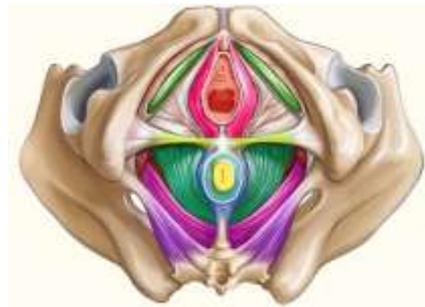


10. agosto

L'idrogel a matrice extracellulare prorigenerativa mitiga le alterazioni patologiche dei muscoli scheletrici pelvici dopo un trauma alla nascita

La **disfunzione del muscolo del pavimento pelvico (PFM)** è un disturbo comune nelle donne ed è solitamente associata al parto vaginale, ma i meccanismi alla base della disfunzione della PFM non sono ben compresi.

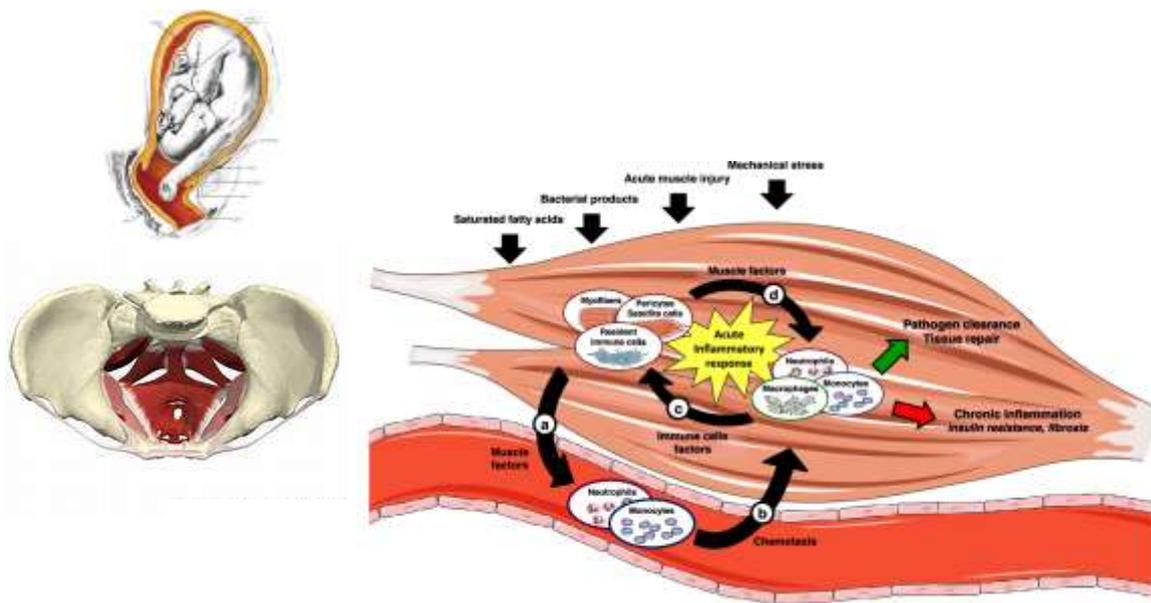


I disturbi del pavimento pelvico, tra cui il prolasso degli organi pelvici e l'incontinenza urinaria e fecale, colpiscono milioni di donne in tutto il mondo e rappresentano una delle principali preoccupazioni per la salute pubblica.

Il parto, in particolare il parto vaginale, è stato riconosciuto come il più importante fattore di rischio potenzialmente modificabile per le lesioni da PFM; tuttavia, i meccanismi precisi della disfunzione della PFM dopo il parto rimangono sfuggenti.

In questo studio, abbiamo dimostrato che le PFM mostrano atrofia e fibrosi nelle

Le donne con prolasso sintomatico degli organi pelvici le componenti muscolari presentano atrofia e fibrosi



Queste alterazioni patologiche sono state ricapitolate dai ricercatori del Shu Chien-Gene Lay Department of Bioengineering, University of California San Diego, in un modello di ratto preclinico di danno alla nascita simulato (SBI).

