

22. Ottobre

## Interleuchina 31 ed il pruritorecettore

*L'intensità del prurito è inversamente proporzionale alla sua raggiungibilità.*

Arthur Bloch

*Legge di Zadra sulla biomeccanica, La legge di Murphy  
Quando ti grattano gli altri ti grattano dove non ti prude.*

Le *citochine* derivate dalle **cellule T** sono importanti nello sviluppo di una risposta immunitaria efficace, ma se disregolate possono promuovere la malattia.



Nel 2004 i ricercatori del **Dipartimento di Immunologia, ZymoGenetics, Seattle**, hanno identificato una *citochina*, la **interleuchina 31 (IL-31)**, prodotta preferenzialmente dalle **cellule T helper di tipo 2** rubricata come **IL-31 della famiglia dell'interleuchina-6 (IL-6)/gp130**.



**IL-31** si distingue per la sua capacità di coinvolgere direttamente il suo recettore eterodimerico, **IL31RA/OSMR $\beta$** , sui neuroni sensoriali cutanei che provocano prurito (pruritorecettori), nonché su alcuni sottogruppi di cellule epiteliali ed ematopoietiche.

**L-31** segnala attraverso un recettore composto dal **recettore A dell'IL-31 e dal recettore dell'oncostatina M**. L'espressione dell'mRNA del recettore A dell'IL-31 e del recettore dell'oncostatina M è indotta nei monociti attivati, mentre le cellule epiteliali esprimevano entrambi gli mRNA in modo costitutivo.

Topi transgenici che sovraesprimevano **IL-31** sviluppano **grave prurito, alopecia e lesioni cutanee**. Inoltre, **l'espressione del recettore IL-31** risulta aumentata nei tessuti malati derivati da un modello animale di ipersensibilità delle vie aeree.

Questi dati indicano che **IL-31** può essere coinvolta nel promuovere **la dermatite e le risposte epiteliali che caratterizzano le malattie allergiche e non allergiche**.

Dillon SR et al. *Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. Nat Immunol. 2004 Jul;5(7):752-60.*

I ricercatori del **Dipartimento di Dermatologia e Chirurgia, Università di San Francisco** in collaborazione con il **Dipartimento di Dermatologia, Ospedale Universitario di Düsseldorf**, Hanno dimostrato che **IL-31RA**, un recettore funzionale espresso da una piccola sottopopolazione di neuroni IL-31RA(+)/TRPV1(+)/TRPA1(+) costituisce un **collegamento neuroimmune critico** tra le cellule TH2 e i nervi sensoriali per la generazione di cellule T -prurito mediato e che pertanto, prendendo di mira **l'IL-31RA** neuronale potrebbe essere efficace nella gestione del prurito mediato da TH2, **nella dermatite atopica, nel prurito nodularis e nel linfoma cutaneo a cellule T**

Cevikbas F et al. *A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. J Allergy Clin Immunol. 2014 Feb;133(2):448-60.*



il team del *Department of Dermatology, University of California, San Francisco*, coordinato da **Marlys S Fassett** ha pubblicato il report

*Fassett MS et al.*

**IL-31-dependent neurogenic inflammation restrains cutaneous type 2 immune response in allergic dermatitis.**

*Sci Immunol. 2023 Oct 20;8(88):eabi6887.*

hanno scoperto che **IL-31** frena **l'infiammazione cutanea di tipo 2** avviando un percorso di infiammazione neurogena.

**Topi privi di IL31ra** nei neuroni sensoriali hanno mostrato un maggiore accumulo di **cellule T CD4 + produttrici di citochine di tipo 2**, che sono state soppresse dalla proteina correlata al gene della **calcitonina del neuropeptide IL-31 (CGRP)**.

Il team ha analizzato le conseguenze dell'interruzione **dell'IL31** e del **suo recettore IL31ra** in un modello murino di **dermatite allergica indotta da acari della polvere domestica (HDM)**.

**Topi con deficit di IL31** mostravano un **deficit nel grattamento** associato alla dermatite HDM, coerente con il suo ruolo ben consolidato come pruritogeno.

