

28. Febbraio

## Un anticorpo per l'endometriosi

*Femina est quod est propter uterum.*

**L'endometriosi** è una condizione infiammatoria complessa, eterogenea e cronica che colpisce circa 176 milioni di donne in tutto il mondo. È associato a dolore pelvico cronico, infertilità e affaticamento e ha un impatto sostanziale sulla qualità della vita correlata alla salute.

**L'endometriosi** è definita dalla crescita di tessuto simile all'endometrio all'esterno dell'utero, tipicamente sul rivestimento della cavità pelvica e delle ovaie (noto come "lesioni")

Gli attuali trattamenti farmacologici per l'endometriosi sono limitati agli agenti ormonali che possono alleviare il dolore ma non possono curare la malattia.

Pertanto, lo sviluppo di un farmaco modificante la malattia per **l'endometriosi** è un'esigenza medica insoddisfatta.

Il team di **Nishimoto-Kakiuchi** del *Translational Research Division, Chugai Pharmaceutical (Tokyo)* ha determinato

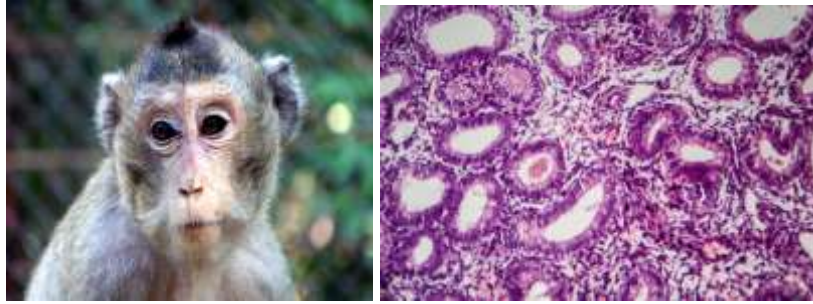


**Nishimoto-Kakiuchi A et al. [A long-acting anti-IL-8 antibody improves inflammation and fibrosis in endometriosis. Sci Transl Med. 2023 Feb 22;15\(684\):eabq5858.](#)**

Studiando **campioni endometriosisici umani**, che la progressione dell'endometriosi era associata allo sviluppo di infiammazione e fibrosi. Inoltre, l'espressione di **IL-8** era altamente sovraregolata nei tessuti endometriosisici e strettamente correlata alla progressione della malattia.

In particolare ha creato un anticorpo di riciclaggio a lunga durata d'azione contro **IL-8 (AMY109)** e ne abbiamo valutato la potenza clinica.

Poiché i roditori non producono **IL-8** e non sperimentano le mestruazioni, abbiamo analizzato le lesioni nelle **scimmie cynomolgus** che hanno sviluppato spontaneamente l'endometriosi e in un modello di scimmia con endometriosi indotta chirurgicamente.



Sia le **lesioni endometriose** sviluppate spontaneamente che quelle indotte chirurgicamente hanno dimostrato una fisiopatologia molto simile a quella **dell'endometriosi umana**.

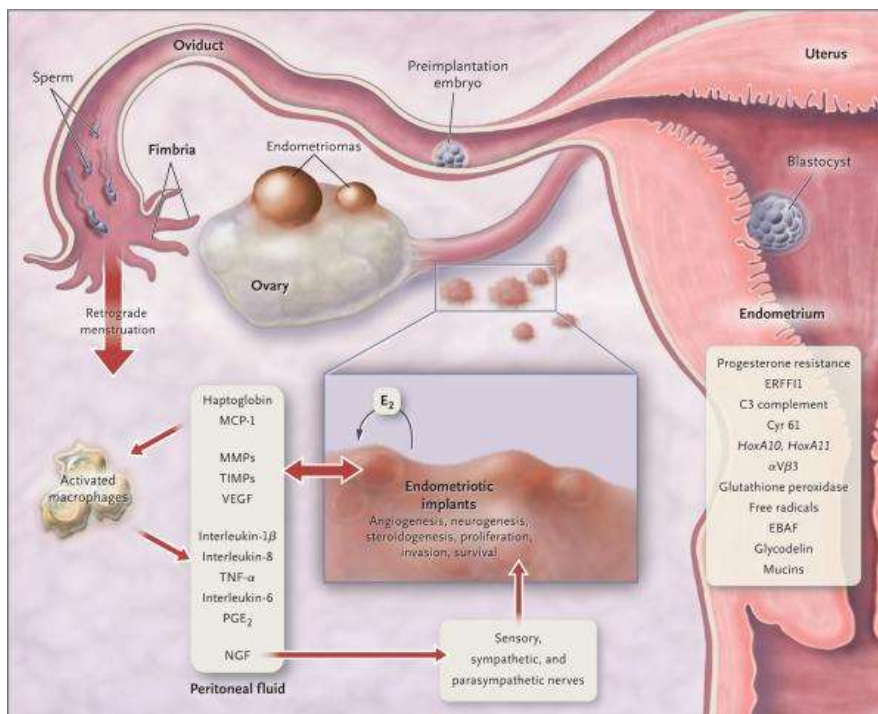
L'iniezione sottocutanea una volta al mese di **AMY109** alle scimmie con **endometriosi** indotta chirurgicamente ha ridotto il volume delle lesioni nodulari, ha abbassato il punteggio della **Revised American Society for Reproductive Medicine** come modificato per le scimmie e ha migliorato la fibrosi e le aderenze.

