

15. dicembre

Presunto ruolo causale del GDF15 di derivazione fetale nella nausea e nel vomito della gravidanza umana

*È la gente, non il mare, a nausearmi,
ma temo che la scienza debba ancora
trovare un rimedio a questo mio disturbo.*

Albert Einstein,
lettera a Schering-Kahlbaum, 1930

La **nausea** e il **vomito** in gravidanza colpiscono il **50 – 90%** di tutte le donne incinte . **L'iperemesi gravidica**, la forma più grave di NVP, si verifica nello **0,3 – 2%** delle gravidanze e porta a una significativa **perdita di peso, disidratazione, squilibrio elettrolitico e chetonuria**



Rappresenta 285.000 dimissioni ospedaliere negli Stati Uniti ogni anno ed è associata a morbidità materna come *l'encefalopatia di Wernicke* , *anomalie della funzionalità renale ed epatica* , *rottura esofagea* e stress post-traumatico postpartum .

E' associata a un rischio **4 volte maggiore** di *esiti avversi fetali*, tra *cui basso peso alla nascita, ritardo della crescita intrauterina, parto pretermine, morte fetale e neonatale, e a un rischio 3 volte maggiore di ritardo dello sviluppo neurologico nei bambini*

Fejzo MS et al Neurodevelopmental delay in children exposed in utero to hyperemesis gravidarum. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 Jun;189:79-84.

Sono stati studiati numerosi potenziali fattori causali, tra cui l'ipotesi principale è la sovrapproduzione dell'ormone della gravidanza *gonadotropina corionica umana (hCG)*



Verberg MF et al. Hyperemesis gravidarum, a literature review. Hum Reprod Update. 2005 Sep-Oct;11(5):527-39..

Non ci sono mai state prove sufficienti a sostegno della teoria dell'hCG e un recente ampio studio retrospettivo di coorte del *Institute of Clinical Medicine, University of Oslo* fornisce prove evidenti contro di essa

Dypvik J et al. Maternal human chorionic gonadotrophin concentrations in very early pregnancy and risk of hyperemesis gravidarum: A retrospective cohort study of 4372 pregnancies after in vitro fertilization. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Feb;221:12-16.

L'eziologia genetica della condizione è supportata da studi di aggregazione familiare e sui gemelli e sull'intero genoma condotto dal team del *Division of Hematology-Oncology, David Geffen School of Medicine, University of California at Los Angeles*, diretto da **Marlena S Fejzo** uno dei maggiori esperti di iperemesi gravidica