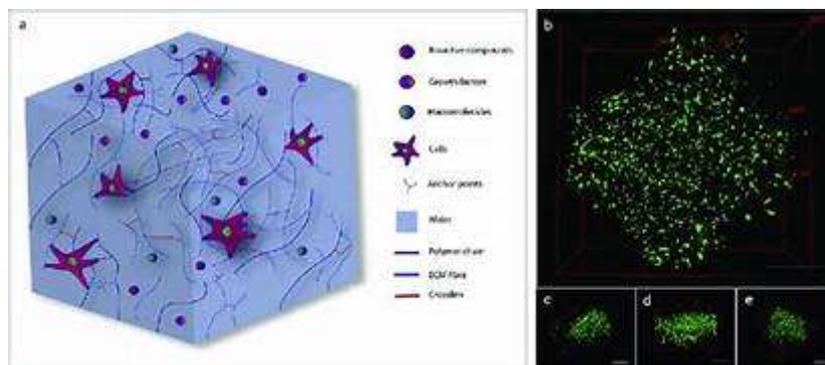
Le firme trascrizionali delle componenti delle componenti del pavimento pelvico hanno evidenziato una compromissione dell'anabolismo muscolare, l'espressione persistente di geni che promuovono la deposizione di matrice extracellulare (ECM) e una risposta infiammatoria sostenuta.

E' stata valutata la somministrazione di idrogel di muscolo scheletrico iniettabile acellulare ECM per la prevenzione di queste alterazioni patologiche.

Il trattamento delle PFM con l'idrogel ECM al momento della lesione alla nascita o 4 settimane dopo la lesione ha mitigato l'atrofia e la fibrosi della PFM.

Valutando l'espressione genica, abbiamo dimostrato che questi cambiamenti sono guidati principalmente dal potenziamento indotto dall'idrogel della **miogenesi endogena**, dal rimodellamento dell'ECM e dalla modulazione della risposta immunitaria

Il trattamento di questi ratti con un idrogel ECM del muscolo scheletrico iniettabile acellulare al momento o 4 settimane dopo la lesione alla nascita simulata ha migliorato questi cambiamenti, suggerendo che questi idrogel dovrebbero essere ulteriormente studiati per la prevenzione della disfunzione della PFM dopo la lesione alla nascita.

