

24.Novembre

La glia enterica sensibilizza i terminali nervosi afferenti viscerali del plesso mienterico

Il limite di ogni dolore è un dolore più grande.

EM Cioran

Premessa

Gran parte dei contenuti di questo report sono stati ricavati dalla produzione scientifica del **Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, University of Michigan**



Il dolore addominale è un sintomo gastrointestinale comune e una caratteristica di vari disturbi intestinali, tra cui la sindrome dell'intestino irritabile (IBS) e la malattia infiammatoria intestinale (IBD). Il trattamento del dolore rimane difficile a causa della scarsa comprensione dei meccanismi sottostanti. La teoria più diffusa che descrive l'eziologia del dolore addominale è che l'infiammazione acuta promuove l'ipersensibilità viscerale, che contribuisce al dolore addominale facilitando la segnalazione nocicettiva lungo l'asse intestino-cervello

Simrén M et al Visceral hypersensitivity is associated with GI symptom severity in functional GI disorders: consistent findings from five different patient cohorts. Gut. 2018 Feb;67(2):255-262.

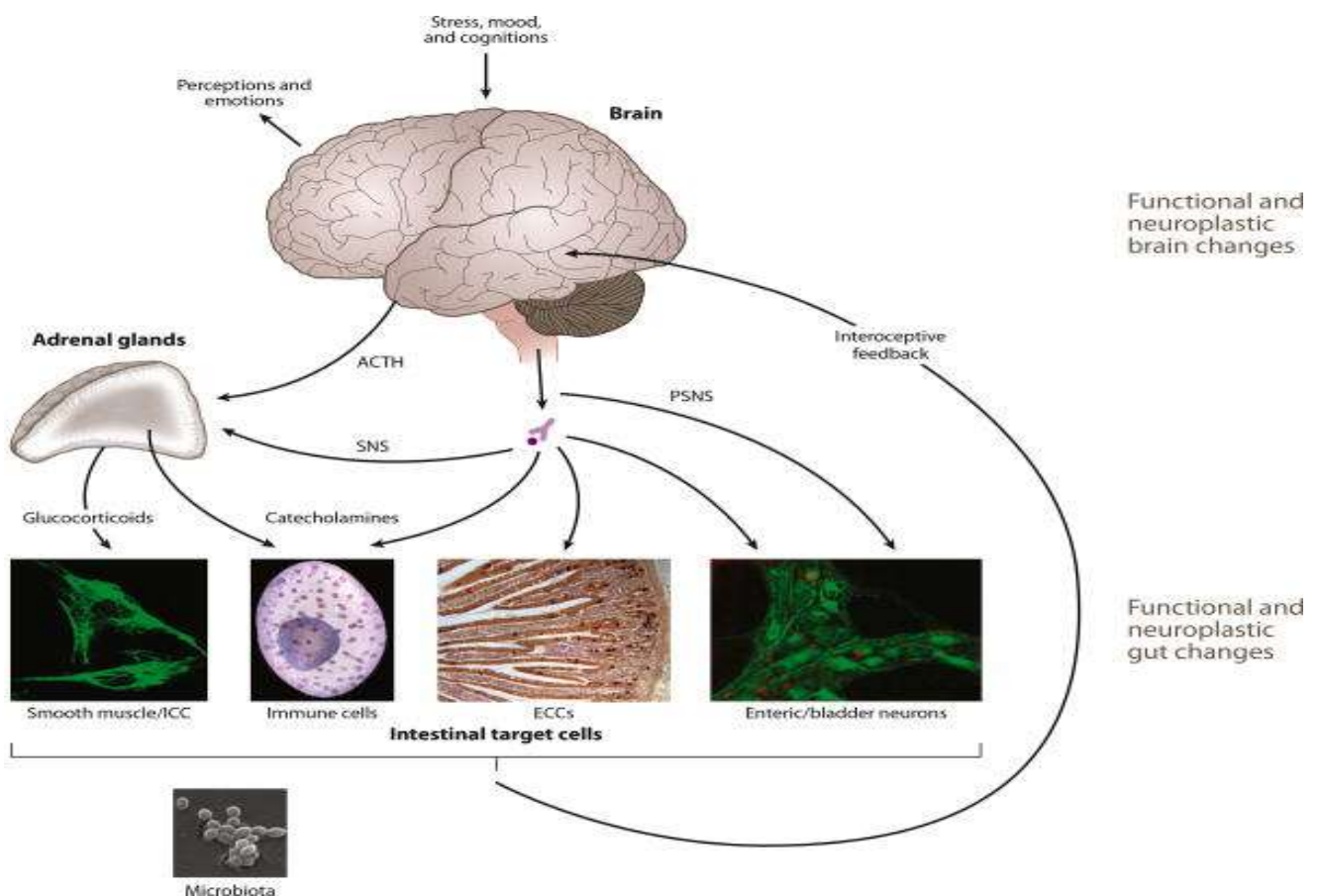


L'importanza delle interazioni bidirezionali cervello-intestino nelle malattie gastrointestinali (GI) è sempre più riconosciuta, soprattutto nell'area delle sindromi funzionali gastrointestinali come la sindrome dell'intestino irritabile (IBS), la dispepsia funzionale e il dolore toracico funzionale. Il cervello riceve un flusso costante di input interocettivi dal tratto gastrointestinale, integra queste informazioni con altre informazioni interocettive provenienti dal corpo e con informazioni contestuali