

11.Marzo

Un peptide anti Binge Drinking

Lo sapevi che il mal di testa dopo sbronza è dato dal fatto di non avere abbastanza acqua in corpo per attivare il ciclo di Krebs? Il che è esattamente quello che succede quando muori di sete. Quindi morire di sete deve essere più o meno come una sbronza fatale che alla fine ti uccide.
Dal film A Beautiful Mind

I binge drinking modalità di bere di origine nordeuropea che implica il consumo di numerose unità di alcol in un breve arco di tempo, si è ormai diffuso stabilmente in Italia, registrando dal 2013 un costante aumento in entrambi i sessi, soprattutto tra i giovani, ma sempre più tra gli adolescenti e in particolare tra i maschi.



Per saperne di più:

<https://www.stateofmind.it/2014/05/binge-drinking-psicologia/>

Per migliaia di anni gli esseri umani hanno tentato di accelerare il processo di disintossicazione dopo aver bevuto troppo alcol. Gli antichi greci credevano che l'ametista potesse proteggere le persone dall'ubriachezza, quindi bevevano da calici scolpiti da questa pietra semipreziosa.

Ma non esiste alcun trattamento per l'intossicazione da alcol. Oltre a rimuovere l'alcol non digerito pompando lo stomaco e impedendo alle persone di aspirare il proprio vomito, diventare sobri richiede tempo.

Oggi sappiamo che un peptide, FGF21, che scoraggia il consumo di alcol nei topi sobri e incoraggia il consumo di acqua per prevenire la disidratazione nei topi intossicati, sembra proteggere dal danno epatico correlato all'alcol.

I ricercatori del UTSW di Dallas hanno scoperto che i topi geneticamente modificati per eliminare il gene che produce FGF21 impiegavano molto più tempo rispetto ai topi inalterati per diventare sobri dopo un'intossicazione acuta da alcol. Come parte di questo ultimo studio, i ricercatori hanno somministrato abbastanza alcol ai topi da renderli incoscienti, imitando una sessione di **binge drinking**.

Hanno quindi iniettato FGF21 ad alcuni degli animali. Mentre quelli che non hanno ricevuto questo agente hanno impiegato circa tre ore per riprendere conoscenza e stare in piedi, quelli che hanno ricevuto FGF21 sono stati in grado di compiere questa impresa nella metà del tempo.

Quando i ricercatori hanno somministrato piccole quantità di alcol più simile al tipico consumo umano, abbastanza da influenzare in modo significativo la coordinazione degli animali, anche i topi che hanno ricevuto iniezioni di FGF21 hanno riacquisito la coordinazione molto più velocemente di quelli che non hanno ricevuto l'ormone.

Ulteriori indagini hanno dimostrato che l'FGF21 agisce sui neuroni noradrenergici, un tipo di cellula nervosa nel cervello che promuove lo stato di veglia. L'ormone non ha influenzato il metabolismo dell'alcol, tuttavia, poiché sia i topi trattati che quelli non trattati hanno mostrato le stesse concentrazioni di alcol nel sangue.

FGF21 sembra influenzare in modo specifico l'intossicazione da alcol, gli animali che hanno ricevuto altri tipi di sedativi non sono diventati vigili più velocemente del solito quando hanno ricevuto questo ormone.

L'FGF21 è già stato esplorato in studi clinici che coinvolgono diabete, perdita di peso e steatosi epatica non alcolica e ha mostrato un buon profilo di sicurezza. L'FGF21 potrebbe essere sviluppato in un farmaco che potrebbe essere somministrato ai pazienti nei pronto soccorso degli ospedali, nei campus universitari o altrove simile al modo in cui il Narcan viene usato per trattare le overdose da oppiacei, salvando potenzialmente innumerevoli vite.

Oggi descriverò per grandi linee come si è arrivati a realizzare questi risultati e a immaginare in un futuro non molto lontano un farmaco “anti sbornia/salva vita”.

Premessa

Gli zuccheri semplici della frutta e dei nettari in maturazione sono una ricca fonte di calorie per molti animali. Tuttavia, il consumo di *etanolo*, prodotto dalla fermentazione naturale di questi zuccheri, può causare intossicazione a carico del sistema nervoso, compromettendo così la mobilità e la sobrietà comportamentale.

Per bilanciare questo effetto indesiderato gli animali che consumano fruttosio e altri zuccheri semplici hanno sviluppato *enzimi epatici, le alcol deidrogenasi, capaci di catabolizzare l'etanolo*.