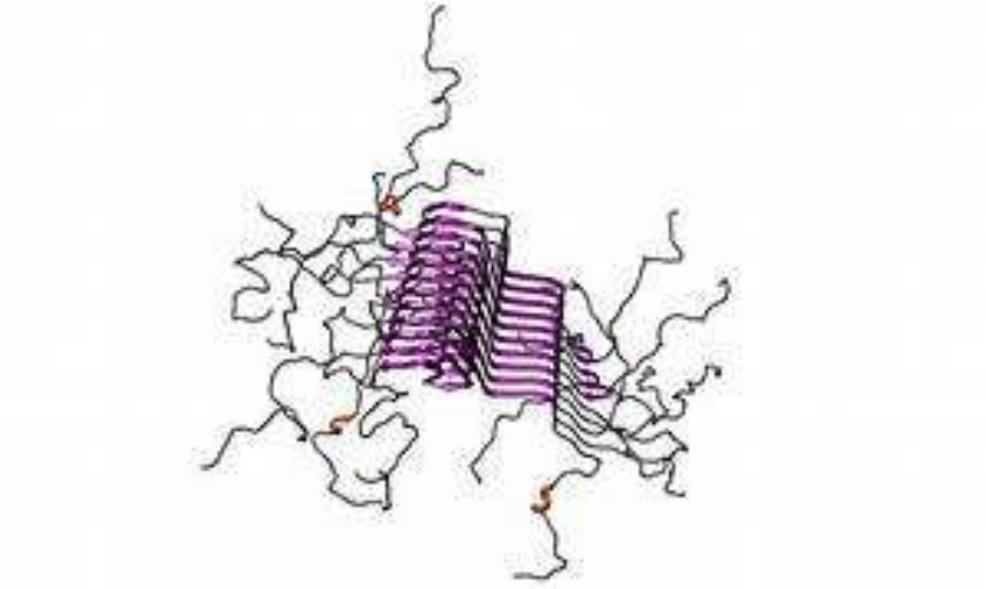


Idrogel simili a matrice extracellulare. (a) Le matrici portatrici di cellule polimeriche devono imitare l'ambiente fisiologico che le cellule sperimentano e percepiscono all'interno del corpo umano. Le cellule possono utilizzare estensioni filopodiali per attaccarsi a diverse proteine simili ad ancora all'interno della matrice gel o interagire con le catene polimeriche. Composti bioattivi, fattori di crescita e macromolecole possono essere inclusi o preservati dal tessuto naturale per stimolare l'attività cellulare o la differenziazione verso un lignaggio specifico. (b)

Duran P et al. Proregenerative extracellular matrix hydrogel mitigates pathological alterations of pelvic skeletal muscles after birth injury. *Sci Transl Med.* 2023 Aug 2;15(707):eabj3138.

Sviluppo di un tracciante per tomografia ad emissione di positroni α -sinucleina per l'imaging di sinucleinopatie

La patologia cerebrale **dell'alfa-sinucleina (alphaSN)** è una caratteristica cospicua di diverse malattie neurodegenerative.

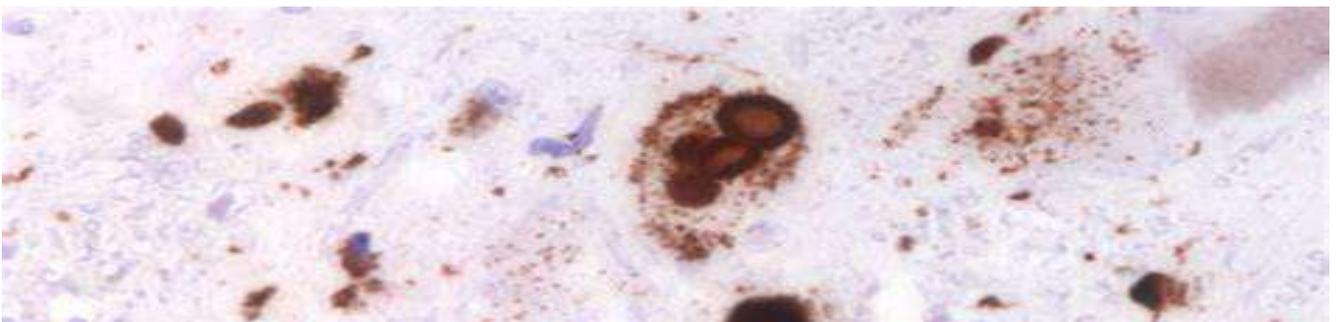


Questi includono condizioni prevalenti come il **morbo di Parkinson (PD)**, la **demenza con corpi di Lewy (DLB)** e la **variante a corpi di Lewy del morbo di Alzheimer (LBVAD)**, nonché condizioni più rare tra cui **l'atrofia dei sistemi multipli (MSA)** e la **neurodegenerazione con ferro cerebrale accumulato di tipo 1 (NBIA-1)**.

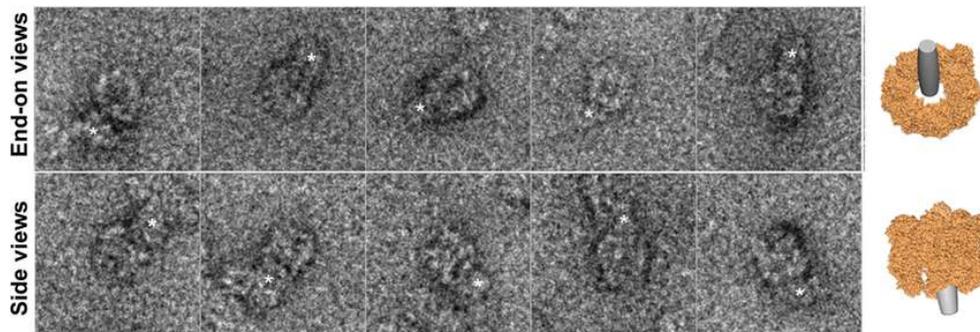
Comuni in queste malattie, alcune denominate **alfa-sinucleinopatie**, sono microscopiche inclusioni proteiche insolubili nei neuroni e nella glia che sono composte in gran parte da aggregati fibrillari di alfaSN.

