

# Mechanical Skin Injury Promotes Food Anaphylaxis by Driving Intestinal Mast Cell Expansion

Juan-Manuel Leyva-Castillo,<sup>1,11</sup> Claire Galand,<sup>1,11,12</sup> Christy Kam,<sup>1</sup> Oliver Burton,<sup>1,13</sup> Michael Gurish,<sup>2,14</sup> Melissa A. Musser,<sup>3</sup> Jeffrey D. Goldsmith,<sup>4</sup> Elizabeth Hait,<sup>5</sup> Samuel Nurko,<sup>5</sup> Frank Brombacher,<sup>6</sup> Chen Dong,<sup>7</sup> Fred D. Finkelman,<sup>8</sup> Richard T. Lee,<sup>9</sup> Steven Ziegler,<sup>10</sup> Isaac Chiu,<sup>3</sup> K. Frank Austen,<sup>2</sup> and Raif S. Geha<sup>1,15,\*</sup>

<sup>1</sup>Division of Immunology, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

<sup>2</sup>Division of Rheumatology, Immunology and Allergy, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA <sup>3</sup>Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA

<sup>4</sup>Department of Pathology, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA

<sup>5</sup>Division of Gastroenterology, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA

<sup>6</sup>International Center for Genetic Engineering and Biotechnology & University of Cape Town & South Africa Medical Research Council, South Africa

<sup>7</sup>Institute for Immunology and School of Medicine, Tsinghua University, Beijing, China

<sup>8</sup>Department of Internal Medicine and Division of Immunobiology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA <sup>9</sup>Department of Stem Cell and Regenerative Biology, Harvard University, Cambridge, MA, USA

<sup>10</sup>Immunology Program, Benaroya Research Institute, Seattle, WA, USA

<sup>11</sup>These authors contributed equally

<sup>12</sup>Present address: Agenus, Inc., 3 Forbes Rd, Lexington, MA 02421, USA

<sup>13</sup>Present address: VIB-KU Leuven Center for Brain & Disease Research, Leuven, Belgium

<sup>14</sup>Deceased

<sup>15</sup>Lead Contact

## Scratching Beneath the Surface: Linking Skin Pathology with Food Allergy

Marie Cherrier<sup>1,2</sup> and Nadine Cerf-Bensussan<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>INSERM U1163 and Institut Imagine, Laboratory of Intestinal Immunity, 75015 Paris, France <sup>2</sup>Universit  de Paris, 75006 Paris, France

### Introduzione

Il legame tra dermatite atopica (DA) e allergia alimentare (AA)   tutt'oggi argomento di discussione. Diversi studi suggeriscono come la DA predisponga all'AA, patologia che interessa circa il 6% dei bambini e il 3% degli adulti negli Stati Uniti, numeri probabilmente destinati ad aumentare con il tempo.

Inoltre, nell'AA il ruolo della pelle   ambivalente, da una parte l'applicazione cutanea di allergeni pu  portare a una sensibilizzazione di tipo IgE-mediata, dall'altra parte la pelle pu  essere anche un mezzo attraverso il quale si pu  indurre la tolleranza.

Il sintomo pi  grave dell'AA, potenzialmente rischioso per la vita stessa del paziente,   l'anafilassi. La fisiopatologia dell'anafilassi coinvolge la degranolazione dei mastociti e il rilascio di mediatori e citochine dopo il riconoscimento dell'antigene da parte delle IgE legate al Fc RI sulla superficie del

mastocita. Sappiamo che la presenza di IgE specifiche contro antigeni alimentari e il loro tasso sierico non correlano necessariamente con la positività del test di provocazione orale né con la gravità della reazione nel caso di test di provocazione orale positivo. Altri fattori, diversi dalle IgE, sono infatti richiesti per scatenare un'anafilassi. Un fattore importante è il numero di mastociti presenti a livello intestinale, in grado di controllare sia la permeabilità intestinale sia, di conseguenza, l'assorbimento dell'antigene, che è fondamentale nell'anafilassi cibo correlata. L'espansione del pool di mastociti a livello intestinale è, infatti, associata ad un aumento della suscettibilità all'anafilassi.

