RICERCA DI BASE
Newsletter Online della Società Italiana di Farmacologia

Newsletter numero 100 – Maggio 2023

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

- Activation of GABAB receptors in central amygdala attenuates activity of PKCδ + neurons and suppresses punishment resistant alcohol self-administration in rats
- Dynamic CD8+ T cell responses to cancer immunotherapy in human regional lymph nodes are disrupted in metastatic lymph nodes
- Platelet Internalization Mediates Ferroptosis in Myocardial Infarction
- Feedback facilitation by adenosine A2A receptors of ATP release from mouse hippocampal nerve terminals
- Spatial multi-omics revealed the impact of tumor ecosystem heterogeneity on immunotherapy efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with bispecific antibody
- TNF-α-Mediated Endothelial Cell Apoptosis Is Rescued by Hydrogen Sulfide
- Tumor microenvironment remodeling after neoadjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer revealed by single-cell RNA sequencing
- Nerve injury-induced gut dysbiosis contributes to spinal cord TNF-α expression and nociceptive sensitization
- Vitamin D Receptor Expression Limits the Angiogenic and Inflammatory Properties of Retinal Endothelial Cells
- Endothelial HDAC1-ZEB2-NuRD Complex Drives Aortic Aneurysm and Dissection Through Regulation of Protein S-Sulfhydration
- Lysosomal control of senescence and inflammation through cholesterol partitioning
- Cardiomyocyte-specific PCSK9 deficiency compromises mitochondrial bioenergetics and heart function

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.ssa Adele Tangolo
(Società Italiana di Farmacologia)

Hanno contribuito a questo numero:

Dr.ssa Anna Brancato
Università degli Studi di Palermo; Dipartimento di Promozione della Salute, Materno Infantile, Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza (ProMISE) "G. D'Alessandro"

Dr.ssa Giorgia Colombo
Università del Piemonte Orientale; Dipartimento di Scienze del Farmaco

Dott.ssa Alice Ossoli
Università degli Studi di Milano; Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari "Rodolfo Paoletti"

Prof. Grilli Massimo
Università di Genova; Dipartimento di Farmacia

Prof.ssa Rosalinda Sorrentino
Università degli Studi di Salerno; Dipartimento di Farmacia

Prof. Vincenzo Brancaleone
Università degli Studi della Basilicata, Dipartimento di Scienze

Dr.ssa Chiara Colarusso
Università degli Studi di Salerno; Dipartimento di Farmacia

Prof.ssa Stefania Ceruti
Università degli Studi di Milano; Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari

Dr.ssa Francesca Lazzara
Università degli Studi di Catania; Dipartimento Scienze Biomediche e Biotecnologiche

Prof.ssa Alma Martelli
Università di Pisa; Dipartimento di Farmacia

Prof.ssa Monica Gomaraschi
Università degli Studi di Milano; Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari "Rodolfo Paoletti"

Dr.ssa Barbara Rinaldi
Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli"; Dipartimento di Medicina sperimentale

A cura della Dr.ssa Anna Brancato
Università degli Studi di Palermo; Dipartimento di Promozione della Salute, Materno Infantile, Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza (ProMISE) "G. D'Alessandro"

Titolo articolo
Activation of GABAB receptors in central amygdala attenuates activity of PKCδ + neurons and suppresses punishment resistant alcohol self-administration in rats

Autori
Esi Domi, Li Xu, Sanne Toivainen, Joost Wiskerke, Andrea Coppola, Lovisa Holm, Eric Augier, Michele Petrella and Markus Heilig

Nome rivista
Neuropsychopharmacology

Anno
2023

Volume
Online ahead of print

Pubmed ID/DOI
PMID: 36739350 / DOI: 10.1038/s41386-023-01543-1

Link
https://www.nature.com/articles/s41386-023-01543-1

Valutazione dell'articolo
Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro
*Q*uesto studio impiega un modello sperimentale animale per mostrare come il baclofen, agonista del recettore GABA-B, possa limitare uno degli aspetti più critici della dipendenza da alcol, ossia l'uso compulsivo. La somministrazione sistemica di baclofen ha infatti ridotto in maniera dose-dipendente il comportamento di autosomministrazione resistente alla punizione nel ratto. Questo dato è confermato, in maniera specifica, dalla microiniezione di baclofen in amigdala centrale, dove il farmaco sortisce la riduzione dell'attività della sottopopolazione di neuroni PKCδ positivi, in termini di espressione di cFos. Consistentemente, l'ibridazione in situ mostra che tale sottopopolazione neuronale esprime il recettore GABA-B, e questo recettore media l'iperpolarizzazione dei neuroni dell'amigdala centrale, come mostrato nelle registrazioni di patch-clamp.

Opinione
Questo studio contribuisce a definire il meccanismo d'azione del baclofen nella riduzione dei comportamenti alcol-correlati. Inoltre, questi dati supportano lo sviluppo di ulteriori molecole in grado di modulare positivamente il recettore GABA-B, che possano superare i limiti dell'impiego clinico del baclofen.

