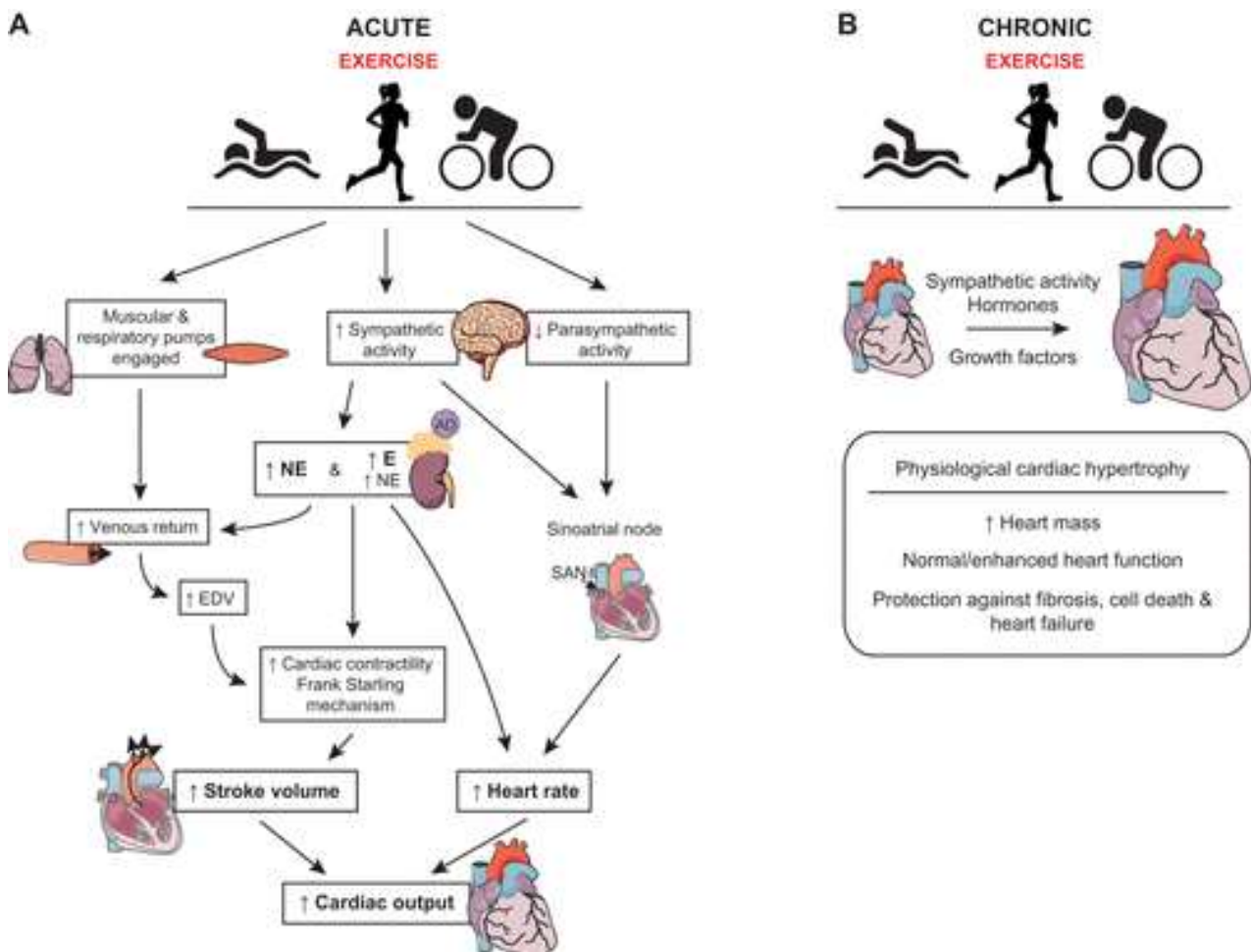


15. aprile

## Il “cross-talk cuore-fegato” durante l'infarto del miocardio

*Il cuore ha le sue ragioni.  
E il fegato le conosce tutte.*

La comunicazione interorgano è cruciale per il coordinamento delle funzioni degli organi, il mantenimento dell'omeostasi e l'adattamento alle malattie. L'esercizio ha dimostrato un “effetto cardioprotezione” attraverso la comunicazione dal muscolo scheletrico al cuore

