

Aerobiologia e Allergie Occupazionali

Mediatori lipidici: prospettive per la prevenzione e gestione della malattia asmatica

La **risoluzione** del **processo asmatico** dipende dall'**interazione** di **diversi meccanismi** che pongono **fine** all'**infiammazione** e **avviano** i **meccanismi di riparo tissutale**.

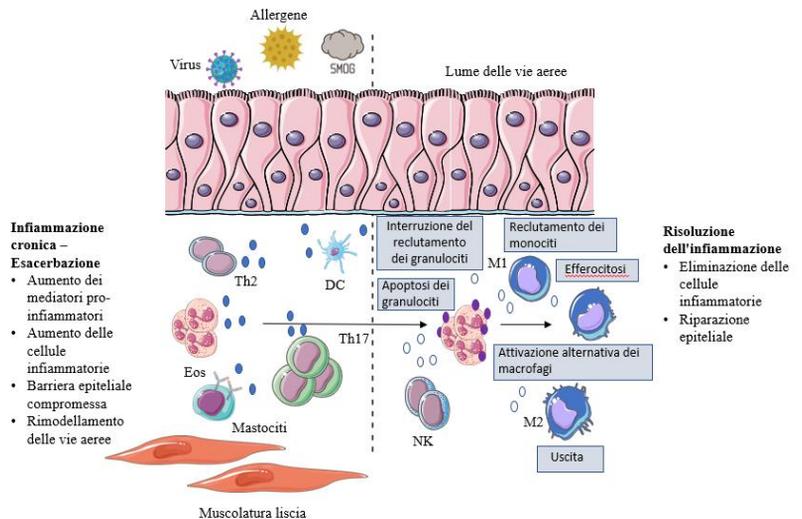


Immagine: Beatrice Mengoni

Nel corso dell'ultima decade sono stati identificati **diversi fattori** che **contribuiscono** alla **conclusione** dell'**episodio asmatico**, ma quando alcuni di questi fattori risultano diminuiti o alterati l'episodio peggiora con un netto incremento dell'infiammazione. Un **ruolo di grande rilievo** è svolto dalla citochina **IL-10**, rilasciata dalle **cellule dell'immunità innata**, dai **linfociti Treg**, dai **mastociti**, dai **neutrofili**, dalle **cellule B**, con lo scopo di **inibire** i **pathways infiammatori**.

Sono state **recentemente** descritte le **resolvine**, rilasciate dagli **epiteli**, dall'**endotelio** e dai **leucociti polimorfonucleati**, in grado di:

- 1) **sopprimere** la traslocazione del fattore di trascrizione **NfkB** nel nucleo impedendo in questo modo la successiva trascrizione di geni proinfiammatori;
- 2) **inibire** l'infiammazione indotta dai linfociti **Th17**;
- 3) **promuovere** la *clearance* degli **allergeni**.

È noto che **mediatori lipidici** sono presenti nei meccanismi che **danno inizio** (mediatori lipidici pro-infiammatori) e **contribuiscono** alla **risoluzione** (mediatori lipidici pro-risoluzione) dei **processi infiammatori acuti**.

Gli **acidi grassi** e i loro **metaboliti** svolgono un **ruolo chiave** nella **patogenesi** delle **afezioni** del **sistema respiratorio**; introdotti con la **dieta**, gli **acidi arachidonico (AK)**, **docosaesaenoico (DHA)** ed **eicosapentaenoico (EPA)** possono agire come **precursori** per la **produzione** di **mediatori lipidici pro-infiammatori** (eicosanoidi, ossilipine) e **mediatori** che **favoriscono** la **risoluzione** dell'**episodio indotto da reazioni allergiche**, tra cui **resolvine (Rv)**, **lipoxine (LX)**, **protectine (PD)** e **maresine**.



Immagini a), b): Adriano Papale



Immagini c), d): Banca dati immagini Inail

L'uso di **acidi grassi n-3** e/o l'uso di **analoghi sintetici stabili** può **aumentare** significativamente l'**efficacia** del **trattamento** delle **malattie infiammatorie croniche**, in particolare l'**asma**.

I **linfociti T regolatori Treg** sono una **sottopopolazione** di **linfociti T** deputati al mantenimento dell'**omeostasi** e alla **riduzione** dell'**infiammazione cronica** nell'**asma** e in **altre manifestazioni allergiche**, mediante il **rilascio** nelle **vie respiratorie** di **citochine** come **IL-10**, **IL-35**, **TGF- β** , **fibrinogen-like protein 2**, **CD39**, e **CD73**.

L'IL-10:

- ❖ **regola positivamente** l'**antagonista** del **recettore di IL-1**, riducendo l'**iperreattività** delle vie aeree e la **chemiotassi** degli eosinofili;
- ❖ **inibisce** l'**attivazione** del **fattore nucleare- κ B (NF- κ B)** nei **monociti**, la **generazione** di **citochine** e il **reclutamento** di **neutrofili** ed **eosinofili** indotto dagli **allergeni** nelle vie aeree.

