

28.Novembre

Ruolo delle tossine uremiche nel rimodellamento cardiaco avverso

La prevalenza globale della **malattia renale cronica (IRC)** ha raggiunto oltre il **10%** nel mondo sviluppato e continua ad aumentare a un tasso fino **all'8%** annuo.

L'insufficienza renale cronica è una preoccupazione sempre più urgente per la salute pubblica e i pazienti affetti da insufficienza renale cronica soffrono di una morbilità e mortalità cardiovascolare enormemente aumentata, con **insufficienza cardiaca ricorrente e morte cardiaca improvvisa** che sono le principali cause di morte nella malattia renale allo **stadio terminale ESKD (End-Stage kidney Disease)**

La **mortalità cardiovascolare** annuale nei pazienti con **malattia renale cronica (CKD)** è molto più elevata rispetto alla popolazione generale. Il tasso di morte cardiaca improvvisa aumenta con l'aumentare dello stadio della malattia renale cronica e potrebbe essere responsabile del **60%** delle morti cardiache nei pazienti sottoposti a dialisi.

Nelle unità di emodialisi che trattano pazienti con insufficienza renale cronica, l'arresto cardiaco si verifica con una frequenza di *sette arresti ogni 100.000 sessioni di emodialisi*.

Importanti fattori di rischio per morte cardiaca improvvisa nei pazienti con insufficienza renale cronica comprendono il ricovero ospedaliero negli ultimi 30 giorni, un calo di 30 mmHg della pressione arteriosa sistolica durante l'emodialisi, la durata della vita in emodialisi, il tempo trascorso dalla precedente sessione di dialisi e la presenza di diabete concomitante. mellito.

Come risultato dell'ambiente **cardiomiopatico e vasculopatico avverso** nella malattia renale cronica, il verificarsi di aritmie, anomalie di conduzione e morte cardiaca improvvisa potrebbe essere esacerbato da spostamenti elettrolitici, anomalie degli ioni bivalenti, diabete, iperattività simpatica, oltre all'infiammazione e forse alla deposizione di ferro.

Anche la *ridotta efficacia e sensibilità del baroriflesso*, così come *l'apnea ostruttiva del sonno*, potrebbero contribuire al rischio di morte improvvisa nella malattia renale cronica. La probabilità di sopravvivenza dopo un arresto cardiaco è molto bassa nei pazienti in dialisi. La prevenzione primaria e secondaria dell'arresto cardiaco potrebbe ridurre la mortalità cardiovascolare nei pazienti con insufficienza renale cronica.

L'impianto di un **defibrillatore cardioverter** riduce il rischio di morte improvvisa nei pazienti con insufficienza renale cronica. La decisione di impiantare un defibrillatore cardioverter dovrebbe essere influenzata dall'età del paziente e dallo stadio della malattia renale cronica.

Shamseddin MK et al , Parfrey PS. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention. Nat Rev Nephrol. 2011 Mar;7(3):145-54.

Nell'ESKD si verifica un **rimodellamento cardiaco avverso**, che descrive cambiamenti morfologici nel ventricolo sinistro con **ipertrofia dei cardiomiociti, fibrosi cardiaca e disfunzione capillare e perdita di capillari**

Sebbene sia noto il coinvolgimento dell'ambiente uremico proinfiammatorio e dell'irrigidimento vascolare con aumento del postcarico e dell'ipertensione, manca una comprensione completa e integrativa dei meccanismi cellulari e molecolari di questo processo di rimodellamento, che si traduce in disfunzione ventricolare sinistra sistolica e diastolica con lo sviluppo di insufficienza cardiaca e morte cardiaca improvvisa. Il processo è in parte reversibile dopo il trapianto di rene,

suggerendo che l'identificazione dei fattori associati all'uremia potrebbe potenzialmente portare a nuovi approcci terapeutici.

Amann K et al. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. J Am Soc Nephrol. 1998 Jun;9(6):1018-22.

Il team della *Clinic for Renal and Hypertensive Disorders, Rheumatological and Immunological Disease, University Hospital of the RWTH Aachen (Germany)* diretto da



nel report

Kaesler N et al.

Mapping cardiac remodeling in chronic kidney disease.

Sci Adv. 2023 Nov 24;9(47):eadj4846.

