
Padova, 15 maggio 2023

LA PARALISI FACCIALE FLACCIDA DEL TETANO CEFALICO

Team internazionale di ricercatori guidato dall'Università di Padova scopre meccanismo della tossina tetanica che apre nuovo approccio di cura

Il tetano è una grave malattia caratterizzata da una paralisi spastica che ha ucciso milioni di persone nel corso della storia. Il tetano è causato da una tossina, la tossina tetanica, che viene prodotta dal *Clostridium tetani*, un batterio anaerobio che può infettare ferite, anche minori, che includono zone necrotiche al loro interno.

È una malattia rara nei paesi dove si pratica la vaccinazione anti-tetanica ma, al contrario, causa ogni anno la morte di centinaia di migliaia di persone in paesi meno avanzati. Una forma particolare e poco conosciuta di tetano è il tetano cefalico che consegue ad una ferita necrotica nella testa.

«Il tetano cefalico è una forma particolarmente grave della malattia - **dice il prof. Cesare Montecucco, coordinatore assieme al dott. Marco Pirazzini della ricerca del Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Università di Padova e del Centro CNR** -, perché inizia con una inconsueta paralisi facciale flaccida, ovvero opposta rispetto a quella spastica caratteristica del tetano generalizzato che in quello cefalico si manifesta successivamente. Questo spesso trae in inganno il medico che non considera il tetano come possibile diagnosi e quindi ritarda il trattamento facendo progredire la malattia in maniera spesso mortale».

Il gruppo di ricerca padovano, in collaborazione col gruppo coordinato dal Dott. Ivica Matak dell'Università di Zagabria, ha scoperto che il meccanismo molecolare responsabile di questa atipica paralisi flaccida è una inattesa, e finora sconosciuta, attività della tossina tetanica a livello della giunzione neuromuscolare, la sinapsi che controlla la contrazione dei muscoli.

Questa scoperta è stata resa possibile dalla messa a punto di una tecnica di visualizzazione *in vivo* dell'attività della tossina tetanica dentro il neurone da parte della **Prof.ssa Ornella Rossetto**.

«Non è strano che la tossina tetanica si associ alla giunzione neuromuscolare perché questa sinapsi rappresenta la porta d'ingresso attraverso cui la tossina riesce ad arrivare al sistema nervoso centrale dove normalmente agisce - **dice il dott. Federico Fabris, principale responsabile della parte sperimentale dello studio** -. La particolarità del tetano cefalico è che la tossina riesce anche ad esplicare la sua attività tossica alla giunzione neuromuscolare, che normalmente non succede, e questo causa la paralisi flaccida a livello periferico».

I ricercatori hanno inoltre osservato che la tossina migra rapidamente al tronco encefalico inibendo una serie di funzioni fisiologiche fondamentali come respirazione e deglutizione per cui la malattia diventa rapidamente mortale.

Il prof. Montecucco spiega: «La tossina tetanica, una volta raggiunto il sistema nervoso centrale, diffonde molto rapidamente a livello di una zona nota come tronco encefalico, una specie di stanza dei bottoni molto vicina al cervello dove vengono controllate alcune tra le principali funzioni vitali dell'individuo, inclusi il ritmo respiratorio ed il battito cardiaco, spiegando perché il tetano cefalico è molto pericoloso e potenzialmente letale».

Sulla base dei risultati di questa ricerca, pubblicata su «[Journal of Clinical Investigation Insight](#)», uno dei maggiori giornali scientifici dedicati alla ricerca clinica, gli autori hanno proposto un nuovo approccio terapeutico che potrebbe ridurre considerevolmente la pericolosità del tetano cefalico.

«Il principio è semplice: basta che il medico che si trova di fronte ad una paralisi flaccida idiopatica, ovvero a cui non riesce dare una causa clinica specifica, somministri immediatamente immunoglobuline anti-tossina tetanica - **spiega il dott. Marco Pirazzini** -, un trattamento molto sicuro e privo di effetti collaterali che permette di bloccare la diffusione della tossina tetanica verso il tronco encefalico di fatto prevenendo la malattia».



Ricercatori Unipd

Facial Neuromuscular Junctions and Brainstem nuclei are the target of Tetanus Neurotoxin in Cephalic Tetanus

Autori:

Federico Fabris¹, Stefano Varani¹, Marika Tonellato¹, Ivica Matak², Petra Šostarić², Patrik Meglič², Matteo Caleo^{1†} Aram Megighian^{1,3}, Ornella Rossetto^{1,4,5}, Cesare Montecucco^{1,4,#} and Marco Pirazzini^{1,5,#}

¹Department of Biomedical Sciences, University of Padova, Via Ugo Bassi 58/B, 35131 Padova, Italy

²Department of Pharmacology, School of Medicine, University of Zagreb, Šalata 11, 10000 Zagreb, Croatia

³Padova Neuroscience Center, University of Padova, Via Giuseppe Orus 2, 35131 Padova, Italy

⁴Institute of Neuroscience, National Research Council, University of Padova, Via Ugo Bassi 58/B, 35131 Padova, Italy

⁵Interdepartmental Research Center of Myology CIR-Myo, University of Padova, Via Ugo Bassi 58/B, 35131 Padova, Italy

[†]deceased April 12th, 2022

[#]Equal contribution as senior and corresponding authors

Corresponding authors:

[Prof. Cesare Montecucco](#), Institute of Neuroscience, National Research Council, Via Ugo Bassi 58/B, Padova, 35131, Italy, phone: +39 3355399, cesare.montecucco@gmail.com

[Dr. Marco Pirazzini](#), Department of Biomedical Sciences, University of Padova, Via Ugo Bassi 58/B, 35131 Padova, Italy, phone +39 049 8276058 marco.pirazzini@unipd.it

ABSTRACT

Cephalic tetanus (CT) is a severe form of tetanus that follows head wounds and the intoxication of cranial nerves by tetanus neurotoxin (TeNT). Hallmarks of CT are cerebral palsy, which anticipates the spastic paralysis of tetanus, and rapid evolution of cardiorespiratory deficit even without generalized tetanus. How TeNT causes this unexpected flaccid paralysis, and how the canonical spasticity then rapidly evolves into cardiorespiratory defects remain unresolved aspects of CT pathophysiology. Using electrophysiology and immunohistochemistry, we demonstrate that TeNT cleaves its substrate VAMP within facial neuromuscular junctions and causes a botulism-like paralysis overshadowing tetanus spasticity. Meanwhile, TeNT spreads among brainstem neuronal nuclei and, as shown by an original assay measuring the ventilation ability of CT mice, it harms essential functions like respiration. A partial axotomy of the facial nerve revealed a yet unknown ability of TeNT to undergo intra-brainstem diffusion, which allows the toxin to spread to brainstem nuclei devoid of direct peripheral efferents. This mechanism is likely to be involved in the transition from local to generalized tetanus. Overall, the present findings suggest that patients with idiopathic facial nerve palsy should be immediately considered for CT and treated with antisera to block the potential progression to a life-threatening form of tetanus.