provenienti dall'ambiente e invia una risposta integrata a varie cellule bersaglio all'interno del tratto gastrointestinale. Questo sistema è ottimizzato per assicurare l'omeostasi del tratto gastrointestinale durante le perturbazioni fisiologiche e per adattare la funzione gastrointestinale allo stato generale dell'organismo. In condizioni di salute, la grande maggioranza delle informazioni interocettive che raggiungono il cervello non vengono percepite consapevolmente ma servono principalmente come input per le vie riflesse autonome. Nei pazienti con

sindromi dolorose addominali funzionali, la percezione cosciente delle informazioni interocettive dal tratto gastrointestinale, o il ricordo dei ricordi interocettivi di tali input, possono verificarsi sotto forma di disagio o dolore costante o ricorrente. Ciò è spesso associato ad alterazioni della produzione del sistema nervoso autonomo e a cambiamenti emotivi

Questo meccanismo è considerato rilevante per il dolore nell'IBS e nell'IBD in remissione perché, nonostante siano entità cliniche diverse, esiste una sostanziale sovrapposizione tra queste condizioni ed entrambe sono associate ad attacchi di infiammazione. L'ipersensibilità viscerale può essere causata da cambiamenti in più punti lungo le vie neurali ascendenti e discendenti che traducono l'informazione nocicettiva dalla periferia; tuttavia, i cambiamenti nella sensibilità delle fibre nervose che innervano l'intestino sono considerati una causa primaria e un obiettivo terapeutico attraente

Mayer EA et al *The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. Annu Rev Med. 2011;62:381-96.*



Interazioni bidirezionali cervello-viscerale.

