

29. Luglio

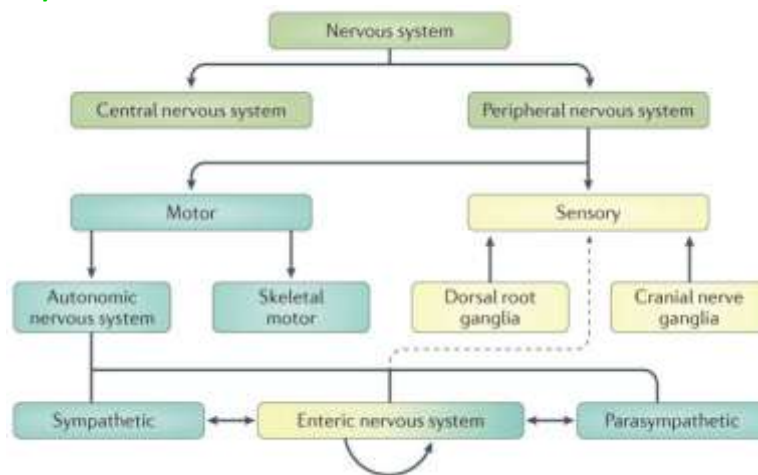
## I macrofagi attraverso la produzione di C1q regolano la peristalsi intestinale

*Se non stai facendo delle onde, non stai navigando.*  
Chester Nimitz

La peristalsi è la forza fisica che spinge il cibo attraverso l'intestino, favorendo la digestione e l'assorbimento dei nutrienti. La motilità gastrointestinale che è alla base della peristalsi è un processo complesso che richiede il coordinamento dell'attività delle cellule muscolari lisce da parte del **sistema nervoso enterico (ENS)**

*Rao M ert al. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016 Sep;13(9):517-28.*

Il **sistema nervoso enterico (ENS)** è un'ampia divisione del sistema **nervoso periferico (SNP)** che può controllare il comportamento gastrointestinale indipendentemente dall'input del **sistema nervoso centrale (SNC)**.



Mentre i neuroni dei mammiferi si trovano nel SNC (cervello e midollo spinale) o nel SNP (cellule con soma al di fuori del cervello e del midollo spinale).

Le informazioni afferenti dalla periferia al SNC sono trasmesse dai neuroni situati nella radice dorsale o nei gangli dei nervi cranici, che costituiscono la **divisione "sensoriale" del SNP (giallo)**.

Le informazioni afferenti integrate dal sistema nervoso centrale portano all'output efferente attraverso la **divisione "motoria" del sistema nervoso centrale**

I **neuroni enterici** sono organizzati in microcircuiti che contengono neuroni afferenti primari intrinseci che possono rispondere intrinsecamente agli stimoli locali per integrare le informazioni e coordinare l'output motorio.

**Il sistema nervoso enterico (ENS)** è quindi unico nell'avere proprietà sia sensoriali che motorie (linea tratteggiata). Pertanto, l'ENS può mediare il comportamento indipendentemente dal sistema nervoso centrale; tuttavia, normalmente si verifica una comunicazione bidirezionale tra l'intestino e il SNC, che si influenzano a vicenda. **(vedi allegato 1)**

**Paul Andrew Muller** e di **Fanny Matheis** della *Rockefeller University*, hanno rivelato che i **macrofagi intestinali** influenzano la motilità gastrointestinale regolando le funzioni dei neuroni enterici e facilitando le loro interazioni con le cellule muscolari lisce

Muller PA et al. [Crosstalk between Muscularis Macrophages and Enteric Neurons Regulates Gastrointestinal Motility](#). *Cell*. 2014 Aug 28;158(5):1210.

Matheis F et al. [Adrenergic Signaling in Muscularis Macrophages Limits Infection-Induced Neuronal Loss](#). *Cell*. 2020 Jan 9;180(1):64-78.e16.

I **macrofagi** svolgono nell'intestino funzioni diverse che variano a seconda della loro localizzazione anatomica.

Ad esempio, i **macrofagi** che si localizzano nel tessuto situato direttamente sotto l'epitelio intestinale, (lamina propria) contribuiscono alla difesa immunitaria contro i batteri patogeni. In particolare un gruppo distinto di **macrofagi** si localizza tra gli strati muscolari circolari e longitudinali della lamina propria (muscolare esterna.)

