

### **#30 Dai NET un enorme potenziale terapeutico**

*Questa sinossi vuole comunicare ai medici del territorio il continuo impegno della ricerca per fornire sempre nuovi e sicuri supporti terapeutici per la salute del paziente.*

#### **Strategia : come interferire o inibire la NETosi**

##### **PAD4 e GASDERMIN-D.**

Soni inibitori endogeni della formazione di NET. Sono stati isolati dal plasma del cordone ombelicale (Yost et al., 2016 ). Sono attualmente in fase di sviluppo per il trattamento di sindromi infiammatorie in corso di COVID-19.

##### **SIVELESTAT**

è stato approvato per il trattamento di ARDS in Giappone e Corea del Sud, ma non ha aumentato la sopravvivenza dopo ARDS in una meta-analisi di studi clinici (Tagami et al., 2014).

##### **DISULFIRAM**

usato per trattare l'alcolismo - inibisce il gasdermin D e limita la lesione polmonare in modelli animali (Hu et al., Preprint 2018).

##### **COLCHICINA**

potrebbe inibire sia il reclutamento dei neutrofili nei siti di infiammazione che la secrezione di IL1 $\beta$  e sono in corso studi che utilizzano la colchicina in COVID-19 (identificatori ClinicalTrials.gov: NCT04326790, NCT04328480, NCT04322565, NCT04322682).

##### **LONODELESTAT (POL6014), AIVELESTAT , CHF 6333, ELAFIN**

Sono attualmente in fase 1. I risultati sono promettenti per una fase 2

##### **DORNASE-alfa**

Una DNase I ricombinante , somministrata per inalazione, è approvata per sciogliere i NET nelle vie aeree dei pazienti (CF) con fibrosi cistica, per eliminare il muco e migliorare i sintomi (Papayannopoulos et al., 2011).

##### **PRX-110 / alidornase alfa**

E' una DNasi resistente all'actina è stata testata in pazienti CF negli studi di Fase I e II con ottimi risultati (ClinicalTrials.gov: NCT02605590, NCT02722122) e potrebbe essere potenzialmente più potente della dornase alfa.

##### **DNasi 1-like 3**

Proteina ingegnerizzata in fase di sviluppo progettata per dissolvere i NETs (Fuchs et al., 2019), potrebbero presto entrare nello sviluppo clinico.

*Commento: Le Dnasi ingegnerizzate possano aiutare a dissolvere le secrezioni mucose dei pazienti COVID-19 come nei pazienti con CF, migliorando la ventilazione e riducendo il rischio di infezioni secondarie. Dornase alfa viene normalmente somministrata attraverso nebulizzatori, ma in molti centri medici, questi sono evitati in COVID-19 a causa del rischio di aerosol di SARS-CoV-2 e di mettere in pericolo gli operatori sanitari. Tuttavia, esistono approcci che erogano aerosol in circuiti chiusi per pazienti ventilati meccanicamente (Dhand, 2017). Per i pazienti non intubati, le terapie possono essere nebulizzate in modo sicuro in sale a pressione negativa. Oltre ai loro possibili effetti sulle secrezioni mucose, i trattamenti DNase possono anche impedire l'ulteriore progressione verso le ARDS, poiché DNase I erogato attraverso le vie aeree è stato visto che aumenta la sopravvivenza in diversi modelli animali (Lefrançois et al., 2018; Thomas et al., 2012; Zou et al., 2018). Il circuito NET – IL1 $\beta$  potrebbe essere antagonizzato con farmaci approvati contro IL1 $\beta$ , come anakinra, canakinumab e rilonacept attualmente tutti in fase di sperimentazione per testare l'efficacia in COVID-19 (identificatori ClinicalTrials.gov: NCT04324021, NCT04330638, NCT02735707). hanno fino ad ora mostrato eccellenti profili di sicurezza.*