

MECCANISMI DI PANDAS E PANS: qual è la causa della rottura della barriera ematoencefalica nelle malattie del sistema nervoso centrale

D.:

Ok Stacy; possiamo iniziare il nostro meeting.

S.:

Assolutamente sì.

Buongiorno a tutti e grazie mille per la vostra partecipazione. Sono Stacy, responsabile della attività di sensibilizzazione di PANDAS NETWORK, un'organizzazione non profit a supporto della ricerca su PANDAS e PANS. È un onore per me darvi oggi il benvenuto qui. La nuova ricerca che il dottor Dritan Agalliu presenterà è incredibilmente importante per la community PANS e PANDAS e per il l'organizzazione non profit Autoimmune Community Institute in generale.

Alcune delle domande più frequenti che ci vengono poste quando parliamo con i genitori sono ad esempio: cose può volerci per ottenere una copertura assicurativa? Oppure cosa possiamo fare per far sì che più medici trattino questo disturbo? Oppure riguardano la diagnosi basata sulle analisi del sangue o importanti protocolli terapeutici. E la risposta a queste domande è la ricerca. La ricerca apre tante porte e permette di dare una risposta, a queste tante domande per le nostre famiglie.

La vostra comprensione della ricerca e del potenziale che ha, sarà importante per parlarne poi con il vostro team di medici e con la vostra community. E noi crediamo che avere queste conoscenze possa rappresentare per voi uno strumento veramente importante.

Alla fine della conferenza, il dottor Agalliu risponderà poi a diverse delle vostre domande che abbiamo ricevuto per mail e apriremo anche la chat per qualsiasi ulteriore domanda se il tempo lo permetterà.

Sicuramente non riusciremo a rispondere a tutte le domande per ragioni di tempo, ma nelle prossime due settimane manderemo una mail a tutti i presenti con una copia della registrazione e con le risposte a tutte le restanti domande.

Senza ulteriori indugi, voglio presentarvi Diana Pohlman, fondatrice e direttore esecutivo di PANDAS NETWORK.

D.:

Buongiorno a tutti. Spero stiate tutti bene. Vi ringrazio molto per essere qui oggi. Noi siamo un'organizzazione non-profit fondata 10 anni fa da genitori, dottori e ricercatori come il dottor Agalliu, che all'epoca stava ancora finendo il suo Dottorato.

Al momento, la PANDAS è una malattia rara.

Le donazioni dei genitori ci permettono di accelerare i tempi di ricerca e permette alla PANDAS NETWORK di rimanere in piedi, per cui grazie mille a tutti per la vostra attenzione e il vostro interesse in questi anni.

Abbiamo salvato circa un centinaio di mail prima di questa conferenza, provenienti da persone preoccupate per le possibili evoluzioni nella vita dei loro figli.

E cercheremo di dare risposta ad alcune di queste domande ma voglio che sappiate che sia io che Stacy abbiamo due bambini che hanno avuto la PANS e PANDAS e che se la stanno passando molto bene.

Stacy ha dei bimbi più piccoli ancora in età scolastica mentre i miei figli hanno già 18 e 23 anni.

Per cui comprendendo che si tratta di una malattia infiammatoria e trattandola di conseguenza, possiamo far guarire i nostri figli.

Oggi il punto chiave della ricerca su cui il dottor Dritan Agalliu si focalizzerà, riguarda come un'infezione possa scatenare una risposta autoimmune nel corpo di una persona e in un modello murino, e come ciò abbia conseguenze sulla barriera ematoencefalica (BEE).

Questa ricerca è stata veramente molto importante, e permetterà sia all'Istituto Nazionale per la Salute Mentale (NIMH), all'NIH, ai ricercatori e agli altri specialisti di poter prestare un servizio migliore ai nostri figli.

Quindi ciò che vi posso dire è: NON arrendetevi, continueremo a rispondere alle vostre domande e faremo ulteriori webinar in futuro.

Adesso però passo la parola al dottor Dritan Agalliu dalla Columbia University, la ringrazio molto per la sua partecipazione. Non vediamo l'ora di sentire quanto ha da dirci.

Dr D.A.: ho bisogno del vostro consenso per la condivisione dello schermo.

D.: Sì subito. Dovrebbe funzionare adesso.

Dr D.A.: Okay. Allora, innanzitutto grazie mille Diana e Stacy per la meravigliosa introduzione e per aver organizzato questo webinar.

Sostanzialmente, oggi sono qui a interpretare due ruoli. Da una parte, sono uno scienziato fortemente interessato alla ricerca su PANS e PANDAS. Già da quando lavoravo in laboratorio a Irvine, all'università della California nel 2000 e nel 2011. Dall'altra, rappresento il responsabile scientifico della PANDAS NETWORK.

La nostra missione è quella di aiutare la comunità a comprendere la scienza, di informare le persone in merito alla ricerca clinica e di stabilire le linee guida per la ricerca futura che sarà essenziale nei prossimi decenni, sia per migliorare la comprensione della malattia che per lo sviluppo di terapie che gioveranno sia i bambini che la comunità stessa.

Sostanzialmente, ciò che voglio fare oggi è parlarvi di un'interessante ricerca in laboratorio che abbiamo fatto al fine di comprendere alcuni dei meccanismi della disfunzione della barriera ematoencefalica e dell'infiammazione neurale che si presenta a seguito di un'infezione da Streptococco di gruppo A.

Prima di iniziare però, trovate qui le *disclosure* riguardanti il lavoro che presenterò.

È stato finanziato, in parte, dall'Istituto Nazionale per la Salute Mentale. Ma in parte anche grazie a un contributo alla ricerca della fondazione internazionale OCD e dalla CAMPR Basic della NIH Columbia e anche grazie al supporto della NETWORK PANDAS, Newport equities e numerose donazioni da parte dei genitori.

Sostanzialmente, il laboratorio si è visto molto interessato a comprendere la funzione del cervello e come quest'ultimo interagisce con la periferia. E questa interazione tra il cervello e la periferia si verifica per mezzo di estese reti di vasi sanguigni, che vedete qui illustrati. In questa rappresentazione, osserviamo una piccola parte del cervello e questa è la parte del cervello importante per la regolazione del movimento, e possiamo vedere che si tratta di un organo altamente vascolarizzato. E quest'ultimo interagisce strettamente con le cellule nervose qui raffigurate in verde e con le cellule gliali del cervello, qui rappresentate in giallo.

Sicuramente, questa stretta interazione è importante per molte funzioni del cervello. È utile principalmente per come comunicano i neuroni tra di loro perché questo processo richiede molta energia. Ma l'altro elemento che caratterizza i vasi sanguigni nel cervello, che è sostanzialmente peculiare di questo organo, perché non veramente presente in altri organi del corpo, è la presenza di barriere specializzate. Potete vederlo qui in questo filmato. E ciò che vedete qui sono dei vasi sanguigni all'interno del cervello del topo. Le connessioni cellulari tra i vasi sanguigni sono in verde,

mentre in rosso potete vedere il sangue dei topi con questo rosso fluoroforo che ci permette di raffigurare l'albero vascolare.

Ma oltre a visualizzare questo albero vascolare, ciò che potete vedere qui è questa tinta rossa, questo liquido tracciante che abbiamo iniettato all'interno del sangue dei topi e che non entra nel cervello. E questo è perché i vasi sanguigni nel cervello hanno questa caratteristica unica chiamata barriera ematoencefalica.

Se ingrandiamo quanto più possibile l'immagine, potete vedere qui quella che noi chiamiamo tecnica della microscopia elettronica e ci permette di vedere delle piccole strutture. Vediamo qui un capillare, e il vaso sanguigno è circondato. Questo è un astrocita e queste sono le cellule nervose intorno a lui. E qui potete vedere delle cellule endoteliali che creano delle forti connessioni, delle strutture chiamate giunzioni strette o *tight junctions*, le quali sono fondamentali per la formazione di questa barriera.

Questa barriera è cruciale per la funzione del cervello.

Ciò che vedete qui è sostanzialmente un modello animale in cui abbiamo indotto un ictus ischemico, ossia una condizione che spesso colpisce gli uomini. E nel contesto di questo ictus ischemico, quando facciamo una comparazione con un cervello sano, vediamo che i vasi sanguigni sono danneggiati e che il liquido tracciante che prima vi dicevo che non entrava nel cervello ora entra in esso perché la struttura delle giunzioni strette è perturbata.

La presenza di questa barriera, in pratica, da adito ad alcune importanti domande.

Questa barriera viene inoltre rotta nelle malattie neuro infiammatorie. E mentre la maggior parte di noi ha studiato la sclerosi multipla come noto esempio di una malattia neuro infiammatoria, ci siamo interessati a comprendere come, potenzialmente, delle infezioni periferiche potrebbero avere delle conseguenze sul cervello.