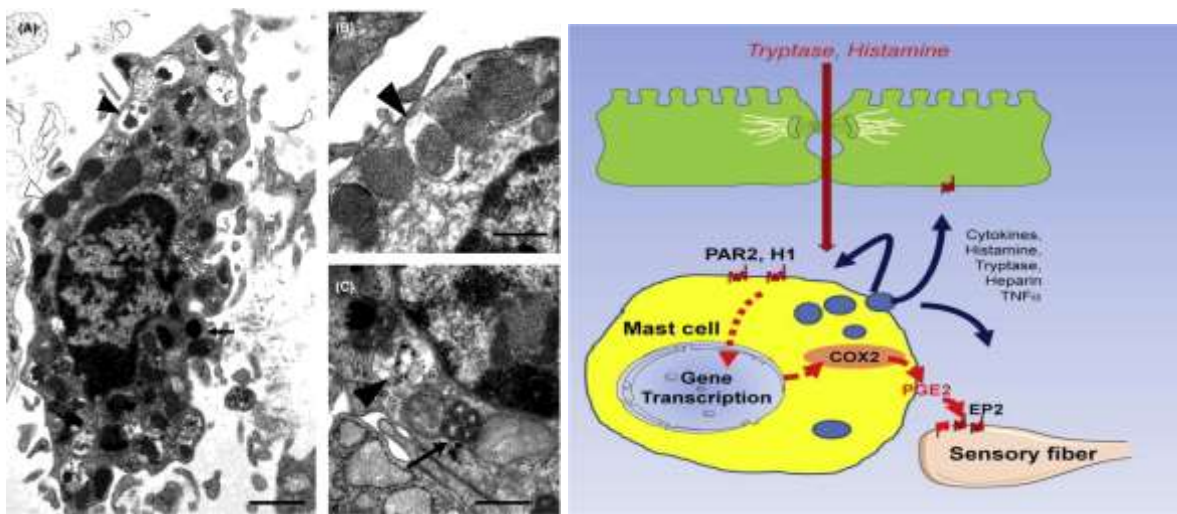
L'input interocettivo è codificato da una rete di trasduttori nell'intestino e trasmesso alle afferenze vagali e spinali delle fiale cerebrali, ai mediatori immunitari e ai segnali endocrini. I segnali provenienti dalla microflora intestinale possono anche essere trasdotti in segnali interocettivi all'interfaccia ospite-microbica. A livello cerebrale, queste informazioni interocettive sono integrate con informazioni su fattori contestuali e le risposte appropriate raggiungono l'intestino attraverso i due rami del sistema nervoso autonomo e l'asse ipotalamo-ipofisi (HPA). Una prolungata disregolazione di queste interazioni può provocare cambiamenti neuroplastici centrali e periferici. *Abbreviazioni: ACTH, ormone adrenocorticotropo; SNS, sistema nervoso simpatico; PSNS, sistema nervoso parasimpatico; ICC, cellula interstiziale di Cajal; ECC, cellula enterocromaffine.*

Le informazioni nocicettive nell'intestino vengono trasdotte dai terminali assoni periferici dei neuroni afferenti primari che esprimono il potenziale transitorio del canale cationico del canale

cationico sottofamiglia V membro 1 (TRPV1) e sono sensibilizzati durante l'infiammazione acuta. La sensibilizzazione dei nocicettori può portare a sensazioni potenziate di stimoli dolorosi (iperalgia) e/o sensazioni dolorose in risposta a stimoli normalmente innocui (allodinia). Si ritiene che i meccanismi responsabili di questi fenomeni coinvolgano mediatori rilasciati dalle cellule immunitarie come i mastociti che agiscono sui terminali nervosi afferenti

Tuttavia, questa teoria è stata messa in discussione perché il numero dei mastociti non è coerente nell'IBS ed è in contrasto con la disposizione anatomica delle fibre nervose e dei mastociti nella parete intestinale. I mastociti sono prevalentemente associati alle afferenze della mucosa, che comprendono solo il 10% dei terminali afferenti nel colon

Hasler WL et al. Mast cell mediation of visceral sensation and permeability in irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. 2022 Jul;34(7):e14339.

