



RICERCA DI BASE

Newsletter Online della Società Italiana di Farmacologia

Newsletter numero 76 – Marzo 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

- Gut-licensed IFN γ + NK cells drive LAMP1+TRAIL+ anti-inflammatory astrocytes (*Nature* 2021)
- The Role and Mechanism of SIRT1 in Resveratrol-regulated Osteoblast Autophagy in Osteoporosis Rats (*Scientific Reports* 2019)
- Lidocaine inhibits the metastatic potential of ovarian cancer by blocking Nav1.5-mediated EMT and FAK/Paxillin signaling pathway (*Cancer Medicine* 2021)
- Acute vitamin B12 supplementation evokes antidepressant response and alters Ntrk-2 (*Neuropharmacology* 2020)
- A Clinical Metabolite of Azidothymidine Inhibits Experimental Choroidal Neovascularization and Retinal Pigmented Epithelium Degeneration (*Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2020)
- Adenosine kinase is critical for neointima formation after vascular injury by inducing aberrant DNA hypermethylation (*Cardiovascular research* 2020)
- Immune cell PD-L1 co-localizes with macrophages and is associated with outcome in PD-1 pathway blockade therapy (*Clinical Cancer Research* 2020)
- Endogenous hydrogen sulfide sulfhydrates IKK β at cysteine 179 to control pulmonary artery endothelial cell inflammation (*Clinical Science* 2019)
- Maternal dietary omega-3 deficiency worsens the deleterious effects of prenatal inflammation on the gut-brain axis in the offspring across lifetime (*Neuropsychopharmacology* 2021)
- Macrophages provide a transient muscle stem cell niche via NAMPT secretion (*Nature* 2021)
- Nanoparticle delivery of microRNA-146a regulates mechanotransduction in lung macrophages and mitigates injury during mechanical ventilation (*Nature Communications* 2021)
- Asynchronous release sites align with NMDA receptors in mouse hippocampal synapses (*Nat Commun.* 2021)
- Lysosomal lipoprotein processing in endothelial cells stimulates adipose tissue thermogenic adaptation (*Cell Metabolism* 2021)

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:

Dr.ssa Concetta Altamura (Università di Bari "Aldo Moro"),

Dott. Vincenzo Brancaleone (Università della Basilicata),

Dr.ssa Anna Brancato (Università di Palermo),

Prof.ssa Stefania Ceruti (Università di Milano),

Dr.ssa Chiara Colarusso (Università di Salerno),

Dr.ssa Giorgia Colombo (Università del Piemonte Orientale),

Prof.ssa Monica Gomaschi (Università di Milano),

Dott. Massimo Grilli (Università di Genova),

Prof.ssa Alma Martelli (Università di Pisa),

Dr.ssa Chiara Bianca Maria Platania (Università di Catania),

Dr.ssa Beatrice Polini (Università di Pisa),

Dr.ssa Barbara Rinaldi (Università della Campania "L. Vanvitelli"),

Prof.ssa Rosalinda Sorrentino (Università di Salerno),

Dr.ssa Vittoria Spero (Università di Milano)

A cura della Prof.ssa Stefania Ceruti

Università degli Studi di Milano; Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari

Titolo articolo

Gut-licensed IFN γ + NK cells drive LAMP1+TRAIL+ anti-inflammatory astrocytes

Autori

Sanmarco LM, Wheeler MA, Gutiérrez-Vázquez C, Polonio CM, Linnerbauer M, Pinho-Ribeiro FA, Li Z, Giovannoni F, Batterman KV, Scalisi G, Zandee SEJ, Heck ES, Alsuwailm M, Rosene DL, Becher B, Chiu IM, Prat A, Quintana FJ.

Nome rivista

Nature

Anno

2021

Volume

590(7846): 473-479.

Pubmed ID/DOI

doi: 10.1038/s41586-020-03116-4

Link

<https://www.nature.com/articles/s41586-020-03116-4>

Valutazione dell'articolo

Eccezionale

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Negli ultimi anni è stata identificata una grande eterogeneità fra le cellule astrocitarie nel sistema nervoso centrale, con la presenza di sottopopolazioni che svolgono azioni diverse in condizioni patologiche. Questo lavoro apre una nuova prospettiva sul ruolo fisiopatologico di una particolare popolazione di astrociti che esprimono la proteina lisosomiale LAMP1 e il ligando pro-apoptotico TRAIL. Gli autori hanno dimostrato che in condizioni fisiologiche l'espressione astrocitaria di TRAIL è guidata dalla citochina IFN γ prodotta da cellule NK presenti nelle meningi. A sua volta, la produzione di IFN γ da parte di queste cellule NK è modulata dall'azione del microbiota intestinale, svelando così una nuova via di segnalazione fra intestino e cellule della glia nel cervello. Gli astrociti LAMP1+TRAIL+ mantengono uno stato anti-infiammatorio nel midollo spinale sano perché inducono l'apoptosi delle cellule T che esprimono il recettore DR5. In condizioni patologiche, quali l'induzione di encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE, il modello murino di sclerosi multipla), l'eccessiva produzione di molecole pro-infiammatorie da parte della microglia residente e delle cellule T infiltranti il parenchima inibisce l'espressione astrocitaria di TRAIL, riducendone così il potenziale anti-infiammatorio e protettivo.