Questa forma molecolare di alphaSN contrasta nettamente con il normale alphaSN, che è un'abbondante proteina presinaptica solubile nei neuroni cerebrali. alphaSN è una proteina altamente conservata nei vertebrati e solo sette dei suoi 140 aminoacidi differiscono tra uomo e topo.

Le mosche mancano di un gene alphaSN.(!?)



Implicati nella neurotossicità sono due mutanti alphaSN (A53T e A30P) che causano forme familiari estremamente rare di PD, fibrille e protofibrille alphaSN, complessi proteici solubili di alphaSN con proteina 14-3-3 e specie alphaSN fosforilate, nitrosilate e ubiquitilate.



A53T e A30P

A differenza delle rare forme di fPD causate da mutazioni in alphaSN, i meccanismi patologici nella maggior parte delle alfa-sinucleinopatie implicano l'alphaSN di tipo selvatico e sembrano convergere attorno al danno ossidativo e ai danni nel catabolismo proteico.

Non è noto se queste cause coinvolgano alphaSN fin dall'inizio, ma i difetti nella manipolazione di questa proteina sembrano contribuire alla progressione della malattia perché l'accumulo di forme tossiche alfaSN danneggia i neuroni.

Dev KK et [*alPart II: alpha-synuclein and its molecular pathophysiological role in neurodegenerative disease.*](#) *Neuropharmacology*. 2003 Jul;45(1):14-44.

Complessivamente le sinucleinopatie sono caratterizzate dall'accumulo di aggregati di ***alpha-sinucleina (alpha-Syn) nel cervello.***

L'imaging con tomografia a emissione di positroni (PET) delle sinucleinopatie richiede radiofarmaci che leghino selettivamente i depositi di alpha-Syn.

Pochi giorni I ricercatori del Department of Pathology and Laboratory Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta e del Department of Neurobiology, Fourth Military Medical University, Xi'an (China) Hanno pubblicato su ***CELL*** il report :