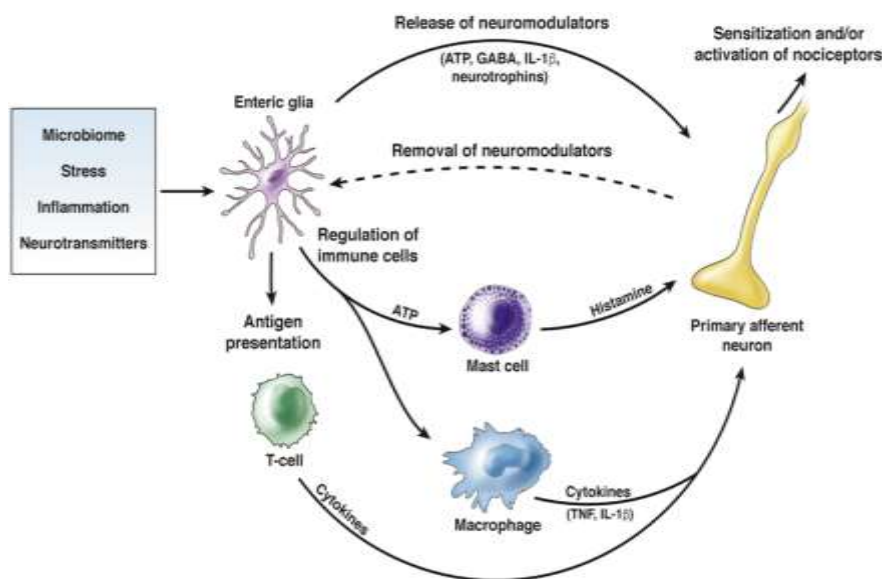
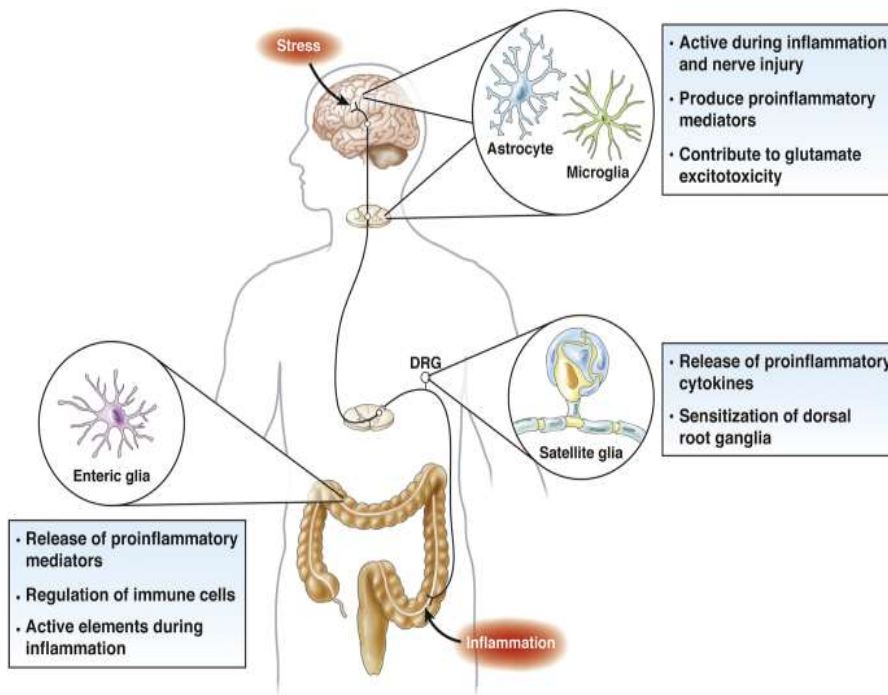


Aspetto dei mastociti e ruolo della PGE 2 prodotta dai mastociti della mucosa nel generare ipersensibilità viscerale nell'IBS.

I mediatori proinfiammatori come istamina, triptasi e LPS sono aumentati nell'IBS. Questi attivano i GPCR dei mastociti (H1, PAR2, TLR4, ecc.) che portano alla degranolazione dei mediatori vescicolari (istamina, triptasi, PGE 2, ecc.) e inducono l'attivazione della trascrizione di COX2 che aumenta la sintesi delle prostaglandine. I mastociti in prossimità delle fibre nervose sensoriali sottomucose rilasciano PGE 2 che agisce sui recettori EP2 delle fibre sensoriali e potenzia l'azione dei mediatori pronocicettivi rilasciati dalla stimolazione meccanica o chimica, portando all'ipersensibilità. L'istamina e la triptasi sono mediatori critici rilasciati dai mastociti per attivare la sintesi di COX2 poiché il blocco di entrambe le molecole impedisce lo sviluppo di ipersensibilità. Tuttavia, l'istamina e la triptasi non sono i mediatori finali; piuttosto le loro azioni dipendono dalla PGE 2 sintetizzata e rilasciata dai mastociti. L'istamina, la triptasi, il TNF-α e altri mediatori possono anche attivare i recettori sulle cellule epiteliali e sui neuroni enterici causando dismotilità e disfunzione della barriera epiteliale attraverso la modulazione delle proteine della giunzione stretta