A cura della Dr.ssa Giorgia Colombo
Università del Piemonte Orientale; Dipartimento di Scienze del Farmaco

Titolo articolo
Dynamic CD8+ T cell responses to cancer immunotherapy in human regional lymph nodes are disrupted in metastatic lymph nodes

Autori
Maha K Rahim, Trine Line H Okholm, Kyle B Jones, Elizabeth E McCarthy, Candace C Liu, Jacqueline L Yee, Stanley J Tamaki, Diana M Marquez, Iliana Tenvooren, Katherine Wai, Alexander Cheung, Brittany R Davidson, Vrinda Johri, Bushra Samad, William E O'Gorman, Matthew F Krummel, Annemieke van Zante, Alexis J Combes, Michael Angelo, Lawrence Fong, Alain P Algazi, Patrick Ha, Matthew H Spitzer

Nome rivista
Cell

Anno
2023

Volume
186(6):1127-1143.e18.

Pubmed ID/DOI
10.1016/j.cell.2023.02.021.

Link
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867423001642?via%3Dihub

Valutazione dell'articolo
Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro
Il gruppo di ricerca guidato da M. Spitzer ha efficacemente identificato una popolazione linfocitaria responsabile di modificare la risposta all'immunoterapia in pazienti affetti da carcinomi squamosi della testa e del collo. La popolazione in questione è una popolazione linfocitaria di progenitori esausti di $CD8^+$, ritrovata nei linfonodi non coinvolti dal tumore. In particolare, questi linfociti sono clonalmente correlati a CD8+ esausti presenti nel tumore, condividendo la stessa sequenza del TCR. Attraverso lo studio di biopsie di linfonodi ricavati da pazienti, si è permesso di identificare che questi linfociti esausti sono localizzati primariamente nella zona paracorticale dei linfonodi non coinvolti dal tumore.
Dopo trattamento con immunoterapia anti-PD-L1, la popolazione in esame si riduce in frequenza in questi linfonodi e si localizza in prossimità delle cellule dendritiche e dei linfociti intermedi-proliferanti-esausti $CD8^+$, aumentando l'espressione di PD-1 e Ki-67. Tali evidenze suggeriscono un più diretto intervento degli inibitori dei checkpoint immunitari sulle popolazioni citotossiche a livello dei linfonodi. In ultimo esame, sono stati analizzati anche i linfonodi metastatizzati e tali differenze non si verificano, determinando un ambiente maggiormente immunosoppressivo.

Opinione
Da diversi anni si ricercano risposte circa meccanismi alla base della risposta agli inibitori dei checkpoint immunitari (anti-PD-1, anti-PD-L1 etc) e per fare ciò, diversi organi sono stati presi in considerazione negli studi. Tra questi i linfonodi regionali, il cui interessamento in tale processo di risposta rimane ancora incerto. Capire il ruolo dei linfonodi regionali non interessati dal tumore potrebbe essere una strategia per capire come sensibilizzare il tumore alle risposte di questi farmaci.

A cura della Dott.ssa Alice Ossoli
Università degli Studi di Milano; Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari "Rodolfo Paoletti"

Titolo articolo
Platelet Internalization Mediates Ferroptosis in Myocardial Infarction

Autori
Shuo Miao, Qingsong Zhang, Wei Ding, Bo Hou, Zhe Su, Mengyang Li, Lanting Yang, Jun Zhang, Wenguang Chang, Jianxun Wang.

Nome rivista
Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology

Anno
2023

Volume
43

Pubmed DOI
DOI: 10.1161/ATVBAHA.122.318161

Link
https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/ATVBAHA.122.318161

Valutazione dell'articolo
Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro
Scopo di questo lavoro è stato valutare se le piastrine sono direttamente coinvolte e possono regolare la morte del cardiomiocita durante l'infarto del miocardio. Gli autori hanno osservato che riducendo la conta piastrinica del 96% diminuiscono anche l'area di infarto e la morte cellulare dei cardiomiociti e che la trasfusione di nuove piastrine annulla questo effetto. Al fine di studiare se le piastrine modulano la ferroptosi, una forma di morte cellulare dovuta all'accumulo ferro-dipendente di lipidi idroperossidati, gli autori hanno svolto esperimenti *in vivo* con ferrostatina-1, inibitore sintetico della perossidazione lipidica. In un modello animale dove viene indotto l'infarto miocardico, la trasfusione di piastrine nel topo privo di piastrine aumenta l'area di infarto e la morte dei cardiomiciti, questo effetto viene drasticamente ridotto dal trattamento con ferrostatina-1. Gli autori riportano inoltre che la trasfusione di piastrine trattate con l'antagomir anti microRNA-223-3p limita il danno cardiaco. Per spiegare questo meccanismo gli autori dimostrano *in vitro* che il microRNA-223-3p piastrinico riduce l'incorporazione di fosfolipidi contenenti acido stearico e promuove la morte dei cardiomiociti attraverso l'inibizione di ACSL3. La pre-incubazione di acido stearico nei cardiomiociti invece aumenta significativamente la resistenza alla ferroptosi.
In questo lavoro gli autori descrivono quindi un nuovo pathway di ferroptosi nei cardiomiociti in cui il microRNA-223-3p regola la composizione dei fosfolipidi cellulari attraverso il suo target ACSL3.

