

7. Novembre

## “Supermelanina” nella riparazione delle ferite cutanee

*Il sole mi è entrato nelle vene e ha trasformato tutto in oro.  
Elizabeth von Arnim*

**La melanina**, il pigmento che fornisce il colore alla nostra pelle e ai nostri capelli, svolge anche un ruolo chiave nella protezione della pelle dalla luce ultravioletta (UV) e nella riparazione delle ferite cutanee.



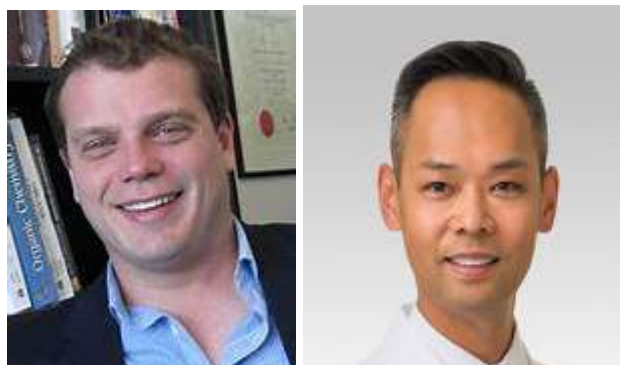
**Melanina** è un unico nome che si riferisce a una famiglia di cinque composti strettamente correlati. Il più comune di questi, noto come **eumelanina**, assorbe la luce UV e sopprime i composti noti come **specie reattive dell'ossigeno (ROS)** generati da una scottatura solare o altri tipi di danni alla pelle.

Ma i livelli naturali di **melanina**, che variano da persona a persona sia nel tipo che nella quantità per produrre diverse tonalità della pelle, spesso non sono sufficienti a prevenire i danni derivanti dalla sovraesposizione al sole o ad altre sostanze irritanti chimiche.

Questo danno a sua volta **innesca infiammazione, gonfiore e il rilascio di una cascata di proteine immunitarie** che, tra le altre cose, distruggono l'impalcatura presente nella pelle.

Durante la guarigione, le **cellule immunitarie antiinfiammatorie** eventualmente migrano nella regione per calmare la risposta

Il team del *Department of Dermatology della Northwestern University* coordinato da **Nathan Gianneschi e Kurt Lu**



nel report:

*Biyashev D et al.*

**Topical application of synthetic melanin promotes tissue repair.**

*NPJ Regen Med. 2023 Nov 2;8(1):61.*

riferiscono di aver creato una versione sintetica della **melanina**, quella che chiamano "**super melanina**", che, se applicata come crema per la pelle, quasi raddoppia la velocità di guarigione della pelle dopo un infortunio.

Il composto potrebbe offrire ai dermatologi un nuovo potente strumento per trattare e persino prevenire i danni alla pelle derivanti dalla sovraesposizione al sole, dalla radioterapia o dalle ustioni chimiche.

I ricercatori hanno creato versioni truccate di melanina per vedere se potevano aiutare ad accelerare la guarigione delle ferite ed hanno iniziato con la **dopamina**, che è il punto di partenza della biosintesi della melanina, e poi hanno seguito due diverse strategie per collegare insieme milioni di copie di quel composto al fine di produrre versioni che potessero assorbire più ROS in una ferita cutanea.

Un percorso prevedeva la formazione di **nanoparticelle fitte (SMP-LO)**; l'altro creava particelle ancora più piccole, ma più porose, che portavano a un'area superficiale più ampia (SMP-H) su cui potevano interagire con la pelle.

Hanno poi mescolato piccole quantità dei due materiali in lotti separati di una crema per la pelle comunemente usata.