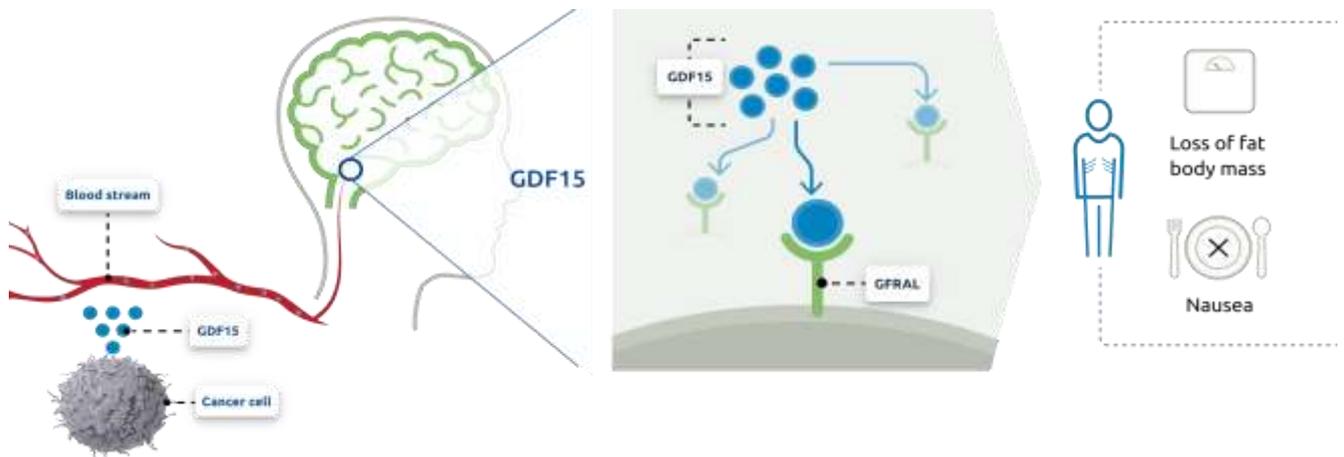


diretto da **Marlena S Fejzo** uno dei maggiori esperti di iperemesi gravidica che ha dimostrato che il singolo fattore di rischio genetico associato in modo più significativo è **GDF15**, che codifica per un ormone della placenta, dell'appetito e del peso corporeo



Fejzo MS et al. Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum. Nat Commun. 2018 Mar 21;9(1):1178.

GDF15 è coinvolto nella placentazione e nel comportamento alimentare ed è associato alla cachessia, una malattia con sintomi simili all'HG (nausea, vomito, perdita di peso, anoressia e atrofia muscolare)



Tsai VW et al TGF- β superfamily cytokine MIC-1/GDF15 is a physiological appetite and body weight regulator. PLoS One. 2013;8(2):e55174.

Inoltre, recentemente è stato identificato il **recettore GDF15 GFRAL**, localizzato nel tronco cerebrale dove vengono regolati il comportamento alimentare, la nausea e il vomito

Hsu JY et al TNon-homeostatic body weight regulation through a brainstem-restricted receptor for GDF15. Nature. 2017 Oct 12;550(7675):255-259.

Il **GDF15** è presente nel sangue di persone non in gravidanza ed è noto per essere associato a nausea; è stato anche testato come aiuto per la perdita di peso a causa della sua tendenza a sopprimere l'appetito. I livelli dell'ormone aumentano notevolmente all'inizio della gravidanza e aumentano durante la gestazione. È stato documentato che le persone incinte con concentrazioni più elevate di **GDF15** hanno un rischio maggiore di vomito e nausea.

Alcuni ricercatori suggeriscono che l'avversione causata dagli ormoni verso alcuni odori e sapori potrebbe incoraggiare un genitore in attesa ad evitare cibi potenzialmente pericolosi per il feto.

Il **GDF15** è direttamente collegato all'iperemesi gravidica oltre a costituire un biomarcatore per la previsione, la diagnosi è un prezioso indicatore per nuovi trattamenti.

Per saperne di più sui cambiamenti della **GDF15** durante la gravidanza

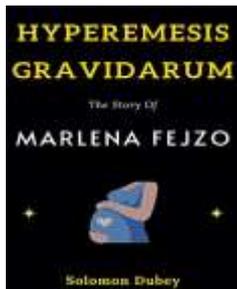


Stephen O'Rahilly dell'Università di Cambridge ed il suo team

hanno studiato una mezza dozzina di donne incinte che, grazie a precedenti screening genetici, erano note per produrre una versione leggermente diversa della proteina **GDF15** dai loro feti. I ricercatori potrebbero trarre vantaggio da questa differenza per tracciare se il **GDF15** nel sangue

dei genitori ha avuto origine nel genoma parentale o fetale: quasi tutto proveniva dal feto, dice **O'Rahilly**.

Il team ha anche esaminato più da vicino il legame tra i livelli di **GDF15** e la malattia da gravidanza. Coerentemente con la ricerca precedente, i questionari di oltre 300 partecipanti hanno mostrato che le persone che riferivano di vomito e nausea avevano in media livelli significativamente più alti di **GDF15** circolante rispetto alle persone senza questi sintomi. I ricercatori hanno anche riscontrato livelli elevati di **GDF15** in un'analisi di oltre 50 donne ricoverate in ospedale con iperemesi gravidica.



