



Newsletter numero 40 – Dicembre 2017

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

- Combinatorial Vaccine against Complement Factor C5a and Amyloid Beta: A New Therapeutic Approach in Alzheimer's Disease (*J Clin Cell Immunol* 2017)
- H₂S protects lipopolysaccharide-induced inflammation by blocking NFκB transactivation in endothelial cells (*Toxicology and Applied Pharmacology* 2018)
- Necroptosis controls NET generation and mediates complement activation, endothelial damage, and autoimmune vasculitis (*Proc Natl Acad Sci USA* 2017)
- M344 promotes nonamyloidogenic amyloid precursor protein processing while normalizing Alzheimer's disease genes and improving memory (*Proc Natl Acad Sci USA* 2017)
- S1PR1 (Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1) Signaling Regulates Blood Flow and Pressure (*Hypertension* 2017)
- Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves pulmonary arterial hypertension in genetically susceptible patients (*Science Translational Medicine* 2017)
- The Efficacy and Pharmacological Mechanism of Zn7MT3 to Protect against Alzheimer's Disease (*Scientific Reports* 2017)
- Single-cell transcriptomics reconstructs fate conversion from fibroblast to cardiomyocytes (*Nature* 2017)
- Additive amelioration of ALS by co-targeting independent pathogenic mechanisms (*Ann Clin Transl Neurol.* 2017)

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:

Prof.ssa Mariarosaria Bucci (Università di Napoli "Federico II"), Dott. Federico Corti (Yale Cardiovascular Research Center), Dott. Massimo Grilli (Università di Genova), Dott.ssa Elena Marcello (Università di Milano), Dott.ssa Alma Martelli (Università di Pisa), Dott. Marco Milanese (Università di Genova), Dott.ssa Maria Grazia Petrillo (National Institute of Environmental Health Sciences), Dott.ssa Laura Sartiani (Università di Firenze), Dott.ssa Giulia Sita (Università di Bologna)

A cura del Dott.

Massimo Grilli
(Università di Genova; Dipartimento di Farmacia)

Titolo articolo

Combinatorial Vaccine against Complement Factor C5a and Amyloid Beta: A New Therapeutic Approach in Alzheimer's Disease

Autori

Landlinger C, Mihailovska E, Mandler M, Galabova G and Staffler G

Nome rivista

J Clin Cell Immunol

Anno - Volume

2017 - 8

Pubmed ID/DOI

10.4172/2155-9899.1000487

Link

<https://www.omicsonline.org/open-access/combinatorial-vaccine-against-complement-factor-c5a-and-amyloid-beta-a-new-therapeutic-approach-in-alzheimers-disease-2155-9899-1000487.pdf>

Valutazione dell'articolo

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Il lavoro di questo gruppo austriaco si concentra sulla determinazione degli effetti di una combinazione di due vaccini contro rispettivamente il fattore del complemento C5a e beta-amiloide. I risultati combinano tecniche di imaging, test ELISA ed analisi comportamentali su un modello murino di patologia di Alzheimer. La combinazione dei vaccini, autoprodotti, provoca un aumento significativo delle performance cognitive in un protocollo di memoria contestuale. Analogamente la terapia combinata produce una significativa riduzione delle aree cerebrali in cui sono presenti placche di amiloide. Il vaccino anti C5a si dimostra anche attivo nella riduzione della microglia ippocampale positiva per CD45.

Opinione

Nel 2015 questo gruppo di ricerca aveva già evidenziato come l'immunizzazione attiva contro il fattore del complemento C5a potesse essere un approccio terapeutico da investigare nella cura dell'Alzheimer. In questo "sequel" troviamo l'ipotesi di introdurre un trattamento combinato in cui agire anche su amiloide. Alcuni dati sono estremamente intriganti rafforzando il ruolo della neuro-infiammazione in questa patologia multifattoriale. In particolare il ruolo del complemento come fattore sinergizzante con amiloide o come prodotto attivato dalla presenza di oligomeri è un campo che sta ricevendo numerosi impulsi. Accanto a questi studi si amplia sempre più la necessità di chiarire integralmente, sia funzionalmente che fisiologicamente, il ruolo sia di amiloide che dei fattori del complemento.

