



Newsletter numero 46 – Giugno 2018

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- Squalene epoxidase drives NAFLD-induced hepatocellular carcinoma and is a pharmaceutical target (*Sci Transl Med* 2018)
- ERV1/ChemR23 Signaling Protects from Atherosclerosis by Modifying oxLDL Uptake and Phagocytosis in Macrophages (*Circulation* 2018)
- Lifetime of muscarinic receptor–G-protein complexes determines coupling efficiency and G-protein subtype selectivity (*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2018)
- Granulocyte-colony stimulating factor controls neural and behavioral plasticity in response to cocaine (*Nature Communications* 2018)
- Cystathionine gamma-Lyase-Produced Hydrogen Sulfide Controls Endothelial NO Bioavailability and Blood Pressure (*Hypertension* 2018)
- Intestinal Fungal Dysbiosis Is Associated With Visceral Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Rats (*Gastroenterology* 2017)
- The endocannabinoid system affects myocardial glucose metabolism in the DOCA-salt model of hypertension (*Cellular Physiology and Biochemistry* 2018)
- Endogenously generated arachidonate-derived ligands for TRPV1 induce cardiac protection in sepsis (*The FASEB Journal* 2018)
- Genistein modulates the expression of Toll-like receptors in experimental autoimmune encephalomyelitis (*Inflammation Research* 2018)

SIF Ricerca di Base - Newsletter mensile della Società Italiana di Farmacologia (SIF)

Registrazione del Tribunale di Milano n°352 del 31 Ottobre 2014 - ISSN 2465-1079

http://www.sifweb.org/edicola_virtuale

Direttore Responsabile: Prof.ssa Monica di Luca (Università di Milano)

Coordinatore: Prof. Fabrizio Gardoni (Università di Milano)

Web Editor: Dott. Federico Casale (Università di Torino)

Hanno contribuito a questo numero:

Dott. Luca Antonioli (Università di Pisa), Dott.ssa Arianna Bellucci (Università di Brescia), Prof. Guido Bocci (Università di Pisa), Dott. Vincenzo Brancaleone (Università della Basilicata), Prof.ssa Roberta d'Emmanuele di Villa Bianca (Università di Napoli, Federico II), Dott.ssa Emma Mitidieri (Università di Napoli, Federico II), Dott.ssa Irene Paterniti (Università di Messina), Dott.ssa Barbara Rinaldi (Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli), Prof.ssa Patrizia Romualdi (Università di Bologna)

A cura del Prof.

Guido Bocci

(Università di Pisa; Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale)

Titolo articolo

Squalene epoxidase drives NAFLD-induced hepatocellular carcinoma and is a pharmaceutical target

Autori

Liu D, Wong CC, Fu L, Chen H, Zhao L, Li C, Zhou Y, Zhang Y, Xu W, Yang Y, Wu B, Cheng G, Lai PB, Wong N, Sung JJY, Yu J

Nome rivista

Sci Transl Med

Anno - Volume

2018 - 10

Pubmed ID/DOI

PMID: 29669855 / 10.1126/scitranslmed.aap9840

Link<http://stm.sciencemag.org/content/10/437/eaap9840.short>**Valutazione dell'articolo**

Eccezionale

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Il carcinoma epatocellulare (HCC) indotto da epatopatia steatosica non alcolica (NAFLD) è una neoplasia emergente nel mondo sviluppato; tuttavia, i meccanismi che contribuiscono alla sua formazione sono in gran parte sconosciuti ed una terapia mirata non è attualmente disponibile. Il sequenziamento da parte degli autori dell'RNA di campioni di NAFLD-HCC ha rivelato che il gene dell'enzima squalene epossidasi (SQLE) è sovraespresso in modo anomalo nei pazienti con NAFLD-HCC rispetto ad un gruppo di controllo. Inoltre la specifica sovraespressione di SQLE nell'epatocita di topi transgenici *Sqle* ha accelerato lo sviluppo di HCC con dieta ad alto contenuto di grassi e colesterolo. SQLE esercita il suo effetto oncogenico attraverso il suo metabolita, colesteril estere. L'aumento dell'espressione di SQLE promuove la biosintesi del colesteril estere, che induce la crescita delle cellule di NAFLD-HCC. La terbinafina, un farmaco antifungino approvato dalla Food and Drug Administration negli Stati Uniti, ed inibitore dello squalene epossidasi, ha bloccato la crescita delle cellule di NAFLD-HCC e attenuato lo sviluppo del tumore nei topi transgenici *Sqle* e in modelli di xenotrapianti. La soppressione della crescita tumorale da parte della terbinafina è associata alla riduzione delle concentrazioni di colesterolo, al ripristino dell'espressione PTEN e all'inibizione di AKT-mTOR, coerente con il blocco della funzione di SQLE.