Opinione
Durante l'infarto del miocardio è noto che le piastrine contribuiscono alla patogenesi del danno innescando un'intensa risposta infiammatoria, non è invece chiaro se le piastrine possano regolare in modo diretto il processo di morte del cardiomiocita.
Con questo studio viene quindi dimostrato un nuovo meccanismo in cui le piastrine sono modulatori diretti della morte del cardiomiocita durante l'infarto.

Il ruolo protettivo dell'acido stearico dimostrato in questo studio può derivare dalla sua capacità di resistere all'ossidazione, la somministrazione di acido stearico potrebbe rappresentare una nuova strategia per la prevenzione e il trattamento del danno miocardico.

A cura del Prof. Grilli Massimo
Università di Genova; Dipartimento di Farmacia

Titolo articolo
Feedback facilitation by adenosine A2A receptors of ATP release from mouse hippocampal nerve terminals

Autori
Gonçalves FQ, Valada P, Matos M, Cunha RA, Tomé AR.

Nome rivista
Purinergic Signalling

Anno
2023

Volume
Online ahead of print

Pubmed ID/DOI
DOI: 10.1007/s11302-023-09937-y.

Link
https://link.springer.com/article/10.1007/s11302-023-09937-y

Valutazione dell'articolo
Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro
I ricercatori analizzano la liberazione di ATP da sinaptosomi ippocampali. Usando una stimolazione con potassio 30mM in presenza ed in assenza di calcio confermano la presenza di un meccanismo esocitotico. I recettori $A2_A$ modulano positivamente la liberazione di ATP con un meccanismo che coinvolge almeno in parte CD_{73}. Al contrario la stimolazione dei recettori A1 inibisce la liberazione di ATP. Questa attività negativa è modulata dall'azione dei recettori $A2_A$ in una sorta di cross-talk funzionale.

Opinione
Un lavoro di classico release, tributo alla ricerca di una pioniera della ricerca purinergica, che descrive la complessità delle modulazioni reciproche tra recettori dell'adenosina. Ancora una volta si delinea come specifiche circuitistiche neuronali possano sviluppare sistemi di feedback e regolazione che rendono decisamente peculiare l'azione di un mediatore in quella regione.

A cura della Prof.ssa Rosalinda Sorrentino
Università degli Studi di Salerno; Dipartimento di Farmacia

Titolo articolo
Spatial multi-omics revealed the impact of tumor ecosystem heterogeneity on immunotherapy efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with bispecific antibody.

Autori
Xinyu Song, Anwen Xiong, Fengying Wu, Xuefei Li, Jing Wang, Tao Jiang, Peixin Chen, Xiaoshen Zhang, Zhikai Zhao, Huifang Liu, Lei Cheng, Chao Zhao, Zhehai Wang, Chaohu Pan, Xiaoli Cui, Ting Xu, Haitao Luo, Caicun Zhou.

Nome rivista
J Immunother Cancer

Anno
2023

Volume
11(2)

Pubmed ID/DOI
PMID: 36854570; DOI: 10.1136/jitc-2022-006234

Valutazione dell'articolo
Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro
L'obiettivo di questo studio era di investigare l'eterogeneità tumorale in termini di cellule tumorali e stromali, utilizzando campioni di Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in stadio avanzato dopo trattamento in seconda linea con un anticorpo bispecifico, (bs-Ab)-KN046, in grado di bloccare PD-L1 e CTLA-4. A tal fine, gli autori hanno utilizzato una metodica di biologia spaziale per identificare sia proteine che trascritti genici tissutali (*digital spatial profiling, DSP*) che sono stati poi correlati fra loro. Dai dati DSP si evince che i pazienti trattati con KN-046 avevano livelli di espressione di markers diversi a seconda che si valutava la zona tumorale o quella stromale. Premessa l'elevata correlazione tra geni trascritti e proteine espresse, in tali zone del tessuto bioptico, la zona stromale aveva 18 target molecolari coinvolti nel reclutamento cellulare immunitario, nonché elevati livelli di espressione di PD-L1. Al contrario, il tumore mostrava meno infiltrati cellulari e PD-L1, ma elevati livelli di IL-17, IL-1, marker di proliferazione cellulare e danno al DNA (instabilità microsatellite). Questo *profilo* era correlato in modo positivo all'outcome clinico. I pazienti con elevati livelli di marker appartenenti alla "signature omica" identificata avevano una sopravvivenza migliore associata ad una maggiore responsività al trattemento.
In conclusione, tale profilo "omico" risulta di nuovo interesse scientifico e clinico in quanto permette di comprendere la responsività a farmaci di nuova generazione, quali gli anticorpi bispecifici.

