



Newsletter numero 49 – Ottobre 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

- Gabapentin Is a Potent Activator of KCNQ3 and KCNQ5 Potassium Channels (*Molecular Pharmacology* 2018)
- Trace Amine-Associated Receptor 1 modulates the locomotor and sensitization effects of nicotine (*Frontiers in Pharmacology* 2018)
- Effects of high- and low-dose aspirin on adaptive immunity and hypertension in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (*The FASEB journal* 2018)
- Remote Effects of Transplanted Perivascular Adipose Tissue on Endothelial Function and Atherosclerosis (*Cardiovasc Drugs Ther* 2018)
- Immunoregulatory role of 15-lipoxygenase in the pathogenesis of bacterial keratitis (*The FASEB journal* 2018)
- MAST1 Drives Cisplatin Resistance in Human Cancers by Rewiring cRaf-Independent MEK Activation (*Cancer Cell* 2018)
- High Dose Vitamin D supplementation alters faecal microbiome and predisposes mice to more severe colitis (*Scientific Reports* 2018)
- Cystathionine gamma-Lyase Modulates Flow-Dependent Vascular Remodeling (*Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2018)
- A 3D human triculture system modeling neurodegeneration and neuroinflammation in Alzheimer's disease (*Nature Neuroscience* 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), Prof.ssa Arianna Bellucci (Università degli Studi 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 della Prof.ssa

Arianna Bellucci

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

Titolo articolo

Gabapentin Is a Potent Activator of KCNQ3 and KCNQ5 Potassium Channels

Autori

Manville RW and Abbott GW

Nome rivista

Molecular Pharmacology

Anno

2018

Volume

94

Pubmed ID/DOI

PMID: 30021858/ doi: 10.1124/mol.118.112953

Link

<http://molpharm.aspetjournals.org/content/94/4/1155.long>

Valutazione dell'articolo

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Manville e Abbott hanno studiato l'attività molecolare di gabapentin e pregabalin, due gabapentinoidi sintetici il cui meccanismo d'azione non è ancora del tutto chiaro, e che sono utilizzati per la cura dell'epilessia, dolore neuropatico, ansia e alcolismo. Gli autori hanno osservato che il gabapentin è un potente attivatore dei canali voltaggio dipendenti del potassio eteromerici KCNQ2/3, implicati nella generazione della corrente M, ed omomerici KCNQ3 e KCNQ5, mentre non agisce sui KCNQ2 o KCNQ4. Invece, nonostante il pregabalin sia strutturalmente correlato al gabapentin, i risultati dell'articolo supportano che non è in grado di attivare i canali KCNQ2/3 e che ad elevate concentrazioni può addirittura inibirli. Nell'articolo viene inoltre descritto che l'attivazione dei canali eteromerici KCNQ2/3 o omomerici KCNQ3 da parte del gabapentin richiede la presenza del triptofano 265 a livello della porzione transmembrana del KCNQ3.

Opinione

Le osservazioni riportate in questo studio non solo sono utili a comprendere il meccanismo d'azione del gabapentin, ma ne chiariscono l'utilità terapeutica nell'epilessia, ansia e dolore neuropatico. Infatti, è noto che i farmaci anticonvulsivanti, antinocicettivi ed ansiolitici modulano la corrente M. I risultati riportati in questo lavoro, che dimostra che il gabapentin può, attraverso la modulazione dei canali KCNQ2/3, influenzare la corrente M, supportano chiaramente che l'effetto antiepilettico, ansiolitico ed antinocicettivo di questo farmaco potrebbe esplicarsi mediate da questo meccanismo. Infine, i dati che indicano l'effetto differenziale di gabapentin e pregabalin sui recettori al potassio voltaggio-dipendenti supportano che questi ultimi potrebbero diventare un nuovo bersaglio terapeutico per la cura dei sopracitati disturbi neurologici.

