

7. Dicembre

Un eccesso di segnalazione Gαq all'interno del sinciziotrofoblasto può innescare una preclampsia crepuscolare .

*Se tornassi indietro, invece di non vedere l'ora che finissero
i nove mesi della gravidanza, ne avrei amato ogni attimo,
consapevole del fatto che la cosa stupenda che mi viveva
dentro era la mia unica occasione di collaborare
con Dio alla realizzazione di un miracolo.
ma Bombeck*



I disturbi ipertensivi della gravidanza, in particolare la **preeclampsia**, comportano notevoli rischi per la salute materno-fetale durante la gestazione e nel periodo postpartum

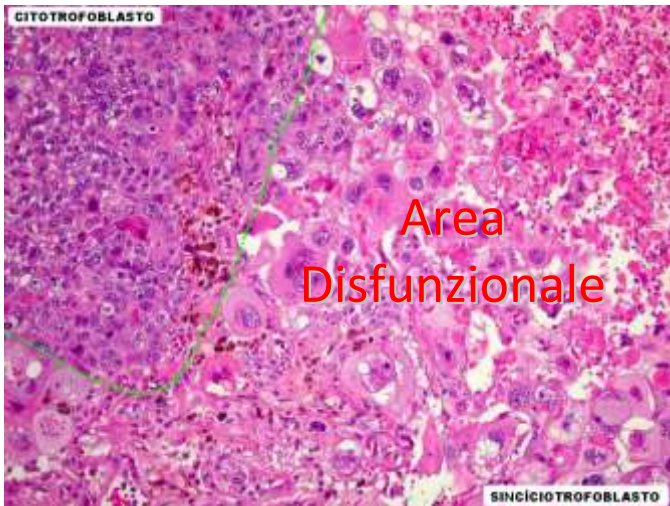
Prima di iniziare la lettura questo report ti consiglio di leggere l'allegato 1:

Evoluzione della preclampsia: la placenta crepuscolare

La **preeclampsia** viene diagnosticata in base alla presenza di ipertensione di nuova insorgenza e disfunzione d'organo dopo la 20a settimana di gestazione .Gli attuali tassi di incidenza sono in aumento ma le informazioni dettagliate sui meccanismi e le opzioni terapeutiche efficaci sono limitate.

Cameron NA, Et al Trends in the Incidence of New-Onset Hypertensive Disorders of Pregnancy Among Rural and Urban Areas in the United States, 2007 to 2019. J Am Heart Assoc. 2022 Jan 18;11(2):e023791.

Nonostante queste carenze, è risaputo che la placenta ha un ruolo importante nella sua patogenesi e gli esperti hanno teorizzato che lo **stress generalizzato del sinciziotrofoblasto** può essere un fattore finale comune nello sviluppo di questa sindrome, indipendentemente dal fattore scatenante. La sindrome materna della preeclampsia è mediata dal



Sinciziotrofoblasto disfunzionale

(STB). Quando questo è stressato da una cattiva perfusione uteroplacentare, la sua segnalazione alla madre cambia, come parte di una risposta allo stress altamente coordinata. I segnali STB sono sia proinfiammatori che disangiogenici, tanto che la madre preeclampatica ha una risposta infiammatoria vascolare più forte del normale, con un bias antiangiogenico.

I fattori angiogenici hanno limitazioni come biomarcatori della preeclampsia, soprattutto per la previsione e la diagnosi della preeclampsia a termine. Tuttavia, se vengono riconosciuti come marcatori dello stress da STB, i loro cambiamenti fisiologici a termine dimostrano che lo stress da STB si sviluppa in tutte le gravidanze.

I biomarcatori rivelano che la durata delle gravidanze è limitata dalla capacità placentare, tanto che vi è un aumento della disfunzione placentare, durante e oltre il termine. Questa capacità include limitazioni imposte dalle dimensioni dell'utero, dalla capacità della circolazione uteroplacentare e, possibilmente, dalla fornitura di cellule progenitrici del trofoblasto villosi. La limitata capacità placentare spiega i crescenti rischi della postmaturità, inclusa la preeclampsia.