Opinione
Gli autori evidenziano che geni/trascritti specifici della zona stromale circostante il tumore, possono essere una fonte di marker predittivi della efficacia di anticorpi anti-tumorali bispecifici. Questo è un dato di grande rilevanza scientifica e clinica in quanto, laddove possibile, permette di predire la responsività al trattamento. Ciononostante, la limitazione risiede nella bassa disponibilità della biopsia tissutale, soprattutto in pazienti oncologici con stadio avanzato del tumore, che di solito non sono sottoposti a chirurgia e hanno maggiori rischi di metastasi. Ancora più limitante è l'ottenimento di biopsia tissutale dopo trattamento farmacologico. Quindi, un avanzamento di tali metodologie potrebbe essere

l'identificazione di un profilo "omico" utilizzando biopsia liquida, che trova una maggiore *compliance* da parte del paziente in quanto meno invasiva.

A cura del Prof. Vincenzo Brancaleone
Università degli Studi della Basilicata, Dipartimento di Scienze

Titolo articolo
TNF-α-Mediated Endothelial Cell Apoptosis Is Rescued by Hydrogen Sulfide.

Autori
Lorena Diaz Sanchez, Lissette Sanchez-Aranguren, Keqing Wang, Corinne M. Spickett, Helen R. Griffiths and Irundika H. K. Dias

Nome rivista
Antioxidants

Anno
2023

Volume
12(3)

Pubmed ID/DOI
PMID: 36978982
DOI: 10.3390/antiox12030734

Link
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10045727/pdf/antioxidants-12-00734.pdf

Valutazione dell'articolo
Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro
Questo lavoro si pone come obiettivo quello di delucidare i meccanismi associati all'acido solfidrico (H_2S) e mediati dai mitocondri nella regolazione del sistema vascolare. In particolare, è stato utilizzato un donatore di H_2S a lento rilascio (GYY4137) e sono stati valutati valutare i suoi effetti protettivi su cellule endoteliali (HUVEC) rispetto alla disfunzione mitocondriale ed all'apoptosi indotta da TNFα. Il trattamento con TNFα determina uno stress ossidativo associato ad apoptosi mediata dal citocromo C e dall'attivazione delle caspasi, alterando anche la morfologia mitocondriale. Il trattamento con GYY4137 ha determinato un miglioramento della condizione di stress ossidativo, generando una sensibile diminuzione dell'attività caspasica nonché dell'apoptosi. Inoltre, l'esposizione delle HUVEC a GYY4137 in presenza di TNFα ha determinato un aumento della S-sulfidrilazione della pro-caspasi 3, migliorando nel complesso la funzionalità mitocondriale.

Opinione
Questo studio mostra un ulteriore meccanismo di controllo della funzione endoteliale associato al ruolo di H_2S. In dettaglio, GYY4137 inibisce i processi apoptotici intrinseci attraverso meccanismi di S-sulfidrilazione della caspase 3, determinando una diminuzione della sua attività. In questo contesto, l'aumento intracellulare dei livelli di H_2S mostra un ruolo protettivi anche attraverso la modulazione dell'espressione genica di proteine ad azione, migliorando di fatto la funzione mitocondriale. Questi dati sono in linea con la più attuale letteratura del campo che mostra la capacità di H_2S di generare effetti multipli, in particolare nel controllo della funzione endoteliale, anche attraverso complessi meccanismi di controllo post-traslazionali come la sulfidrilazione.

A cura della Dr.ssa Chiara Colarusso
Università degli Studi di Salerno; Dipartimento di Farmacia

Titolo articolo
Tumor microenvironment remodeling after neoadjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer revealed by single-cell RNA sequencing

Autori
Junjie Hu1, Lele Zhang, Haoran Xia, Yilv Yan, Xinsheng Zhu, Fenghuan Sun, Liangdong Sun, Shuangyi Li, Dianke Li, Jin Wang, Ya Han, Jing Zhang, Dongliang Bian, Huansha Yu, Yan Chen, Pengyu Fan, Qiang Ma, Gening Jiang, Chenfei Wang and Peng Zhang

Nome rivista
Genome Medicine

Anno
2023

Volume
15(1)

