



# FarmaNews n.4

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI

LUGLIO-AGOSTO 2022

*A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Abruzzo*

# NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

## *Selezione per lo specialista*

- **RUBRACA (rucaparib):** restrizione dell'indicazione.

(Pagina 1)

- **RUBRACA (rucaparib):** l'EMA raccomanda di limitare l'uso del medicinale antitumorale.

(Pagina 2)

- **MITOMICINA MEDAC 10mg:** utilizzare un filtro antiparticolato (5  $\mu\text{m}$ ) in caso di somministrazione endovenosa.

(Pagina 4)

# NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

## *Selezione per il MMG*

- **MEDICINALE RASILEZ HCT (aliskiren/idroclorotiazide): informazioni di sicurezza mancanti nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nel Foglio Illustrativo (FI).**

(Pagina 5)

- **Medicinali contenenti nomegestrolo o clormadinone: il PRAC raccomanda nuove misure per minimizzare il rischio di meningioma.**

(Pagina 6)



# NEWS DALLA LETTERATURA

- Dalla genomica ai modelli cellulari di malattie genetiche rare:  
un percorso comune per patologie differenti.

*A cura di Ilenia De Carlo & Ilaria Di Cesare*

(Pagina 7)



# SELEZIONE DALLA LETTERATURA PER LO SPECIALISTA

- Il guadagno di funzione della mutazione genetica del recettore TLR7 determinante il lupus umano.

*Brown, G.J., Cañete, P.F., Wang, H. et al. Nature 605, 349–356, April 2022.*

*A cura di Ilaria Di Cesare*

(Pagina 12)



# SELEZIONE DALLA LETTERATURA

- Le nuove evidenze sull'interazione tra la Sclerosi Multipla e il microbioma intestinale

*A cura di Sabrina Capodifoglio*

(Pagina 17)

## 08.08.2022\_RUBRACA (rucaparib): restrizione dell'indicazione.

Rubraca è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico epiteliale ad alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, in risposta (risposta completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino. Inoltre è indicato come trattamento monoterapico di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale 3 di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario con mutazione di BRCA (germinale e/o somatica), platino sensibile, in recidiva o progressione, precedentemente trattate con due o più linee chemioterapiche a base di platino e che non sono idonee a tollerare ulteriore chemioterapia a base di platino.

Sulla base dei risultati relativi al tasso di risposta complessivo (ORR) ricavati dai dati aggregati della popolazione studiata provenienti da due studi di fase 2 a braccio singolo rucaparib ha ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata (CMA) nel maggio 2018 per l'indicazione: "Trattamento monoterapico di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario con mutazione di BRCA (germinale e/o somatica), platino-sensibile, in recidiva o progressione, precedentemente trattate con due o più linee chemioterapiche a base di platino e che non sono idonee a tollerare ulteriore chemioterapia a base di platino". Autorizzazione condizionata, che era soggetta alla conferma dell'efficacia e della sicurezza del farmaco nello studio ARIEL4, uno studio di fase 3, multicentrico, in aperto, randomizzato (2:1) su rucaparib 600 mg BID (N=233) rispetto alla chemioterapia (N=116) in pazienti con mutazione di BRCA in recidiva di carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, precedentemente trattate con due o più linee di chemioterapia.

Il trattamento con Rubraca ha fatto riscontrare un effetto negativo in termini di sopravvivenza globale (OS) rispetto al braccio di controllo trattato con chemioterapia. Va riconosciuto che nel contesto dell'indicazione per il trattamento approvato, il sottogruppo di pazienti sensibili al platino (in particolare quelle con sensibilità parziale) rappresenta la popolazione più rilevante. Sebbene non siano state osservate differenze statisticamente significative nella OS in questo sottogruppo di pazienti sensibili al platino (combinato), i risultati non sono stati ritenuti rassicuranti. Alla luce dei dati di cui sopra, il rapporto beneficio/rischio di rucaparib non può più essere considerato favorevole nell'indicazione per il trattamento di terza linea.

**Pertanto Rubraca non deve essere più utilizzato come trattamento monoterapico di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario con mutazione di BRCA (germinale e/o somatica), platino-sensibile, in recidiva o progressione, precedentemente trattate con due o più linee chemioterapiche a base di platino e che non sono idonee a tollerare ulteriore chemioterapia a base di platino. Ma continua a essere autorizzato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, in risposta (completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino.**

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/NII\\_Rubraca\\_IT\\_08-08-22.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/NII_Rubraca_IT_08-08-22.pdf)

## **22.07.2022\_ L'EMA raccomanda di limitare l'uso del medicinale antitumorale Rubraca.**

La raccomandazione fa seguito alla revisione dei dati finali dello studio ARIEL4 che ha confrontato Rubraca con la chemioterapia in pazienti con cancro in recidiva dopo almeno due precedenti trattamenti chemioterapici e che potevano ancora sottoporsi a un'ulteriore chemioterapia. L'analisi finale della sopravvivenza globale ha mostrato che Rubraca non era efficace come la chemioterapia nel prolungare la vita delle pazienti: la mediana della sopravvivenza nelle pazienti trattate con Rubraca era di 19,4 mesi, mentre in quelle trattate con chemioterapia era di 25,4 mesi. Di conseguenza, i medici non devono avviare un trattamento di terza linea con Rubraca in nuove pazienti e devono informare le pazienti già in trattamento con Rubraca in terza linea in merito a questi ultimi dati e alle ultime raccomandazioni e prendere in considerazione opzioni terapeutiche alternative.

