

MADRE-FETO: UNITA' o DIADE?

La ricerca scientifica

IL CASO DELL'ALLERGIA

Michela Bettoni*, Antonella Simili°, Chiara Valsecchi*, Elsa Del Bo*, Anna Maria Castellazzi*

La gravidanza rappresenta un fenomeno fisiologico eccezionale in natura quale simbiosi tra individui tra loro parzialmente diversi o semi-allogeni: il feto, infatti, possiede per il 50% il corredo genetico di derivazione paterna. (1)

Numerosi studi e ricerche hanno tentato, nel tempo, di chiarire le modalità attraverso le quali si realizza questo "compromesso" immunologico. A tutt'oggi la tolleranza nei confronti del feto da parte del sistema immunitario materno resta un enigma e, per certi versi, un vero paradosso immunologico. (2)

Una delle innumerevoli implicazioni, di questa particolare interazione materno-fetale, è il ruolo svolto nello sviluppo delle patologie allergiche. Gran parte dei dati epidemiologici evidenziano, infatti, una correlazione tra allergia materna e sviluppo di patologie allergiche nella prole. Il meccanismo alla base di quest'associazione non è ben noto, nonostante sia certo che operi durante la gravidanza e nel periodo immediatamente successivo (post-partum). (3)

I figli di donne allergiche, secondo recenti studi, sono più a rischio degli altri di sviluppare eczema allergico e successivamente asma e allergie rispetto alle donne NON allergiche.

Per comprendere meglio questa stretta correlazione tra allergia materna e sviluppo di patologia allergica nella prole è necessario sottolineare i principali meccanismi alla base della risposta immunitaria materna che permettono la tolleranza nei confronti del concepito.



La risposta immunitaria materna è, infatti, il frutto dell'attivazione di meccanismi di protezione che vengono modulati in modo tale da impedire il rigetto del feto, consentendone lo sviluppo a stretto contatto con i tessuti materni.(4)

La gravidanza, nelle sue fasi iniziali, può essere considerata un processo bifasico. Nella prima fase prevale una reazione locale di tipo infiammatorio indispensabile perché avvenga correttamente l'adesione e l'invasione del trofoblasto nei tessuti materni. Nella seconda, si realizza una complessa modulazione in senso anti-infiammatorio, garantendo la prevenzione del sistema feto-placentare. Sebbene ogni schematizzazione dei fenomeni biologici delle prime fasi della gravidanza risulti riduttiva, possiamo comunque suddividere in meccanismi locali e sistemici tutto ciò che riguarda le strategie di tolleranza messe in atto dal sistema immunitario nei confronti del feto e viceversa (Tabella 1). (5)

Tabella 1- Meccanismi di modulazione del sistema immunitario in gravidanza, a livello materno e fetale (5)

Locali (cellulari e umorali)

Modificazioni dell'assetto immunologico dell'interfaccia materno-fetale:

- Espressione di HLA non classici (G e E) nel trofoblasto
- Rimodulazione delle popolazioni di cellule immunocompetenti a livello deciduale (Macrofagi, cellule Natural Killer, linfociti T)
- Modulazione del clima citochinico locale (switch Th1-Th2 o tipo1- tipo2)
- Induzione dei fenomeni apoptotici nelle cellule immunocompetenti materne
- Altri meccanismi (annexina, LIF: leucemia Inhibitory Factor,IDO: Indoleamina-De-Ossigenasi, complemento)

Sistemici (cellulari e umorali)

- Modificazione delle popolazioni cellulari immunocompetenti del sangue periferico materno
- Immissione di cellule e Ag fetali nel circolo materno (una sorta di microchimerismo)
- Ormoni

Importante è soprattutto il ruolo che rivestono i linfociti T. Questi elementi cellulari convivono a stretto contatto con il trofoblasto ma, non riconoscendo come estranee le cellule trofoblastiche MHC-(Ia)-negative, non le attaccano. Come è noto, esistono due sottogruppi principali di linfociti T Helper CD4+ e T Citotossici CD8+. I T helper, a loro volta, possono essere distinti in Th1 e Th2, caratterizzati da un diverso profilo secretorio di citochine e da diverse funzioni nell'ambito della risposta immunitaria.

