

4. Aprile

Cross-talk nocicettore cellule-dendritiche: una unità neuro-immune

I dolori leggeri sono loquaci, quelli grandi rendono muti.

Curae leves loquuntur, ingentes stupent.

Seneca,

Phaedra (Fedra), I sec.

Vi sono prove convincenti che le interazioni neuroimmuni regolano le risposte immunitarie e infiammatorie.

In particolare, **i nocicettori**, i neuroni afferenti che trasmettono la sensazione di dolore o prurito in risposta a stimoli nocivi, modulano le *funzioni delle cellule immunitarie* nei tessuti periferici che innervano.

Uno dei principali bersagli dei **nocicettori** sono le **cellule dendritiche (DC)**, che orchestrano le risposte infiammatorie locali e regolano i principali meccanismi dell'immunità adattativa.

Sebbene sia stato dimostrato che i **nocicettori** esercitano il controllo sulle **DC** in diversi contesti fisiopatologici, restano da definire i meccanismi molecolari alla base del **cross-talk nocicettore-DC** e l'intera portata del coinvolgimento dei nocicettori nell'immunobiologia delle **DC**.

Pavel Hanc del *Department of Immunology, Harvard Medical School*,



il 31 marzo ha pubblicato su *Science* il report:

Multimodal control of dendritic cell functions by nociceptors.

Science. 2023 Mar 31;379(6639):eabm5658.

In cui ha dimostrato che i **nocicettori** possono controllare le funzioni **DC** in almeno tre modalità differenti che dipendono dal contesto.

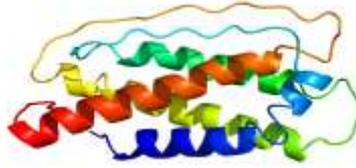
Per determinare il quadro di comunicazione tra **nocicettori** e **DC**, è stato realizzato un sistema di cocoltura in vitro dei due tipi di cellule che ha permesso di analizzare e interazioni **nocicettore-DC** senza il coinvolgimento di altre popolazioni cellulari

E' stato così valutato l'impatto dei **nocicettori** sulle **DC attivate** e **DC stazionarie** e ricostruiti a livello molecolare, i **percorsi di comunicazione** in relazione al contatto fisico *cellula-cellula* o in Relazione ai **mediatori solubili** rilasciati dai **nocicettori**.

Sono state ipotizzate **tre modalità** molecolari di comunicazione utilizzate dai **nocicettori** per controllare le funzioni **DC** in modo dipendente dal contesto.

Prima modalità:

attraverso la produzione della **chemochina CCL2**,

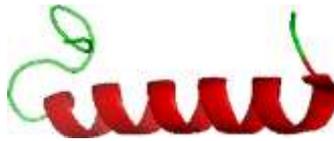


Da PDBviewer: PDBid: 1c9w (PDBid: 1c9w)

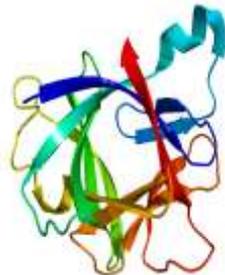
i **nocicettori** possono attrarre **DC** e regolare il loro tempo di permanenza nei tessuti.

Seconda modalità:

In secondo luogo, attraverso il rilascio indotto dall'attivazione del peptide correlato al gene della **calcitonina del neuropeptide (CGRP)**,



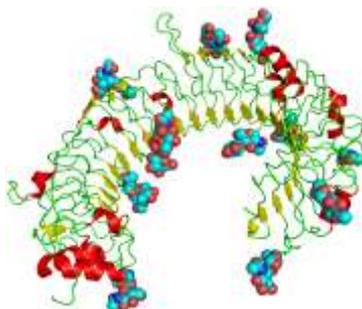
i **nocicettori** inducono un programma trascrizionale nelle **DC** caratterizzato dall'espressione di **interleuchina 1B**

