

## **COME POSSIAMO VEDERE L'INFIAMMAZIONE CEREBRALE NELLA ME/CFS**

– sintesi del webinar di Jarred Younger, PhD, a cura di Giada Da Ros

Quanto segue è una sintesi del webinar su “COME POSSIAMO VEDERE L'INFIAMMAZIONE CEREBRALE NELLA ME/CFS”, tenuta da Jarred Younger lo scorso 23 giugno 2022. Il video della conferenza lo potete trovare qui: <https://youtu.be/DU0UqWGyi0A>.

Jarred Younger è Direttore del Laboratorio di Neuroinfiammazione, Dolore e Fatica della University of Alabama at Birmingham, (UAB). Sono ormai circa 15 anni che studia la ME/CFS.

Si occupa prevalentemente di neuroimaging: come visualizziamo la ME/CFS? In che modo che possiamo effettivamente vedere ciò di cui parliamo? Vedere è credere e può fare la differenza rispetto a quanto seriamente vengono presi i pazienti.

Gli argomenti di cui tratta in questo webinar sono:

1. Temperatura del cervello
2. Rilevamento dei leucociti quando entrano nel cervello, ovvero un luogo dove non dovrebbero essere – cosa fatta per la prima volta molto di recente
3. Etichettatura dei microglia (cioè identificare quei microglia quando hanno assunto uno stato patologico)

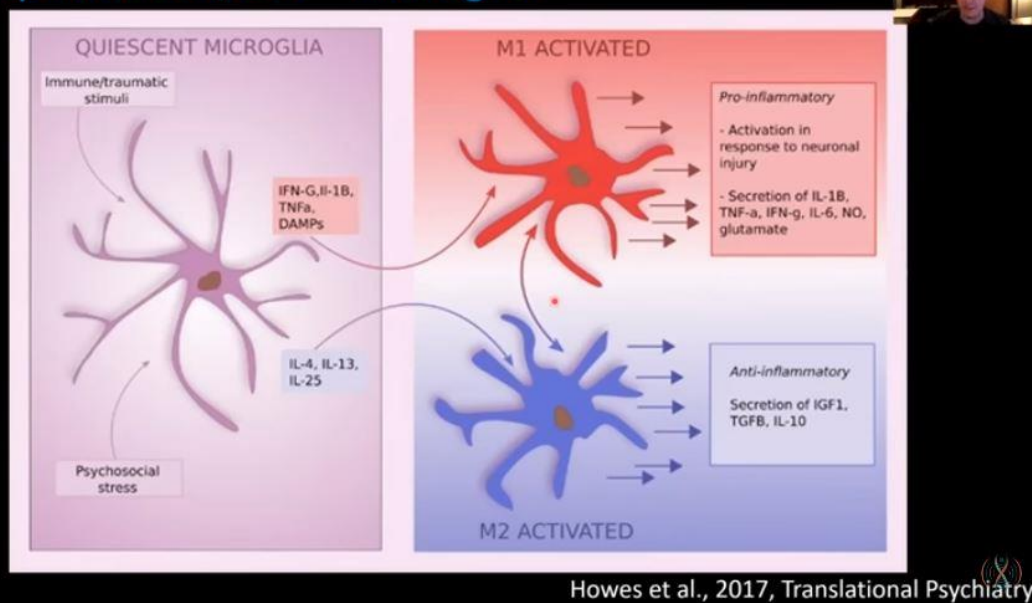
→ Trial clinici

Consiglia il sito [uptodate.com](https://uptodate.com) per rimanere aggiornati su trattamenti. Non ce ne sono. Per ora sono disponibili solo trattamenti sintomatici.

Secondo l'ipotesi sui cui sta lavorando, i pazienti di ME/CFS hanno un'inflammatione cronica di basso grado al cervello. La chiama di basso grado perché non è una minaccia immediata alla vita. Alcune infiammazioni al cervello possono infatti uccidere un paziente anche in pochi giorni, un esempio è la meningite batterica. Quindi questo è solo per distinguerla da una emergenza medica acuta, ma in termini di impatto sulla vita ha effetti significativi — catastrofici — su fatica, aspetto cognitivo, malessere...per cui è un problema molto serio.

Crede che i primi colpevoli siano le cellule microgliali, che si trovano solo nel cervello, non nel resto del corpo. Sono responsabili di molte cose, ma in particolare delle difese immunitarie, quindi se ci sono virus o batteri, sono responsabili della risposta in tal senso.