Ovviamente, adesso questo concetto è stato accolto e compreso perché siamo quasi alla fine di questa pandemia e dopo tre anni il governo ne ha dichiarato la fine oggi. Tuttavia, mi sento di dire che non sono d'accordo perché ciò che vedremo emergere sono le conseguenze secondarie di questa pandemia. E una di queste conseguenze secondarie sarà quella neurologica, che già è uscita fuori con le conseguenze del long covid e diventerà ancor più prominente man mano che andremo avanti. Penso che una delle questioni più importanti analizzate in laboratorio vertesse sulla comprensione di come un'infezione periferica che innesca l'attivazione del sistema immunitario possa avere delle conseguenze sulle funzioni del cervello.

E sicuramente sarebbe interessante capirlo in un contesto di infezioni da Streptococco di gruppo A. Lo streptococco di gruppo A è un batterio Gram-positivo patogenico per gli umani e generalmente provoca dei mal di gola nei bambini. È un'infezione molto comune nei bambini. Tuttavia, nel momento in cui il sistema immunitario inizia a combattere infezioni da Streptococco di gruppo A, quest'ultimo può generare una risposta immune erronea o anormale e successivamente inizia a riconoscere il corpo come qualcosa di estraneo e quindi inizia a attaccarlo.

Per cui quando ciò avviene, può capitare che attacchi il cuore, comportando una febbre reumatica, i reni, causando una glomerulonefrite, la pelle, provocando un'infezione da scarlattina.

Quando invece colpisce il cervello, uno degli effetti neurologici innescati a seguito della febbre reumatica è stato descritto in letteratura come Corea di Sydenham e ve ne parlerò più nel dettaglio. Negli anni '90, Susan Swedo, quando lavorava alla NIMH all'epoca, aveva scoperto una sindrome di nome PANDAS, la quale ha una manifestazione prevalentemente psichiatrica.

Cosa sono allora queste sindromi?

La Corea di Sydenham è nota dal 19esimo secolo, quando è stata descritta per la prima volta in Inghilterra. È molto comune a seguito di gravi infezioni da Streptococco di gruppo A. Interessa una regione del cervello chiamata gangli della base. Si pensa che gli anticorpi che circolano nel nostro corpo e che sono innescati proprio al fine di trovare lo Streptococco di gruppo A, in qualche modo,

entrano nel nostro cervello per mezzo di queste cellule. E questi anticorpi attaccano sia i recettori della dopamina, secondo lo studio della dottoressa Madeleine Cunningham, sia altre popolazioni di neuroni nei gangli della base, questo secondo lo studio di Christopher Pittinger dall'università di Yale. Tuttavia, è importante capire che una volta che questi anticorpi entrano nel cervello, questi ultimi riconoscono alcune proteine sulle cellule nervose e una volta fatto ciò, viene innescato un comportamento anormale. Questo comportamento è raffigurato qui nell'immagine che vedete come un movimento incontrollabile. Oltre a questo, però, ciò che sappiamo attualmente è che la presenza di questi anticorpi genera uno stato di infiammazione neurale.

E c'è una cellula immunitaria del cervello, chiamata microglia, una cellula immunitaria residente nel cervello, che diventa disfunzionale, ma ve ne parlerò più approfonditamente più tardi.

Sostanzialmente, la costellazione della presenza di anticorpi che colpiscono le cellule nervose e l'attivazione di queste cellule immunitarie risedenti nel cervello comporta principalmente delle manifestazioni neurologiche a lungo termine, anche se quando è stato descritto per la prima volta nel 19esimo secolo è stato dimostrato che ci fossero anche delle manifestazioni psichiatriche di questa malattia.

I disturbi neuropsichiatrici pediatrici autoimmuni associati a infezioni da Streptococco o PANDAS sono stati descritti da Susan Swedo negli anni 90 presso l'Istituto Nazionale per la Salute Mentale. Questi ultimi sono causati da ripetute infezioni da streptococco. Ci sono studi che dimostrano che gli anticorpi attaccano la regione dei gangli della base di cui abbiamo parlato prima. La PANDAS presenta per la maggior parte sintomi psichiatrici ma anche motori ed è caratterizzata da un'insorgenza improvvisa.

Sappiamo che molti medici professionisti hanno difficoltà a diagnosticare questo disturbo. Alcuni di loro addirittura non la riconoscono come malattia, questo perché lo Streptococco di gruppo A è molto comune e, di conseguenza, l'associazione tra le infezioni da streptococco e le manifestazioni psichiatriche è sempre stata un po' problematica.

Ovviamente, se parliamo di PANS, ossia sindrome neuropsichiatrica infantile ad insorgenza acuta, il tutto si fa ancor più difficile in quanto, clinicamente, è molto simile alla PANDAS. Tuttavia, gli agenti che scatenano questa malattia sono sconosciuti.

Una delle domande che ci siamo posti fin dall'inizio della ricerca in laboratorio al fine di comprendere meglio questa malattia verteva sul come questi anticorpi raggiungessero il cervello. Questo perché, come ho già detto, i vasi sanguigni all'interno del cervello sono molto diversi dai vasi sanguigni in altri organi.

La seconda domanda, invece, mirava a comprendere i fattori che comportano e danno sostentamento a uno stato infiammatorio del cervello, provocato dalle cellule immunitarie residenti nel cervello che diventano iperattive.

Ovviamente, oltre a questo, ci siamo chiesti se comprendere la malattia potesse portare ad uno sviluppo degli strumenti sia diagnostici che terapeutici. In altre parole, questo è ciò di cui abbiamo realmente bisogno adesso, in quanto i biomarcatori di questa malattia sono veramente esigui.

Per fare ciò, in laboratorio abbiamo lavorato su dei modelli di malattia sui topi in quanto i topi sono un eccellente modello genetico per studiare la malattia. Infatti, è possibile applicare su di essi una manipolazione genetica ed è facile allevarli.

Il modo in cui abbiamo lavorato, sostanzialmente, consisteva nel prendere dei topi giovani che fossero appena stati svezzati, iniettare loro nel naso uno Streptococco di gruppo A simile a quello che si manifesta nei bambini, e ripetere quest'operazione varie volte per riprodurre quanto avviene nei bambini. Anche i bambini, infatti, prendono quest'infezione ripetutamente. E dopo circa 4 o 5 infezioni, isolavamo il cervello per osservare cosa avvenisse in esso.

Per mezzo di questo approccio, infettando i topi con Streptococco di gruppo A, anche se con esso sono necessarie più infezioni, dato che i topi sono più resistenti alle infezioni rispetto agli umani,

vediamo qui che lo Streptococco di gruppo A è completamente isolato all'interno del naso dei topi. Non entra mai all'interno del cervello, per cui non infetta il cervello, e voglio che questa distinzione sia molto chiara. Esso rimane al di fuori, ossia nel naso.

Tuttavia, essendo presente nel naso, genera una risposta immune molto forte. Quelle che vedete qui in rosso, infatti, sono molte cellule immunitarie che stanno cercando di fermare l'infezione. Tuttavia, queste cellule immunitarie nel naso sono molto vicine a una cellula nervosa chiamata neurone olfattivo che è importante per l'olfatto, in quanto è responsabile di raccogliere le informazioni legate all'olfatto all'interno del naso per poi trasferirle al cervello.

E questo ha attirato il nostro interesse, in quanto potrebbe rappresentare una via che porta dal naso al cervello. Infatti, è stato ipotizzato che questo stesso meccanismo si verificasse anche per il covid. E infatti è proprio ciò che abbiamo visto nel nostro primo articolo scientifico nel 2016, che abbiamo pubblicato in collaborazione con il professore Patrick Cleary dall'università del Minnesota. Quando abbiamo analizzato il cervello dei topi a seguito di infezioni multiple, rappresentato qui da una linea verde, abbiamo visto che c'era un alto numero di cellule immunitarie chiamate cellule T nel cervello di questi topi. E questo NON a seguito di un'unica infezione, rappresentata dalla linea rossa, e non nei topi che non avevano mai avuto l'infezione, rappresentati dalla linea azzurra.

Esse sono prevalentemente presenti nella parte anteriore del cervello, che è sostanzialmente dove le cellule nervose responsabili per l'olfatto entrano in esso. Per cui pensiamo che queste cellule nervose rappresentino una sorta di via o autostrada per mezzo di cui le cellule immunitarie entrano nel cervello.

Ovviamente, una volta che esse vi si trovano all'interno, abbiamo notato che ci sono diverse complicazioni che si manifestano nel cervello nel momento in cui vi si trovano anche quelle cellule immunitarie.

Ci tengo a ricordare che il batterio non è mai presente nel cervello, ma solo in periferia. Tuttavia, ha delle conseguenze, perché una volta che quelle cellule immunitarie entrano nel cervello, i vasi sanguigni vengono danneggiati ed è stato dimostrato. Vedete qui una proteina chiamata IGG che si trova nello stesso posto in cui si trovano anche gli anticorpi potenzialmente patologici.