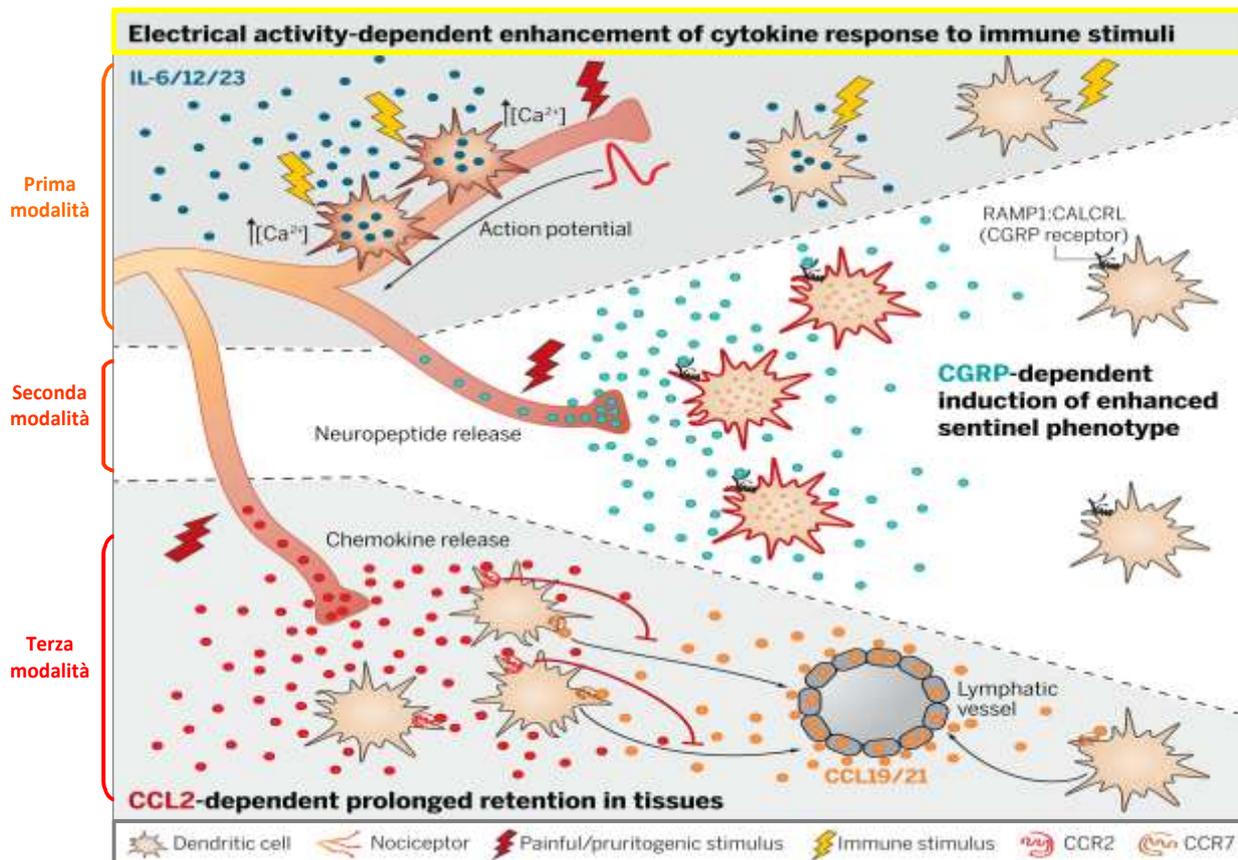


così come molti altri geni importanti per la resistenza ai patogeni e le funzioni sentinella, ma non evidenti

Terza modalità:

Attraverso l'accoppiamento elettrico diretto, l'attivazione dei **nocicettori** attiva un **Ca²⁺** depolarizzazione del flusso e della membrana nelle **DC** e potenziare le risposte delle **DC** a stimoli infiammatori come gli agonisti del recettore **Toll-like (TLR)**.





In sintesi:

L'attivazione in vivo dei **nocicettori** dermici ha migliorato il fenotipo sentinella delle **DC** in assenza di stimoli immunitari e ha amplificato l'infiammazione tissutale DC-dipendente in risposta agli agonisti dei TLR.

Inoltre, l'ablazione condizionale di **CCL2** nei **nocicettori** ha compromesso la capacità delle **DC** dermiche di amplificare l'infiammazione locale della pelle e di avviare risposte immunitarie adattative contro gli antigeni derivati dalla pelle.

I **nocicettori** possono attirare le **DC** nei tessuti e regolare per quanto tempo vi rimangono attraverso la **chemochina CCL21**.

Quando attivati, i nocicettori possono rilasciare il **neuropeptide CGRP**, che induce un programma genico **DC** "in bilico". Infine, i nocicettori possono innescare il flusso di ioni calcio e la depolarizzazione della membrana nelle **DC**, amplificando le risposte infiammatorie DC attraverso l'accoppiamento elettrico diretto.

Questo sistema consente al sistema immunitario di integrare il dolore con i segnali infiammatori e infettivi in un modo squisitamente sintonizzato.

Le molteplici modalità di comunicazione così caratterizzate rivelano come i **nocicettori e le DC** formano un'unità neuroimmune che integra la rapida reattività dei nocicettori ed una sofisticata capacità di percepire e rispondere a stimoli nocivi attraverso la capacità delle **DC** di coordinare le

risposte *immunitarie innate e adattative*. Questa fusione di capacità uniche consente all'unità nocicettore-DC di agire come un **sistema di allarme avanzato**.

Le **cellule dendritiche** nei tessuti barriera sono quindi programmate a priori per anticipare l'incontro imminente di agenti patogeni e rispondere più vigorosamente all'esposizione dolorosa di agenti patogeni e coordinare la successiva orchestrazione di *risposte immunitarie adattative* agli antigeni periferici.

Lecture consigliata (indispensabile)

Dolore e immunità: implicazioni per la difesa dell'ospite

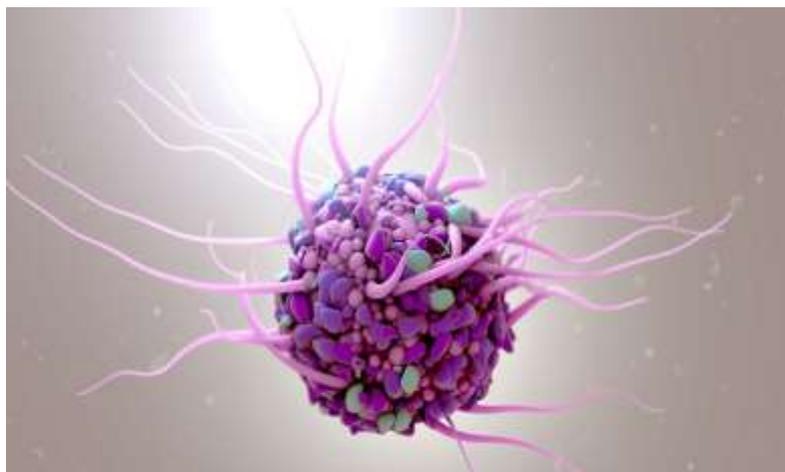
Baral P, Udit S, Chiu IM.

Pain and immunity: implications for host defence.