Opinione

Il numero di pazienti affetti da epatopatia steatosica non alcolica sono in aumento per la crescente prevalenza dell'obesità. Inoltre, l'epatopatia steatosica non alcolica è associata ad un aumento dell'incidenza del carcinoma epatocellulare. Studiando il meccanismo fisiopatologico del carcinoma epatocellulare che si manifesta nel contesto della epatopatia steatosica non alcolica, Liu e colleghi hanno scoperto un importante ruolo per lo squalene epossidasi, un enzima del metabolismo coinvolto nella biosintesi del colesterolo. Utilizzando una combinazione di cellule tumorali umane e modelli murini di NAFLD, gli autori hanno esaminato il percorso attraverso il quale lo squalene epossidasi promuove lo sviluppo del carcinoma epatocellulare e soprattutto hanno identificato nella terbinafina, un farmaco antifungino clinicamente approvato che ha come target lo squalene epossidasi, un potenziale intervento terapeutico. Quindi, un classico farmaco antifungino potrebbe rivelarsi un possibile nuovo strumento mirato nella terapia del carcinoma epatocellulare indotto da epatopatia steatosica non alcolica.

A cura del Dott.

Vincenzo Brancaleone

(Università della Basilicata; Dipartimento di Scienze)

Titolo articolo

ERV1/ChemR23 Signaling Protects from Atherosclerosis by Modifying oxLDL Uptake and Phagocytosis in Macrophages

Autori

Laguna-Fernandez A, Checa A, Carracedo M, Artiach G, Petri MH, Baumgartner R, Forteza MJ, Jiang X, Andonova T, Walker ME, Dalli J, Arnardottir H, Gistera H, Thul S, Wheelock CE, Paulsson-Berne G, Ketelhuth DFJ, Hansson GK, Back M

Nome rivista

Circulation

Anno

2018

Volume

In press, online version

DOI

10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032801

Link

<http://circ.ahajournals.org/content/early/2018/05/07/CIRCULATIONAHA.117.032801.long>

Valutazione dell'articolo

Eccellente

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

In questo lavoro si dimostra innanzitutto che la supplementazione con acido eicosapentaenoico (EPA) riduce le lesioni aterosclerotiche indotte da una dieta di tipo occidentale in topi ApoE^{-/-} e questo risultato è associato all'arricchimento di acidi grassi n-3 prodotti localmente a livello vascolare. Lo studio ha eseguito anche un'analisi lipidomica sul plasma, identificando il precursore della Resolvina E1 (RvE1), l'acido 18-monoidrossi-eicosapentaenoico (18-HEPE), come la molecola chiave prodotta in seguito alla supplementazione con EPA.

Inoltre, si è riscontrato come la delezione del recettore di RvE1, Erv1/Chemr23, risulti in un aumento del signaling pro-aterogenico nei macrofagi, in un aumento dell'assorbimento di LDL ossidate, nonché in un aumento della dimensione della placca aterosclerotica. D'altro canto, è stato dimostrato che gli effetti benefici legati alla produzione di RvE1 sono associati specificamente al suo recettore (Erv1/Chemr23). Infine, in studi effettuati su tessuti umani, si è evidenziato come l'espressione di Erv1/Chemr23 sia aumentata nei pazienti aterosclerotici che fanno uso di statine.

Opinione

Questo lavoro mette in evidenza il ruolo importante delle molecole ad azione risolutiva nell'ambito dei processi infiammatori, con particolare riguardo agli eventi che conducono all'aterosclerosi. In particolare, questo studio ha identificato il 18-HEPE come un biomarker plasmatico utile alla valutazione della biosintesi di RvE1 e mette in relazione questa via con l'azione delle statine. Questo passaggio mette in evidenza un ulteriore meccanismo d'azione delle statine che potrebbero interferire con la formazione delle placche aterosclerotiche attraverso l'azione di RvE1, generando un potenziale beneficio additivo che potrebbe rafforzare il loro impiego nella terapia.