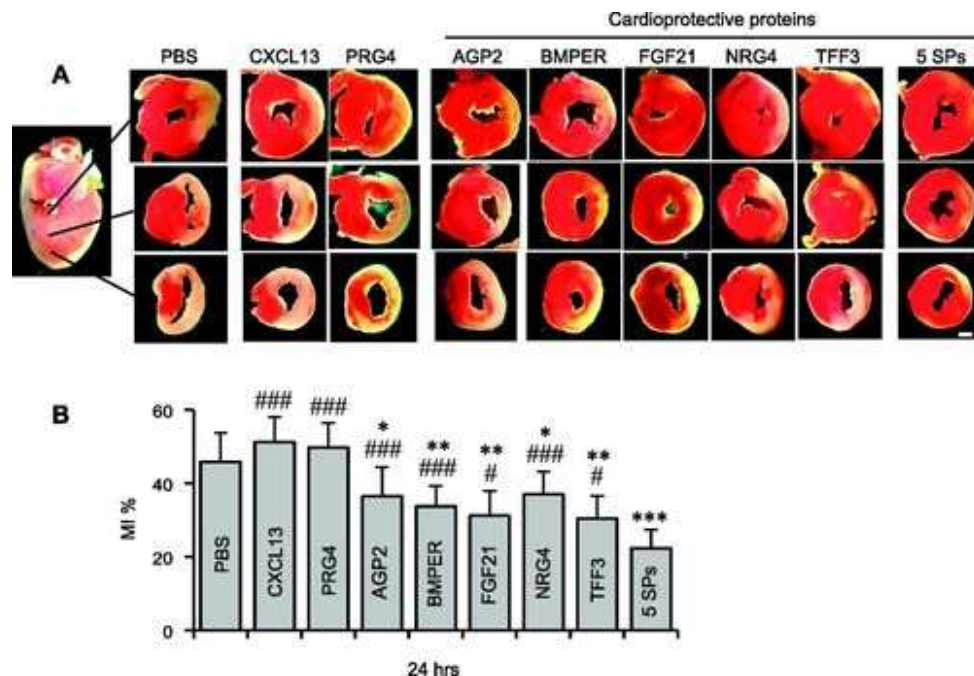


**Bernardo BC et al . *Understanding Key Mechanisms of Exercise-Induced Cardiac Protection to Mitigate Disease: Current Knowledge and Emerging Concepts.* *Physiol Rev.* 2018 Jan 1;98(1):419-475.**

Precedenti rapporti clinici hanno suggerito che la normale funzionalità epatica ha effetti protettivi sui polmoni ed è essenziale per il recupero dei polmoni dopo lesioni. Studi clinici retrospettivi hanno dimostrato che il trapianto di rene migliora notevolmente la struttura e la funzione cardiaca dei pazienti con malattia renale allo stadio terminale, implicando un ruolo protettivo della comunicazione rene-cuore nelle malattie cardiovascolari. Tuttavia, conosciamo molto poco sulle basi meccanicistiche delle comunicazioni d'organo.

**Hawwa N et al. *Reverse Remodeling and Prognosis Following Kidney Transplantation in Contemporary Patients With Cardiac Dysfunction.* *J Am Coll Cardiol.* 2015 Oct 20;66(16):1779-1787.**

L'infarto miocardico (MI) rimane la principale causa di morte tra le malattie cardiovascolari. È stato implicito che il fegato svolga un ruolo protettivo nel processo patologico dell'IM attraverso l'up-regolazione e la secrezione di proteine cardioprotettive, tra cui il fattore di crescita dei fibroblasti 21 (FGF21), il regolatore endoteliale legante le proteine morfogenetiche ossee e il tipo di glicoproteina acida  $\alpha$ -1 2