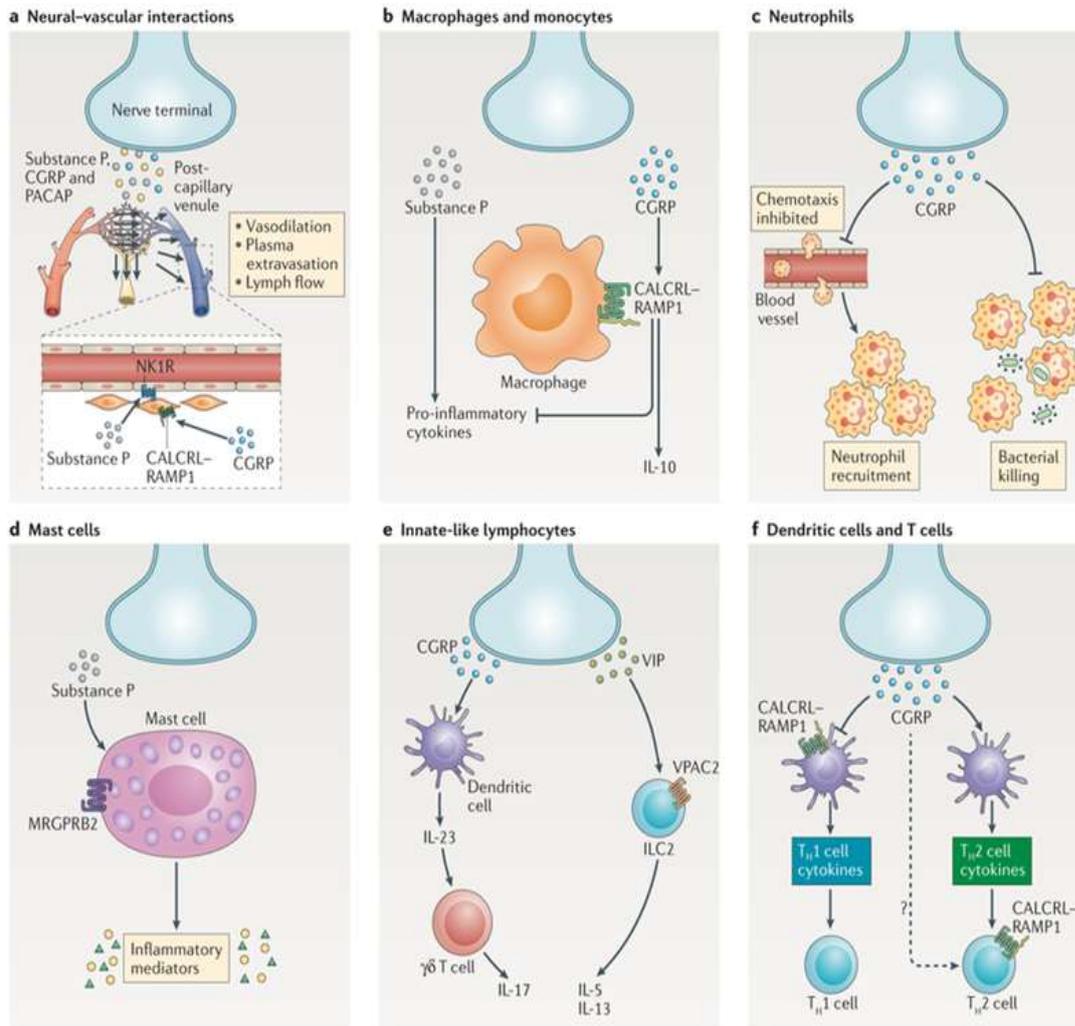
Nat Rev Immunol. 2019 Jul;19(7):433-447

Il dolore è un segno distintivo di lesioni tissutali, malattie infiammatorie, invasione di agenti patogeni e neuropatia. È mediato dai neuroni sensoriali nocicettori che innervano la pelle, le articolazioni, le ossa, i muscoli e le mucose e protegge gli organismi dagli stimoli nocivi. I nocicettori sono sensibilizzati dai mediatori dell'infiammazione prodotti dal sistema immunitario, tra cui citochine, mediatori lipidici e fattori di crescita, e possono anche rilevare direttamente i patogeni e i loro prodotti secreti per produrre dolore durante l'infezione. All'attivazione, i nocicettori rilasciano neuropeptidi dai loro terminali che modellano potentemente la funzione delle cellule immunitarie innate e adattative. Per alcuni agenti patogeni, le interazioni neurone-immune migliorano la protezione dell'ospite dall'infezione, ma per altri agenti patogeni, le vie di segnalazione neurone-immune possono essere sfruttate per facilitare la sopravvivenza del patogeno.

A seguire vengono riportati gli SCENARI ed i meccanismi molecolari coinvolti :

