Pillole di Ricerca di Base

La Disfunzione Mitocondriale è Associata con la Fibrosi del Corpo Infrapatellare Nella Gonartrosi Umana e Murina

https://www.ors.org/transactions/2024/2040.pdf

L'osteoartrosi (OA) del ginocchio è una causa primaria di dolore e disabilità a livello globale. I pazienti con OA accusano dolore e riduzione del range di movimento (rigidità) nell'articolazione colpita. Si ritiene che la fibrosi articolare sia un componente centrale di questi sintomi e studi recenti hanno evidenziato il ruolo fibrotico e infiammatorio del corpo adiposo infrapatellare (IPFP) nelle articolazioni affette da OA del ginocchio. Poiché il ruolo meccanicistico della disfunzione mitocondriale sulla componente fibrotica dell'OA non è stato studiato, i ricercatori hanno integrato analisi di espressione genica di IPFP di pazienti e di topi per individuare evidenze di disfunzione mitocondriale negli IPFP affetti da OA e iniziare a studiarne l'associazione con la fibrosi.

Il team di ricerca ha utilizzato analisi di sequenziamento del RNA (RNA-seq) su IPFP chirurgicamente rimossi da pazienti con OA sottoposti a protesi totale del ginocchio e da biopsie di IPFP prelevate da pazienti sottoposti a ricostruzione del legamento crociato anteriore (ACLR). Per stabilire un modello di OA nei topi, è stato applicato un carico esterno alla tibia sinistra per indurre una patologia simile alla OA con fibrosi articolare. Gli arti controlaterali sono stati utilizzati come controlli non sottoposti a carico. Le analisi del range di movimento sono state eseguite a 1 e 2 settimane dall'inizio del carico, e una valutazione istologica della fibrosi articolare è stata effettuata a 2 settimane dall'inizio del carico. L'analisi RNA-seq su tutto il tessuto dell'IPFP è stata eseguita su campioni di controllo e sottoposti a carico, prelevati a 2 settimane dall'inizio del carico, e le analisi RTqPCR sono state eseguite per confermare i cambiamenti nell'espressione di alcuni geni associati ai mitocondri (Atp5pb, Cox8b, Idh3, Opa1, Pink1, Ppargc1a).

Le analisi di RNA-seq degli IPFP umani hanno indicato una maggiore espressione di geni e vie di trasduzione del segnale associati alla fibrosi nei campioni artrosici rispetto a quelli prelevati da pazienti sottoposti ad ACLR. Al contrario, l'espressione di vie di trasduzione del segnale associate alla salute e alla funzione mitocondriale era inferiore nei campioni artrosici rispetto agli ACLR. Una riduzione del range di movimento ed evidenze istologiche di fibrosi dell'IPFP sono state osservate nel modello murino a 2 settimane dall'inizio del carico. Le analisi RNA-seq e RTqPCR degli IPFP murini hanno rivelato una riduzione dell'espressione di geni associati ai mitocondri in seguito al carico, negli IPFP murini affetti da OA/fibrosi.

Questo lavoro innovativo presenta nuove evidenze che suggeriscono il contributo della disfunzione mitocondriale alla fibrosi dell'IPFP nella patogenesi dell'OA. Integrando analisi di dataset umani e murini, gli autori hanno identificato alterazioni della funzione mitocondriale compromessa negli IPFP affetti da artrosi, suggerendo che queste vie di trasduzione del segnale contribuiscono alla patologia. La connessione meccanicistica tra disfunzione mitocondriale, fibrosi dell'IPFP e OA merita ulteriori indagini e potrebbe supportare l'identificazione di potenziali bersagli terapeutici per modificare i sintomi e la progressione della patologia.

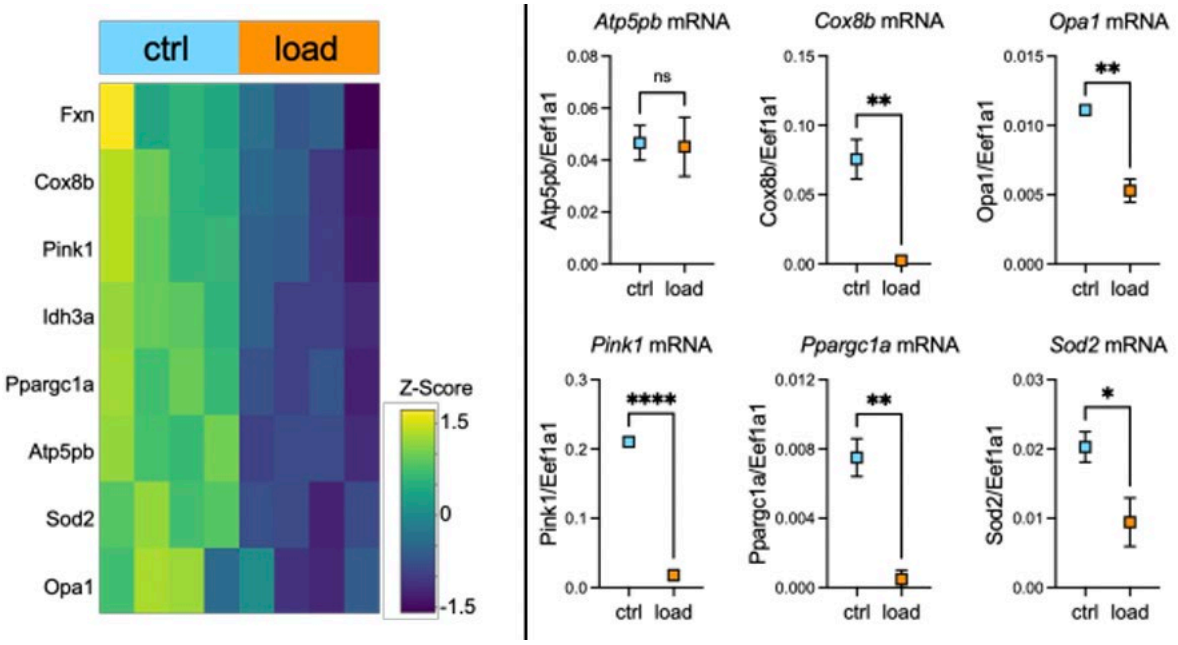

Figura: Le analisi dell'espressione genica del cuscinetto adiposo infrapatellare di topo hanno rivelato cambiamenti coerenti con la disfunzione mitocondriale dopo 2 settimane di carico tibiale per indurre l'OA. (A) Rappresentazione con heatmap dell'espressione genica differenziale mediante RNA-seq dei geni associati ai mitocondri nelle IPFP di controllo (non fibrotiche) e caricate (fibrotiche) (n=4) (B) Diminuzione dell'espressione di geni associati ai mitocondri mediante RTqPCR (n=2 controllo, n=3 caricate). *p<0.05, **p<0.01, ****p<0.0001 con t-test (ns= non significativo).

Thanks to Luca Ambrosio and Claudia Siverino 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.