

11. Giugno

La bilirubina è un ormone?

Il genio scientifico è la capacità di restare sorpresi.

Henri Poincaré

La bilirubina si forma naturalmente quando la milza e altre parti del corpo eliminano l'eme, il nucleo della molecola di emoglobina nei globuli rossi. L'eme è altamente tossico; la bilirubina, il prodotto di degradazione nei mammiferi, lo è meno. Ogni settimana la persona media genera circa 2 grammi di sostanza giallastra, la maggior parte della quale il fegato scarica nell'intestino per essere eliminata dal corpo.

La molecola è un rifiuto dannoso e un segno di malattia. Livelli ematici elevati causano ittero, che fa ingiallire gli occhi e la pelle e può segnalare problemi al fegato. I neonati non sono in grado di elaborare il composto e, sebbene livelli elevati normalmente diminuiscano, un surplus persistente può causare danni cerebrali.

Eppure entro la fine dell'anno fino a 40 volontari australiani sani potrebbero iniziare a ricevere infusioni della molecola apparentemente buona a nulla. Parteciperanno a uno studio sulla sicurezza di fase 1, sponsorizzato dalla società **sudcoreana Bilix**,



che potrebbe aprire la strada per testare la bilirubina come trattamento nei riceventi di *trapianto di organi* e nei pazienti con condizioni come la *sclerosi multipla e l'ictus*.

Le ambizioni dell'azienda riflettono **una nuova visione della bilirubina** emersa quando i ricercatori hanno accumulato dati di laboratorio, animali ed epidemiologici che suggeriscono che svolge un ruolo vitale nel corpo come **feroce antiossidante e antinfiammatorio**.

Laura Horsfall *l'epidemiologa molecolare dell'University College di Londra*



è convinta che "Ci sono molti livelli di prova che è più di un semplice prodotto di scarto metabolico e numerosi indizi fanno pensare che la bilirubina possa svolgere ruoli fisiologici

Quando uccelli e rettili abbattano l'eme, producono una molecola diversa che non è tossica e solubile nei fluidi corporei. Il fatto che i mammiferi optino per la bilirubina anche se è tossica e insolubile suggerisce che potrebbe offrire alcuni benefici.

Uno potrebbe essere il suo potere di neutralizzare le specie reattive dell'ossigeno (ROS), sottoprodotti distruttivi del metabolismo che possono danneggiare il DNA e altre importanti molecole cellulari. Se miscelata con cellule cresciute in laboratorio, la bilirubina le protegge dai ROS e i topi privi della molecola sono più vulnerabili al danno ossidativo.

Ne è convinto anche **Claudio Tiribelli** presidente del **Italian Liver Foundation**.



Che definisce la bilirubina come la sostanza antiossidante più potente nel corpo in quanto capace di ridurre l'infiammazione dannosa ad esempio modulando i macrofagi nella loro capacità di ridurre la secrezione di molecole infiammatorie.

Terry Hinds dell'Università del Kentucky e il fisiologo **David Stec** dell'Università del Mississippi ritengono che la bilirubina agisce come un ormone



Nelle cellule in coltura, stimola il **recettore chiave PPARalfa** che aiuta a controllare il metabolismo e il peso corporeo. Le iniezioni della molecola hanno dimagrito i topi che seguivano una dieta ricca di grassi, hanno riferito gli scienziati nel 2016 in *PLOS ONE*.

David Stevenson della Stanford University School of Medicine.



il maggior esperto di biochimica della bilirubina è convinto che la natura utilizza *quasi tutto* e anche questo '*prodotto di scarto*' viene accuratamente utilizzato

Questa **rivisitazione della bilirubina** potrebbe avere ricadute fino ad oggi impensabili. Circa il **10%** degli esseri umani è portatore di *varianti genetiche* che determinano livelli di bilirubina leggermente elevati. Ad esempio, le persone con una condizione nota come **sindrome di Gilbert** non producono abbastanza proteine che aiutano a preparare la bilirubina per l'escrezione. Di conseguenza, le loro concentrazioni ematiche della molecola possono essere più del doppio del limite superiore del normale. Ma non hanno ittero o sintomi gravi.

Più sorprendenti, studi multipli suggeriscono che le persone che hanno livelli di bilirubina moderatamente elevati, a causa della sindrome di Gilbert o di altre cause, hanno meno probabilità di sviluppare una pletora di malattie, tra cui malattie cardiache, malattie infiammatorie intestinali, diabete e molti tipi di cancro.