La sensibilizzazione delle afferenze della mucosa potrebbe contribuire all'iperalgia ma non spiegherebbe l'allodinia, che comporta la sensibilizzazione dei nervi ad alta soglia che innervano densamente il plesso mioenterico e la muscolare, dove i mastociti sono rari

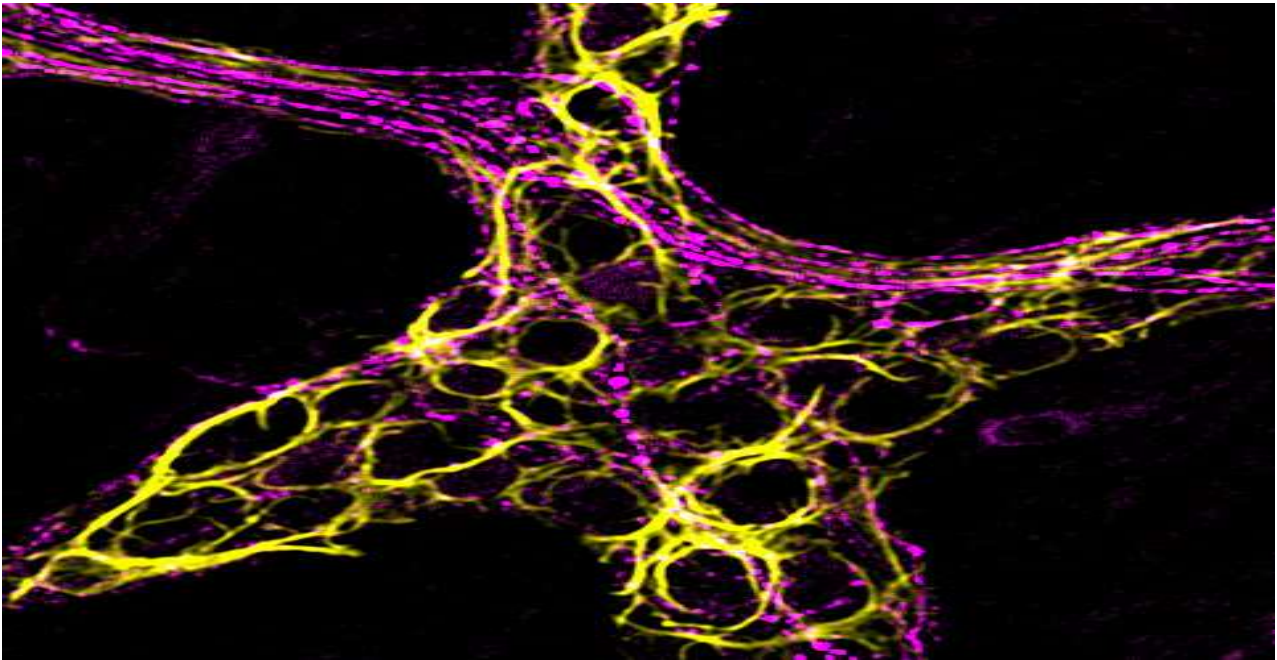
Morales-Soto W et al. Enteric Glia: A New Player in Abdominal Pain. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2019;7(2):433-445.



Panoramica dei potenziali meccanismi delle cellule gliali enteriche che contribuiscono alla sensibilizzazione dei nocicettori.

Sono evidenziati i percorsi che sensibilizzano direttamente e indirettamente i nocicettori. L'attività gliale enterica può essere influenzata da diversi fattori, come l'infiammazione, lo stress, la neurotrasmissione e/o il microbiota intestinale. La glia enterica rilascia neuromodulatori che agiscono sui neuroni afferenti primari legandosi ai recettori sulle terminazioni nervose dei nocicettori o sensibilizzando i nocicettori. La glia enterica possiede ectoenzimi che rimuovono i neuromodulatori dallo spazio extracellulare. La glia enterica ha anche il potenziale di modulare indirettamente i neuroni nocicettivi attivando le cellule immunitarie attraverso il rilascio di regolatori delle cellule immunitarie o agendo come cellule presentanti l'antigene. GABA, acido γ -aminobutirrico.

