

# Gli acari: superallergeni?

Giuseppe Baviera



Parole chiave: acaro, allergia, immunità innata

## Abstract

L'acaro della polvere è la maggior fonte ambientale di allergeni inalanti strettamente correlati con asma, rinite e dermatite atopica. La sua inalazione in soggetti sensibili determina una risposta infiammatoria bronchiale con infiltrazione eosinofila ed incremento delle IgE. Ma oltre alla risposta di tipo allergico, i determinanti allergenici dell'acaro possono agire proteoliticamente sulle mucose o interagire con i recettori dell'immunità innata aumentando la penetrazione di allergeni o attivando la cascata infiammatoria con produzione di citochine e chemochine capaci di elicitare una risposta di tipo Th2.

Gli acari della polvere, soprattutto il *Dermatophagoides pteronyssinus*, sono considerati una importante fonte di sensibilizzazione allergica e sono il principale fattore di rischio per malattie allergiche dell'apparato respiratorio in pazienti geneticamente predisposti. I loro allergeni sono suddivisi in gruppi secondo la loro composizione biochimica, omologia di sequenza e peso molecolare. Attualmente più di 20 gruppi allergenici che inducono anticorpi IgE in pazienti allergici sono stati definiti in base alle sequenze molecolari e alle omologie funzionali<sup>1</sup>. Alcune molecole di questi gruppi possono agire direttamente come allergeni determinando la produzione di IgE specifiche e dando luogo alle classiche manifestazioni allergiche. Gli allergeni del gruppo 1 (Der p1, di 25 kDa) si ritrovano in alte concentrazioni nelle particelle fecali dell'acaro, mentre quelle del gruppo 2 (Der p2, di 14 kDa) si ritrovano principalmente tra i componenti del corpo stesso dell'acaro<sup>2</sup>. Più del 50% dei pazienti allergici e più dell'80% dei bambini asmatici sono sensibiliz-

zati agli acari della polvere. Der p1 e Der p2 sono considerati gli allergeni maggiori del *D. pteronyssinus* essendo riconosciuti da più del 90% dei pazienti sensibilizzati all'acaro. Il Der p2 viene considerato l'allergene principale ed è altamente correlato con l'asma, la dermatite atopica e la rinite allergica.

Ma al di fuori della classica via di sensibilizzazione allergica, il corpo dell'acaro contiene una varietà di sostanze<sup>3</sup>, prevalentemente di natura enzimatica, che possono agire sia direttamente sulla barriera epiteliale, sia stimolando i recettori del sistema immune innato determinando la liberazione di citochine o/e interleuchine capaci di promuovere o prolungare reazioni immunitarie di tipo infiammatorio le quali, a loro volta, possono indurre o accentuare reazioni di tipo allergico o determinare reazioni locali.

Localmente ad esempio le cistein-proteasi (Der p1, Der f1) oltre a distruggere le tight junction permettendo così agli allergeni di essere esposti alle APC sottomucosali, possono inattivare le proteine del surfactante

Pediatra di Famiglia ASL RMC/D6

g.baviera@iol.it

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

(SP-A e SP-D) che hanno una notevole importanza come meccanismo innato di difesa contro i patogeni e nei confronti degli aereoallergeni<sup>4</sup>. Gli allergeni del Gruppo 2 del *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p2) inducono flogosi delle vie respiratorie al di fuori dell'attività proteasica e innalzano i livelli di *nerve growth factor* (NGF). Il NGF è un chemoattrattante per gli eosinofili ed un loro attivatore. Der p2 elevando quindi il NGF determina una infiltrazione di eosinofili delle vie aeree che, insieme ai neutrofili, producono alte concentrazioni di specie reattive dell'ossigeno. NGF inoltre stimola la migrazione dei fibroblasti fibronectina-indotta ed esercita un effetto profibrogenico diretto sui fibroblasti polmonari<sup>5</sup>.

