

13.Febbraio

## Quando un indizio può attivare una terapia: il paradigma dell' IL-13 e dell' acido ialuronico

*Un indizio è un indizio,  
due indizi sono una coincidenza,  
ma tre indizi fanno una prova.  
Agata Christie*

All'inizio della Pandemia quando **finalmente** erano consultabili i primi riscontri anatomo patologici Scrivevo nella **sinossi 32**

*Tutte le osservazioni microscopiche confermano che i polmoni sono pieni di "gelatina liquida chiara", un quadro molto simile ai polmoni descrivibili negli annegati. Sebbene la natura di questa gelatina che si stratifica all'interno degli alveoli a formare una membrana ialina non sia ancora stata determinata, abbiamo buoni motivi di ipotizzare che abbia un alto contenuto di acido ialuronico.*

*Materiale gelatinoso simile è associato al ARDS ed è stato descritto una anomala produzione di ialuronato in corso di SARS . Inoltre i livelli di citochine infiammatorie (IL-1, TNF) sono elevati nei polmoni dei pazienti COVID-19 e queste citochine sono forti induttori di HA-sintasi-2 (HAS2) nelle cellule epiteliali alveolari CD31 +, EpCAM + e fibroblasti.*

*E' importante sottolineare che l'HA ha la capacità di assorbire l'acqua fino a 1000 volte il suo peso molecolare. Pertanto, ridurre la presenza o inibire la produzione di HA ha potrebbe aiutare i pazienti COVID-19 a respirare. E' teoricamente possibile per via inalatoria immettere a livello alveolare ialuronidasi di grado medico per ridurre l'accumulo di HA e quindi eliminare la gelatina nel polmone.*

*Nei modelli animali, le difficoltà respiratorie indotte dall'influenza possono essere alleviate dalla somministrazione intranasale di ialuronidasi. E' ipotizzabile utilizzare un farmaco per la terapia biliare approvato clinicamente, l'immromromone (4- metilumbelliferone, 4-MU), un inibitore di HAS2 (hyaluronato sintasi 2) in grado di spegnere l'infiammazione polmonare indotta da come dimostrato in diversi modelli sperimentali in vitro ed in vivo....*

Il titolo della sinossi era. **Acido ialuronico intralveolare: più che un indizio** . Avendo lavorato per oltre trent'anni sull'acido ialuronico ero fermamente convinto che questa fosse una pista da studiare e approfondire. Purtroppo il pensionamento universitario mi ha privato del laboratorio e l'avvento del Covid ha reso complicato raggiungere i laboratori di amici e allievi dove avrei potuto continuare la mia attività di ricerca. Peccato !

Pochi giorni fa sono rimasto **felicemente colpito** nel leggere fa il lavoro **[IL-13 is a driver of COVID-19 severity](#)**. coordinato da **Alexandra Donlan dell'Università della Virginia** sviluppato in collaborazione con **Institute of Immunology and Inflammation, University of Manchester** e **Science-IT and Institute of Physiology, Charité di Berlino**

Generalmente è la ricerca di base a sviluppare modelli animali propedeutici ad una sperimentazione clinica, in questo caso il team di Alexandra ha seguito un percorso inverso. Premesso che la **disregolazione immunitaria** è la caratteristica principale degli stadi più gravi dell'infezione da SARS-CoV-2, la comprensione dei meccanismi con cui il sistema immunitario contribuisce alla gravità del COVID-19 potrebbe aprire nuove strade al trattamento delle fasce acute della patologia.

Partendo dalla constatazione clinica che in 2 coorti di pazienti i livelli di **interleuchina 13** erano associati alla necessità di **ventilazione meccanica** e che la somministrazione di **Dupilumab**, un anticorpo monoclonale che blocca gli effetti della **IL-13**, rallentava in maniera significativa l'evoluzione della patologia si è deciso di costruire un modello murino per confermare il possibile coinvolgimento della **IL-13** nella formazione e nell'evoluzione della sintomatologia respiratoria.