Opinione

Utilizzando una serie di metodiche all'avanguardia, fra cui CRISPR-Cas9, RNAseq, RNAscope e il trapianto di microbiota fecale, gli autori di questo lavoro svelano ulteriori dettagli sulla comunicazione fra intestino e sistema nervoso centrale e mettono in evidenza come sottopopolazioni specifiche di astrociti possono svolgere un ruolo di controllo dell'infiammazione cerebrale in condizioni fisiologiche, ruolo che viene alterato in corso di una patologia autoimmune come la sclerosi multipla. L'identificazione di tutti gli attori cellulari e molecolari coinvolti in questo dialogo lungo l'asse intestino-cervello permetterà di progettare approcci terapeutici innovativi verso diverse malattie neurodegenerative in cui gli astrociti vengano indotti a perdere la loro funzione protettiva.

A cura della Prof.ssa Alma Martelli

Università di Pisa; Dipartimento di Farmacia

Titolo articolo

The Role and Mechanism of SIRT1 in Resveratrol-regulated Osteoblast Autophagy in Osteoporosis Rats

Autori

Xuhao Yang, Tianlong Jiang, Yu Wang, Lei Guo

Nome rivista

Scientific Reports

Anno

2019

Volume

9

Pubmed ID/DOI

PMID: 31804494 DOI: 10.1038/s41598-019-44766-3

Link<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6895060/>**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

In questo studio viene investigato il ruolo di SIRT-1 nei fenomeni di autofagia e mitofagia che si verificano negli osteoblasti di ratti osteoporotici a seguito di un trattamento a base di resveratrolo. Gli esperimenti *in vivo* sono stati condotti su ratti di controllo, ratti resi osteoporotici tramite iniezioni croniche di desametasone e ratti osteoporotici ai quali sono state somministrate basse o alte dosi di resveratrolo (5 mg/kg/d and 45 mg/kg/d) *per os*, giornalmente, per un periodo di 8 settimane. I risultati dello studio hanno dimostrato che resveratrolo aumenta la densità minerale ossea in maniera dose dipendente e, al tempo stesso, riduce i livelli sierici di fosfatasi alcalina e osteocalcina. Mediante tecniche di western blot è stato dimostrato che, nei ratti osteoporotici, resveratrolo aumenta l'autofagia attraverso l'incremento dell'espressione di SIRT-1, LC-3 e Beclin-1 e la contemporanea downregulation di p-AKT e p-mTOR. L'aumento dell'espressione di SIRT-1 da parte di resveratrolo è confermata anche in esperimenti *in vitro* nei quali osteoblasti murini MC3T3-E1 sono stati trattati con desametasone in presenza o in assenza di resveratrolo. Anche in tali esperimenti è stato riscontrato un aumento dell'espressione di LC-3 confermando che resveratrolo protegge la vitalità degli osteoblasti attraverso l'incremento di espressione di SIRT-1 e l'induzione dell'autofagia. D'altra parte, la protezione esercitata da resveratrolo nei confronti degli osteoblasti trattati con desametasone passa anche attraverso l'induzione della mitofagia, ovvero una forma di autofagia selettiva che consente la rimozione di mitocondri invecchiati o danneggiati e anche in tal caso a monte di tale processo si riscontra un incremento dell'espressione di SIRT-1.

Opinione

L'osteoporosi è una delle patologie in rapida espansione legate al generale invecchiamento della popolazione. Le classi di farmaci che vengono impiegate per il trattamento di tale patologia spesso sono efficaci ma, turbando un delicato equilibrio fra osteoblasti ed osteoclasti, profondamente influenzato anche da vari fattori ormonali, non sono scevre da importanti effetti collaterali e ripercussioni che interessano altri distretti. Lo studio riportato è interessante poiché dimostra la possibilità, attraverso sostanze come il resveratrolo che si ritrova in molti alimenti e integratori (quest'ultimi necessari per migliorarne la bassa biodisponibilità), di modulare pathways endogeni come quello delle sirtuine, fortemente coinvolti in processi anti-invecchiamento e anche nella prevenzione dell'osteoporosi. Ciò rappresenta un approccio più "dolce" rispetto all'attuale farmacoterapia dell'osteoporosi e potrebbe perciò consentire il riequilibrio di quei sistemi che subiscono i processi di invecchiamento osseo, rimediando al deterioramento graduale senza determinare profonde alterazioni in altri distretti.

A cura del Dr.ssa Concetta Altamura

Università degli studi di Bari "Aldo Moro"; Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana

Titolo articolo

Lidocaine inhibits the metastatic potential of ovarian cancer by blocking Nav1.5-mediated EMT and FAK/Paxillin signaling pathway

Autori

Chang Liu, Ming Yu, Yi Li, Hao Wang, Chuanya Xu, Xiaoqing Zhang, Min Li, Hongyan Guo, Daqing Ma, Xiangyang Guo

