

**DIFETTO DI FILAGGRINA
E NUOVO APPROCCIO ALLA COMPrensIONE
DELLA DERMATITE ATOPICA**GENE-ENVIRONMENT INTERACTION IN THE ONSET OF
ECZEMA IN INFANCY: FILAGGRIN LOSS-OF-FUNCTION
MUTATIONS ENHANCED BY NEONATAL CAT EXPOSURE

BISGAARD H, SIMPSON A, PALMER CN, ET AL.

PLoS Med 2008;5:e131

Nel corso del 2006, un gruppo misto, danese, britannico e statunitense facente capo agli Autori del presente contributo, ha potuto correlare l'insorgenza della (cosiddetta) dermatite atopica alla perdita di funzione di alcune varianti SNP (*Single Nucleotid Polymorphism*) del gene codificante per la filaggrina (FLG), una sostanza implicata nella costruzione dello strato corneo e quindi nella protezione, almeno in parte "meccanica", del tegumento cutaneo. In base a quella scoperta, la dermatite atopica è sembrata assumere una nuova configurazione patogenetica, in cui, a un disordine primario della risposta immune come maggior candidato responsabile della malattia (peraltro, in accordo con la constatazione, una sempre più netta distinzione del substrato genetico tra asma ed eczema), si era venuta sostituendo l'idea di un difetto primario dei tegumenti.

Lo stesso gruppo di lavoro ha successivamente impostato due studi di coorte: il primo su una popolazione di 379 neonati, di un mese di vita, danesi, considerati ad alto rischio atopico (madre con asma comprovato); il secondo su una coorte non selezionata di 503 neonati di Manchester, per valutare sia l'associazione tra il difetto di FLG e l'eczema, sia il possibile ruolo di una interazione tra gene e ambiente (in altre parole, per valutare se e quanto l'esposizione precoce ad allergeni ambientali potesse aumentare il rischio di comparsa dell'eczema nei soggetti portatori di un difetto strutturale e funzionale di FLG). Entrambe le proposizioni hanno trovato conferma, con eguale significatività nelle due popolazioni studiate.

Entrambe le popolazioni sono state genotipizzate per le mutazioni *loss-of-function* del gene FLG (R501x e particolare 2282del4), oltre che (nel secondo gruppo) per R2448X e per S247/X.

L'effetto della mutazione sulla comparsa dell'eczema (28% dei soggetti), valutato nel primo gruppo di bambini ritenuti a rischio, è molto precoce (primo anno di vita) e molto significativo (RR 2,9 nel primo gruppo e 2,53 nel secondo): l'esposizione a una elevata concentrazione di antigene ambientale (pelo di gatto) comporta un effetto aggiuntivo, ma solo nei soggetti con la variante genetica di R501x (RR 3,77; $p < 0,0001$); gli altri allergeni ambientali (cane, acaro) hanno effetti meno certi. Una correlazione tra la presenza di eczema e una sensibilizzazione cutanea agli allergeni presi in considerazione non è stata messa in evidenza.

Nella seconda coorte di bambini "non a rischio" la presenza di eczema è stata ancora più alta (37%); questa differenza può essere attribuita alla diversa procedura di riscontro (diretta nel primo gruppo, da questionario la seconda). Un allele mutante era presente in 50 bambini (10%). Il rischio relativo di sviluppare eczema nel primo anno di vita,

per i portatori di una delle due principali mutazioni di FLG (R501x e 2282del4), è risultato pari a 1,95 (per gli altri due SNP studiati, peraltro meno "penetranti" sul fenotipo, non è stato possibile affermare o escludere un'associazione con l'eczema); il rischio, anche in questo caso, è risultato aumentato in presenza di un gatto nell'appartamento fin dai primi giorni di vita del bambino (RR 3,82), ma soltanto nei soggetti portatori delle mutazioni in questione. In altre parole, la presenza di una variante *loss-of-function* del gene FLG, ovvero la maggior permeabilità dello strato corneo, rappresenta la condizione che permette al fattore ambientale (pelo di gatto) di esercitare un effetto aggressivo aggiuntivo. A sua volta, questo effetto non sembra, agli Autori, di tipo immuno-allergico (non si accompagna infatti a una cuti-positività o a una risposta IgE specifica) ma piuttosto di tipo lesionale diretto, non diverso da quello che potrebbe essere dato da una colonizzazione batterica.

