



## Mould –sensitized adults have lower Th2 cytokines and a higher prevalence of asthma than those sensitized to other aeroallergens

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2016	Allergy	6,335	Diagnóstico	Matheson MC, Reece JC, Kandane-Rathnayake RK, Tang ML, Simpson JA, Feather IH, et al	71:1701-1711

### Texto en inglés

**BACKGROUND:** Evidence suggests that specific allergen sensitizations are associated with different allergic diseases, which may reflect different underlying immune profiles. We aimed to examine the cytokine profiles of individuals sensitized to eight common aeroallergens.

**METHODS:** We used data from the Tasmanian Longitudinal Health Study a population-based cohort study of 45-year-olds. Serum cytokines (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ ) were measured in 1157 subjects using the LINCOplex assays. Participants underwent skin prick testing for house dust mite, cat, grasses and moulds. Multivariable linear regression was used to compare serum cytokine levels between sensitized and nonatopic subjects.

**RESULTS:** The prevalence of allergic sensitization to any aeroallergen was 51% (95% CI 47-54). Being sensitized to any aeroallergen was strongly associated with current asthma (OR = 3.7, 95% CI 2.6-5.3), and being sensitized to any moulds was associated with a very high risk of current asthma (OR = 6.40, 95% CI 4.06-10.1). The geometric mean (GM) levels of Th2 cytokines (IL-4, IL-5 and IL-6) for adults sensitized to Cladosporium were significantly lower than the levels for nonatopic individuals (IL-4 ratio of GMs = 0.25, 95% CI 0.10-0.62, P = 0.003; IL-5 GM = 0.55, 95% CI 0.30-0.99, P = 0.05; and IL-6 GM = 0.50, 95% CI 0.24-1.07, P = 0.07). Individuals sensitized to other aeroallergens all showed elevated Th2 cytokine levels.

**CONCLUSION:** Our study is the first large population-based study to demonstrate reduced Th2 cytokines levels in people sensitized to mould. Underlying biological mechanisms driving allergic inflammatory responses in adults sensitized to moulds may differ from those sensitized to other aeroallergens. These findings suggest that it may be necessary to tailor treatments in individuals sensitized to moulds compared with other aeroallergens in order to optimize outcomes.

Los adultos sensibilizados a los hongos tienen niveles más bajos de citoquinas Th-2 y una prevalencia más alta de asma que aquellos sensibilizados a otros aeroalérgenos

**INTRODUCCIÓN:** la evidencia sugiere que las sensibilizaciones a alérgenos específicos están

asociadas con diferentes enfermedades alérgicas que pueden reflejar diferentes perfiles subyacentes de inmunidad. Nuestro objetivo fue examinar los perfiles de citoquinas de individuos sensibilizados a ocho aeroalérgenos comunes.

**MÉTODOS:** utilizamos los datos del Tasmanian Longitudinal Health Study, un estudio de cohorte basado en una población de 45 años de edad. Se midieron las citoquinas séricas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ ) en 1.157 sujetos usando los ensayos de LINCOpex. Se realizaron pruebas intra-epidérmicas a los ácaros del polvo doméstico, epitelio de gato, polen de gramíneas y hongos. Se utilizó una regresión lineal multivariante para comparar los niveles séricos de citoquinas entre sujetos sensibilizados y no atópicos.

**RESULTADOS:** la prevalencia de sensibilización alérgica a cualquier aeroalérgeno fue del 51 % (CI del 95 %: 47-54). El hecho de estar sensibilizado a cualquier aeroalérgeno estaba fuertemente asociado con tener asma en el momento actual (OR = 3,7; IC del 95 %: 2,6-5,3), y estar sensibilizado a cualquier hongo estaba asociado con un riesgo muy alto de padecer asma actualmente (OR = 6,40, CI del 95 % 10,1). Los niveles de media geométrica (GM) de las citoquinas Th-2 (IL-4, IL-5 e IL-6) para adultos sensibilizados a *Cladosporium* fueron significativamente más bajos que los niveles para los individuos no atópicos (IL-4 GM = 0,25 CI 95 % 0,10-0,62, p = 0,003, IL-5 GM = 0,55, CI 95 % 0,30-0,99, p = 0,05, e IL-6 GM = 0,50, CI del 95 % 0,24-1,07, p = 0,07). Las personas sensibilizadas a otros aeroalérgenos mostraron niveles elevados de citoquinas Th2.

