

21. luglio

## **Interleukina 11 è pro o anti infiammatoria? Le origini di un malinteso**

*E' dalla relazione segreta dell'errore con la verità che nascono gli equivoci nel mondo.*

Il team della **Duke-NUS- Medical School** di Singapore diretto da **Stuart Cook** ha definito il ruolo centrale della **IL-11** nella fibrosi e nell'infiammazione.

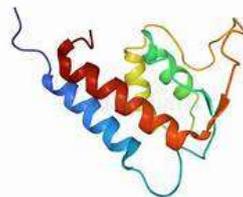


L'obiettivo principale del team è comprendere i meccanismi delle malattie cardiometaboliche e delle interleuchine per tradurre le scoperte scientifiche di base in assistenza sanitaria



Per questo è stata fondata **Enleofen**, un'azienda biotecnologica che sviluppa terapie anticorpali di prima classe per una serie di malattie fibro-infiammatorie di fegato, reni, cuore, polmoni e intestino.

**L'interleuchina 11 (IL11)** è un membro sfuggente della famiglia di citochine. Sebbene inizialmente si pensasse che fosse un **fattore ematopoietico e citoprotettivo**, dati più recenti mostrano invece che l'IL11 è ridondante per **l'ematopoiesi e tossico**.



Le ragioni che hanno portato ai malintesi originali sulla biologia **dell'IL11**, che sono ora comprensibili, sono spiegate con particolare attenzione all'uso **dell'IL11** umana ricombinante nei topi e negli esseri umani. A seguito di lesioni tissutali, come parte di un'antica risposta omeostatica evolutiva, **l'IL11** viene secreta dalle cellule di mammifero danneggiate per segnalare tramite JAK/STAT3, ERK/P90RSK, LKB1/mTOR e GSK3 $\beta$ /SNAI1 in autocrino e paracrino. Ciò attiva un programma di transizione mesenchimale delle cellule epiteliali, stromali ed endoteliali per causare infiammazione, fibrosi e riparazione tissutale endogena bloccata, portando a insufficienza d'organo.

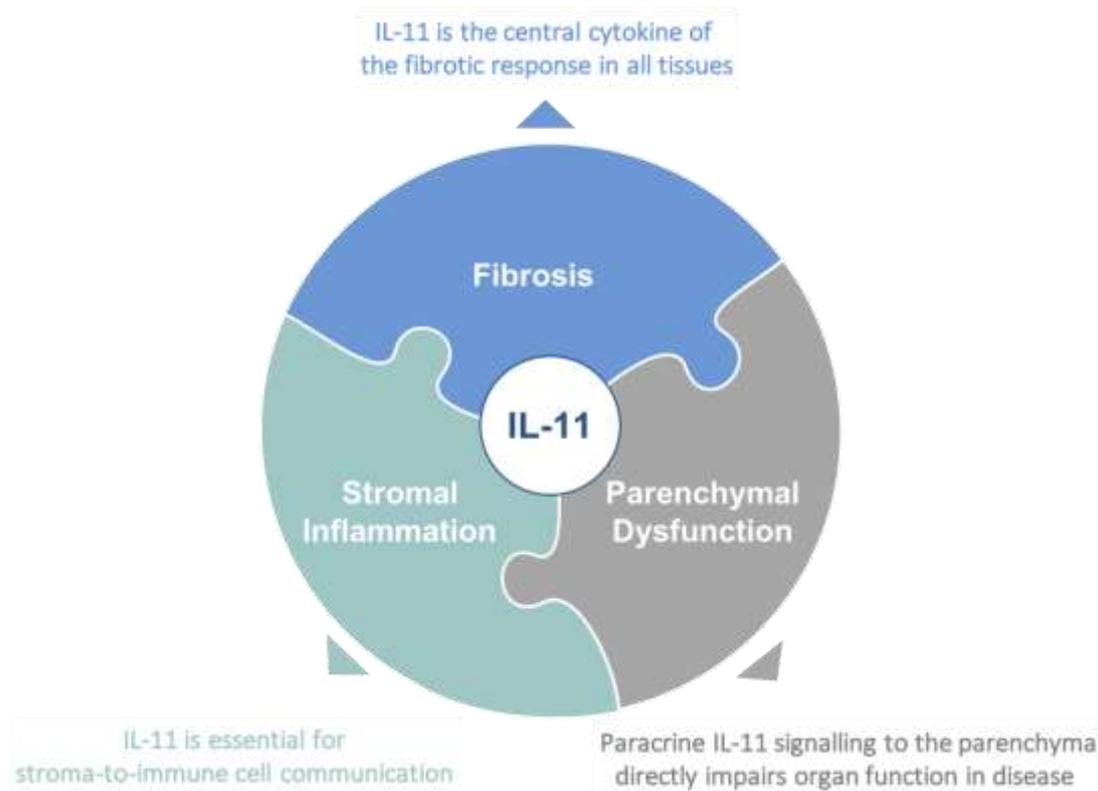
**Cook SA. Understanding interleukin 11 as a disease gene and therapeutic target. Biochem J. 2023 Dec 13;480(23):1987-2008.**