Quest'ultima prontamente entra nel cervello e la seconda conseguenza che si verifica è uno stato di attivazione delle cellule immunitarie residenti nel cervello, che comporta un'inflammazione neurale. Potete vedere questo fenomeno per mezzo della PET, che è la tecnica di imaging che ha utilizzato anche il Dottor SHUGANI con bambini che presentavano PANDAS.

Il terzo fattore che notiamo è che questo ha delle ripercussioni sulla funzione delle cellule nervose. Qui potete vedere che una delle proteine importanti per la comunicazione tra cellule nervose, chiamata glutammato, sparisce totalmente nei topi. E potete notare qui come le cellule nervose smettano di attivarsi.

Sappiamo che tutte queste conseguenze si verificano perché le cellule T si trovano lì.

Ciò è stato analizzato da una ex dottoranda molto promettente, Miriam Platt, quando si trovava in laboratorio. Oggi ha finito il suo dottorato e fa ricerca presso l'università di Yale. C'era un'altra studentessa all'epoca, Charlotte, che lavorava nello stesso laboratorio. E quest'ultima voleva comprendere questa patologia più in profondità. E al fine di fare ciò, ha preso il cervello dei topi e successivamente ha separato le cellule del cervello in singole cellule e ha osservato quali RNA o proteine fossero differenti, confrontando il cervello dei topi sani e dei topi colpiti da infezione. La tecnica che ha utilizzato non è particolarmente importante per il pubblico oggi, ma ci permette di dare uno sguardo a 360 gradi su ogni singola cellula del cervello, e a come quest'ultima cambia a seguito di un'infezione.

Potete vedere qui una sorta di panoramica dall'alto dei diversi tipi di cellule all'interno del cervello, tra cui troviamo le cellule nervose, le cellule immunitarie, i macrofagi, i neutrofili, le microglia e le cellule endoteliali. Quando diamo uno sguardo a quest'immagine, sia che si tratti di un topo sano o

di un topo malato, i due tipi di cellule in cui vediamo un cambiamento più consistente sono sostanzialmente le cellule endoteliali e le cellule immunitarie residenti nel cervello, ossia le microglia.

Vi illustrerò ora brevemente cosa vedete qui.

Quando osserviamo le cellule endoteliali, vediamo che al momento dell'infezione, il gruppo di geni che si riducono sono i geni importanti per questa funzione chiamata barriera ematoencefalica. Essi si riducono fortemente mentre aumentano i geni solitamente coinvolti in un'inflammatione. Per cui le cellule si infiammano molto, e addirittura interrompono il programma per questa barriera. E questo porta a quanto abbiamo detto, causando una penetrazione nella barriera ematoencefalica. In rosso, vedete qui l'esempio di uno dei geni importanti per la barriera ematoencefalica. E potete vedere che in un contesto infiammatorio, il suo compito è completamente interrotta.

Per cui i vasi sanguigni diventano permeabili.

Il secondo quesito che Charlotte si è posta riguardava ciò che avviene alle cellule immunitarie del cervello.

Le cellule immunitarie del cervello sono molto plastiche, per cui in un cervello sano, esse presentano una firma genetica, ossia una firma importante per la regolazione della normale funzione del cervello. E questa è nota come firma genetica omeotica. E nel caso di malattia, esse accrescono la quantità di un gruppo diverso di geni trascritti che sono stati rilevati in un numero cospicuo di malattie neurologiche, incluso la Sclerosi multipla, l'Alzheimer, il Parkinson. Questi ultimi vengono definiti geni associati a malattia perché questo gruppo di geni aumenta in qualsiasi malattia neurologica. E quando mappiamo i geni, è possibile vedere dove si trovano i geni omeotici e le cellule che provengono dallo stato di malattia, ed è qui che si trovano tutti i geni associati a malattia.

Sostanzialmente, le cellule immunitarie del cervello, nel momento in cui creano il contesto per questa infezione periferica da Streptococco di gruppo A, cambiano, e passano dall'essere cellule sane a cellule anormali infiammatorie.

Quali altri elementi vengono cambiati radicalmente?

Si verificano tre grandi cambiamenti. Uno di questi è il processo chiamato presentazione dell'antigene. Dove le cellule immunitarie del cervello comunicano con le cellule T e causano un'ulteriore attivazione di questo sistema immunitario periferico. Il secondo, si presenta quando esse iniziano a secernere un gruppo di proteine chiamate citochine, che vengono utilizzate dalle cellule immunitarie per comunicare tra di loro. E questo è un modo di comunicare alla periferia, alle cellule immunitarie nel sangue, di raggiungere il cervello perché sta succedendo qualcosa di grave nel cervello. Ma oltre ad avere conseguenze sulle cellule immunitarie in periferia, hanno inoltre delle conseguenze sulle cellule nervose, sulle cellule endoteliali e su altri tipi di cellule nel cervello.

Il terzo fattore è costituito dal fatto che esse generano inoltre l'attivazione di una via particolare che hanno visto essere attivata in presenza di un'infezione virale, perché il cervello vuole reagire a questa risposta infiammatoria particolare.

Per riassumere questa prima parte, ciò che avviene a seguito di ripetute infezioni da streptococco di gruppo A e che le cellule immunitarie entrano nel cervello tramite il naso e una volta che si trovano nel cervello, cambiano le cellule nel cervello, le cellule endoteliali, e fanno sì che si infiammino e che perdano la loro funzione. Cambiano, inoltre, le cellule immunitarie residenti nel cervello, ossia le microglia, e fanno sì che anch'esse raggiungano un alto grado di inflammatione.

La domanda allora è: cosa possiamo fare per mitigare questo processo?

Ovviamente, sappiamo che l'infiltrazione di queste cellule T ha un ruolo importante nello sviluppo di questa patologia. Perché nel 2020, la mia dottoranda Miriam, ha svolto un esperimento bellissimo in cui ha asportato le cellule immunitarie, in particolare i linfociti TH17, e quando si fa ciò, è possibile ripristinare la maggior parte dei danni causati dalla patologia, la barriera e ripristinare la funzione delle cellule nervose e ridurre l'attivazione della microglia.

E infatti abbiamo oggi provato che utilizzando questa nuova tecnologia, di cui però non vi presenterò i dati in questa sede, anche se per i più interessati nel pubblico ho inserito qui il riferimento all'articolo, di modo che possiate approfondire l'argomento; utilizzando questa tecnologia, ciò che avviene nei topi da cui asportiamo questi linfociti TH17 è che le cellule microgliali si trasformano da cellule malate a cellule sane. Anche se questi topi prendono comunque un'infezione da streptococco di gruppo A, il rilascio di queste molecole infiammatorie viene interrotto, come anche la risposta a questo Interferone di tipo 1.

Ciò che non viene fermata è invece la sua interazione con le cellule T, e penso ci sia questa interazione perché ci sono ancora alcune cellule T nel cervello e le microglia continuano a rispondere loro. Tuttavia, penso che in generale una gran parte della patologia venga debellata all'interno dei topi facendo sì che i topi migliorino.

Il nostro obiettivo era capire come possiamo approcciare questi punti di vista terapeutici.

Le cellule T di cui parlo sono le cellule T che generano questa molecola infiammatoria chiamata interleuchina-17A (abbreviata IL-17 A). E l'idea di Charlotte era stata questa: ma se applicassimo un trattamento terapeutico in cui blocchiamo la funzione della molecola IL-17 A nei topi, potremmo allora bloccare la malattia e rispecchiare ciò che vediamo nei topi in cui non sono presenti questi linfociti. Ed è esattamente ciò che ha fatto. Nel mentre che faceva delle somministrazioni di infezioni da streptococco di gruppo A settimanalmente nei topi, ha inoltre somministrato loro un anticorpo che avrebbe agito sull'interleuchina-17 A. Questi anticorpi sono specifici per la proteina nei topi ma alla fine del mio discorso vi parlerò degli anticorpi umani che possono agire su questa proteina.

È però interessante dire che l'obiettivo di questo trattamento non impediva effettivamente l'accesso delle cellule immunitarie nel cervello. Tuttavia, ha permesso di ridurre drasticamente o quasi completamente la penetrazione all'interno barriera ematoencefalica. Per cui la barriera è diventata meno permeabile nei topi trattati con gli anticorpi IL17A. E l'altro fattore che è stato possibile evitare, in riferimento alle nostre cellule immunitarie preferite all'interno del cervello, ossia le microglia, è stato che le cellule erano allora diventate geni espressi che erano più peculiari di un cervello sano che di un cervello malato, per cui sono passate da uno stato di malattia a uno stato di salute; hanno ridotto le molecole infiammatorie e i segnali. Ma similmente a quanto visto prima, l'interazione tra le cellule immunitarie e le cellule T era abbastanza elevata, per cui l'interazione persiste, esse continuano a provare a comunicare tra di loro ma gli effetti a valle vengono completamente mitigati. Sostanzialmente, questi dati dimostrano che il blocco della IL17A è realmente essenziale, come anche l'eliminazione di queste cellule immunitarie per ripristinare la condizione precedente alla patologia.

