

13.Febbraio

Neurostampanti 3D: Tissue by design

*L'arte della stampa, la polvere da sparo e la bussola:
queste tre cose mutarono l'assetto del mondo intero.*

Francis Bacon

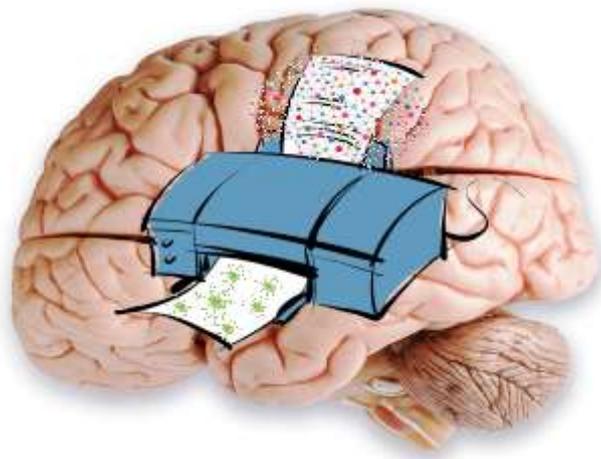
*Riguardo all'invenzione della polvere da sparo e dell'inchiostro da stampa
ciò che andrebbe subito ammesso è il notevole significato
che la simultaneità della loro invenzione ha avuto per il genere umano.*

Karl Kraus

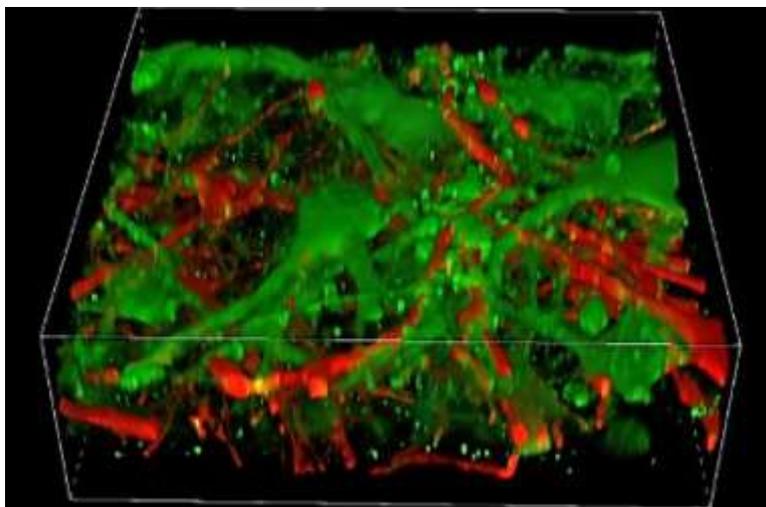
*Quel che la polvere da sparo ha fatto per la guerra,
la stampa lo ha fatto per la mente.*

Wendell Phillips

Spruzzando cellule da una stampante 3D, i ricercatori hanno creato un tessuto che assomiglia e si comporta come un pezzo di cervello.



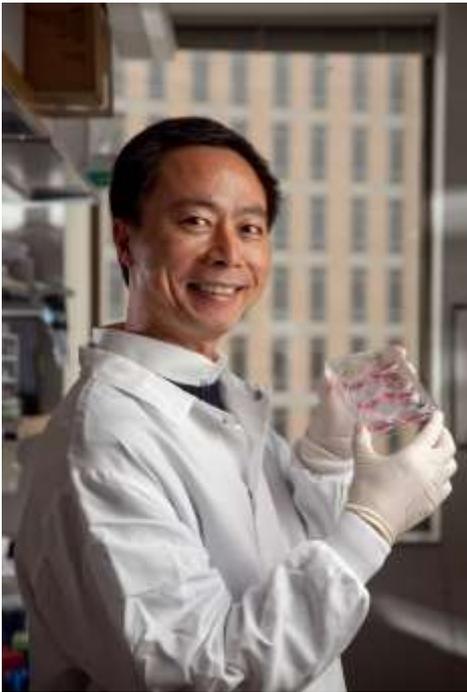
Negli ultimi anni, gli scienziati hanno imparato come caricare le stampanti 3D con cellule e altri ingredienti di impalcature per creare tessuti viventi.



