

10.Marzo

## Perché ci sentiamo malandati quando siamo influenzati

*Si dice che noi abbiamo la febbre, mentre,  
in realtà, è la febbre che ha noi.*

Lucio Anneo Seneca

Una grande quantità di letteratura descrive l'impatto di stati psicologici come *stress*, *ansia* e *depressione* sul *sistema immunitario*. Inoltre, è stato pubblicato un numero considerevole di articoli che indicano che il sistema immunitario, a sua volta, può influenzare la funzione psicologica e cognitiva

*Allison DJ et al. The common inflammatory etiology of depression and cognitive impairment: a therapeutic target. *J Neuroinflammation*. 2014 Sep 2;11:151.*

Tuttavia, i percorsi di segnalazione sottostanti e i tipi di cellule coinvolti sono meno noti. L'osservazione che i sintomi comuni delle infezioni virali includono frequentemente cambiamenti dell'umore come *comportamento di tipo depressivo, deficit cognitivi, sonnolenza, mal di testa e sensazione generale di malessere* può fornire un collegamento tra il sistema immunitario e il comportamento.

*Cunningham C et al. The sickness behaviour and CNS inflammatory mediator profile induced by systemic challenge of mice with synthetic double-stranded RNA (poly I:C). *Brain Behav Immun*. 2007 May;21(4):490-502.*

I virus che sono responsabili di indurre cambiamenti comportamentali durante la fase acuta includono virus a RNA a *singolo filamento (ss)* come ad esempio l'influenza o gli enterovirus a RNA a *doppio filamento (ds)*

*Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Mar;933:222-34.*

### Cosa ci insegnano gli interferoni

Gli *interferoni di tipo I (IFN)*, come *IFN- $\alpha$*  e *IFN- $\beta$* , sono utilizzati nell'uomo in *diverse patologie (trattamento di tumori maligni come la leucemia a cellule capellute, il linfoma a cellule T della pelle, il melanoma maligno, l'infezione da virus dell'epatite C (HCV), e sclerosi multipla)* oltre ai loro effetti terapeutici, possono causare una serie di *effetti collaterali* nei pazienti, inclusi sintomi associati alla depressione come affaticamento, insonnia, irritabilità, perdita di appetito e cambiamenti cognitivi.

*Bekisz J et al. Immunomodulatory effects of interferons in malignancies. *J Interferon Cytokine Res*. 2013 Apr;33(4):154-61.*

*Leuschen MP et al. A randomized open label study of pain medications (naproxen, acetaminophen and ibuprofen) for controlling side effects during initiation of IFN beta-1a therapy and during its ongoing use for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004 Dec;10(6):636-42.*

Nonostante la sua importanza clinica, i meccanismi alla base della depressione indotta da *IFN di tipo I* e del deterioramento cognitivo non sono stati rigorosamente caratterizzati negli studi di ricerca. Tutti i virus producono *dsRNA* durante la replicazione, indipendentemente dalla forma di acido nucleico trasportato dal virione. Si ritiene che il *dsRNA* associato a virus *ssRNA*, come l'influenza, derivi principalmente dalla formazione di intermedi *ssRNA*

*Majde JA. Viral double-stranded RNA, cytokines, and the flu. *J Interferon Cytokine Res*. 2000 Mar;20(3):259-72.*

Esistono diversi **recettori di riconoscimento** del pattern implicati nel riconoscimento degli acidi nucleici virali:

- i recettori **Toll-like (TLR)** legati alla membrana,
- le **elicasi citoplasmatiche RIG-I** (gene I inducibile dall'acido retinoico)
- il gene associato alla differenziazione del melanoma 5 (**MDA5**)

**RIG-I** controlla le risposte immunitarie innate a un'ampia gamma di virus a RNA, tra cui il virus dell'influenza e della stomatite vescicolare, mentre **MDA5** controlla le risposte a determinati virus della picorna.

*Pichlmair A et al. Innate recognition of viruses. Immunity. 2007 Sep;27(3):370-83.*

**dsRNA** che trasporta un 5'-trifosfato (3pRNA) è stato identificato come ligando naturale per **RIG-I** e funge da innesco selettivo per la segnalazione **RIG-I**

*Hornung V et al Triphosphate RNA is the ligand for RIG-I. Science. 2006 Nov 10;314(5801):994-7.*

Al contrario, il **ligando naturale per MDA5** è meno ben definito.