I recettori del sistema immune innato capaci di "sentire" i microrganismi patogeni e stimolare una susseguente risposta proinfiammatoria vengono definiti come *Pathogen Recognition Receptors* (PRR) e sono attualmente suddivisi in 4 classi: *Toll-like receptors* (TLRs) presenti sulla superficie cellulare o in endosomi; *C-type lectin receptors* (CLRs) disposti sulla superficie cellulare; *NOD-like receptors* (NLRs) presenti nel citoplasma; *protease-activated receptors* (PARs) distribuiti sulla superficie cellulare. Su ognuno di essi gli allergeni dell'acaro possono agire attivando le vie metaboliche dell'infiammazione mediante una serie di cascate enzimatiche che portano all'attivazione di geni che codificano per citochine proinfiammatorie.

---

### L'attivazione dei PARs

Questi recettori furono inizialmente identificati come un meccanismo di interazione tra il coagulo e l'attivazione delle piastrine e vennero studiati per il loro ruolo nella riparazione delle ferite<sup>6</sup>. Attualmente si sta valutando la loro partecipazione ai meccanismi dell'infiammazione. Quattro recettori PARs sono stati fin qui identificati e denominati da 1 a 4; si tratta di proteine che presentano 7 domini transmembranari e vengono attivate dal clivaggio della loro porzione N-terminale extracellulare. L'attivazione proteolitica è irreversibile e innesca la cascata delle G-proteins per la trasmissione intracellulare del segnale determinando un incremento intracellulare di Ca<sup>++</sup> e inducendo una varietà di segnali inclusa l'attivazione della fosfolipasi-C e dell'NFκB, i quali, a loro volta, portano alla produzione e al rilascio di mediatori proinfiammatori come IL-6, IL-8, eotassina e GM-CSF (granulocyte/macrophage colony-stimulating factor) da parte delle cellule epiteliali dell'apparato respiratorio<sup>7</sup>. In par-

ticolare si è visto che l'attivazione di PAR-2 presenti sulla mucosa delle vie aeree di maiali, da parte di estratti di polvere domestica (HDM), determina secrezione epiteliale apicale di Cl<sup>-</sup> mediante l'attivazione di CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) e dei canali del Cl<sup>-</sup> attivati da Ca<sup>++</sup> con aumento della secrezione mucosa suggerendo un ruolo dell'HDM nella ipersecrezione di muco soprattutto in soggetti affetti da fibrosi cistica<sup>8</sup>.

Il Gruppo 3 (Der p3) e 9 (Der p9) degli allergeni dell'acaro sono serinproteasi che possono incrementare la permeabilità vascolare e, per attivazione del "*cell surface protease-activated receptors* (PARs)" determinare il distacco delle cellule epiteliali aeree tra di loro favorendo l'infiltrazione leucocitaria e amplificando la risposta agli allergeni<sup>9-10</sup>. I PAR-2 sono particolarmente superespressi sull'epitelio bronchiale di soggetti asmatici<sup>11</sup> e sono coinvolti nell'infiltrazione eosinofila e nella ipereattività bronchiale<sup>12</sup>.

In particolare il Der p1, una cistein-proteasi, è implicata nel remodeling e nella immunoregolazione delle vie aeree<sup>13</sup> in quanto incrementa la produzione di recettori per le chemochine della famiglia CXC e CC quali CCL2, CCL5 (RANTES), CCL20 e CXCL10 altamente proinfiammatorie<sup>14</sup>. Queste chemochine inoltre inducono il richiamo di cellule dendritiche. Il Der p1 è in grado di distruggere le *tight junctions* intercellulari facilitando così il trasferimento di allergeni attraverso la barriera delle cellule epiteliali respiratorie<sup>15</sup>.

Ma il Der p1 è un componente presente nelle feci dell'acaro ed esaminando gli estratti intestinali dell'acaro si è visto che, collegati con le feci, vengono emesse dall'acaro delle forme parassitiche protozoarie che sono molto simili a quelle riscontrate nell'escreato di soggetti asmatici<sup>16</sup>, per cui alcuni autori si chiedono se il Der p1 non sia di origine parassitica piuttosto che un componente specifico delle feci dell'acaro<sup>17</sup>.