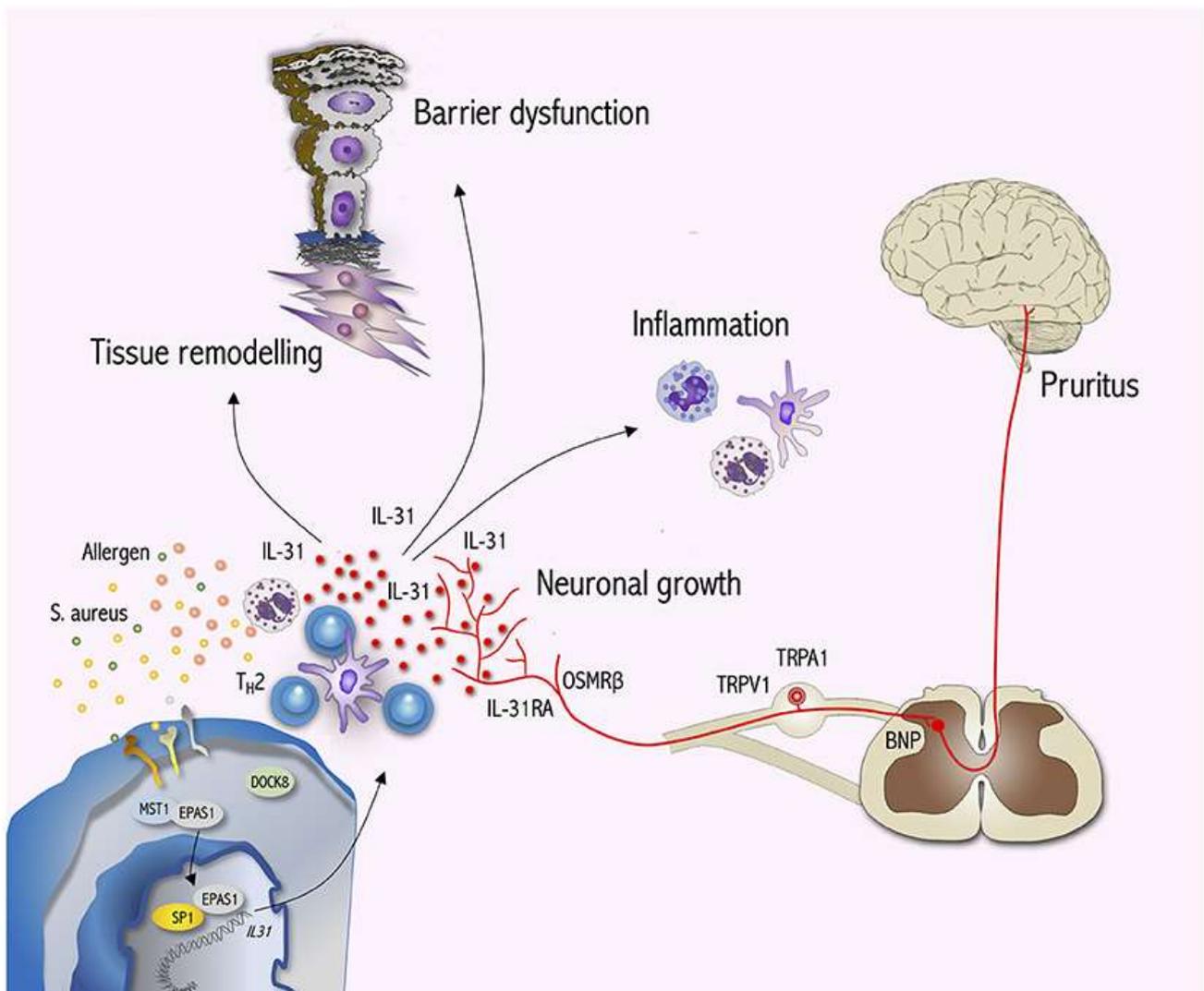
Al contrario, il **deficit di IL31** ha aumentato il numero e la proporzione delle **cellule T CD4 + produttrici di citochine di tipo 2** cutanee e delle **IgE sieriche** in risposta **all'HDM**.