### Il modello murino

Si è potuto dimostrare che nei topi con infezione indotta da SARS-CoV-2, la **neutralizzazione dell'IL-13** riduce la morte e la gravità della malattia senza tuttavia influenzare la carica virale, confermando un possibile ruolo immunopatogeno per questa citochina.

Dopo il trattamento con **anti-IL-13** in topi infetti, il gene della **ialuronano sintasi 1 (Has1)** responsabile della sintesi di **acido ialuronico** era più sottoregolato e l'accumulo dello **ialuronico (HA)** nella membrana ialina alveolare era fortemente diminuito.

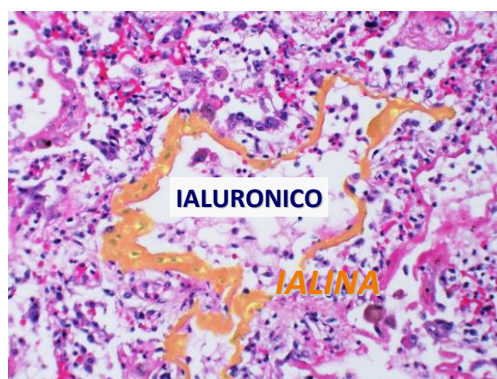
Inoltre anche il blocco del recettore **HA-CD44**, riduceva la mortalità nei topi infetti, confermando ulteriormente l'importanza dell'**HA** come mediatore patogeno. Una conferma indiretta era il dato che la somministrazione di **interleuchina 13** era in grado di aumentare la produzione alveolare di **acido ialuronico**.

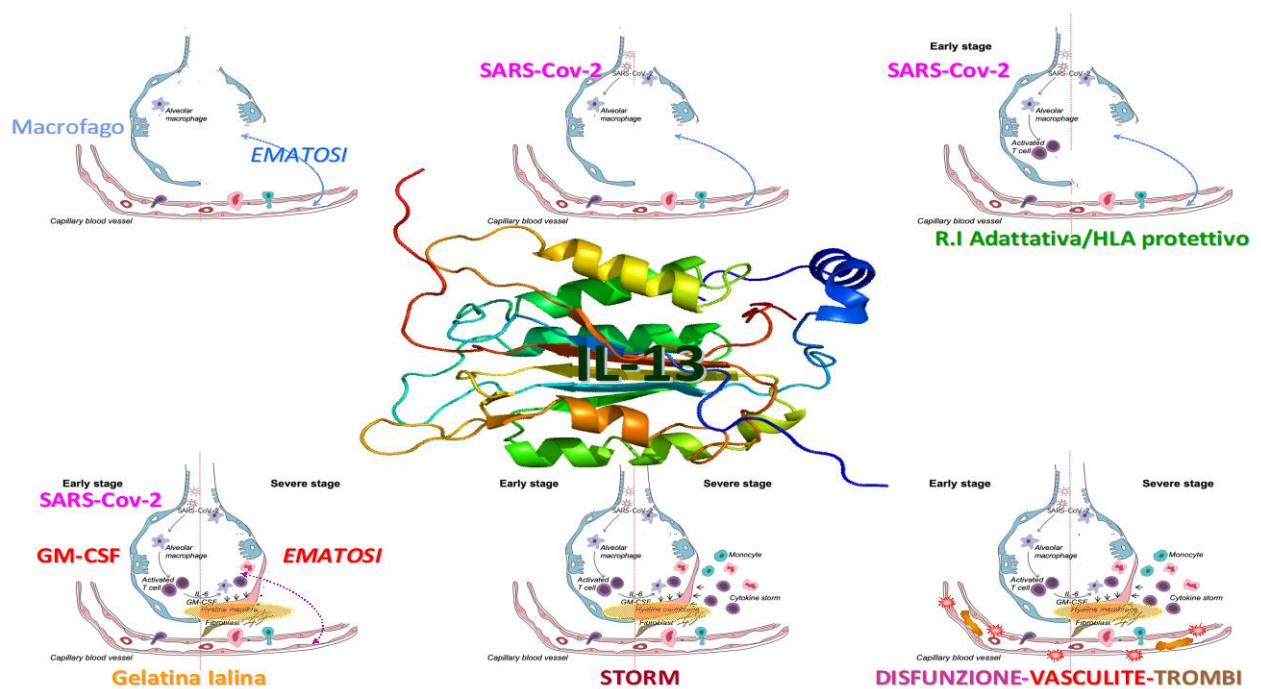
Nel complesso, questo lavoro apre una nuova strada nello studio di COVID-19 dimostrando un ruolo causale per le risposte immunitarie di tipo 2 e l'accumulo di **HA** a valle nell'insufficienza respiratoria e inoltre apre a potenziali percorsi per un approccio immunoterapico