La preeclampsia ad esordio precoce è prevedibile perché lo stress da STB e i cambiamenti nei suoi biomarcatori sono intrinseci alla scarsa placentazione, una patologia precoce della gravidanza. La previsione della preeclampsia a termine non è buona perché non esiste una patologia STB precoce. Inoltre, **i biomarcatori non possono diagnosticare con precisione la preeclampsia a termine** in un contesto di disfunzione universale della STB, che può o meno essere rivelata clinicamente prima del parto spontaneo o indotto. In questo senso, la gravidanza posttermine è, nella migliore delle ipotesi, uno stato pseudonormale.

Tuttavia, i marcatori potrebbero rivelarsi utili nello screening delle donne con problemi più gravi di postmaturità.

Redman CW et al . **Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity.** *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct;213(4 Suppl):S9.e1, S9-11.

Essendo all'avanguardia nell'interfaccia materno-fetale, le cellule del sinciziotrofoblasto comprendono lo strato villosi esterno della placenta e sono essenziali per lo scambio di materiale

e la produzione di ormoni. Durante la gravidanza, questo strato è suscettibile ai danni e può rilasciare **fattori bioattivi indotti dallo stress**, **vescicole extracellulari** e **DNA libero** nella circolazione materna.

Un importante fattore da considerare è **l'invecchiamento precoce** è stato implicato nella disfunzione placentare. La senescenza può essere attivata dallo stress ossidativo, un intermediario chiave nella fisiopatologia della preeclampsia. I marcatori di senescenza aumentano nelle placente normali con l'età gestazionale e sono esagerati nei casi post-maturi e patologici.

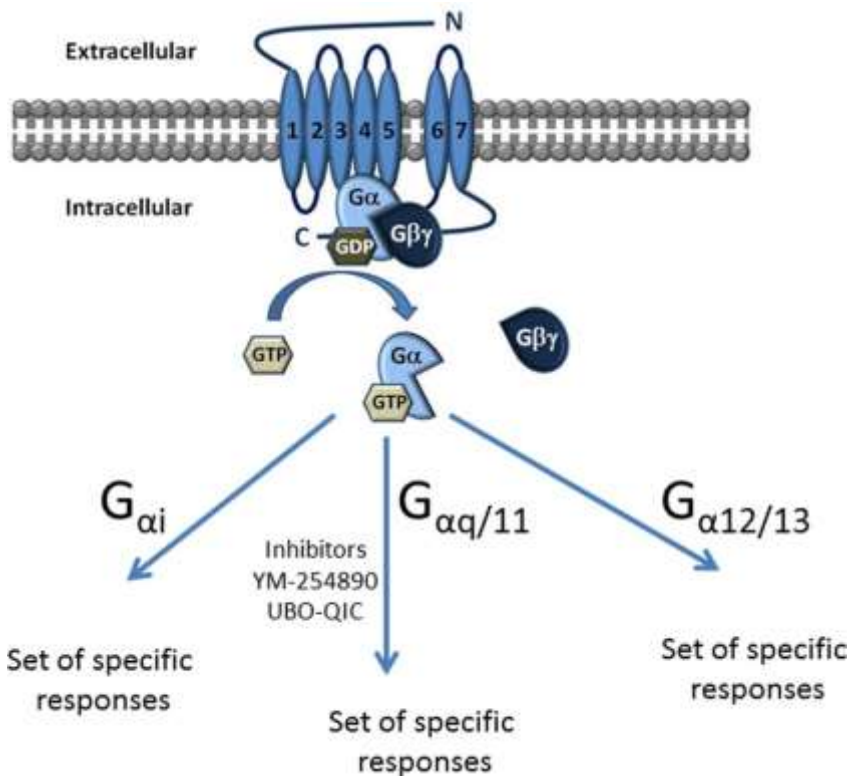
Lo stress ossidativo innesca cambiamenti equivalenti negli espianti e può far precipitare la senescenza in vivo. Il conseguente fenotipo secretivo proinfiammatorio associato alla senescenza può contribuire alla fisiopatologia della preeclampsia.

Cindrova-Davies T et al. Evidence of oxidative stress-induced senescence in mature, post-mature and pathological human placentas. Placenta. 2018 Aug;68:15-22.

La preeclampsia è accompagnata da un esacerbato **stress ossidativo, mitocondriale** e del reticolo endoplasmatico, che in ultima analisi contribuisce ad aumentare la propagazione di questi segnali

Sebbene un'ampia gamma di prove correlate riassume il coinvolgimento dello stress del sinciziotrofoblasto nella presentazione clinica della preeclampsia la causalità di questa relazione e le origini precise devono ancora essere stabilite.