Nome rivista

Cancer Medicine

Anno - Volume

2021 - 10

Pubmed ID/DOI

PMID: 33280262

DOI: 10.1002/cam4.3621

Link<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33280262/>**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Il carcinoma ovarico epiteliale rappresenta la seconda causa di morte tra le neoplasie ginecologiche dopo il cancro alla cervice uterina e l'ottava forma di neoplasia più diffusa a livello mondiale nella popolazione femminile. Nelle fasi iniziali non ci sono sintomi chiari e, quando questi compaiono, il tumore ha ormai cominciato a diffondersi agli organi circostanti, provocando metastasi a livello intestinale, epatico e nella fase più tardiva anche a livello cerebrale. Inoltre, circa l'80 % dei casi va incontro a recidiva entro 18 mesi dall'intervento chirurgico, riducendone le probabilità di guarigione. È stato recentemente dimostrato che l'utilizzo di anestetici locali amidici negli interventi chirurgici può ridurre il rischio di sviluppare recidive o metastasi tumorale, suggerendo un potenziale ruolo di questi farmaci nei processi di cancerogenesi. La lidocaina, un noto anestetico locale amidico, viene ampiamente utilizzato nella pratica chirurgica per la sua capacità di ridurre il dolore bloccando selettivamente i canali al sodio a dipendenza (VGSC). Recenti studi hanno evidenziato un'aumentata espressione dei canali VGSC, in particolare dell'isoforma Nav1.5, nel carcinoma ovarico e hanno dimostrato una stretta correlazione tra questi ultimi e i processi di cancerogenesi. Partendo da questi risultati, gli autori di questo studio hanno testato l'effetto della lidocaina sulle linee cellulari di carcinoma ovarico (SKOV3 e A2780), con lo scopo di valutare l'azione di questo anestetico locale sui processi di proliferazione, migrazione e metastasi cellulare. Il trattamento delle cellule tumorali SKOV3 e A2780 con lidocaina (0,1-10 mM) per 48 ore determina una riduzione della proliferazione, migrazione e invasione tumorale attraverso il blocco dei canali Nav1.5. Questi risultati confermano il coinvolgimento dei canali Nav1.5 nei processi di cancerogenesi e metastasi e suggeriscono la lidocaina come nuovo approccio farmacologico mirato per il trattamento del carcinoma ovarico.

Opinione

Negli ultimi anni, l'aumento delle conoscenze sulla biologia del carcinoma ovarico ha favorito lo sviluppo di nuove ipotesi patogenetiche, ad oggi ancora in fase di studio. In questo contesto, un ruolo cruciale è rivestito dai canali ionici, la cui espressione e attività è alterata in numerosi tumori umani. Recenti studi hanno mostrato un coinvolgimento dei canali al sodio Nav1.5 nel carcinoma ovarico, a livello dei quali essi modulano vari aspetti patologici, tra cui la proliferazione, la migrazione e l'invasività tumorale. Gli autori di questo studio hanno dimostrato che l'utilizzo della lidocaina, un noto bloccante dei canali VGSC, può rappresentare una valida alternativa terapeutica per il trattamento del carcinoma ovarico. Tuttavia, la concentrazione di lidocaina utilizzata negli esperimenti *in vitro* risulta essere di gran lunga superiore rispetto a quella utilizzata nella pratica clinica. Ulteriori studi saranno necessari per investigare questo aspetto, al fine di favorire approcci di medicina traslazionale.

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

Acute vitamin B12 supplementation evokes antidepressant response and alters Ntrk-2

Autori

Charlotte Trautmann, Andrea Boca, Anja Urbachb Christian A. Hübner, Olivia Engmann

Nome rivista

Neuropharmacology

Anno

2020

Volume

171:108112

Pubmed ID/DOI

PMID: 32335151 / DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.108112.

Link

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390820301805?via%3Dihub>

Valutazione dell'articolo

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Attraverso un approccio integrato *in vitro/in vivo*, questo studio esplora l'effetto della somministrazione acuta di vitamina B12, cofattore chiave delle reazioni di metilazione, sulle modifiche epigenetiche del gene codificante per il recettore Tropomiosina chinasi B (TrkB) per la neurotrofina BDNF, il quale è associato alla risposta alla terapia con antidepressivi.

In cellule di neuroblastoma murino, la somministrazione acuta di vitamina B12 – ma non di acido folico - determina la riduzione della metilazione sul sito regolatorio 3'UTR di Ntrk-2 (gene per il recettore TrkB) e l'aumento selettivo della sua espressione. Il rapporto di causalità tra la metilazione del 3'UTR di Ntrk-2 e la variazione dell'espressione genica è verificato attraverso l'editing dell'epigenoma con tecnologia CRISPR-dCas9. In vivo, la somministrazione acuta di vitamina B12, 24 h prima dei test comportamentali, ha ridotto i comportamenti simil-depressivi in un modello murino di depressione indotta da stress cronico, aumentando inoltre l'espressione di Ntrk-2 nella corteccia prefrontale.

Opinione

Sebbene il meccanismo alla base della riduzione della metilazione di Ntrk-2 da parte della vitamina B12 non sia chiaro, gli effetti rapidi mostrati dall'integrazione di vitamina B12 sulle alterazioni epigenetiche del recettore per il BDNF incoraggiano ulteriori ricerche in questa direzione.

