipasi A1 (Ves v 1 e Pol d 1) e l'antigene 5 (Ves v 5 e Pol d 5). All'interno del genere *Vespula*, l'omologia di se-



Tabella 3

REMA SCORE

| Variabile | | Score |
|-----------------|-----------------------------------|-------|
| Sesso | Maschio | +1 |
| | Femmina | -1 |
| | Assenza di orticaria e angioedema | +1 |
| Sintomi clinici | Orticaria e/o angioedema | -2 |
| | Presincope e/o sincope | +3 |
| Tryptasi basale | <15 ng/ml | -1 |
| | >25 ng/ml | +2 |

(16) adattato da: *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(3):275-80

quenza tra le fosfolipasi e l'antigene 5 è molto alto, quindi sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico è poco rilevante la specie. Invece, per quanto riguarda il *Polistes*, l'omologia di sequenza tra gli allergeni maggiori dei *Polistes* presenti negli Stati Uniti e quelli dei *Polistes* presenti in Europa è piuttosto scarsa. È quindi importante utilizzare sia per la diagnosi che per la VIT un prodotto preparato con il veleno di *Polistes* europeo (27).

Mentre per il veleno di ape la diagnosi di una specifica allergia si è resa abbastanza semplice grazie anche alla disponibilità di diversi allergeni in forma ricombinante, per la diagnosi di allergia ai vespidi la situazione è più complicata.

Infatti, a fronte di numerosi insetti di interesse allergologico della famiglia Vespidae presenti in Italia (*Polistes*

spp, *Vespula* spp, *Vespa* crabro, *Vespa* velutina, *Vespa orientalis*), e della eventuale cross-reattività degli allergeni in essi presenti responsabile del frequente riscontro di positività multiple, si hanno a disposizione per la diagnosi solo le molecole allergeniche Pol d 5, Ves v 5 e Ves v 1. La possibilità di poter dosare anche le IgE specifiche verso Pol d 1 aumenterebbe l'accuratezza diagnostica in caso di doppia positività *Vespula*-*Polistes* (28, 29).

Laddove l'anamnesi, la diagnostica tradizionale e quella molecolare non siano risolutive, è indicato effettuare ulteriori analisi quali la CAP-inibizione ed eventualmente il BAT, esami però effettuati in pochi laboratori. La CAP-inibizione consiste nel valutare la capacità di un determinato veleno di legare le IgE specifiche che la diagnostica di primo livello indicava come leganti un altro

veleno. In pratica, consiste nel dosare le IgE specifiche dopo incubazione del siero con i veleni in studio. Se le IgE specifiche andranno a legarsi al veleno, ovvero sono inibite, non si legheranno all'antigene della fase solida del CAP. In base alla capacità di inibizione eterologa delle IgE specifiche da parte dei diversi veleni, è possibile distinguere le cross-reattività da un'allergia genuina (20). Il BAT invece è una metodica basata sulla dimostrazione citofluorimetrica di un marker di superficie di attivazione dei basofili, dopo incubazione del siero con il veleno. Esso è utile in caso di più sensibilizzazioni oppure in quei pazienti in cui non è stato possibile dimostrare il meccanismo IgE-mediato (ovvero cuti- e siero-negativi) nonostante l'anamnesi positiva di reazione sistemica a una puntura (30). Nel caso in cui non fosse possibile identificare il veleno responsabile della reazione allergica, si raccomanda di sottoporre il paziente all'immunoterapia con più veleni (18).

4. Trattamento delle reazioni allergiche al veleno di imenotteri

La terapia prevede provvedimenti di prevenzione di ulteriori reazioni allergiche, rappresentati dall'immunoterapia allergene specifica per veleni (VIT) e dalla terapia farmacologica sintomatica d'urgenza che comprende l'adrenalina autoiniezzabile.

La VIT determina un notevole livello di protezione nel prevenire nuove reazioni sistemiche in caso di una ripuntura di imenotteri; nel caso di veleno di



Tabella 4

Proteine allergeniche espresse nei veleni

| Insetto | Allergene | Nome biochimico | M.W. (kDa) | |
|-----------------------|------------------|------------------------------|------------|---|
| <i>Apis mellifera</i> | Api m 1 | Fosfolipasi A ₂ | 16 | Allergene maggiore |
| | Api m 2 | Ialuronidasi | 39 | Allergene maggiore Molecola cross-reattiva |
| | Api m 3 | Fosfatasi acida | 43 | Allergene maggiore |
| | Api m 4 | Mellitina | 3 | Allergene maggiore |
| | Api m 5 | Dipeptil-peptidasi IV | 100 | Molecola cross-reattiva |
| | Api m 6 | Preattivatore inib. proteasi | 8 | |
| | Api m 7 | CUB serin proteasi | 39 | |
| | Api m 8 | Carbossilesterasi | 70 | |
| | Api m 9 | Serin-carbossipeptidasi | 60 | |
| | Api m 10 | Icarapina | 50-55 | Allergene maggiore |
| | Api m 11 | Major royal jelly protein | 50 | |
| | Api m 12 | Vitellogenina | 200 | Molecola cross-reattiva |
| <i>Polistes spp.</i> | Pol a 1, Pol d 1 | Fosfolipasi A ₁ | 34 | Allergene maggiore Molecola cross-reattiva |
| | Pol d 2 | Ialuronidasi | 50 | Molecola cross-reattiva |
| | Pol d 3 | Dipeptil-peptidasi IV | 100 | Allergene maggiore Molecola cross-reattiva |
| | Pol d 4 | Serin proteasi | 33 | Allergene maggiore |
| | Pol a 5, Pol d 5 | Antigene 5 | 23 | Allergene maggiore Molecola cross-reattiva |
| <i>Vespula spp.</i> | Ves v 1 | Fosfolipasi A ₁ | 35 | Allergene maggiore Molecola cross-reattiva |
| | Ves v 2 | Ialuronidasi | 45 | Molecola cross-reattiva |
| | Ves v 3 | Dipeptil-peptidasi IV | 100 | Molecola cross-reattiva |
| | Ves v 5, Ves g 5 | Antigene 5 | 25 | Allergene maggiore Molecola cross-reattiva |
| | Ves v 6 | Vitellogenina | 200 | Molecola cross-reattiva |
| <i>Vespa crabro</i> | Vesp c 1 | Fosfolipasi A ₁ | 34 | Allergene maggiore Molecola cross-reattiva |
| | Vesp c 2 | Ialuronidasi | 35 | Molecola cross-reattiva |
| | Vesp c 5 | Antigen 5 | 23 | Allergene maggiore |
| <i>Vespa velutina</i> | Vesp v 1 | Fosfolipasi A ₁ | 34 | Allergene maggiore Molecola cross-reattiva |
| | Vesp v 2 | Ialuronidasi | 35 | Molecola cross-reattiva |
| | Vesp v 5 | Antigene 5 | 23 | Allergene maggiore Molecola cross-reattiva |

Adattato da: (12, 25) *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34 Suppl 28:e13854 *Allergy.* 2023;78(8):2089-108



vespidi la protezione è di circa il 95%, mentre la stessa è leggermente inferiore (85%) nel caso di veleno d'api (4).

4.1 Meccanismo d'azione della VIT

L'efficacia terapeutica della VIT si correla a una serie di eventi immunologici. Tra questi i più rilevanti sono: a) una riduzione significativa dell'espressione delle interleuchine IL-4 e IL-5 da parte dei linfociti T CD4+ e al contempo un aumento della produzione di IFN- γ ; questo determina un rapido shift della risposta immunologica da Th2 a Th1, e quindi inibizione dello sviluppo della sintomatologia allergica; b) un aumento significativo della produzione di interleuchina 10 (IL-10) da parte dei linfociti regolatori FOXP3+ con conseguente riduzione dell'attivazione dei basofili e dei mastociti e induzione di un fenomeno di tolleranza immunologica; c) un significativo incremento dei livelli di anticorpi IgG1 e IgG4 specifici e contemporanea riduzione della produzione di anticorpi IgE specifici (4, 18).

4.2 Indicazioni alla VIT

I pazienti candidati alla VIT sono adulti e bambini che, in seguito a puntura, hanno manifestato (4):

- sintomi respiratori e cardiovascolari in cui è documentata una sensibilizzazione di tipo IgE al veleno (reazioni di grado II, III e IV secondo Mueller);
- orticaria, accompagnata da fattori di rischio o da deterioramento della qualità della vita (reazione di grado I secondo Mueller);

Secondo le linee guida, l'immunote-

rapia specifica non è indicata sia nei soggetti in cui, seppur in presenza di manifestazioni cliniche, non è documentata una sensibilizzazione IgE al veleno né in coloro che hanno presentato reazioni atipiche, per esempio di tipo tossico. La prescrizione della VIT per pazienti con storia di pregresse LLR è attualmente tema di discussione tra gli esperti e ad oggi le linee guida la escludono come indicazione (31). Le linee guida invitano però a considerare la VIT in pazienti in cui è accertata la sensibilizzazione di tipo IgE e che, esposti a numerose punture nel corso dell'anno (es. apicoltori), manifestano reazioni locali estese. La VIT, infatti, ha dimostrato di essere efficace nel ridurre la frequenza e l'intensità delle LLR (32), migliorando la qualità di vita dei pazienti ed evitando loro di assumere con una certa frequenza farmaci specifici.

Nei soggetti che manifestano reazioni solo cutanee in seguito a puntura di imenotteri deve essere comunque valutata la compromissione della qualità della vita e i fattori di rischio quali comorbidità (asma bronchiale, malattie cardiovascolari, disturbi di attivazione dei mastociti) e l'esposizione a frequenti punture. Per quanto riguarda i trattamenti in corso, un recente ampio studio multicentrico ha dimostrato che l'uso di farmaci beta-bloccanti e ACE-inibitori non è un fattore di rischio nel determinare una maggiore gravità delle reazioni a punture, ovvero a reazioni avverse alla VIT. Pertanto, non è necessario sospendere tali farmaci (33).

La mastocitosi sistemica (MS) si associa

a un maggior rischio di reazioni sistemiche gravi o fatali in seguito a puntura; per tale ragione la VIT, la cui efficacia e sicurezza è stata ampiamente dimostrata anche nei soggetti con MS, è assolutamente raccomandata. Tuttavia, bisogna tenere presente che la MS si associa a un aumentato rischio di reazioni avverse in particolare durante la fase di incremento della VIT e che debba quindi essere somministrata in centri allergologici specializzati. Dal momento poi che la MS si associa a una mancata protezione alle ripunture dopo la sospensione della VIT, nei pazienti che ne sono affetti è prudente proseguire la VIT indefinitamente (4).

L'immunoterapia non è controindicata in gravidanza se già in corso, mentre è da rimandare l'inizio di trattamento (4).

4.3 Protocolli e durata della VIT

Gli estratti per la VIT si distinguono in purificati o non purificati, e in formulazione acquosa o depot (adsorbiti su idrossido di alluminio o tirosina). Esistono vari protocolli di induzione che prevedono l'incremento graduale della dose (*build-up*) di veleno nell'arco di poche ore ovvero a intervalli settimanali. Mentre in passato la *build-up* si effettuava solo con prodotti acquosi, ormai da anni in numerosi studi si sono adottati schemi di induzione a con prodotti depot che ne hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia (34, 35). Il rischio di reazioni sistemiche alla VIT vede lievi differenze tra i vari tipi di schemi di *build-up* mentre differenze più rilevanti sono



state riscontrate in rapporto al tipo di veleno; il suddetto rischio è sicuramente maggiore nel caso di veleno di api rispetto a quello di vespidi.

La dose di mantenimento ottimale che garantisce un grado protettivo elevato è quella che corrisponde a 100 µg di veleno, che può essere raddoppiata nei soggetti non completamente protetti. Gli intervalli tra le somministrazioni nella fase di mantenimento sono di quattro settimane per il primo anno, sei settimane per il secondo e terzo anno e otto settimane per il quarto e quinto anno di terapia.

La durata ottimale del trattamento è di cinque anni, al termine dei quali è possibile considerare la sospensione. L'efficacia a lungo termine dopo la sospensione della VIT è stata dimostrata in vari studi, attestando che tra i pazienti che avevano concluso il ciclo di VIT ed erano stati in seguito ripunti, solo il 9-14% aveva manifestato reazioni sistemiche (36).

5. Conclusioni

L'allergia al veleno di imenotteri è tra le cause più frequenti di anafilassi nella popolazione adulta.

È importante che ogni soggetto adulto o bambino con storia di reazione sistemica a una puntura di imenottero sia valutato in un centro allergologico specializzato al fine di ricevere una diagnosi allergologica precisa, identificare eventuali comorbidità come la MS, e di iniziare la VIT, l'unico trattamento in grado di prevenire ulteriori reazioni sistemiche alla ripuntura.

La VIT va prescritta e somministrata da allergologi esperti, con esperienza nell'interpretazione dei test diagnostici non sempre di semplice interpretazione, che siano in grado di gestire il dosaggio della VIT nella fase di incremento e di mantenimento e di intervenire in caso di eventuali reazioni sistemiche alla terapia. L'interruzione della VIT, che può essere presa in considerazione dopo 5 anni di trattamento, va attentamente valutata dall'allergologo, il quale deve escludere fattori

di rischio che si associano a relapse. I pazienti ad alto rischio di reazione sistemica alla ripuntura dopo interruzione della VIT sono quelli con storia di reazione molto grave prima della VIT, reazione sistemica alla VIT o a puntura in corso di VIT, con allergia al veleno d'ape, esposti a frequenti punture per l'attività che svolgono, con livelli alti di triptasi basale o affetti da mastocitosi sistemica, malattie cardiovascolari o respiratorie. Anche quei pazienti che, dopo sospensione della VIT, hanno presentato una reazione sistemica alla ripuntura dovrebbero riprendere il trattamento e proseguirlo *ad vitam* (4, 38). In questi casi l'allergologo raccomanderà di proseguire la VIT per un tempo prolungato o indefinitamente con intervalli di somministrazione tra le iniezioni fino a 12 settimane, migliorando la compliance al trattamento pur mantenendone l'efficacia (39).