Marlena Fejzo iniziò a studiare la condizione dopo la sua perdita di gravidanza a seguito di iperemesi gravidica

Tuttavia, i livelli ormonali da soli non potrebbero spiegare la differenza nella gravità della malattia. "C'è stata una grande sovrapposizione" nei livelli **GDF15** tra i gruppi, dice **O'Rahilly**. Lui e la coautrice **Marlena Fejzo**, sospettavano che anche la sensibilità delle persone al **GDF15** potesse avere un ruolo.

Per testare l'idea, i ricercatori hanno studiato **10 persone non incinte** con una rara variante genetica nota per comportare un elevato rischio di iperemesi gravidica. Queste persone avevano livelli ridotti di **GDF15** nel sangue, suggerendo che livelli naturalmente bassi dell'ormone potrebbero predisporre qualcuno alla malattia durante la gravidanza. I ricercatori hanno scoperto il contrario quando hanno chiesto a **20 donne incinte affette da beta talassemia**, una malattia del sangue associata ad alti livelli di **GDF15**, quali fossero i loro sintomi di gravidanza: solo il 5% di questo gruppo ha riportato nausea o vomito.

Il laboratorio di O'Rahilly ha trovato un modello simile negli esperimenti sugli animali. I topi a cui è stata somministrata una grande dose di GDF15, simulando l'aumento dell'ormone durante la gravidanza, hanno evitato il cibo, segno che non si sentono bene, dice O'Rahilly. Ma somministrando ai topi un'iniezione di GDF15 a rilascio lento 3 giorni prima del colpo grosso, gli scienziati sono stati in grado di aggirare questo effetto. Il pretrattamento sembrava desensibilizzare successivamente gli animali agli effetti dell'ormone.

O'Rahilly ritiene che la *desensibilizzazione* potrebbe anche spiegare perché la maggior parte delle persone si sente meno malata man mano che la gravidanza avanza, anche se i livelli di **GDF15** rimangono elevati.



Ruslan Medzhitov, immunologo della *Yale School of Medicine* ha commentato che la scoperta della desensibilizzazione è *"interessante... e molto importante"* e aiuta a conciliare il paradosso del perché bassi livelli di **GDF15 pre-gravidanza** sono associati a livelli più elevati di **GDF15** rischio di malattie in gravidanza.



Karen Forbes, endocrinologa della riproduzione presso l'*Università di Leeds* che non è stata coinvolta nel lavoro, definisce lo studio *"un modo davvero intelligente ed entusiasmante per far avanzare il campo della ricerca"*. I risultati "potrebbero avere implicazioni cliniche reali" per le persone che sono particolarmente a rischio di iperemesi gravidica, come quelle che l'hanno sperimentata in gravidanze precedenti..

Marlene Fejzo afferma che un modo per trasformare i risultati in un trattamento potrebbe essere quello di somministrare **GDF15** prima della gravidanza per aiutare a desensibilizzare le persone ad alto rischio nei confronti dell'ormone.

Forbes afferma che sembra promettente, ma sono necessarie ulteriori ricerche prima che possa essere implementato.

O'Rahilly, che ha depositato una domanda di brevetto relativa alle applicazioni terapeutiche di questo lavoro, dice che lui e **Fejzo** stanno attualmente cercando partner farmaceutici per aiutare a portare avanti il lavoro.

"Non lo lasceremo semplicemente nei topi e diremo che è tutto."

In sintesi i punti salienti del lavoro:

Fejzo M et al.
**GDF15 linked to maternal risk of
nausea and vomiting during pregnancy.**
Nature. 2023 Dec 13. 38092039.

1: la produzione fetale di **GDF15** e la sensibilità materna ad esso contribuiscono entrambe in modo sostanziale al rischio di HG.

2: E' stato confermato che i livelli più elevati di **GDF15** nel sangue materno sono associati a vomito in gravidanza e HG.

3: Utilizzando la *spettrometria di massa* per rilevare una variante **GDF15** marcata naturalmente È stato dimostrato che la stragrande maggioranza di **GDF15** nel plasma materno deriva dall'unità feto-placentare.

