

29. Novembre
Il Prurito

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

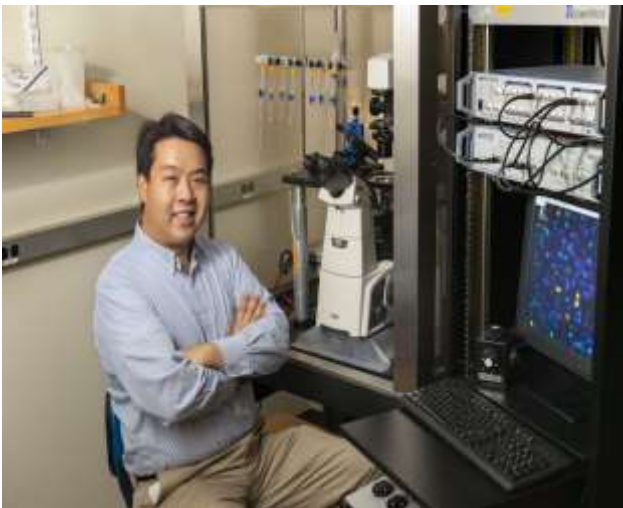
Arthur Bloch
Legge di Zadra sulla biomeccanica

Il prurito è una sensazione spiacevole che evoca il desiderio di grattarsi. Nonostante la consolatoria affermazione di **Michel de Montaigne**, *Il grattarsi è fra i doni di natura uno dei più dolci e più accessibili*, la questione di cosa ci fa prudere ha tormentato gli esperti per anni, con la sensazione irritante di condizioni come l'eczema e la dermatite atopica precedentemente attribuite all'infiammazione. Anche se il prurito è una sensazione quotidiana, le sue cause rimangono misteriose

La barriera cutanea è costantemente esposta ai microbi e ai loro prodotti. Tuttavia, il ruolo dei microbi nella generazione del prurito è ad oggi sconosciuto.

Ma in uno studio pubblicato la scorsa settimana su *Cell*, i ricercatori indicano un altro colpevole: *lo Staphylococcus aureus*.

Molti studi confermano che circa una persona su tre (**33%**) porta batteri *S. aureus* nel naso, di solito senza alcuna malattia e che circa due persone su 100 sono portatrici di Aureus Meticillina resistente (MRSA) senza tuttavia sviluppare infezioni gravi da MRSA.

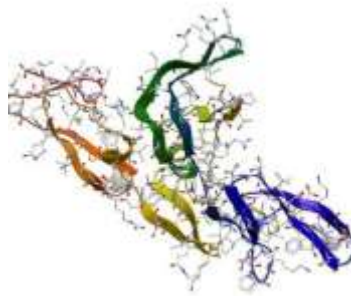


Il team di **Isaac Chiu**, del Dipartimento di Immunologia presso la Harvard Medical School e ricercatore principale dell'articolo nel report

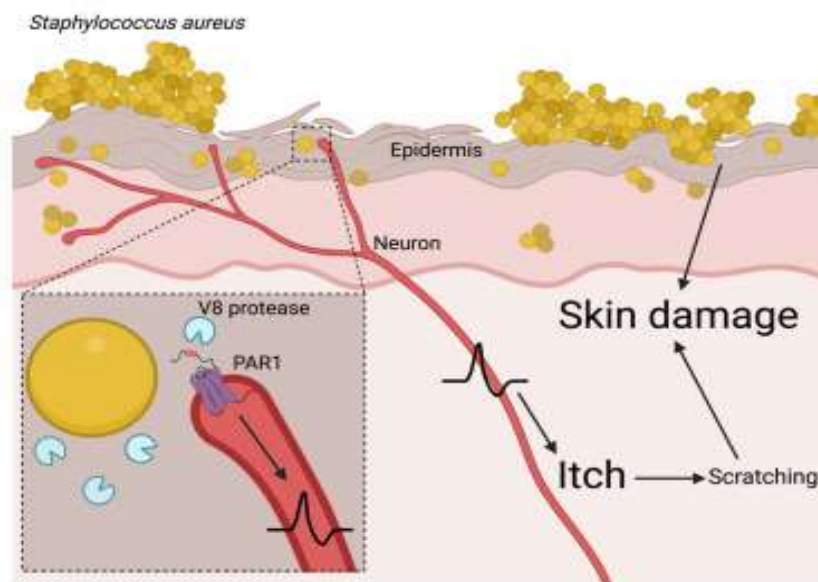
Bagood MD et al
**S. aureus drives itch and scratch-induced skin damage
through a V8 protease-PAR1 axis.**
Cell. 2023 Nov 22;186(24):5375-5393.e25.