### **Per gli operatori sanitari:**

- **L'EMA ha raccomandato di non autorizzare più Rubraca come monoterapia per il trattamento di pazienti con cancro epiteliale di alto grado dell'ovaio, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, con mutazione del gene BRCA (germinale e/o somatica), platino sensibile, in recidiva o in progressione, che hanno ricevuto due o più cicli di chemioterapia a base di platino e che non sono in grado di tollerare un'ulteriore chemioterapia a base di platino.**
- **La raccomandazione fa seguito alla revisione finale dei dati provenienti dallo studio di fase 3 ARIEL4, che ha confrontato Rubraca con la chemioterapia in pazienti con cancro epiteliale di alto grado dell'ovaio, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, recidivato e con mutazione del gene BRCA.**
- **È stata osservata una differenza a favore di Rubraca per l'esito primario di sopravvivenza libera da progressione valutata dallo sperimentatore, con una mediana di 7,4 mesi per il gruppo trattato con Rubraca rispetto a 5,7 mesi per il gruppo trattato con chemioterapia (rapporto di rischio, HR=0,665) (intervallo di confidenza, IC, al 95%: 0,516-0,858; p=0,0017)).**
- **La sopravvivenza globale con Rubraca è stata inferiore rispetto a quella osservata con la chemioterapia [19,4 mesi contro 25,4 mesi, con un rapporto di rischio di 1,31 (IC 95%: 1,00-1,73; p=0,0507).**
- **Il CHMP ha pertanto concluso che il beneficio di Rubraca, se utilizzato nell'indicazione di cui sopra, non era stato confermato e che il trattamento può essere associato ad un aumento del rischio di morte. Il trattamento in corso per questa indicazione deve essere riconsiderato e le pazienti devono essere informate degli ultimi dati e delle ultime raccomandazioni.**
- **La presente raccomandazione non riguarda l'uso di Rubraca come trattamento di mantenimento di pazienti adulte con cancro epiteliale di alto grado dell'ovaio, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, platino sensibile e recidivato, che mostrano una risposta (completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino.**



**Per i pazienti:**

- **Rubraca non deve essere più utilizzato per il trattamento del cancro dell'ovaio, delle tube di Falloppio o peritoneale primario con mutazione del gene BRCA (difetto genetico), in pazienti in cui il cancro si è ripresentato dopo almeno due chemioterapie a base di platino e che non sono più idonee a ricevere un'ulteriore terapia a base di platino (trattamento di terza linea).**
- **Si è giunti a questa conclusione dopo che uno studio progettato per confermare i benefici di Rubraca non ha dato gli esiti previsti e, anzi, ha mostrato che il trattamento può essere associato a un rischio più elevato di morte.**
- **Rubraca non deve essere usato per iniziare un trattamento di terza linea e se lo si sta assumendo, il medico valuterà opzioni di trattamento alternative.**
- **In caso di dubbi sul trattamento, è necessario consultare il medico.**

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.07.25\\_com\\_EMA\\_raccomandazione\\_su\\_rubraca\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.07.25_com_EMA_raccomandazione_su_rubraca_IT.pdf)

**22.07.2022\_MITOMICINA MEDAC 10mg: utilizzare un filtro antiparticolato (5 µm) in caso di somministrazione endovenosa.**

L'uso endovenoso di mitomicina è indicato nel contesto di una monochemioterapia o di una chemioterapia citostatica combinata in adulti affetti da carcinoma coloretale in stadio avanzato; carcinoma gastrico in stadio avanzato; carcinoma mammario in stadio avanzato e/o metastatico; carcinoma esofageo in stadio avanzato; carcinoma cervicale in stadio avanzato; carcinoma bronchiale non a piccole cellule; carcinoma pancreatico in stadio avanzato; tumori della testa e del collo in stadio avanzato. Inoltre, la mitomicina è indicata per la somministrazione endovesicale per la prevenzione di recidive in adulti con carcinoma superficiale della vescica a seguito di resezione transuretrale.

Durante studi di stabilità, i lotti D210131C e D210131BC di Mitomicina Medac 10 mg hanno mostrato un risultato fuori specifica per quanto riguarda le particelle visibili, identificate come polimeri di mitomicina. Pertanto, in caso di somministrazione endovenosa, se la soluzione non viene filtrata, le particelle somministrate potrebbero determinare un aumento del rischio di eventi tromboembolici nelle arterie capillari.

**Il rischio di eventi tromboembolici può essere efficacemente prevenuto utilizzando un filtro antiparticolato appropriato (dimensione dei pori di 5 µm) e la suddetta raccomandazione si applica solo in caso di uso endovenoso. Inoltre, è bene evidenziare che la filtrazione non ha un impatto rilevante sulla quantità di mitomicina in soluzione e non determina alcuna riduzione dell'efficacia della soluzione filtrata.**

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.07.22\\_NII\\_MITOMICINA-MEDAC\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.07.22_NII_MITOMICINA-MEDAC_IT.pdf)

## **22.07.2022\_MEDICINALE RASILEZ HCT (aliskiren/idroclorotiazide): informazioni di sicurezza mancanti nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nel Foglio Illustrativo (FI).**

Rasilez HCT è usato per il trattamento dell'ipertensione essenziale (pressione del sangue elevata) negli adulti. Il termine "essenziale" indica che non è possibile individuare una causa specifica dell'ipertensione. Rasilez HCT è usato nei pazienti la cui pressione del sangue non è adeguatamente controllata da aliskiren o idroclorotiazide assunti da soli. Può anche essere utilizzato nei pazienti la cui pressione del sangue è adeguatamente controllata con aliskiren e idroclorotiazide assunti in compresse separate, per sostituire le stesse dosi dei due principi attivi.

