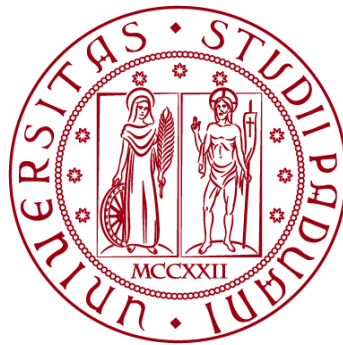


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia (D.M. 270/04)



TESI DI LAUREA

**EFFETTI DEL CAMBIAMENTO CLIMATICO E
DELL'INQUINAMENTO ATMOSFERICO
SULLE ALLERGIE RESPIRATORIE**

Relatore: Chiar.ma Prof.ssa Maria Teresa Conconi

Laureando: Riccardo Tombel

Matricola: 1131951

ANNO ACCADEMICO 2022-2023

*Alla mia famiglia, a tutte le persone
che mi sono vicine e che mi vogliono
bene e alla Scienza.*

**EFFETTI DEL CAMBIAMENTO CLIMATICO E
DELL'INQUINAMENTO ATMOSFERICO
SULLE ALLERGIE RESPIRATORIE**

Indice

1. INTRODUZIONE	9
2. IL CAMBIAMENTO CLIMATICO E L'INQUINAMENTO ATMOSFERICO ...	11
2.1 Cambiamenti del clima: perché avvengono e come si manifestano?	11
2.2 Inquinamento atmosferico: ciclo di retroazione positiva con il cambiamento climatico e salute	14
2.3 Implicazioni del cambiamento climatico e dell'aumento dell'incidenza dell'esposizione agli agenti inquinanti per la salute e il benessere dell'essere umano	18
2.3.1 Incremento dei livelli di anidride carbonica (CO₂)	19
2.3.2 Aumento delle temperature	19
2.3.3 Aumento dei livelli di inquinanti atmosferici	20
2.3.4 Incendi forestali	21
2.3.5 Tempeste di polvere sahariana	21
2.3.6 Crescita nella frequenza e nell'entità delle inondazioni e dei cicloni	22
2.3.7 Incremento delle infezioni veicolate da vettori	22
2.3.8 Incremento della proliferazione di fioriture algali dannose	23
2.3.9 Ansia da cambiamento climatico e problemi psicologici	23
3. IL RUOLO DELL'INQUINAMENTO ATMOSFERICO SULLE MALATTIE RESPIRATORIE ALLERGICHE	25
3.1 Infiammazione allergica: asma e rinite	27
3.2 Dati epidemiologici	30
3.3 Implicazioni dell'ozono sulla salute respiratoria e asma	30
3.4 Meccanismi patogenetici allergici dell'inquinamento atmosferico	31
4. CAMBIAMENTI CLIMATICI, AEROALLERGENI E AFFEZIONI ALLERGICHE DELLE VIE RESPIRATORIE	35
4.1 Effetto sul ciclo stagionale degli allergeni trasportati dall'aria	36
4.2 Ruolo del riscaldamento, CO₂ e altri inquinanti sulla produzione del polline aerodisperso	37
4.3 Modifiche dell'allergenicità dei pollini	38
4.4 Nuove fonti polliniche	40
4.5 Asma indotta da temporali	41
4.6 L'asma in relazione all'esposizione alle spore di muffa presenti nell'atmosfera	44
4.7 Interazioni tra pollini e virus respiratori a seguito dei cambiamenti climatici e implicazioni per la salute umana	45
5. APPROCCI TRASLAZIONALI DI MITIGAZIONE	49
5.1 Monitoraggio esposimetrico personale degli inquinanti aerodispersi	49
5.2 Monitoraggio automatizzato degli aeroallergeni, modellizzazione e applicazioni	

per smartphone	50
5.2.1 Automazione nella rilevazione di allergeni atmosferici	50
5.2.2 Previsione e creazione di modelli per la misurazione degli aeroallergeni....	51
5.2.3 Applicazioni per smartphone.....	51
6. TERAPIE PERSONALIZZATE PER LE MALATTIE ALLERGICHE	55
6.1 Immunoterapia specifica per allergeni.....	55
7. CONCLUSIONE: SINTESI E SOLUZIONI.....	59
8. BIBLOGRAFIA	63

1. INTRODUZIONE

La presenza di sostanze inquinanti nell'atmosfera e il cambiamento climatico rappresentano due delle principali sfide ambientali che l'umanità deve affrontare nel XXI secolo. Questi fenomeni rappresentano una minaccia per la sopravvivenza degli ecosistemi e influenzano negativamente la salute umana, sia fisica che psichica, mettendo a repentaglio i progressi medici compiuti negli ultimi decenni. Nonostante sia necessario ridurre le emissioni annuali del 50% entro il 2030 e raggiungere l'obiettivo di emissioni nette zero entro il 2050 per mitigare gli impatti più devastanti del cambiamento climatico, gli sforzi globali per ridurre le emissioni di gas serra sono al di sotto degli impegni stabiliti nell'Accordo di Parigi del 2015. La scienza offre un'evidenza chiara e indiscutibile: l'azione umana è la causa dei cambiamenti climatici presenti e futuri; le attività umane, infatti, hanno provocato un aumento delle concentrazioni di anidride carbonica (CO₂) e di altri gas responsabili dell'effetto serra nell'atmosfera a causa della combustione di combustibili fossili. Il cambiamento climatico e l'inquinamento atmosferico sono strettamente correlati e si influenzano reciprocamente: oltre a provocare un aumento della mortalità dell'uomo per tutte le cause, aggravano particolarmente la salute del sistema respiratorio umano perché contribuiscono all'insorgenza e all'esacerbazione dell'asma e della rinite allergica. L'inquinamento atmosferico esterno e il cambiamento climatico non solo hanno un effetto negativo diretto sulle allergie respiratorie, ma modificano anche la disponibilità, la distribuzione e la potenza degli allergeni che derivano dai vegetali, intensificando le malattie allergiche respiratorie. Il monitoraggio esposimetrico personale automatico degli inquinanti aerodispersi e degli allergeni, insieme all'immunoterapia specifica per allergeni sono approcci fondamentali per la mitigazione degli effetti dannosi. Allo stesso tempo, è di fondamentale importanza adottare politiche di riduzione delle emissioni, implementare tecnologie ecologiche ed efficienti, fornire insegnamento e educazione sul clima e promuovere un cambiamento nello stile di vita di ciascun individuo. Queste azioni sono necessarie per migliorare la qualità dell'aria e contrastare gli effetti del cambiamento climatico, preservando così la salute umana.

2. IL CAMBIAMENTO CLIMATICO E L'INQUINAMENTO ATMOSFERICO

2.1 Cambiamenti del clima: perché avvengono e come si manifestano?

A partire dal XIX secolo, abbiamo osservato un rapido aumento delle temperature su scala globale, noto come riscaldamento globale, che è stato causato principalmente dall'aumento delle emissioni di gas a effetto serra prodotte dall'uomo. Il concetto di clima si riferisce alla media a lungo termine delle condizioni atmosferiche, come temperatura, umidità e precipitazioni, in una specifica regione o a livello globale durante periodi che possono estendersi dalle stagioni agli anni o decenni (Pacheco et al., 2021). Le attività antropiche, come l'utilizzo di fonti di energia fossile, l'espansione delle aree urbane, lo stile di vita occidentale, la modifica del territorio, l'allevamento di animali, l'uso di fertilizzanti e i processi industriali, hanno portato ad un aumento delle emissioni di anidride carbonica (CO₂), metano (CH₄), protossido di azoto (N₂O) e gas alogenati (Pacheco et al., 2021). Questi gas hanno la capacità di intrappolare il calore nell'atmosfera, causando un aumento delle temperature globali e contribuendo all'inquinamento termico (Agache et al., 2022) che è considerato il principale motore del cambiamento climatico, come definito dalla Convenzione Quadro delle Nazioni Unite sui cambiamenti climatici (UNFCCC), e si riferisce a “un cambiamento nel clima attribuito direttamente o indirettamente all'attività umana che altera la composizione dell'atmosfera globale e si aggiunge alla variabilità climatica naturale osservata in periodi comparabili” (Pacheco et al., 2021). L'accumulo di CO₂ nell'atmosfera a livello globale ha registrato un notevole aumento rispetto ai livelli preindustriali. Inizialmente, la concentrazione di anidride carbonica era di circa 280 ppm; tuttavia, nel 2021, questa concentrazione è salita a 414,71 ppm (Beggs et al., 2023), con una variazione del 48% (Pacheco et al., 2021). Allo stesso tempo, la deforestazione ha ridotto la capacità del nostro pianeta di assorbire e rimuovere la CO₂ (Agache et al., 2022).

Secondo le valutazioni dell'*Intergovernmental Panel on Climate Change* (IPCC),

le emissioni di gas serra hanno generato un aumento di circa 1,1°C nella temperatura globale rispetto alla media del periodo compreso tra il 1850 e il 1900. Questo riscaldamento non si limita solo alle terre emerse, ma coinvolge anche gli oceani, i quali stanno anche subendo alterazioni del loro pH a causa dell'assorbimento eccessivo di CO₂. Attualmente, il pH degli oceani è aumentato di oltre il 25% rispetto all'epoca preindustriale (Pacheco et al., 2021).

L'aumento delle temperature globali porta ad effetti tangibili, come l'incremento della temperatura delle acque oceaniche e il disgelo dei ghiacciai, contribuendo all'aumento del livello del mare su scala mondiale. Questi cambiamenti nell'ambiente hanno un impatto significativo sui modelli meteorologici globali, portando a un aumento dell'intensità e della frequenza di eventi atmosferici estremi come ondate di calore, uragani, piogge intense, inondazioni, siccità e incendi (Pacheco et al., 2021). Inoltre, il cambiamento climatico e l'aumento della concentrazione di anidride carbonica influiscono sulla crescita delle piante in vari modi, determinando un prolungamento dei periodi di impollinazione (D'Amato et al., 2020). In più sono state riscontrate modificazioni nella distribuzione dei vettori infettivi (Agache et al., 2022).

Attraverso l'utilizzo di un parametro denominato "Representative Concentration Pathways" (RCP), gli studiosi sono in grado di prevedere le concentrazioni future di gas serra e radiazioni. La scala dei valori dell'RCP si estende da 1,9 a 8,5; un valore più elevato corrisponde a un maggiore riscaldamento globale. Ad esempio, un RCP di 1,9 limita l'aumento della temperatura globale a meno di 1,5°C, mentre un RCP di 8,5 comporta un riscaldamento globale di 4,4°C entro il 2100 (Agache et al., 2022). Per proiettare i possibili scenari climatici futuri, l'ultimo rapporto del IPCC ha combinato gli RCP con differenti percorsi socioeconomici (SSP). Gli SSP includono fattori quali la crescita demografica, l'economia, l'istruzione, l'urbanizzazione e lo sviluppo tecnologico, elementi che influenzano le emissioni e la nostra capacità di ridurle. Tra gli scenari possibili, lo scenario ottimale è l'SSP1, che si concentra sulla sostenibilità con una crescita economica equilibrata e un'uguaglianza ragionevole. Lo scenario peggiore, invece, è l'SSP5, caratterizzato da un'eccessiva e illimitata produzione economica, consumo energetico e disuguaglianza globale (Tabella 1) (Agache et al., 2022).

L'obiettivo principale dell'Accordo di Parigi è di limitare l'aumento della temperatura globale a meno di 2°C rispetto ai livelli preindustriali entro la fine del secolo, con ulteriori sforzi per mantenere l'aumento al di sotto di 1,5°C. Tuttavia, per raggiungere questo obiettivo, è necessaria la cooperazione globale. Attualmente, la probabilità di rimanere al di sotto dei 2°C di riscaldamento entro il 2100 è stimata solo al 5% (Agache et al., 2022).

A seguito della recente valutazione dell'IPCC sugli impatti dei cambiamenti climatici sulla salute, è previsto un significativo aumento delle malattie e dei decessi prematuri derivanti da condizioni sensibili al clima. Ad esempio, entro il 2050, si stima un eccesso di 250.000 morti all'anno attribuibili al cambiamento climatico (Beggs et al., 2023). Secondo la *Lancet Commission on Health and Climate Change* del 2015, è stato riconosciuto che “affrontare il cambiamento climatico potrebbe rappresentare una straordinaria opportunità per la salute globale nel XXI secolo”. Tuttavia, nello stesso contesto, è stata espressa l'avvertenza che il cambiamento climatico “costituisce una minaccia per i progressi compiuti negli ultimi cinquant'anni nello sviluppo e nella salute globale” (Luschkova et al., 2022).

SSP-RCP	This path allows for aggressive socioeconomic development and technological trajectories toward sustainable practices while reducing global inequity. Net-zero CO ₂ emissions are projected around the middle of the century. It is the only projection that meets the Paris Agreement's goal of keeping global warming to around 1.5°C above preindustrial temperatures.
SSP1-2.6	This path allows for moderate socioeconomic development and technological trajectories toward sustainable practices while reducing global inequity. Net-zero emissions are projected in the second half of the century. On this path, temperatures are expected to stabilize around 1.8°C higher by the end of the century.
SSP2-4.5:	This path allows for slow progress toward sustainability with development and income growing unevenly. In this scenario, temperatures rise 2.7°C by the end of the century.
SSP3-7.0	This path allows for emissions to rise steadily. Global inequality continues and nationalism increases. On this path, temperatures are expected to stabilize around 3.6°C higher by the end of the century.
SSP5-8.5	This path allows for emissions to rise rapidly via increased use of fossil fuels. On this path, temperatures are expected to stabilize around 4.4°C higher by the end of the century.

Tabella 1. Scenari basati su SSP/RCP. Tabella tratta da Agache et al., 2022.

2.2 Inquinamento atmosferico: ciclo di retroazione positiva con il cambiamento climatico e salute

Le emissioni di gas serra prodotte dall'attività umana e l'utilizzo continuativo di combustibili fossili hanno determinato un incremento delle concentrazioni di tali gas nell'atmosfera, contribuendo al fenomeno del cambiamento climatico. Inoltre, queste attività hanno anche generato sottoprodotti che costituiscono i principali inquinanti atmosferici. È importante notare che i cambiamenti ambientali causati dal cambiamento climatico possono aggravare ulteriormente la qualità dell'aria (Figura 1) (Pacheco et al., 2021). Le emissioni di sostanze nocive nell'aria, sia sotto forma di particelle che di gas, possono essere di origine diretta o indiretta attraverso reazioni chimiche e fotochimiche. Tra i principali elementi che compongono l'inquinamento atmosferico troviamo le particelle di materia particolata (PM), formate da una miscela complessa di inquinanti in forma solida e liquida sospese nell'aria, l'ozono (O₃), il biossido di azoto (NO₂), il biossido di zolfo (SO₂) e il monossido di carbonio (CO)

(World Health Organization, 2021). Gli effetti dei cambiamenti climatici, come variazioni di temperatura, modifiche nei modelli di precipitazioni e variazioni nei modelli di vento, hanno un impatto sulla distribuzione degli inquinanti atmosferici (Pacheco et al., 2021). Inoltre, i cambiamenti climatici stessi, come incendi, tempeste, aumento del polline legato all'O₃, ondate di calore e tempeste di sabbia, contribuiscono all'aumento delle fonti biologiche e antropogeniche di inquinamento atmosferico (Pacheco et al., 2021). Ciò crea un ciclo vizioso in cui l'inquinamento atmosferico e il cambiamento climatico si influenzano reciprocamente, essendo intimamente correlati (Eguiluz-Gracia et al., 2020), compromettendo la qualità dell'aria (Figura 2). Questo ciclo di retroazione positiva favorisce un aumento dell'incidenza e della prevalenza delle malattie respiratorie allergiche (Pacheco et al., 2021), che saranno trattate nei capitoli successivi.