L'esposizione epicutanea a *S. aureus* provoca forte prurito e danni indotti dai graffi.
Testando più mutanti batterici isogenici per fattori di virulenza,

serina proteasi V8 di *S. aureus*

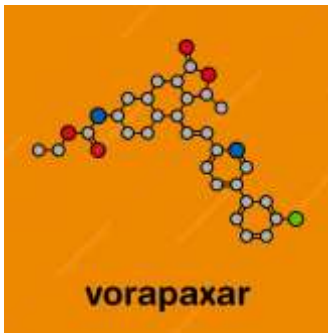


è stata identificata come mediatore critico nell'evocare prurito spontaneo e alloknesis in grado di "tagliare" il recettore 1 attivato dalla **proteinasi (PAR1)** sui neuroni sensoriali umani e di topo.



Mirare a **PAR1** attraverso deficienza genetica, knockdown di *piccoli RNA interferenti (siRNA)* riduce il prurito e i danni alla pelle causati dall'esposizione a V8 e *S. aureus*.

Poiché PAR1 svolge anche un ruolo nella coagulazione del sangue, i ricercatori hanno provato a trattare i topi pruriginosi con



Vorapaxar, un farmaco anticoagulante approvato dalla Food and Drug Administration che blocca la proteina, e hanno scoperto che calmava la loro voglia di grattarsi. Il farmaco potrebbe potenzialmente essere riproposto come farmaco anti-prurito mirato ai microbi della pelle, dicono i ricercatori.

In sintesi:

S. aureus induce prurito e danni da graffio con l'esposizione epicutanea della pelle

La proteasi V8 (SspA) è necessaria e sufficiente per il prurito durante l'esposizione a *S. aureus*

S. aureus V8 attiva i neuroni sensoriali del topo e dell'uomo attraverso PAR1

La carenza o il blocco di PAR1 annulla il prurito e il danno cutaneo indotti da *S. aureus*

Alcune considerazioni

Lo studio è stato condotto sui topi e i risultati potrebbero non essere correlati a ciò che accade negli esseri umani, inoltre non è possibile escludere che esistano altre vie immunitarie su cui il V8 potrebbe intervenire.

In altre parole ipotizzabile che ci siano altri percorsi batterici che attendono di essere scoperti
E quali altri microbi e/o prodotti microbici, contribuiscono al prurito

Resta ancora inesausta la domanda più grande: perché sentiamo prurito e ci grattiamo?

Semplicemente il fenomeno potrebbe essere paragonabile ad altri riflessi, come la tosse o lo starnuto, che consentono la diffusione dei microbi.

E' ipotizzabile anche che i microbi potrebbero essersi evoluti per causare prurito, chiedendosi se l'atto di grattarsi potrebbe effettivamente aiutarli a diffondersi.