Le cellule Th1 secernono IFN- γ , TNF- β , IL-2 e TNF- α (pattern di tipo 1). Le citochine di tipo Th1 attivano i macrofagi e sono implicate nelle reazioni cellulo-mediate (immunità cellulare), importanti nella resistenza alle infezioni da patogeni intra-cellulari e nelle reazioni di citotossicità e di ipersensibilità ritardata.

Le cellule Th2 secernono IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 (pattern di tipo 2) e sono maggiormente coinvolte nella produzione anticorpale (immunità umorale) e nella resistenza alle infezioni da patogeni extra-cellulari.

Le cellule Th1 e Th2 svolgono attività mutualmente inibitoria. In particolare IL-10 (molto rappresentata a livello del trofoblasto sia murino che umano), prodotta da cellule Th2, inibisce lo sviluppo in senso Th1 agendo sulle cellule presentanti l'antigene, mentre IFN- γ , prodotto dalle cellule Th1, previene l'attivazione in senso Th2.(6)

A seconda del prevalere dell'uno o dell'altro pattern secretorio (tipo 1 o tipo 2) e della sequenza temporale con cui si realizza questo tipo di polarizzazione, la risposta immunitaria che ne deriva risulta diversamente modulata.

Durante la gravidanza è potenziata la risposta umorale (Th2) mentre è attenuata quella cellulo-mediata (Th1). Varie evidenze scientifiche hanno dimostrato che le citochine di tipo Th1 hanno un effetto negativo sulla gravidanza. A livello deciduale esse promuovono l'aborto andando ad inibire l'invasione trofoblastica; in particolare il TNF- α stimola l'apoptosi delle cellule umane trofoblastiche e l'IFN- γ aumenta il killing TNF- α mediato del trofoblasto.

Entrambe, inoltre, stimolano l'attività macrofagica a livello deciduale inducendo la produzione di fattori potenzialmente embriotossici. Il TNF- α e IFN- γ sono in grado di influenzare negativamente la crescita fetale anche attraverso l'induzione di fenomeni pro-coagulativi; questi, mediante l'attivazione della protrombina e la conseguente conversione di protrombina in trombina, causano l'interruzione del supporto ematico placentare. Al contrario, le citochine di tipo Th2 stimolano la crescita e l'invasione del trofoblasto favorendo lo sviluppo della gravidanza. (7)

L'ipotesi attualmente più accreditata, pur con qualche eccezione, si basa sul fatto che, sia a livello deciduale che nel sangue periferico, durante la gravidanza, predominino le cellule Th2, come risultato di uno shift Th1-Th2 sotto l'influenza prevalente, ma non esclusiva, di fattori ormonali. Ai fini del buon esito della gravidanza, ciò che appare maggiormente rilevante sembra essere il rapporto tra i livelli relativi delle diverse citochine, dei loro recettori ed antagonisti, piuttosto che le loro concentrazioni assolute. La predominanza di un determinato "milieu" citochinico nel microambiente dell'interfaccia materno-fetale, al momento della presentazione dell'antigene al sistema immunitario materno, è probabilmente il fattore principale in grado di orientare la risposta immunitaria verso un tipo cellulare ed umorale prevalentemente Th1 o Th2. Appare, pertanto, evidente come i processi infettivi, anche subclinici, possano portare al fallimento della gravidanza, agendo su questo delicato equilibrio citochinico. Una volta indotto, lo shift Th2 si mantiene per tutta la gestazione fino alle fasi finali, allorché si verificano ulteriori modificazioni in vista del parto. Tra i fattori coinvolti nella regolazione e nel mantenimento della polarizzazione in senso Th2, un ruolo importante è rivestito da citochine, ormoni ed altre molecole. (5)

L'IL-10 è, probabilmente, una delle citochine di maggiore rilevanza, risultando molto espressa a livello del trofoblasto sia murino che umano. L'IL-10 è, inoltre, in grado di controbilanciare i potenziali effetti deleteri delle citochine 'pro-infiammatorie' di tipo 1. (8)

Affinché la gravidanza vada a buon fine è necessario un ambiente citochinico di tipo 2.

In gravidanze complicate da patologia allergica materna viene modificato il normale equilibrio immunologico sia a livello materno che fetale (rilevato grazie al prelievo del sangue cordonale).

La patologia allergica in gravidanza è caratterizzata da(9):

- Eosinofilia relativa;
- Modificazione dell'ambiente citochinico standard a livello dell'interfaccia materno-fetale (risposta prevalente Th2 agli allergeni);
- Iperplasia delle cellule caliciformi;
- Produzione citochinica deciduale invariata rispetto alle donne sane.