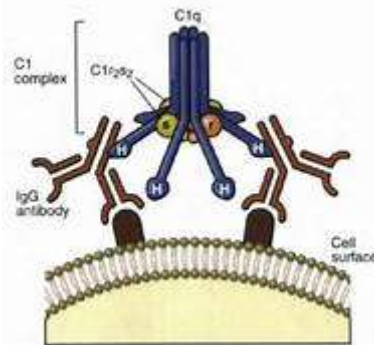
Questi "**macrofagi muscolari**" esprimono geni distinti dai **macrofagi** della lamina propria regolano direttamente l'attività delle cellule muscolari lisce secernono fattori solubili, come la **proteina morfogenetica ossea 2 (BMP2)**, che interagiscono con i neuroni enterici che controllano l'attività della muscolatura liscia

Questa classe di **macrofagi** svolge un ruolo chiave nella regolazione della motilità intestinale. Tuttavia, abbiamo una conoscenza limitata dei meccanismi molecolari mediante i quali questi **macrofagi** regolano l'attività neuromuscolare intestinale e la motilità intestinale.

Gabanyi I et al. [Neuro-immune Interactions Drive Tissue Programming in Intestinal Macrophages](#). *Cell*. 2016 Jan 28;164(3):378-91.

### Il componente del **complemento 1q** (o semplicemente **C1q**)

è un complesso proteico coinvolto nel sistema del complemento, che fa parte del sistema immunitario innato. C1q insieme a C1r e C1s formano il complesso C1.



**C1q** è un membro della famiglia del collagene di difesa che ha ruoli distinti nella difesa immunitaria e nello sviluppo e nella funzione del sistema nervoso

È composto da sei molecole ciascuna di C1qA, C1qB e C1qC, formando un oligomero di 410 kDa. Il C1q circola nel flusso sanguigno, dove partecipa alla difesa immunitaria contro le infezioni riconoscendo gli anticorpi legati ai batteri invasori. Questa interazione di legame avvia la classica via del complemento, che comporta il reclutamento e l'elaborazione proteolitica di altri componenti del complemento che rompono la membrana batterica e reclutano cellule fagocitiche

**C1q** è anche prodotto dalla microglia (cellule simili ai macrofagi residenti nel cervello) nel cervello dove promuove la potatura delle sinapsi neuronali attraverso un meccanismo poco chiaro. Di

conseguenza, la carenza di **C1q** si traduce in una maggiore connettività sinaptica nel sistema nervoso centrale che può portare all'epilessia

Chu Y et al. [Enhanced synaptic connectivity and epilepsy in C1q knockout mice](#). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Apr 27;107(17):7975-80.

Il **C1q** viene prodotto anche in siti di barriera, come l'intestino, dove sono frequenti gli incontri con microbi commensali e patogeni. Tuttavia, si sa poco sul ruolo fisiologico del **C1q** nei tessuti barriera. Le cellule immunitarie del fegato, compresi i macrofagi e le cellule dendritiche, producono C1q sierico; tuttavia, la fonte cellulare di **C1q** nei tessuti barriera compreso l'intestino rimane poco chiara

Il team di **Lora Hooper** del *Dipartimento di Immunologia, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Stati Uniti*.



ha pubblicato il report

*Pendse M et al.*

**Macrophages regulate gastrointestinal motility through complement component 1q.**

*Elife*. 2023 Apr 26;12:e78558.

che dimostra come sebbene **C1q** media l'uccisione dei batteri nel flusso sanguigno mediata dal complemento, tuttavia non è essenziale per la difesa immunitaria dell'intestino. Invece, i **macrofagi** che esprimono **C1q** erano localizzati nella sottomucosa intestinale e nei plessi mioenterici dove erano strettamente associati ai neuroni enterici ed esprimevano **marcatori di superficie caratteristici** dei **macrofagi nervosi** adiacenti in altri tessuti.

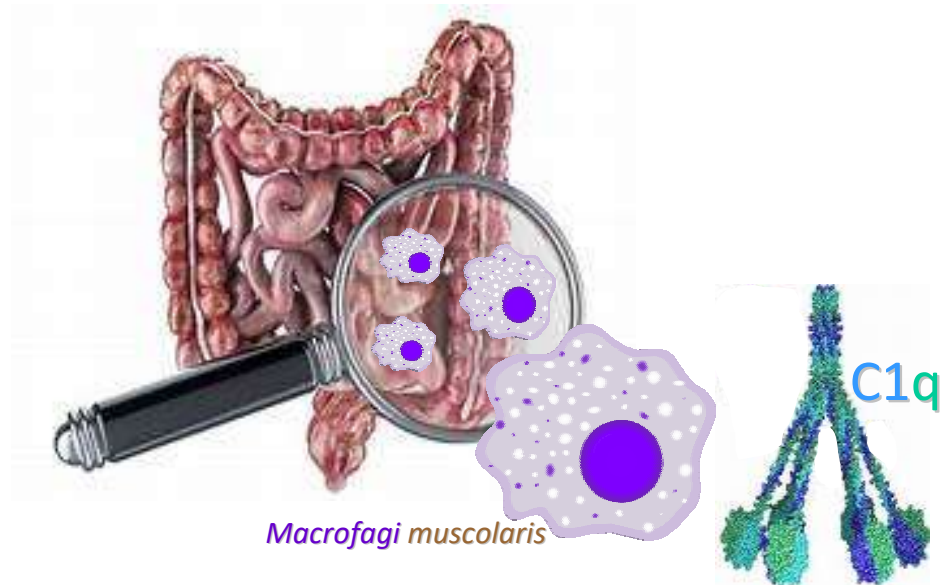
In un *sistema murino di controllo* topi con una delezione specifica dei macrofagi di **C1qa** hanno mostrato significativi cambiamenti nell'espressione genica neuronale enterica, un aumento della peristalsi e un transito intestinale accelerato.