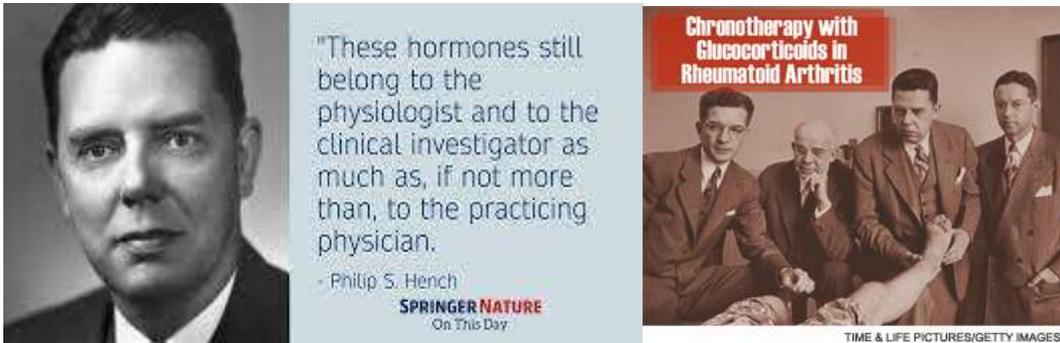
D'altra parte, le persone con livelli di bilirubina relativamente bassi sono più vulnerabili a queste malattie. L'idea che la bilirubina sia protettiva è molto ben supportata"

Ulteriori prove provengono da studi di randomizzazione mendeliana, che confrontano la salute delle persone che portano diverse varianti genetiche per prendere in giro causa ed effetto. Nel 2020, il team di Horsfall ha analizzato i dati di oltre **377.000 persone** della **UK Biobank**.

Hanno scoperto che le persone con due copie di una versione del gene che porta a livelli di bilirubina più elevati avevano un rischio inferiore del **17%** di sviluppare il cancro ai polmoni e l'effetto era ancora maggiore nei fumatori.

L'idea che la **bilirubina** potesse svolgere azioni positive ha spinto in passato i ricercatori a cercare di aumentarne i livelli, in passato Uno dei primi fu

I **Philip Hench della Mayo Clinic**



noto per aver scoperto nel 1948 l'efficacia terapeutica del cortisone che già negli anni '30 aveva notato che i suoi pazienti con artrite reumatoide (RA) miglioravano quando sviluppavano l'ittero.

Provo provato a replicare l'effetto in diversi modi, anche iniettando ai pazienti **bilirubina** mescolata con un'altra molecola, ma i risultati sono stati incoerenti. (Hench in seguito ha condiviso un premio Nobel per l'identificazione del cortisone e il trattamento dell'AR con esso.)

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1950

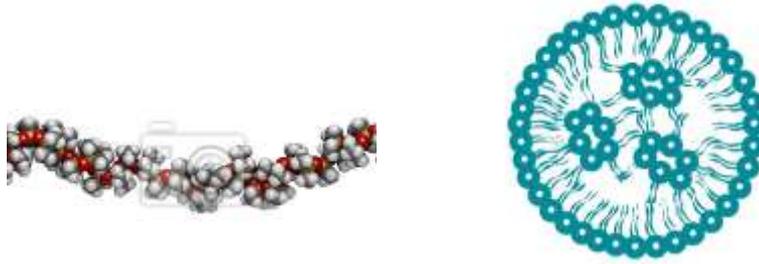


uesti primi sforzi per trasformare la **bilirubina** in una terapia vacillarono a causa della sua instabilità natura ribelle. La molecola è insolubile e degradata dalla luce e le dosi iniettate vengono rapidamente scomposte o escrete.

Il co-fondatore di **Bilix**, il chimico **Sangyong Jon del Korea Advanced Institute of Science and Technology,**



ha superato questi problemi apponendo ad una estremità della bilirubina il polietilenglicole rendendo così la molecola fortemente idrosolubile



Nell'acqua le molecole ibride si raggruppano per formare *nanoparticelle*. Queste minuscole sfere rendono solubile la bilirubina, la proteggono dalla luce e prolungano la sua durata nel sangue da meno di 20 minuti a diverse ore.