4: Studiando i portatori di varianti genetiche rare e comuni è stato determinato che bassi livelli di **GDF15** nello stato non gravido aumentano il rischio di sviluppare HG. Al contrario, le donne con beta-talassemia, una condizione in cui i livelli di **GDF15** sono cronicamente elevati riportano livelli molto bassi di NVP.

5: In modelli murini la risposta acuta all'assunzione di cibo ad un bolo di **GDF15** è influenzata bidirezionalmente dai precedenti livelli di **GDF15** circolante in un modo che suggerisce che questo sistema è suscettibile alla desensibilizzazione.

Pertanto i supportano un presunto ruolo causale del **GDF15 di derivazione fetale nella nausea e nel vomito della gravidanza umana, con la sensibilità materna, almeno in parte determinata dall'esposizione pre-gravidanza all'ormone, che ha una grande influenza sulla sua gravità.**

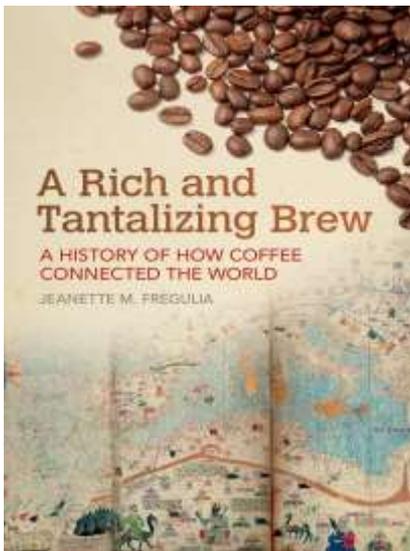
Suggeriscono inoltre approcci basati su meccanismi per il trattamento e la prevenzione dell'HG.



qahwa

Quando gli arabi si lavavano le mani con il caffè

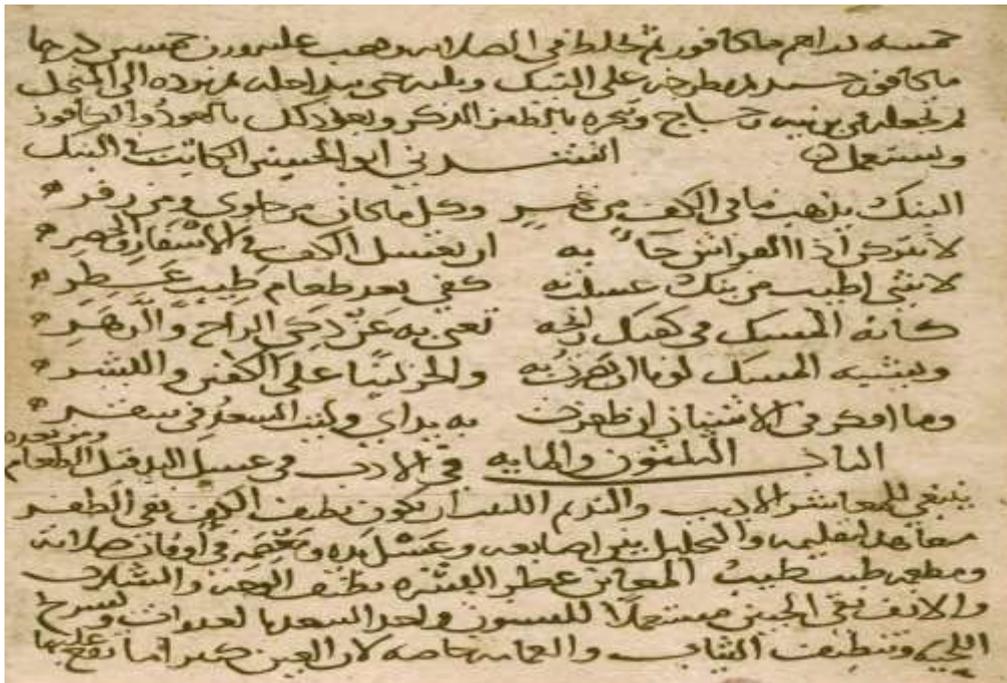
Nel XV secolo una nuova bevanda avvincente divenne oggetto di discussione nel Vicino Oriente. Chiamato *qahwa* in arabo, non era altro che caffè. Ma le persone nella regione usavano il caffè molto prima. Solo, non come bevanda.