Nel sangue cordonale :

- Un incremento significativo dei livelli di eotassina (10);
- Una ridotta produzione di IFN- γ alla nascita correlata alla storia materna di patologie allergiche (11);
- Differenze di abbondanza relativa e/o di fenotipo dei progenitori eosinofili/basofili dei DC (10).

L'allergia materna va quindi ad influire sull'equilibrio Th1-Th2 favorendo la persistenza alla nascita del clima cito-chinico Th2 prevalente (IL4, IL5, IL13) e non consentendo il riequilibrio fisiologico a favore di una predominante risposta TH1 con produzione di IL12, IFN γ .

Studi recenti hanno, però, dimostrato che la somministrazione di probiotici, in particolar modo negli ultimi 2 mesi di gravidanza e nei primi 2 di allattamento al seno, può ridurre l'incidenza di **eczema nei neonati ad alto rischio**. I probiotici, infatti, riequilibrando la flora intestinale, potrebbero svolgere un ruolo

chiave nella modulazione della risposta immunitaria ed, i lattobacilli in particolare, interagendo con il GALT (tessuto linfoide intestinale) e aumentando lo shift Th2/Th1 potrebbero contribuire nella prevenzione dell'atopia alla base dello sviluppo della patologia allergica. (12).

Nell'adulto sano alcune risposte immunologiche, fondamentali per la difesa dell'organismo, possono essere modulate dall'assunzione per via orale di alcuni ceppi probiotici:

- La flora batterica intestinale gioca un ruolo centrale nel determinare le caratteristiche sia qualitative che quantitative dell'immunità mucosale;
- Ci sono evidenze sperimentali che la maturazione ritardata del meccanismo di difesa immune umorale potrebbe essere dovuta ad alterato sviluppo della composizione della microflora;
- Ceppi specifici di batteri promuovono le risposte di tipo Th1.

La somministrazione di probiotici (in particolare *Lactobacillus Rhamnosus* GG) alla madre 2-4 settimane prima del parto e per i primi 6 mesi di vita del neonato (considerando l'allattamento al seno) ha evidenziato una riduzione di circa il 50 % dell'incidenza di dermatiti atopiche a 2 anni, mentre non è stata sottolineata alcuna riduzione della sensibilizzazione allergica e dell'incidenza delle altre patologie allergiche e nessun effetto sulla colonizzazione intestinale. (13)

E' stato inoltre dimostrato come l'effetto protettivo della somministrazione di *Lactobacillus Rhamnosus* in soggetti ad alto rischio persista a 4 anni di età. (14)

Nel 2009 un ulteriore studio ha valutato l'impatto della somministrazione di un mix di *B. Bifidum*, *B. Lactis* e *Lactococcus Lactis* nelle ultime 6 settimane di gravidanza fino al 12° mese di vita. Nei primi 3 mesi di vita la comparsa di eczema è risultata più bassa nel gruppo probiotico (12%) contro il gruppo placebo (29%) $P= 0.035$; dopo i 3 mesi di vita vi è uguale incidenza di eczema nei 2 gruppi mentre non sono state riscontrate differenze significative rispetto alla comparsa di eczema atopico, di sintomi respiratori e nel valore di IgE totali.

Non tutte le terapie con Lattobacilli si sono dimostrate efficaci e prive di rischi, infatti in uno studio australiano del 2007 è emerso come la somministrazione di *L. Acidophilus* al neonato nei primi sei mesi di vita non ha ridotto il rischio di sviluppare dermatiti atopiche nei neonati ad alto rischio (25.8% nel gruppo trattato contro il 22.7% del gruppo placebo) e è associata ad una più elevata sensibilizzazione cutanea ($P= 0.3$) a 12 mesi. (15)

C.E. West, M.L. Hammarstrom e O. Hernell nel 2009 valutarono 179 bambini randomizzati in doppio cieco per ricevere, durante lo svezzamento, *Lactobacillus Paracasei* Ssp F19 (LF19). L'incidenza di eczema a 13 mesi è risultata significativamente inferiore nel gruppo probiotico (11%) contro il gruppo placebo (22%) $P<0.05$. Il rapporto IFN- γ e IL4 è risultato più alto nel gruppo probiotico contro il gruppo placebo. Non vi è differenza di concentrazione sierica di IgE tra i 2 gruppi. La supplementazione con LF19 durante lo svezzamento sembra essere efficace nel prevenire precoci manifestazioni allergiche. 4

Una review del 2008 ha concluso, in base alle evidenze riscontrate negli anni precedenti, che la somministrazione di probiotici, in particolar modo *Lactococcus Rhamnosus* GG, a bambini ad alto rischio di atopia o alle loro madri in gravidanza/allattamento sembrerebbe avere un ruolo protettivo nella prevenzione dell'insorgenza di dermatite atopica.

