

23. agosto

L'attivazione dell'inflammasoma da parte del DNA circolante provoca ictus ricorrenti associati all'aterosclerosi

*Tutto passa,
solo le conseguenze sono permanenti.*

Aleksandar Baljack

Premessa : le principali cause di morte nel mondo

A livello globale, 7 delle 10 principali cause di morte nel 2021 erano malattie non trasmissibili, che rappresentano il 38% di tutti i decessi o il 68% delle 10 principali cause. Nel 2021 le principali cause di morte a livello globale è la cardiopatia ischemica, responsabile del 13% dei decessi totali nel mondo. Dal 2000, il più grande aumento di decessi è stato dovuto a questa malattia, con un aumento di 2,7 milioni fino a 9,1 milioni di decessi nel 2021. Come nuova causa di morte emersa, il COVID-19 è stato direttamente responsabile di 8,8 milioni di decessi nel 2021 e, di conseguenza, ha ampiamente spinto in basso di un posto le altre principali cause di morte. Invece di essere la seconda e la terza causa di morte come nel 2019, l'ictus e la broncopneumopatia cronica ostruttiva sono diventati la terza e la quarta nel 2021, responsabili rispettivamente di circa il 10% e il 5% dei decessi totali.



Le infezioni delle basse vie respiratorie sono rimaste la malattia trasmissibile più mortale al mondo, oltre al COVID-19, classificata come quinta causa di morte. Tuttavia, il numero di decessi è diminuito sostanzialmente: nel 2021 ha causato 2,5 milioni di vittime, 370.000 in meno rispetto al 2000.

Anche i decessi per altre malattie non trasmissibili erano in aumento. I decessi per tumori alla trachea, ai bronchi e ai polmoni sono aumentati da 1,2 milioni nel 2000 a 1,9 milioni nel 2021 e ora sono classificati al sesto posto tra le principali cause di morte.

Nel 2021, la malattia di Alzheimer e altre forme di demenza si sono classificate come la settima causa di morte, uccidendo 1,8 milioni di vite. Le donne sono colpite in modo sproporzionato. A livello globale, il 68% dei decessi per Alzheimer e altre forme di demenza riguarda donne. Anche il diabete è tra le prime 10 cause di morte, con un aumento percentuale significativo del 95% dal 2000.

Altre malattie che erano tra le prime 10 cause di morte nel 2000 non sono più presenti nell'elenco. Tra queste, l'HIV e l'AIDS. I decessi per HIV e AIDS sono diminuiti del 61%, passando dalla settima causa di morte al mondo nel 2000 alla ventunesima nel 2021. Allo stesso modo, i decessi dovuti a malattie diarroiche sono diminuiti del 45%, passando dalla sesta causa di morte nel 2000 alla tredicesima nel 2021. Al contrario, le malattie renali sono passate dalla diciannovesima alla nona causa di morte al mondo, con un aumento del 95% del numero di decessi tra il 2000 e il 2021.

Il rischio di eventi ricorrenti precoci dopo un ictus rimane elevato nonostante le strategie di prevenzione secondaria attualmente stabilite

Mohan KM et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2011 May;42(5):1489-94.

Il rischio è particolarmente elevato nei pazienti con aterosclerosi, con oltre il 10% dei pazienti che manifestano eventi ricorrenti precoci. Tuttavia, nonostante l'enorme onere medico di questo fenomeno clinico, i meccanismi sottostanti che portano a un aumento del rischio vascolare e a un ictus ricorrente sono in gran parte sconosciuti.

Touzé E et al. Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2005 Dec;36(12):2748-55.