---

### L'attivazione dei NLRs

Tra i sensori del sistema immune innato i nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors (NLRs) sono recettori intracellulari che costituiscono un complesso multiproteico, l'inflamosoma, che attraverso l'attivazione della caspasi-1 conduce al rilascio di citochine proinfiammatorie quali IL-1β, IL-18 e IL-33. L'inflamosoma può essere attivato non solo dai classici PAMPs (*pathogen associated molecules patterns*) ma anche da vari altri stimoli quali i DAMPs (*danger associated molecular patterns*) rappresentati da ATP e

cristalli di urato, stimoli ambientali quali sali di alluminio e cristalli di silice. L'inflammosoma gioca un ruolo importante nell'infiammazione cutanea e l'acaro della polvere è in grado di attivarlo inducendo la secrezione di citochine proinfiammatorie capaci di amplificare l'infiammazione cutanea nella dermatite atopica <sup>18</sup>.

---

### L'attivazione dei CLR

Le cellule dendritiche (DCs) sono la prima linea di difesa lungo la cute e le mucose. Esse "sentono" l'ambiente circostante attraverso una serie di recettori e tra questi i *C-type lectin receptors* (CLRs). Un particolare C-type LTR è il "*dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing non-integrin*" (DC-SIGN). DC-SIGN riconosce strutture carboidriche su patogeni e glicoproteine del self. Soggetti sensibilizzati nei confronti di HDM presentano una diminuita espressione di DC-SIGN, aumento dell'endocitosi e una compromessa differenziazione dei monociti DCs-derivati (MDDCs). Quindi gli allergeni Der p possono modulare la differenziazione e la funzione dei MDDCs attraverso l'interazione con le DC-SIGN; le MDDCs immature internalizzano il Der p tramite il DC-SIGN e, una volta maturate, promuovono la polarizzazione in senso Th2 di cellule CD4+ T naive <sup>19</sup> e il rilascio di TNF $\alpha$  <sup>20</sup>. Altri CLR che possono essere attivati sono i Dectin1 e 2 da parte dei  $\beta$ -glucani associati alle spore fungine presenti sul corpo dell'acaro. In questo modo viene stimolata la produzione di cisteinil leucotrieni da parte delle cellule dendritiche <sup>21</sup> e viene attivato il complesso dell'inflammosoma <sup>22</sup>.

---

### L'attivazione dei TLR

I Toll-like receptors sono conservati evolutivamente per rispondere ai patogeni, che trasmettono il segnale attraverso una proteina adattatrice, la Myd88, fino ad attivare le cascate enzimatiche che inducono la liberazione dell'NF $\kappa$ B. Tra di essi riveste particolare importanza il TLR4 che riconosce il lipopolisaccaride (LPS) dei Gram- agganciato a una lipid-binding protein detta MD2, parte integrante del complesso recettoriale. Der p 2 mima l'attività del suo omologo strutturale, la proteina MD2 del complesso recettoriale del TLR4 di

