



*È l'importante risultato di uno studio condotto presso la Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS – Università Cattolica in collaborazione con la Case Western Reserve University of Cleveland e pubblicato sulla prestigiosa rivista dell'Accademia Americana delle Scienze, PNAS*



Roma, 18 settembre 2018 - Grazie a uno studio internazionale coordinato da esperti della Fondazione Policlinico Agostino Gemelli IRCCS – Università Cattolica e della Case Western Reserve University di Cleveland (Ohio, USA) è stato scoperto che una proteina - IL 33 - ha un ruolo potenzialmente chiave nella cura delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI o IBD, dal termine inglese Inflammatory Bowel Diseases), in particolare Malattia di Crohn e Rettocolite Ulcerosa, patologie di origine multifattoriale complessa la cui incidenza è in aumento nei Paesi industrializzati.

La molecola favorisce la riparazione delle pareti intestinali danneggiate dalla malattia mediante l'attivazione di altre sostanze ad azione riparativa, i microRna (mRna). In modelli animali di malattia e su cellule intestinali umane si è visto che IL-33 tramite specifici mRna coinvolti può guarire la parete intestinale, suggerendo nuove vie di cura.

Lo studio è stato pubblicato sulla prestigiosa rivista *PNAS* dal team coordinato dal prof. Antonio Gasbarrini, direttore Area Gastroenterologia e Oncologia Medica della Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS – Università Cattolica. Lo studio è stato diretto dal dott. Loris Lopetuso e condotto in collaborazione con il team della prof.ssa Theresa Pizarro presso il Dipartimento di Patologia della Case Western Reserve University – School of Medicine di Cleveland. La ricerca è stata resa possibile anche grazie alla innovativa IBD Unit della Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS.



Prof. Antonio Gasbarrini

Le IBD interessano prevalentemente giovani e giovani-adulti, che possono presentarsi con diversi gradi di compromissione del loro stato di salute o delle loro capacità lavorative. La cronicità di tali malattie e l'associazione di queste con un aumentato rischio di complicanze intestinali ed extra-intestinali molto debilitanti impongono un approccio terapeutico sempre più fine per un follow-up accurato.

In Italia ne soffrono almeno 150.000 persone e ogni anno si contano circa 20 nuovi casi ogni 100.000, un tasso di incidenza in costante aumento come in tutti i Paesi Industrializzati.

I sintomi principali sono diarrea cronica, dolori addominali e crampi, tenesmo rettale, febbre, astenia, sangue nelle feci, calo ponderale con un possibile coinvolgimento anche di altri organi e tessuti che determinano importanti ricadute sulla vita quotidiana dei pazienti.

Oggi queste malattie si tengono a bada con un ristretto numero di agenti immunomodulanti (che regolano il sistema immunitario) con un'efficacia variabile da paziente a paziente, che tuttavia spesso si esaurisce con il passare del tempo.

L'interleuchina IL - 33 e il suo recettore ST2/ILRL1 fanno parte della famiglia di molecole IL-1 e agiscono nel network infiammatorio dell'immunità innata. Sebbene il coinvolgimento dell'asse IL-33/ST2 nelle IBD sia noto, gli studi che finora hanno provato a stabilire precisamente il suo esatto ruolo hanno prodotto risultati ambigui.

“In questo studio su un modello murino - spiega il dott. Loris Lopetuso - per la prima volta abbiamo scoperto che IL-33 e il suo recettore hanno un'importante funzione protettiva per le pareti intestinali, accelerandone i processi di guarigione tramite l'espressione di un network di microRNA (miRs), in particolare del miR-320, che risulta fortemente espresso nelle cellule epiteliali isolate dall'intestino degli animali con colite trattati con IL-33”.

Inoltre, lo studio mostra che utilizzando cellule intestinali in provetta prive di miR-320A, vi è il blocco della riparazione cellulare nonostante la somministrazione di IL-33. “La mancanza di IL-33 o del suo

recettore ST2 - spiega il prof. Antonio Gasbarrini - impedisce il completamento del processo di guarigione mucosale dopo un danno infiammatorio. Invece, la somministrazione terapeutica (esogena) di IL-33 durante la fase di riparazione del danno mucosale è in grado di accelerare pesantemente la formazione di nuovo epitelio (riepitelizzazione) e la guarigione, con un concomitante miglioramento dell'infiammazione intestinale”.

Nel complesso, tali dati indicano che durante le fasi di infiammazione intestinale l'asse IL-33/ST2 gioca un ruolo cruciale nel processo di guarigione intestinale mediante l'attivazione di miR-320 che a sua volta promuove la riparazione epiteliale e la risoluzione dell'infiammazione.

“Questo studio pone le basi razionali per la valutazione di un potenziale approccio terapeutico tramite l'azione protettiva dell'IL-33 e/o del miR-320 nelle IBD - sottolinea il professor Gasbarrini - il prossimo passo della ricerca, dunque, sarà valutare come varia il comportamento di questo asse nell'uomo in risposta agli agenti immunomodulanti attualmente in commercio”.

“Ci aspettiamo che tale asse funzioni meglio nei pazienti che rispondono maggiormente alle terapie disponibili - conclude Gasbarrini - per cui in futuro potremmo sfruttare questa molecola non solo come possibile target di innovativi farmaci biotecnologici, ma anche come marker di risposta mucosale precoce ai farmaci”.