SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Giovani Journal Club

Newsletter numero 22 – Dicembre 2021

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

Microglial vesicles improve post-stroke recovery by preventing immune cell senescence and favoring oligodendrogenesis

- ✓ *Autori SIF Giovani: Dott. Stefano Raffaele, Università di Milano*

Nearly 30 Years of Animal Models to Study Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Historical Overview and Future Perspectives

- ✓ *Autori SIF Giovani: Dott.sse Tiziana Bonifacino, Arianna Roberta Zerbo, Matilde Balbi, Carola Torazza, Università di Genova*

Visual Cortex Engagement in Retinitis Pigmentosa

- ✓ *Autori SIF Giovani: Dott.ssa Tiziana Bonifacino, Università di Genova*

Blocking glutamate mGlu5 receptors with the negative allosteric modulator CTEP improves disease course in SOD1G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis

- ✓ *Autori SIF Giovani: Dott.sse Tiziana Bonifacino, Matilde Balbi, Arianna Roberta Zerbo, Carola Torazza, Università di Genova*

The Role of Endoplasmic Reticulum in the Differential Endurance against Redox Stress in Cortical and Spinal Astrocytes from the Newborn SOD1G93A Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis

- ✓ *Autori SIF Giovani: Dott.sse Arianna Roberta Zerbo, Carola Torazza, Mandeep Kumar, Università di Genova*

Complex and regional-specific changes in the morphological complexity of GFAP+ astrocytes in middle-aged mice

- ✓ *Autori SIF Giovani: Dott.ssa Heather Bondi, Università del Piemonte Orientale, Novara*

Non-genomic mechanisms in the estrogen regulation of glycolytic protein levels in endothelial cells

- ✓ *Autori SIF Giovani: Dott.ssa Carlotta Boscaro, Università di Padova*

CXCR1/2 Inhibitor Ladarixin Ameliorates the Insulin Resistance of 3T3-L1 Adipocytes by Inhibiting Inflammation and Improving Insulin Signaling

- ✓ *Autori SIF Giovani: Dott.ssa Vanessa Castelli, Università dell'Aquila*

The Depolarization-Evoked, Ca2+-Dependent Release of Exosomes From Mouse Cortical Nerve Endings: New Insights Into Synaptic Transmission

- ✓ *Autori SIF Giovani: Dott.ssa Guendalina Olivero, Università di Genova*

Presynaptic Release-Regulating Alpha2 Autoreceptors: Potential Molecular Target for Ellagic Acid Nutraceutical Properties

- ✓ *Autori SIF Giovani: Dott.sse Giulia Vallarino, Alessandra Roggeri, Guendalina Olivero, Università di Genova*

Newsletter della Società Italiana di Farmacologia (SIF) – http://www.sifweb.org/edicola_virtuale
Registrazione del Tribunale di Milano n. 300 del 28.11.2018
Direttore Responsabile: Dott. Marco Milanese (Università di Genova)

Rivista:
Molecular Therapy, 2021, Vol. 29, Issue 4, P1439-1458, https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.12.009

Titolo:
Microglial vesicles improve post-stroke recovery by preventing immune cell senescence and favoring oligodendrogenesis

Link articolo:
https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/fulltext/S1525-0016(20)30666-3

Autori:
Raffaele S, Gelosa P, Bonfanti E, Lombardi M, Castiglioni L, Cimino M, Sironi L, Abbracchio MP, Verderio C, Fumagalli M

Dettagli autore/i SIF Giovani
STEFANO RAFFAELE
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano
stefano.raffaele@unimi.it