A cura della Dr.ssa Chiara Bianca Maria Platania

Università degli Studi di Catania; Dipartimento Scienze Biomediche e Biotecnologiche

Titolo articolo

A Clinical Metabolite of Azidothymidine Inhibits Experimental Choroidal Neovascularization and Retinal Pigmented Epithelium Degeneration

Autori

Siddharth Narendran, Felipe Pereira, Praveen Yerramothu, Ivana Apicella, Shao-bin Wang, Akhil Varshney, Kirstie L. Baker, Kenneth M. Marion, Meenakshi Ambati, Vidya L. Ambati, Kameshwari Ambati, Srinivas R. Sadda, Bradley D. Gelfand and Jayakrishna Ambati

Nome rivista

Investigative Ophthalmology & Visual Science

Anno

2020

Volume

61

Pubmed ID/DOI

doi: 10.1167/iovs.61.10.4.

Link<https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2770569>**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

L'antivirale azidotimidina o zidovudina (AZT) è un nucleoside inibitore della transcriptasi inversa vitale, usato per trattamento dell'AIDS, e in particolare per la riduzione della carica virale. Il metabolita dell'AZT, il 5'-glucuronil azidotimidina (GAZT), è inattivo nei confronti delle transcriptasi inverse. Nel lavoro scientifico in esame, gli autori hanno valutato l'efficacia di queste due sostanze come inibitori della vascolarizzazione retinica in un modello in-vivo di degenerazione maculare senile umida (laser-choroidal neovascularization), su topi C57BL6J. Inoltre, gli autori hanno saggiato l'efficacia di queste sostanze in un modello in-vivo della forma secca della patologia, modello in cui il danno sulle cellule pigmentate retiniche (RPE) è indotto dal trattamento con frammenti tossici di RNA, chiamati *Alu-RNA*. Nel modello della forma secca di degenerazione maculare, il trattamento con AZT e il metabolita GAZT ha preservato la vitalità e la morfologia esagonale delle cellule retiniche, esposte alla tossicità da *Alu-RNA*. Queste due sostanze, tramite inibizione dell'inflammasoma (western-blot analysis), hanno esercitato nel modello di degenerazione maculare senile secca un effetto antinfiammatorio, riducendo i livelli della citochina IL-1beta. Inoltre, il trattamento intravitreale con AZT e GAZT, quest'ultimo con un effetto dose dipendente, ha diminuito nei topi trattati l'area di vascolarizzazione retinica, indotta da laser, in confronto ai topi controllo.

Opinione

In questo articolo gli autori hanno testato gli effetti anti-angiogenici e antinfiammatori a livello oculare dell'AZT e del metabolita GAZT, nell'ambito di un programma di riposizionamento dei farmaci. In questo tipo di approccio, un farmaco in commercio, autorizzato per il trattamento di una determinata patologia, viene proposto per il trattamento di una patologia diversa rispetto a quella di origine. Nel caso specifico, lo studio suggerisce l'uso del GAZT per il trattamento di due forme diverse di degenerazione maculare senile, la secca e la umida. Il GAZT è da preferire nel caso di ulteriori sviluppi clinici, perché non è un inibitore delle transcriptasi inverse virali, né delle DNA polimerasi delle cellule ospite, risultando quindi meno tossico rispetto all'AZT. Lo studio è interessante, perché il riposizionamento dei farmaci permetterebbe un risparmio di tempo e denaro proponendo ai pazienti nuove alternative terapeutiche più economiche e potenzialmente più efficaci.

A cura della Dr.ssa Barbara Rinaldi

Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli"; Dipartimento di Medicina sperimentale

Titolo articolo

Adenosine kinase is critical for neointima formation after vascular injury by inducing aberrant DNA hypermethylation

Autori

Wang Y, Xu Y, Yan S, Cao K, Zeng X, Zhou Y, Liu Z, Yang Q, Pan Y, Wang X, Boison D, Su Y, Jiang X, Patel VS, Fulton D, Weintraub NL, Huo Y.

Nome rivista

Cardiovascular research

Anno

2020

Volume

117

Pubmed ID/DOI

10.1093/cvr/cvaa040

Link

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065618/>

Valutazione dell'articolo

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Le modificazioni fenotipiche delle cellule muscolari lisce vascolari (VSMCs) in risposta a un danno contribuiscono in maniera significativa al rimodellamento vascolare patologico conseguente alla formazione di neointima. Gli autori dello studio si propongono di dimostrare, mediante molteplici approcci sperimentali (in vitro e in vivo), il coinvolgimento dell'enzima adenosina chinasi (ADK) nelle modificazioni fenotipiche delle VSMCs e il meccanismo coinvolto in questo effetto. I risultati dello studio indicano che l'espressione di ADK è aumentata nelle VSMCs in proliferazione e che inibendo geneticamente o farmacologicamente l'espressione di ADK si osserva una riduzione della formazione di neointima come conseguente riduzione della proliferazione delle VSMCs.

In accordo con precedenti studi che evidenziano una regolazione epigenetica che include la metilazione del DNA nelle funzioni delle VSMCs, gli autori dimostrano che ADK è coinvolto nell'ipermetilazione del DNA e che un'inibizione farmacologica dell'ipermetilazione aumenta l'espressione del fattore KLF4, fattore di trascrizione che sopprime la proliferazione delle VSMCs e quindi la formazione di neointima. In particolare, in arterie femorali umane, è stata dimostrata l'associazione tra l'espressione di ADK, l'ipermetilazione del DNA e i livelli di KLF4 a livello della neointima ed è stato, quindi, confermato il coinvolgimento di ADK nelle patologie vascolari.