Sebbene le **cellule Treg** siano una **fonte importante** di **IL-10**, anche **altre cellule**, tra cui **cellule dendritiche**, **macrofagi**, **mastociti**, **eosinofili**, **neutrofili** e **cellule B**, **possono produrre** questa **citochina anti-infiammatoria**.

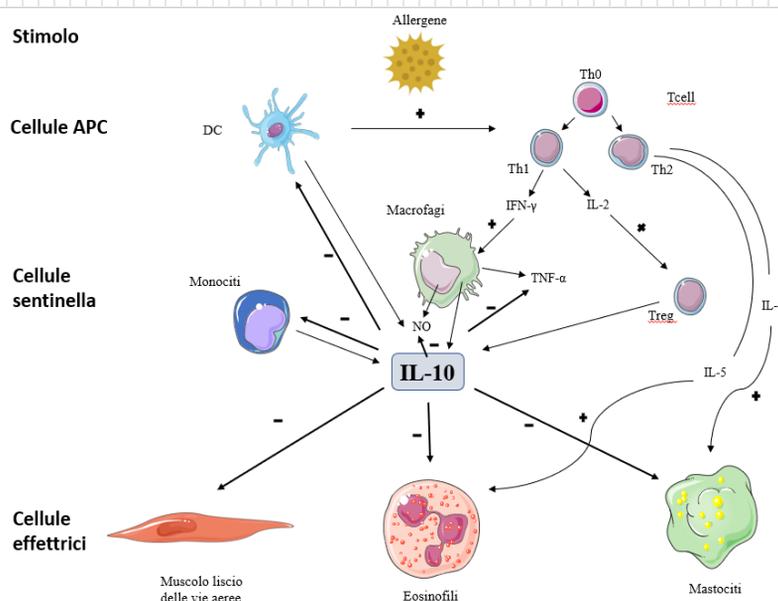


Immagine: Beatrice Mengoni

I **mediatori lipidici** derivati dall'**acido docosaesaenoico**, come **resolvine**, **protectine** e **maresine**, **promuovono** anche l'**omeostasi tissutale** e la **risoluzione dell'infiammazione polmonare**.

Ad esempio, in un modello murino di asma, la **resolvina E1 (RvE1)** **inibisce** la **produzione** di **IL-6** e **IL-23**, entrambe componenti integrali dell'**infiammazione** indotta dalle cellule **TH17** e della **risposta** agli **allergeni**.

La **resolvina D1 (RvD1)** è stata in grado di promuovere la risoluzione dell'eosinofilia polmonare in un modello murino di infiammazione delle vie aeree. Inoltre, RvD1 **attivata** dall'aspirina (**AT-RvD1**) **migliora** la **fagocitosi** dei **macrofagi** e la **clearance** degli **allergeni**.

La **maresina-1** **promuove** la **risoluzione** dell'**infiammazione** **aumentando** le cellule **Treg**, con conseguente **inibizione** a valle dell'**attivazione** di **ILC2 (Innate Lymphoid Cells 2)** e della **produzione** di **citochine**. Inoltre, la maresina-1 **sopprime** i **segnali proinfiammatori** dalle **cellule epiteliali bronchiali** umane, **migliora** la **rigenerazione** dei **tessuti** e **favorisce** un **ritorno all'omeostasi**.

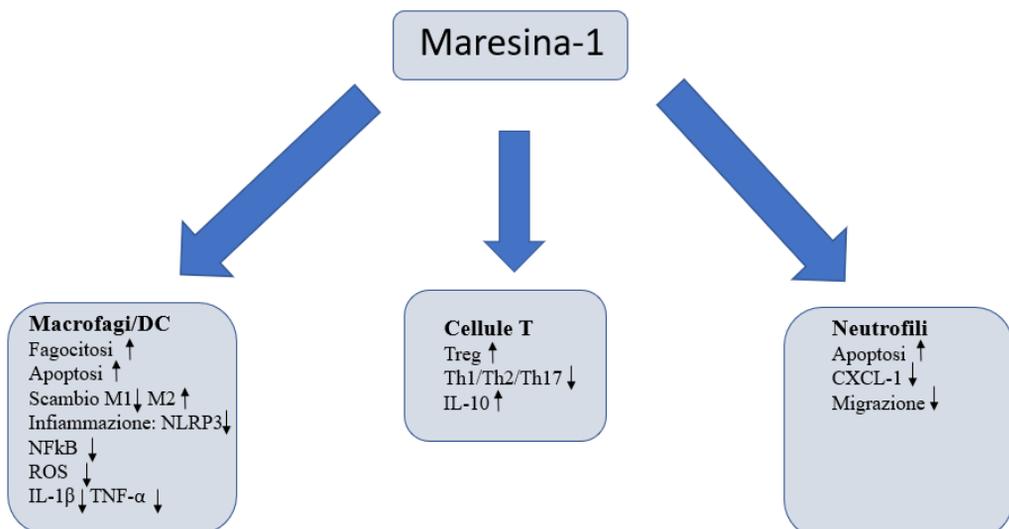


Immagine: Beatrice Mengoni

È stato dimostrato che **alterazioni** nella **sintesi** di **resolvine, maresine, protectine** peggiora l'**asma allergico** favorendone una rapida progressione.