Dai recenti aggiornamenti dell'*Organizzazione mondiale della sanità* (OMS), emerge in modo evidente una crescente quantità di prove che dimostrano l'impatto dell'inquinamento atmosferico su diversi aspetti della salute. Pertanto, dopo una revisione approfondita delle prove accumulate, l'OMS ha ridotto drasticamente quasi tutte le linee guida sulla qualità dell'aria (Global Air Quality Guidelines, AQGs), avvertendo che superare i nuovi livelli di riferimento sulla qualità dell'aria comporta rischi significativi per la salute (World Health Organization, 2021). Si stima che ogni anno l'esposizione all'inquinamento atmosferico provochi la prematura perdita di vita di 7 milioni di persone e comporti la perdita di milioni di anni di vita in salute (World Health Organization, 2021).

La salute pubblica è fortemente influenzata dai potenziali rischi derivanti dall'esposizione all'inquinamento atmosferico, in particolare dall'esposizione all'O₃ (Pacheco et al., 2021), alla materia particolata con diametro inferiore o uguale a 10 e 2,5 micron (rispettivamente PM₁₀ e PM_{2,5}) (World Health Organization, 2021). Entrambe le forme di particolato possono penetrare profondamente nei polmoni, ma il PM_{2,5} ha anche la capacità di entrare nel flusso sanguigno, aumentando il rischio di malattie sistemiche (World Health Organization, 2021). Inoltre, nel 2013, l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) dell'OMS ha classificato l'inquinamento atmosferico all'aperto e la materia particolata come agenti

cancerogeni (World Health Organization, 2021).

Il PM_{2,5} è stato responsabile di 4,2 milioni di morti premature in tutto il mondo nel 2015 (Pacheco et al., 2021), con oltre il 92% dei casi di morte correlati all'inquinamento che si verificano nei Paesi a basso e medio reddito (World Health Organization, 2021). Inoltre, secondo l'Agenzia europea per l'ambiente, la maggioranza dei residenti urbani è esposta a livelli di PM_{2,5} e PM₁₀ che superano le raccomandazioni dell'OMS, con il 74% e il 42% rispettivamente (Eguiluz-Gracia et al., 2020), e più del 90% della popolazione mondiale vive in luoghi in cui la qualità dell'aria non è soddisfacente (Eguiluz-Gracia et al., 2020).

Dopo un'analisi rapida degli scenari, l'OMS ha evidenziato che quasi l'80% dei decessi legati alle PM_{2,5} potrebbe essere prevenuto globalmente riducendo l'inquinamento atmosferico ai livelli raccomandati nella nuova linea guida. Inoltre, il raggiungimento degli obiettivi intermedi comporterebbe una diminuzione del carico di malattie, con benefici maggiori nei paesi con elevate concentrazioni di PM_{2,5} e popolazioni numerose (World Health Organization, 2021). Il cambiamento climatico e l'inquinamento atmosferico rappresentano due importanti minacce ambientali per la salute umana. La promozione della qualità dell'aria può contribuire all'attenuazione del cambiamento climatico, allo stesso modo in cui la riduzione delle emissioni può migliorare la qualità dell'aria. La ricerca di un raggiungimento dei nuovi AQGs permetterà ai paesi di proteggere la salute umana e mitigare il cambiamento climatico a livello globale (World Health Organization, 2021).

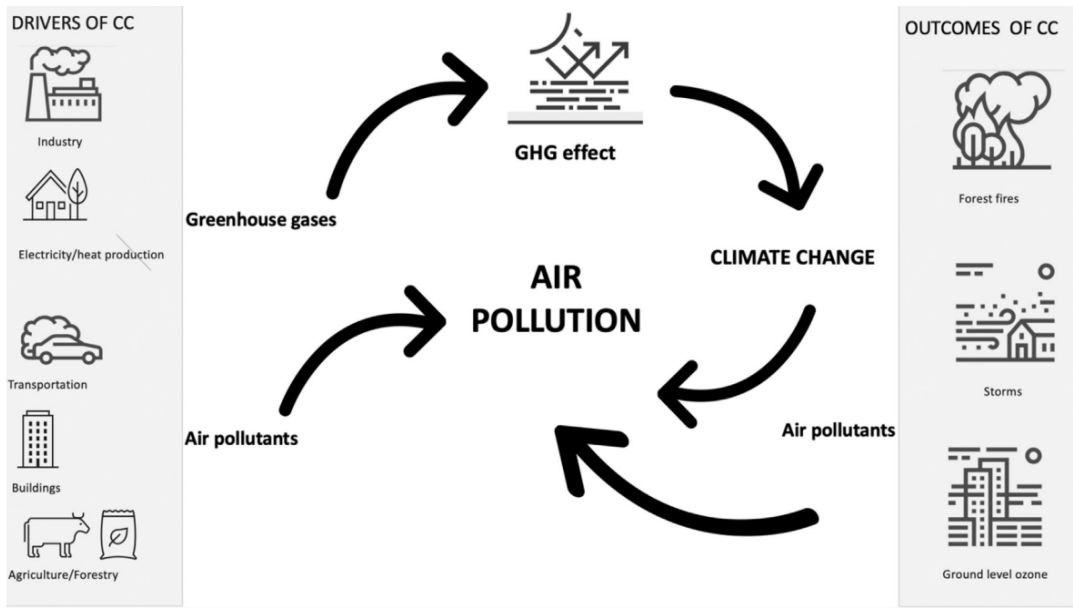


Figura 1. Relazione tra i fattori che causano il cambiamento climatico (CC) e le conseguenze del cambiamento climatico e dell'inquinamento atmosferico. Immagine tratta da Pacheco et al., 2021.

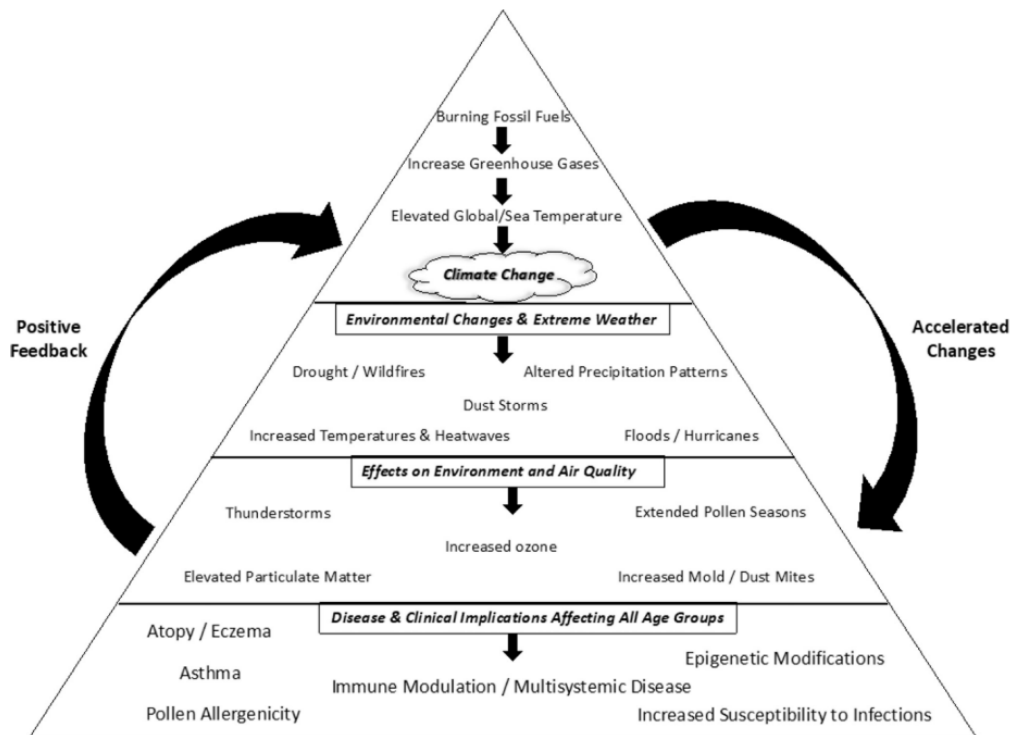


FIG 2. Disease and clinical implications caused by the ripple effect from climate change.

Figura 2. Malattie e implicazioni cliniche causate dall'effetto a catena del cambiamento climatico e della qualità dell'aria. Immagine tratta da Pacheco et al., 2021.

2.3 Implicazioni del cambiamento climatico e dell'aumento dell'incidenza dell'esposizione agli agenti inquinanti per la salute e il benessere dell'essere umano

Sebbene il tema principale di questa tesi riguardi l'effetto del cambiamento climatico e dell'inquinamento atmosferico sulle allergie respiratorie, è necessario ed importante, soprattutto per noi che facciamo parte del personale sanitario, acquisire una visione complessiva sugli effetti di entrambi questi fenomeni sulla salute umana, come illustrato nella Figura 3. Le malattie sono multisistemiche e colpiscono diversi organi, e nella maggior parte dei casi cronicizzano: malattie cardiovascolari, cerebrovascolari, disturbi di salute mentale, malattie renali, respiratorie, neurodegenerative, mentali, atopiche, infettive, metaboliche e tumori (Pacheco et al., 2021). La natura subdola di questi danni può ostacolare la consapevolezza e l'azione, in quanto i cambiamenti possono rimanere impercettibili fino all'insorgere dei sintomi. Gli esseri umani possono essere colpiti in tutte le fasi della vita, dall'età prenatale fino alla terza età.

Questi effetti possono variare in base alla fragilità personale (comorbidità) nonché in relazione al contesto internazionale, economico, politico ed ambientale. Inoltre, possono emergere impatti a lungo termine sulla salute globale, come carestie, spostamenti di popolazione, questioni di giustizia ambientale e educazione (Pacheco et al., 2021) (Agache et al., 2022).

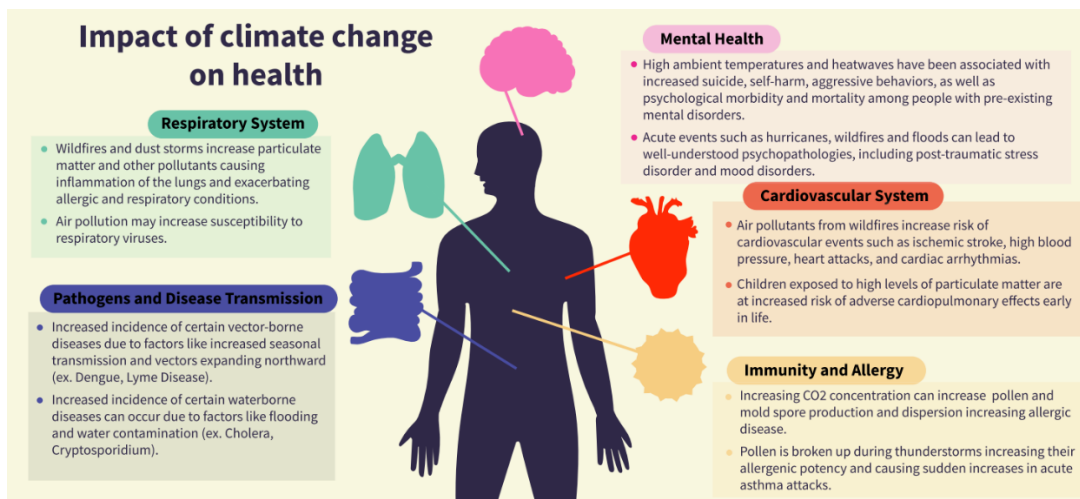


Figura 3. Effetti sulla salute associati al cambiamento climatico. Immagine tratta da Agache et al., 2022.

2.3.1 Incremento dei livelli di anidride carbonica (CO₂)

Esposizioni prolungate a CO₂, anche a livelli bassi come 1.000 ppm, soglia superata in alcune situazioni al chiuso e paragonabile ad alcune previsioni relative alle concentrazioni dell'aria all'aperto in contesto urbano, potrebbero comportare possibili rischi per la salute (Agache et al., 2022); in particolare, infiammazione, demineralizzazione ossea, calcificazione renale, acidosi respiratoria, cambiamenti comportamentali e fisiologici e stress ossidativo. L'innalzamento delle temperature atmosferiche e l'incremento delle concentrazioni di CO₂ nell'aria possono influenzare la periodicità della dispersione di allergeni nell'aria e l'abbondanza di pollini e spore di muffe nell'atmosfera. Questi cambiamenti possono portare all'aggravarsi delle malattie respiratorie allergiche, come l'asma allergica e la rinite allergica (Luschkova et al., 2022) (D'Amato et al., 2020).

2.3.2 Aumento delle temperature

L'aumento della temperatura globale futura è certa. Le ondate di calore, ossia periodi prolungati di temperature estremamente elevate rispetto alle medie stagionali

tipiche di una determinata area geografica, contribuiscono a un aumento della mortalità di tutte le cause (Luschkova et al., 2022). Un'indagine condotta in 43 Paesi ha calcolato che il tasso di mortalità dovuto al caldo durante le stagioni calde, attribuibile al riscaldamento causato dall'attività umana nel periodo 1991-2018, è stato del 37,0% (Pacheco et al., 2021). Le persone anziane, i bambini piccoli e coloro che soffrono di malattie croniche sono particolarmente suscettibili, in particolare se presentano condizioni preesistenti di tipo polmonare o cardiaco (Luschkova et al., 2022). A ciò si somma l'implicazione economica delle ondate di calore, come evidenziato da uno studio condotto in Francia in cui l'onere economico è stato stimato a 25,5 miliardi di euro durante un periodo di 4 anni. Questo costo comprende l'incremento delle visite ambulatoriali, dei ricoveri in pronto soccorso e in ospedale, la mortalità e i giorni di attività limitata dovuti alle ondate di calore (Agache et al., 2022). L'effetto dell'aumento delle temperature e delle ondate di calore viene amplificato dalle cosiddette “isole di calore urbane”. Queste si sviluppano come risultato del processo di urbanizzazione, in cui la vegetazione naturale, come alberi e verde, viene sostituita da cemento, edifici e superfici pavimentate. Queste trasformazioni causano un aumento significativo delle temperature nelle aree urbane rispetto alle zone rurali circostanti. Le isole di calore amplificano l'incidenza di malattie e la mortalità durante le ondate di calore. A ciò si aggiunge che secondo le previsioni future, la percentuale di persone che vivrà in aree urbane sarà il 68% entro il 2050 (Pacheco et al., 2021).