**Inoltre, monociti e macrofagi IL4ra + in grado di alimentare un ciclo infiammatorio di tipo 2 feedforward** sono stati selettivamente arricchiti nella pelle con dermatite HDM carente di IL31ra

Pertanto, **IL-31** non è strettamente una **citochina proinfiammatoria** ma piuttosto un **fattore immunoregolatore** che limita l'entità delle risposte infiammatorie di tipo 2 nella pelle.

I risultati supportano un modello in cui l'attivazione di **IL-31** dei **recettori IL31RA** + **prurito** innesca il rilascio della proteina correlata al **gene della calcitonina (CGRP)**, che può mediare l'infiammazione neurogena, inibire la proliferazione delle cellule **T CD4+** e ridurre la produzione delle cellule T della citochina IL di tipo 2-13.

Insieme, questi risultati mettono in evidenza un **percorso neuroimmune** precedentemente non riconosciuto che limita l'infiammazione tissutale di tipo 2 nel contesto dell'esposizione cronica agli allergeni cutanei e può spiegare le riacutizzazioni della dermatite paradossa nei pazienti atopici trattati con **terapia anti-IL31RA**.



**Il significato delle interazioni tra IL-31 e IL-31RA**

## Ciò che mi tiene sveglio la notte *il mio peggiore incubo*

Anthony Fauci



Negli anni in cui ho ricoperto il ruolo di Direttore del National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) presso il National Institutes of Health degli Stati Uniti (da novembre 1984 a dicembre 2022), mi è stato spesso chiesto da politici, funzionari della sanità pubblica, scienziati, stampa, e il grande pubblico la candida domanda: “Cosa tiene sveglio Tony Fauci la notte?” o, in altre parole, “qual è il tuo peggior incubo?” La mia risposta alla prima versione della domanda è stata coerente, fino a gennaio 2020 compreso.

Ciò che mi ha tenuto sveglio la notte è stata la possibilità della comparsa di un nuovo agente patogeno, quasi certamente un virus, che si diffonde per via respiratoria, con un’elevata efficienza di trasmissibilità e la capacità di causare notevole morbilità e mortalità. La risposta alla seconda versione della domanda è più rilevante dopo gennaio 2020, cioè nell’era del COVID-19. Negli ultimi tre anni e mezzo abbiamo tutti vissuto il mio peggior incubo: una pandemia mortale causata dal SARS-CoV-2, esattamente il tipo di virus che temevo di più. Il COVID-19 ha richiesto un prezzo davvero da incubo, causando la morte di oltre 1,1 milioni di persone negli Stati Uniti e, secondo alcune stime, di oltre 20 milioni di persone a livello globale.

Attualmente, il numero di casi, ricoveri e decessi è diminuito drasticamente rispetto ai 3 anni precedenti. Ad esempio, negli Stati Uniti, dove si verificavano ogni giorno da 3.000 a 4.000 decessi per COVID-19 al culmine dell’epidemia, ora stiamo assistendo a meno di 100 decessi per COVID-19 al giorno. Nonostante il declino della pandemia, non dobbiamo accontentarci del fatto che la pandemia sia alle nostre spalle, perché in passato siamo stati sorpresi dall’emergere di nuove varianti SARS-CoV-2 che hanno eluso la protezione offerta da una precedente vaccinazione o infezione. Detto questo, oggi siamo chiaramente in una posizione molto migliore rispetto a 1 o 2 anni fa. Ed è in quel contesto che possiamo riflettere sulle lezioni apprese che potrebbero ridurre la probabilità di essere “tenuti svegli” di notte da un altro agente patogeno emergente e devastante.