A cura della Prof.ssa

Patrizia Romualdi

(Università di Bologna; Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie)

Titolo articolo

Trace Amine-Associated Receptor 1 modulates the locomotor and sensitization effects of nicotine

Autori

Sukhanov I, Dorofeikova M, Dolgorukova A, Dorotenko A, Gainetdinov RR

Nome rivista

Frontiers in Pharmacology

Anno

2018

Volume

9

Pubmed ID/DOI

DOI: 10.3389/fphar.2018.00329

Link<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.00329/full>**Valutazione dell'articolo**

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Nel presente studio gli Autori hanno investigato l'impatto del *Trace Amine-Associated Receptor 1* (TAAR1) sugli effetti della nicotina sull'attività locomotoria nei ratti e nei topi. I risultati hanno mostrato che il pretrattamento con l'agonista parziale del TAAR1, il RO5263397, è in grado di ridurre in maniera dose-dipendente l'iperattività indotta dalla somministrazione di nicotina, di prevenire lo sviluppo della sensitizzazione della nicotina e di bloccare l'iperattività nei ratti sensitizzati all'azione stimolante della nicotina, alla dose più alta testata (10 mg/kg). Nei topi TAAR1-*knockout*, la mancanza del TAAR1 non altera gli effetti della nicotina sull'attività locomotoria dei topi. Questi dati indicano che l'attivazione del TAAR1 è in grado di attenuare, nei ratti, gli effetti stimolanti della nicotina sulla locomozione. Lo studio suggerisce pertanto come il TAAR1 possa rappresentare un nuovo e promettente target nella terapia della dipendenza da sostanze di abuso, nello specifico la nicotina.

Opinione

Il fumo di sigaretta induce lo sviluppo della dipendenza più diffusa al mondo. La nicotina contenuta nel tabacco è la principale responsabile dello sviluppo e del mantenimento della dipendenza da fumo. Gli attuali presidi terapeutici per la cessazione del fumo di sigaretta non sono molto efficaci e necessitano pertanto di nuovi target farmacologici. L'iperattività indotta dagli psicostimolanti riflette verosimilmente la manifestazione comportamentale dell'aumento dell'attività della dopamina nel sistema mesolimbico. Il TAAR1 è espresso nell'area tegmentale ventrale e modula l'attività dopaminergica principalmente attraverso meccanismi mediati dai recettori D2.

Studi della letteratura hanno dimostrato come il TAAR1 sia coinvolto negli effetti di sostanze quali le amfetamine, la cocaina e l'etanolo. Il presente studio suggerisce il suo coinvolgimento anche negli effetti indotti dalla nicotina, aprendo alla possibilità di nuovi e più efficaci strumenti terapeutici nella dipendenza da fumo di sigaretta.

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

Effects of high- and low-dose aspirin on adaptive immunity and hypertension in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat.

Autori

Khan SI, Shihata WA, Andrews KL, Lee MKS, Moore X-L, Jefferis A-M, Vinh A, Gaspari T, Dragoljevic D, Jennings GL, Murphy AJ, Chin Dusting JPF.

Nome rivista

The FASEB journal

Anno

2018

Volume

33

Pubmed ID/DOI

10.1096/fj.201701498RR

Link

<https://www.fasebj.org/doi/pdf/10.1096/fj.201701498RR>

Valutazione dell'articolo

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

L'utilizzo dei farmaci antiaggreganti piastrinici, in particolare dell'aspirina, nella prevenzione cardiovascolare è legato al riconoscimento del ruolo importante della trombosi nelle complicanze acute delle malattie cardiovascolari. Rimane, tuttavia, controverso l'effetto dell'aspirina sulla pressione arteriosa. Recenti studi hanno evidenziato un coinvolgimento delle cellule T nell'ipertensione con un danno renale associato alla produzione di ROS e citochine infiammatorie. In questo lavoro gli autori confrontano gli effetti di basse (10 mg/kg/d) e alte dosi (100 mg/kg/d) di aspirina sull'attivazione dell'immunità acquisita e sull'ipertensione in un modello sperimentale di ratto spontaneamente iperteso e predisposto all'ischemia cerebrale (SHRSP). Gli autori dimostrano che i diversi effetti delle due dosi di aspirina sono legati alla differente capacità di inibire le isoforme COX-1 e COX-2; ad alte dosi il farmaco infatti perde la selettività nei confronti della COX-1. Basse dosi di aspirina inibiscono COX-1 e non provocano danno renale in quanto non sono in grado di bloccare la COX-2. In particolare, alte dosi di aspirina determinano un'infiltrazione di cellule T nel rene, in circolo e nella milza, aumentano la deposizione di collagene a livello glomerulare e determinano ipertrofia renale, aumentano la pressione arteriosa e la risposta immunitaria acquisita. Basse dosi di aspirina sono in grado di migliorare la fibrosi renale per la mancata azione sulla COX-2, migliorano la disfunzione vascolare e l'ipertrofia cardiaca in ratti SHRSP.