2.3.3 Aumento dei livelli di inquinanti atmosferici

Le emissioni causate dall'attività umana sono responsabili del cambiamento climatico e del deterioramento della qualità dell'aria. Secondo l'OMS, le principali sostanze inquinanti dannose per la salute includono l'ozono, il biossido di azoto, il biossido di zolfo e il particolato. Altri inquinanti atmosferici comprendono gas come benzene, toluene, xilene, aerosol liquidi come percloroetilene e metilene cloruro, e inquinanti inalabili associati alle particelle, come idrocarburi policiclici aromatici (IPA), cadmio, cromo, piombo e mercurio. Queste emissioni persistono nell'atmosfera per periodi prolungati e possono percorrere distanze considerevoli

attraverso continenti e oceani. Possono provocare danni cumulativi, stress ossidativo, risposte proinfiammatorie e infiammatorie, e cambiamenti epigenetici (Luschkova et al., 2022). Sempre secondo l'OMS, l'inquinamento atmosferico causa quasi 7 milioni di morti all'anno, di cui quasi il 75% è attribuibile a malattie respiratorie, tra cui il cancro ai polmoni e la broncopneumopatia ostruttiva cronica (BPCO), oltre a malattie cardiovascolari come la cardiopatia ischemica e l'ictus (Agache et al., 2022). La BPCO è la principale causa di morte associata all'intero inquinamento atmosferico, mentre la cardiopatia ischemica è la principale causa di morte collegata alle particelle sottili PM_{2,5} (Pacheco et al., 2021).

2.3.4 Incendi forestali

Gli incendi forestali, indotti dal cambiamento climatico che favorisce condizioni di siccità (Pacheco et al., 2021), si verificano sempre più spesso e causano danni alla salute sia a breve che a lungo termine. Nel fumo degli incendi, si trova una miscela complessa e in continua evoluzione di gas e PM, con notevoli quantità di particelle fini (PM_{2,5}) e ultrafini (PM_{0,1}) (Agache et al., 2022). Oltre a causare morti immediate, gli incendi boschivi portano a disturbi da stress post-traumatico e a un aumento della mortalità cardiovascolare, includendo eventi come ischemia, scompenso cardiaco e aritmie (Pacheco et al., 2021), e peggioramento della funzione polmonare dovuto al rilascio di inquinanti atmosferici (Luschkova et al., 2022). Sono compresi anche vari disturbi metabolici, dermatologici e si osserva anche una maggiore suscettibilità alle infezioni respiratorie, come l'influenza e il virus SARS-CoV-2, insieme a disfunzioni immunitarie, esiti negativi nelle gravidanze, danni allo sperma e problemi nello sviluppo infantile, incluso il rischio di demenza (Agache et al., 2022).

2.3.5 Tempeste di polvere sahariana

Gli eventi meteorologici estremi sono un evidente segno del cambiamento climatico, e tra questi eventi rientrano anche le tempeste di polvere sahariana che sono formate da una combinazione di sostanze quali argilla e silicati, minerali, quarzo, biossido di silicio, ossidi di ferro, alluminio, titanio, magnesio, sodio e

minerali evaporati, sotto forma di PM₁₀ e PM_{2,5} (Pacheco et al., 2021). Le tempeste sahariane, oltre ad essere nocive direttamente per la salute umana, rendono la qualità dell'aria insalubre (World Health Organization, 2021) e, viaggiando per migliaia di chilometri attorno alla terra, portano con sé funghi, virus, batteri e anche pollini (Pacheco et al., 2021). L'associazione tra l'esposizione alla polvere sahariana e l'incremento delle ospedalizzazioni per asma, l'aggravarsi delle condizioni della BPCO e problemi cardiovascolari e cerebrovascolari sono state confermate da molteplici analisi (Pacheco et al., 2021).

2.3.6 Crescita nella frequenza e nell'entità delle inondazioni e dei cicloni

I cambiamenti climatici aumentano la probabilità che si verifichino inondazioni e cicloni, nel corso dei quali la popolazione è esposta a varie sostanze tossiche pericolose, fioriture algali e altri inquinanti. La contaminazione dell'acqua può comportare ulteriori effetti acuti, inclusa la mortalità e la mancanza di acqua potabile (Agache et al., 2022). Inoltre, si possono diffondere malattie trasmesse da vettori e patogeni trasportati dall'acqua, oltre a infezioni dovute all'esposizione, avvelenamento da sostanze chimiche nocive e la comparsa di muffe e funghi nelle abitazioni, determinando un aumento dell'esposizione agli allergeni in ambienti interni che causa asma e riniti (Pacheco et al., 2021).

2.3.7 Incremento delle infezioni veicolate da vettori

È emerso che negli ultimi decenni c'è stato un incremento nella trasmissione e nella diffusione delle malattie trasmesse da vettori (Luschkova et al., 2022). Il cambiamento climatico, infatti, ha influenzato e influenzerà direttamente e indirettamente la frequenza, l'insorgenza e la mortalità di alcune malattie trasmesse da vettori, causando modifiche nella loro distribuzione geografica (Agache et al., 2022). Ammontano a 700.000 i decessi annui a livello globale causati dalle patologie trasmesse dai vettori, secondo i dati allarmanti dell'OMS. I vettori, ossia organismi

che trasportano e diffondono agenti patogeni, come batteri, virus o parassiti, sono le lumache e gli artropodi, come zanzare, zecche, mosche e pulci, e alcune delle malattie trasmesse da vettori più comuni sono la malaria, la dengue, la Zika, la chikungunya, la malattia di Lyme, il Chagas, la leishmaniosi, la schistosomiasi, l'encefalite giapponese, la filariosi linfatica, il virus del Nilo occidentale, la febbre gialla e la peste (Agache et al., 2022).

2.3.8 Incremento della proliferazione di fioriture algali dannose

Il cambiamento climatico è responsabile anche del riscaldamento degli oceani (Agache et al., 2022), dove sono presenti in grandissima quantità alghe, importantissime per l'ecosistema. Secondo gli studiosi, l'alterazione del luogo di crescita di queste piante causerà l'aumento delle fioriture algali dannose e delle tossine che rilasciano, mettendo in pericolo la salute dell'ecosistema (Agache et al., 2022). Le tossine infettano i molluschi che, essendo ampiamente presenti nell'alimentazione umana, costituiscono una seria minaccia per la salute e la vita umana.

2.3.9 Ansia da cambiamento climatico e problemi psicologici

“Solastalgia” è un neologismo che descrive una forma di disagio emotivo o esistenziale causato da un cambiamento ambientale, riferibile anche al cambiamento climatico. Un numero sempre maggiore di studi dimostra che sussiste un aumento delle malattie mentali, tra cui depressione e disturbo da stress post-traumatico, causate dal cambiamento climatico (Luschkova et al., 2022). L'esistenza di una preoccupazione cronica riguardo allo stato attuale e futuro dell'ambiente è nota anche come “eco-ansia” o “ansia da clima” (Agache et al., 2022). Colpisce la popolazione in modo disforme in base alla posizione geografica, all'accesso alle risorse, alle informazioni e alla protezione (Agache et al., 2022).

3. IL RUOLO DELL'INQUINAMENTO ATMOSFERICO SULLE MALATTIE RESPIRATORIE ALLERGICHE

Le patologie respiratorie allergiche costituiscono una notevole sfida per la salute pubblica in tutto il globo. Ad esempio, l'asma affligge più di 350 milioni di individui in tutto il mondo ed è la malattia cronica più diffusa tra i bambini, colpendo almeno 30 milioni di bambini e giovani adulti in Europa. Le conseguenze indirette di queste patologie comportano notevoli costi economici, stimati tra 55 e 151 miliardi di euro all'anno nell'Unione Europea (Beggs et al., 2023). Queste condizioni allergiche trovano le loro radici in fattori ambientali e subiscono un aumento significativo in termini di prevalenza, manifestazione fenotipica e gravità a causa dei mutamenti climatici e dell'inquinamento atmosferico (Luschkova et al., 2022). La Figura 4 illustra l'interazione tra il patrimonio genetico e l'ambiente, che dà origine a una varietà di fenotipi nelle malattie respiratorie allergiche. L'insorgenza e il peggioramento della rinite allergica, dell'asma e di altre malattie respiratorie croniche sono notevolmente influenzati dagli inquinanti atmosferici (Tabella 2) (Agache et al., 2022) poiché le vie respiratorie costituiscono uno dei principali confini del nostro organismo e le esposizioni ambientali, comunemente denominate exposome, hanno un impatto significativo sull'omeostasi delle mucose respiratorie (Eguiluz-Gracia et al., 2019).

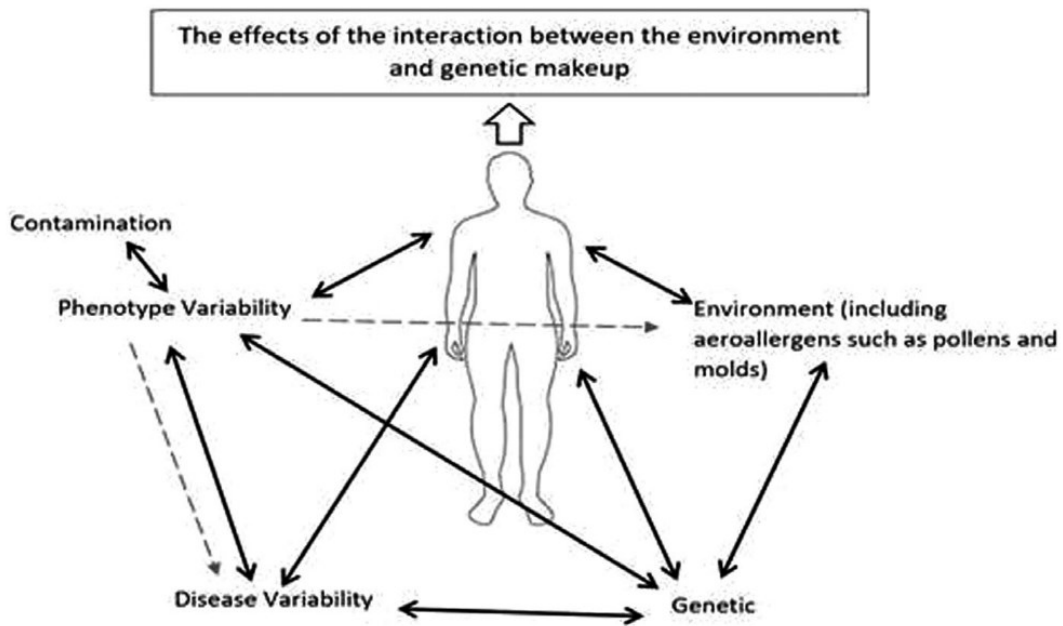


Figura 4. Interazione tra genetica e ambiente nelle malattie respiratorie. Immagine tratta da D'Amato et al., 2020.

Outdoor Air Pollution	
Environmental factors	Health outcomes
Pollution from traffic and industry (PM ₁₀ , PM _{2.5} , NO, NO ₂ , etc)	
During childhood	Higher asthma prevalence after the school age ⁷⁴⁻⁷⁷
During adulthood	Possibly higher asthma prevalence ^{80,81}
Lifelong	1. Poorer lung function ^{72,78,79} 2. Higher rate of asthma exacerbations (82, 83) 3. Conflicting results on AR onset ^{85,86}
Livestock farming (organic dust, toxins from microorganisms, gases like ammonia and methane, etc)	Decreased lung function ⁸⁷
Black carbon	Possibly epigenetic changes leading to increased type two inflammation in children ⁹⁹
Interaction between air pollutants (PM ₁₀ , nitrogen oxides) and allergens (pollen, fungal spores, etc)	
Production of more pollen, more allergens per pollen grain, and more PALMs per pollen grain ^{100-104,108}	1. Potentially, facilitation of IgE sensitization against aeroallergens ^{104,107} 2. Higher rate of asthma-related hospitalizations ^{115,116}
Release of allergens via direct cell damage ¹⁰⁴	
Nitration of allergens ¹⁰⁹⁻¹¹²	

Tabella 2. Implicazioni dell'inquinamento atmosferico esterno sulla rinite allergica e sull'asma. Tratta da

(Eguiluz-Gracia et al., 2019).

3.1 Infiammazione allergica: asma e rinite

L'asma è una condizione infiammatoria cronica delle vie aeree che si caratterizza per l'ostruzione, tipicamente reversibile, dei bronchi a causa dell'infiammazione delle vie aeree inferiori, che porta alla contrazione dei bronchi, un accumulo di liquidi e un aumento della produzione di muco che comporta in generale la restrizione degli spazi disponibili per una corretta circolazione dell'aria e quindi dispnea per il malato. L'asma può essere scatenata sia da fattori individuali, come la predisposizione genetica e la familiarità, che da fattori ambientali. Molto spesso, la sensibilizzazione delle vie respiratorie avviene in risposta all'interazione con specifici allergeni, tra cui pollini, inquinanti, fumo, ecc. La rinite allergica, invece, è una condizione caratterizzata da un'infiammazione della mucosa nasale causata sempre dagli allergeni respiratori. Numerose ricerche scientifiche hanno evidenziato che ben l'80% dei pazienti che soffrono di asma presentano simultaneamente sintomi di rinite allergica. L'idea di un'infiammazione allergica unificata delle vie aeree è confermata da numerosi studi che dimostrano somiglianze nelle caratteristiche sia nelle parti superiori che inferiori del sistema respiratorio.

L'infiammazione allergica avviene in individui atopici, ossia soggetti che presentano una predisposizione genetica verso l'atopia, una condizione che li rende più suscettibili a sviluppare malattie allergiche, come la dermatite atopica, l'asma, la rinite allergica e le allergie alimentari, quando sussiste un'ipersensibilità dipendente dalle immunoglobuline di classe E (IgE) agli allergeni. I siti di ingresso per gli allergeni sono pelle, mucosa gastrointestinale e, nel caso dell'asma, tratto respiratorio; qui vengono intrappolati dalle cellule presentanti l'antigene (APC). Gli allergeni, diventati ora peptidi durante lo spostamento verso il linfonodo, vengono presentati alle cellule T CD4⁺ che a loro volta producono citochine come le interleuchine IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 (Kucuksezer et. al, 2020). Le cellule dendritiche potrebbero avere un ruolo chiave nel regolare le cellule T helper di tipo 2 (T_H2), che a loro volta promuovono infiammazione eosinofila e stimolano i linfociti

B a produrre IgE specifici per l'allergene (Goodman & Gilman, Le basi farmacologiche della terapia, 2019). La "fase di sensibilizzazione" è determinata dal legame delle IgE ai recettori FcεRI presenti su mastociti, basofili e eosinofili. Alla riesposizione all'allergene, i mastociti, e le altre cellule effettrici coinvolte nell'infiammazione allergica, avviando tempestivamente una risposta immunitaria mediante il rilascio di istamina, triptasi, chimasasi, proteoglicani, leucotriene D₄ (LTD₄) e prostaglandina D₂ (PGD₂), che inducono broncocostrizione, aumentano la permeabilità capillare ed inducono essudazione plasmatica. (Goodman & Gilman, Le basi farmacologiche della terapia, 2019) (Kucuksezer et. al, 2020). L'infiammazione cronica, il rimodellamento dei tessuti e la fibrosi possono derivare dalla persistenza di segni e sintomi sostenuti da esposizioni continue. IL-13 svolge un ruolo significativo non solo nella maturazione epiteliale, ma anche nella produzione di muco, nella generazione di matrice extracellulare e nella contrazione dei muscoli lisci. Questi processi possono contribuire a mantenere e perpetuare l'infiammazione (Kucuksezer et. al, 2020) (Figura 5 e 6).