In precedenza ho descritto 10 lezioni chiave del COVID-19 che potrebbero aiutarci nella nostra preparazione e risposta alla prossima inevitabile pandemia, ogni volta che si verificherà **(1)**. Un modo semplice per considerare in generale le lezioni apprese dal COVID-19 sarebbe quello di inserirle in due “secchi” separati che a volte si riversano l’uno sull’altro: il secchio scientifico e quello della sanità pubblica. Per la discussione attuale, mi concentrerò prevalentemente

sull'ambito scientifico. Se c'è una storia di successo incorporata nella saga del COVID-19, è nell'arena della scienza di base, traslazionale e clinica: il secchio scientifico **(2)**

Il risultato di avere un vaccino sicuro ed altamente efficace nelle braccia delle persone – con il risultato di milioni di vite salvate – in 11 mesi dal momento in cui è stata conosciuta la sequenza del virus non ha precedenti. Questa impresa è stata il risultato di gran parte di decenni di investimenti nella ricerca di base sulla tecnologia delle piattaforme vaccinali, in particolare sulla tecnologia dell'mRNA, della dedizione di scienziati come Drew Weissman e Katalin **Kariko (2)**, nonché di collaborazioni produttive con numerose aziende farmaceutiche. Inoltre, anni di investimenti nella progettazione di immunogeni basati sulla struttura da parte di Barney Graham, Kizzmekia Corbett e altri ricercatori del Centro di ricerca sui vaccini NIAID e dei loro collaboratori hanno portato all'immunogeno stabilizzato ottimale che è stato il denominatore comune della maggior parte dei test anti-COVID di successo. 19 vaccini

Nell'ambito della preparazione scientifica alle future pandemie, è stata recentemente proposta una strategia promettente: l'approccio prototipo-patogeno **(3)**

Questo approccio si basa sulla consapevolezza che delle oltre 100 famiglie virali descritte, solo circa 25 includono virus noti per infettare gli esseri umani. E tra queste 25 famiglie, si ritiene che solo <10 rappresentino il rischio più elevato di insorgenza di un virus con potenziale pandemico. La strategia del prototipo-patogeno consiste nello studiare in modo intensivo virus selezionati all'interno di una determinata famiglia e nell'applicare le conoscenze e le strategie di un virus per informare la progettazione di contromisure per i virus correlati all'interno di quella famiglia. Questi sforzi potrebbero riguardare la virologia di base, i test sia per contesti preclinici che clinici, i modelli animali, i bersagli antigenici, le piattaforme vaccinali ottimali, la comprensione dei correlati immunitari e persino le strategie di produzione **(3)**

All'interno della famiglia di virus Coronaviridae, l'esperienza precedente con i virus SARS e MERS originali ci ha aiutato a posizionarci per rispondere rapidamente all'emergenza di SARS-CoV-2

**(2)**. Il rapporto sulla missione dei 100 giorni al G7 nel 2021 propone l'obiettivo di disporre di test diagnostici rapidi accurati e approvati presso il punto di cura e di un regime iniziale di terapie e vaccini pronti per essere prodotti su scala per lo sviluppo globale entro i primi 100 giorni dalla viene identificata una minaccia pandemica **(4)**. Sebbene questo sia certamente un obiettivo ambizioso, la sua realizzazione dipenderà almeno in parte dal successo dell'implementazione dell'approccio prototipo-patogeno.

Le lezioni del COVID-19 si trovano anche nel settore della sanità pubblica. In questo campo abbiamo avuto meno successo che con il secchio scientifico; Discuterò alcune delle questioni selettive che hanno portato a una risposta sanitaria pubblica tutt'altro che eccezionale al COVID-19. Prendendo come esempio gli Stati Uniti (anche se molti di questi problemi si applicano, in misura maggiore o minore, a molti paesi in tutto il mondo), le cause dei fallimenti vanno dalle debolezze istituzionali, come i sistemi sanitari frazionati, alla disconnessione tra l'erogazione dell'assistenza sanitaria e l'infrastruttura sanitaria pubblica. La cattiva comunicazione e la mancanza di coordinamento tra gli stati e il governo federale hanno avuto un chiaro impatto negativo sulla risposta alla pandemia negli Stati Uniti.