Bibliografia

- Hofer V, Dolle-Bierke S, Francuzik W, et al. Fatal and Near-Fatal Anaphylaxis: Data From the European Anaphylaxis Registry and National Health Statistics. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(1):96-105 e8.
- Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res.* 1966;3(4):331-3.
- Tripolt P, Arzt-Gradwohl L, Cerpas U, et al. Large local reactions and systemic reactions to insect stings: Similarities and differences. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231747.
- Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2018;73(4):744-64.
- Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA.* 1989;262(2):240-4.
- Fernandez J, Soriano V, Mayorga L, et al. Natural history of Hymenoptera venom allergy in Eastern Spain. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(2):179-85.
- Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C,



Bibliografia

- et al. Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1635-43 e1.
8. Golden DB, Breisch NL, Hamilton RG, et al. Clinical and entomological factors influence the outcome of sting challenge studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(3):670-5.
9. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, et al. Hypersensitivity EIgoIV. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2005;60(11):1339-49.
10. Bilo MB, Martini M, Pravettoni V, et al. Large local reactions to Hymenoptera stings: Outcome of re-stings in real life. *Allergy.* 2019;74(10):1969-76.
11. Pucci S, D'Alo S, De Pasquale T, et al. Risk of anaphylaxis in patients with large local reactions to hymenoptera stings: a retrospective and prospective study. *Clin Mol Allergy.* 2015;13:21.
12. Sturm GJ, Boni E, Antolin-Amerigo D, et al. Allergy to stings and bites from rare or locally important arthropods: Worldwide distribution, available diagnostics and treatment. *Allergy.* 2023;78(8):2089-108.
13. Gonzalez de Olano D, de la Hoz Caballer B, Nunez Lopez R, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy.* 2007;37(10):1547-55.
14. Rueff F, Placzek M, Przybilla B. Mastocytosis and Hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6(4):284-8.
15. Zanotti R, Bonadonna P, Bonifacio M, et al. Isolated bone marrow mastocytosis: an underestimated subvariant of indolent systemic mastocytosis. *Haematologica.* 2011;96(3):482-4.
16. Alvarez-Twose I, Gonzalez-de-Olano D, Sanchez-Munoz L, et al. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(3):275-80.
17. Sordi B, Vanderwert F, Crupi F, et al. Disease correlates and clinical relevance of hereditary alpha-tryptasemia in patients with systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(2):485-93 e11.
18. Bilo MB, Pravettoni V, Bignardi D, et al. Hymenoptera Venom Allergy: Management of Children and Adults in Clinical Practice. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(3):180-205.
19. Straumann F, Bucher C, Wuthrich B. Double sensitization to honeybee and wasp venom: immunotherapy with one or with both venoms? Value of FEIA inhibition for the identification of the cross-reacting IgE antibodies in double-sensitized patients to honeybee and wasp venom. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000;123(3):268-74.
20. Caruso B, Bonadonna P, Severino MG, et al. Evaluation of the IgE cross-reactions among vespid venoms. A possible approach for the choice of immunotherapy. *Allergy.* 2007;62(5):561-4.
21. Hoffman DR. Allergens in Hymenoptera venom. XVI: Studies of the structures and cross-reactivities of vespid venom phospholipases. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78(2):337-43.
22. Ollert M, Blank S. Anaphylaxis to insect venom allergens: role of molecular diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(5):26.
23. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, et al. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(1):137-44.
24. Blank S, Neu C, Hasche D, et al. *Polistes* species venom is devoid of carbohydrate-based cross-reactivity and allows interference-free diagnostics. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(4):1239-42.
25. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34 Suppl 28:e13854.
26. Savi E, Peveri S, Makri E, et al. Comparing the ability of molecular diagnosis and CAP-inhibition in identifying the really causative venom in patients with positive tests to *Vespula* and *Polistes* species. *Clin Mol Allergy.* 2016;14:3.
27. Severino MG, Campi P, Macchia D, et al. European *Polistes* venom allergy. *Allergy.* 2006;61(7):860-3.
28. Monsalve RI, Vega A, Marques L, et al. Component-resolved diagnosis of vespid venom-allergic individuals: phospholipases and antigen 5s are necessary to identify *Vespula* or *Polistes* sensitization. *Allergy.* 2012;67(4):528-36.
29. Bilo MB, Martini M, Bonadonna P, et al.



Bibliografia

- Prevalence of Pol d 1 Sensitization in *Polistes dominula* Allergy and Its Diagnostic Role in Vespid Double-Positivity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(10):3781-7.
30. Bokanovic D, Arzt-Gradwohl L, Schwarz I, et al. Possible utility of basophil activation test in dual honeybee and vespid sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):392-4 e5.
31. Bilo MB, Golden DBK, Braschi MC, et al. Should Patients With a Large Local Reaction Be Offered Venom Immunotherapy? A Pro-Con Debate. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2025;13(1):49-54.
32. Golden DB, Kelly D, Hamilton RG, et al. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6):1371-5.
33. Sturm GJ, Herzog SA, Aberer W, et al. beta-blockers and ACE inhibitors are not a risk factor for severe systemic sting reactions and adverse events during venom immunotherapy. *Allergy.* 2021;76(7):2166-76.
34. Schrautzer C, Arzt-Gradwohl L, Bokanovic D, et al. A safe and efficient 7-week immunotherapy protocol with aluminum hydroxide adsorbed vespid venom. *Allergy.* 2020;75(3):678-80.
35. Arzt-Gradwohl L, Annik Herzog S, Aberer W, et al. Influencing factors on the safety and effectiveness of venom immunotherapy. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2023:0.
36. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(2 Pt 1):385-90.
37. Martini M, Corsi A, Agolini S, et al. High long-term efficacy of venom immunotherapy after discontinuation. *Allergy.* 2020;75(7):1793-6.
38. Bonadonna P, Zanotti R, Pagani M, et al. Anaphylactic Reactions After Discontinuation of Hymenoptera Venom Immunotherapy: A Clonal Mast Cell Disorder Should Be Suspected. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1368-72.
39. Goldberg A, Confino-Cohen R. Maintenance venom immunotherapy administered at 3-month intervals is both safe and efficacious. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(5):902-6.
40. Severino M, Simioni L, Bonadonna P, et al. Efficacy and safety of honeybee and wasp tyrosine-adsorbed venom immunotherapy. *World Allergy Organ J.* 2019 Nov 19;12(12):100086. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100086. PMID: 31768218; PMCID: PMC6872772.
41. Pucci S, Ciccarelli F, De Pasquale T, et al. Depot extracts for rush venom immunotherapy: A new therapeutic opportunity for Hymenoptera sting allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 Sep;121(3):376-377. doi: 10.1016/j.anai.2018.06.003. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29908318.
42. Pravettoni V, Mauro M, Rivolta F, et al. Venom immunotherapy: safety and tolerability of the build-up phase with depot versus aqueous preparations. *Clin Exp Allergy.* 2022, 52: 1230-1233. <https://doi.org/10.1111/cea.14209>



Il polline oltre gli allergeni: interazioni ambientali ed effetti sull'epitelio respiratorio

Benedetta Biagioni, Lorenzo Cecchi

*SOSD Allergologia Immunologia
Clinica Firenze – Empoli,
Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze*

1. Polline e pollinosi

Il polline rappresenta uno degli allergeni aerodispersi più rilevanti per la salute umana, essendo uno dei principali responsabili delle allergie respiratorie, un insieme di manifestazioni allergiche che colpiscono milioni di persone nel mondo. La pollinosi comprende sintomi che spaziano dalla rinite allergica stagionale fino all'asma da pollini, una forma di asma allergico che si manifesta o si aggrava in concomitanza con la stagione pollinica. I pollini allergenici derivano da diverse specie vegetali, tra cui specie arboree e arbustive. La loro stagionalità e i picchi di concentrazione variano in base alla regione geografica considerata e alle condizioni ambientali concomitanti.

Dal punto di vista epidemiologico, la pollinosi è in costante aumento a livello globale, con una prevalenza variabile, a seconda della regione geografica. Si stima che oltre il 20% della popolazione mondiale soffra di rinite allergica stagionale (1), con una crescita preoccupante nelle aree urbane, dove l'inquinamento atmosferico può potenziare l'effetto allergenico del polline, alterandone la

struttura proteica e aumentando la sua capacità di indurre una risposta infiammatoria. Anche l'asma da pollini è in crescita, rappresentando una delle principali cause di accesso ai servizi di emergenza durante la stagione pollinica. La rinite allergica rappresenta la manifestazione iniziale più comune, ma con il tempo il processo infiammatorio può estendersi alle vie aeree inferiori, contribuendo allo sviluppo dell'asma. L'associazione tra rinite allergica e asma è ben documentata e si basa sul concetto di *"one airway, one disease"*, secondo cui l'infiammazione allergica coinvolge simultaneamente le vie aeree superiori e inferiori (1).

La scoperta del polline come agente eziologico delle reazioni allergiche risale al XIX secolo, quando Charles Blackley dimostrò sperimentalmente la sua capacità di indurre sintomi respiratori nei soggetti sensibilizzati. Da allora, la ricerca ha fatto enormi progressi nel comprendere i meccanismi immunologici alla base della pollinosi e il suo impatto sulla salute pubblica.

L'esposizione al polline non solo

induce la sensibilizzazione allergica, ma svolge anche un ruolo chiave nella progressione della malattia respiratoria. Nei soggetti predisposti, il contatto con il polline determina una reazione immunitaria che coinvolge sia l'immunità innata che quella adattativa, come in seguito riportato. Nei soggetti sensibilizzati, ogni nuova esposizione stagionale al polline rafforza questa risposta immunitaria, favorendo la cronicizzazione dell'infiammazione allergica. L'effetto del polline sulla malattia respiratoria non si limita all'induzione e alla progressione dell'allergia, ma può ovviamente essere causa di esacerbazione di condizioni preesistenti. Nei soggetti asmatici, l'esposizione a elevate concentrazioni polliniche può scatenare infatti attacchi d'asma più frequenti e severi, talvolta resistenti alla terapia standard. L'approfondimento dei meccanismi con cui il polline agisce sull'immunità e determina lo sviluppo dell'allergia respiratoria è essenziale per migliorare le strategie di prevenzione e trattamento.



2. Il polline come fonte di allergeni

Ad oggi, sono stati ufficialmente descritti 1126 diversi allergeni, di cui 572 aeroallergeni e fra questi 252 di origine vegetale (2).

I fattori che influenzano la concentrazione pollinica in atmosfera, la sua l'allergenicità, la capacità di penetrazione attraverso le vie aeree e di scatenare sintomi respiratori, sono molteplici e tra loro intersecati.

Tali fattori agiscono a più livelli nel corso della vita del polline, modificando i tempi e la durata della fioritura delle varie specie vegetali, influenzando le caratteristiche morfo-strutturali dei granuli pollinici e modulando la capacità immunostimolante delle proteine allergiche, come rappresentato in figura 1.

2.1 Fattori che influenzano concentrazione e allergenicità del polline

La concentrazione di pollini può essere significativamente influenzata da molteplici fattori, aumentando così il rischio di sintomi respiratori ed esacerbazioni nei pazienti sensibilizzati.

Considerando l'importante ruolo del polline nei sintomi respiratori, negli studi osservazionali o clinici è di fondamentale importanza ridurre al minimo il rischio di fattori confondenti o mitigarne l'effetto nell'analisi della concentrazione pollinica. Tra questi fattori rientrano le differenze geografiche nelle variabili ambientali e meteorologiche, l'anno di campionamento o i metodi di raccolta dei dati. Esistono ad esempio evidenze di una notevole eterogeneità

Parole chiave

• polline • allergeni • ambiente • esposoma • immunità innata

Acronimi

- DCs cellule dendritiche
- GINA Global Initiative for Asthma
- IL interleuchina
- ILC2 cellule linfoidi innate di tipo 2
- MHC complesso maggiore di istocompatibilità
- PM particolato atmosferico
- PRRs Pattern Recognition Receptors
- ROS specie reattive dell'ossigeno
- SPP Sub-pollen particles
- TA Thunderstorm Asthma
- TLRs Toll-like receptors
- TSLP Thymic Stromal Lymphopoietin

Il polline è riconosciuto come una delle principali cause delle malattie allergiche respiratorie, poiché contiene una vasta gamma di allergeni che scatenano reazioni immunologiche nei soggetti sensibilizzati. La sua concentrazione atmosferica e la sua allergenicità sono influenzati da molteplici fattori ambientali, tra cui in particolare il cambiamento climatico e l'inquinamento atmosferico.

Il suo ruolo del polline nell'allergia respiratoria non si limita a sola fonte di allergeni, in quanto le numerose molecole bioattive della matrice pollinica interagiscono con l'epitelio respiratorio stimolando l'immunità innata, oltre che l'adattativa.

La pollinosi ha un impatto significativo sull'asma allergico, rappresentandone un fattore di sviluppo, progressione ed esacerbazione, e l'asma da polline è un fenotipo specifico che merita una gestione mirata.

Questo articolo esplorerà l'interazione tra fattori ambientali esterni, polline, immunità e meccanismi patogenetici dell'asma allergico, fornendo una visione integrata dei fattori biologici e ambientali coinvolti.

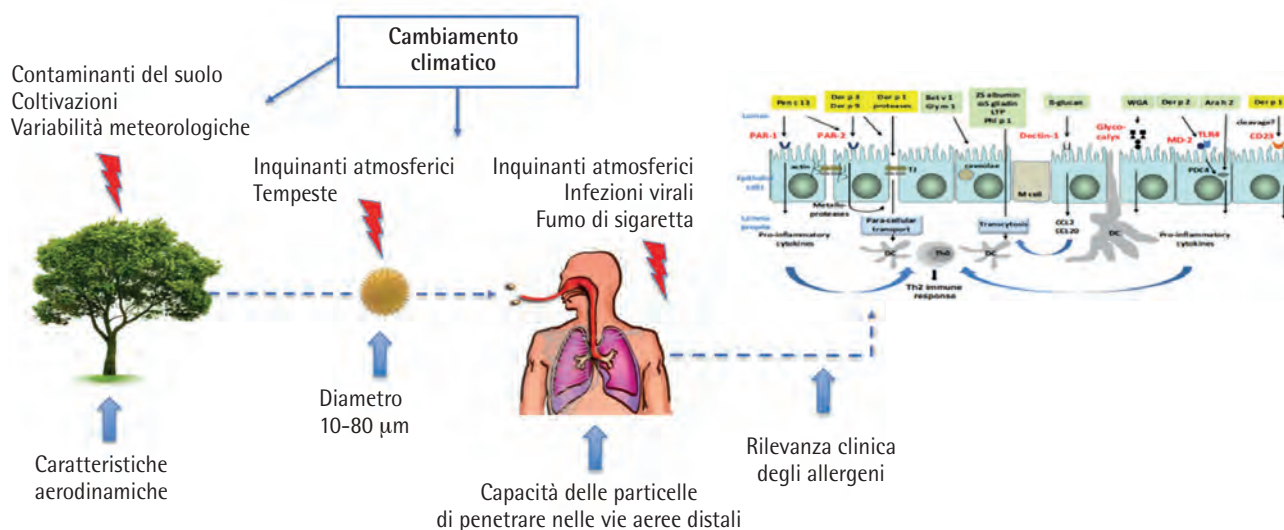
nei livelli di polline su scala urbana, il che suggerisce che l'uso di un singolo sito di monitoraggio non sia rappresentativo dell'esposizione al polline in un'intera area urbana e possa portare

a errori significativi nella misurazione negli studi epidemiologici. Tali errori potrebbero essere ridotti utilizzando livelli di polline giornalieri predittivi, basati su modelli che combinano map-



Figura 1

Determinanti dell'allergenicità dei pollini



pe della vegetazione, stime di produzione di polline, modelli fenologici e processi di dispersione.

I fattori che influenzano la concentrazione di polline sono molteplici e difficili da identificare, quantificare e prevedere in termini di tipologia di effetto sul polline. Secondo le attuali conoscenze fattori atmosferici (inquinamento, umidità, temperatura, precipitazioni, radiazione UV, velocità del vento, ecc.) e ambientali (inquinamento, tipologia di piante, trasporto aerodisperso del polline, uso del suolo, ecc.) interagiscono per determinare la concentrazione di polline nell'ambiente e la sua allergenicità, con conseguenze dirette e indirette sulla salute respiratoria (3).

2.1.1 Cambiamento climatico e polline

Uno dei fattori ambientali emergenti responsabile dell'aumento dei tassi di sensibilizzazione e delle malattie allergiche è il cambiamento climatico.

Negli Stati Uniti, ad esempio, l'aumento delle temperature negli ultimi decenni si è associato a un anticipo della stagione pollinica da 3 a 22 giorni per le specie a fioritura primaverile (es. *Betula*, *Quercus* e *Acer*), mentre le specie a fioritura tardiva (es. *Artemisia* e graminacee) hanno posticipato l'inizio della stagione pollinica fino a 27 giorni. Sono state inoltre registrate stagioni polliniche prolungate sia per specie arboree che per le erbe infestanti, tra cui *Quercus*, *Cupressaceae*, *Oleaceae*, *Urticaceae* e *Asteraceae* (4).