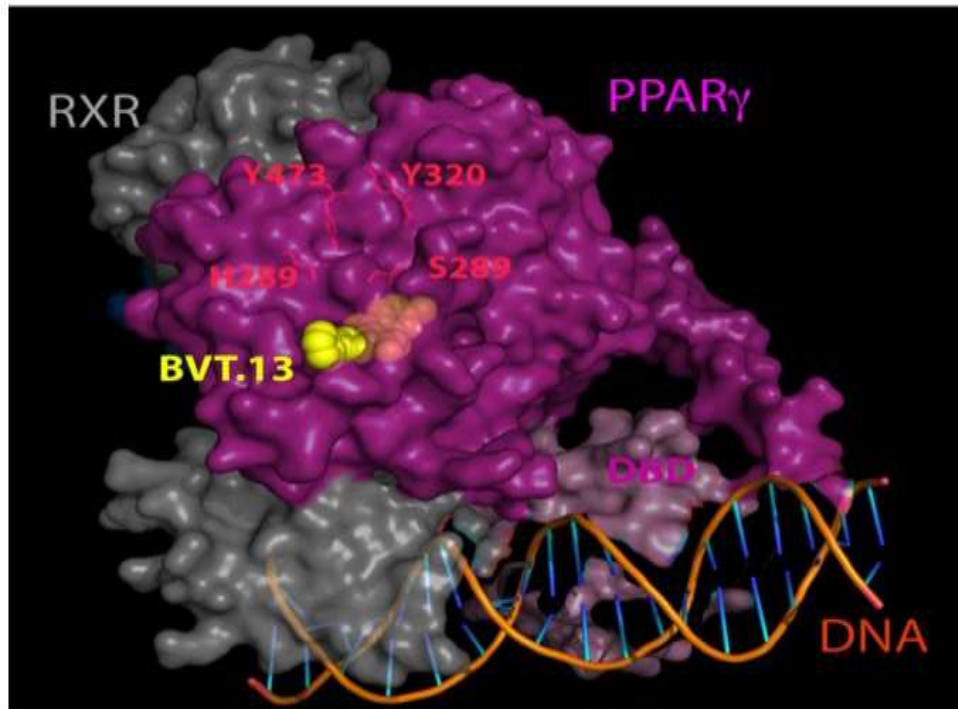
Identificazione di proteine secretorie cardioprotettive. A : campioni del ventricolo sinistro (LV) colorati con 2,3,5-trifeniltetrazolio (TTC) da topi con ischemia miocardica (MI) di 24 ore somministrata con PBS o  $\alpha$ -1-glicoproteina acida di topo ricombinante (AGP)2, regolatore endoteliale legante le proteine morfogenetiche ossee (BMPER), ligando delle chemochine (motivo CXC) (CXCL)13, fattore di crescita dei fibroblasti (FGF)21, neuregulina (NRG)4, proteoglicano (PRG)4 e fattore trifoglio (TFF)3 immediatamente post-IM (50 ng/g ciascuno, dose singola, per via endovenosa). Con la stessa strategia è stata somministrata anche una combinazione di AGP2, BMPER, FGF21, NRG4 e TFF3, identificate come cinque proteine secretorie cardioprotettive (5 SP), (50 ng/g ciascuna). Il miocardio intatto era macchiato di rosso e l'infarto non era macchiato. Barra della scala = 1 mm

**-Liu SQ et al. *Cardioprotective proteins upregulated in the liver in response to experimental myocardial ischemia. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012 Dec 15;303(12):H1446-58.***

**-Liu SQ et al. *Liver cell-mediated alleviation of acute ischemic myocardial injury. Front Biosci (Elite Ed). 2010 Jan 1;2(2):711-24.***

Tuttavia, i meccanismi alla base degli effetti protettivi epatici sono scarsamente apprezzati, i regolatori chiave che promuovono l'espressione e la secrezione di epatochine dopo l'infarto del miocardio rimangono sfuggenti e i segnali a monte che possono mediare la comunicazione dal cuore al fegato sono in gran parte sconosciuti. I recettori nucleari sono un gruppo di fattori di trascrizione che svolgono ruoli critici nello sviluppo, nella riproduzione, nell'omeostasi e in varie malattie, comprese le malattie cardiovascolari