L'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale Rasilez HCT è attualmente revocata, in tutti i Paesi dell'Unione Europea inclusa l'Italia, nonostante diverse confezioni del medicinale siano ancora presenti sul mercato nazionale italiano fino ad esaurimento scorte.

Le informazioni di sicurezza relative al principio attivo idroclorotiazide sono state recentemente aggiornate con l'inclusione del rischio di sindrome da distress respiratorio acuto ma non sono presenti nel RCP e FI delle confezioni del medicinale Rasilez HCTZ ancora presenti sul mercato.

**Si richiama dunque l'attenzione degli operatori sanitari e dei cittadini sulle informazioni di sicurezza, relative al principio attivo idroclorotiazide che sono mancanti nel RCP e nel FI:**

- **Tossicità respiratoria acuta: dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (acute distress respiratory syndrome, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide. All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, il farmaco deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide.**
- **Distress respiratorio acuto: i sintomi includono difficoltà a respirare, febbre, debolezza e confusione.**
- **Se si sono avuti problemi respiratori o polmonari (compresa infiammazione o presenza di liquido nei polmoni) in seguito all'assunzione di idroclorotiazide in passato. Se dopo l'assunzione di X compare respiro affannoso o respirazione difficoltosa grave, consulti immediatamente un medico.**

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1135360/2022.07.22\\_Comunicazione-AIFA\\_medicinale\\_Rasilez-HCT\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1135360/2022.07.22_Comunicazione-AIFA_medicinale_Rasilez-HCT_IT.pdf)

## 08.07.2022\_Medicinali contenenti nomegestrolo o clormadinone: il PRAC raccomanda nuove misure per minimizzare il rischio di meningioma.

I medicinali contenenti nomegestrolo acetato o clormadinone acetato sono disponibili in compresse da assumere per via orale e possono essere utilizzati in monoterapia o in combinazione con estrogeni per trattare disturbi ginecologici come amenorrea e altri disturbi mestruali, sanguinamento uterino, endometriosi, tensione mammaria e come terapia ormonale sostitutiva o contraccettivi. I medicinali sono commercializzati con diversi nomi commerciali tra cui: Belara, Luteryl, Luteran, Naemis, Zoely e diversi medicinali generici.

Il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato nuove misure per minimizzare il rischio di meningioma con medicinali contenenti nomegestrolo o clormadinone, visto che i dati disponibili evidenziano l'aumento del rischio di meningioma con l'aumentare della dose e della durata del trattamento.

Il meningioma è un tumore delle membrane che coprono il cervello ed il midollo spinale, solitamente benigno e non è considerato un cancro ma può causare, in rari casi, gravi problemi a causa della localizzazione.

**Il PRAC ha raccomandato che i medicinali contenenti alti dosaggi di clormadinone (5 – 10 mg) o alti dosaggi di nomegestrolo (3.75 – 5 mg) devono essere usati alla più bassa dose efficace e per la più breve durata possibile e solo nel caso in cui non vi siano adeguate alternative terapeutiche. In aggiunta, bassi ed alti dosaggi di medicinali a base di nomegestrolo o clormadinone non devono essere utilizzati da pazienti che hanno, o hanno avuto, meningioma.**

**Oltre a limitare l'uso dei medicinali ad alti dosaggi, il PRAC ha raccomandato che i pazienti devono essere monitorati per i sintomi del meningioma, che possono includere cambiamenti nella vista, perdita dell'udito o ronzio nelle orecchie, perdita dell'olfatto, mal di testa, perdita di memoria, convulsioni e debolezza delle braccia o delle gambe. In caso di diagnosi di meningioma, il trattamento con questi medicinali deve essere interrotto in modo permanente. Le informazioni del prodotto dei medicinali ad alti dosaggi saranno aggiornate al fine di includere meningioma come effetto indesiderato raro.**

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.07.08\\_com-EMA\\_nomegestrolo-clormadinone\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.07.08_com-EMA_nomegestrolo-clormadinone_IT.pdf)



# NEWS DALLA LETTERATURA

Dalla genomica ai modelli cellulari di malattie genetiche rare:  
un percorso comune per patologie differenti.

*A cura di Ilenia De Carlo & Ilaria Di Cesare*



È ben noto che la manifestazione clinica del Covid-19 varia per singolo paziente e si può presentare in diverse forme, dalla asintomatica, alla lieve, sino alla forma grave con polmoniti, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), richiesta di ricovero in terapia intensiva e un'insufficienza multiorgano che può rivelarsi fatale. La suddetta variabilità è stata quindi oggetto di studio da parte dei ricercatori e in particolare del consorzio internazionale “*Covid Human Genetic Effort*” (CovidHGE), che coinvolge oltre 150 istituti di ricerca e ospedali di tutto il mondo, tra cui l'IRCCS Ospedale San Raffaele ed altri centri italiani. Secondo due nuovi studi del consorzio internazionale CovidHGE, pubblicati su **Science Immunology**, all'origine di oltre il 20% dei decessi per Covid-19 c'è una disfunzione nella produzione o nell'uso dell'interferone I e si è visto che all'origine di gran parte delle forme gravi di Covid-19 vi sono predisposizioni di tipo genetico o autoimmune, in grado di spiegare circa 1 decesso ogni 5.