Anche le precipitazioni e i livelli di umidità influenzano le emissioni di polline: mentre le precipitazioni intense e di breve durata riducono significativamente la concentrazione di polline nell'atmosfera, quelle a lungo termine possono sia favorire che ostacolare la crescita delle piante, alterando così la produzione complessiva di polline (5). Inoltre, vi è evidenza che un'elevata umidità o precipitazioni abbondanti possano causare l'idratazione dei granuli pollinici, portando talvolta a rottura osmotica degli stessi e generando così frammenti di polline submicronici (0,5-2,5 µm), noti come particelle sub-polliniche (*sub-pollen particles*, SPP). Questi frammenti, contenenti allergeni, possono essere trasportati dal vento nell'atmosfera e



raggiungere le vie aeree più distali causando sintomi acuti, come avviene nella *Thunderstorm Asthma* (TA) (6).

Secondo gli scenari attuali di cambiamento climatico, gli episodi di precipitazioni intense, così come temporali, cicloni e uragani, sono destinati ad aumentare in intensità e frequenza. Gli esperti in climatologia prevedono inoltre un aumento costante delle temperature, oltre che delle precipitazioni, variabili meteorologiche che influenzano direttamente i modelli di emissione del polline. Inoltre, l'urbanizzazione continuerà ad aumentare, modificando la distribuzione e la composizione della vegetazione e, di conseguenza, le emissioni polliniche.

2.1.2 Inquinamento atmosferico e polline

In Europa, i livelli di inquinamento atmosferico superano le soglie stabilite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per il 96% della popolazione urbana (3) ed è ormai noto che l'inquinamento atmosferico può aggravare le allergie respiratorie sia con effetti diretti sull'epitelio bronchiale che tramite l'aumento dell'allergenicità del polline. Nello specifico, gli inquinanti atmosferici aumentano il contenuto allergenico del polline e ne danneggiano la superficie, favorendo il rilascio di un maggior numero di allergeni. Inoltre, alterano la composizione chimica del polline, provocando il rilascio di un maggior numero di SPP e aumentando la concentrazione totale di polline nell'aria. L'ozono (O_3) e il particolato atmosferico (PM) sono i principali inquinanti legati

all'insorgere dei sintomi asmatici; il PM nello specifico, può penetrare in profondità nelle vie respiratorie e provocare un danno diretto all'epitelio respiratorio attraverso la distruzione delle *tight junctions* e la riduzione dell'attività mucociliare. L'emissione di anidride carbonica (CO_2) dovuta all'attività umana e il riscaldamento globale possono favorire la crescita della vegetazione, potenziando così la capacità fotosintetica delle piante e prolungando la durata della stagione pollinica, con una conseguente concentrazione di polline più elevata nei periodi di picco (7). Inoltre, è stato dimostrato che inquinanti atmosferici quali il biossido di azoto (NO_2) aumentano l'allergenicità dei pollini di betulla, ambrosia, quercia e platano (7, 8).

Le principali alterazioni causate da fattori ambientali in termini di allergenicità e tempi di fioritura delle diverse specie polliniche sono riportate in tabella 1.

2.2 Soglia di concentrazione del polline necessaria per scatenare i sintomi

Negli ultimi decenni, le concentrazioni di polline atmosferico sono aumentate e la durata dell'esposizione si è allungata a causa del cambiamento climatico, pertanto conoscere la concentrazione atmosferica dei pollini allergenici è fondamentale per le misure di prevenzione. I valori soglia del polline utilizzati nei sistemi di allerta pubblica, servono a informare la popolazione sul rischio di sviluppare sintomi allergici; tuttavia, non esiste un consenso unanime su quali concentrazioni di polline scatenino i sintomi allergici.

Una recente revisione sistematica su 22 studi ha indagato la relazione tra le concentrazioni di polline di ontano, frassino, betulla, nocciolo, artemisia e ambrosia e i relativi effetti sulla salute respiratoria, in termini di visite mediche, consumo di farmaci e sintomi allergici (9). L'evidenza più forte è stata riportata per il polline di frassino, dove un aumento significativo del numero di visite mediche è stato osservato per concentrazioni di 18-28 grani/ m^3 in tre studi, mentre cinque studi sul polline di betulla hanno mostrato un valore soglia di 45 grani/ m^3 per un aumento significativo del consumo di farmaci. L'evidenza di una soglia chiara è al momento più limitata per le altre specie polliniche in studio e fattori come età, sesso, contenuto allergenico del polline, sensibilità individuale e predisposizione potrebbero spiegare le differenze nei risultati osservati e dovrebbero essere approfonditi in future ricerche.

2.3 Fattori che influenzano la deposizione del polline nelle vie aeree

Modelli sperimentali volti a prevedere la relazione tra la dimensione delle particelle di aerosol e la loro penetrazione nelle vie aeree mostrano che le particelle di grandi dimensioni, con diametri aerodinamici superiori a 6 μm , si depositano principalmente nell'orofaringe, mentre le particelle più piccole penetrano nell'albero bronchiale fino a livello bronchiolare (10). I granuli di polline intatti hanno generalmente dimensioni comprese tra 22 μm (betulla) e 100 μm (mais), quindi sono troppo



Tabella 1

Influenza su allergenicità e fioritura in diverse specie polliniche da parte dei principali fattori ambientali

| | SPECIE POLLINICA | CO ₂ | O ₃ | NO ₂ | TEMPERATURA |
|-------------------|------------------|-----------------|----------------|-----------------|-------------|
| Allergenicità | Betulla | | ▲ | ▲ | |
| | Ambrosia | ▲ | | ▲ | |
| | Carpino | | | ▲ | |
| | Quercia | | | ▲ | |
| | Platano | | | ▲ | |
| Fioritura precoce | Graminacee | ▲ | | | ▲ |
| | Betulla | | | | ▲ |
| | Quercia | | | | ▲ |
| | Olivo | | | | ▲ |

(8)

grandi per raggiungere le basse vie aeree, dove si innescano le reazioni che portano all'attacco asmatico. Mentre la vitalità del polline è legata alla sua funzione biologica, la capacità di scatenare sintomi è più strettamente legata alla presenza e al rilascio di proteine allergeniche, che può avvenire sia da granuli di polline vitali che non vitali.

2.3.1 Dimensione del polline

Le diverse particelle di polline presentano dimensioni eterogenee, con possibili impatti differenti sulle vie aeree. Ad esempio, è noto che gli allergeni del polline delle graminacee sono presenti nell'atmosfera in una gamma di dimensioni che varia dai granuli interi di polline (circa 20-55 µm di diametro) a frazioni inferiori a 2,5 µm. I pollini degli alberi appartenenti alla famiglia delle

Cupressaceae hanno granuli di forma sferoidale, con dimensioni comprese tra 20 e 38 µm, mentre la dimensione del polline di Ambrosia è stata riportata tra 16 e 27 µm di diametro e quella del polline di Parietaria intorno ai 16-18 µm (11). I granuli delle specie di Artemisia, una delle cause più frequenti e gravi di pollinosi in molte parti del mondo, sono ellissoidali, con una lunghezza media dell'asse polare di 20,6 µm e una lunghezza media dell'asse equatoriale di 22,1 µm (12).

Come già riportato, durante le precipitazioni intense o i periodi di elevata umidità, i granuli di polline si idratano e possono subire una rottura osmotica, rilasciando SPP contenenti allergeni, in grado di penetrare più profondamente nei polmoni. Le concentrazioni massime di SPP si verificano durante i tem-

porali convettivi, caratterizzati da forti correnti discendenti, elevata piovosità, ioni elettrici e fulmini (13).

Le proprietà allergeniche delle SPP dipendono sia dalle loro piccole dimensioni, che consentono loro di penetrare più in profondità nelle vie aeree, sia dal loro contenuto allergenico. Studi sulle SPP ottenute da pollini dopo shock osmotico dimostrano che queste particelle mantengono la loro allergenicità (14). Gli allergeni maggiori del *Phleum pratense* Phl p 2 e Phl p 5, ad esempio, sono gli allergeni più concentrati nelle SPP delle graminacee e sono strettamente associati ai sintomi respiratori allergici e, pertanto, possibilmente utilizzabili per l'identificazione di pazienti a maggior rischi (14).

A causa della specifica struttura della parete pollinica e della lipofilità dell'esina,



porzione esterna del polline, diversi tipi di inquinanti, inclusi composti gassosi e frazioni di PM, possono aderire alla superficie del polline, inducendone modifiche fisiche e chimiche, alterandone il potenziale allergenico e causandone la rottura dei granuli con conseguente rilascio di SPP (15). Nel complesso, evidenze sempre più numerose suggeriscono che una grande proporzione di aeroallergeni è associata a particelle di dimensioni respirabili abbastanza piccole da depositarsi nelle vie aeree periferiche e indurre sintomi respiratori in soggetti predisposti. Queste particelle potrebbero essere frammenti di polline, allergeni solubili adsorbiti agli inquinanti atmosferici di varia origine, o parti della sacca pollinica deisciente (antera), rilasciate al momento della dispersione del polline.

2.3.2 Morfologia del polline

Pochi studi hanno indagato l'impatto della morfologia del polline sulla sua deposizione nelle vie aeree. Alcune tecniche di imaging ad alta risoluzione hanno rivelato che i granuli di polline possono avere forme rotonde, ellissoidali, triangolari, a disco o a fagiolo, con una superficie liscia o spinosa. Le piante impollinate dal vento producono grandi quantità di polline leggero e liscio, mentre il polline delle piante impollinate dagli insetti si presenta più pesante e appiccicoso.

Studi sperimentali hanno dimostrato che le particelle di polline presentano maggiore resistenza in un ambiente fluido (aria o acqua) e minor densità delle particelle rispetto alle sfere aerodinamicamente equivalenti, suggerendo che il

polline abbia una maggiore mobilità nel suo volo aerodinamico e un potenziale maggiore di penetrazione nella cavità nasale (16). Non è stato ancora dimostrato se l'adesività e l'aggregazione del polline siano influenzate dalla morfologia e possano influenzarne la deposizione nelle vie aeree.

2.3.3 Sito di deposizione delle particelle di polline inalate nelle vie aeree

Poiché le SPP sono diverse volte più piccole rispetto ai granuli di polline intatti, esse possono eludere la filtrazione del rinofaringe e penetrare più profondamente nelle vie aeree, provocando sintomi respiratori.

Le evidenze dell'associazione tra esposizione ai pollini di graminacee e primi segni di esacerbazione dell'asma, come le alterazioni della funzionalità polmonare e l'aumento dell'infiammazione delle vie aeree, sono abbastanza limitate. Tuttavia, i risultati degli studi disponibili (17) suggeriscono vi sia una correlazione; in particolare, in uno studio di coorte condotto su 936 partecipanti adulti, l'aumento delle concentrazioni di polline di graminacee ha correlato significativamente a variazioni del FEF 25-75% e del rapporto FEV1/FVC, misurati 2-3 giorni dopo l'esposizione, pur in assenza di una correlazione con variazioni del FEV1. Questo suggerisce che il maggiore impatto si verifichi sulle vie aeree di dimensioni medie e piccole. Modifiche nei parametri della funzionalità polmonare (FEV1 e FVC) dopo esposizione ai pollini sono state riportate anche in bambini e adolescenti pollinosici (17).

3. Risposta immunitaria innata al polline

Le basi molecolari dell'allergenicità, ovvero la capacità di alcune molecole di indurre infiammazione di tipo 2 e la produzione di anticorpi IgE specifici, non sono ancora completamente comprese; tuttavia, i risultati di studi epidemiologici e sperimentali supportano l'idea che la sensibilizzazione allergica non dipenda solo dalla genetica dell'ospite e dai fattori ambientali, ma anche dalle caratteristiche intrinseche della stessa fonte allergenica (7). L'esposizione al polline, influenzata da trigger esterni specifici e non specifici (*pollen exposome*), può danneggiare la barriera epiteliale delle vie aeree attraverso complesse interazioni, che sono alla base dell'insorgenza, dello sviluppo e delle esacerbazioni delle malattie allergiche respiratorie.

3.1 La matrice pollinica

Gli allergeni pollinici sono immersi in una matrice complessa ed eterogenea, composta da varie molecole bioattive, e la cui composizione è a sua volta influenzata da fattori climatici e inquinanti atmosferici (18, 19).

Come mostrato in figura 2, la matrice pollinica può essere suddivisa in due compartimenti:

- Matrice intrinseca, costituita da composti propri del polline (proteine, lipidi, carboidrati, metaboliti come PALMs, adenosina e flavonoidi);
- Matrice estrinseca, che include virus, aerosol, particolato inquinante e il microbioma associato al polline.

Entrambe le componenti forniscono un contesto specifico all'allergene e sono



determinanti nel processo di sensibilizzazione. L'inizio della sensibilizzazione allergica verso vari tipi di polline sembra avvenire attraverso meccanismi molecolari distinti, che coinvolgono adiuvanti immunitari specie-specifici per i diversi pollini, i quali possono contribuire a un microambiente pro-infiammatorio e favorire la polarizzazione Th2. Studi sperimentali hanno dimostrato che diversi allergeni purificati non hanno un potenziale sensibilizzante intrinseco, supportando il ruolo di altri componenti derivati dal polline come attori chiave nell'avvio della risposta allergica infiammatoria in soggetti predisposti (18, 19).

3.1.1 Compartimento intrinseco della matrice pollinica

Tra le proteine non allergeniche della matrice pollinica, le proteasi giocano un ruolo cruciale nel determinare l'insorgenza e la gravità delle allergie respiratorie.

Agendo direttamente sull'epitelio respiratorio, le proteasi della matrice pollinica alterano la barriera epiteliale, attivano l'infiammazione e favoriscono la sensibilizzazione allergica. Inoltre, l'aumento dell'inquinamento atmosferico e i cambiamenti climatici amplificano l'effetto delle proteasi polliniche (20-22).

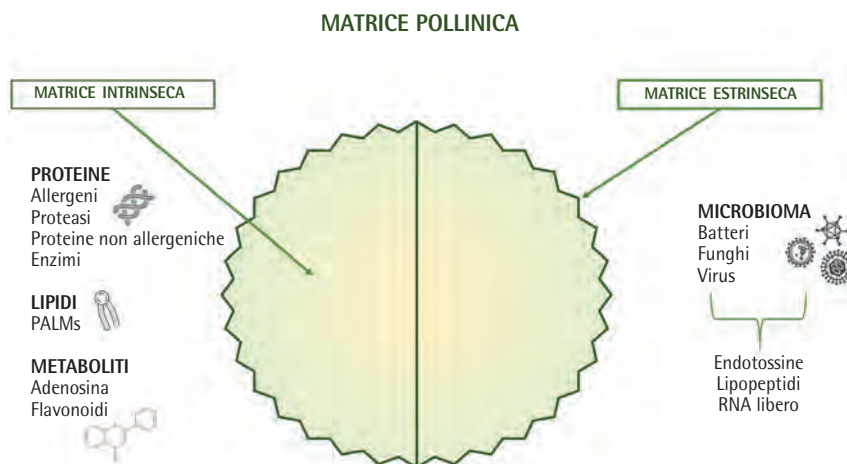
Il danno di barriera da parte delle proteasi della matrice pollinica avviene attraverso:

- Danno diretto alle giunzioni epiteliali: le proteasi degradano le proteine che mantengono l'integrità delle tight junctions tra le cellule epiteliali, come occludina, claudina e ZO-1;



Figura 2

Matrice pollinica intrinseca ed estrinseca e sue principali componenti



- Aumento della permeabilità: la distruzione delle giunzioni facilita la penetrazione di allergeni e patogeni, esponendo le cellule dendritiche e attivando il sistema immunitario;
- Attivazione dei *Pattern Recognition Receptors* (PRRs): le proteasi interagiscono con recettori come PAR-2 (*Protease-Activated Receptor 2*), che promuove l'infiammazione attraverso il rilascio di allarmine come IL-25, IL-33 e TSLP.