Molti studi modelli animali utilizzano insulti legati all'ipossia come **l'ischemia placentare** o **fattori anti-angiogenici** per modellare la preeclampsia. Tuttavia, vi è una crescente consapevolezza che l'ipossia è solo una delle tante firme molecolari del disturbo e che anche gli **ormoni legati alla pressione accoppiati Gαq**, in particolare la vasopressina, l'angiotensina II e l'endotelina-1, sono implicati in modo indipendente



La subunità alfa della proteina G q è una famiglia di subunità alfa della proteina G eterotrimerica . Questa famiglia è anche comunemente chiamata famiglia Sol q/11 (sol q /sol 11) o famiglia sol q/11/14/15 per includere membri della famiglia strettamente imparentati. Le subunità G alfa possono essere chiamate G q

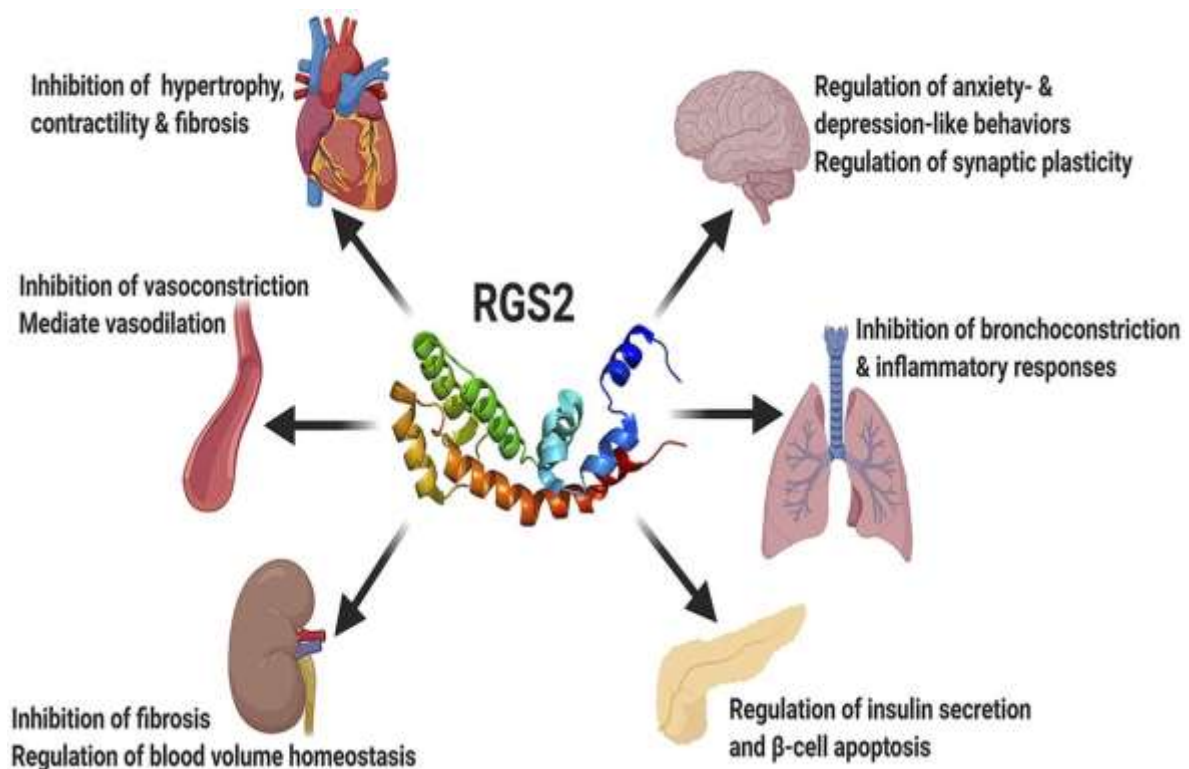
alfa, $G_{\alpha q}$ o $G_{\alpha s}$. Le proteine $G_{\alpha q}$ si accoppiano ai recettori accoppiati alle proteine G per attivare gli enzimi fosfolipasi C di tipo beta (PLC- β). PLC- β a sua volta idrolizza il fosfatidilinositolo 4,5-bisfosfato (PIP₂) in diacil glicerolo (DAG) e inositolo trifosfato (IP₃). IP₃ agisce come un secondo messaggero per rilasciare il calcio immagazzinato nel citoplasma, mentre DAG agisce come un secondo messaggero che attiva la proteina chinasi C (PKC).

