

30. Settembre

La cicatrice vivente: i fibroblasti cardiaci in un cuore "ferito"

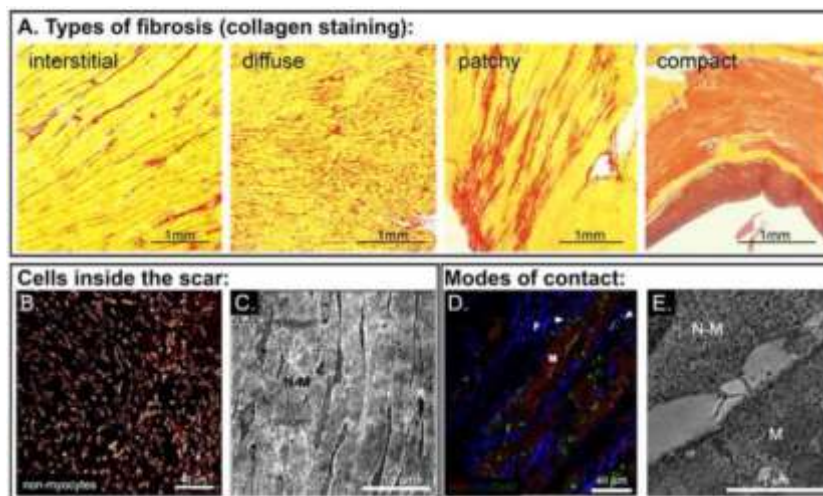
Le ferite sanno essere ferite se ci sai guardare dentro

Le cicatrici cardiache, spesso soprannominate "tessuto morto", sono molto vive, con un'attività eterocellulare che contribuisce al mantenimento dell'integrità strutturale e meccanica in seguito a un danno cardiaco.

Per formare una cicatrice, i non miociti come i fibroblasti vengono reclutati da fonti intra ed extra cardiache. I fibroblasti svolgono importanti funzioni di segnalazione autocrina e paracrina. Stabiliscono anche giunzioni meccaniche e, come è sempre più evidente, elettriche con altre cellule.

Mentre in precedenza si pensava che i fibroblasti agissero semplicemente come isolanti elettrici, possono essere collegati elettricamente tra loro e, in alcune circostanze, ad altre cellule compresi i cardiomiociti. I fibroblasti nel tessuto cicatriziale stimolano l'eccitazione dei miociti e molto probabilmente promuovono l'aritmia nel cuore dei topi

Le cicatrici cardiache sono molto "vive"



Immagini microscopiche rappresentative del tessuto cardiaco fibrotico nell'uomo, nelle pecore e nei topi. (UN) Vengono mostrati diversi tipi di fibrosi cardiaca umana nei cuori espantati, con diversi paesaggi di aree dense di collagene (rosso - collagene colorato con rosso picosirius, visualizzato al microscopio ottico). La fibrosi interstiziale è un accumulo di collagene tra gruppi di cardiomiociti; nella fibrosi diffusa corti setti di collagene sono intervallati tra le fibre miocardiche; la fibrosi a chiazze comporta la separazione laterale dei cardiomiociti su distanze relativamente lunghe; La fibrosi compatta è caratterizzata da ampie aree dense di collagene completamente prive di cardiomiociti.

B: non miociti (NM; inclusi fibroblasti, cellule endoteliali, cellule linfoidi) marcati con anticorpi anti-vimentina nella zona infartuata di una pecora infartuata di 30 giorni, visualizzata mediante microscopia confocale.

C: micrografia elettronica di una zona infartuata murina, che mostra spessi fasci di collagene intervallati da non miociti.

D: Zona di confine con infarto di pecora di 30 giorni marcata con miomesina (colorazione di cardiomiociti, rosso), vimentina (non miociti, F, blu) e Cx43 (verde), visualizzata mediante microscopia confocale. I non miociti esprimono Cx43 nel punto di contatto con i miociti (punte di freccia).

E: micrografia elettronica che mostra il tunneling dei nanotubi tra i non miociti (NM) e i miociti (M) sul bordo della cicatrice post-crioablazione murina, visualizzato mediante tomografia al microscopio elettronico.

Mentre in precedenza si pensava che i fibroblasti agissero semplicemente come isolanti elettrici, possono essere collegati elettricamente tra loro e, in alcune circostanze, ad altre cellule compresi i cardiomiociti. I fibroblasti nel tessuto cicatriziale stimolano l'eccitazione dei miociti e molto probabilmente promuovono l'aritmia nel cuore dei topi

Tradizionalmente, l'elettrofisiologia cardiaca si è concentrata sui miociti, le cellule del muscolo cardiaco che generano potenziali d'azione e sono elettricamente eccitabili. I non miociti all'interno del cuore sono spesso considerati barriere alla propagazione del potenziale d'azione.