In particolare gli esseri umani possiedono un metabolismo dell'etanolo insolitamente efficiente, attraverso una mutazione del sistema deidrogenasico che si è evoluto nel nostro ultimo antenato comune con le grandi scimmie africane.

Le recenti analisi genetiche comparative delle *deidrogenasi* tra le specie rivelano che molti erbivori e carnivori stretti, che non sono esposti all'etanolo, sembrano aver perso la capacità di catabolizzarlo, amplificando l'importanza dell'etanolo come “combustibile” evolutivo.

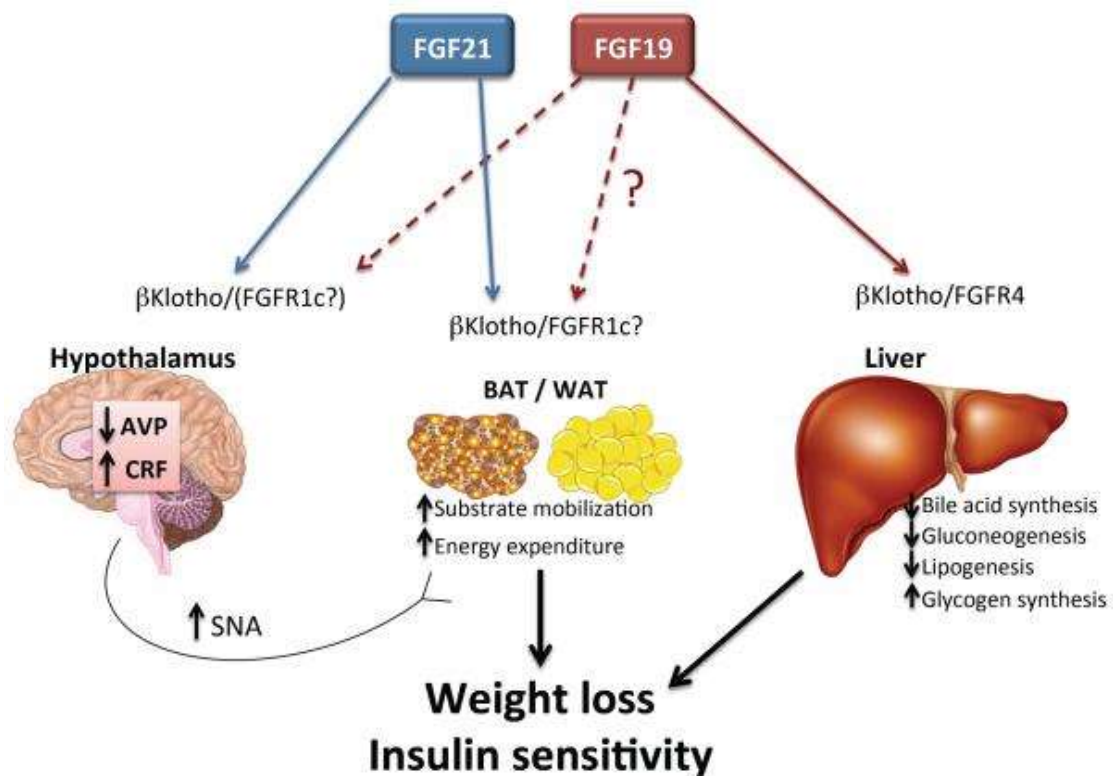
Il consumo eccessivo di etanolo ha gravi conseguenze patologiche. Negli esseri umani, assunzioni ripetute, possono portare a danni al fegato e avere effetti negativi su altri organi come il pancreas e il cervello.

Il consumo cronico a lungo termine può anche provocare una malattia epatica alcolica progressiva e cirrosi che tuttavia può essere mitigata da una sottofamiglia di *fattori di crescita* che svolgono un ruolo importante nella difesa dalle conseguenze dannose dell'esposizione all'etanolo : la **(FGF) 15/19 e 21 family**

I fattori di crescita dei **fibroblasti (FGF) 15/19 e 21** appartengono a una sottofamiglia di FGF che di fatto funzionano come ormoni.

Prodotti in risposta a specifici segnali nutrizionali, agiscono su insiemi sovrapposti di recettori della superficie cellulare composti dai classici recettori FGF in complesso con ***βKlotho*** un recettore eteromero della superficie cellulare composto da un recettore tirosina chinasi FGF convenzionale (FGFR1c) in complesso con la proteina transmembrana a passaggio singolo β -Klotho (KLB), attraverso cui regolano il metabolismo e i processi correlati durante i periodi di fluttuante disponibilità energetica fluttuante.

