

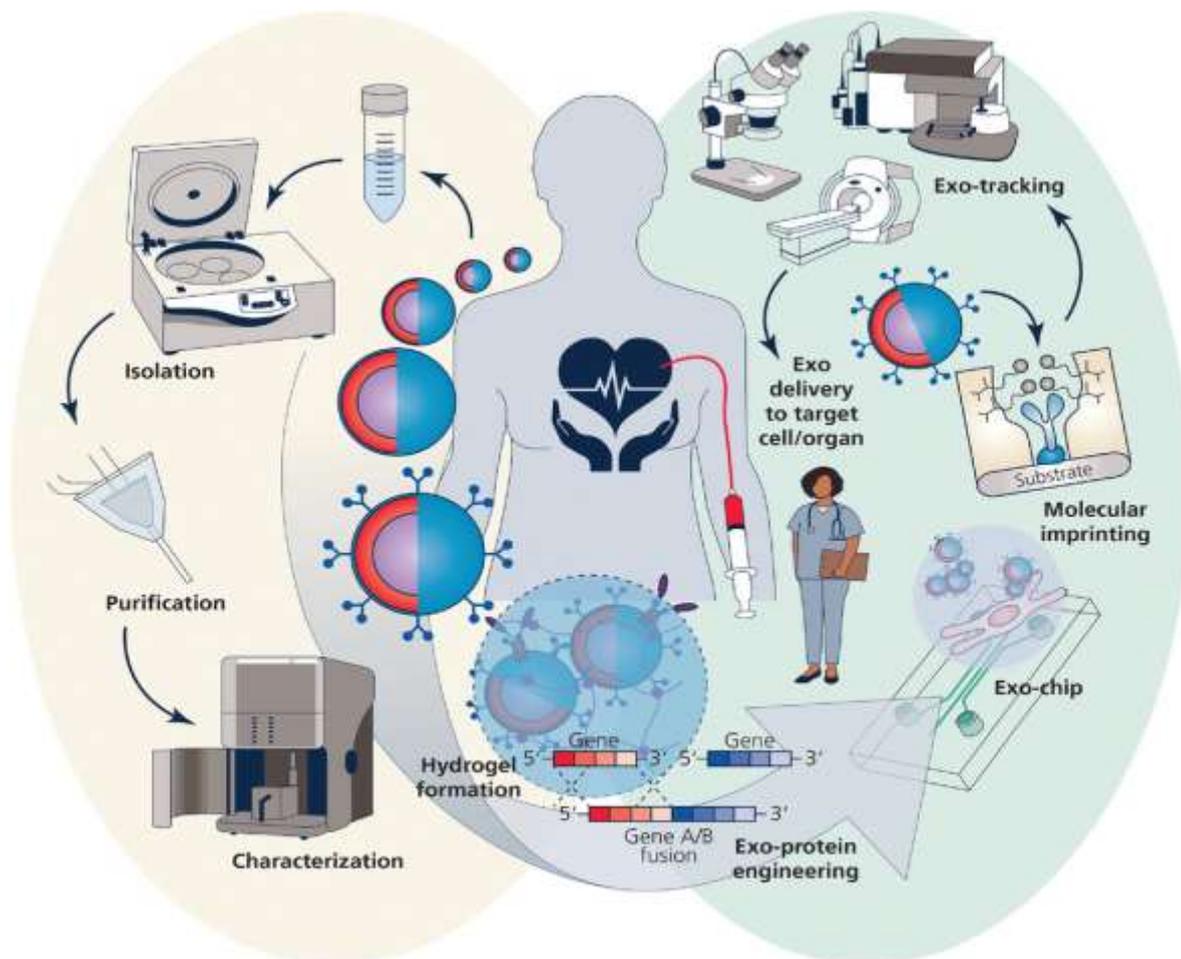
14. Aprile

Esosomi e fisiopatologia cardiaca



Il report di oggi riprende la relazione :

GLI EXOSOMI NEL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI: A HYDROGEL-BASED EXOSOME PATCH G. Tajana



Vari studi hanno identificato il ruolo degli esosomi nella comunicazione incrociata all'interno di diversi organi e tessuti. In diverse condizioni fisiologiche, le cellule cardiache comunicano con altri organi attraverso gli *esosomi*. Precedenti studi hanno dimostrato che gli esosomi portano diverse firme molecolari, inclusi lipidi, proteine, mRNA e micro-RNA (miRNA)

Vader P et al. [Extracellular vesicles: emerging targets for cancer therapy](#). *Trends Mol Med*. 2014 Jul;20(7):385-93.