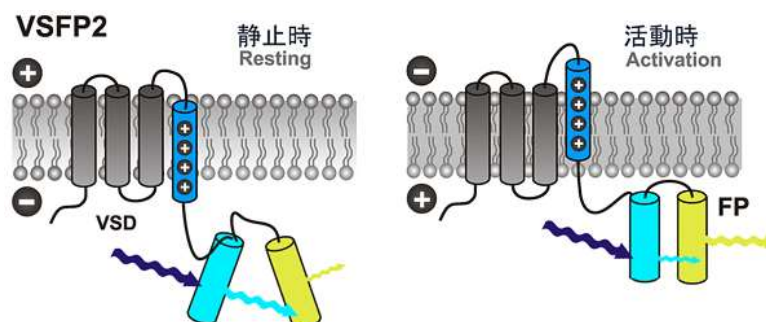
Tipicamente definiti come cellule produttrici di matrice extracellulare, i fibroblasti cardiaci sono una delle più grandi popolazioni cardiache non miocitarie. Tuttavia, è stato riconosciuto che sono importanti per il mantenimento della normale funzione cardiaca e per mediare il rimodellamento cardiaco durante la patologia, quando il loro numero aumenta sostanzialmente

Johnson RD, Camelliti P. Role of Non-Myocyte Gap Junctions and Connexin Hemichannels in Cardiovascular Health and Disease: Novel Therapeutic Targets? Int J Mol Sci. 2018 Mar 15;19(3):866.

Dopo una lesione cardiaca come un infarto, il tessuto cardiaco danneggiato viene sostituito con tessuto cicatriziale costituito da fibroblasti, considerati elettricamente inerti. Studi recenti, tuttavia, hanno dimostrato che i fibroblasti possono accoppiarsi elettricamente con i cardiomiociti

La presenza di accoppiamento elettrico tra fibroblasti e miociti è stata stabilita in vitro e più recentemente dimostrata in situ. Tuttavia mancano prove definitive in vivo.

Utilizzando la proteina fluorescente sensibile alla tensione **2.3 (VSFP2.3)** codificata geneticamente per monitorare il potenziale transmembrana nei miociti o nei non miociti dei cuori murini. **VSFP2.3** consente la misurazione dell'attività elettrica specifica del tipo di cellula. VSFP2.3, espresso esclusivamente nei non miociti, può riportare segnali simili a cardiomiociti AP al confine delle criolesioni guarite.

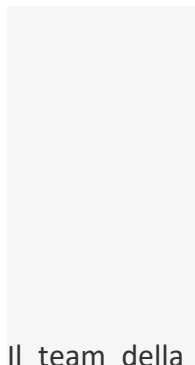


Utilizzando la ricostruzione tomografica basata su EM, sono state evidenziate connessioni di nanotubi tunnel tra miociti e non miociti nel tessuto del bordo della cicatrice cardiaca. I nostri risultati forniscono prove elettrofisiologiche dirette dell'accoppiamento elettrotonico eterocellulare nel miocardio nativo e identificano i nanotubi tunnel come un possibile substrato

per l'accoppiamento delle cellule elettriche che potrebbero essere in aggiunta alle connessioni precedentemente scoperte nei siti di contatto miociti-non miociti nel cuore.

Questi risultati richiedono una rivalutazione dei ruoli cardiaci dei non miociti nella connettività elettrica del cuore eterocellulare. I nostri risultati forniscono prove elettrofisiologiche dirette dell'accoppiamento elettrotonico eterocellulare nel miocardio nativo e identificano i nanotubi tunnel come un possibile substrato per l'accoppiamento delle cellule elettriche che potrebbero essere in aggiunta alle connessioni precedentemente scoperte nei siti di contatto miociti-non miociti nel cuore.

Rubart M et al *Electrical coupling between ventricular myocytes and myofibroblasts in the infarcted mouse heart.* *Cardiovasc Res.* 2018 Mar 1;114(3):389-400.