### Conclusione

**C1q** È un regolatore chiave della motilità gastrointestinale e fornisce una migliore comprensione della diafonia tra **i macrofagi** e il **sistema nervoso enterico**.

I **macrofagi intestinali** che esprimono **C1q** presentano proprietà di macrofagi neuromodulatori di altri tessuti e si trovano vicino ai neuroni enterici che hanno un ruolo noto nel controllo della motilità intestinale. Di conseguenza, i topi privi di macrofagi **C1q** mostrano un'espressione alterata dei geni neuronali enterici, un aumento delle contrazioni peristaltiche neurogeniche e una motilità

gastrointestinale accelerata. Questi risultati identificano **C1q** come mediatore chiave di un'interazione neuroimmune che regola la motilità intestinale.



Questo studio dimostra che il **complemento C1q** prodotto dai **macrofagi enterici** modella la funzione neuronale e la motilità intestinale. Gli autori presentano dati convincenti che dimostrano che mentre il **C1q** derivato dai **macrofagi** non è necessario per le difese contro i patogeni enterici, svolge un ruolo importante nella regolazione dell'espressione genica neuronale e del transito intestinale. Questi risultati saranno di interesse per gastroenterologi, neuroscienziati e immunologi nel rivelare un nuovo asse neuroimmune nell'omeostasi intestinale.

## Allegato

*Rao M, Gershon MD.*

### **The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders.**

*Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016 Sep;13(9):517-28.*

#### **Punti chiave**

Il sistema nervoso enterico (ENS) è il componente più grande del sistema nervoso autonomo ed è dotato unicamente di microcircuiti intrinseci che gli consentono di orchestrare la funzione gastrointestinale indipendentemente dall'input del sistema nervoso centrale (SNC)

Poiché molti neurotrasmettitori, vie di segnalazione e proprietà anatomiche sono comuni all'ENS e al SNC, i processi fisiopatologici che sono alla base della malattia del SNC hanno spesso manifestazioni enteriche