Santillan MK et al. Vasopressin in preeclampsia: a novel very early human pregnancy biomarker and clinically relevant mouse model. Hypertension. 2014 Oct;64(4):852-9

Esperimenti su roditori ed esseri umani ex vivo rivelano che l'aumento della segnalazione tramite queste sostanze circolanti provoca segni sistemici di preeclampsia, altera la morfologia della placenta e compromette il buffer ossidativo. Inoltre, l'espressione placentare del regolatore della segnalazione della proteina G-2 (*RGS2*), un importante terminatore dell'attivazione di $G_{\alpha q}$ diminuisce durante la preeclampsia

Perschbacher KJ et al. Reduced mRNA Expression of *RGS2* (Regulator of G Protein Signaling-2) in the Placenta Is Associated With Human Preeclampsia and Sufficient to Cause Features of the Disorder in Mice. Hypertension. 2020 Feb;75(2):569-579.

La terminazione specifica della cascata della segnalazione delle proteine G è catalizzata dai membri della famiglia RGS (regolatori della segnalazione delle proteine G), incluso *RGS2*.



L'angiotensina, la vasopressina e l'endotelina sono implicate nella preeclampsia ed è noto che *RGS2* inibisce le cascate di proteine G attivate da questi ormoni. Le mutazioni in *RGS2* sono associate all'ipertensione umana e all'aumento del rischio di sviluppare preeclampsia e le sue sequele.

È noto che i membri della famiglia RGS influenzano la funzione vascolare materna, ma il ruolo di *RGS2* all'interno della placenta non è stato esplorato.

La ridotta espressione placentare di *Rgs2* nell'unità fetoplacentare dei topi è sufficiente per indurre caratteristiche cliniche di preeclampsia e profili trascrittomici placentari che riflettono la disfunzione mitocondriale, una risposta proteica non ripiegata e lo stress ossidativo. La produzione eccessiva di specie reattive dell'ossigeno di derivazione mitocondriale all'interno delle colture cellulari del trofoblasto interrompe la dinamica mitocondriale, perturba la produzione di ormoni e riduce la fusione del trofoblasto, che è fondamentale per la formazione del sinciziotrofoblasto.



Il team del *Department of Physiology, Medical College of Wisconsin* Coordinato da **Justin Grobe** ha pochi giorni fa pubblicato il report

Opichka MA, et al.

Mitochondrial-targeted antioxidant attenuates preeclampsia-like phenotypes induced by syncytiotrophoblast-specific *Gαq* signaling.

Sci Adv. 2023 Dec;9(48):eadg8118.

Che dimostra un'elevata stimolazione di ***Gαq*** all'interno dello strato di sinciziotrofoblasto e che questo possa contribuire alla patogenesi della preeclampsia attraverso l'interruzione del normale equilibrio redox e quindi l'induzione dello stress del sinciziotrofoblasto.