Il team della *Division of Cardiology, Department of Medicine, University of California Los Angeles,*

Nel report

Wang Y et al

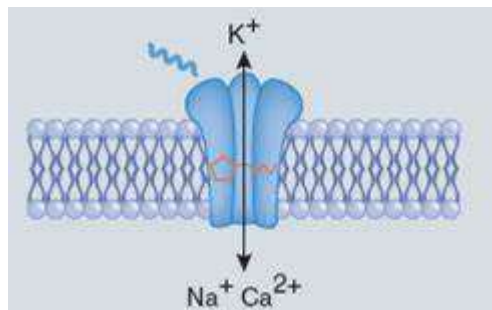
Fibroblasts in heart scar tissue directly regulate cardiac excitability and arrhythmogenesis.

Science. 2023 Sep 29;381(6665):1480-1487

Hanno ingegnerizzato geneticamente un topo che esprime il

canale cationico optogenetico ChR2 (H134R)

esclusivamente nei fibroblasti cardiaci.



Dopo un infarto miocardico, la stimolazione ottica del tessuto cicatrizzato ha suscitato eccitazione cardiaca a livello di tutto l'organo e ha indotto aritmie in questi animali. Integrando la modellazione computazionale con approcci sperimentali, confermando così che i fibroblasti cicatriziali effettivamente si accoppiano con i cardiomiociti e hanno identificato due meccanismi attraverso i quali ciò avviene

Uno di questi meccanismi coinvolge giunzioni comunicanti, come suggerito in precedenza, ma l'altro è un meccanismo efaptico che coinvolge la depolarizzazione cellulare attraverso una fessura giunzionale e questi sono funzionalmente ridondanti.

L'attuale trattamento delle aritmie associate a cicatrici crea ulteriori cicatrici e potrebbe dover essere rivalutato dato il rischio di peggioramento delle aritmie.

Può essere utile consultare

2

La matrice extracellulare nel danno miocardico, riparazione e rimodellamento

Frangogiannis NG. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling. J Clin Invest. 2017 May 1;127(5):1600-1612.. J.

Una revisione della letteratura sull'attività elettrica cardiaca tra fibroblasti e miociti.

Mahoney VM, Mezzano V, Morley GE. A review of the literature on cardiac electrical activity between fibroblasts and myocytes. Prog Biophys Mol Biol. 2016 Jan;120(1-3):128-33.

Caratterizzazione strutturale e funzionale dei fibroblasti cardiaci.

Camelliti P, Borg TK, Kohl P. Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts. Cardiovasc Res. 2005 Jan 1;65(1):40-51.

Accoppiamento fibroblasti-miociti nel cuore: potenziale rilevanza per interventi terapeutici.

Ongstad E, Kohl P. Fibroblast-myocyte coupling in the heart: Potential relevance for therapeutic interventions. J Mol Cell Cardiol. 2016 Feb;91:238-46.

Ridefinire l'identità dei fibroblasti cardiaci.

Tallquist MD, Molkentin JD. Redefining the identity of cardiac fibroblasts. Nat Rev Cardiol. 2017 Aug;14(8):484-491.

Aphantasia

*Chi ha la coda più grande:
uno scoiattolo o un coniglio?*



di Fiona Macpherson

*Dell' Università di Glasgow direttrice del Centro per lo studio dell'esperienza percettiva.
Membro della Royal Society of Edinburg e dell'Accademia Europaea*

Le persone percepiscono il mondo in modo diverso. Alcune di queste differenze sono ben note. Sono miope. Mia sorella è stonata. E mio zio è daltonico. Ma oltre a queste differenze familiari, filosofi e scienziati stanno iniziando a scoprire molte altre differenze, spesso piuttosto sorprendenti.

Ad esempio, alcune persone sperimentano la **“sinestesia”**, una congiunzione dei sensi. Potrebbero sperimentare i colori ogni volta che ascoltano la musica o sperimentare il tocco sul corpo ogni volta che assaggiano i cibi. Alcune persone soffrono di **“aphantasia”**, ovvero non sono in grado di formare immagini mentali con gli occhi della mente. Alcune persone tendono a concentrarsi maggiormente sui dettagli di alcune scene, mentre altre tendono a vedere il quadro più ampio. Questi sono solo alcuni di un gran numero di casi. Questa **“diversità percettiva”** si verifica per diverse ragioni: abbiamo corpi, cervelli, acuità sensoriali ed esperienze passate diverse.

