

3. Febbraio

Perché grattarsi riduce il carico batterico

L'intensità del prurito è inversamente proporzionale alla sua raggiungibilità.

Arthur Bloch

Legge di Zadra sulla biomeccanica, La legge di Murphy

SCRATCH

Grattarsi è una risposta comportamentale spesso irresistibile, stereotipata ed evolutivamente conservata alla sensazione di prurito cutaneo. In molte comuni malattie della pelle, come la dermatite (eczema), il prurito protratto, o prurito, è il sintomo dominante e rappresenta una fonte sostanziale di morbilità.

Grattarsi in risposta al prurito è clinicamente ben riconosciuto come un'esacerbazione della dermatite ed è patogeno in alcune malattie. Tuttavia, grattarsi per un prurito è spesso una sensazione piacevole e non innesca un comportamento di evitamento, il che suggerisce che potrebbe fornire qualche beneficio all'ospite.



Nella pelle, i mastociti dermici attivati mediano i tratti distintivi della risposta allergica cutanea, tra cui orticaria e prurito, che si traduce in un comportamento di grattamento. Reclutano anche cellule infiammatorie e promuovono la difesa dell'ospite contro *lo Staphylococcus aureus*.

I mastociti possono essere attivati attraverso una varietà di meccanismi, tra cui allergeni, che legano trasversalmente complessi preformati di anticorpi immunoglobulina E (IgE) legati al recettore FcεRI o tramite ligandi per il recettore MrgprB2, tra cui la sostanza P (SP), un neuropeptide rilasciato dai neuroni che percepiscono il dolore.

La conseguenza funzionale dell'attivazione dei mastociti attraverso diversi recettori, il modo in cui il grattamento promuove l'infiammazione cutanea e se il grattamento fornisce benefici all'ospite rimangono tutti poco esplorati.

Nella pelle, i mastociti dermici attivati mediano i tratti distintivi della risposta allergica cutanea, tra cui orticaria e prurito, che si traduce in un comportamento di grattamento. Reclutano anche cellule infiammatorie e promuovono la difesa dell'ospite contro *lo Staphylococcus aureus*. I mastociti possono essere attivati attraverso una varietà di meccanismi, tra cui allergeni, che legano trasversalmente complessi preformati di anticorpi immunoglobulina E (IgE) legati al recettore FcεRI o tramite ligandi per il recettore MrgprB2, tra cui la sostanza P (SP), un neuropeptide rilasciato dai neuroni che percepiscono il dolore.

La conseguenza funzionale dell'attivazione dei mastociti attraverso diversi recettori, il modo in cui il grattamento promuove l'infiammazione cutanea e se il grattamento fornisce benefici all'ospite rimangono tutti poco esplorati.



Department of Dermatology

Per esplorare la relazione tra prurito, grattamento e infiammazione il team del **Department of Dermatology dell'università di Pittsburgh** hanno prodotto topi che consentono l'ablazione selettiva e inducibile del sottoinsieme non peptidergico 2 (NP2) di neuroni che percepiscono il prurito, caratterizzato dall'espressione di MrgprA3 (chiamato Mrgpra3 DTR).

Nel report:

Liu AW et al

Scratching promotes allergic inflammation and host defense via neurogenic mast cell activation.

Science. 2025 Jan 31;387(6733):eadn9390.

i neuroni che esprimono MrgprA3 erano necessari per il grattamento e l'infiammazione nei modelli di ipersensibilità da contatto di tipo 2 e attivazione dei mastociti mediata da FcεRI.

In entrambi i casi, il grattamento ha aumentato la degranolazione dei mastociti, l'espressione del fattore di necrosi tumorale (TNF) e il reclutamento dei neutrofili. Il grattamento non era necessario per l'aumento dell'espressione delle allarmine linfopoietina stromale timica (TSLP) e interleuchina-33 (IL-33), che sono note per attivare i mastociti.

Piuttosto, abbiamo scoperto che grattarsi era sufficiente a innescare il rilascio di SP dai neuroni che esprimevano Trpv1 che sinergizzavano con il cross-linking di FcεRI, con conseguente rilascio massimo di TNF dai mastociti. Ciò è stato confermato utilizzando topi con un'ablazione genetica di MrgprB2 o del gene che codifica SP (*Tac1*) e mediante inibizione chemiogenetica dei neuroni che esprimevano Trpv1.