L'esposizione cutanea ad allergeni alimentari nei bambini e nei modelli murini predispone all'AA IgE mediata e sottolinea il ruolo della cute. Nei pazienti affetti da DA, le IgE contro antigeni alimentari possono essere elevate e l'associazione tra sensibilizzazione IgE mediata e anafilassi è più stretta in questi soggetti rispetto al resto della popolazione. Inoltre, nei pazienti affetti da DA il numero di cellule IgE<sup>+</sup> presenti a livello intestinale può essere in numero maggiore e la permeabilità intestinale aumentata.

Gli Autori dello studio hanno messo in luce i meccanismi di comunicazione che avvengono tra cute e intestino attraverso i quali si produce un danno cutaneo meccanico in grado di portare all'espansione del pool intestinale di mastociti e promuovere, in questo modo, l'anafilassi.

### **Il danno meccanico cutaneo stimola l'espansione dei mastociti a livello intestinale**

Per riprodurre il danno cutaneo causato dal grattamento come si verifica nella DA, gli Autori hanno utilizzato il danno indotto dallo scollamento del nastro adesivo sulla pelle di un modello murino.

Il danno meccanico a livello cutaneo causa un'espansione selettiva dei mastociti a livello della mucosa e della sottomucosa del digiuno, indipendentemente dal microbiota intestinale, suggerendo che il segnale di pericolo, rilasciato in risposta al danno cutaneo, attiva la comunicazione cute-intestino che culmina nell'espansione del pool di mastociti. Questa espansione si accompagna anche a cambiamenti fenotipici dei mastociti quali la granularità, la maturazione e l'attivazione.

### **Il danno cutaneo aumenta la permeabilità intestinale e promuove l'anafilassi**

Il danno cutaneo meccanico aumenta anche la permeabilità intestinale, come si può osservare con la somministrazione orale di una perossidasi e la sua misurazione nel siero subito dopo il danno, che è dipendente dai mastociti dal momento che non è stato osservato un suo aumento nei modelli murini privi di queste cellule.

Inoltre, il danno cutaneo concomitante con immunizzazione intraperitoneale con ovalbumina potenzia l'anafilassi scatenata dal challenge orale con l'antigene, fenomeno non evidenziato in topi privi di mastociti e/o in topi ai quali non era stato provocato danno cutaneo. Questo fenomeno non è

dovuto a una risposta IgE-mediata all'ovalbumina, poichè il danno cutaneo potenzia l'anafilassi anche in topi che erano stati passivamente sensibilizzati con anticorpi IgE.

### **L'IL-33 originaria dai cheratinociti e l'IL-25 originaria dalle cellule intestinali ,sono essenziali per l'espansione del pool mastocitario indotta dal danno cutaneo**

Nella seconda parte dell'articolo gli Autori hanno delucidato il meccanismo che connette il danno meccanico cutaneo all'accumulo e all'attivazione dei mastociti a livello intestinale.

Nello specifico, tre allarmine l'IL-33, l'IL-25 e il TSLP sono indotte dai segnali di pericolo a livello tissutale e giocano un ruolo chiave nel reclutare una risposta di tipo Th2 associata alla produzione di IgE e all'attivazione mastocitaria.

Gli Autori hanno mostrato come il danno cutaneo causi un aumento dell'espressione locale e del rilascio delle citochine epiteliali ,quali l'IL-33 e il TSLP, ma non dell'IL-25, anche se solo l'IL-33 è stata ritrovata a livello sistemico. Esperimenti sui topi deficitari dei recettori di entrambe le interleuchine, hanno mostrato che sia l'IL-25 sia l'IL-33 sono fondamentali per l'espansione mastocitaria intestinale successiva al danno cutaneo. Studi eseguiti su topi deficitari selettivamente di una o dell'altra interleuchina hanno dimostrato che l'IL-33, originata dai cheratinociti, è importante per l'espansione mastocitaria intestinale indotta dal danno cutaneo. Al contrario, l'IL-25 non gioca un ruolo importante a questo livello e questo correla con la sua assenza a livello sistemico. L'espansione mastocitaria intestinale è però inibita nei topi privi di IL-25 a livello delle "tuft cells" intestinali e questo dimostra che queste cellule sono un importante fonte di IL-25. Il danno cutaneo quindi provoca un aumento delle "tuft cells" e up-regola l'espressione dell'mRNA dell'IL-25.