Opinione

Lo studio sottolinea i vantaggi dell'uso di aspirina a basse dosi, confrontata con l'uso ad alte dosi, nella prevenzione cardiovascolare sia in termini di efficacia che di riduzione di reazioni avverse in un modello sperimentale di ipertensione. La novità dello studio consiste nella descrizione di un coinvolgimento del sistema immunitario negli effetti negativi cardiovascolari legati all'inibizione della COX-2. Pertanto, l'utilizzo di una bassa dose di aspirina nella prevenzione cardiovascolare permetterebbe di evitare il danno renale legato all'inibizione della COX-2.

A cura del Prof.ssa

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

Titolo articolo

Remote Effects of Transplanted Perivascular Adipose Tissue on Endothelial Function and Atherosclerosis

Autori

Horimatsu T, Patel AS, Prasad R, Reid LE, Benson TW, Zarzour A, Ogbi M, Bruder do Nascimento T, Belin de Chantemele E, Stansfield BK, Lu XY, Kim HW, Weintraub NL.

Nome rivista

Cardiovasc Drugs Ther

Anno

2018

Volume

[Epub ahead of print]

Pubmed ID/DOI

10.1007/s10557-018-6821-y
PMID: 30097828.

Link

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30097828>

Valutazione dell'articolo

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Il tessuto adiposo perivascolare (PVAT) è considerato come un tessuto endocrino fisiologicamente e metabolicamente attivo con un importante impatto sulla funzionalità vascolare; infatti esso contribuisce attraverso un'azione locale al danno endoteliale ed allo sviluppo di disordini cardiovascolari quali ad esempio la formazione di neointima, aterosclerosi e vasculiti.

In tale scenario emerge l'ipotesi di un'azione a distanza del PVAT nel promuovere e/o esacerbare disordini vascolari. In tale studio il PVAT prelevato dall'aorta addominale di topi obesi è impiantato sull'aorta addominale di topi LDLR^{-/-} o di controllo che ricevevano una dieta grassa per 12 settimane. L'impianto di PVAT non modificava l'incremento di peso, il rapporto massa magra vs massa grassa, ed i livelli sierici di colesterolo e trigliceridi tra i due gruppi. La risposta all'insulina e al glucosio risultava analoga tra i due gruppi. Per verificare un'azione a distanza del PVAT impiantato a livello dell'aorta addominale sono stati condotti studi utilizzando l'aorta toracica. L'impianto di PVAT causava un aumento delle lesioni aterosclerotiche a livello dell'aorta toracica rispetto ai topi di controllo dovuto al rilascio di citochine pro-infiammatorie; in particolare si osservava un aumento dell'espressione di mRNA per MCP-1 e TNF α e la riduzione di mRNA per l'adipopectina nel PVAT isolato. Infine, l'aorta toracica mostrava una riduzione del rilassamento da acetilcolina rispetto ai topi di controllo indicando la presenza di un severo danno endoteliale. Tale studio dimostra che il PVAT derivato da topi obesi può causare mediante un meccanismo a distanza un'alterazione della funzionalità endoteliale nonché l'esacerbazione di disordini vascolari

Opinione

Questo studio apre un nuovo scenario nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici responsabili dell'instaurarsi di disordini vascolari contribuendo pertanto a nuove possibili prospettive terapeutiche. Infatti PVAT potrebbe rappresentare un nuovo target per il trattamento dei disordini vascolari associati all'obesità.

A cura del Dott.