Letture consigliate

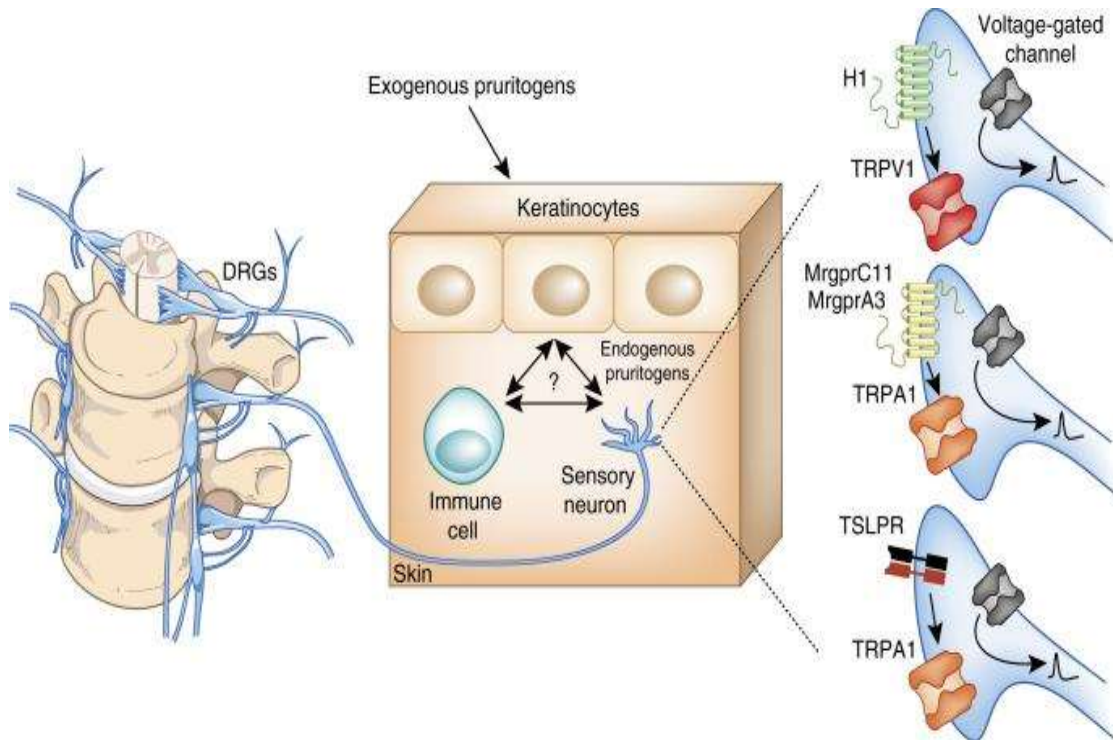
LaMotte RH et al. Sensory neurons and circuits mediating itch. Nat Rev Neurosci. 2014 Jan;15(1):19-31.

Le sostanze chimiche utilizzate sperimentalmente per evocare il prurito stimolano l'attività in diverse sottopopolazioni di neuroni pruriginosi cutanei, che rispondono tutti anche a stimoli dolorosi. Tuttavia, il prurito è distinto dal dolore: evoca comportamenti diversi, come il grattamento, e ha origine dalla pelle o da alcune mucose ma non dai muscoli, dalle articolazioni o dai visceri. Nuove conoscenze sui neuroni che mediano la sensazione di prurito sono state ottenute da esperimenti in cui l'espressione genica è stata manipolata in diversi tipi di neuroni pruriginosi, nonché da confronti tra misurazioni psicofisiche del prurito e scariche neuronali e altre proprietà dei neuroni periferici e centrali. neuroni pruriginosi.

Bautista DM et al. Why we scratch an itch: the molecules, cells and circuits of itch. Nat Neurosci. 2014 Feb;17(2):175-82.

Il prurito è descritto come una sensazione irritante che scatena il desiderio di grattarsi. Tuttavia, questa definizione sembra difficilmente adatta ai milioni di persone che soffrono di prurito intrattabile. In effetti, il

filosofo buddista Nāgārjuna affermò più appropriatamente: "C'è piacere quando si gratta un prurito. Ma essere senza prurito è ancora più piacevole". Il prurito cronico è diffuso e molto difficile da trattare. In questa recensione ci concentriamo sulle molecole, cellule e circuiti del sistema nervoso periferico e centrale che guidano la trasmissione del prurito acuto e cronico. Comprendere i circuiti del prurito è fondamentale per sviluppare nuove terapie per questa malattia intrattabile.