I granuli pollinici sono inoltre ricchi in lipidi che hanno effetti immunomodulanti. Ad esempio, è stato dimostrato che nei soggetti sensibilizzati, a differenza di quanto avviene nei controlli sani, i fosfolipidi derivati dal polline di cipresso vengono presentati ai linfociti T tramite le molecole MHC delle cellule dendritiche, provocando proliferazione

cellulare T e rilascio di mediatori bioattivi come l'interferone INF- γ e l'interleuchina IL-4, essenziale per l'inizio della sensibilizzazione. Studi successivi effettuati sull'uomo relativamente al polline d'ulivo, e in vitro in modelli murini relativamente al polline di betulla, hanno mostrato che i lipidi di questi pollini attivano le cellule T natural killer invarianti (iNKT) attraverso l'upregolazione di CD1d sulle cellule dendritiche. Oltre ai lipidi, anche composti non proteici a basso peso molecolare sembrano avere un ruolo attivante l'immunità innata e promuovere una risposta Th2 (18, 19).

3.1.2 Compartimento estrinseco della matrice pollinica

Il microbiota pollinico, la cui composizione varia tra le diverse specie pollini-



che, sembra avere un'influenza sull'infiammazione allergenica, infatti oltre ai lipidi intrinseci del polline, anche i lipidi microbici agiscono come potenti adiuvanti della sensibilizzazione. L'influenza delle infezioni virali delle piante sul potenziale sensibilizzante del polline è invece ancora poco conosciuta e oggetto di studio.

Anche gli inquinanti atmosferici (gas irritanti, particolato diesel, ozono, CO₂, ossidi di azoto) possono modificare la composizione della matrice pollinica e del microbiota del polline, facilitando l'infiammazione allergica. È stata infatti osservata una correlazione tra l'esposizione agli inquinanti e il contenuto di allergeni e composti immunostimolanti nel polline (23).

3.2 Il ruolo dell'epitelio respiratorio

Un tempo considerato solo una barriera passiva contro la penetrazione degli allergeni, oggi l'epitelio respiratorio è riconosciuto come un elemento attivo della risposta infiammatoria. L'inizio della sensibilizzazione allergica è un processo complesso che coinvolge diverse cellule immunitarie, come le cellule dendritiche (DCs), le cellule linfoidi innate di tipo 2 (ILC2s) e i neutrofili. L'accesso facilitato degli allergeni ai tessuti sottostanti non è il solo risultato del danno epiteliale, in quanto l'epitelio stesso innescava una cascata di effetti sia sul sistema immunitario innato, che su quello adattativo. Quando il polline entra in contatto con l'epitelio, si idrata e rilascia il suo contenuto, che include allergeni e varie altre molecole bioattive

della matrice, le quali rompono le giunzioni strette dell'epitelio, permettendo agli allergeni e alle altre molecole di attraversare la membrana (24, 25).

Questo attiva PRRs quali i *Toll-like receptors* (TLRs) e i *Protease-Activated Receptors* (PARs), che innescano il rilascio di allarmine (TSLP, IL-25, IL-33) e di citochine pro-infiammatorie (IL-8, IL-1, IL-6, TNF α), attivando le DCs e altre cellule immunitarie innate. Di conseguenza, le DCs attivate migrano nei linfonodi, dove presentano gli antigeni processati ai linfociti T naïve tramite il MHC-II innescando la risposta adattativa (24, 25).

La linfopoietina timica stromale, TSLP (dall'inglese *Thymic Stromal Lymphopoietin*, abbreviato), è un mediatore chiave nello sviluppo dell'asma e dell'infiammazione allergica. Il polline induce il rilascio di TSLP attraverso un meccanismo dipendente da TLR4 e MyD88, probabilmente a sua volta dipendente dallo stress ossidativo. È stato inoltre dimostrato che l'attivazione epiteliale da parte di estratti di polline di ambrosia, betulla, graminacee e cedro provoca un aumento delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) (26).

I DAMPs (*damage-associated molecular patterns*) rilasciati dalle cellule epiteliali delle vie aeree, le citochine epiteliali, i ROS e altri mediatori infiammatori che agiscono come segnali di pericolo, promuovono il reclutamento precoce delle cellule immunitarie innate come ILC2s, basofili, macrofagi e cellule dendritiche, contribuendo alla polarizzazione Th2 del sistema immunitario adattativo. Queste molecole sono inoltre responsa-

bili di cambiamenti morfologici e funzionali delle vie aeree, in quanto hanno la capacità di indurre metaplasia delle cellule caliciformi e alterazioni delle caratteristiche del muco, con effetti negativi sulle barriere anatomiche (24-26).

Una volta avviata la risposta immunitaria Th2, si verifica un cambio di classe delle cellule B, che diventano plasmacellule produttrici di IgE specifiche per l'antigene, portando così alla sensibilizzazione degli individui suscettibili verso gli allergeni del polline.

Tra i meccanismi chiave coinvolti nella risposta epiteliale ai pollini, è stato recentemente valorizzato il ruolo del Ripoptosoma, un complesso proteico che modula la risposta epiteliale ai pollini e la cui attivazione può portare a due esiti principali, ovvero la morte cellulare regolata, attraverso apoptosi o necroptosi, e l'attivazione infiammatoria, con il rilascio di mediatori immunitari che amplificano la risposta allergica di tipo 2 (27). Il Ripoptosoma è un complesso multiproteico formato da diverse molecole regolatrici della morte cellulare e dell'infiammazione, tra cui RIPK1 e RIPK3 (*Receptor-Interacting Protein Kinases*), FADD (*Fas-Associated Death Domain*), TRADD (*TNF Receptor-Associated Death Domain*), Caspasi-8 e Caspasi-3/7. L'ingresso dei pollini nelle vie respiratorie attiva diverse vie di segnalazione tra cui proprio quella del Ripoptosoma, che induce apoptosi delle cellule epiteliali e stimola la secrezione di allarmine (IL-33, IL-25 e TSLP).

In particolare, la caspasi-8, attivata dal Ripoptosoma, induce il clivaggio della pro-IL-33 nella sua forma matura (mIL-



33), biologicamente attiva. IL-33 interagisce con il recettore ST2, espresso su ILC2, basofili e mastociti, stimolando il rilascio di IL-4, IL-5 e IL-13, mediatori dell'infiammazione eosinofila. Questa cascata infiammatoria è responsabile della iperreattività bronchiale e della produzione di muco tipiche dell'asma allergico. L'attivazione del Ripoptosoma non si limita alla risposta infiammatoria, ma contribuisce anche alla compromissione della barriera epiteliale inducendo apoptosi e necroptosi, con la perdita dell'integrità dell'epitelio respiratorio e rottura delle *tight junctions* e conseguente facilitazione della penetrazione di altri allergeni e degli inquinanti atmosferici, e ulteriore aumento della produzione di citochine infiammatorie, che perpetuano il danno tissutale. Questi meccanismi favoriscono l'esposizione agli allergeni e il peggioramento della malattia allergica nel tempo.

L'attivazione del ripoptosoma può essere influenzata da fattori ambientali come l'inquinamento atmosferico e i cambiamenti climatici. Inquinanti atmosferici quali PM10 e NO₂ aumentano infatti il danno epiteliale e amplificano la risposta infiammatoria, favorendo l'attivazione del ripoptosoma. I cambiamenti climatici influenzano la produzione e la composizione biochimica dei pollini, aumentando la concentrazione di allergeni e proteasi, con un conseguente incremento della loro capacità di stimolare l'infiammazione (27).

In sintesi, i meccanismi coinvolti nell'attivazione del sistema immunitario innato e nella polarizzazione Th2 indotta dal polline sono complessi e non an-

cora completamente compresi. Sembra che diverse fonti di polline allergenico interagiscano con recettori innati e vie di segnalazione distinti, influenzati da polimorfismi genetici che regolano il riconoscimento dei pattern epiteliali, la funzione di barriera e la produzione di citochine. Complessivamente, i dati suggeriscono che la sensibilizzazione allergica al polline derivi probabilmente da combinazioni specifiche di segnali legati al polline, piuttosto che da un determinante comune di allergenicità. Nel loro insieme le recenti scoperte sugli effetti del polline sull'immunità innata hanno aperto nuove prospettive nella comprensione dell'asma allergico. Queste acquisizioni potrebbero portare a strategie innovative per la prevenzione e il trattamento dell'asma da pollini, come terapie mirate per modulare l'infiammazione precoce.

4. Asma da pollini

L'asma è una malattia respiratoria cronica eterogenea caratterizzata da infiammazione delle vie aeree, iperreattività bronchiale e limitazione variabile del flusso espiratorio. Secondo la definizione GINA 2024 (28), essa colpisce oltre 300 milioni di persone in tutto il mondo, rappresentando una delle principali cause di morbidità e mortalità tra le malattie respiratorie croniche. Tra i diversi fenotipi di asma, l'asma allergico e, in particolare, l'asma da pollini, costituiscono una porzione significativa dei casi, con importanti implicazioni nella gestione clinica e nella prevenzione delle riacutizzazioni.

L'asma allergico rientra nel gruppo T2-

high, caratterizzato da una risposta immunitaria di tipo 2 mediata da eosinofili, mastociti e linfociti Th2. Si stima che fino all'80% dei casi di asma infantile e oltre il 50% dei casi di asma negli adulti abbiano una componente allergica. L'età media di insorgenza dell'asma allergico è più precoce rispetto a quella dell'asma non allergico e la rinite allergica è frequentemente associata, contribuendo al peggioramento dei sintomi e all'aumento del rischio di riacutizzazioni. La sensibilizzazione agli aeroallergeni è un fattore determinante nello sviluppo e nella progressione dell'asma allergico. Studi epidemiologici hanno evidenziato che la sensibilizzazione ad allergeni perenni, come acari della polvere ed epitelio di animali, è associata a un rischio più elevato di asma rispetto agli allergeni stagionali. Tuttavia, anche la sensibilizzazione ai pollini è un fattore di rischio significativo, specialmente nei pazienti con polisensibilizzazione.

L'asma allergico rappresenta oltre il 60% delle forme lievi-moderate e l'asma da polline rappresenta una parte significativa di queste. Gli allergeni pollinici contribuiscono a sviluppo, progressione ed esacerbazione dell'asma allergico. L'esposizione a questi aeroallergeni può essere cronica, stagionale o acuta, e tra gli episodi di esposizione acuta vanno citati gli episodi di esposizione estrema, in cui i soggetti vengono repentinamente esposti a quantità massive di aeroallergeni, concentrate in un breve intervallo di tempo, come accade durante gli episodi di TA, e altri eventi meteorologici eccezionali (figura 3).

L'esposizione ai pollini è strettamente



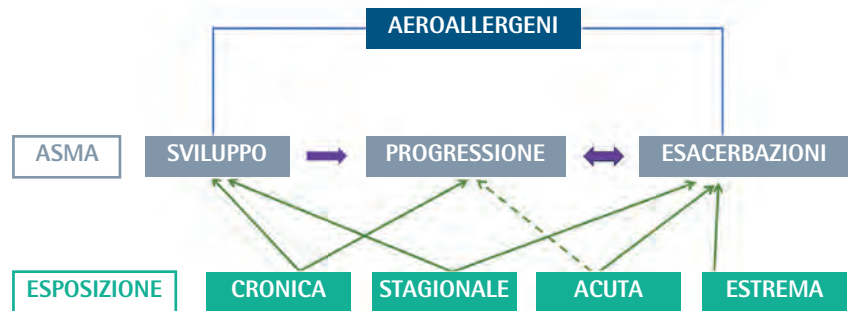
legata alle riacutizzazioni asmatiche, soprattutto nei pazienti più giovani. Tuttavia, la correlazione tra concentrazioni polliniche ed esacerbazioni presenta limitazioni dovute a variazioni geografiche, meteorologiche e metodologiche. Una recente metanalisi su 73 studi ha evidenziato un forte legame tra alti livelli di polline di graminacee e riacutizzazioni gravi di asma nei soggetti sotto i 18 anni, con un'associazione significativa, seppur meno precisa, anche negli adulti (29). Anche l'aumento del polline di erbe infestanti è stato correlato ad attacchi d'asma gravi nei soggetti sotto i 60 anni, mentre le specie arboree sono risultate associate a un incremento delle ospedalizzazioni fino a sette giorni dopo l'esposizione, specialmente nei più giovani. Nonostante queste evidenze, i dati relativi ad altri tipi di polline e fasce di età rimangono incerti e incoerenti, rendendo necessarie ulteriori ricerche per comprendere meglio l'impatto dell'esposizione pollinica sulle riacutizzazioni asmatiche e migliorare la prevenzione nei soggetti a rischio (29).

Un'importante associazione tra concentrazione di allergeni pollinici e riacutizzazioni gravi di asma è stato recentemente dimostrato per quanto riguarda l'allergene maggiore del polline di graminacee in uno studio condotto a Londra, dal quale è emerso che i livelli di Phl p 5 sono più consistentemente associati ai sintomi respiratori allergici e agli accessi ospedalieri per asma rispetto ai livelli di polline di graminacee in toto (30). Tali risultati suggeriscono che la misurazione dei livelli di allergeni aero-dispersi potrebbe migliorare la previsione



Figura 3

Ruolo dell'esposizione allergenica in sviluppo, progressione ed esacerbazioni dell'asma bronchiale



ne del rischio e migliorare il controllo dei sintomi nei pazienti sensibilizzati. Il modello dell'asma da polline trova la sua massima espressione nel fenomeno della *Thunderstorm asthma* (TA). "L'asma da temporale" è caratterizzata da attacchi di asma gravi e decessi correlati ad asma in pazienti con allergia respiratoria. Descritta per la prima volta quasi 40 anni fa, la TA è stata riportata in Nord America, Europa, Medio Oriente e Australia. L'episodio più grave è avvenuto nel 2016 a Melbourne, quando nell'arco di 30 ore, dieci persone hanno perso la vita e circa 3500 hanno richiesto assistenza medica, mettendo a dura prova il sistema sanitario della città.

Durante questi eventi atmosferici i sintomi clinici si manifestano tipicamente nei primi 20-30 minuti dall'inizio del temporale nei soggetti esposti, allergici a polline e muffe. Gli eventi di TA derivano da un'interazione complessa tra fattori ambientali e di suscettibilità individuale. L'ipotesi più accreditata per

spiegare questo fenomeno è che durante questi eventi gli aeroallergeni si concentrano a livello del suolo e che, a seguito della rottura osmotica dei granuli di polline e spore fungine, rilascino particelle allergeniche inalabili con dimensioni inferiori a 2,5 µm, capaci di penetrare le vie aeree in profondità (6).

I maggiori fattori di suscettibilità individuale al fenomeno della TA includono:

- Sensibilizzazione preesistente ad aeroallergeni stagionali;
- Storia di rinite allergica stagionale;
- Bassi tassi di utilizzo di corticosteroidi inalatori nei pazienti con asma allergico.