*I ricercatori hanno applicato le creme ai topi che erano stati anestetizzati e poi esposti all'iprite (NM), un farmaco chemioterapico parente chimico del gas mostarda. Quando applicato sulla pelle, il farmaco provoca infiammazione cutanea, arrossamento, gonfiore e vescicole che si formano croste, lesioni che in genere richiedono 16 giorni o più per guarire. Quando i ricercatori hanno applicato entrambi i tipi delle loro creme di melanina sintetizzata ai topi trattati con NM, le ferite degli animali sono guarite in 10-12 giorni. Anche le lesioni degli animali trattati erano fino al 50% inferiori rispetto ai controlli.*

Successivamente hanno esposto un diverso gruppo di topi **alla luce UV dannosa** per la pelle e poi hanno somministrato agli animali le creme di "**super melanina**". Ancora una volta, questi topi si sono ripresi più rapidamente rispetto ai topi che non avevano ricevuto la "super melanina".

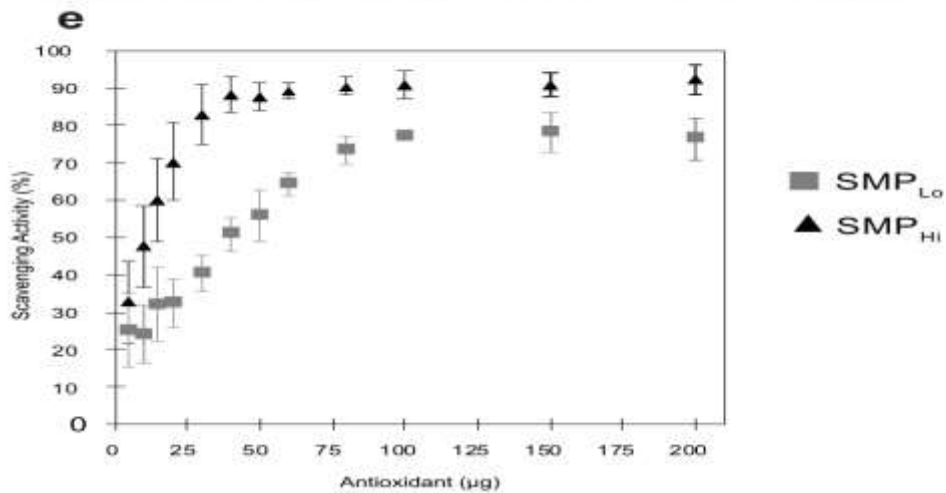
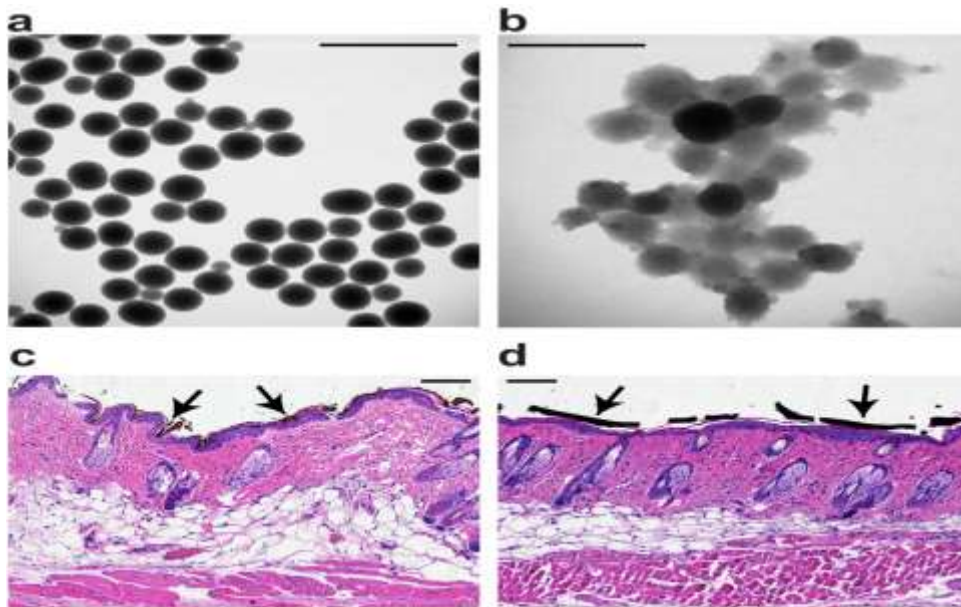
Ulteriori indagini hanno rivelato che la "**super melanina**" aveva funzionato assorbendo i ROS e attenuando la risposta immunitaria dei topi. Il trattamento ha l'effetto di avviare la pelle verso un ciclo di guarigione e riparazione, orchestrato dal sistema immunitario