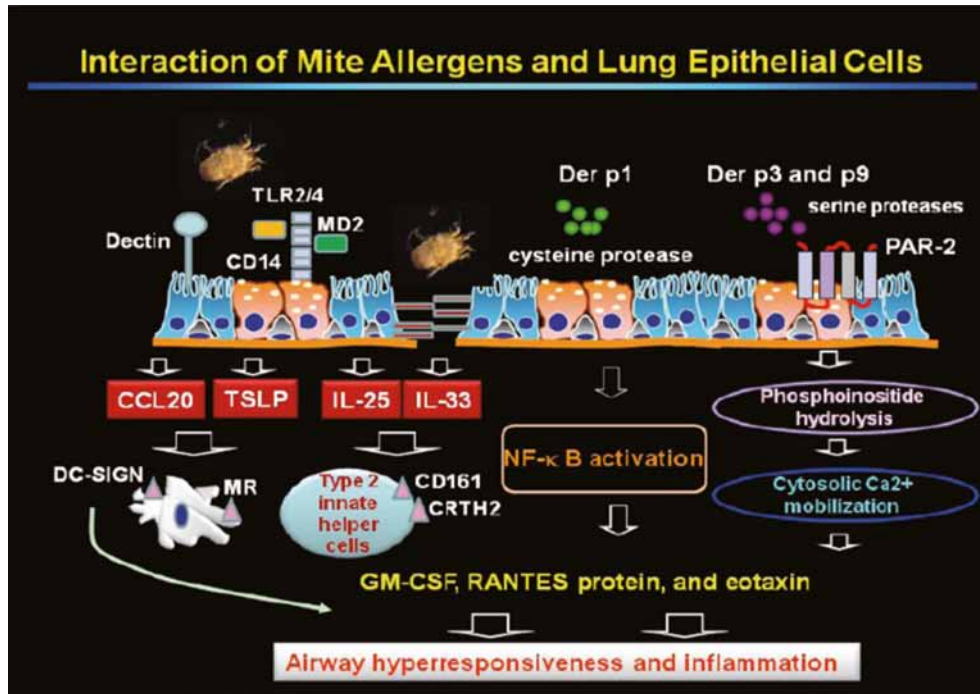
cui contiene il 38% di sequenze simili e il 16% di sequenze identiche <sup>23</sup>, presentando i lipopolisaccaridi al TLR4, attivando così le cellule epiteliali bronchiali con un meccanismo simil-adiuvante <sup>24</sup>. L'attivazione del TLR4, mediata dalla somiglianza strutturale del Der p2 con MD2, conduce alla attivazione della via che attraverso il MyD88 conduce di seguito alla attivazione di MAPKs e NF- $\kappa$ B che determina la attivazione di geni infiammatori con conseguente secrezione di mediatori proinfiammatori e espressione di molecole di adesione. Questa attivazione può così essere un'altra via che attraverso i meccanismi del sistema immune innato, può contribuire ad attivare quei meccanismi flogistici polmonari che sottendono alla patogenesi dell'asma. Inoltre, Der p2 presentato con LPS induce e incrementa la sensibilizzazione di tipo allergico nel topo anche quando questo è reso deficitario in MD2. In pratica la somiglianza strutturale con MD2 permette a Der p2 di essere come un self-adiuvante per incrementare la propria allergenicità <sup>25</sup>.

Der p2 è un forte induttore di espressione di alcune citochine chiave della risposta allergica quali IL-1 $\beta$ , CXCL10, IL-8, e TNF- $\alpha$  da parte delle cellule B ed è anche in grado di innescare l'attivazione delle cellule B umane e l'induzione di TLR4. Inoltre Der p2 upregola specificamente l'espressione e l'attività della mitogen-activated protein kinase (MAPK) phosphatase-1 (MKP-1) nelle cellule B a cui segue la defosforilazione in p38/MAPK, e la proliferazione delle cellule B. Der p2 può inoltre indurre selettivamente l'attivazione di NF- $\kappa$ B anche nelle cellule B <sup>26</sup>.

---

### Conclusioni

La complessità allergenica dell'acaro della polvere sta gettando nuova luce sull'attivazione dei complessi recettoriali che coinvolgono sia l'immunità innata (Fig. 1) che quella adattativa e sono necessari ulteriori studi per migliorare la nostra conoscenza sui processi infiammatori che vengono attivati a livello epiteliale sia cutaneo che respiratorio. Nel contempo si possono studiare nuove strategie terapeutiche; dall'applicazione di inibitori specifici delle proteasi a farmaci capaci di inibire le citochine IL-25, IL-33, TSLP o i loro recettori.