**CONCLUSIÓN:** nuestro estudio es el primero en una gran población que demuestra niveles reducidos de citoquinas Th-2 en personas sensibilizadas a hongos. Los mecanismos biológicos subyacentes que provocan respuestas inflamatorias alérgicas en adultos sensibilizados a los hongos podrían diferir de lo que acontece en pacientes sensibilizados a otros aeroalérgenos. Estos resultados sugieren que puede ser necesario adaptar los tratamientos en individuos sensibilizados a los hongos en comparación con otros aeroalérgenos, con el fin de optimizar los resultados.

## Comentario del autor (Dr. Javier Domínguez Ortega)

En *GEMA*<sup>4,1</sup>, en su capítulo de introducción, se señala específicamente el papel que los alérgenos desempeñan como desencadenantes de asma, así como algunas moléculas relevantes en el proceso inflamatorio de la enfermedad. Sin embargo, se desconocen muchos aspectos que puedan resultar propios de ser alérgico a un alérgeno en particular. Se asume que todos los alérgenos actúan de una forma similar y desencadenan una respuesta alérgica parecida, pero, realmente, no ha sido demostrado. De hecho, la sensibilización a los ácaros del polvo se ha relacionado con una mayor prevalencia de asma frente a otros alérgenos como los pólenes. En los últimos años, se ha demostrado que estar sensibilizado a los hongos se asocia significativamente con padecer asma grave, asma peor controlada y con mayores complicaciones como la aparición de bronquiectasias. Incluso, muy recientemente, se ha identificado que pacientes jóvenes, infratratados y con alergia al hongo *Alternaria*, forman un grupo de riesgo bien definido para poder sufrir exacerbaciones graves de riesgo vital.

Este artículo recoge datos de una cohorte de 8.583 niños australianos, reclutados a los 7 años de edad en 1968 y analizan los datos analíticos de 1.389 (58 %) de los 2.373 que fueron invitados a participar a finales de la década pasada basándose en sus seguimientos previos. Se les realizaron pruebas cutáneas con varios alérgenos y determinación de un panel completo de citoquinas.

Se encontró una tasa de atopia del 55 %, siendo lo más frecuente la sensibilización a los

ácaros, seguido de la alergia a pólenes. Un 7 % estaba sensibilizado a *Alternaria* y de hecho, estar sensibilizado a hongos constituía una fuerte asociación con padecer asma en el momento actual (OR: 6,40 para cualquier hongo en general y hasta del 11,4 para *Penicillium*), claramente superior con respecto a estar sensibilizado a otros alérgenos en este estudio. Además, curiosamente, a diferencia de lo que ocurre con otros alérgenos, los sensibilizados a hongos presentaban niveles más bajos de citoquinas como la IL-4, IL-5 e IL-6, claramente asociadas con un perfil de inflamación Th2. Los autores postulan que pueda estar en relación con una exposición anormalmente alta en la zona geográfica del estudio, lo que modularía la respuesta inmunológica inhibiendo la producción de citoquinas por encima de un nivel determinado de exposición. También, esa respuesta podría modularse por la activación directa de la respuesta de la inmunidad innata o, incluso, que la propia evolución del asma, peor controlada en el caso de los alérgicos a hongos, condicionara la presencia de un mayor componente de inflamación neutrofílica.

Es posible que este estudio contenga algunos sesgos de selección, puesto que la alta tasa de atopia pueda estar condicionada por ser éstos, los que probablemente hayan respondido más intensamente a la convocatoria de los autores. También, algunos aspectos como la medicación empleada o la falta de datos objetivos sobre el control y las exacerbaciones en estos sujetos, puedan influir en los resultados. No obstante, resulta muy interesante profundizar en este posible rol patogénico diferencial de los hongos, lo que obliga a considerar la realización de un estudio alergológico más completo y específico, al menos en pacientes con asma grave o con asma difícil de tratar.