Dopo l'impegno del recettore da parte dei rispettivi ligandi, **RIG-I** o **MDA5** interagiscono con lo **stimolatore 1 del promotore dell'interferone- $\beta$  della proteina dell'adattatore (IPS-1), noto anche come proteina di segnalazione antivirale mitocondriale (MAVS)**, per attivare cascate di segnalazione a valle che portano al produzione di **IFN** che contrastano le citochine pro-infiammatorie.

Simile agli **IFN**, il **dsRNA** sintetico o il **dsRNA** derivato da virus stimolano anche un comportamento di malattia indistinguibile da quello dell'infezione da virus dell'influenza. suggerendo meccanismi fisiopatologici simili che portano al fenotipo clinico. Tuttavia, le principali basi molecolari e i componenti cellulari coinvolti in questo disturbo non sono stati esplorati in dettaglio.

*Kimura-Takeuchi M et al. The role of double-stranded RNA in induction of the acute-phase response in an abortive influenza virus infection model. J Infect Dis. 1992 Dec;166(6):1266-75.*

Per approfondire i meccanismi del comportamento di malattia, il neuropatologo **Marco Prinz** dell'Università di Friburgo



hanno esposto i topi a un virus che causa una breve malattia ed hanno misurato gli effetti del patogeno utilizzando un test standard per la depressione dei roditori

*(Gli animali vengono posti in un contenitore d'acqua. I roditori di solito lottano per uscire dall'acqua, ma gli animali depressi si arrendono rapidamente e galleggiano. I topi trascorrevano quasi il doppio del tempo a galleggiare come se fossero stati infettati dal virus che stava appunto determinando questo comportamento)*

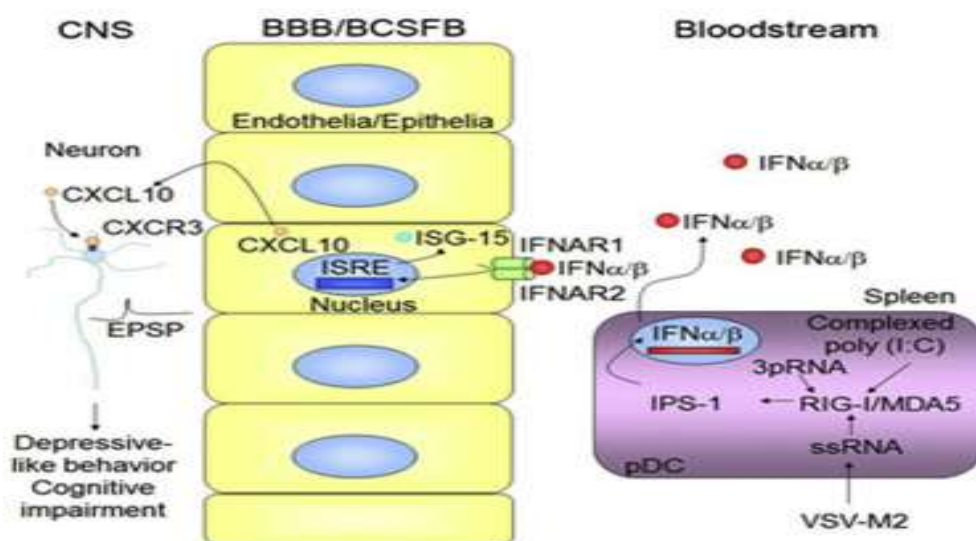
Hanno dimostrato che i *dsRNA sintetici* in vivo, un prototipo di virus a RNA e *l'IFN ricombinante di tipo 1* condividevano tutti la capacità di indurre deterioramento cognitivo e cambiamenti dell'umore. In particolare *la catena 1* del recettore dell'interferone attivato da *IFN-β periferico (IFNAR)* espressa sull'endotelio cerebrale e sugli epitelii, rilascia la *citochina CXCL10* nel parenchima cerebrale dove la funzione neuronale è stata compromessa.

I ricercatori hanno scoperto che il virus ha stimolato i topi a produrre un tipo di *interferone, l'interferone-β*, che a sua volta ha stimolato le molecole del recettore sulle membrane protettive del cervello e sulle cellule che rivestono i vasi sanguigni dell'organo, che fanno parte della **barriera emato-encefalica**.