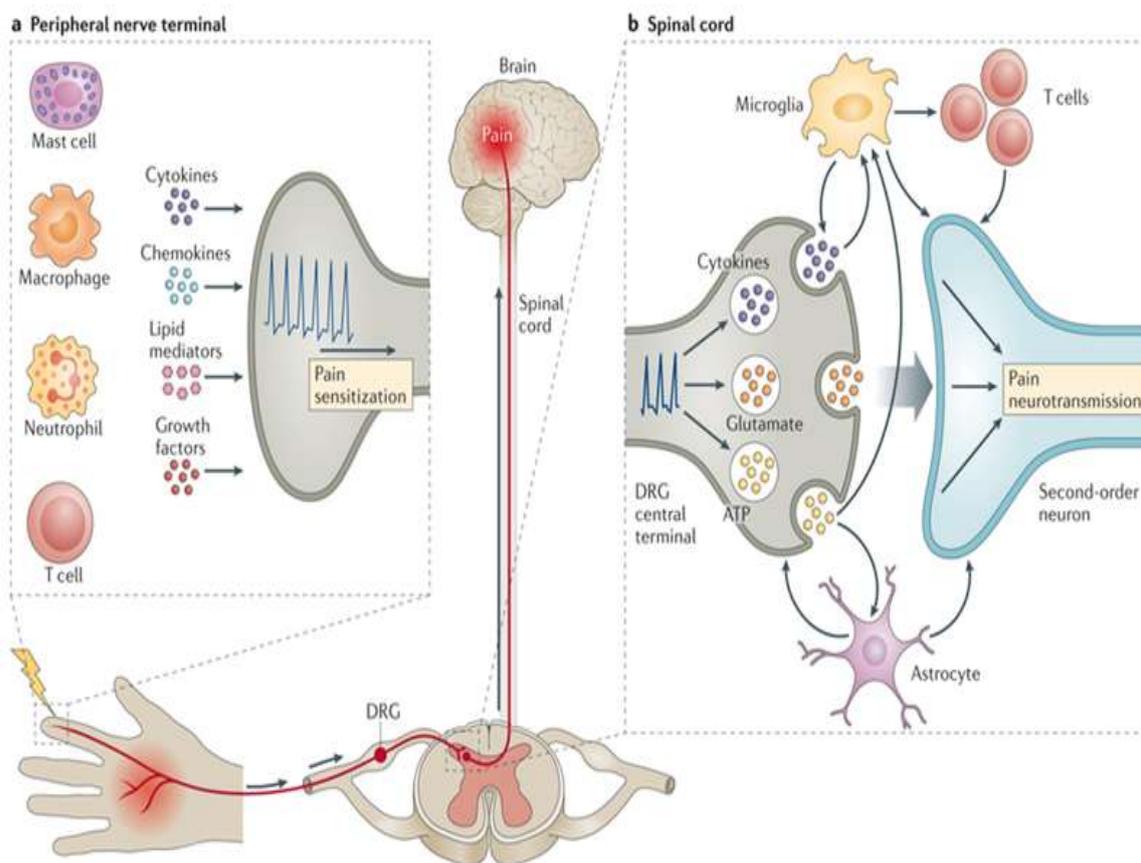


Nocicettori regolano l'infiammazione attraverso interazioni neuro-vascolari e neuro-immuni.



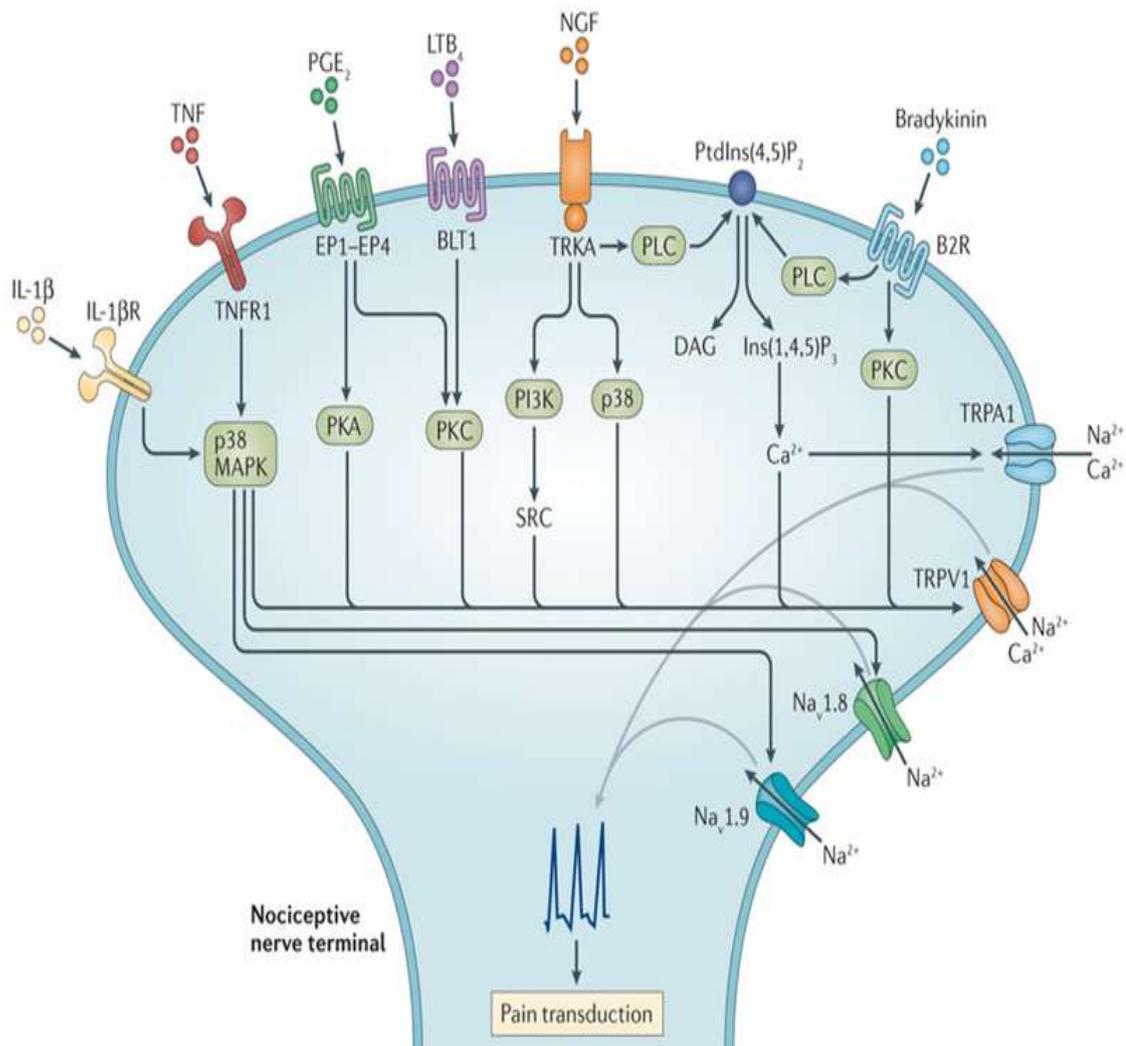
a) I nocicettori rilasciano neuropeptidi (come la sostanza P, CGRP e PACAP) dai terminali nervosi periferici che agiscono sulla vascolarizzazione per guidare "l'infiammazione neurogena". La sostanza P attiva NK1R sulle cellule endoteliali per promuovere la permeabilità vascolare e l'edema. CGRP agisce tramite il complesso del recettore CALCRL-RAMP1 sulle cellule muscolari lisce vascolari e linfatiche per promuovere il rilassamento e agisce sulle cellule endoteliali per rilasciare ossido nitrico, portando alla vasodilatazione. **B)** I nocicettori rilasciano la sostanza P, che agisce su monociti e macrofagi tramite NK1R e l'attivazione di NF- κ B mediata da ERK-p38 MAPK a valle per guidare l'espressione di citochine pro-infiammatorie (a sinistra). CGRP agisce su CALCRL-RAMP1 per guidare la modulazione cAMP-PKA-dipendente di CREB per sovraregolare IL-10 e la repressione trascrizionale dipendente dal cAMP inducibile (ICER) delle citochine pro-infiammatorie (a destra). **c)** I nocicettori rilasciano CGRP, che riduce il reclutamento di neutrofili nei polmoni e nella pelle e inibisce la capacità dei neutrofili di opsonofagocitosi e uccidere i batteri. **d)** La sostanza P attiva il recettore Mgrpr2 sui mastociti portando alla degranolazione dei mastociti e al rilascio del mediatore proinfiammatorio. **e)** Il CGRP dei neuroni nocicettivi guida la produzione di IL-23 da parte delle cellule dendritiche dermiche che a sua volta porta all'attivazione delle cellule T $\gamma\delta$ e alla produzione di IL-17 (a sinistra). Il neuropeptide VIP attiva il suo recettore VPAC2 sulle cellule linfoidi innate di tipo II (ILC2) per guidare la produzione di IL-5 e IL-13 (a destra). **f)** CGRP lega RAMP1 sulle cellule dendritiche per inibire la migrazione e l'attivazione delle cellule dendritiche, diminuendo la differenziazione delle cellule Th1. Al contrario, CGRP potenzia la polarizzazione delle cellule dendritiche della differenziazione delle cellule Th2. CGRP può anche agire tramite RAMP1 per aumentare la produzione di IL-4 direttamente dalle cellule T per amplificare la risposta Th2.