Gli *esosomi* vengono secreti selettivamente attraverso meccanismi di smistamento del carico da quasi tutti i tipi di cellule in risposta a vari stimoli biologici e proteine navetta, lipidi o acidi nucleici verso le cellule riceventi

van Niel G et al. [Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles](#). *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018 Apr;19(4):213-228.

Per la consegna del carico, gli esosomi vengono fusi con diversi recettori (come ICAM (molecole di adesione intercellulare), galectina, annessina V) sulle cellule riceventi o endocitati dalle cellule riceventi

Fuentes P et al. [ITGB3-mediated uptake of small extracellular vesicles facilitates intercellular communication in breast cancer cells](#). *Nat Commun*. 2020 Aug 26;11(1):4261.

Diversi studi hanno descritto il ruolo degli *esosomi* nella fisiopatologia cardiaca, come l'apoptosi, l'angiogenesi, l'infiammazione, l'ipertrofia e la fibrosi. Il ruolo dei miRNA trasportati dal carico esosomico è stato ampiamente studiato nella patologia cardiaca.

Nell'apoptosi, una cellula rileva i segnali di stress e induce la morte cellulare attivando le caspasi. Il ruolo degli *esosomi* è stato implicato nella regolazione della progressione dell'apoptosi.

Ad esempio, la sovraregolazione di miR-423-3p negli esosomi esercita la cardioprotezione e riduce l'apoptosi nelle cellule H9c2 mediante la sottoregolazione di RAP2C. Un altro studio in vitro ha dimostrato che gli esosomi derivati dalle cellule progenitrici cardiache secernono miR210 e miR132 e inibiscono l'apoptosi nei cardiomiociti e migliorano l'angiogenesi nelle cellule endoteliali cardiache

L'ipertrofia cardiaca è una risposta adattiva allo stress emodinamico ed è caratterizzata da ispessimento della parete ventricolare e ridotta frazione di eiezione. Livelli elevati di miR-27a, miR-28-3p e miR-34 sono stati osservati nei fibroblasti cardiaci sotto l'influenza del fattore di necrosi tumorale α (TNF α), che promuove l'ipertrofia dopo essere stato assorbito dai cardiomiociti.

Tian C et al. [Myocardial infarction-induced microRNA-enriched exosomes contribute to cardiac Nrf2 dysregulation in chronic heart failure](#). *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018 May 1;314(5):H928-H939.

L'ischemia miocardica è una condizione di diminuzione del flusso sanguigno al cuore e morte cellulare ischemica che può portare a una risposta riparativa multifase con cicatrizzazione fibrotica nel sito del tessuto danneggiato. È interessante notare che i macrofagi M1 trasportano il miR-155 pro-infiammatorio alle cellule endoteliali attraverso gli esosomi, riducendo così il suo potenziale angiogenico e aggravando il danno miocardico a seguito di ischemia miocardica

In precedenza, è stato dimostrato che il miR-200a-3p sovraregolato dagli esosomi derivati dai fibroblasti attivati induce la disfunzione delle cellule endoteliali cardiache .

Ranjan P et al. [Myofibroblast-Derived Exosome Induce Cardiac Endothelial Cell Dysfunction](#). *Front Cardiovasc Med*. 2021 Apr 23;8:676267.

Allo stesso modo, molti altri miRNA sono stati descritti in diverse malattie, comprese le malattie cardiovascolari. Pertanto, i ricercatori hanno recentemente mostrato interesse nello sfruttamento degli esosomi per uso terapeutico.