Breve descrizione dell'articolo
Contrastare i danni subiti dalla guaina mielinica, promuovendo la formazione di nuovi oligodendrociti mielinizzanti, potrebbe rappresentare un approccio terapeutico promettente in grado di favorire il recupero funzionale in seguito a ischemia cerebrale. Nel presente lavoro, abbiamo valutato l'impatto dell'attivazione di microglia e macrofagi di origine periferica sul processo rigenerativo sostenuto dai precursori oligodendrocitari (OPC) esprimenti il recettore GPR17, una sottopopolazione di OPC particolarmente reattiva in seguito a insulto ischemico. A questo scopo, è stata utilizzata la linea murina reporter condizionale GPR17-iCreERT2:CAG-eGFP, la quale ci ha permesso di seguire il destino di questo particolare pool di OPC, marcati dalla proteina fluorescente verde GFP, in un modello sperimentale di ischemia cerebrale ottenuto attraverso l'occlusione permanente dell'arteria cerebrale media. Attraverso esperimenti di deplezione farmacologica di microglia/macrofagi, abbiamo dimostrato che, durante le fasi iniziali dopo ischemia cerebrale, queste cellule immunitarie innate favoriscono la risposta riparativa degli OPC GFP+ e limitano i danni subiti dalla guaina mielinica, mentre perdono le loro funzioni protettive e acquisiscono un fenotipo distrofico e senescente a stadi tardivi della patologia. L'infusione intracerebrale di vescicole extracellulari (EV) prodotte da microglia polarizzata in vitro verso un fenotipo pro-rigenerativo è risultata in grado di ripristinare le funzioni protettive di microglia e macrofagi presenti ai margini della lesione ischemica, limitandone la senescenza a fasi tardive dopo ischemia, e di promuovere la maturazione degli OPC GFP+ a oligodendrociti mielinizzanti, con un conseguente miglioramento della funzionalità neurologica. Infine, esperimenti in vitro hanno evidenziato il coinvolgimento della forma transmembrana del fattore di necrosi tumorale (tmTNF), veicolato dalle EV microgliali, negli effetti pro-differenzianti osservati sugli OPC, con interessanti implicazioni per lo sviluppo di nuove terapie rigenerative.

Rivista:
Int. J. Mol. Sci. 2021, 22(22), 12236; https://doi.org/10.3390/ijms222212236

Titolo:
Nearly 30 Years of Animal Models to Study Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Historical Overview and Future Perspectives

Link articolo:
https://www.mdpi.com/1422-0067/22/22/12236

Autori:
Bonifacino T, Zerbo AR, Balbi M, Torazza C, Frumento G, Fedele E., Bonanno G., Milanese M.

Dettagli autore/i SIF Giovani
TIZIANA BONIFACINO
Department of Pharmacy, University of Genoa, Genoa, Italy
bonifacino@difar.unige.it
ARIANNA ROBERTA ZERBO
Department of Pharmacy, University of Genoa, Genoa, Italy
zerborobertaarianna@gmail.com
MATILDE BALBI
Department of Pharmacy, University of Genoa, Genoa, Italy
balbi.phd@difar.unige.it
CAROLA TORAZZA
Department of Pharmacy, University of Genoa, Genoa, Italy
torazza@difar.unige.it

Breve descrizione dell'articolo
La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa fatale, multicellulare e multifattoriale caratterizzata dalla perdita dei motoneuroni primari corticali e secondari spinali. Sono svariate le mutazioni genetiche da tempo conosciute che portano allo sviluppo della SLA e negli ultimi anni la ricerca scientifica ha consentito l'individuazione di molti altri geni mutati correlabili alla patologia. Grazie alla conoscenza di alcune mutazioni legate alla SLA, a partire dal 1990, sono stati generati diversi modelli animali per studiare questa patologia neurodegenerativa, inclusi vertebrati ed invertebrati come lieviti, saccaromiceti, drosofila, zebrafish, topi, ratti, cavie, cani e primati non umani. Tutte le differenti ed allo stesso tempo peculiari caratteristiche di questi modelli permettono di studiare i molteplici meccanismi patologici alla base della degenerazione dei motoneuroni e della progressione della SLA, contribuendo così al possibile sviluppo di nuove e promettenti terapie. In questa review, sono stati descritti i modelli animali genetici di SLA disponibili ad oggi, classificati in base alle diverse mutazioni genetiche scoperte e suddivisi per specie. Per ogni modello sono indicate le caratteristiche principali, quali l'età di insorgenza e come avviene la progressione della patologia, nonché i segni patologici specifici dei diversi fenotipi. Vengono inoltre messe in evidenza somiglianze, differenze, vantaggi e limiti, per aiutare il ricercatore a selezionare il modello animale sperimentale più appropriato durante la progettazione di uno studio preclinico sulla SLA.

Rivista:
Int J Mol Sci. 2021 Aug 30;22(17):9412. doi: 10.3390/ijms22179412.PMID: 34502320

Titolo:
Visual Cortex Engagement in Retinitis Pigmentosa

Link articolo:
https://www.mdpi.com/1422-0067/22/17/9412

Autori:
Pietra G, Bonifacino T, Talamonti D, Bonanno G, Sale A, Galli L, Baroncelli L.