A cura della Dott.ssa

Alma Martelli
(Università di Pisa; Dipartimento di Farmacia)

Titolo articolo

H₂S protects lipopolysaccharide-induced inflammation by blocking NFκB transactivation in endothelial cells

Autori

Bourque C, Zhang Y, Fu M, Racine M, Greasley A, Pei Y, Wu L, Wang R, Yang G

Nome rivista

Toxicology and Applied Pharmacology

Anno - Volume

2018 - 338

Pubmed ID/DOI

PMID: 29128401 DOI: 10.1016/j.taap.2017.11.004

[Link](#)

Valutazione dell'articolo

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Gli autori hanno dimostrato che il lipopolisaccaride (LPS) è in grado, in cellule endoteliali umane, di diminuire l'espressione e l'mRNA relativi all'enzima cistationinagammaliasi (CSE) e di determinare anche il blocco della biosintesi di H₂S nell'aorta di topo. Alte concentrazioni di LPS determinano un'inibizione della vitalità cellulare che viene prevenuta dalla somministrazione di un donatore esogeno di H₂S (NaHS). Concentrazioni più basse di LPS, pur non avendo effetti sulla vitalità cellulare inducono espressione di geni coinvolti nell'infiammazione, secrezione di citochine e stimolano l'iperpermeabilità cellulare. Tali eventi sono contrastati dalla co-somministrazione di NaHS. Inoltre, tale iperpermeabilità è contrastata da un'overespressione della CSE mentre, in vivo, animali CSE-knockout si mostrano più suscettibili nei confronti dell'infiammazione vascolare LPS-indotta. Attraverso studi meccanicistici è stato possibile osservare anche che H₂S è in grado di inibire la iperpermeabilità e l'infiammazione in cellule endoteliali, attraverso l'inibizione della transattivazione di NFκB.

Opinione

H₂S è un gastrasmittitore la cui azione come regolatore dell'omeostasi di molti distretti è ormai ampiamente riconosciuta. Anche le sue proprietà anti-infiammatorie sono state vastamente descritte, tuttavia fin'ora il meccanismo che regola la sua attività anti-infiammatoria a livello vascolare non è stato ancora investigato in maniera esaustiva. Questo recentissimo articolo riveste notevole importanza, poiché si configura come uno dei primi tentativi che mirano a fornire elementi utili a comprendere il ruolo di H₂S nel combattere l'infiammazione vascolare. L'infiammazione vascolare infatti, rappresenta una condizione, spesso trascurata e poco diagnosticata, ma che profilandosi come infiammazione sub-acuta o cronica e diffusa, sottende ed è prodromica a numerose altre patologie che riguardano sia la sfera cardiovascolare che quella oncologica.

A cura della Dott.ssa

Maria Grazia Petrillo

(National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) - Signal Transduction Laboratory NIH)

Titolo articolo

Necroptosis controls NET generation and mediates complement activation, endothelial damage, and autoimmune vasculitis

Autori

Schreiber A, Roussellea A, Beckerc JU, von Mässenhausend A, Linkermannd A, Kettritz R

Nome rivista

Proc Natl Acad Sci USA

Anno - Volume

2017 - Published online before print October 24, 2017

Pubmed ID/DOI

PMID: 29078325 - DOI: 10.1073/pnas.1708247114

Link

<http://www.pnas.org/content/early/2017/10/23/1708247114.abstract>

Valutazione dell'articolo: Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

La vasculite ANCA-associata è una malattia autoimmunitaria in cui i linfociti B producono auto-anticorpi citoplasmatici denominati ANCA. Il legame degli anticorpi ANCA con molecole di superficie presenti sulla membrana dei neutrofili innesca la necrosi programmata (necroptosi) dei neutrofili con conseguente produzione di una rete fibrillare extracellulare, fenomeno chiamato "nettosi". La nettosi fornisce un'elevata concentrazione di molecole effettrici, quali enzimi proteolitici, ROS ed attivatori del complemento, responsabili dello sviluppo della patologia autoimmunitaria. Il gruppo di ricerca guidato dal Prof. Kettritz ha dimostrato, attraverso esperimenti in vitro, in vivo e su biopsie renali di pazienti, che gli auto-anticorpi ANCA provocano la nettosi attraverso l'interazione con due proteine chiave della necroptosi, RIPK1/3 e MLKL. Tale nettosi causa danno endoteliale che viene inibito sia con l'utilizzo di inibitori della proteina RIP1 che attraverso la digestione enzimatica della rete fibrillare secreta dai neutrofili. Inoltre, gli autori hanno scoperto che la nettosi attiva la via alternativa del complemento attraverso l'interazione con il fattore C3 provocando degranolazione dei mastociti con liberazione di mediatori vasoattivi ed aumento della permeabilità vascolare per azione diretta sulle cellule endoteliali. Con questi esperimenti per la prima volta si è dimostrato che la necroptosi neutrofilica è uno dei meccanismi patogenetici nello sviluppo della vasculite ANCA-associata.