Per valutare se *L'interleuchina 11* sia pro- o antinfiammatoria nei fibroblasti il team di Cook ha utilizzato colture primarie di fibroblasti umani di rene, polmone o pelle sono state stimulate con *IL11* che ha portato alla fosforilazione transitoria del trasduttore del segnale e attivatore della trascrizione 3 (STAT3) e all'attivazione sostenuta delle proteine chinasi regolate dal segnale extracellulare (ERK).

*Il sequenziamento dell'RNA in un arco di tempo di stimolazione di IL11 ha rivelato una risposta trascrizionale robusta ma di breve durata che è stata arricchita per i tratti distintivi del set di geni dell'infiammazione e caratterizzata dalla sovraregolazione di SERPINB2 , TNFRSF18 , Interleuchina 33 (IL33) , CCL20, IL1RL1 , CXCL3/5/8 , ICAM1 e IL11 stessa.*

*IL33 è stato il fattore di segnalazione più sovraregolato (38 volte,  $p = 9,8 \times 10^{-5}$ ), e IL1RL1 , il suo recettore cognato, è stato aumentato in modo simile (18 volte,  $p = 1,1 \times 10^{-34}$ ).*

*Negli studi proteomici, IL11 ha innescato un secretoma proinfiammatorio con la notevole sovraregolazione di IL8, IL6, MCP1, CCL20 e CXCL1/5/6, che sono importanti chemiotassine per neutrofili, monociti e linfociti. IL11 ha indotto l'espressione di IL33 nei vari tipi di fibroblasti, e l'inibizione di STAT3 ma non di MEK/ERK ha impedito ciò.*



Questi dati stabiliscono che *IL11* è pro-infiammatorio con importanza specifica per l'innescamento della risposta all'armata di IL33 nei fibroblasti infiammatori nei tessuti.

*Widjaja AA et al IL11 Stimulates IL33 Expression and Proinflammatory Fibroblast Activation across Tissues. Int J Mol Sci. 2022 Aug 10;23(16):8900.*



*Il team ha inoltre dimostrato che l'interleuchina-11 ( IL11 ) è sovraregolata nel polmone dei pazienti con IPF, associata alla gravità della malattia, e l'IL-11 è secreta dai fibroblasti dell'IPF (idiopathic pulmonary fibrosis)*

***In vitro***, l'IL-11 stimola i fibroblasti polmonari a diventare miofibroblasti actina alfa 2 invasiva, positivi al muscolo liscio (ACTA2+), secernenti collagene in un modo post-trascrizionale dipendente dalla chinasi regolata dal segnale extracellulare (ERK).

*Nei topi, l'espressione transgenica specifica dei fibroblasti o la somministrazione di IL-11 murina induce miofibroblasti polmonari e causa fibrosi polmonare. I topi con subunità alfa-1 del recettore IL-11 (Il11ra1)-deletti, i cui fibroblasti polmonari non rispondono alla stimolazione profibrotica, sono protetti dalla fibrosi nel modello murino di fibrosi polmonare con bleomicina.*

E' stato così possibile generare un anticorpo neutralizzante **IL-11** che blocca l'attivazione dei fibroblasti polmonari a valle di stimoli multipli e inverte l'attivazione dei miofibroblasti. Negli studi terapeutici, il trattamento **anti-IL-11** ha ridotto l'infiammazione polmonare e invertito la fibrosi polmonare inibendo al contempo l'attivazione di ERK e SMAD nei topi. Questi dati danno priorità all'IL-11 come bersaglio farmacologico per la fibrosi polmonare e la IPF.

