

Pillole di Ricerca di Base

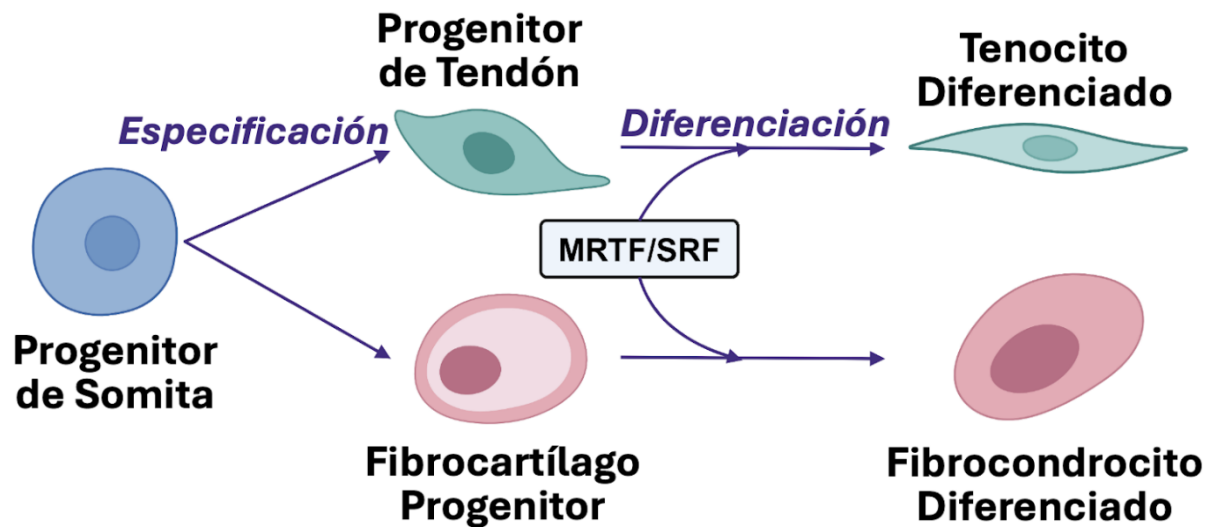
Segnalazione MRTF/SRF: Regolatrice Chiave Della Differenziazione Tendinea e Fibrocondrocita <https://www.ors.org/wp-content/uploads/AM24/317.pdf>

Comprendere la biologia e fisiologia di base dei tendini è essenziale per trattare efficacemente le patologie tendinee. Tuttavia, le vie di meccano-trasduzione che regolano la risposta del tendine al carico muscolare durante lo sviluppo e l'omeostasi non sono interamente comprese. La via MRTF/SRF (Myocardin Related Transcription Factor/Serum Response Factor), principalmente studiata nel muscolo cardiaco e scheletrico, è regolata da processi meccanici microambientali che promuovono la polimerizzazione della F-actina, la quale porta alla traslocazione nucleare di MRTF e all'interazione con SRF per mediare la trascrizione. In contrasto, il ruolo di MRTF/SRF nella meccanobiologia del tendine è ancora sconosciuto. Per studiare ciò, ricercatori hanno inibito la segnalazione di MRTF globalmente durante la tenogenesi di cellule staminali embrionali (mESC) del topo, per creare un modello di sviluppo embrionale di tessuto fibroso.

Le mESC sono state isolate da blastocisti di topi transgenici ScxGFP, e sono state coltivate per ottenere tenociti ScxGFP+ (TGFβ1, SAG, & FGF2). CCG-222740 (inibitore di MRTF) o DMSO (controllo) sono stati aggiunti dopo 6 giorni di coltura, durante lo stadio di differenziazione tendinea. Durante il decimo giorno di differenziazione, l'inibizione di MRTF/SRF ha portato ad un'inibizione costante di geni attivati da MRTF/SRF come Acta2 e la riduzione dell'induzione di tenociti ScxGFP+. Colorazione con la falloidina per mostrare la F-actina ha dimostrato una forte riduzione delle fibre da stress con l'inibizione di MRTF. L'analisi della citotossicità dell'inibitore (Cell Counting kit 8/CCK-8) ha mostrato una riduzione significativa del numero di cellule nel gruppo trattato con l'inibitore paragonato al gruppo DMSO al decimo giorno, ma non rispetto ai valori iniziali del settimo giorno, suggerendo che l'inibizione di MRTF avesse bloccato la proliferazione ma non causato citotossicità. Anche se il marcatore del progenitore tendineo Scx non è stato influenzato il decimo giorno, svariati marcatori di differenziazione (Tnmd, Mlx, Col1, Lox) sono stati ridotti significativamente, suggerendo che la differenziazione fosse stata compromessa dall'inibitore. Siccome TGFβ1+SAG inducono sia cellule tendinee che cellule fibrocartilaginee, è stata valutata l'espressione di marcatori specifici per la cartilagine, il che ha dimostrato una riduzione di marcatori della differenziazione cartilaginea (Acan, Col2), suggerendo che la fibrocondrogenesi è stata similmente compromessa con l'uso dell'inibitore.

Ci sono alcune conclusioni che si possono trarre da questo studio. 1) La via di segnalazione MRTF/SRF regola la differenziazione dei tenociti e fibrocondrociti; l'inibizione di essa porta alla riduzione dei marcatori di differenziazione del tendine e della cartilagine, ma non dei marcatori di induzione dei progenitori in fase iniziale. 2) La via di segnalazione MRTF/SRF può regolare la

risposta al carico statico muscolare iniziale per segnalare la differenziazione tendinea; e 3) la via di meccano-trasduzione MRTF/SRF è una mediatrice importante della differenziazione del tessuto fibroso mediata da segnali meccanici durante lo sviluppo embrionale. Studi in corso testeranno il ruolo della segnalazione MRTF/SRF *in vivo* con delezione di *Mrtfa* e *Mrtfb* in tessuti specifici.



Ruolo proposto per MRTF/SRF nella differenziazione tendinea/fibrocartilaginea: la segnalazione MRTF/SRF è importante per la differenziazione dei progenitori nel tendine e la fibrocartilagine, ma non per la specificazione iniziale.

Thanks to Giulia Crosio and Elena Della Bella for providing this translation.

If you would like to help translate Basic Science Tips to other languages, please contact Mia Huang at mh2467@cornell.edu.