Torniamo allora alla malattia umana. Che significato ha tutto questo in termini di rilevanza clinica, dato che stiamo parlando di topi e dobbiamo però trovare una relazione con la malattia nell'uomo. Esistono strumenti diagnostici per testare e monitorare trattamenti terapeutici o per sviluppare nuove terapie?

Una delle questioni affrontate in laboratorio riguardava le citochine e in quale misura queste cellule, che permettono alle cellule immunitarie di comunicare tra di loro e che abbiamo rilevato nei topi, in quale misura è possibile rilevarle nell'essere umano.

Per effettuare questo studio, Tyler Cutforth, ex ricercatore associato in laboratorio, in collaborazione con la NIMH e la neurologia pediatrica della Colombia, ha raccolto il siero proveniente da un gruppo di controllo sano e da bambini con PANS e PANDAS, i cui campioni sono stati forniti da Susan Swedo quando era ancora alla NIMH o prelevati direttamente qui alla Columbia.

E ciò che ha fatto Tyler è stato redigere un documento in cui ha osservato le espressioni di queste 45 citochine e chemochine differenti all'interno del sangue dei pazienti. E qui potete vedere alcune delle più significative. Ci sono molte chemochine qui, e quelle in rosso sono generate dalle microglia.

Ce ne sono alcune che sono importanti per i TH 17, come la IL22 e la IL23, ma potete vedere che il siero dei bambini con PANDAS e PANS presentava uno stato particolarmente acuto della malattia. Ossia presentava molte di queste citochine infiammatorie. Il che ci porta a pensare che si tratti a tutti gli effetti di una malattia neuroinfiammatoria.

Infatti, quando guardiamo le espressioni di quelle più importanti, vediamo che sono molto elevate nel siero dei bambini con PANDAS e PANS rispetto ai gruppi di controllo sani. E alcune di queste sono tanto elevate, come questa CCL5, e vediamo che nei gruppi di controllo sono circa a 20 mentre nei bambini con PANS E PANDAS circa a 300. Un aumento di circa dieci volte tanto. Ed è un effetto massivo nella fase acuta della malattia. Inoltre, questa proteina, la GM-CSF, creata dai linfociti t17 aumenta nel siero dei bambini nella fase acuta della malattia. E qui stiamo parlando di siero del sangue, non di liquido cerebrospinale.

Ciò che notiamo, quindi, è una convergenza tra gli studi sui topi e quelli sugli esseri umani, e il ché è fantastico. Devo dire che io sono quasi caduto dalla sedia quando l'ho notato perché c'è sempre la speranza che gli studi sui topi possano avere una qualche rilevanza per la malattia umana ma non esiste mai la certezza.

Ma ciò che abbiamo riscontrato è che queste citochine sono più numerose nel campione di sangue umano. Sostanzialmente, sono generate dalle cellule immunitarie residenti nel cervello. E noi crediamo che questo possa essere un grandioso potenziale biomarcatore della fase acuta della malattia e può essere utilizzato per diagnosticare la malattia.

Voglio sottolineare che queste ultime NON sono presenti quando i bambini prendono un'infezione da Streptococco ma non la PANDAS. Per cui sono peculiari di questa malattia.

Un altro quesito che avevamo era se il siero dei bambini potesse generare dei cambiamenti nella barriera ematoencefalica. Per diverso tempo ci siamo concentrati su questo quesito e al fine di trovarvi una risposta, abbiamo collaborato con la dottoressa Irene Peterson all'istituto Scintillon, che penso sia oggi qui presente tra il pubblico, al fine di costruire un'unità neuro vascolare nell'uomo, per ricostruire un cervello nella piastra di Petri.

Per fare ciò, abbiamo utilizzato una piattaforma chiamata MIMETAS platform. Sostanzialmente, in questa piattaforma possiamo creare i vasi sanguigni da un lato, mentre dall'altro troviamo le cellule nervose e le cellule gliali e possiamo inoltre far fluire sia il siero, che il sangue in esso. Si tratta di un sistema 3D veramente utile per far fronte a questo quesito.

E la cosa interessante è stata che quando abbiamo fatto questo esperimento, sia con il siero in salute sia con il siero dei bambini affetti da PANDAS che avevamo in laboratorio, e come nei topi, abbiamo notato che dopo due giorni il siero dei bambini con PANDAS era in grado di causare una un'importante iperpermeabilità vascolare.

E ciò indicata che sia in grado di provocare attivamente una disfunzione vascolare.

Questo è un'importante prova in vivo, e utilizzare questo sistema 3D può essere un mezzo molto utile per studiare quanto avviene nel siero di questi bambini.

E cosa significa questo in termini di rilevanza clinica?

Penso che sulla base dei nostri dati, non dovrebbe esserci più alcun dubbio che sia PANDAS che PANS siano una malattia neuroinfiammatoria. Sia che si tratti di una malattia autoimmune o meno, e questo è ancora discutibile, si tratta pur sempre di una malattia neuroinfiammatoria perché possiamo trovare delle citochine infiammate nel siero dei pazienti e sappiamo che molte di queste citochine infiammatorie, come già abbiamo detto, provengono dalle cellule immunitarie residenti nel cervello e dalle cellule immunitarie che circolano nel sangue.

Questo riquadro può essere utilizzato sia come strumento diagnostico che come sistema di monitoraggio della terapia, perché, come abbiamo anticipato, nei pazienti in fase di remissione o che hanno raggiunta la completa remissione, alcune di queste citochine infiammatorie diminuiranno, probabilmente tutte.

Anche i farmaci indirizzati alla risposta neuroinfiammatoria, potrebbero portare dei benefici nei trattamenti a lungo termine.

Vi parlerò ora brevemente delle terapie farmacologiche perché penso che il nostro studio sollevi importanti implicazioni riguardo lo sviluppo di nuove terapie. Ovviamente, sulla base del lavoro svolto sui topi, sappiamo che il blocco della IL17 è fondamentale per migliorare la condizione della patologia nel topo, quindi per ripristinare la funzione della barriera ematoencefalica e portare le cellule immunitarie nel cervello ad uno stato di quiete di modo che possano compiere le loro normali funzioni. È ancora da accertare, però, che possa ripristinare la funzione nervosa.

Ci sono già dei farmaci che si usano per trattare molte malattie autoimmuni e che agiscono su queste proteine. Ad esempio, il NOVARTIS, che ha un anticorpo funzionale che agisce sulla IL17A dell'uomo, ed è chiamato COSENTYX o SECUKINUMAB. COSENTYX è il nome generico. E poi la IL 23, che abbiamo visto essere elevata nei sieri dei bambini con PANS e PANDAS, su cui è possibile agire per mezzo della USTEKINUMAB (del laboratorio JANSENN).

Questi farmaci sono stati approvati dalla FDA per il trattamento di diverse malattie, come la spondilite anchilosante, la psoriasi (sia nei bambini che negli adolescenti o adulti), l'artrite psoriasica e poi la IL23 per il trattamento del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.

Ovviamente c'è una controindicazione che si distingue e sono le infezioni in corso.

Ciò significa che non è possibile usare questi farmaci quando vi è un'infezione in corso. Quindi PRIMA di combattere l'infezione periferica con antibiotici, non è possibile usare questi farmaci. Ma nel contesto di una malattia grave, dove ovviamente l'infezione è già stata trattata senza però vedere miglioramenti alcuni, io penso che piuttosto che utilizzare Immunoglobuline per uso endovenoso o plasmaferesi, per i pazienti gravi affetti da PANDAS o PANS, questa potrebbe essere una soluzione alternativa.

E con questo, voglio ringraziare le persone in laboratorio che hanno svolto questo importante lavoro che è iniziato con una prima pubblicazione ad opera di Erica Smith, che purtroppo non è presente nelle foto, e poi nel 2020 con Maryann Platt, di cui vedete qui la foto, la quale ha pubblicato questo bellissimo articolo in cui riporta di aver eliminato i linfociti TH17.

E il lavoro sui topi e sul blocco della IL17A è stato svolto da un ex dottoranda di grande talento, Charlotte Wayne, e oggi sta facendo un post dottorato all'università di Rockefeller. E ovviamente, ringrazio Ugur Akcan, con il suo post dottorato, e la dottoressa Ali Kurt, la coordinatrice clinica del nostro studio clinico per il lavoro attualmente in corso.

E ringrazio anche Michael Glendinning per la partecipazione in laboratorio, oltre che i nostri collaboratori, in particolar modo la dottoressa Irene Pedersen, che collabora con noi da molto tempo sulla ricerca in vitro.

