

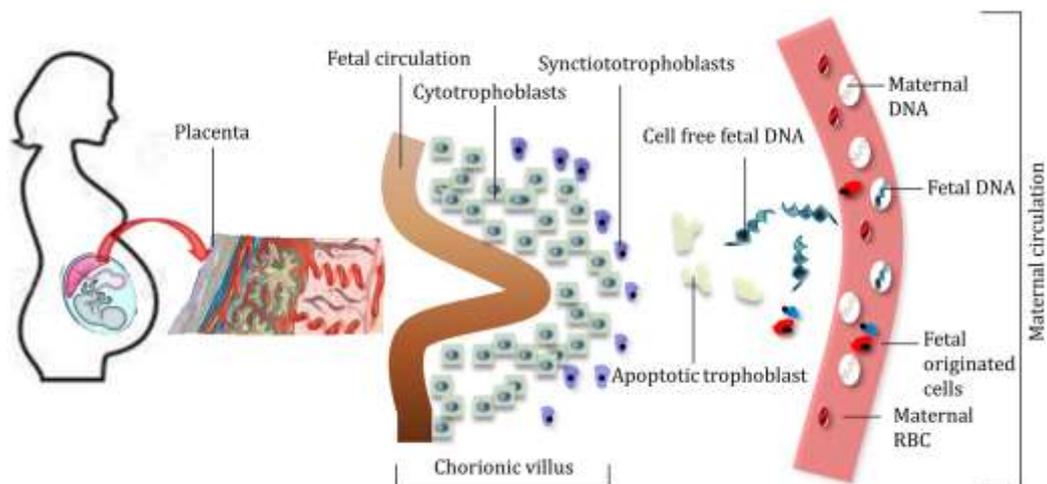
5. Marzo

## Nanostrutture superparamagnetiche mesoporoze per identificare complicanze precoci della gravidanza

*La gravidanza è un processo che invita a cedere alla forza invisibile che si nasconde nella vita.*

Judy Ford

Le **complicazioni della gravidanza** che compromettono lo sviluppo fetale hanno effetti profondi sui risultati della gravidanza e sulla suscettibilità della prole al rischio di malattie per tutta la vita. Uno dei cambiamenti più notevoli durante la gravidanza avviene nel **sistema endocrino**, una fonte di importanti ormoni e barriera tissutale protettiva, che garantisce il corretto sviluppo fetale.



La genesi del DNA fetale libero da cellule. Durante lo sviluppo embrionale, la placenta rilascia continuamente trofoblasti, alcuni dei quali si trasformano in seguito in trofoblasti apoptotici. Le cellule di origine fetale, il DNA fetale libero, entrano nella circolazione materna. Anche il germoglio di cellule fetali come globuli rossi nucleati o leucociti entra nella circolazione materna e può essere facilmente isolato dai campioni di sangue periferico. Le cellule fetali e il DNA sono buoni candidati per lo screening prenatale non invasivo.

Le complicazioni comuni della gravidanza includono **ipertensione gestazionale**, **diabete mellito gestazionale (GDM)**, **infiammazione sistemica materna**, **infezioni**, **parto prematuro** e **restrizione della crescita fetale**.

*Attwaters M. Detecting pregnancy complications from blood. Nat Rev Genet. 2022 Mar;23(3):136.*

Inoltre, alcune anomalie congenite che si verificano durante lo sviluppo fetale, come **anomalie cromosomiche strutturali**, **difetti cardiaci** e **difetti del tubo neurale**, possono influenzare negativamente la progressione della gravidanza. Queste complicazioni possono anche portare a problemi di salute materna, come ipertensione e diabete dopo il parto.

*Diaz-Santana MV et al. Persistence of Risk for Type 2 Diabetes After Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2022 Apr 1;45(4):864-870.*

Ora, la diagnosi di queste condizioni si basa principalmente su:

**esami del sangue**

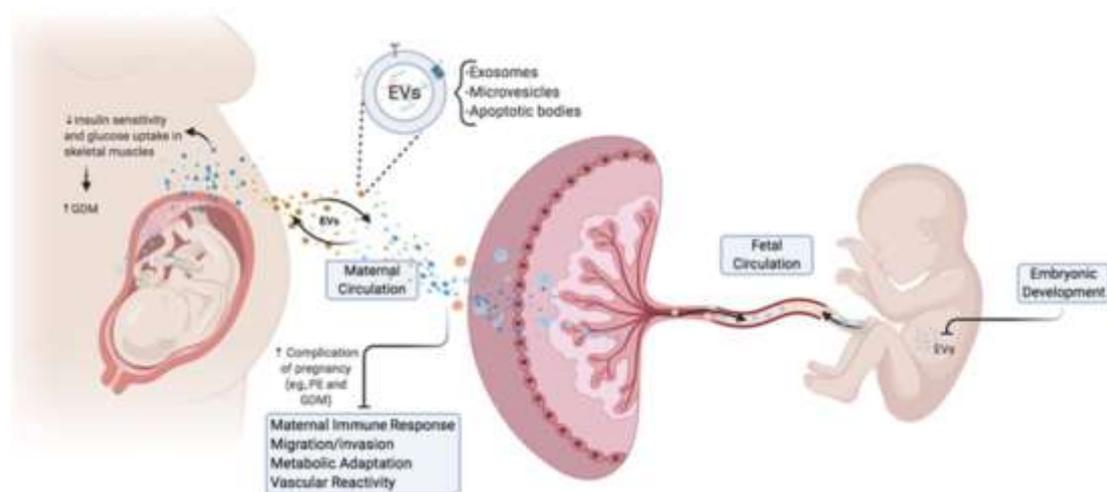
**screening ecografico**

**monitoraggio della pressione sanguigna (BP)**  
**test della proteinuria per ipertensione e preeclampsia (PE)**  
**test di tolleranza al glucosio orale (OGTT) per GDM**

Sebbene questi metodi siano generalmente affidabili, le anomalie potrebbero non essere rilevate abbastanza presto per garantire risultati favorevoli con interventi clinici tempestivi. A causa del crescente verificarsi di morbilità e mortalità perinatale legate alle complicazioni della gravidanza, è fondamentale sviluppare strumenti di screening in grado di diagnosticare prontamente e precisamente le complicazioni correlate alla gravidanza e le anomalie fetali.

La segnalazione **delle vescicole extracellulari (EV)** è un'area in crescita della ricerca clinica che offre opportunità per generare dati sui sistemi di comunicazione cellulare, identificare biomarcatori specifici per tessuto e sviluppare terapie e sistemi di somministrazione di farmaci basati su EV endogeni e sintetici, ingenui e ingegnerizzati

*Das S et al. A Panorama of Extracellular Vesicle Applications: From Biomarker Detection to Therapeutics. ACS Nano. 2024 Apr 9;18(14):9784-9797.*



Queste opportunità sono emerse a causa di un **cambiamento di paradigma** nella nostra comprensione di come le cellule comunicano, in particolare il riconoscimento del ruolo delle **EV** nella segnalazione intercellulare, con particolare interesse per l'endocrinologia.

Le EV sono vescicole stabili a doppio strato lipidico confezionate con molecole di segnalazione specifiche per tessuto in grado di regolare le funzioni cellulari prossimali e distali. Quindi, le EV sono una fonte unica di biomarcatori, terapie e teranostici, poiché il loro contenuto è stabilizzato e protetto dalla degradazione enzimatica. Sono biocompatibili e permeabili alle barriere biologiche, hanno una bassa tossicità e una bassa immunogenicità, possono essere caricati con molecole di segnalazione specifiche e possono essere riprogettati per esprimere molecole di superficie specifiche, trasmettendo capacità di targeting degli EV alle cellule che portano recettori affini

*Das S et al. A Panorama of Extracellular Vesicle Applications: From Biomarker Detection to Therapeutics. ACS Nano. 2024 Apr 9;18(14):9784-9797.*

Gli **EV derivati dal feto** (inclusi quelli placentari) sono stati recentemente isolati con successo, suscitando interesse nello scoprire le loro implicazioni cliniche. Numerosi studi hanno collegato le fluttuazioni nei livelli di EV materni e fetali e nei loro costituenti a complicazioni, come GDM e PE

*Motta-Mejia C et al. Placental Vesicles Carry Active Endothelial Nitric Oxide Synthase and Their Activity is Reduced in Preeclampsia. Hypertension. 2017 Aug;70(2):372-381.*

Inoltre, gli **EV** sono stati riconosciuti come messaggeri e importanti contributori alle infezioni virali durante la gravidanza e alle anomalie congenite

*Delorme-Axford E et al. Human placental trophoblasts confer viral resistance to recipient cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Jul 16;110(29):12048-53.*

Gli **EV possono essere rilevati nel sangue materno durante il primo trimestre**, con livelli in aumento con l'avanzare della gravidanza, fungendo efficacemente da biopsie liquide che forniscono informazioni sull'unità fetoplacentare. Tuttavia, la loro bassa densità di galleggiamento, le piccole dimensioni e l'eterogeneità impediscono l'isolamento degli EV dai fluidi corporei e la loro successiva valutazione

*Salomon C et al Extracellular Vesicles and Their Emerging Roles as Cellular Messengers in Endocrinology: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocr Rev. 2022 May 12;43(3):441-468..*

Le tecniche attualmente utilizzate per l'isolamento degli EV, come la centrifugazione differenziale e i kit di isolamento disponibili in commercio, richiedono numerose fasi di preparazione che comprendono fasi di ultracentrifugazione e incubazione che possono richiedere diverse ore. In alternativa, la precipitazione basata su polimeri offre un approccio di isolamento relativamente semplificato che non richiede ultracentrifugazione o filtrazione. Tuttavia, richiede un'incubazione notturna ottimizzata ed è afflitta da una ridotta specificità dovuta all'isolamento simultaneo di contaminanti e molecole polimeriche.