Il team del Department of Neuroscience/ Waisman Center of Wisconsin-Madison



diretto da



Su-Chun Zhang ha realizzato una nuova tecnologia descritta in *Cell Stem Cell*, che potrebbe offrire vantaggi rispetto alle tecniche esistenti utilizzate dai neuroscienziati per creare tessuti cerebrali 3D in laboratorio.

Yan Y et al.

**Bioprinting of Human Neural Tissues
with Functional Connectivity.**

bioRxiv [Preprint]. 2024 Jan 23:2024.01.18.576289.

Un approccio comune prevede l'utilizzo di cellule staminali per far crescere piccole masse cerebrali chiamate organoidi. Ma i ricercatori non possono controllare i tipi di cellule o la loro posizione precisa in questi costrutti. In particolare ha dimostrato che, modificando le proprie tecniche di stampa, è possibile stampare e combinare più sottotipi di cellule che imitano in maniera sorprendente le segnalazioni che si realizzano nel cervello umano

E' stata sviluppata una piattaforma di biostampa 3D per assemblare tessuti con tipi di cellule neurali umane definite nella dimensione desiderata utilizzando una biostampante commerciale.

I progenitori neuronali stampati si differenziano in neuroni e formano circuiti neurali funzionali all'interno e tra strati di tessuto con specificità entro poche settimane, evidenziato dalla proiezione corticale-striatale, dalle correnti sinaptiche spontanee e dalla risposta sinaptica all'eccitazione neuronale.

I progenitori degli astrociti stampati si sviluppano in astrociti maturi con processi elaborati e formano reti funzionali neurone-astrociti, indicate dal flusso di calcio e dall'assorbimento di glutammato in risposta all'eccitazione neuronale in condizioni fisiologiche e patologiche.

Studi precedenti del *Department of Chemistry, University of Oxford (UK)*.

Jin Y et al

**Integration of 3D-printed cerebral cortical tissue
into an ex vivo lesioned brain slice.**

Nat Commun. 2023 Oct 4;14(1):5986.

hanno utilizzato stampanti 3D per costruire tessuti cerebrali che hanno permesso ai ricercatori di studiare come le cellule maturavano e creavano connessioni, e persino di integrare il tessuto stampato nel cervello dei topi

È stata utilizzata una tecnica di stampa di goccioline per fabbricare tessuti comprendenti colonne corticali cerebrali semplificate. Le cellule staminali pluripotenti indotte dall'uomo vengono differenziate in progenitori neurali dello strato superiore e profondo, che vengono poi stampati per formare tessuti corticali cerebrali con un'organizzazione a due strati. I tessuti mostrano un'espressione di biomarcatori strato-specifici e sviluppano una rete di processi strutturalmente integrata. L'impianto dei tessuti corticali stampati in espianti di cervello di topo ex vivo determina una sostanziale integrazione strutturale impianto-ospite attraverso i confini del tessuto, come dimostrato dalla proiezione dei processi e dalla migrazione dei neuroni, e porta alla comparsa di oscillazioni correlate di Ca^{2+} attraverso il tessuto interfaccia. L'approccio presentato potrebbe essere utilizzato per la valutazione di farmaci e nutrienti che promuovono l'integrazione dei tessuti.

Ma quei costrutti avevano funzionalità limitate.

Nel nuovo studio, il **team di Zhang** ha stampato linee orizzontali separate di cellule progenitrici neurali e gliali umane, che possono svilupparsi in più tipi di cellule cerebrali. Hanno anche armeggiato con la composizione dell'"inchiostro", chiamato idrogel, che funziona come un collante tra le cellule.