Dettagli autore/i SIF Giovani
TIZIANA BONIFACINO
Department of Pharmacy, University of Genoa, Genoa, Italy
bonifacino@difar.unige.it

Breve descrizione dell'articolo
La retinite pigmentosa (RP) è una patologia ereditaria causata dalla progressiva degenerazione dei fotorecettori della retina. Al momento non vi è alcuna cura disponibile, ma recenti ricerche hanno fornito risultati promettenti mediante lo svolgimento di molti studi clinici. Tutte le strategie terapeutiche sono focalizzate sulla preservazione dei fotorecettori esistenti o sulla sostituzione degli elementi responsivi alla luce. Il recupero della vista, tuttavia, si basa fortemente sull'integrità anatomica e funzionale del sistema visivo oltre i fotorecettori. Sebbene la struttura retinica e il percorso ottico siano sostanzialmente preservati almeno nelle prime fasi della RP, mancano studi che descrivono lo stato della corteccia visiva. Utilizzando un modello murino ben consolidato di RP, nel presente studio, abbiamo analizzato la risposta dei circuiti corticali visivi alla degenerazione progressiva dei fotorecettori. Abbiamo dimostrato che la corteccia visiva si manifesta un'alterazione transitoria, e precedentemente non descritta, nell'equilibrio eccitazione/inibizione locale, con uno spostamento netto verso una maggiore inibizione intracorticale che porta a un migliore filtraggio e decodifica degli input visivi corrotti. Questi risultati suggeriscono un'azione compensatoria della corteccia visiva che aumenta l'intervallo di sensibilità visiva residua nella RP.

Rivista:
Br J Pharmacol. 2021 Sep;178(18):3747-3764. doi: 10.1111/bph.15515. Epub 2021 Jun 29. PMID: 33931856

Titolo:
Blocking glutamate $mGlu_5$ receptors with the negative allosteric modulator CTEP improves disease course in $SOD1^{G93A}$ mouse model of amyotrophic lateral sclerosis.

Link articolo:
https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.15515

Autori:
Milanese M, Bonifacino T, Torazza C, Provenzano F, Kumar M, Ravera S, Zerbo AR, Frumento G, Balbi M, Nguyen TPN, Bertola N, Ferrando S, Viale M, Profumo A, Bonanno G.

Dettagli autore/i SIF Giovani
TIZIANA BONIFACINO
Department of Pharmacy, University of Genoa, Genoa, Italy
bonifacino@difar.unige.it
MATILDE BALBI
Department of Pharmacy, University of Genoa, Genoa, Italy
balbi.phd@difar.unige.it
ARIANNA ROBERTA ZERBO
Department of Pharmacy, University of Genoa, Genoa, Italy
zerborobertaarianna@gmail.com
CAROLA TORAZZA
Department of Pharmacy, University of Genoa, Genoa, Italy
zerborobertaarianna@gmail.com

Breve descrizione dell'articolo
La patogenesi della sclerosi laterale amiotrofica (SLA) non è del tutto chiara, sebbene l'eccessiva trasmissione del glutammato (Glu) e le cascate citotossiche a valle siano riconosciuti tra i principali meccanismi di morte selettiva del motoneurone. I sottotipi recettoriali metabotropi del glutammato del gruppo I (mGlu1 e mGlu5) sono stati ritrovati sovra espressi nella SLA e regolano diversi processi patogenetici cellulari. Nello specifico, l'espressione e la funzione dei recettori mGlu5 sono state ritrovate chiaramente alterate già nelle prime fasi sintomatiche della malattia in modello murino di SLA con mutazione $SOD1^{G93A}$. Nel contempo, il silenziamento genetico parziale o totale dei recettori mGlu5 si è dimostrato efficace nel migliorare significativamente la progressione della malattia e la probabilità di sopravvivenza, nei topi $SOD1^{G93A}$.
Sulla base delle nostre precedenti evidenze, in questo lavoro abbiamo trattato ed analizzato separatamente topi $SOD1^{G93A}$ maschi e femmine con il farmaco biodisponibile oralmente 2-cloro4-((2,5-dimetil-1-(4-(trifluorometossi)fenil)-1H-imidazol-4-il)etinil)piridina (CTEP), un modulatore allosterico negativo (NAM) del recettore mGlu5, alle dosi di 2 mg/kg per 48 ore e 4 mg/kg per 24 ore, a partire dal 90 esimo giorno di vita del topo, lo stadio iniziale sintomatologico della malattia. La progressione della malattia è stata studiata mediante approcci comportamentali ed istologici. I dati raccolti hanno evidenziato come nei topi $SOD1^{G93A}$ trattati con il farmaco CTEP ci fosse un miglioramento, dose-dipendente, del profilo clinico e del decorso della patologia, rispetto agli animali trattati con veicolo. La dose più bassa di CTEP ha comunque aumentato la sopravvivenza e migliorato le capacità motorie dei topi di sesso femminile, con effetti minimi nei topi maschi. La dose più elevata di CTEP si è dimostrata invece in grado di migliorare significativamente i sintomi della malattia e la sopravvivenza sia nei maschi che nelle femmine. Il CTEP ad alta dose ha anche preservato la morte dei motoneuroni spinali, l'attivazione di astrociti e microglia e l'eccessivo rilascio di glutammato nel midollo spinale dei topi $SOD1^{G93A}$, con effetti comparabili sia nei maschi che nelle femmine. Non sono state osservate differenze farmacocinetiche per quanto riguarda la distribuzione del farmaco CTEP nel plasma così come nella sua capacità di accedere al sistema nervoso centrale.