Infine, i ricercatori hanno esposto alla supermelanina campioni di cellule della pelle umana che erano state rimosse dai pazienti durante un intervento di chirurgia plastica elettiva. C'erano 20 patch in totale; metà era ricoperta di "**super melanina**" e l'altra metà non era stata trattata. Gli scienziati hanno riscontrato ancora una volta gli stessi risultati drammatici: tutte e 10 le zone di pelle non trattate hanno sviluppato rapidamente ustioni vesciche.

Nel frattempo, la metà dei campioni di pelle trattati con la crema contenente le particelle fitte della superficie inferiore non presentava alcuna formazione di vesciche, mentre l'altra metà ha sviluppato lievi vesciche. Questo effetto era meno pronunciato nei campioni trattati con la crema contenente le particelle più porose e con area superficiale maggiore.

Nonostante ciò, non è ancora chiaro quale metodo per produrre la *"super melanina"* dia i migliori risultati. In un test non condotto su animali, la crema composta dalle particelle più porose di *"super melanina"* si è rivelata più efficace nell'assorbire i ROS, probabilmente a causa della maggiore area superficiale delle particelle, afferma Gianneschi. Nei topi, è stato anche migliore nel reclutare cellule antinfiammatorie che accelerano la guarigione.

## TEM micrographs of SMP<sub>Lo</sub> and SMP<sub>Hi</sub>, respectively.





**Luis Garza**, dermatologo della *Johns Hopkins University* ritiene la realizzazione di una supermelanina *"un risultato davvero entusiasmante"*.

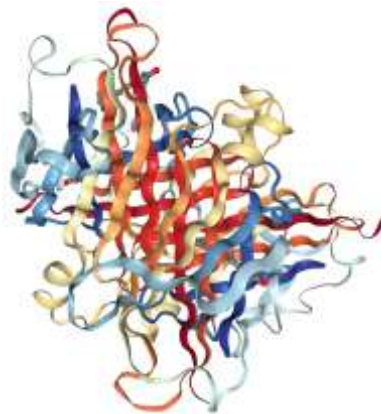
Sebbene sul mercato siano già disponibili numerosi filtri solari che assorbono i raggi UV, Garza osserva che una volta che si verifica il danno, i medici hanno pochi strumenti per accelerare la guarigione della pelle oltre agli innesti cutanei per i casi più gravi.

Questa nuova crema potrebbe rivelarsi uno strumento gradito per i medici che trattano pazienti ustionati di ogni tipo. *"Non c'è molto che facciamo per le ustioni oltre alle cure di supporto", come avvolgerlo in modo allentato per evitare ulteriori danni, dice Garza. La "super melanina" potrebbe essere "qualcosa di unico", aggiunge, perché sembra sia prevenire danni alla pelle che accelerarne la riparazione.*

Il team della Northwestern, che ha recentemente lanciato un'azienda per commercializzare il materiale, afferma che sono in corso studi sui potenziali effetti protettivi della "super melanina", compresi i test se previene le scottature meglio dei normali filtri solari.

# Amiloidosi

L'amiloidosi sistemica sono caratterizzate da un errato ripiegamento delle proteine con deposizione tissutale di fibrille insolubili di foglietti beta. Le due forme più comuni di cardiomiopatia amiloide sono causate dall'aggregazione della **transtiretina** (che causa l'amiloidosi da transtiretina, chiamata anche amiloidosi ATTR) e delle catene leggere delle immunoglobuline monoclonali (che causa l'amiloidosi delle catene leggere delle immunoglobuline [AL]).