L'interferone I svolge, infatti, un ruolo chiave nell'attivazione della risposta immunitaria innata che entra in gioco per prima ed è l'unica immunità su cui l'organismo può contare per diversi giorni a seguito di una nuova minaccia infettiva, come il Sars-Cov-2; ne consegue pertanto che una carenza o difetto di questo gruppo di molecole porta a un insufficiente controllo dell'infezione.

Asano T. e coll. (**Science Immunology**, 2021) hanno dimostrato che l'1% delle forme gravi di Covid-19 negli uomini giovani, di età inferiore a sessant'anni, è dovuta ad una rara mutazione recessiva di un gene presente sul cromosoma X, chiamato **TLR7**, fondamentale per stimolare la produzione di interferone I. Tale scoperta potrebbe spiegare la maggiore incidenza di forme gravi di Covid-19 nei soggetti sopracitati, che non riescono quindi ad attivare correttamente l'immunità innata e la conseguente produzione di interferoni a differenza dei soggetti di sesso femminile che hanno il secondo cromosoma X con il gene attivo che compensa <sup>1)</sup>.



Mutazioni dello stesso gene sono tra l'altro implicate in altre patologie di tipo autoimmunitario come evidenziato da un recente articolo di Brown G.J. e coll. pubblicato sulla rivista **Nature** ad aprile 2022\* che ha osservato come una singola mutazione del gene porti a una iperattività (GOF) che induce la proteina **TLR7** a legarsi più facilmente alla guanosina e a diventare in questo modo più attiva facendo aumentare la sensibilità di alcuni tipi di linfociti B e T del sistema immunitario e aumentando la probabilità che tali molecole identifichino erroneamente il tessuto sano come estraneo <sup>2)</sup>.

In aggiunta alle mutazioni genetiche presenti alla nascita, Bastard P. e coll. (**Science Immunology**, 2021) hanno dimostrato un ulteriore meccanismo capace di interferire con il funzionamento dell'interferone I nelle prime fasi dell'infezione, ovvero una forma di immunodeficienza acquisita da autoanticorpi neutralizzanti diretti contro l'interferone di tipo I $\alpha$ , I $\beta$  e I $\omega$  (anticorpi che riconoscono molecole fisiologiche del nostro organismo con risultati disfunzionali o patologici, come nel caso delle malattie autoimmuni).

Il suddetto meccanismo comprende una popolazione molto ampia di pazienti con forme gravi di Covid-19 (più del 20% dei pazienti over 80 ed oltre il 13% in tutte le fasce d'età) e la presenza di auto-anticorpi è anche responsabile di circa il 20% dei decessi per Covid-19, indipendentemente dall'età. Pertanto, pur considerando il meccanismo differente, entrambi gli studi risultano in un difetto nella produzione o nell'utilizzo dell'interferone I <sup>3)</sup>.

*\*l'articolo è presente a pagina 13 del presente FarmaNews.*



Questi risultati dovranno essere ulteriormente indagati in considerazione delle diverse implicazioni cliniche correlate, tra cui l'individuazione dei pazienti a maggior rischio di forme gravi di COVID-19 che potrebbero avere importanti miglioramenti anche con la sola rimozione degli autoanticorpi dal circolo sanguigno o dal trattamento con interferoni, peraltro disponibili sul mercato.

Inoltre, altre ricerche evidenziano la possibilità di ulteriori opportunità in chiave terapeutica, come lo studio condotto da Novelli e coll. pubblicato sulla rivista **Viruses** che ha convalidato l'applicabilità di una strategia basata sui peptidi a scopo preventivo oltre che terapeutico, sulla base del coinvolgimento della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4), oltre al recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), nel meccanismo di ingresso del virus <sup>4</sup>).

A questa prospettiva si aggiunge la scoperta fatta dai ricercatori del *team* di Pozzuoli pubblicata sulla rivista **Nature** a maggio 2022 che individua un nuovo potenziale bersaglio farmacologico per nuovi farmaci anti-COVID-19. Dopo l'ingresso nella cellula ospite SARS-CoV-2 si spoglia del suo rivestimento, costituito dalla proteina spike e dalle proteine M ed E, e per riprodursi costruisce una tasca nella membrana della cellula ospite, in particolare nel reticolo endoplasmatico. Per la costruzione della tasca sono indispensabili tre proteine NSP3, NSP4 e NSP6. In particolare, la proteina NSP6 sembra essere responsabile della maggior capacità di replicazione della variante omicron. I ricercatori hanno già individuato piccole molecole in grado di interferire con NSP6 che promette di essere un potenziale bersaglio farmacologico per nuovi antivirali <sup>5</sup>).