Come filosofo della percezione, ho esaminato la diversità percettiva per quasi tutta la mia carriera. E ora sono entusiasta di condividere con voi il mio ultimo progetto che indaga la diversità percettiva e di chiedervi il vostro aiuto. Per raccogliere informazioni sulla diversità percettiva su una scala mai raggiunta prima, i miei colleghi ricercatori (neuroscienziati dell'Università del Sussex, Anil Seth, David Schwartzman, Reny Baykova e Trevor Hewitt) e io abbiamo sviluppato

L'acclamato programma **DREAMACHINE**



,consiste in una serie di divertenti giochi interattivi online, illusioni e rompicapi, che esplorano il modo in cui percepisci il mondo intorno a te, inclusi colori, suoni, tempo e immaginazione. Completando il censimento, imparerai a conoscere i tuoi poteri di percezione e in che modo le persone differiscono.

Stiamo conducendo questo importante progetto di citizen science per cercare di raggiungere un ampio spettro di persone – più di quanto potremmo fare in qualsiasi studio di laboratorio – al fine di riflettere in modo più accurato la meravigliosa diversità della nostra popolazione.

Vogliamo scoprire i tipi di diversità, la loro prevalenza e se alcuni tipi sono correlati con altri. Spero che i dati ci aiutino anche a riflettere su cosa succede quando le differenze di percezione portano a un apparente disaccordo tra le persone. In alcuni casi il disaccordo potrebbe significare che alcune persone vedono il mondo correttamente e altre in modo errato.

Ma ciò non segue automaticamente. Una persona potrebbe rilevare una caratteristica del mondo, una seconda persona un'altra. Le percezioni di entrambe le persone potrebbero essere ugualmente accurate e informative. In altre occasioni, forse nessuno percepisce una realtà oggettiva condivisa, piuttosto ognuno di noi intravede le creazioni della propria mente soggettiva.

Quest'ultima possibilità ha portato alcuni filosofi a chiedersi se la mente sia qualcosa di distinto dal fisico.

L'esperienza immersiva Dreamachine che abbiamo creato l'anno scorso ha fornito una buona opportunità per esplorare la diversità percettiva.

Durante questo evento, ogni persona è stata esposta alla stessa luce bianca stroboscopica, ma le esperienze visive ed emotive registrate, molte delle quali in questa vasta galleria online, sono tutte completamente diverse.

Ora lasciate che vi racconti qualcosa in più su alcune forme di diversità percettiva che ho studiato e che hanno contribuito al mio lavoro su **The Perception census**



Nel 2015 ho iniziato a studiare persone che mancano, o hanno pochissime, immagini visive, fenomeno noto come "**afantasia visiva**".

Rifletti su cosa ti passa per la mente quando rispondi alla seguente domanda: chi ha la coda più grande, uno scoiattolo o un coniglio? Ho immagini visive e, per rispondere alla domanda, formo un'immagine mentale di entrambi gli animali. Quando lo faccio, posso vedere nella mia mente che lo scoiattolo ha la coda più grande. Le immagini visive sembrano essenziali per svolgere questo compito.

Quindi, è forte la tentazione di pensare che se qualcuno non avesse immagini mentali non potrebbe farlo. Tuttavia, non è quello che troviamo. Le persone prive di immagini visive possono svolgere questo compito senza alcun problema.

Le persone che hanno immagini, e le persone che ne sono prive, spesso provano sorpresa e stupore nello scoprire che l'altro esiste perché c'è poca comprensione pubblica di questa differenza. Ciò riflette un fenomeno che sono arrivato a sospettare abbia guidato molte teorizzazioni sulla mente: le persone tendono a pensare che la mente di ognuno sia come la propria. Un ambito in cui sospetto che ne vediamo la prova è la teorizzazione del pensiero.

David Hume, il filosofo illuminista scozzese, riteneva che pensare consistesse nell'avere idee, che concepiva come immagini mentali. Pensava alle idee come versioni meno vivide delle percezioni attraverso le quali acquisivamo queste idee. Al contrario, i filosofi comportamentisti, come **Gilbert Ryle**, un americano che scrisse nel ventesimo secolo, rifiutarono, o minimizzarono enormemente, i fattori mentali interiori come le immagini come spiegazione del pensiero, a favore del semplice avere disposizioni ad agire in certi modi. Il tuo pensiero che stia piovendo è spiegato, sosteneva, da varie affermazioni condizionali su come agirai.

Ad esempio, se non vuoi bagnarti, prenderai un ombrello, e se vuoi che la biancheria sia asciutta, la toglierai dallo steso.

Perché sono state offerte visioni di pensiero così diverse? Penso che una volta che si conosce l'afantasia, si è tentati di credere che forse questi diversi filosofi riflettessero semplicemente la natura delle loro menti quando teorizzavano. Forse Hume aveva frequenti immagini visive. Forse Ryle mancava di immagini visive.