La maggior parte della **transtiretina circolante**, una proteina omotetramerica che trasporta la tiroxina e la vitamina A, viene prodotta nel fegato; il resto è prodotto dal *placenta corioide e dalla retina*.

Le varianti patogene germinali del **gene TTR** determinano la **transtiretina** mutante instabile e causano l'amiloidosi ATTR ereditaria autosomica dominante, nota anche come variante. Negli adulti anziani che non sono portatori di una variante patogena *della TTR* (cioè affetti da amiloidosi ATTR wild-type), il fallimento dei meccanismi omeostatici riduce la stabilità proteica.

La ridotta stabilità proteica facilita la dissociazione dei tetrameri, la proteolisi selettiva e la formazione di fibrille amiloidi.

La progressiva disfunzione d'organo deriva dalla citotossicità, generata da interazioni aberranti tra oligomeri prefibrillari e fibrille con componenti cellulari, soprattutto nell'amiloidosi AL, e dalla distruzione fisica causata da depositi di amiloide, soprattutto **nell'amiloidosi ATTR wild-type**.

**Nella variante dell'amiloidosi ATTR**, la variante genetica specifica determina in gran parte il fenotipo: **polineuropatia debilitante**, **cardiomiopatia pericolosa** per la vita o (come avviene nella maggior parte dei pazienti) entrambi. La maggior parte dei pazienti affetti da amiloidosi ATTR wild-type sono uomini anziani affetti da cardiomiopatia.

La **polineuropatia sintomatica** colpisce circa un terzo dei pazienti con amiloidosi ATTR wild-type. La sindrome bilaterale del tunnel carpale e la stenosi del canale spinale si verificano frequentemente nell'amiloidosi cardiaca da transtiretina, sia nella forma variante che in quella selvatica.

Sebbene la reale prevalenza **dell'amiloidosi cardiaca ATTR** sia sconosciuta, la cardiomiopatia ATTR wild-type è stata diagnosticata mediante biopsia miocardica nel 6,5% e la cardiomiopatia ATTR variante nel 3,7% dei pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione conservata.

La variante p.(Val142Ile) è presente in circa il 3,5% dei neri americani; ha penetranza variabile e indefinita ; ed è associata a una prognosi peggiore rispetto alla cardiomiopatia ATTR wild-type. Il recente sviluppo di un metodo di diagnosi senza biopsia basato sulla scintigrafia ossea, insieme a terapie efficaci, ha trasformato la **cardiomiopatia ATTR da una malattia sottodiagnosticata** e incurabile a una condizione gestibile che viene diagnosticata più frequentemente (in particolare la cardiomiopatia ATTR wild-type). e nelle fasi precedenti. Una diagnosi differenziale accurata dalla cardiomiopatia AL è quindi fondamentale. Le attuali terapie sono progettate per arrestare il processo di formazione dell'amiloide.

**Giampaolo Merlini** del the Amyloidosis Research Center, Foundation IRCCS Policlinico San Matteo, Department of Molecular Medicine, University of Pavia nell'editoriale

Merlini G.

### **A Step Forward in Solving Amyloidosis.**

N Engl J Med. 2023 Oct 26;389(17):1615-1617.

Discute gli effetti del **Tafamidis**, uno stabilizzatore cinetico della transtiretina, previene la dissociazione dei tetrameri e la formazione di fibrille ed è approvato per il trattamento della neuropatia ATTR variante in stadio iniziale e della cardiomiopatia ATTR.

Inoltre i risultati dello studio di fase **3 APOLLO-B** che ha coinvolto 360 pazienti con amiloidosi cardiaca ATTR

**Il lavoro è fruibile in rete .**