Opinione

Le VSMCs giocano un ruolo cruciale in numerose patologie arteriose quali aterosclerosi, restenosi e ipertensione. I dati presentati in questo studio identificano un nuovo meccanismo con cui l'enzima ADK interviene nella regolazione della proliferazione delle VSMCs e quindi nella formazione di neointima. L'aver confermato i dati ottenuti in vitro e in vivo anche in arterie umane aggiunge una possibile traslazione dei risultati e consente di identificare l'enzima ADK quale modulatore epigenetico in tutte quelle patologie vascolari caratterizzate da rimodellamento e formazione di neointima.

A cura delle Dr.ssa Chiara Colarusso e Prof.ssa Rosalinda Sorrentino

Università degli Studi di Salerno; Dipartimento di Farmacia

Titolo articolo

Immune cell PD-L1 co-localizes with macrophages and is associated with outcome in PD-1 pathway blockade therapy.

Autori

Yuting Liu, Jon Zugazagoitia, Fahad Shabbir Ahmed, Brian S. Henick, Scott N. Gettinger, Roy S. Herbst, Kurt A. Schalper, David L. Rimm

Nome rivista

Clinical Cancer Research.

Anno

2020

Volume

26

Pubmed ID/DOI

PMID: 31615933/DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1040.

Valutazione dell'articolo

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Gli autori hanno analizzato l'espressione di PD-L1 in cellule immunitarie in TMA (tissue microarrays) ottenuti da pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) trattati (n=62) e non (n=425) con anticorpi monoclonali (mAb) anti-PD-1/PD-L1 (Pembrolizumab/Nivolumab/Atezolizumab). Lo studio è stato eseguito utilizzando saggi di *quantitative immunofluorescence* (QIA), un approccio innovativo che consente di analizzare e quantificare le immagini acquisite in 5 canali con due diverse piattaforme accoppiate a specifici software. Nello specifico il software InForm consente il riconoscimento e la quantificazione di specifici tipi cellulari, discriminando il tessuto tumorale da quello stromale; invece, il software AQUAnalysis definisce uno score della positività al marcatore PD-L1 delle specifiche cellule analizzate. Le diverse popolazioni di cellule immunitarie sono state identificate utilizzando CD56, CD68 e CD8 come marcatori, rispettivamente, di natural killer, macrofagi e cellule T citotossiche. Lo studio eseguito indica che i livelli di PD-L1 erano più elevati nei macrofagi rispetto alle altre cellule, come indicato dalla co-localizzazione di PD-L1/CD68. In particolare, gli elevati livelli di PD-L1 nei macrofagi erano associati a una migliore *overall survival* (OS) nei pazienti trattati con immunoterapia, dato non confermato, però, utilizzando il software AQUAnalysis.

In conclusione, gli autori dello studio suggeriscono che l'espressione di PD-L1 sui macrofagi tumorali potrebbe rappresentare un marcatore predittivo della risposta alla immunoterapia nei pazienti affetti da NSCLC.

Opinione

Questo studio è interessante, ma, la definizione di positività al PD-L1 (>1%) resta un enigma, sia in questo che in altri lavori in letteratura. Infatti, gli autori si limitano alla valutazione della responsività dei pazienti ai mAbs, considerando l'espressione di PD-L1 sui macrofagi a livelli pari a 1%, definendo un *range* molto ampio di positività, *conditio sine qua non* per il trattamento del paziente con gli stessi mAbs. Pertanto, il vero fattore limitante la responsività a tali farmaci è la valutazione del target farmacologico. Inoltre, è da sottolineare un altro aspetto: la curva di OS (Figura 4B) evidenzia due fasi. La OS è migliore nei pazienti trattati con anti-PD-1/PD-L1 fino ad un valore di 20 mesi, mentre, a tempi più lunghi, le differenze tra le due curve si riducono, ponendo ancora una volta l'attenzione alla resistenza acquisita a tali anticorpi in modo tempo-dipendente.

A cura del Dott. Vincenzo Brancaleone

Università degli Studi della Basilicata, Dipartimento di Scienze

Titolo articoloEndogenous hydrogen sulfide sulfhydrates IKK β at cysteine 179 to control pulmonary artery endothelial cell inflammation**Autori**

Da Zhang, Xiuli Wang, Siyao Chen, Selena Chen, Wen Yu, Xin Liu, Guosheng Yang, Yinghong Tao, Xinjing Tang, Dingfang Bu, Heng Zhang, Wei Kong, Chaoshu Tang, Yaqian Huang, Junbao Du, Hongfang Jin

Nome rivista

CLINICAL SCIENCE

Anno

2019

Volume

133

Pubmed ID/DOI

PMID: 31654061

DOI: 10.1042/CS20190514

Link<https://portlandpress.com/clinsci/article-abstract/133/20/2045/220719/Endogenous-hydrogen-sulfide-sulfhydrates-IKK-at?redirectedFrom=fulltext>**Valutazione dell'articolo**

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

L'infiammazione polmonare è un processo che genera numerose affezioni patologiche, anche di natura circolatoria, e sfocia molto spesso in ipertensione polmonare (PAH).