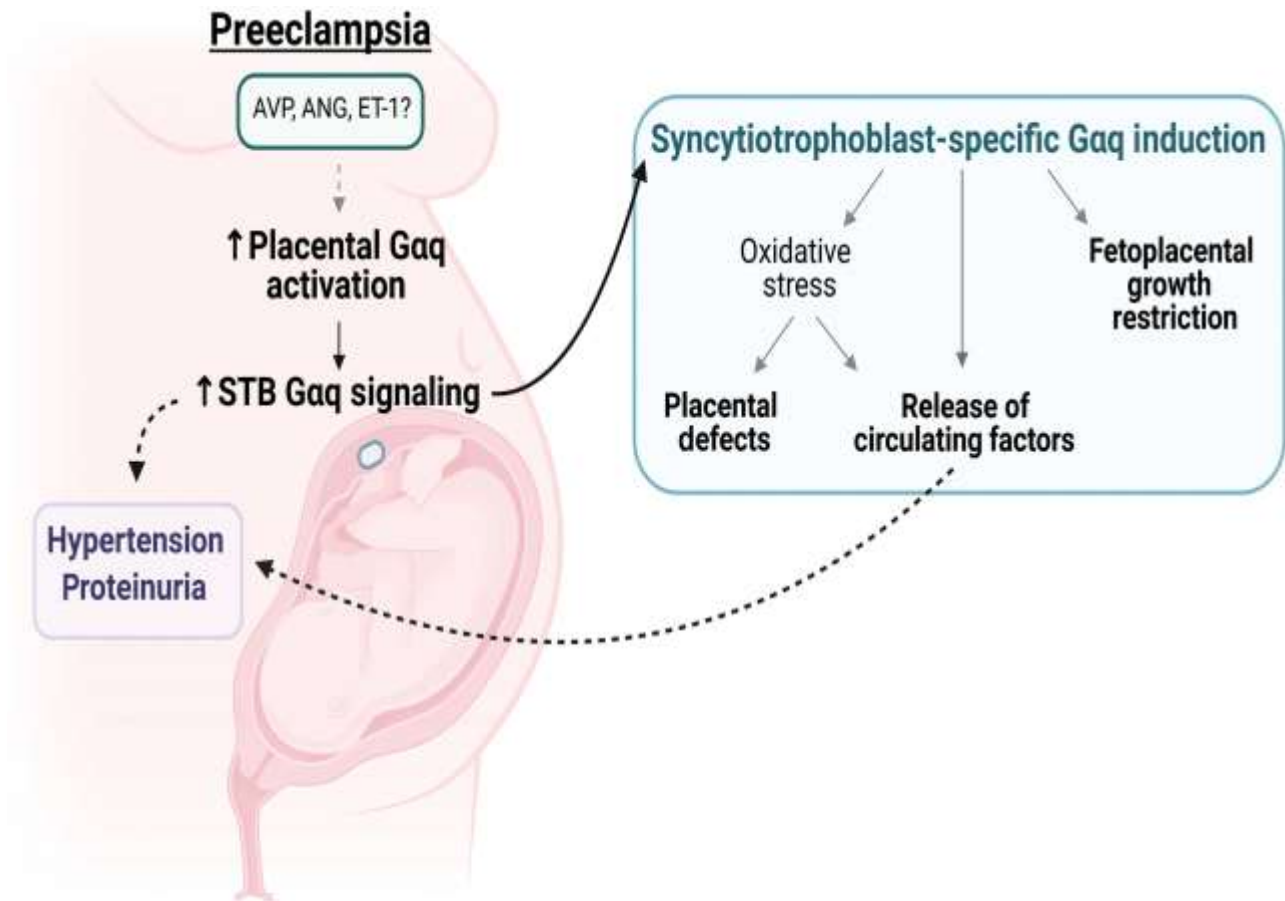
I risultati forniscono prove di un aumento della segnalazione ***Gαq*** all'interno dei sinciziotrofoblasti della placenta umana durante la preeclampsia, della sufficienza dell'induzione selettiva della segnalazione ***Gαq*** all'interno dei sinciziotrofoblasti della placenta del topo per causare fenotipi simili alla preeclampsia e di un ruolo critico per le funzioni redox mitocondriali in questo processo.

In sintesi, ***l'eccesso di segnalazione Gαq*** nello strato del sinciziotrofoblasto è sufficiente a causare caratteristiche patologiche della preeclampsia attraverso un meccanismo che coinvolge specie reattive dell'ossigeno mitocondriali.

I risultati supportano l'ampia gamma di dati umani correlati, suggerendo che lo stress del sinciziotrofoblasto ha un ruolo sostanziale nello sviluppo di questo grave disturbo e identifica **la segnalazione *Gαq* e le specie reattive dell'ossigeno come fonte target di questo stress.** Questa ulteriore visione meccanicistica può essere utile per il progresso delle opzioni terapeutiche e dei

risultati sanitari delle donne affette e dei loro bambini, poiché la preeclampsia rimane in gran parte irrisolta.

In sintesi forniscono prove meccanicistiche critiche uniche a sostegno della teoria dello “stress sinciziotrofoblastico” della preeclampsia e forniscono informazioni su percorsi mirati e agenti farmacologici disponibili che possono essere utilizzati per rallentare la progressione di questo disturbo gestazionale



Lo schema evidenzia i principali risultati sperimentali e illustra la relazione tra l'eccesso di segnalazione Gαq del sinciziotrofoblasto, lo stress placentare e i fenotipi preeclampatici; AVP, vasopressina. ANG, angiotensina II; ET-1, endotelina-1.