Opinione

Ad oggi il trattamento della vasculite autoimmune è diretto solo ad alleviare l'infiammazione vascolare, sopprimere il sistema immunitario e migliorare la funzione degli organi colpiti. Aver scoperto un meccanismo attraverso cui i neutrofili provocano danno endoteliale è di fondamentale importanza perchè l'agire direttamente sulla nettosi può essere una strategia terapeutica importante per la remissione della vasculite autoimmunitaria ANCA-associata. Inibitori per la proteina RIPK1 sono già in fase II di sperimentazione clinica per patologie autoimmuni come il morbo di Crohn, psoriasi ed artrite reumatoide. Non è quindi da escludere una possibile sperimentazione clinica per valutare la sicurezza e l'efficacia del farmaco in persone affette da vasculite ANCA-associata.

A cura della Dott.ssa

Elena Marcello

(Università degli Studi di Milano - La Statale; Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari)

Titolo articolo

M344 promotes nonamyloidogenic amyloid precursor protein processing while normalizing Alzheimer's disease genes and improving memory

Autori

Volmar CH, Salah-Uddin H, Janczura KJ, Halley P, Lambert G, Wodrich A, Manoah S, Patel NH, Sartor GC, Mehta N, Miles NTH, Dese S, Dorcius D, Cameron MD, Brothers SP, Wahlestedt C.

Nome rivista

Proc Natl Acad Sci USA

Anno - Volume

2017 - 114

Pubmed ID/DOI

doi: 10.1073/pnas.1707544114

Link

<http://www.pnas.org/content/114/43/E9135.long>

Valutazione dell'articolo

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

In questo articolo, Volmar e collaboratori studiano gli effetti di M344, un inibitore dell'istone deacetilasi, sull'espressione di geni coinvolti nella malattia di Alzheimer. Utilizzando un sistema in vitro gli autori dimostrano che M344 aumenta l'espressione di geni "protettivi" nei confronti della malattia, come BDNF e alfa-secretasi ADAM10. Inoltre, viene ridotta l'espressione di geni legati alla patologia come BACE e ApoE4. La modulazione dell'espressione genica influisce sul trafficking di APP e sul suo metabolismo, spostando la cascata dell'amiloide in senso non-amiloideogenico e riducendo i livelli di β -amiloide e la fosforilazione di tau in Ser396. M344 è in grado di passare la barriera ematoencefalica e la somministrazione di M344 per via intraperitoneale a topi transgenici modello di malattia di Alzheimer previene il declino cognitivo. Questi dati dimostrano che M344 è un composto con effetto multitarget che può influire sulla natura poligenica di una patologia multifattoriale come la malattia di Alzheimer.

Opinione

La malattia di Alzheimer è una patologia incurabile, i farmaci disponibili sono sintomatici e i risultati degli studi clinici condotti negli ultimi anni sono stati deludenti. La malattia di Alzheimer è una patologia multifattoriale, pertanto si vorrebbero sviluppare terapie multitarget in grado di influire sulle diverse vie biologiche coinvolte nella patogenesi. In questo contesto, questo lavoro valuta gli effetti di M344, un inibitore dell'istone deacetilasi, che è in grado di modificare l'espressione di diversi geni legati alla malattia di Alzheimer grazie a un meccanismo epigenetico. Questa molecola ha le potenzialità di una terapia innovativa che potrebbe modificare il decorso della malattia.

A cura della Prof.ssa

Mariarosaria Bucci
(Università di Napoli "Federico II"; Dipartimento di Farmacia)

Titolo articolo

S1PR1 (Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1) Signaling Regulates Blood Flow and Pressure