**Fig. 1.** Dermatofagoides e attivazione dei recettori dell'immunità innata (da Wang, 2013<sup>19</sup>, mod.).

## Bibliografia

- 1 Bessot JC. Mite allergens: an overview. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43:141.
- 2 Arlian LG, Platts-Mills TAE. The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:S406-S413.
- 3 Gregory LG. Orchestrating house dust mite-associated allergy in the lung. *Trends Immunol* 2011;32:402-10.
- 4 Deb R. Major house dust mite allergens *Dermatophagoides pteronyssinus* 1 and *Dermatophagoides farinae* 1 degrade and inactivate lung surfactant proteins A and D. *J Bio Chem* 2007;282:36808-19.
- 5 Yi-Ling Ye. *Dermatophagoides pteronyssinus* 2 regulates nerve growth factor release to induce airway inflammation via a reactive oxygen species-dependent pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011;300:L216-L224.
- 6 Adams MN, Ramachandran R, Yau MK, et al. Structure, function and pathophysiology of protease activated receptors. *Pharmacol Ther* 2011;130:248-82.
- 7 Asokanathan N, Graham PT, Stewart DJ, et al. House dust mite allergens induce proinflammatory cytokines from respiratory epithelial cells: the cysteine protease allergen, *Der p1*, activates protease-activated receptor (PAR)-2 and inactivates PAR-1. *J Immunol* 2002;169:4572-8.
- 8 Cho HJ, Choi JY, Yang YM, et al. House dust mite extract activates apical Cl<sup>-</sup> channels through protease-activated receptor 2 in human airway epithelia. *J Cell Biochem* 2010;109:1254-63.
- 9 Reed CE. The role of protease activation of inflammation in allergic respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:997-1008.
- 10 Stewart GA, Boyd SM, Bird CH, et al. Immunobiology of the serine protease allergens from house dust mites. *Am J Ind Med* 1994;25:105-7.
- 11 Knight DA. Protease-activated receptors in human airways: upregulation of PAR-2 in respiratory epithelium from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:797.
- 12 Schmidlin F. Protease-activated receptor 2 mediates eosinophil infiltration and hyperreactivity in allergic inflammation of the airway. *J Immunol* 2002;169:5315-21.
- 13 Schulz O, Sewell HF, Shakib F, et al. A sensitive fluorescent assay for measuring the cysteine protease activity of *Der p1*, a major allergen from the dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Mol Pathol* 1998;51:222-4.
- 14 Buhling F, Waldburg N, Reisenauer A, et al. Lysosomal cysteine proteases in the lung: role in protein processing and immunoregulation. *Eur Respir J* 2004;23:620.

- <sup>15</sup> Wan H, Winton HL, Soeller C, et al. *Der p1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions.* J Clin Invest 1999;104:123-33.
- <sup>16</sup> Ribas A, Martínez-Girón R. *Protozoal forms in house-dust mites and respiratory allergy.* Allergy Asthma Proc 2006;27:347-9.
- <sup>17</sup> Martínez-Girón R. *Is the dust mite allergen Der p1 protozoal in origin?* Scand J Immunol. 2009;70:75-6.
- <sup>18</sup> Dai X, Sayama K, Tohyama M, et al. *Mite allergen is a danger signal for the skin via activation of inflammasome in keratinocytes.* J Allergy Clin Immunol 2011;127:806-14.
- <sup>19</sup> Wang J-Y. *The innate immune response in house dust mite-induced allergic inflammation.* Allergy Asthma Immunol Res 2013;5:68-74.
- <sup>20</sup> Hsu SC, Chen CH, Tsai SH, et al. *Functional interaction of common allergens and a C-type lectin receptor, DC-specific ICAM3-grabbing non-integrin (DC-sign), on human DCs.* J Biol Chem 2010;285:7903-10.
- <sup>21</sup> Barrett N. *Dectin-2 recognition of house dust mites triggers cysteinyl leukotriene generation by dendritic cells.* J Immunol 2009;182:1119-28.
- <sup>22</sup> Kankkunen P. *(1,3)-beta-glucans activate both dectin-1 and NLRP3 inflammasome in human macrophages.* J Immunol 2010;184:6335-42.
- <sup>23</sup> Thomas WR. *Innate affairs of allergens.* Clin Exp All 2012;43:152-63.
- <sup>24</sup> Chiou YL. *Der p2 activates airway smooth muscle cells in a TLR4/MyD88-dependent manner to induce an inflammatory response.* J Cell Physiol 2009;220:311-8.
- <sup>25</sup> Trompette A. *Allergenicity resulting from functional mimicry of a Toll-like receptor complex protein.* Nature 2009;457:585-8.
- <sup>26</sup> Tsai JJ, Liu SH, Yin SC, et al. *Mite allergen Der p2 triggers human B lymphocyte activation and Toll-like receptor-4 induction.* PLoS ONE 2011;6:e23249.