Inoltre, gli esperimenti che utilizzano cellule derivate **dall'endometriosi umana** hanno rivelato che **l'AMY109** ha inibito il reclutamento di neutrofili nelle lesioni endometriose e la produzione di monociti chemoattractant protein-1 dai neutrofili.

Pertanto, **AMY109** può rappresentare una terapia modificante la malattia per i pazienti con **endometriosi**.

Questo studio evidenzia il ruolo **dell'IL-8 nell'endometriosi** e indica che l'inibizione dell'IL-8 può avere effetti modificanti la malattia.

### Fisiopatologia del dolore e dell'infertilità associati all'endometriosi



Il tessuto e le cellule dell'endometrio trapiantato retrogrado si attaccano alle superfici peritoneali, stabiliscono un afflusso di sangue e invadono le strutture vicine. Sono infiltrati da nervi sensoriali, simpatici e parasimpatici e provocano una risposta infiammatoria.

Gli impianti endometriosisi secernono estradiolo ( $E_2$ ) e prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ), agenti che attraggono i macrofagi (proteina chemiotattica dei monociti 1 [MCP-1]), peptidi neurotrofici (fattore di crescita nervoso [NGF]), enzimi per il rimodellamento tissutale (metalloproteinasi della matrice [MMP]) e inibitori tissutali delle MMP (TIMP) e sostanze proangiogeniche come il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) e l'interleuchina-8.

Le lesioni secernono aptoglobina, che diminuisce l'adesione dei macrofagi e la funzione fagocitica. Lesioni e macrofagi attivati, che sono abbondanti nel fluido peritoneale nelle donne con endometriosisi, secernono anche citochine proinfiammatorie (interleuchina-1 $\beta$ , interleuchina-8, interleuchina-6 e fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ]).

L'estradiolo locale (e sistemico) può stimolare la produzione della lesione di  $PGE_2$ , che possono attivare le fibre del dolore, migliorare l'invasione neuronale delle lesioni stimolando la produzione di NGF e altre neurotrofine e promuovere la germinazione dei nocicettori che contribuiscono al dolore infiammatorio persistente e inibiscono l'apoptosi neuronale.

Il fattore di sanguinamento endometriale (EBAF) è misepresso e può contribuire al sanguinamento uterino. L'infertilità deriva dagli effetti tossici del processo infiammatorio sui gameti e sugli embrioni, dalla funzione fimbriale compromessa e dall'endometrio eutopico che è resistente all'azione del progesterone ed è inospitale per l'impianto embrionale. *HoxA10* e *HoxA11i* geni e l'integrina  $\alpha\beta3$  non sono sovraregolati dal progesterone e quindi l'endometrio è inospitale per un embrione che si impianta.

Le sostanze chimiche che alterano il sistema endocrino possono contribuire alla resistenza al progesterone e forse alla disfunzione immunitaria.

ERFFI1 (inibitore del feedback del recettore ErbB 1) è espresso in modo costitutivo e vi è un eccesso di segnalazione mitogenica.

Giudice LC. [Clinical practice. Endometriosis](#). *N Engl J Med*. 2010 Jun 24;362(25):2389-98. doi: 10.1056/NEJMc1000274. PMID: 20573927; PMCID: PMC3108065.

## Lecture consigliate

Izumi G et al .

**Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis.**

*J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Feb;44(2):191-198.