*Ng B et al. Interleukin-11 is a therapeutic target in idiopathic pulmonary fibrosis. Sci Transl Med. 2019 Sep 25;11(511):eaaw1237.*

La segnalazione patogena **dell'IL-11** negli epatociti svolge un ruolo cruciale nella patogenesi dell'ALD e potrebbe fungere da fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza libera da trapianto. Il blocco della segnalazione **dell'IL-11** potrebbe essere un'opzione terapeutica nell'ALD umana, in particolare nell'AH.

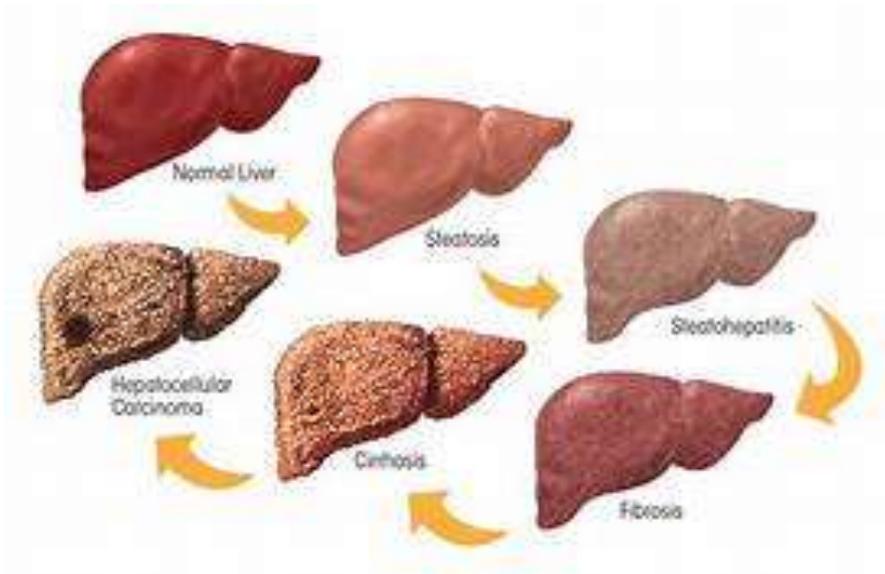
*Effenberger M, et al Interleukin-11 drives human and mouse alcohol-related liver disease. Gut. 2023 Jan;72(1):168-179.*

E' evidente che **IL11** è importante per la fibrosi nella steatoepatite non alcolica (NASH), ma il suo ruolo oltre lo stroma nella malattia epatica non è chiaro. Qui, esaminiamo il ruolo di **IL11** nella lipotossicità degli epatociti. Gli epatociti esprimono altamente IL11RA e secernono IL11 in risposta al carico lipidico.

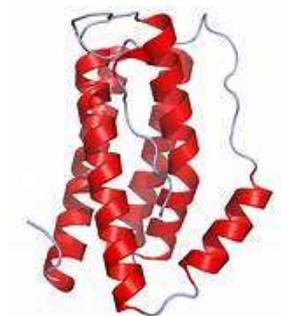
L'attività autocrina di **IL11** causa *la morte degli epatociti attraverso ROS derivati da NOX4, attivazione di ERK, JNK e caspasi-3, funzionalità mitocondriale compromessa e ridotta ossidazione degli acidi grassi. L'attività paracrina di IL11 stimola le cellule stellate epatiche e causa fibrosi.*

*Nei modelli murini di NASH, l'eliminazione specifica di Il11ra1 negli epatociti protegge dalla steatosi epatica, dalla fibrosi e dall'infiammazione, riducendo al contempo i livelli sierici di glucosio, colesterolo e trigliceridi e limitando l'obesità. Nei topi eliminati per Il11ra1, il ripristino della segnalazione cis di IL11 negli epatociti ricostituisce steatosi e infiammazione ma non fibrosi. Non abbiamo trovato prove dell'esistenza di segnalazione trans di IL6 o IL11 negli epatociti o nella NASH. Questi dati mostrano che IL11 modula il metabolismo degli epatociti e suggerisce un meccanismo per la transizione da NAFLD a NASH.*

Dong J et al. Hepatocyte-specific IL11 cis-signaling drives lipotoxicity and underlies the transition from NAFLD to NASH. Nat Commun. 2021 Jan 4;12(1):66.