Rivista:
Antioxidants. 2021 Aug 30;10(9):1392.

Titolo:
The Role of Endoplasmic Reticulum in the Differential Endurance against Redox Stress in Cortical and Spinal Astrocytes from the Newborn SOD1G93A Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Link articolo:
https://www.mdpi.com/2076-3921/10/9/1392

Autori:
Marini C, Cossu V, Kumar M, Milanese M, Cortese K, Bruno S, Bellese G, Carta S, Zerbo RA, Torazza C, Bauckneht M, Venturi C, Raffa S, Orengo AM, Donegani MI, Chiola S, Ravera S, Castellani P, Morbelli S, Sambuceti G, Bonanno G.

Dettagli autore/i SIF Giovani
ROBERTA ARIANNA ZERBO
Department of Pharmacy, University of Genoa, Genoa, Italy
zerbo@difar.unige.it
CAROLA TORAZZA
Department of Pharmacy, University of Genoa, Genoa, Italy
torazza@difar.unige.it
MANDEEP KUMAR
Department of Pharmacy, University of Genoa, Genoa, Italy
mandeep.pharm@gmail.com>

Breve descrizione dell'articolo
Recenti studi hanno riportato come l'assorbimento della sonda tracciante del metabolismo del glucosio [^{18}F]-fluorodeossiglucosio (FDG) risulti aumentato nel midollo spinale e diminuito nella corteccia motoria dei pazienti con sclerosi laterale amiotrofica (SLA), suggerendo come la malattia possa colpire i due distretti nervosi sia con una sequenza temporale che con meccanismi differenti.
In questo articolo è stato studiato un modello in-vitro rappresentato da colture primarie di astrociti ottenuti dalla corteccia motoria e dal midollo spinale di topi neonatali B6SJL-Tg (SOD1G93A)1Gur modello di SLA. Il sottotipo cellulare studiato nei due distretti presi in esame ha permesso di evidenziare un duplice ruolo di questa importante popolazione cellulare durante la patogenesi della malattia. Le analisi spettrofotometriche e citofluorimetriche eseguite inizialmente in astrociti derivanti dalla corteccia motoria di topi SOD1^{G93A} hanno mostrato, rispetto alle colture cellulari di controllo, un aumento dello stress ossidativo, una diminuzione della capacità antiossidante e un relativo disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa nei mitocondri. Al contrario, le cellule astrocitarie preparate dal midollo spinale hanno mostrato una maggiore resistenza contro il danno ossidativo, attraverso l'aumento della difesa antiossidante, e una funzione respiratoria mitocondriale preservata.
Il livello di uptake della sonda FDG nei confronti degli astrociti ha rispecchiato la risposta metabolica osservata nei pazienti affetti da SLA: la mutazione SOD1^{G93A} ha causato un aumento selettivo nel grado di trattenuta del marcatore FDG solo negli astrociti di midollo spinale mutati, e questo fenomeno è in parallelo ad un all'attività della via del pentoso fosfato reticolare e, quindi, dell'esoso-6P deidrogenasi. Infine, entrambi gli astrociti mutati derivanti sia dalla corteccia motoria che dal midollo spinale sono caratterizzati da un impressionante allargamento ultrastrutturale del reticolo endoplasmatico (ER) ed una compromissione del collegamento ER-mitocondri, più evidente nelle cellule della corteccia motoria che nelle cellule del midollo spinale. Quindi, la mutazione SOD1^{G93A} compromette differentemente la biologia degli astrociti ottenuti da corteccia motoria e midollo spinale già in una fase molto precoce e non sintomatica della patologia.