Durante l'infezione o la lesione, il muscolo cardiaco si gonfia naturalmente sotto l'influenza di sostanze chimiche secrete dai globuli bianchi. È evidente dalla letteratura esistente che una varietà di cellule secerne esosomi all'interno del sistema immunitario innato e adattativo, come neutrofili, mastociti, cellule natural killer (NK), monociti, macrofagi, cellule B e cellule T

Lindenberg MFSret et al . [Antigen Presentation by Extracellular Vesicles from Professional Antigen-Presenting Cells. Annu Rev Immunol. 2018 Apr 26;36:435-459.](#)

L'infiammazione transitoria innescata dalle cellule immunitarie è l'evento cardioprotettivo critico nell'infarto del miocardio (IM) che cancella le cellule morte dall'area dell'infarto. In questo processo, le vescicole esosomiali interagiscono con le cellule immunitarie infiltranti e influenzano la polarizzazione delle cellule immunitarie e la secrezione di citochine, esercitando così una cardioprotezione

Wen H et al [The effect of immune cell-derived exosomes in the cardiac tissue repair after myocardial infarction: Molecular mechanisms and pre-clinical evidence. J Cell Mol Med. 2021 Jul;25\(14\):6500-6510.](#)

Ad esempio, gli esosomi secreti dalle cellule staminali derivate dalla cardiosfera trasducono miR-181b, inducono la polarizzazione dei macrofagi e promuovono la riparazione cardiovascolare. Gli esosomi secreti dai macrofagi M2 rilasciano miR-148a e attenuano il danno MI/R (riperfusion da ischemia miocardica) attraverso la down-regolazione del TXNIP. Al contrario, gli esosomi derivati dai macrofagi M1 rilasciano miR-155 e aggravano il danno miocardio

Liu S et al [M1-like macrophage-derived exosomes suppress angiogenesis and exacerbate cardiac dysfunction in a myocardial infarction microenvironment. Basic Res Cardiol. 2020 Feb 28;115\(2\):22. doi: 10.1007/s00395-020-0781-7. PMID: 32112145.](#)

Studi recenti suggeriscono che gli effetti benefici delle cellule staminali sono principalmente dovuti alla loro segnalazione paracrina tramite esosomi. Gli esosomi derivati dalle cellule staminali mesenchimali forniscono una cardio-protezione contro l'infarto del miocardio attraverso diversi meccanismi che potrebbero colpire l'apoptosi, l'infiammazione, il rimodellamento e la neovascolarizzazione. Hanno dimostrato che gli esosomi derivati da cardiomiociti esercitano effetti proangiogenici attraverso miR-143 e miR-222 esosomiali in condizioni ischemiche. Le cellule staminali CD34+, isolate da cellule mononucleate periferiche mobilizzate dal sangue umano adulto, secernono esosomi che possono indurre l'angiogenesi in cellule endoteliali isolate

Haider KH et al . [Miracring the injured heart with stem cell-derived exosomes: an emerging strategy of cell-free therapy. Stem Cell Res Ther. 2020 Jan 9;11\(1\):23.](#)

Gli esosomi forniscono proteine e acidi nucleici a livello intercellulare senza molta immunoreattività, rendendoli molto adatti come trasportatori di farmaci. Diverse organizzazioni, ad esempio Hamsa Biomed, Exosome Diagnostics e Caris Life Sciences, stanno sviluppando una diagnostica del cancro basata sugli esosomi. Gli esosomi offrono sicurezza, specificità e stabilità come sistema di rilascio terapeutico. Gli esosomi possono fornire composti farmacologicamente attivi a un sito bersaglio specifico distante (Kim, Haney et al., [2018](#) ; Tan et al., [2014](#)).