È stato dimostrato che l'attivazione dei recettori attivati dal proliferatore del perossisoma ( *PPAR* ), inclusi *PPAR*  $\alpha$ , *PPAR*  $\beta/\delta$  e *PPAR*  $\gamma$ , esercita effetti benefici nelle malattie cardiovascolari come l'aterosclerosi e l'infarto del miocardio



Struttura cristallina a raggi X del complesso dei recettori PPAR $\gamma$  (magenta) e dei retinoidi X (RXR) (grigio) con una risoluzione di 3,2 Å. Il ligando agonista BVT.13 viene visualizzato come palline gialle. I residui di amminoacidi, che formano una tasca di legame del ligando, sono mostrati in rosso. Sono mostrati il dominio di legame al DNA (DBD, magenta chiaro) e il frammento di DNA. La struttura è derivata da Protein Data Bank (PDB: 3DZU) [ 12 ] e visualizzata utilizzando il software PyMol (v. 2.0.7).

**Khuchua Z et al. *Elucidating the Beneficial Role of PPAR Agonists in Cardiac Diseases*. *Int J Mol Sci*. 2018 Nov 4;19(11):3464.**

L'iperattivazione del recettore nucleare sottofamiglia 3 gruppo C membro 2 ( *Nr3c2* ; noto anche come recettore mineralcorticoide o *MR*) aggrava le malattie cardiovascolari, tra cui ipertensione, aterosclerosi e IM. L'attivazione dei membri 1 e 2 del gruppo D della sottofamiglia 1 del recettore nucleare( *Nr1d1* *Nr1d2* ; noto anche come *REV-ERB  $\alpha$*  e *REV-ERB  $\beta$* ) riduce le placche aterosclerotiche e migliora il rimodellamento cardiaco avverso dopo IM .I recettori nucleari sono bersagli altamente drogabili.

**De Bosscher K et al. *Nuclear receptor crosstalk - defining the mechanisms for therapeutic innovation*. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Jul;16(7):363-377.**

Ad esempio, gli agonisti PPAR $\alpha$ , gli agonisti PPAR $\gamma$  e gli antagonisti MR sono tutti clinicamente approvati e comunemente usati per il trattamento di pazienti con malattie metaboliche e/o cardiovascolari .

**De Bosscher K et al. *Nuclear receptor crosstalk - defining the mechanisms for therapeutic innovation*. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Jul;16(7):363-377.**

È di grande interesse esplorare la funzione dei fattori di trascrizione, in particolare dei recettori nucleari, nel dialogo incrociato tra cuore e fegato nel processo delle malattie cardiovascolari.

In questo contesto il team del **Laboratory of Oral Microbiota and Systemic Diseases di Shanghai** ha eseguito il sequenziamento dell'RNA (RNA-seq) per identificare i recettori nucleari marcatamente alterati nel fegato dopo l'infarto del miocardio e abbiamo osservato una sostanziale diminuzione dell'MR .

Nel report:

**An IL-6/STAT3/MR/FGF21 axis mediates heart-liver cross-talk after myocardial infarction.**

*Sci Adv. 2023 Apr 5;9(14):eade4110.*

E' stato valutato l'impatto del deficit di MR degli epatociti sull'IM nei topi.

Si è così potuto dimostrare che FGF21 era la proteina secretoria più aumentata e che mediava gli effetti del deficit di MR degli epatociti e dello spironolattone nei topi post-IM e/o nei pazienti con insufficienza cardiaca (HF) e identificati meccanismi regolatori di MR su *Fgf21* .

*Infine, è stato analizzato il meccanismo a monte che regola l'MR epatico per mediare la comunicazione dal cuore al fegato dopo l'IM.*

### **In sintesi**

Il team di Shanghai ha dimostrato che l'MR è diminuito notevolmente dopo l'infarto del miocardio e che sia il deficit epatico di MR che lo spironolattone hanno migliorato la riparazione cardiaca attraverso la regolazione dell'FGF21 epatico, presentando un meccanismo alla base degli effetti protettivi del fegato sul cuore.