Rivista:
Neurobiology of Aging, 100, 59-71 ; doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.12.018

Titolo:
Complex and regional-specific changes in the morphological complexity of GFAP$^+$ astrocytes in middle-aged mice

Autori:
Bondi H, Bortolotto V, Canonico PL, Grilli M

Dettagli autore/i SIF Giovani
HEATHER BONDI
Laboratorio di Neuroplasticità, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara
heather.bondi@uniupo.it

Gli astrociti sono cellule estremamente eterogenee e rivestono un ruolo chiave nella fisiologia del cervello, fornendo supporto trofico ai neuroni, partecipando alla regolazione della trasmissione sinaptica e alla modulazione dei processi di neuroplasticità, inclusa la neurogenesi adulta. Durante l'invecchiamento fisiologico, avvengono alterazioni anatomiche, cellulari e molecolari in specifiche aree cerebrali, tra queste l'ippocampo, regione coinvolta nei processi cognitivi e nella risposta allo stress, sede inoltre della neurogenesi adulta. Sebbene gli effetti dell'invecchiamento sui neuroni siano stati ampiamenti caratterizzati, poco si conosce riguardo alle possibili risposte regione-specifiche degli astrociti durante l'invecchiamento.
Attraverso ricostruzioni tridimensionali, abbiamo confrontato la morfologia degli astrociti GFAP$^+$ di topi giovani (6 mesi) e topi di mezza età (14 mesi), nelle aree maggiormente coinvolte nel declino cognitivo: il giro dentato (DG) scomponendolo in strato delle cellule dei granuli (GCL), strato molecolare (ML) ed ilo; lo strato lacunoso molecolare della CA1 e la corteccia entorinale (EC).
L'invecchiamento induce un aumento della complessità degli astrociti del GCL e ML dorsale, tuttavia, questo non avviene nell'Ilo. Inoltre, questi cambiamenti sono specifici della regione dorsale del DG, infatti nella zona ventrale, non abbiamo osservato alcuna alterazione morfologica. Infine, nella EC, dai cui il DG dorsale riceve i maggiori input corticali, abbiamo osservato una riduzione della complessità morfologica degli astrociti.
In questo lavoro, abbiamo dimostrato, per la prima volta, come la risposta degli astrociti all'invecchiamento sia altamente eterogenea e specifica, non solo tra le diverse sottoregioni ippocampali, ma anche lungo l'asse dorsoventrale del DG. Inoltre, i nostri risultati suggeriscono un ulteriore livello di complessità nei cambiamenti strutturali associati all'invecchiamento cerebrale.

Rivista:
FASEB J. 2020 Sep;34(9):12768-12784. doi: 10.1096/fj.202001130R.

Titolo:
Non-genomic mechanisms in the estrogen regulation of glycolytic protein levels in endothelial cells

Link articolo:
https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fj.202001130R

Autori:
Boscaro C, Carotti M, Albiero M, Trenti A, Fadini GP, Trevisi L, Sandonà D, Cignarella A, Bolego C.

Dettagli autore/i SIF Giovani
CARLOTTA BOSCARO
Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, University of Padova, Padova, Italy.
carlotta.boscaro@unipd.it