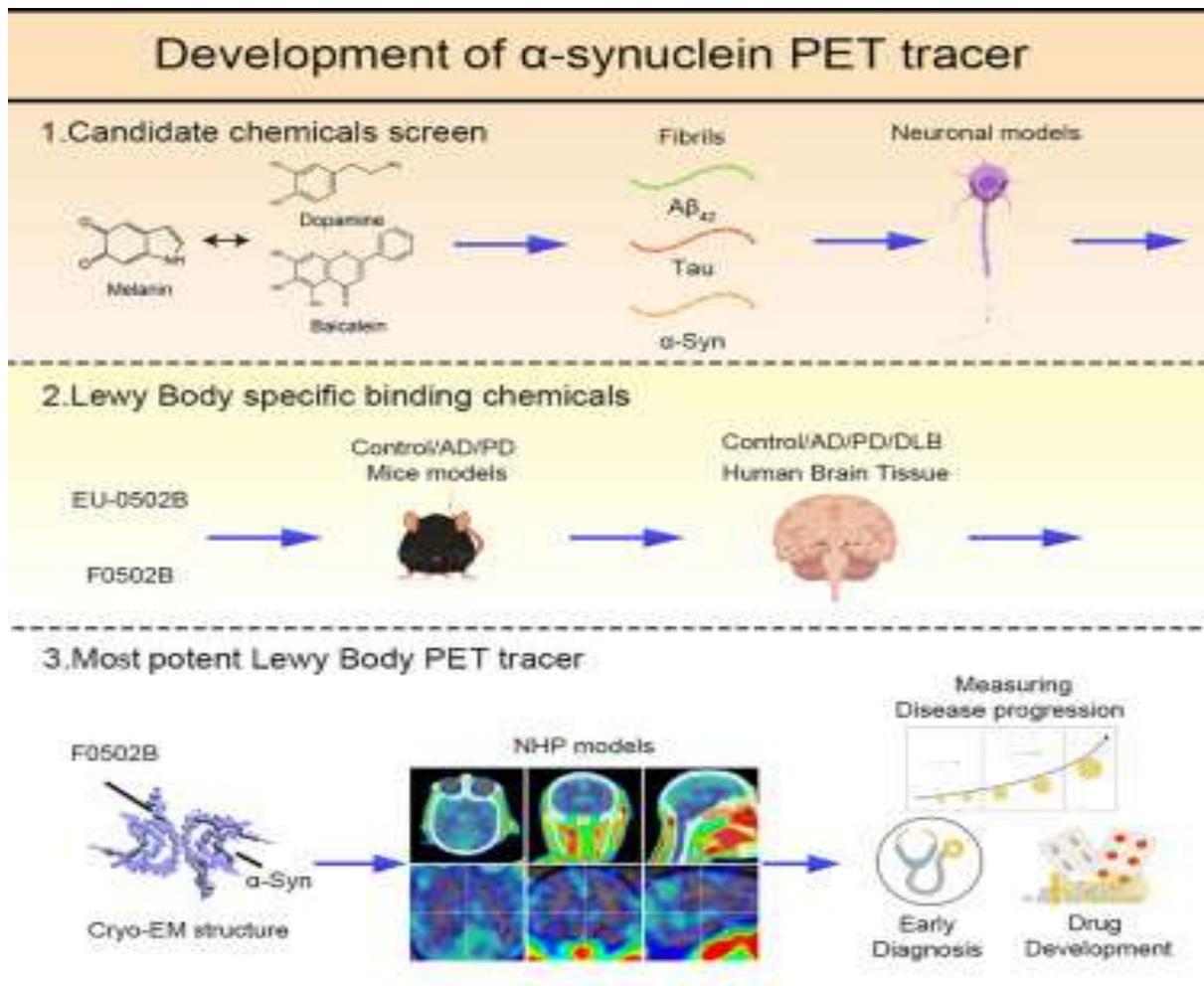
Xiang J Et al

Development of an alpha-synuclein positron emission tomography tracer for imaging synucleinopathies.

Cell. 2023 Aug 3;186(16):3350-3367.e19.

Che riporta le caratteristiche di un tracciante PET permeabile al cervello e rapido lavaggio [18 F]-F0502B, che mostra un'elevata affinità di legame per alpha-Syn, ma non per le fibrille Aβ o Tau, e un legame preferenziale con gli aggregati alpha-Syn nelle sezioni cerebrali .

Impiegando diversi cicli di contro screening con fibrille *in vitro*, aggregati intraneuronali e sezioni cerebrali di malattie neurodegenerative da diversi modelli di topi e soggetti umani, [18F]-F0502B immagini α -Syn si deposita nel cervello di topi e modelli di primati PD non umani.