Il meccanismo specifico attraverso il quale **l'IL-13** promuoveva una malattia grave è tuttavia difficile da identificare, poiché c'era solo un modesto impatto sugli effettori a valle **dell'IL-13** che sono comunemente osservati durante l'infiammazione allergica o asmatica.

L'identificazione di **Has1** come il gene più sottoregolato dopo la neutralizzazione **dell'IL-13** nei polmoni di topo infetto, insieme alla sottoregolazione **di Has2 e Cd44**, 2 altri geni coinvolti nel percorso dell'HA, ha consentito la scoperta di una via potenzialmente nuova attraverso la quale **l'IL-13** partecipa alla costituzione della membrana ialina alveolare

Sebbene il lavoro non consente una comprensione meccanicistica esaustiva del ruolo del **acido ialuronico** è possibile ipotizzare che possa contribuire all'infiammazione alveolare fornendo una matrice per la migrazione delle cellule infiammatorie a cui aderire, Inoltre, l'eccessivo accumulo di **HA**, capace di legare una grande quantità di acqua, potrebbe interferire con gli **scambi ematosici** e nella formazione dell'edema. La comprensione del ruolo della **IL-13** nel modello murino, combinata con i risultati che correlano l'uso del **Dupilumab** sottolinea il potenziale impatto che questo lavoro potrebbe avere sul miglioramento della vita dei pazienti.





## Un anno fa... Baedeker/Replay del 12.Febbraio 2021

### Apartheid Sanitario Pandemico

L'esplosione delle campagne vaccinali in alcune parti del pianeta sta suscitando la speranza (illusione?) che la vita possa tornare alla "normalità", come quella di prima. Purtroppo la politica dell'accaparramento dei vaccini, che vede i governi delle singole azioni sgomitare per rivendicare priorità all'acquisto si va ormai concretizzando una fosca previsione: i paesi più ricchi monopolizzeranno le dosi dei vaccini più efficaci anche se al momento non esistono dati sulla loro reale efficacia...

....Attualmente una dose del vaccino Pfizer costa 16.50 dollari a dose, il Moderna varia tra i 12 e 15 è evidente che questi prezzi variano in relazione al numero di dosi ordinate. Il vaccino di Astra Zeneca ha un costo di poco meno di 3 dollari, Johnson & Johnson ha dichiarato con il suo vaccino di "non voler fare profitti" (ma non ha spiegato cosa vuol dire non "fare profitti")...

...Questo vergognoso accaparramento/ bagarinaggio vaccinale sta determinando di fatto un apartheid sanitario vergognoso che vede escluse intere popolazioni per favorire il profitto e l'egoismo di nazioni con redditi medio alti, il solito vecchio schifo. Come la schiavitù, la povertà e l'apartheid, non sono evenienze naturali ma sono causate dall'uomo e può essere superata e sradicata solo dall'azione degli esseri umani. Una pandemia può essere superata solo e quando viene sconfitta ovunque. Eppure è quello che sta accadendo: se non invertiamo rotta questo Apartheid sanitario globale si radicherà sempre di più portando le nuove disuguaglianze. E la pandemia sarà ancora tra noi per molti anni. Avremo semplicemente aggiunto nuovi problemi a quelli che non siamo stati in grado di risolvere. Se non faremo l'impossibile presto ci troveremo di fronte l'impensabile!

(vedi testo integrale)