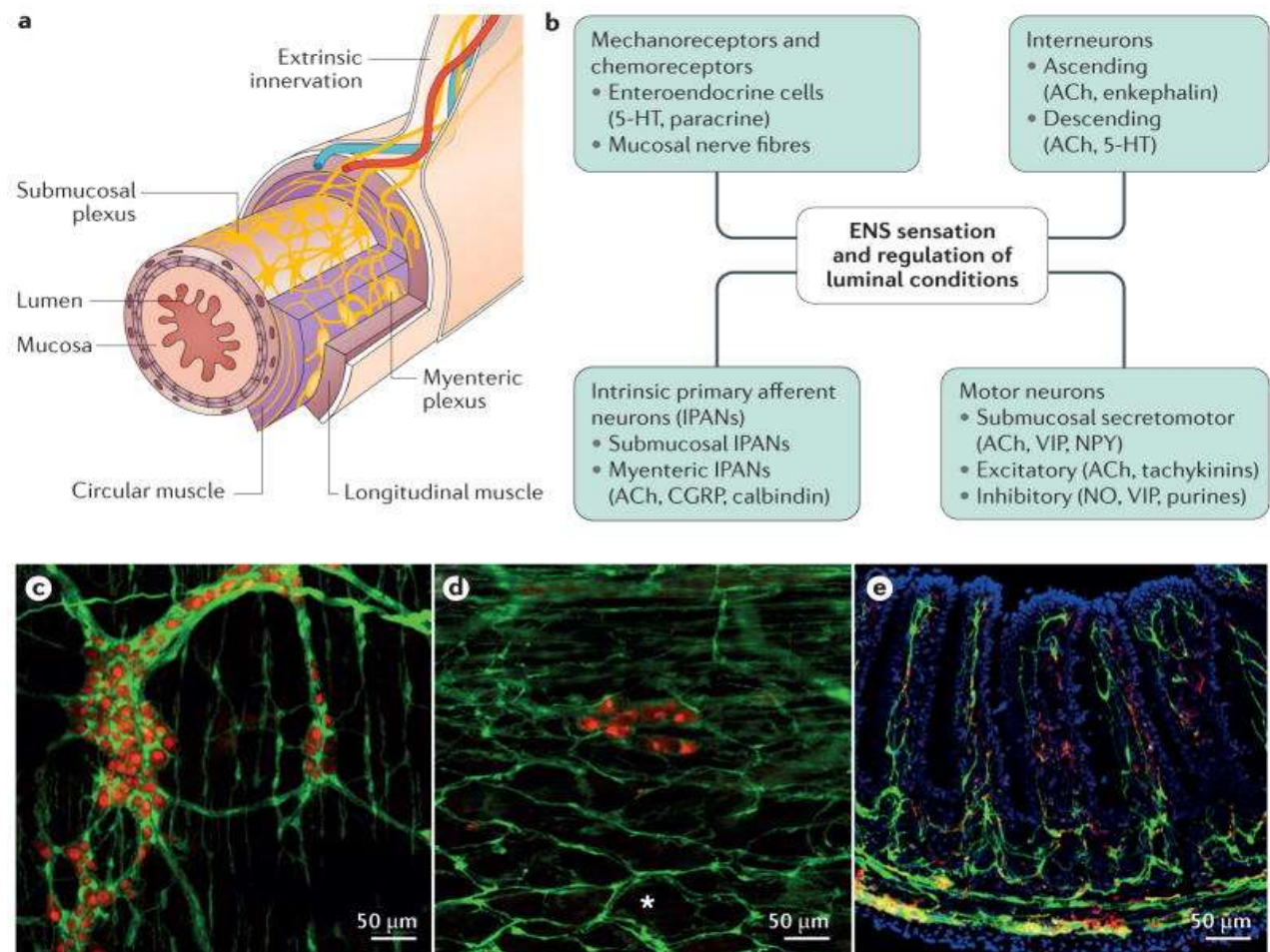
Le connessioni neuronali e il sistema immunitario potrebbero fornire condotti che consentono alle malattie acquisite nell'intestino di diffondersi al cervello

Le encefalopatie spongiformi trasmissibili, i disturbi dello spettro autistico, il morbo di Parkinson, il morbo di Alzheimer, la sclerosi laterale amiotrofica e l'infezione da virus varicella zoster (VZV) sono esempi di disturbi con conseguenze sia gastrointestinali che neurologiche

Le riattivazioni di VZV dalla latenza nei neuroni enterici e in altri neuroni autonomi privi di proiezioni cutanee sono cause occulte di zoster senza eruzione cutanea che portano a malattie gastrointestinali, meningite e ictus

La ricerca sull'asse intestino-cervello della malattia è ragionevolmente nuova, i concetti stanno cambiando rapidamente e sono necessarie ulteriori indagini