La loro nuova ricetta di idrogel forniva supporto al tessuto, ma non era così rigido da impedire alle cellule di muoversi o formare connessioni, come fanno in un cervello reale. Le strutture 3D risultanti imitavano lo sviluppo del cervello, con le cellule che creavano connessioni con le cellule della propria banda, oltre ad estendere collegamenti verso altre bande.

Tale attività ha permesso ai ricercatori di osservare come le cellule progenitrici maturano e si collegano

Il team ha quindi creato diversi costrutti stampando una varietà di celle con rapporti specifici per ciascuna. Un costrutto, ad esempio, combina neuroni inibitori ed eccitatori che comunicano utilizzando diversi tipi di molecole di segnalazione, chiamate neurotrasmettitori.

I ricercatori hanno poi aggiunto gli astrociti, un importante tipo di cellula di supporto. In molti casi, i neuroni producevano segnali elettrici e gli astrociti svolgevano il loro lavoro assorbendo il neurotrasmettitore glutammato, suggerendo che stavano creando connessioni funzionali, simili a quelle del cervello.

Quando i ricercatori hanno combinato due tipi di cellule osservate nella corteccia esterna del cervello e nello striato più profondo, hanno scoperto che le cellule corticali estendevano le proiezioni verso le cellule striatali, ma non il contrario, proprio come visto nel cervello umano. Ciò ha detto ai ricercatori che i costrutti potrebbero replicare il modo in cui è organizzato il cervello.

È davvero interessante che, nonostante [la semplicità dei costrutti], abbiano ottenuto una connettività adeguata sebbene studi precedenti sulla stampa 3D del tessuto cerebrale avessero osservato alcune funzionalità, coinvolgevano costrutti che “non erano neanche lontanamente vicini al tipo di qualità del tessuto che si ottiene qui”.

Alcuni esperti, tuttavia, notano che i tessuti stampati sono ancora relativamente sottili – circa 50 micron, o il diametro di un capello umano – quindi non imitano completamente la complessità 3D di un cervello reale.

Tuttavia, i ricercatori affermano che la tecnologia potrebbe migliorare gli studi sullo sviluppo e sulle malattie del cervello. Ad esempio, quando Zhang e il suo gruppo hanno stampato cellule che avevano una mutazione associata a **una condizione neurodegenerativa chiamata malattia di Alexander**, hanno visto che le cellule formavano meno connessioni, facendo eco alle osservazioni fatte negli esseri umani.

Tecniche di stampa come questa potrebbero "rendere i tessuti bioingegnerizzati più compatibili con la modellazione delle malattie", Alla fine, i ricercatori immaginano di stampare tessuto adatto al trapianto in pazienti che hanno perso tessuto cerebrale a causa di ictus, neurodegenerazione o lesione cerebrale traumatica.

Zhang e il suo team pensano ancora che ci sia molto spazio per migliorare la tecnologia, ad esempio aggiungendo più tipi di cellule per imitare e comprendere meglio le loro interazioni. Alla fine, “Tissue by design”, dice, “potrebbe aiutare a decodificare il nostro cervello umano”.

Questi tessuti neurali umani progettati saranno probabilmente utili per comprendere il cablaggio delle reti neurali umane, modellare i processi patologici e fungere da piattaforme per i test antidroga.

GIOVANNA

Giovanna 39 anni si è presentata alla clinica di medicina interna con una **storia di affaticamento** da 4 anni e un progressivo peggioramento della **disfagia ai solidi**.