Ad ogni modo, il meccanismo sottostante l'infiammazione cronica nell'asma non è ancora completamente compreso (Goodman & Gilman, Le basi farmacologiche della terapia, 2019).

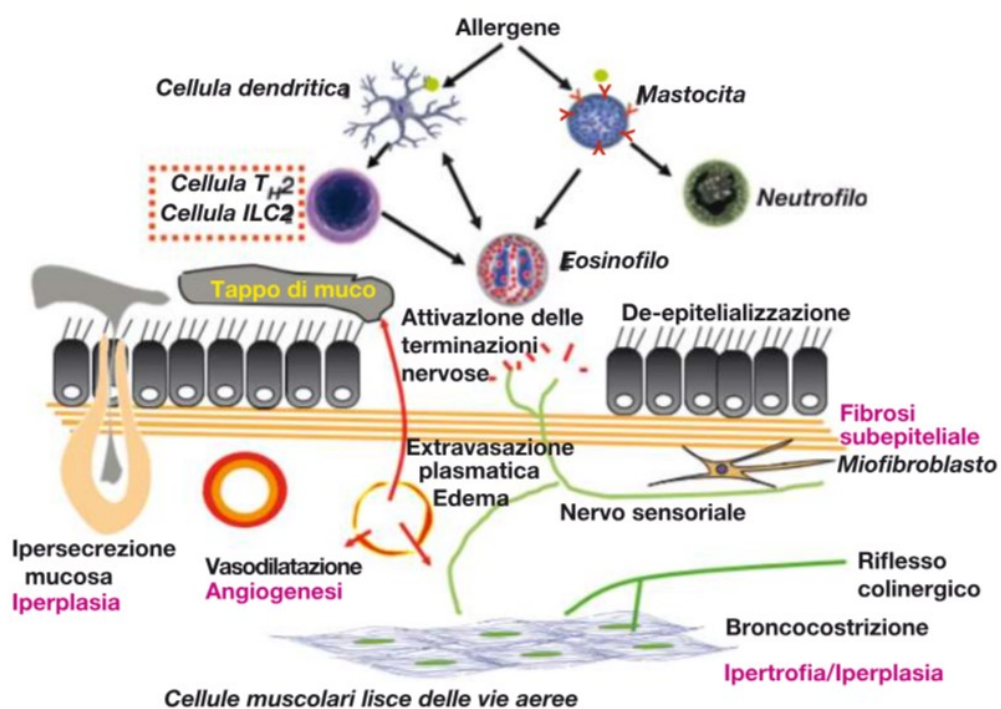


Figura 5. Meccanismi cellulari dell'asma. Immagine tratta da Goodman & Gilman, *Le basi farmacologiche della terapia*, 2019.

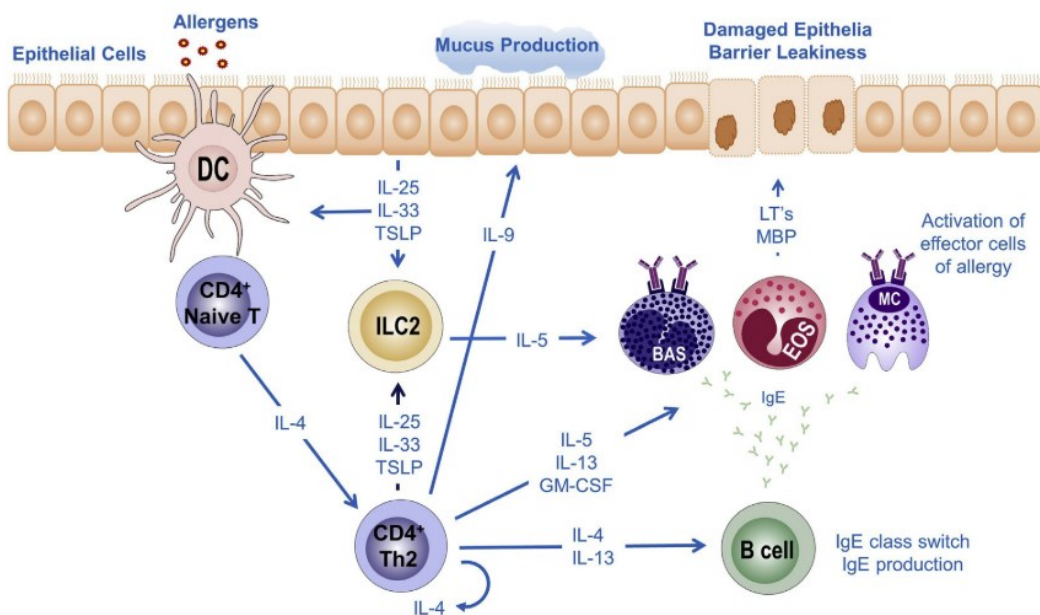


Figura 6. Immagine tratta da Kucuksezer et. al, 2020.

3.2 Dati epidemiologici

Gli studi epidemiologici sono inequivocabili: l'esposizione a lungo termine agli agenti inquinanti ha un effetto dannoso sulla salute respiratoria. Il progetto Escape (European Study of Cohorts for Air Pollution Effects) ha condotto un'indagine multicentrica in cinque diverse coorti di nascita europee e sono emerse associazioni tra l'incidenza dell'asma e l'esposizione a ossidi di azoto (odds ratio o rischio relativo [OR] 1,13, confidence interval o intervallo di confidenza al 95% [CI]: 1,02-1,25) e particelle sottili PM_{2,5} (OR 1,29, 95% CI: 1,00-1,66) in bambini in età scolare (Eguiluz-Gracia et al., 2019). Inoltre, una recente meta-analisi di studi epidemiologici osservazionali pubblicati tra il 1999 e il 2016 ha confermato una relazione tra l'inquinamento causato dal traffico veicolare e l'asma nei bambini, con un OR che variava da 1,03 (95% CI: 1,01-1,05) a 1,08 (95% CI: 1,03-1,14) in base al tipo specifico di inquinante analizzato (Eguiluz-Gracia et al., 2019). Un'ulteriore analisi condotta nell'ambito del progetto ESCAPE ha confermato che l'esposizione a lungo termine a ossidi di azoto (NO₂), particelle sottili (PM₁₀) e PM_{2,5} è correlata a un aumento dell'incidenza dell'asma negli adulti e che l'esposizione prolungata alle particelle sottili (PM₁₀) era chiaramente correlata a un aumento significativo del 12,8% nella prevalenza dell'asma nel corso della vita (Eguiluz-Gracia et al., 2019).

Una ricerca condotta dalla rete Improving Knowledge and Communication for Decision Making on Air Pollution and Health in Europe (APHEKOM), basata sull'analisi dei dati provenienti da 10 città europee, ha evidenziato che l'inquinamento atmosferico può essere attribuito a un impatto fino al 15% su tutte le esacerbazioni dell'asma (Eguiluz-Gracia et al., 2019).

3.3 Implicazioni dell'ozono sulla salute respiratoria e asma

L'ozono, gli ossidi di azoto (NO_x) e le particelle ultrafini, contribuiscono all'infiammazione delle mucose sia delle vie respiratorie superiori che di quelle inferiori (Luschkova et al., 2022). L'ozono, il biossido di azoto e il biossido di zolfo,

se inalati anche per un tempo non troppo prolungato, causano l'esacerbazione dell'asma, come dimostrato da un aumento delle visite al pronto soccorso e dei ricoveri ospedalieri associati a questa condizione (Agache et al., 2022). Non da meno l'inalazione di ozono è stato associato a una rapida riduzione della capacità polmonare, ad un aumento della sensibilità delle vie aeree dovuto a danni alle vie respiratorie, e all'insorgenza di processi infiammatori insieme a uno stato di stress ossidativo sistemico (D'Amato et al., 2020). È stato condotto uno studio sugli effetti concomitanti dell'esposizione al particolato fine (PM_{2,5}) e all'ozono riguardo ai sintomi respiratori che si manifestavano quotidianamente e all'uso di farmaci per via orale di soccorso o per crisi nei bambini asmatici. In particolare, è emerso che l'ozono era correlato in modo significativo alla presenza di sintomi respiratori e alla necessità di utilizzare farmaci di soccorso nei bambini asmatici che già assumevano terapie di mantenimento. Si è osservato che un incremento di un'ora di 50 parti per bilione (ppb) di ozono era associato a una maggiore incidenza di respiro sibilante (35%) e di oppressione toracica (47%). Livelli più elevati di ozono (con medie di esposizione di 1-8 ore) sono stati collegati a un aumento della dispnea e alla maggiore necessità di utilizzare farmaci di soccorso o di emergenza (D'Amato et al., 2020).

3.4 Meccanismi patogenetici allergici dell'inquinamento atmosferico

L'epitelio respiratorio è costituito da uno strato pseudostratificato di cellule epiteliali ciliate delle vie aeree (AEC) intercalate con cellule caliciformi produttrici di muco. Per comprendere come l'inquinamento esterno sia un fattore patogeno è stata fatta un'analisi circa l'azione del PM di dimensioni 2,5 e 10 sulle AEC primarie murine e umane. Il risultato è che il PM₁₀ ambientale ha indotto una maggiore secrezione di IL-6 e ligando della chemochina 1 (CXCL1) da parte delle AEC (Eguiluz-Gracia et al., 2019). Questo è dovuto al fatto che il PM₁₀ regola l'espressione di NLRP-3 (dominio pirina della famiglia NLR contenente 3), una proteina dell'inflammasoma, prodotta dalle AEC, che a loro volta producono CXCL1, un piccolo peptide appartenente alla famiglia delle chemochine che richiama

neutrofili dal torrente circolatorio. NLRP-3 determina anche il rilascio di IL-6 che a sua volta aumenta la produzione di muco (Eguiluz-Gracia et al., 2019) (Figura 7). L'attivazione dell'inflammasoma da parte del PM₁₀ ha innescato significativi effetti nell'immunità innata nei modelli murini di asma allergica, ma non è risultata essenziale per la sensibilizzazione agli allergeni mediata dal PM₁₀. Ciò suggerisce che il PM₁₀ attiva vie infiammatorie distinte che possono contribuire in modo indipendente alla patogenesi dell'asma (Eguiluz-Gracia et al., 2019).

Dallo studio è emerso che il rilascio di citochine da parte delle AEC primarie dei pazienti affetti da asma grave è risultato più elevato quando sono state esposte al PM o all'effluente diesel (DE) rispetto alle AEC di individui sani o di pazienti con forme più lievi di asma. Questa constatazione potrebbe offrire una spiegazione sul modo in cui le lesioni epiteliali provocate dai contaminanti atmosferici possono innescare le esacerbazioni dell'asma (Eguiluz-Gracia et al., 2019).

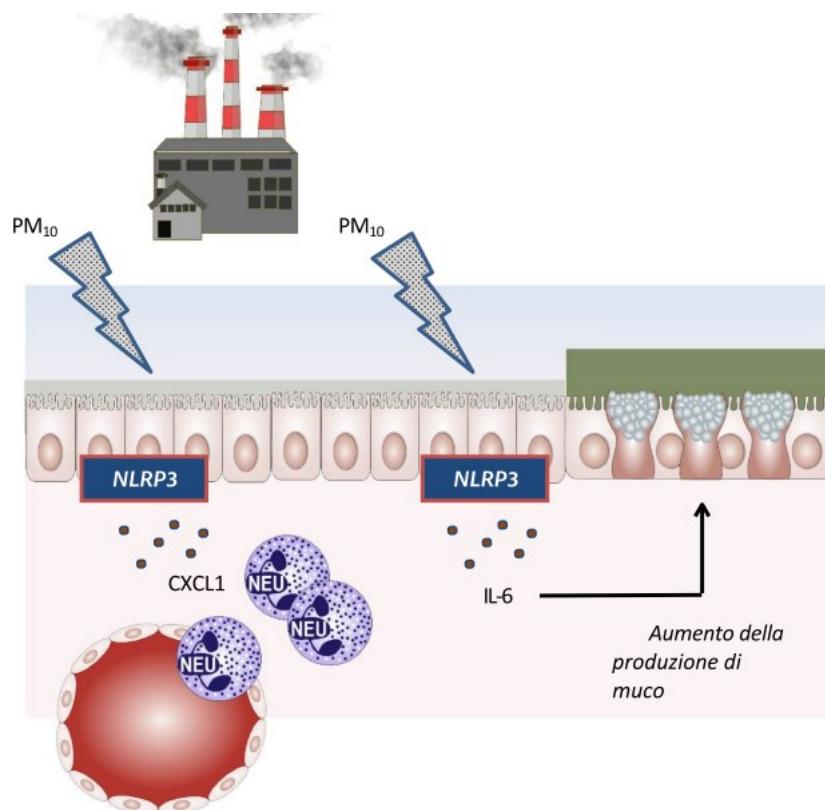


Figura 7. Effetti immunitari innati e adattativi dell'inquinamento esterno sull'epitelio respiratorio. Immagine tratta da Eguiluz-Gracia et al., 2019.

L'aria inquinata può agire come fattore epigenetico, modificando il nostro genoma e quindi anche l'espressione di geni per la trascrizione di proteine delle cellule immunitarie. Queste modifiche coinvolgono la metilazione del DNA e influiscono su geni fondamentali per la regolazione del sistema immunitario, tra cui il Forkhead box P3 (FOXP3), IL-4, IL-10 e interferone gamma (INFG) nell'epitelio respiratorio (Pacheco et al., 2021). Per quanto riguarda IL-4, livelli elevati favoriscono sia l'attivazione delle cellule T_H2 nella mucosa che la produzione di IgE locale da parte delle cellule B (Figura 8). La maggior espressione di IL-4 era ancora più significativa nelle persone sensibilizzate alle IgE (Eguiluz-Gracia et al., 2019). Da un punto di vista clinico, un aumento della metilazione di FOXP3 dovuto all'esposizione all'inquinamento atmosferico è stato associato a un maggiore rischio di sviluppare l'asma e a una maggiore gravità della malattia asmatica (Pacheco et al., 2021).