Farmacologicamente, sia ***l'FGF15/19 che l'FGF21*** causano perdita di peso e migliorano sia la sensibilità all'insulina che i parametri lipidici nei modelli di malattia metabolica dei roditori e dei primati.



Rappresentazione schematica delle azioni farmacologiche benefiche di FGF19 e FGF21

Negli animali obesi, la somministrazione farmacologica di FGF19 e FGF21 provoca perdita di peso e aumenta la sensibilità all'insulina. FGF21 aumenta il dispendio energetico termogenico attraverso la sua azione coordinata sul tessuto adiposo e sull'ipotalamo per mobilitare glucosio e lipidi e stimolare l'attività del nervo simpatico tramite AVP e CRF.

Questi effetti di FGF21 richiedono la segnalazione attraverso β Klotho e uno degli FGFR (probabilmente FGFR1c).

In questo modo, FGF21 fornisce sia il carburante (substrato ossidativo) che il fuoco (segnalazione beta adrenergica) per guidare la produzione di calore nello stato obeso. FGF19 agisce direttamente sul fegato attraverso β Klotho e FGFR4 per diminuire la sintesi degli acidi biliari e fornire effetti benefici sulle malattie colestatiche. Inoltre, l'FGF19 sopprime la produzione epatica di glucosio e lipidi.

Owen BM et al. Tissue-specific actions of the metabolic hormones FGF15/19 and FGF21. Trends Endocrinol Metab. 2015 Jan;26(1):22-9.

FGF21 è un ormone che viene indotto nel fegato da una varietà di stress metabolici tra cui fame, carenza di proteine, zuccheri semplici ed ovviamente etanolo. E' un ormone peptidico sintetizzato da diversi organi e regola l'omeostasi energetica.

L'eccitazione e l'interesse che circonda questo ormone identificato relativamente di recente si basa su suoi effetti benefici metabolici documentati che includono la perdita di peso e il miglioramento della glicemia.

La biologia di **FGF21** è intrinsecamente complicata a causa delle sue diverse funzioni metaboliche in più organi bersaglio e della sua capacità di agire come fattore autocrino, paracrino ed endocrino.

Nel fegato, svolge un ruolo importante nella regolazione *dell'ossidazione degli acidi grassi* sia a digiuno che nei topi che consumano una dieta chetogenica ricca di grassi e povera di carboidrati, inoltre regola anche il metabolismo degli acidi grassi nei topi che consumano una dieta che promuove la lipotossicità epatica.

Nel **tessuto adiposo bianco (WAT)** regola gli aspetti del metabolismo del glucosio e, nei **depositi di WAT** suscettibili, può causarne l'imbrunimento. Inoltre è altamente espresso nel pancreas, dove sembra svolgere un ruolo antinfiammatorio nella pancreatite sperimentale. Ha anche un ruolo antinfiammatorio nel muscolo cardiaco.

Sebbene tipicamente non espresso nel muscolo scheletrico, **l'FGF21** è indotto in situazioni di stress muscolare, in particolare nelle miopatie mitocondriali. **L'FGF21** è stato proposto come una nuova terapia per le complicanze metaboliche come il diabete e la steatosi epatica.

Fisher FM et al. Understanding the Physiology of FGF21. Annu Rev Physiol. 2016;78:223-41.

Il fattore di crescita dei **fibroblasti 21 (FGF21)** è un regolatore metabolico con molteplici funzioni fisiologiche. FGF21 è un nuovo biomarcatore per la steatosi epatica non alcolica (NAFLD) negli esseri umani e limita l'epatotossicità nei topi.

FGF21 non svolge un ruolo nella clearance acuta dell'etanolo. Al contrario, il consumo cronico di etanolo in assenza di **FGF21** è associato a una significativa patologia epatica da sola o in combinazione con un eccesso di mortalità, a seconda del tipo di dieta consumata con etanolo. Ciò suggerisce che l'FGF21 protegge dal danno epatico a lungo termine indotto dall'etanolo e può attenuare la progressione della malattia epatica alcolica.

Desai BN et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is robustly induced by ethanol and has a protective role in ethanol associated liver injury. Mol Metab. 2017 Nov;6(11):1395-1406.