In considerazione di questi dati, i pazienti affetti da asma da polline dovrebbero essere attentamente valutati per una terapia di fondo, in quanto in condizioni sfavorevoli possono essere soggetti a riacutizzazioni gravi e addirittura fatali (31).

Nonostante questi importanti aspetti, l'asma da pollini non è finora stata trattata come fenotipo distinto nelle linee



guida internazionali, così come non sono a disposizione dati di aderenza alla terapia specifici per i pazienti affetti da asma da polline. È però sempre più evidente l'importanza di un'attenta fenotipizzazione dell'asma lieve-moderato, così come già avviene per l'asma grave.

L'effettuazione di anamnesi e diagnostica allergologica, unitamente alla misurazione dei parametri funzionali con un corretto timing, sono essenziali nella valutazione dell'asma da polline, al fine di adeguare la terapia in base alla stagionalità dell'esposizione, di prevenire con misure gestionali e terapeutiche le riacutizzazioni e di implementare al massimo l'aderenza, in una popolazione di pazienti generalmente più giovane rispetto a quella di altri fenotipi asmatici, spesso meno percettiva dei sintomi, e meno propensa a intraprendere terapie in cronico.

5. Conclusioni

Le recenti scoperte sugli effetti immunologici del polline sull'immunità innata stanno rivoluzionando la nostra comprensione dell'asma da pollini e aprono nuove prospettive terapeutiche. Da semplice innesco di reazioni allergiche, il polline si rivela un attore molto più complesso nella modulazione del sistema immunitario, influenzando non solo le risposte adattative ma anche quelle innate. Questa nuova visione ci permette di considerare approcci terapeutici innovativi, mirati non solo al controllo dei sintomi, ma anche alla modulazione delle risposte immunitarie disfunzionali alla base della malattia.

Le possibili applicazioni pratiche di queste scoperte sono molteplici. Da un lato,

la possibilità di sviluppare nuove terapie basate su molecole derivate dal polline, in grado di modulare la risposta immunitaria innata, potrebbe rivoluzionare il trattamento dell'asma allergico. Dall'altro, la comprensione del ruolo del polline nell'attivazione di specifici recettori immunitari potrebbe portare a strategie preventive più efficaci, come immunoterapie mirate e nuove strategie di prevenzione dell'asma nei soggetti a rischio.

Queste scoperte stimolano anche nuovi campi di ricerca: uno degli ambiti più promettenti riguarda l'interazione tra il polline e il microbioma respiratorio, con potenziali implicazioni per il trattamento non solo dell'asma, ma anche di altre patologie croniche. Inoltre, lo studio dei diversi tipi di pollini e delle loro specifiche interazioni con il sistema immunitario potrebbe portare a una classificazione più dettagliata dei fattori di rischio per l'asma allergico, consentendo strategie di prevenzione personalizzate. Infine, l'impiego di nanotecnologie per il rilascio mirato di principi attivi deri-

vati dal polline potrebbe rappresentare una svolta nel trattamento dell'infiammazione delle vie aeree.

Un'accurata fenotipizzazione dell'asma lieve-moderato in generale, e dell'asma allergico in particolare, è fondamentale per comprendere e trattare in modo mirato l'asma da polline. L'identificazione dei vari fenotipi ed endotipi permette infatti una personalizzazione del trattamento, con l'obiettivo di aumentare l'aderenza terapeutica, migliorare l'efficacia e ridurre gli effetti collaterali del trattamento. Questo approccio è cruciale per una corretta gestione di pazienti che potrebbero essere a rischio di esacerbazioni molto gravi, come nei casi di *near fatal asthma* a seguito di esposizione allergenica massiva. Una corretta identificazione e una gestione adeguata e personalizzata dell'asma da polline, così come l'implementazione di strategie preventive mirate, sono obiettivi da perseguire al fine di migliorare significativamente la qualità della vita e ridurre al minimo i rischi per questi pazienti.



Bibliografia

1. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;140(4):950-958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28602936.
2. <https://www.allergen.org>, data di accesso 30 gennaio 2025
3. Agache I, Annesi-Maesano A, Cecchi L, et al. EAACI Guidelines on Environmental Science for Allergy and Asthma: The impact of short-term exposure to outdoor air pollutants on asthma-related outcomes and recommendations for mitigation measures. *Allergy* 2024; Apr 2, doi: 10.1111/all.16103. Online ahead of print



Bibliografia

4. Zhang Y, Steiner AL. Projected climate-driven changes in pollen emission season length and magnitude over the continental United States. *Nat Commun* 13, 1234 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28764-0>
5. Schramm PJ, Brown CL, Conlon KC, et al. A systematic review of the effects of temperature and precipitation on pollen concentrations and season timing, and implications for human health. *Int J Biometeorol*. 2021; 65(10): 1615-1628. doi:10.1007/s00484-021-02128-7
6. D'Amato G, Annesi-Maesano I, Urrutia-Pereira M, et al. Thunderstorm allergy and asthma: state of the art. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2021; 16:806
7. Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. Climate change and outdoor aeroallergens related to allergy and asthma: Taking the exposome into account. *Allergy* 2020; Sep;75(9):2361-2363. doi: 10.1111/all.14286.
8. Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:846-857.
9. Steckling-Muschack N, Mertes H, Mittermeier I. A systematic review of threshold values of pollen concentrations for symptoms of allergy. *Aerobiologia* 2021; 37: 395-424. <https://doi.org/10.1007/s10453-021-09709-4>.
10. Kleinstreuer C, Zhang Z, Donohue JF. Targeted Drug-Aerosol Delivery in the Human Respiratory System. *Annual Rev Biomed Eng*. 2008; 10:195-220.
11. Ciprandi G, Puccinelli P, Incorvaia C, et al. Parietaria Allergy: An Intriguing Challenge for the Allergist. *Medicina (Kaunas)*. 2018 Dec 7;54(6):106.
12. Depciuch J, Kasprzyk I, Roga E, et al. Analysis of morphological and molecular composition changes in allergenic *Artemisia vulgaris* L. pollen under traffic pollution using SEM and FTIR spectroscopy. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016; 23(22): 23203-23214
13. Mampage CBA, Hughes DD, Jones LM, et al. Characterization of sub-pollen particles in size-resolved atmospheric aerosol using chemical tracers. *Atmos Environ X* 2022; 15:100177.
14. Cecchi L, Scala E, Caronni S, et al. Allergenicity at component level of sub-pollen particles from different sources obtained by osmolar shock: A molecular approach to thunderstorm-related asthma outbreaks. *Clin Exp Allergy*. 2021 Feb;51(2):253-261. doi: 10.1111/cea.13764. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33070421.
15. Capone P, Lancia A, D'Ovidio MC. Interaction between Air Pollutants and Pollen Grains: Effects on Public and Occupational Health. *Atmosphere* 2023; 14: 1544. <https://doi.org/10.3390/atmos14101544>
16. Saiful Hassan MS, Lau R. Inhalation performance of pollen-shape carrier in dry powder formulation: Effect of size and surface morphology. *Journal of Pharmaceutics* 2021; 413: 93-102.
17. Idrose NS, Lodge CJ, Erbas B, et al. A Review of the Respiratory Health Burden Attributable to Short-Term Exposure to Pollen. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022; 19:7541. <https://doi.org/10.3390/ijerph19127541>.
18. Pointner L, Bethanis A, Thaler M, et al. Initiating pollen sensitization – complex source, complex mechanisms. *Clin Transl Allergy* 2020;10:36. <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00341-y>
19. Aglas L, Gilles S, Bauer R, et al. Context matters: TH2 polarization resulting from pollen composition and not from protein-intrinsic allergenicity. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(3):984-7.e6.<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.05.004>.
20. McKenna OE, Posselt G, Briza P, et al. Multi-approach analysis for the identification of proteases within birch pollen. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(7):1433. <https://doi.org/10.3390/ijms18071433>.
21. Mabalirajan U. Possible involvement of protease-mediated neutrophil recruitment and epithelial barrier disruption in ragweed pollen sensitization. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017;56(2):271-2. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0148LE>.
22. Hosoki K, Brasier AR, Kurosky A, et al. Reply: protease plays a role in ragweed pollen-induced neutrophil recruitment and epithelial barrier disruption. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017;56(2):272-3. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0281LE>
23. Obersteiner A, Gilles S, Frank U, et al. Pollen-associated microbiome correlates with pollution parameters and the allergenicity of pollen. *PLoS ONE*. 2016;11(2):e0149545. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149545>.
24. Hosoki K, Aguilera-Aguirre L, Brasier AR, et al. Facilitation of allergic sensitization and allergic airway inflammation by pollen-induced innate neutrophil recruitment. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;54(1):81-90. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0044OC>.



Bibliografia

25. Li J, Zhang L, Chen X, et al. Pollen/TLR4 innate immunity signalling initiates IL-33/ST2/Th2 pathways in allergic inflammation. *Sci Rep.* 2016;6:36150. <https://doi.org/10.1038/srep36150>.
26. Yang D, Han Z, Oppenheim JJ. Alarmins and immunity. *Immunol Rev.* 2017;280(1):41–56. <https://doi.org/10.1111/imr.12577>.
27. Brusilovsky M, Rochman M, Rochman Y, et al. Environmental allergens trigger type 2 inflammation through ripoptosome activation. *Nat Immunol.* 2021. Oct;22(10):1316–1326. doi: 10.1038/s41590-021-01011-2. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34531562; PMCID: PMC8487942.
28. Global Initiative for Asthma Management and Prevention (GINA) – update 2024. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf
29. Annesi-Maesano I, Cecchi L, Biagioni B, et al. Is exposure to pollen a risk factor for moderate and severe asthma exacerbations? *Allergy.* 2023 Aug;78(8):2121–2147. doi: 10.1111/all.15724. Epub 2023 Apr 10. PMID: 36961370.
30. Fuertes E, Jarvis D, Lam H, et al. Phl p 5 levels more strongly associated than grass pollen counts with allergic respiratory health. *J Allergy Clin Immunol.* 2024 Mar;153(3):844–851. doi: 10.1016/j.jaci.2023.11.011. Epub 2023 Nov 22. PMID: 37995860.
31. D'Amato G, Chong-Neto HJ, Monge Ortega OP, et al. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. *Allergy.* 2020 Sep;75(9):2219–2228. doi: 10.1111/all.14476. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32589303.

Lofarma 80

PRESENT AND FUTURE JUST IN ONE BREATH

Parietaria officinalis



RECENSIONI

Anafilassi dopo applicazione cutanea di olio di argan

Anaphylaxis after cutaneous application of argan oil

de Las Marinas Alvarez M.D. et al.

Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology. Vol. 31,4 (2021): 332-334. doi:10.18176/jiaci.0596

L'albero di argan (*Argania spinosa* L., Figura 1) è una pianta endemica del Marocco sud-occidentale, ben adattata ai climi aridi e semi-aridi. Può arrivare a 10 metri di altezza e vivere fino a 200 anni; le sue radici profonde contribuiscono a rallentare l'erosione del suolo e la desertificazione. Oltre che dal punto di vista ambientale, questi alberi rivestono un ruolo fondamentale anche a livello socioeconomico. In particolare, dai loro semi si estrae un prezioso olio noto per le sue proprietà nutrizionali e benefiche per la salute e che trova molteplici usi in cucina, medicina e cosmesi. Tradizionalmente, il processo di estrazione dell'olio è condotto dalle donne (Figura 2). L'UNESCO ha designato nel 1988 la vasta zona in cui cresce l'albero di argan come "Riserva della Biosfera" e riconosciuto nel

2014 le "pratiche e conoscenze dell'albero di argan" come patrimonio culturale immateriale dell'umanità (1).

L'olio di argan si sta sempre più affermando sul mercato globale e trova un ampio utilizzo nell'industria cosmetica. In questo lavoro, pubblicato su *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, viene presentato per la prima volta un caso di anafilassi da contatto dovuto all'uso di olio di argan. Una donna di 29 anni, polisensibilizzata, si è rivolta al servizio di allergologia dell'ospedale generale di Valencia (Spagna) per via di due episodi anafilattici (in 4 anni) scatenati dall'utilizzo di prodotti cosmetici contenenti olio di argan, nel primo caso un prodotto per capelli applicato sul cuoio capelluto, e nel secondo un olio per il corpo utilizzato sul braccio. In entrambi i casi la donna ha manifestato prurito diffuso, anemia, angioedema e ipotensione, con insorgenza più rapida nel secondo episodio, che hanno richiesto un trattamento di emergenza con epinefrina, poi prescritta alla paziente in forma auto-iniettabile. La donna ha dichiarato di aver già utilizzato in precedenza, e senza problemi, prodotti cosmetici con olio di argan e di non aver mai ingerito olio di argan come condimento alimentare.

Uno skin prick test (SPT) effettuato con una serie standard di aeroallergeni e diversi alimenti ha dato risultati



Tabella 1

| ImmunoCAP | | ImmunoCAP ISAC | | |
|-----------|--------------|----------------------|----------|------------|
| | slgE (kUA/L) | | | slgE (ISU) |
| Senape | 0,12 | Graminacee (polline) | rPhl p 1 | 9,9 |
| Arachide | 0,34 | | rPhl p 5 | 3,0 |
| Pesca | 0,75 | Salsola (polline) | nSal k 1 | 2,4 |
| | | Acari della polvere | nDer p 1 | 1,1 |
| | | | nDer f 1 | 1,3 |
| Noce | 0,54 | Noce | nJug r 3 | 0,7 |
| Pru p 3 | 0,99 | Pesca | rPru p 3 | 0,6 |
| | | Artemisia | nArt v 3 | 0,7 |

ISU unità standardizzate ISAC (ISU), cut-off 0,3 ISU



Figura 1. Esemplare di albero di Argan (2).

positivi (pomfo ≥ 3 mm di diametro) per pollini (graminacee, Salsola, artemisia), acari della polvere, arachidi, *lipid transfer protein* (LTP) di pesca (Pru p 3), senape, dragoncello e cumino. Sono state determinate le IgE specifiche nel siero (sIgE) attraverso ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific) per senape, arachide, pesca, noce e per Pru p 3, ed è stato anche condotto il test ImmunoCAP ISAC (*Immuno Solid-phase Allergen Chip*; Thermo Fisher Scientific), che consente di testare simultaneamente 112 allergeni. I risultati hanno evidenziato una sensibilizzazione a specifici allergeni del polline di graminacee, di Salsola e degli acari della polvere, nonché a marcatori di reattività crociata (LTP) in noce, pesco, e artemisia, come riportato in Tabella 1.

Hanno poi condotto test cutanei con estratti proteici preparati direttamente da bacche raccolte dall'albero di argan in Marocco, che hanno dato risultati nettamente positivi già a una certa diluizione. Data la severità dei sintomi, non sono stati condotti test di provocazione orale.

Gli estratti proteici, insieme a estratti di pesca e sesamo, sono poi stati utilizzati per l'immunoblotting con il siero della paziente, rilevando diverse bande IgE-reattive nella frazione idrosolubile dell'estratto di argan (10, 14, 18, 20, 32-34 e 48 kDa) e alcune debolmente reattive nella frazione liposolubile, e in estratti di senape (diverse bande



Figura 2. Donne al lavoro per l'estrazione dell'olio di argan (3).

tra i 10 e 34 kDa) e pesca (13-15 kDa). Prove di inibizione dell'immunoblotting mediante pre-incubazione con estratti di pesca o di senape hanno rivelato la persistenza di IgE siero-specifiche contro proteine di 18 kDa e 20 kDa, che quindi possono essere responsabili dei sintomi. Il dot blot con olio di argan (puro o diluito 1:2) ha dato risultati positivi, dimostrando che le proteine presenti nelle bacche che hanno provocato la sensibilizzazione nella paziente rimangono nell'olio.