## The culprit of ME/CFS - microglia



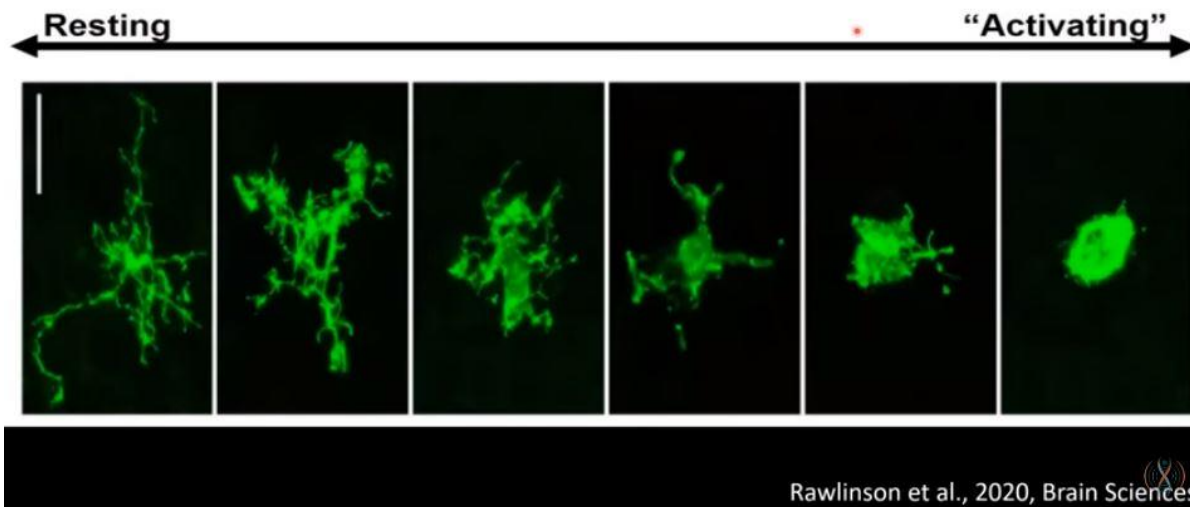
Le microglia normalmente sono in uno stato di quiescenza, di riposo quindi (immagine a sinistra nella foto sopra). Ma possono rapidamente raggiungere uno stato di attivazione che chiamiamo M1 Activated State (immagine sulla destra nella foto sopra, in rosso). Quando sono in questo stato rilasciano molti fattori pro-infiammatori, che sono quelli che ci fanno stare male – sono fatte apposta, in modo tale che stando male sei costretto a riposare, in modo che il corpo possa concentrarsi a combattere l'infezione. Poi dovrebbero tornare a uno stato normale. Quello che si ipotizza succeda nella ME/CFS è che siano invece bloccate in questo stato, quindi rilasciano di continuo fattori pro-infiammatori facendoci stare molto male. In più sono ipersensibilizzate e anche il più piccolo stimolo li attiva ulteriormente creando sintomi ancora peggiori. Più grande lo sforzo, più grande la provocazione, maggiore è l'attivazione delle microglia e peggio sta il paziente. Le microglia possono anche avere uno stato anti-infiammatorio, che chiamiamo M2 Activated State (immagine sulla destra nella foto sopra, in blu), per cui se riuscissimo a far raggiungere quello stato alle cellule, questo risolverebbe molti problemi. E questo è il suo obiettivo: trovare un farmaco che possa attraversare la barriera emato-encefalica, colpire queste microglia iperattivate e spingerle o di nuovo in uno stato di quiescenza o in alternativa in uno stato anti-infiammatorio.

Vorrebbe fare trial clinici. La difficoltà che ha incontrato è che dopo piccoli trial finanziati da no-profit, non è riuscito ad andare avanti perché non aveva i finanziamenti necessari per studi più ampi che necessitano di somme come 2-3 milioni di dollari. È difficile avere quel tipo di denaro perché il 90% dei trial sugli esseri umani fallisce, quindi le istituzioni sono molto caute nel dare denaro a questo genere di trial.