Inoltre che l'attivazione acuta del segnale IL-6/STAT3 era responsabile della soppressione dell'MR nel fegato e che sia il deficit epatico di *Il6r* che lo *STAT3* epatico a carenza ha esacerbato il danno cardiaco indotto da IM attraverso la regolazione di MR/FGF21 epatico, scoprendo un percorso a monte per il fegato per ricevere segnali dal cuore ed esercitare la cardioprotezione. Pertanto, un asse di segnalazione IL-6/STAT3/MR/FGF21 ha mediato il cross-talk tra il cuore e il fegato dopo una lesione cardiaca.

E' stato evidenziato un altro meccanismo per gli effetti benefici dell'infiammazione acuta, inviando segnali che chiedono aiuto dal fegato attraverso l'attivazione acuta della via IL-6/STAT3. IL-6 è un importante fattore infiammatorio con effetti pleiotropici in diversi tessuti e svolge ruoli divergenti nelle malattie cardiovascolari

Complessivamente i risultati suggeriscono che il targeting farmacologico dell'MR epatico può portare a una migliore efficacia terapeutica, che è di importante significato clinico. Il successo della prima e della seconda generazione di antagonisti MR (spironolattone ed eplerenone, rispettivamente) per il trattamento delle malattie cardiovascolari è stato inequivocabilmente illustrato

Recenti studi clinici hanno dimostrato che il *finerenone*, un antagonista selettivo non steroideo della MR (la terza e più recente generazione), riduce i rischi di progressione della malattia renale cronica e di eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia renale cronica e diabete di tipo 2 (49, 50) , con l'aspettativa avere indicazioni cardiovascolari più ampie. Comprendere il tipo di cellula o le funzioni specifiche del tessuto della MR e dei suoi antagonisti può avere importanti implicazioni per la progettazione di nuovi composti per ottenere una maggiore efficacia e minori effetti collaterali. Ad esempio, si prevede che il finerenone abbia meno effetti collaterali, in particolare

l'iperkaliemia, data la sua distribuzione almeno tre volte inferiore nel rene rispetto al cuore rispetto all'eplerenone

Molto probabilmente il fegato accumula molti più antagonisti MR rispetto al cuore e al rene data la sua massa molto maggiore e il tasso di distribuzione simile o superiore

È probabile che gli antagonisti della MR esercitino la loro protezione cardiovascolare attraverso il fegato più che il cuore, sebbene ciò giustifichi confronti più precisi in futuro. Una maggiore distribuzione nel fegato può diventare una ricerca generale delle generazioni future di antagonisti della MR che mirano ad aumentare l'efficacia mirando nel contempo a ridurre gli effetti collaterali (presumibilmente una minore distribuzione nel rene). È concepibile ottenere un elevato rapporto beneficio-danno per il trattamento dell'IM e dell'HF mediante la somministrazione specifica per il fegato di antagonisti della MR, anticorpi monoclonali contro la MR o persino il sistema CRISPR-Cas9 di modifica della RM utilizzando strategie come la nanotecnologia e promotori specifici *degli* epatociti

**In sintesi**, viene descritto un meccanismo di cross-talk cuore-fegato secondo cui il cuore ischemico invia segnali al fegato attraverso la via infiammatoria acuta IL-6/STAT3 e che il fegato risponde regolando verso il basso l'MR per promuovere la produzione di FGF21 e alleviare l'ischemia infortunio. Questi dati hanno identificato l'insufficienza mitralica epatica come sensore (risponde alla segnalazione acuta di IL-6/STAT3 dopo infarto del miocardio) e come regolatore (controlla la produzione dell'FGF21 cardioprotettivo). Mirare al cross-talk cuore-fegato e all'asse di segnalazione mediatore IL-6/STAT3/MR/FGF21 può fornire nuove strategie per migliorare la riparazione cardiaca dopo l'infarto del miocardio e, in ultima analisi, il trattamento dell'insufficienza cardiaca.