In queste condizioni possono anche entrare nelle cellule immunitarie, consentendo al loro carico di bilirubina di combattere le specie reattive dell'ossigeno all'interno di queste cellule e quindi combattere l'infiammazione.

Gli studi sugli animali suggeriscono che le nanoparticelle contenenti bilirubina sono efficaci contro una serie di condizioni. Una è la malattia del **trapianto contro l'ospite (GVHD)**, una grave complicanza dei trapianti di organi e midollo osseo in cui le cellule immunitarie nel tessuto trasferito attaccano il ricevente.

Jin Seon Im, del *Anderson Cancer Center dell'Università del Texas*.



Poiché la **bilirubina** allevia l'infiammazione, lei e il suo team hanno deciso di testare le nanoparticelle nei topi che hanno sviluppato **GVHD** dopo il trapianto di midollo osseo. Hanno così scoperto che le particelle hanno ridotto i danni ai tessuti e più che raddoppiato la sopravvivenza degli animali.

Entro la fine dell'anno fino a 40 volontari australiani sani potrebbero iniziare a ricevere infusioni della molecola apparentemente buona a nulla. Parteciperanno a uno studio sulla sicurezza di fase 1, sponsorizzato dalla società **Bilix** che ha scelto l'Australia per il suo studio di fase 1 in parte perché la composizione etnica del paese è simile a quella degli Stati Uniti, il che renderebbe più facile ottenere il permesso per futuri studi statunitensi dalla Food and Drug Administration.

Se le nanoparticelle si dimostreranno sicure nella sperimentazione, che dovrebbe essere lanciata a novembre, la **Bilix** vuole verificare se possono prevenire danni ai tessuti nei reni trapiantati, che

vengono inondati da specie reattive dell'ossigeno dopo che la loro circolazione sanguigna riprende.

Altri potenziali bersagli includono ***dermatite atopica, asma, sclerosi multipla e ictus.***

Le nanoparticelle di **Bilix** non sono l'unico modo per aumentare i livelli di bilirubina. L'esercizio fisico, alcuni cibi e una serie di farmaci, comprese le statine, possono avere tutti quell'effetto. Ma la vecchia visione della bilirubina come spazzatura molecolare sta ancora frenando la ricerca su come sfruttare i suoi effetti salutari.



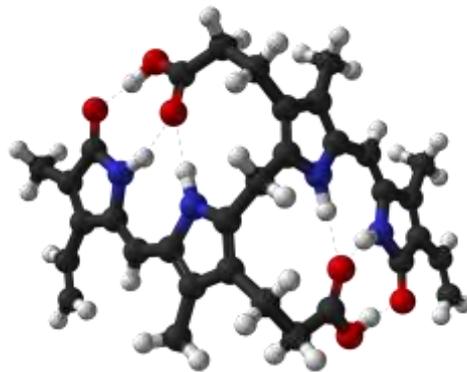


Incredibile !

La bilirubina contribuisce al mantenimento dello stato redox nei cloroplasti.

La bilirubina, un potente antiossidante, è un prodotto del catabolismo dell'eme negli eterotrofi. Gli eterotrofi mitigano lo stress ossidativo derivante dall'eme libero mediante catabolismo in bilirubina tramite biliverdina. Sebbene le piante convertano anche l'eme in biliverdina, generalmente si ritiene che non siano in grado di produrre bilirubina perché mancano di biliverdina reduttasi, l'enzima responsabile della biosintesi della bilirubina negli eterotrofi.

I ricercatori del **Center for Bioscience Research and Education, Dell Università di Utsunomiya, Giappone** hanno per la prima volta dimostrato che [la bilirubina strutturalmente identica a quella umana](#) è prodotta nei cloroplasti delle piante.



Utilizzando la **proteina fluorescente UnaG** che rivela la presenza di bilirubina hanno dimostrato ha rivelato che la bilirubina si accumulava nei cloroplasti.