E ovviamente ringrazio i finanziatori.

Con questo lascio spazio alle vostre domande.

D.:

Buongiorno a tutti ed eccoci qui di nuovo.

Grazie mille Dottore. È stato veramente interessante, soprattutto sentire che è quasi caduto dalla sedia quando ha visto i risultati dello studio.

Dr D.A.:

Beh, è successo davvero, perché noi speriamo sempre che i modelli sui topi possano dirci qualcosa sulle malattie umane, ma ovviamente, ci sono grandissime differenze tra i modelli murini e gli studi sugli uomini. Per cui è stato davvero importantissimo.

D.:

Bene, noi abbiamo raccolto alcune domande che i genitori ci hanno posto prima. Ma prima di arrivarci, voglio dire ai genitori che ci stanno ascoltando e alle persone che ci ascolteranno grazie alla registrazione, che lo scopo nel creare scienza è che quest'ultima potrà poi essere utilizzata per la nostra salute, per guarire le persone e per creare farmaci. È un processo molto laborioso ma assolutamente necessario perché non possiamo semplicemente tirare a indovinare. Quindi la ringrazio molto per il suo straordinario lavoro. Grazie davvero.

Dr D.A.:

È un piacere. Ovviamente sono sempre stato curioso riguardo a questa malattia. Come sai, la prima volta che ci siamo incontrati stavo ancora frequentando un post dottorato a Stanford e non conoscevo molto di quest'ultima all'epoca. Ma credo che più ci lavoro su, più ne sono intrigato e affascinato, in quanto ne sappiamo veramente poco. E ovviamente questa malattia, a differenza dei comuni infarti, ad esempio, è come se fosse una malattia orfana, perché ci sono molte poche persone che ci lavorano su. Per cui sento come un obbligo verso la comunità di continuare questo lavoro perché credo che sia importante per i bambini, innanzitutto, per la loro salute, ma per tutti in generale.

D.:

Beh, come genitori, sicuramente non amiamo, mi passi il termine, il rigore e gli altissimi standard scientifici dietro a queste ricerche, perché sono realmente estenuanti per noi.

Quindi grazie mille per essere stato uno dei pochi che è riuscito ad aiutarci a comprendere quanto avviene.

Andiamo allora a una delle prime domande, a cui io stessa sono molto interessata. Questa è la domanda: a mia figlia di 10 anni è stata diagnosticata la corea di Sydenham da un neurologo, oltre che la febbre reumatica a causa delle sue ripetute infezioni da streptococco. Successivamente, un pediatra ci ha detto che non era quello, e che si trattava di PANDAS. Il neurologo non era d'accordo, dicendo che la PANDAS non esiste. C'è un modo, dottore, per capire quale sia la differenza tra le due e se si tratta di due malattie differenti?

Dr D.A.:

Assolutamente, c'è una distinzione come ho spiegato all'inizio del mio discorso. Tipicamente, a seguito di una febbre reumatica, la manifestazione neurologica più comune è la corea di Sydenham e questo è stato ben documentato in letteratura scientifica. Si tratta principalmente di una malattia che comporta un movimento anormale. Coreia significa proprio movimento anormale in quanto incide sulla funzione dei gangli della base. Tuttavia, anche nelle definizioni iniziali della corea di Sydenham, c'erano prove chiare che alcuni dei pazienti presentassero delle manifestazioni psichiatriche. E nel caso delle PANDAS, noi siamo consapevoli del fatto che, anche se gli aspetti psichiatrici sono molto gravi e compaiono all'improvviso, ci sono anche alcune malattie neurologiche. Per cui so che la neurologia e la psichiatria cercano di mantenere i loro ambiti separati perché analizzano diversi aspetti. Tuttavia, tra esse esistono delle intersezioni ovviamente.

D.:

Ok, grazie. Sicuramente c'è ancora molto dibattito.

Dr D.A.:

Beh, è certo che diagnosticare la corea di Sydenham è un processo più trasparente. Ma il fatto è che si trattava di una malattia molto comune e nota quando le infezioni da streptococco erano molto gravi e non c'erano antibiotici. È ancora molto comune nei paesi in via di sviluppo, nei paesi del terzo

mondo, ma credo che sia molto meno nota qui e penso che molti medici non siano abbastanza preparati o informati in merito alla corea di Sydenham.

D.:

Beh questo lo vediamo assolutamente anche nella PANDAS NETWORK. Manca proprio la preparazione sulla PANDAS e sulla corea di Sydenham. Ma siamo qui per cercare di trovare una soluzione a questa situazione.

Dr D.A.:

Io non sono un medico per cui non posso commentare gli aspetti che riguardano la preparazione ma è chiaro che bisogna fare delle distinzioni. Ci vogliono circa 6 mesi per vedere gli sviluppi dalla febbre reumatica e la corea di Sydenham mentre le PANDAS sono caratterizzate da un'insorgenza acuta. È comunque un importante argomento di discussione tuttora.

D.:

Esatto...bene.

Stacy vuoi fare tu la prossima domanda?

S.:

Si certo, allora, la domanda successiva è:

Può parlare per favore del brevetto che sta perseguendo per la creazione di una terapia che possa funzionare sia per le PANS che le PANDAS e quali saranno i prossimi passaggi? Dato che PANS e PANDAS sono geneticamente eterogenei, come stabiliamo quale sottocategoria dei due potrebbe beneficiare del trattamento da farmaco anti IL17A?

Dr D.A.:

Allora abbiamo due domande. Innanzitutto, sì, abbiamo depositato un brevetto per riadattare l'uso di farmaci anti IL 17 A per il trattamento di PANS grave sulla base del lavoro che vi ho descritto precedentemente.

Ovviamente, sulla base degli studi effettuati sui topi, pensiamo seriamente che ci sia la possibilità che possa funzionare su PANS gravi. Ovviamente, ho detto prima che una delle cose di cui bisogna prima accertarsi è che non ci sia un'infezione in corso, perché se si utilizzasse il farmaco in queste condizioni, allora l'infezione si diffonderebbe ancor di più, in particolare se l'origine dell'infezione non è propriamente trattata.

D.:

Scusi se la interrompo. È molto importante in questo senso dire ai genitori di non provare a persuadere il medico di prescrivervi questi farmaci finché non siamo certi di aver debellato l'infezione.

Dr D.A.:

Si esatto. Sicuramente, per noi gli antibiotici rappresentano la prima soluzione di trattamento, in particolare in caso di PANDAS e accertata infezione. Ovviamente, sulla base delle discussioni che ho avuto con diversi medici, è evidente che molti bambini reagiscono bene a seguito di terapia con antibiotici. Nei casi più gravi, però, quando sono necessari costanti terapie con Immunoglobuline per uso endovenoso o plasmateresi o quando la malattia sembra persistere, allora sì, terapie più incisive

potrebbero essere una possibilità. Si tratta di terapie che potrebbero avere molti effetti collaterali e sono molto forti.

D.:

Certo.

Abbiamo infatti molte domande da parte di adulti, e molte di queste provenienti da diverse donne della costa occidentale degli Stati Uniti che conosco personalmente. Alcune anche da giovani adulti che presentano una recidiva, e essi potrebbero potenzialmente utilizzare uno di questi farmaci ma non siamo ancora giunti a quel punto. Magari faremo altri webinar su questo argomento.

Dr D.A.:

Penso che prima di arrivare a questa soluzione sia importante fare alcuni studi clinici. Tuttavia, trattandosi di un farmaco approvato dalla FDA, credo che se, ad esempio, vostro figlio soffre di una malattia autoimmune, come ad esempio la spondilite anchilosante e ha la PANS, allora prima comunque di arrivare a quel punto è importante analizzare quali sono gli effetti secondari delle PANS o PANDAS una volta cominciato il trattamento, considerato che è presente anche una malattia autoimmune.

D.:

Questo ragionamento è molto sofisticato e magari per i genitori appena affacciati a una situazione non è facile comprendere tutto questo. Tuttavia, questo fa proprio parte del problema di definire la PANDAS come una malattia psichica o la PANDAS o la Corea di Sydenham come malattie neurologiche. Prima di fare ciò è importante chiarire se sia in corso una reazione autoimmune o una risposta immune e abbiamo giusto appena iniziato a capire come fare queste verifiche su bambini o adulti.

Dr D.A.:

Penso sicuramente che ci siano prove che la corea di Sydenham presenti questi marcatori di infiammazione neurale e ovviamente, sia dal lavoro svolto da Madeleine Cunningham che da Chris Pittinger, ci sono le prove che ci siano anticorpi in circolo, per lo meno nelle PANDAS, che bersagliano il cervello. E quindi, è una sorta di duplice processo. Penso però che, potenzialmente, anche bersagliare colpire la IL 23 potrebbe essere meglio in un certo senso, perché la IL 23 aumenta fortemente nei bambini, per cui potrebbe portare benefici.