Pubmed ID/DOI
PMID: 36869384; DOI: 10.1186/s13073-023-01164-9

Valutazione dell'articolo
Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro
Gli autori hanno eseguito un'analisi di *single-cell RNA-sequencing* (scRNA-seq) su tessuti cancerosi ottenuti da pazienti affetti da tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) (n=15) prima e dopo trattamento con chemio-immunoterapia neo-adiuvante (terapia anti-PD1+chemioterapia a base di platino). In funzione della risposta al trattamento i pazienti sono stati separati in due gruppi: MPR (*major pathologic response*; pazienti responsivi), e NMPR (non-MPR; pazienti non-responsivi). L'analisi dell'espressione genica è stata eseguita mediante *tools* computazionali utilizzando il linguaggio di programmazione R. È stato evidenziato che, in funzione della risposta al trattamento farmacologico, i pazienti trattati presentano differenze nel numero e nella tipologia, oltre che nell'interazione, di cellule reclutate nel microambiente tumorale. Nello specifico è stato osservato che i pazienti MPR erano caratterizzati da una marcata espressione a livello delle cellule tumorali di geni associati alla presentazione dell'antigene (ad esempio MHC II). Inoltre, i pazienti responsivi presentavano un incremento dei livelli di cellule B 'atipiche' (FCRL4+ FCRL5+), la cui attività antitumorale era guidata da segnali mediati da IFNα, TNF e IL27 e dall'interazione con linfociti T *helper* follicolari, e da monociti 'non classici' (CD14+CD16+CX3CR1+) capaci di reclutare cellule NK (*natural killer*) e di interagire con cellule tumorali esprimenti CX3CL1+. Al contrario, i pazienti NMRP erano caratterizzati da cellule tumorali esprimenti enzimi coinvolti nel metabolismo degli estrogeni, con conseguente incremento del β-estradiolo circolante, i cui livelli erano associati a prognosi negativa. In tutti i pazienti, il trattamento farmacologico induceva un rimodellamento del *tumor microenvironment* (TME) caratterizzato dal reclutamento di cellule dendritiche, dall'espansione e dall'attivazione di linfociti T CD8+ citotossici, dal reclutamento di NK esprimenti CD16 e capaci di interagire con le cellule cancerose, e da una riduzione del numero di cellule T regolatorie (T reg) immunosoppressive. Inoltre è stato osservato che la chemio-immunoterapia neo-adiuvante era associata a un maggiore differenziamento dei macrofagi nel fenotipo M0, invece che nel fenotipo M2 immunosoppressivo.
In conclusione, questo studio evidenzia che la chemio-immunoterapia neo-adiuvante plasma il microambiente tumorale conferendogli specifici 'connotati' in funzione della diversa risposta al trattamento farmacologico

Opinione

Recenti studi hanno evidenziato che la chemio-immunoterapia neo-adiuvante è associata a straordinari tassi di risposta patologica senza alcun aumento delle complicanze postoperatorie in pazienti con NSCLC. Tuttavia, una percentuale significativa dei pazienti non risponde alla terapia a causa di resistenze primarie e acquisite, un aspetto che rende fondamentale la ricerca di biomarcatori predittivi per indirizzare la selezione della terapia e in grado di evidenziare la prognosi dei pazienti. In questo contesto, i risultati ottenuti da questo studio mettono in luce, attraverso l'analisi scRNA-seq, le caratteristiche delle cellule immunitarie che compongono il TME e identifica *signature*s trascrittomiche associate alla risposta al trattamento utili per il *management* del NSCLC e allo sviluppo di terapie personalizzate. Ciononostante, vanno evidenziati alcuni limiti dello studio, primo tra tutti la coorte limitata di pazienti; pertanto, il valore scientifico di questi dati necessita di essere validato in un numero maggiore di pazienti con NSCLC.

A cura della Prof.ssa Stefania Ceruti
Università degli Studi di Milano; Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari

Titolo articolo
Nerve injury-induced gut dysbiosis contributes to spinal cord TNF-α expression and nociceptive sensitization

Autori
Lee J, Lee G, Ko G, Lee SJ

Nome rivista
Brain Behavior and Immunity

Anno
2023

Volume
110:155-161

Pubmed ID/DOI
PMID: 36893921
https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.03.005

Link
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159123000624?via%3Dihub

Valutazione dell'articolo
Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro
In questa "Short Communication" gli autori hanno valutato il contributo del microbiota intestinale nello sviluppo di dolore neuropatico dopo induzione di danno ad un nervo spinale (spinal nerve transection; SNT). Dopo SNT gli animali hanno mostrato chiari segni di bisbiosi, con un aumento di varie popolazioni microbiche fra cui le principali sono rappresentate da *Ruminococcus* e *Muribaculaceae*. A conferma di un ruolo attivo della disbiosi intestinale nello sviluppo di dolore neuropatico, la somministrazione di probiotici ha protetto dal dolore topi sottoposti a SNT; inoltre, la deplezione preventiva del microbiota intestinale tramite somministrazione di un cocktail di antibiotici si è dimostrata in grado di prevenire lo sviluppo di dolore neuropatico sia in topi maschi che femmine. Entrambi questi trattamenti hanno ridotto la produzione di TNF-alpha a livello del midollo spinale, soprattutto delle cellule della microglia, e dei gangli della radice dorsale, confermando l'esistenza di uno stretto dialogo fra batteri intestinali, microglia e nocicettori nello sviluppo dei sintomi legati al dolore neuropatico.

