

IgE to cyclophilins in pollen-allergic children: Epidemiologic, clinical, and diagnostic relevance of a neglected panallergen

Matricardi PM, Potapova E, Panetta V, Lidholm J, Mattsson L, Scala E, Bernardini R, Caffarelli C, Casani A; Italian Pediatric Allergy Network. *J Allergy Clin Immunol.* 2024 Jun;153(6):1586-1596.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2024.01.030. Epub 2024 Mar 19. PMID: 38513837.

Recensione a cura di Giulia Di Napoli, Medico specializzando in Allergologia e Immunologia Clinica, Sapienza, Università di Roma

La ricerca condotta da Matricardi e colleghi affronta un tema centrale nella diagnostica allergologica molecolare: la comprensione dei meccanismi alla base delle polisensibilizzazioni ai pollini, in particolare quando i test standard (basati su estratti allergenici) restituiscono profili difficili da interpretare. L'elemento chiave dello studio è la caratterizzazione dell'importanza delle IgE contro le ciclofiline (Cyp), una famiglia di proteine ubiquitarie e altamente conservate, note come potenziali panallergeni ma finora poco considerate nell'ambito della pratica clinica.

L'allergia ai pollini, soprattutto in regioni a clima temperato come l'Italia, si presenta spesso con quadri di sensibilizzazione complessi: i pazienti risultano positivi a numerosi estratti pollinici, talvolta senza un apparente "filo conduttore" allergenico. Studi precedenti avevano già evidenziato il ruolo di alcune famiglie di panallergeni ben note (profiline, polcalcine, PR-10, LTP), ma rimaneva un'importante quota di pazienti la cui sensibilizzazione non poteva essere spiegata da questi componenti. L'ipotesi del gruppo di Matricardi era che le ciclofiline potessero essere quella "X" mancante, quel panallergene ancora non testato di routine, in grado di spiegare i falsi positivi ai test per alcuni pollini, in particolare per la betulla. Lo studio si è basato su un'ampia coorte di bambini con rinite allergica stagionale (SAR), nota come PAN-PED, composta da 1263 pazienti arruolati in diverse città italiane. Questo contesto geografico garantisce una notevole eterogeneità di esposizioni polliniche e permette di valutare la rilevanza clinica dei panallergeni in una situazione complessa e realistica. Gli autori hanno selezionato casualmente il 25% della coorte (253 pazienti) per misurare la prevalenza delle IgE contro la rBet v 7, una ciclofilina isolata dal polline di betulla. In questo gruppo di pazienti, il 17% dei bambini testati era sensibilizzato a rBet v 7, una percentuale comparabile a quella delle profiline (22%) e nettamente superiore a quella delle polcalcine (3%). Questa prevalenza sottolinea come le ciclofiline rappresentino un panallergene di frequente riscontro. Alcuni pazienti presentavano livelli di IgE molto elevati verso rBet v 7 (fino a 208 kUA/L). Inoltre, sono stati selezionati ulteriori 100 pazienti, di cui 74 in quanto sensibilizzati all'estratto di betulla, ma senza IgE rilevabili contro i suoi allergeni molecolari principali (PR10: Bet v 1) o profilina (Bet v 2) e polcalcina (Bet v 4), in comparazione con 26 pazienti con elevati livelli IgE specifiche per Bet v 1. In questo secondo gruppo, il risultato più significativo riguarda proprio i pazienti con sensibilizzazione "inspiegata" all'estratto di betulla (negativi cioè a PR-10, profiline e polcalcine): il 63% di questi era positivo per rBet v 7. Inoltre, la correlazione tra i livelli di IgE per l'estratto di betulla e quelli per rBet v 7 era significativa ($r^2=0,89$), suggerendo che in molti casi l'apparente sensibilizzazione alla betulla sia in realtà mediata da anticorpi diretti contro ciclofiline cross-reattive, piuttosto che contro gli allergeni maggiori o i panallergeni già noti. Oltre a queste analisi, sono stati eseguiti test di correlazione e inibizione utilizzando estratti pollinici di diverse specie vegetali (ambrosia, artemisia, parietaria, piantaggine, platano). Questi estratti provenivano da pazienti senza IgE per i loro allergeni molecolari principali né per altri panallergeni conosciuti. I test di inibizione, effettuati utilizzando la proteina ricombinante Bet v 7 come inibitore, hanno permesso di misurare la cross-reattività delle ciclofiline tra specie vegetali differenti. I test di inibizione hanno dimostrato che aggiungendo rBet v 7 al siero dei pazienti si riduceva dal 43% al 74% la reattività IgE verso tali pollini, confermando l'elevata cross-reattività. Dal punto di vista clinico, mentre l'analisi univariata suggeriva in un primo momento la presenza di un'associazione tra sensibilizzazione alle ciclofiline ed asma o sindrome

