RIAP

Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
uno 2016 ▪ 42-45

letto e commentato

da: Carla Mastrorilli
Allergologia Pediatrica e Immunologia clinica, Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Parma
E-mail: carla.mastrorilli@alice.it

Does allergy begin *in utero*?

G.A. Lockett, J. Huoman, J.W. Holloway

Pediatr Allergy Immunol 2015; 26: 394-402

La review in esame [1] presenta in modo dettagliato i possibili meccanismi della predisposizione alle patologie allergiche per l'esposizione ambientale in gravidanza. Secondo l'ipotesi DOHAD (*developmental origins of health and disease*) [2] l'esposizione in utero a fattori di rischio può determinare una riprogrammazione genetica in risposta a disturbi temporanei, causando la comparsa di patologie nella vita post-natale.

I geni associati alle malattie allergiche esercitano il loro effetto durante la vita prenatale

È indubbio che nel rischio di sviluppare malattie allergiche giochino un ruolo importante fattori genetici sin dalle prime settimane gestazionali. La maggior parte degli studi sui polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) identificati nel genoma suggeriscono che alcune varianti geniche associate alla funzionalità polmonare in bambini e in adulti sviluppino i loro effetti già in utero.
Ad esempio il gene ADAM33, legato alla funzionalità polmonare, è espresso nei bronchi e nel mesenchima a partire dalla 8-10ª settimana gestazionale. Questo suggerisce che il gene agisce durante l'embriogenesi del polmone e che tale ruolo possa essere alla base della sua associazione con iper-reattività bronchiale e asma.
Numerosi studi dimostrano inoltre che l'epigenetica, insieme di processi che regolano l'espressione genica senza mutazioni del DNA, è il principale meccanismo biochimico che media gli effetti in utero in risposta a stimoli ambientali (Fig. 1). Questi cambiamenti nell'attività dei geni non comportano alterazioni del codice genetico, ma vengono trasmessi alla generazione successiva. I processi epigenetici più frequentemente studiati sono la metilazione del DNA e le modificazioni istoniche post-traslazionali, sebbene anche microRNA e altri processi facciano parte di tale categoria.

Le differenze legate all'allergia esistono già al momento della nascita

Le fondamenta gettate durante il periodo prenatale possono avere effetti a lungo termine. Infatti, numerosi studi evidenziano marcate differenze fenotipiche già al momento della nascita tra individui che svilupperanno patologie allergiche.
Ad esempio, è stato dimostrato che i bambini che svilupperanno l'asma hanno alterati valori delle misure di funzionalità polmonare rispetto ai bambini sani, già pochi mesi dopo la nascita [3]. L'insorgenza di eczema entro l'anno di età è preceduto da un ridotto effetto barriera (misurata come perdita di acqua a livello transepidermico) a due giorni e a due mesi di vita, indipendentemente dalle varianti genetiche di perdita di funzione della filaggrina [4].
Le patologie allergiche possono inoltre provenire da differenze quantitative o qualitative di importanti cellule immunitarie e di mediatori a livello del sangue del cordone ombelicale [5]. Per esempio, alti livelli di IgE totali e cellule T CD4+ IL4 + nel cordone ombelicale e livelli più bassi di monociti con CD14 legato alla membrana sono associati ad un aumento di allergie.
Studi funzionali sulla risposta immunitaria innata delle cellule mononucleate del sangue del cordone di feti predisposti ad allergie, mostrano alla nascita un aumento della secrezione di citochine proinfiammatorie (IFN- γ, IL-6,TNF-α) e regolatorie (IL-10) e una successiva riduzione nel corso della vita dopo attivazione del recettore Toll-like (TLCR) [6]. Negli individui allergici questa aumentata espressione di TLCR2 in cellule dendritiche plasmacitoidi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