Kim M et al [Engineering macrophage-derived exosomes for targeted paclitaxel delivery to pulmonary metastases: in vitro and in vivo evaluations. Nanomedicine. 2018 Jan;14\(1\):195-204.](#)

In generale, gli esosomi sono piccole vescicole di dimensioni comprese tra ~ 30 e 120 nm. Oltre agli esosomi, ci sono altre vescicole extracellulari più grandi come microvescicole (100-1000 nm) e corpi apoptotici (800-5000 nm) che vengono utilizzate per trasportare molecole biologiche e cellule morte. Poiché esiste una sovrapposizione di dimensioni tra questi sottoinsiemi e non rimane consenso su marcatori di superficie distinti di ciascun tipo, l'International Society of Extracellular Vesicles (ISEV) utilizza il termine vescicola extracellulare (EV) per riferirsi a loro collettivamente

Théry C, et al Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. J Extracell Vesicles. 2018 Nov 23;7(1):1535750.

A causa delle loro piccole dimensioni, gli esosomi sfuggono facilmente alla fagocitosi e raggiungono l'area della lesione ischemica, rendendoli ancora più efficienti. Inoltre, gli esosomi sono relativamente stabili e meno immunogenici a causa della loro natura autologa e delle piccole dimensioni. Gli esosomi non mostrano tumorigenicità a causa della mancanza di autoreplicazione e sono quindi meno tossici e rapidamente adottati dalle cellule/organi riceventi

Gabisonia K et al Extracellular vesicle-mediated bidirectional communication between heart and other organs. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2022 May 1;322(5):H769-H784.

È interessante notare che gli esosomi possono essere facilmente modificati e immagazzinati e possono eliminare le proteine prioniche mal ripiegate. Tutte queste caratteristiche hanno recentemente reso gli esosomi un promettente sistema di somministrazione di farmaci e una nuova opzione terapeutica nel trattamento di varie malattie, comprese le malattie cardiovascolari. Sebbene siano stati raggiunti notevoli risultati in questo settore, la ricerca è ancora in crescita e rimangono molti misteri irrisolti. Prima della loro trasformazione clinica, tuttavia, è necessario affrontare diverse limitazioni critiche. Ad esempio, è necessario scoprire completamente i meccanismi che regolano il caricamento, l'imballaggio e la selezione degli esosomi. Inoltre, è essenziale sviluppare un metodo efficiente per la preparazione e la purificazione degli esosomi e modificare gli esosomi per la loro massima ritenzione nel corpo. Tuttavia, da un punto di vista clinico, l'ostacolo più impegnativo è la consegna mirata di esosomi al sito/organo bersaglio tramite iniezione sistemica.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 14 aprile 2022

Il Global Vaccine Data Network controllerà la sicurezza dei vaccini che faremo in un prossimo futuro

Il Global Vaccine Data Network controllerà la sicurezza dei vaccini che faremo in un prossimo futuro. Una vigile e provvida paura è la madre della sicurezza. Edmund Burke. A causa di Internet, le paure e le preoccupazioni sulla sicurezza dei vaccini si diffondono inevitabilmente e richiedono una risposta globale coordinata e rapida per evitare una diminuzione pericolosa della pratica vaccinale con il conseguente aumento delle malattie prevenibili. La stessa globalizzazione della produzione di vaccini sta aumentando la necessità di garantire che questi siano efficaci e percepiti come sicuri a livello globale, è pertanto indispensabile un approccio ben strutturato la cui realizzazione richiede un progetto organico sostenuto da un impegno economico considerevole.

Nel 2019, la Bill & Melinda Gates Foundation ha sponsorizzato un incontro in Francia di circa 60 specialisti della sicurezza dei vaccini in un ameno villaggio sul lago dell'alta Provenza. Da quel meeting è nato il **Global Vaccine Data Network (GVDNN)** che ha avuto una rapida crescita grazie al supporto economico dell'Università di Petousis-Harris e di Auckland UniServices Ltd., un'organizzazione no profit di proprietà dell'istituto. Il Global Vaccine Data Network nasceva con due obiettivi principali: facilitare studi collaborativi globali sulla sicurezza dei vaccini per aumentare il loro potere statistico e aiutare a sviluppare progetti per la conduzione di studi osservazionali di sorveglianza attiva in particolari aree del mondo. Attualmente la rete GVDN ha la sua centrale operativa in Nuova Zelanda in cui operano scienziati di 17 paesi, di cui due cinesi, con una consolidata esperienza nella gestione di studi osservazionali complessi incentrati sulla sicurezza dei vaccini. Il controllo della sicurezza di un vaccino, dopo la sua autorizzazione, richiede sia sistemi di segnalazione passiva per il rilevamento di eventuali side effects che una sorveglianza attiva basata su studi osservazionali per la valutazione di possibili associazioni. La globalizzazione della produzione di vaccini e l'emergere di molti produttori in Cina e in altri paesi impone che tali valutazioni non possono più essere effettuate

