

11. gennaio

I GLAMs nella individuazione di lesioni cerebrali sottodiagnosticate

I traumi producono i loro effetti disgregatori in proporzione alla loro intensità, durata e ripetizione.

Pierre Janet

Ogni volta che qualcuno riceve un colpo alla testa, i medici temono che possano verificarsi lesioni al cervello. Anche una **commozione cerebrale apparentemente minore** può essere dannosa, aumentando il rischio di sviluppare depressione o demenza. E purtroppo non è sempre facile individuare il momento in cui si è verificato un simile danno.

Tra il **60% e il 90%** delle lesioni cerebrali traumatiche non vengono diagnosticate **perché i bassi livelli di infiammazione** nel cervello non sono visibili in modo affidabile utilizzando le attuali tecniche di risonanza magnetica. Le lesioni cerebrali traumatiche lievi (mTBI) inducono cambiamenti sottili, ma influenti, nel cervello ed è attualmente gravemente sottodiagnosticato



il team della **Scuola di ingegneria e scienze applicate John A. Paulson, Università di Harvard**, coordinato da **Lily Li-Wen Wang** nel report

Wang LL et al

Preclinical characterization of macrophage-adhering gadolinium micropatches for MRI contrast after traumatic brain injury in pigs.

Sci Transl Med. 2024 Jan 3;16(728):eadk5413.

Presentano una metodologia per segnalare quando è presente un danno difficilmente diagnosticabile utilizzando i **macrofagi omologhi del traumatizzato**

Attualmente un modo in cui i tecnici della risonanza magnetica possono ottenere immagini più chiare è utilizzare un agente di contrasto, solitamente un fluido contenente metallo che essenzialmente “colora” alcuni aspetti di un tessuto infiammato. Ma anche questo non è sempre sufficiente per individuare una lieve lesione cerebrale.

Il **team di Harvard** partendo dal dato che i **macrofagi** migrano verso le aree cerebrali danneggiate hanno pensato di usarli come preziosi indicatore di danno.

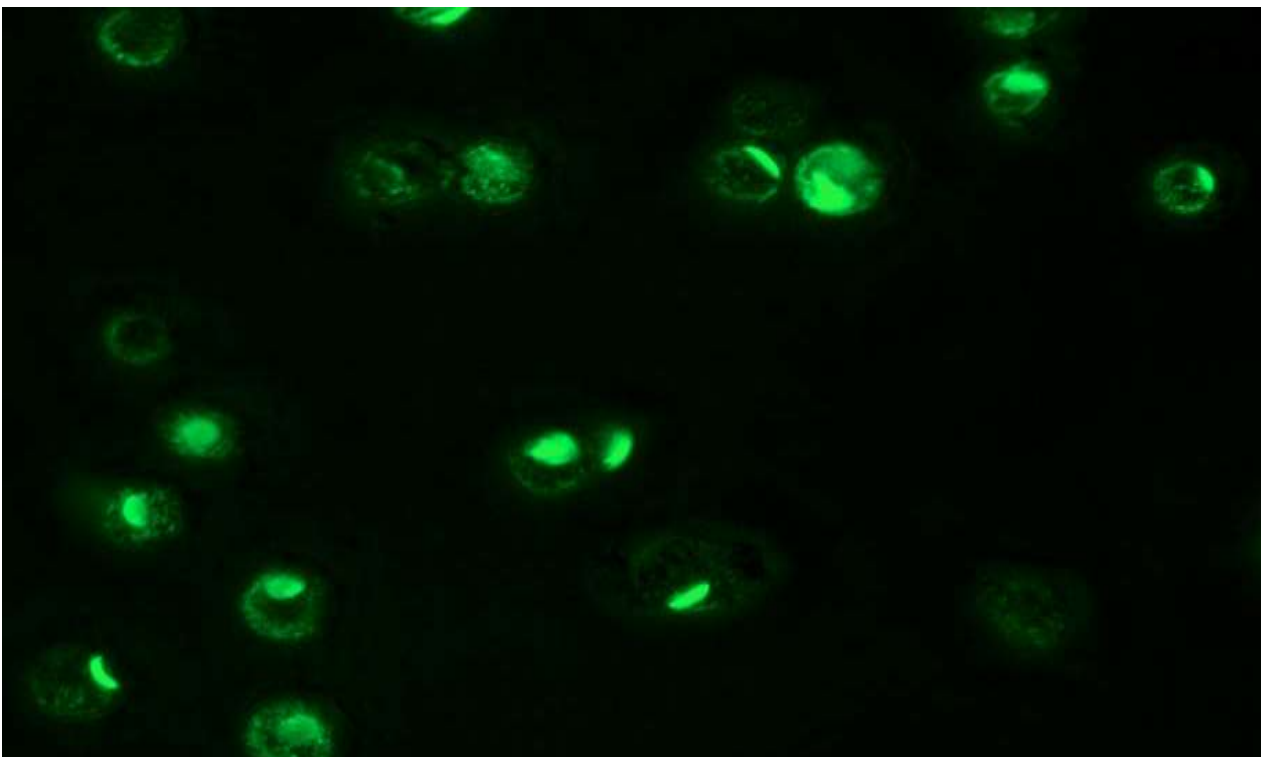
Per questo hanno progettato e realizzato i **GLAM (gadolinium [Gd(III)]-loaded anisotropic micropatches (GLAMs))**, micropatch anisotropi carichi con **gadolinio (GLAM)** veicolati attraverso i macrofagi per verificare se il loro tracciamento sia in grado di migliorare l'imaging MRI dopo TBI.