I problemi della catena di approvvigionamento e l'incapacità di sviluppare e fornire la diagnostica in modo tempestivo hanno portato gli Stati Uniti ad iniziare lentamente la nostra risposta al COVID-19. La cattiva informazione e la disinformazione si sono rivelate nemiche di una buona attuazione della sanità pubblica non solo negli Stati Uniti ma anche in molti paesi in tutto il mondo. L'impatto negativo dell'esitazione vaccinale da parte di alcuni segmenti della popolazione

statunitense si è manifestato in alti tassi di ricoveri ospedalieri e decessi che sono diventati evidenti dopo il lancio di vaccini altamente efficaci. Le incoerenze nell'accettare e sostenere metodi di mitigazione come il mascheramento, il distanziamento e il lockdown hanno causato confusione e mancanza di accettazione delle raccomandazioni sulla salute pubblica. Inoltre, il profondo grado di divisione politica, in particolare negli Stati Uniti, era antitetico a una risposta sanitaria pubblica pienamente riuscita. Tutte queste carenze sono state ampiamente descritte in altri rapporti (5)

Tuttavia, anche con un'implementazione ottimale dei principi di sanità pubblica, la SARS-CoV-2 rappresenta una sfida virale senza precedenti. Con le sue varianti in continua evoluzione che sfuggono alla protezione preventiva e il suo decorso clinico asintomatico in molti individui ed allo stesso tempo devastante per tanti altri, SARS-CoV-2 ha dimostrato di essere uno degli agenti patogeni più formidabili che la società umana abbia mai avuto avere a che fare con. Le lezioni apprese nel campo della sanità pubblica sono più complesse e sfumate di quelle del campo scientifico, ma sono altrettanto importanti se vogliamo affrontare con successo la prossima sfida di un patogeno emergente con potenziale pandemico.

Fondamentale per tutta questa discussione è il mio commento sopra riguardo alla prossima inevitabile pandemia, ogni volta che si verificherà. Nei miei quasi 40 anni trascorsi a inseguire e preparare i microbi emergenti, ho sperimentato la natura transitoria della "memoria aziendale" legata agli affronti alla salute globale. Più e più volte, dopo che è trascorso del tempo dalla comparsa di una sfida acuta per la salute pubblica, e dopo che i casi, i ricoveri e i decessi scendono a un livello "accettabile" sia che si tratti di una pandemia influenzale, di HIV o di un'epidemia di coronavirus, la transizione da essere reattivi alla sfida in diminuzione ed essere preparati in modo duraturo e coerente per la sfida successiva sembrano fallire. Si spera che la memoria aziendale del COVID-19 duri e susciti un interesse e un sostegno sostenuti sia dal punto di vista scientifico che da quello della salute pubblica. In caso contrario, molti di noi passeranno molto tempo svegli a letto o avranno incubi mentre dormono!

## **RIFERIMENTI**

- 1-AS Fauci, GK Folkers, Preparazione e risposta alla pandemia: lezioni da COVID-19. *J. Infettare. Dis.* **228**, 422–425 (2023).
- 2- Fauci, La storia dietro i vaccini COVID-19. *Scienza* **372**, 109 (2021).
- 3-BS Graham, KS Corbett, Prototipo di approccio patogeno per la preparazione alla pandemia: il mondo in fiamme. *J. Clin. Investire.* **130**, 3348–3349 (2020).
- 4-Partenariato del G7 per la preparazione alla pandemia, "Missione di 100 giorni per rispondere alle future minacce pandemiche" (2021); <https://ippsecretariat.org/publications/>.
- 5-COVID Crisis Group, *Lessons from the COVID War: An Investigative Report* (Public Affairs/Hatchette Book Group, 2023), 352 pp.

Lunedì 23 e Martedì 24 ottobre:

## Alla scoperta dell'asse BRAIN-LUNG

Sebbene numerose evidenze abbiano suggerito che il cervello e i polmoni possano comunicare tra loro attraverso molti percorsi, non è ancora noto se esista realmente un asse cervello-polmone. Nei report del **23 e 24 ottobre** cercheremo di analizzare le interazioni tra il sistema nervoso centrale e il polmone attraverso la via neuroanatomica, la via endocrina, la via immunitaria, la via dei metaboliti e dei microrganismi, la via dei gas, cioè definire il percorso dell'asse cervello-polmone. Esplorare l'asse cervello-polmone non solo ci potrebbe aiutare a comprendere lo sviluppo della malattia da diversi aspetti, ma potrebbe fornire anche un obiettivo importante per le strategie di trattamento.