Breve descrizione dell'articolo
Pochi studi hanno indagato i meccanismi che legano i segnali degli estrogeni alla domanda metabolica nelle cellule endoteliali. Recentemente abbiamo dimostrato che il 17β-estradiolo (E2) innesca l'angiogenesi tramite il recettore degli estrogeni di membrana accoppiato alla proteina G (GPER) e la proteina glicolitica 6-fosfofrutto-2-chinasi / fruttosio-2,6-bifosfatasi 3 (PFKFB3), come effettore a valle. In questo studio abbiamo indagato se gli agenti estrogenici fossero in grado di regolare la stabilità e/o la degradazione delle proteine glicolitiche nelle cellule endoteliali della vena ombelicale umana (HUVEC). Analogamente a quanto abbiamo dimostrato per E2, l'agonista selettivo del recettore GPER, G1, ha aumentato rapidamente i livelli proteici di PFKFB3, senza influenzarne i livelli di mRNA. In presenza dell'inibitore della sintesi proteica cicloesimide, E2 e G1 hanno contrastato la degradazione di PFKFB3 nel tempo, mentre la stabilità di PFKFB3 indotta da E2 è stata abolita dall'antagonista di GPER, G15. Il trattamento con gli inibitori selettivi della E3 ubiquitin ligasi SCF (SMER-3) e del proteasoma (MG132) hanno indotto un rapido aumento dei livelli proteici di PFKFB3. Risultati simili sono stati ottenuti con il composto proTAME, un inibitore selettivo della famiglia delle E3 ligasi APC/C-Cdh1, indicando che entrambe le ligasi sono coinvolte nell'ubiquitinazione di PFKFB3. A riprova del ruolo degli estrogeni nella riduzione della degradazione di PFKFB3, la quantità di ubiquitina legata a PFKFB3 è risultata essere minore nelle HUVEC trattate con E2 o con G1. Indagando più a fondo l'effetto degli estrogeni sul pathway di degradazione di PFKFB3 abbiamo studiato il ruolo delle deubiquitinasi, proteasi che scindono il legame delle molecole di ubiquitina dal substrato. Entrambi gli agenti estrogenici hanno aumentato i livelli della deubiquitinasi USP19 attraverso l'attivazione del recettore GPER. Inoltre, il silenziamento di USP19, tramite l'utilizzo del siRNA specifico, ha ridotto i livelli di PFKFB3 e ha bloccato la tubularizzazione delle HUVEC indotta da E2 e da G1. Infine, ci siamo chiesti se gli estrogeni potessero regolare anche altre proteine coinvolte nel pathway glicolitico, in particolare il trasportatore del glucosio, GLUT1. I trattamenti con E2 e G1 hanno aumentato rapidamente i livelli del trasportatore del glucosio GLUT1, indipendentemente da un'attivazione trascrizionale. Questi risultati forniscono nuovi meccanismi d'azione degli estrogeni nel programma glicolitico endoteliale e portano alla luce il ruolo della deubiquitinasi USP19 come bersaglio dell'effetto pro-angiogenico degli agenti estrogenici.

Rivista:
Cells, 2021 Sep 6;10(9):2324. doi: 10.3390/cells10092324.

Titolo:
CXCR1/2 Inhibitor Ladarixin Ameliorates the Insulin Resistance of 3T3-L1 Adipocytes by Inhibiting Inflammation and Improving Insulin Signaling

Link articolo:
https://www.mdpi.com/2073-4409/10/9/2324

Autori:
Castelli V, Brandolini L, d'Angelo M, Giorgio C, Alfonsetti M, Cocchiaro P, Lombardi F, Cimini A, Allegretti M.

Dettagli autore/i SIF Giovani
Vanessa Castelli
Department of Life, Health and Environmental Sciences, University of L'Aquila, 67100 L'Aquila, Italy.
vanessa.castelli@univaq.it

Breve descrizione dell'articolo
Il diabete mellito di tipo 2 è un grave problema di salute pubblica in tutto il mondo. Le alte concentrazioni di glucosio e l'insulino-resistenza portano a danni multiorgano, che comprendono occhi, reni e cellule neurali. Ad oggi, i trattamenti disponibili per questo disturbo rimangono limitati. Diversi studi hanno correlato l'obesità con il diabete di tipo 2. In particolare, la disfunzione degli adipociti e la regolazione dell'elevato rilascio di citochine infiammatorie sono cruciali nella relazione tra obesità e insulino-resistenza. Diversi studi clinici ed epidemiologici hanno inoltre correlato l'insorgenza del diabete di tipo 2 con l'infiammazione, indicata come nuovo target per il trattamento del diabete di tipo 2. Appare quindi essenziale studiare nuovi farmaci in grado di inibire la secrezione di adipocitochine proinfiammatorie nel diabete di tipo 2. Gli adipociti producono citochine infiammatorie in risposta all'infiammazione o ad alti livelli di glucosio. Una volta attivati da uno specifico ligando, CXCR1 e CXCR2 mediano gli effetti di alcune citochine attivando una cascata di segnalazione intracellulare una volta attivata da uno specifico ligando. Pertanto, abbiamo ipotizzato che uno specifico antagonista di questi recettori potesse essere in grado di migliorare il diabete di tipo 2 e il metabolismo del glucosio. In questo studio, come modello sono stati utilizzati adipociti 3T3-L1 differenziati sono stati sottoposti ad elevate concentrazioni di glucosi e/o condizioni infiammatorie e adipociti umani di un paziente obeso prelevati da addominoplastica. Entrambi i modelli sono stati trattati con Ladarixin, un inibitore di CXCR1/2. I risultati ottenuti puntano verso la regolazione positiva da parte del Ladarixin sulla sensibilità all'insulina, sui trasportatori del glucosio GLUT1 e GLUT4, sul profilo citochinico e sul metabolismo lipidico, suggerendo che il Ladarixin possa rappresentare un trattamento potenzialmente utile nel diabete mellito di tipo 2 e nell'obesità.