A cura della Dott.ssa

Arianna Bellucci

(Università degli Studi di Brescia, Divisione di Farmacologia, Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale)

Titolo articolo

Lifetime of muscarinic receptor–G-protein complexes determines coupling efficiency and G-protein subtype selectivity

Autori

Ilyaskina OS, Lemoine H, Bunemann M

Nome rivista

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

Anno

2018

Volume

115

Pubmed ID/DOI

PMID: 29686069 / DOI: 10.1073/pnas.1715751115

Link<http://www.pnas.org/content/pnas/115/19/5016.full.pdf>**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

In questo lavoro sono stati investigati i meccanismi di selettività che correlano i recettori metabotropi alle proteine G basandosi su evidenze che supportano che i complessi agonista-recettore-proteina G sono maggiormente stabili in assenza di nucleotidi. In particolare, Ilyaskina e collaboratori hanno eseguito studi di fluorescence resonance energy transfer (FRET) atti a visualizzare la cinetica di formazione e dissociazione di complessi ternari tra i recettori muscarinici M_1 , M_2 ed M_3 , le proteine G_α ($G_{\alpha s}$, $G_{\alpha q}$, $G_{\alpha o}$ o G_{13}) e i complessi $G_{\beta 1}G_{\gamma 2}$ in seguito alla stimolazione con diversi agonisti, ma in assenza di GTP. La *lifetime* dei complessi recettore-proteina G è stata determinata misurando la dissociazione del complesso in risposta alla deplezione di agonista ed è risultata maggiore per i complessi contenenti proteine G_α che erano già note essere meglio attivate dai rispettivi recettori. I risultati indicano che esiste una importante correlazione quantitativa tra le affinità delle proteine G_q e G_o ai recettori M_3 , le *lifetimes* dei rispettivi complessi GPCR-proteina G e le loro efficienze di accoppiamento. Inoltre, gli autori descrivono che la stabilità dei complessi GPCR-proteina G dipende dalle loro proprietà intrinseche ed è indipendente dall'agonista utilizzato e dal tasso di attivazione del recettore. Queste evidenze suggeriscono che l'affinità specifica delle diverse subunità G_α al recettore attivato in assenza di nucleotidi è un determinante maggiore dell'efficienza di accoppiamento tra GPCR e proteina G_α .

Opinione

Questo lavoro mette in evidenza che sia le curve di legame allo stato stazionario delle proteine G ai recettori attivi, che le cinetiche di dissociazione di questo complesso riflettono quantitativamente la selettività di interazione tra il recettore e il tipo di proteina G_α a cui è associato mentre il tasso di attivazione del recettore è un determinante minore della loro interazione. I risultati di questo studio chiarificano i meccanismi molecolari alla base della selettività ed efficienza dell'attivazione delle proteine G da parte dei recettori metabotropi che è fondamentale per comprendere la loro fisiologia e farmacologia.

A cura della Prof.ssa

Patrizia Romualdi

(Università di Bologna; Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie)

Titolo articolo

Granulocyte-colony stimulating factor controls neural and behavioral plasticity in response to cocaine

Autori

Calipari ES, Godino A, Peck EG, Salery M, Mervosh NL, Landry JA, Scott J. Russo SJ, Hurd YL, Nestler EJ, Kiraly DD

Nome rivista

Nature Communications

Anno - Volume

2018 - 9

Pubmed ID/DOI

DOI: 10.1038/s41467-017-01881-x

Link<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5770429/>**Valutazione dell'articolo**

