

Padova, 24 gennaio 2022

ALLA BASE DEL COVID-19 GRAVE UN DIFETTO DELLE CELLULE STAMINALI

Publicato su «Diabetes» lo studio effettuato dal Dipartimento di Medicina dell'Università di Padova e coordinato dal prof. Gian Paolo Fadini che dimostra un difetto di cellule staminali circolanti nei pazienti ricoverati per COVID-19 che hanno sviluppato un decorso sfavorevole della malattia. L'iperglicemia durante COVID-19 rappresenta una delle cause di riduzione delle cellule staminali circolanti.

Fin dall'inizio della pandemia, è emersa una stretta relazione tra diabete mellito e forme severe di COVID-19. Nel 2020 uno studio coordinato dal prof. Gian Paolo Fadini del Dipartimento di Medicina dell'Università di Padova aveva dimostrato che i pazienti affetti da diabete presentavano una probabilità



Gian Paolo Fadini

raddoppiata di trasferimento in terapia intensiva o decesso. Come in altre ricerche simili in tutto il mondo, era stato osservato un rischio elevato di andamento sfavorevole anche per i pazienti ricoverati per COVID-19 con elevati valori di glicemia in assenza di diabete.

A far luce su questo tema, un nuovo studio, pubblicato su «Diabetes», la prestigiosa rivista ufficiale della Società Americana di Diabetologia e condotto dai docenti del Dipartimento di Medicina dell'Università, coordinati da Gian Paolo Fadini, Professore Associato di Endocrinologia e Principal Investigator dell'Istituto Veneto di Medicina Molecolare.

Lo studio dimostra che i pazienti ricoverati per COVID-19 presentano un livello molto basso di cellule staminali nel sangue rispetto a soggetti senza infezione da SARS-CoV-2. Inoltre, tra i pazienti con COVID-19 coloro che presentavano livelli più bassi di cellule staminali avevano una probabilità aumentata più di 3 volte di ricovero in terapia intensiva o morte.

Un'altra novità principale dello studio consiste nel dimostrare una strettissima associazione tra iperglicemia al momento del ricovero, difetto di cellule staminali, ed andamento sfavorevole di COVID-19.

«I nostri precedenti studi sui pazienti diabetici – spiega il prof. Gian Paolo Fadini – ci hanno insegnato che le alte concentrazioni di glucosio riducono il livello di cellule staminali ematopoietiche circolanti. Il rilascio di queste cellule nel sangue – continua il professore – è necessario all'organismo per mantenere un'adeguata capacità dei tessuti di ripararsi e di rispondere agli insulti».

«Ora abbiamo osservato che anche nei pazienti senza una storia di diabete, lo stato iperinfiammatorio durante COVID-19 può causare iperglicemia e che questo rialzo glicemico riduce le cellule staminali – sottolinea Benedetta Bonora, ricercatrice del Dipartimento di Medicina dell'Università e prima autrice dello studio –. A sua volta, il difetto di cellule staminali conduce ad un peggioramento del

decorso clinico della malattia e spiega perché i pazienti con iperglicemia al momento dell'ingresso in ospedale rischiano di soccombere al COVID-19».

Il lavoro emerge da una collaborazione congiunta con l'Unità di Malattie Infettive, diretta dalla dottoressa Annamaria Cattelan, dove i pazienti sono stati ricoverati, e della Medicina di Laboratorio, diretta dalla prof.ssa Daniela Basso. Come spiega proprio la prof.ssa Basso:

«Raramente osserviamo livelli così bassi di cellule staminali circolanti in individui senza malattie del sangue – **conferma Daniela Basso** –. Si tratta molto probabilmente di una delle conseguenze dell'abnorme immuno-attivazione indotta dal virus, ma non possiamo escludere che il virus infatti le cellule staminali e le uccida».

«Nelle nostre precedenti ricerche – **puntualizza Gian Paolo Fadini** – abbiamo scoperto che uno dei meccanismi con cui l'iperglicemia riduce le cellule staminali passa attraverso una molecola chiamata Oncostatina M che stimola la produzione di cellule infiammatorie e trattiene le cellule staminali nel midollo, creando un circolo vizioso. Ora intendiamo verificare se Oncostatin M può essere un target terapeutico per la cura dei pazienti con COVID-19».

«L'iperglicemia all'ingresso in ospedale era presente in quasi la metà dei pazienti ricoverati per COVID-19 – **conclude il prof. Angelo Avogaro**, direttore della Diabetologia dell'Azienda Ospedale-Università di Padova, facendo comprendere l'enorme rilevanza di questo problema nell'attuale fase pandemica –. Ampliando le conoscenze sulle interazioni tra iperglicemia, cellule staminali e COVID-19 questo studio aiuta a identificare un nuovo potenziale bersaglio terapeutico per spegnere l'eccessiva risposta immuno-infiammatoria che conduce i pazienti con infezione da SARS-CoV-2 a sviluppare complicanze gravi ed a soccombere al virus».