Rivista:
Front. Pharmacol., 22 July 2021 | https://doi.org/10.3389/fphar.2021.670158

Titolo:
The Depolarization-Evoked, Ca2+-Dependent Release of Exosomes From Mouse Cortical Nerve Endings: New Insights Into Synaptic Transmission

Link articolo:
https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.670158/full

Autori:
Guendalina Olivero, Francesca Cisani, Danilo Marimpietri, Daniela Di Paolo, Maria Cristina Gagliani, Marina Podestà, Katia Cortese, Anna Pittaluga

Dettagli autore/i SIF Giovani
GUENDALINA OLIVERO
Department of Pharmacy, University of Genoa, Genoa, Italy
olivero@difar.unige.it

Breve descrizione dell'articolo
Se gli esosomi vengano rilasciati o meno dai terminali nervosi presinaptici è ancora argomento di dibattito. Per verificare questa ipotesi, abbiamo incubato i sinaptosomi della corteccia di topo in condizioni basali o depolarizzanti (medium 25 mM KCl) e abbiamo caratterizzato le vescicole extracellulari isolate dai surnatanti sinaptosomiali attraverso dispersione dinamica della luce, microscopia elettronica a trasmissione, analisi western blot e citofluorimetria.
Da questa analisi strutturale e biochimica è emersa la presenza nei surnatanti di vescicole immunopositive per i marker esosomiali TSG101, flotillin-1, CD63 e CD9, aventi le dimensioni e la morfologia caratteristica degli esosomi. Il contenuto dei marker nella frazione esosomiale isolata risulta aumentato quando i terminali nervosi sono stati incubati nel medium 25 mM KCl e questo risultato supporta il rilascio attivo di esosomi dai sinaptosomi in seguito a depolarizzazione.
È noto che la depolarizzazione indotta dallo stimolo 25 mM KCl stimola l'esocitosi Ca^{2+}-dipendente di glutammato dai terminali nervosi. Anche il rilascio di esosomi dai sinaptosomi corticali in seguito a depolarizzazione avviene in maniera Ca^{2+}-dipendente, dal momento che l'immunopositività per TSG101, flotillin-1, CD63 and CD9 nella frazione esosomiale isolata dai surnatanti dei sinaptosomi depolarizzati risulta significativamente ridotta in assenza di ioni calcio nel medium. Invece, l'agonista dei recettori $GABA_B$ (±)-baclofen (10 µM), che riduce in maniera significativa il rilascio di glutammato dai terminali, non modifica l'immunopositività per i marker nella frazione esosomiale: il rilascio di esosomi non risulta quindi modulato da meccanismi attivati dai recettori $GABA_B$ presinaptici.
I nostri risultati dimostrano che l'esposizione dei sinaptosomi ad uno stimolo depolarizzante induce il rilascio di esosomi in maniera calcio-dipendente. Nonostante tale processo non sia controllato dai recettori $GABA_B$, ulteriori studi sono necessari per capire se il rilascio di esosomi a livello presinaptico possa essere un bersaglio modulabile in condizioni fisiologiche o di sinaptopatia.

Rivista:
Br J Pharmacol. 2021 Sep;178(18):3747-3764. doi: 10.1111/bph.15515. Epub 2021 Jun 29. PMID: 33931856

Titolo:
Presynaptic Release-Regulating Alpha2 Autoreceptors: Potential Molecular Target for Ellagic Acid Nutraceutical Properties

Link articolo:
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34829630/

Autori:
Romeo I., Vallarino G., Turrini F., Roggeri A., Olivero G., Boggia R., Alcaro S., Costa S., Pittaluga A.