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Nel presente studio gli Autori hanno investigato la complessa interazione tra gli effetti della cocaina e il *signaling* delle citochine e come questi fattori alterino la ricompensa, la motivazione e i meccanismi decisionali che conducono alla dipendenza da cocaina. In particolare, è stato studiato il ruolo del *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF) nel mediare gli adattamenti indotti dalla cocaina, in quanto, a differenza di altre citochine, è risultato upregolato (in maniera correlata al comportamento indotto da cocaina), sia nel paradigma sperimentale in cui gli animali sono stati trattati con dosi fisse di sostanza, sia nel protocollo di auto-somministrazione. I risultati di questo studio indicano che il G-CSF potenzia l'aumento dell'attività neuronale indotto dalla cocaina nel *nucleus accumbens* (NAc) e nella corteccia prefrontale. Nel NAc, il G-CSF risulta upregolato sia dalla cocaina sia dall'attivazione delle proiezioni della corteccia prefrontale mediale al NAc, ed è un potente regolatore della risposta neuronale e comportamentale alla sostanza. Inoltre, iniezioni di G-CSF potenziano la *place preference* alla cocaina e aumentano la motivazione all'autoassunzione della sostanza, mentre non influenzano le risposte alle ricompense naturali. L'infusione di anticorpi neutralizzanti il G-CSF nel NAc blocca la capacità del G-CSF di modulare gli effetti comportamentali della cocaina, suggerendo un legame diretto tra l'azione centrale del G-CSF nel NAc e la ricompensa alla cocaina. Questi dati rappresentano un importante passo in avanti nella comprensione della fisiopatologia della dipendenza da sostanze d'abuso e forniscono una possibile via farmacologica per manipolare i comportamenti indotti dalla dipendenza e quindi, in definitiva, per il trattamento dei disturbi da uso di sostanze d'abuso quali la cocaina.

Opinione

Ad oggi non esistono farmacoterapie in grado di trattare la dipendenza da cocaina. Il G-CSF ha un ruolo neuroprotettivo ed è importante nei processi di apprendimento e memoria. Questo studio ha evidenziato una posizione centrale del G-CSF nel controllare le risposte neuronali e comportamentali alla cocaina e ha identificato il *locus* di questi effetti in specifici *pathways* cerebrali. In particolare, l'effetto del G-CSF sulle risposte neuronali e comportamentali alla cocaina si esplica nel NAc, una struttura limbica ben caratterizzata per il suo ruolo nei comportamenti correlati alla dipendenza da sostanze di abuso. Il *signaling* del G-CSF nel NAc rappresenta quindi un fattore critico nella modulazione delle risposte comportamentali alla cocaina; la manipolazione del G-CSF potrebbe quindi avere un ruolo nel modificare i meccanismi motivazionali all'uso di cocaina. Il trattamento con un modulatore del G-CSF avrebbe il chiaro vantaggio di poter essere utilizzato per ridurre l'assunzione di sostanze presumibilmente senza alcun rischio di potenziale di abuso, limitazione questa ben riportata in molti studi sulla terapia dei disturbi da uso di sostanze psicostimolanti.

A cura del Prof.ssa

Roberta d'Emmanuele di Villa Bianca
(Università di Napoli, Federico II; Dipartimento di Farmacia)

Titolo articolo

Cystathionine gamma-Lyase-Produced Hydrogen Sulfide Controls Endothelial NO Bioavailability and Blood Pressure

Autori

Szjártó IA, Markó L, Filipovic MR, Miljkovic JL, Tabeling C, Tsvetkov D, Wang N, Rabelo LA, Witzernath M, Diedrich A, Tank J, Akahoshi N, Kamata S, Ishii I, Gollasch M

Nome rivista

Hypertension

Anno - Volume

2018 [Epub ahead of print]

Pubmed ID/DOI

doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10562
PMID: 29712741.