D.:

La IL 23 e la IL 17 A sono due interleuchine che, come hai detto, sono altamente presenti nei bambini con PANDAS.

Dr D.A.:

Esatto. Ed entrambe agiscono sulle stesse cellule, ossia le cellule TH17. In due modi diversi ma è un aspetto più complicato da presentare al pubblico.

D.:

Ok. Allora abbiamo un'altra domanda che tocca lo stesso argomento. Ci sono alcuni geni che sono stati identificati che possano determinare una maggiore suscettibilità per la PANDAS? E secondariamente, il COVID 19 ha portato a un maggior interesse verso la PANDAS e la ricerca di fattori genetici peculiari del covid? C'è una sorta di correlazione?

Dr D.A.:

Allora, sicuramente esistono ipotesi di produrre dei vaccini per le infezioni da Streptococco di gruppo A. Infatti, Victor Neves ha appunto affermato stanno sostanzialmente cercando di produrre un vaccino contro lo Streptococco di gruppo A. E i vaccini potrebbero potenzialmente essere molto utili. Chiaramente, in modo simile al modo in cui abbiamo combattuto contro il COVID, quindi grazie all'immunizzazione. Ovviamente, a volte si può comunque prendere un'infezione nonostante l'immunità ma è possibile che le persone affette da PANDAS possano trovare benefici da un vaccino.

D.:

C'è un gene che è stato identificato per la PANS o PANDAS?

Dr D.A.:

Allora, Rosario Trifiletti e altri colleghi hanno condotto uno studio in cui hanno identificato alcuni geni candidati in gravi casi di PANS e abbiamo inoltre condotto uno studio genetico sulla cui pubblicazione stiamo attualmente lavorando, in cui abbiamo identificato diversi fattori di rischio. E tra i fattori di rischio. E tra le sottocategorie di questi fattori di rischio troviamo quelli che attaccano le cellule immunitarie. Per cui la malattia ha sicuramente una componente genetica (fai più lunga).

D.:

Stacy

S.:

Si allora. La prossima domanda è: alcuni bambini sembrano migliorare nel tempo con immunoglobuline per uso endovenoso o altre terapie, ma vengono considerati guariti? E poi, la loro barriera ematoencefalica è chiusa?

Dr D.A.:

Allora, nessuno sa esattamente come funzionano le Immunoglobuline per uso endovenoso ma uno dei modi in cui esse funzionano sicuramente non è quello di chiudere la barriera ematoencefalica. Ciò che fanno è combattere contro questi anticorpi patologici che sono presenti nel sangue. Li diluiscono. È una terapia che può funzionare temporaneamente ma che sicuramente non costituisce un trattamento a lungo termine.

Ha sicuramente degli effetti sulle cellule note come Cellule B, che producono questi anticorpi patologici, ma gli effetti sono solo temporanei e, sulla base delle nostre scoperte, penso che sia meglio colpire l'infiammazione neurale con gli steroidi che con queste immunoglobuline.

D.:

Ok grazie. Quinta domanda: quale sarebbe la prognosi a lungo termine di un bambino con PANDAS e PANS che non ha mai ricevuto un trattamento e ha lasciato semplicemente che la malattia facesse il suo corso? E perché una risonanza magnetica o delle analisi del sangue non evidenziano nulla di significativo? Cosa dovrei fare se non ci sono alcune prove?

Dr D.A.:

È una bellissima domanda. Uno dei fattori che abbiamo evidenziato finora nei nostri modelli murini è che queste cellule immunitarie, queste cellule T, persistono nel cervello per molto tempo. Stiamo giusto iniziando a capire un po' più in profondità cosa avviene a lungo termine nel cervello. Per cui, credo che se non trattata... beh facciamo prima un esempio, come quello della sclerosi multipla. È una classica malattia autoimmune in cui le cellule immunitarie attaccano la guaina mielinica che

circonda le cellule nervose. E se questa malattia non viene trattata nel tempo, ci saranno degli attacchi costanti e quest'ultima si evolverà in una Sclerosi multipla secondariamente progressiva molto rapidamente.

Molti dei farmaci che possediamo contro la sclerosi multipla sostanzialmente tengono sotto controllo questo stato recidivante-remittente di modo da non giungere al danno secondario, caratterizzato dalla totale perdita delle cellule nervose e dalla neurodegenerazione.

Per cui, se teniamo questo in considerazione, credo che la stessa cosa potrebbe avvenire se lasciassimo completamente questa malattia al suo corso.

D.:

Farò adesso qualcosa che probabilmente non dovrei ma lo dirò e basta. Io e Stacy lavoriamo nella PANDAS NETWORK e abbiamo avuto tantissimi volontari negli anni che hanno aiutato e continuano ad aiutare nel dietro le quinte. E continuiamo questo lavoro perché vediamo che i nostri figli stanno meglio, a volte anche con l'uso di steroidi o di immunoglobuline per uso endovenoso. Non c'è una risposta magica da dare alle persone che ci chiedono se siano meglio gli steroidi o le immunoglobuline. Non c'è una risposta perfetta per tutti. Le immunoglobuline funzionano benissimo su mio figlio ma è importante tenere in considerazione la genetica.

Dr D.A.:

Assolutamente, sono pienamente d'accordo. Non c'è un trattamento che vada bene per tutti. Ci sono terapie diverse per tutti.

D.:

Io, Stacy e Lei dottore rispondiamo alle domande perché ci sono 900 persone che si sono iscritte a questo evento e io ne conosco solo circa 150. Manderemo a tutti il link al video a seguito dell'evento. Noi ci preoccupiamo molto anche dei nuovi arrivati, delle mamme e dei papà con dei figli piccoli che non ricevono una terapia abbastanza velocemente. Apprezziamo ovviamente questo dialogo, perché ci fa pensare molto.

Dr D.A.:

Penso che sia molto importante perché l'altra domanda era: perché una risonanza magnetica o delle analisi del sangue non evidenziano nulla di significativo? Penso che non ci siano grandi studi dettagliati sulla risonanza magnetica, ad essere onesto, in particolare quando ci si imbatte in una fase recidiva della malattia. Sicuramente, nella fase acuta della malattia è possibile vedere alcuni cambiamenti nella risonanza magnetica. Non sono stati effettuati molti studi sistemaci per mezzo di PET che rilevassero l'attivazione della microglia perché questi studi sono molto difficili da effettuare sui bambini. Tuttavia, *penso che io* stesso sarei stupito se non ci fossero proprio effetti alcuni.

D.:

Esatto. A cause della mancanza di fondi, se qualcuno avesse qualche milione extra da buttare via. L'Università di Stanford, insieme a Kyle Williams all'università di Harvard hanno fatto alcune risonanze magnetiche fondamentali ma queste ultime non sono ancora disponibili perché gli studi clinici non erano né abbastanza ampi né effettuati in un periodo prolungato di tempo.

Dr D.A.:

Esatto, non sono ampi studi e sono abbastanza costosi da sostenere sfortunatamente.,

D.:

Stacy la prossima domanda?

S.:

Si allora: la prossima domanda è: perché quando i problemi comportamentali associati con la PANDAS diminuiscono, una nuova esposizione comporta che le PANS si presentino nuovamente? E questo avviene anche nella Corea di Sydenham?

Dr D.A.:

Stacy può gentilmente ripetere la domanda?

S.:

Certo. Perché, quando i problemi comportamentali associati con la PANDAS diminuiscono, una nuova esposizione comporta che le PANS si presentino nuovamente? E questo avviene anche nella Corea di Sydenham?

Dr D.A.:

Premesso che non conosco bene la Corea di Sydenham, vi direi di sì.

Una delle idee che ci siamo fatti è che quando soffriamo una nuova infezione, la risposta immune viene riattivata, per cui comporta che più cellule immunitarie entrino nel cervello, esacerbando così la malattia. È il motivo per cui penso che se si è nuovamente esposti all'infezione, quando magari il bambino va a scuola e i suoi amici hanno lo Streptococco di gruppo A, si verificherà una riattivazione dei sintomi comportamentali.

D.:

Okay. Settimana domanda, questa confonde sempre anche me. Allora: potrebbe esistere un trattamento che utilizza, tra virgolette, anticorpi neutralizzanti come quelli usati per i casi più gravi di COVID 19, quando le persone andavano in ospedale perché stavano realmente male?

Come creiamo una terapia come questa? E il lavoro svolto da Yale con i 5 milioni di dollari ricevuti dalla NIMH aiuteranno a creare una terapia con anticorpi neutralizzanti?