I dati su riportati sono coerenti con un ruolo dell'FGF21 come inibitore endocrino dell'appetito alcolico negli esseri umani.

Sjøberg S et al. FGF21, a liver hormone that inhibits alcohol intake in mice, increases in human circulation after acute alcohol ingestion and sustained binge drinking at Oktoberfest. Mol Metab. 2018 May;11:96-103.

I circuiti neurali attraverso i quali l'FGF21 segnala di sopprimere il consumo di alcol sono sconosciuti, così come i suoi effetti sul consumo di alcol negli organismi superiori

Il team del *Department of Neuroscience and Pharmacology, University of Iowa Carver College of Medicine*



ha dimostrato che la somministrazione di un analogo FGF21 ai primati non umani che preferiscono l'alcol riduce l'assunzione di alcol del 50%. Inoltre FGF21 sopprime il consumo di alcol attraverso una sottopopolazione specifica della proiezione di neuroni che esprimono KLB nell'amigdala basolaterale. I

risultati illustrano come FGF21 sopprime il consumo di alcol attraverso una specifica popolazione di neuroni nel cervello e dimostrano il suo potenziale terapeutico nei modelli di primati non umani di consumo eccessivo di alcol.

Flippo KH et al FGF21 suppresses alcohol consumption through an amygdalo-striatal circuit. Cell Metab. 2022 Feb 1;34(2):317-328.e6.

L'attività di **FGF21** dipende da **betaKlotho**, una proteina transmembrana a singolo passaggio la cui espressione è indotta durante la differenziazione dai preadipociti agli adipociti. **BetaKlotho** interagisce fisicamente con i recettori FGF 1c e 4, aumentando così la capacità di questi recettori FGF di legare FGF21 e attivare la cascata MAP chinasi.

Il knockdown dell'espressione di **betaKlotho** da parte di siRNA negli adipociti diminuisce l'assorbimento di glucosio indotto da FGF21. È importante sottolineare che la somministrazione di FGF21 nei topi induce la fosforilazione della chinasi MAP nel tessuto adiposo bianco e non nei tessuti senza espressione di betaKlotho. Pertanto, **betaKlotho** funziona come un cofattore essenziale per l'attività di FGF21.

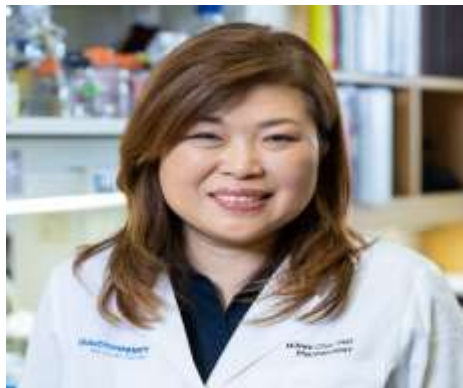
FGF21 si lega direttamente sia a FGFR1c che a KLB, con FGFR1c che funge da effettore di segnalazione a valle. Studi di associazione sull'intero genoma umano hanno collegato gli SNP dentro e intorno ai geni *FGF21* e *KLB* al consumo di alcol, evidenziando ulteriormente l'importante relazione tra FGF21 ed etanolo.

Ogawa Y et al. BetaKlotho is required for metabolic activity of fibroblast growth factor 21. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 May 1;104(18):7432-7.

Nei topi, FGF21 attraversa la barriera emato-encefalica attraverso un meccanismo sconosciuto e agisce sul suo complesso recettoriale nel sistema nervoso sia per sopprimere la preferenza per l'etanolo sia per indurre il consumo di acqua.

La noradrenalina (NE) è un neuromodulatore abbondante nel sistema nervoso centrale. La maggior parte della NE centrale è sintetizzata nel locus coeruleus (LC), un piccolo nucleo nel ponte del tronco encefalico. I neuroni LC si proiettano ampiamente in tutto il cervello per regolare diversi processi biologici, tra cui l'eccitazione e la vigilanza.