Ho anche esplorato una diversa applicazione della stessa idea nel report

Macpherson F.

The structure of experience, the nature of the visual, and type 2 blindsight.

Conscious Cogn. 2015 Mar;32:104-28.

A differenza di quelli con vista cieca di tipo 1, le persone con vista cieca di tipo 2 hanno una sorta di consapevolezza degli stimoli nel loro campo cieco. Qual è la natura di quella coscienza? È un'esperienza visiva? Affronto queste domande considerando se possiamo stabilire l'esistenza di caratteristiche strutturali necessarie dell'esperienza visiva. Ritengo che sia molto difficile stabilire l'esistenza di tali caratteristiche. In particolare, indago se sia possibile sperimentare visivamente, o più in generale percettivamente, la forma o il movimento a distanza dal nostro corpo, senza sperimentare il colore. La risposta tradizionale, sostenuta da Aristotele e da alcuni altri filosofi, fino ai giorni nostri, è che non lo è e quindi il colore è una caratteristica strutturale dell'esperienza visiva. Sostengo che non ci sono buone ragioni per pensare che ciò sia impossibile e fornisco prove da quattro casi - sostituzione sensoriale, acomatopsia, contorni fantasma e completamento amodale - a favore dell'idea che sia possibile. Se ciò fosse possibile, verrebbe indebolita una ragione importante per rifiutare l'idea che le persone con vista cieca di tipo 2 non abbiano esperienze visive. Suggestisco ulteriori esperimenti che potrebbero essere fatti per aiutare a risolvere la questione.

Le persone che hanno la vista cieca sembrano essere cieche in parte o in tutto il loro campo visivo. Dicono di essere ciechi e di non poter riferire ciò che c'è nel mondo davanti a loro usando la vista. Tuttavia, a differenza della maggior parte dei ciechi, se chiedi alle persone con vista cieca di indovinare cosa c'è davanti a loro e dai loro solo due opzioni tra cui scegliere, ad esempio un quadrato o un cerchio, indovinano correttamente nella stragrande maggioranza delle volte .

Esiste una variante della vista cieca, chiamata "visione cieca di tipo due", in cui le persone riferiscono di avere una consapevolezza minima del mondo di fronte a loro. Spiegano che la loro consapevolezza non implica affatto la consapevolezza del colore o che coinvolge solo il colore nero.

Alcuni filosofi, come l'antico filosofo greco Aristotele, sostengono che l'esperienza visiva deve implicare la consapevolezza del colore. Altri hanno affermato che per vedere qualcosa bisogna essere in grado di differenziarlo in termini di colore dallo sfondo.

Se consulto la mia esperienza, scopro che non ricordo di aver mai avuto un'esperienza visiva che non coinvolgesse il colore, ed è difficile immaginare come si possa vedere un oggetto differenziato dal suo sfondo senza sperimentare l'oggetto come di un colore diverso. dal suo sfondo.

Tuttavia, sono arrivato a sospettare che la ragione per cui i filosofi facevano queste affermazioni sul colore come essenziale per l'esperienza visiva, nei modi che ho descritto, potesse essere basata sul prendere la propria esperienza visiva come guida per il tipo di esperienza visiva che è possibile. Se è così, ho sostenuto, hanno torto a farlo. E, in effetti, ho identificato una serie di casi in cui abbiamo motivo di dire che le persone stanno avendo esperienze visive senza colore o che possono identificare forme su uno sfondo senza sperimentare alcuna differenza di colore (o qualsiasi caratteristica visibile come struttura o profondità) tra la forma e il relativo sfondo.

Ad esempio, alcune persone congenitamente cieche riferiscono esperienze che ricirconda cieche riferiscono esperienze di tipo visivo del mondo che li circonda

Quek ZF et al.

Sensory Substitution and Augmentation Using 3-Degree-of-Freedom Skin Deformation Feedback.

IEEE Trans Haptics. 2015 Apr-Jun;8(2):209-21.