*Per determinare se questi recettori innescano il comportamento della malattia, il team di ha confrontato topi normali con animali geneticamente modificati privi dei recettori. Dopo aver iniettato nei topi molecole di RNA che innescano le stesse risposte immunitarie dei virus, gli scienziati hanno sottoposto i roditori a due test per misurare le loro capacità mentali e il loro umore. Nel test di galleggiamento, i topi normali hanno trascorso circa il 50% in più di tempo alla deriva rispetto ai topi geneticamente modificati, suggerendo che gli animali sono più vulnerabili alla depressione se portano il recettore. In un test di apprendimento che richiede agli animali di memorizzare la posizione di una piattaforma in una vasca d'acqua, le iniezioni di RNA non hanno influenzato le prestazioni dei topi privi dei recettori. Ma le prestazioni dei topi normali sono diminuite di circa il 50%.*

**In conclusione:** il team di Prinz ha individuato due parti di un meccanismo che trasmette i segnali immunitari attraverso la barriera emato-encefalica. In risposta *all'interferone-β*, le cellule endoteliali dei vasi sanguigni producono un'altra molecola chiamata **CXCL10**.

Hanno quindi misurato l'attività elettrica dei neuroni *dell'ippocampo*, una parte del cervello che aiuta a formare i ricordi e modella anche le nostre emozioni evidenziando che **CXCL10** ha alterato le risposte dei *neuroni* in modo tale da ridurre la capacità di apprendimento degli animali. In sintesi questo studio è importante perché identifica un nuovo percorso di comunicazione tra il sistema immunitario e il cervello e definisce il ruolo del recettore dell'interferone sulle superfici cerebrali e rivelando il coinvolgimento di **CXCL10**.



**In sintesi**, lo studio fornisce prove dell'importanza delle cellule endoteliali ed epiteliali del cervello nella comunicazione tra il sistema nervoso centrale e il sistema immunitario e dimostra l'impegno

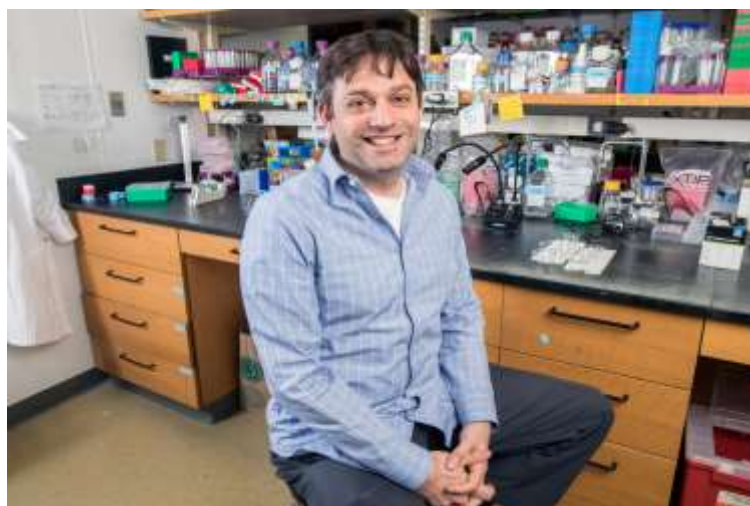
dell'**IFNAR1** specifico del tessuto durante il comportamento di malattia. Con l'identificazione dell'asse **CXCL10/CXCR3** indotto dall'**IFN**, si rendono di fatto disponibili nuovi bersagli farmacologici per la gestione della compromissione comportamentale durante l'infezione virale e la terapia con IFN di tipo I.

*Blank T et al. Brain Endothelial- and Epithelial-Specific Interferon Receptor Chain 1 Drives Virus-Induced Sickness Behavior and Cognitive Impairment. Immunity. 2016 Apr 19;44(4):901-12.*

Tuttavia, il neuroimmunologo **Robert Dantzer** dell'*MD Anderson Cancer Center dell'Università del Texas a Houston*



è scettico sul nuovo meccanismo in quanto ritiene che le citochine prodotte dalle cellule immunitarie agiscono localmente e resterebbero pertanto confinate nei distretti tissutali in cui le cellule immunitarie stanno combattendo il virus e quindi non viaggierebbero verso il cervello e innescerebbero comportamenti di malattia. E' critico anche **Stephen Libderles**, *neuroscienziato molecolare della Harvard Medical School*.



che ipotizza che molti dei sintomi possono essere ricondotti alla **produzione di prostaglandine**

Precedenti ricerche avevano suggerito che una **PGE2** potesse viaggiare attraverso il sangue per interagire con le cellule del cervello.

