

20.settembre

6 giorni dalla "truffa elettorale perfetta"

*Un tale, accortosi che i cretini erano la maggioranza,
pensò di fondare il Partito dei Cretini. Ma nessuno lo seguì.
Allora cambiò nome al partito e lo chiamò Partito degli Intelligenti.
E tutti i cretini lo seguirono.*
Dino Risi

Metilomica dell'ipertensione polmonare e biomarcatori decisionali

*Le decisioni sono soltanto l'inizio di qualcosa.
Quando si prende una decisione,
in realtà si comincia a scivolare in una forte corrente
che ti porta verso un luogo mai neppure sognato al momento di decidere.*
Paulo Coelho

L' **ipertensione arteriosa polmonare** è una condizione potenzialmente pericolosa per la vita in cui i **biomarcatori decisionali** esistenti non predicono chiaramente i risultati dei pazienti.

Il team del **Pulmonary Arterial Hypertension Section of the Critical Care Medicine Department, National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda**, coordinato da **Samuel Brusca** ha per la prima volta utilizzato le tecniche di **biopsia liquida** basate sulla **metilomica del DNA** per identificare il **DNA plasmatico cell-free (cfDNA)** un biomarcatore prognostico e predittivo ampiamente utilizzato, in particolare in oncologia.

Il **DNA** rilasciato nella circolazione, è normalmente derivato dalle **cellule ematopoietiche**. Nei pazienti con cancro, le **cellule tumorali** rilasciano inoltre il loro **DNA**, presente in proporzioni diverse come "**DNA tumorale circolante**" (**ctDNA**) all'interno del **cfDNA**.

Recentemente è stato sviluppato un arsenale di metodi sofisticati per estrarre una moltitudine di informazioni da **cfDNA e/o ctDNA**, che possono essere utilizzati per vari scopi clinici, per valutare condizioni fisiologiche distinte, come appunto nel caso dell' **ipertensione polmonare** o come strumento per la ricerca di base

Nel lavoro pubblicato su **Circulation** Hanno potuto così verificare che nel caso **dell'ipertensione arteriosa polmonare**, la quantità di **cfDNA** era correlata alla **gravità** della malattia e agli **esiti** del paziente, e questo **DNA** ha anche mostrato **pattern di metilazione distintivi** che potrebbero eventualmente fornire informazioni sulla fisiopatologia di questa malattia.

Il **cfDNA** plasmatico è stato misurato in 2 coorti

PAH

A, n=48;

B, n=161

controlli n=48.

I dati sono stati raccolti per i punteggi e le determinazioni dei risultati di **REVEAL 2.0 (Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management)**. I pazienti sono stati divisi nei seguenti gruppi di rischio

REVEAL: basso (≤ 6), medio (7-8) e alto (≥ 9).

Le concentrazioni totali di **cfDNA** sono state confrontate tra i controlli ed i gruppi di rischio per la **PAH** mediante *un'analisi della varianza a una via*.

I test log-rank hanno confrontato la sopravvivenza tra i **terzili cfDNA** e i gruppi a rischio **REVEAL**. Le *aree sotto la curva* caratteristica operativa del ricevitore sono state stimate da modelli di regressione logistica.

Un sottoinsieme di campioni della **coorte B (n=96)** e dei **controlli (n=16)** è stato sottoposto a sequenziamento del bisolfito seguito da un *algoritmo di deconvoluzione per mappare i modelli di metilazione del cfDNA cellulare*, con concentrazioni confrontate utilizzando **t-test**.

Nella **coorte A**, l'età mediana (intervallo interquartile) era di **62 anni** (47-71), 75% femmine, contro 6 (4-9) in **REVEAL 2.0**.

Nella **coorte B**, l'età mediana (intervallo interquartile) era di **59 anni** (49-71), 69% femmine, contro 7 (6-9) in **REVEAL 2.0**.

In entrambe le coorti, le concentrazioni di **cfDNA** differivano tra i pazienti con **PAH di vario rischio REVEAL** e controlli (analisi della varianza $P \leq 0,002$) ed erano maggiori nella categoria ad alto rischio rispetto a quella a basso rischio ($P \leq 0,002$).