## An unfortunate transformation



### State of "Activating"



Nei topi riusciamo a vedere l'attivazione delle microglia. Nell'immagine sopra sulla sinistra c'è microglia sana, a mano a mano che ci si sposta sulla destra, si infiamma. Negli esseri umani non c'è ancora la tecnologia per vederlo. Quello che possiamo fare sono la risonanza magnetica o la PET.

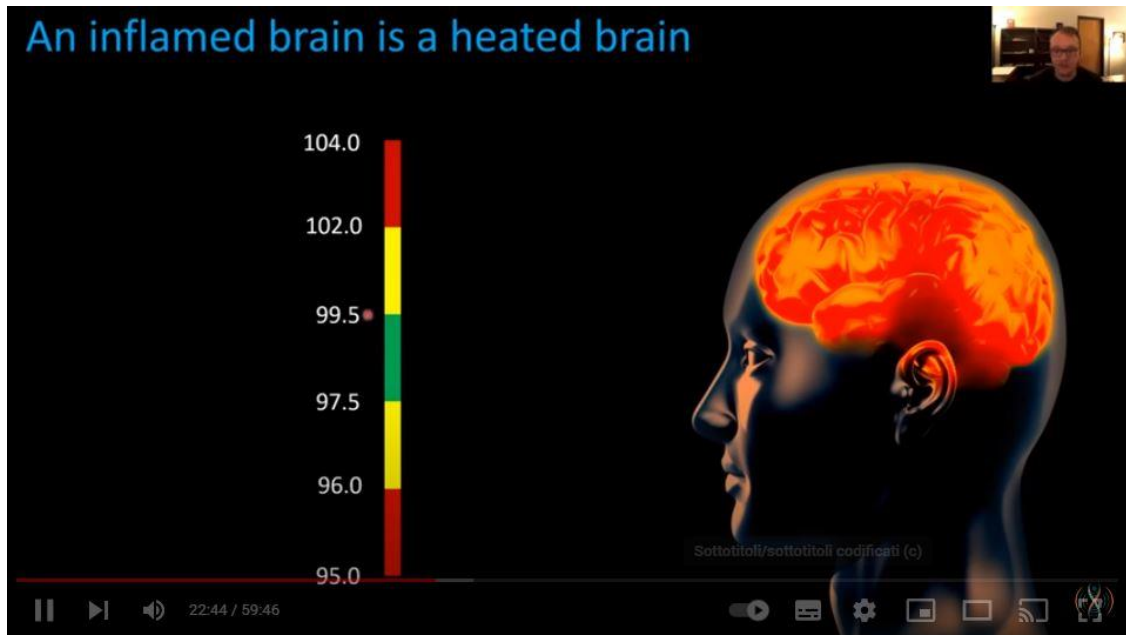
Di seguito tratta gli argomenti da lui studiati:

#### 1. Temperatura del cervello

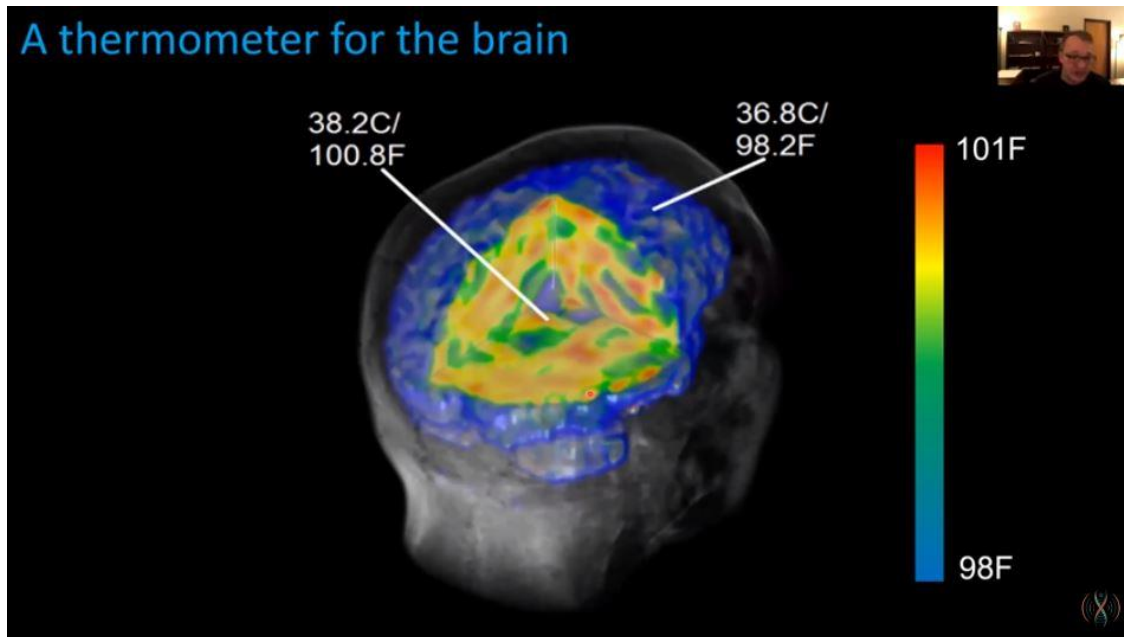


Questa è una effettiva immagine di vasi sanguigni del cervello. È la parte del corpo più irrorata e può avere una temperatura lievemente più elevata, ma normalmente nelle persone sane la temperatura corporea e quella del cervello sono grosso modo uguali. Nei pazienti di ME/CFS invece troviamo che la

temperatura del cervello è più elevata, invece di 99°F (37,2°C) troviamo che hanno 100°F (37,7°C) o anche 101°F (38,3°C).



Perché il cervello funzioni in modo adeguato, deve avere una temperatura entro una parentesi sufficientemente ridotta (che corrisponde nell'immagine al segmento verde). Diversamente si sta male facilmente entro i limiti dell'immagine. Sopra quel limite (104°F - 40°C) il cervello ha seri danni, sotto quel limite (95°F - 35°C) si "spegne". Questa situazione acuta non l'ha mai vista nei pazienti di ME/CFS, ha visto temperature sopra 103°F solo in un paziente che aveva avuto un trauma cranico. Quello che ha potuto osservare nella ME/CFS è una temperatura cerebrale fra i 99.5 e i 102°F (37,5 - 38,8°C) - zona gialla nel disegno - per cui non è pericoloso per i tessuti, ma è sufficiente a farti star male continuamente. Ecco sotto una effettiva immagine di un cervello con ME/CFS. Questa è stata una delle prime immagini. Ora stanno facendo uno studio con parecchi partecipanti che mostra come la maggior parte dei pazienti si trova in questa situazione.



Che cos'è che scalda il cervello? Nel caso della ME/CFS pensa che sia infiammazione. L'idea di base è che quando le microglia sono iperattivate sono iperattive e generano più calore, chiedendo più sangue, più ossigeno, più glucosio, e creando più calore di quanto il sangue circolante riesca a raffreddare. Quindi si forma un calore eccessivo nel cervello, che rimane intrappolato dal cranio. Ci sono un paio di altre possibilità di quello che potrebbe star succedendo, ma questa è la più convincente.

Ci sono altre cose che devono essere escluse e che potrebbero causare una temperatura elevata nel cervello. In primis, va escluso che il paziente abbia una temperatura corporea elevata - se hai la febbre può essere dovuto a quello. Poi problemi di perfusione cerebrale: se non arriva abbastanza sangue al cervello, magari perché ad esempio i vasi sono danneggiati – una cosa che si può misurare con una tecnologia che si chiama ASL/Arterial Spin Labeling/ Etichettatura dello Spin Arterioso. Se c'è questo non la chiamerebbe ME/CFS, ma si tratta di un problema di perfusione. Circa il 10% dei pazienti che hanno visto ricadevano in questa situazione, ma la maggior parte dei pazienti di ME/CFS non ha questo genere di problemi, appaiono normali. Un potenziale problema è che i pazienti nel fare questi test sono sdraiati, mentre sappiamo bene che per la gran parte dei pazienti di ME/CFS molti problemi si manifestano in posizione eretta. Bisogna tenerne conto. La maggior parte dei pazienti che hanno esaminato hanno fatto indagini in questo senso. Pensa che la maggior parte di pazienti con ME/CFS non abbiano POTS. Altre ragioni per cui il cervello potrebbe avere una temperatura eccessivamente elevata sono un tumore o un trauma cranico. Queste situazioni possono imitare la ME/CFS, ma non sono ME/CFS.