Link

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29712741>

Valutazione dell'articolo

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

L'acido solfidrico (H_2S) è il terzo gas trasmettitore endogeno accanto all'ossido nitrico ed al monossido di carbonio. L' H_2S è prodotto a seguito del catabolismo di L-cisteina ad opera di enzimi quali: cistationina-beta-sintasi (CSE), cistationina- γ -liasi e 3- mercaptopiruvatosulfotransferasi. Nonostante numerosi studi dimostrino il ruolo centrale del pathway CSE/ H_2S nella regolazione del tono vascolare, il meccanismo non è ancora del tutto chiaro. A tal riguardo tale studio dimostra, mediante studi molecolari e funzionali in vitro e in vivo utilizzando topi CSE^{-/-}, che H_2S derivato da CSE interagisce con NO regolando l'omeostasi vascolare. In primo luogo non si osservava alcuna differenza nei livelli di mRNA per CBS e 3-MST nelle arterie mesenteriche dei topi CSE^{-/-} rispetto al gruppo WT. I livelli endogeni di H_2S risultavano ridotti nelle arterie dei topi CSE^{-/-} mentre i livelli di NO incrementavano significativamente se paragonati al gruppo WT. L'incremento osservato dei livelli di NO non era però ascrivibile ad una attivazione della eNOS, in quanto la fosforilazione di eNOS non variava tra i due gruppi. Lo stesso profilo nei livelli di H_2S e NO era osservato nei topi CSE^{-/-} anche quando le arterie erano stimulate con acetilcolina, laddove l'incremento dei livelli di NO era associato ad un incremento di cGMP. Inoltre, i topi CSE^{-/-} mostravano una riduzione della pressione arteriosa misurata mediante tecnica di radiotelemetria e tale effetto era revertito da L-NAME. Sulla base di tali evidenze, gli autori propongono una diretta interazione tra H_2S ed NO con la formazione del nitrosotio; infatti i livelli di nitrosotio erano ridotti nelle arterie dei topi CSE^{-/-} rispetto al gruppo WT. A conferma di ciò, il pretrattamento con un donatore esogeno di H_2S nei topi CSE^{-/-} riportava l'entità della vasodilatazione endotelio dipendente a quella osservata nei topi CSE^{+/+} ed a una riduzione dei livelli di NO. Tale studio dimostra che l' H_2S derivato da CSE interagisce con il signaling di NO frenando il contributo dello stesso NO con un impatto sul tono vascolare.

Opinione

Questo studio apre un nuovo scenario sia nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici regolatori alla base dell'omeostasi vascolare che dei possibili meccanismi responsabili dell'instaurarsi di disordini vascolari contribuendo pertanto a nuove prospettive terapeutiche.

A cura del Dott.

Luca Antonioli

(Università di Pisa; Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale)

Titolo articolo

Intestinal Fungal Dysbiosis Is Associated With Visceral Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Rats.

Autori

Botschuijver S, Roeselers G, Levin E, Jonkers DM, Welting O, Heinsbroek SEM, de Weerd HH, Boekhout T, Fornai M, Masclee AA, Schuren FHJ, de Jonge WJ, Seppen J, van den Wijngaard RM

Nome rivista

Gastroenterology

Anno

2017

Volume

153

Pubmed ID/DOI

0.1053/j.gastro.2017.06.004

Valutazione dell'articolo

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Nel presente articolo Botschuijver et al. hanno investigato il possibile ruolo del microbioma (microbioma fungino) nell'ipersensibilità viscerale, una condizione tipicamente associata alla sindrome dell'intestino irritabile [*irritable bowel syndrome* (IBS)]. In particolare gli autori hanno osservato che ratto sottoposti ad induzione sperimentale di IBS, presentavano un'alterazione del microbioma rispetto agli animali di controllo e che tale alterazione si correlava ad una condizione di ipersensibilità viscerale. La somministrazione di un farmaco antifungino (fluconazolo e nistatina) ha ridotto significativamente la ipersensibilità viscerale degli animali sottoposti ad induzione di IBS, a valori comparabili con quanto osservato negli animali di controllo. Successive analisi molecolari hanno dimostrato la capacità degli antigeni fungini di indurre la condizione di ipersensibilità viscerale, attraverso l'attivazione della via Dectin-1/Syk a livello di alcune popolazioni immunitarie, in particolare nei mastociti, coinvolti in maniera rilevante nella fisiopatologia del dolore viscerale.

Opinione

Complessivamente i risultati ottenuti nel presente studio forniscono nuove informazioni circa il ruolo del microbioma intestinale nei meccanismi alla base dell'insorgenza dell'ipersensibilità viscerale. Sebbene non sia possibile un uso cronico di farmaci antifungini per contrastare questa condizione a causa dei pesanti effetti avversi che ne deriverebbero, è possibile auspicare un utilizzo di probiotici in grado di modulare il microbioma come possibile strategia per contrastare l'ipersensibilità viscerale conseguente ad una condizione di IBS.