Il trattamento con probiotici per 1-2 mesi sembra in grado di ridurre la severità della dermatite atopica in circa la metà degli studi presi in considerazione, soprattutto nei bambini con elevati valori di IgE totali o IgE specifiche (specialmente in allergie ai cibi).

Dopo aver dimostrato la possibilità di questo processo di prevenzione è importante sottolineare che il LATTE MATERNO contiene una grande componente con attività anti-microbica:

- Complessi di carboidrati;
- Glicoproteine;
- Glicolipidi;
- Glicosaminoglicani;

- Mucine;
- Oligosaccaridi. (Newburg 1999)

Gli oligosaccaridi sono tra i costituenti maggiormente rappresentati nel latte materno. Tali oligosaccaridi possono inibire i patogeni che attaccano i tessuti mucosi dell'ospite, proteggendolo contro le infezioni. (16) Gli oligosaccaridi presenti nel latte sono più di 80 e rappresentano quantitativamente uno dei tre principali costituenti del latte; la loro attività antinfettiva è legata ad un meccanismo di competizione dovuto alla analogia strutturale con recettori di membrana specifici per batteri o tossine batteriche a livello delle mucose delle vie urinarie, dell'apparato respiratorio e gastrointestinale. Inoltre favoriscono lo sviluppo, a livello intestinale, del *Lactobacillus bifidus*.

Il latte materno aiuta a sviluppare e mantenere una microflora intestinale favorevole, capace cioè di proteggere dai microrganismi patogeni, responsabili di possibili infezioni o di allergie. (17)

Uno studio a Perth, in Australia, su 2195 bambini seguiti fino al sesto anno di vita, ha dimostrato che quanto più a lungo i bambini erano stati allattati al seno tanto più raramente si riscontravano asma e dermatite atopica. La stima finale dello studio sostiene che per ogni mese di allattamento esclusivo al seno il rischio di asma si riduce fino al 4% (senza che aumenti il rischio di obesità o sovrappeso in età precoce). (18) In conclusione quindi, le esperienze materne, in corso di infiammazione allergica, possono portare ad un significativo disequilibrio del bilanciamento tra le citochine pro e anti infiammatorie. E' evidenziato un considerevole aumento della concentrazione della popolazione citochinica Th2 rispetto a Th1, e questo potrebbe implicare, come già affermato, una persistenza, dopo la nascita, del fenotipo Th2, tipico delle patologie allergiche. Lo sviluppo della patologia allergica nella prole è, quindi, strettamente correlato all'allergia materna

Ma:

- Intervenendo sulla dieta materna (probiotici) in gravidanza e durante l'allattamento (in particolar modo nelle 2-4 settimane precedenti al parto e nei primi 6 mesi di vita del neonato)
- Incoraggiando l'allattamento al seno

E' possibile ridurre in maniera considerevole l'insorgenza di allergie nella prole.