Opinione
L'esistenza di una stretta correlazione fra intestino e cervello è ormai assodata e si stanno accumulando sempre più dati che ne dimostrano il coinvolgimento in molte patologie neurodegenerative e nel dolore. Nell'ambito dell'asse intestino-cervello sta progressivamente emergendo anche il ruolo delle cellule della glia, soprattutto la microglia ma anche gli astrociti, che sappiamo essere particolarmente importanti nel dolore neuropatico contribuendo alla sensitizzazione dei nocicettori. Sebbene i meccanismi molecolari non siano stati analizzati in dettaglio, questo breve studio suggerisce che agire sul microbiota recuperando lo stato di disbiosi attraverso la somministrazione di probiotici può rappresentare una nuova strategia per ridurre la produzione di mediatori algogeni e di conseguenza il dolore neuropatico in entrambi i sessi. Se confermati, questi dati potranno aprire nuove opportunità terapeutiche o adiuvanti di facile attuazione e

praticamente prive di effetti collaterali per una patologia come il dolore neuropatico altamente invalidante e spesso difficilmente controllata dai farmaci disponibili.

A cura della Dr.ssa Francesca Lazzara
Università degli Studi di Catania; Dipartimento Scienze Biomediche e Biotecnologiche

Titolo articolo
Vitamin D Receptor Expression Limits the Angiogenic and Inflammatory Properties of Retinal Endothelial Cells

Autori
Yong-Seok Song, Nasim Jamali, Christine M. Sorenson and Nader Sheibani

Nome rivista
Cells

Anno
2023

Volume
12(2):335

Pubmed ID/DOI
doi: 10.3390/cells12020335.

Link
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36672270/

Valutazione dell'articolo
Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro
L'importanza della vitamina D_3 in diversi processi fisiologici e patologici è ormai ben nota. Quello su cui si cerca di far luce ancora oggi è il ruolo del recettore VDR nell'ambito delle patologie retiniche e come la sua attivazione (indotta dalla forma attiva della Vitamina D_3) risulti protettiva. In questo interessante lavoro gli autori dimostrano che la mancanza del VDR nelle cellule endoteliali retiniche (EC) di topo, determina una grave compromissione della normale attività dell'endotelio. La ricerca, condotta su cellule EC isolate da topi wild-type ($VDR^{+/+}$) e knockout per VDR ($VDR^{-/-}$), ha messo in evidenza come l'assenza del recettore determini un significativo effetto su: morfologia cellulare, interazioni cellula-cellula e cellula-matrice, influenza sui processi di migrazione e di proliferazione con la conseguente attivazione di processi infiammatori e stress ossidativo. Attraverso una consistente quantità di esperimenti, gli autori dimostrano il significativo aumento dell'attivazione del pathway infiammatorio nelle EC di topi $VDR^{-/-}$, con un maggiore livello di espressione di marker pro-infiammatori (IL-33, Mcp-1, IL-6, Ager, Vegf, Plau, Nos2, ICAM-1, VCAM-1, St2, Stat3, F3, and Fas) e una aumentata traslocazione nucleare di p65-NfκB, rispetto alle cellule controllo (topi wild-type). Inoltre, l'assenza del recettore VDR compromette anche l'integrità di barriera endoteliale, alterando l'espressione di marker giunzionali (VE-cadherin, ZO-1, SPARC, TSP1) necessari per il corretto funzionamento della barriera, per la migrazione cellulare e per i fenomeni di angiogenesi.

Opinione
La vitamina D_3 è un ormone con un ruolo fondamentale nell'omeostasi del calcio, ma ad essa sono ormai associate molteplici funzioni sulle quali si cerca di far chiarezza. A livello retinico l'azione protettiva di questo ormone è stata dimostrata in diversi modelli sperimentali, sia *in-vitro* che *in-vivo*; dunque è importante approfondire l'attività del recettore VDR e la sua localizzazione. In questo interessante studio gli autori confermano la presenza del VDR nelle cellule endoteliali retiniche e dimostrano che la mancanza di espressione di quest'ultimo sulle EC di topi $VDR^{-/-}$ sia determinante nei processi patologici. Infatti, il genotipo $VDR^{-/-}$ è significativamente soggetto all'alterazione dell'endotelio retinico e di tutte le sue attività,

esacerbando infiammazione e stress ossidativo. Si conferma dunque che la presenza del VDR e la sua espressione sono fattori determinanti nella prevenzione degli eventi che determinano non solo l'insorgenza ma anche la progressione di patologie retiniche come la retinopatia diabetica, AMD e glaucoma.