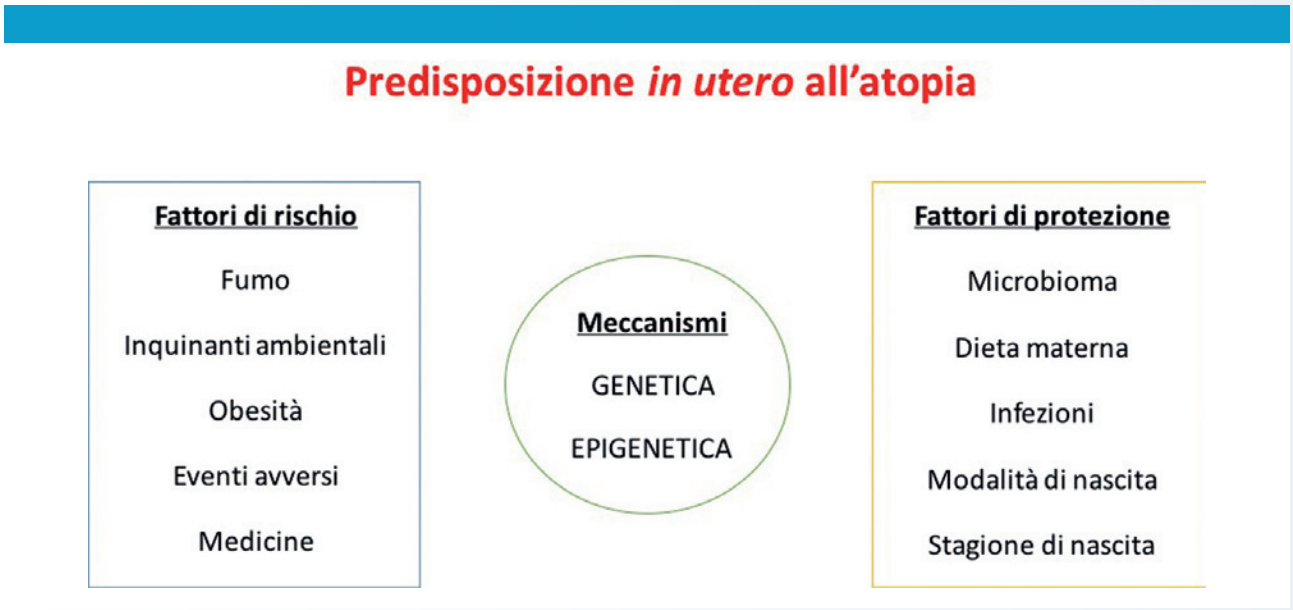

Figura 1. L'ambiente in utero può modificare ed interagire con l'epigenoma, causando differenze di predisposizione post-natale a patologie allergiche. Questo suggerisce che i meccanismi di predisposizione in utero per la malattia allergica siano non solo genetici ma anche epigenetici.

alla nascita e ad un anno di età indica che la risposta immunitaria innata può essere precocemente ipersensibile, con uno stato di iporesponsività secondario durante l'infanzia.
È intuitivo pensare che anche le risposte immunitarie adattative possano essere compromesse nei futuri pazienti allergici. In tali bambini sarà attenuata la risposta proliferativa delle cellule T che derivano dal cordone ombelicale, con una tendenza Th2 che dipende dall'inversione dei rapporti Th1/Th2 e T_{REG}/Th2. Questi risultati indicano una compromissione dell'omeostasi immunitaria, sostenendo l'influenza della fase prenatale nello sviluppo di malattie allergiche.

Le esposizioni in utero influenzano la malattia allergica

È stato dimostrato che lo sviluppo di allergia nella prole è influenzato da una vasta gamma di esposizioni ambientali durante la gravidanza.
Sebbene la patologia allergica nel genitore sia uno dei maggiori fattori di rischio, è altresì chiaro che l'allergia materna (presumibilmente per un alterato ambiente uterino) abbia un effetto ulteriore sul rischio di atopia nel nascituro. Anche l'obesità materna (body mass index maggiore di 35) [7] e l'aumento di peso in gravidanza maggiore di 25 kg incrementano il rischio di asma nel bambino a 7 anni di età. Per di più, l'obesità materna si accompagna ad un minor numero di eosinofili, cellule Th $CD4^+$ e citochine a livello del cordone ombelicale, con alterata risposta del ligando del recettore TLCR.
Ancora, il fumo materno durante la gravidanza è una delle esposizioni in utero più studiate ed è riconosciuto che aumenti il rischio di varie malattie allergiche [8]. È interessante notare che tale rischio è attenuato dall'allattamento materno per almeno 3 mesi. È stato anche dimostrato che il fumo della nonna durante la gravidanza della madre aumenti il rischio di asma nei nipoti, nonostante i dati siano contrastanti.
Il fumo materno in gravidanza ha definiti e riproducibili effetti sull'epigenoma: altera il microRNA della placenta e colpisce la metilazione del DNA in siti CPGs specifici nella prole alla nascita e a 17 anni di età. Inoltre interagisce anche con varianti genetiche ed epigenetiche in IL-13, e con varianti genetiche al locus 17q21 associato all'asma, in grado di influenzare il rischio di asma ed iper-reattività delle vie aeree.
Durante la seconda metà della gravidanza, l'esperienza materna di un evento avverso (divorzio, perdita del