Autori

Cantalupo A, Gargiulo A, Dautaj E, Liu C, Zhang Y, Hla T, Di Lorenzo M

Nome rivista

Hypertension

Anno - Volume

2017 - 70

Pubmed ID/DOI

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09088

Link

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gargiulo+A+Di+Lorenzo+A>

Valutazione dell'articolo: Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Tra possibili mediatori coinvolti nell'omeostasi vascolare, gli sfingolipidi, ed in particolare la sfingosina 1 fosfato (S1P), è considerata una molecola di interesse in diversi aspetti della funzionalità vascolare come l'angiogenesi, la permeabilità ed il tono vascolare. La S1P esplica le sue azioni attraverso l'interazione con una famiglia di recettori specifici, tre dei quali sono espressi al livello vascolare, di cui S1PR1 (endoteliale) è il principale. Nonostante sia noto il ruolo della via di trasduzione attivata dalla S1P nel sistema vascolare, non è chiaro quale sia il contributo specifico dei singoli recettori della S1P. Questo studio ha come obiettivo quello di determinare il ruolo di S1PR1 nel controllo della pressione sistemica in condizioni di normo- ed ipertensione. Il blocco specifico di S1PR1, ottenuto attraverso l'utilizzo di topi S1PR1 KO, provoca una riduzione significativa dei livelli di ossido nitrico (NO); ciò contribuisce ad un aumento del tono vascolare associato ad una ridotta vasodilatazione al flusso, che si manifesta con un aumento della pressione sistemica. A conferma di ciò, la somministrazione del composto FTY720, antagonista funzionale di S1PR1, induce un aumento della pressione sistemica in topi normotesi e ne induce un ulteriore incremento in un modello murino di ipertensione da angiotensina II. Pertanto la via di trasduzione S1PR1-NO rappresenta un nuovo elemento nel complesso sistema di regolazione del tono vascolare e della pressione sistemica, fornendo così un nuovo possibile bersaglio terapeutico per il trattamento dell'ipertensione.

Opinione

Questo interessante studio mette in luce il contributo del signaling S1P/S1PR1 in un aspetto cruciale dell'omeostasi vascolare: la vasodilatazione indotta da flusso (shear-stress). L'effetto ipertensivo del FTY720 è anch'esso un dato importante in quanto tale farmaco è utilizzato in clinica per il trattamento della sclerosi multipla remittente. In particolare, pur essendo un agonista di S1PR1 in acuto, la somministrazione cronica di FTY720 (fingolimod), induce l'internalizzazione e la degradazione di S1PR1, agendo così da antagonista funzionale. Pertanto il trattamento cronico con fingolimod nella sclerosi multipla potrebbe indurre un'alterazione della funzionalità vascolare con insorgenza di ipertensione.

A cura del Dott.

Federico Corti
(Yale Cardiovascular Research Center)

Titolo articolo

Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves pulmonary arterial hypertension in genetically susceptible patients

Autori

Michelakis ED, Gurtu V, Webster L, Barnes G, Watson G, Howard L, Cupitt J, Paterson I, Thompson RB, Chow K, O'Regan DP, Zhao L, Wharton J, Kiely DG, Kinnaird A, Boukouris A, White C, Nagendran J, Freed DH, Wort SJ, Gibbs J, Wilkins MR

Nome rivista

Science Translational Medicine

Anno - Volume

2017 - In press

Pubmed ID/DOI

PUBMED ID: 29070699

DOI: 10.1126/scitranslmed.aao4583

Link

<http://stm.sciencemag.org/content/9/413/eaao4583>

Valutazione dell'articolo

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Lo studio propone un nuovo target molecolare per il trattamento dell'ipertensione polmonare (PAH). L'analisi di campioni di polmone da individui con PAH mostra un marcato aumento dell'espressione della chinasi PDK (Pyruvate Dehydrogenase Kinase) sia nelle arterie che nel parenchima polmonari. L'upregolazione di PDK aumenta la fosforilazione inibitoria dell'enzima mitocondriale PDH (Pyruvate Dehydrogenase) e induce uno "switch" del metabolismo mitocondriale/ossidativo verso quello glicolitico/iperproliferativo. Per ripristinare il metabolismo mitocondriale nel contesto di PAH, gli autori utilizzano DCA (dichloroacetate), un inibitore selettivo di PDK. In un modello ex-vivo di perfusione del polmone, DCA promuove un aumento significativo della capacità di respirazione ossidativa del polmone. Lo studio procede quindi a valutare gli effetti di DCA in un clinical trial esplorativo (NCT01083524). In una coorte di pazienti con PAH si osservano un netto miglioramento dei parametri emodinamici, tra cui la resistenza vascolare polmonare (PVR) e la pressione media della arteria polmonare (mPAP), e delle capacità funzionali del paziente. Gli effetti benefici sono osservati anche in pazienti che assumono i trattamenti farmacologici correntemente approvati (inibitori di PDE5, prostanoidi, antagonisti di endothelin receptor) in concomitanza con DCA. Lo studio rivela infine che gli individui non responsivi presentano un'elevata frequenza di mutazioni puntiformi nei geni SIRT3 e UCP2, suggerendo un pre-screening genetico per valutare la capacità di risposta.

