

Alessio Fasano, scoperto trattamento farmacologico contro le complicazioni da SARS-CoV-2

Un team multidisciplinare del Massgeneral Hospital for Children, Brigham and Women's Hospital, Fondazione Ebris e di altre istituzioni ha identificato il meccanismo in base al quale si sviluppa una complicazione estremamente rara ma seria post-Covid-19 nei bambini e negli adolescenti. Guidati dal Direttore del Mucosal Immunology and Biology Research Center del Mgh for Children e Direttore scientifico Ebris, Prof. Alessio Fasano, i ricercatori hanno scoperto che le particelle virali rimanenti nell'intestino a lungo dopo un'infezione da Covid-19 iniziale possono continuare a viaggiare nel flusso sanguigno, determinando la condizione chiamata sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini. La sindrome può verificarsi diverse settimane dopo l'infezione iniziale; i sintomi includono febbre alta, dolore addominale, vomito, diarrea, eruzioni cutanee e stanchezza estrema. La risposta iperinflammatoria e la "tempesta di citochine" osservata nel Mis-C possono portare a danni estesi al cuore, al fegato e ad altri organi. "All'inizio della pandemia, pensavamo che i bambini fossero stati risparmiati da qualunque manifestazione della malattia, pur sapendo che potessero essere portatori asintomatici del virus Sars-Cov-2", ha detto il Prof. Fasano. "Alcuni ragazzi hanno contratto il Covid-19. La maggior parte di loro si è ripresa, ma abbiamo iniziato a vedere un ristretto numero di bambini, che avevano precedentemente contratto il virus, manifestare febbre molto alta e insufficienza cardiaca o epatica tanto da richiedere il trasporto in ospedale". L'80% dei bambini ricoverati con Mis-C hanno sviluppato una grave patologia cardiaca e affrontato una

prolungata degenza ospedaliera e un lungo periodo di recupero. Le attuali strategie di trattamento includono una terapia aggressiva a lungo termine di steroidi e immunoglobulina endovenosa. Il Mis-C si verifica in meno dell'1% dei bambini con infezione confermata da Sars-Cov-2. A partire dal 3 maggio 2021, gli U.S. Centers for Disease Control and Prevention hanno riportato 3.742 bambini con diagnosi di Mis-C e 35 morti. Le statistiche degli Stati Uniti vedono fortemente a rischio i bambini latino-americani e di colore, con un totale del 63% per le etnie indicate. Il Regno Unito ha segnalato i primi casi di MIS-C nell'aprile 2020, cui hanno fatto seguito nuove segnalazioni di MIS-C dopo che il Covid-19 ha raggiunto il picco in Europa, Canada e Sud Africa. L'attuale copertura mediatica del Times of India riporta che i pediatri di quel paese prevedono un aumento del Mis-C a seguito del recente aumento delle infezioni da Covid-19. Monitoraggio delle particelle virali nel Mis-C Altri componenti del team di ricerca, che lavora per svelare i meccanismi del Mis-C e sviluppare un agente terapeutico per il suo trattamento e la possibile prevenzione, sono i co-autori Tal Gilboa, Alana Tal, David Walt e Galit Alter. Nel loro recente studio pubblicato sul Journal of Clinical Investigation, che comprendeva 100 bambini (19 con Mis-C, 26 con Covid-19 e 55 controlli sani), i ricercatori hanno fornito informazioni sul meccanismo del Mis-C e hanno identificato potenziali biomarcatori per la diagnosi precoce delle malattie, il trattamento e la possibile prevenzione. La relazione su un neonato di 17 mesi con diagnosi di Mis-C che è stato trattato con successo con l'inibitore della zonulina chiamato larazotide acetato è anche incluso nell'articolo. "Quando ci siamo resi conto che il 95% dei bambini con Mis-C aveva particelle virali Sars-Cov-2 nelle feci e nessuno o solo un minimo livello di particelle virali nel naso o in gola, abbiamo indagato se il materiale virale persistente nell'intestino, molto tempo dopo la prima infezione da Covid-19, potesse portare a Mis-C," ha dichiarato la Dr.ssa Lael Yonker, autore principale dello studio. "Questo ci ha portati ad aprire l'orizzonte della possibilità", ha

