

# RASSEGNA BIBLIOGRAFICA



a cura della Redazione

Iannello A, Rolla S, Maglione A, Ferrero G, Bardina V, Inaudi I, De Mercanti S, Novelli F, D'Antuono L, Cardaropoli S, Todros T, Turrini MV, Cordioli C, Puorro G, Marsili A, Lanzillo R, Brescia Morra V, Cordero F, De Bortoli M, Durelli L, Visconti A, Cutrupi S, Clerico M.

## Pregnancy epigenetic signature in T helper 17 and T regulatory cells in multiple sclerosis

*Front Immunol. 2019 Jan 8;9:3075. eCollection 2018.*

Increasing evidence supports the anti-inflammatory role of estrogens in Multiple Sclerosis (MS), originating from the observation of reduction in relapse rates among women with MS during pregnancy, but the molecular mechanisms are still not completely understood. Using an integrative data analysis, we identified T helper (Th) 17 and T regulatory (Treg) cell-type-specific regulatory regions (CSR) regulated by estrogen receptor alpha (ER $\alpha$ ). These CSRs were validated in polarized Th17 from healthy donors (HD) and in peripheral blood mononuclear cells, Th17 and Treg cells from relapsing remitting (RR) MS patients and HD during pregnancy. 17 $\beta$ -estradiol induces active histone marks enrichment at Forkhead Box P3 (FOXP3)-CSRs and repressive histone marks enrichment at RAR related orphan receptor C (RORC)-CSRs in polarized Th17 cells. A disease-associated epigenetic profile was found in RRMS patients during pregnancy, suggesting a FOXP3 positive regulation and a RORC negative regulation in the third trimester of pregnancy. Altogether, these data indicate that estrogens act as immunomodulatory factors on the epigenomes of CD4+ T cells in RRMS; the identified CSRs may represent potential biomarkers for monitoring disease progression or new potential therapeutic targets.

Le scienze omiche, in rapida espansione, sono mirate alla caratterizzazione genetica/epigenetica della sclerosi multipla (SM), con l'obiettivo ultimo di migliorare le nostre conoscenze di fisiopatologia della malattia e progredire verso una medicina di precisione. In tale ambito si inserisce la ricerca italiana multicentrica di Iannello *et al.*, che è anche un esempio significativo di sinergia operativa tra Centri di eccellenza e Industria farmaceutica. Utilizzando avanzate tecnologie di *Next Generation Sequencing* (NGS), ovvero di sequenziamento in tempi ridotti di grandi genomi, sono state identificate alcune regioni regolatorie cellule-specifiche (CSR) per i linfociti *T helper 17* (Th17 - pro-infiammatori) e per i *T regulatory* (Treg - fondamentali per prevenire

l'autoimmunità), regioni modulate nella loro espressione da recettori estrogeni  $\alpha$  (ER $\alpha$ ). D'altra parte, una mole crescente di evidenze conferma un ruolo anti-infiammatorio degli estrogeni nella SM, muovendo dall'osservazione, da tempo segnalata, di una marcata riduzione delle recidive di malattia durante la gravidanza, con meccanismi molecolari non ancora definiti. L'analisi genomica (su campioni di sangue periferico) di una coorte preliminare di 15 donne in gravidanza con diagnosi accertata di SM recidivante-remittente, in comparazione con un gruppo di controllo di volontarie sane, ha evidenziato in sintesi che:

a) i linfociti Th17 e Treg delle donne gravide mostrano un profilo epigenetico particolare correlabile agli effetti

“protettivi” estrogeno-mediati;  
 b) la prevalenza dei Treg sui Th17 in gravidanza esita in un’immunotolleranza fisiologica, che scompare nel *post-partum* per sostanziale “inversione” del rapporto Treg/Th17 (incremento del rischio di recidive).

Lo studio italiano è un primo passo per la comprensione “molecolare” della SM.

Potenzialmente, quindi, i CSRs emergono come biomarcatori di attività/progressione di malattia e nuovi “futuribili” bersagli terapeutici.

Ponzio M, Tacchino A, Vaccaro C, Bricchetto G, Battaglia MA, Messmer Uccelli M.

## Disparity between perceived needs and service provision: a cross-sectional study of Italians with multiple sclerosis

*Cell Death Dis.* 2019 Jan 28;10(2):85.

**Background** Assessing the coverage by public or private resources in meeting health-related and social-related needs may be useful for service planning and guide optimization of care, important especially in view of an increase in the prevalence of multiple sclerosis (MS).

**Methods** An ad hoc questionnaire assessed satisfaction of health-related and social care-related needs in a cross-sectional study of 1014 people with MS identified through MS outpatient clinics and local branches and social media channels of the Italian MS Society.

**Results** 87.1% and 79.8% of the responders had experienced at least one health-related or social-related need, respectively. The study demonstrated significant gaps between perceived needs and service provision. Rehabilitation, residential care, and psychological support were most frequently unsatisfied health-related needs, while the more commonly unmet social-related needs were financial support, elimination of architectural barriers, workplace adaptations, and career guidance. The multivariate analysis highlighted that the satisfaction of health-related needs was primarily associated with geographic area of residence. Social-related needs correlated with both clinical and sociodemographic aspects.

**Conclusion** The results provide insight into the range of interventions, care, and support people with MS report to be important to them at different points in their disease trajectory. More emphasis should be put on the inequitable distribution of NHS services in different geographic areas of Italy as well as on particularly fragile subgroups of the MS population (older individuals, and those with higher levels of disability) because the care of these individuals continues to be assumed by the family.

Tramite un questionario telefonico o domiciliare, è stata indagata la soddisfazione dei bisogni socio-sanitari in oltre 1.000 persone con sclerosi multipla (SM). I dati dello studio “sponsorizzato” dall’Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM) evidenziano la persistenza di un *gap* significativo tra “bisogni percepiti” e loro soddisfacimento da parte del sistema sanitario: circa l’87% e quasi l’80% degli intervistati ha avuto grosse difficoltà a soddisfare almeno un bisogno, rispettivamente, sanitario o sociale. Riabilitazione (con il frequente ricorso al privato, se sostenibile), spostamenti, cure residenziali e supporto psicologico sono i principali bisogni sanitari che non trovano risposte adeguate. Preoccupante anche la “non soddisfazione” di fondamentali bisogni sociali, quali il supporto finanziario,

l’eliminazione delle barriere architettoniche, adattamenti sul posto di lavoro e l’orientamento al lavoro (*career guidance*). Inoltre, persiste una disparità “geografica” di risposta, in particolare per quanto riguarda l’accesso alle cure e la presa in carico della rete dei servizi, con un’“offerta” migliore al Nord. Ad esempio, per le persone malate che vivono al Sud la maggiore criticità è per il supporto psicologico. Occorre partire da questi dati, e da quelli più ampi riportati nel Barometro della SM 2019 (disponibile nel sito dell’AISM), per progettare e implementare efficaci strategie di miglioramento. Allo stato attuale soltanto 13 Regioni hanno approvato un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA), che comunque nel 30% circa dei casi non risulta pienamente applicato.