Pertanto devono essere attivi ulteriori meccanismi a livello del plesso mioenterico che contribuiscono all'ipersensibilità viscerale.



I nocicettori che innervano il plesso mioenterico sono circondati da glia enterica .

La comunicazione tra **glia enterica**, neuroni e cellule immunitarie è emersa come un importante meccanismo che modula le funzioni intestinali controllate dai neuroni nonché le interazioni neuroimmuni e le **risposte neuroinfiammatorie**

Grubišić V et al. Enteric Glia Modulate Macrophage Phenotype and Visceral Sensitivity following Inflammation. Cell Rep. 2020 Sep 8;32(10):108100.

La **neuroinfiammazione enterica** è guidata da processi che coinvolgono la segnalazione nocicettiva-glia enterica ma non è chiaro se le glia abbiano effetti reciproci sulla sensibilità del nervo nocicettivo. Popolazioni correlate di glia nel sistema nervoso centrale hanno ruoli ben definiti nel promuovere la plasticità sinaptica e la sensibilizzazione delle vie centrali del dolore

Chen MJ et al. Astrocytic CX43 hemichannels and gap junctions play a crucial role in development of chronic neuropathic pain following spinal cord injury. Glia. 2012 Nov;60(11):1660-70.

I dati dell'analisi dei geni dell'interattoma suggeriscono che la glia enterica potrebbe avere ruoli simili nell'intestino perché i geni gliali sovraregolati durante l'infiammazione sono collegati a meccanismi di promozione del dolore a valle nei nocicettori che proiettano il colon.

Sebbene sia noto che le glia enteriche contribuiscono all'ipersensibilità viscerale cronica attraverso le interazioni con le cellule immunitarie, rimane sconosciuto il modo in cui potrebbero influenzare direttamente la sensibilità delle terminazioni nervose nocicettive.

Grubišić V et al Enteric Glia Modulate Macrophage Phenotype and Visceral Sensitivity following Inflammation. Cell Rep. 2020 Sep 8;32(10):108100.



Il team del *Department of Physiology della Michigan State University* coordinato da **Brian Gulbransen** alcuni giorni fa (21 novembre) ha pubblicato il report

Morales-Soto W et al

Enteric glia promote visceral hypersensitivity during inflammation through intercellular signaling with gut nociceptors.

Sci Signal. 2023 Nov 21;16(812):eadg1668.

utilizzando un modello murino di colite acuta, ha scoperto che la glia enterica contribuisce al dolore viscerale secernendo fattori che sensibilizzano i nervi sensoriali che innervano l'intestino in risposta all'infiammazione.

La *colite acuta* ha indotto un aumento transitorio della produzione di citochine proinfiammatorie nell'intestino di topi maschi e femmine. Di questi, **IL-16** è stato prodotto in parte dalla glia e ha aumentato l'apertura dell'emicanale di **comunicazione intercellulare connessina-43 nella glia**, che ha reso dolorosi stimoli normalmente innocui nei topi femmine.

L'attivazione chemogenetica gliale abbinata all'imaging del calcio nei terminali nervosi ha dimostrato che la glia sensibilizza **i nocicettori** che innervano l'intestino solo in condizioni infiammatorie.

Questa ipersensibilità viscerale infiammatoria, guidata dalla glia, comportava un'aumentata abbondanza dell'enzima COX-2 nella glia, con conseguente maggiore produzione e rilascio di **prostaglandina E₂** che attivava **i recettori EP₄** sui terminali nervosi sensoriali.

Il blocco dei **recettori EP₄** ha ridotto la sensibilità dei nocicettori in risposta alla stimolazione gliale in campioni di tessuto di topi modello di colite e l'alterazione della **connessina gliale-43** ha ridotto l'ipersensibilità viscerale indotta da **IL-16** nei topi femmine.

I risultati suggeriscono che le terapie mirate alla segnalazione dei **neuroni gliali enterici** potrebbero alleviare il dolore viscerale causato da disturbi infiammatori.

Considerazioni

L'obiettivo di questo studio era di verificare l'ipotesi che la glia enterica contribuisca all'ipersensibilità viscerale regolando la sensibilità dei terminali nervosi nocicettivi che innervano l'intestino.