Il **DEMDAS Study Group** del Institute for Stroke and Dementia Research (ISD),
LMU University Hospital, Munich



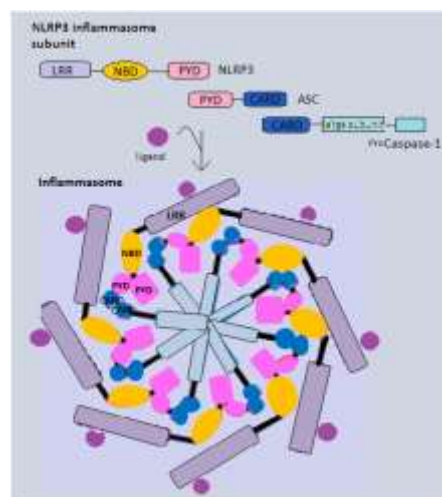
Institute for Stroke and
Dementia Research (ISD)

All'inizio di agosto ha pubblicato su NATURE il report

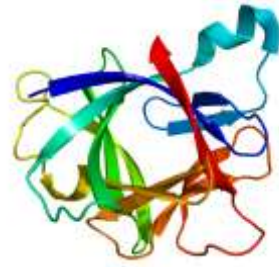
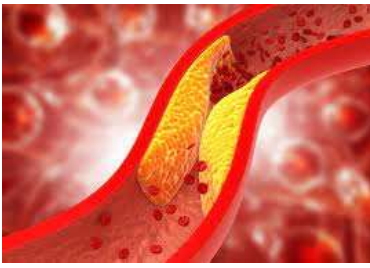
Cao J et al. DEMDAS Study Group;
**DNA-sensing inflammasomes cause
recurrent atherosclerotic stroke.**

Nature. 2024 Aug 7

hanno scoperto che il DNA circolante attivava **l'inflammasoma AIM2** responsivo al DNA, che portava a ictus ricorrente a causa della crescente destabilizzazione della placca e dell'aterotrombosi.



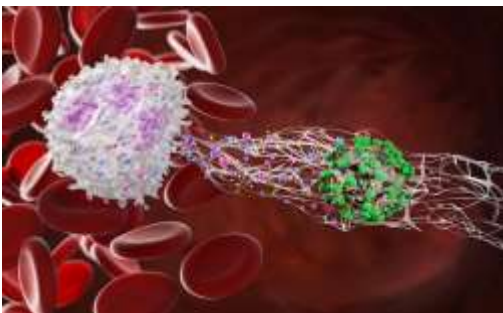
È stato sviluppato un modello murino di ictus sperimentale e placche soggette a rottura nell'arteria carotide in cui si sono verificati eventi ischemici ricorrenti. L'analisi delle placche aterosclerotiche dopo l'ictus ha mostrato un'abbondanza aumentata di **IL-18**, suggerendo un ruolo per l'attivazione locale dell'inflammasoma.



L'inibizione dell'inflammasoma è stata sufficiente a ridurre i casi di rottura della placca.



Si è verificato un aumento del DNA libero da cellule nel siero (cfDNA) dopo l'ictus e l'inibizione dell'inflammasoma AIM2, per il quale il DNA è un ligando, è stata sufficiente a prevenire l'aumento del rilascio di IL-1 β indotto da ictus e inflammasoma nelle placche dell'arteria carotide comune (CCA).



La formazione di trappole extracellulari dei neutrofili (NETosi) è stata la fonte predominante di cfDNA dopo un ictus e la restrizione della NETosi ha bloccato l'aumento di cfDNA e l'attivazione dell'inflammasoma dopo un ictus.

La limitazione del cfDNA mediante la somministrazione di DNasi ricombinante dopo un ictus sperimentale ha inoltre ridotto l'attivazione dell'inflammasoma nelle placche e ha prevenuto eventi ischemici ricorrenti.

Di conseguenza, il plasma dei pazienti con ictus presentava quantità maggiori di cfDNA e le placche provenienti da campioni di endarterectomia presentavano marcatori aumentati di attivazione dell'inflammasoma.

Questi risultati rivelano una potenziale base sottostante per un rischio vascolare aumentato dopo un evento ischemico nei pazienti con aterosclerosi e suggeriscono una strategia terapeutica incentrata sulla limitazione del DNA circolante.