Dato l'uso sempre più diffuso sia alimentare sia cosmetico dell'olio di argan, si prevede un aumento dei casi di allergia a questo prodotto.



Bibliografia

1. <https://ich.unesco.org/en/RL/argan-practices-and-know-how-concerning-the-argan-tree-00955>
2. Arnaud 25. *Arganier et chèvres entre Marrakech et l'Atlas au Maroc*. 2013. CC BY-SA 3.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>>, via Wikimedia Commons
3. Arnaud 25. *Production artisanale d'huile d'argan entre Marrakech et l'Atlas au Maroc*. 2013. CC BY-SA 3.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>>, via Wikimedia Commons



Maschere facciali fai da te: attenzione agli allergeni nascosti

Nickel allergy in an adolescent mimicking angioedema

Ertugrul A. et al.

Contact Dermatitis, 2021, 84(4):263-265. doi: 10.1111/cod.13720

Il nichel rappresenta la causa più frequente di allergia da contatto a livello globale (1) con una prevalenza tra 8% e 10% in bambini e adolescenti (più comune nelle ragazze). Una maggiore esposizione al nichel e una disfunzione della barriera mucosale sono i principali fattori di rischio. La sensibilizzazione al nichel può avvenire sia per contatto con la pelle, sia per via orale o inalazione. Essendo ampiamente utilizzato in una grande varietà di prodotti (come gioielli, orologi, cerniere, bottoni, chiavi, articoli per la casa, cosmetici), il contatto con la pelle è difficile da evitare nella vita quotidiana. Il nichel è naturalmente presente nel suolo e nell'acqua e contamina spesso gli alimenti, soprattutto di origine vegetale, importante via di esposizione sistemica. Tra gli alimenti ricchi di nichel vi sono cioccolato, legumi, crostacei, cereali, noci e cibo in scatola.

In questo *Case report*, pubblicato su *Contact Dermatitis*, Ertugrul e colleghi descrivono un caso insolito di dermatite allergica da contatto (*allergic contact dermatitis*, ACD) causato dal nichel. Si tratta di una ragazza di 17 anni con un grave edema facciale comparso dopo l'applicazione ripetuta e prolungata (tutte le notti per una settimana) di una maschera viso fatta in casa a base di acqua di bollitura dei ceci (Figura 1).

All'esame medico, la paziente presentava un angioedema sulle palpebre e nello spazio tra le sopracciglia (regione glabellare), eritema sulle palpebre, e acne su mento, guance e sopracciglia. Non aveva prurito e non vi era evidenza di dermatite eczematosa acuta. La ragazza non aveva patologie oftalmiche, e i risultati degli esami di laboratorio

erano nella norma. Già un anno prima aveva avuto una reazione simile dopo aver utilizzato una maschera all'argilla per trattare l'acne, e le era stata diagnosticata una cellulite facciale.

I prick test cutanei con aeroallergeni comuni e con alimenti come ceci, lenticchie, fagioli, noci e arachidi erano risultati negativi. I patch test con i ceci usati dalla ragazza per preparare la maschera e con serie standard TRUE test (*thin-layer rapid use epicutaneous test*, test epicutaneo con cerotto pronto all'uso), con letture al secondo e terzo giorno, non avevano evidenziato alcuna reazione ai ceci, ma avevano dato una reazione positiva al cobalto e soprattutto al nichel (con intenso eritema e infiltrazione al terzo giorno). Sono state poste domande alla paziente per valutare l'esposizione a sostanze contenenti nichel nella sua vita quotidiana. La ragazza indossava raramente orologi o gioielli; consumava tutti i legumi, compresi i ceci, senza problemi.

È stato condotto un test di applicazione aperta ripetuto (ROAT, *repeated open application test*) con l'acqua dei ceci bolliti in un pentolino per caffè di metallo, come fatto dalla paziente, poi applicata localmente sul viso della ragazza. L'angioedema è stato osservato sul viso della paziente al



Figura 1. Preparazione della maschera facciale con l'acqua di bollitura dei ceci.



settimo giorno. Il pentolino di metallo usato dalla ragazza è stato esaminato con il test alla dimetilgliossima (DMG) che ha confermato il rilascio di nichel (mostrato in Figura 2 del lavoro originale). Un moderato angioedema è stato osservato anche attraverso un ROAT con l'acqua di ceci cotti in un contenitore di vetro. Gli autori ritengono che l'applicazione ripetuta e prolungata sul viso di sostanze contenenti alti livelli di nichel, come l'argilla e l'acqua di ceci, abbia indotto sensibilizzazione e allergia al nichel nella paziente; inoltre, l'uso di una pentola di metallo che rilasciava nichel può aver portato a elevate dosi di penetrazione dello stesso.

In conclusione, gli autori sottolineano la possibilità di un aumento del rischio di reazioni allergiche al nichel contenuto negli alimenti, non solo per esposizione sistemica, ma anche attraverso il contatto con la pelle, vista la tendenza a usare maschere facciali fatte in casa con prodotti vegetali. Inoltre, i medici dovrebbero essere consapevoli che l'ACD può presentarsi in forme simili all'angioedema. Qui è presentato il primo caso legato al nichel, ma in letteratura sono riportati casi di ACD simile all'angioedema causati da henné nero, olio di ricino e p-fenilendiammina. Una corretta diagnosi richiede quindi un'anamnesi dettagliata combinata con un patch test.



Bibliografia

1. Ahlström MG, Thyssen JP, Wennervaldt M, Menné T, Johansen JD. Nickel allergy and allergic contact dermatitis: A clinical review of immunology, epidemiology, exposure, and treatment. *Contact Dermatitis*. 2019;81(4):227-241. doi:10.1111/cod.13327

Allergie alimentari: che ruolo giocano barriera cutanea e fattori ambientali?

Epithelial barrier regulation, antigen sampling, and food allergy

Cook-Mills, Joan M.

Journal of Allergy and Clinical Immunology,
Volume 150, Issue 3, 493 – 502, 2022

In questo lavoro dei ricercatori dell'Indiana University School of Medicine discutono il legame tra lo sviluppo di allergie alimentari e alterazioni della barriera cutanea. Le allergie alimentari possono insorgere entro i 2 anni di vita e, spesso, in bambini con dermatite atopica (*atopic dermatitis*, AD, o eczema). L'AD è una condizione infiammatoria della pelle con andamento cronico-recidivante, caratterizzata da una disfunzione della barriera cutanea con aumento della perdita di acqua transepidermica (TEWL, *transepidermal water loss*) e si manifesta con prurito, arrossamento, gonfiore e lesioni della pelle. L'AD è associata a mutazioni di geni, espressi dai cheratinociti, con ruoli chiave per il mantenimento e la funzionalità della barriera cutanea, come le mutazioni *loss-of-function* (con perdita di funzione) del gene FLG che codifica per la filaggrina (*filament aggregating protein*), o mutazioni nei geni SPINK5 (inibitore della serina proteasi serinica di tipo Kazal 5) e TMEM79 (*transmembrane protein 79* o matrigna). Una riduzione dell'espressione della filaggrina nei cheratinociti si osserva anche durante l'infiammazione allergica mediata dalle citochine IL-4 e IL-13.

Nei bambini è stata osservata un'associazione tra eczema, pelle secca ed elevata TEWL all'età di 3 mesi e una maggiore sensibilizzazione agli allergeni alimentari o inalatori a 6 mesi. Inoltre, il 35% dei bambini con AD moderata-severa presenta una reattività IgE-mediata agli allergeni alimentari, suggerendo un legame tra alterazioni della barriera cutanea e sensibilizzazione ad allergeni alimentari.



A sua volta, una disfunzione della barriera cutanea può scatenare l'infiammazione attraverso il rilascio di linfopoietina timica stromale (TSLP, *thymic stromal lymphopoietin*) e altre citochine, come IL-25 e IL-33, attivando una risposta infiammatoria di tipo 2. L'alterazione della barriera cutanea riveste quindi un ruolo cruciale in AD e allergie alimentari, e può essere legata anche a fattori ambientali come esposizione a inquinanti atmosferici e sostanze tossiche, microplastiche e detergenti (che possono anche contenere enzimi, come proteasi, lipasi, amilasi) e cambiamenti del microbioma cutaneo (con riduzione della diversità e/o arricchimento di componenti microbici proinfiammatori) (1, 2). In particolare, il batterio *Staphylococcus aureus* produce tossine capaci di alterare la barriera cutanea e la sua presenza sulla pelle è stata associata alla produzione di TSLP, di IL-4 e IL-33, alla gravità dell'eczema e a una maggiore probabilità di sviluppare allergie alimentari.

AD e allergie alimentari sono anche state associate all'esposizione ambientale ad allergeni. Ad esempio, nella polvere di casa sono state rilevate quantità significative di diversi allergeni, dai più comuni allergeni degli acari della polvere (house dust mite, HDM) e di funghi come *Alternaria alternata*, ad allergeni di origine alimentare, come quelli di arachidi (Figura 1).

Questo può contribuire all'esposizione dei bambini durante le prime fasi della crescita, quando iniziano a gattonare. L'esposizione ambientale alle arachidi nei primi anni di vita sembra essere associata a un aumento del rischio di sensibilizzazione e allergia alle arachidi nei bambini con mutazione FLG. La cute dei bambini può essere esposta ad allergeni alimentari anche attraverso prodotti a uso topico, come detergenti, creme e altri prodotti cosmetici. Ad esempio, l'uso di saponi contenenti proteine di grano idrolizzate è stato associato allo sviluppo di allergia al grano, e l'applicazione di lozioni contenenti olio di arachidi sulla pelle infiammata dei bambini ha aumentato di 7 volte il rischio di allergie alle arachidi, supportando l'idea che la pelle sia una via di potenziale sensibilizzazione agli allergeni alimentari. Questi, a contatto con la cute con barriera alterata, possono essere captati da cellule presentanti l'antigene come le cellule di Langerhans.

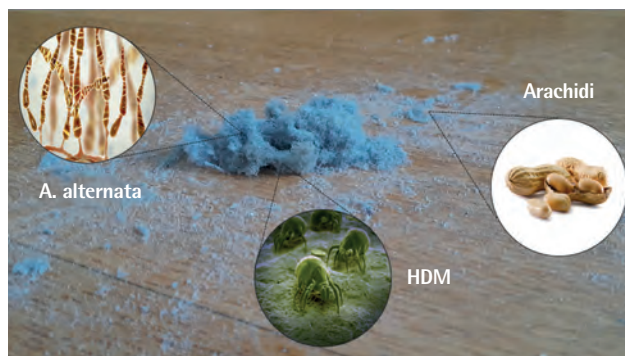


Figura 1. Un grammo di polvere domestica può contenere da 5 µg a 2,2 mg di arachidi e da 0,1 a 100 µg di *A. alternata*. È stato anche stimato un valore di circa 12 µg di allergeni di HDM (Der p 1/Der p 2) per grammo di polvere.

Per studiare la sensibilizzazione alimentare attraverso l'esposizione cutanea agli allergeni alimentari in presenza di allergeni ambientali sono spesso utilizzati modelli murini, a cui è dedicata una sezione del lavoro. Gli autori evidenziano in particolare i modelli per esposizione cutanea con tape-stripping (rimozione di strati di pelle più superficiali usando strisce adesive) e i modelli Flaky Tail (FT), con mutazioni FLG e TMEM79. In topi eterozigoti FT+/- neonati l'esposizione cutanea sia ad allergeni alimentari sia ad allergeni presenti nella polvere domestica ha causato infiammazione cutanea intensa e induzione di IgE allergene-specifiche (mentre in topi omozigoti era sufficiente la sola esposizione ad allergeni alimentari). Dato che la sensibilizzazione agli alimenti nei topi FT+/- si verifica nelle primissime settimane di vita e molto prima dello sviluppo delle lesioni cutanee (che in questi modelli appaiono a diversi mesi di età), gli autori ipotizzano che la sensibilizzazione cutanea con antigeni alimentari possa verificarsi prima dei segni clinici dell'AD anche in neonati con difetti della barriera cutanea, soprattutto per quelli esposti anche ad allergeni ambientali ubiquitari. Tuttavia, altri fattori potrebbero anche essere coinvolti. Ad esempio, è stato anche osservato che i figli di madri allergiche hanno un



rischio maggiore di sviluppare allergie alimentari, così come topi neonati di madri con allergie, anche se gli allergeni scatenanti le reazioni allergiche in madri e cuccioli possono essere diversi.

Al contrario, l'introduzione precoce di alimenti per via orale può indurre tolleranza agli allergeni alimentari (ad es. latte vaccino, uova, arachidi), come dimostrato da diversi studi clinici e preclinici. A questo riguardo, lo studio prospettico americano LEAP (*Learning Early about Peanut Allergy*) e il successivo LEAP-On hanno mostrato che introdurre le arachidi nella dieta di bambini tra i 4 e 11 mesi di vita può ridurre il rischio di sviluppare allergia alle arachidi all'età di 5 anni, e che la tolleranza così indotta persiste anche dopo aver interrotto l'ingestione delle arachidi per un anno. Tuttavia, altri studi su bambini con eczema hanno mostrato che introdurre le arachidi più tardi può aumentare il rischio di sviluppare allergia a questi alimenti. Inoltre, la protezione contro l'allergia alle arachidi attraverso l'ingestione di arachidi è risultata meno marcata nei pazienti con colonizzazione da *S. aureus*. In topi neonati FT+/-, l'induzione della tolleranza attraverso la somministrazione di estratti di arachidi per via orale è stata bloccata dalla contemporanea esposizione cutanea ad *A. alternata*.

Gli autori ritengono che ulteriori studi siano necessari per studiare i meccanismi di induzione dell'allergia alimentare attraverso la co-esposizione della pelle ad allergeni alimentari, aeroallergeni e altri fattori ambientali. Inoltre, in studi clinici futuri sull'allergia alimentare nei neonati, i pazienti dovrebbero essere stratificati in base alla perdita di funzione della barriera cutanea prima dello sviluppo di AD.



Bibliografia

1. Celebi Sozener Z, Ozdel Ozturk B, Cerci P, Turk M, et al.. Epithelial barrier hypothesis: Effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. *Allergy*. 2022 May;77(5):1418-1449.
2. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol*. 2021 Nov;21(11):739-751.

La componente autoimmune nell'insufficienza cardiaca potrebbe aprire la strada a terapie vaccinali preventive

Autoimmune-Like Mechanism in Heart Failure Enables Preventive Vaccine Therapy

Martini E et al.

Circ Res. 2025 Jan 3;136(1):4-25. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.124.324999.

L'insufficienza cardiaca (*heart failure*, HF), una condizione in cui il cuore fatica a pompare efficacemente il sangue, può avere diverse cause, tra cui infarto, ipertensione, malattie cardiache valvolari, cardiomiopatia dilatativa. L'HF colpisce più di 64 milioni di persone in tutto il mondo e rappresenta un problema clinico importante. Dati recenti dimostrano che esiste una forte associazione tra HF e infiammazione; è stato inoltre osservato come le cellule T giochino un ruolo nella progressione dell'HF indotta da sovraccarico di pressione (PO; *pressure overload-induced heart failure*, PO-HF).