esclusivamente in Nord America o in Europa, dove tali studi vengono prevalentemente condotti. L'attività di una rete di controllo può aiutare i produttori a soddisfare i requisiti normativi di fase IV per valutare la sicurezza dei vaccini e consentire di affrontare adeguatamente i problemi di sicurezza dei vaccini. Ad oggi gli studi collaborativi del GVDN sulla sicurezza e l'efficacia dei vaccini utilizzano i dati sanitari di diverse popolazioni provenienti da paesi di tutto il mondo. Attraverso la cooperazione internazionale è così possibile avere una popolazione sufficientemente numerosa per condurre analisi approfondite su possibili eventi rari successivi alla vaccinazione.

A tale riguardo consiglio di visitare il sito Web GVDN che contiene descrizioni particolareggiate degli obiettivi, delle metodologie di lavoro e in particolare descrive in che modo i "big-data" possono aiutare a valutare e definire la sicurezza di un vaccino. Riporta inoltre un elenco dei partner internazionali che partecipano agli studi sulla sicurezza dei vaccini e commenti su argomenti correlati come lo spinoso problema della "esitazione vaccinale". La pagina delle News viene aggiornata regolarmente, attraverso un modulo di contatto e a collegamenti online con social media qualificati e attendibili. Il GVDN è supportato da un centro di coordinamento con sede presso l'Università di Auckland in Nuova Zelanda, dove è in fase di sviluppo un dashboard che presenterà i risultati degli studi disponibili sulla sicurezza dei vaccini.

Il GVDN ha ricevuto e continua a ricevere fondi di seeding dalla fondazione Gates e fa affidamento su borse di ricerca per specifici progetti di monitoraggio della sicurezza dei vaccini ed ha recentemente ricevuto finanziamenti significativi dai Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie per un progetto della durata di tre anni intitolato Global Covid Vaccine Safety (GCoVS). Il GVDN si avvale del sostegno di Auckland UniServices, una consociata senza scopo di lucro interamente controllata dall'Università di Auckland, che si è posizionata al primo posto per due anni consecutivi nella classifica Impact di Times Higher Education (THE). Scienziati in più di 20 paesi, in tutti i continenti (tranne l'Antartide), stanno attualmente raccogliendo i dati per il più grande progetto mai realizzato sulla sicurezza dei vaccini. Con la capacità di attingere ai dati di oltre 250 milioni di persone, la rete indagherà sulle "complicazioni rare" legate ai vaccini COVID-19 nella speranza di migliorare la previsione, il trattamento e potenzialmente la prevenzione di eventuali effetti collaterali.

L'anima del GVDN è Bruce Carleton, farmacologo clinico presso l'Università della British Columbia, Vancouver, che ha tracciato un'analogia della sicurezza dei vaccini con la tecnologia aeronautica dove la sicurezza arriva spesso dopo "arresti anomali ultra rari". La sicurezza dei voli è stata ottenuta imparando da quegli eventi, non negandoli. Analogamente con miliardi di dosi di vaccini contro il COVID-19 somministrati, è chiaro che i vaccini sono "molto sicuri per la maggior parte delle persone", allo stesso tempo, "Probabilmente ci sono pazienti che potrebbero, in effetti, subire danni".