Commento

Il difetto di filaggrina, un difetto primario della barriera epidermica dei cheratinociti e dei corneociti, associato ad alcune varianti del gene FLG, corrisponde al primo "errore" autenticamente genetico che sia stato trovato associato alla dermatite atopica.

Il contributo riportato aggiunge a questo rilevante progresso conoscitivo una seconda acquisizione: la prova che una interazione tra il difetto genetico e l'esposizione a cause esogene (nel caso particolare l'epitelio di gatto, ma non altri aero- o trofo-allergeni) aumenta significativamente il rischio di comparsa dell'eczema.

Tutto questo porta, in primo luogo, a rivedere i rapporti tra le due grandi patologie classificate come atopiche quasi per definizione, l'eczema e l'asma.

Una sostanziale differenza genetica tra asma e dermatite atopica, due condizioni imparentate dal fatto che la dermatite atopica cutipositiva del primo anno di vita si associa significativamente ad asma nelle età successive, era in realtà evidente da sempre. Infatti, come per l'asma, il fattore di rischio principale è la presenza di asma (non di eczema) nei genitori, allo stesso modo, per l'eczema, il fattore di rischio principale è la presenza di eczema (non di asma) nei genitori.

In realtà, possiamo considerare come molto ragionevole, se non certo, che per entrambe le condizioni ci sia un tipo di componente genetica con effetti comuni (la risposta IgE, più chiara nell'asma che nell'eczema) e una componente invece con effetti fenotipici ben distinti, il cosiddetto "secondo fattore", da collocare, con facile induzione, nella muscolatura bronchiale per l'asma, nella struttura dell'epitelio cutaneo per l'eczema.

In effetti, i principali geni associati all'asma si trovano tra 5q21 e 5q23 (effetto fenotipico: IgE alte e bronco-iperreattività), e in 14q11, q23, q32 (IgE alte), mentre i principali geni associati all'eczema si trovano in 14q11 (effetto fenotipico: produzione di protein-chymasi plasmocitaria MMC), in 3q21 (IgE alte) e infine in 1q21, 17q25, 17p20 (geni associati anche alla psoriasi) (Mao XQ, et al. Lancet 1966;348:581; Cookson WO, et al. Nature Genet 2001;27:372).



Per chiarezza, va detto che il deficit di FLG non è certamente l'unico errore costituzionale a espressione cutanea che possa essere considerato rilevante nella patogenesi dell'eczema. Certamente, invece, questa malattia deve essere legata a una sommatoria di differenti varianti o errori genetici, diversamente espressi, che non si esauriscono nelle varianti di FLG.

Ecco una breve rassegna di quanto sino a ora è stato acquisito su questo aspetto del problema.

Nel topo transgenico una iper-espressione dello SCCE (*Stratum Corneum Chymotryptic Enzyme*), una proteasi espressa nei cheratinociti, si associa con alterazioni epidermiche simili a quelle della dermatite atopica dell'uomo. Nell'uomo, per converso, una significativa associazione è stata trovata tra la rara variante AACCAACC del gene SCCE e la dermatite atopica (Vasilopoulos Y, et al. *J Invest Dermatol* 2004;123:92). Una mast-cell chymasi (MCC) è, analogamente, stata trovata in eccesso nella cute dei bambini con dermatite atopica (Badertscher K, et al. *Arch Dermatol Res* 2005;296:503).

Ancora, due peptidi antibatterici "inducibili", prodotti dai cheratinociti, la catelicidina LL-37 e la beta-defensina2, tra loro sinergici, dotati di elevato potere battericida contro lo stafilococco aureo (sempre presente nelle aree eczemato-se), risultano carenti nelle aree cutanee flogistiche o lichenificate dell'eczema (Ong PY, et al. *N Engl J Med* 2002;347:1151).

Infine, sono state descritte abbastanza recentemente alterazioni in difetto nella produzione e nella qualità della componente lipidica del magma inter-cheratinocitico dell'epidermide, in particolare un deficit degli omega-idrossiceramidi legati alle proteine (Mecheleidt O, et al. *J Invest Dermatol* 2002;119:166) e una iper-espressione della sfingomielin-deacilasi, causa del deficit di ceramidi e della conseguente incompetenza dell'effetto barriera (Hars J, et al. *J Invest Dermatol* 2000;115:146). Nell'insieme si può dire con ragionevole convincimento che la cute dei soggetti con eczema è caratterizzata, verosimilmente su basi genetiche, da un difetto primitivo dell'effetto barriera.