Nello studio in oggetto, è stato utilizzato un approccio sia *in vitro* che *in vivo* per dimostrare il meccanismo di controllo dell'infiammazione da parte di H₂S. In particolare, i risultati mostrano come, in cellule endoteliali di arteria polmonare (PAEC), H₂S sia in grado di sulfidrilare la chinasi dell'inibitore di NF- κ B, ovvero IKK β , determinandone l'inattivazione. Questo effetto determina un ridotto innesco dei processi infiammatori associati a NF- κ B. Inoltre, esperimenti di mutagenesi sito-specifica hanno individuato la Cisteina 179 (C179) come il target specifico della reazione di sulfidrilazione operata da H₂S. In particolare, tale meccanismo era assente nella proteina IKK β recante la mutazione C179S.

Inoltre, in ratti con ipertensione polmonare, la mutazione C179S portava alla perdita dell'effetto di H₂S sul controllo dell'infiammazione e del rimodellamento vascolare a livello polmonare.

Opinione

Questo studio mostra il ruolo chiave dei processi di sulfidrilazione operati da H₂S nel controllo dell'infiammazione polmonare. Questi risultati mostrano un chiaro coinvolgimento di uno specifico residuo di cisteina, ma è altrettanto evidente che potrebbero essere presenti altri residui coinvolti nella regolazione di questo processo.

E' interessante sottolineare come i meccanismi di regolazione biochimica associati ad H₂S (sulfidrilazione) potrebbero rappresentare degli "interruttori" fisiologici nella regolazione dei processi fisiopatologici, non solo a livello polmonare, che ad oggi non sono ancora stati del tutto chiariti.

A cura del Dr.ssa Vittoria Spero

Università di Milano; Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale

Titolo articolo

Maternal dietary omega-3 deficiency worsens the deleterious effects of prenatal inflammation on the gut-brain axis in the offspring across lifetime

AutoriQ. Leyrolle, F. Decoeur, G. Briere, C. Amadieu, A. R. A. A. Quadros, I. Voytyuk, C. Lacabanne, A. Benmamar-Badel, J. Bourel, A. Aubert, A. Sere, F. Chain, L. Schwendimann, B. Matrot, T. Bourgeois, S. Grégoire, J. G. Leblanc, A. De Moreno De Leblanc, P. Langella, G. R. Fernandes, L. Bretilon, C. Joffre, R. Uricaru, P. Thebault, P. Gressens, J. M. Chatel, S. Layé¹ and A. Nadjar**Nome rivista**

Neuropsychopharmacology

Anno

2021

Volume

46

Pubmed ID/DOI<https://doi.org/10.1038/s41386-020-00793-7>**Link**<https://www.nature.com/articles/s41386-020-00793-7>**Valutazione dell'articolo**

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Sia l'attivazione immunitaria materna (MIA) che la malnutrizione durante la gestazione sono oramai noti fattori di rischio per la comparsa di disturbi del neurosviluppo nella prole. In questo lavoro gli autori, utilizzando topi CD1, hanno studiato gli effetti di questi due fattori di rischio, ma soprattutto della loro interazione, sul comportamento della progenie sia nelle prime fasi della vita, che in età adulta. Inoltre, a livello molecolare, hanno indagato se ci fossero possibili alterazioni a livello microgliale, e nel cross-talk microglia-neurone. Gli autori hanno osservato che, a livello comportamentale, nelle prime fasi della vita della progenie prevale l'effetto della MIA, mentre in età adulta compare un effetto della dieta povera di acidi grassi polinsaturi (N.3-PUFAs). A livello molecolare, è stata osservata una variazione della composizione lipidica dell'ippocampo. Queste alterazioni correlano con una differente trascrittomica, in particolare di geni coinvolti nello sviluppo del sistema nervoso centrale (SNC). Inoltre, la presenza di entrambi i fattori di rischio peggiora gli effetti già noti della MIA sull'attivazione microgliale della progenie, e sulle variazioni del microbiota intestinale.

Opinione

Questo articolo è sicuramente interessante per il carattere innovativo degli studi che sono stati condotti, infatti, per la prima volta viene eseguita un'indagine approfondita degli effetti comportamentali ma soprattutto molecolari della MIA, di una dieta povera di PUFAs e della loro combinazione sulla prole adulta. Inoltre, sono state osservate correlazioni tra variazioni a livello del microbiota intestinale e alterazioni neurobiologiche. Lo studio che è stato eseguito a livello di trascrittomica ha fornito un elenco di numerosissimi geni la cui espressione è alterata dai due fattori di rischio considerati - molti dei quali riguardano sfere critiche per lo sviluppo di disturbi del neurosviluppo, come la plasticità sinaptica, l'oligogenesi e la mielizzazione - fornendo così numerosi spunti per ulteriori studi in materia.

A cura della Dr.ssa Giorgia Colombo

Università del Piemonte Orientale; Dipartimento di Scienze del Farmaco

Titolo articolo

Macrophages provide a transient muscle stem cell niche via NAMPT secretion

Autori

Dhanushika Ratnayake, Phong D. Nguyen, Fernando J. Rossello, Verena C. Wimmer, Jean L. Tan, Laura A. Galvis, Ziad Julier, Alasdair J. Wood, Thomas Boudier, Abdulsalam I. Isiaku, Silke Berger, Viola Oorschot, Carmen Sonntag, Kelly L. Rogers, Christophe Marcelle, Graham J. Lieschke, Mikaël M. Martino, Jeroen Bakkers & Peter D. Currie Gulbransen