La gestione di questo progetto prevede mediamente il monitoraggio di circa 1 milione di persone, un numero paradossalmente troppo piccolo per definire gli effetti collaterali di un vaccino. Ad esempio per verificare se un vaccino raddoppia il rischio di un incidente che accade ad una persona su 100.000 avremo bisogno di uno studio con circa 4 milioni di persone per essere definito "significativo".

Nell'aprile 2021, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hanno assegnato a GVDN 5,5 milioni di dollari in tre anni per studiare la sicurezza dei vaccini anti Covid. E' questo un budget oggettivamente "modesto", ma tuttavia sufficiente per progettare diversi progetti, ciascuno basato su grandi sistemi sanitari, regioni all'interno di un paese o, in alcuni casi, come in Nuova Zelanda, l'intera popolazione di una nazione. Uno studierà l'infiammazione cardiaca associata ai vaccini a RNA messaggero di Pfizer e Moderna. Un altro esaminerà la trombocitopenia indotta da vaccino, un pericoloso disturbo della coagulazione legato ai vaccini virali prodotti da AstraZeneca e Johnson & Johnson. Tra gli altri progetti la rete esaminerà anche il rischio della sindrome di Guillain-Barré dopo la vaccinazione COVID-19.

Questo vuol dire organizzare teleconferenze nel cuore della notte distribuite in una dozzina di fusi orari e mesi di lavoro per armonizzare tra i sistemi ospedalieri una gestione condivisa di una condizione come la miocardite. Anche l'aumento del rischio di complicanze dopo la vaccinazione è statisticamente complesso.

Alcuni studi lo fanno confrontando una popolazione vaccinata con una non vaccinata e valutando se più dei primi sviluppano, ad esempio, la miocardite. Ma le persone non vaccinate differiscono da quelle vaccinate in modi differenti, il che potrebbe confondere i risultati. Per evitare che questo accada GVDN utilizzerà un metodo chiamato "serie di casi autocontrollati". ad esempio, identificando tutti coloro che hanno sofferto di miocardite nei 60 giorni successivi all'ultima dose di vaccino. Un enorme set di dati potrebbe essere utile per iniziare a decifrare altri "misteri", in particolare come identificare i potenziali soggetti a rischio. Ad esempio: la miocardite post-vaccino è più probabile, se qualcuno ha un'altra condizione di salute o assume un determinato farmaco? Un altro "sogno" è definire la biologia alla base degli effetti collaterali.

Approfondimenti potrebbero provenire da un altro nascente sforzo globale, chiamato Rete Internazionale di Servizi Speciali di Immunizzazione (INSIS), che attualmente sta finalizzando accordi di finanziamento. Mentre GVDN mira a raccogliere e analizzare i dati sui vaccini COVID-19 in tutto il mondo e ad affrontare le questioni genomiche, l'INSIS esaminerà la biologia e l'immunologia dei problemi post-vaccino mentre stanno accadendo. Per ora, i nuovi sforzi non includono problemi di salute complessi da diagnosticare che potrebbero essere collegati ai vaccini.

Alcune persone hanno descritto sintomi inquadabili come Covid-lungo come mal di testa cronico e battito cardiaco e pressione sanguigna irregolari, subito dopo la vaccinazione, ma studiare questo fenomeno è molto più difficile. Il mal di testa, ad esempio, è così comune che nessun sistema di sorveglianza dei vaccini rileverebbe uno squilibrio. Per discernere i modelli, è fondamentale rivedere non solo le singole parole adoperate nei rapporti sulla sicurezza dei vaccini, ma le narrazioni di medici e pazienti. I rapporti soggettivi non dovrebbero essere scartati come privi di significato o non correlati. Infine GVDN, verificherà se alcune varianti genetiche aumentano il rischio di complicanze postvaccino. Per questo sta anche pianificando un progetto attraverso un sito Web per chiunque creda di aver subito un evento avverso al vaccino post-COVID-19, invitandoli a spedirgli un campione di saliva e le relative cartelle cliniche

Un anno fa... Baedeker/Replay del 14 aprile 2021

Pregiudizi vaccinali: per Aspera ad Astra ...Zeneca e Johnson & Johnson