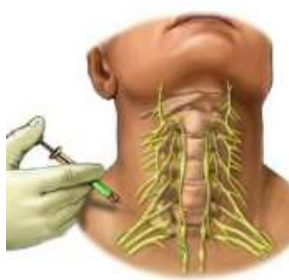
I risultati scoprono **un meccanismo unico** mediante il quale la glia enterica sensibilizza i terminali nervosi afferenti viscerali nel plesso mienterico. I meccanismi molecolari alla base della sensibilizzazione dei nocicettori mediata dalla glia qui identificati affrontano una lacuna critica nella comprensione dei meccanismi che portano al dolore viscerale e evidenziano la glia enterica come potenziale bersaglio per terapie specifiche per le cellule.



Radiological Society of North America

Riunione annuale dal 26 al 29 novembre 2023

I ricercatori della **Jefferson Health** di Filadelfia presenteranno uno studio per mitigare la **Parosmia** in pazienti affetti da COVID lungo attraverso il blocco anestetico del ganglio stellato TC guidato. La procedura richiede meno di 10 minuti



Il **ganglio stellato** fa parte del sistema nervoso autonomo, regola i processi involontari come la frequenza cardiaca, la digestione e la respirazione. I nervi che ricevono il blocco, , si trovano su entrambi i lati del collo e l'iniezione impedisce al nervo di inviare determinati segnali alla testa. Lo studio condotto su 37 pazienti ha rivelato che il **59%** ha riportato miglioramenti significativi

Le **perdite chemosensoriali** sono state a lungo considerate **un sintomo cardinale** dell'infezione da COVID-19. Studi recenti hanno mostrato il cambiamento dei profili dei sintomi con COVID-19, inclusa la diminuzione dell'incidenza delle perdite olfattive.

Il team del *Dipartimento di Otorinolaringoiatria-Chirurgia della testa e del collo, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond (Virginia)* ha analizzato il database **National COVID Cohort Collaborative** per identificare i pazienti con e senza perdita dell'olfatto e del gusto entro 2 settimane dalla diagnosi di COVID-19.

Gli intervalli temporali di prevalenza di picco per le varianti sono stati determinati da [Covariants.org](https://covariants.org).