Schema raffigurante i tipi di cellule coinvolte nel rilevamento di diversi stimoli di prurito. I neuroni DRG (blu; a sinistra) innervano la pelle e possono essere attivati direttamente da agenti esogeni o endogeni che inducono prurito (pruritogeni) rilasciati da cheratinociti, cellule immunitarie o terminazioni afferenti neuronali vicine. Tuttavia, molti di questi composti endogeni attivano anche i cheratinociti e varie cellule immunitarie. Inoltre, l'interazione tra tutti e tre i tipi di cellule, attraverso il rilascio di composti secreti (ad esempio, attraverso l'infiammazione neurogena), può modulare ulteriormente la reattività cellulare e l'output del percorso del prurito. Sottosistemi distinti di afferenze dei neuroni sensoriali innervano la pelle e mediano la segnalazione del prurito (a destra). L'istamina pruritogeno attiva i neuroni attraverso il recettore dell'istamina 1 (H1) che porta all'apertura dei canali ionici TRPV1 (rosso; in alto a destra). I pruritogeni BAM8–22 e la cloroquina attivano i neuroni tramite MrgprC11 e MrgprA3, rispettivamente, portando all'apertura dei canali TRPA1 (rosso; al centro a destra). La citochina TSLP attiva i neuroni tramite TSLPR, che porta all'apertura dei canali TRPA1 (rosso; in basso a destra). L'attivazione di TRPV1 o TRPA1 porta alla depolarizzazione neuronale, all'attivazione del potenziale d'azione e alla trasmissione dei segnali di prurito dalla periferia al sistema nervoso centrale. per un elenco completo dei pruritogeni e dei recettori implicati nel prurito.

Frey AM et al Insight into the human pathodegradome of the V8 protease from Staphylococcus aureus. Cell Rep. 2021 Apr 6;35(1):108930.

Lo Staphylococcus aureus possiede dieci proteasi extracellulari con obiettivi per lo più sconosciuti nel proteoma umano. Per facilitare la scoperta del target della proteasi batterica, abbiamo applicato e confrontato due metodi N-terminomici per studiare la scissione delle proteine del siero umano da parte della proteasi V8 di S. aureus, scoprendo 85 target della proteina ospite. Tra questi vi sono il complemento rilevante per la virulenza, il sequestro del ferro, la cascata della coagulazione e le proteine inibitrici della proteasi dell'ospite. Sono stati identificati siti di clivaggio delle proteine, fornendo informazioni sull'interruzione della funzione della proteina ospite da parte di V8. Le proteine del complemento vengono

scisse all'interno dei domini peptidasi e sushi, e gli inibitori della proteasi dell'ospite vengono scissi all'esterno dei loro motivi di intrappolamento della proteasi. I nostri dati evidenziano il potenziale per un'ulteriore applicazione della N-terminomica nella scoperta di substrati di proteasi batterica in altre nicchie ospiti e forniscono informazioni su scala omica sul ruolo della proteasi V8 nella patogenesi di *S. aureus*.

Allegato 1 Proteasi

Sono enzimi con molteplici attività tra cui: la digestione del cibo, la contribuzione diretta alla formazione di coaguli, contrasto alle infezioni e facilitazione della fecondazione.