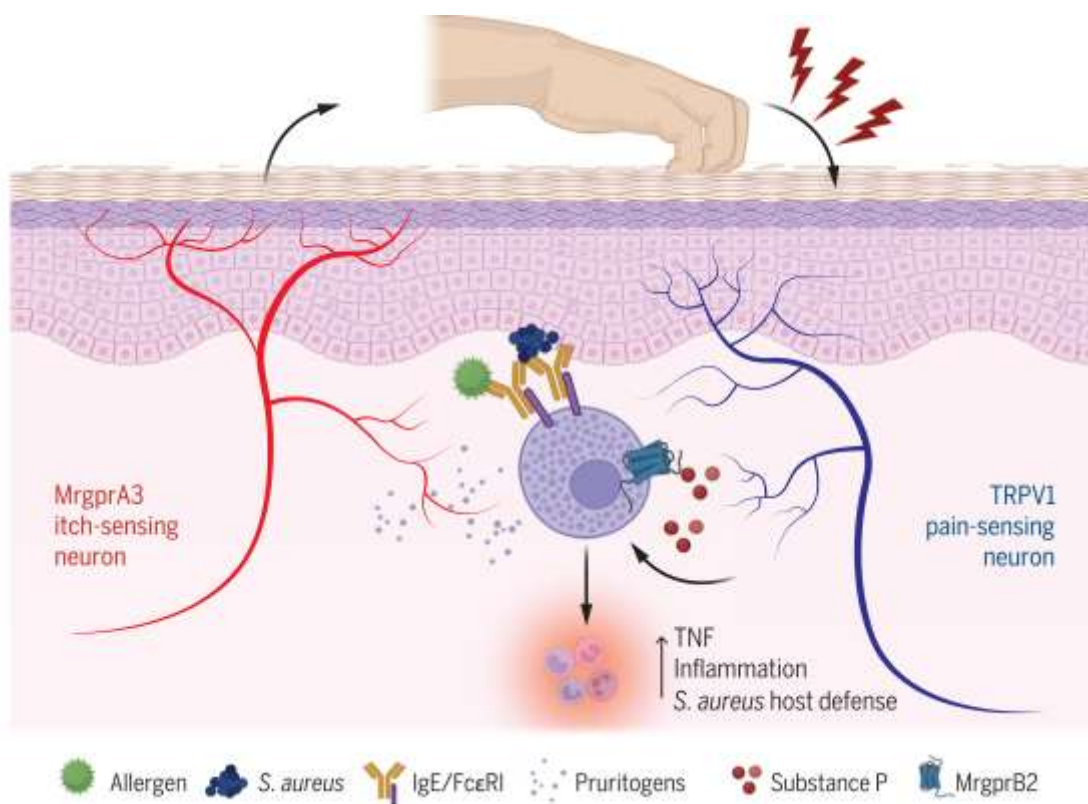
L'infiammazione nei topi impediti dal grattarsi poteva essere salvata dall'attivazione esogena dei neuroni che esprimevano Trpv1. Infine, abbiamo scoperto che grattarsi riduceva la diversità microbica cutanea e, in un modello di infezione epicutanea da *S. aureus*, sia l'infiammazione che la difesa dell'ospite richiedevano grattarsi.

Il ciclo prurito-grattamento è un processo patogeno nelle eruzioni cutanee allergiche, come la dermatite, o nelle reazioni degli artropodi. In questo ciclo, prurito e grattamento aumentano l'infiammazione e l'esacerbazione della malattia.

I risultati suggeriscono che il grattamento attiva i neuroni cutanei che esprimono Trpv1, che sono una delle principali fonti di SP nella pelle. L'attivazione coordinata dei mastociti da parte dell'agonismo MrgprB2 e FcεRI aumenta sinergicamente l'infiammazione, in parte attraverso un maggiore reclutamento di neutrofili.

Pertanto, i mastociti dermici occupano un nodo centrale nell'infiammazione cutanea e sono in grado di integrare sia i trigger neuroimmuni adattativi che quelli innati. Inoltre, il grattamento indotto dall'infiammazione può ridurre l'abbondanza di alcuni membri della comunità commensale cutanea e, nel contesto dell'infezione superficiale da *S. aureus*, l'infiammazione innescata dal grattamento fornisce una difesa dell'ospite migliorata.

Questi dati esemplificano come il grattamento possa sia aggravare una malattia sia apportare benefici all'ospite attraverso un asse neuroimmunitario e conciliano il ruolo apparentemente paradossale del grattamento come processo patologico e adattamento evolutivo.



I grattamento agisce in sinergia con l'attivazione dei mastociti FcεRI, stimolando l'infiammazione cutanea allergica.

Il cross-linking di FcεRI o IgE sui mastociti da parte di allergeni o *S. aureus* attiva il rilascio di pruritogeni (fattori che inducono prurito) da parte dei mastociti che vengono rilevati dai neuroni che esprimono MrgprA3. Il grattamento causato dalla sensazione di prurito attiva i neuroni che esprimono Trpv1 per rilasciare il neurotrasmettitore SP. SP che agisce tramite MrgprB2 sui mastociti agisce in sinergia con FcεRI per migliorare il rilascio di TNF da parte dei mastociti, con conseguente aumento dell'infiammazione cutanea e della difesa dell'ospite da parte di *S. aureus*.

Questi dati esemplificano come il grattamento possa sia aggravare una malattia sia apportare benefici all'ospite attraverso un asse neuroimmunitario e conciliano il ruolo apparentemente paradossale del grattamento come processo patologico e adattamento evolutivo.