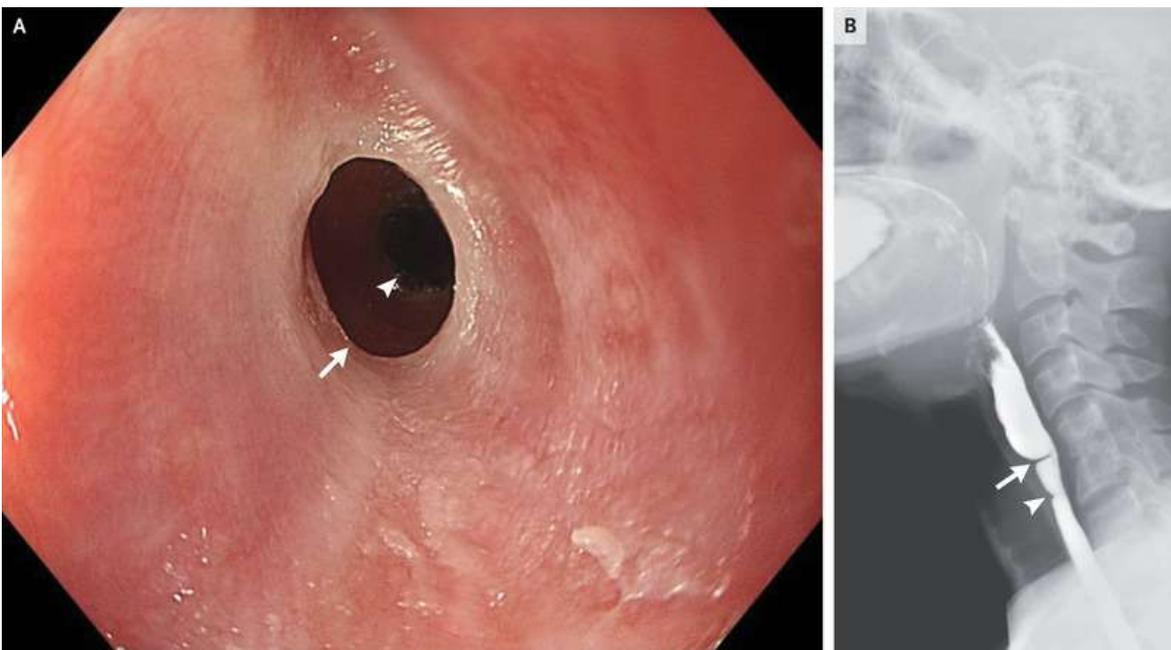
Ha seguito una **dieta vegetariana** e non ha riportato sanguinamenti gastrointestinali o menorragia.

L'esame obiettivo era notevole per **pallore congiuntivale e koilonychia**.

Gli studi di laboratorio sono stati notevoli per la **grave anemia da carenza di ferro**.

Un'endoscopia superiore ha rivelato almeno **due stenosi dell'esofago cervicale** (pannello A, freccia e punta di freccia); la stenosi localizzata più cranialmente non poteva essere superata dall'endoscopio.

Un successivo studio sulla deglutizione del bario ha identificato (pannello B, freccia e punta di freccia), come causa delle stenosi. **due reti esofagee, membrane asimmetriche che sporgono nel lume dell'esofago**

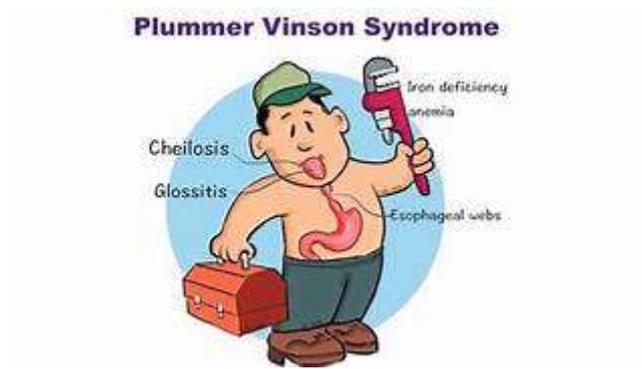


È stata fatta una diagnosi di **sindrome di Plummer-Vinson** ed è stato avviato il trattamento con integrazione di ferro per via endovenosa. La sindrome di Plummer-Vinson è la triade composta da anemia da carenza di ferro, disfagia e reti esofagee.