A cura della Dott.ssa

Barbara Rinaldi

Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli"

Titolo articolo

The endocannabinoid system affects myocardial glucose metabolism in the DOCA-salt model of hypertension

Autori

Polak A, Harasim-Symbor E, Malinowska B, Kasacka I, Lewandowska A, Chabowski A

Nome rivista

Cellular Physiology and Biochemistry

Anno

2018

Volume

46

Pubmed ID/DOI

10.1159/000488730

Link

<https://www.karger.com/Article/FullText/488730>

Valutazione dell'articolo

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Numerose evidenze scientifiche identificano la modulazione del sistema endocannabinoide (ECS) tra le nuove strategie terapeutiche in diverse patologie cardiovascolari tra cui l'ipertensione. Uno degli enzimi chiave di questo sistema è la FAAH ovvero un'idrolasi responsabile del catabolismo dell'anandamide. E' noto che l'ipertensione si associ ad alterazioni del metabolismo del glucosio e dell'attività insulinica. Partendo da tali presupposti scopo del suddetto studio è stato quello di valutare il ruolo del ECS sul metabolismo miocardico del glucosio in un modello sperimentale di ipertensione secondaria. I risultati dello studio indicano che il modello di ipertensione scelto, ovvero i ratti con ipertensione da DOCA, è caratterizzato da una ridotta concentrazione di insulina plasmatica che non si traduce però in significative variazioni della glicemia. L'attivazione del sistema endocannabinoide, ottenuta dalla somministrazione cronica di URB597, un inibitore della FAAH, non ha effetti sulla glicemia e sugli indici insulinici in ratti normotesi, parzialmente recupera i livelli plasmatici di insulina negli ipertesi senza provocare aumento della glicemia, aumenta i livelli di glicogeno nel miocardio, aumenta la localizzazione di membrana dei trasportatori GLUT1 e GLUT4 e aumenta l'espressione della piruvato deidrogenasi e della citrato sintasi.

Opinione

I risultati dello studio descrivono gli effetti di un'attivazione del sistema endocannabinoide e di una condizione di ipertensione sul metabolismo glucidico miocardico. L'inibizione cronica della FAAH è in grado di recuperare il contenuto di glicogeno miocardico ridotto in presenza di ipertensione, probabilmente per effetto sulla concentrazione plasmatica di insulina che si associa ad un aumento dell'espressione dei trasportatori del glucosio. Tale effetto non determina però iperglicemia suggerendo un importante risvolto terapeutico per il sistema endocannabinoide che è in grado di ovviare all'iperglicemia o alle altre alterazioni del metabolismo glucidico spesso associate al trattamento con i comuni farmaci antipertensivi.

A cura della Dott.ssa

Emma Mitidieri

(Università di Napoli, Federico II; Dipartimento di Farmacia)

Titolo articolo

Endogenously generated arachidonate-derived ligands for TRPV1 induce cardiac protection in sepsis.

Autori

Chen J, Hamers AJP, Finsterbusch M, Massimo G, Zafar M, Corder G, Colas RA, Dalli J, Thiernemann C, Ahluwalia A

Nome rivista

The FASEB Journal

Anno - Volume

2018 [Epub ahead of print]

Pubmed ID/DOI

doi: 10.1096/fj.201701303R.

PMID: 29465314

Link<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29465314>**Valutazione dell'articolo**

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

La sepsi, a causa della sua natura particolarmente aggressiva e multifattoriale, conduce rapidamente a morte e costituisce la principale causa di decesso nelle terapie intensive non coronariche, con tassi di letalità che vanno dal 20% al 70-90%. È stato dimostrato che l'attivazione del recettore transitorio recettore vanilloide di tipo1 (TRPV) -1, migliora l'outcome sia nella sepsi che nell'endotossiemia. TRPV-1 è un canale cationico non selettivo presente prevalentemente a livello delle fibre nocicettive C e Adelta. Queste fibre sono presenti in tutto l'organismo ed hanno particolare rilievo nel cuore. TRPV-1 risponde agli stimoli meccanici, termici e può essere attivato dai mediatori dell'infiammazione, i più potenti dei quali risultano essere i metaboliti dell'acido arachidonico 12-(S)-HpHETE e 20-HETE. La stimolazione del canale TRPV1 nei neuroni sensitivi primari produce il rilascio di neuropeptidi come il "calcitonin gene-related peptide" (CGRP) e la sostanza P. Ad oggi, il ruolo di TRPV1 e l'identità dei suoi ligandi endogeni nella disfunzione cardiaca causata da sepsi ed endotossiemia restano ancora da chiarire. A tal proposito gli autori dimostrano che, dopo 18 h dal trattamento con LPS (protocollo adottato per simulare le condizioni di sepsi), i topi TRPV1^{-/-} sviluppano una marcata disfunzione cardiaca che si riflette in una ridotta contrattilità sistolica associata ad una riduzione della frequenza cardiaca e della temperatura corporea. Gli autori dimostrano inoltre che 20HETE e 12(S)-HpETE risultano essere ligandi di TRPV1 prodotti a livello cardiaco durante il processo di sepsi. Inibendone la sintesi si ottenevano effetti simili a quelli osservati nei topi TRPV1^{-/-}, suggerendo quindi che 20HETE e 12(S)-HpETE rappresentano una componente importante nella cardioprotezione mediata da TRPV1 nella sepsi. In parallelo, utilizzando antagonisti selettivi per i recettori neuropeptidici, gli autori dimostrano che questo effetto di TRPV1 è correlato all'attività di CGRP a livello neuronale e di conseguenza, la somministrazione di CGRP potrebbe contribuire alla risoluzione della disfunzione cardiaca nella endotossiemia grave.