I **metodi di isolamento immunoaffini** hanno recentemente guadagnato terreno come strumenti preziosi per isolare gli EV di origini specifiche. Tuttavia, l'efficacia di questo approccio dipende dallo screening accurato dei marcatori di membrana degli EV, dalle successive interazioni anticorpo-EV e, in ultima analisi, dal condizionamento del tampone di eluizione: pH, agenti riducenti o detergenti potrebbero potenzialmente interrompere la permeabilità della membrana degli EV

*Welsh JA et al. MISEV Consortium; Théry C, Witwer KW. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. J Extracell Vesicles. 2024 Feb;13(2):e12404.*

L'emergere della nanotecnologia e l'evoluzione della nanoarchitettura hanno migliorato l'isolamento e il rilevamento degli **EV** **Le nanostrutture superparamagnetiche per lo sviluppo di strumenti di rilevamento sono diventate particolarmente importanti**

*Sharma S et al Extracellular Vesicle Nanoarchitectonics for Novel Drug Delivery Applications. Small. 2021 Oct;17(42):e2102220.*

**Siamo stati pionieri** nello sviluppo di nanostrutture superparamagnetiche mesoporose che legano specificamente le biomolecole bersaglio per un isolamento specifico e rapido e per ottenere segnali specifici per il bersaglio. Le strutture porose associate forniscono una bioaffinità superficiale e interfacciale che supporta un legame efficiente dell'analita

*Masud MK et al Superparamagnetic nanoarchitectures for disease-specific biomarker detection. Chem Soc Rev. 2019 Dec 9;48(24):5717-5751.*

I ricercatori del **Translational Extracellular Vesicles in Obstetrics and Gynae-Oncology Group**, University of Queensland Centre for Clinical Research,



sono dei pionieri nello sviluppo di **nanostrutture superparamagnetiche mesoporese** che legano specificamente le biomolecole bersaglio per un isolamento specifico e rapido e per ottenere segnali specifici per il bersaglio. Le strutture porose associate forniscono una bioaffinità superficiale e interfacciale che supporta un legame efficiente dell'analita

*Masud MK et al Superparamagnetic nanoarchitectures for disease-specific biomarker detection. Chem Soc Rev. 2019 Dec 9;48(24):5717-5751.*

In particolare hanno dimostrato che i **nanocubi di ossido ferrico caricati con oro superparamagnetico** appositamente progettati possono isolare gli EV specifici della fosfatasi alcalina placentare (PLAP) entro 4 ore, seguite da una fase di rilevamento colorimetrica ed elettrochimica di 1 ora

*Boriachek K et al. Avoiding Pre-Isolation Step in Exosome Analysis: Direct Isolation and Sensitive Detection of Exosomes Using Gold-Loaded Nanoporous Ferric Oxide Nanozymes. Anal Chem. 2019 Mar 19;91(6):3827-3834.*

I **nanocubi** hanno una struttura altamente porosa (vale a dire, un'ampia area superficiale), rendendoli utili per immobilizzare molti anticorpi di cattura sulla loro superficie. Tuttavia, questa strategia richiede lunghe procedure, il che non è adatto per lo screening in loco di nanoparticelle simili a EV. Pertanto, sono necessarie nanostrutture che consentano un isolamento e un rilevamento più rapidi di EV per lo screening delle malattie, che era il focus dello studio attuale.

Nel loro recente report

*Palma C et al*

**Rapid and high-sensitivity screening of pregnancy complications by profiling circulating placental extracellular vesicles.**

*Sci Adv. 2025 Feb 28;11(9):eadr4074*

Hanno sviluppato un

**sensore rapido e specifico per quantificare i biomarcatori proteici delle vescicole extracellulari (EV) placentari delle complicazioni precoci della gravidanza.**

È stato monitorato il rilascio di **EV- tetraspanina CD9 e fosfatasi alcalina placentare (PLAP)** prima delle 18 settimane di gestazione.

È stato successivamente sviluppato un modello di classificazione utilizzando set di pazienti di addestramento e convalida, distinguendo tra individui ad alto rischio di sviluppare complicazioni da quelli con gravidanze normali, ottenendo l'80% di sensibilità, il 90% di specificità, l'89% di valore predittivo positivo (PPV) e l'82% di valore predittivo negativo (NPV).

I *nanofiori superparamagnetici* che catturavano *EV target (CD9 + /PLAP + )* sono stati utilizzati per costruire un sistema di lettura nanozimatico a 4 strisce di vetro flessibili.

Il *sensore* analizza il plasma per *EV*, identificando il rischio di diabete mellito gestazionale con una sensibilità combinata del 95%, specificità del 100%, VPP del 100% e VPN del 96%.

**In sintesi questa nanopiattaforma identifica gli individui a rischio di sviluppare complicazioni della gravidanza con una precisione di classificazione >90%, esibendo potenziale per applicazioni cliniche.**