Janette Fregulia, nel suo libro del 2019 *A Rich and Tantalizing Brew: A History of How Coffee Connected the World*, cita recenti scoperte archeologiche di un team franco-americano che stabiliscono “un’antica origine botanica” per il caffè Arabica nell’Etiopia sudoccidentale. Il fatto che il luogo di nascita del caffè Arabica sia nella regione di Bonga è estremamente significativo, poiché potrebbe aver portato alle parole etiope e araba per chicchi di caffè, *buna e bunn*.

Ma circa cinque secoli prima della popolarità del caffè come bevanda calda, un ingrediente misterioso cominciò ad apparire nei libri arabi di medicina e botanica. Le descrizioni di questo ingrediente erano molto simili al nostro caffè familiare. Tuttavia, invece di bunn, veniva chiamato *bunk* e, anziché bere questo “*protocaffè*” veniva utilizzato principalmente per pulire e rinfrescare le mani.

Numerose risorse arabe del primo medioevo sopravvissute, che vanno dai libri di botanica, dietetica e profumi, descrivono gli usi di **bunk** . La prima risale al IX secolo, quando il medico abbaside Ibn Māsawayh incluse **bunk** nel suo trattato sugli aromatici, *Jawāhir al-ṭīb*. Ha detto che è stato portato dallo Yemen e ha notato che veniva usato per produrre composti secchi e aromatici per le donne.



È probabile che i chicchi di **qahwa** venissero esportati dallo Yemen verso i centri urbani, dove erano apprezzati per i loro benefici medicinali e per il gradevole aroma conferito dalla tostatura insieme al tè dalla Cina trasformato in in sottili fogli neri. Invece di berlo per piacere, i medici lo prescrivevano per curare il mal di testa e lo applicavano localmente per trattare i gonfiori legati al calore.

Nei secoli successivi **bunk** venne più volte descritta dagli scrittori, che di tanto in tanto ne menzionarono le qualità e gli usi. I più illuminanti sono i commenti del medico del X secolo al-Rāzī secondo cui **bunk** veniva usata per controllare gli odori sgradevoli del sudore e l'odore della calce viva usata nei bagni per rimuovere i peli.



Il famoso medico **Ibn Sīnā** più noto come **Avicenna** aggiunse che poteva purificare la pelle e addolcire gli odori del corpo, inoltre notò che l'infuso di **bunk** aveva proprietà di alterazione della mente, *"che potevano influenzare l'intelletto"*.

Per la prima volta qualcuno aveva sottolineato l'impatto della caffeina sulla mente.

Ma i medici continuarono a pensare ritenevano che **bunk** fosse particolarmente utile per il lavaggio delle mani, data la sua capacità di assorbire gli odori e di asciugare l'umidità.

Le prime ricette che utilizzano **bunk** sopravvivono dal X secolo, nel *Kitāb al-Ṭabīkh* di Baghdad di Ibn Sayyār al-Warrāq e nel trattato sui profumi e sugli aromi, *Kitāb fī Funūn al-ṭīb wa-l-ʿitr*, del famoso medico tunisino Ibn al- Jazzār.

In alcune ricette per la pulizia delle mani, veniva utilizzato insieme a una serie di altri ingredienti, come chiodi di garofano, cardamomo nero, bucce di frutta, cannella e altro ancora. Le ricette in cui il **bunk** era l'ingrediente principale erano chiamate **bunk muḥammaṣ**, che i padroni di casa offrivano agli ospiti per completare un'esperienza culinaria raffinata.