In questo interessante lavoro un team di ricercatori dell'Istituto Clinico Humanitas (Rozzano, Milano) ipotizza l'esistenza di meccanismi autoimmuni alla base dell'insufficienza cardiaca PO-HF. Per definire una condizione come autoimmune devono essere soddisfatti specifici criteri sperimentali: i. presenza di cellule T antigene-specifiche, ii. siero (contenente anticorpi) in grado di mediare la malattia, iii. presenza di auto-antigeni tessuto-specifici in grado di scatenare la malattia in modelli animali e iv. cellule T antigene-specifiche e anticorpi identificabili nei pazienti.

Lo studio è stato condotto su modelli animali di PO-HF (topi sottoposti a intervento di costrizione aortica trasversale) e ha anche coinvolto pazienti con HF.

Gli autori hanno dimostrato che il trasferimento sia di cellule T prelevate dai linfonodi che drenano il cuore sia del siero da topi con PO-HF a topi sani è sufficiente a indurre una riduzione significativa della funzione sistolica negli animali



riceventi. Hanno quindi valutato la presenza di potenziali auto-antigeni cardiaci utilizzando un innovativo processo di screening. In caso di PO può venir indotta una risposta immunitaria di tipo Th1 e la reattività antigenica degli anticorpi IgG può riflettere l'attività delle cellule T CD4+, cruciali per la progressione della PO-HF. Hanno quindi utilizzato un microarray contenente 29240 oligopeptidi (derivati da autoantigeni noti e da peptidi a sequenza casuale) per individuare gli antigeni riconosciuti dalle IgG nei sieri di topi sottoposti a TAC o a intervento simulato (*sham-operated*; controlli *sham*). Attraverso un accurato processo di selezione sequenziale, sono arrivati a individuare 12 peptidi da 8 diverse proteine (Tabella 1), tra cui 3 peptidi dal recettore β -adrenergico (Adrb1), già identificato come auto-antigene nella miocardite autoimmune.

I ricercatori hanno quindi valutato se i peptidi identificati fossero in grado di indurre la malattia *in vivo*. A tal scopo hanno iniettato, per via sottocutanea, miscele di tre peptidi cardiaci (due dosi, la seconda dopo 21 giorni) in topi sani e hanno monitorato gli animali mediante ecocardiogramma a 2, 5 e 9 settimane dalla prima dose. I risultati hanno mostrato una significativa riduzione della funzione sistolica nei topi che avevano ricevuto i peptidi del gruppo 3 (peptidi Adrb1) e del gruppo 4 (YWHAZ, SNRPD1, ATP5O). La presenza di livelli elevati di IgG specifiche per i peptidi del gruppo 3 e 4 nei sieri dei topi è stata confermata mediante saggi ELISA. Gli animali mostravano anche infiltrazione di cellule T nel miocardio e infiltrazione/espansione di cellule T nei linfonodi drenanti il cuore. Nei topi con segni di riduzione della funzione cardiaca è stato osservato solo un moderato incremento dell'espressione dei marker di stress cardiaco, suggerendo che lo stress cardiaco indotto fosse inferiore a quello della PO-HF. Hanno eseguito altri saggi, incubando cellule T purificate dai linfonodi di topi immunizzati con cellule dendritiche esposte agli antigeni del gruppo 3 o 4. Solo le cellule T di topi immunizzati con il gruppo 4 sono state in grado di guidare una significativa risposta immunitaria contro gli antigeni immunizzanti.

I ricercatori hanno poi analizzato la reattività di cellule T e degli anticorpi verso i nuovi auto-antigeni cardiaci in pazienti con HF (N = 35; 69,2% maschi; 41-87 anni). Come



Tabella 1

| Proteina | Peptide | Gruppo |
|-----------|---------------------------|--------|
| Actc1 | DLTDYLMKILTERGY | 1 |
| H2-Ab1 | LSGIGGCVLGVIFLGLGL | |
| Hnrnpa2b1 | LSFETTEESLRNYYEQWGKLTDCV | |
| Hspd1 | IIEGMKFDRGYISPY | 2 |
| | TSKGQKCEFDAYVL | |
| | LLKGKGDKAHIEKRI | |
| Adrb1 | SAPLSQQWTAGMGLLLALIVLL | 3 |
| | KALKTLGIIMGVFTLCWL | |
| | HRDLVPDRFLVFFNWLL | |
| Ywhaz | LGLALNFSVFYIEIL | 4 |
| Snrpd1 | EPVQLETLSIRGNNIRYFILPDSLP | |
| Atp5o | LTANLMNLLAENGRLL | |

controlli sono stati inclusi pazienti ortopedici senza segni di patologie cardiache (N = 29; 27,5% maschi; 31-82 anni). L'analisi ELISA ha evidenziato livelli simili di IgG contro i peptidi dei gruppi 3 e 4 in entrambi i gruppi di pazienti, ma l'analisi dei risultati in base all'età dei pazienti ha mostrato un aumento significativo con l'età solo nei controlli sani, suggerendo che i pazienti HF potrebbero sviluppare gli autoanticorpi cardiaci prima dei controlli sani di pari età. Hanno anche valutato se pazienti HF possedessero cellule T CD4+ già attivate dagli antigeni cardiaci, e quindi potenzialmente coinvolte attivamente nella patogenesi della malattia cardiaca in corso. A tal fine, hanno utilizzato un protocollo altamente sensibile di analisi FACS (*fluorescence-activated cell sorting*) di cellule mononucleate dal sangue periferico isolate da pazienti con HF e stimulate in vitro per 16 ore con antigeni del gruppo 3 o 4 per individuare cellule T CD4+ che producessero IFN- γ (interferone gamma) e fossero positive per un particolare marcatore di superficie (4-1BB). L'uso combinato dei due marcatori di attivazione consente di individuare in modo affidabile anche ridotte po-



polazioni di cellule T CD4⁺ di memoria. Tali cellule sono state rilevate dopo incubazione con peptidi del gruppo 3 e 4 in un sottogruppo di pazienti con HF (2/13) indicando che in questi pazienti gli antigeni identificati possono essere considerati mediatori di risposte delle cellule T di memoria. Infine, Martini e colleghi hanno utilizzato i 3 peptidi del gruppo 4 in un protocollo di tolleranza orale per proteggere preventivamente i topi dalla PO-HF indotta successivamente. I topi hanno ricevuto una miscela dei tre peptidi (YWHAZ, SNRPD1, ATP50; 8 mg/giorno) o soluzione di controllo (PBS) mediante somministrazione orale forzata (*oral gavage*) per 4 giorni consecutivi prima della TAC o dell'intervento simulato (controlli *sham*), 1 settimana dopo la prima somministrazione. In tutti gli animali sottoposti a TAC la funzionalità cardiaca a 12 settimane dall'intervento risultava ridotta rispetto ai controlli *sham*. Tuttavia, le alterazioni funzionali e strutturali del cuore e l'espressione di marcatori di stress cardiaco erano meno severe nei topi che avevano ricevuto i peptidi rispetto a quelle osservate in animali trattati solo con soluzione salina, indicando che l'induzione di tolleranza preventiva ai peptidi auto-antigeni è in grado di ridurre la gravità di PO-HF indotta successiva-

mente. I ricercatori hanno poi condotto ulteriori analisi per indagare i meccanismi alla base di questo effetto protettivo con metodi basati su sequenziamento dell'RNA a livello di singola cellula su cellule T del cuore, dei linfonodi che drenano il cuore e della milza dei topi trattati, accoppiato al sequenziamento del TCR (recettore delle cellule T). I risultati hanno mostrato che l'induzione della tolleranza agli antigeni cardiaci nei topi TAC porta a una riduzione della frequenza e dell'espansione clonale delle cellule T pro-infiammatorie nei linfonodi che drenano il cuore e a un'espansione clonale di cellule T regolatorie con un fenotipo altamente immunosoppressivo nel cuore.

In conclusione, gli autori sottolineano che l'HF indotta da PO presenta alcune caratteristiche di una malattia autoimmune. L'innescò dell'autoimmunità si verifica presumibilmente come effetto secondario dello stress cardiaco che rilascia auto-antigeni dalle popolazioni cellulari presenti nel cuore. Questi antigeni possono essere utilizzati per ridurre la gravità di una futura malattia, attraverso la tolleranza orale, agendo di fatto come un vaccino protettivo. Questi risultati potrebbero aprire la strada allo sviluppo di nuove soluzioni terapeutiche per l'insufficienza cardiaca.

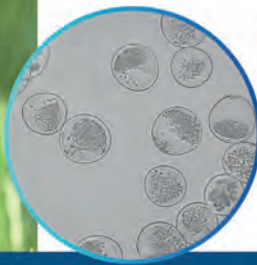


Phleum pratense



Lofarma 1945

We create innovative solutions
for the care of the allergic patient.
Personalizing diagnosis and therapy
is synonymous with taking care of the patient.



**PRESENT AND FUTURE
JUST IN ONE BREATH**



Fare informazione, fare professione



A cura di **Franco Frati**

*Specialista in Pediatria, Allergologia e Immunologia Clinica
Direttore Lofarma Academy*

Angioedema ereditario

Dr.ssa Gatti Roberta

Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica

Durante la specializzazione presso la scuola della Federico II diretta dal prof. Amato de Paulis ho avuto la fortuna di approfondire alcune patologie rare; in particolare, insieme alla dottoressa Angelica Petraroli, ho seguito pazienti con diagnosi di angioedema ereditario, grazie al centro di riferimento presieduto dal prof. Giuseppe Spadaro nella rete ITACA (*Italian Network for Hereditary and Acquired Angioedema*).

L'angioedema ereditario è caratterizzato da episodi ricorrenti di edema localizzati alla cute, all'addome o alle prime vie aeree dovuti ad accumulo di bradichinina. La malattia ha trasmissione autosomica dominante e può essere causata da mutazioni in diversi geni (SERPING1, FXII, PLG, KNG, MYOF, etc.).

Tale patologia è fortemente impattante sulla qualità di vita dei pazienti che spesso hanno ritardi diagnostici molto lunghi, non ricevono terapie adeguate (i comuni antistaminici o corticosteroidi non sono efficaci) o possono subire talvolta interventi chirurgici superflui. È essenziale quindi sospettare precocemente la malattia e indirizzare il paziente presso i centri di riferimento. Data l'imprevedibilità degli attacchi, spesso i pazienti convivono con l'ansia e devono essere sempre provvisti delle terapie on demand come l'icatibant (antagonista recettoriale della bradichinina) a somministrazione sottocutanea, che purtroppo non sempre è efficace, e il C1-INH plasmaderivato, efficace però solo in forma endovenosa per gli attacchi acuti. A tal proposito è importante insegnare l'autosomministrazione di tali farmaci poiché spesso i pazienti, a causa della mancanza di conoscenza della rara patologia, incontrano notevoli difficoltà quando si recano presso il pronto soccorso. Spesso mi è capitato di ascoltare esperienze di pazienti che tralasciavano il trattamento di attacchi "meno gravi" (prevalentemente periferici) proprio per la difficoltà nella somministrazione; o ancora che rimandavano procedure odontoiatriche o interventi in elezione perché possibili trigger di attacchi nonostante la disponibilità di profilassi a breve termine; o infine di pazienti che limitavano i propri spostamenti per la difficoltà a reperire farmaci in altri paesi. È indispensabile quindi offrire a tutti i pazienti una profilassi a lungo termine condivisa che possa renderli liberi dagli attacchi e migliorare la loro qualità di vita: attualmente sono disponibili sia farmaci con somministrazione sottocutanea come lanadelumab (anticorpo monoclonale anti-callecreina) o C1-INH plasmaderivato, che farmaci per uso orale come berotralstat, che agiscono su diversi mediatori della cascata del complemento.



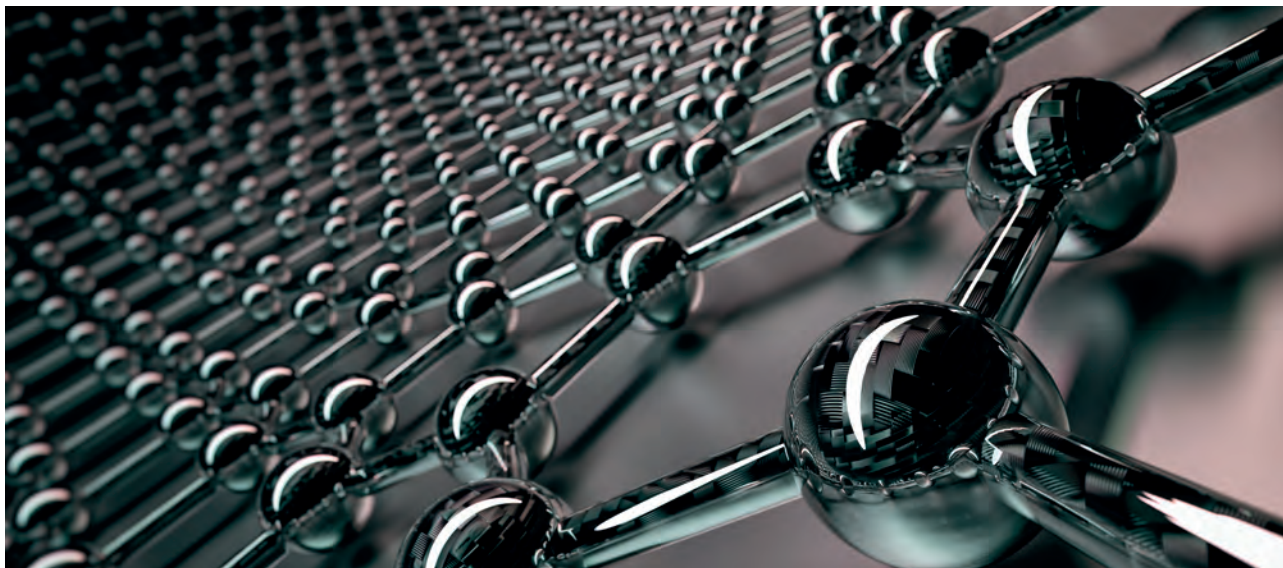
Allergia agli acari della polvere

Dr. D'Onofrio Mario

Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica

Gia dai primi anni '50, numerose evidenze hanno dimostrato che nella polvere domestica è contenuta una miscellanea di allergeni, e già negli anni '60 si è scoperto che la maggior parte fosse composta da acari. Tra gli anni '70 e '80 è stato dimostrato che la parte allergenica dell'acaro risiede in una proteina fecale (cisteina-proteasi) chiamata "Der p 1", in grado di idrolizzare la cheratina e il collagene delle cellule epiteliali umane (compreso l'epitelio bronchiale). Oggi sappiamo che gli allergeni sono prodotti dalla famiglia "*Dermatophagoides spp.*", di cui i maggior esponenti sono *D. farinae* e *D. pteronyssinus* e di cui la cross-reattività è ormai ampiamente dimostrata. Tali allergeni si dividono in: proteine veicolate da particelle di materiale fecale dell'acaro (es. Der p 1 e Der p 23), detriti cellulari dei suoi tessuti muscolari (es. Der p 10 - tropomiosina) o altre coinvolte nei processi intracellulari (es. Der p 13, 14, 16 e 17). L'allergenicità di queste proteine dipende soprattutto dalla durata di esposizione ambientale (domestica, scolastica, lavorativa) e dalle loro dimensioni. Gli allergeni di natura fecale sono trasportati sotto forma di particelle ed entrano in contatto con il nostro

organismo mediante le vie aeree, mentre altre vie di contatto devono essere ancora dimostrate per le particelle più piccole ($< 15\text{-}20\text{ }\mu\text{m}$) che potrebbero attraversare altri tipi di barriera del nostro organismo come l'epidermide. I pazienti con positività agli skin prick test per gli acari della polvere più comuni (sopra citati), e aumentati livelli di IgE totali e specifiche verso *D. pteronyssinus* e *D. farinae*, hanno un maggior rischio di sviluppare: rinite allergica, asma bronchiale, eczema atopico e orticaria. Nella mia esperienza, i soggetti in età pediatrica (6-18 anni) valutabili con SPT per inalanti/alimenti, che risultano positivi agli acari della polvere, presentano quasi sempre rinite allergica con importante ipertrofia dei turbinati, asma bronchiale con tosse produttiva (soprattutto al risveglio) e una forma di orticaria (localizzata principalmente al tronco) che si manifesta dopo il contatto con lenzuola e/o coperte con cui si dorme per diverse ore. Gli adulti presentano un corteo sintomatologico simile, ma più moderato. Inoltre, in alcuni casi, vi può essere cross-reattività con i crostacei, che presentano come proteina/allergene principale la tropomiosina, presente anche nell'acaro (Der p 10), per cui si può sviluppare un'allergia crostaceo/acaro con una sintomatologia sia gastroenterologica sia respiratoria. Infine, il dosaggio delle IgE specifiche per Der p 23 (proteina fecale associata allo sviluppo di asma) può risultare utile per prevedere l'efficacia dell'AIT (immunoterapia allergene-specifica): un titolo sierico elevato, infatti, può anticipare una scarsa efficacia terapeutica nel paziente sottoposto ad AIT utilizzata per trattare l'allergia respiratoria ad acari della polvere.