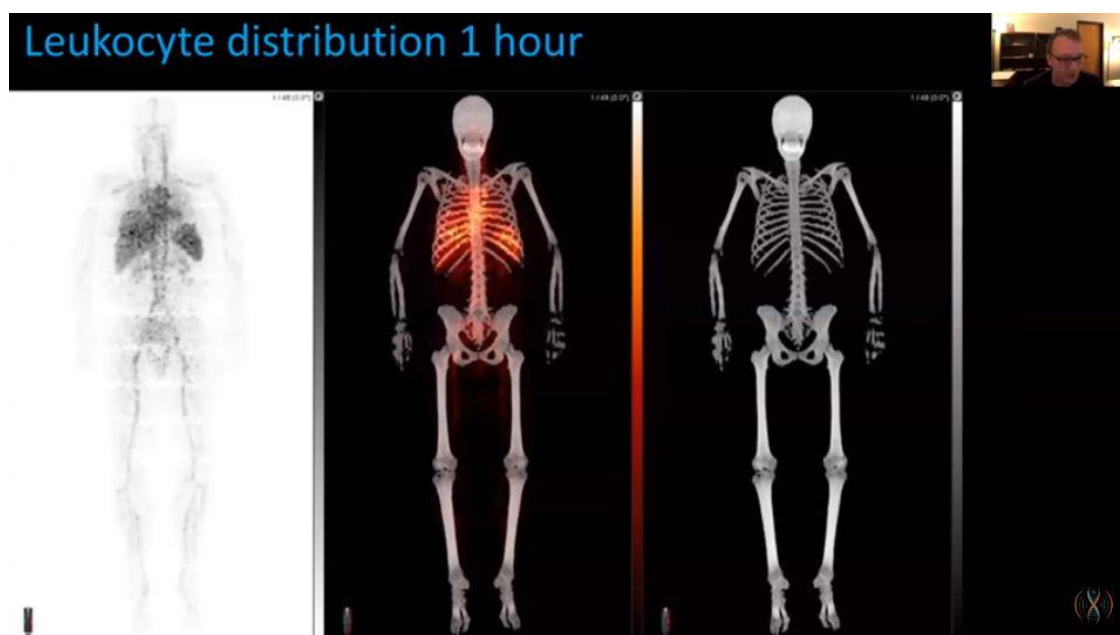
Se vediamo che la temperatura del cervello è troppo elevata, c'è un modo in cui possiamo raffreddarlo? Pensa che se riuscissimo a farlo, potremmo far sentire meglio la persona. Si fa in pediatria e nello sport professionale. Non è così facile, bisogna raffreddare il sangue. I device professionali per farlo sono molto costosi. In più non si sa se bisognerebbe usarli costantemente, cosa che non

sarebbe fattibile. Però se funzionasse, si potrebbero trovare altre modalità di raffreddamento.

## 2. Rilevamento dei leucociti che si infiltrano nel cervello

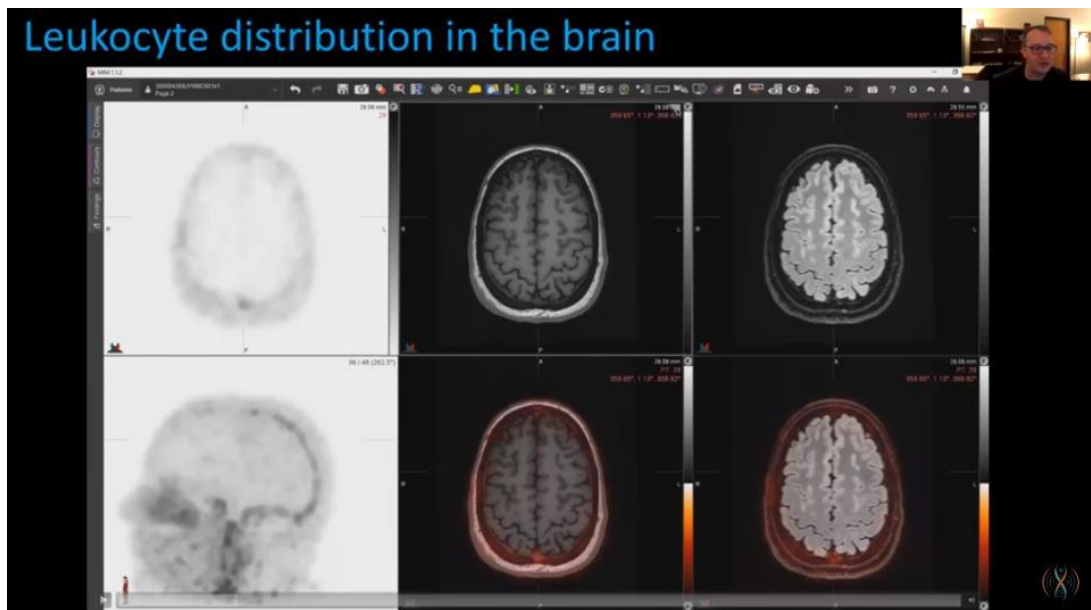
Younger è da un pezzo convinto che la ME/CFS sia un'inflammatione del cervello. E pensa di sapere anche il motivo: perché le cellule T e B del corpo penetrano la barriera ematoencefalica finendo nel cervello, dove non si suppone che siano. Sono cellule molto importanti, la prima risposta immunitaria per il corpo, ma non dovrebbero trovarsi nel cervello. Prove indirette di questo sono che se diminuisci il numero di queste cellule con dei farmaci, in alcuni pazienti i sintomi diminuiscono. Quindi il suo obiettivo è stato quello di cercare di capire se effettivamente ci sono, di misurarli. Non è mai stato fatto prima negli esseri umani.