Interazioni neuro-immuni ai terminali nervosi periferici e al midollo spinale nel dolore.



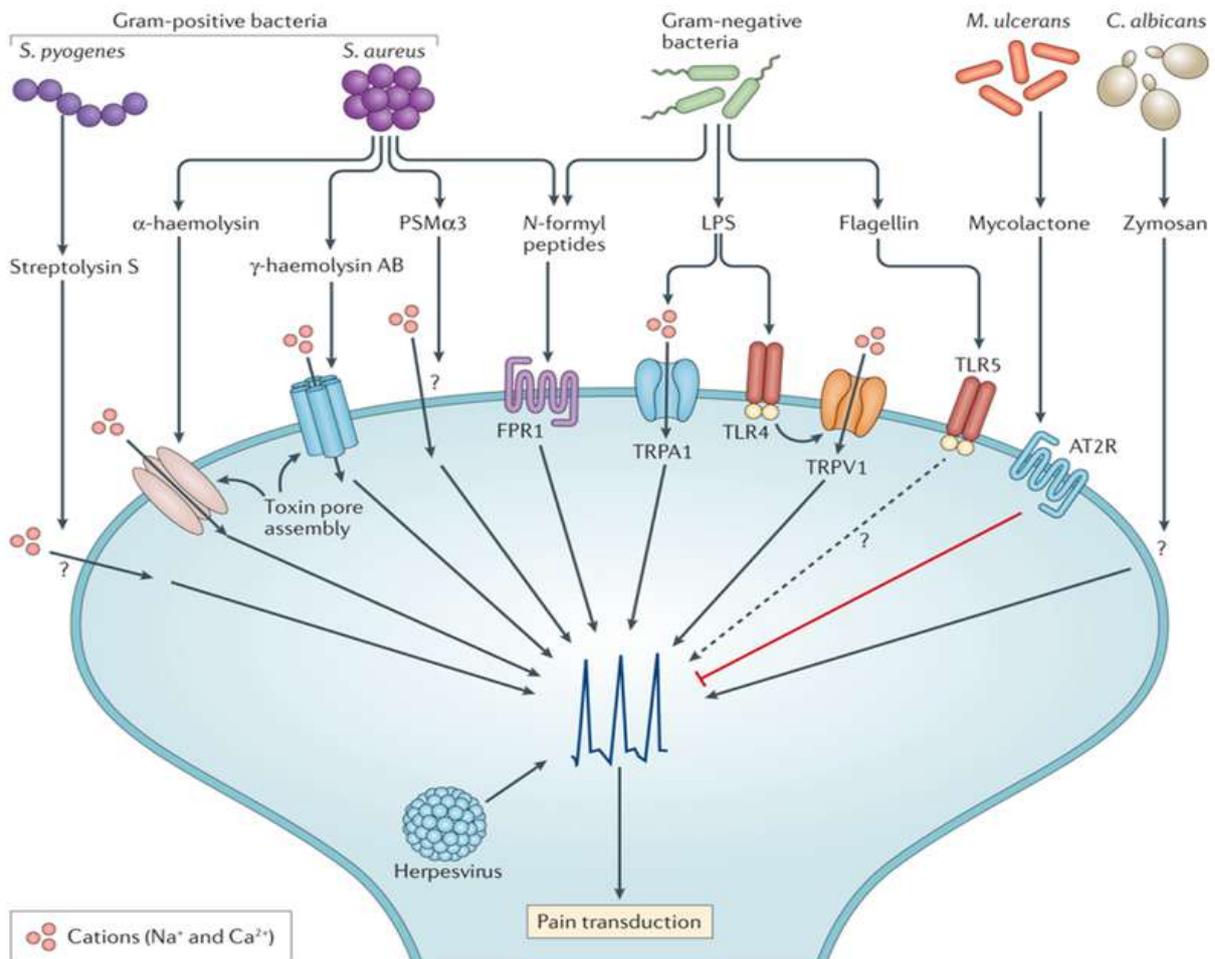
a) Durante l'infiammazione, le cellule immunitarie (mastociti, macrofagi/monociti, neutrofilo e cellule T) rilasciano mediatori (citochine, chemochine, mediatori lipidici e fattori di crescita) che agiscono sui terminali nervosi periferici dei neuroni nocicettori. I potenziali d'azione vengono trasmessi attraverso i gangli della radice dorsale (DRG) al midollo spinale e trasmessi al cervello per essere elaborati come dolore. **b)** Nel corno dorsale del midollo spinale, le interazioni neuroimmuni contribuiscono ai meccanismi centrali del dolore. Le afferenze nocicettive primarie dei DRG (presinaptiche) rilasciano glutammato, ATP e chemochine dai loro terminali centrali, mediando la neurotrasmissione ai neuroni postsinaptici di secondo ordine [G] che trasmettono segnali al cervello. Le cellule T, la microglia e gli astrociti producono anche citochine pro-infiammatorie e fattori di crescita che agiscono sulle terminazioni nervose presinaptiche e postsinaptiche per aumentare la neurotrasmissione e mediare la sensibilizzazione al dolore centrale.