Tuttavia topi che erano stati geneticamente modificati per non avere recettori per la **PGE2** nel sistema nervoso centrale, una volta infettati continuavano a stare male evitando di mangiare e bere e muovendosi meno del normale

Ciò suggeriva che la **PGE2** fosse invece rilevata dal sistema nervoso periferico. Per restringere il punto in cui avveniva questo rilevamento nel corpo, il team di *Libderles* ha combinato vari strumenti genetici per creare ceppi di topi con gruppi progressivamente più piccoli di **recettori PGE2 disabilitati**.

Alla fine, le osservazioni si sono concentrate su un gruppo di neuroni nella parte posteriore dell'area faringea che collega le vie aeree superiori al cervello. I topi privi di recettori in queste cellule non sono stati male quando hanno sono stati infettati con il virus influenzale.

Lo stesso effetto si otteneva nei topi normali sezionando il nervo o più semplicemente somministrando agli animali *ibuprofene* come riportato nella *prestampa* ([An airway-to-brain sensory pathway mediates influenza-induced sickness](#)) che descrive l'identificazione di un sistema di rilevamento specifico per le infezioni respiratorie.

## Considerazioni

Questo sistema potrebbe avere diversi vantaggi. Le **prostaglandine** sono "fragili" e potrebbero non arrivare fino al cervello attraverso il sangue, quindi avere i neuroni che le percepiscono dove vengono prodotte potrebbe essere più affidabile. Il sistema fornisce anche al cervello importanti informazioni su dove si localizza l'infezione, forse impostando una risposta specifica del sito, come la tosse.

La scoperta di questo *percorso periferico* ridefinisce la nostra comprensione di come l'infezione da virus dell'influenza colpisce il sistema nervoso e determinare un "comportamento malato".

Il team ha anche scoperto che disabilitare i neuroni che rilevano la **PGE2** aumentava le possibilità di sopravvivenza dei topi. Questo concorda con altri studi che dimostrano che il blocco della sintesi di **PGE2** migliora la sopravvivenza nei topi con influenza, ma solleva la questione del perché un tale percorso si sia evoluto in primo luogo.

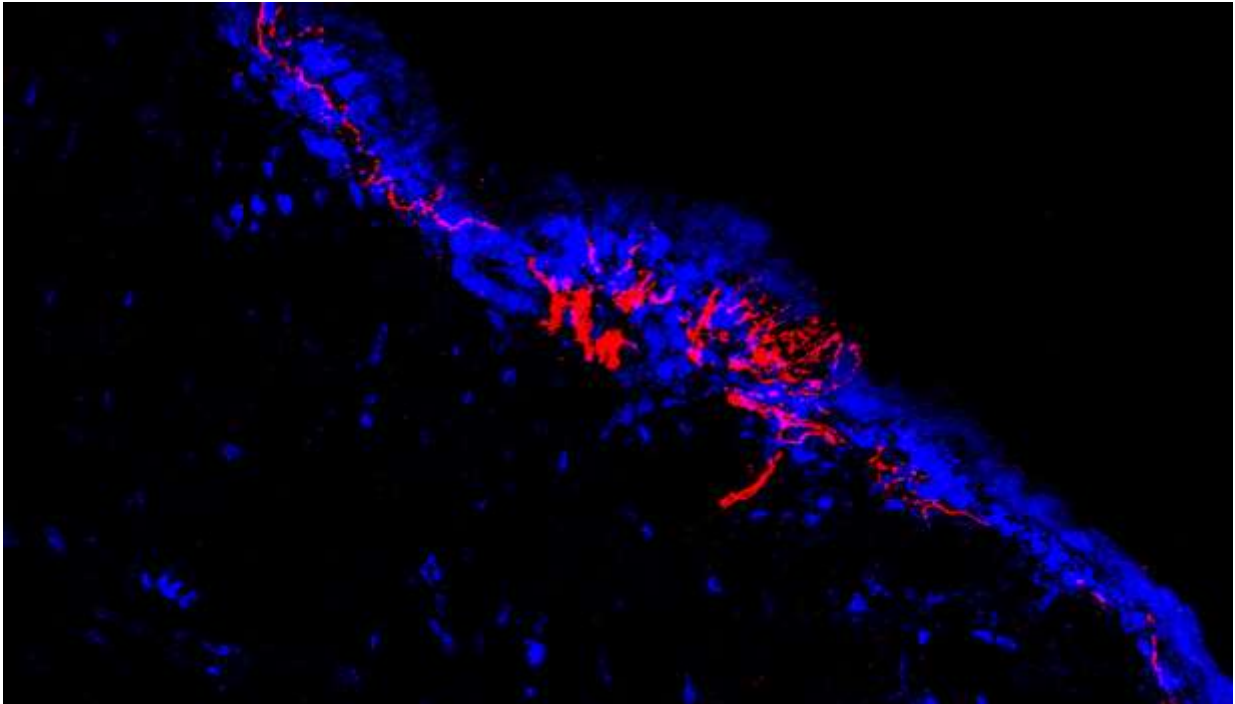
Una possibile spiegazione: sebbene il comportamento della malattia renda i topi più vulnerabili all'influenza, potrebbe proteggerli da altre infezioni.