C'è un elemento chimico che si chiama Zirconio 89: è un radioisotopo ed è usato talvolta nella PET, e dura giorni, ed è quello di cui avevano bisogno perché ci vogliono circa tre giorni perché i leucociti penetrino nel cervello una volta che vengono incoraggiati a farlo, mentre gli isotopi normalmente usati nella PET non durano altrettanto. Quindi hanno preso dello zirconio 89, lo hanno taggato con qualcosa che si chiama "oxene", lo hanno messo in incubazione con i leucociti, e poi li hanno rilasciati nel corpo. Quando i leucociti sono taggati con lo Zirconio 89 così trattato si è in grado di tracciare dove vanno. Il modo in cui si procede è perciò il seguente: si fa un prelievo di sangue al paziente, si isolano i leucociti (cellule B e T), si mettono ad incubare con l'ossido di zirconio, si re-iniettano nel paziente, e dopo qualche giorno si guarda dove sono andati. Se arrivano al cervello, lo vediamo. È più facile a dirsi che a farsi: ci sono problemi di tecnologia, di sicurezza, normativi e contrattuali. Ci sono voluti circa 6 anni per riuscirci, ma ce l'hanno fatta. Queste sono le primissime immagini in esseri umani (sani – hanno richiesto che provassero prima con i sani).



Si può vedere dall'immagine sopra che i leucociti sono in tutto il corpo, come dovrebbe essere. Fino a 72 giorni dopo possono ancora individuare dove sono nel corpo. Hanno testato 4 controlli sani. Ora tocca ai pazienti di ME/CFS e vedremo se i leucociti sono arrivati al cervello o no. Quando lo faranno, cercherà di divulgare le informazioni in modo pubblico appena può. Pensa che possa essere fra due mesi, ma forse anche tre, perché sono le prime volte e si procede lentamente.

L'immagine sotto è quella di un cervello sano, pulito: non ci sono leucociti nel cervello. Sono intorno, come si suppone debba essere, ma non nel cervello. Se nei pazienti, come sospetta, ci fossero invece, ci sono modi efficaci per intervenire a livello di trattamento.



### 3. Etichettatura delle microglia.

Il terzo approccio fa di nuovo uso della PET, ma invece dei leucociti, quello che vogliono taggare sono le microglia. Si può iniettare una sostanza che non si collega alle microglia sane, ma a quelle iperattivate, quindi infiammate. Se una persona è sana il suo cervello avrebbe poco radiolegante, altrimenti ne avrebbe molto. Questo sotto è un esempio. La persona in questione non ha grande infiammazione (che si vede in rosso). La prossima volta prova ad avere delle immagini in 3D. Comunque tutte e tre queste modalità dovrebbero riuscire a mostrare infiammazione. Quale delle tre sarà la migliore ancora è difficile da stabilire.