Meccanismi molecolari del dolore immuno-guidato.



Le cellule immunitarie rilasciano mediatori che vengono rilevati direttamente dai terminali nocicettori per modulare l'eccitazione neuronale e la trasduzione del dolore. L'interleuchina 1β (IL-1β), il fattore di necrosi tumorale (TNF), il fattore di crescita nervoso (NGF), la prostaglandina E2 (PGE2), il leucotriene B4 (LTB4) e la bradichinina legano i loro recettori affini espressi dai terminali nocicettori per mediare l'attivazione neuronale. Le cascate di segnalazione mediate dal recettore attraverso PI3K, p38, PKA e SRC portano alla fosforilazione dei canali ionici TRP TRPV1 e TRPA1, nonché dei canali del sodio voltaggio-dipendenti (Na_v1.8 e Na_v1.9), portando a cambiamenti nelle proprietà di gating di questi canali ionici. La fosfolipasi C (PLC) viene attivata a valle di TrkA o B2R, mediando l'idrolisi della molecola inibitoria fosfatidilinositolo-4,5-bisfosfato (PIP₂) in inositolo trifosfato (IP₃) e diacilglicerolo (DAG). IP₃ a sua volta media il rilascio di calcio intracellulare che sensibilizza l'attività di TRPV1 e TRPA1. I mediatori immunitari possono anche indurre la sovraregolazione del traffico di canali ionici alla membrana o una maggiore espressione trascrizionale di questi canali ionici. Il risultato complessivo di questi percorsi immuno-mediati nei nocicettori è l'abbassamento della soglia per le risposte a stimoli meccanici o termici che portano ad una maggiore sensibilità al dolore.

Meccanismi molecolari del dolore guidato da microbi.



I nocicettori possono rilevare direttamente i patogeni microbici e i loro prodotti. *S. aureus* attiva direttamente i nocicettori attraverso i peptidi N-formil e le tossine formanti pori (PFT) α-emolisina, PSMα3 e γ-emolisina AB. *Streptococcus pyogenes* attiva i neuroni attraverso la streptolisina S, che è una tossina peptidica che media anche la lisi cellulare. Nei neuroni, i PFT inducono un rapido afflusso di cationi e la successiva depolarizzazione che porta alla produzione di dolore. I lipopolisaccaridi (LPS), un importante componente della parete cellulare dei batteri Gram-negativi, attivano anche i nocicettori attraverso il TLR4 neuronale o direttamente il gating del canale ionico TRPA1. Un sottotipo di neuroni sensoriali esprime anche TLR5, il cui ligando affine è la flagellina batterica espressa da batteri gram-negativi. *Candida albicans*, un patogeno fungino, attiva i nocicettori attraverso lo zymosan. Zymosan è un importante componente della parete cellulare dei funghi. *Mycobacterium ulcerans*, un patogeno della pelle che causa l'ulcera di Buruli, silenzia il dolore secernendo un micolattone che causa l'iperpolarizzazione neuronale inducendo la segnalazione del recettore dell'angiotensina II. I virus dell'herpes invadono i neuroni sensoriali e possono causare dolore significativo dopo la riattivazione in sindromi come la nevralgia post-erpetica. Restano da determinare molti meccanismi molecolari per il dolore indotto da agenti patogeni, sebbene sia ormai chiaro che i nocicettori, come le cellule immunitarie, sono in grado di rispondere direttamente alle molecole derivate da agenti patogeni.