Il sito attivo di ogni serin proteasi è costituito da residui di serina (Ser), di istidina (His) e di aspartato (Asp) legati mediante legami a idrogeno. Questi legami sono possibili grazie alla vicinanza nella struttura tridimensionale del gruppo imidazolico dell'istidina con il gruppo ossidrilico della serina, anche l'acido aspartico è vicino al gruppo dell'istidina ma dal lato opposto della serina. Assumendo tale disposizione si facilita il passaggio di protoni e di cariche all'interno del sito attivo dell'enzima: l'istidina è in posizione per fungere da base e rimuovere il protone dal gruppo ossidrilico della serina; attraverso questo cambiamento la serina diventa molto più reattiva e può, in vicinanza di legami peptidici, formare un nuovo legame con il carbonio presente nelle proteine. La carica negativa dell'acido aspartico serve per stabilizzare la catena laterale attiva dell'istidina.

In particolar modo, un estere (RCOOR') o un'ammidio (NH₂COR, NHRCOR', NR'R''COR''') si legano al gruppo -OH della serina liberando un alcol (ROH) o un'ammina (RNH₂, RNHR', RNR'R''). In presenza di acqua si ha la rottura del legame con la serina liberando acido carbossilico.

CARMELA

Carmela 65 anni, affetta da **ipertensione** presenta un **soffio sistolico da eiezione**.

Un **ecocardiogramma transtoracico** rivela una **valvola aortica bicuspidale e un'aorta ascendente dilatata**.

Una **TC toracica** mostra che **l'aorta ascendente ha un diametro di 5,6 cm** (riferimento <3,5 cm).

Quale dei seguenti approcci gestionali è più appropriato per questo paziente?

- 1: Monitoraggio annuale con ecocardiografia transesofagea**
- 2: Terapia con beta-bloccanti e osservazione continua**
- 3: Riparazione endovascolare**
- 4: Monitoraggio annuale con TC del torace**
- 5: Riparazione chirurgica**

Il rispetto della verità consiste nel dare a una ipotesi quel grado di credibilità che viene garantito dalle prove.

Bertrand Russel

In un anno in cui i disaccordi su questioni scientifiche come il Covid-19 continuano ancora a occupare il dibattito politico, è deplorabile che vengano segnalati ed evidenziati un un'ondata di errori di ricerca di alto profilo.

Harvard and the Brigham recommend 31 retractions for cardiac stem cell work

Retraction Watch readers may be familiar with the name **Piero Anversa**. Until several years ago, Anversa, a scientist at Harvard Medical School and the Brigham and Women's Hospital, was a powerful figure in cardiac stem cell research.



"For ten years, he ran everything," says Jeffrey Molkentin, a researcher at Cincinnati Children's whose lab was among the first to question the basis of Anversa's results in a 2014 paper in Nature.

Piero Anversa

È fondamentale che "la gente" abbia fiducia nella scienza in un momento in cui così tanti argomenti (intelligenza artificiale, cambiamento climatico e pandemie) gettano ombre di incertezza sul futuro.

Gli errori, intenzionali o meno, minano la fiducia nella scienza. Non sorprende che l'integrità scientifica sia diventata un'opinione

Valutare le politiche sulla cattiva condotta è essenziale, ma l'idea di **un ecosistema scientifico privo di errori è un'utopia irraggiungibile**. Tuttavia, lo sviluppo di un ecosistema (almeno) più reattivo è del tutto possibile e le riviste scientifiche, le istituzioni e i ricercatori devono muoversi insieme in modo più intenzionale in questa direzione.

Anche se La verità è un'affermazione che non ha niente a che vedere con la sua credibilità. E viceversa. Robert Anson Heinlein) la credibilità è una "sostanza" che fa funzionare gli ingranaggi sociali, affettivi e professionali. Perderne anche solo una goccia è fatale

In questo travagliato 2023 che va a concludersi gli sforzi per ridurre al minimo gli attacchi esterni alla scienza hanno incluso il **convincere gli scienziati ad astenersi dal parlare di politiche divisive e rafforzare i processi per individuare gli errori di ricerca**.