L'endometriosisi è caratterizzata dall'impianto e dalla crescita di tessuti endometriosisi al di fuori dell'utero. È ampiamente accettata la teoria che l'endometriosisi sia causata dall'impianto di tessuto endometriale da mestruazioni retrograde; tuttavia, le mestruazioni retrograde si verificano in quasi tutte le donne e sono necessari altri fattori per l'instaurarsi dell'endometriosisi, come la sopravvivenza cellulare, l'invasione cellulare, l'angiogenesi e la crescita cellulare. I fattori immunitari nell'ambiente locale possono, quindi, contribuire alla formazione e alla progressione dell'endometriosisi. Le prove attuali supportano il coinvolgimento delle cellule immunitarie nella patogenesi dell'endometriosisi. I neutrofili e i macrofagi peritoneali secernono fattori biochimici che aiutano la crescita e l'invasione delle cellule endometriosisi e l'angiogenesi. I macrofagi peritoneali e le cellule NK nell'endometriosisi hanno una capacità limitata di eliminare le cellule endometriali nella cavità peritoneale. Uno squilibrio dei sottoinsiemi di cellule T porta a secrezioni aberranti di citochine e infiammazione che si traduce nella crescita delle lesioni

dell'endometriosi. Non è ancora chiaro se queste cellule immunitarie abbiano un ruolo nella causa iniziale e/o stimolino azioni che migliorano la malattia; tuttavia, in entrambi i casi, la modulazione delle azioni di queste cellule può impedire l'inizio o la progressione della malattia.

*Hogg C et al.*

#### **Endometriosis-Associated Macrophages: Origin, Phenotype, and Function.**

*Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Jan 23;11:7.*

I macrofagi sono cellule complesse al centro di questa condizione enigmatica; sono fondamentali per la crescita, lo sviluppo, la vascolarizzazione e l'innervazione delle lesioni, nonché per la generazione di sintomi dolorosi. In salute, i macrofagi residenti nei tessuti vengono seminati durante la prima vita embrionale e sono vitali per lo sviluppo e l'omeostasi dei tessuti. Nell'adulto, sotto stimolo infiammatorio, i monociti vengono reclutati dal sangue e si differenziano in macrofagi nei tessuti dove svolgono funzioni, come combattere le infezioni e riparare le ferite. L'interazione tra macrofagi residenti nei tessuti e reclutati è ora in prima linea nella ricerca sui macrofagi a causa dei loro ruoli differenziali nei disturbi infiammatori. In alcuni tumori, i macrofagi associati al tumore (TAM) sono costituiti da macrofagi residenti nei tessuti e monociti infiammatori reclutati che si differenziano in macrofagi all'interno del tumore. Questi macrofagi di origini diverse svolgono ruoli diversi nella progressione della malattia. Qui, esaminiamo le complessità delle dinamiche dei macrofagi nella salute e nella malattia ed esploriamo il paradigma che in condizioni modificate dalla malattia, i macrofagi che normalmente mantengono l'omeostasi vengono modificati in modo tale da promuovere la malattia.

*Crispim PCA et al.*

#### **Endometriosis: What is the Influence of Immune Cells?**

*Immunol Invest. 2021 May;50(4):372-388.*

L'endometriosi non ha una fisiopatologia consolidata. È stato affrontato il fatto che l'endometriosi è una malattia infiammatoria, in cui le interazioni endocrino-immunologiche sono probabilmente coinvolte nella patogenesi della malattia. È stato suggerito che il ruolo del sistema immunitario nell'endometriosi svolga un ruolo importante sia nell'inizio che nella progressione della malattia.

È stata eseguita una ricerca delle seguenti parole chiave nel database PubMed: "endometriosi", "endometriosi e carcinoma ovarico", "endometriosi e immunologia" e "endometriosi e citochine".

Gli articoli identificati sono stati pubblicati in inglese tra il 1921 e il 2020. Abbiamo selezionato 100 articoli per ulteriori analisi.

Il riconoscimento del coinvolgimento diretto di questi due importanti meccanismi fisiologici provoca un cambiamento nel focus fisiopatologico della malattia. La ricerca sulle attività di numerose cellule coinvolte nelle reazioni immunitarie può offrire nuovi bersagli terapeutici.