Vincenzo Brancaleone
(Università della Basilicata; Dipartimento di Scienze)

Titolo articolo

Immunoregulatory role of 15-lipoxygenase in the pathogenesis of bacterial keratitis

Autori

Carion TW, Greenwood M, Ebrahim AS, Jerome A, Suvas S, Gronert K, Berger EA

Nome rivista

The FASEB journal

Anno

2018

Volume

32

DOI

10.1096/fj.201701502R

Link

https://www.fasebj.org/doi/abs/10.1096/fj.201701502R?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrsref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed

Valutazione dell'articolo

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Il ruolo degli autacoidi derivanti dall'azione della COX-2 e della 5-LO, così quello dei mediatori specifici della risoluzione (SPM), è studiato nei processi infiammatori, ma poco si conosce della loro azione in presenza di infezioni. Questo studio si pone quindi come l'obiettivo di valutare l'azione di questi mediatori nella cheratite da *Pseudomonas* indotta in topi resistenti (BALB/c) e sensibili (C57BL/6). I risultati mostrano come ci sia una sostanziale differenza tra BALB/c e C57BL/6 in quanto nei topi sensibili all'infezione (C57BL/6) esiste uno squilibrio delle vie enzimatiche associate alle diverse LO. In particolare, si nota come vi sia una riduzione dell'acido 15-idrossieicosatetraenoico nonché dell'acido 17-idrossidocosaenoico e tale alterazione determina l'impossibilità di attivazione del pathway di risoluzione che sfocia in una infiammazione cronica. Tale squilibrio di mediatori non è evidenziabile nei topi BALB/c, dove i livelli di mediatori prodotti da 5-LO, 12-LO e 15-LO sono bilanciati ed associati ad un corretto funzionamento del pathway risolutivo. Inoltre, i dati del presente studio mostrano anche come l'attività della 15-LO sia in grado di modulare l'attività fagocitica di polimorfonucleati e macrofagi.

Opinione

Lo studio in oggetto identifica il ruolo importante che i mediatori specializzati della risoluzione (SPM) sono in grado di svolgere, non solo nei processi infiammatori, ma anche nel corso di infezioni. Ovviamente lo studio prende in considerazione un tipo specifico di infezione, ma è un ottimo punto di partenza per consolidare l'idea che in realtà le SPM abbiano un ruolo centrale nella modulazione della risposta immunitaria innata. La differenza evidenziata nei topi di ceppo diverso ha portato alla scoperta che alterazioni di specifici mediatori risultano rilevanti nella risposta dell'organismo, aprendo una nuova prospettiva nell'ottica della medicina personalizzata.

A cura del Prof.

Guido Bocci

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

Titolo articolo

MAST1 Drives Cisplatin Resistance in Human Cancers by Rewiring cRaf-Independent MEK Activation

Autori

Jin L, Chun J, Pan C, Li D, Lin R, Alesi GN, Wang X, Kang HB, Song L, Wang D, Zhang G, Fan J, Boggon TJ, Zhou L, Kowalski J, Qu CK, Steuer CE, Chen GZ, Saba NF, Boise LH, Owonikoko TK, Khuri FR, Magliocca KR, Shin DM, Lonial S, Kang S.

Nome rivista

Cancer Cell

Anno

2018

Volume

34

Pubmed ID/DOI

PMID: 30033091 / 10.1016/j.ccell.2018.06.012

Link

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1535610818302691?via%3Dihub>

Valutazione dell'articolo

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

I composti del platino rappresentano un pilastro della terapia antitumorale, ma l'insorgere di fenomeni di resistenza ne limitano fortemente il potenziale curativo. Attraverso uno screening del chinoma è stata identificata la serina/treonina chinasi 1 associata ai microtubuli (MAST1) come principale fattore di resistenza al cisplatino nei tumori umani. Infatti, il cisplatino, ma non altri agenti che danneggiano il DNA, inibisce la via della MAPK dissociando cRaf da MEK1. MAST1 sostituisce cRaf per riattivare la via della MAPK in modo indipendente da cRaf, inducendo il fenomeno della resistenza. Infatti, in questo articolo gli autori riportano l'evidenza clinica che l'espressione di MAST1, sia iniziale che indotta dal cisplatino, contribuisce alla resistenza al platino e al peggioramento dell'outcome clinico. Neutralizzando MAST1 con lestaurtinib, un inibitore MAST1 recentemente identificato, è ripristinata la sensibilità al cisplatino con la conseguente inibizione sinergica della proliferazione delle cellule tumorali e della crescita tumorale in modelli animali di xenotrapianti di linee cellulari tumorali derivate da pazienti.