A cura della Prof.ssa Alma Martelli
Università di Pisa; Dipartimento di Farmacia

Titolo articolo
Endothelial HDAC1-ZEB2-NuRD Complex Drives Aortic Aneurysm and Dissection Through Regulation of Protein S-Sulfhydration

Autori
Luo S, Kong C, Zhao S, Tang X, Wang Y, Zhou X, Li R, Liu X, Tang X, Sun S, Xie W, Zhang ZR, Jing Q, Gu A, Chen F, Wang D, Wang H, Han Y, Xie L, Ji Y.

Nome rivista
Circulation

Anno
2023

Volume
In press

Pubmed ID/DOI
PMID: 36951067 / doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062743

Link
https://www.ahajournals.org/doi/epdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062743

Valutazione dell'articolo
Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro
L'aneurisma e la dissecazione dell'aorta (AAD) sono patologie vascolari gravi in cui l'endotelio è il tessuto principalmente coinvolto. La S-sulfidrilazione delle proteine è una modifica post-translazionale di recente acquisizione, della quale sono ancora poco note le conseguenze, in molti ambiti. Questo studio ha come scopo la valutazione di un eventuale ruolo della S-sulfidrilazione delle proteine endoteliali nelle AAD. I risultati ottenuti su plasma e tessuto aortico di pazienti con AAD, volontari sani e topi con delezione o iperespressione dell'enzima CSE endoteliale (responsabile della biosintesi di solfuro d'idrogeno, H_2S, a livello vascolare), hanno dimostrato che elevati livelli plasmatici di H_2S sono associati con un minor rischio di AAD. Viceversa, i livelli di CSE sono ridotti nell'endotelio di topi e pazienti con AAD. La S-sulfidrilazione delle proteine è diminuita nell'endotelio durante AAD, tale riduzione non consente alla proteina disolfuro isomerasi (PDI) di essere adeguatamente sulfidrilata e di mitigare così lo stress del reticolo sarcoplasmatico. Il complesso endoteliale ZEB2-HDAC1-NuRD reprime la trascrizione di CTH, che è il gene che codifica per CSE. Tale complesso, pertanto, inibisce la S-sulfidrilazione di PDI. Quindi le strategie farmacologiche che prevedono la somministrazione di H_2S-donors in grado di sulfidrilare PDI o che contemplino la somministazione di inibitori dell'HDAC1 come entinostat, possono rappresentare approcci terapeutici utili nella prevenzione/progressione dell'AAD.

Opinione
La S-sulfidrilazione delle proteine rappresenta, ad oggi, una modifica post-translazionale di notevole interesse fisio-farmacologico. Infatti, le conseguenze che tale meccanismo porta in molti ambiti sono ancora misconosciute ma stanno emergendo grazie alla ricerca farmacologica sul solfuro d'idrogeno e sui composti, naturali e di sintesi, in grado di rilasciare questo gas nel nostro organismo: i cosidetti H_2S-donors. L'azione pleiotropica di questo gas è stata confermata dagli svariati meccanismi d'azione registrati a carico di H_2S: apertura di canali del potassio (KATP e Kv7), inibizione della fosfodiesterasi-5, attivazione di Nrf2,

inibizione di NFkB e, come riportato in questo articolo, anche la sulfidrilazione di PDI per contrastare le AAD. Tutti questi diversi meccanismi e targets condividono un processo a monte che ne determina cambiamenti conformazionali e funzionali che è appunto la S-sulfidrilazione delle proteine: un processo destinato a rivestire sempre maggiore interesse come risulta evidente anche nell'articolo di Luo e coautori.

A cura della Prof.ssa Monica Gomaraschi
Università degli Studi di Milano; Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari "Rodolfo Paoletti"

Titolo articolo
Lysosomal control of senescence and inflammation through cholesterol partitioning

Autori
Kyeonghwan Roh, Jeonghwan Noh, Yeonju Kim, Yeji Jang, Jaejin Kim, Haebeen Choi, Yeonghyeon Lee, Moongi Ji, Donghyun Kang, Mi-Sung Kim, Man-Jeong Paik, Jongkyeong Chung, Jin-Hong Kim, Chanhee Kang.