Nella **coorte B**, la **morte** o *il trapianto di polmone* si sono verificati in 14 su 54, 23 su 53 e 35 su 54 pazienti rispettivamente nei terzili **cfDNA** più bassi, medi e più alti.

Livelli di **cfDNA** stratificati come terzili (log-rank: $P = 0,0001$) e gruppi di rischio **REVEAL** (log-rank: $P < 0,0001$) ciascuno prevedeva la sopravvivenza libera da trapianto.

L'aggiunta di **cfDNA** a **REVEAL** ha migliorato la discriminazione (area sotto la curva caratteristica operativa del ricevitore, 0,72-0,78; $P = 0,02$).

Rispetto ai controlli, *l'analisi della metilazione* nei pazienti con PAH ha rivelato un aumento del **cfDNA** originato da progenitori eritrocitari, neutrofili, monociti, adipociti, cellule natural killer, endotelio vascolare e miociti cardiaci (P aggiustato Bonferroni $< 0,05$).

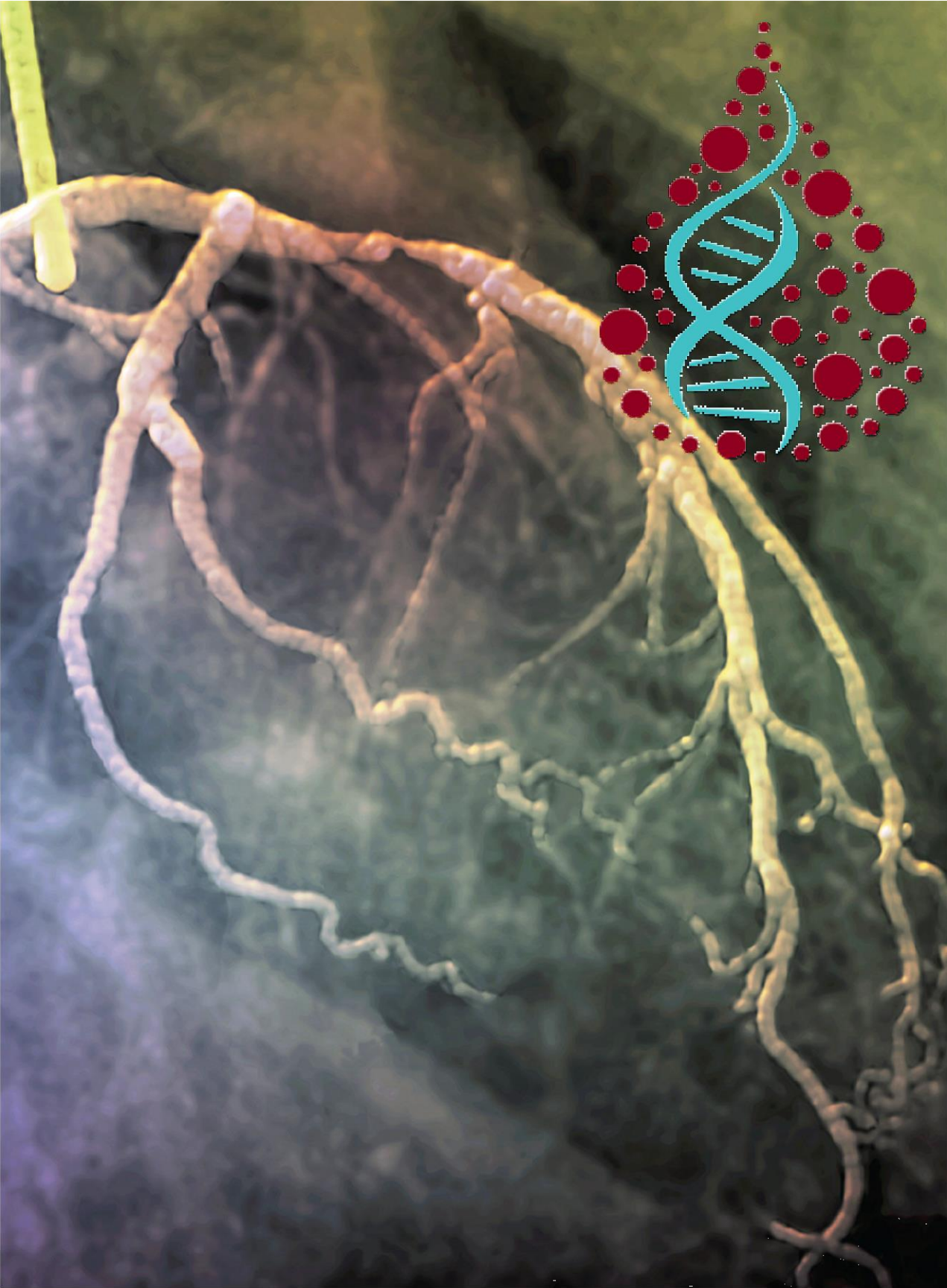
Le concentrazioni di **cfDNA** derivate dalle cellule progenitrici degli eritrociti, dai miociti cardiaci e dall'endotelio vascolare erano maggiori nei pazienti con **PAH** con punteggi **REVEAL** ad alto rischio rispetto a quelli a basso rischio ($P \leq 0,02$).