Opinione

L'attivazione dei percorsi del segnale proliferativo nella cellula tumorale dopo la chemioterapia è stata associata alla resistenza terapeutica. Tuttavia, è poco conosciuto il meccanismo che sta alla base di questo fenomeno osservato. I risultati di questo studio forniscono nuove ipotesi sulla resistenza delle neoplasie ai composti del platino, caratterizzando in particolare il ruolo di MAST1 nel guidare la resistenza al cisplatino e la sua modalità di azione nei tumori umani che coinvolgono la ricostituzione della via del segnale MEK. In più, gli autori offrono una strategia clinica per aumentare la suscettibilità dei tumori al cisplatino identificando lestaurtinib come potente inibitore MAST1 e agente sensibilizzante al cisplatino. Questi risultati non solo evidenziano i meccanismi con cui MAST1 contribuisce allo sviluppo della resistenza al cisplatino attraverso la via MAPK, ma individua anche MAST1 come un obiettivo terapeutico promettente per combattere i tumori resistenti al cisplatino.

A cura del Dott.

Luca Antonioli

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

Titolo articolo

High Dose Vitamin D supplementation alters faecal microbiome and predisposes mice to more severe colitis

Autori

Ghaly S, Kaakoush NO, Lloyd F, McGonigle T, Mok D, Baird A, Klopčič B, Gordon L, Gorman S, Forest C, Bouillon R, Lawrance IC, Hart PH

Nome rivista

Scientific Reports

Anno

2018

Volume

8

Pubmed ID/DOI

10.1038/s41598-018-29759-y

Valutazione dell'articolo

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Nel presente articolo Ghaly et al. hanno valutato gli effetti di una dieta integrata con alte dosi di vitamina D, rispetto alle diete standard con sufficienti livelli di vitamina D o carenti di vitamina D, sulla suscettibilità alla colite indotta da sodio destran solfato (DSS).

In questo studio, gli autori hanno valutato gli effetti di diete contenenti alte (D++, 10.000 IU/kg), moderate (D+, 2.280 IU/kg) concentrazioni di vitamina D o prive di vitamina D (D-) sulla gravità di una colite sperimentale indotta con DSS in topi C57Bl/6. I topi sono stati studiati.

Il gruppo trattato con dieta addizionata con vitamina D ad alto dosaggio (D++) presentava una colite più grave rispetto ai gruppi D+ o D-. L'analisi del microbiota fecale ha dimostrato che la composizione microbica dei topi di controllo trattati con dosi elevate di vitamina D era paragonabile in termini qualitativi e quantitativi a quella dei topi con colite da DSS.

Pertanto, il trattamento con dosi elevate di vitamina D si associa con una riorganizzazione del microbiota intestinale verso un fenotipo più infiammatorio determinando le condizioni di una maggiore suscettibilità allo sviluppo di colite.

Opinione

Complessivamente i risultati ottenuti nel presente studio hanno dimostrato che la vitamina D ad alto dosaggio determina un peggioramento della gravità della colite murina indotta dal DSS ed è associata a una riorganizzazione in senso pro-infiammatorio del microbiota intestinale.

A cura della Dott.ssa

Emma Mitidieri

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

Titolo articolo

Cystathionine gamma-Lyase Modulates Flow-Dependent Vascular Remodeling

Autori

Yuan S, Yurdagul A, Peretik JM, Alfaidi M, Al Yafeai Z, Pardue S, Kevil CG and Orr AW.

Nome rivista

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology

Anno

2018

Volume

38

Pubmed ID/DOI

doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311402.

PMID: 30002061

Link<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30002061>**Valutazione dell'articolo**