detto Fasano. “Abbiamo pensato, è possibile che il virus abbia lasciato le vie respiratorie e abbia trovato un'altra nicchia nell'intestino?” Gli autori hanno appreso che “settimane dopo l'infezione iniziale, l'antigene Sars-Cov-2 rimane nel tratto gastrointestinale, in coincidenza con l'iperpermeabilità della barriera mucosa indotta dallo zonulina e l'antigenemia Sars-Cov-2.” Con questa scoperta, il team di ricerca ha ipotizzato che le particelle virali di Sars-Cov-2 presenti nel tratto gastrointestinale dei bambini si spostino nel flusso sanguigno, portando alla risposta immunitaria iperinfiammatoria caratteristica del Mis-C. “Questo è il primo studio che mostra le particelle virali nel sangue di Mis-C che coincidono con la risposta iperinfiammatoria”, ha detto Yonker. Terapia per la celiachia usata nel Mis-C Fasano, che è a capo del Dipartimento di Gastroenterologia e Nutrizione Pediatrica del MGHfc, è anche un esperto dei meccanismi delle risposte immunitarie intestinali agli agenti patogeni. Nel 2000, Fasano e il suo team della University of Maryland School of Medicine hanno scoperto la zonulina, una proteina che regola la permeabilità intestinale aprendo le giunzioni serrate tra le cellule epiteliali dell'intestino tenue. Questa apertura degli spazi tra le cellule epiteliali permette il passaggio di sostanze dal lume intestinale nel flusso sanguigno, compreso il glutine, che può causare sintomi per le persone geneticamente predisposte alla celiachia. Nei primi anni 2000, Fasano ha sviluppato la larazotide acetato come inibitore zonulinico nel trattamento della celiachia. Il farmaco è attualmente in fase di sperimentazione clinica Fase 3, come trattamento aggiuntivo alla dieta senza glutine, e sta finora mostrando un alto livello di sicurezza ed una buona efficacia. Prima dell'avvento del Covid-19, Fasano e Moshe Arditi, direttore del Centro di Ricerca Malattie Infettive e Immunologiche a Cedars-Sinai a Los Angeles, hanno collaborato ad un articolo su uno studio sulla malattia di Kawasaki, condizione molto simile a Mis-C. Usando un modello animale che imita la malattia di Kawasaki, hanno dimostrato che i topi con livelli elevati di zonulina possono essere trattati con

successo con l'inibitore della zonulina, la larazotide acetato. Successivamente, Yonker, Fasano e Arditi hanno pubblicato nel 2020 un articolo sul Journal of Clinical Investigation che mostra che la risposta immunitaria nel Mis-C è coerente con l'attivazione superantigenica. "La grande proteina spike -il superantigene- fondamentale trattiene un linfocita T e provoca una risposta immunitaria continua," ha detto Yonker. I ricercatori hanno misurato alti livelli di virus Sars-Cov-2 nelle feci dei bambini con Mis-C e alti livelli di zonulina nel sangue. Quando successivamente hanno trovato particelle virali nel sangue, Fasano ha suggerito l'uso della larazotide acetato come terapia. Gli incoraggianti dati preliminari sull'efficacia della larazotide acetato nel trattamento del primo caso di Mis-C – dopo aver ottenuto il permesso di uso compassionevole dalla Food and Drug Administration – hanno confermato l'ipotesi generale dello studio e hanno aperto la strada all'uso della larazotide acetato come primo trattamento orale per il Covid-19 e le sue complicazioni. Secondo Fasano, il potere delle collaborazioni passate e presenti, aiutato da alcune fortunate intuizioni e dalla capacità di Yonker di assemblare un forte team multidisciplinare, ha portato allo studio innovativo che potrebbe approdare al primo trattamento orale del Covid-19 e alla possibile prevenzione della sua complicanza Mis-C. "La nostra ipotesi era che la larazotide avrebbe ridotto l'iperinfiammazione chiudendo le giunzioni serrate della barriera intestinale e impedendo alla proteina spike del virus Sars-Cov-2 di entrare nel flusso sanguigno", ha detto Fasano. "Siamo stati in grado di testare questa ipotesi perché le persone giuste si sono riunite al momento giusto." All'inizio della pandemia, Yonker e Fasano hanno istituito un Covid-19 Pediatric Biobank Repository nel MGHfc con campioni di tessuto, sangue e feci per supportare le ricerche in corso su Covid-19 e Mis-C. "Conoscere la causa del Mis-C fornisce una strada per il trattamento", ha detto Yonker. "Siamo stati in grado di usare la larazotide per trattare un bambino con Mis-C e abbiamo visto le particelle virali nel sangue diminuire

drasticamente. Il nostro prossimo piano è di sviluppare uno studio clinico per studiare l'effetto della larazotide sui risultati clinici nel Mis-C.”