Link alla ricerca:

<https://diabetesjournals.org/diabetes/article/doi/10.2337/db21-0965/140945/Hyperglycemia-Reduced-Hematopoietic-Stem-Cells-and>

Titolo: “*Hyperglycemia, reduced hematopoietic stem cells, and outcome of COVID-19*” - «Diabetes» - 2022

Autori: Benedetta Maria Bonora, Paola Fogar, Jenny Zuin, Daniele Falaguasta, Roberta Cappellari, Annamaria Cattelan, Serena Marinello, Anna Ferrari, Angelo Avogaro, Mario Plebani, Daniela Basso, Gian Paolo Fadini.

Per informazioni

Marco Milan
marco.milan@unipd.it – 3517505091
per Università degli Studi di Padova

Pietro Cavalletti
pietro.cavalletti@ahca.it – 3351415577
per Fondazione Ricerca Biomedica Avanzata –
VIMM

Gian Paolo Fadini

Gian Paolo Fadini è Professore Associato di Endocrinologia presso l'Università degli Studi di Padova e Dirigente Medico presso la Divisione di Malattie del Metabolismo dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova. È anche Principal investigator del Laboratorio di Diabetologia Sperimentale presso l'Istituto Veneto di Medicina Molecolare (<http://www.vimm.it/scientific-board/gian-paolo-fadini/>), una struttura scientifica traslazionale e di base.

L'attività didattica del Prof. Fadini è rivolta agli studenti del Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia e del Corso di Specialità in Endocrinologia e Metabolismo, mentre le attività di ricerca sono dedicate allo studio delle complicanze croniche del diabete, delle cellule staminali nel diabete, dell'angiogenesi, dell'aterosclerosi, della calcificazione e rigenerazione vascolare, della guarigione delle ulcere, delle sindrome metabolica e insulino-resistenza, dello stress ossidativo, delle complicanze diabetiche acute, e dei meccanismi genetiche di longevità delle malattie metaboliche.

Con una serie di studi clinici traslazionali sulle cellule progenitrici endoteliali, l'attività di ricerca del Prof. Fadini ha contribuito alla comprensione di come il diabete induca danno vascolare e comprometta la riparazione endoteliale. Come evoluzione di questo campo di studi, il Prof. Fadini è passato a considerare il midollo osseo, che regola le cellule staminali vascolari e la rigenerazione, come bersaglio delle complicanze diabetiche. In ambito clinico, il Prof. Fadini ha condotto studi utilizzando dati clinici accumulati routinari sugli esiti cardiovascolari e sull'efficacia nel mondo reale dei farmaci ipoglicemizzanti, inclusa la serie di studi osservazionali nazionali DARWIN.

Al Professor Gian Paolo Fadini è stato assegnato il premio Minkowski, il riconoscimento europeo più prestigioso nel campo delle ricerche sul diabete, per le sue ricerche sul ruolo delle alterazioni delle cellule staminali nelle complicanze vascolari del diabete.

Il Prof. Fadini è Associate Editor per Atherosclerosis, Journal of Endocrinological Investigation e Nutrition Metabolism & Cardiovascular Disease, è membro del board di European Heart Journal, Diabetes Obesity & Metabolism e Cardiovascular Diabetology ed ex membro del consiglio di Diabetes e Clinical Science e revisore (tra gli altri) per: Lancet Diabetes & Endocrinology, Circulation, Circulation Research, J Am Coll Cardiol, ATVB, Stem Cells, Stroke, Diabetologia, Diabetes Care. Ha pubblicato più di 300 articoli su riviste peer-review, con un H-index di 54.

HYPERGLYCEMIA, REDUCED HEMATOPOIETIC STEM CELLS, AND OUTCOME OF COVID-19

Admission hyperglycemia has emerged worldwide as a predictor of poor COVID-19 outcome. Hyperglycemia leads to a defect in circulating hematopoietic stem/progenitor cells (HSPCs) which, in turn, predicts diabetic complications. Here, we explored whether reduced HSPCs mediated at least part of the prognostic effect of hyperglycemia on COVID-19 outcome. We found that patients with COVID-19 (n=100) hospitalized in a non-intensive setting displayed dramatically (50-60%) reduced levels of HSPCs measured by flow cytometry as CD34⁺, CD34⁺CD45^{dim} or CD34⁺CD133⁺ cells, compared with controls (n=595). This finding was highly significant (all $p < 10^{-10}$) after multivariable adjustment, or manual 1:1 patient match, or propensity score matching. Admission hyperglycemia (≥ 7.0 mmol/l) was present in 45% of patients, was associated with a significant further ~30% HSPCs reduction and predicted a 2.6-fold increased risk of the primary outcome of adverse COVID-19 course (admittance to the intensive care unit or death). Low HSPCs were also associated with advanced age, higher peak C-reactive protein and neutrophil/lymphocyte ratio. Independently from confounders, one standard deviation lower CD34⁺ HSPCs was associated with a >3-fold higher risk of adverse outcome. Upon formal analysis, reduction of HSPCs was a significant mediator of the admission hyperglycemia on COVID-19 outcome, being responsible for 28% of its prognostic effect.