Nome rivista

Nature

Anno

2021

Volume

Online ahead of print

Pubmed ID/DOI<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03199-7>**Link**<https://www.nature.com/articles/s41586-021-03199-7>**Valutazione dell'articolo**

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Questo articolo di Nature ha delineato il meccanismo attraverso cui i macrofagi residenti riescono, attraverso il rilascio della nicotinamide fosforibosiltransferasi extracellulare (eNAMPT), ad attivare le cellule staminali muscolari, rigenerando il muscolo in presenza di danno. Attraverso l'utilizzo di modelli di zebrafish, riportati solo in secondo luogo su modelli murini, hanno primariamente verificato una importante interazione dei macrofagi residenti con le cellule della nicchia staminale, in seguito a danno nello zebrafish. Tramite single-cell RNAseq, hanno individuato che questi macrofagi residenti, overesprimono *Mmp9* e *Nampt*, mentre le cellule staminali muscolari vanno incontro a una overespressione del recettore CCR5. Già in passato era stata proposta una possibile interazione tra CCR5 e NAMPT rilasciata, appunto eNAMPT. Per questo motivo, hanno effettuato il medesimo esperimento di danno muscolare su zebrafish, in animali knock-out per MMP9 e per CCR5. Dando eNAMPT ricombinante in assenza di CCR5, il danno muscolare non è in grado di ripararsi; al contrario invece di zebrafish mancanti di MMP9. Tutto ciò è stato in ultimo confermato in modelli murini di danno muscolare, dove dose crescenti di eNAMPT, somministrata localmente, è in grado di rigenerare in modo ottimale il tessuto muscolare, riducendo la fibrosi.

Opinione

Per chi studia il metabolismo del NAD e l'interessante proprietà di NAMPT come enzima intracellulare, in grado di essere rilasciato da cellule immunitarie e ad agire nell'ambiente extracellulare come citochina, questo Nature (primo nella storia sull'argomento) è sicuramente rivelatorio. Da anni si cerca di capire quale sia il recettore attraverso cui eNAMPT svolge la sua funzione e finora mai nessuno manoscritto aveva proposto un effetto della citochina sul tessuto muscolare, attraverso un recettore che solo in parte era stato considerato dalla comunità scientifica. L'utilizzo di zebrafish come modello di danno muscolare ha efficacemente comprovato questa possibile interazione.

A cura della Dr.ssa Beatrice Polini

Università di Pisa, Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica

Titolo articolo

Nanoparticle delivery of microRNA-146a regulates mechanotransduction in lung macrophages and mitigates injury during mechanical ventilation

Autori

Christopher M Bobba, Qinqin Fei, Vasudha Shukla, Hyunwook Lee, Pragi Patel, Rachel K Putman, Carleen Spitzer, MuChun Tsai, Mark D Wewers, Robert J Lee, John W Christman, Megan N Ballinger, Samir N Ghadiali, Joshua A Englert

Nome rivista

Nature Communications

Anno - Volume

2021 - 12

Pubmed ID/DOI

PMID: 33436554 PMCID: PMC7804938 DOI: 10.1038/s41467-020-20449-w

Link

<https://www.nature.com/articles/s41467-020-20449-w>

Valutazione dell'articolo

Da leggere

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

La sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) si verifica in pazienti con polmonite, sepsi, trauma o altri insulti polmonari, inclusa la COVID-19, ed è caratterizzata dalla perdita dell'integrità della barriera alveolare-capillare e dal conseguente sviluppo di edema polmonare. La terapia standard per l'ARDS è la ventilazione meccanica (MV), che può però esacerbare la disfunzione polmonare attraverso un fenomeno noto come danno polmonare indotto dal ventilatore (VILI). Questo ultimo comporta la distruzione dell'integrità della barriera alveolo-capillare, il rilascio di mediatori pro-infiammatori e l'alterazione dell'espressione di numerosi geni e RNA non codificanti, inclusi i microRNA (miRNA).

In questo studio, gli Autori identificano il miR-146a come un miRNA mecano-sensibile espresso nei macrofagi alveolari e ne valutano la potenziale abilità di mitigare il danno polmonare indotto da MV.

In particolare, Bobba e colleghi osservano che a seguito della MV si assiste ad un incremento dei livelli del miR-146a ma, sebbene questo miRNA dovrebbe contrastare i processi infiammatori, un suo aumento endogeno non è sufficiente per prevenire le lesioni polmonari. Pertanto, una significativa sovra-espressione dei livelli del miR-146a è stata indotta con l'utilizzo di una piattaforma costituita da nanoparticelle lipidiche caricate con il pre-miR-146a. In questo caso, gli Autori riportano che l'incremento esogeno dei livelli del miR-146a è stato in grado di prevenire il danno da MV, migliorando l'ossigenazione e contrastando il processo infiammatorio.

Complessivamente, questi dati indicano che l'aumento endogeno del miR-146a durante la MV può essere dovuto a una risposta compensatoria atta a limitare parzialmente la lesione e che il trattamento con le nanoparticelle caricate con il pre-miR-146a può essere una strategia efficace per mitigare il danno polmonare durante la ventilazione meccanica.

Opinione

Recentemente, i danni dovuti alla MV e la possibilità di contrastarne il risultante esacerbamento del processo infiammatorio, sono diventati oggetto di un crescente interesse.