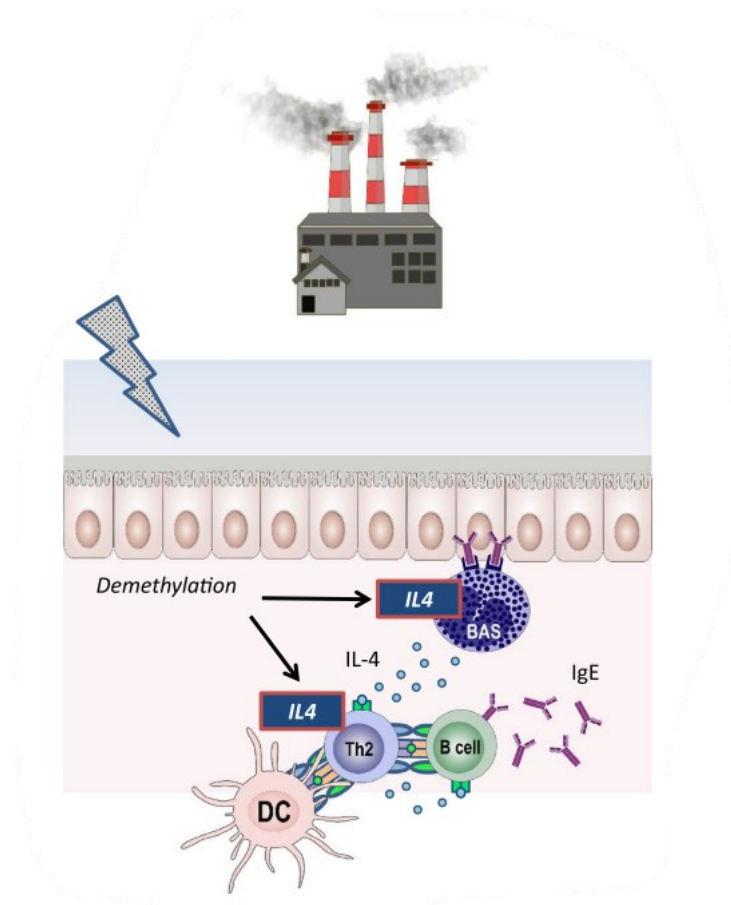


Figura 8. Effetti immunitari innati e adattativi dell'inquinamento esterno sull'epitelio respiratorio. Immagine tratta da Eguiluz-Gracia et al., 2019.

4. CAMBIAMENTI CLIMATICI, AEROALLERGENI E AFFEZIONI ALLERGICHE DELLE VIE RESPIRATORIE

Come già affermato precedentemente, sussiste una stretta correlazione tra l'inquinamento atmosferico e il cambiamento climatico: la combustione dei combustibili fossili, fonte principale per la produzione di energia a livello globale, produce gas ad effetto serra, soprattutto CO₂ (Beggs et al., 2023), che permangono nell'atmosfera per molto tempo, partecipano al riscaldamento terrestre catturando l'energia solare e indirizzandola nuovamente verso la superficie del pianeta (Eguiluz-Gracia et al., 2019). Quando questi gas risultano in quantità sovrabbondante rispetto al normale turnover "fisiologico" della terra, nell'atmosfera viene accumulata più energia e quindi più calore. L'evoluzione verso un clima sempre più mite, soprattutto in concomitanza con l'inquinamento atmosferico e l'aumento dei livelli di anidride carbonica, sta causando un aumento della fotosintesi delle piante (D'Amato et al., 2020), variazioni nella potenziale allergenicità dei granuli di polline (Luschkova et al., 2022), nella durata della stagione pollinica, nel periodo di rilascio dei pollini, nella quantità di polline prodotto (Pacheco et al., 2021), oltre che influenzare la distribuzione geografica delle specie vegetali, accelerando il loro tasso di crescita e l'andamento stagionale delle piante (Eguiluz-Gracia et al., 2019). Uno degli impatti più evidenti e drammatici sulla salute umana sono le patologie respiratorie allergiche, come l'asma allergica e la rinite allergica.

Durante la stagione dei pollini, si registra un aumento dell'incidenza delle allergie stagionali, delle visite al pronto soccorso e delle prescrizioni di farmaci legati all'asma. Le allergie ai pollini hanno un impatto sulla qualità della vita e possono generare sintomi persino nelle persone non sensibilizzate (Martikainen et al., 2023). Si prevede che entro il 2041 la sensibilizzazione all'ambrosia, neofita in rapida espansione in Europa, coinvolgerà 77 milioni di persone rispetto alle 33 milioni in questo momento (Beggs et al., 2023). Ci si aspetta altresì un aumento degli accessi al pronto soccorso per asma dovuto all'incremento della durata della stagione dei pollini, con un aumento stimato tra l'8% e il 14% entro il 2090, attribuibile principalmente

alla prolungata stagione dei pollini di graminacee. La rinite allergica stagionale coinvolge approssimativamente il 10-30% della popolazione mondiale e diversi studi indicano che questa percentuale è in aumento (Martikainen et al., 2023). La Tabella 2 è un riassunto degli effetti del cambiamento climatico sul polline.

Shift of vegetation zones
Changes in onset and duration of the pollen season
Increase of airborne pollen concentration
Immigration and spread of neophytes (e.g., <i>Ambrosia artemisiifolia</i>)
Increase of pollen allergenicity: changes in allergenic proteins and adjuvant substances in pollen (e.g. pollen-associated lipid mediators (PALMs), lipopolysaccharide (LPS))
Thunderstorm asthma: increased exposure to small allergen fragments during thunderstorms
→ Effect on time span and severity of symptoms in patients with allergies

Tabella 3. Tratta da Luschkova et al., 2022

4.1 Effetto sul ciclo stagionale degli allergeni trasportati dall'aria

Il cambiamento climatico, con il conseguente riscaldamento globale, specialmente quando congiunto con l'inquinamento atmosferico, sta alterando la frequenza e la durata del periodo di fioritura delle piante (Luschkova et al., 2022). Sono stati osservati, a seguito di numerosi studi, effetti sulle date di inizio, sul picco massimo, sulle date di conclusione e sulla durata della stagione di pollinizzazione (Beggs et al., 2023).

Da uno studio condotto nel Regno Unito dal 1995 e 2020 è stato rilevato che le temperature in aumento sono state correlate con l'inizio anticipato della stagione di pollinizzazione delle querce e l'anticipo del primo giorno di pollinizzazione delle *Poaceae* (Beggs et al., 2023). Altro studio eseguito in Spagna nell'arco temporale che va dal 1994 al 2017 ha riscontrato che le date di inizio e fine della stagione di pollinizzazione sono state posticipate in alcune categorie tassonomiche e località, ma anticipate in altre specie e località (Beggs et al., 2023). In Nord America, degli scienziati hanno condotto uno studio sulle tendenze della stagione di pollinizzazione

di 13 specie di piante allergeniche in un periodo di 27 anni; hanno scoperto che la data di inizio delle stagioni di pollinizzazione si stava spostando in avanti per diverse specie, e che questa tendenza era associata all'aumento delle temperature (Beggs et al., 2023). Di grande valore scientifico, per completezza e per come è stato impostato, è lo studio fatto sulle variazioni delle temperature nei riguardi della stagionalità del polline allergenico che ha coinvolto diverse categorie tassonomiche di piante in 17 località nell'Emisfero Nord, comprese Europa, Nord America e Asia; questo studio ha rilevato che in 11 di tali località la durata della stagione di pollinizzazione è aumentata in modo significativo nel corso del tempo, con una media di incremento di 0,9 giorni all'anno (Beggs et al., 2023).

4.2 Ruolo del riscaldamento, CO₂ e altri inquinanti sulla produzione del polline aerodisperso

Numerose ricerche hanno evidenziato il ruolo della CO₂ e altri inquinanti ambientali nei confronti delle piante: il costante aumento del biossido di carbonio, per esempio, determina un incremento nella fotosintesi, influenza il ciclo riproduttivo e aumenta la produzione di polline da parte delle specie vegetali (D'Amato et al., 2020). I cambiamenti climatici possono aumentare le emissioni totali annuali di polline tra il 16% e il 40% a causa delle modifiche nella fenologia e nella produzione di polline correlate alle temperature e l'aumento del biossido di carbonio atmosferico può contribuire a un incremento nella produzione di polline che, in combinazione con l'aumento delle temperature, potrebbe addirittura portare a un aumento delle emissioni di polline fino al 200% entro la fine del secolo (Beggs et al., 2023).

È importante considerare anche il cambiamento nella produzione di polline, e quindi l'effetto di questo sulle malattie respiratorie allergiche nell'uomo, in relazione all'habitat delle piante. Le specie vegetali presenti nelle aree urbane, dove risiede e si trova esposta la maggior parte della popolazione mondiale, tendono a fiorire in anticipo rispetto a quelle delle aree rurali. Questo anticipato periodo di pollinazione, che in media inizia 2-4 giorni prima, è attribuibile all'aumento della concentrazione di biossido di carbonio durante il giorno, che è cresciuto del 21%, e all'aumento delle temperature massime (diurne) e minime (notturne), che sono salite rispettivamente di

1,6°C e 3,3°C in un'area urbana rispetto a una rurale (D'Amato et al., 2020). Un esempio è quello della specie ambrosia che, se localizzata in un'area urbana, dove la concentrazione di CO₂ è più elevata, si sviluppa in modo accelerato, raggiungendo la fioritura in anticipo e con maggiore intensità, determinando la produzione di una quantità più consistente di polline rispetto all'ambrosia presente nelle zone rurali (Eguiluz-Gracia et al., 2019).

4.3 Modifiche dell'allergenicità dei pollini

Gli inquinanti atmosferici e i cambiamenti del clima rappresentano ulteriori fonti di stress per le piante perché possono modificarne i profili proteici e metabolici che a loro volta influenzano la codifica degli allergeni, contribuendo così ad aumentare l'allergenicità dei loro pollini (Luschkova et al., 2022) e di esacerbare i sintomi nei soggetti sensibilizzati (Pacheco et al., 2021). I pollini, in combinazione con gli inquinanti atmosferici, possono manifestarsi in modo più potente, risultando non solo più aggressivi ma anche più numerosi nell'ambiente atmosferico. Alcuni inquinanti, infatti, aumentano la quantità di grani di polline prodotti dalle piante e la quantità di allergeni e di mediatore lipidico associato al polline (PALM) per granello di polline (Eguiluz-Gracia et al., 2019). I PALM attivano le T_H2, che a loro volta promuovono infiammazione eosinofila e sintesi di IgE da parte dei linfociti B. Questa situazione risulta più pronunciata quando le piante sono esposte a concentrazioni elevate di ozono atmosferico, come dimostrato da uno studio sulle betulle condotto in Germania (Eguiluz-Gracia et al., 2019). I gas ad effetto serra provocano l'ossidazione e la nitratura dell'allergene *Bet v 1*, principale allergene della betulla, e modulano anche il PALM, il lipopolisaccaride (LPS) e l'adenosina, e mostrano effetti proinfiammatori e immunomodulatori, potendo così favorire o aggravare le reazioni allergiche (Luschkova et al., 2022).

Il cambiamento climatico induce periodi di crescita prolungata delle piante allergeniche ed eventi meteorologici estremi come i temporali, che possono provocare il rilascio improvviso di ingenti quantità di allergeni nell'atmosfera. Questi effetti combinati aumentano la disponibilità complessiva di aeroallergeni. L'interazione degli allergeni nativi e nitrati con le cellule epiteliali delle vie aeree può

scatenare il rilascio di mediatori pro-infiammatori, mentre l'interazione degli allergeni con le cellule dendritiche può portare alla sensibilizzazione alle IgE. Le probabilità di sensibilizzazione sono ulteriormente accentuate dalla presenza aumentata di PALM e allergeni nitrati. Inoltre, l'interazione degli allergeni con i mastociti sensibilizzati può innescare il rilascio di mediatori infiammatori, contribuendo infine all'insorgenza di attacchi d'asma nei pazienti allergici al polline (Eguiluz-Gracia et al., 2019). La Figura 9 riassume in modo completo i meccanismi sopracitati.

La produzione dell'allergene principale dell'ambrosia (*Amb a 1*), pianta sempre più presente in Europa, è notevolmente aumentata in presenza di concentrazioni elevate di CO₂, soprattutto in periodi di scarsa pioggia. Il polline può aderire anche alle particelle sospese nell'aria e ai componenti gassosi provenienti dagli scarichi dei motori diesel, causando un effetto allergico più intenso quando è inalato in questa combinazione (Luschkova et al., 2022).

È importante anche considerare gli effetti degli inquinanti dell'aria non solo sugli allergeni provenienti dalle piante ma anche dalle muffe. Gli studiosi sono sulla stessa linea e affermano che l'inquinamento atmosferico è in grado di aumentare l'allergenicità delle spore prodotte dalle muffe (Luschkova et al., 2022). A questo si aggiunge il fatto che il cambiamento climatico comporterà anche un aumento nella frequenza e nell'intensità delle inondazioni e dei cicloni, contribuendo così all'aumento della produzione di spore fungine che rappresentano un potente fattore scatenante di asma e rinite (Pacheco et al., 2021).

Da considerare è anche il fatto che gli inquinanti, come il particolato, particelle di gas di scarico provenienti dai motori diesel, così come l'ozono (O₃), l'ossido di azoto (NO₂), e il biossido di zolfo (SO₂), hanno un effetto diretto sulle vie aeree determinando un aumento della permeabilità e quindi una maggior facilità di penetrazione degli allergeni nelle membrane mucose, facilitandone l'interazione con le cellule immunitarie (Pacheco et al., 2021). Secondo alcuni studi, il NO₂, se in elevata concentrazione, può addirittura determinare la comparsa di nuovi allergeni nel polline (Luschkova et al., 2022).