Un mese dopo l'endoscopia iniziale, è stata eseguita una seconda endoscopia con dilatazione con palloncino delle stenosi. Non è stata identificata alcuna fonte di sanguinamento e le biopsie tissutali per valutare l'infezione da *Helicobacter pylori* e la malattia celiaca sono risultate negative. Anche la colonscopia risultò negativa per le fonti di sanguinamento.

A causa dei costi non è stata eseguita un'endoscopia con videocapsula dell'intestino tenue.

Dopo 3 mesi di terapia con ferro, la disfagia e l'anemia del paziente si erano risolte.



A proposito della Sindrome di Plummer-Vinson

La sindrome di Plummer-Vinson (PVS) è una condizione rara caratterizzata dalla classica triade composta da disfagia post-cricoidea, anemia da carenza di ferro e reti esofagee superiori. Nel Regno Unito è conosciuta come sindrome di Paterson-Brown-Kelly. Questo nome è stato dato in onore di due laringologi britannici, Donald Ross Paterson (1863-1939) e Adam Brown-Kelly (1865-1941), che pubblicarono le loro scoperte nel 1919. La PVS è più comune nelle donne di mezza età con un rischio maggiore di sviluppare carcinoma a cellule squamose della faringe e dell'esofago prossimale. Questa sindrome è stata chiamata sindrome di Plummer-Vinson dal nome di due medici della clinica Mayo, Henry Stanley Plummer (1874-1936) e Porter Paisley Vinson (1890-1959), che notarono casi di carenza di ferro e disfagia in presenza di sospetto spasmo dell'esofago superiore o angolazione anormale dell'esofago.

Verma S et al. Plummer-Vinson Syndrome Plummer-Vinson Syndrome. 2023 Feb 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30855890.

L'esofago è un tubo muscolare deputato alla propulsione del cibo dalla faringe allo stomaco. Istologicamente la parete esofagea è costituita da mucosa, sottomucosa e muscolare propria. Le reti e gli anelli esofagei sono rientranze della parete esofagea che possono occludere parzialmente il lume esofageo. Le reti e gli anelli esofagei sono generalmente asintomatici ma possono occasionalmente presentarsi con disfagia intermittente ai solidi. Le reti esofagee sono classicamente associate alla sindrome di Plummer-Vinson. Comprende la triade anemia da carenza di ferro, disfagia postcricoide e reti esofagee superiori. La disfagia è indolore ed evolve lentamente, inizia con cibi solidi e difficoltà a deglutire liquidi dopo anni dall'esordio. La disfagia diventa sintomatica solo quando il diametro del lume nella regione della rete esofagea diventa inferiore a 12 mm. Le reti e gli anelli esofagei sono generalmente asintomatici ma possono occasionalmente presentarsi con disfagia intermittente ai solidi. La disfagia nella PVS è

generalmente di grado I (disfagia occasionale nell'assunzione di cibi solidi) o di grado II (in grado di deglutire solo una dieta semisolida).

Ghazaleh S, Patel K. Esophageal Webs and Rings. 2023 Jan 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30969593.

Se vuoi ulteriormente saperne di più ti propongo questo caso:

Una donna dell'Africa orientale di 26 anni presentava un peggioramento di disfagia orofaringea di lunga durata con episodi di soffocamento da cibi solidi negli ultimi 2 anni.

Ha negato odinofagia, dolore addominale, perdita di peso, melena, ematochezia, mestruazioni abbondanti e uso di tabacco o alcol.

Non ha una storia familiare degna di nota.