La famiglia di proteine **dell'interleuchina 6 (IL6)** regola importanti processi cellulari e agisce attraverso una varietà di vie di segnalazione tramite un recettore gp130 condiviso. Nel fegato, vi è una vasta mole di prove che mostrano un ruolo protettivo e pro-rigenerativo per la segnalazione *cis* e *trans* dell'IL6 .



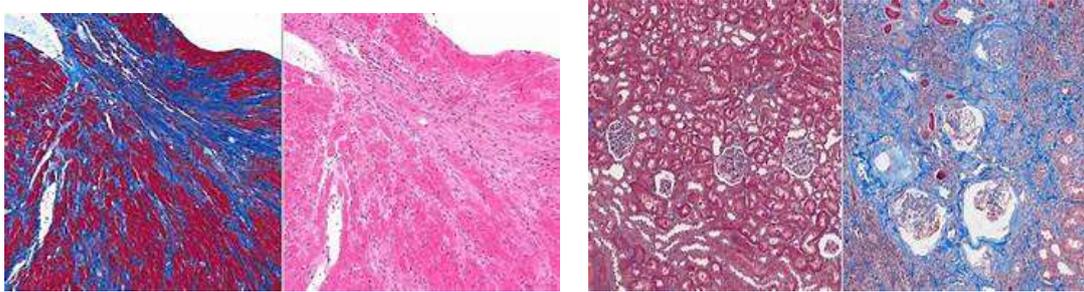
Mentre alcuni studi suggeriscono un ruolo patologico per la segnalazione *trans* dell'IL6 nel fegato. L'IL11 è spesso considerata simile all'IL6 e si è dedotta ridondanza. Tuttavia, studi recenti rivelano che IL6R e IL11RA sono espressi su tipi cellulari diversi e queste citochine hanno in realtà ruoli molto diversi in biologia e patologia.

Nel fegato, l'IL6R è espresso principalmente sulle cellule immunitarie, mentre l'IL11RA è altamente espresso sugli epatociti e sulle cellule stellate epatiche, entrambe le quali mostrano attività autocrina dell'IL11.

Contrariamente agli effetti benefici dell'IL6 nel fegato, l'IL11 causa malattie epatiche e la sua espressione nelle cellule stromali e parenchimali porta a fibrosi, infiammazione, steatosi e insufficienza epatica.

Widjaja AA et al Different roles of interleukin 6 and interleukin 11 in the liver: implications for therapy. Hum Vaccin Immunother. 2020 Oct 2;16(10):2357-2362.

La **fibrosi** è un segno patofisiologico distintivo della malattia cardiorenale. Nel cuore, la **fibrosi** porta a disfunzione contrattile e aritmie; nel rene, è la via finale comune per molte malattie e predice l'insufficienza renale allo stadio terminale.



**Fibrosi** epatica e **fibrosi** renale

Il dato inaspettato che l'IL-11 è di fondamentale importanza per l'attivazione dei fibroblasti cardiorenali e la fibrosi confermato da numerosi modelli murini in cui la sovraespressione dell'IL-11 ha causato la fibrosi del cuore e del rene mentre l'eliminazione genetica di *Il11ra1* ha protetto dalla fibrosi e ha preservato la funzione dell'organo.