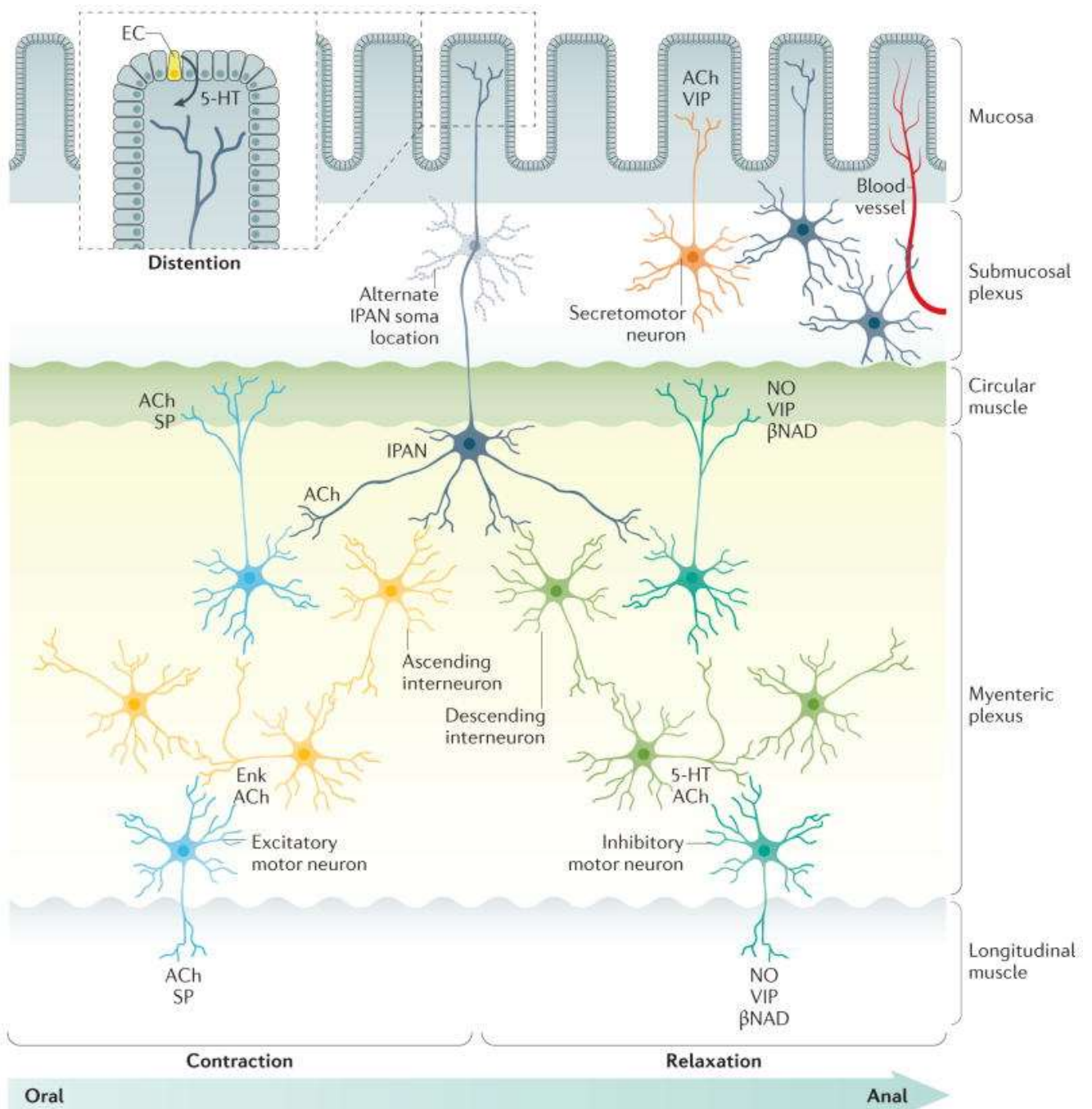
## L'ENS può regolare i comportamenti intestinali in assenza di input del SNC



I neuroni e la glia dell'ENS formano una vasta rete che si estende attraverso gli strati dell'intestino tenue e crasso. **a** | Schema dell'intestino tenue che illustra l'organizzazione dell'ENS nella sua posizione all'interno della parete intestinale. Il plesso mioenterico si trova tra gli strati longitudinali e circolari della muscolatura liscia, mentre il plesso sottomucoso più piccolo si trova nel denso tessuto connettivo della sottomucosa, appena sotto la mucosa. Si noti che nessuna fibra nervosa entra effettivamente nel lume enterico o nel suo rivestimento epiteliale. L'innervazione estrinseca raggiunge l'intestino attraverso il mesentere insieme al sistema vascolare. **b** | Sono elencati i componenti principali del tratto gastrointestinale che consentono all'intestino di percepire e rispondere alle condizioni luminali. **c** | Organizzazione dei gangli mioenterici. Un segmento del colon di un topo adulto PLP1-eGFP immunocolorato con il marcatore del corpo cellulare neuronale, ANNA-1 (rosso) e il reporter gliale PLP1-eGFP (verde). Barra della scala = 50 μm. **d** | Organizzazione dei gangli sottomucosi. Un segmento del colon di un topo adulto PLP1-eGFP immunocolorato con il marcatore del corpo cellulare neuronale, ANNA-1 (rosso) e il reporter gliale PLP1-eGFP (verde). L'asterisco indica una base di cripta non immunocolorata circondata da glia mucosa (verde). Barra della scala = 50 μm. **e** | Una sezione trasversale dell'ileo da un topo PLP1-eGFP immunocolorato con il marcatore neuronale, PGP9.5, che identifica neuriti e corpi cellulari (rosso). Viene illustrata l'estesa innervazione dell'intestino, nonché la presenza di glia enterica (verde) lungo tutta la lamina

propria della mucosa. DAPI (blu) è stato utilizzato per colorare i nuclei delle cellule. L'immagine è stata ottenuta da una proiezione di massima intensità di una pila confocale da 20 µm. Barra della scala = 50 micron. 5-HT, 5-idrossitriptamina o serotonina; ACh, acetilcolina; CGRP, peptide correlato al gene della calcitonina; SNC, sistema nervoso centrale; ENS, sistema nervoso enterico; NO, ossido nitrico; NPY, neuropeptide Y; VIP, peptide intestinale vasoattivo.