Durante l'interazione mediata da strumenti con oggetti di uso quotidiano, sperimentiamo forze cinestetiche e sensazioni tattili sotto forma di vibrazioni e deformazione della pelle sui polpastrelli. La deformazione della pelle del polpastrello è causata dalle forze applicate tangenzialmente e normalmente alla pelle del polpastrello, con conseguente spostamento tangenziale e normale della pelle. Abbiamo progettato un dispositivo per trasmettere all'utente informazioni sulla forza di 3 gradi di libertà (DoF) attraverso la deformazione della pelle e abbiamo condotto due esperimenti per determinare l'efficacia dei dispositivi per la sostituzione e l'aumento del feedback di forza. Per la sostituzione sensoriale, i partecipanti hanno utilizzato il feedback sulla deformazione della pelle 1-DoF e 3-DoF per individuare una caratteristica in un ambiente virtuale 3-DoF. I partecipanti hanno mostrato una migliore precisione e tempi di completamento più brevi quando utilizzavano il feedback sulla deformazione della pelle di 3-DoF rispetto a 1-DoF. Per l'aumento sensoriale, i partecipanti hanno tracciato un percorso nello spazio dalla posizione iniziale a quella target, sotto la guida del feedback di forza e/o deformazione della pelle. Quando il feedback di forza è stato aumentato con la deformazione della pelle, i partecipanti hanno ridotto il loro errore di seguire il percorso rispetto ai casi in cui il feedback di forza o di deformazione della pelle vengono utilizzati separatamente. Concludiamo che il feedback di deformazione della pelle 3-DoF è efficace nel sostituire o aumentare il feedback di forza. Tale sostituzione o aumento potrebbe essere utilizzato quando il feedback di forza è irraggiungibile o attenuato a causa di limitazioni del dispositivo o instabilità del sistema. I partecipanti hanno ridotto il loro errore nel seguire il percorso rispetto ai casi in cui il feedback della forza o della deformazione della pelle vengono utilizzati separatamente.

quando utilizzano tecnologie di sostituzione sensoriale della visione tattile. La loro esperienza, a mio avviso, è meglio descritta come visiva priva di colore.

Un altro esempio viene dal lavoro di **Roger-Ramachandran e Ramachandran**

Rogers-Ramachandran DC, Ramachandran VS.

Psychophysical evidence for boundary and surface systems in human vision.

Vision Res. 1998 Jan;38(1):71-7.

Viene fornita prova psicofisica dell'esistenza di due sistemi distinti nella visione umana: un sistema veloce, invariante al segno, interessato all'estrazione dei contorni e un sistema più lento, sensibile al segno, interessato all'assegnazione del colore della superficie. Una classe di stimoli che abbiamo sviluppato sembra attivare selettivamente il sistema veloce e di contorno. Questo stimolo è formato da campi adiacenti di punti bianchi e neri, che tremolano in controfase a 15 Hz, su un campo grigio uniforme. Sebbene i soggetti non possano discriminare la relazione di fase temporale tra i campi di macchie, possono tuttavia vedere un "Contorno Fantasma" che separa i due campi indiscriminabili. Le caratteristiche della superficie (relazione di fase temporale degli spot) possono essere viste solo quando lo stimolo è notevolmente più lento (sfarfallio < 7 Hz). Inoltre, i contorni fantasma scompaiono con macchie equiluminanti ma possono essere visti con macchie a contrasto molto basso (contrasto < 10%) e sono migliorati con la visione periferica. Nel loro insieme, i risultati suggeriscono che il sistema di estrazione rapida del contorno potrebbe essere il sistema magnocellulare o un'area magno-recipiente. Vengono discusse le implicazioni per uno stimolo che potrebbe isolare un sistema di estrazione del contorno o un'area magno-recetttrice.

Hanno scoperto che potevano creare “confini fantasma” che le persone potevano dire fosse un confine che delineava una forma, ma non potevano identificare le differenze di colore attraverso il confine, ma potevano comunque identificare dove si trovava il confine.

Il mio lavoro su *aphantasia*, vista cieca e altri fenomeni percettivi ha contribuito a sviluppare la mia comprensione di ciò che stiamo ora esplorando ulteriormente in **The Perception Census**.

Più impariamo sui diversi modi in cui le persone percepiscono il mondo che li circonda, più possiamo tentare di capirli. Con il censimento della percezione, acquisiremo informazioni su affascinanti fenomeni percettivi e scopriremo di più su come le persone sperimentano il mondo. In particolare, questo studio su larga scala migliorerà la nostra comprensione delle relazioni tra diversi fenomeni percettivi e scoprirà fattori demografici inesplorati su di essi. E speriamo che ci dia una maggiore comprensione non solo di come le persone percepiscono il mondo, ma anche di come questo possa influenzare i loro pensieri e comportamenti, il che potrebbe avere ripercussioni sulla ricerca in numerose discipline.