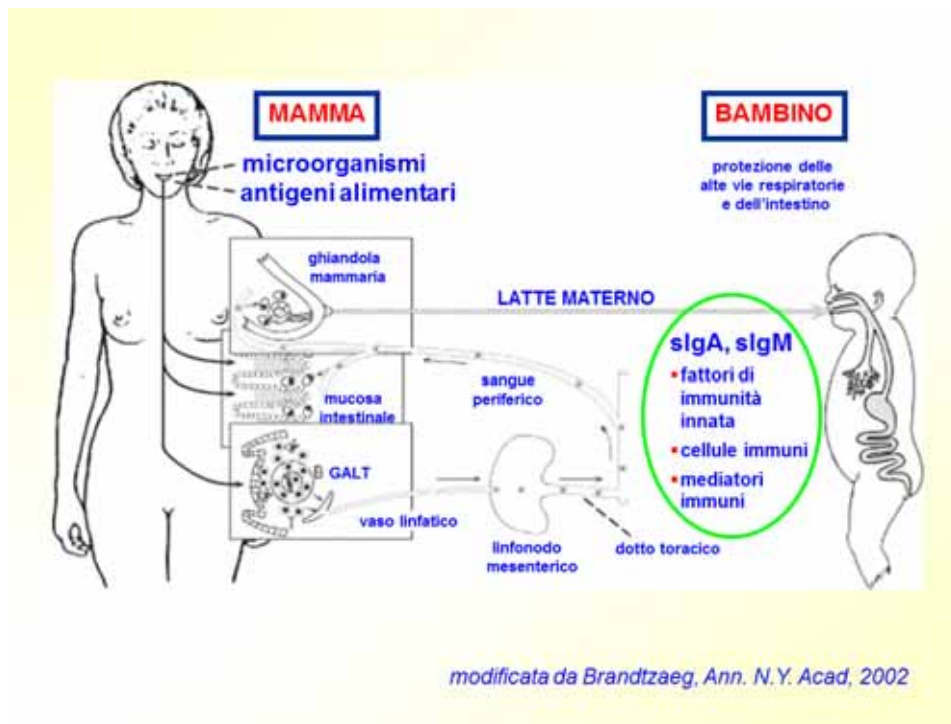


Figura 1 Castellazzi A.M.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Kammerer U, Von Wolff M, Markert UR. Immunology of human endometrium. *Immunobiology* 2004, 209: 569-74.
- 2 Thellin O, Coumans B, Zorzi W, et al. Tolerance to the foeto-placental 'graft': ten ways to support a child for nine months. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 721-7.
- 3 Conrad ML, Ferstl R, Teich R, et al.: Maternal TLR signaling is required for prenatal asthma protection by the non pathogenic microbe *Cinetobacter Iwoffii* F78. *J Exp Med* 2009, 206: 2869-2877.
- 4 Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the hygiene hypothesis. *Thorax* 2000, 55(suppl 1): S2-S10.
- 5 Hersoug LG. A reformulation of the hygiene hypothesis: maternal infectious disease confer protection against asthma in the infant. *Med Hypotheses* 2006, 67:717-721.
- 6 Schaub B, Liu J, Hoppler S, et al. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:774.e5-782.e5.
- 7 Pfefferle PI, Buchele G, Blumer N, et al. Cord blood cytokines are modulated by maternal farming activities and consumption of farm dairy products during pregnancy: the PASTURE study. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125:108.e1-115.e1
- 8 Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, Ragni N. *Ginecologia e ostetricia*. Società Editrice Universo 2009.
- 9 Brown M, Gustafson M, Saldana S, et al.: Correlation of human decidual and cord blood mononuclear cell cytokine production. *Hum Immunol* 2004, 65:1336-1343.
- 10 Thornton CA, Macfarlane TV, Holt PG. The hygiene hypothesis revisited: Role of maternal fetal interactions. *Curr Allergy Asthma Rep*(2010), 10:444-452.
- 11 Scott NM, Hodyl NA, Murphy VE, et al.: Placental cytokine expression covaries with maternal asthma severity and fetal sex. *J Immunol* 2009, 182: 1411-1420.
- 12 Zuccotti GV, Abstract Congresso Nazionale FIMP 2011, I probiotici e l'allergia.
- 13 Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E; "Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial, *Lancet* 2001; 357:1076-79.
- 14 Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E, "Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial"; *Lancet* 2003; 361: 1869-71.
- 15 Taylor AL ; Hons BSc, Duastan JA, SL Prescott, MBBS, PhD, FRACP; "Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial; *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 184-91.
- 16 Newburg DS " Neonatal protection by an innate immune system of human milk consisting of oligosaccharides and glycans" , *J ANIM SCI* 2009, vol. 87 no. 13 suppl 26-34.
- 17 Bessè MC, Regione Piemonte Progetto "Promozione e sostegno dell'allattamento al seno" 2007.
- 18 Oddy WH, Sherriff JL, de Klerk NH, Kendal GE, Sly PD, Beilin LJ, Blake KB, Landau LI, Stanley J; "The relation of breastfeeding and Body Mass Index to Asthma and Atopy Children: a prospective cohort study to age 6 years; *Am J public Health*, 2004, 94(9): 1531-1537.

**Università degli Studi di Pavia*

°Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Pavia