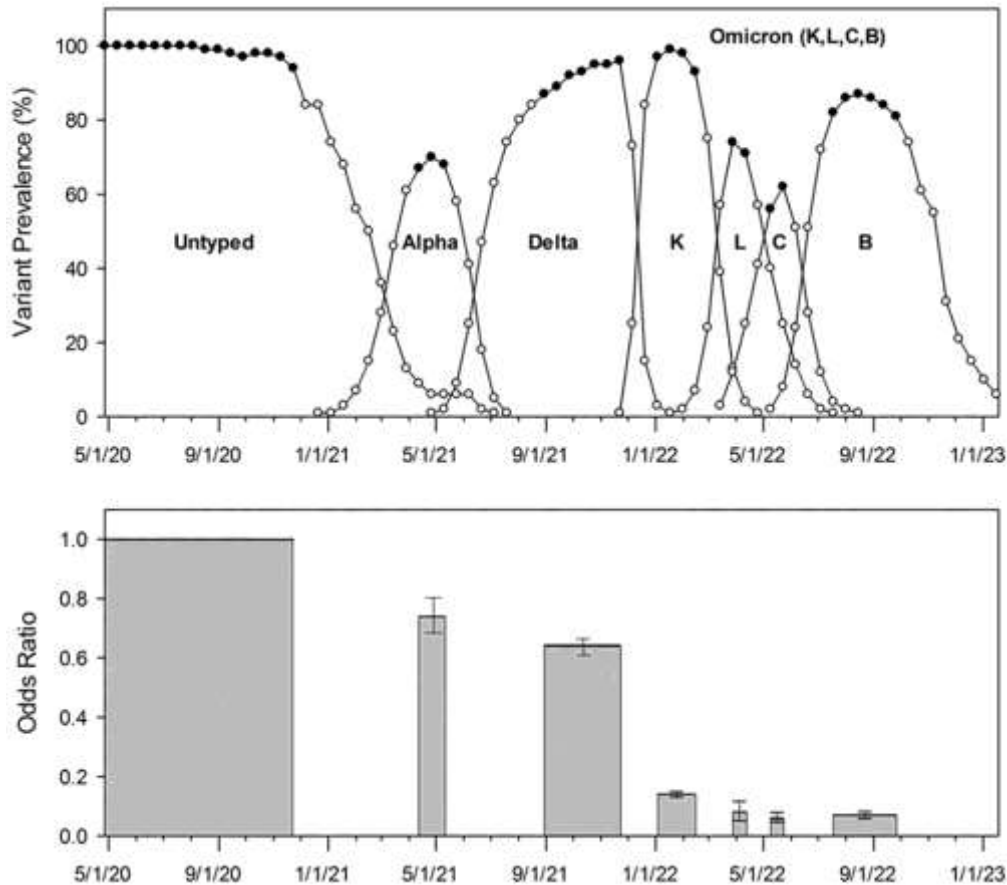
National
COVID
Cohort
Collaborative

Utilizzando i tassi di perdita chemosensoriale durante l'intervallo di tempo di picco per le varianti "Non tipizzate" come riferimento (27/04/2020-18/06/2020), gli odds ratio per i disturbi dell'olfatto o del gusto associati a COVID-19 sono diminuiti per ciascuno degli

Alfa (0,744)

Delta (0,637)

Omicron K (0,139)
 Omicron L (0,079)
 Omicron C (0,061)
 Omicron B (0,070)



In alto, prevalenza della variante COVID-19. I punti pieni indicano gli intervalli di tempo di “picco” per ciascuna variante. In basso, odds ratio con intervalli di confidenza al 95%, per la perdita di odore e gusto durante gli intervalli di picco delle varianti, con "Non tipizzato" come linea di base.

Questi dati suggeriscono che durante le recenti ondate di Omicron e potenzialmente in futuro, la presenza o l'assenza di disturbi dell'olfatto e del gusto potrebbe non avere più valore predittivo nella diagnosi dell'infezione da COVID-19.

Reiter ER et al , Coelho DH, French E, Costanzo RM; N3C Consortium. COVID-19-Associated Chemosensory Loss Continues to Decline. Otolaryngol Head Neck Surg. 2023 Nov;169(5):1386-1389.

OPENAI: misteriosa partenza e ritorno di Sam Altman

Un regolamento di conti aziendale



Sono stati alcuni giorni sulle montagne russe nel mondo della tecnologia. Venerdì scorso, il consiglio di amministrazione di OpenAI, leader nella tecnologia dell'intelligenza artificiale generativa, ha licenziato il fondatore dell'organizzazione e forse il volto più riconoscibile, Sam Altman. Non è chiaro cosa abbia portato all'improvvisa rimozione di Altman, ma un post sul blog sul sito web di OpenAI punta ad una trasparenza:

La partenza di Altman fa seguito a un processo di revisione deliberativa da parte del consiglio, che ha concluso che egli non è stato coerentemente sincero nelle sue comunicazioni con il consiglio, ostacolando la sua capacità di esercitare le proprie responsabilità. Il consiglio non ha più fiducia nella sua capacità di continuare a guidare OpenAI.

Per comprendere veramente la scioccante e improvvisa cacciata del **CEO di Open AI, Sam Altman**, probabilmente l'avatar della rivoluzione dell'intelligenza artificiale generativa, è il culmine di una lotta di potere tra i due estremi ideologici dell'azienda: un gruppo nato dal tecno-ottimismo della Silicon Valley, stimolato dalla rapida commercializzazione; l'altro è immerso nel timore che l'intelligenza artificiale rappresenti un rischio esistenziale per l'umanità e debba essere controllata con estrema cautela.

E' inquietante rendersi conto che i recenti progressi nel campo dell'intelligenza artificiale non sono stati compiuti né da un'azienda né da una persona, ma dai soliti vecchi sistemi.

Martedì, **Altman** è stato reintegrato come amministratore delegato di **OpenAI** e nuovi membri del consiglio hanno sostituito coloro che avevano votato per estrometterlo.