I **GLAM** presentano un'efficacia di contrasto elevata e vengono incorporati nei **macrofagi** senza ostacolarne la funzione.

Esperimenti in vivo su maiali hanno mostrato che la risonanza magnetica utilizzando **macrofagi contrassegnati** con **GLAM** ci ha permesso di distinguere tra animali controllo e esposti a **TBI (Traumatic Brain injury)**.

I risultati suggeriscono che i **GLAM** non hanno modificano la capacità dei macrofagi di svolgere il loro importante lavoro immunologico e, negli esperimenti con i maiali, i **GLAM** hanno reso i macrofagi facili da individuare senza avere effetti dannosi apparenti sugli animali.

Ma quando c'è un danno, i **macrofagi GLAM** vengono incanalati attraverso **il plesso coroideo, una struttura che funge da porta d'accesso al cervello**. (vedi allegato) per invadere l'area lesionata che rilascia segnali infiammatori.



macrofagiGAD in vitro

Il **plesso coroideo (ChP)** del cervello svolge un ruolo centrale nell'orchestrare il reclutamento dei leucociti periferici nel sistema nervoso centrale (SNC) attraverso la barriera sangue-liquido cerebrospinale (BCSF) in condizioni patologiche, offrendo così una nicchia unica per diagnosticare il sistema nervoso centrale disturbato.

Complessivamente è stato verificato se la risonanza magnetica del ChP potesse essere ottimizzata per lesioni cerebrali traumatiche lievi

Esperimenti *in vitro* con macrofagi primari murini e suini hanno dimostrato che i **GLAM** aderiscono ai macrofagi anche sotto stress di taglio e non influenzano la vitalità o le funzioni dei macrofagi.

Studi su un modello mTBI suino hanno confermato che i GLAM aderenti ai macrofagi somministrati per via endovenosa forniscono un segnale differenziale nel ChP e nei ventricoli

laterali a dosi di Gd (III) da 500 a 1000 volte inferiori a quelle utilizzate nell'attuale standard clinico Gadavist.

Nelle stesse condizioni di mTBI, Gadavist non ha offerto un segnale differenziale alle dosi utilizzate clinicamente. I nostri risultati suggeriscono che i GLAM aderenti ai macrofagi potrebbero facilitare la diagnosi di mTBI.