Baedeker/Replay del 4 aprile 2022

La libido al tempo della pandemia

Premessa Adesso che la pandemia sembra aver allentato la morsa e che abbiamo la sensazione di riprenderci la vita in tutte le sue espressioni, oggi a “bocce ferme”, sono in molti a domandarsi quale è stato durante la pandemia e quale sarà da domani il nostro rapporto con il sesso. Durante la pandemia siamo stati travolti da una copertura mediatica sensazionalistica della ricerca su “COVID-19 & libido” una infodemia priva di una valutazione critica della qualità scientifica dei dati riportati, alimentati da riviste che hanno pubblicato rapidamente ricerche di bassa qualità. Può essere utile provare a fare il punto sul “problema libido” quello che Nietzsche definiva una trappola della natura per evitare l'estinzione e che Freud riteneva la più completa manifestazione esterna della volontà di vita, il concentrato di tutte le volontà.

La libido può essere influenzata da fattori biochimici, anatomici e psicosociali. Il COVID-19 ha causato una delle più grandi crisi economiche del mondo e un effetto dirompente sul benessere degli individui; alcuni fattori di stress, come l'isolamento domestico, la mancanza di movimento e di contatto sociale, la perdita di posti di lavoro e problemi economici, i colli di bottiglia dell'offerta, la salute limitata e l'assistenza psicosociale e la paura e il confronto con l'infezione e la morte, hanno caratterizzato la vita in tutto il mondo durante la pandemia e tutti questi fattori hanno avuto un effetto sulla libido e sulla sessualità. L'attività sessuale è strettamente associata alla salute mentale e psicologica, quindi non sorprende che il desiderio e la frequenza sessuale siano diminuiti in entrambi i sessi. All'inizio della pandemia, in uno studio cinese è stato riportato che la frequenza sessuale era diminuita nel 37% degli intervistati e il 44% ha riportato una diminuzione del numero di partner sessuali (Li W 2020) Alcuni hanno proposto che con le restrizioni di blocco e l'isolamento sociale, ci sono state meno opportunità di incontri sessuali casuali ma una maggiore frequenza di rapporti sessuali tra le coppie in relazioni sessuali stabili

In uno report del Reproductive Medicine Center, Department of Obstetrics and Gynecology, dell'Università di Anhui condotto su studio su 967 giovani cinesi, a causa della pandemia di COVID-19 e delle relative misure di contenimento, il 22% dei partecipanti ha riportato una diminuzione del desiderio sessuale; il 41% ha sperimentato una diminuzione della frequenza dei rapporti sessuali; il 30% ha segnalato un aumento della frequenza della masturbazione; il 20% ha riportato una diminuzione del consumo di alcol prima o durante le attività sessuali e il 31% ha riferito un deterioramento delle relazioni con i partner durante la pandemia (Li G. 2020) Uno studio del Department of Urology, Careggi Hospital, Università di Firenze che ha coinvolto 1576 partecipanti ha mostrato che c'era un calo significativo dei punteggi medi di benessere durante la quarantena rispetto a prima, e c'era una correlazione positiva tra i punteggi di benessere e il numero di rapporti sessuali Il numero medio di rapporti sessuali è diminuito significativamente durante la quarantena con i motivi principali segnalati come scarsa privacy e mancanza di stimoli psicologici. Quasi tre quarti dei partecipanti non hanno segnalato una riduzione del desiderio sessuale ed è stata trovata un'associazione positiva tra desiderio sessuale e rapporti sessuali durante la quarantena, ma hanno anche scoperto che gli uomini presentavano un desiderio sessuale inferiore durante la quarantena rispetto alle donne (Cito G 2021)

La paura della trasmissione di COVID-19 ha avuto un effetto anche sul comportamento sessuale degli uomini, come si è visto in uno studio su 536 uomini del Department of Urology, Karabuk University School of Medicine, (Turchia) in cui il 23,9% degli intervistati ha dichiarato di avere paura di trasmettere COVID-19 al proprio partner durante rapporto sessuale. Mentre il numero di rapporti sessuali settimanali dei partecipanti prima della pandemia era $2,34 \pm 1,35$, questo è sceso a $1,54 \pm 1,45$ durante il periodo della pandemia (P = 0,001) Infine, la reclusione a seguito di blocchi o la malattia stessa possono entrambi essere fonti di stress e questa sofferenza psicologica può esacerbare la disfunzione erettile subclinica preesistente (Baran o 2020) Ad oggi, non ci sono stati studi che riportino gli effetti sulla fertilità, sui parametri dello sperma o sugli ormoni sessuali. Ci sono state preoccupazioni tra il pubblico sull'impatto dei vaccini sullo sperma e sull'infertilità, principalmente guidate da teorici della cospirazione vocale. Parte di questa paura deriva dalla mancanza di comprensione dei vaccini a base di mRNA di nuova concezione e dall'idea

sbagliata che le proteine spike possano consentire al virus di entrare nei gameti (e in altre cellule adulte) e alterare il DNA. C'è stato anche un focus sul fatto che le donne in gravidanza sono state escluse da entrambi gli studi e gli uomini e le donne con potenziale riproduttivo negli studi dovevano utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace o rimanere astinenti. Ciò era correlato ai rigidi protocolli richiesti per gli studi clinici, non a causa del timore che i vaccini non sarebbero stati sicuri in gravidanza o avrebbero influenzato la fertilità/la prole. Gli effetti collaterali più comuni riportati in seguito a vaccinazione sono stati più volte rubricati in Badeker soino quelli convenzionali: dolore/arrossamento/gonfiore laterale dell'iniezione, affaticamento, mal di testa, febbre e brividi. Gli effetti collaterali gravi erano rari ma includevano lesioni alla spalla correlate alla somministrazione del vaccino, linfadenopatia ascellare destra, aritmia ventricolare parossistica, parestesia della gamba destra e paralisi di Bell.