lavoro, morte di un parente) aumenta il rischio nel bambino di sviluppare asma ed eczema fino a 14 anni di età e questo effetto è maggiore se la madre non è asmatica. Tale correlazione sembra sia mediata dalla via glucocorticoide dello stress e potrebbe indurre alterazioni epigenetiche di geni in questa via, come la metilazione del DNA all'interno del gene recettore dei glucocorticoidi [9].
Anche la modalità di nascita, l'età gestazionale e la stagione del parto influenzano il rischio di sviluppare patologie allergiche. I bambini nati da taglio cesareo hanno un aumentato rischio di allergie per una minore diversità batterica e ridotti *Bacteroidetes* nella microflora intestinale, così come una ridotta risposta Th1 fino ai 2 anni di età. Inoltre bambini nati pretermine hanno aumentato rischio di wheezing e asma durante l'infanzia, indipendentemente dal peso alla nascita. Bambini nati in autunno e inverno tipicamente hanno un maggior rischio di sviluppare varie patologie allergiche, compresa l'allergia alimentare; anche a livello immunologico la stagione di nascita è il più importante fattore predittivo di produzione di citochine a livello del sangue del cordone ombelicale. Il motivo principale di questi effetti è sconosciuto, ma potrebbe includere i livelli di vitamina D, il periodo delle infezioni virali e della pollinazione e le variazioni stagionali nell'alimentazione.

La dieta materna e i micronutrienti

La madre non si limita a fornire al proprio feto precursori molecolari sufficienti per la crescita dell'organismo, ma procura inoltre vitamine essenziali per lo sviluppo del sistema immunitario.
Una restrizione dietetica durante la gravidanza, in termini di calorie e proteine, influenza il rischio di wheezing e asma, attraverso metilazione del DNA all'interno di geni espressi durante lo sviluppo precoce.
Assunzione di pesce in gravidanza protegge dall'allergia (eczema fino all'anno e wheezing fino ai 6 anni) soprattutto in bambini non allattati al seno, sebbene alcuni studi abbiano riscontrato un aumentato rischio con un intake maggiore. Una supplementazione materna con acidi grassi polinsaturi a lunga catena (*long-chain polyunsaturated fatty acids* – LCPUFA) durante la gravidanza riduce l'eczema atopico e la sensibilizzazione all'uovo nel primo anno di vita, nonostante livelli più elevati di LCPUFA nel siero cordonale siano associati ad aumentato rischio di allergia.
Un altro esempio è il *natto*, alimento giapponese tradizionale di soia fermentata, che assunto in gravidanza è associato ad una riduzione del rischio di eczema a sei mesi di vita. È stato ipotizzato che il *Bacillus subtilis* della fermentazione abbia un effetto protettivo sul sistema immunitario materno.
Un ulteriore elemento nutritivo necessario per lo sviluppo precoce è l'acido folico, che fornisce gruppi metili precursori per la metilazione del DNA. Una supplementazione con acido folico è raccomandata nella donna gravida per prevenire anomalie congenite, ma i vari report concludono che aumenti transitoriamente il rischio di patologie allergiche nei primi anni di vita.
Anche l'intake vitaminico in gravidanza attraverso la dieta o integratori ha conseguenze sul feto. I livelli di selenio nel sangue materno durante le fasi precoci della gravidanza sono associati positivamente con il rischio di wheezing fino a 2-5 anni di età. L'intake materno di vitamina K aumenta il rischio di sviluppo di asma e i livelli di vitamina A ed E sono inversamente correlati alla rinite allergica. Un maggior consumo materno di vitamina C e di rame nella dieta riduce il rischio di qualsiasi malattia allergica. Assunzione materna di vitamina D ed E durante la gravidanza e l'intake di vitamina D tramite esposizione solare sono inversamente associati al rischio di asma all'età di 10 anni. Altresì, il microbioma intestinale ha un effetto essenziale per il metabolismo e la produzione di alcune vitamine, suggerendo che i livelli materni di alcune vitamine siano determinati da una combinazione tra assunzione dietetica e composizione del microbioma.

I farmaci e le sostanze inquinanti in gravidanza

È interessante notare che gli effetti dell'uso materno di paracetamolo in gravidanza avanzata (aumentato rischio di asma, wheezing e alto livello di IgE totali nella prole) dipendono dal genotipo materno attraverso l'espressione dei geni che codificano antiossidanti.
Un'analisi di oltre mezzo milione di svedesi ha evidenziato che l'uso materno di farmaci gastroprotettori durante la gravidanza aumenta il rischio di asma infantile nella prole. In realtà non sono state scoperte quali siano le relazioni causali. Al contrario, infezioni delle vie urinarie durante la gravidanza aumentano il rischio di asma nel figlio prima dei 6 anni di età, probabilmente per l'utilizzo degli antibiotici.