A proposito dei Plessi Coroidei

La barriera tra il sangue e il liquido cerebrospinale ventricolare (CSF) si trova nei plessi corioidei. All'interfaccia tra due fluidi circolanti, queste strutture simili a veli, riccamente vascolarizzate, mostrano una morfologia peculiare spiegata dalla loro origine evolutiva e soddisfano diverse funzioni essenziali per l'omeostasi del sistema nervoso centrale.

Formano una barriera neuroprotettiva che impedisce l'accumulo di composti nocivi nel liquido cerebrospinale e nel cervello e secernono liquido cerebrospinale, che partecipa al mantenimento di un ambiente interno stabile del sistema nervoso centrale.

La circolazione del liquido cerebrospinale svolge un ruolo importante nella trasmissione del volume all'interno del cervello in via di sviluppo e adulto, e i compartimenti del liquido cerebrospinale sono fondamentali per la sorveglianza immunitaria del sistema nervoso centrale.

In questi contesti, i plessi corioidei sono un'importante fonte di molecole biologicamente attive coinvolte nello sviluppo del cervello, nella proliferazione e differenziazione delle cellule staminali e nella riparazione del cervello.

Percepando sia i cambiamenti fisiologici nell'omeostasi cerebrale sia gli insulti periferici o centrali come l'infiammazione, agiscono anche come sentinelle per il sistema nervoso centrale. Infine, il loro ruolo nel controllo del traffico delle cellule immunitarie tra il sangue e il liquido cerebrospinale conferisce ai plessi corioidei una funzione nella regolazione neuroimmune e li implica nella neuroinfiammazione.

I plessi corioidei, quindi, meritano maggiore attenzione nello studio della fisiopatologia delle malattie del sistema nervoso centrale e delle relative comorbidità.

Gherzi-Egea JF et al. Molecular anatomy and functions of the choroidal blood-cerebrospinal fluid barrier in health and disease. Acta Neuropathol. 2018 Mar;135(3):337-361.

Il plesso corioideo è composto da cellule epiteliali appoggiate su una lamina basale.

Queste cellule producono il liquido cerebrospinale (CSF), che ha molte funzioni tra cui fornire supporto meccanico, fornire un percorso per alcuni nutrienti, rimuovere i sottoprodotti del metabolismo e dell'attività sinaptica e svolgere un ruolo nella segnalazione ormonale.

Il plesso corioideo sintetizza molti fattori di crescita, inclusi fattori di crescita simili all'insulina, fibroblasti e derivati dalle piastrine. Le giunzioni strette situate tra le parti apicali delle cellule epiteliali del plesso corioideo formano la barriera emato-encefalica (BCSFB), che è cruciale per la regolazione omeostatica del microambiente cerebrale insieme alla barriera emato-encefalica (BBB).

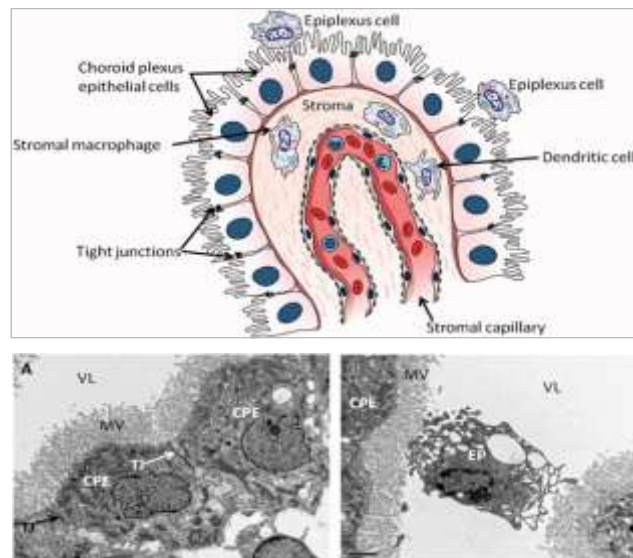
Cambiamenti morfologici come l'atrofia delle cellule epiteliali e l'ispessimento della membrana basale suggeriscono che un'alterata produzione di liquido cerebrospinale si verifica nell'invecchiamento e nella malattia di Alzheimer.