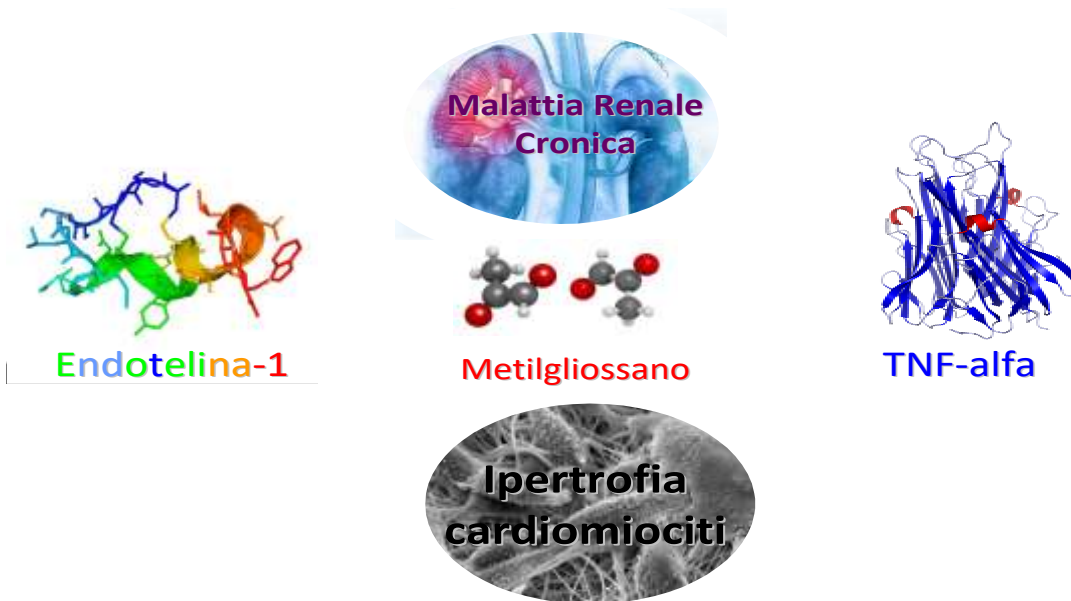
Per districare i complessi meccanismi cellulari e molecolari del rimodellamento cardiaco nella CKD in modo imparziale, abbiamo qui eseguito il **sequenziamento dell'RNA a nucleo singolo (snRNA-seq)** dal ventricolo sinistro di topi sottoposti a due diversi modelli di CKD con rimodellamento cardiaco. Sono stati identificati tutti i principali tipi di cellule del cuore dei mammiferi e identificato cambiamenti trascrizionali distinti che guidano la fisiopatologia, tra cui **l'ipertrofia dei cardiomiociti**, la **fibrosi cardiaca** e **la disfunzione capillare**.

E' stato eseguito il tracciamento del destino genetico inducibile dei **fibroblasti cardiaci** combinato con il **sequenziamento dell'RNA di singole cellule (scrNA-seq)** per aumentare la risoluzione sui cambiamenti trascrizionali nella differenziazione da **fibroblasti a miofibroblasti** che guidano la fibrosi cardiaca nella **cardiomiopatia uremica**.

In particolare, è stata valutata l'inibizione del **fattore di necrosi tumorale α (TNF α)** sui cardiomiociti in vitro e in vivo. I dati forniscono prove del ruolo di **tre tossine uremiche (UT)** nel rimodellamento cardiaco nella **CKD**, vale a dire:

Endotelina-1 (Edn1)
Metilgliossale (MGO)
TNF α

Per analizzare i meccanismi molecolari e cellulari del rimodellamento cardiaco nella CKD in modo imparziale, è stato eseguito il **sequenziamento dell'RNA a nucleo singolo** del ventricolo sinistro in due modelli murini di CKD. I dati hanno mostrato una traiettoria di risposta ipertrofica dei cardiomiociti con segnalazione di stress e cambiamenti metabolici guidati da fattori solubili correlati all'uremia.



E' stata mappata la differenziazione tra *fibroblasti* e *miofibroblasti* in questo processo e identificato cambiamenti notevoli nel sistema vascolare cardiaco, suggerendo infiammazione e disfunzione.

Un'analisi integrata delle risposte cellulari cardiache alle *tossine uremiche* ha indicato che *l'endotelina-1* e il *metilgliossale* sono coinvolti nella disfunzione capillare e nel *TNF α* che guida l'ipertrofia dei cardiomiociti nella malattia renale cronica, che è stata convalidata in vitro e in vivo.

[L'inibizione del TNF \$\alpha\$ in vivo ha migliorato il fenotipo cardiaco nella CKD.](#)

Pertanto, gli approcci interventistici diretti contro le *tossine uremiche*, come il TNF α , promettono di migliorare il rimodellamento cardiaco nella malattia renale cronica.

Gli antivirali potrebbero aiutare a curare il cancro alla prostata?

Potresti non aver mai sentito parlare del citomegalovirus umano, ma è probabile che ne sia stato infettato. Più di tre quarti degli adulti risultano positivi agli anticorpi contro questo herpesvirus incredibilmente comune e ancora di più risultano positivi al DNA virale . La stragrande maggioranza delle persone non presenta sintomi. Ma mentre il sistema immunitario è bravissimo a controllare il virus senza farti sentire male, è pessimo nell'eliminarlo.