La **maresina MaR1** favorisce la **risoluzione** dell'**infiammazione attivando** l'efferocitosi dei neutrofili apoptotici e la rigenerazione tissutale e **promuovendo** la generazione *de novo* dei **linfociti Treg** che **inibiscono** la **produzione** di **citochine** attraverso meccanismi mediati dal TGF-beta.

La somministrazione di 1 ng di maresina a topi di un modello sperimentale di allergie ha provocato una diminuzione degli eosinofili nel lavaggio broncoalveolare e dei livelli di IgE e delle citochine IL-5 e IL-13, e un aumento del TGF-beta.

Le **maresine inibiscono** inoltre la **produzione** del **leucotriene B4 (LTB4)**, uno dei principali mediatori derivati dall'acido arachidonico, in grado di **potenziare** lo **sviluppo** della **malattia allergica**.

Si può **supporre** pertanto che le **maresine possano** essere la **base** per un **nuovo promettente approccio terapeutico** nell'**asma**.

Inoltre le **lipossine**, eicosanoidi endogeni dotati di **potente attività anti-infiammatoria** in relazione alla loro capacità di inibire l'espressione dei recettori specifici per IL-13, IL-13R1 e IL-13R2, **bloccano** il **rilascio** di **istamina** dai **mastociti** e **riducono** la **degranulazione** dei **neutrofili**.

Bibliografia

- Barnig C, Frossard N, Levy BD. Towards targeting resolution pathways of airway inflammation in asthma. *Pharmacol Ther* 2018;186:98-113. doi: [10.1016/j.pharmthera.2018.01.004](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.01.004)
- Chiarella SE, Barnes PJ. Endogenous inhibitory mechanisms in asthma. *J Allergy Clin Immunol Glob* 2023; 2:100135. doi: [10.1016/j.jacig.2023.100135](https://doi.org/10.1016/j.jacig.2023.100135)
- Guo LP, Yan M, Niu RB, Liu L, Yang JR, Chen RL, Duan BS, Li CC, Li JX. Role of Th2, Th17 and Treg Cells and relevant cytokines in pathogenesis of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2024;20(1):40. doi: [10.1186/s13223-024-00905-8](https://doi.org/10.1186/s13223-024-00905-8)
- Habib N, Pasha MA, Tang DD. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. *Cells* 2022;11:2764. doi: [10.3390/cells11172764](https://doi.org/10.3390/cells11172764)
- Kytikova O, Novgorodtseva T, Denisenko Y, Antonyuk M, Gvozdenko T. Pro-resolving lipid mediators in the pathophysiology of asthma. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55:284. doi: [10.3390/medicina55060284](https://doi.org/10.3390/medicina55060284)
- Lotfi R, Rezaieanesh A, Mortazavi SH, Karaji AG, Salari F. Immunoresolvents in asthma and allergic diseases: review and update. *J Cell Physiol* 2019;234:8579-8596. doi: [10.1002/jcp.27836](https://doi.org/10.1002/jcp.27836)
- Miyata J, Arita M. Role of omega-3 fatty acids and their metabolites in asthma and allergic diseases. *Allergol Int* 2015;64:27-34. doi: [10.1016/j.alit.2014.08.003](https://doi.org/10.1016/j.alit.2014.08.003)
- Yu CX, Shi ZA, Ou GC, Chen XJ, Liu Q, Zeng D, Nie XJ, Chen JJ. Maresin-2 alleviates allergic airway inflammation in mice by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome, Th2 type immune response and oxidative stress. *Mol Immunol* 2022;146:78-86. doi: [10.1016/j.molimm.2022.03.118](https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.03.118)

Autori:

Beatrice Mengoni¹, Federica Armeli¹, Carlo Grandi², Adriano Papale², Renato Ariano³, Simonetta Masieri⁴, Maria Concetta D'Ovidio², Rita Businaro¹

¹Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico Chirurgiche - Sapienza Università di Roma

²Dipartimento di Medicina, Epidemiologia, Igiene del Lavoro e Ambientale (DiMEILA), Istituto Nazionale per l'Assicurazione gli Infortuni sul Lavoro (INAIL), Monte Porzio Catone (Roma)

³Associazione Allergologi Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri (AAIITO)

⁴Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo Facciali - Sapienza Università di Roma

Ideazione BioAeroSheets:

Maria Concetta D'Ovidio¹

Curatore BioAeroSheets:

Maria Concetta D'Ovidio¹

Contatti BioAeroSheets:

m.dovidio@inail.it