### **Un anno fa... Baedeker/Replay del 9 Febbraio 2022**

#### ***Perché non possiamo fare previsioni su una prossima pandemia***

Molti virologi sostengono i cosiddetti esperimenti di guadagno di funzione che, secondo loro, consentono previsioni sulle future pandemie e sullo sviluppo proattivo di farmaci e vaccini preventivi. Questa ricerca ha acquisito una certa notorietà nel 2011 quando due gruppi hanno modificato i virus dell'influenza aviaria in modo che potessero trasmettere in modo efficiente attraverso l'aria tra i furetti. Se mai rilasciati, questi nuovi agenti patogeni potrebbero innescare una pandemia umana. Il potenziale pandemico di questi virus non è stato un caso, era la fine di un progetto ben definito. Tali esperimenti possono individuare mutazioni che possono influenzare le caratteristiche dei patogeni, ma non vi è alcuna garanzia che il prossimo virus pandemico seguirà nessuna delle roadmap genetiche tracciate dalla ricerca sul guadagno di funzione. Un numero potenzialmente elevato di mutazioni genetiche potrebbe influenzare il comportamento dei virus, modificando i tratti virali in un modo che potrebbe rivelarsi difficile da prevedere. Mentre l'alto livello di evidenza scientifica richiesto dalla scienza odierna significa che risultati affidabili possono essere ottenuti solo dall'inoculazione non etica degli esseri umani, sarebbe saggio considerare questi virus artificiali capaci di una virulenza fenomenale. La ricerca sul guadagno di funzione ha un costo elevato: rendere il mondo un posto più pericoloso. Esistono approcci alternativi. Sebbene metodi come quello di causare una "perdita" di

funzione di una mutazione sospetta siano anche imperfetti dal punto di vista della previsione della prossima pandemia, almeno non presentano il rischio di iniziarne una.

**Per concettualizzare il potenziale danno della ricerca sul guadagno di funzione sul potenziamento dei patogeni, c'è un esempio particolarmente illustrativo.** Un studio del 2014 (Airborne Transmission of Highly Pathogenic H7N1 Influenza Virus in Ferrets) del team di Troy Sutton del Department of Veterinary Medicine, University of Maryland in cui i ricercatori hanno trasformato ancora una volta un virus dell'influenza aviaria (H7N1) in uno altamente trasmissibile tra i furetti. È generalmente accettato che se un virus influenzale si trasmette tra furetti, lo farà tra umani. Quindi vale la pena notare che questo virus presumibilmente trasmissibile da uomo a uomo non ha perso virulenza. Circa il 70% dei furetti infettati dal nuovo virus H7N1 per via aerea ha dovuto subire l'eutanasia a causa della loro condizione di precarietà. Una tale percentuale farebbe impallidire la mortalità della pandemia influenzale spagnola del 1918, che si stima abbia ucciso circa il 2% delle persone infette; il 70 per cento di mortalità è alla pari con l'ebola. Eppure le informazioni su questo nuovo virus sono disponibili sul web; il pdf può essere scaricato gratuitamente.

**Gli esperimenti di guadagno di funzione, come il lavoro legittimo su agenti patogeni umani altamente virulenti, non sono privi di rischi intrinseci per la biosicurezza.** Gli incidenti di laboratorio accadono. Molti ricercatori ritengono che la pandemia di influenza del 1977, causata da un virus H1N1 che non si vedeva da decenni, sia emersa da un laboratorio da qualche parte nell'Asia orientale. (Altri sospettano un incidente di sperimentazione del vaccino.) Poi è passato a diventare un'influenza stagionale e ha circolato per i successivi 45 anni. Se mai si verificasse una perdita di laboratorio o un rilascio volontario di un virus potenziato in laboratorio ricostruito dai dati pubblicati, le conseguenze potrebbero essere una pandemia. Nonostante i suoi rischi, la stragrande maggioranza dei virologi non ha criticato la ricerca sul guadagno di funzione per almeno tre ragioni. In primo luogo, alcuni amministratori scientifici di alto livello lo hanno apertamente sostenuto con i soldi delle tasse. In secondo luogo, nessuno vuole parlare del lato oscuro della scienza per paura di essere etichettato come informatore.