Opinione

L'ipertensione polmonare (PAH) è una malattia vascolare complessa che porta ad insufficienza del ventricolo cardiaco destro ed elevata resistenza vascolare nel polmone. L'approccio terapeutico corrente utilizza farmaci vasodilatatori che migliorano i sintomi ma non incidono significativamente sulla progressione della malattia. Il presente studio supporta l'ipotesi della conversione da metabolismo mitocondriale a glicolitico come "driver" di PAH e riporta la sua prima applicazione clinica nella terapia di PAH. L'evento molecolare chiave è individuato nella diminuita attività di PDH, l'enzima che controlla l'entrata del piruvato nel ciclo di Krebs e permette il metabolismo mitocondriale. La riattivazione di PDH (e del metabolismo mitocondriale) tramite l'inibizione del suo regolatore a monte, PDK, appare responsabile dei significativi miglioramenti emodinamici e funzionali osservati in una coorte di pazienti trattati con DCA (clinical trial NCT01083524).

A cura della Dott.ssa

Giulia Sita

(Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie)

Titolo articolo

The Efficacy and Pharmacological Mechanism of Zn₇MT3 to Protect against Alzheimer's Disease

Autori

Xu W, Xu Q, Cheng H, Tan X

Nome rivista

Scientific Reports

Anno

2017

Pubmed ID/DOI

PUBMED ID 29061973 doi: 10.1038/s41598-017-12800-x.

Valutazione dell'articolo

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Lo studio ha impiegato un modello transgenico (APP/PS1) di malattia di Alzheimer al fine di indagare il ruolo della metallotioneina (MT3) nella sua evoluzione patologica. A questo proposito è stata effettuata un'infusione intracerebroventricolare continua di Zn₇MT3 per investigarne il meccanismo molecolare d'azione sulla malattia di Alzheimer. I risultati ottenuti hanno dimostrato che Zn₇MT3 può migliorare notevolmente i deficit cognitivi, regolare l'omeostasi metallica, contrastare la formazione delle placche di proteina β-amiloide e ridurre lo stress ossidativo. Inoltre, è stato confermato che MT3 è in grado di superare la barriera ematoencefalica del cervello affetto da malattia di Alzheimer. Tutti questi risultati evidenziano il potenziale ruolo di Zn₇MT3 come efficace agente di soppressione della malattia di Alzheimer, sottolineandone il potenziale per applicazioni nella terapia della malattia.

Opinione

Il presente lavoro fornisce un'interessante prospettiva sul trattamento della malattia di Alzheimer, senza trascurare i cambiamenti fisiopatologici che si evidenziano nella sua evoluzione. Nella progressione delle patologie neurodegenerative, ed in particolare nella malattia di Alzheimer, l'omeostasi dei metalli e dello stress ossidativo rivestono un ruolo preponderante. Pertanto un efficace approccio, capace di modulare questi fattori, appare essenziale per lo sviluppo di una nuova terapia contro la malattia di Alzheimer. In conclusione, il presente lavoro si inserisce efficacemente nel panorama scientifico della ricerca preclinica.

A cura della Dott.ssa

Laura Sartiani
(Università di Firenze; Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino)

Titolo articolo

Single-cell transcriptomics reconstructs fate conversion from fibroblast to cardiomyocytes

Autori

Liu Z, Wang L, Welch JD, Ma H, Zhou Y, Vaseghi HR, Yu S, Wall JB, Alimohamadi S, Zheng M, Yin C, Shen W, Prins JF, Liu J, Qian L.

Nome rivista

Nature

Anno - Volume

2017 - 551

Pubmed ID/DOI

29072293/10.1038/nature24454

Link

<https://www.nature.com/articles/nature24454>

Valutazione dell'articolo

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Sebbene dimostrata sperimentalmente, la riprogrammazione diretta dei fibroblasti a cardiomiociti costituisce un percorso biologico ancora poco definito, in parte a causa degli studi condotti su popolazione cellulare, che mostrano elevata eterogeneità e asincronia temporale. L'approccio sperimentale utilizzato dagli autori è basato sul singolo fibroblasto, del quale viene sequenziato il trascrittoma durante il corso della riprogrammazione. Dopo induzione con costrutti virali contenenti Mef2C, Gata4 e Tbx5, nel processo sono identificate popolazioni fenotipicamente distinte, mitoticamente attive o inattive, comprendenti fibroblasti, intermedi di transizione e cardiomiociti. Manipolando i geni coinvolti nel ciclo cellulare, viene stabilita una relazione inversa tra capacità proliferante e di riprogrammazione, nella quale i geni endoteliali e dei fibroblasti sono soppressi velocemente e lentamente, rispettivamente. Infine, nel percorso è rilevata una chiara diminuzione dei fattori di processamento e splicing di RNAm, identificando il ruolo chiave della proteina Ptpb1 nell'acquisizione del pattern di splicing cardio-specifico. La sua delezione risulta incrementare l'efficienza di riprogrammazione, mentre l'analisi quantitativa mostra una correlazione diretta fra espressione dei fattori di riprogrammazione e progresso della riprogrammazione.