Nelle lesioni e nelle infezioni cerebrali, i leucociti si accumulano nel liquido cerebrospinale passando attraverso il plesso coroideo.

Nelle malattie infiammatorie del sistema nervoso centrale (ad esempio, la sclerosi multipla), i linfociti T autoreattivi patogeni possono migrare attraverso la BEE e il BCSFB nel sistema nervoso centrale.

Lo sviluppo di strategie terapeutiche per mitigare l'interruzione del BCSFB può essere utile per limitare l'ingresso delle cellule infiammatorie nel liquido cerebrospinale e quindi ridurre l'infiammazione, superando così la disfunzione del plesso coroideo nella senescenza e in varie malattie del sistema nervoso centrale.

Kaur C et al. The Choroid Plexus in Healthy and Diseased Brain. J Neuropathol Exp Neurol. 2016 Mar;75(3):198-213.



Plesso coroideo nel ventricolo laterale che mostra le cellule epiteliali del plesso coroideo (CP) appoggiate su una membrana basale. Le cellule mostrano microvilli ben sviluppati che sporgono nel lume ventricolare. Ci sono giunzioni strette tra le cellule adiacenti vicino alle loro superfici apicali. Associate ai microvilli delle cellule epiteliali CP sono le cellule dell'epilexus (cellule di Kolmer). I macrofagi fluttuanti non sono mostrati. Nello stroma sono presenti macrofagi stromali, cellule dendritiche e capillari.

Il quesito di ieri: L'ingestione di microplastiche

può aumentare l'assorbimento dei grassi del 145%.

Le microplastiche nel nostro cibo e nell'acqua possono aumentare la quantità di grassi che digeriamo e assorbiamo, aumentando potenzialmente il rischio di obesità, e malattie cariache e altre condizioni associate al consumo eccessivo di grassi.

Quando la plastica viene degradata dalla luce solare, dall'acqua, dagli inceneritori delle discariche e da altri processi, può formare microplastiche frammenti lunghi meno di 5 millimetri



Man mano che si degradano, diventano sempre più piccoli, fino a raggiungere la nanoscala", Un nano è un miliardesimo di metro. Quindi, con le sue dimensioni così piccole, non puoi nemmeno vederlo. Quanto più piccoli diventano i frammenti, tanto più facile è per loro penetrare nel cibo e nell'acqua. Da lì si fanno strada nel nostro corpo, anche se la quantità esatta che finiamo per digerire non è chiara.



Philip Demokritou della *Rutgers University* nel New Jersey ed il suo team hanno esaminato il modo in cui le nanoplastiche influenzano la digestione utilizzando un modello di intestino tenue costituito da tre diversi tipi di cellule epiteliali umane, che rivestono le membrane.

Il team ha aggiunto **nanoplastiche** a un impasto contenente proporzioni di proteine, grassi, carboidrati, zuccheri e fibre paragonabili alla dieta media statunitense. I ricercatori hanno poi aggiunto della **panna per aumentare il contenuto di grassi**. Per simulare la digestione, hanno fatto passare questa soluzione attraverso altri tre liquidi contenenti enzimi e molecole presenti nella bocca, nello stomaco e nell'intestino tenue.

Il prodotto finale conteneva circa **100 microgrammi di nanoplastiche per millilitro**. Le stime della concentrazione media di nanoplastiche nel cibo e nell'acqua variano ampiamente, ma i ricercatori presumono che sia più vicina a 240 microgrammi per millilitro.