Come altri herpesvirus, il citomegalovirus è noto per la sua capacità di trovare uno spazio tranquillo all'interno del corpo dove rifugiarsi per anni, persino decenni, solo per riemergere in seguito e provocare il caos .

Secondo una pre stampa di bioRxiv del Department of Cell and Molecular Biology, Karolinska

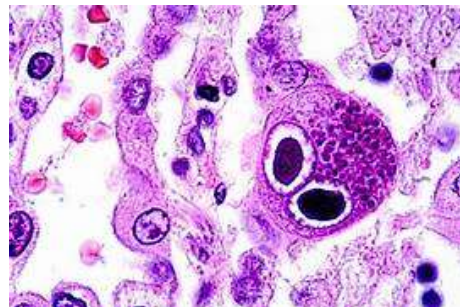
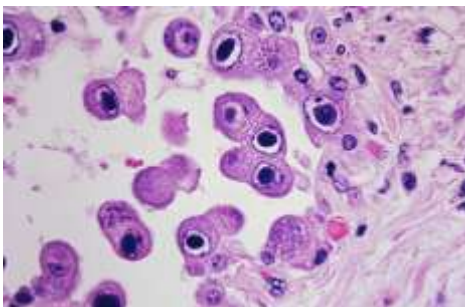
Johanna Classon et al.

Cytomegalovirus promotes proliferation and survival of prostate cancer cells and constitutes a therapeutic target

Posted October 01, 2023.

uno dei luoghi in cui questo virus può “nascondersi” è la prostata. E sebbene le infezioni latenti della prostata non causino sintomi degni di nota, i ricercatori dietro il lavoro pensano che gli effetti del virus siano ancora più nefasti: il citomegalovirus aiuta le cellule cancerose a sopravvivere e proliferare .

Il team ha utilizzato diversi metodi per confermare che il citomegalovirus si trova nelle cellule della prostata.



Hanno rilevato alcune delle proteine del virus nei campioni di tessuto prostatico e soprattutto nelle cellule epiteliali che rivestono la prostata. Hanno inoltre rilevato il DNA del citomegalovirus, anche nei campioni in cui le proteine del virus non erano state individuate. E questo era nei tessuti sani . Quando hanno esaminato i tumori della prostata, ben l'85% di loro aveva segni di infezione da citomegalovirus, così come il 70% dei tumori in altre parti del corpo che avevano metastatizzato da un tumore alla prostata. Inoltre, quando hanno cercato il virus in sette linee cellulari della prostata comunemente utilizzate nella ricerca, lo hanno trovato in tutte.

Per scoprire se il virus ha un impatto sulle cellule cancerose, i ricercatori hanno trattato quelle infette con un piccolo RNA che inibisce la replicazione virale. L'RNA antivirale ha ridotto la sopravvivenza e la proliferazione delle cellule cancerose; nel frattempo, una linea cellulare della prostata non infetta non ne è stata colpita. Il team ha anche scoperto che le cellule cancerose infette trattate con l'RNA antivirale producevano meno recettori degli androgeni, proteine implicate in molti tumori aggressivi della prostata .

In altre parole, la maggior parte delle linee cellulari cancerose testate erano "dipendenti" dal citomegalovirus, spiega il team nella pre stampa.

Non è la prima volta che il citomegalovirus è implicato nel cancro. Per decenni, la ricerca che ha indicato che il virus ha un ruolo nella gravità del cancro è andata aumentando . Proprio l'anno scorso, i ricercatori hanno scoperto che almeno alcuni ceppi del virus rendono i tumori al seno più aggressivi . E un'altra analisi non ancora sottoposta a revisione paritaria dello stesso gruppo della pre stampa bioRxiv ha rilevato che gli uomini con sangue positivo al citomegalovirus hanno maggiori probabilità di morire di cancro alla prostata .

Nel complesso, questi risultati suggeriscono che questo virus generalmente "innocuo" potrebbe essere più problematico di quanto precedentemente ritenuto. Il lato positivo, però, è che suggeriscono anche che prendere di mira il virus potrebbe aiutare a curare i tumori notoriamente difficili da affrontare. In effetti, i ricercatori dietro la pre stampa bioRxiv hanno provato diversi farmaci noti per colpire le infezioni latenti da citomegalovirus e, come previsto, hanno anche ridotto la sopravvivenza delle cellule tumorali della prostata. "Questi risultati richiedono indagini sull'uso clinico di farmaci antivirali... per il trattamento del cancro alla prostata"