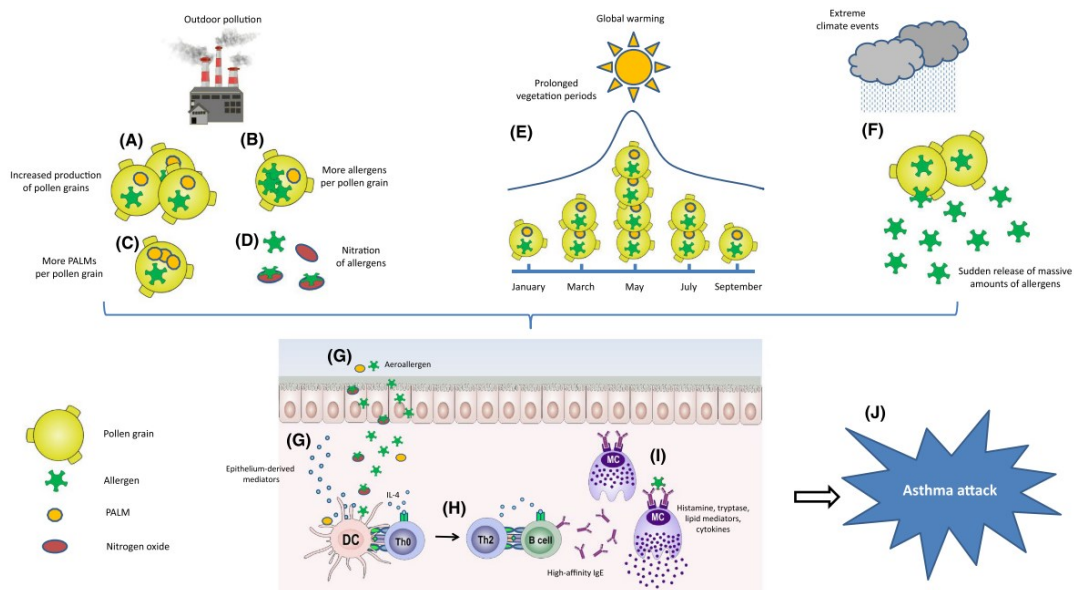


Figura 9. Gli inquinanti atmosferici aumentano la quantità di pollini, di allergeni contenuti nei pollini, di mediatori lipidici associati ai pollini (PALM) e la loro nitratozione. Il cambiamento climatico aumenta la quantità di pollini aerodispersi rilasciati e causa temporali più forti e improvvisi. Gli allergeni che penetrano nell'albero bronchiale causano infiammazione e rilascio di IgE che inducono l'insorgenza dell'asma. Immagine tratta da Eguiluz-Gracia et al., 2019.

4.4 Nuove fonti polliniche

Il cambiamento climatico e il conseguente riscaldamento terrestre influenzerà i modelli di habitat delle piante e la distribuzione delle specie; i dati suggeriscono che è avvenuto un sostanziale e graduale spostamento degli ecosistemi verso zone più a nord nell'emisfero settentrionale e verso regioni più sud nell'emisfero meridionale (D'Amato et al., 2020). Prova inequivocabile è la valutazione dell'IPCC: delle specie prese in considerazione, oltre 4.000 hanno migrato verso latitudini o altitudini più elevate (Beggs et al., 2023). Con l'aumento delle temperature estive e la diminuzione delle precipitazioni invernali, si osserva un incremento nell'abbondanza delle specie che preferiscono climi caldi e mostrano tolleranza alla siccità (Luschkova et al., 2022). In Europa, piante che fino a qualche decennio fa erano aliene, stanno diventando ora autoctone; il caso più eclatante è *Ambrosia artemisiifolia* (ambrosia), il cui potenziale allergenico è notevole, sia per fattori intrinseci degli allergeni che produce, sia perché può indurre sintomi respiratori per cross-reattività con specie già

presenti come l'artemisia (Luschkova et al., 2022) (Eguiluz-Gracia et al., 2019). L'ambrosia cresce principalmente nelle zone urbane e lungo le vie di comunicazione, dove le alte concentrazioni di inquinanti ne favoriscono la proliferazione (Luschkova et al., 2022). Le infiorescenze di questa neofita generano fino a 1 miliardo di pollini, i quali, essendo più piccoli rispetto al polline delle graminacee, possono diffondersi su distanze maggiori. Il periodo principale di fioritura, che si protrae fino a settembre, prolunga i sintomi nelle persone particolarmente sensibilizzate, estendendoli fino all'autunno. Persino basse concentrazioni di 5-10 granuli di polline per metro cubo d'aria possono scatenare sintomi allergici, in particolare di natura asmatica. Attualmente, la prevalenza della sensibilizzazione all'ambrosia è in rapido aumento, interessando oltre l'8% degli europei (Luschkova et al., 2022). La Figura 10 mostra l'espansione attuale e futura dell'ambrosia in Europa da qui fino alla fine del secolo a seconda dei diversi scenari climatici IPCC.

È chiarissimo tra gli esperti che queste modifiche nell'ambiente delle piante possono incrementare il pericolo di sviluppare allergie al polline (Pacheco et al., 2021) e l'incidenza delle malattie respiratorie allergiche (D'Amato et al., 2020).

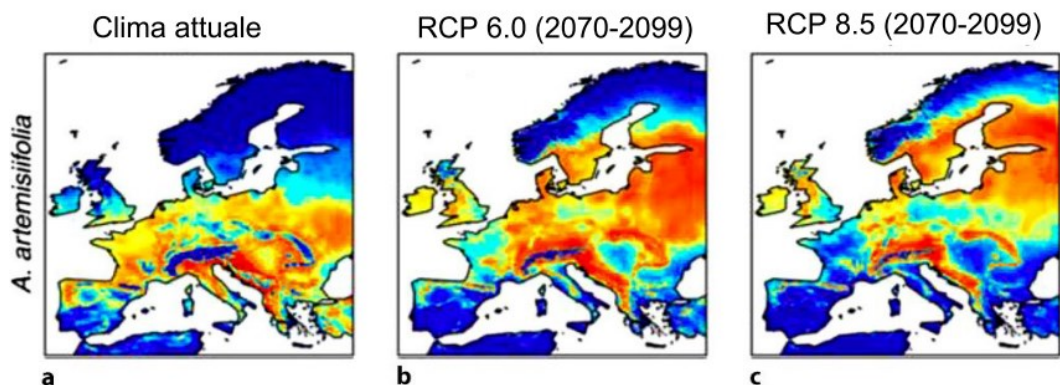


Figura 10. L'habitat dell'Ambrosia artemisiifolia in Europa nelle attuali condizioni climatiche e nei futuri scenari climatici IPCC RCP 6.0 e RCP 8.5 per gli anni 2070-2099. Immagine tratta da Luschkova et al., 2022.

4.5 Asma indotta da temporali

L'asma grave scatenata dai temporali (AT, asthma during thunderstorms) con fulmini durante la stagione dei pollini è indubbiamente una questione di primaria

importanza che richiede studio e analisi, poiché costituisce una minaccia significativa per la salute umana. Nell'ambiente temporale e spaziale dei temporali intensi, il cui numero e intensità sono destinati ad aumentare con il cambiamento climatico, e contemporaneamente all'aumento della biomassa dei pollini, si osservano un aumento dei casi di broncospasmo acuto (Pacheco et al., 2021) e acutizzazioni dell'asma o gravi sintomi di rinite allergica (Luschkova et al., 2022), fino anche al decesso nei pazienti particolarmente suscettibili agli allergeni dei pollini (D'Amato et al., 2020). Sono stati riportati molti casi in tutto il mondo (Tabella 3), ben 23 dagli inizi del 1980, dei quali il più disastroso è avvenuto in Australia nel periodo di massima concentrazione esterna di pollini delle graminacee: a causa di asma grave le persone che hanno richiesto un intervento medico sono state più di 10.000 e i decessi 10 (Agache et al., 2022). L'asma da temporale avviene quando i pollini e le spore fungine vengono mossi rapidamente dai venti, si idratano e si gonfiano per osmosi fino alla rottura determinando il rilascio dei componenti citoplasmatici; ogni granello di polline libera centinaia di sostanze allergeniche di dimensioni riferibili al micron che, trasportate dai venti fino a lungo distanze per poi raggiungere il suolo, sono in grado di penetrare in profondità nel sistema bronchiale e quindi esercitare un effetto infiammatorio molto più intenso (Luschkova et al., 2022) (Agache et al., 2022) (Pacheco et al., 2021) (D'Amato et al., 2020) (Figura 11). È di notevole importanza sottolineare che durante gli AT non sono solamente le persone sensibilizzate a subire un peggioramento della capacità respiratoria, ma anche i pazienti che non manifestano sintomi di asma, ma soffrono di rinite stagionale, possono comunque sviluppare un attacco d'asma (D'Amato et al., 2020) (Luschkova et al., 2022). Si prevede che gli AT diventeranno sempre più presenti e di intensità maggiore in Europa. La Tabella 4 riassume le caratteristiche delle epidemie di asma associate ai temporali.

Storms associated with asthma exacerbations around the world		
Year	Country	Observations
1983	United Kingdom (Birmingham)	26 unexpected cases of asthma crisis related to electrical storms.
1992	Australia (Melbourne)	Storms in late spring in Melbourne can trigger epidemics of asthma attacks (5 to 10 time-increase).
1994	United Kingdom (London)	Visits to the hospital for asthma or other diseases of the respiratory tract. 640 cases attended during a 30-h period in June 1994, almost 10 times the expected number.
1992-2000	Canada	18 970 hospital visits for asthma in children and young people between 2 and 15 y of age.
1993-2004	USA	215 832 consultations for asthma in the Emergency Department (ED); 24 350 of these visits occurred on days following thunderstorms. Significant association between daily counts of asthma ED visits and thunderstorm occurrence. Asthma visits were 3% higher on days following thunderstorms.
2000	Australia	Asthma consultations in Australia during thunderstorms. The history of hay fever and rye allergy are strong predictors of asthma exacerbation during spring storms.
2001	Australia	The increase in hospital attendance due to asthma in late spring and summer was strongly related to the occurrence of storms.
2002	United Kingdom	A case-control study of 26 patients who arrived at the University Hospital of Cambridge with asthma after the storm. The sensitivity of <i>Alternaria alternata</i> is a convincing predictive factor of epidemic asthma in patients with seasonal asthma and allergy to grass pollen and is likely to be the important factor in asthma related to electrical storms.
2004	Italy (Naples)	7 cases of asthma related to electrical storms due to pollen (<i>Parietaria</i>)
2010	Italy (Barietta-Puglia)	20 cases of asthma related to an electrical storm which were due to pollen (olive).
2010	Australia	"Storm asthma" epidemics that occurred in Melbourne during the spring of 2010. The approach of spring, along with the high rainfall in the winter in Melbourne and its surroundings announcing an intense pollen season, increases the risk of rhinitis allergic and asthma in people sensitive to pollen.
2016	Australia (Melbourne)	On Monday, November 21, 2016, associated with severe storms, hospitals were filled with patients with severe asthma attacks. There were more than 9000 subjects with severe and near fatal asthma attacks who needed to go to various emergency departments of the city of Melbourne and 10 died. There were thousands of calls to firefighters and police, as well as doctors and mid-level providers contacted by patients. As in previous epidemics, including the Naples event, many people had no history of asthma, only hay fever.

Tabella 3. Tempeste associate a riacutizzazioni dell'asma nel mondo. Tabella tratta da D'Amato et al., 2020.

Characteristics of the described epidemics of asthma associated with thunderstorms

1. The occurrence of epidemics is closely linked to thunderstorms.
2. Epidemics related to thunderstorms are limited in late spring and summer when there are high levels of pollen grains in the air.
3. There is a close seasonal association between the arrival of the storm, a significant increase in the concentration of pollen grains, and the onset of epidemics.
4. Patients with pollen allergy, who remain intramural with closed windows during thunderstorms, are not involved.
5. There is a great risk for patients who do not have a treatment for optimal asthma. Patients with allergic rhinitis induced by pollen and without a history of asthma may experience bronchoconstriction, which is also sometimes severe.

Tabella 4. Caratteristiche delle epidemie di asma associate ai temporali. Tabella tratta da D'Amato et al., 2020.

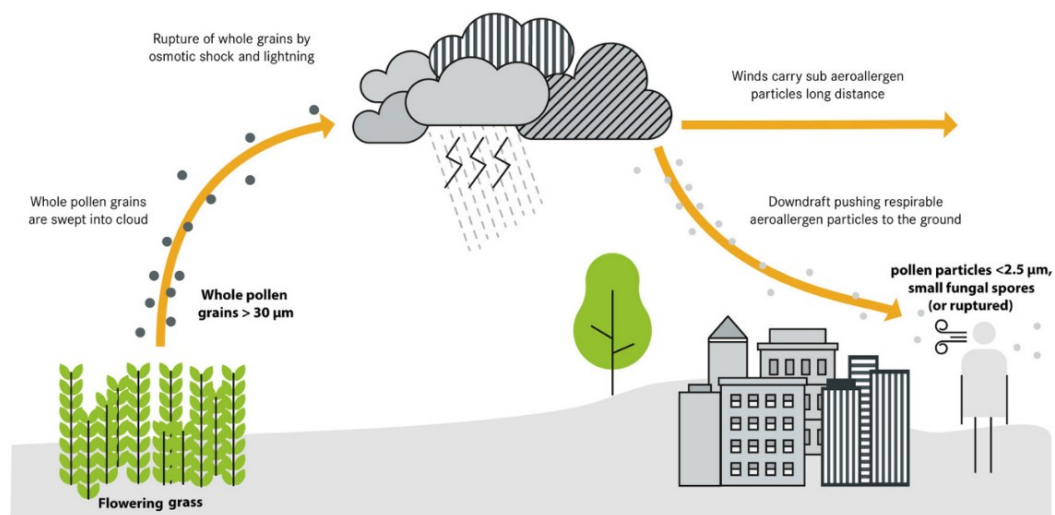


Figura 11. Nel contesto dell'asma da temporale, gli aereoallergeni vengono trasportati all'interno dei sistemi nuvolosi, subiscono rottura a causa di uno shock osmotico e dell'attività dei fulmini, liberando diversi tipi di particelle allergeniche respirabili. I venti possono spostare tali particelle su lunghe distanze, mentre i flussi discendenti hanno la capacità di concentrarle vicino al suolo, causando un notevole incremento del contenuto di allergeni nell'aria circostante. Immagine tratta da Luschkova et al., 2022.

4.6 L'asma in relazione all'esposizione alle spore di muffa presenti nell'atmosfera

Il ruolo dei cambiamenti climatici sulle muffe è oggetto di dibattito tra gli esperti, e la disponibilità limitata di studi rende necessaria un'indagine più approfondita. È cruciale esplorare in modo più dettagliato la correlazione tra le spore delle muffe e i fenomeni meteorologici. La correlazione tra le muffe e le condizioni di asma e rinite è ampiamente riconosciuta (Pacheco et al., 2021). Un'analisi più accurata di questi aspetti potrebbe contribuire a una comprensione più completa degli impatti delle muffe sulla salute in relazione ai cambiamenti climatici. Ci sono indicazioni che suggeriscono come gli eventi climatici estremi, come tempeste, intense precipitazioni e l'innalzamento del livello del mare, possano accrescere la probabilità di esposizione umana alle spore fungine. Questa situazione potrebbe anche correlarsi a situazioni in cui individui con disturbi respiratori richiedano cure ospedaliere o interventi d'emergenza. Le muffe che sono state analizzate sono *Alternaria*, *Cladosporium* e *Aspergillus* (D'Amato et al., 2020). Al di là dei meccanismi legati alle reazioni

allergiche, le muffe possono stimolare l'infiammazione nelle vie respiratorie superiori e inferiori tramite vari metaboliti, tra cui glucani e micotossine (Eguiluz-Gracia et al., 2019). In sintesi, la prolungata esposizione alle spore di muffe potrebbe scatenare e accentuare l'insorgenza di disturbi respiratori, come l'asma, sottolineando l'importanza di un'indagine più approfondita per comprendere appieno questa dinamica complessa.