In conclusione: il **cfDNA** circolante è elevato nei pazienti con PAH, è correlato alla gravità della malattia e predice una sopravvivenza peggiore.

I risultati delle *analisi di metilazione* del **cfDNA** in pazienti con **PAH** sono coerenti con i paradigmi prevalenti della patogenesi della malattia.

Brusca SB et al. Plasma Cell-Free DNA Predicts Survival and Maps Specific Sources of Injury in Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation. 2022 Aug 25:101161CIRCULATIONAHA121056719.

Angiogramma colorato che mostra un restringimento dell'arteria coronaria sinistra in un paziente con ipertensione



Un anno fa... Baedeker/Replay del 20 settembre

E intanto Ebola? Gli effetti delle "coincidenze virali"

La speranza è che il Patto di Roma sancito al termine del "G20 salute" possa attenuare le , disuguaglianze vaccinali esistenti tra i paesi poveri con i paesi più ricchi e definire iniziative concrete per cui il vaccino sia un diritto di tutti e non un privilegio di pochi. In questo contesto mi sono chiesto quale sia l'evoluzione di una di una epidemia localizzata nel bel mezzo di un un contesto pandemico planetario. Cosa sta accadendo in Congo dove imperversa Ebola, quali sono le conseguenze di "coincidenze virali" ? Il valore di una coincidenza è uguale al suo grado di improbabilità, Le coincidenze si producono là dove gli ingranaggi del destino corrispondono. Le coincidenze sono il "sussurro" che tradisce il legame tra il possibile e l'inevitabile. Da aprile, la Repubblica Democratica del Congo (RDC) era sull'orlo di una buona notizia, annunciando la fine della sua decima (e la seconda più grande) epidemia di Ebola al mondo.

Purtroppo, dal 10 aprile, sono stati segnalati nuovi casi di Ebola a Beni, epicentro dell'epidemia di Ebola. Sebbene la RDC abbia lottato a lungo con disordini politici, conflitti armati, povertà e malattie infettive, deve rimanere impegnata a porre fine alla crisi dell'Ebola applicando allo stesso tempo le lezioni apprese nell'affrontare questo vecchio nemico virale per combatterne uno nuovo: COVID19. I casi segnalati finora di COVID-19 nella RDC (442 casi, 28 decessi) sono probabilmente sottostimati, data la mancanza di test in un paese il cui sistema sanitario debole serve 89 milioni di persone. La percezione dell'impatto di COVID-19 tra i congolesi della RDC rischia di essere sminuita dalla loro esperienza con il virus Ebola più letale (2279 decessi su 3461 infetti dall'agosto 2018). Poiché è utilizzabile meno del 5% della rete stradale di 59.000 km della RDC, l'espansione del COVID-19 nelle province rurali potrebbe essere lenta. Ma una volta che il COVID-19 avrà preso piede nella Repubblica Democratica del Congo, la sua eliminazione potrebbe richiedere molto più tempo.