In aggiunta, ci sono molti esempi dell'influenza dell'esposizione materna a sostanze chimiche inquinanti sul rischio di allergia nel nascituro, spiegati dall'epigenetica. Livelli elevati di esposizione al biossido di azoto, fuliggine e particelle con diametro ≤ 2,5 mm sono correlati a un aumentato rischio di asma all'età di 8 anni. Aumentata esposizione materna a PM_{10} negli ultimi 3 mesi di gravidanza, l'esposizione prenatale a bifenolo A e ftalato può aumentare il rischio di asma e infezioni respiratorie durante l'infanzia tramite un meccanismo di metilazione del DNA alterato.

L'esposizione microbica

L'ambiente microbico che influenza maggiormente la malattia allergica è l'ambiente agricolo, sia nella vita prenatale sia postnatale [10]. Numerosi studi hanno documentato una ridotta prevalenza di malattie allergiche in individui e culture con maggiore esposizione all'agricoltura e agli animali da allevamento. Anche le esposizioni verso specifici microrganismi e parassiti hanno effetti protettivi verso le malattie allergiche per la soppressione della sensibilizzazione allergenica da parte dell'IFN-γ materno durante la fase infettiva acuta, piuttosto che per un trasferimento di antigeni degli elminti dalla madre al feto. Modelli murini confermano questo "effetto fattoria".

Conclusioni

Negli ultimi decenni si è assistito ad un incremento della prevalenza delle patologie allergiche in tutto il mondo. Sono state presentate numerose teorie sui meccanismi di questo trend e sono stati proposti molti fattori ambientali. La vita intrauterina è senza dubbio il momento più critico nella programmazione dello sviluppo, quando esposizioni ambientali possono influenzare l'evoluzione della struttura e delle funzioni vitali del nascituro. In questa finestra l'esposizione a fattori di rischio modifica lo sviluppo del sistema immunitario verso un fenotipo allergico, attraverso uno squilibrio nella funzione T-helper verso Th2 e cambiamenti nella produzione di citochine. Durante lo sviluppo in utero varianti genetiche associate all'allergia, insieme con l'ambiente uterino – influenzato da esposizione e da esperienze – producono differenze fenotipiche già visibili alla nascita tra nascituri che soffriranno di malattia allergica e quelli che non la svilupperanno.
Concludendo, l'esposizione microbica, i cambiamenti nella dieta, il fumo e gli inquinanti possono indurre cambiamenti epigenetici dell'espressione genica e modificare il rischio di malattia (Fig. 1).
I marker predittivi mantengono tuttora un grado di imprecisione, suggerendo che non abbiamo ancora conquistato la gamma completa di variazioni, esposizioni ed effetti di interazione che spieghino il rischio di allergia. Sebbene la maggior parte dei meccanismi sia stata ampiamente esaminata, ulteriori studi potranno fornire nuove strategie con interventi anticipati per la prevenzione primaria delle malattie allergiche.

Bibliografia

1. Lockett GA, Huoman J, Holloway JW. Does allergy begin in utero? Pediatr Allergy Immunol 2015;26:394-402.
2. Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, et al. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. Pediatr Res 2007;61:5R–10R.
3. Pike KC, Davis SA, Collins SA, et al. Prenatal development is linked to bronchial reactivity: epidemiological and animal model evidence. Sci Rep 2014;4:4705.
4. Kelleher M, Dunn-Galvin A, Hourihane JOB, et al. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. J Allergy Clin Immunol 2015;135:930-5.
5. Tulic MK, Hodder M, Forsberg A, et al. Differences in innate immune function between allergic and nonallergic children: new insights into immune ontogeny. J Allergy Clin Immunol 2011;127:470–8.e1.
6. Liu J, Radler D, Illi S, et al. TLR2 polymorphisms influence neonatal regulatory T cells depending on maternal atopy. Allergy 2011;66:1020-9.
7. Wilson RM, Marshall NE, Jeske DR, et al. Maternal obesity alters immune cell frequencies and responses in umbilical cord blood samples. Pediatr Allergy Immunol 2015;26:344-51.
8. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. Pediatrics 2012;129:735-44.
9. Hartwig IRV, Sly PD, Schmidt LA, et al. Prenatal adverse life events increase the risk for atopic diseases in children, which isenhanced in the absence of a maternal atopic predisposition. J Allergy Clin Immunol 2014;134:160-9.
10. Penders J, Gerhold K, Thijs C, et al. New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases. Gut Microbes 2014;5:239-44.