4.7 Interazioni tra pollini e virus respiratori a seguito dei cambiamenti climatici e implicazioni per la salute umana

Durante la vita, gli esseri umani possono simultaneamente trovarsi a contatto con virus respiratori e pollini; le infezioni virali, ovviamente, costituiscono un'altra causa significativa dei disturbi respiratori. Come per le affezioni allergiche, i cambiamenti climatici contribuiscono all'aumento sia del numero sia dell'intensità delle pandemie virali (Martikainen et. al, 2023). È interessante per la comunità scientifica, e per la salute pubblica, valutare le risposte immunologiche a seguito di una concomitante esposizione di virus e pollini. Gli studi effettuati in merito sono ancora pochi e quindi sono stati osservati risultati contrastanti sulla relazione tra pollini e virus respiratori. I risultati di alcune analisi indicano che la risposta immunitaria a specifici rinovirus, in particolare l'espressione dell'interferone, sembra essere compromessa in presenza di esposizione ai pollini, anche in individui non affetti da allergie (Luschkova et al., 2022) (Agache et al., 2022). Ci sono alcune evidenze, invece, che suggeriscono che il polline possa diminuire il rischio e la gravità delle infezioni respiratorie, probabilmente perché le IgE generate in risposta all'esposizione al polline possano condividere epitopi con altre classi di immunoglobuline e, grazie alla reattività incrociata, queste immunoglobuline potrebbero offrire una protezione contro lo sviluppo di infezioni respiratorie (Martikainen et. al, 2023).

Gli effetti del polline sulle infezioni virali dipendono dall'integrità dell'epitelio e dalle risposte immunitarie, ma sono necessarie ulteriori ricerche per determinare se il polline protegga o predisponga alle infezioni virali. L'effetto dell'esposizione virale sulla sensibilizzazione al polline, anche in questo caso, richiede ulteriori valutazioni (Martikainen et. al, 2023). Nella Figura 12 sono riportati dati sia epidemiologici che

sperimentali relativi alla co-esposizione a pollini e virus, mentre in Figura 13 ci sono le implicazioni del cambiamento climatico su pollini e agenti patogeni.

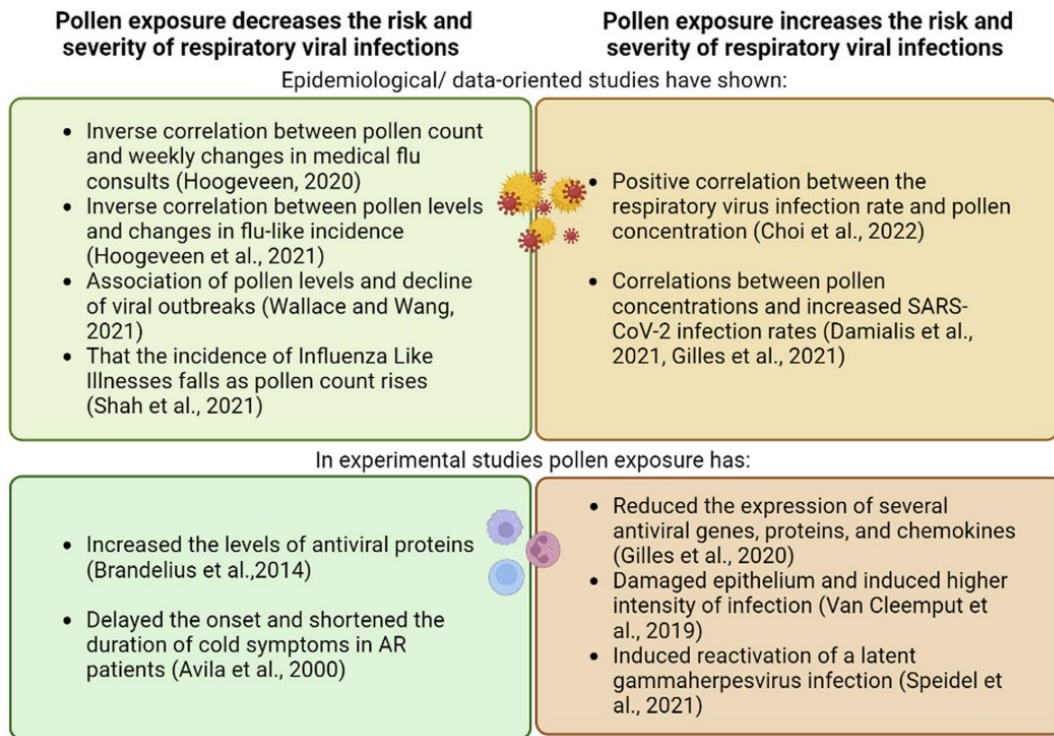


Figura 12. Immagine tratta da Martikainen et. al, 2023.

Climate Change

- Changes in atmospheric circulation and wind patterns
- Rising temperature
- Extreme weather
- Changes in biodiversity and ecosystems

- Extinction and relocation of species
- Deforestation
- Elevated CO₂ levels
- Elevated levels of air pollutants
- Wildfires

Impact on plants/pollens

- Longer duration of total pollen season
- Increased pollen production
- Alterations in allergenic content
- Changes in pollen rupture and dispersion
- Changes in pollen degradation
- New allergenic invasive plants
- Exposure to novel allergens through long-distance transport



Increase in the prevalence and symptom severity of allergic diseases.
Increase in the risk of allergic sensitization.

Impact on infectious agents

- Changes in pathogen's environmental reservoir
- Changes in transmission patterns
- Changes in geographical range
- Changes in seasonality
- Migration and urbanization
- Altered species range and density



New opportunities for the emergence of infectious and zoonotic diseases.

Figura 13. Immagine tratta da Martikainen et. al, 2023.

5. APPROCCI TRASLAZIONALI DI MITIGAZIONE

Gli approcci finalizzati a ridurre l'incidenza di patologie respiratorie come asma, rinite allergica e BPCO, e più in generale a preservare la salute umana, si articolano in due strategie principali: una di queste mira a ridurre le emissioni di gas inquinanti e a effetto serra, con l'intento di mitigare il cambiamento climatico e limitare il riscaldamento globale, cercando al contempo di rispettare le linee guida sulla qualità dell'aria stabilite dall'OMS; la seconda strategia è invece orientata verso l'adattamento al clima attuale. In contesti dedicati al cambiamento climatico, queste risposte sono comunemente denominate mitigazione e adattamento (Beggs et al., 2023).

I capitoli successivi esplorano approcci traslazionali, mirati a ridurre o prevenire gli impatti negativi dei cambiamenti climatici sulle malattie respiratorie allergiche, migliorando la salute umana attraverso la riduzione dell'incidenza e della morbilità di queste malattie.

5.1 Monitoraggio esposimetrico personale degli inquinanti aerodispersi

(Le informazioni di seguito riportate sono state estratte dall'articolo di Agache et al., 2022)

La tecnologia può giocare un ruolo cruciale: sviluppare e implementare tecnologie innovative per monitorare, prevenire e affrontare le sfide sanitarie correlate ai cambiamenti climatici e all'inquinamento atmosferico può contribuire significativamente a proteggere la salute umana. I sensori indossabili e i dispositivi bluetooth permettono di monitorare i fattori ambientali non genetici che esercitano un impatto negativo sulle vie respiratorie. In Cina, per esempio, il progetto biomarkers for Air Pollutants Exposure (BAPE) ha l'obiettivo di analizzare in maniera esaustiva la situazione di esposizione personale attraverso l'utilizzo di un braccialetto, accoppiato all'analisi chimica mediante spettrometria di massa ad alta risoluzione. Tra i 70 composti aerodispersi potenzialmente preoccupanti analizzati,

26 composti sono stati rilevati in concentrazioni superiori alle soglie di rilevamento in oltre il 70% della popolazione oggetto dello studio. Altre iniziative sono Geoair e BREATH che utilizzano rispettivamente un sensore abilitato al GPS e uno smartwatch. Questo settore sta vivendo una crescita veloce e presenta promettenti opportunità per la popolazione: i cittadini, soprattutto quelli particolarmente suscettibili e vulnerabili, potranno così essere avvisati quando l'aria è insalubre.

5.2 Monitoraggio automatizzato degli aeroallergeni, modellizzazione e applicazioni per smartphone

Oltre alla rilevazione degli inquinanti, la registrazione delle concentrazioni di pollini e muffe è un elemento essenziale per prevenire, diagnosticare e gestire le malattie respiratorie correlate agli aeroallergeni.

5.2.1 Automazione nella rilevazione di allergeni atmosferici

(Le informazioni di seguito riportate sono state estratte dall'articolo di Beggs et al., 2023)

Il monitoraggio automatico degli allergeni aerodispersi è un'area di ricerca e sviluppo che ha l'obiettivo di fornire informazioni in tempo reale sulla presenza di allergeni nell'aria, al fine di aiutare la popolazione, soprattutto gli individui affetti da malattie respiratorie allergiche, come asma e rinite allergiche, a gestire meglio i loro sintomi. Negli ultimi anni sono stati introdotti degli strumenti all'avanguardia che consentono di rilevare in tempo reale la concentrazione di allergeni nell'aria con una precisione superiore rispetto alla tradizionale analisi manuale tramite microscopio, che continua comunque a essere la prassi predominante nella maggior parte dei contesti. Questi sistemi funzionano in due fasi: il dispositivo pompa l'aria e acquisisce informazioni sulle particelle in essa presenti, impiegando metodologie come immagini al microscopio, ologrammi e/o spettroscopia di fluorescenza; successivamente, un algoritmo di intelligenza artificiale identifica tali particelle confrontandole con set di dati di riferimento. L'efficacia di queste tecnologie

rivoluzionarie sarà garantita solo mediante un'armonizzazione globale degli standard costruttivi dei dispositivi e dei protocolli di raccolta dati, e allo stesso tempo, è essenziale promuovere la condivisione internazionale di informazioni e dati per assicurare risultati coerenti e affidabili.

5.2.2 Previsione e creazione di modelli per la misurazione degli aeroallergeni

(Le informazioni di seguito riportate sono state estratte dall'articolo di Beggs et al., 2023)

Lo sviluppo della previsione e della modellazione degli aeroallergeni sta progredendo notevolmente. Inizialmente, sono stati impiegati modelli statistici specifici per stazioni o regioni, dimostrando buone capacità descrittive e predittive. La loro affidabilità al di fuori delle aree di sviluppo però risulta incerta. D'altra parte, i modelli di traiettoria forniscono una valutazione approssimativa delle regioni coinvolte e delle direzioni di dispersione del polline, e i risultati ottenuti possono mancare di dettaglio e precisione, potenzialmente portando a conclusioni erranee in situazioni complesse. I modelli di composizione atmosferica, sebbene siano complicati, consentono simulazioni dettagliate del ciclo di vita del polline, comprendendo maturazione, presentazione, rilascio nell'aria, trasporto atmosferico, trasformazione ed eliminazione. La sfida consiste nel mantenere l'efficacia di tali modelli di fronte all'evoluzione dell'ambiente. L'adozione di nuove tecnologie di monitoraggio in tempo reale rappresentano la fonte primaria di informazioni aerobiologiche per gli utenti.

5.2.3 Applicazioni per smartphone

(Le informazioni di seguito riportate sono state estratte dall'articolo di Beggs et al., 2023)

Gli allergeni atmosferici esercitano un impatto rilevante sulla vita quotidiana di chi soffre di rinite allergica e asma, accentuato ulteriormente dai cambiamenti climatici. Le recenti innovazioni tecnologiche hanno introdotto sul mercato

applicazioni per la salute su smartphone. Queste applicazioni, integrate con sistemi di monitoraggio automatico degli allergeni in tempo reale, stanno trasformando radicalmente l'approccio alla gestione delle malattie respiratorie allergiche. Svolgono un ruolo essenziale nell'educazione sanitaria e nell'incoraggiamento all'aderenza ai trattamenti farmacologici, con l'obiettivo di ottimizzare gli esiti per i pazienti. La prevenzione emerge come un elemento cruciale per chi affronta queste malattie invalidanti. Queste applicazioni risultano particolarmente funzionali in quanto offrono un servizio personalizzato per ridurre il rischio allergico, integrando funzioni come il tracciamento dei sintomi, previsioni in tempo reale del polline e notifiche personalizzate. Ciò contribuisce in modo significativo a mitigare l'impatto sociale della malattia e a migliorare la qualità della vita dei pazienti. Anche in questo contesto è essenziale progredire in campo tecnologico per lo sviluppo e perfezionamento di queste applicazioni.

La Figura 14 sintetizza quanto appena detto: i tre approcci traslazionali sono collegati tra loro e mirano a ridurre l'esposizione ai pollini e alle muffe, nonché a diminuire la vulnerabilità individuale a tali agenti. Il rischio di contrarre malattie respiratorie allergiche è strettamente legato a fattori di rischio, vulnerabilità ed esposizione. Il rischio stesso è incrementato dai cambiamenti climatici, i quali sono innescati dalle attività umane che inquinano l'atmosfera, promuovendo a loro volta un aumento dell'allergenicità e della produzione di pollini.

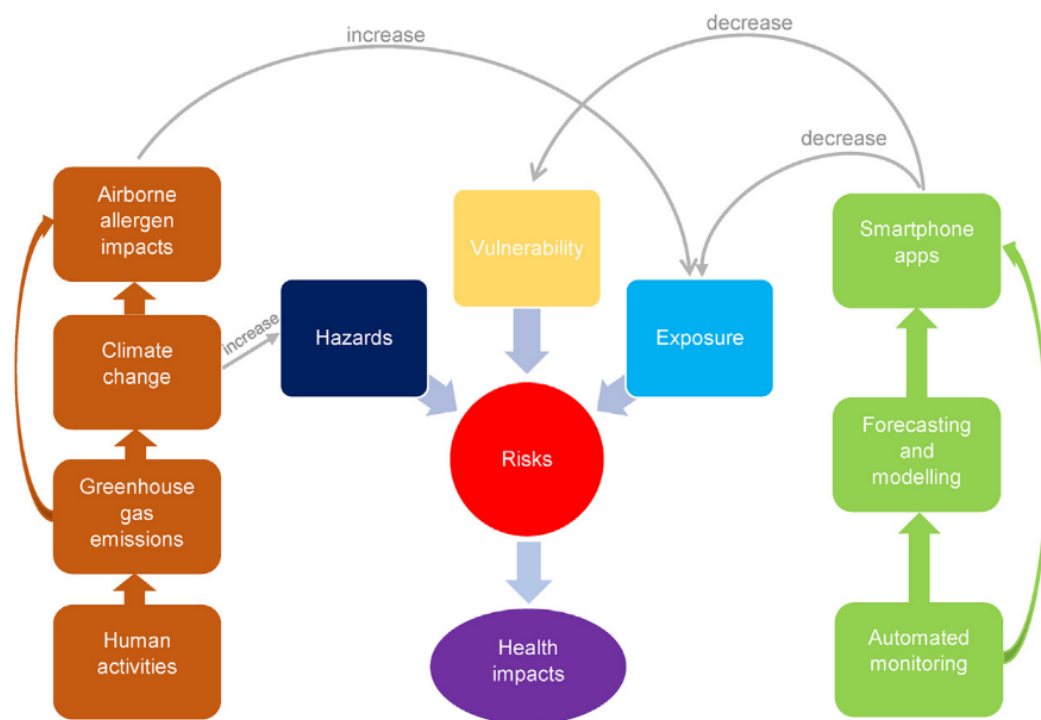


Figura 14. Immagine tratta da Beggs et al., 2023.