*Gli articoli in full possono essere richiesti scrivendo a [crfv@aslteramo.it](mailto:crfv@aslteramo.it)*



## ***Bibliografia:***

- 1) Takaki Asano, Bertrand Boisson, Fanny Onodi et al. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. **Science Immunology** Vol 6, Issue 62. 20 Aug 2021.
- 2) Brown, G.J., Cañete, P.F., Wang, H. et al. TLR7 gain-of-function genetic variation causes human lupus. **Nature** 605, 349–356. 2022.
- 3) Bastard P, Gervais A, Le Voyer T et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. **Science Immunology** 19;6(62):eab14340. 2021 August.
- 4) Murdocca M, Citro G, Romeo I et al. Peptide Platform as a Powerful Tool in the Fight against COVID-19. **Viruses** 13(8), 1667. 2021.
- 5) Ricciardi, S., Guarino, A.M., Giaquinto, L. et al. The role of NSP6 in the biogenesis of the SARS-CoV-2 replication organelle. **Nature** 606, 761–768. 2022.



# SELEZIONE DALLA LETTERATURA PER LO SPECIALISTA

TLR7 gain-of-function genetic variation causes human lupus.

*Brown, G.J., Cañete, P.F., Wang, H. et al. Nature 605, 349–356, April 2022.*

*A cura di Ilaria Di Cesare*



Nel presente studio viene descritto il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) umano determinato da una mutazione genetica del recettore Toll-like 7 (TLR7), sensore dell'RNA virale che si lega alla guanosina. Sebbene ci siano evidenze che supportino il *signalling* del TLR7 come meccanismo della malattia autoimmune sistemica umana, allo stato attuale non sono state fornite prove di mutazioni del gene TLR7 che causino il lupus.

Lo studio ha identificato *de novo* la variante TLR7<sup>Y264H</sup> in un bambino con lupus grave e varianti aggiuntive in altri pazienti con lupus, nonostante il LES sia generalmente inteso come una malattia autoimmune poligenica.

La scoperta di casi di lupus monogenico e di rare varianti patogene ha fornito importanti informazioni sui meccanismi della malattia, inclusi i ruoli importanti del complemento, degli interferoni di tipo I e della sopravvivenza delle cellule B. Infatti, vi sono evidenze a supporto che i pazienti con LES mostrino fenotipi coerenti con un aumento del *signalling* TLR7 associato a cellule B *double-negative* elevate IgD-CD27<sup>-</sup> e a un eccessivo accumulo di cellule T helper extrafollicolari. Studi di associazione sull'intero genoma hanno identificato polimorfismi comuni sul TLR7 o vicino allo stesso che segregano con LES e nei topi l'aumento del segnale del TLR7, dovuto alla duplicazione del *locus* Yaa codificante per TLR7 o all'espressione transgenica di TLR7, esacerba l'autoimmunità mentre l'eliminazione di TLR7 previene o comunque migliora la malattia in altri modelli di lupus. Nonostante questo legame crescente tra il TLR7 e la patogenesi del lupus, sino ad oggi non è stato segnalato nessun caso di LES umano dovuto a mutazioni del TLR7.

La maggior parte dei modelli di lupus murino in cui il TLR7 ha un ruolo nella patogenicità mostrano una maggiore formazione di Centri Germinali (GC) e di cellule T helper follicolari (T<sub>FH</sub>) ed è stato proposto che il TLR7 conduca i GC a cellule B autoreattive.

Tuttavia, recenti rapporti hanno dimostrato che il lupus può svilupparsi indipendentemente dai GC in modelli murini in cui la malattia dipende dal *signalling* del MyD88 (una proteina adattatrice a valle del TLR7).

Nel presente studio viene descritta l'azione di un guadagno di funzione (*Gain Of Function*) di una mutazione del TLR7 a residuo singolo che aumenta l'affinità di TLR7 per la guanosina e per il cGMP, causando una maggiore attivazione del TLR7 ed il LES ad esordio infantile.



Al fine di analizzare le varianti TLR7 in pazienti con LES, i ricercatori spagnoli hanno effettuato il sequenziamento dell'intero genoma di una ragazza spagnola a cui è stato diagnosticato il LES all'età di 7 anni e in cui si è presentata per la prima volta trombocitopenia autoimmune refrattaria, elevati anticorpi antinucleari (ANA) e ipocomplementemia; la paziente ha inoltre continuato a sviluppare artralgie infiammatorie, sintomi costituzionali, episodi intermittenti di emicorea e ha avuto una lieve insufficienza mitralica con coinvolgimento renale dopo il ricovero con una crisi ipertensiva. Dall'analisi bioinformatica è emersa la variante *missense*, verificatasi *de novo*, TLR7 p.Tyr264His (Y264H).

L'analisi del sequenziamento dell'intero esoma di ulteriori pazienti con LES ha identificato altre due mutazioni in TLR7 (B.I.2 F507L e C.I.1 R28G); in particolare, nella famiglia B la madre aveva LES da circa vent'anni e alla figlia è stata diagnosticata una neuromielite ottica in presenza di ANA e anticorpi contro l'acquaporina-4 nel siero e nel fluido cerebrospinale e in queste famiglie non sono state identificate ulteriori mutazioni rare nei 22 geni che causano LES.

È inoltre emerso che la variante TLR7<sup>Y264H</sup> ha aumentato selettivamente il rilevamento della guanosina e del 2',3'-cGMP ed è stata sufficiente a causare il lupus quando introdotta nei topi. Lo studio mostra che il *signalling* potenziato del TLR7 induce una sopravvivenza aberrante delle cellule B attivate dal recettore delle cellule B (BCR) e, in modo intrinseco alle cellule, un accumulo di linfociti B CD11c+ associati all'età e di linfociti B del centro germinativo. Anche le cellule T helper follicolari ed extrafollicolari risultano aumentate, ma questi fenotipi sono estrinseci alle cellule.