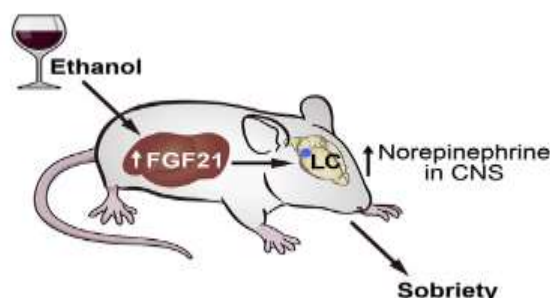
Ieri, 9 marzo, il team del Department of Pharmacology, UT Southwestern Medical Center, Dallas, coordinato da **Mihwa Coi**



Ha pubblicato su Cell metabolism il report ***FGF21 counteracts alcohol intoxication by activating the noradrenergic nervous system***

In cui dimostra che l'ormone FGF21, che è fortemente indotto dall'etanolo nel fegato murino e umano, stimola l'eccitazione dall'intossicazione senza modificare il catabolismo dell'etanolo. I topi privi di FGF21 impiegano più tempo dei compagni di cucciolata di tipo selvatico per recuperare il riflesso di raddrizzamento e l'equilibrio dopo l'esposizione all'etanolo.

Al contrario, la somministrazione farmacologica di FGF21 riduce il tempo necessario ai topi per riprendersi dall'incoscienza e dall'ataxia indotte dall'etanolo. FGF21 non ha contrastato la sedazione causata da ketamina, diazepam o pentobarbital, indicando specificità per l'etanolo. FGF21 media i suoi effetti anti-intossicanti attivando direttamente i neuroni noradrenergici nella regione del locus coeruleus, che regola l'eccitazione e la vigilanza.



Questi risultati suggeriscono che questo percorso fegato-cervello FGF21 si è evoluto per proteggere dall'intossicazione indotta da etanolo e che potrebbe essere preso di mira farmacologicamente per il trattamento dell'intossicazione acuta da alcol.

FGF21 attiva direttamente i neuroni noradrenergici nella regione LC. Il percorso FGF21-NE accelera il recupero del riflesso di raddrizzamento e dell'equilibrio dopo l'intossicazione da etanolo. Pertanto, FGF21 è un agente endogeno anti-intossicante o "ametista", in grado di

modulare una varietà di funzioni cognitive e affettive per migliorare la sopravvivenza in condizioni di stress.

In sintesi, FGF21 funge da segnale ormonale endogeno dal fegato ai neuroni noradrenergici nel cervello per difendersi dall'intossicazione indotta da etanolo. Anche la somministrazione farmacologica post hoc di FGF21 accelera notevolmente l'eccitazione dagli effetti dannosi dell'etanolo sul riflesso di raddrizzamento e sulle prestazioni del rotarod.

Questi risultati rivelano un meccanismo per colpire selettivamente i neuroni noradrenergici che potrebbe rivelarsi utile per trattare sia la perdita di coscienza che la mobilità ridotta che si verificano durante l'intossicazione acuta da alcol.

Choi M et al FGF21 counteracts alcohol intoxication by activating the noradrenergic nervous system. Cell Metab. 2023 Mar 7;35(3):429-437.e5.



Un anno fa... Baedeker/Replay del 11 marzo 2022

Cose da fare per prevenire/ridurre l'impatto di una prossima pandemia

François de La Rochefoucauld riteneva che è meglio impiegare la nostra mente a sopportare le disgrazie che ci succedono che a prevedere quelle che ci potranno succedere. La sola funzione delle previsioni al tempo della infodemia pandemica è quella di rendere persino l'astrologia un po' più rispettabile. Poiché, tuttavia, il miglior profeta del futuro è il passato ho letto in spirito "speranzoso" un report che analizza meticolosamente quali sono le lezioni apprese dal COVID-19 e che si interroga su quello che dovremmo fare, il tutto riportato in un ampio e articolato documento **Stopping pandemics before they start: Lessons learned from SARS-CoV-2. pubblicato il 10 marzo da Aled M Edwards** (Structural Genomics Consortium dell'Università di Toronto), Ralph S Baric (Rapidly Emerging Antiviral Drug Development Initiative (READDI) dell'Università della North Carolina) Erica Ollmann Saphire (La Jolla Institute for Immunology), Jeffrey B Ulmer TechImmune, Newport Beach di cui riporto in sintesi le riflessioni e proposte: Il successo dello sviluppo di vaccini e terapie è stato costruito sulla base di decenni di ricerca di base e applicata sui coronavirus. Le partnership che coinvolgono il settore pubblico, il settore privato e le organizzazioni non profit sono elementi centrali di una risposta efficace alla pandemia, ma è indispensabile in questa fase fare uno sforzo reale per concordare condizioni che garantiscano un accesso globale tempestivo ed equo alle tecnologie, e alle conoscenze