6. TERAPIE PERSONALIZZATE PER LE MALATTIE ALLERGICHE

(Le informazioni di seguito riportate sono state estratte dall'articolo di Kucuksezer et. al, 2020)

I trattamenti farmacologici convenzionali sono essenziali per il trattamento di molte condizioni mediche e costituiscono l'approccio di prima linea per numerose malattie. Tuttavia, le terapie personalizzate stanno emergendo come una prospettiva promettente per migliorare la precisione della cura medica in quanto garantiscono precisione alle specifiche caratteristiche biologiche di un individuo, minimi effetti collaterali e migliore risposta nel caso in cui le malattie sono genetiche. In questo contesto, il trattamento principale per le malattie allergiche, tra cui asma e rinite allergiche, è rappresentato dall'Immunoterapia Specifica per Allergeni (AIT), la cui efficacia e sicurezza sono confermate da numerosi studi e meta-analisi.

6.1 Immunoterapia specifica per allergeni

Nella farmacoterapia convenzionale per la cura della malattie allergiche si utilizzano già da molto tempo diverse molecole con attività antinfiammatoria come antistaminici, anti-leucotrieni, corticosteroidi inalati, topici e sistemici, oltre che anticorpi monoclonali. Lo svantaggio principale di questo approccio terapeutico classico è che l'effetto farmacologico svanisce quando la molecola, o la proteina, viene eliminata dal corpo, perciò i sintomi possono ripresentarsi in breve tempo. L'AIT, invece, può indurre la tolleranza e garantire un'iporesponsività a lungo termine nei confronti degli allergeni, come pollini e sostanze inquinanti.

Durante l'AIT, il paziente viene esposto agli allergeni mediante iniezioni sottocutanee o somministrazione sublinguale di estratti allergenici modificati, non allergenici e altamente immunogenici. Questo processo è progettato per indurre una risposta di tolleranza immunitaria, ossia soppressiva, non proliferativa e non infiammatoria, che comporta la generazione di cellule T regolatorie (Treg), che

producono citochine regolatorie come IL-10, fattore di crescita trasformante beta (TGF- β) e IL-35. Le Treg esprimono anche molecole di superficie come CTLA-4 (antigene associato ai linfociti T citotossici 4) e PD-1 (proteina 1 associata alla morte cellulare programmata), che contribuiscono alla soppressione immunitaria delle risposte allergiche. Le Treg svolgono un ruolo chiave nella soppressione delle cellule T_H2 (coinvolte nelle risposte allergiche), basofili, eosinofili e possono anche favorire la generazione di cellule B regolatorie (Breg) specifiche per gli allergeni. Questo ambiente soppressivo limita la produzione di IgE e promuove la produzione di IgG4 (immunoglobulina G 4) da parte delle cellule B. Nel contesto dell'AIT l'aumento dei livelli di IgG4 rispetto agli IgE è considerato favorevole, poiché le IgG4 hanno una bassa capacità di attivazione del sistema del complemento, possono competere e neutralizzare le IgE, che aumentano la suscettibilità alle reazioni allergiche, e in ultimo generare una maggiore tolleranza agli allergeni specifici. Inoltre, sottopopolazioni di cellule B, cellule natural killer (NK) e cellule innate linfoidi (ILC) con proprietà regolatorie contribuiscono alla generazione e al mantenimento della tolleranza agli allergeni specifici (Figura 15).

L'AIT offre numerosi vantaggi, ma è importante considerare attentamente alcuni aspetti svantaggiosi. Tra questi, la durata prolungata del trattamento, i costi elevati, la possibilità di reazioni avverse, la limitata efficacia in alcuni pazienti e la necessità di un monitoraggio continuo della terapia emergono come considerazioni importanti (Kucuksezer et. al, 2020). Ad ogni modo, l'AIT rappresenta un approccio terapeutico efficiente, avendo la capacità di migliorare in modo significativo e a lungo termine i sintomi, nonché la qualità della vita dei pazienti allergici. Ulteriori analisi e approfondimenti sulla caratterizzazione degli endotipi della malattia allergica, la definizione di biomarcatori specifici per la diagnosi e il follow-up terapeutico sono dunque necessari.

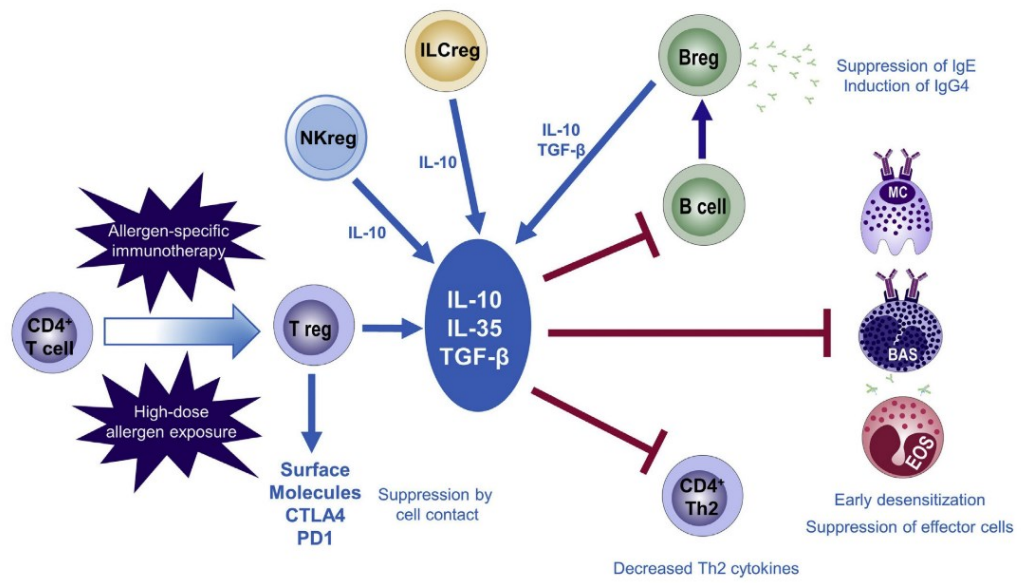


Figura 15. Eventi dell'Immunoterapia specifica per allergeni. Immagine tratta da Kucuksezer et. al, 2020.

7. CONCLUSIONE: SINTESI E SOLUZIONI

Come già analizzato in precedenza, la comunità scientifica ha confermato che l'inquinamento atmosferico di origine antropica gioca un ruolo determinante nelle variazioni climatiche e questi due fattori sono collegati in modo diretto e indiretto all'aggravarsi della salute umana, nonostante i progressi senza precedenti nell'ambito medico e terapeutico. I gas inquinanti e l'aumento della quantità e allergenicità dei pollini e muffe causano malattie respiratorie allergiche, come asma e rinite allergica, le quali, oltre a compromettere notevolmente la qualità di vita dei paziente, nelle forme più gravi sono responsabili di morte (D'Amato et al., 2020) (Eguiluz-Gracia et al., 2020). Le popolazioni più vulnerabili a queste malattie sono gli anziani, i bambini, le donne in gravidanza e gli individui che presentano malattie preesistenti (Pacheco et al., 2021). L'implementazione di strategie di mitigazione e adattamento può indubbiamente apportare benefici alla salute della comunità, tra cui il monitoraggio automatico dei gas aerodispersi e degli aeroallergeni, insieme all'utilizzo di dispositivi indossabili e applicazioni per smartphone (Beggs et al., 2023). Allo stesso tempo, analisi e ricerche approfondite nel campo della terapia per le malattie allergiche, come l'Immunoterapia Allergeno-Specifica (AIT), risultano essenziali per una terapia personalizzata al fine di migliorare la qualità di vita dei pazienti allergici (Luschkova et al., 2022).

Il cambiamento climatico è un tema che deve essere affrontato nell'immediato. Ci troviamo in una gara contro il tempo, partendo già con uno svantaggio considerevole. Siamo nel 2023 e in base alle politiche attuali, lo scenario prevedibile è quello di un RCP 4.5, in cui la temperatura globale alla fine del 2100 sarà di 3 gradi superiore a quella attuale. È drammatico il fatto che solo l'1% più ricco in termini di reddito nella popolazione mondiale ha contribuito alle emissioni di anidride carbonica (CO₂) in misura equivalente a quelle prodotte da 5 miliardi di persone, rappresentando così due terzi dell'intera umanità (Oxfam Italia, 2023). I paesi in via di sviluppo, che hanno contribuito in modo minoritario all'emissione di gas ad effetto serra, saranno colpiti in modo sproporzionato. In questo contesto i “profughi climatici”, persone costrette a spostarsi dal luogo in cui vivono a causa del cambiamento climatico, saranno 1,2

miliardi entro il 2050 (Pacheco et al., 2021).

Le soluzioni per evitare gli effetti del cambiamento climatico e ridurre l'inquinamento dell'aria sono molteplici ma non per questo facili da attuare:

- Utilizzo di energia rinnovabile e cattura della CO₂ atmosferica: l'energia solare, eolica, idroelettrica possono ridurre le emissioni di gas ad effetto serra. Sebbene attualmente si trovi nelle fasi iniziali di ricerca, la cattura e stoccaggio del carbonio (CCS) rappresenta un insieme di tecnologie e processi concepiti per diminuire la presenza di anidride carbonica nell'atmosfera.
- Efficienza energetica: migliorare l'efficienza energetica nei settori industriali, commerciali e domestici riduce la dipendenza dalle fonti di energia ad alto impatto ambientale.
- Implementare politiche per ridurre le emissioni di gas serra e l'utilizzo di fonti energetiche non sostenibili: c'è bisogno di un incremento di leggi e politiche nazionali e internazionali incentrate sulla sostenibilità e riduzione delle emissioni.
- Conservazione delle foreste e ampliamento del verde nelle città: possono contribuire ad assorbire il carbonio atmosferico, ridurre l'effetto "isola di calore urbano" nelle città e migliorare la qualità dell'aria.
- Sensibilizzazione e cambiamento dello stile di vita: l'educazione e la consapevolezza pubblica sono fondamentali. Il cambiamento comportamentale, come una alimentazione più sostenibile o la scelta di modalità di trasporto "green", può avere un impatto significativo.

(Pacheco et al., 2021) (Beggs et al., 2023) (D'Amato et al., 2020) (Agache et al., 2022) (Eguiluz-Gracia et al., 2020).

Se vogliamo che cambi il mondo, dobbiamo prima credere che un cambiamento sia possibile e la scienza, grazie a numerose prove, ci dice che lo è. Noi operatori sanitari, come la totalità della comunità scientifica, siamo in una posizione di centrale importanza per promuovere comportamenti salutari e sostenibili, contribuire alla ricerca sulla relazione tra cambiamento climatico e salute, essere in prima linea per affrontare gli impatti del cambiamento climatico sulla salute pubblica, sensibilizzare

ed informare i pazienti sulle tematiche del cambiamento climatico e collaborare a livello internazionale. Stanisław Jerzy Lec affermava che “Nessun fiocco di neve in una valanga si sente mai responsabile”. Questa citazione ci invita a superare l'apatia ed egoismo, incoraggiandoci a adottare, nelle scelte quotidiane, uno stile di vita più sostenibile e solidale.

8. BIBLOGRAFIA

1. Agache I., Akdis M., Sampath V., Aguilera J., Akdis C. A., Barry M., Bouagnon A., Chinthrajah S., Collins W., Dulitzki C., Erny B., Gomez J., Goshua A., Jutel M., Kizer K. W., Kline O., LaBeaud A. D., Pali-Schöll I., Plaza M. P., Perrett K. P., Peters R. L., Prunicki M., Sack T., Salas R. N., Sindher S. B., Sokolow S. H., Thiel C., Veidis E., Wray B. D., Traidl-Hoffmann C., Witt C., Nadeau K. C., *Climate change and global health: A call to more research and more action*, *Allergy*, 77, 1389–1407, 2022.
2. Beggs P. J., Clot B., Sofiev M., Johnstond F. H., *Climate change, airborne allergens, and three translational mitigation approaches*, *eBioMedicine Part of The Lancet Discovery Science*, 93, 104478, 2023.
3. D’Amato G., Chong-Neto H. J., Monge Ortega O. P., Vitale C., Ansotegui I., Rosario N., Haahtela T., Galan C., Pawankar R., Murrieta-Aguttes M., Cecchi L., Bergmann C., Ridolo E., Ramon G., Gonzalez Diaz S., D’Amato M., Annesi-Maesano I., *The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens*, *Allergy*, 75, 2219–2228, 2020.
4. Eguiluz-Gracia I., Mathioudakis A. G., Bartel S., Vijverberg S. J. H., Fuertes E., Samuel Cai Y., Tomazic P. V., Vestbo J., Galan C., Comberiat P., Diamant Z., Hoffmann B., *The need for clean air: The way air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma*, *Allergy*, 75, 2170–2184, 2020.
5. Kucuksezer U. C., Ozdemir C., Cevhertas L., Ogulur I., Akdis M., Akdis C. A., *Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance*, *Allergology International*, 69, 549-560, 2020.
6. Luschkova D., Traidl-Hoffmann C., Ludwig A., *Climate change and allergies*, *Allergo J Int*, 31, 114–120, 2022.
7. Martikainen M., Tossavainen T., Hannukka N., Roponen M., *Pollen, respiratory viruses, and climate change: Synergistic effects on human health*, *Environmental Research*, 219, 1151492023, 2023.
8. Pacheco S. E., Guidos-Fogelbach G., Annesi-Maesano I., Pawankar R., D’Amato G., Latour-Staffeld P., Urrutia-Pereira M., Kesic M. J., Hernandez M.

- L., *Climate change and global issues in allergy and immunology*, The journal of Allergy and Clinical Immunology, 148, 1366-1377, 2021.
9. World health Organization, *New WHO Global Air Quality Guidelines aim to save millions of lives from air pollution*, <https://www.who.int/news/item/22-09-2021-new-who-global-air-quality-guidelines-aim-to-save-millions-of-lives-from-air-pollution>, 2021.
 10. Goodman & Gilman, *Le basi farmacologiche della terapia*, tredicesima edizione, Zanichelli, 2019.
 11. Oxfam Italia, *Clima: l'1% più ricco del pianeta inquina quanto due terzi dell'umanità*, <https://www.oxfamitalia.org/clima-quanto-inquinano-i-super-ricchi/#:~:text=Nei%202019%2C%20l'1%25,ossia%20due%20terzi%20dell'umanit%C3%A0>, 2023.