**Pillole di Ricerca di Base**

## Il Carico Muscolare Eccentrico Promuove Cambiamenti Trascrittomici Benefici per la Guarigione della Tendinopatia del Tendine d'Achille - Studio su Animali

https://www.ors.org/wp-content/uploads/AM25/2458.pdf

La tendinopatia del tendine d'Achille causa dolore e compromette la mobilità, con ripercussioni significative sulla qualità della vita. Durante la riabilitazione, il carico eccentrico (allungamento del muscolo sotto carico) migliora le proprietà biomeccaniche del tendine e i sintomi del paziente. Tuttavia, poco si sa sui cambiamenti trascrittomici all'interno del tendine quando viene applicato un carico eccentrico.

Le modificazioni trascrittomiche del tendine d'Achille in risposta al carico sono state studiate utilizzando un modello murino di tendinopatia indotta da TGFβ-1. Dopo l'induzione della tendinopatia, topi maschi C57Bl/6J di 12 settimane sono stati sottoposti a un protocollo di carico muscolare eccentrico. I topi sono stati assegnati a 1 dei 4 seguenti gruppi (12 per gruppo): un gruppo di controllo, un gruppo con tendini danneggiati ma non trattati e due gruppi trattati carico muscolare di 50 Hz o 100 Hz (per simulare rispettivamente il 50% o il 100% del peso corporeo, BW). Tre serie di ripetizioni di carico sono state eseguite due volte alla settimana per 1, 2 o 4 settimane. In anestesia, l'arto posteriore destro è stato posizionato su un'apparecchiatura a stimolazione muscolare con un pedale controllato per muovere l'articolazione della caviglia attraverso il suo range di movimento, stimolando al contempo il muscolo flessore plantare per ricreare un carico eccentrico. Il gruppo danneggiato non trattato è stato sottoposto alle stesse procedure, senza stimolazione muscolare. Sono state eseguite l'analisi delle componenti principali (PCA), l'analisi della rete di co-espressione genica ponderata (WGCNA) e l'Ingenuity Pathways Analysis (IPA) applicata.

La risposta trascrittomica all'esercizio fisico è stata dinamica, soprattutto tra le 2 e le 4 settimane, con un chiaro effetto dell'esercizio, nonché modelli differenziali di attivazione e inattivazione delle vie per il carico BW al 50 e al 100%. La risposta iniziale al danno o è stata caratterizzata da stress ossidativo in tutti i gruppi dopo 1 settimana. Il 100% di carico BW ha portato a un aumento dei processi coinvolti nell'apoptosi e nel metabolismo mitocondriale dopo 1 e 2 settimane rispetto al 50% di carico BW. Il rimodellamento della matrice è stato indotto dopo 4 settimane. Il 50% di carico di BW ha comportato un'attivazione precoce delle vie associate al rimodellamento della matrice extracellulare dopo 2 settimane e l'evidenza della risoluzione dell'infiammazione dopo 4 settimane. Il rimodellamento della matrice extracellulare era aumentato in entrambi i gruppi sottoposti a esercizio fisico rispetto al gruppo danneggiato non trattato. Lo stress ossidativo è rimasto evidente nel gruppo danneggiato non trattato dopo 4 settimane. Questi risultati, insieme ai miglioramenti delle proprietà biomeccaniche e

dell'architettura istochimica precedentemente riportati, supportano i benefici di un regime di carico controllato nel trattamento della tendinopatia del tendine d'Achille.

Sulla base di questi risultati, l'applicazione di un carico eccentrico del 50% nelle prime settimane di trattamento e la successiva transizione a un carico eccentrico del 100% potrebbe essere il metodo più vantaggioso per promuovere una robusta guarigione del tendine. L'indagine in corso dei processi e delle vie biologiche chiave identificate in questo studio approfondirà la nostra comprensione del processo di guarigione e consentirà di perfezionare ulteriormente i protocolli di fisioterapia.

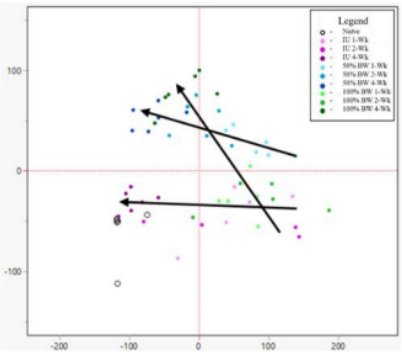


**Fig. 1**: Principal Component Analysis from entire transcriptome showing diverging patterns of expression in response to muscle loading over 4 weeks compared to controls. Each dot represents an individual sample.

| YELLOW MODULE | | |
|---|---|---|
| **Biological Process** | **Genes** | **Fold Enrichment** |
| Response to prostaglandin E | TGFBR3, CCL19-PS3, CCL21A | 16 |
| Positive regulation of neutrophil chemotaxis | CCL19-PS3, DNM1L, CCL21A | 8 |
| Neutrophil chemotaxis | CCL24, CXCL9, CXADR, DPEP1, CCL21A | 6 |
| Osteoblast differentiation | SOX2, TGFBR3, BMP4, WNT11, BGLAP, GLI1 | 5 |
| Cell fate commitment | SOX2, BMP4, WNT11, HEY2 | 5 |
| Extracellular matrix organization | MMP12, ADAMTS5, MMP27, SPOCK2, COL4A4, KAZALD1 | 3 |
| Inflammatory response | GBP5, CCL24, TPSB2, CXCL9, CFH, RARRES2, PRKCZ, C4B, IL2RA, DPEP1, CCL21A, IL18R1, LAT | 3 |

| RED MODULE | | |
|---|---|---|
| **Biological Process** | **Genes** | **Fold Enrichment** |
| Response to prostaglandin F | EDN1, HMGCS2 | 137 |
| Central nervous system myelination | MAG, PLP1, MAL, SOX10, ASPA | 45 |
| Cell-cell signaling | EDN1, GJC3, GJB1, DHH | 10 |
| Cytoskeleton organization | STRIP2, CCL11, UGT8A, SYNE2 | 7 |
| Cellular response to hypoxia | EDN1, KCNMB1, BCL2, FMN2 | 6 |
| Homophilic cell adhesion via plasma membrane adhesion molecules | CADM2, AMIGO2, PLXNB3, L1CAM, CDH19 | 6 |
| Positive regulation of cell migration | EDN1, CCL11, PLP1, CLDN1, SYNE2 | 4 |

**Fig. 2:** WGCNA identified the yellow and red modules to be positively associated with 100% BW loading at 2 weeks with 29 and 82 biological processes significantly overrepresented, respectively. The top ranked overrepresented biological processes and their corresponding fold enrichment are shown above.

Thank you to Luca Ambrosio for providing this translation and Giulia Crosio for proofreading.

If you would like to help translate Basic Science Tips to other languages, please contact Gabriel Pagnotti at gmpagnotti@mdanderson.org.

Please let us know what you think of Basic Science Tips at: https://www.surveymonkey.com/r/basicsciencetips.