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

In questo studio viene valutato il ruolo della la cistationina gamma-liasi (CSE) nel rimodellamento vascolare indotto dal flusso sanguigno. CSE, una delle principali fonti di acido solfidrico (H_2S) nelle cellule endoteliali, regola in modo critico la funzione cardiovascolare, promuovendo la vasodilatazione e riducendo l'attivazione endoteliale. Pertanto, gli autori hanno studiato il ruolo di CSE nella risposta endoteliale al flusso sanguigno avvalendosi di topi $CSE^{-/-}$ e di C57Bl/6J come controllo. Entrambi i gruppi sono stati sottoposti ad una parziale legatura della carotide sinistra così da creare un'alterazione del flusso sanguigno. I dati evidenziano chiaramente l'importanza del ruolo di CSE nel rimodellamento vascolare indotto dal flusso. Infatti nei controlli, nella curvatura aortica e nella carotide sottoposta a legatura, dove vi è un'alterazione del flusso, vi è un aumento dell'espressione di CSE a livello endoteliale. Quest'aumento nell'espressione di CSE è associato ad un elevato contenuto di solfuri, chiaramente ridotto nei topi $CSE^{-/-}$. In parallelo gli autori dimostrano che la delezione di CSE blocca il reclutamento di macrofagi nella carotide legata, probabilmente riducendo l'attivazione del pathway NF-KB, e l'espressione delle molecole di adesione nell'endotelio. Inoltre i topi $CSE^{-/-}$ mostrano un ridotto rimodellamento vascolare a seguito della parziale legatura carotidea. Infine si riporta che i topi $CSE^{-/-}$ presentano elevate concentrazioni di nitrati e nitriti a livello vascolare nelle carotidi non legate e che l'uso di uno scavenger di NO normalizza il ridotto rimodellamento, ma non l'infiammazione, evidenziano così il ruolo chiave di CSE nel rimodellamento vascolare indotto dal flusso sanguigno, in parte mediato da NO.

Opinione

Il flusso sanguigno regola in modo critico l'omeostasi e la funzione vascolare. Infatti in particolari condizioni quali ipertensione, invecchiamento, diabete o obesità, i vasi subiscono alterazioni in termini di dimensioni e funzionalità, attraverso un processo di rimodellamento. Pertanto gli autori, identificando un nuovo meccanismo alla base del rimodellamento vascolare, aprono un nuovo scenario nel trattamento di disordini vascolari associati alle suddette patologie.

A cura della Dott.ssa

Irene Paterniti

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

Titolo articolo

A 3D human triculture system modeling neurodegeneration and neuroinflammation in Alzheimer's disease

Autori

Park J, Wetzel I, Marriott I, Dréau D, D'Avanzo C, Kim DY, Tanzi RE, Cho H

Nome rivista

Nature Neuroscience

Anno

2018

Volume

21

Pubmed ID/DOI

10.1038/s41593-018-0175-4

Link

<https://www.nature.com/articles/s41593-018-0175-4>

Valutazione dell'articolo

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

La malattia di Alzheimer è una delle principali malattie neurodegenerative che aumenta con il progredire dell'età. Nonostante la nostra conoscenza sui meccanismi che caratterizzano e determinano la malattia di Alzheimer sia notevolmente migliorata, ad oggi ancora non esiste una cura. Negli ultimi decenni la ricerca scientifica ha messo in luce come la neuro-infiammazione sia una delle cause determinanti la malattia di Alzheimer, dovuta ad attivazione microgliale e astrocitaria.

Pertanto nel presente studio gli autori hanno sviluppato un nuovo modello di colture cellulari in cui poter riprodurre le stesse condizioni in vivo prendendo in considerazione le interazioni tra neuroni, microglia e astrociti. È stato sviluppato un modello ingegnerizzato 3D di neuroni-astrociti-microglia in un ambiente tipico di Alzheimer con produzione di Abeta e p-Tau. Tale modello consente di studiare l'attivazione della microglia umana, la risposta neuroinfiammatoria e il danno a carico dei neuroni e/o astrociti. Nel presente lavoro è stato dimostrato attraverso l'utilizzo di tale modello 3D come l'aggregazione di Abeta e la formazione di p-Tau determini aumento di chemochine e citochine pro-infiammatorie quali CCL2, IL8, TNFalpha e IFNgamma.

Opinione

Il presente lavoro pone l'attenzione su un nuovo modello di colture cellulari che permette di riprodurre in vitro le condizioni tipiche della malattia di Alzheimer in vivo.

In particolare nel presente lavoro viene messo a punto un nuovo modello in vitro ingegnerizzato 3D di neuroni-astrociti-microglia in cui vengono ricreate le condizioni in vivo del morbo di Alzheimer. Tale modello rappresenta un sostanziale miglioramento rispetto ai precedenti modelli in vitro di AD in quanto prende in considerazione la neuroinfiammazione con attivazione microgliale e astrocitaria favorendo una maggiore comprensione dei meccanismi molecolari alla base della patogenesi di AD oltre che ad uno screening efficace per terapie mirate atte a rallentare il progredire e la neurodegenerazione della malattia di Alzheimer.

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.