È convinto che una cosa essenziale siano i trial clinici. I ricercatori dovrebbero registrarli su [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov). Non si è legalmente obbligati a farlo, ma lui ritiene che sarebbe bene farlo. Al 23 giugno 2022, quando lui ha controllato, ce ne erano circa una ventina sulla ME/CFS, meglio di cinque anni fa, ma ancora troppo pochi. Ce ne dovrebbero essere una cinquantina, se vogliamo risolvere presto il problema. La maggior parte dei trial fallisce, come sappiamo. Per il long-COVID, quindi non il COVID, ma proprio solo per il long-COVID ce ne sono circa 300 di attivi, e togliendo i duplicati almeno 250. Ovviamente c'è del denaro di mezzo, ma la questione per lui è un'altra: l'approccio scientifico che hanno. Non aspettano che ci siano molti dati scientifici a disposizione, ma vanno a tutta velocità verso quelle cose che ritengono possano funzionare. Vorrebbe che nella ME/CFS si adottasse la stessa strategia. Dobbiamo tenere presente che c'è molta sovrapposizione, e quello che aiuta l'uno aiuta l'altro. Sotto ci sono quelle sostanze che secondo lui andrebbero testate, e qui indica solo intanto quelli da valutare del campo della infiammazione cerebrale.



Naltrexone	Dextro-naltrexone	Quercetin
Naloxone	3-hydroxymorphinan	Panax ginseng
Nalmefene	Dilapimod	Curcumin
Minocycline	ATL313	Resveratrol
Ibudilast	BAY 60-6583	Gastodia elata
Dextromethorphan	FP-1	Obovatol
Rifampin	Resolvin D1	Inflexin
Propentofylline	Resolvin E1	Piper kadsura
Ceftriaxone	CHF5074	Ganoderma lucidum
Glatiramer acetate	Fractalkine	Berberine
Rintatolimod (TLR3 agonist)	Pam2CSK4	Epimedium brevicornum
	CQ-07001 (TLR3 agonist)	Isodon japonicas
	IPH-3102 (TLR agonist)	Stephania tetrandra
	OPN-305 (TLR2 antagonist)	Stinging nettle
	AP177 (TLR2 antagonist)	Fisetin
	E5531 (TLR4 antagonist)	Pycnogenol
	Cpn10 (TLR4 downstream antagonist)	Boswellia
	CpG-52364 (TLR7/8/9 antagonist)	

Quello che ha urgente bisogno di finanziamento secondo lui è: dare priorità ai trattamenti più promettenti, fare studi pilota su nuovi trattamenti, più trial clinici di media grandezza, trial clinici su grande scala per i più promettenti, un centro apposito per trial clinici. Forse per quest'ultimo ci vuole una cifra come 4 milioni di dollari, che sono molti soldi, ma vista l'ampiezza del problema non è poi così tanto.

Per aiutare si può far circolare le informazioni, in modo che da interessare le persone, finanziare progetti pilota che altri non finanziano, partecipare alla ricerca e mettersi a disposizione se si hanno competenze scientifiche e di gestione di trial clinici. Nel suo laboratorio ad esempio ha tre posizioni aperte.

## **Domande e Risposte:**

- Se arriva qualcuno con la diagnosi di ME/CFS e non mostra infiammazione, quale è la sua conclusione? Che è una diagnosi errata o cosa?

Lui cercherebbe altre possibilità per quei sintomi. Non può dire che non abbiano la ME/CFS, può solo dire che se da questi test non si vede che abbiano neuroinfiammazione. Potrebbe essere un problema vascolare, magari, o altro. Consiglierebbe di vedere altri specialisti e cercare altre cause.

- Ci sono problemi di accessibilità ad alcuni di questi test: ci sono altri modi per fare queste rilevazioni senza dover fare una risonanza magnetica? Ad esempio attraverso un'analisi del sangue?

Al momento non ha un altro modo, ma è vero che è qualcosa di importante. Cercano sempre di raccogliere il plasma dei pazienti che partecipano ai trial, in modo che una volta che hanno concluso lo studio possono fare delle prove con quelli che ritengono siano i più probabili "surrogati" all'imaging. In questo momento hanno una settantina di pazienti che stanno facendo il trial sulla temperatura del cervello e sicuramente poi faranno vari test per vedere se ci sono valori specifici del sangue che sono correlati all'imaging. Quindi non ha ancora una risposta in proposito, ma ci lavorano di certo.

- Qualcuno dei suoi studi è stato replicato nel Long-COVID?

Per ora no, non gli risulta, ma lo faranno loro stessi. Uno dei suoi studenti sta provando a farlo con un piccolo gruppo di Long-COVID.