Nessuno dei due ha funzionato bene. I ricercatori sono umani e quindi hanno opinioni. Anche loro sono fallibili, sono esseri umani appassionati e soggetti a pregiudizi di conferma

Lo stesso vale per i redattori di riviste e i revisori paritari di articoli di ricerca. Un approccio migliore consiste nel individuare e rafforzare il processo di **correzione degli errori** nella documentazione scientifica con rapidità e trasparenza.



Un recente studio di **Kathleen Hall Jamieson** che dirige l' **Annenberg Public Policy Center** una struttura preposta alla correttezza della comunicazione suggerisce che la fiducia del pubblico in un tale sistema contribuirebbe notevolmente a creare fiducia tra le ideologie contrapposte. Gli autori hanno notato che gli scienziati sono esseri umani appassionati e soggetti a pregiudizi di conferma

Sfortunatamente, la **lentezza** delle riviste nel correggere gli errori, il **silenzio** degli istituti di ricerca riguardo ai presunti errori e **l'atteggiamento difensivo** dei ricercatori hanno creato un ambiente difficile da cambiare.

La combinazione tra la **correzione dei dati scientifici** e **l'assegnazione della responsabilità** per la cattiva condotta **costituisce un ostacolo a un ecosistema più reattivo**. Gli autori hanno notato che gli scienziati sono esseri umani appassionati e soggetti a pregiudizi di conferma



Tuttavia, lo stigma che i ricercatori associano alle correzioni e alle ritrattazioni, indipendentemente dal fatto che la cattiva condotta venga riconosciuta, è un ostacolo alla collaborazione tra ricercatori, istituzioni e riviste per una migliore gestione degli errori.

Una soluzione potrebbe essere quella di aumentare l'uso di un meccanismo di cui dispone la maggior parte delle riviste per emettere un "**avviso di preoccupazione**" che avvisa i lettori di una possibile correzione o ritrattazione.

Ciò può attenuare le critiche sulla lentezza dei processi esistenti. Anche se negli ultimi quattro anni, *Science* ha **raddoppiato la velocità con cui pubblica un'Espressione Editoriale di Preoccupazione**. Sfortunatamente, gli autori e le istituzioni spesso contestano tali avvisi, anche se possono essere rimossi se i dubbi vengono risolti o se viene pubblicata una correzione.

La rivista **PLOS ONE è stata recentemente citata in giudizio** per un Notice of Concern. In questo caso, l'autore di un articolo pubblicato ha contattato la rivista per richiedere una correzione. PLOS

ONE ha deciso di pubblicare un avviso mentre la correzione veniva esaminata e finalizzata. PLOS ONE, come Science, è chiaro nelle sue politiche che un avviso non afferma una cattiva condotta. Tuttavia, un altro autore dell'articolo ha fatto causa per vietare l'avviso perché sosteneva che avrebbe danneggiato la sua reputazione. La causa ha sostenuto che un avviso di preoccupazione implica una cattiva condotta intenzionale o che si è verificato qualcosa di "altrimenti nefasto"



Ivan Oransky di Retraction Watch

che di fatto gestisce la segnalazione dei lavori scientifici con errori procedurali afferma che

"I dati sono chiari: quando gli avvisi di ritiro descrivono esattamente il motivo per cui i documenti vengono ritirati, i ricercatori il cui lavoro viene ritirato per errore onesto non vedono un colpo alla reputazione, misurato dalle citazioni al loro lavoro".

Lo studio Jamieson ha evidenziato che il sostegno al finanziamento della scienza probabilmente aumenterebbe se il pubblico credesse che la scienza dispone di protezioni per ridurre l'impatto dei pregiudizi umani sui risultati.

Quanto più i conflitti all'interno della comunità scientifica sono associati alla correzione dei dati scientifici, tanto minore sarà la fiducia del pubblico nell'impresa scientifica. Gli avvisi editoriali sui possibili errori non sono affatto la soluzione totale per rafforzare l'integrità nella scienza, ma rappresentano un modo importante per contribuire a sostenere la natura *autocorrettiva* della scienza.