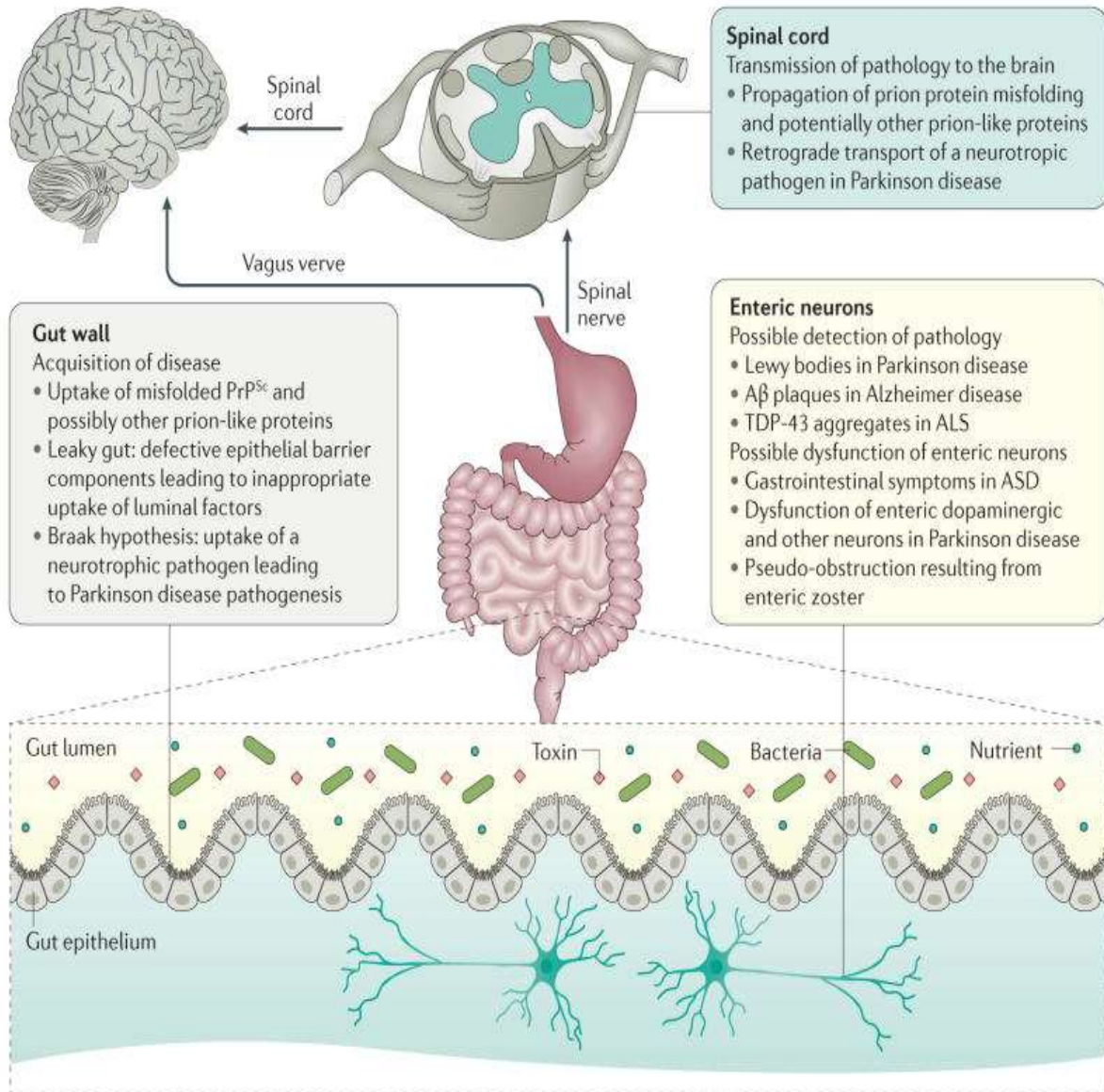
### Schema del microcircuito del riflesso peristaltico necessario per la propulsione aborale dei contenuti luminali