Opinione

L'approccio basato su singola cellula ha consentito per la prima volta di ricostruire in maniera dettagliata il percorso di riprogrammazione da fibroblasti a cardiomiociti, identificando nuovi intermedi cellulari e vie genetiche e regolatorie definite e utili per la riprogrammazione diretta dei fibroblasti. I risultati ottenuti potrebbero avere importanti ricadute per la rigenerazione del tessuto cardiaco danneggiato a partire da quello cicatriziale.

A cura del Dott.

Marco Milanese
(Università degli Studi di Genova; Dipartimento di Farmacia)

Titolo articolo

Additive amelioration of ALS by co-targeting independent pathogenic mechanisms

Autori

Frakes AE, Braun L, Ferraiuolo L, Guttridge DC, Kaspar BK

Nome rivista

Ann Clin Transl Neurol.

Anno - Volume

2017 - 11

Pubmed ID/DOI

PMID:28168207; DOI:10.1002/acn3.375

Link

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5288461/>

Valutazione dell'articolo: Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa fatale in cui le cellule gliali svolgono un ruolo attivo nel sostenere la morte del motoneurone (MN). L'obiettivo principale dello studio qui riportato è stato quello di determinare, in un modello murino di SLA familiare, l'effetto del blocco selettivo e contemporaneo di due specifici meccanismi patogenetici indipendenti, in tre sottotipi cellulari differenti. Nello specifico è stato utilizzato un vettore virale adeno-associato del sierotipo 9 (AVV9) per la soppressione genica combinata di NF- κ B nella microglia e della superossido dismutasi 1 (SOD1) in astrociti e MN. Il silencing genetico selettivo e combinato di NF- κ B e SOD1 ha prodotto un ritardo nell'insorgenza dei sintomi clinici ed un rallentamento della progressione della patologia. Sorprendentemente la terapia con AVV9 ha provocato un aumento additivo della durata della vita con una sopravvivenza massima di 204 giorni, corrispondenti a 67 giorni in più rispetto alla sopravvivenza media degli animali di controllo non trattati. Questi dati suggeriscono come un approccio di gene-therapy combinando e rivolti a due diversi target molecolari riconducibili a differenti meccanismi patogeni, in tipi di cellule indipendenti, risulta essere una strategia terapeutica benefica ed efficace per la SLA.

Opinione

Recentemente, il laboratorio di ricerca di Brian Kaspar ha identificato come nella SLA la microglia induce la morte di MN attraverso un meccanismo NF- κ B dipendente. Lo stesso gruppo ha dimostrato anche come una singola iniezione endovenosa di AVV9, codificante per il silenziamento genico della SOD1 mutata nella SLA, era in grado di ridurre efficacemente l'espressione di SOD1 in astrociti e MN, portando ad un forte aumento della probabilità di sopravvivenza. Il challenge e valore aggiunto dell'articolo è sicuramente rappresentato dal fatto che fino a questo momento non era mai stata testata la proprietà additiva di due terapie geniche contemporanee con AVV9 dirette verso target diversi in sottotipi cellulari differenti.

Un approccio multimodale si è dimostrato utile nel trattamento di diverse patologie come i tumori e dovrebbe essere esplorato anche per le malattie neurodegenerative come la SLA. Sicuramente di può affermare come i dati espressi in questo articolo forniscono nuove informazioni ed una prova a sostegno del co-targeting di più meccanismi patogenetici in tipi di cellule indipendenti come una promettente ed innovativa strategia terapeutica per la SLA. Nel caso specifico, resta comunque controversa l'ipotesi che la SOD1 sia un bersaglio terapeutico efficace anche per le forme di SLA sporadica di conseguenza, la prova che alcuni pazienti con SLA sporadica possano trarre beneficio dalla riduzione di SOD1 mediata da AAV9 dovrebbe essere sicuramente studiata ed approfondita.

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@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.