In aggiunta, la carenza di MyD88 (una proteina adattatrice a valle del TLR7) ha preservato l'autoimmunità, la sopravvivenza aberrante delle cellule B e tutti i fenotipi cellulari e sierologici. Nonostante la prominente formazione spontanea del centro germinale nel TLR7<sup>Y264H</sup> dei topi, l'autoimmunità non risulta migliorata dalla carenza del centro germinale, suggerendo un'origine extrafollicolare dei linfociti B patogeni.

Lo studio stabilisce pertanto l'importanza del TLR7 e degli autoligandi contenenti guanosina alla base della patogenesi del lupus umano, così da poter intraprendere la strada dell'inibizione terapeutica del TLR7 o di MyD88.

Si è inoltre evidenziato che TLR7<sup>Y264H</sup> provoca autoimmunità nei topi. Lo studio ha infatti suggerito che TLR7<sup>Y264H</sup> aumenterebbe l'affinità con i ligandi endogeni e per analizzare se TLR7<sup>Y264H</sup> potesse causare LES, hanno introdotto l'allele ortologo nei topi C57BL/6. Il ceppo risultante è stato chiamato *kika* e Tlr7<sup>Y264H</sup> è in seguito stato chiamato allele *kik*; quest'ultimo determinava splenomegalia con aumento della cellularità, ridotta sopravvivenza e ANA con colorazione nucleare, citoplasmatica, dipendente dal ciclo cellulare e Golgi. I risultati hanno inoltre suggerito che TLR7<sup>Y264H</sup> sia un allele GOF dominante legato al cromosoma X.

### ***Danno tissutale causato da TLR7<sup>Y264H</sup>***

La fenotipizzazione approfondita dei topi *kika* ha rivelato una marcata trombocitopenia e una conta dei globuli bianchi leggermente inferiore. La glomerulonefrite proliferativa era evidente nei reni, così come la matrice mesangiale espansa con depositi densi di elettroni e una maggiore cellularità mesangiale. Infiltrati linfoidi sono stati osservati nel fegato, nelle ghiandole salivari e nel pancreas dove occasionalmente formavano strutture follicolari peri-isole. Altri reperti includevano infiltrati subpleurici, perivascolari e interstiziali nei polmoni; degenerazione dei miociti e necrosi nel muscolo pannicolo cutaneo; fibrosi miocardica focale, linfomi splenici; linfadenite cronica nei linfonodi e nell'intestino e iperplasia dei cerotti di Peyer; i livelli sierici di IFN $\gamma$ , IL-6, IL-10 e TNF sono risultati aumentati.

L'analisi della citometria a flusso della milza di *kika* ha rivelato un ridotto rapporto dei linfociti T:B con un aumento dei linfociti B totali, dei GC spontanei e dell'aumento delle plasmacellule e degli ABC (age-associated B Cells); gli ABC sono stati anche espansi nel sangue e nei reni.

Successivamente gli studiosi hanno esaminato la fase in cui il TLR7<sup>Y264H</sup> riduce la tolleranza delle cellule B. Le ricerche hanno confermato una diminuzione della tendenza all'apoptosi negli ABC *kika*, e quindi un aumento della sopravvivenza delle cellule attivate da BCR, con una ridotta espressione della caspasi-3 attiva e anche una piccola diminuzione della proliferazione. Nel complesso, questi risultati suggeriscono che la segnalazione TLR7 ipersensibile consenta la sopravvivenza delle cellule B che si legano all'autoantigene attraverso il loro BCR di superficie.

### *Dipendenza da MyD88 e indipendenza da GC*

Per confermare che la sopravvivenza aberrante dei linfociti B osservata dopo la stimolazione delle IgM era dovuta al potenziamento della segnalazione TLR7, i ricercatori hanno incrociato topi *kika* con topi *knockout* MyD88. Il deficit di MyD88 ha completamente salvato i fenotipi *kika*, inclusa la splenomegalia, l'accumulo di ABC, cellule GC B, plasmacellule, cellule eTH e formazione di autoanticorpi.

Si può quindi affermare che il TLR7 GOF può causare l'autoimmunità guidata dai linfociti B incluso il LES a causa della maggiore affinità con la guanosina, portando a una soglia ridotta per l'attivazione di TLR7. Sebbene la variante umana *TLR7<sup>Y264H</sup>* sia sufficiente per indurre il lupus nei topi, un ruolo esacerbante di questa variante negli esseri umani può verificarsi in presenza di stimoli ambientali, inclusi i virus ssRNA come SARS-CoV-2 che dipendono dall'immunità TLR7. Il TLR7 GOF promuove la sopravvivenza dei linfociti B immaturi attivati da BCR, noti per essere arricchiti in auto-reattività.

In particolare, nonostante la segnalazione TLR7 potenziata causi l'accumulo autonomo di cellule di ABC e cellule GC B, le cellule GC B sono superflue per il fenotipo autoimmune e piuttosto proteggono da esso. Gli ABC extrafollicolari sono quindi la fonte più probabile di patogenicità. In futuro, sarà importante determinare se questo sia vero per tutti i casi di LES o solo per i pazienti in cui l'eccessiva segnalazione di TLR7 è la via patogena dominante. Sebbene le mutazioni TLR7 GOF altamente dannose siano rare, i dati presenti in questo studio, insieme all'evidenza di un aumento della segnalazione di TLR7 in un'ampia frazione di pazienti con LES, suggeriscono che TLR7 è un fattore chiave a monte del LES umano.