In sintesi forniscono prove meccanicistiche critiche uniche a sostegno della teoria dello “stress sinciziotrofoblastico” della preeclampsia e forniscono informazioni su percorsi mirati e agenti farmacologici disponibili che possono essere utilizzati per rallentare la progressione di questo disturbo gestazionale.

Allegato 1

Evoluzione della preeclampsia: la placenta crepuscolare

Christopher WG Rednan

Nuffield Department of Women's & Reproductive Health, University of Oxford, Oxford, United Kingdom.

Anne Cathrine Staff

Faculty of Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway, and Division of Obstetrics and Gynaecology, Oslo

James M roberts

Pittsburgh, PA, Departments of Obstetrics, University of Pittsburgh

La preeclampsia si evolve in 2 fasi: un problema placentare che genera segnali alla madre per provocare una serie di risposte che comprendono la seconda fase (sindrome preeclampsia).

Il primo stadio della preeclampsia ad esordio precoce è la scarsa placentazione, che qui chiamiamo malplacentazione. Le arterie spirali vengono rimodellate in modo incompleto, portando a una successiva malperfusion placentare, relativamente all'inizio della seconda metà della gravidanza. La lunga durata della prima fase (diversi mesi) non è sorprendentemente associata alla limitazione della crescita fetale. Il primo stadio della preeclampsia a esordio tardivo, che rappresenta circa l'80% dei casi totali, è più breve (diverse settimane) e fa parte di un processo comune a tutte le gravidanze. La funzione placentare diminuisce man mano che supera la capacità uterina, con aumento dell'imbroglio dei villi coriali, compressione dello spazio intervilloso e ipossia fetale, e causa presentazioni cliniche a esordio tardivo come nati morti "inspiegabili", restrizione della crescita fetale a esordio tardivo o preeclampsia.

Il secondo stadio della preeclampsia ad esordio precoce e tardivo condivide lo stress del sinciziotrofoblasto come la caratteristica più rilevante che causa la sindrome materna. I segnali di stress del sinciziotrofoblasto nella circolazione materna sono probabilmente i biomarcatori più specifici per la preeclampsia. Inoltre, la tirosina chinasi-1 solubile di tipo fms (prodotta principalmente dal sinciziotrofoblasto) è il biomarcatore più noto ed è utilizzata abitualmente nella pratica clinica in molte località. Il modo in cui i segnali di stress cambiano nel tempo nelle gravidanze normali indica che lo stress del sinciziotrofoblasto inizia in media tra la 30a e la 32a settimana di gestazione e progredisce fino al termine.

A termine, il sinciziotrofoblasto mostra marcatori crescenti di stress, tra cui apoptosi, piroptosi, autofagia, nodi sinciziali e necrosi. Noi chiamiamo questo fenotipo "**placenta crepuscolare**" e sosteniamo che sia responsabile dei problemi clinici delle gravidanze postmature. La senescenza come risposta allo stress differisce nel sinciziotrofoblasto multinucleare da quella delle cellule mononucleari. Il sinciziotrofoblasto acquisisce irreversibilmente parte del fenotipo della senescenza (arresto del ciclo cellulare) quando si forma per fusione cellulare. I due percorsi convergono sull'endpoint patologico comune, lo stress del sinciziotrofoblasto, e contribuiscono ai sottotipi di preeclampsia.

Evidenziamo che la ben nota eterogeneità della sindrome preeclampsia deriva da diversi percorsi verso questo endpoint comune, influenzati dalla genetica materna, dall'epigenetica, dallo stile di vita e da fattori ambientali con diverse risposte fetali e materne agli insulti conseguenti.

Questa complessità impone una rivalutazione del nostro approccio alla previsione e alla prevenzione della preeclampsia e riassumiamo le priorità della ricerca per massimizzare ciò che possiamo imparare su queste importanti questioni.

Redman CWG, Staff AC, Roberts JM. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: the convergence point for multiple pathways. Am J Obstet Gynecol. 2022 Feb;226(2S):S907-S927.