Opinione

Ad oggi, il trattamento della sepsi prevede la somministrazione di antibiotici ed una terapia mirata precoce. Spesso però in pazienti con sepsi progressiva questi approcci terapeutici risultano inadeguati. In questo studio viene proposto un nuovo scenario terapeutico per il trattamento della sepsi. Infatti gli autori dimostrano che l'attivazione di TRPV1 da parte di 20-HETE porta al rilascio di CGRP, che protegge il cuore contro la disfunzione cardiaca nell'endotossiemia. Quindi gli autori identificano in TRPV1 e CGRP nuovi target terapeutici in pazienti affetti da sepsi ed endotossiemia.

A cura della Dott.ssa

Irene Paterniti

(Università di Messina; Dipartimento di Scienze Chimiche, Biologiche, Farmaceutiche ed Ambientali)

Titolo articolo

Genistein modulates the expression of Toll-like receptors in experimental autoimmune encephalomyelitis

Autori

Teixeira Dias A, Ribeiro de Castro SB, de Souza Alves CC, Evangelista MG, da Silva LC, Ribeiro de Lima Reis D, Machado MA, Juliano MA, Ferreira AP

Nome rivista

Inflammation Research

Anno

2018

Volume

[Epub ahead of print]

Pubmed ID/DOI

10.1007/s00011-018-1146-7

Link

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00011-018-1146-7>

Valutazione dell'articolo

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

La sclerosi multipla è una patologia infiammatoria cronica immuno-mediata, demielinizzante e neurodegenerativa del SNC che si verifica in conseguenza del danno assonale indotto direttamente da attacchi infiammatori e/o dal processo di demielinizzazione. Inoltre, l'infiammazione nella MS è mediata dalla cellule T CD4+ reattive alla mielina periferica. Di recente il ruolo dei recettori Toll-like (TLR) è stato oggetto di ricerche scientifiche in quanto nonostante la principale funzione dei TLR sia quella di riconoscere i patogeni, essi possono essere interessati nella patogenesi di patologie in cui la risposta innata sia inappropriata ed eccessiva come la MS.

Nel presente lavoro viene messo in luce come la modulazione dei recettori TLR, mediante genisteina, riesca a mitigare la patogenesi della sclerosi multipla.

Ed in particolare in seguito ad induzione della sclerosi multipla, mediante il modello in vivo di EAE, il trattamento con genisteina riduce i livelli di IL6 riduce il danno mielinico a livello del midollo spinale.

Opinione

Il presente lavoro pone l'attenzione su un nuovo meccanismo molecolare in grado di modulare il processo infiammatorio e la risposta immunitaria alla base della sclerosi multipla. In particolare i risultati del presente lavoro dimostrano che la genisteina migliora i segni clinici nel modello in vivo di EAE agendo da immunomodulatore su alcuni parametri della risposta immunitaria innata che sono cruciali per lo sviluppo della sclerosi multipla. Inoltre, i risultati suggeriscono come la genisteina regola la risposta immunitaria sopprimendo l'attivazione delle cellule dendritiche e modulando l'espressione dei TLR nella microglia diminuendo in tal modo la patogenesi della sclerosi multipla.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia.

IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.

SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su <http://www.sifweb.org>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF Ricerca di Base" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@sigr.it con oggetto: CANCELLA.

**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311 - sif.informazione@sigr.it; sif.farmacologia@sigr.it.