### **Baedeker/Replay del 15 aprile 2022**

*Le esperienze vaccinali israeliane sono generalizzabili e le risoluzioni sono realmente applicabili agli altri paesi Italia compresa?*

Alexandre Dumas figlio Agatha Christie si domandava spesso “perché il mondo intero sia così incline a generalizzare. Le generalizzazioni sono raramente vere, e di solito sono assolutamente imprecise.” Decisamente più tranciante William Blake convinto che “generalizzare equivale a essere idioti.” Ogni volta che generalizziamo il nostro cervello va in “stand-by” e paradossalmente ignoriamo aspetti problematici non evidenti come, ad esempio, se sia corretto estrapolare ed applicare risultati ottenuti in contesti diversi dal nostro senza valutare alcune importanti incognite.

**Nel giugno 2021, Israele ha registrato un aumento esponenziale dei casi di COVID-19, con molte infezioni e casi gravi segnalati tra gli individui vaccinati.** A quel punto, circa l'80% della popolazione ammissibile e due terzi dell'intera popolazione sono stati vaccinati, a seguito di una campagna di successo utilizzando due dosi del BNT162b2 Pfizer. Inizialmente, non era chiaro fino a che punto la riaccensione dell'infezione fosse dovuta ad una maggiore infettività della variante Delta, o una conseguenza di una evasione immunitaria o dipendesse dal declino dell'immunità indotta dal vaccino. Uno studio del Technion-Israel Institute of Technology di Haifa riduceva l'incertezza dimostrando che la reinfezione era dovuta ad una diminuzione dell'immunità in tutte le fasce di età iniziata già dopo sei mesi dalla vaccinazione (Goldeberg Y 2021). Per la somministrazione di booster di richiamo Israele ha dovuto affrontare una incognita rischiosa perché, in quella fase, la vaccinazione di richiamo BNT162b2 Pfizer non era stata ancora approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti o da qualsiasi altra agenzia di regolamentazione. Per ridurre l'epidemia del Delta, Israele ha iniziato a effettuare le vaccinazioni di richiamo il 30 luglio 2021. Inizialmente, queste erano limitate ai soggetti di età pari o superiore a 60 anni, ma l'idoneità è stata



rapidamente estesa ad altri gruppi di età. Alla fine di agosto 2021, le persone maggiorenti (16 anni) e gli anziani con almeno cinque mesi dopo la seconda dose erano idonei per la vaccinazione di richiamo.

Nel mese di agosto sono stati somministrati circa 2,25 milioni di vaccinazioni di richiamo e, a dicembre 2021, un totale di circa 4 milioni di individui (circa l'80% della popolazione idonea) ha ricevuto il richiamo. Il successo della campagna vaccinale Israeliana nel ridurre la ripartenza del Delta senza applicare lockdown e solo con lievi interventi non farmacologici ha fornito prove empiriche che hanno aiutato la FDA statunitense nel processo di approvazione della terza dose e influenzato la decisione di molte nazioni, Italia compresa di avviare una analoga campagna di richiamo.

**Manfred Weidhorn nel suo *An anatomy of skepticism* (2006)** un saggio epistemologico sulla difficoltà di trovare la verità in qualsiasi cosa, ci ricorda che se vogliamo sopravvivere, dobbiamo generalizzare, se invece vogliamo essere fedeli alla realtà, non possiamo generalizzare. I risultati Israeliani hanno acceso un dibattito e destato molta incertezza sulla necessità di una campagna di richiamo, ed in particolare su quali fasce di età dovrebbero essere rafforzate e sull'importanza di un rapido ed immediato impegno vaccinale. Attualmente l'incertezza e le perplessità sulla necessità di una terza dose potrebbe diminuire in base ad un lavoro congiunto prodotto dalla Faculty of Mathematics, Technion Israel Institute of Technology, Haifa, e dal The Bio-statistical and Bio-mathematical Unit, The Gertner Institute for Epidemiology & Health Policy Research, Sheba Medical Center pubblicato pochi giorni fa, il 12 aprile, su Science Translation Medicine (Gavish N 2022), un lavoro che ha disegnato un modello matematico dettagliato calibrato sui dati israeliani, per comprendere l'impatto della campagna di richiamo. Il modello esplora gli scenari controfattuali creando possibili alternative a eventi che si sono già verificati; in cui la campagna di vaccinazione di richiamo è alterata modificando i criteri di ammissibilità o l'ora di inizio della campagna e per valutare gli effetti diretti e indiretti nei diversi scenari.