In conclusione, le terapie che bloccano il TLR7 stesso o MyD88 possono essere più efficaci delle terapie che bloccano i GC nei pazienti con LES, visto il potenziamento del segnale TLR7.

*Gli articoli in full possono essere richiesti scrivendo a [crfv@aslteramo.it](mailto:crfv@aslteramo.it)*



# SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Le nuove evidenze sull'interazione  
tra la Sclerosi Multipla e il microbioma intestinale

*A cura di Sabrina Capodifoglio*



La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria del sistema nervoso centrale (SNC), caratterizzata dalla perdita di mielina (la sostanza che riveste le fibre nervose della sostanza bianca) in diverse aree (da cui il nome “multipla”). La sua forma più comune è la sclerosi multipla a decorso recidivante-remittente (RRMS), che interessa circa l’85% delle persone a cui è stata diagnosticata la malattia ed è caratterizzata da episodi acuti ('poussè' o 'ricadute') alternati a periodi di completo o parziale benessere ('remissioni'). Nella RRMS l’attività della malattia è correlata ad attivazione periodica dei linfociti T mielina-specifici, i cui meccanismi d’azione sono ancora in gran parte sconosciuti. Alcuni pazienti risultano affetti da sclerosi multipla primariamente progressiva (o PPMS) e vanno in contro ad un peggioramento delle funzioni neurologiche fin dalla comparsa dei primi sintomi, in assenza di vere e proprie ricadute o remissioni. Diversi studi effettuati hanno dimostrato il contributo centrale dei linfociti T CD4+ nella patogenesi della malattia. In particolare, i linfociti CD4+ T helper 17 (Th17) sono coinvolti nella produzione di diverse interleuchine che contribuiscono al danno tissutale durante l’infiammazione cronica.

Le cause che portano all’insorgenza della SM sono complesse e non del tutto comprese. Studi epidemiologici hanno rivelato che ad essere coinvolti nella SM oltre ai fattori genetici, sono quelli ambientali, la carenza di vitamina D, l’obesità nella prima infanzia, l’infezione dovuta al virus Epstein-Barr, il fumo di sigaretta e l’assunzione di sale. Inoltre, recenti evidenze considerano l’alterazione del microbiota intestinale, l’insieme di microorganismi simbiotici che convivono con l’organismo umano, uno dei principali fattori ambientali che contribuiscono alla suscettibilità o alla protezione dalla SM, proprio per il suo caratteristico ruolo chiave nella salute in quanto risulterebbe implicato nello sviluppo e mantenimento delle funzioni del sistema immunitario, nel metabolismo del glucosio e nell’omeostasi energetica.

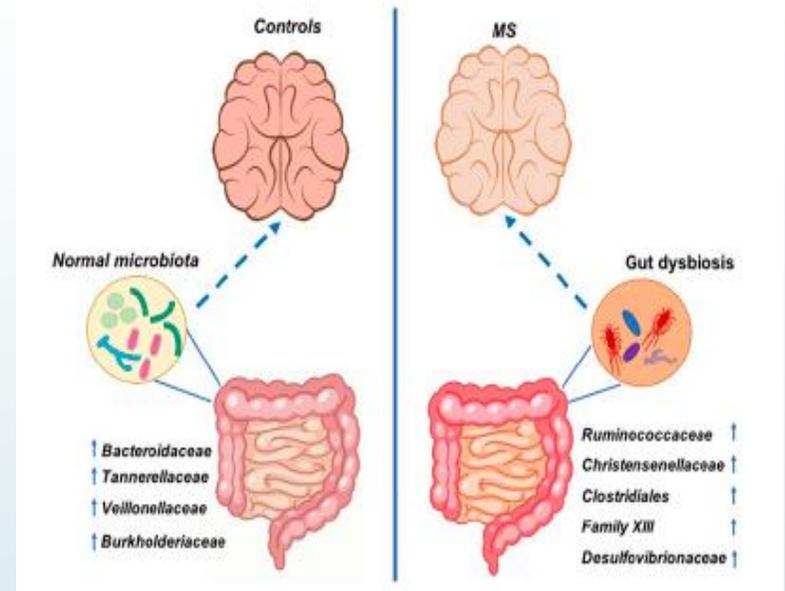


In questo panorama è stato possibile gettare le basi per lo studio di Stephanie K. Tankou (A probiotic modulates the microbiome and immunity in multiple Sclerosis (Stephanie K. Tankou, et al., Ann Neurol. 2018 June; 83(6): 1147–1161) che per la prima volta ha indagato l'effetto di una particolare formulazione di probiotico combinato (LBS) nel modulare il microbioma intestinale e la funzionalità immunitaria periferica di pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente. Il probiotico, denominato LBS sulla base delle specie batteriche contenute, ovvero quattro ceppi di Lactobacillus, tre di Bifidobacterium e uno di Streptococcus, è stato somministrato due volte al giorno per due mesi, facendo poi seguire un periodo di interruzione. I risultati ottenuti hanno fatto emergere che l'assunzione di LBS è associabile a un arricchimento di taxa normalmente mancanti in condizione di sclerosi multipla e a una diminuzione di quelli caratterizzanti disbiosi; a una minore espressione delle vie metaboliche coinvolte nella sclerosi multipla (come ad esempio la via per il metabolismo della porfina e clorofillina o del metano); all'induzione di cambiamenti nel profilo metabolico, genetico e immunitario periferico con particolare influenza sui livelli di monociti, cellule dendritiche e sulla risposta anti-infiammatoria periferica; mentre una sua interruzione, comporterebbe generalmente un annullamento degli effetti positivi ottenuti con la sua somministrazione.