In questo studio, gli Autori con l'impiego di metodiche complesse e innovative (sistemi in vitro umanizzati, modelli murini e campioni biologici di pazienti) hanno cercato di chiarire le dinamiche di espressione di miR-146a necessarie per ridurre il danno polmonare durante la MV. Inoltre, il presente lavoro affronta una delle principali problematiche connesse all'utilizzo dei miRNA in terapia: la scelta di un efficiente veicolo per il delivery.

Questo studio può sicuramente costituire un importante punto di partenza per cercare di superare le attuali problematiche connesse all'utilizzo dei miRNA in terapia.

A cura del Dott. Massimo Grilli

Università di Genova; Dipartimento di Farmacia

Titolo articolo

Asynchronous release sites align with NMDA receptors in mouse hippocampal synapses.

Autori

Li S, Raychaudhuri S, Lee SA, Brockmann MM, Wang J, Kusick G, Prater C, Syed S, Falahati H, Ramos R, Bartol TM, Hosy E, Watanabe S.

Nome rivista

Nat Commun.

Anno

2021

Volume

12(1):677

Pubmed ID/DOI

33514725/10.1038/s41467-021-21004-x

Link

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7846561/pdf/41467_2021_Article_21004.pdf

Valutazione dell'articolo

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Gli autori attraverso approcci innovativi di imaging, analisi dell'immagine e simulazione sono riusciti a dimostrare che la localizzazione dei recettori AMPA e NMDA segue una precisa mappatura a livello postsinaptico. Questa suddivisione rispecchia due eventi ben precisi nella liberazione del glutammato: il rilascio sincrono sembrerebbe trovare come allineamento spaziale i recettori AMPA mentre quello asincrono i recettori NMDA. Tutto questo è ulteriormente ottimizzato dalla presenza di precisi cluster recettoriali in grado di rispondere efficientemente allo stimolo. L'analisi di simulazione ha permesso agli autori anche di avanzare ipotesi sulla dinamica di desensitizzazione e sulla differenza della neurotrasmissione glutammatergica basale rispetto a quella stimolata.

Opinione

Un lavoro veramente interessante che sembra cercare di rispondere alla domanda: "è più importante la quantità di recettori o la loro localizzazione e armonizzazione?" Beh, la risposta se pur piuttosto scontata, qui trova dati su dati che implementano la letteratura sulle interazioni funzionali AMPA-NMDA. Gli autori riescono attraverso un concetto apparentemente "geografico" a far riflettere sull'azione del glutammato e su quelle dinamiche che regolano la risposta recettoriale.

A cura della Prof.ssa Monica Gomaraschi

Università degli Studi di Milano; Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari

Titolo articolo

Lysosomal lipoprotein processing in endothelial cells stimulates adipose tissue thermogenic adaptation

Autori

Alexander W. Fischer, Michelle Y. Jaekstein, Kristina Gottschling, Markus Heine, Frederike Sass, Nils Mangels, Christian Schlein, Anna Worthmann, Oliver T. Bruns, Yucheng Yuan, Hua Zhu, Ou Chen, Harald Ittrich, Stefan K. Nilsson, Patrik Stefanicka, Jozef Ukropec, Miroslav Balaz, Hua Dong, Wenfei Sun, Rudolf Reimer, Ludger Scheja, and Joerg Heeren.

Nome rivista

Cell Metabolism

Anno

2021

Volume

33

Pubmed DOI

doi.org/10.1016/j.cmet.2020.12.001

Link

<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.12.001>

Valutazione dell'articolo

Consigliato

Riassunto dei principali risultati descritti nel lavoro

Nel tessuto adiposo bruno, gli adipociti internalizzano grandi quantità di acidi grassi per la termogenesi in risposta ad una esposizione a basse temperature. Tali acidi grassi derivano dalle lipoproteine circolanti ricche in trigliceridi (TRL) che subiscono idrolisi ad opera della lipasi lipoproteica nel lume dei capillari. In questo studio, gli autori evidenziano il ruolo centrale dell'endotelio capillare nella risposta termogenica. Le cellule endoteliali captano per endocitosi mediata dal recettore CD36 le TRL, che vengono poi catabolizzate nel lisosoma; in particolare, i trigliceridi vengono idrolizzati dalla lipasi acida lisosomiale (LAL) e la delezione endoteliale di LAL causa un ridotto reclutamento di adipociti bruni con conseguente compromissione della termogenesi. Gli acidi grassi generati dall'azione di LAL subiscono beta ossidazione con produzione di specie reattive dell'ossigeno, le quali innescano la proliferazione delle cellule endoteliali e dei precursori adipocitari mediata da hypoxia-inducible factor-1a, supportando l'angiogenesi e l'espansione del tessuto adiposo.

Opinione

Nel deficit genetico di LAL si osserva una progressiva riduzione del tessuto adiposo con compromissione della termogenesi. Tuttavia, nell'adipocita l'idrolisi dei trigliceridi ad opera delle lipasi neutre citoplasmatiche è sufficiente per generare gli acidi grassi necessari, come evidenziato nel topo con delezione specifica di LAL negli adipociti. In questo studio, la delezione endoteliale di LAL chiarisce invece che gli acidi grassi generati nel lisosoma delle cellule endoteliali sono fondamentali per la fisiologia del tessuto adiposo supportandone l'espansione adattativa.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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

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

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

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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

**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

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