

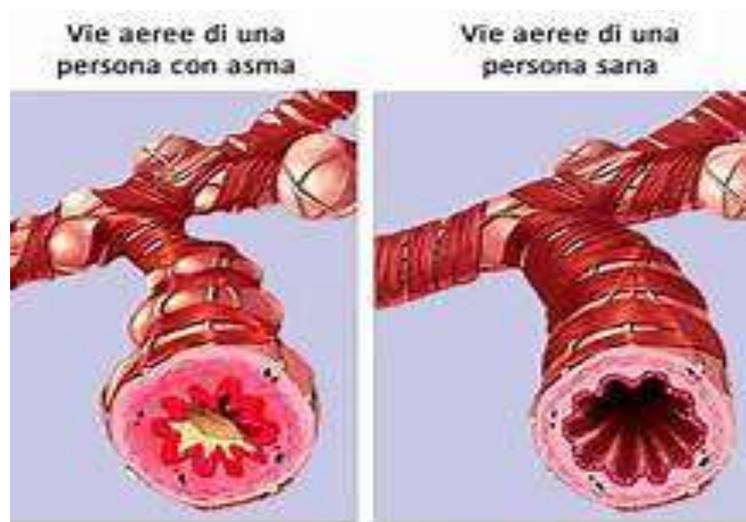
14. Aprile

Il ruolo dell' estrusione cellulare epiteliale nella patogenesi dell' asma

*La vita non si misura dal numero di respiri che fate,
ma dai momenti che vi tolgono il respiro.*

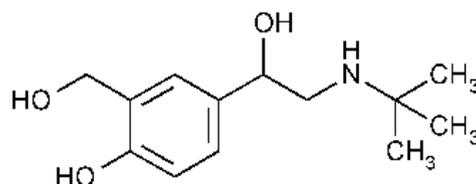
Le segnalazioni di quelle che all'epoca erano conosciute come "attacchi asmatici" possono essere fatte risalire a millenni fa, ma la comprensione meccanicistica delle basi di quelle che oggi vengono chiamate riacutizzazioni dell'asma rimane in gran parte incompleta.

Negli ultimi 100 anni sono stati proposti molteplici meccanismi, tra cui la costrizione della muscolatura liscia che circonda le vie aeree (broncocostrizione), l'infiammazione persistente delle vie aeree e la rottura dello strato epiteliale che riveste le vie aeree.



L'asma, è universalmente considerata una condizione di eccessiva infiammazione in cui fattori ambientali stimolano le risposte immunitarie nei polmoni, con conseguente broncocostrizione. Tuttavia, è stato dibattuto il modo in cui questi processi si interconnettono e contribuiscono alle riacutizzazioni dell'asma.

I pilastri della terapia per l'asma sono l'*albuterolo*, che è un broncodilatatore a breve durata d'azione per un sollievo immediato dei sintomi, e i corticosteroidi per trattare l'infiammazione sottostante.



Sfortunatamente, questo approccio non è sempre efficace anche in combinazione.



RANDALL
centre for cell and
molecular biophysics

il team del *Randall Centre for Cell & Molecular Biophysics*, King's College London, coordinato da **Dustin Bagley** nel preprint

Bagley DC et al

**Bronchoconstriction damages airway epithelia
by excess crowding-induced extrusion.**

bioRxiv [Preprint]. 2023 Aug 11:2023.08.04.551943.

ha dimostrato che il danno meccanico indotto dalla broncocostrizione alle vie aeree e l'estrusione delle cellule epiteliali contribuiscono anche alla patologia dell'asma e possono interferire con la guarigione

In particolare hanno dimostrato l'esistenza di un processo conservato chiamato **estrusione cellulare** che guida la morte delle cellule epiteliali omeostatiche quando le cellule diventano troppo affollate.

Affinché un epitelio possa fornire una barriera protettiva, deve mantenere il numero di cellule omeostatiche facendo corrispondere il numero di cellule in divisione con il numero di cellule che muoiono.

Sebbene la divisione cellulare compensatoria possa essere innescata dalle cellule morenti, non è noto come la morte cellulare possa alleviare il sovraffollamento dovuto alla proliferazione.

Quando attiviamo l'apoptosi negli epitelii, le cellule morenti vengono estruse per preservare una barriera funzionale. L'estrusione avviene mediante cellule destinate a morire che segnalano alle cellule epiteliali circostanti di contrarre un anello di actomiosina che spinge fuori la cellula morente.

Tuttavia, non è chiaro cosa guidi la morte cellulare durante la normale omeostasi

Questi risultati suggeriscono che l'estrusione di cellule vive potrebbe essere un meccanismo di soppressione del tumore che impedisce l'accumulo di cellule epiteliali in eccesso

Eisenhoffer GT et al Crowding induces live cell extrusion to maintain homeostatic cell numbers in epithelia. Nature. 2012 Apr 15;484(7395):546-9.