### **ILC2 sono essenziali per l'espansione intestinale delle cellule mastocitarie indotta dal danno meccanico cutaneo**

Le cellule linfoidi innate di gruppo 2 (ILC2) sono mediatori fondamentali nella comunicazione cute-intestino. Questo è stato evidenziato dall'osservazione che l'assenza di ILC2 in un modello murino inibisce la capacità del danno meccanico di provocare l'espansione del pool mastocitario intestinale. Il danno cutaneo causa l'espansione e l'attivazione delle ILC2 intestinali, fenomeno evidente dall'aumento dell'espressione delle citochine di tipo 2 come l'IL-4, l'IL-5 e l'IL-13.

### **L'IL-33 originata dai cheratinociti e l'IL-25 originata dalle cellule intestinali guidano l'espansione e l'attivazione delle cellule intestinali ILC2 successiva al danno meccanico cutaneo**

I recettori dell'IL-33 e dell'IL-25 causano l'espansione delle ILC2 in vivo e la proliferazione e la secrezione di citochine in vitro. L'espansione e l'attivazione delle ILC2 intestinali è inibita in modelli

murini privi dei due recettori. Questo dimostra che le due interleuchine giocano un ruolo non ridondante, suggerendo che probabilmente in vivo è necessaria una loro sinergia per arrivare all'espansione e attivazione delle ILC2 intestinale.

### **Un circuito a catena porta all'espansione e all'attivazione delle cellule intestinali ILC2s e delle "tuft cells" dopo il danno meccanico cutaneo**

Gli Autori dimostrano che dopo un danno meccanico cutaneo le ILC2s e le "tuft cells" partecipano a un circuito a catena che amplifica la loro espansione e attivazione. Dopo il danno cutaneo, i livelli aumentati di IL-22 attivano le ILC2s intestinali a produrre IL-13 e IL-4 che portano all'espansione delle "tuft cells" e up-regolano la loro produzione di IL-25 che amplifica la produzione di IL-13 e IL-4 da parte delle ILC2. Questa IL-4 conduce all'espansione e all'attivazione dei mastociti intestinali. Successivamente i mastociti portano all'aumentano della permeabilità intestinale agli antigeni alimentari e promuovono l'anafilassi.

### **I mastociti duodenali sono aumentati nei pazienti con DA**

Per supportare questa ipotesi gli Autori hanno comparato il numero di mastociti nelle biopsie intestinali di 8 bambini appaiati per età affetti o meno da DA e/o con allergia alimentare o esofagite eosinofila. Hanno osservato che il numero di mastociti duodenali erano significativamente aumentati nei 4 pazienti con DA in fase attiva e con lesioni da grattamento rispetto ai bambini senza DA, anche in assenza di alte concentrazioni di IgE.

### **Commento**

La stretta connessione tra cute e intestino dimostrata in questo studio, pur su modello murino e non umano, supporta le osservazioni cliniche che suggeriscono come il rischio di anafilassi alimentare sia minore dopo un efficace trattamento topico della DA. Lo studio ci permette quindi di sottolineare ulteriormente quanto l'attenta e quotidiana attenzione al ripristino e al mantenimento della barriera cutanea alterata, attraverso l'utilizzo di specifici emollienti e detergenti, sia di particolare importanza nei bambini che presentano DA in concomitanza di allergia alimentare.

Si deve anche considerare come l'idratazione migliori il circolo vizioso prurito grattamento e contribuisca al ripristino di un microbioma sano, anche questo di particolare importanza in considerazione che la tossina B dello Stafilococco aureo è un altro fattore coinvolto nella sensibilizzazione transcutanea.

Lo studio spiega anche con maggior chiarezza come i bambini affetti da dermatite atopica ed allergia alimentare possono andare incontro a reazioni più severe quando sono in fase acuta della malattia con

lesioni da grattamento evidenti. Interventi volti a inibire e /o a ridurre il grattamento e di conseguenza le lesioni cutanee, potrebbero essere molto utili in questi pazienti al fine di diminuire i rischi attraverso la riduzione del pool intestinale dei mastociti.

*Elena Carboni*

*Pediatria, Università degli Studi "Magna Grecia", Catanzaro*