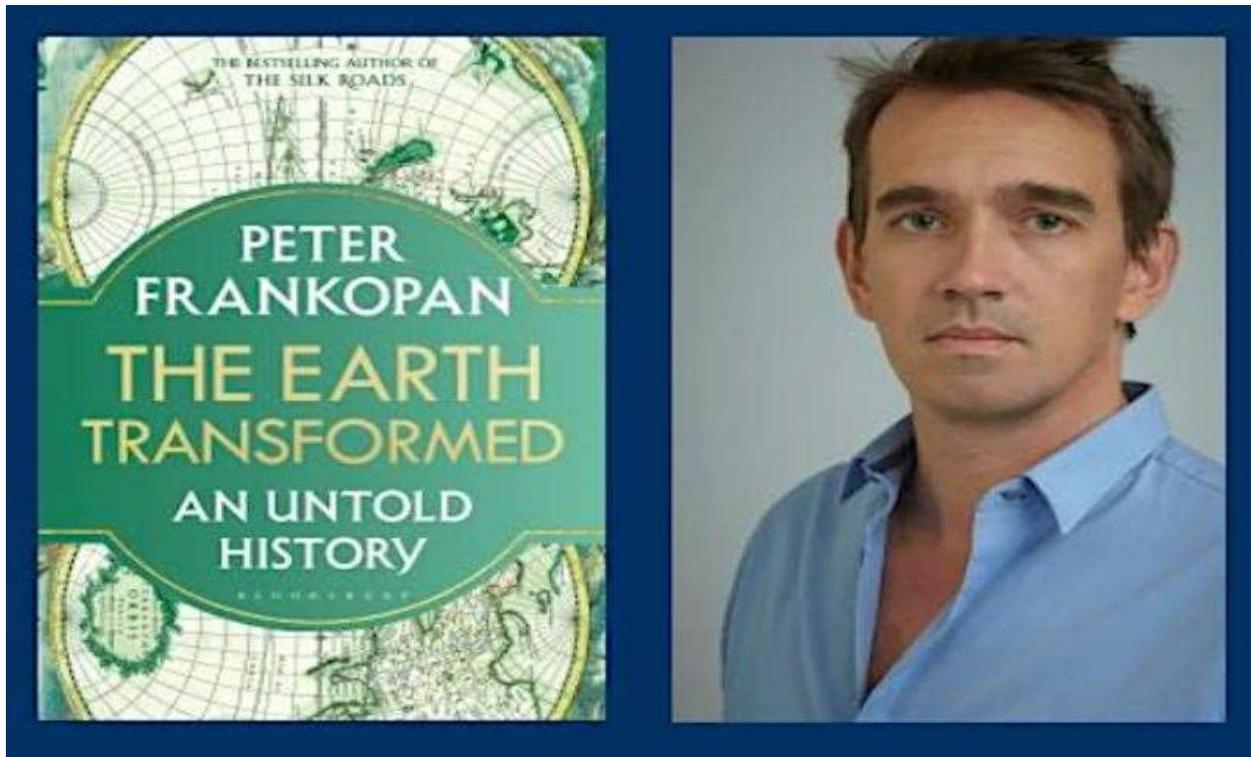
In vitro, la bilirubina è stata prodotta in modo non enzimatico attraverso una reazione tra la biliverdina e la forma ridotta di nicotinammide adenina dinucleotide fosfato a concentrazioni paragonabili a quelle dei cloroplasti.

Inoltre, l'aumento della produzione di bilirubina ha portato a livelli più bassi di specie reattive dell'ossigeno nei cloroplasti.

Questi risultati confutano il percorso generalmente accettato della degradazione dell'eme nelle piante e suggeriscono che la bilirubina contribuisce al mantenimento dello stato redox nei cloroplasti ed interviene attivamente nel catturare la luce

Ishikawa K et al Bilirubin is produced nonenzymatically in plants to maintain chloroplast redox status. Sci Adv. 2023 Jun 9;9(23):eadh4787.

Assolutamente da non perdere



Nella *Terra trasformata*, **Peter Frankopan**, uno dei maggiori storici del mondo, dimostra che l'ambiente naturale è un fattore cruciale, se non decisivo, nella storia globale, e non solo dell'umanità. Le eruzioni vulcaniche, le attività solari, i cambiamenti atmosferici, oceanici e di altro tipo, così come il comportamento antropogenico, sono parti fondamentali del passato e del presente. In questo libro magnifico e rivoluzionario, apprendiamo le origini della nostra specie: lo sviluppo della religione e della lingua e le loro relazioni con l'ambiente; su come il desiderio di centralizzare il surplus agricolo abbia formato le origini dello stato burocratico; su come le crescenti richieste di raccolti abbiano portato all'aumento delle spedizioni di persone schiavizzate; su come gli sforzi per comprendere e manipolare il tempo abbiano una storia lunga e profonda.