Non sono stati segnalati effetti collaterali sessuali e urologici. Solo il 18% (n = 20) delle segnalazioni di eventi avversi ha descritto sintomi urologici isolati. Nessuno ha riportato sintomi correlati alla funzione erettile, alla funzione eiaculatoria o alla funzione sessuale. Al momento non ci sono prove che il vaccino possa causare infertilità negli uomini o nelle donne, danni alla placenta o portare ad aborti spontanei . Un piccolo studio prospettico su 45 uomini ha mostrato che non c'erano riduzioni significative di alcun parametro spermatico in questa coorte di uomini sani prima e dopo 2 dosi di un vaccino mRNA COVID-19 e quella degli 8 uomini nello studio che erano oligospermici prima del vaccino, nessuno ha avuto un ulteriore calo della concentrazione di spermatozoi. Hanno concluso che, poiché i vaccini contengono mRNA e non il virus vivo, è improbabile che il vaccino influenzi i parametri del virus. Un altro studio ha confrontato i parametri dello sperma in 43 pazienti maschi sottoposti a fecondazione in vitro prima e dopo aver ricevuto il vaccino mRNA Pfizer BioNTech Hanno scoperto che non c'erano differenze nei parametri; inclusi volume, concentrazione e conteggio mobile totale; dopo la vaccinazione. Da notare che nessuno degli studi su menzionati è stato ancora sottoposto a revisione paritaria o pubblicato.

Ci sono stati diversi studi ed in particolare quelli del Chair of Endocrinology and Medical Sexology (ENDOSEX), del Department of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata , che hanno studiano la relazione tra COVID-19 e disfunzione erettile (DE). È stato proposto che gli effetti del COVID-19 sul sistema cardiovascolare (ad esempio, danno cardiaco acuto, miocardite) e sul sistema nervoso centrale portino a una diminuzione dell'afflusso di sangue ai genitali che può portare alla disfunzione erettile. L'integrità vascolare è necessaria anche per la funzione erettile ed è probabile che la disfunzione endoteliale associata a COVID-19 influisca sul fragile letto vascolare del pene, con conseguente compromissione della funzione erettile (Sansone A 2020) La fibrosi polmonare associata all'ARDS altera i meccanismi fisiologici polmonari, riducendo lo scambio di gas polmonare e quindi compromettendo la saturazione di ossigeno. L'ipossia compromette la funzione erettile poiché l'ossigeno è uno dei substrati necessari per la sintesi dell'ossido nitrico (NO) da parte dell'NO sintasi e l'NO attiva la guanilato ciclasi nelle cellule endoteliali che si traduce in un aumento delle concentrazioni di guanosina monofosfato ciclico, che a sua volta induce il rilassamento della muscolatura liscia vascolare cellule dei corpi cavernosi del pene

Uno studio de Institute of Media and Communication Science, Department of Economic Sciences and Media, Ilmenau University of Technology, Ilmenau ha esaminato le caratteristiche istopatologiche del tessuto del pene di pazienti che si erano ripresi dall'infezione sintomatica da COVID-19 e successivamente hanno sviluppato una grave disfunzione erettile e sono stati sottoposti a un intervento chirurgico per la protesi peniena. Hanno scoperto che particelle virali extracellulari SARS-CoV2 sono state trovate vicino alle cellule endoteliali vascolari del pene e c'era una ridotta espressione endoteliale di NO sintasi nel corpo cavernoso (Kresch E 2021) Questo studio è limitato dal fatto che la dimensione del campione era molto piccola (due pazienti) e non c'era una quantificazione oggettiva dell'ED prima e dopo l'infezione da SARS-CoV-2. Andy Warhol sosteneva che subito dopo essere vivi, la fatica più grossa è fare del sesso. Dovendo continuare/riprendere la nostra vita sessuale spero che questi pochi dati siano spunti di riflessione per l'attività sessuale in questo post-pandemia. Le riflessioni sono relative esclusivamente ad alcuni aspetti della libido e non riguardano l'erotismo in quanto l'erotismo è importante non per il sesso in sé, ma per il desiderio. Il sesso è solo ginnastica, il desiderio è forza del pensiero. E la forza del pensiero ha un potere immenso, può fare qualunque cosa. (Pedro Almodòva)

Riferimenti:

-Li W et al. Changes in sexual behaviors of young women and men during the coronavirus disease 2019 outbreak: a convenience sample from the epidemic area. J Sex Med. 2020.

-Li G et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Partner Relationships and Sexual and Reproductive Health: Cross-Sectional, Online Survey Study. J Med Internet Res. 2020 Aug 6;22(8):e20961.

-Cito G et al. The Impact of the COVID-19 Quarantine on Sexual Life in Italy. Urology. 2021 Jan;147:37-42. -Baran O et al. The effect of fear of covid-19 transmission on male sexual behaviour: A cross-sectional survey study. Int J Clin Pract. 2021 Apr;75(4):e13889.

-Döring N. How Is the COVID-19 Pandemic Affecting Our Sexualities? An Overview of the Current Media Narratives and Research Hypotheses. Arch Sex Behav. 2020 Nov;49(8):2765-2778.

-Sansone et al. Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak. J Endocrinol Invest. 2021 Feb;44(2):223-231.

-Kresch E et al. COVID-19 Endothelial Dysfunction Can Cause Erectile Dysfunction: Histopathological, Immunohistochemical, and Ultrastructural Study of the Human Penis. World J Mens Health. 2021 Jul;39(3):466-469.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 4 aprile 2021

In altre parole: è possibile, ma improbabile