**Come scrisse Ella Wheeler Wilcox:** "Ridi e il mondo ride con te, piangi e tu piangi da solo". In terzo luogo, molti virologi ritengono che il confine tra ricerca sul guadagno di funzione e virologia di base sia sottile e qualsiasi regolamentazione ostacolerebbe il campo. È vero, la legislazione scientifica è uno strumento contundente a meno che la questione in questione non sia chiarissima, come nel caso dell'editing genetico di embrioni umani. Sebbene la ricerca sul guadagno di funzione non possa fornire previsioni sulla pandemia - ci sono troppi modi in cui le nuove mutazioni potrebbero influenzare le caratteristiche virali, quali esperimenti potrebbero essere eseguiti per fornire ai virologi le informazioni che cercano? Nel linguaggio attuale, si tratta di identificare le mutazioni nei geni di un virus animale che consentono loro di crescere bene e di trasmettersi efficacemente tra i mammiferi. Per i virus dell'influenza aviaria o per i coronavirus dei pipistrelli, gli scienziati possono progettare mutazioni in geni isolati per proteine chiave sulla superficie virale (emoagglutinina per l'influenza e spike per i coronavirus) e generare così pseudotipi virali. Ciò significa fondamentalmente innestare le proteine di superficie su un virus con un track record innocuo negli esseri umani. Attraverso questo metodo, i ricercatori possono identificare un catalogo di mutazioni che possono aiutare gli pseudotipi a infettare le cellule umane. Un altro metodo prevede l'utilizzo di derivati del virus a ciclo singolo, virus che ospitano una lesione genetica che li limita a un singolo ciclo di crescita. I derivati a ciclo singolo consentono ai ricercatori di identificare mutazioni in geni diversi dall'emoagglutinina o dalla spike e potrebbero aiutare il virus ad adattarsi a una nuova cellula ospite. I virus dell'influenza del pollo provenienti da 13 gruppi distinti sono passati all'uomo diverse migliaia di volte, sebbene nessuno di questi eventi unici abbia creato un'epidemia.

**La virologia attuale è in grado di analizzare un gran numero di geni di questi virus senza ricorrere a metodi di guadagno di funzione.** Probabilmente si presenterebbero mutazioni ricorrenti e i ricercatori potrebbero generalizzare sul loro effetto sulla trasmissibilità virale. Una altra possibile alternativa è studiare virus interi. In effetti, i virologi dovrebbero isolare i virus animali da un numero enorme di campioni sul campo, sequenziare i loro genomi e testare la loro crescita su cellule umane. Finché non vengono coltivati all'infinito, il che porterebbe a un migliore adattamento alle cellule umane, o in grandi quantità, questi esperimenti fornirebbero dati molto utili. I ricercatori che hanno scoperto un virus con cambiamenti genetici unici potrebbero mutarli in modo che corrispondano a una sequenza di consenso tra i virus animali per il lignaggio virale. In questo modo vedrebbero se la capacità di infettare e crescere bene

nelle cellule umane fosse persa. Tale lavoro è chiamato virologia della perdita di funzione e non pone problemi. Va avanti da secoli ed è simile allo sviluppo di vaccini contro virus attenuati. Attraverso tali esperimenti, i virologi avrebbero appreso cosa c'era nel mondo reale e sviluppato qualche idea sui virus che potrebbero rappresentare un pericolo per l'uomo. I dati potrebbero essere sovrapposti a quelli di pseudotipi virali o esperimenti sui virus a ciclo singolo, il che aiuterebbe a comprendere ulteriormente i virus naturali. Tuttavia va ricordato che in tutta la biologia, il background genetico è importante. La stessa mutazione può produrre risultati diversi in ceppi diversi. Ciò indica che l'impatto di alcune di queste mutazioni non può essere facilmente estrapolato. A sua volta, ciò suggerisce che il pool di mutazioni che potrebbero rendere un virus una minaccia pandemica potrebbe essere ampio, un problema sia per la ricerca sul guadagno di funzione che per gli approcci alternativi. Inoltre ci sono una miriade di altri argomenti virologici altamente dettagliati sul motivo per cui la previsione della pandemia è praticamente impossibile.

**La tesi sul guadagno di funzione è stata caratterizzata dalla convinzione che la virologia sia simile all'ingegneria;** basta definire il numero (ovviamente piccolo) di permutazioni di mutazioni che consentono a un virus di attraversare e trasmettere tra gli esseri umani e "lo scopriremo", dimenticando i principi di base dell'evoluzione. L'evoluzione virale non è un esercizio di ingegneria. Da una prospettiva evolutiva, l'idea che "non vinci argento, perdi oro" non ha senso; esiste più di un adattamento che può consentire a una specie o a un virus di prosperare. Anche se la ricerca sul guadagno di funzione trova una mutazione che conferisce qualche attributo pericoloso a un virus, ciò non significa che i ricercatori abbiano trovato il prossimo killer della pandemia. Esplorando un'altra questione complessa, Paul Simon ha escogitato 50 modi per...

**(per continuare vai all'originale)**