Demokritou e i suoi colleghi hanno rivestito la soluzione sul modello dell'intestino tenue. Due ore dopo, hanno misurato la concentrazione e la scomposizione dei grassi. **Hanno scoperto che la presenza di nanoplastiche ha favorito la scomposizione dei grassi, aumentando la digestione del 33% rispetto a una soluzione simile che non conteneva nanoplastiche.**

La miscela microplastica ha inoltre **aumentato del 145%** la quantità di grasso assorbito dai tessuti.

Le nanoplastiche, tuttavia, **non sembrano essere tossiche** per le cellule epiteliali o diminuire la permeabilità intestinale

Nella recente riunione della **dell'American Association for the Advancement of Science a Washington DC** ha dichiarato che:

“La nostra esperienza finora con le microplastiche è che non sono realmente tossiche per l'intestino, Tuttavia, “è molto allarmante che possano interferire con la digestione e l'assorbimento dei nutrienti”.

Secondo lui, ciò è dovuto al fatto che le nanoplastiche agiscono come zattere di salvataggio per le molecole di grasso, aumentando la superficie su cui possono aderire. Ciò rende più facile per gli enzimi digestivi scomporre i grassi e assorbirne una maggiore quantità. *Demokritou* sottolinea come sia importante tenere presente che non tutte le microplastiche sono uguali. Alcuni hanno proprietà diverse, che possono influenzare la digestione in modo diverso. Potrebbero esserci alcune differenze tra grassi saturi e insaturi e questo dato aumenta enormemente l'interesse per queste problematiche

Attualmente il *team Demokritou* si concentra sulle interazioni dei nanomateriali ingegnerizzati (ENM) con i sistemi biologici e sul ruolo della struttura degli ENM sulla bioattività sia in termini di ricerca sulla nanosicurezza che di applicazioni biomediche. La sua ricerca sulla nanosicurezza ha comportato lo sviluppo di approcci di screening in vitro per effetti nano-specifici (danni al DNA, epigenetica, traslocazione di ENM attraverso barriere biologiche, ecc.), approcci "safer-by-design" per famiglie di ENM, sviluppo di strumenti avanzati e approcci quadro per la dosimetria in vitro/in vivo, studi di valutazione del rischio specifici del ciclo di vita per i prodotti nanotecnologici (NEP). e destino degli ENM nel tratto gastrointestinale (GIT).

Il Dr. Demokritou è attualmente il direttore di due centri di ricerca interdisciplinari presso l'Università di Harvard: il Centro di ricerca sulla nanosicurezza Harvard-NIEHS (www.hsph.harvard.edu/nanosafety) e il Centro per la nanotecnologia e la nanotossicologia su (www.hsph.harvard.edu/nano). Attualmente è anche direttore del programma della Harvard-Nanyang Technological University/Singapore Sustainable Nanotechnology Initiative. In passato, è stato co-PI dell'Harvard-EPA PM Health Effect Center (1999-2010, borsa di studio US EPA) e direttore dell'Harvard-Cyprus International Institute for the Environment and Public Health dal 2005-2008. Ha ricoperto il ruolo di PI, co-PI o co-investigatore in diverse sovvenzioni finanziate da NIH, EPA, NIOSH, NSF, USDA/NIFA, CPSC e quadro di ricerca dell'UE (7° PQ). Detiene otto brevetti e invenzioni internazionali/statunitensi. È coautore di due libri, numerosi capitoli di libri e più di 180 articoli in importanti riviste nei campi della nanoscienza, dell'effetto delle particelle sulla salute e dell'ingegneria degli aerosol. La ricerca innovativa del Dr. Demokritou è stata evidenziata nei principali media mainstream e riviste online, inclusi articoli pubblicati su Economist, NanoWerk, Chemistry world, The Scientist, ACS C&EN News, MIT News, Harvard Gazette e NPR news. Il Dr. Demokritou è attualmente professore associato presso la Harvard School of Public Health e co-editore capo fondatore di NanoImpact (Elsevier)

Che ne pensate

Le Diete a basso contenuto di carboidrati:

un modo semplice per perdere peso o una ricetta per l'infarto?

Ne ripariamo domani