Nonostante il ristretto numero di soggetti inclusi in questo studio, i dati offrono una valida prospettiva riguardo l'utilità e le potenzialità del probiotico LBS come co-adiuvante ad effetto sinergico nella terapia per sclerosi multipla.

In questo contesto, un recente studio italiano “Comparison of the Intestinal Microbiome of Italian Patients with Multiple Sclerosis and Their Household Relatives” (Galluzzo, P et al.; Life 2021, 11, 620), ha valutato, per la prima volta, la composizione microbica intestinale di una coorte di campioni (52 soggetti) provenienti dalla stessa località della Sicilia, che condividevano stile di vita e fattori ambientali. Per ridurre la variabilità alimentare è stato reclutato per ogni paziente con SM un familiare (moglie/marito/figlia), utilizzato come controllo. Tutti i partecipanti sono stati invitati a seguire la stessa dieta nelle due settimane precedenti la raccolta fecale, considerando che i pazienti e i controlli, provenienti dallo stesso comune, erano sottoposti alle stesse condizioni climatiche e ambientali (temperatura, distanza dal mare, smog, inquinamento) così da ridurre le variabili. Inoltre, si è andati a confrontare il microbioma intestinale delle persone sane (dai 21 ai 69 anni) con quello dei parenti affetti da sclerosi multipla.

Le analisi condotte in questo studio hanno dimostrato che i pazienti affetti da SM presentano uno stato di disbiosi intestinale rispetto ai controlli che vivono nelle stesse condizioni ambientali. I dati hanno suggerito che i pazienti con SM condividono le stesse componenti microbiche principalmente quando la malattia presenta un valore della scala EDSS compreso tra 4,5 e 7 e che potrebbero essere coinvolte nelle esacerbazioni dei sintomi della patologia. Inoltre, nei pazienti con SM, è stato apprezzato un aumento di famiglie batteriche, come Ruminococcaceae, Christensenellaceae, Clostridiales, Famiglia XIII e Desulfovibrionaceae e una diminuzione di Bacteroidaceae, Veillonellaceae, Tannerellaceae e Burkholderiaceae rispetto ai soggetti di controllo.



I dati hanno quindi evidenziato l'importante ruolo dei fattori ambientali e dello stile di vita sul microbioma intestinale, dal momento che sono state trovate composizioni microbiche diverse tra i campioni del presente studio e quelli riportati da un precedente studio del Nord Italia. Nel precedente studio, infatti, a risultare discordanti sono state le percentuali dei principali phyla rilevati, inoltre nei pazienti affetti da SM, era emerso un andamento opposto relativamente all'aumento di Bacteroidetes e Proteobacteria e alla diminuzione di Firmicutes.



La conoscenza della rete batterica appartenente al microbiota intestinale risulta quindi importante per la prevenzione e per il contenimento dell'infiammazione, andando, in futuro, a indirizzare specifici interventi terapeutici sul microbioma stesso o andando a identificare i biomarcatori utili alla valutazione della presenza e/o della progressione della malattia. Inoltre, poiché in diversi studi sono stati ottenuti risultati eterogenei, è necessario tenere presente che qualsiasi intervento terapeutico si consideri, esso risulta strettamente dipendente dalle condizioni ambientali in cui vivono i pazienti.

***Bibliografia:***

1. A probiotic modulates the microbiome and immunity in multiple Sclerosis di Stephanie K. Tankou, et al. (Ann Neurol. 2018 June ; 83(6): 1147–1161. doi:10.1002/ana.25244.).
2. Comparison of the Intestinal Microbiome of Italian Patients with Multiple Sclerosis and Their Household Relatives. (Life 2021, 11, 620.).

*Gli articoli in full possono essere richiesti scrivendo a [crfv@aslteramo.it](mailto:crfv@aslteramo.it)*



# CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO

<b>Ruolo</b>			
<b>Responsabile</b>	Ilenia Senesi	0861. 888550	<a href="mailto:ilenia.senesi@aslteramo.it">ilenia.senesi@aslteramo.it</a>
<b>Farmacista</b>	Ilenia De Carlo	0861. 888522	<a href="mailto:ilenia.decarlo@aslteramo.it">ilenia.decarlo@aslteramo.it</a>
<b>Farmacista</b>	Ilaria Di Cesare	0861. 888357	<a href="mailto:ilaria.dicesare@aslteramo.it">ilaria.dicesare@aslteramo.it</a>
<b>Farmacista</b>	Sabrina Capodifoglio	0861.888525	<a href="mailto:sabrina.capodifoglio@aslteramo.it">sabrina.capodifoglio@aslteramo.it</a>
<b>Referente Vaccinovigilanza</b>	Francesca Sanità		<a href="mailto:francesca.sanita@ausl.pe.it">francesca.sanita@ausl.pe.it</a>
	CRFV		<a href="mailto:crfv@aslteramo.it">crfv@aslteramo.it</a>