Dettagli autore/i SIF Giovani
GIULIA VALLARINO
Department of Pharmacy, DiFAR, Pharmacology and Toxicology Section, University of Genoa, Viale Cembrano 4, 16148 Genoa, Italy
vallarino@difar.unige.it
ALESSANDRA ROGGERI
Department of Pharmacy, DiFAR, Pharmacology and Toxicology Section, University of Genoa, Viale Cembrano 4, 16148 Genoa, Italy
roggeri@difar.unige.it
GUENDALINA OLIVERO
Department of Pharmacy, DiFAR, Pharmacology and Toxicology Section, University of Genoa, Viale Cembrano 4, 16148 Genoa, Italy
olivero@difar.unige.it

Breve descrizione dell'articolo
L'acido ellagico (EA) è un composto di origine naturale presente in numerosi tipi di frutta e verdura.
Negli ultimi anni un numero sempre crescente di studi ha riportato come il composto possieda numerose proprietà benefiche, tra cui quelle antiossidanti e antinfiammatorie. In particolare, uno studio condotto su topi (Girish et al.; 2012) ha dimostrato che EA è in grado di modificare le funzioni del sistema nervoso centrale, in quanto la sua somministrazione ha ridotto il tempo di immobilità degli animali sia nel test di nuoto forzato che nel test di sospensione per la coda, con un'efficienza paragonabile a quella dei classici antidepressivi. É interessante notare che l'effetto antidepressivo è stato soppresso dalla co-somministrazione di antagonisti selettivi dei recettori noradrenergici, a suggerire quindi il coinvolgimento di queste strutture negli effetti centrali mediati da EA e/o dai suoi metaboliti. Partendo da queste osservazioni, abbiamo studiato l'interazione tra EA e il recettore α2, che è noto avere una localizzazione presinaptica in terminazioni noradrenergiche ed ivi agire come autorecettore inibitorio dell'esocitosi di noradrenalina. In particolare, ci siamo focalizzati sui recettori noradrenergici α2A e α2C (α2A-AR e α2C-AR rispettivamente) che risultano essere i recettori maggiormente espressi nel sistema nervoso centrale (SNC), e mediante studi *in silico* ed *in vitro* abbiamo analizzato l'affinità e le conseguenze dell'interazione di EA con questi recettori, confrontando la sua attività con quella di agonisti e antagonisti selettivi per questi recettori.
I dati *in silico* hanno evidenziato che la presenza di residui idrofobici che circondano la tasca α2A-AR conferisce specificità alle interazioni intermolecolari, favorendo il legame di EA nella tasca del sottotipo recettoriale α2A, rispetto al sottotipo recettoriale α2C. Inoltre, EA mostra un adattamento migliore all'interno della tasca del recettore α2A nell'area TM5 vicino ai residui S200 e S204, che svolgono un ruolo cruciale nell'attivazione di recettori aminergici (come gli stessi recettori α2 adrenergici), a suggerire una possibile attività di agonista parziale del composto.
A sostegno dei risultati ottenuti dalle analisi *in silico*, sono state condotte analisi *in vitro* per studiare se e in che misura i recettori α2 naïve potessero essere bersagli preferenziali dell'acido ellagico. Dopo aver confermato tramite analisi Western Blot la presenza delle proteine recettoriali α2 nelle terminazioni

nervose isolate (sinaptosomi) di ippocampo di topo, sono stati condotti studi funzionali per verificare l'effetto di EA sul rilascio di noradrenalina. I risultati hanno dimostrato che EA agisce in maniera simile alla clonidina (agonista selettivo) inibendo l'esocitosi della noradrenalina dalle terminazioni nervose dell'ippocampo in un modo sensibile alla yohimbina (antagonista selettivo), confermando il coinvolgimento di autorecettori α2 naïve nell'effetto mediato da EA.
Tutte queste osservazioni confermano l'ipotesi che i recettori α2 adrenergici possano essere i bersagli centrali preferenziali dell'acido ellagico.

DISCLAMER – 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 internazioni 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 redazione 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 (**sif.farmacologia@segr.it**), 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

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo: https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato. Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.

5X1000 SIF
C.F. 97053420150

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@segr.it**; **sif.farmacologia@segr.it**.