La distensione o distorsione luminale innesca l'attivazione diretta delle terminazioni meccanorecettive dei neuroni afferenti primari intrinseci (IPAN), nonché l'attivazione indiretta degli IPAN al rilascio di serotonina (5-HT) da parte delle cellule enterocromaffini (EC) nell'epitelio. Gli IPAN attivano gli interneuroni ascendenti e discendenti, che

stimolano rispettivamente i motoneuroni eccitatori e inibitori. L'attività dei motoneuroni porta alla contrazione orale e al rilassamento anale della muscolatura liscia intestinale, che spinge il contenuto luminale nella direzione prossimale-distale. ACh si riferisce ai neuroni che contengono acetilcolina. SP si riferisce ai neuroni che contengono la sostanza P. Enk si riferisce agli interneuroni ascendenti che esprimono l'encefalina. NO e VIP indicano motoneuroni inibitori che secernono ossido nitrico e peptide intestinale vasoattivo.  $\beta$ NAD si riferisce ai motoneuroni inibitori che secernono la purina,  $\beta$ -nicotinammide adenina dinucleotide. I neuroni secretomotori e vasomotori del plesso sottomucoso secernono ACh o VIP.

## Riassunto delle interazioni della malattia primaria tra l'intestino e il cervello



A $\beta$ , amiloide-beta; SLA, sclerosi laterale amiotrofica; ASD, disturbo dello spettro autistico; PrP Sc, scrapie proteica prionica.

## Intelligenza Artificiale in Medicina Molecolare

Nuovi metodi come il **sequenziamento genomico** e la **spettrometria di massa** hanno provocato un aumento drammatico della quantità di dati molecolari disponibili per scienziati e operatori sanitari che cercano diagnosi più raffinate e una maggiore precisione terapeutica.

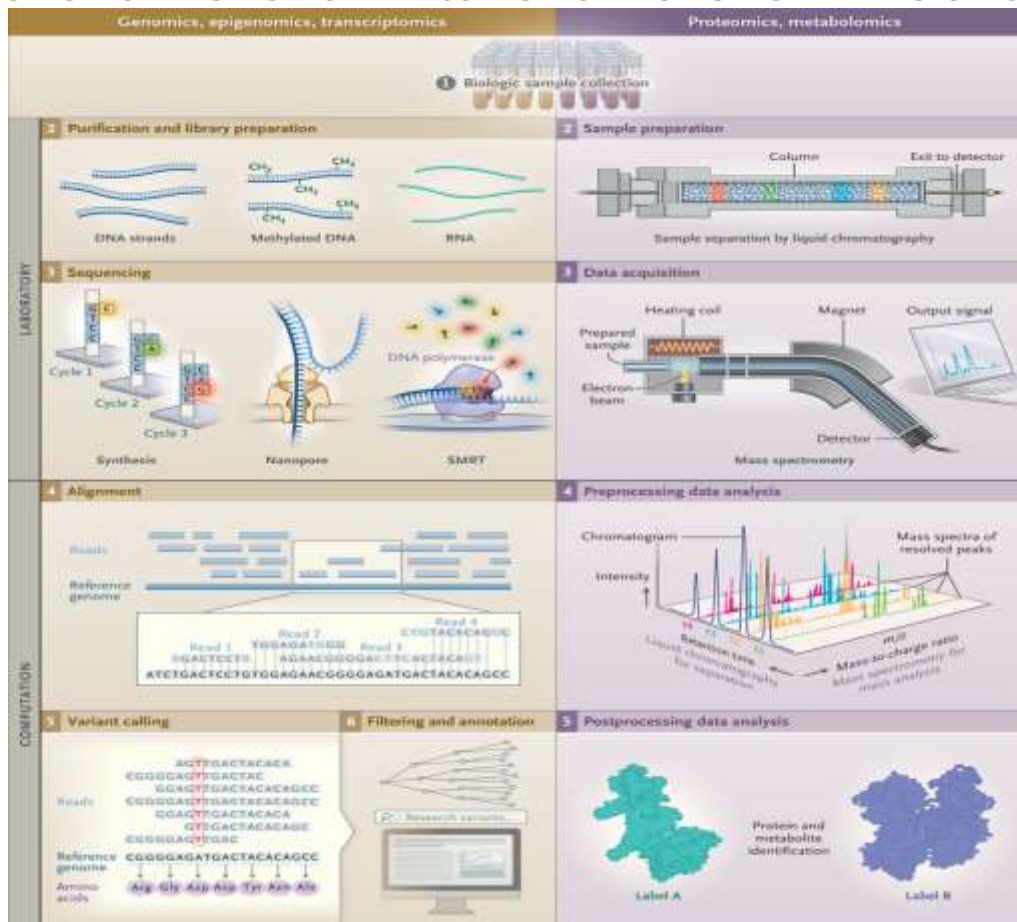
Sebbene i maggiori progressi siano stati compiuti nel **sequenziamento genetico del DNA e dell'RNA**, le applicazioni mediche della misurazione ad alta dimensione di **proteine e metaboliti** sono in aumento.