In secondo luogo, una serie di nuove tecnologie per i vaccini, come mRNA, DNA plasmidico, vettori virali e nanoparticelle, che erano state supportate da 30 anni di ricerca ma fino ad ora non hanno ottenuto la licenza per l'uso umano, possono essere sicure ed efficaci. Inoltre, la velocità con cui queste tecnologie sono state sfruttate mostra anche che una vera piattaforma vaccinale a risposta rapida è fattibile, nonché un approccio "just-in-time" per affrontare le nuove varianti di SARS-CoV2. La disponibilità di una gamma di tecnologie vaccinali efficaci ci posiziona anche bene per generare vaccini candidati prima della prossima pandemia. Dobbiamo sviluppare in modo prospettico potenziali vaccini per tutti i virus con potenziale pandemico.

In terzo luogo, le nostre pipeline di scoperta di farmaci antivirali terapeutici sono ben posizionate per rispondere alle minacce virali. Entro 2 anni, hanno fornito trattamenti efficaci a base di anticorpi e farmaci altamente efficaci. Due di questi farmaci hanno dimostrato di essere molto potenti contro molti coronavirus geneticamente distinti. Tuttavia, più di 5 milioni di persone sono morte a causa del COVID-19 in questo periodo. Per ridurre al minimo la perdita di vite umane in future pandemie, dobbiamo anche produrre in modo prospettico terapie antivirali ad ampio spettro per virus con potenziale pandemico. Idealmente, queste terapie dovrebbero essere sotto forma di una pillola, per aumentare la loro capacità di essere distribuite in contesti ad alto bisogno e con poche risorse. I trattamenti devono inoltre essere accessibili e non limitati dal settore privato o dalle forze geopolitiche. Sosteniamo che queste attività si svolgano nel pubblico dominio ed essere coordinati da organizzazioni non profit come:

www.readdi.org

<https://dndi.org>

<https://vimiopen.org> <https://carb-x.org>)

che hanno un chiaro accesso globale mandati.

In quarto luogo, c'è una differenza tra avere un vaccino in mano e renderlo ampiamente disponibile. E' necessario migliorare la logistica della distribuzione del vaccino, compresa la produzione e l'accesso. La **Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI; <https://cepi.net>)** è una partnership globale che è stata lanciata per prevenire future epidemie, ma sono necessari maggiori sforzi e supporto internazionale per massimizzarne l'impatto. Questi preparativi tecnici devono essere integrati dalla necessità di studi sul comportamento umano, per migliorare la conformità e sviluppare strategie per contrastare la disinformazione.

Infine, è necessaria una ricerca più applicata e di base. SARS-CoV-2 era vulnerabile alle contromisure sviluppate utilizzando le nostre attuali tecnologie scientifiche di preparazione alla pandemia, ma le prestazioni sono state sottolineate dall'emergere di nuove varianti antigenicamente distinte, come Omicron. Un'ampia varietà di tecnologie ha avuto successo, in varia misura, ma è anche incerto se il

prossimo virus pandemico sarà vulnerabile a questi approcci o addirittura se la prossima pandemia sarà causata da un virus. In assenza di previsione su ciò che accadrà, dobbiamo investire nella ricerca applicata sulle nuove tecnologie per facilitare la scoperta e lo sviluppo di nuovi farmaci e vaccini. Dobbiamo inoltre investire ampiamente e sostanzialmente nella ricerca di base sui microbi potenzialmente pandemici, sull'evoluzione virale e sulla deriva antigenica, sulla fisiopatologia delle malattie infettive.

Riflessione personale: Ci ripetono che il futuro è prevedibile e i rischi controllabili, ma la storia non striscia, salta. I cigni neri sono eventi rari, di grandissimo impatto e prevedibili solo a posteriori. Sono all'origine di quasi ogni cosa, e spesso sono causati ed esasperati proprio dal loro essere imprevisi. Se il rischio di un attentato con voli di linea fosse stato concepibile il 10 settembre, le torri gemelle sarebbero ancora al loro posto. Se i modelli matematici fossero applicabili agli investimenti, non assisteremmo alle crisi degli hedge funds.

Riferimento Edwards AM, Baric RS, Saphire EO, Ulmer JB. Stopping pandemics before they start: Lessons learned from SARS-CoV-2. Science. 2022 Mar 11;375(6585):1133-1139

Baedeker/Replay del 11marzo 2021

Biosensing e genosensori nel monitoraggio pandemico