Il celebre poeta gastronomico abbaside del X secolo Kushājīm come descrive questa sostanza, evidenziandone la consistenza morbida e il colore brunastro e le sue proprietà detergenti:

Cancella gli odori grassi del cibo dalle mani e qualsiasi cosa di dolci e grassi. Che tu sia in viaggio o a casa, trascura di lavarti le mani con esso quando l'agile servitore va in giro con esso. Non c'è niente di meglio che lavarsi le mani dopo aver consumato un pasto delizioso e profumato. Come il muschio e morbido come la seta sulle mani e sul viso.

(Annali delle cucine dei califfi)

Avanzando rapidamente fino al XV secolo, l'intero Vicino Oriente era in fermento con energiche discussioni e controversie sul **qahwa**, un nome originariamente utilizzato per designare una varietà di vino scuro e forte. All'epoca il caffè veniva consumato in due modi: come *qahwa bunniyya*, dove i chicchi di caffè venivano prima tostati, poi macinati e infusi. *Qahwa qishriyya*, invece, veniva preparato tostando leggermente le bucce delle bacche, le *qishr*, e poi mettendole in infusione.

La sua popolarità fu ulteriormente accresciuta dalla credenza comune che il caffè avesse benefici medicinali, che andavano dal seccare il catarro e alleviare il raffreddore allo sciogliere i calcoli renali.

Chi all'epoca scriveva di caffè ricorreva a leggende per spiegare le origini del caffè bevibile, come quella che racconta come l'antico re Salomone fu il primo a preparare l'infuso. Ordinò ai suoi *jinn* di andare a prendere le bacche di caffè dallo Yemen, che furono poi essiccate e trasformate in una bevanda che poteva curare le malattie. Successivamente si ipotizzò che il caffè fosse stato dimenticato per poi essere riscoperto dai sufi, che lo apprezzarono come aiuto nelle loro lunghe veglie notturne.

Un trattato del 1558 intitolato *ʿUmdat al-ṣafwa fī ḥill al-qahwa*, del giurista musulmano ʿAbd al-Qādir al-Jazīrī, è la prima testimonianza sopravvissuta del caffè come bevanda. È stato scritto principalmente per discutere se il consumo di caffè fosse religiosamente accettabile.

Ma raccontava anche la storia del suo "scopritore", un sufi yemenita di nome Sheikh al-Dhabhānī. Mentre era in Etiopia, si racconta, al-Dhabhānī vide persone consumare caffè. Più tardi, tornato nello Yemen, si ammalò e si preparò una bevanda con chicchi di caffè. Lo fece sentire di nuovo bene; non solo, ma notò anche che aumentava la sua energia e lo aiutava a mantenerlo sveglio e vigile. Diffuse la voce tra i suoi fratelli sufi, che lo apprezzarono come aiuto per le loro lunghe veglie notturne e ne diffusero l'uso ovunque andassero.



Diffuse la voce tra i suoi fratelli sufi, che lo apprezzarono come aiuto per le loro lunghe veglie notturne e ne diffusero l'uso ovunque andassero

Per quanto riguarda il caffè come prodotto per la pulizia delle mani, sembra che la diffusione di saponi colorati e profumati di buona qualità ne abbia eclissato la popolarità. Man mano che la cuccetta stessa svanì, anche la conoscenza di ciò per cui veniva utilizzata.

Il primo a stabilire un collegamento tra le bacche utilizzate per fare il caffè e il bunc utilizzatoper lavarsi le mani fu il famoso medico e botanico tedesco



Leonhard Rauwolf.il primo europeo a scrivere sul caffè in generale. Vide i chicchi di caffè tostati e preparati ad Aleppo durante la sua visita di tre anni nel Levante dal 1573 al 1575. Come scrisse lo studioso Karl Dannenfeldt nel 1968, Rauwolf identificò i chicchi "per la loro virtù, figura, aspetto e nome" come la stessa sostanza menzionata secoli prima negli scritti di Ibn Sīnā e al-Rāzī.

Vale la pena ricordare, però, che oggi le persone si stanno rendendo conto ancora una volta del fatto che il caffè macinato è utile per deodorare i frigoriferi e rinfrescare l'aria