Gli strumenti analitici sono stati migliorati in parallelo per adattarsi al volume, alla velocità e alla varietà di questi "big data" molecolari. L'emergere dell'apprendimento automatico si è rivelato particolarmente prezioso. In questi approcci, i sistemi informatici utilizzano grandi quantità di dati per costruire modelli statistici predittivi che vengono migliorati in modo iterativo incorporando nuovi dati.

**Il deep learning**, un potente sottoinsieme dell'apprendimento automatico che include l'uso di reti neurali profonde, ha avuto applicazioni di alto profilo nel riconoscimento di oggetti immagine, riconoscimento vocale, guida autonoma e assistenza virtuale.

Questi approcci vengono ora applicati in medicina per produrre informazioni mediche clinicamente direttive.

### GENOMICA-EPIGENOMICA-TRANSCRITOMICA-PROTEOMICA-METABOLOMICA





Per decenni, il sequenziamento genetico basato sulla tecnica di Sanger si è concentrato su sezioni di DNA o RNA lunghe fino a poche centinaia di basi. All'inizio degli anni 2000, approcci come il sequenziamento per sintesi (Illumina) hanno preso piede, consentendo la sintesi e la lettura simultanea di centinaia e infine miliardi di brevi modelli di DNA. Metodi più recenti (di Pacific Biosciences e Oxford Nanopore), che si sono concentrati sul sequenziamento continuo di lunghe molecole di acido nucleico, hanno ulteriori vantaggi.

Mentre il **Progetto Genoma Umano** ha impiegato **10 anni** per sequenziare un genoma monoploide incompleto al costo di diversi miliardi di dollari, nel 2022 un genoma umano più completo potrebbe essere sequenziato **in 5 ore** per poche centinaia di dollari. Questa rapida accelerazione nella disponibilità di dati genomici ha creato la domanda per un'elaborazione rapida e un'interpretazione accurata di questi dati.

Il processo di **sequenziamento genomico** si traduce in un file di testo del computer in cui ogni riga rappresenta una molecola di DNA o RNA "letta" individualmente. Per il sequenziamento genomico, l'obiettivo è tipicamente quello di generare dati di sovrapposizione sufficienti per coprire ogni parte del genoma 40 volte. Alcuni tipi di tecnologia catturano un sottoinsieme del genoma e lo coprono molte più volte. Questo file di testo di output ha una dimensione compresa tra 100 e 200 gigabyte (simile alla capacità del disco rigido di un laptop entry-level odierno).

**Le letture, che vanno da poche centinaia a diversi milioni di basi di lunghezza, sono mappate al genoma di riferimento generato dal Progetto Genoma Umano mediante la trasformata di Burrows-Wheeler, un metodo derivato dalla teoria dell'informazione sulla compressione dei dati.**

Vengono quindi utilizzati approcci di apprendimento automatico o algoritmici per determinare dove il genoma analizzato differisce dalla sequenza di riferimento. Ciò si traduce in un file di **chiamata variante**, un file di testo in genere da 3 milioni a 4 milioni di righe di lunghezza e pochi megabyte di dimensione. Per dare la priorità **alle varianti** nel file in base, **ad esempio, alla loro probabilità di causare una malattia rara in un paziente**, vengono utilizzati approcci di filtraggio o di apprendimento automatico.

Per il **sequenziamento dell'RNA**, dopo la mappatura, la maggior parte delle applicazioni si concentra sulla quantificazione dell'espressione genica o isoforma piuttosto che sull'identità della sequenza, convertendo i conteggi delle letture per gene o isoforma in una misura quantitativa standardizzata.

Al contrario, la **spettrometria di massa** è il cavallo di battaglia della **proteomica** (lo studio di tutte le proteine in una cellula) e della **metabolomica** (lo studio dei processi chimici che coinvolgono i metaboliti nel metabolismo cellulare). Genera ioni bombardando composti organici o inorganici con elettroni e separando i risultanti frammenti caricati positivamente in base al loro rapporto massa-carica. La prima fase della spettrometria di massa comporta spesso una fase di separazione come la cromatografia liquida, seguita da una fase di spettrometria. L'output è sotto forma di grafici spettrali del segnale ionico in funzione del rapporto massa-carica. Questi grafici di output di solito rappresentano segnali sovrapposti da almeno centinaia di entità chimiche che devono essere scomposte in singoli segnali, mappati facendo riferimento a grandi database di spettri di entità.

### **Letture consigliate**

Gomes B, Ashley EA.

**Artificial Intelligence in Molecular Medicine.**

N Engl J Med. 2023 Jun 29;388(26):2456-2465.

# Buone vacanze