Tutto questo può apparire banale, o forse troppo sofisticato: un discorso inutile, senza rilevanza pratica, e un po' snob. In realtà queste osservazioni registrano le pietre miliari di un processo conoscitivo divergente, che sottolinea la distanza (molecolare oltre che clinica) tra asma e dermatite (cosiddetta) atopica, tanto da suggerire inevitabilmente la fatidica domanda: "is atopic dermatitis an atopic disease?"

La risposta sembra dover essere: sì, almeno per una parte dei casi, cioè per quelli (definiti anche come "dermatite atopica estrinseca") in cui la dermatite si associa a una sensibilizzazione specifica per aero-allergeni e/o per trofo-allergeni e ad alti livelli di IgE. Questi casi, e solo questi, i più gravi, e quelli a comparsa più precoce, possono presentare l'evidenza di una "costituzione atopica" in aggiunta a una "costituzione epidermopatica": solo questi, dunque, potrebbero fare da ponte tra l'asma (di cui negli ultimi anni si è cercato di definire i differenti fenotipi) e la

dermatite atopica (in cui dovremmo finalmente definire, e tener ben separati, come si è detto, l'eczema estrinseco con IgE alte e l'eczema intrinseco con IgE normali).

La questione si innesta su un'altra, molto più pratica, e oggetto di discussioni a non finire da almeno dieci anni a questa parte, che riguarda alcune raccomandazioni iper-ufficiali sulla opportunità-obbligo-necessità di astenersi dalla somministrazione di latte vaccino formulato, almeno per i primi mesi, nei bambini a rischio (di asma o eczema) e di ritardare l'introduzione di alimenti "complementari", solidi, almeno dopo i 6 mesi di vita: indicazioni che derivano da discutibili osservazioni di un (debole) effetto protettivo del latte materno, e di un (debole) effetto svantaggioso del latte di formula, effetto che riguarda in realtà quasi solo l'eczema e poco o nulla l'asma (o al più il wheezing del primo anno di vita).

Queste raccomandazioni hanno perso per strada, negli anni, molta della loro forza, ma sono ancora sostenute, sempre più debolmente, dai "raccomandatori ufficiali". Lasciamo, per ora, da una parte, questo problema; e poniamoci l'ipotesi che nei bambini con questo o quel difetto strutturale o funzionale dei cheratinociti e dello strato corneo, la sensibilizzazione (anche ad alimenti) non avvenga per via oro-gastro-intestinale ma per via transcutanea: si tratta di una via, per sé, altamente allergizzante poiché le molecole eterologhe, subito al di sotto dei cheratinociti, incontrano le cellule di Langerhans, il cui effetto diretto sui T-linfociti è fortemente orientato in senso Th2, con produzione di IgE da parte dei B-linfociti.

Se le cose stanno così (come sembra quanto meno molto probabile), ecco che il (debole) effetto sensibilizzante (locale e generale) e flogogeno della dieta eterologa e la sua manifestazione clinica (l'eczema), così come il successivo passaggio (solo nei bambini predisposti) da un eczema con cutisensibilità e IgE alte a un asma "vero", trova una spiegazione (l'arrivo diretto, sulla cute, di molecole di trofo-antigene e la conseguente sensibilizzazione) che prescinde dall'effetto della dieta reale, cioè del latte del biberon oppure del seno materno, latte che effettivamente entrerà in bocca e passerà allo stomaco e all'intestino per essere assorbito. Solo che l'ingestione di un alimento eterologo, e il suo passaggio all'intestino, inducono di regola una tolleranza immunologica, mediata dal sistema linfatico intestinale delle placche di Peyer, il GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue), con attivazione prevalente Th1 e produzione di IgG da parte dei B-linfociti; mentre la sensibilizzazione epicutanea corto-circuita, perciò non attiva, questo fenomeno, destinato a essere protettivo nel lungo termine (Lack G. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1331).

Ecco il punto da cui partire per una revisione "rivoluzionaria" del (possibile) ruolo della dieta nel condizionare l'evoluzione della patologia atopica "matura", e della politica alimentare da seguire nel primo anno di vita: evitare o piuttosto fornire ai lattanti, a rischio e non a rischio, cibi eterologhi? (Prescott SL, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:375). Ma su questo sarà bene tornare, più largamente, in un'altra occasione.