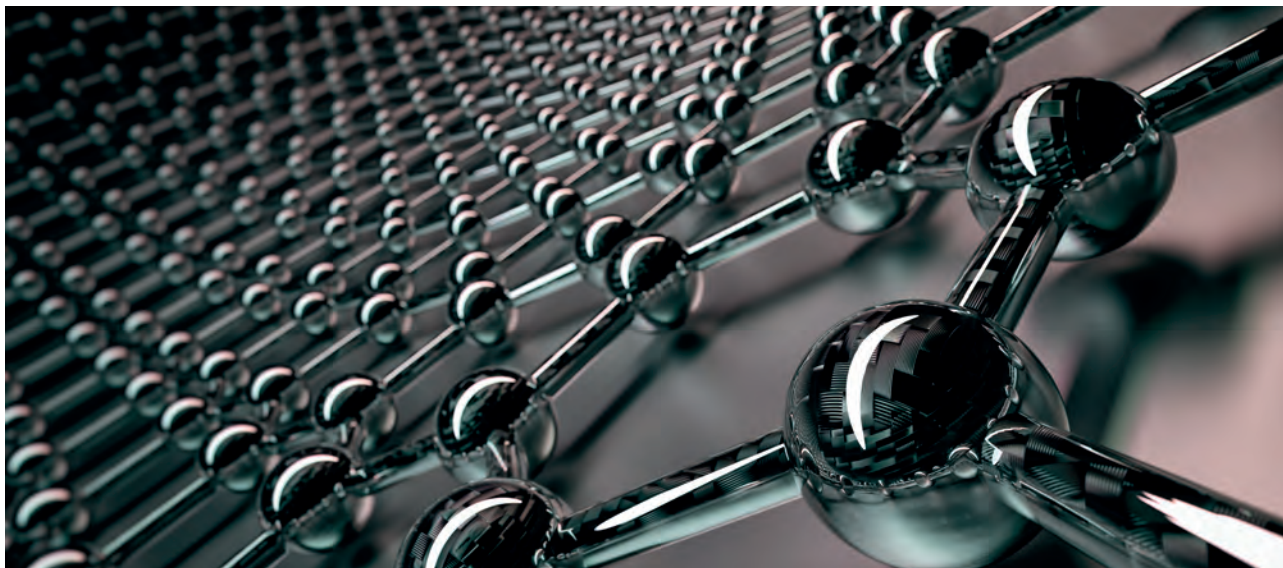


Il grafene è un materiale che si sviluppa su un piano, formato da un singolo strato di atomi di carbonio disposti su una griglia esagonale. Esso è costituito da un foglio sottilissimo che si estrae dalla grafite (il materiale che si utilizza per la mina delle matite), e in virtù della singolare combinazione di proprietà rappresenta un materiale estremamente innovativo. Il grafene, infatti, presenta un'elevata conducibilità elettrica e termica, ma anche un'elevata resistenza meccanica, superiore per esempio a quella dell'acciaio e, al contempo, è un materiale estremamente sottile, leggero e più elastico della gomma. In aggiunta, è dotato di un'elevata trasparenza alla luce (ne assorbe solo poco più del 2%). È evidente che la sua versatilità ha suscitato l'interesse di molti scienziati, aprendo la strada a una svariata gamma di applicazioni:

- a.** nel campo dell'elettronica e dell'energia, rappresentando il candidato numero uno per sostituire il silicio nella produzione di materiali elettronici di nuova generazione; inoltre, può essere utile per migliorare la sicurezza delle batterie al litio aumentandone la capacità di carica, nonché la durata;
- b.** grazie alla trasparenza, potrebbe essere utilizzato per la produzione di pannelli solari innovativi da usare in sostituzione ai vetri delle finestre;
- c.** in virtù della sua leggerezza potrebbe essere usato per rinforzare materiali compositi senza aumentarne il peso, ed essere quindi particolarmente utile in settori come l'aeronautica e l'aerospaziale;
- d.** in campo biomedico, il grafene potrebbe essere utilizzato nella progettazione

di sensori ultrasensibili (nasi elettronici) capaci di rilevare quantità minime di sostanze chimiche o biomolecole, rendendoli per esempio utili per analizzare il respiro esalato dai pazienti e diagnosticare la presenza di una patologia respiratoria. Inoltre, questo materiale si potrebbe rilevare particolarmente interessante nella progettazione di dispositivi per impianti neurali per rilevare, trattare e monitorare (mediante stimolazione elettrica) una serie di malattie del sistema nervoso centrale e periferico.

Queste sono solo alcune delle possibili applicazioni del grafene, e la collaborazione continuata tra Accademia e Industria sarà cruciale per indirizzare gli sforzi della ricerca verso le applicazioni più promettenti.



Graphene is a material that develops in a plane, formed from a single layer of carbon atoms arranged on a hexagonal grid. It consists of a very thin sheet that is extracted from graphite (the material used for pencil leads), and by virtue of its unique combination of properties, is an extremely innovative material. In fact, graphene has high electrical and thermal conductivity, but also high mechanical strength, higher than, for example, that of steel. At the same time, it is extremely thin, light and more elastic than rubber. In addition, it has a high transparency to light (it absorbs only slightly more than 2%). Clearly, its versatility has attracted the interest of many scientists, opening the way to a wide range of applications:

- a.** in the field of electronics and energy, representing the number one candidate to replace silicon in the production of next-generation electronic materials; moreover, it may be useful to improve the safety of lithium batteries by increasing their charging capacity as well as their lifetime;
- b.** thanks to its transparency, it could be used for the production of innovative solar panels or to replace windowpanes;
- c.** by virtue of its lightness, it could be used to reinforce composite materials without increasing their weight, and thus be particularly useful in sectors such as aerospace;
- d.** in the biomedical field graphene could be used in the design of ultra-sensitive sensors (electronic

noses) capable of detecting minute quantities of chemicals or biomolecules, making them useful, for example, for analysing the breath exhaled by patients and diagnosing the presence of a respiratory disease. Furthermore, this material could be of particular interest in the design of neural implant devices to detect, treat and monitor (by means of electrical stimulation) a range of diseases of the central and peripheral nervous system.

These are just some of the possible applications of graphene and uninterrupted collaboration between academia and industry will be crucial to direct research efforts towards the most promising applications.



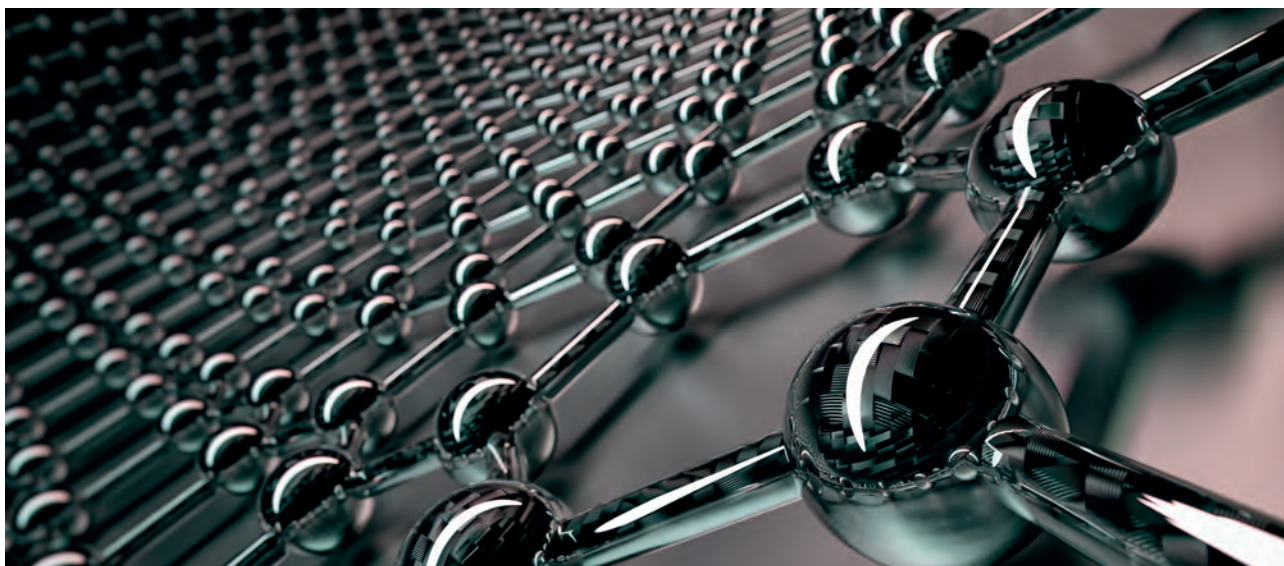
El grafeno es un material que se despliega en un plano, formado por una sola capa de átomos de carbono ordenados en una rejilla hexagonal. Consiste en una lámina sumamente fina que se extrae del grafito (el material utilizado para la mina de los lápices), y en virtud de su combinación única de propiedades es un material extremadamente innovador. Efectivamente, el grafeno tiene una gran conductividad eléctrica y térmica, pero también una gran resistencia mecánica, superior, por ejemplo, a la del acero, y, al mismo tiempo, es un material extremadamente fino, ligero y más elástico que el caucho. Además, tiene una gran transparencia a la luz (sólo absorbe algo más del 2% de ésta). Es evidente que su versatilidad ha suscitado el interés de muchos científicos, abriendo el camino a una am-

plia gama de aplicaciones:

- a.** en el sector de la electrónica y la energía, pues representa el mejor candidato para sustituir al silicio en la producción de materiales electrónicos de nueva generación; además, puede ser útil para mejorar la seguridad de las baterías de litio aumentando su capacidad de carga, así como su vida útil;
- b.** gracias a su transparencia, se podría utilizar para fabricar paneles solares innovadores que sustituyan a los cristales de las ventanas;
- c.** por su ligereza, se podría utilizar para reforzar materiales compuestos sin aumentar su peso, por lo que sería especialmente útil en sectores como el aeronáutico y el aeroespacial;
- d.** en el sector biomédico, el grafeno se podría utilizar en el diseño de sensores

ultrasensibles (narices electrónicas) capaces de detectar cantidades ínfimas de sustancias químicas o biomoléculas, que serían útiles, por ejemplo, para analizar el aliento exhalado por los pacientes y diagnosticar la presencia de una enfermedad respiratoria. Además, este material podría interesar especialmente para el diseño de dispositivos de implante neural para detectar, tratar y monitorizar (mediante estimulación eléctrica) una serie de enfermedades del sistema nervioso central y periférico.

Éstas son sólo algunas de las posibles aplicaciones del grafeno, y la colaboración continua entre el mundo académico y la industria será fundamental para dirigir los esfuerzos de la investigación hacia las aplicaciones más prometedoras.





ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Il Notiziario Allergologico è una pubblicazione quadrimestrale di aggiornamento nel campo della Allergologia e delle discipline a essa correlate, rivolta ai Medici e ai Ricercatori. Il Notiziario Allergologico non pubblica articoli sperimentali, ma aggiornamenti e rassegne concordati con il Direttore responsabile e gli Autori, sia per quanto riguarda i contenuti che la lunghezza. Le affermazioni e le opinioni espresse negli articoli sono quelle degli Autori e non esprimono necessariamente il parere del Direttore responsabile o della Redazione.

- I manoscritti per la pubblicazione devono essere inviati tramite posta elettronica a: redazione@lofarma.it
Nei manoscritti, oltre al nome completo degli Autori, dovrà essere indicata l'affiliazione degli stessi e l'indirizzo postale dell'Autore al quale verranno inviate le bozze.
- Il testo dovrà essere in formato Word o analogo, senza usare programmi di impaginazione specifici.
- Le illustrazioni, le fotografie e le tabelle dovranno essere salvate e inviate in file separati (formati JPG, TIFF, PDF).

Notiziario Allergologico is a quarterly publication for updates in the field of Allergy and related disciplines, aimed at Physicians and Researchers. Notiziario Allergologico does not publish experimental articles, but updates and reviews agreed upon with the Editor in Chief and Authors, both in content and length. The statements and opinions expressed in the articles are those of the Authors and do not necessarily express the views of the Editor in Chief or the Editorial Staff.

- Manuscripts for publication should be sent by e-mail to: redazione@lofarma.it
In manuscripts, in addition to the Authors' full name, the Authors' affiliation and the mailing address of the Author to whom the drafts will be sent must be indicated.
- The text should be in Word or similar format, without using specific layout programs.
- Illustrations, photographs and tables should be saved and sent in separate files (JPG, TIFF, PDF formats).

El Notiziario Allergologico es una publicación cuatrimestral de actualización en el sector de la Alergología y disciplinas afines, dirigida a Médicos e Investigadores. El Notiziario Allergologico no publica artículos experimentales, sino actualizaciones y revisiones concertadas con el Director editorial y los Autores, tanto en contenido como en extensión. Las afirmaciones y opiniones expresadas en los artículos son las de los Autores y no reflejan necesariamente la opinión del Director editorial o de la Redacción.

- Los manuscritos para la publicación deben enviarse por correo electrónico a: redazione@lofarma.it
En los manuscritos, además del nombre completo del Autor o Autores, deberá figurar su afiliación y la dirección postal del Autor a la que se enviarán los borradores.
- El texto debe estar en formato Word o similar, sin utilizar programas específicos de maquetación.
- Las ilustraciones, las fotografías y las tablas deben guardarse y enviarse en archivos separados (formatos JPG, TIFF, PDF).

Scarica, tramite QR code,
le istruzioni per gli autori
in formato PDF.



ITALIANO

Download, via QR code,
instructions for authors
in PDF format.



ENGLISH

Descarga, mediante código QR,
instrucciones para autores
en formato PDF.



ESPAÑOL

PRESENT AND FUTURE JUST IN ONE BREATH



Lofarma¹⁹⁴⁵

Viale Cassala, 40 - 20143 Milan, Italy