Ad esempio, alcuni studi mostrano che i topi con sepsi batterica hanno meno probabilità di sopravvivere se mangiano più cibo, probabilmente perché i batteri sfruttano gli zuccheri nel sangue dell'animale come carburante. In questo caso caso, una perdita di appetito potrebbe essere una buona cosa.

Alternativamente è ipotizzabile che il comportamento si è evoluto non perché aiuti direttamente gli animali malati, ma per proteggere i loro parenti dall'infezione riducendo l'interazione sociale del topo malato,



Infine, l' enigma da chiarire, è se questo **cluster di neuroni** della parte posteriore dell'area faringea trametta al sistema nervoso informazioni su batteri e virus diversi dall'influenza.



*Bin NR et al .An airway-to-brain sensory pathway mediates influenza-induced sickness. Nature. 2023 Mar 8.*

### **Un anno fa... Baedeker/Replay del 10 marzo 2022**

*Salmon, orsi polari e uccelli migratori "futili vittime" in una tragedia immane*

Quest'anno, gli orsi polari attraverseranno l'Alaska alla Siberia come fanno ogni primavera, arrancheranno attraverso il ghiacciato Mare di Chukchi verso la loro casa estiva sull'isola russa di Wrangel. Ma questa volta, gli scienziati statunitensi non li seguiranno nel loro percorso. I biologi dell'Università di Washington che studiano gli orsi polari, che avevano in programma di recarsi sull'isola in ottobre insieme a ricercatori russi non potranno farlo. Il destino di questa spedizione scientifica annuale, che rappresenta **una importante finestra critica sul destino di migliaia di orsi, è solo un triste indicatore di come l'invasione russa dell'Ucraina stia riducendo le collaborazioni di ricerca in tutto il mondo.**

Mentre altri paesi evitano e sanzionano la Russia per la sua aggressione, la ricerca artica incentrata su argomenti come il salmone, gli orsi polari e gli uccelli migratori sta emergendo come una vittima. E' in realtà solo una piccola preoccupazione in confronto alla immane sofferenza del popolo ucraino, **ma comunque rappresenta un segnale (appunto perchè paradossale) di una profonda trasformazione a partire proprio dalle cose piccole, apparentemente insignificanti.** L'Artico è circondato da potenze globali con rivendicazioni intrecciate su una regione ricca di risorse ed enigmi scientifici, inclusi gli effetti di un clima che si sta riscaldando quattro volt più velocemente del resto del mondo. Giovedì sette delle otto nazioni artiche - Stati Uniti, Canada, Danimarca, Finlandia, Islanda, Norvegia e Svezia hanno annunciato di voler "sospendere temporaneamente" la loro partecipazione al Consiglio Artico, l'organismo intergovernativo che coordina la politica artica, che la Russia attualmente presiede . **I paesi artici hanno anche affermato che i rappresentanti non si recheranno alle riunioni del consiglio in Russia alla luce della flagrante e vergognosa violazione della sovranità ucrainica da parte della Russia.** Sebbene il Consiglio Artico non finanzia direttamente la ricerca, tuttavia aiuta a definire l'agenda scientifica per la collaborazione tra i paesi membri, fornisce inoltre consulenza a un gruppo di lavoro del consiglio sullo sviluppo sostenibile. Ad