Una delle principali lezioni apprese dalla risposta della RDC all'Ebola è che la sfiducia delle persone nei confronti delle autorità e degli estranei può ritardare le risposte alle malattie. Il bracconaggio illegale e il commercio di legname, l'estrazione mineraria e lo spostamento di persone nelle foreste pluviali del Congo a causa della guerra hanno probabilmente danneggiato la foresta in modi che hanno aumentato il contatto tra le persone e i serbatoi animali del virus Ebola. I congolesi sono diventati sempre più diffidenti nei confronti delle autorità e di altri che stavano spogliando le risorse e alimentando la corruzione, la violenza e la povertà. Gli operatori sanitari hanno dovuto stabilire una fiducia locale attraverso una comunicazione chiara e la trasparenza sulla malattia e sui trattamenti. Alla fine, i congolesi sono stati aperti a una campagna di vaccinazione e ad altre misure che hanno tenuto sotto controllo l'attuale epidemia. Ma c'è un'aria di ottimismo dentro e intorno alla Repubblica Democratica del Congo. La campagna di quasi successo contro l'Ebola, la prima transizione democratica pacifica del potere nel 2019, la crescita economica negli ultimi 2 anni e le riforme anticorruzione rivolte a individui e industrie sono stati cambiamenti positivi per la nazione. Il nuovo governo deve dare una risposta forte al COVID-19 senza compromettere l'ultima tappa della risposta all'Ebola. In effetti, il sistema sviluppato per la gestione dell'Ebola viene ora assorbito dalla task force COVID-19.

Come può essere realizzato? I partenariati pubblico-privato come il fondo per la promozione degli investimenti della RDC possono aggiornare laboratori e centri di test e pagare i kit di test. I programmi esistenti finanziati a livello internazionale come quelli della Banca mondiale, della Banca africana per lo sviluppo e dell'Organizzazione mondiale della sanità potrebbero essere sfruttati fino a quando non saranno acquisiti ulteriori fondi COVID-19. Il mese scorso, il governo ha annunciato un nuovo Fondo di solidarietà nazionale contro il COVID-19 che include la rappresentanza del settore religioso, un passo positivo che dovrebbe essere ripetuto per altri focolai. Intanto devono essere create stazioni per il lavaggio delle mani e l'importanza del rivestimento del viso deve essere comunicata dalle autorità e dagli operatori sanitari. Solo il 4% degli 11 milioni di residenti di Kinshasa segue quest'ultima raccomandazione.

Gli esperti di tracciamento dei contatti di Ebola e i laureati in epidemiologia sul campo possono formare studenti universitari volontari per eseguire il tracciamento dei contatti COVID-19. Allo stesso modo, la

capacità di aumento può essere sviluppata attraverso una formazione intensiva di laureati in medicina (>2000/anno), infermieristica (>7000/anno) e scuole tecniche di laboratorio per potenziare i test e per il triage dei pazienti. Dovrebbe essere preso in considerazione l'aumento della capacità di posti letto temporanei per isolare i malati (negli edifici scolastici e universitari). Il governo della Repubblica Democratica del Congo deve anche affrontare le difficoltà economiche indotte dalla pandemia, ovvero la perdita del salario giornaliero per il 73% della popolazione che sopravvive con meno di 1,90 dollari al giorno, poiché le attività commerciali, l'agricoltura e altri mezzi di sussistenza iniziano a chiudere. Sono emerse banche alimentari del settore privato, ma dovrebbero essere sostenute dall'impegno del governo con il settore privato e il Programma alimentare mondiale delle Nazioni Unite. La Missione di stabilizzazione dell'Organizzazione delle Nazioni Unite nella Repubblica Democratica del Congo (MONUSCO) e l'infrastruttura di difesa della RDC possono contribuire congiuntamente a facilitare la distribuzione. Sono in arrivo giorni difficili per la RDC nella sua lotta contro Ebola e COVID-19, oltre a morbillo, malaria e colera. Questo è un momento per l'unità nazionale, l'ottimismo e le partnership con la comunità globale per garantire che le minacce alle malattie siano affrontate frontalmente. Un chirurgo africano a proposito della solidarietà mi citò un proverbio della sua terra : una mano sola non riesce a legare un pacchetto. La grande ricchezza dell'umanità sta nella solidarietà. La solidarietà è l'unico investimento che non fallisce mai. Non soltanto siamo tutti sulla stessa barca, ma soffriamo tutti lo stesso mal di mare.(GK Chesterton)

A chi legge I dati sono ripresi dal documento "EBOLA-2021" dell' OMS