Dr D.A.:

Allora, il problema è che è possibile creare degli anticorpi neutralizzanti un virus se si è a conoscenza del virus. Nel caso del covid 19, noi sappiamo che virus è, perché è un SARS COV 2. È il virus che causa la malattia. Nel caso delle PANS, è tutto più problematico perché l'agente è sconosciuto. Nella PANDAS è conosciuto ma a volte è comunque difficile cogliere l'infezione da Streptococco di gruppo A meno che non si abbia un po' di fortuna. Per cui credo non sia neanche possibile sviluppare una terapia che colpisca in modo mirato il patogeno. Tuttavia, la terapia che ho appena descritto è una terapia con anticorpi neutralizzanti verso le IL 17 o le IL 23, le citochine dannose per la patologia nel cervello. Quindi si sono terapie neutralizzanti. Non attaccano il patogeno ma bersagliano queste citochine in particolare.

D.:

Perfetto. Ci dà molta speranza.

Dr D.A.:

Il lavoro di YALE ha l'obiettivo di capire come gli anticorpi patologici intaccano la funzionalità dei neuroni. Non è legato all'idea degli anticorpi neutralizzanti.

D.:

Stanno semplicemente cercando di capire il meccanismo.

Dr D.A.:

Esatto. Stanno cercando di capire a livello meccanico come la circolazione di questi anticorpi nel sangue intacchi la funzione delle cellule nervose e, in particolare, un gruppo di cellule nervose nei gangli della base.

D.:

E anche l'entità del danno.

Dr D.A.:

Esatto. È una domanda molto importante anche se diversa da quella appena fatta.

D.:

Grazie. Stacy se vuoi continua pure anche con le altre domande in chat a seguito di questa. Fino alle 19:30 della Costa occidentale. E successivamente, invieremo il video a tutti alla conclusione.

S.:

Voglio ricordare a tutti che abbiamo più di 100 domande in chat, per cui ovviamente non avremo tempo di rispondere a tutte, ma quando vi invieremo il video per mail, risponderemo lì a più domande; quindi, portate pazienza perché ce ne sono tantissime. Sarebbe fantastico riuscire a rispondere a tutte ma non penso sarà possibile.

L'ultima domanda tra quelle inviate in anticipo a cui riusciremo a rispondere è:

Può brevemente parlare delle infezioni da streptococco croniche ricorrenti nei pazienti adulti o adolescenti affetti da PANDAS e delle terapie? E sottoporsi a un'operazione chirurgica di rimozione delle tonsille potrebbe alleviare la PANDAS?

Dr D.A.:

Penso che sia davvero una bella domanda, che riguarda come le infezioni croniche non trattate possano avere degli effetti sugli adulti. È anche una domanda aperta e un ottimo spunto di riflessione. Si tratta comunque di un fattore che è importante osservare anche nei bambini più piccoli. Per rispondere brevemente a questa domanda: è stata fatta una ricerca molto importante per il Disturbo ossessivo compulsivo qui alla Columbia, la quale ha analizzato la risposta dei pazienti adulti con DOC alla terapia cognitivo-comportamentale e ha scoperto che un sottogruppo di questi pazienti non rispondeva in alcun modo. E hanno inoltre provato che potesse essere di natura neuroinfiammatoria. C'è questa teoria per cui alcuni di quei pazienti avessero avuto una forma lieve di PANDAS o PANS che si è poi sviluppata, in età adulta, in disturbo ossessivo compulsivo e che quindi non sono trattati con una normale terapia cognitivo-comportamentale. Hanno infatti bisogno di una terapia combinata.

Tuttavia, penso che anche la ricerca sui bambini possa essere molto interessante per vedere gli sviluppi.

D.:

C'era anche un'altra domanda che chiedeva se sottoporsi a un'operazione chirurgica di rimozione delle tonsille possa alleviare la PANDAS. E soprattutto, come si può evitare il problema all'origine, impedendo di prendersi ripetutamente delle infezioni da streptococco?

Dr D.A.:

Non penso sia possibile controllare le infezioni da streptococco perché lo streptococco è molto diffuso nella popolazione. E se si vive in una grande città, come me che vivo a New York, allora buona fortuna perché è un'operazione realmente difficile. È molto diffuso nei bambini, in particolare i bimbi dell'asilo e quindi è proprio difficile controllare queste infezioni.

Sono sempre intorno a noi.

D.:

Ci sono poi persone che vengono infettate più e più volte, no? Per cui devono prestare ancor più attenzione rispetto agli altri.

Dr D.A.:

Ci sono persone che sono portatrici, per cui hanno il batterio nelle tonsille ma non manifestano mai la malattia. E anch'essi dovrebbero fare molta attenzione. Soprattutto se hanno dei bambini con PANDAS o PANS, è importante svolgere screening costanti, proprio per assicurarsi che nessuno in famiglia abbia il batterio. Significa prendere delle precauzioni ma comunque è difficile da controllare la diffusione. Insomma, sarei molto contento se fosse possibile.

D.:

Beh, questa è una domanda adatta anche a uno specialista delle malattie infettive.

Dr D.A.:

Sicuramente sono state svolte delle ricerche da Tanya Murphy un po' di tempo fa che ha dimostrato che la tonsillectomia non aiuta completamente. Il problema è che nei bambini, le tonsille si trovano nello stesso punto in cui risiedono anche molte cellule immunitarie contro lo streptococco ma anche le adenoidi subito dietro. Per cui anche quando si tolgono le tonsille, le adenoidi potrebbero rappresentare una fonte dell'infezione. Sicuramente, potrebbe aiutare ma necessario fare più ricerca. Abbiamo visto all'interno dell'articolo scientifico pubblicato nel 2016 a seguito della nostra collaborazione con il medico Latimer e il medico Earl Harley, che le tonsille dei pazienti con PANDAS avevano molte cellule T che rispondevano alle infezioni da Streptococco di gruppo A. Quindi, sicuramente, è chiaro che queste cellule T sono presenti nelle tonsille.

Dr D.A.:

Ci sono problemi di audio.

D.:

Stacy, vuoi continuare con le domande in chat?

S.:

Certo. Una domanda che ho visto ripetuta più volte riguarda gli adulti, e lei ha già accennato brevemente alla questione. Ma la domanda è: gli adulti possono essere fare delle terapie? E secondariamente, sarà fatta ricerca anche sugli adulti? In quanto spesso si sentono trascurati.

Dr D.A.:

È un'ottima domanda. Quando si parla di adolescenti e adulti, tutto dipende molto dal fatto se questi ultimi abbiamo ricevuto dei trattamenti o meno. Perché se non sono mai stati sottoposti a

trattamenti, la possibilità che la malattia abbia raggiunto uno stadio successivo, definito cronico, è molto più elevata e sfortunatamente, per questa malattia, la ricerca è ancora esigua.

So che Jenny Francovich all'università di Stanford sta raccogliendo dei campioni non da degli adulti ma comunque da bambini ad uno stadio cronico e sicuramente è un aspetto interessante da cui iniziare, per poi analizzare anche il siero degli adulti e capire se i segni distintivi che vediamo in età pediatrica sono presenti anche in età adulta.

Sicuramente, non è stato effettuato questo studio sui topi ma uno degli aspetti su cui uno dei miei attuali dottorandi Ugur Akcan sta lavorando riguarda gli effetti a lungo termine delle infezioni da streptococco quando non trattate, al fine di comprendere ciò che avviene man mano che si cresce. Ed è una questione molto interessante da analizzare, questa transizione tra la adolescenza e l'età adulta quando le infezioni non vengono trattate.

D.:

Stacy so che hai sicuramente altre domande, ma ci sono diverse persone che chiedono chiarimenti riguardo il termine "cronico". Nel senso che se un bambino sembra migliorare a seguito di una terapia con immunoglobuline per uso endovenoso o qualsiasi altro trattamento, allora non vengono più considerati malati cronici, ma cronico significa non sentirsi bene giorno dopo giorno dopo giorno.

Dr D.A.:

Si allora, vorrei spiegare meglio questo concetto. Recidivo e rimettente sono due termini medici: recidiva indica quando la malattia si presenta nuovamente, mentre parliamo di remissione quando la malattia viene sconfitta. E si può verificare una remissione sia con che senza terapie. È sicuramente molto raro nei casi di PANS e PANDAS ma, solitamente, per mezzo di trattamenti, si può gestire la ricaduta. Mentre quando si parla di malattia cronica, nonostante qualsiasi cosa che si faccia, la malattia è sempre presente ed è sempre forte. Ed è in questi casi che parliamo di uno stadio cronico, quando avete avuto questa malattia per molto tempo e nessun trattamento sembra funzionare, e continuate a manifestare sintomi gravi per un tempo prolungato di tempo.

Per cui userei il termine cronico per gli adolescenti e gli adulti, perché per i bambini non conosciamo ancora lo stadio a cui si trovano. È chiaro, però, che ci sono anche bambini che hanno iniziato a manifestare la malattia a 3 o 4 anni e all'età di 13 o 14 anni possono già essere considerati cronici, ma questo solo perché la malattia era già presente da 10 anni o più.