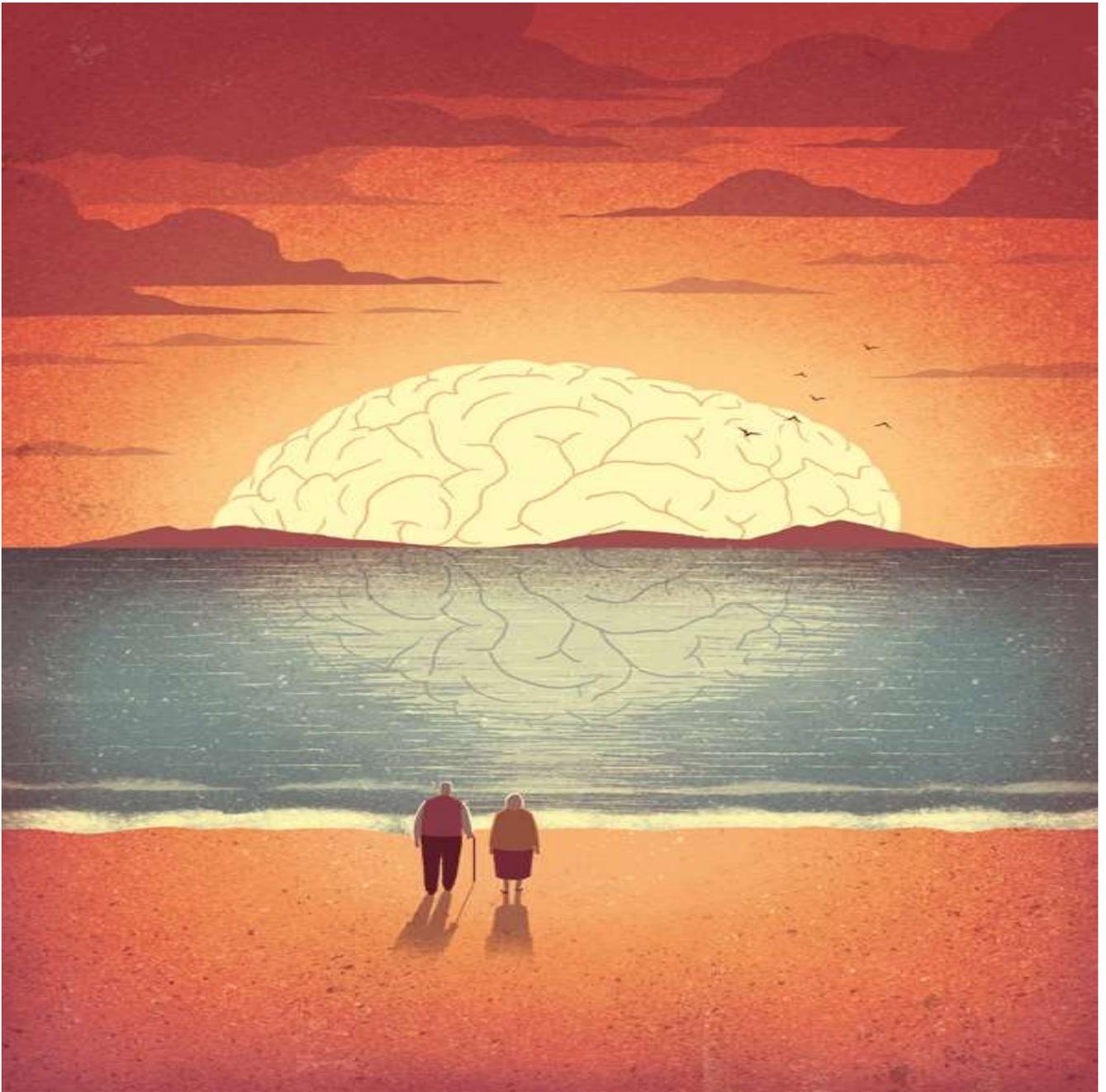
Gli autori hanno ulteriormente determinato la struttura atomica del complesso α -Syn fibrilla-F0502B mediante cryo-EM e rivelato l'impilamento diagonale parallelo di F0502B sulla superficie della fibrilla attraverso un'intensa rete di legame non covalente tramite interazioni inter-ligando.

Pertanto, [18 F]-F0502B è un promettente composto guida per l'imaging di α -Syn aggregato nelle sinucleinopatie.

Complessivamente:

- Il tracciante PET F0502B si lega con elevata affinità all' α -sinucleina ma non ad A β e Tau
- F0502B riconosce gli aggregati di α -sinucleina nei cervelli umani di topo, macaco e PD
- La struttura Cryo-EM del complesso α -sinucleina fibrilla-F0502B rivela intuizioni vincolanti
- Promettente composto principale per l'imaging di inclusioni di α -sinucleina nelle sinucleinopatie

Buone vacanze



**La realtà esiste nella mente umana e non
altrove.**

George Orwell