I risultati suggeriscono che la broncocostrizione provoca danno epiteliale e infiammazione a causa dell'estrusione cellulare indotta da un eccessivo affollamento e suggeriscono che il blocco dell'estrusione epiteliale, invece della conseguente infiammazione a valle, potrebbe prevenire il ciclo infiammatorio dell'asma feed-forward.

Un possibile baby boom ozempico

The Washington Post

Le gravidanze a sorpresa possono essere un effetto collaterale inaspettato sperimentato dalle donne che usano **Ozempic** o altri farmaci **GLP-1**, ha riferito il 5 aprile.

Numerose piattaforme di social media includono post e discussioni su gravidanze non pianificate durante il trattamento con **Ozempic** o farmaci simili. Anche se le notizie di un possibile “**baby boom**” **ozempico** sono **aneddotiche**, si tratta di un fenomeno che ricercatori ed esperti stanno osservando da vicino.

Gli esperti ipotizzano che i farmaci dimagranti possano influire sull'assorbimento dei contraccettivi, causando fallimenti nel controllo delle nascite o che possano influenzare l'ovulazione e la fertilità.

Altri dicono che perdere peso può aumentare le possibilità di gravidanza.

Poco si sa sugli effetti del GLP-1 sulle donne che desiderano una gravidanza e su quelle che rimangono incinte mentre assumono il farmaco.

Un portavoce di Novo Nordisk ha detto che la società sta raccogliendo dati per valutare la sicurezza di rimanere incinta durante il trattamento con Wegovy.

Non ci sono dati sufficienti per sapere se il farmaco comporta un rischio di difetti congeniti, aborto spontaneo o altri eventi avversi legati alla gravidanza, poiché l'intenzione di rimanere incinta e la gravidanza erano criteri di esclusione negli studi clinici.

A futura memoria Badeker consiglia di leggere :

Qiao L, Lu C, Zang T, Dzyuba B, Shao J.

Maternal GLP-1 receptor activation inhibits fetal growth.

Am J Physiol Endocrinol Metab. 2024 Mar 1;326(3):E268-E276.

Il peptide glucagone-simile 1 (GLP-1) regola l'assunzione di cibo, la produzione di insulina e il metabolismo. Il nostro recente studio ha dimostrato che il GLP-1 secreto dalle cellule α pancreatiche (intraislet) promuove efficacemente la secrezione di insulina materna e l'adattamento metabolico durante la gravidanza. Tuttavia, il ruolo del GLP-1 circolante nel metabolismo energetico materno rimane in gran parte sconosciuto. Il nostro studio mira a studiare la risposta sistemica del GLP-1 alla gravidanza e il suo effetto regolatore sulla crescita fetale. Utilizzando topi C57BL/6, abbiamo osservato un graduale declino delle concentrazioni di GLP-1 nel sangue materno. La successiva somministrazione dell'agonista del recettore del GLP-1 semaglutide (Sem) alle madri alla fine della gravidanza ha rivelato una modesta diminuzione dell'assunzione di cibo materno durante il trattamento iniziale. Allo stesso tempo, non sono state osservate alterazioni significative del peso corporeo materno o della massa grassa. In particolare, le madri trattate con Sem hanno mostrato una significativa diminuzione del peso corporeo del feto, che è persistita anche dopo il ripristino dei livelli di glucosio nel sangue materno. Nonostante

nessun cambiamento osservabile nel peso della placenta, era evidente una marcata riduzione dell'area del labirinto placentare nelle madri trattate con Sem. La nostra indagine ha inoltre dimostrato una sostanziale diminuzione dei livelli di espressione di vari trasportatori fondamentali di nutrienti all'interno della placenta, incluso il trasportatore del glucosio uno e il trasportatore degli amminoacidi sodio-neutri, dopo il trattamento con Sem. Inoltre, l'iniezione Sem ha portato ad una notevole riduzione dell'area capillare, del numero e della densità superficiale all'interno del labirinto. Questi risultati sottolineano il ruolo cruciale della modulazione dei livelli circolanti di GLP-1 nell'adattamento materno, sottolineando gli effetti inibitori dell'eccessiva attivazione del recettore del GLP-1 sia sullo sviluppo placentare che sulla crescita fetale. Questo studio rivela un progressivo declino della concentrazione del peptide 1 (GLP-1) simile al glucagone nel sangue materno. L'iniezione di agonisti del recettore GLP-1 alla fine della gravidanza ha ridotto significativamente il peso corporeo del feto, anche dopo il ripristino della concentrazione di glucosio nel sangue materno. L'attivazione del recettore GLP-1 ha ridotto significativamente l'area del labirinto placentare, l'espressione di alcuni trasportatori di nutrienti e lo sviluppo dei capillari. Il nostro studio indica che la riduzione dei livelli di GLP-1 nel sangue materno è un processo di adattamento fisiologico che avvantaggia lo sviluppo della placenta e la crescita del feto.