Nome rivista
Nature Metabolism

Anno
2023

Volume
5

Pubmed DOI
10.1038/s42255-023-00747-5

Link
https://doi.org/10.1038/s42255-023-00747-5

Valutazione dell'articolo
Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro
La senescenza cellulare è alla base dell'invecchiamento ed è caratterizzata da un arresto della crescita cellulare accompagnato da ipertrofia e aumento della secrezione di molecole pro-infiammatorie, il cosiddetto fenotipo secretorio delle cellule senescenti (SASP). In questo lavoro, gli autori contribuiscono a delineare i meccanismi alla base di tale fenotipo secretorio. In particolare, essi evidenziano il ruolo chiave dell'accumulo di colesterolo nei lisosomi mediato dall'attivazione di GATA4, regolatore chiave di SASP, utilizzando diversi modelli di senescenza cellulare. L'attivazione di GATA4 aumenta la trascrizione del trasportatore della classe ATP-binding cassette ABCA1, che invece di localizzarsi sulla membrana cellulare, dove media il trasporto attivo di colesterolo all'esterno della cellula, viene direzionato verso i lisosomi, promuovendo l'ingresso di colesterolo in questo organello. L'accumulo di colesterolo a livello della membrana lisosomiale induce la formazione di micro-domini in cui si concentrano i componenti del complesso di mTORC1, favorendone l'attivazione. La conseguente fase anabolica guidata dall'attivazione di mTORC1 sostiene dal punto di vista metabolico il SASP. Il meccanismo è stato successivamente validato in un modello animale di osteoartrite, in cui la modulazione farmacologica dell'attività di ABCA1 con probucolo e gliburide ha influenzato sia la risposta infiammatoria che la progressione della patologia.

Opinione
Il colesterolo rappresenta uno degli stimoli nutrizionali che innescano mTORC1 e alterazioni dell'omeostasi del colesterolo sono state associate a molte patologie la cui incidenza aumenta con l'età. Tuttavia, il ruolo del colesterolo nella senescenza non era ancora stato studiato in dettaglio. La peculiare compartimentalizzazione di ABCA1 e quindi del colesterolo cellulare nel lisosoma evidenzia la presenza di un collegamento tra il metabolismo del colesterolo e la secrezione di molecole pro-infiammatorie da parte delle cellule senescenti. I dati raccolti in questo studio indicano che la modulazione del contenuto lisosomiale di colesterolo potrebbe rappresentare un nuovo approccio senolitico per le patologie dell'invecchiamento, finalizzato ad eliminare le cellule senescenti o ad inibirne il fenotipo secretorio.

A cura della Dr.ssa Barbara Rinaldi
Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli"; Dipartimento di Medicina sperimentale

Titolo articolo
Cardiomyocyte-specific PCSK9 deficiency compromises mitochondrial bioenergetics and heart function

Autori
Marion Laudette, Malin Lindbom, Muhammad Arif, Mathieu Cinato, Mario Ruiz, Stephen Doran, Azra Miljanovic, Mikael Rutberg, Linda Andersson, Martina Klevstig, Marcus Henricsson, Per-Olof Bergh, Entela Bollano, Nay Aung, J. Gustav Smith, Marc Pilon, Tuulia Hyötyläinen, Matej Orešič, Rosie Perkins, Adil Mardinoglu, Malin C. Levin, Jan Borén

Nome rivista
Cardiovasc Res

Anno
2023

Volume
6

Pubmed ID/DOI
10.1093/cvr/cvad041

Link
https://academic.oup.com/cardiovascres/advance-article/doi/10.1093/cvr/cvad041/7070420?login=true

Valutazione dell'articolo
Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro
La proteina PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9) è un enzima coinvolto nell'omeostasi del colesterolo in quanto induce la degradazione del recettore per l'LDL. In questo studio, gli autori si propongono di chiarire la funzione di PCSK9 nei cardiomiociti di topi carenti di questa proteina (CM-Pcsk9$^{-/-}$) e in colture di cardiomiociti adulti mediante il silenziamento del gene per la medesima proteina. I risultati ottenuti dimostrano che i topi con la delezione sviluppavano scompenso cardiaco e morivano prematuramente; questa condizione patologica si associava ad alterazioni del metabolismo energetico come confermato dalla ridotta espressione di geni e proteine coinvolti nel metabolismo mitocondriale che risultavano ridotti nei cuori dei topi CM-Pcsk9$^{-/-}$. Successivi esperimenti hanno permesso di chiarire che il metabolismo mitocondriale ma non quello glicolitico era alterato e che la composizione lipidica delle membrane mitocondriali era modificata ma non i livelli di lipidi circolanti. Si osservava, inoltre, che i cardiomiociti di topi Pcsk9$^{-/-}$ presentavano un aumento dei siti di contatto mitocondrio-reticolo endoplasmico e alterazioni della morfologia delle creste mitocondriali. L'alterazione del metabolismo mitocondriale era, infine, confermata nelle colture di cardiomiociti adulti in cui era stata silenziata la proteina PCSK9.

Opinione
L'omeostasi del colesterolo è fondamentale per il mantenimento delle funzioni cellulari e sistemiche. Un recente studio ha dimostrato che un deficit della proteina PCSK9 nei topi, compromettendo il metabolismo lipidico cardiaco, può favorire l'insorgenza di scompenso cardiaco.
L'insieme dei risultati descritti in questo studio dimostrano che la proteina Pcsk9, nonostante la sua bassa espressione nel cuore, contribuisce alle funzioni metaboliche cardiache e che un suo deficit nei cardiomiociti causa una progressiva cardiomiopatia fino allo scompenso cardiaco e alla morte prematura.

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