orale allergica (OAS), l'analisi multivariata, corretta per presenza di sensibilizzazione ad altri panallergeni (PR-10, profilina e LTP) ha poi escluso la presenza di tale associazione. Questo dato indica che le IgE contro le Cyp, considerate isolatamente, non rappresentano un predittore indipendente di queste comorbidità, suggerendo che la loro rilevanza clinica sia ancora da valutare appieno.

In un panorama allergologico sempre più complesso, lo studio di Matricardi et al. apporta un contributo significativo, offrendo spunti innovativi sia sul piano diagnostico che terapeutico.

Ma perché questo lavoro è così importante e come può aiutarci concretamente nella pratica clinica?

Precisione diagnostica e riduzione dei falsi positivi: Nei Paesi a clima temperato, l'esposizione a una grande varietà di pollini rende frequenti le sensibilizzazioni crociate. Individuare le IgE verso le ciclofiline (Cyp) consente di differenziare meglio le sensibilizzazioni primarie da quelle indotte da panallergeni riducendo i falsi positivi e garantendo diagnosi più affidabili.

Ottimizzazione terapeutica e migliore gestione del paziente: Sapere se la positività a un estratto pollinico dipende dalle Cyp anziché da un allergene primario evita di impostare immunoterapie non necessarie o poco efficaci. Così, l'AIT può essere adattata agli allergeni effettivamente implicati, garantendo trattamenti più personalizzati, migliore aderenza e minori spese superflue.

Al tempo stesso, una diagnosi più accurata facilita la comunicazione con il paziente, rendendo comprensibili risultati diagnostici altrimenti disorientanti. Ciò riduce l'ansia, incrementa la fiducia e rende i percorsi diagnostici, preventivi e terapeutici più coerenti e condivisi.

Spinta verso la medicina di precisione: L'identificazione delle Cyp non è un punto di arrivo, bensì l'inizio di un percorso volto a individuare ulteriori panallergeni trascurati. Così si favorisce lo sviluppo di test diagnostici ancora più mirati e strategie terapeutiche sempre più personalizzate.

Considerazioni sulle limitazioni e prospettive future:

È importante tenere a mente che i dati provengono da una coorte pediatrica italiana, circostanza che potrebbe non riflettere interamente la situazione in contesti geograficamente o climaticamente differenti. Inoltre, mancano test funzionali (come il test di attivazione dei basofili o test di provocazione) per stabilire con certezza la capacità delle IgE anti-Cyp di scatenare sintomi clinici. L'associazione tra Cyp, asma e OAS, significativa solo in un'analisi univariata, suggerisce un ruolo non esclusivo di questi panallergeni. Pur emergendo possibili implicazioni anche in ambito alimentare, sono necessarie ulteriori evidenze per trarre conclusioni definitive. Studi futuri, inclusi follow-up in real life, aiuteranno a chiarire se l'inclusione routinaria delle Cyp nei pannelli diagnostici potrà rendere l'immunoterapia allergene-specifica ancor più efficiente e mirata.

In definitiva, questa ricerca non solo "completa il puzzle" integrando le ciclofiline nel quadro dei panallergeni, ma aiuta a costruire percorsi diagnostici e terapeutici più coerenti, efficaci e aderenti alla realtà clinica.

Benché restino da definire pienamente le implicazioni cliniche dirette nel singolo paziente (aspetto che richiederà nuovi studi di conferma e follow-up), l'impatto sulla diagnostica molecolare è già chiaro. La loro inclusione nei test di routine consentirà di superare la superficialità di alcuni risultati, incrementando la precisione diagnostica e ottimizzando la strategia terapeutica, con evidenti vantaggi sia per il clinico che per il paziente. In definitiva, questa ricerca dimostra come l'ampliamento del repertorio molecolare non sia un semplice esercizio accademico, ma uno strumento concreto per migliorare la gestione dell'allergia nella pratica clinica quotidiana.