Le definizioni cliniche riguardo la ricaduta, la remissione, la cronicità e le PANS sono molto poco chiare. Anche per un professionista le definizioni sono spesso difficili.

D.:

Stacy abbiamo ancora un pochino di tempo per qualche altra domanda, e poi dovremo concludere tra una decina di minuti.

S.:

Certo. Un'altra domanda, anche questa ripetuta più volte, è: esiste un esame per le citochine o comunque un medico avrebbe modo di effettuarlo?

Dr D.A.:

Anche questa è una domanda molto importante. Innanzitutto, non penso che esista un esame diagnostico per tutte le citochine. Tuttavia, per molte malattie autoimmuni, è possibile fare diversi esami diagnostici delle citochine. Basandovi sul lavoro che abbiamo pubblicato e che è attualmente in corso di revisione, voi potreste potenzialmente chiedere a un medico di osservare delle specifiche

citochine di un paziente e vedere se cambiano o se aumentano. Ma ripeto, non sono un medico specialista, e lui sicuramente saprebbe rispondere meglio a questa domanda.

D.:

C'è la possibilità di controllare i valori della IL17A e della IL23, almeno di queste due?

Dr D.A.:

Beh, non includerei solo queste due. Questo perché alcune di esse, come abbiamo visto, hanno notevoli effetti sulla barriera e sono a tutti gli effetti delle chemochine, ossia una diversa popolazione di cellule immunitarie.

D.:

Le CCL giusto?

Dr D.A.:

Esatto, le CCL5, CCL2, CCL3. Per cui non consiglieri di analizzare esclusivamente queste due perché nella nostra analisi ne abbiamo viste per lo meno 10 di esse che sono molto elevate.

Ovviamente, è possibile analizzarle tutte, ma quello che io consiglieri è di parlare con uno specialista, come un reumatologo, per vedere se si possono analizzare alcune di queste. E quando avremo modo di fare questo webinar con uno specialista, sarebbe sicuramente interessante parlarne.

D.:

Quindi diciamo che si sta lavorando sugli esami diagnostici. Non ancora per tutti.

Stacy.

S.:

La prossima è più un commento, ma comunque riassume alcune domande. Nelle domande precedentemente inviate e in quelle inviate successivamente in chat ci sono molti interrogativi riguardo quali terapie sarebbero adeguate per i bambini e mi farebbe piacere tornare a quanto ha detto prima, Dottore, in merito al fatto che non esiste un approccio unico che vada bene per tutti. So che in quanto comunità e in quanto genitori ci troviamo in una situazione in cui ci formiamo insieme, si tratta proprio di una comunità guidata dai genitori, perché ci aiutiamo l'un l'altro, ci supportiamo. Allo stesso tempo, però, so che quando apriamo un dialogo con gli altri e parliamo sulle diverse piattaforme disponibili, vedo molte domande del tipo: cosa dovrei fare per mio figlio? E un genitore dice di fare una cosa, un altro genitore di farne un'altra, un altro genitore dice di non fare quella cosa assolutamente, o dice che quello è ciò che ha aiutato so figlio. E ci si trova quindi in questa situazione di gran confusione, in cui abbiamo duemila pensieri in testa e ci chiediamo che cosa potrà funzionare per nostro figlio. Non smetterò mai di ripetere quanto sia importante essere in contatto con uno specialista che ci possa guidare. Ed è difficile perché molte persone devono fare tantissimi km per poterne raggiungere uno. Ma parlare con uno specialista è fondamentale, perché ci può guidare nei trattamenti che funzionano in modo diverso a seconda di ciascun bambino, dei sintomi e dello stadio a cui ci si trovano. Sul nostro sito americano c'è una sezione in alto su cui cliccare che dice "find help nearby", ossia trovare aiuto nelle vicinanze, e nel caso aveste bisogno di aiuto nel trovare un medico all'interno del vostro stato, vi sarà molto di aiuto.

Dr D.A.:

Anche a me fa piacere ripeterlo perché anche io ho controllato diverse volte la chat e ho visto che ci sono molte domande riguardo la terapia. Posso dire che secondo me le Immunoglobuline per uso endovenoso funzionano. Se hanno già funzionato e continuano a funzionare è un'ottima idea continuare ad usarle. Quella che descrivo, però, non è una terapia che dovrebbe sostituire le altre. Voglio infatti chiarire che ci sono prove di un'inflammatione, sia di un'inflammatione periferica che neurale, e uno dei modi per mitigarle sono gli steroidi. È possibile che anche farmaci antinfiammatori non steroidei possano funzionare ma questi ultimi funzionano esclusivamente quando la malattia si presenta in forma lieve. Mentre quando la malattia si presenta in forme più gravi, allora tendono a non essere particolarmente utili. Sicuramente, rappresentano un primo approccio in combinazione con una terapia antibiotica. Quanto ho descritto credo possa essere più adatto solo se vi è una forma grave della malattia ovviamente.

Sicuramente, è importante considerare tutte le opzioni, ossia le terapie antibiotiche, le terapie che mitigano o rallentano l'inflammatione, sia quelle non steroidee, benché non particolarmente funzionali per il cervello, che quelle steroidee, e poi ovviamente anche le immunoglobuline e la plasmateresi, utili per la pulizia di tutti gli anticorpi patologici. Tuttavia, non sono permanenti, perché le cellule immunitarie che creano questi anticorpi sono ancora presenti. È stata anche considerata la possibilità di attaccare direttamente queste cellule immunitarie, le cellule B, con il RITUXIMAB e, potenzialmente, potrebbe rappresentare una via terapeutica.

Penso che la grande sfida da affrontare sia che questa malattia è come un grande ombrello, che noi chiamiamo PANS per le sue manifestazioni cliniche, ma potrebbe racchiudere in sé molteplici malattie che noi non riusciamo a comprendere in alcuna maniera. Per cui, finché non riusciremo a comprenderle a pieno, sarà una grande sfida trattarle nel modo adeguato.

A differenza del gruppo di coorte di Susan Swedo, che era un gruppo di persone affette da PANDAS, il gruppo di coorte alla Columbia era per la maggior parte affetto da PANS perché non siamo riusciti ad identificare lo streptococco di gruppo A nei pazienti. Tuttavia, in entrambi i casi abbiamo comunque osservato dei cambiamenti simili nelle citochine e ciò ha suggerito che il fulcro di questa malattia è la risposta infiammatoria che si verifica in periferia. La quale potrebbe derivare da un'inflammatione all'interno del cervello come anche dall'attivazione del sistema immunitario periferico.

D.:

Bene, abbiamo finito il nostro tempo. Ci sono ancora tantissime cose che mi piacerebbe dire e chiedere ma mi devo fermare qui. Ho apprezzato veramente tanto questo webinar con lei, Dottore. Faremo però un altro incontro con medici e ricercatori che sarà incentrato sull'organizzazione non profit PANDAS Physicians Network. Promuoveremo l'evento, e registreremo tutto. Sarà la prima volta che promuoveremo questo evento in quanto PANDAS NETWORK, e manderemo a tutti il link.

Proveremo, inoltre, a trascrivere molte delle domande per darvi una risposta e risponderemo anche via mail. È un inizio, sicuramente. Cercheremo di dare risposte a tutti con la chiara speranza di organizzare poi altri webinar per parlare di scienza e terapie.

Dr D.A.:

E io vorrei aggiungere che una delle ragioni per cui organizziamo questi webinar con medici specialisti in collaborazione con la PANDAS Physicians Network e la PANDAS NETWORK è che apre le porte ad un fantastico dialogo con gli specialisti e i medici, per parlare di questa malattia e potenzialmente, allargare la voce ad altri medici. Questo perché noi ci troviamo solo ad una prima fase della comprensione di questa malattia e più studi vengono fatti, meglio è. La medicina è un po' una lotteria alla fine dei conti, perché gli uomini, come i topi, sono estremamente variabili e, di

conseguenza, quanto abbiamo scoperto è solo la punta dell'iceberg. E sarebbe importantissimo espandere le ricerche di modo da corroborare quanto scoperto finora in un gruppo di coorte decisamente più ampio. Sarebbe realmente utile.

Spero che il webinar che faremo a fine giugno possa incentivare la ricerca.

D.:

Grazie mille. E noi genitori continuiamo a spingere in questo senso nel dietro le quinte, di modo da tenere sempre vivo il supporto e il dialogo tra di noi.

Grazie mille per essere dei pionieri. Grazie Stacy per il tuo supporto e grazie dottore.

Dr D.A.:

Anche io voglio ringraziare la PANDAS NETWORK per l'organizzazione di questo webinar, e ringrazio anche voi, DIANA e STACY, che avete lavorato così duramente per l'organizzazione. Grazie mille per avermi avuto come ospite,

D.:

Grazie mille, dalla costa orientale, Stacy dal midwest e lei dottore dalla costa occidentale.

Dr D.A.:

Buona giornata a tutti e arrivederci.