I risultati evidenziano i grandi benefici della vaccinazione in particolare per i gruppi di età più giovani che non sono ad alto rischio di sviluppare malattie gravi, ma svolgono un ruolo importante nella trasmissione. Inoltre dimostrano che, quando l'epidemia inizia crescere in modo esponenziale, il successo della campagna di richiamo è altamente sensibile alla rapidità della sua attivazione. Quindi una risposta rapida è un fattore importante per ridurre il carico di malattia utilizzando la vaccinazione di richiamo. Questo studio tuttavia presenta diverse limiti. Si presume che i parametri del modello come la probabilità di rilevamento di infezioni o la probabilità di sviluppare esiti gravi siano stabili nel tempo, invece sappiamo che questi possono variare; ad esempio la probabilità che venga rilevata un'infezione può diminuire man mano che la capacità dei test si avvicinano alla loro capacità massima a seguito dei cambiamenti nella politica di screening nel sistema scolastico adottato. Un particolare critico è il periodo di studio analizzato che comprende sia le vacanze scolastiche estive nei mesi di luglio-agosto che le vacanze ebraiche nel mese di settembre.

Questi eventi hanno determinato differenze sensibili nei modelli di trasmissione tra i diversi settori in Israele; ad esempio il sistema educativo nel settore arabo ha funzionato ininterrottamente per tutto settembre, non è stato influenzato dalle festività ebraiche. Tali dettagli a livello di settore non sono stati acquisiti e valutati dal modello. Inoltre il modello non valuta possibili risposte comportamentali; ad esempio, potrebbe avvenire che con l'aumento dell'incidenza dell'infezione, le persone non solo interagiscano meno frequentemente, un effetto questo determinato dai fattori di mobilità, ma siano anche "più caute" quando interagiscono con gli altri. Alternativamente le persone possono diventare "meno caute" se credono di essere protette da un vaccino. Ulteriori limitazioni derivano dal fatto che questo lavoro mira a comprendere l'effetto della protezione del vaccino di richiamo a breve termine nella popolazione esaminata. Di conseguenza, la modellazione trascura i diversi fattori che potrebbero avere un impatto sugli esiti epidemici a lungo termine, valutati su una scala temporale di anni. In particolare, non è stato tenuto conto del turnover demografico (nascite, decessi e invecchiamento), il declino dell'immunità convalescente o l'importanza della stagionalità nel tasso di trasmissione.

Poiché lo studio si è concentrato sul periodo in cui la variante circolante era la variante Delta, è naturale chiedersi se le conclusioni possono essere generalizzate ad altre varianti, e in particolare alla variante Omicron emersa nei mesi successivi al periodo preso in considerazione. Sebbene il risultato atteso sia una valutazione dell'impatto della vaccinazione di richiamo, l'importanza degli effetti di protezione indiretta e che il significato della tempistica siano valide in scenari differenti ci sono diverse caratteristiche della variante Omicron che richiederebbero una modifica della modellizzazione, modifiche che potrebbero comportare a cambiamenti nei risultati quantitativi. A questo punto è lecito chiedersi fino a che punto sia corretto fare le nostre scelte di politica sanitaria su dati ottenuti da contesti epidemiologici differenti dal nostro. Purtroppo da generalizzazione a pregiudizio il confine è sottile.

Riferimento: -Gavish N et al. Population-level implications of the Israeli booster campaign to curtail COVID-19 resurgence. *Sci Transl Med.* 2022 Apr 12:eabn9836.

**Un anno fa... Baedeker/Replay del 15 aprile 2021**

**Perché quello che pensiamo di aver capito sui vaccini è probabilmente falso**