Alla luce di questi dati sono stati sviluppati anticorpi neutralizzanti contro l'IL-11 o l'IL-11RA che hanno attività antifibrotica nei fibroblasti umani e proteggono dalla fibrosi nei modelli murini della malattia. Sebbene la biologia dell'IL-11 sia stata poco studiata e, a nostro avviso, ampiamente fraintesa, la sua attività autocrina nei miofibroblasti sembra non ridondante per la fibrosi, il che offre nuove opportunità per comprendere meglio e potenzialmente colpire la fibrosi cardiorenale.  
[Corden B et al. IL-11 in cardiac and renal fibrosis: Late to the party but a central player. Br J Pharmacol. 2020 Apr;177\(8\):1695-1708.](#)

Fino al 25% degli adulti di età >60 anni soffre di malattia renale cronica (CKD), che rappresenta una sfida sanitaria globale in crescita. Negli ultimi anni sono stati fatti alcuni progressi nel trattamento delle malattie renali, ma la CKD per la maggior parte rimane progressiva e porta alla malattia renale allo stadio terminale, con la successiva necessità di terapia sostitutiva renale (dialisi per tutta la vita o trapianto renale). Sebbene la CKD possa derivare da una moltitudine di fattori, tra cui infezioni, ostruzioni, tossine, genetica, emodinamica e problemi metabolici, la fibrosi renale emerge come conseguenza comune di ciascuno di questi fattori scatenanti. Di tutte le patologie della CKD, l'estensione della fibrosi predice con maggiore accuratezza la progressione verso la malattia renale allo stadio terminale e scarsi risultati clinici

[Widjaja AA et al. . The Pathobiology of IL-11 in Kidney Disease: From Epithelial Cell to Fibroblast and Back Again. Am J Pathol. 2023 Dec;193\(12\):1910-1913.](#)

### **In conclusione**

Il dato incontestabile che l'interleuchina 11 prolunga la durata della vita nei topi, il che suggerisce che i farmaci che inibiscono l'IL-11 potrebbero avere importanti effetti anti-invecchiamento anche in homo sapiens . Invecchiando, le nostre cellule accumulano danni, innescando sistema immunitario a vomitare molecole infiammatorie come IL-11. Mentre piccole dosi di infiammazione possono proteggerci da malattie o lesioni, quantità eccessive danneggiano le cellule, il che si ritiene accelera l'invecchiamento. È come gettare benzina sul fuoco, soffocare l'infiammazione potrebbe, quindi rallentare il declino della salute.



## TIME100.Health

### Le 100 persone più influenti nel mondo della salute

I giornalisti e gli editori del Time hanno trascorso mesi a consultare esperti in tutto il mondo per selezionare le 100 persone più influenti nel campo della salute in questo momento. L'elenco finale include scienziati, medici, sostenitori, educatori, decisori politici e altro ancora. I partecipanti sono stati suddivisi in categorie di innovatori, titani, pionieri, leader e catalizzatori.

**BAEDEKER racconta le "storie essenziali" delle persone e delle idee che plasmano e migliorano il mondo**

## Dima Gazda

Dare una mano



**Esper Bionics**, una startup con sedi negli Stati Uniti, in Germania e in Ucraina, realizza una delle protesi corporee più sofisticate sul mercato: una mano robotica che legge i segnali generati dal cervello inviati ai muscoli funzionali vicini e li usa per muovere la mano in modo più naturale ed efficace di quanto si potrebbe ottenere con un tipico arto protesico.

Una persona dotata di una mano Esper può usarla per eseguire movimenti delicati come raccogliere un singolo acino d'uva. Una protesi high-tech che potrebbe essere facilmente venduta per decine di migliaia di dollari, e alcune di quelle di Esper lo sono. Ma quando la Russia ha invaso l'Ucraina nel 2022, provocando ferite di massa tra soldati e civili, il CEO di Esper, il **dott. Dima Gazda, e il suo team** hanno sentito il "dovere sociale" di aiutare. Hanno iniziato a fornire mani bioniche gratuite agli ucraini feriti, contando sulle donazioni per coprire i costi di produzione. Finora, più di 70 ucraini le hanno ricevute e altri 250 sono in lista d'attesa. **"Non è intelligente per gli affari", afferma Gazda, "ma ci sono cose molto più importanti degli affari".**

Inoltre, le mani bioniche sono solo l'inizio per Esper. Gazda immagina un mondo, potenzialmente a solo un decennio o due di distanza, in cui gli esseri umani sono dotati di tutti i tipi di dispositivi indossabili incorporati, dagli arti protesici agli impianti che monitorano il cuore per rilevare segni di malattia o insufficienza.