METAVERSO

nella pratica medica

Il **metaverso** è un mondo digitale alternativo, accessibile tramite dispositivi audiovisivi dedicati. In questo mondo parallelo si incontrano varie forme di intelligenza artificiale, tra cui individui sotto forma di copie digitali di persone reali (avatar), in grado di interagire socialmente. Il metaverso in medicina può essere utilizzato in molti modi diversi. Ovviamente è molto allettante la possibilità di eseguire interventi chirurgici a distanza di migliaia di chilometri separando il paziente dal chirurgo, che potrebbe avere anche la possibilità di visualizzare in tempo reale i dati clinici del paziente, comprese le immagini diagnostiche.

Sarebbe inoltre possibile eseguire trattamenti medici e adottare protocolli farmacologici su avatar umani clinicamente simili ai pazienti, osservando così in anticipo gli effetti del trattamento e riducendo significativamente la durata degli studi clinici.

Metaverse può rivelarsi uno strumento didattico eccezionale, offrendo la possibilità di lezioni digitali interattive, che permettono di sezionare e studiare nel dettaglio un apparato anatomico, di navigare al suo interno, non solo per studiare, ma anche per vedere l'evoluzione del processo patologico, e per simulare in anticipo procedure chirurgiche o mediche su pazienti virtuali.

Tuttavia, mentre l'intelligenza artificiale è ormai una realtà consolidata nella pratica clinica, il metaverso è ancora nelle sue fasi iniziali, e per capirne la potenziale utilità e affidabilità si attendono ulteriori sviluppi e le possibilità applicative nella medicina di base.

[Lecture consigliate per valutare le potenzialità del METAVERSO in medicina](#)

Wu TC, Ho CB. **A scoping review of metaverse in emergency medicine**. Australas Emerg Care. 2023 Mar;26(1):75-83. doi: 10.1016/j.auec.2022.08.002. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35953392.

Skalidis I, Muller O, Fournier S. **The Metaverse in Cardiovascular Medicine: Applications, Challenges, and the Role of Non-Fungible Tokens**. Can J Cardiol. 2022 Sep;38(9):1467-1468. doi: 10.1016/j.cjca.2022.04.006. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35430196.

Rabotin A, Glick Y, Gelman R, Ketko I, Taran B, Fink N, Furer A. **Practicing Emergency Medicine in the Metaverse: A Novel Mixed Reality Casualty Care Training Platform**. Surg Innov. 2023 Oct;30(5):586-594. doi: 10.1177/15533506231191576. Epub 2023 Jul 26. PMID: 37496258.

Gutiérrez-Cirlos C, Bermúdez-González JL, Carrillo-Pérez DL, Hidrogo-Montemayor I, Martínez-González A, Carrillo-Esper R, Sánchez-Mendiola M. **Medicine and the metaverse: current applications and future**. Gac Med Mex. 2023;159(4):280-286. English. doi: 10.24875/GMM.M23000795. PMID: 37699223.

Iqbal JD, Krauthammer M, Biller-Andorno N. **The Use and Ethics of Digital Twins in Medicine**. J Law Med Ethics. 2022;50(3):583-596. doi: 10.1017/jme.2022.97. PMID: 36398633.

Kim S, Kim E. **Emergence of the Metaverse and Psychiatric Concerns in Children and Adolescents**. Soa Chongsnyon Chongsin Uihak. 2023 Oct 1;34(4):215-221. doi: 10.5765/jkacap.230047. PMID: 37841490; PMCID: PMC10568191.

Ahuja AS, Polascik BW, Doddapaneni D, Byrnes ES, Sridhar J. **The Digital Metaverse: Applications in Artificial Intelligence, Medical Education, and Integrative Health**. Integr Med Res. 2023 Mar;12(1):100917. doi: 10.1016/j.imr.2022.100917. Epub 2022 Dec 22. PMID: 36691642; PMCID: PMC9860100.

Cho KH, Park JB, Kang A. **Metaverse for Exercise Rehabilitation: Possibilities and Limitations**. Int J Environ Res Public Health. 2023 Apr 12;20(8):5483. doi: 10.3390/ijerph20085483. PMID: 37107765; PMCID: PMC10138806.

Cerci P, Kendirlinan R, Dalgıç CT. **The perspective of allergy and immunology specialists on the innovations of metaverse: A survey study**. Allergol Immunopathol (Madr). 2023 May 1;51(3):186-193. doi: 10.15586/aei.v51i3.829. PMID: 37169577.

To be continued...