esempio, sotto la guida russa, il consiglio stava pianificando una ricerca sullo scongelamento del permafrost, una questione urgente per il futuro del pianeta, sempre che ci sia un futuro se Putin non decida di far esplodere un conflitto termonucleare che sterminerà l'intero pianeta. Potrebbero volerci mesi o anni prima che le decisioni di organismi internazionali come il Consiglio Artico si traducano in specifici progetti di ricerca, ma scienziati stanno già risentendo degli effetti della rottura con la Russia. Un trattato del 2000 tra Stati Uniti e Russia disciplina **la gestione di circa 3000 orsi polari** che si incrociano tra i due paesi. Negli ultimi anni, scienziati statunitensi e russi si sono incontrati sull'isola di Wrangel, dove ben 1000 animali trascorrono parte dell'estate. Lì, i ricercatori contano gli orsi, tranquillizzandone e taggandone alcuni per raccogliere dati sulla loro salute. La pandemia COVID-19 ha fatto fallire quelle visite annuali nel 2020 e nel 2021, lasciando gli scienziati russi a raccogliere informazioni da soli. Ma fino al mese scorso gli scienziati del Fish and Wildlife Service (FWS) degli Stati Uniti avevano programmato di riprendere i lavori sull'isola quest'anno, il 23 febbraio. Il giorno successivo, la Russia ha lanciato la sua invasione. FWS ha ordinato ai ricercatori del governo di smettere di comunicare con i loro partner russi, i suoi sforzi per noleggiare una nave privata sull'isola non andarono da nessuna parte. Anche se la mancanza di un anno di dati potrebbe non avere un impatto enorme, se il guasto persiste, che possa minacciare una specie che già affronta difficoltà a causa del cambiamento climatico. I dati vengono utilizzati per decidere quanti orsi. Gli indigeni possono cacciare senza danneggiare la popolazione di orsi. FWS ha rilasciato una dichiarazione: "Continuano a esserci sfide che tutti i paesi, inclusi Stati Uniti e Russia, devono affrontare laddove saranno necessarie consultazioni per migliorare la stabilità globale", afferma la dichiarazione. "Ora non è il momento per quelle conversazioni." La guerra ha anche costretto **gli scienziati del salmone** a cambiare rotta, proprio mentre stavano organizzando una collaborazione ampiamente pubblicizzata che coinvolgeva navi di ricerca russe, statunitensi e canadesi. La missione mira a comprendere meglio l'ecologia del salmone nell'Oceano Pacifico settentrionale, la casa invernale per i salmoni che depongono le uova nei fiumi di tutti e tre i paesi. Uno scienziato statunitense avrebbe dovuto viaggiare sulla nave russa Tinro, in modo che la nave potesse raccogliere campioni nelle acque statunitensi. Ma il 24 febbraio, la National Oceanic and Atmospheric Administration degli Stati Uniti ha detto ai leader del progetto che nessuno scienziato statunitense doveva salire a bordo della nave russa. Sebbene la nave da ricerca russa continui a raccogliere dati in mare, non può visitare i siti lungo il confine meridionale delle Isole Aleutine, si ritiene che quelle aree siano una destinazione protetta per il salmone rosso proveniente da attività di pesca critiche nella baia di Bristol in Alaska e nel fiume Fraser in Canada. Anche con le lacune nei dati, le informazioni sul salmone in questa parte dell'oceano sono così rare che anche questa ridotta area di indagine sarà estremamente importante. La Royal Netherlands Institute for Sea Research, ha dovuto abbandonare i piani per tornare quest'estate nella penisola siberiana di Taymyr, dove sta studiando **la difficile situazione del nodo rosso, l'uccello costiero estati in Russia e vola per 9000 chilometri in Mauritania**, in Africa, per l'inverno. Lavorando con scienziati russi, ha scoperto che le dimensioni del corpo dei nodi rossi si stanno riducendo, a causa del cambiamento della loro dieta poiché i cambiamenti climatici alterano i tempi di emergenza degli insetti nella tundra. Royal Netherlands Institute aveva sperato di raccogliere prove quest'estate che avrebbero chiarito i tempi delle migrazioni e il suo legame con la dieta invernale degli uccelli in Africa. Ma oggi l'agenzia di finanziamento della scienza del governo olandese gli ha detto di interrompere tutto il lavoro con gli scienziati russi. Il turbamento è immensamente più piccolo rispetto alla "perdita del popolo in Ucraina". Poi ci sono collaborazioni di ricerca che potrebbero non iniziare mai. Oggi, le boe cariche di sensori nell'Oceano Artico sono concentrate vicino al Nord America, che si sospetta abbia distorto le immagini delle correnti oceaniche. Si sperava di lavorare con scienziati russi per raccogliere dati dalla parte russa dell'Artico. La più grande tragedia di questi tempi, non è il clamore chiacchierato dei cattivi, ma il silenzio spaventoso delle persone oneste. (Martin Luther King)

**Un anno fa... Baedeker/Replay del 10 marzo 2021**  
**Autorizzato per l'uso in emergenza**