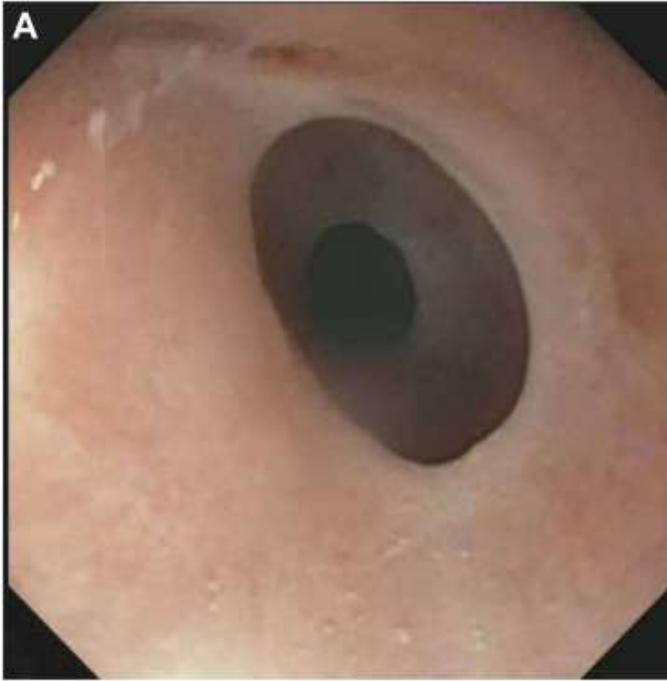


Le indagini di laboratorio hanno mostrato **anemia da carenza di ferro**, con

**livello di emoglobina a 10,4 mg/dL,
volume corpuscolare medio (MCV) 72 μ m³
saturazione del ferro all'8% (20%–50%)
livello di ferro a 32 μ g/dL (25–156)
ferritina a 42,8 ng/mL (6–132).**

Un'**esofagogastroduodenoscopia** è stata eseguita presso un centro ambulatoriale e ha mostrato i risultati nella **Figura A**

Data l'impossibilità di attraversare l'area, stimata in un diametro di 7 mm, con un **gastroscopio** diagnostico e per un'ulteriore pianificazione della gestione, è stato eseguito un esofago che ha mostrato i risultati nella **Figura B**



Qua è la tua diagnosi?
Qual è un'eziologia che potrebbe spiegare tutti i risultati?
Come gestiresti questo paziente?

Ne riparliamo domani

To be continued...



Super Bowl flu

Si prevede che circa 16 milioni di persone si daranno malate al lavoro questo lunedì del Super Bowl, un giorno che è diventato noto come uno dei giorni meno produttivi dell'anno. Questo è secondo le stime di un sondaggio del **UKG Workforce Institute** citato da *Bloomberg* in un rapporto del 12 febbraio.



A parte le persone che si dichiarano malate per la cosiddetta **"influenza del Super Bowl"**, più di un quarto dei dipendenti statunitensi, **ovvero circa 45 milioni di persone**, ha affermato che saranno meno produttivi del solito. L'indagine è stata condotta dal 10 al 12 gennaio e ha coinvolto 1.192 adulti statunitensi impiegati.

Nel complesso, quasi **23 milioni di dipendenti hanno dichiarato di voler perdere parte del lavoro lunedì, incluso 1 dirigente su 5**. I risultati evidenziano la necessità di una comunicazione trasparente e proattiva da parte dei manager di tutti gli spazi di lavoro in merito ai piani di ferie dopo le celebrazioni del campionato NFL, ha affermato UKG in un comitato stampa sui risultati

"Con la bassa disoccupazione e un mercato del lavoro statunitense stabile, che favorisce i dipendenti, tutti i segnali indicano l'importanza che le organizzazioni sviluppino un piano vincente per gestire le assenze, sia pianificate che inattese, in modo che i team siano coperti, gli orari rimangano flessibili, la comunicazione sia aperta e trasparente, e i dipendenti si sentono più a loro agio nel richiederle, e con più fiducia nel riceverli, un periodo di assenza dal lavoro in base alle necessità", ha affermato l'azienda.

Alcuni scenari hanno attirato l'attenzione come potenziali soluzioni per frenare l'effetto del lunedì del Super Bowl sul posto di lavoro: riconoscere il lunedì come festa nazionale, o posticipare il gioco di una settimana in modo che cada nel fine settimana del President's Day, quando milioni di lavoratori avranno libero il giorno successivo.